

Toxická psychóza a její klinický význam

Mgr. Ing. Irena Semančíková^{1,2}, MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{3,4}, prof. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.¹

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

⁴Klinika psychiatrie a lékařské psychologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Přehledový článek se zaměřuje na diagnostiku, klinický obraz a terapii toxických psychóz, jejichž prevalence zaznamenala v posledních dekádách významný nárůst vázaný na značné zvýšení výroby a spotřeby psychoaktivních látek. Jedná se o druh poruch duševních i poruch chování způsobených užíváním psychoaktivních látek, jejichž následkem vzniká sekundární psychóza. Diferenciální diagnostika se zaměřuje zejména na rozlišení příznaků toxické psychózy od schizofrenie, kde se zejména pozitivní symptomatologie může překrývat. Vzhledem k heterogenosti skupiny toxických psychóz se článek zaměřuje dále na rozlišení jednotlivých forem dle vyvolávající psychoaktivní substance včetně jejich terapie.

Klíčová slova: psychóza, substance, diagnostika, metamfetamin, kanabis.

Toxic psychosis and its clinical significance

The review article focuses on the diagnostics, clinical symptoms and therapy of "toxic psychoses", i.e., substance-induced psychotic disorders, the prevalence of which increased significantly in recent decades due to a considerable increase in the production and consumption of psychoactive substances. This is a type of mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances, resulting in secondary psychosis. Differential diagnostics focuses mainly on distinguishing the symptoms of toxic psychosis from schizophrenia, where especially positive symptomatology can overlap. Due to the heterogeneity of the group of toxic psychoses, the article further focuses on distinguishing individual forms according to the inducing psychoactive substance, including their therapy.

Key words: psychosis, substance, diagnostics, methamphetamine, cannabis.

Psychotická porucha způsobená užíváním psychoaktivních látek

Pojmem psychóza označujeme v psychiatrii syndrom, který se vyznačuje závažným narušením kontaktu s realitou. Charakteristické psychotické příznaky jsou poruchy vnímání (halucinace), myšlení (bludy, formální poruchy myšlení), emotivity a chování (1). Psychózy dělíme na primární, kdy jde o vlastní duševní poruchy, a sekundární neboli symptomatické psychózy, kdy vzniká psychotická fenome-

nologie v rámci jiného onemocnění, např. organického poškození mozku, a na rozdíl od primárních psychóz je u nich detekovatelná odlišná etiologie.

Např. můžeme uvést pacienta, který byl přivezen do psychiatrické nemocnice rychlou záchrannou službou, kterou si volal pro intenzivní úzkost a pocity ohrožení. Pacient se silným abúzem alkoholu (po 4 roky alespoň 6 piv denně), po zátěži v práci začal pociťovat silné ohrožení, viděl na internetu výhrůžky, u nichž byl přesvědčen, že byly míněny přímo

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 and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(2):62-70

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.011>

Článek přijat redakcí: 22. 1. 2024

Článek přijat k tisku: 7. 2. 2024

prof. Mgr. Ondřej Bezdíček, Ph.D.

ondrej.bezdicek@lf1.cuni.cz

pro něj (porucha myšlení), byl přesvědčený, že mu chce někdo uškodit (porucha myšlení), měl velký strach o svůj život, byl nadměrně úzkostný (poruchy emotivity), na nebi viděl lebký (poruchy vnímání), několik dnů téměř nespál (dysomnie), nejedl, protože se bál otráveného jídla (anorexie v důsledku poruchy myšlení). Kvůli pocitům ohrožení začal v práci urážet ostatní, choval se agresivně (poruchy chování). Po hospitalizaci pacienta a nastavení farmakoterapie a psychoterapie po týdnu psychotické příznaky ustoupily, pacient byl plně v kontaktu s realitou. Pacient byl motivován k léčbě závislosti na alkoholu a za další týden započal specializovanou léčbu závislosti.

„Způsobená užíváním psychoaktivních látek“ znamená, že porucha vznikla v důsledku užívání jedné nebo více psychoaktivních látek, přičemž psychoaktivní látka označuje jakoukoliv látku vyvolávající syndrom závislosti. Je nutné mít na paměti, že riziko vzniku toxické psychózy není nutně závislé na návykovém potenciálu (= schopnost látky způsobit závislost) jednotlivých drog (2). Tato skupina diagnóz je v psychiatrické diagnostice jednou z mála poruch s jasnou etiologií a potenciální možností detekce biomarkeru v moči či krvi.

Prevalence toxických psychóz za poslední desetiletí rapidně roste ve světě i v ČR (3). Představuje závažnou komplikaci zejména u dospívajících a mladých dospělých pacientů, protože jejich mozek je ještě ve vulnerabilním období maturace některých center. Prevalence

toxické psychózy se pohybuje mezi 7 a 25 % pacientů s první epizodou psychotické poruchy (4).

Dle klasifikace MKN-10 se u poruch způsobených užíváním psychoaktivních látek stanovuje diagnóza s označením „Porucha duševní a porucha chování způsobená užíváním...“ s doplněním konkrétní psychoaktivní látky (alkoholu F10.-, opioidů F11.-, kanabinoidů F12.-, sedativ nebo hypnotik F13.-, kokainu F14.-, jiných stimulantů F15.-, halucinogenů F16.-, tabáku F17.-, organických rozpouštědel F18.- a kombinace více psychoaktivních látek F19.-). Za desetinou tečkou, tj. na čtvrtém místě se kóduje typ poruchy (psychotická porucha F1X.5, psychotická porucha reziduální a s pozdním nástupem F1X.7). Diagnóza označující typ psychoaktivní látky má být užitá dle převládající substance, která toxickou psychózu způsobila. Kategorie F19.- pro kombinaci více psychoaktivních látek by měla být užitá, pouze pokud nemůžeme hlavní substanci určit.

Pro Poruchu duševní a poruchy chování způsobené užíváním psychoaktivních látek se vžil pojem „toxická psychóza“. Jde o pojem, který klasifikace MKN-10 ani DSM-5-TR nezná, nicméně stal se běžnou součástí klinického jazyka.

11. revize Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-11 obohacuje širší psychoaktivních látek vyvolávajících psychotickou poruchu např. o syntetické kanabinoidy (např. hexahydrokanabinol neboli HHC) nebo disociační drogy, včetně ketaminu nebo fencyklidinu (neboli PCP) (5).

Diagnostická kritéria MKN-10 obsahují stereotypní klinický popis stavů bez specifikace pro jednotlivé psychoaktivní látky. U diagnózy F1x.5 Psychotická porucha jsou to psychotické příznaky, které se vyskytnou v průběhu užívání substance nebo po jeho skončení, přitom nejde o samotnou akutní intoxikaci nebo součást odvykacího stavu. Rychlost nástupu bývá závislá na konkrétní psychoaktivní látce. Typické jsou auditivní halucinace, paranoidní a perzekuční bludná produkce a vystupňované emoce. Trvání příznaků musí být delší než 48 hodin a nesmí být delší než 6 měsíců. Kratší trvání psychotické produkce může být komplikací intoxikace, které odeznívá spolu s vyvolávající látkou. Delší trvání psychotických příznaků jak 6 měsíců při úplné a trvalé abstinenci je spíše důkazem pro existenci primární psychotické poruchy. Vědomí bývá při toxické psychóze typicky jasné (6). Jasnost vědomí je příznak pomáhající k odlišení mezi deliriem a psychotickou poruchou, kdy v případě psychotické poruchy může být vědomí maximálně zastřeno, nikoliv zmatené. Protože je u deliria rovněž závažná porucha pozornosti, paměti a myšlení je více desorganizované, dochází u deliria spíše k bludným ideacím, nikoliv k formované systematizované a stabilní bludné produkci jako u primárních psychóz.

Na rozdíl od MKN-10 umožňuje DSM-5-TR v rámci diagnostického kódování rozlišovat psychotickou poruchu s nástupem během intoxikace/po odnětí psychoaktivní látky, dále

Tab. 1. Diagnostická kritéria toxické psychózy F1x.5 dle MKN-10 a DSM-5-TR (7, 8)

MKN-10	DSM-5-TR
Začátek psychotických fenoménů během požití psychoaktivních látek nebo po něm. Nelze je však vysvětlit pouze akutní intoxikací a nejsou součástí odvykacího stavu.	Na základě anamnézy, tělesného vyšetření nebo laboratorních testů lze prokázat, že platí (1) i (2): 1. Halucinace či bludy se objevily během intoxikace látkou, během jejího vysazení nebo brzy poté, po expozici lékům nebo jejich vysazení nebo brzy poté. 2. Látka či lék, kterých se to týká, mohou vyvolat halucinace nebo bludy.
Porucha je charakterizována halucinacemi (typicky sluchovými), ale často ve více než jen v jedné senzorické modalitě), percepčním zkreslením, bludy (často paranoidní nebo perzekuční povahy), psychomotorickými poruchami (vzrušením nebo stuporem) a abnormálním afektem, který se může objevit v rozsahu od intenzivního strachu až k extázi.	Přítomnost jednoho nebo více z následujících symptomů: 1. bludy 2. halucinace
Vědomí je obvykle jasné, ale určitý stupeň jeho zastření může být přítomen, nikoliv však těžký stav zmatenosti.	Poruchu nelze lépe vysvětlit psychotickou poruchou, která není vyvolána látkou nebo léky. Důkazy o nezávislosti takové psychotické poruchy může zahrnovat následující: Příznaky předcházely počátku užívání látky či léku, příznaky trvaly značnou část období (např. okolo 1 měsíce) po skončení akutního odvykacího stavu nebo vážné intoxikace nebo je zde jiný důkaz o nezávislé psychotické poruše, která není vyvolána léky či látkami (např. anamnéza rekurentních epizod, které s užíváním látek nebo léků nesouvisí).
	Porucha se neprojevuje výhradně během deliria.
	Porucha způsobuje klinicky významnou tíseň nebo funkční narušení v oblasti sociální či pracovní nebo v jiných důležitých oblastech.

s přítomností mírné/střední/těžké poruchy užívání psychoaktivních látek (7).

Klasifikační manuál MKN-10 v rámci toxických psychóz uvádí ještě diagnózu F1x.7 Psychotická porucha reziduální nebo s pozdním nástupem. Jedná se o poruchu, u které psychotické symptomy přetrvávají déle, než můžeme očekávat přímý účinek ve vztahu k užití psychoaktivní látky či vznikají s odstupem 2–6 týdnů od užití psychoaktivní látky (8).

Tabulka 1 uvádí jednotlivá diagnostická kritéria toxické psychózy F1x.5 dle diagnostických manuálů MKN-10 a DSM-5-TR.

Vývoj počtu pacientů s toxickou psychózou

Počty pacientů v České republice s diagnostikovanými toxickými psychózami jsou ve srovnání s pacienty s diagnózami schizofrenního okruhu nízké: 1 889 versus 46 425 pacientů v ambulantní péči, 716 versus 8 691 pacientů v hospitalizaci (údaje z roku 2020 srovnávající počty pacientů s diagnózami toxických psychóz a počty pacientů s diagnózami F20–F29, tj. schizofrenie, poruchy schizotypální a poruchy s bludy), zároveň jejich počet neustále narůstá (3), dále jsou toxické psychózy nejspíše poddiagnostikovány, takže oficiální počty odrážejí jen „vrchol ledovce“.

Počet hospitalizovaných pacientů v České republice s diagnostikovanou toxickou psychózou se od roku 2010 do roku 2020 postupně významně zvyšoval (v přímém srovnání let 2010 a 2020 počet narostl o 88 % u konopí, o 36 % u stimulancií, o 90 % u polymorfního užívání více drog). V psychiatrických ambulancích byl v České republice v přímém srovnání let 2010 a 2020 nárůst o 76 % u toxické psychózy způsobené více drogami, o 65 % u kanabisových toxických psychóz a o 42 % u psychóz vyvolaných stimulancií. Jedinou výjimkou je počet hospitalizovaných pacientů s alkoholovou toxickou psychózou, který postupně klesá. V přímém srovnání let 2011 a 2020 klesl o 39 % u hospitalizací, počet ambulantně léčených pacientů s alkoholovou toxickou psychózou klesl v přímém srovnání let 2010 a 2020 o 36 %. Podobné trendy ve vývoji toxických psychóz naznačují i světové studie (3).

Diagnostika a klinický obraz

Klinický obraz

Toxické psychózy s vyšší prevalencí jsou předmětem četných studií se zaměřením na

konkrétní toxickou psychózu způsobenou danou psychoaktivní látkou. Níže uvádíme informace se zaměřením na klinický obraz a psychodiagnostiku.

Alkohol

Alkoholová toxická psychóza se ukazuje jako vzácná komplikace užívání alkoholu. Celoživotní prevalence alkoholové toxické psychózy u pacientů závislých na alkoholu byla celosvětově potvrzena ve výši 0,41 % (9).

Po nespecifických prodromech (úzkost, nespavost, dysforie, bolest hlavy) se objevují sluchové iluze a halucinace. Pacient vnímá indiferentní zvuky jako slova, posléze se objevují hlasy více lidí, většinou pacientových známých, kteří se mezi sebou hádají. Často je to pacient, o kterého se vede pře. Jedna skupina se ho zastává a druhá ho osočuje (antagonistické halucinace). Halucinace mohou být i zrakové, rovněž nepříjemné, někdy strašidelné (2, 10). Při deliriu tremens (třaslavé, třesoucí se delirium) rovněž dochází k objevení vizuálních halucinací (typicky spíše lezoucího drobného hmyzu (mikrozoopsie) než mediálně tradovaných „bílých myšek“), ale i taktilních a sluchových halucinací, dalšími projevy jsou třes, pocení, hypertenze, tachykardie, nevolnosti s nauzeou, nespavost a kvalitativní porucha vědomí následkem odvykacího stavu. Častými komorbidními příznaky jsou deprese, úzkost a zvýšená míra suicidality (11). Oproti pacientům se závislostí na alkoholu bez dalších komplikací mají pacienti s alkoholovou toxickou psychózou závažnější kognitivní pokles (měřeno Mini-Mental State Examination – MMSE) (10). Při abstinenci příznaky obvykle během týdne vymizí a prognóza bývá příznivá (12).

Typické bludy alkoholiků jsou emulatoří – žárlivecké a paranoidní. Diagnostiku může navíc komplikovat skutečnost, že nevěra partnera je relativně častá, což někdy mate začínající psychiatry, kteří toto nerozpoznávají jako blud. V tomto případě však blud dělá bludem skutečnost, že nemocný dospěl k závěru nevěry inkoherenčními myšlenkovými prostředky („V tramvaji na mě mrkali, což je známka, že je mi nevěrná.“). Konfrontace s touto realitou pro pacienta často znamená zvýraznění paranoidity (obava, že bude zlikvidován manželčiným milencem). Vlivem bludné produkce stoupá tenze a úzkost pacienta, často následována agresivním chováním (2). Protože bludy alkoholiků mohou přetr-

vávat i dlouhou dobu po abstinenci, jsou někdy tito pacienti mylně uzavíráni v rámci diagnózy F22 Porucha s bludy nikoliv jako F10.5 resp. F10.7.

Kanabinoidy

Užívání konopí zvyšuje riziko vzniku psychotických příznaků o 40 % (oproti populaci, která konopí neužívá) (13). Celoživotní prevalence kanabisové toxické psychózy u uživatelů konopí se uvádí 0,5 % (14). MKN-10 na rozdíl od DSM-5 neuvádí oficiální popis ani dg. kód pro psychózu vyvolanou THC. Nová klasifikace v MKN-11 ho již uvádí a rozšiřuje i o syntetické kanabinoidy, kterým je např. u nás ve výdejových automatech donedávna volně dostupný a od 1. 3. legislativně zakázaný hexahydrokanabinol neboli HHC.

Symptomatologie kanabisové toxické psychózy zahrnuje celou šíři pozitivních i negativních příznaků. Z pozitivních je to zvýšená paranoidita, paranoidní a velikašské bludy, dezorganizace, fragmentace myšlení, poruchy senzorického i tělesného vnímání, pocity de-realizace a depersonalizace. Z negativních je to oploštělá emotivita, psychomotorická retardace, malá spontaneita, apatie, amotivace, sociální stažení, hypobolie a narušené kognitivní funkce zejména v oblasti paměti, pozornosti a exekutivních funkcí (12).

U pacientů s kanabisovou toxickou psychózou se objevuje spojitost s určitými rysy premorbidní osobnosti. Uvádí se, že 27–80 % pacientů s kanabisovou toxickou psychózou mělo premorbidně disociální osobnostní rysy a 24 % mělo rysy hraniční poruchy osobnosti (15, 16, 17). Kanabinoidy jsou velmi lipofilní látky, které dobře pronikají do CNS a ukládají se do tukové tkáně. U chronických uživatelů se tak jejich poločas vylučování prodlužuje na 5–13 dní ve srovnání s 1,3 dnem u občasných kuřáků (18). Pro dlouhý poločas vylučování a působení trvá i při abstinenci akutní kanabisová psychóza déle, než je tomu u jiných látkami způsobených psychóz. Apaticko-abulický syndrom při chronickém užívání THC může vést k záměně s negativními příznaky schizofrenie.

Kokain a jiná stimulancia

Výskyt toxické psychózy vyvolané kokainem mezi uživateli závislými na kokainu se uvádí 11,5 % (19). Ukazuje se, že vzplanutí toxické psychózy u uživatelů kokainu je spojeno s nižším věkem nástupu užívání látky a delší dobou užívá-

ní (20). Popisována bývá paranoidně-perzekuční bludná produkce a vizuální halucinace, které po vysazení drogy rychle mizí (21).

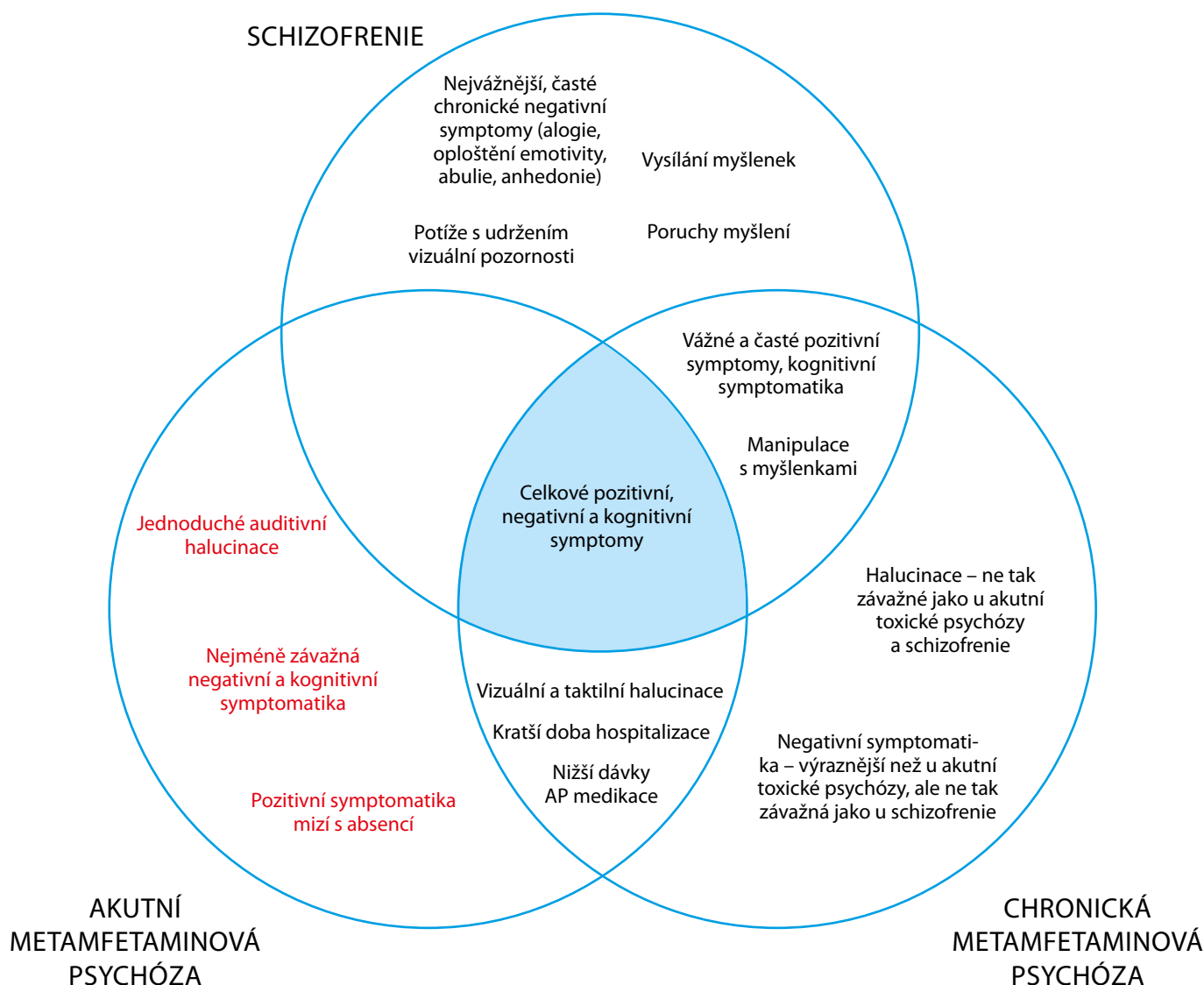
Toxická psychóza vyvolaná jinými stimulanty, zejména metamfetaminem, má mezi toxickými psychózami velké zastoupení. Typickou vyvolávající drogou toxické psychózy je v české klinické praxi pervitin. Metamfetaminová toxická psychóza (MTP) se vyskytuje u 15–60 % uživatelů metamfetaminu (22, 23). Ukazuje se, že u uživatelů metamfetaminu existují určité rizikové faktory pro vzplanutí toxické psychózy. Uvádí se vyšší frekvence a vyšší dávky užívání metamfetaminu, větší závažnost závislosti, nižší věk nástupu užívání drog, více symptomů úzkosti, silnější bažení, genetická predispozice, rodinná anamnéza psychotických onemocnění a traumatických zkušeností (22, 24).

Pro toxickou psychózu vyvolanou stimulanty je typická převaha pozitivní symptomatiky – 77 % pacientů mělo perzekuční bludy, 54–72 % sluchové halucinace, 58–95 % bizarní bludy, 38–59 % zrakové halucinace, 53 % čtení myšlenek, 33 % vkládání myšlenek (25, 26, 27, 28, 29). Dominující úzkost s masivní paranoiditou, pocity pronásledování, ohrožení života s potřebou aktivních obranných opatření je doprovázena často agresivitou vůči okolí, při opakování pak vede k sociální izolaci jedince (2). Hostilita, dezorganizace a deprese byly také přítomny ve velké části případů (27). Rovněž negativní symptomy byly potvrzeny, a to u 21–26 % toxických psychóz vyvolaných stimulanty (25, 26).

Některá literatura rozlišuje MTP na akutní a chronickou formu (detail viz Obr. 1). Akutní MTP je obvykle krátká se symptomy, které ustanou krátce

po vysazení látky. Zároveň až 64 % uživatelů metamfetaminu s anamnézou MTP pociťovalo přetrvávající psychotické symptomy déle než 10 dní po vysazení drogy (30). Navíc až 30 % pacientů s MTP může mít příznaky, které přetrvávají až 6 měsíců po abstinenci nebo mohou vést k chronickému psychotickému syndromu, který je odolný vůči spontánnímu uzdravení a trvá déle než 6 měsíců (chronická MTP) (31). Zatímco akutní formu MTP lze vysvětlit nadbytkem výdeje dopaminu, po čemž následuje jeho nedostatek s psychomotorickým útlumem a poklesem nálady, chronická forma je pravděpodobně způsobena dlouhodobou změnou citlivosti receptorů při opakovaném užívání metamfetaminu. Amfetaminem vyvolané psychózy mají podobný průběh jako MTP. Pro finanční náročnost je abúzus kokainu, jakož i jím vyvolaná psychóza, častější u majetnějších osob.

Obr. 1. Vennův diagram symptomatiky akutní MTP, chronické MTP a schizofrenie (28, 56)



Pozn.: MTP = metamfetaminová toxická psychóza, AP = antipsychotika

Halucinogeny

Toxické psychózy způsobené halucinogeny zaznamenávají v posledních letech mnoho pozornosti a nových informací. Ukazuje se, že nemáme dostatek důkazů o tom, že by halucinogeny způsobovaly skutečný syndrom psychózy. Ve skutečnosti se jedná spíše o změněný stav vědomí v rámci intoxikace. Obdobně ketamin nezpůsobuje pravou psychózu, ale disociaci. Ketamin je disociativní anestetikum, které vede k přechodnému odpojení senzorických vjemů od vědomí inhibicí talamokortikálního systému a stimulací limbického systému. To má za následek navození tzv. změněného stavu (ale nikoliv ztráty) vědomí. Disociace se fenomenologicky projeví jako přechodné (desítky minut) odpojení od okolí či od vlastního těla. Běžnou percepci pak nahrazují vize nebo vjemy beztlíže, rozpustění ega, splynutí s vesmírem, galaktické nekonečnosti či změny vnímání času. Některé halucinogeny a ketamin mají synaptoplastické (mohutnění synaptických výběžků neuronů) působení, kterým se vysvětluje jejich účinek v kontrolovaném užívání při experimentální léčbě deprese a posttraumatické stresové poruchy.

Informace týkající se halucinogenů i ketaminu jsou velmi komplexní a překračují rámec tohoto článku, pro zájemce uvádíme odkazy na zajímavé přehledy (21, 32, 33).

Duální diagnózy

Duální diagnózou typicky označujeme přítomnost dvou diagnóz u jednoho pacienta, přičemž v psychiatrii takto nejčastěji označujeme souběh poruchy vyvolané užíváním psychoaktivních látek a další psychiatrické diagnózy. V praxi bývá nejčastější další psychiatrickou diagnózou kombinovanou se závislostí schizofrenie, bipolární porucha, posttraumatická stresová porucha a emočně nestabilní porucha osobnosti.

Údaje o závažných psychiatrických komplikacích přímo u toxických psychóz nejsou k dispozici, nicméně můžeme na ně usuzovat z komplikací vyskytujících se u pacientů se syndromem závislosti, kde častým komorbidním onemocněním bývají afektivní poruchy, zejména depresivní epizody (v 16–32,3 % případů), dále úzkostné poruchy (7–24,3 %) a poruchy osobnosti (20,5 %) (34, 35, 36).

Schizofrenie a užívání psychoaktivních látek

Často se s nadužíváním psychoaktivních látek setkáváme u pacientů se schizofrenií, což vzhledem k překryvu symptomatiky toxické psychózy a schizofrenie komplikuje diferenciální diagnostiku. U pacientů se schizofrenií může tendence k návykovému chování představovat primární symptom nemoci, a to nezávisle na ostatní symptomatologii (37). Jiná vysvětlení spočívají v tom, že pacienti se schizofrenií užívají psychoaktivní látky ke snížení nepříjemné symptomatiky. Další hypotéza naznačuje, že lidé se schizofrenií mohou mít zvýšené riziko nadužívání psychoaktivních látek v důsledku poklesu či poškození v oblasti vzdělání, kognitivních funkcí a sociální oblasti (38). V případě duální diagnózy je pro klinika důležité zjistit, zda užívání látky způsobující psychózu 1) předcházelo rozvoji schizofrenie, 2) bylo s ní souběžné nebo se 3) objevilo až po jejím rozvoji. V prvním případě je taktéž důležité zjistit, zda šlo o jednorázové užití, nebo o dlouholetý abúzus. V případě jednorázového užití psychoaktivní látky a trvání následné psychotické produkce déle než měsíc (MKN-10) či 6 měsíců (DSM-5-TR) se předpokládá, že psychoaktivní látka byla spouštěčem schizofrenie, která by se pravděpodobně u pacienta objevila stejně, ale jen později. V případě dlouholetého abúzu spíše uvažujeme o toxické psychóze. Při souběžném i následném výskytu pátráme po motivaci k užívání látky, která může poukázat na existenci nežádoucích účinků a snahu o samoléčbu. V případě THC či sedativ se může jednat o laické řešení nespavosti či úzkosti, u užití stimulantů pak řešení negativních příznaků či sedace.

Toxická psychóza a konverze do schizofrenie

Klinická praxe ukazuje, že pacienti s toxickou psychózou často během léčby a rekonvalescence neabstínují. To vede k protrahovaným psychotickým příznakům a dále komplikuje přesnou diagnostiku.

Bohužel se potvrzuje, že přibližně u 9–46 % osob s toxickou psychózou se změní diagnóza z toxické psychózy na schizofrenii, a to s různým rizikem progresu v závislosti na typu látky (39–43). U pacientů s kanabisovou toxickou psychózou je to nejvíce, a to 25 až 46 % (43–46) u pacientů s toxickou psychózou vyvolanou halucinogeny 14 až 43 % (43), u pacientů s am-

fetaminovou toxickou psychózou 14 až 34 % (43) u alkoholové toxické psychózy pouze 10 % (43). K většině konverzí dochází během prvních 3 let po první epizodě (44).

Příznaky, které po proběhlé toxické psychóze implikují rozvoj primární psychotické poruchy, bývají přítomnost psychiatrické komorbidity, delší doba onemocnění a následné léčby (7), větší závažnost a frekvence poruch myšlení, bludů, sluchových halucinací (31), porucha osobnosti, porucha příjmu potravy (42) a nižší věk (42, 44).

Můžeme tedy shrnout, že existuje skupina pacientů s duálními diagnózami, která zahrnuje jak pacienty se schizofrenií, kteří při tomto onemocnění užívají psychoaktivní látky, tak pacienty, u nichž se v důsledku užívání psychoaktivních látek vyvinula toxická psychóza, která trvá déle než 6 měsíců a byla později překlasifikována na schizofrenii. Data ze Švédského národního registru ukazují, že riziko psychotické poruchy v rodině, nikoliv závislost, predikuje progresi toxické psychózy do schizofrenie. Schizofrenie, která následuje toxickou psychózu, je pravděpodobně drogou-precipitovaná porucha u vysoce vulnerabilních jedinců, nikoliv syndrom predominantně způsobený expozicí drogy (46).

Suicidia

Přítomnost onemocnění toxickou psychózou s sebou nese zvýšené riziko dalších psychiatrických poruch. Podle údajů Americké psychiatrické asociace přibližně 60–80 % pacientů s psychózou zažije sebevražedné myšlenky, 20–40 % pacientů s psychózou provede sebevražedný pokus a 10–15 % suicidium dokoná (47). U onemocnění schizofrenií se údaje různí, nicméně můžeme uvést, že schizofrenie představuje celoživotní riziko sebevražedného jednání přibližně 4,9–6,8 % (48, 49). Rovněž mezi uživateli psychoaktivních látek patří sebepoškození a sebevražedné jednání mezi závažné komplikace (přibližně 2,6–9,2 % uživatelů) (50).

Terapie

U toxické psychózy je známá etiologie, a tak se nabízí logicky kauzální léčba, která spočívá v abstinenci od látky, která způsobila psychózu. Protože jde však o látku s návykovým potenciálem, abstinence není jednoduchá a nelze ji provádět ambulantně. Navíc u pacienta s psychózou nelze zajistit spolupráci a adekvátní motivaci. Proto se nejdříve léčí psychotická pro-

Inzerce

dukce během hospitalizace, na kterou navazuje adiktologická léčba. Léčba psychózy je symptomatická, to znamená v případě halucinací, bludů a neklidu podáme antipsychotikum 2. generace například olanzapin 10–20 mg, v případě úzkosti či nespavosti potentní benzodiazepiny (BZD) jako clonazepam. BZD se preferují u intoxikace stimulancii a odvykacího stavu po BZD či alkoholu. Někdy je potřeba přechodná izolace pacienta případně i fyzické omezení. Toxická psychóza často rychle odeznívá a není potřeba dlouhodobá léčba potentními antipsychotiky. Po vymizení pozitivní symptomatiky se někdy objevují příznaky deprese a efektivní může být léčba antidepressivy např. fluoxetinem či bupropionem, v případě nespavosti mirtazapinem nebo trazodonem. Dále je v akutní fázi doporučováno omezení stimulace (pološero, ticho) a podpůrná terapie např. vasocardin 25–50 mg při tachykardii (51, 52). Po zalezení akutní fáze by měla následovat adiktologická léčba.

Rovněž je navrhována psychosociální terapie využívající prvky kognitivně-behaviorální terapie, a to v rámci individuálních i skupinových sezení. Tento druh léčby sleduje zejména facilitaci abstinence a využívá principů léčby závislosti na psychoaktivních látkách. Prospěšné může být také navštěvování skupin anonymních uživatelů drog. Kognitivně-behaviorální terapie může pro pacienty s toxickou psychózou sloužit také k získání schopností pracovat s vlastními psychotickými příznaky a zlepšení praktické funkčnosti v životě (51). Výše uvedený postup je ideální, když je pacient spolupracující a motivován. Klinická praxe se v terapii může částečně lišit v závislosti na psychiatrické nemocnici. Nicméně ve skutečnosti pacienti často odchází po zvládnutí akutní psychózy domů, mnohdy na negativní reverz. Nemají zájem na další adiktologické léčbě, která by byla logickým řešením jejich stavu. Pokud pacienti nezačnou abstinovat, dále pokračují v užívání psychoaktivní látky a celý cyklus se několikrát opakuje, resp. přetrvávají psychotické příznaky při trvajícím abúzu. Pokud neskončí jejich život tragicky, tak po určité době začnou někteří pacienti abstinovat a psychotické příznaky vymizí. Jsou však pacienti, kdy ani s abstinencí nedojde k vymizení psychotické produkce a pacienti jsou léčeni stejně jako pacienti se schizofrenií včetně možnosti léčby klopazinem (52) či elektrokonvulzivní léčby (53) a v závislosti

na tom, zda přetrvávají pozitivní či negativní příznaky (54).

Diferenciální diagnostika

Symptomatologie toxické psychózy a schizofrenie je velmi podobná, zejména v oblasti pozitivních psychotických příznaků.

Pro toxickou psychózu oproti schizofrenii svědčí zejména existence důkazu o požití psychoaktivní látky (anamnéza, fyzikální vyšetření, močové testy), přičemž psychotické příznaky nastoupily během nebo krátce po požití substance.

Primární psychózy versus metamfetaminová toxická psychóza

Existuje mnoho důkazů, že pozitivní symptomatika toxické psychózy vyvolané stimulanty je kvalitativně i kvantitativně srovnatelná s pozitivními symptomy schizofrenie (31, 53, 55).

Přímé srovnání příznaků u MTP a schizofrenie ukazuje výrazně častější výskyt vysílání myšlenek u schizofrenie (42 %) než u MTP (24 %) (56), dále dezorganizace, manýrismus, oploštělá emotivita, emoční stažení a motorická retardace jsou častější u schizofrenie než u MTP (57). Jednoduché sluchové halucinace jsou významně častější u MTP (49–76 %) než u schizofrenie (20–62 %), stejně tak zrakové halucinace (30 % u MTP, 11 % u schizofrenie), somatické a hmatové halucinace (21 % u MTP, 4 % u schizofrenie) jsou vyšší u MTP než u schizofrenie (56, 57). Obrázek 1 popisuje přehledně symptomy společné a odlišující pro schizofrenii a akutní i chronickou formu MTP.

Nejlepším diagnostickým ukazatelem mezi MTP a schizofrenií je mimo průkazu látky v moči u MTP dále dynamika odeznívání pozitivních příznaků. V chráněném prostředí abstinence dochází k rychlé normalizaci stavu a většina příznaků odeznívá do 1 měsíce u MTP, zatímco u schizofrenie se příznaky zlepšují pomaleji a po 1 měsíci přetrvávají stále rezidua pozitivní symptomatiky, ale i negativní příznaky např. emoční oploštění, sociální stažení, apatie, alogie a anhedonie. Trvání příznaků do 1 měsíce dobře rozlišuje mezi MTP a schizofrenií, ale selhává u F23.2 akutní schizofreniformní poruchy. Nejlepším diskriminátorem mezi F23.2 a MTP je anamnéza či průkaz látky v moči.

Pokud příznaky přetrvávají i po 6 měsících sledování, může se jednat o situaci, kdy pacient pokračuje v užívání psychoaktivní látky. V přípa-

dě abstinence a objevení se příznaků psychózy po 2–6 týdnech mluví MKN-10 o F1X.7 psychotické poruše s pozdním začátkem. Pokud pacient abstinguje a příznaky trvají déle jak 6 měsíců, jedná se spíše o primární psychotickou poruchu.

Diferenciální diagnostiku komplikuje fakt, že pozitivní symptomy MTP zůstávají někdy podobné i po 6 měsících sledování (58). Přitom mezinárodní klasifikační manuály stanoví, že každá psychóza trvající déle než 6 měsíců by měla být diagnostikována jako primární psychotická porucha. Nicméně je navrhováno léčit chronickou formu toxické psychózy jako syndrom odlišný od schizofrenie (31). Malá studie z Japonska popisuje kratší dobu hospitalizace (průměr 282 dní vs. 510 dní) u vězněných pacientů s chronickou metamfetaminovou psychózou ve srovnání s pacienty se schizofrenií za použití nižších chlorpromazinových ekvivalentů antipsychotik při propuštění (medián 467 vs. 1 000) (59). V klinické praxi se ukazují rozdíly zejména v emotivitě a sociální kognici pacientů s chronickou MTP versus se schizofrenií. Odlišení těchto onemocnění je důležité zejména pro následnou psychotherapeutickou léčbu.

Primární psychóza versus alkoholová toxická psychóza

Přímé porovnání ukazuje, že pacienti s alkoholovou toxickou psychózou mají oproti pacientům se schizofrenií méně závažné psychotické příznaky, méně negativních symptomů, zotavení je rychlejší, méně výrazné jsou emoční oploštělost, paranoidita a dezorganizace (60). Typické jsou pro alkoholovou toxickou psychózu navíc pozdější nástup psychózy a nižší úroveň vzdělání oproti pacientům se schizofrenií (11). Nejlepším diskriminátorem ve srovnání se schizofrenií je letitý abúzus alkoholu s četnými ebrietami. I k vyšetření či hospitalizaci přichází pacient často v ebrietě, kterou lze prokázat dechovou zkouškou či stanovením glukuronidu v moči. Výše uvedené platí rovněž pro odlišení mezi bludy způsobené alkoholem a F22 Poruchou s bludy.

Primární psychóza versus kanabisová toxická psychóza

Konopí může vyvolat přechodné pozitivní, negativní a kognitivní symptomy podobné schizofrenii (13). Nicméně u schizofrenie se ukazuje vyšší frekvence sluchových halucinací,

závažnější dezorganizace a závažnější negativní symptomatika (61). Naopak výraznější ve skupině kanabisové toxické psychózy ve srovnání se skupinou pacientů se schizofrenií se prokazují zrakové halucinace, velikášský blud, náboženské bludy, derealizace/depersonalizace, expanzivní nálada (15, 16), závažnější příznaky somatizace, obsedantně-kompulzivní příznaky, symptomy depresivní a úzkostné (62). Nejlepším diskriminátorem je užívání THC či syntetických kanabinoidů a průkaz v moči.

Primární psychózy versus toxická psychóza způsobená více psychoaktivními látkami

Ukazuje se, že skupina primárních psychóz vykazuje vyšší míru pozitivních a negativních symptomů, dezorganizace a má menší náhled na onemocnění. Naopak skupina toxických psychóz vykazuje vyšší míru odlišných zdravotních a sociálních charakteristik: závislosti na alkoholu, drogové závislosti, bezdomovectví, přijetí do vězení, hostility, historie traumat a zrakové halucinace (17, 23, 34, 63).

Akutní intoxikace nebo odvykací stav versus toxická psychóza

Intoxikace stimulanty, kanabinoidy, opioidy, halucinogeny, nebo odvykací stav od alkoholu nebo sedativ může zahrnovat narušení vnímání. Pokud pacient zůstává v kontaktu s realitou, tj. vnímá, že změny percepce jsou způsobeny psychoaktivní látkou, iluzím či halucinacím nevěří či nejedná v jejich souladu, pak diagnostikujeme prostou intoxikaci či odvykací stav. Pokud se psychotické příznaky vyskytují pouze v průběhu deliria, toxickou psychózu rovněž nekódujeme (3). Akutní intoxikace vrcholí s maximem látky v krvi, resp. mozku a odeznívá v závislosti na biologickém poločase užití látky, při intoxikaci je pozitivní krevní i močový test. Obvykle do několika hodin stav odezní. Prostá intoxikace může někdy přejít v toxickou psychózu, kdy psychóza trvá déle jak 48 hodin, ale do 1 měsíce většinou odezní. Odvykací stav vrcholí několik dní od prokázané abstinence od návykové látky a látka

není detekována ani v krvi ani v moči. Odvykací stav může být komplikován deliriem, kdy jsou přítomny závažné kvalitativní poruchy vědomí nebo epileptický záchvat či obojí.

Kognitivní deficit

Vzhledem k tomu, že u psychóz často sledujeme kognitivní deficit, je na místě se také zaměřit na diferenciaci toxické psychózy a schizofrenie z hlediska kognitivního profilu. Ukazuje se, že i) nelze spolehlivě uvádět žádné konzistentní doménově specifické kognitivní deficity, ii) literatura o kognitivních funkcích u toxických psychóz je velmi omezená a málo kvalitní co do velikosti souborů, iii) u toxických psychóz je běžný globální kognitivní pokles, iv) pacienti s toxickou psychózou mají hlubší pokles v globálním kognitivním výkonu ve srovnání s látkovou závislostí bez psychózy a v) kognitivní profil u toxické psychózy je do značné míry podobný schizofrenii s potenciálně vyšší mírou zasažení exekutivních funkcí, než je tomu u schizofrenie (39). Je nutné však být při hodnocení obezřetný k typům užívané látky, jejímu množství, délce škodlivého užívání, věku i kognitivní rezervě pacienta a k faktorům s vlivem na kognitivní výkon.

Závěr

Toxické psychózy tvoří heterogenní skupinu poruch, které se odlišují podle vyvolávající psychoaktivní látky. V posledních desetiletích narůstá jejich klinický, sociální a zdravotní význam v souvislosti s vysokým a trvalým nárůstem jejich počtu. Přestože existují studie popisující kvantitativní rozdíly mezi skupinou pacientů s primárními a toxickými psychózami, na úrovni jednotlivých pacientů existuje značná symptomatická podobnost, což ztěžuje diferenciální diagnostiku. Diagnostika v psychiatrii se tradičně opírá o 2 základní pilíře, které byly doplněny nedávno o další dva pilíře. Prvním je fenomenologie (rozdílná symptomatika) mezi poruchami, která v tomto případě nemusí být přínosná. Druhým je časový průběh poruchy s rozdílným funkčním vyústěním. Rozdílné funkční vyústění rozlišovalo v minulosti mezi dementia praecox

(nynější schizofrenií) a jinými psychózami, např. maniidepresivní psychózou (dnešní bipolární porucha s psychotickými příznaky či toxickou psychózou). Časový faktor v případě toxických psychóz může být rozhodující pro rozlišení mezi intoxikací do cca 48 h, toxickou psychózou do 1 měsíce a primární psychózou nad 1 měsíc v MKN-10 a 6 měsíců v DSM-5.

Časový faktor („Počkejme 6 měsíců a uvidíme přesněji, o co se jedná.“) není moc populární, protože poukazuje na naši nejistotu a neznalost, ale z dlouhodobého hlediska nám v diagnostice velmi pomáhá. Třetím moderním pilířem diagnostiky v psychiatrii je užití biomarkerů, které vylučují či potvrzují organickou, tedy sekundární příčinu psychózy, např. MRI mozku (nádor, zánět, ischemie), CT mozku (nádor, krvácení), biochemické a toxikologické vyšetření krve, moči či slin. Namátkové jednoduché toxikologické testy mohou rovněž pomoci monitorovat období abstinence. Čtvrtým pilířem, který se dosud jednoznačně nepromítnul do diagnostických kritérií, je genetika primárních psychóz. V zástupné formě je pozitivní rodinná anamnéza primární psychózy zvažována pečlivými kliniky jako pomocný ukazatel pro její diagnostiku.

Výzkum v oblasti toxických psychóz je komplikován několika skutečnostmi. 1) Není celosvětová shoda na rozlišování akutní a chronické formy toxické psychózy. 2) Jsou rozdílné pohledy na diagnostickou konverzi mezi chronickou toxickou psychózou a schizofrenií. Výše uvedené společně s velkým nedostatkem výzkumných dat o terapii toxické psychózy poukazuje na důležitost budoucího výzkumu se zaměřením na toxickou psychózu. Tento výzkum má velmi vysokou sociální závažnost pro závažné zdravotní i sociální důsledky těchto duševních poruch, které postihují zejména českou populaci pubescentů a adolescentů.

Rovněž kapitola halucinogenů, která je v rámci našeho přehledu limitována kvůli svojí značné komplexnosti, zasluhuje další pozornost. Experimentální aplikace některých halucinogenů či kontrolovaná aplikace ketaminu může vést k zefektivnění léčby, zejména u deprese a posttraumatické stresové poruchy.

LITERATURA

- Hosák L, Hrdlička M, Libiger J. Psychiatrie a pedopsychiatrie. Nakladatelství Karolinum, 2019.
- Popov P. Toxické psychózy. In: Horáček a kol.: Psychotické stavy v klinické praxi. Amepra s.r.o., 2003
- Semančíková I, Bezdiček O. Vývoj výskytu toxických psy-

chóz v souvislosti s užíváním psychoaktivních látek v České republice. Čes a slov Psychiat. 2023; 119(3): 102-108.

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

- https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release, česká verze: <https://www.uzis.cz/ext/mkn-11-nahled/#ct>

- Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy, průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. Maxdorf. 1996.

- Mohr P, Libiger J, Pavlovský P. Diagnostická kritéria DSM-

-5-TR. Praktická příručka s kódy MKN-10 a MKN-11. Hogrefe – Test centrum s.r.o., Praha, 2023

8. 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí, česká verze, platnost od 1. 1. 2023. <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/F10-F19>

9. Perälä J, Kuoppasalmi K, Pirkola S, et al. Alcohol-induced psychotic disorder and delirium in the general population. *J Psychiatry*. 2010 Sep;197(3):200-6.

10. Jordaán GP, Nel DG, Hewlett RH, et al. Alcohol-induced psychotic disorder: a comparative study on the clinical characteristics of patients with alcohol dependence and schizophrenia. *J Stud Alcohol Drugs*. 2009 Nov;70(6):870-6.

11. Soyka M. Psychopathological characteristics in alcohol hallucinosis and paranoid schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1990 Mar;81(3):255-9.

12. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Oct;259(7):413-31.

13. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319-28.

14. Schoeler T, Ferris J, Winstock AR. Rates and correlates of cannabis-associated psychotic symptoms in over 230,000 people who use cannabis. *Transl Psychiatry*. 2022 Sep 6;12(1):369.

15. Padhi D, Shukla P, Chaudhury S. Sociodemographic and clinical profile of cannabis-induced psychosis: A comparative study. *Ind Psychiatry J*. 2021 Oct;30(Suppl 1):S132-S139.

16. Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2002 Mar;105(3):173-8.

17. Vergara-Moragues E, Mestre-Pintó JI, Gómez PA, et al. Can symptoms help in differential diagnosis between substance-induced vs independent psychosis in adults with a lifetime diagnosis of cocaine use disorder? *Psychiatry Res*. 2016 Aug 30;242:94-100.

18. Smith-Kielland A, Skuterud B, Morland J. Urinary excretion of 11-nor-9-carboxy-delta9-tetrahydrocannabinol and cannabinoids in frequent and infrequent drug users. *J Anal Toxicol*. 1999;23:323-332.

19. Vergara-Moragues E, González-Saiz F, Lozano OM, et al. Psychiatric comorbidity in cocaine users treated in therapeutic community: substance-induced versus independent disorders. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):734-41.

20. Roncero C, Comín M, Daigre C, et al. Clinical differences between cocaine-induced psychotic disorder and psychotic symptoms in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res*. 2014 May 30;216(3):398-403.

21. Fiorentini A, Cantù F, Crisanti C, et al. Substance-Induced Psychoses: An Updated Literature Review. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 23;12:694863.

22. Arunogiri S, Verdejo-García A, McKetin R, et al. Emotion Recognition and Impulsive Choice in Relation to Methamphetamine Use and Psychosis Symptoms. *Front Psychiatry*. 2019 Dec 13;10:889.

23. Hides L, Dawe S, McKetin R, et al. Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users. *Psychiatry Res*. 2015 Mar 30;226(1):91-6.

24. Gan H, Zhao Y, Jiang H, et al. A Research of Methamphetamine Induced Psychosis in 1,430 Individuals With Methamphetamine Use Disorder: Clinical Features and Possible Risk Factors. *Front Psychiatry*. 2018 Nov 6;9:551.

25. Harris D, Batki SL. Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Addict*. 2000 Winter;9(1):28-37.

26. Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, et al. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003 Dec;6(4):347-52.

27. McKetin R, Baker AL, Dawe S, et al. Differences in the

symptom profile of methamphetamine-related psychosis and primary psychotic disorders. *Psychiatry Res*. 2017 May;251:349-354.

28. Voce A, Calabria B, Burns R, et al. A Systematic Review of the Symptom Profile and Course of Methamphetamine-Associated Psychosis. *Subst Use Misuse*. 2019;54(4):549-559.

29. Sara G, Burgess P, Malhi GS, et al. Differences in associations between cannabis and stimulant disorders in first admission psychosis. *Schizophr Res*. 2013;147(2-3):216-22.

30. Yui K, Goto K, Ikemoto S, et al. Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Mol Psychiatry*. 1999 Nov;4(6):512-23.

31. Wearne TA, Cornish JL. A Comparison of Methamphetamine-Induced Psychosis and Schizophrenia: A Review of Positive, Negative, and Cognitive Symptomatology. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 10;9:491.

32. Kopeček M, Andraško V. Racemický ketamin v léčbě rezistentní depresivní poruchy. Od výzkumu ke klinické off-label aplikaci. *Psychiatrie*. 2022; 26(4): 146–155.

33. Kopeček M, Andraško V. Pokračovací a udržovací léčba rezistentní depresivní poruchy racemickým ketaminem. Přehled studií. *Psychiatrie*. 2023; 27(4): 168–178.

34. Pereiro C, Pino C, Flórez G, Arrojo M, Becona E; COPSIAD Group. Psychiatric Comorbidity in Patients from the Addictive Disorders Assistance Units of Galicia: The COPSIAD Study. *PLoS One*. 2013 Jun 18;8(6):e66451.

35. Salo R, Flower K, Kielstein A, et al. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Res*. 2011;186(2-3):356-361.

36. Akindipe T, Wilson D, Stein DJ. Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: prevalence and risk factors. *Metab. Brain. Dis*. 2014; 29(2): 351–357.

37. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001 Jul 15;50(2):71-83.

38. Green AL, Drake RE, Brunette MF, et al. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):402-8.

39. Gicas KM, Parmar PK, Fabiano GF, Mashhadi F. Substance-induced psychosis and cognitive functioning: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2022;308:114361.

40. Caton CL, Hasin DS, Shrout PE, et al. Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:105-11.

41. Kittirattanaapaiboon P, Mahatnirunkul S, Booncharoen H, et al. Long-term outcomes in methamphetamine psychosis patients after first hospitalisation. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):456-61.

42. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):343-350. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17020223. Epub 2017 Nov 28. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2019 Apr 1;176(4):324.

43. Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020 Apr 10;46(3):505-516.

44. Niemi-Pynttari JA, Sund R, Putkonen H, et al. Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jan;74(1):e94-9.

45. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*

2005;187:510-5.

46. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, et al. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample. *Am J Psychiatry*. 2019;176(9):711-719.

47. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatr (Suppl.)* 1997; 154: 1-63.

48. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Mar;62(3):247-53.

49. Pompili M, Amador FX, Girardi P, et al. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. *Ann Clin Psychiatry*. 2007; 6: 10.

50. Chai Y, Luo H, Wei Y, et al. Risk of self-harm or suicide associated with specific drug use disorders, 2004-2016: a population-based cohort study. *Addiction*. 2022;117(7):1940-1949.

51. Glasner-Edwards S, Mooney LJ. Methamphetamine psychosis: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2014;28(12):1115-26.

52. Masopust J, Kopeček M., Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postup psychiatrické péče 2022. <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/specialni-psychiatrie/f2-schizofrenie/stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie>.

53. Zarrabi H, Khalkhali M, Hamidi A, et al. Clinical features, course and treatment of methamphetamine-induced psychosis in psychiatric inpatients. *BMC Psychiatry*. 2016 Feb;16:44.

54. Campbell EC, Caroff SN, Mann SC. Pharmacotherapy for co-occurring schizophrenia and substance use disorder. UpToDate, Waltham, MA, Wolters Kluwer Health. 2024 Feb.

55. Medhus S, Mordal J, Holm B, et al. A comparison of symptoms and drug use between patients with methamphetamine associated psychoses and patients diagnosed with schizophrenia in two acute psychiatric wards. *Psychiatry Res*. 2013 Mar 30;206(1):17-21.

56. Srisurapanont M, Arunpongpaissal S, Wada K, et al. Comparisons of methamphetamine psychotic and schizophrenic symptoms: a differential item functioning analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):959-64.

57. Shelly J, Uhlmann A, Sinclair H, et al. First-Rank Symptoms in Methamphetamine Psychosis and Schizophrenia. *Psychopathology*. 2016;49(6):429-435.

58. Wang LJ, Lin SK, Chen YC, et al. Differences in Clinical Features of Methamphetamine Users with Persistent Psychosis and Patients with Schizophrenia. *Psychopathology*. 2016;49(2):108-15.

59. Sekiguchi Y, Okada T, Okumura Y. Treatment Response Distinguishes Persistent Type of Methamphetamine Psychosis From Schizophrenia Spectrum Disorder Among Inmates at Japanese Medical Prison. *Front Psychiatry*. 2021 Jul 19;12:629315.

60. Hajebi A, Amini H, Kashani L, Sharifi V. Twelve-month course and outcome of methamphetamine-induced psychosis compared with first episode primary psychotic disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2018 Oct;12(5):928-934.

61. Jordaán GP, Emsley R. Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metab Brain Dis*. 2014 Jun;29(2):231-43.

62. Rentero D, Arias F, Sánchez-Romero S, et al. Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use. *Adicciones*. 2021 Mar 31;33(2):95-108.

63. Rubio G, Marín-Lozano J, Ferré F, et al. Psychopathologic differences between cannabis-induced psychoses and recent-onset primary psychoses with abuse of cannabis. *Compr Psychiatry*. 2012 Nov;53(8):1063-70.