

MOTNJE RAZPOLOŽENJA PRI UPORABNIKIH OPIATOV

Barbara Lovrečič¹ in Mercedes Lovrečič²

POVZETEK

Pri osebah z duševnimi in vedenjskimi motnjami zaradi uživanja opiatov (v nadaljevanju DVMO) so motnje razpoloženja pogoste. Depresivna motnja se pojavlja pri 30 % do 50 % oseb, doživljenjska prevalenca se giblje med 48 % in 90 %. Bipolarna motnja in ciklotimija sta po ocenah prisotne v 5,4 % primerov, hipomanične epizode pa v 7 % primerov.

Motnje razpoloženja predstavljajo dejavnik tveganja za rabo psihoaktivnih snovi (v nadaljevanju PAS). Pacienti z DVMO in depresivno motnjo poleg opiatov pogosto zlorabljajo benzodiazepinske anksiolitike in hipnotike, v hipomaničnih epizodah pogosteje posegajo po kokainu in psihostimulansih, v maničnih fazah po kokainu, psihostimulansih in kanabinoidih, pri mešanih epizodah po opiatih, alkoholu, stimulansih in kanabinoidih.

Samomorilno vedenje in samomor sta pri osebah z DVMO pogostejša, v primerjavi s splošno populacijo samomor storijo mlajši. Pri osebah z DVMO in depresijo ali disforijo je tveganje za samomor visoko, pri osebah z DVMO in bipolarno motnjo pa je tveganje za rabo PAS visoko, za samomor nižje.

Zdravljenje motenj razpoloženja pri osebah s sindromom odvisnosti od heroina (v nadaljevanju SOH) poteka podobno kot pri drugih pacientih z motnjami razpoloženja z nekaterimi posebnostmi in prilagoditvami.

Ključne besede: *motnje razpoloženja, zloraba opiatov, zloraba psihoaktivnih snovi, samomor, nevropsihofarmakoterapija*

1. Primarijka, asistentka, doktorica medicine, specialistka socialne medicine in specialistka javnega zdravja; Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva ulica 2, 1000 Ljubljana
E-naslov: barbara.lovrecic@nijz.si
2. Primarijka, docentka, doktorica medicine, specialistka psihiatrije; Zdravstveni dom Izola, Oktobrske revolucije 11, 6310 Izola
E-naslov: mercedes.lovrecic@nijz.si

1 UVOD

Problematika oseb z duševnimi in vedenjskimi motnjami zaradi uživanja opiatov (DVMO) je po podatkih Organizacije združenih narodov (v nadaljevanju OZN) na najvišjih ravneh. V letu 2017 je po ocenah OZN letna prevalenca oseb v starosti med 15 in 64 let z rabo prepovedanih drog v svetu znašala 5 % (več kot 200 milijonov oseb), s sindromom odvisnosti od prepovednih drog pa okrog 0,5 % (UNODC, 2019). V svetu izstopajo opioidna kriza v Severni Ameriki (v letu 2017 so v primerjavi z letom 2013 zabeležili več kot dvakrat več smrti zaradi zastrupitve z opioidi: opioidi na recept, heroinom, sintetičnimi opioidi s črnega trga) in srednji, zahodni in severni Afriki, kjer so v letu 2017 zabeležili 14-krat več zasegov tramadola v primerjavi z letom 2013 (UNODC, 2019). Po podatkih OZN je poraba opiatov v zahodni in srednji Evropi visoka in je bila v obdobju od leta 2003 do leta 2017 na najvišji ravni v letu 2017. Poleg opiatov narašča poraba drugih prepovedanih drog (npr. kokaina, amfetamina) (UNODC, 2019). Opiati so prevladujoča prva prepovedana droga, zaradi katere osebe iščejo pomoč v programih zdravljenja zaradi duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja PAS v Aziji, Oceaniji, zahodni, srednji, vzhodni in jugovzhodni Evropi, v preostalih delih sveta pa ena izmed problematičnih prepovedanih drog, kljub temu pa je le ena izmed sedmih oseb v svetu deležna zdravljenja duševnih in vedenjskih motenj zaradi uživanja PAS (UNODC, 2019).

Z večanjem porabe opiatov naraščajo tudi duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opiatov in pridružene motnje razpoloženja.

2 EPIDEMIOLOGIJA MOTENJ RAZPOLOŽENJA OB RABI OPIATOV

Motnje razpoloženja so pogosti psihiatrični fenomeni pri osebah z DVMO (najpogosteje heroina). Izsledki različnih raziskav kažejo, da tretjina oseb, ki imajo DVMO, izpolnjuje diagnostične kriterije za depresijo (Dorus, Senay, 1980; Lehman, De Angelis, 1972; Rounsaville in sod., 1979; Robins, 1974; Steer in Kotzer, 1980; Weissman in sod., 1976). Kljub pogosti sočasni prisotnosti osebne motnje pri osebah z DVMO pa depresija pogosteje pripada sklopu motenj razpoloženja (Abbott in sod., 1994; Bela in sod., 1978; Brienza in sod., 2000; Chen in sod., 1999; Darke in sod., 1994; Khantzian, 1985; Khantzian in Treece, 1985; Khantzian, Treece, 1979; Mason in sod., 1998; Mintz in sod., 1979; Mirin in sod., 1976; Pilowsky in Katsikitis, 1983; Ross in sod., 1988; Rounsaville in sod., 1982b; Shaw in sod., 1979; von Limbeck in sod., 1992; Woody in Blaine, 1979). V tabeli 1 je prikazana pojavnost in doživljenjska prevalenca depresivnih motenj.

Osebe, ki prostovoljno vstopajo in se zdravijo zaradi DVMO v programih zdravljenja z metadonom, imajo večjo predispozicijo za razvoj hude depresije (34 %) v primerjavi z osebami, ki se ne zdravijo (14 %). Depresija je prisotna v več kot 50 % primerov pri brezdolnih osebah, ki imajo DVMO (Brienza in sod., 2000).

Po drugi strani je pri osebah z DVMO dvig razpoloženske lege redkejši, prave manične epizode so redke (0,9 % študijske populacije v raziskavi Yale) (Rounsaville in sod., 1982d), pogostejše so hipomanične epizode (7 %), okrog 5,5 % oseb z DVMO pa bi lahko imelo bipolarno motnjo (Rounsaville in sod., 1982b). Bipolarna motnja in ciklotimija sta po ocenah prisotne v 5,4 % primerov (Mirin in sod., 1988; Mirin Weiss, 1991).

Tabela 1: Pojavnost in doživljenjska prevalenca depresivnih motenj razpoloženja pri osebah z DMVO

Motnja razpoloženja	Pojavnost	Doživljenjska prevalenca
Depresija	Pri tretjini	60–90 %
	Zmerna depresija pri tretjini pacientov, ki se zdravijo z metadonom, v »drug free« programih, 30 % oseb, vključenih v psihosocialne rehabilitacijske programe.	
Depresija ali distimija	50 %	60 %
Huda depresivna epizoda	Pojavlja se v 25 % po detoksikaciji, v 62 % med zdravljenjem ali takoj po ukinitvi metadona.	48–70 %

Vir: Brienza in sod., 2000; Clerici in sod., 1987; Dackis, Gold, 1983; Dorus, Senay, 1980; Hendriks, 1971; Jainchill in sod., 1986; Khantzian, Treece, 1979; Khantzian, Treece, 1985; Krausz in sod., 1998; Lehman in De Angelis, 1972; McLellan in sod., 1980; Robins, 1974; Rounsaville, 1985; Rounsaville in sod., 1979; Rounsaville in sod., 1980; Rounsaville in sod., 1982c; Rounsaville in sod., 1982č, Rounsaville in sod., 1983; Steer, Kotzer, 1980; Weissman in sod., 1976

3 FAMILIARNOST ZA MOTNJE RAZPOLOŽENJA

19 % uporabnikov kokaina in 7,5 % uporabnikov opiatov ima pozitivno familiarno anamnezo za motnje razpoloženja pri ožjih sorodnikih (Weiss in sod., 1986a). Sorojenci oseb z rabo opiatov, pri katerih so starši imeli depresijo, imajo pogosto motnje razpoloženja in/ali anksiozne motnje. Avtorji raziskav poročajo o 70-odstotni pozitivni familiarni anamnezi za duševno motnjo pri sorodnikih 1. in 2. ravni, od teh jih 30 % ni imelo duševne motnje, ampak je prevladoval afektiven temperament (hipertimen ali depresiven), ostalih 40 % je poleg po-

zitivne familiarne anamneze za duševno motnjo imelo tudi pozitivno osebno anamnezo za duševno motnjo (Maremmani in sod., 1994). Raziskave, opravljene na monozigotnih dvojčkih, nakazujejo, da je pozitivna familiarna anamneza v teh primerih pomemben dejavnik za prisotnost depresije in sindroma odvisnosti od alkohola (v nadaljevanju SOA), ne pa za depresijo in rabo drugih PAS. Nekateri avtorji opozarjajo, da okolje, v katerem odraščajo dvojčki, vpliva na zanesljivost rezultatov (Grove in sod., 1990; Kendler, Gardner, 1998; Pickens in sod., 1991).

4 UPORABA PSIHOAKTIVNIH SNOVI PRI OSEBAH Z BIPOLARNO MOTNJO

Motnje razpoloženja predstavljajo dejavnik tveganja za rabo PAS, še posebej za bipolarno motnjo z zgodnjim začetkom, ponavljajočimi epizodami in pri stanjih z mešano sliko (Maremmani, Maremmani, 2019). Med osebami s SOH so najverjetneje bipolarne motnje najpogostejše psihiatrične motnje (Maremmani in sod., 1994). Na voljo je vse več izsledkov raziskav, ki kažejo na doživljenjsko rabo heroína pri osebah z bipolarno motnjo (Brady, Lydiard, 1992; Brady, Sonne, 1995; Himmelhoch in sod., 1976; Mirin in sod., 1988; Sherwood Brown in sod., 2001; Strakowski in sod., 2000; Winokur in sod., 1995).

Pacienti z depresivno motnjo, ki imajo DVMO in poleg opiatov pogosto zlorabljujejo benzodiazepinske anksiolitike in hipnotike, v hipomaničnih epizodah pogosteje posegajo po kokainu in psihostimulansih, v maničnih fazah pa poleg kokaina in psihostimulansov zlorabljujejo še kanabinoide, pri mešanih epizodah pa poleg opiatov uživajo še alkohol, stimulanse, kanabinoide (Maremmani in sod., 2012; Maremmani, Maremmani, 2019).

Uporaba kanabinoidov lahko povzroči klinične slike psihoz s hipomaničnimi simptomi in agitacijo, ki hitro izzvenijo v primerjavi s kliničnimi slikami psihoz pri pacientih, ki ne uporabljajo kanabinoidov (Rottanburg in sod., 1982). Tesna povezava je izpostavljena pri uporabi kokaina, motnjah pozornosti in bipolarni motnji (Cocores in sod., 1987; Wilens in sod., 1997). Pri osebah z bipolarno motnjo, ki imajo duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja PAS, je najpogostejša zloraba alkohola (80 %), sledi kokain (30 %) pred sedativi in hipnotiki ali amfetamini (21 %) in pred opiatu (13 %) (Goldberg in sod., 1999).

5 TVEGANJE ZA SAMOMOR

SOH predstavlja dejavnik tveganja za samomor (Maremmanni, Maremmanni, 2019). Povezava med samomorom in SOA je že dolgo in splošno poznana, šele naknadno pa je bila prepoznana povezava med SOH in samomorilnim vedenjem (Barraclough in sod., 1974; Dorpat, Woodhall, 1960). Pri prvih izsledkih raziskav so tako ugotavljali nižjo prevalenco, okrog 5 %, kar gre najverjetneje povezovati tudi z manj senzibilnimi diagnostičnimi orodji in dejansko manj razširjeno tovrstno problematiko, medtem ko so avtorji raziskave, opravljene v San Diegu med letoma 1981 in 1983, navajali prevalenco pri duševnih in vedenjskih motnjah zaradi uživanja alkohola in PAS pri 58 % primerov (Rich in sod., 1986; Rich in sod., 1988; Rich in sod., 1989; Volkow in sod., 1991), kar je bistveno višje od prevalenca v splošni populaciji (11–18 %) (Robins, 1974).

Pojavnost samomora pri osebah s SOH je med 30 in 82 primerov na 100.000 prebivalcev in je enajstkrat višja od tiste v splošni populaciji (Galanter, Castaneda, 1985; Humeniuk in sod., 2000; Miles, 1977). Doživljenjska prevalenca samomora pri osebah s SOH se giblje med 7 % in 25 % (Galanter, Castaneda, 1985; Stimmel in sod., 1983b; Ward, Schuckit, 1980). Pri osebah s SOH se samomor pojavlja v povprečju pred 40. letom starosti, kar je prej kot v primerjavi z osebami s SOA in v primerjavi s splošno populacijo (Vaillant, 1966). V polovici primerov osebe s SOH poizkušajo ali izvedejo samomor pred 28. letom starosti (Bewley in sod., 1968). V raziskavi, opravljeni v San Diegu, je kar 67 % oseb s SOH zaključila samomor pred 30. letom starosti, 46 % samomorov je bilo po 30. letu in 14 % po 40. letu starosti (Rich in sod., 1986; Rich in sod., 1988; Rich in sod., 1989).

Pri 90 % oseb s SOH, ki imajo suicidalno vedenje, je možno izslediti zgodovino depresivne motnje (Murphy in sod., 1988). Tveganje za samomor je pri osebah z DVMO višje, če je prisotna tudi motnja razpoloženja, pri čemer gre v 29 % primerov za atipične depresivne klinične slike (Rich in sod., 1989). Bežni depresivni simptomi so lahko prisotni tudi pri pacientih, ki imajo le DVMO in so brez klinično izraženih motenj razpoloženja (v povprečju imajo 4,1 depresivnega simptoma), kar se odraža v samomorilnih poskusih kot odzivih na nenadne, kratke intenzivne depresivne epizode, ki trajajo manj kot 15 dni in so torej brez klinično prepoznavne depresivne motnje (Hasin in sod., 1988).

Zgodnje težave pri socialni in okoljski integraciji (npr. posvojitve, bivanje v prevzgojnih zavodih), hiperaktivnost z motnjami pozornosti v otroštvu in mladostništvu, pozitivna družinska anamneza za depresivno motnjo, samomor in SOA povečujejo tveganje za samomor pri mlajših osebah s SOH, še posebej ob prisotnosti destruktivnega vedenja (Marzuk, Mann, 1988; Renaud in sod., 1999;

Stimmel in sod., 1983b). Dodatne dejavnike tveganja za samomor pri osebah s SOH predstavljajo kombinirana raba PAS, še posebej sedativi, hipnotiki in alkohol, ki povzročata dezinhibicijo vedenja, avtoagresivne impulze in/ali potencirajo nevrodepresivne učinke heroina (Flower in sod., 1986; Stimmel in sod., 1983b; Marzuk, Mann, 1988). Avtorji sandiegoske raziskave so poročali, da je oseba s SOH, ki je storila samomor, v povprečju zaužila 3,6 PAS, v 84 % primerov alkohol, heroin, zdravila (Flower in sod., 1986).

Suicidalna ideacija je lahko prisotna tudi pri osebah s SOH, ki nimajo depresivne motnje, in predstavlja tveganje za samomor v povezavi s sočasno rabo PAS, stopnjo socialne neprilagojenosti in pomanjkanjem družinske podpore (Mino in sod., 1999). S sočasno rabo PAS je tveganje za samomor nižje v primeru rabe kanabinoidov in halucinogenov v primerjavi s kombinirano sočasno rabo alkohola, heroina, kokaina in tobaka (Cornelius in sod., 1998; Tondo in sod., 1999).

Dejavniki tveganja za samomor se pri osebah s SOH razlikujejo glede na spol. Pri ženskah se pogosteje pojavljajo: zloraba zdravil, mejna osebnotna motnja (angl. *border line*), predhodni poskusi samomora, iznašanje samomorilnih nomenov. Pogosto se duševna motnja pojavlja pred SOH (Pirkola in sod., 1999).

Glede na tipologijo motenj razpoloženja, v povezavi s tveganjem za samomor pri osebah s SOH, je v splošnem možno trditi, da je pri osebah z bipolarno motnjo, še posebej če ni prisotnih mešanih simptomov, tveganje za samomor nižje, tveganje za rabo PAS pa visoko, medtem ko je tveganje za samomor visoko pri osebah z depresijo in pri disforičnih kliničnih slikah (brez bipolarnosti, bipolarna motnja, mešana slika) (Tondo in sod., 1999).

6 ZDRAVLJENJE MOTENJ RAZPOLOŽENJA PRI OSEBAH S SOH

Zdravljenje motenj razpoloženja pri osebah s SOH poteka podobno kot pri drugih pacientih z motnjami razpoloženja z nekaterimi posebnostmi in prilagoditvami. Zdravljenje depresivne motnje zmanjša tveganje za samomor pri osebah z zlorabo PAS (Grant, Hasin, 1999). Pri osebah, ki imajo SOH in motnje razpoloženja, samo z zdravljenjem z antidepresivi v depresivni fazi ali samo z zdravljenjem s stabilizatorji razpoloženja ne moremo doseči remisije SOH, s sočasnim zdravljenjem z agonisti opioidov pa lahko zmanjšujemo intenzivnost psihopatoloških simptomov (Maremmanni, Maremmanni, 2019).

V primeru suicidalnega vedenja in/ali suicidalne ideacije je potrebno takojšnje zdravljenje v psihiatrični bolnišnici. Spremembe razpoloženjske lege v povezavi

z zlorabo alkohola ali depresivne motnje predstavljajo pomembne napovedne dejavnike za samomor (Maremmani, Maremmani, 2019).

V primerih motenj razpoloženja pri osebah s SOH (ali drugih DVMO) naj bi se vsi zdravniki izogibali predpisovanju zdravil z visokim tveganjem za zlorabo in upoštevali farmakološke interakcije z drugimi psihotropnimi snovmi (npr. benzodiazepini) (Maremmani in sod., 2013b; Maremmani in sod., 2014a; Maremmani in sod., 2014b; Maremmani, Maremmani, 2019). V primerih oseb z DVMO, ko še ni prisoten SOH, se je smiselno izogibati predpisovanju benzodiazepinov s hitrim delovanjem (npr. diazepam, alprazolam), benzodiazepine s počasnim delovanjem (npr. oksazepam, klonazepam) predpisujemo le pri izbranih pacientih in pod zdravniškim nadzorom, pri osebah, ki so odvisne od benzodiazepinov, pa predpisujemo le klonazepam zaradi nizke adiktibilne moči, dolgodelujočega učinka in moči (Griffiths in sod., 1984; Sellers in sod., 1993; Maremmani in sod., 2013b; Maremmani in sod., 2014a; Maremmani in sod., 2014b; Maremmani, Maremmani, 2019).

V tabeli 2 so predstavljeni napotki in priporočila za zdravljenje pacientov s SOH in pridruženimi motnjami razpoloženja.

Tabela 2: Napotki in priporočila za nevropsihofarmakološko zdravljenje pridruženih motenj razpoloženja pri osebah s SOH

Agonisti opioidov imajo v ustreznih terapevtskih odmerkih tudi antidepresiven učinek (npr. buprenorfin).

Antidepresivi (še posebej inhibitorji ponovnega privzema serotonina – v nadaljevanju SSRI) zvišujejo serumske koncentracije opioidnih agonistov (več metadona, manj buprenorfina). Pri uporabi SSRI v primeru indukcije z metadonom je potrebna previdnost. Pri detoksikaciji z metadonom se SSRI odsvetuje.

Med manično fazo se craving za PAS zviša. Stabilizatorji razpoloženja nimajo učinka zmanjševanja cravinga za opiate. Odsvetujejo se antidepresivi, ki lahko povzročijo switch 'obrat faze'. V depresivnih fazah se svetujejo antidepresivi, kot so fluoksetin ali sertralin, skupaj s stabilizatorji razpoloženja (npr. valproat).

Pri pacientih, ki zlorablajo stimulanse zaradi kardiovaskularnih tveganj, se je treba izogibati inhibitorjem monoaminooksidaze.

Tudi v akutnih fazah pri osebah s toleranco na opiate zaradi visokega tveganja za razvoj odvisnosti se je treba izogibati benzodiazepinom. Za zdravljenje anksioznih motenj pri SOH se uporabljajo antidepresivi SSRI ali triciklični sedativi. Za nespečnost so na voljo triciklični sedativi, kvetiapin v nizkih odmerkih ali trazodon.

Za sindrom reward deficit se uporabljajo dopaminergični antidepresivi. Oceniti je treba možnost uporabe trazodona.

Upoštevati je treba problematiko odtegnitve pri tricikličnih antidepresivih.

Vir: Anglin in sod., 1989; Ball, Ross, 1991; Barglow in sod., 1992; Kleber, 1989; Kleber in sod.,

1983; Griffiths in sod., 1984; Sellers in sod., 1993; Stimmel in sod., 1983a; Maremmani in sod., 2013b; Maremmani in sod., 2014a; Maremmani in sod., 2014b; Maremmani, Maremmani, 2019; Woody in sod., 1984

Literatura

- Abbott PJ, Weller SB, Walker SR. Psychiatric disorders of opioid addicts entering treatment: Preliminary data. *J Addict Dis.* 1994; 13: 1–11.
- Anglin MD, Almong U, Fisher DG, et al. Alcohol use by heroin addicts: Evidence for an inverse relationship: A study of methadone maintenance in drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1989; 15: 191–207.
- Ball JC, Ross A. Follow-up study of 105 patients who left treatment. In: Ball JC, Ross A, eds. *The effectiveness of methadone maintenance treatment.* New York: Springer-Verlag, 1991: 176–187.
- Barglow P, Kotun J, Dunteman GH, et al. Methadone in cocaine. *Hosp Community Psychiatry.* 1992; 43: 1245–1246.
- Barraclough B, Bunch J, Nelson B. A hundred cases of suicide: Clinical aspects. *Br J Psychiatry.* 1974; 25: 350–355.
- Bela GLA, Folke J, Von Knorring L in sod. Endorphins in chronic pain. Differences in csf endorphine level between organic in psychogenic pain syndrome. *Pain.* 1978; 5: 153–162.
- Bewley TH, Ben-Arie O, James JP. Morbidity in mortality from heroin dependence. *Br Med J.* 1968; 1: 720–725.
- Brady KT, Lydiard RB. Bipolar affective disorder in substance abuse. *J Clin Pharmacol.* 1992; 12: 17–22.
- Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56: 19–24.
- Brienza RS, Stein MD, Chen M, et al. Depression among needle exchange program in methadone maintenance client. *J Subst Abuse Treat.* 2000; 18: 331–337.
- Chen CC, Tsai SY, Su LW, et al. Psychiatric co-morbidity among male heroin addicts: Differences between hospital incarcerated subjects in Taiwan. *Addiction.* 1999; 94: 825–832.
- Clerici M, Capitanio C, Garini R, et al. Tossicodipendenza ed interventi psicoterapeutici: Il profilo psicopatologico del tossicodipendente da eroina. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria.* 1987; 48: 546–559.
- Cocores JA, Pete MD, Gold MS, et al. Cocaine abuse, attention deficit disorder, in bipolar patients. *J Nerv Ment Dis.* 1987; 175: 431–432.
- Cornelius JR, Thase ME, Salloum IM, et al. Cocaine use associated with increased suicidal behaviour in depressed alcoholics. *Addict Behav.* 1998; 23: 119–121.
- Darke S, Swift W, Hall W. Prevalence, severity in correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction.* 1994; 89: 211–217.
- Dorpat T, Woodhall K. A study of suicide in the seattle area. *Compr Psychiatry.* 1960; 1: 340–349.

- Dorus W, Senay EC. Depression demographic dimensions, in drug abuse. *Am J Psychiatry*. 1980; 137: 669–704.
- Flower RC, Rich CL, Young D. San Diego suicide study: II. Substance abuse in young cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43: 960–962.
- Galanter M, Castaneda R. Self-destructive behaviour in the substance abuser. *Psychiatr Clin North Am*. 1985; 8: 250–251.
- Goldberg JF, Garno JL, Portera L, et al. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord*. 1999; 56: 75–81.
- Grant BF, Hasin OS. Suicidal ideation among the united states drinking population: Results from national longitudinal alcohol epidemiologic survey. *J Stud Alcohol*. 1999; 60: 422–429.
- Griffiths RR, Mcleod DR, Bigelow GE, et al. Comparison of diazepam in oxazepam: Preference, liking in extent of abuse. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984; 229: 501–508.
- Grove WM, Eckert ED, Heston L, et al. Heritability of substance abuse in antisocial behavior: A study of monozygotic twins reared apart. *Biol Psychiatry*. 1990; 27: 1293–1304.
- Hasin D, Grant B, Endicott J. Treated in untreated suicide attempts in substance abuse patients. *J Nerv Ment Dis*. 1988; 176: 289–293.
- Hendriks WJ. Use of multifamily counseling groups in treatment of male narcotics addicts. *Int J Group Psychother*. 1971; 21: 34–90.
- Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, et al. Incidence in significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33: 1062–1067.
- Humeniuk R, Ali R, White J, et al. Proceedings of the expert workshop on induction in stabilisation of patients on to methadone. Adelaide: NIDA; 2000.
- Jainchill N, De Leon G, Pinkham L. Psychiatric diagnosis among substance abusers in therapeutic community treatment. *J Psychoactive Drugs*. 1986; 18(3): 209–213.
- Kendler KS, Gardner COJ. Twin studies of adult psychiatric in substance dependence disorders: Are they biased by differences in the environmental experiences of monozygotic in dizygotic twins in childhood in adolescence? *Psychol Med*. 1998; 28: 625–633.
- Khantzian EJ. Psychoterapeutic interventions with substance abusers: The clinical context. *J Subst Abuse Treat*. 1985; 2: 83–88.
- Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: Recent findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42: 1067–1077.
- Khantzian EJ, Treece CD. Heroin addiction: The diagnostic dilemma for psychiatry. In: *Psychiatric factors in drug abuse*. New York: Grune in Stratton; 1979: 21–45.
- Kleber GE. Treatment of drug dependence: What works. *Int Rev Psychiatry*. 1989; 1: 81–100.
- Kleber HD, Weissman MM, Rounsaville BJ, et al. Irniprarnine as treatment for depression in opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 1983; 40: 649–653.
- Krausz M, Verthein U, Degkewitz P, et al. Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codeine: Results of follow-up study. *Addiction*. 1998; 93: 1161–1167.

- Lehman WX, De Angelis GC. Adolescents, methadone, in psychoterapeutic agents. Proceedings of the fourth national conference on methadone treatment. New York: National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics. 1972; 95–104.
- Maremmani AGI, Bacciardi S, Rugani F, et al. Outcomes of clonazepam maintained benzodiazepine-heroin addicted patients during methadone maintenance: A descriptive case series. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2014a; 16: 55–64.
- Maremmani AGI, Bacciardi S, Rugani F, et al. Is it possible to treat heroin addicts with severe comorbid benzodiazepines addiction combining enhanced methadone maintenance in clonazepam maintenance treatments? *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 2014b; 16: 15–24.
- Maremmani AGI, Maremmani I. Disturbi dell'umore in pazienti con uso di oppiacei: aspetti clinici e terapeutici. In: Maremmani I. 169–177. 2019 [v tisku].
- Maremmani AGI, Rovai L, Rugani F, et al. Clonazepam as agonist substitution treatment for benzodiazepine dependence: A case report. *Case Rep Psychiatry.* 2013b; Article ID 367594: 1–4.
- Maremmani I, Capone MR, Aglietti M, et al. Heroin dependence in bipolar disorders. *New Trends Exp Clin Psychiat.* 1994; X: 179–182.
- Maremmani I, Maremmani AGI, Rugani F, et al. Clinical presentations of substance abuse in bipolar heroin addicts at time of treatment entry. *Ann Gen Psychiatry.* 2012; 11.
- Marzuk PM, Mann JJ. Suicide in substance abuse. *Psychiatric Annals.* 1988; 18: 630–639.
- Mason BJ, Kocsis JH, Melia D, et al. Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients. *J Addict Dis.* 1998; 17: 75–89.
- McLellan AT, Luborsky L, O'brien CP, et al. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients: The addiction severity index. *J Nerv Ment Dis.* 1980; 168: 26–33.
- Miles CP. Conditions predisposing to suicide: A review. *J Nerv Ment Dis.* 1977; 164: 230–231.
- Mino A, Bousquet A, Broers B. Substance abuse in drug related death, suicidal ideation in suicide: A review. *Crisis.* 1999; 20: 28–35.
- Mintz J, O'brien CP, Woody GE, et al. Depression in treated narcotic addicts, ex addicts, non addicts, in suicide attempters: Validation of a very brief depression scale. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1979; 6: 385–396.
- Mirin SM, Weiss R, Michael J, et al. Psychopathology in substance abusers: Diagnosis in treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1988; 14: 139–157.
- Mirin SM, Weiss RD. Psychiatric comorbidity in drug/alcohol addiction. In: Miller NS, ed. *Comprehensive handbook of drug in alcohol addiction.* White Plains. New York: Merce Dekker Jnc. 1991, 65–77.
- Mirin SR, Meyer RE, Mcnamee B. Psychopathology in mood duration in heroin use: Acute in chronic effects. *Arch Gen Psychiatry.* 1976; 33: 1503–1508.
- Murphy JM, Waller MB, Gatto G. Effects of fluoxetina on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring p line of rats. *Alcohol.* 1988; 5: 283–286.
- Pickens RW, Svikis DS, Mogue M, et al. Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: A study of male in female twins. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 19–28.

- Pilowsky I, Katsikitis M. Depressive illness in dependency. *Acta Psychiatr Scin.* 1983; 68: 11–14.
- Pirkola SP, Isometsa ET, Heikkinen ME, et al. Female psychoactive substance dependent suicide victims differ from male-results from a nationwide psychological autopsy study. *Compr Psychiatry.* 1999; 40: 101–107.
- Renaud J, Brent DA, Birmaher B, et al. Suicide in adolescents with disruptive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999; 38: 846–851.
- Rich CL, Fowler RC, Fogarthy LA. The s. Diego suicide study: Iii relationship between diagnosis in stressors. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45: 580–589.
- Rich CL, Fowler RC, Young D. Substance abuse in suicide: The s. Diego study. *Ann Clin Psychiatry.* 1989; 1: 70–79.
- Rich CL, Young D, Fowler RC. The s. Diego suicide study: Young vs old subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1986; 43: 570–577.
- Robins PR. Depres ion in drug addiction. *Psychoanal Q.* 1974; 48: 375–386.
- Ross HE, Glasser FB, Germanson T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol in other drug problem. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45: 1023–1032.
- Rottanburg D, Robins AH, Oved B, et al. Cannabis – associated psychosis with hypomanic features. *Lancet.* 1982; 18: 1364–1366.
- Rounsaville BJ. Epidemiology of drug use in abuse in adults. In: Cavenar JO, ed. *Psychiatry.* New York: Basic Books Inc, 1985, 137–143.
- Rounsaville BJ, Rosenberger PH, Wilber CH, et al. A comparison of the SAD/RDC in the DSM-III, diagnosing drug abusers. *J Nerv Ment Dis.* 1980; 168: 90–97.
- Rounsaville BJ, Weissman MM, Crits-Christoph K, et al. Diagnosis in symptoms of depression in opiate addicts. Course in relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1982b; 39: 151–156.
- Rounsaville BJ, Weissman MM, Crits-Christoph K, et al. Diagnosis in symptoms of depression in opiate addicts: Course in relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 1982c; 39: 156–161.
- Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, et al. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry.* 1982č; 39: 161–166.
- Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD. An evaluation of depression in opiate addicts. *Research Communication in Mental health.* 1983; 3: 257–289.
- Rounsaville BJ, Weissman MM, Rosenberger PH, et al. Detecting depressive disorders in drug abusers: A comparison of screening instruments. *J Affect Disord.* 1979; 1: 255–267.
- Sellers EM, Ciraulo DA, Dupont RL, et al. Alprazolam in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54(10): 64–75.
- Shaw BF, Steer RA, Beck AT, et al. Structure of depression in heroin addicts. *Br J Addict.* 1979; 74: 295–303.
- Sherwood Brown E, Suppes T, Adinoff B, et al. Drug abuse in bipolar disorder: Comorbidity or misdiagnosis? *J Affect Disord.* 2001; 65: 105–115.
- Steer RA, Kotzer E. Affective changes in male in female methadone patients. *Drug Alcohol Depend.* 1980; 5: 115–122.

- Stimmel B, Cohen M, Sturiano V, et al. Is treatment for alcoholism effective in persons on methadone maintenance? *Am J Psychiatry*. 1983a; 140: 862–866.
- Stimmel B, Goldberg J, Murphy R. Fetal outcome in narcotic dependent women: The importance of the type of maternal narcotic used. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1983b; 9: 373–395.
- Strakowski SM, Del Bello MP, Fleck DE, et al. The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 477–485.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 63–69.
- United Nations Office on Drugs in Crime. World drug report. New York: United Nations Office on Drugs in Crime. United Nations Publication, Vienna, Austria; 2019.
- Vaillant GE. A twelve-year follow-up of new york narcotic addicts, iv: Some characteristics in determinants of abstinence. *Am J Psychiatry*. 1966; 123: 575–585.
- Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence in withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 621–626.
- Von Limbeek J, Wouters L, Kaplan CD, et al. Prevalence of psychopathology in drug-addicted dutch. *J Subst Abuse Treat*. 1992; 9: 43–52.
- Ward NG, Schuckit M. Factors associated with suicidal behavior in polydrug abusers. *J Clin Psychiatry*. 1980; 41: 370–379.
- Weiss RD, Mirin SM, Michael JL, et al. Psychopathology in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1986a; 12: 17–29.
- Weissman MM, Slobetz F, Prusoff BA, et al. Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *Am J Psychiatry*. 1976; 133: 1434–1438.
- Wilens TE, Biederman J, Mick E, et al. Adhd is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1997; 185: 475–482.
- Winokur G, Coryell W, Akiskal, HS, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: Familial illness, course of illness in the primary- secondary distinction. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 365–372.
- Woody GE, Blaine JD. Depression in narcotic addicts: Quite possibly more than a chance association. In: Dupont RL, Goldstein A, O'donnell J, eds. *Handbook on drug abuse*. National Institute on Drug Abuse Pub. No.277-286. Washington, D.C.: US Govt. Print. Off, 1979.
- Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, et al. Psychiatric severity as a predictor of benefits from psychotherapy: The penn-va study. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 1172–1177.