



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО



НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С КОМОРБИДНОСТ

София, 2020



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО



НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С КОМОРБИДНОСТ

София, 2020

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ И АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С КОМОРБИДНОСТ

ISBN 978-954-8404-55-6 хартиен носител

ISBN 978-954-8404-56-3 pdf – електронно издание

Авторски колектив:

© Д-р Цвета Райчева, НЦОЗА, София

© Д-р Георги Джупанов, МБАЛНП „Свети Наум“, София

© Д-р Калоян Стойчев, Катедра по психиатрия,
Медицински университет, Плевен, Втора психиатрична клиника,
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен

© Д-р Иван Добринов, началник отделение, ДПБ – Раднево

© Кремена Йонева, НЦОЗА, София

© Научен редактор: Д-р Захари Зарков, дм

Редактор: Мая Люцканова

Коректор: Татьяна Каранешева

Графичен дизайн: Марияна Минчева

Всички права са запазени. Нито една част от това издание не може да бъде възпроизвеждана по какъвто и да е начин без писменото разрешение на авторите.

Материалът е изготвен по програма „НАМАЛЯВАНЕ ТЪРСЕНЕТО НА НАРКОТИЧНИ ВЕЩЕСТВА“ НА МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

© Издава: Национален център по обществено здраве и анализи
София, 2020 г.

Тираж 200

Този материал разглежда проблема за коморбидност/двойна диагноза при пациенти, употребяващи психоактивни вещества, които имат и психични разстройства.

Направен е обзор на съществуващи изследвания за разпространението на коморбидните разстройства сред общата популация, сред употребяващи вещества и сред болни с психични разстройства.

Представени са препоръчителни терапевтични стратегии, включително и препоръки за терапевтично поведение, базирани на опита на авторския колектив и на проучената литература.

Според Европейския център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите (ЕЦМНН) коморбидността сред употребяващите вещества е относително високо разпространена – около 50% от тях освен разстройство, свързано с употребата на вещества, имат и психично разстройство.

Психиатричната коморбидност представлява сериозен терапевтичен проблем и е предизвикателство пред организацията на лечебната система. Коморбидността при хората с разстройства, свързани с употребата на вещества, повишава трудностите при лечението и риска от хронифициране, намалява възможността за цялостното им възстановяване. Пациентите, които имат разстройство, свързано с употреба на вещества, и друго психично разстройство, често проявяват симптоми, които са по-устойчиви и тежки и не се поддават на лечение в сравнение с пациентите, при които съществува само едно от тези разстройства.



СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	7
1. Дефиниции и епидемиология	7
2. Оценка и диагноза	9
3. Водещи принципи при лечението на пациенти с двойни диагнози	10
4. Основни модели на лечение	11
5. Терапевтични подходи за пациенти с психични разстройства и разстройства, свързани с употреба на психоактивни вещества	13
5.1. Терапевтични подходи за пациенти с личностови разстройства и употреба на психоактивни вещества	13
5.2. Терапевтични подходи за пациенти с афективни и тревожни разстройства и употреба на психоактивни вещества	20
5.3. Терапевтични подходи при пациенти с шизофрения и други психози и употреба на психоактивни вещества	24
5.4. Терапевтични подходи при някои психоорганични разстройства и употреба на психоактивни вещества	29
5.5. Терапевтични подходи при пациенти с хиперактивност с разстройство на вниманието и употреба на психоактивни вещества	33
6. Психотични състояния и употреба на стимуланти	35
7. Терапевтични подходи при пациенти с психични разстройства, предизвикани от употребата на психоактивни вещества	40
8. Изводи и заключения	41
Библиография	42



Въведение

Психиатричната коморбидност при пациенти с разстройства, свързани с употребата на вещества, представлява сериозно предизвикателство пред изследователите и работещите в областта на лечението и рехабилитацията. Този материал е базиран на широк обзор на съществуващата литература и е адресиран към управляващи, работещи в областта на лечението и рехабилитацията на хора със зависимост, като им предлага подробен обзор на концепта коморбидност/двойна диагноза и възможните терапевтични подходи.

1. Дефиниции и епидемиология

Коморбидността представлява наличие у даден индивид едновременно на разстройство, свързано с употреба на вещества, и друго психично разстройство според Световна здравна организация, 2004 г. (1). Според Европейския център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите, 2004 (2) коморбидност/двойна диагноза е едновременно съществуване на две или повече психиатрични разстройства, дефинирани по МКБ, като едното от тях е проблемна употреба на вещества. Световната асоциация на двойните разстройства и Световната психиатрична асоциация (3) определя това състояние като Двойно разстройство, което се отнася за хора, които имат зависимост и друга съпътстваща психична болест. Двойното разстройство е обвързано с взаимодействащи си невробиологични фактори и фактори на средата, които са част от поведението на разстройствата, свързани с употребата на вещества.

Липсва общо европейско проучване за разпространението на коморбидните разстройства. Наличните епидемиологични данни са от изследвания на национално и местно ниво, като тези изследвания се различават в дефиницията на коморбидност, в използваните методологии, извадки и географските особености, свързани с наличието на лечение и пазара на вещества.

Според Европейския център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите съществува относително високо разпространение на коморбидността сред употребяващите вещества – около 50% от тях

имат разстройство, свързано с употребата на вещества, и психично разстройство (4). Според ЕЦМНН (5) в извадката на пациенти със зависимост към психоактивни вещества са установени следните съпътстващи разстройства: личностовите разстройства представляват 50–90% от изследваните лица и са основният вид коморбидност, следвани от афективни разстройства (20–60%) и психотични разстройства (15–20%), като съществува припокриване на трите доминиращи диагностични синдрома.

При изследвания сред общата популация се установява, че 7% от възрастното население отговаря на диагностичните изисквания за тревожно разстройство, протичащо с разстройство, свързано с употреба на вещества (изследване на общата популация, проведено във Франция между 1999 и 2003 г.) (6).

Според Европейския център за мониторинг на наркотиците и наркоманиите (6) изследвания, проведени в специализирани лечебни заведения за лечение на употребяващи наркотици, показват:

- До 90% от 150 пациенти в терапевтични общности са с афективни разстройства (извадка от 150 пациенти от терапевтични общности в девет европейски страни).
- Множество изследвания в Испания, проведени с инструмента PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders) сред пациенти на лечение за употребата на наркотици, отчитат от 42% в нерезидентна среда, до 58% в резидентна среда (терапевтична общност или отделения за вътреболнична детоксификация) коморбидност с разстройства от ос I и II по ДСН (Диагностично-статистически наръчник) – 4.

Съществуват поне четири хипотези, с които се обясняват коморбидните състояния (6):

- Разстройството, свързано с употребата на вещества, и психичното разстройство представляват независими разстройства.
- Психиатричното разстройство, различно от разстройство, свързано с употребата на вещества, е рисков фактор за употреба на вещества и за развиването на коморбидно състояние, като например употребата на вещества за самолечение.

- Разстройството, свързано с употребата на вещества, може да отключи психиатрично разстройство по такъв начин, че то да протече по независим път.
- Временно психиатрично разстройство е следствие от интоксикация или абстиненция от определено психоактивно вещество и се нарича индуцирано от вещества разстройство.

2. Оценка и диагноза

Диагнозата и лечението на коморбидни разстройства, свързани с употреба на вещества и психични заболявания, са сложни, защото често е трудно да се различат припокриващите се симптоми.

Пациентите, които влизат за лечение на психиатрично заболяване, следва да се изследват за разстройства, свързани с употреба на вещества, и обратното. За точната диагностика е важно да се събере подробна анамнеза, да се извърши психиатрично изследване, да се съберат данни за съпътстващи телесни разстройства, да се проследи хронологията на събитията и да се установи дали психиатричните симптоми и синдроми са били налице по време, когато пациентът не е употребявал вещества. Препоръчва се използване на „линия на времето“, илюстрираща причинно-следствените връзки между употребата на психоактивни вещества и началото на психиатричните симптоми. Основен принцип е проследяването на пациента след отминаване на периода на абстиненция и употреба.

Препоръчва се и използването на допълнителни инструменти за изчерпателна оценка, чрез които се намалява възможността за пропускане на диагноза като PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders), MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), CIDI (Composite International Diagnostic Interview) и др. Тази практика води до поставяне на точна диагноза и дава възможност за създаване на адекватен терапевтичен план.

3. Водещи принципи при лечението на пациенти с двойни диагнози

Психиатричната коморбидност при пациенти с разстройства, свързани с употребата на вещества, повишава трудностите при лечение, риска от хронифициране и намалява възможността за цялостно възстановяване на пациента. При тези пациенти често се проявяват симптоми, които са по-устойчиви и тежки и не се поддават на лечение в сравнение с пациентите само с едно разстройство. Задържането на пациента в лечение е ключово за ефективността на лечебния процес.

Важно е да се спазват следните основни принципи при лечение на пациенти с коморбидност (7):

- Създаване на цялостен терапевтичен план за лечение на двете заболявания в перспективата на възстановяването. Съгласно Джордж де Леон (8) възстановяването е дългосрочен процес на вътрешна промяна и вътрешните промени минават през различни фази на промяна.
- Разработване на поетапен план на лечението за продължителен период от време и планиране на интервенции, специфични за задачите и нуждите на всеки етап от възстановяването.
- Мониториране на психиатричните симптоми и осигуряване на медикаментозно лечение. Важно е да се има предвид адиктивният потенциал на медикаментите, както и взаимодействието им с веществата за злоупотреба. Осигуряване на хоспитализация при необходимост.
- Осигуряване на психосоциални интервенции, като когнитивно-поведенчески интервенции, мотивационно интервюиране, групова работа и терапия, семейно консултиране, превенция на рецидив и възможности за ресоциализация чрез водене на случай, подкрепа при осигуряване на жилище и работа, участие в групи за самопомощ и взаимопомощ;
- Ангажиране на всички възможни системи за подкрепа и помощ.
- Осигуряване на мултидисциплинарен екип със знания и умения в областта на психичните разстройства и зависимостите.
- Осигуряване на възможности за навременен контакт с лечебната система.

4. Основни модели на лечение

Описани са три основни модела на организиране на лечебната система за осигуряване на лечение на пациенти с коморбидност, които имат следните характеристики:

Модел на последващо лечение:

- Заболяванията се лекуват последователно.
- Пациентите първоначално се лекуват от най-сериозните проблеми/симптоми и след приключване на лечението им се лекуват за останалите заболявания.
- Комуникацията между лечебните заведения липсва или е недостатъчна – пациентът се прехвърля между лечебните заведения, като типични за този подход са високи нива на отпадане от лечение и рецидив.
- Не се отчита взаимодействието между две разстройства.

Модел на паралелно лечение:

- Лечение на съпътстващи разстройства едновременно.
- Службите/лечебните заведения за зависимости и психично здраве си взаимодействат, за да предложат услугите едновременно.
- Постига се добро ниво на координация, но съществуват следните проблеми: различните терапевтични подходи може да са в противоречие, като например медицинският модел на психиатрията може да е в противоречие с психосоциалната ориентация на службите за лечение на зависимости, което води до невъзможност за създаване на общ терапевтичен план.
- Съществуват организационни проблеми, например прехвърляния между двете служби/системи.
- Съществува стигма по отношение на употребяваните вещества в службите за психично здраве.

Модел на интегрирано лечение:

- Психичните разстройства и употребата на вещества са обект на интегрирани, протичащи едновременно програми и услуги.
- Лечението се предоставя в психиатрично лечебно заведение,

специализирано лечебно заведение за зависимости или специална програма/ лечебно заведение за лечение на пациенти с коморбидни състояния.

- Създава се цялостен терапевтичен план, предоставен от мултидисциплинарен екип. Терапевтичният план включва фармакологични и психосоциални подходи.
- Избягва се препращането между службите/системите. Минимализират се разликите във философията на различните служби, което дава възможност за по-точно диагностициране и намаляване на фрагментацията на различните подходи.

Изследванията за ефективността на видовете организация на лечение са все още лимитирани, но има достатъчен опит, доказващ, че е важно да се изгради система, в която пациентите имат достъп до мултидисциплинарен модел на грижа, който интегрира и/или координира системите за психично здраве и системата на зависимости, наречена система „Няма погрешна врата“ (7). „Няма погрешна врата“ означава, че ефективната организация на системата следва да даде сигурност, че нуждаещ се от лечение индивид ще бъде идентифициран, ще му бъде направена оценка и ще получи лечение директно или чрез подходящо насочване, независимо от „входната врата“ към лечебната система (7). Интегрираното лечение за протичащи паралелно разстройства е практика, която се е доказала като ефективна в процеса на възстановяване за клиенти с двойни диагнози.

5. Терапевтични подходи за пациенти с психични разстройства и разстройства, свързани с употреба на наркотици

5.1. Терапевтични подходи за пациенти с личностови разстройства и употреба на психоактивни вещества

Разстройствата на личността са клас психични разстройства, характеризиращи се с трайни дезадаптивни модели на поведение, познание и вътрешен опит. Личностовите разстройства се определят от преживявания и поведение, които се различават от социалните норми и очаквания и често се проявяват чрез значително нарушение на функционирането. Проявата на дезадаптивни мисли и поведение не е в отговор на определен тип обстоятелства или определени стресори – лицата с разстройства на личността носят у себе си тези разрушителни (деструктивни) модели на мислене, чувства и поведение като начин на съществуване и взаимодействие със света и другите (9).

Хората с личностови разстройства имат по-често проблеми с употребата на психоактивни вещества, отколкото останалите, като хората с гранично и антисоциално/дисоциално личностово разстройство са сред най-честите разстройства, свързани с употреба на нелегални вещества. Пациентите с разстройства на личността и употреба на вещества трудно формират позитивен терапевтичен съюз. Те са склонни да поставят действителността в рамките на собствените си нужди и възприятия и да не разбират гледните точки на другите. Важно е да не се отказва лечение на тези пациенти, но и да се определят реалистични цели и очаквания на терапевтичния процес. В момента няма описано лечение, базирано на доказателства, което да е специфично за индивиди с личностово разстройство и употреба на вещества, но съществуват различни ефективни интервенции за подобряване на отделни симптоми. Психотерапията е основната ефективна интервенция като Диалектична поведенческа терапия, Двойно фокусирана схема терапия са многообещаващи интервенции (7). Медикаментозното лечение се назначава при наличие на симптоматика, която изисква медикаментозна намеса.

По-долу са разгледани най-често срещаните разстройства на личността със съпътстваща употреба на психоактивни вещества – гранично и антисоциално/дисоциално личностово разстройство.

Емоционално нестабилна личност / Гранично личностово разстройство и употреба на психоактивни вещества

В МКБ-10 категорията Емоционално нестабилна личност се разделя на два подтипа: импулсивен и граничен. Граничното личностово разстройство в Диагностичния и статическия наръчник за психичните разстройства DSM-5 включва някои показатели от диагностичните критерии и от двата типа, но не отговаря изцяло на нито един от двата типа. Граничното разстройство на личността според DSM-5 има основни характеристики, изразяващи се в модел на нестабилност и интензивност на взаимоотношенията, нестабилност в себевъзприемането и чувствата, както и изразена импулсивност, започваща в ранна зряла възраст и проявяваща се в различен контекст. За тези хора са типични отчаяните усилия за избягване на действително и/или въображаемо изоставяне (10).

Проучванията показват висок процент коморбидност при граничното личностово разстройство и разстройствата, дължащи се на употреба на вещества (11). До 57.4% от индивидите с гранично личностово разстройство отговарят и на критериите за разстройство, дължащо се на употреба на вещества (11), а около 5% до 32% от злоупотребяващите с вещества отговарят на критериите за гранично личностово разстройство (12).

Специфики на поведението на хора с гранично личностово разстройство, свързано с употреба на психоактивни вещества (9):

- В началото на криза започва употреба на психоактивни вещества в опит за намаляване нарастващото усещане за напрежение и загуба на контрол.
- Хора с гранично личностово разстройство често възприемат същия избор на вещества, начин на прием и честота на прием, присъщ на индивидите, с които общуват.
- Хора с гранично личностово разстройство използват наркотиците по идиосинкротичен и непредсказуем начин.

- Обичайна за хора с гранично личностово разстройство е комбинираната употреба на вещества, което често включва алкохол и седативни хипнотици, приемани за самолечение.

Принципи при работа с пациенти с гранично личностово разстройство и употреба на вещества (9, 7):

- Предвижда се, че терапевтичният напредък на пациента е бавен и неравномерен.
- Оценява се рискът за самонараняване: има ли планове за самоубийство, настоящите чувства, протективни и рискови фактори.
- Поддържа се позитивна, но неутрална професионална връзка, избягва се въвличане в разбиранията на пациента. Терапевтичният процес се мониторира чрез супервизия и/или интервизия.
- Очертават се ясни граници и очаквания относно ограниченията и изискванията от ролите и поведението на пациента.
- Подкрепя се пациентът за развиване на умения за справяне с негативните спомени и емоции, за разбиране на връзката между чувства и поведение.
- Подкрепя се пациентът при организиране на ежедневните дейности и отговорности.
- Наблюдават се абстинентните пациенти за наличие на компулсивно сексуално поведение и хазарт.
- Мониторира се употребата на лекарства, особено на бензодиазепини.
- Наблюдава се пациента за соматични оплаквания, наличие на агресия и склонност за самоувреждане и дали спазва установените граници.
- В терапевтичния процес се наблюдава процеса на пренос и контрапренос.

Дисоциално/антисоциално личностово разстройство и употреба на вещества

Дисоциалното/антисоциалното личностово разстройство има следните основни характеристики: постоянно незачитане и неуважаване на правата и чувствата на другите, невъзможност за поддържане на съдържателни междуличностни отношения, ниска поносимост на фрустрация и отключване на агресия, игнориране на социалните нор-

ми и правила, липса на чувство за вина, които са с начало в детството или ранно юношество и продължават през зрялата възраст. Според норвежко проучване 46% от зависимите пациенти имат поне едно личностово разстройство, като 16% имат антисоциално личностово разстройство, 13% имат гранично личностово разстройство и 8% – параноидно или обесивно-компулсивно разстройство (13).

Специфики на поведението на хора с антисоциално/дисоциално личностово разстройство, свързано с употреба на вещества (9):

- Комбинирана употреба на вещества, включваща алкохол, марихуана, хероин, кокаин и метамфетамини.
- Въодушевление от субкултурата, свързана с незаконните наркотици, блясъка на високорисковото поведение и гордост от способността си да се справят с опасностите, свързани с тази субкултура. Чести са проблеми със закона.
- Възможно високо ниво на агресия и импулсивност.

Принципи при работа с пациенти с антисоциално личностово разстройство и употреба на вещества (9):

- Разграничаване на антисоциално личностово разстройство от дължащо се на употреба на вещества антисоциално поведение. То може да се направи най-добре, като се обърне внимание как личността се е отнасяла към другите в течение на своя живот. При лицата с това разстройство има доказателства за антисоциално поведение, предхождащо използването на вещества. За да бъде диагностицирано това разстройство, симптомите трябва да са започнали преди 15-годишната възраст.
- Пациентите с това разстройство обикновено са трудни за ангажиране в лечение. Важно е да се изградят реалистични очаквания от лечението, като се запази оптимизъм по отношение възможностите за подобрене на отделни симптоми и функционирането на пациента/клиента, както и да се имат предвид стигмата по отношение на тези пациенти/клиенти и вероятността много от специалистите да откажат лечение.
- Създаване на емпатична и позитивна среда с твърда и категорична позиция на терапевта относно правила, граници и структура.

- Няма достатъчно доказателства за специфично лечение, но съществуват редица ефективни интервенции (9) за повлияване върху отделни симптоми. Когнитивно-поведенческата терапия е полезна при реструктуриране на негативните модели на мислене, импулсивността и подобряването на междуличностните отношения.

Общи терапевтични подходи за хора с личностови разстройства и употреба на психоактивни вещества

Лечебният процес при тези пациенти е затруднен поради трудното им задържане в лечение и високорисковото поведение, като е малко вероятно те да се справят със стандартното лечение за злоупотреба с вещества.

Среда за провеждане на лечението

Може да се каже, че както извънболничната, така и болничната среда имат своите предизвикателства пред тези пациенти. Например извънболничното лечение предоставя сравнителна свобода на поведението извън сесиите и възможност за придобиване на социални умения. В същото време при извънболничното лечение има по-голяма вероятност за отпадане от лечение и рецидив на употребата на наркотици, тъй като наркотиците са достъпни и са налични множество бариери и затруднения за продължаването и успеха на лечението (14). Лечението в резидентна среда може да доведе до фрустрация поради структурираното обкръжение и липсата на лично пространство, което често го прави нежелано от тези пациенти и може да доведе до висок риск от ранно отпадане от лечение. Според различни автори най-подходящо е краткосрочно до средносрочно вътреболнично/резидентно лечение, последвано от дългосрочна извънболнична програма, защото този подход довежда до най-видимо и дълготрайно подобрене.

Терапевтични модели

Лечението в резидентна среда най-често е в парадигмата на модела „терапевтична общност“. Целта на терапевтичната общност е да се постигне личностна и поведенческа промяна и да се развие отговорен начин на живот без наркотици чрез влиянието на общността със строги поведенчески норми и йерархична система на отговор-

ности и привилегии. За пациентите с двойна диагноза се препоръчва модифицирана терапевтична общност, което означава използване на принципите и методите на терапевтичната общност за нуждите на пациенти с двойна диагноза. Модификациите са в структурата, процеса и интервенциите, като основна характеристика на модификациите е съобразяване с индивидуалните нужди и особености на пациента/клиента, като например осигуряване на индивидуални оценки, консултации и задачи, както и особена гъвкавост по отношение на активностите и тяхната продължителност, замяна на групите за среща (енкаунтър) с групи за решаване на конфликти и др.

Фокусирането върху поведенческата промяна е важно, но Lineman (15) открива, че подходи, фокусиращи се изключително върху поведенческа промяна, не са подходящи при пациенти с гранично личностово разстройство, които често пропускат сесии или се отказват от лечение, тъй като се чувстват неодобрили и неприети. Фокусът основно върху поведенческата промяна е до известна степен в контраст с идеята за приемане и одобрение на пациента. Този вид програми могат да бъдат по-полезни, ако усилят работата върху утвърждаването (валидацията) на индивида, като едновременно внимателно подчертават нуждата от промяна (16).

В извънболничните програми се използват когнитивно-поведенчески/социално-когнитивни подходи (17), вкл. диалектична поведенческа терапия и схема фокусирана терапия, както и мотивационно интервюиране (18), управление на непредвидени обстоятелства (Contingency management) и психодинамични подходи, като фокусирана върху преноса терапия. Според проучване на Giesen-Bloo и съавтори (19) лечението със схема фокусирана терапия или терапия, фокусирана върху преноса, са доказано ефективни за намаляване на специфичните за граничното личностово разстройство дисфункции, както и за подобряване на качеството на живот.

За най-обещаваща терапия се счита диалектичната поведенческа терапия. Диалектичната поведенческа терапия (20) е създадена за лечение на индивиди с множество тежки психични разстройства, включително суицидални пациенти. По-късно авторите разработват диалектичната поведенческа терапия за употребяващи психоактивни вещества със съпътстващи психични разстройства, например гранично личностово разстройство и антисоциално личностово

разстройство. Терапията включва концепти и модалности за утвърждаване на неупотребата на вещества и намаляване на продължителността и тежестта на рецидива. Стратегиите от диалектичната поведенческа терапия, целящи добра терапевтична връзка (индуциране на роля, валидизация на индивида, водене на случай и честота на контакта клиент-терапевт), са от съществено значение за задържане на пациентите в лечебния процес. При пациенти с дисоциално/антисоциално личностово разстройство се работи с маладаптивни и животозастрашаващи поведения, като суицидално и агресивно поведение (9). Диалектичната поведенческа терапия представлява комбинация от поведенчески подходи с валидация и приемане на пациента във формат, който осигурява ясни насоки и очаквания, структура и подкрепа както за пациента, така и за терапевта.

В заключение можем да кажем, че най-подходящи за пациенти с гранично личностово разстройство или дисоциално/асоциално личностово разстройство и употреба на вещества са програми със специфичен дизайн, вкл. диалектична поведенческа терапия, когнитивно-поведенчески, мотивационни, психодинамични подходи.

Хора с личностови разстройства и проблемна употреба на психоактивни вещества често извършват правонарушения, биват осъждани и попадат в местата за лишаване от свобода. Периодът на изтърпяване на наказанието е много подходящ те да бъдат включени в терапевтични програми, докато се намират в контролирана среда, като например осъдените да се насочат към програми и дейности за личностна промяна и отстраняване на факторите, формиращи риска от рецидив и от вреди: специализирани програми за въздействие или сбирки на АА.

5.2. Терапевтични подходи за пациенти с афективни и тревожни разстройства и употреба на психоактивни вещества (21, 22, 23, 24, 25)

Тревожните разстройства (и по-специално паническото разстройство и посттравматичното стресово разстройство) често са свързани с употребата на вещества. Причинно-следствените връзки между тревожните разстройства и употребата на вещества (теории за самолечение, индуцирана от веществата тревожност) не са ясно установени и зависят от специфичната комбинация от наркотици (напр. кокаин, канабис) и тревожно разстройство (напр. паническо разстройство и посттравматично стресово разстройство). Предполага се, че тревожността повишава риска от употреба на вещества за самолечение, както и че крейвингът и абстиненцията водят до повишаване на тревожността. Като се има предвид, че както интоксикацията с ПАВ, така и абстинентният синдром при отнемането им могат да имитират тревожно разстройство, диагностицирането на тревожно разстройство сред употребяващите е предизвикателство и изисква особено внимателна оценка (46).

Тревожността е често срещана при хора, употребяващи канабис, особено при тези, които са започнали употребата в ранна възраст. Канабисът може да предизвика тревожност или панически атаки особено при неопитни употребяващи. При хронични потребители канабисът има обратния ефект: действа по-скоро като анксиолитик по време на употреба. Тревожните разстройства са често срещани и сред употребяващите кокаин, амфетамин и екстази (46).

Въпреки че лечението на различни тревожни разстройства е клинично ясно и добре управлявано в ежедневната клинична практика, има малко проучвания за лечението на коморбидни тревожни разстройства и разстройства вследствие на употребата на вещества. Предлагаме възможности за фармакологично лечение в **Таблица 1**.

Таблица 1. Фармакологично лечение на пациенти с тревожно разстройство и придружаващо разстройство, дължащо се на употреба на ПАВ (адаптирано от Smith & Randall 2012, Gimeno et al. 2017 и McHugh 2015)

Вещество	Алкохол	Комбинирана злоупотреба / зависимост (основно кокаин, опиати)
Посттравматично стресово разстройство	сертралин*; дисулфирам*; кветиапин**	
Социално тревожно разстройство	пароксетин*; буспирон*; миртазапин**	
Генерализирано тревожно разстройство	буспирон*	
Паническо разстройство		
Тревожност, неуточнена	буспирон*; налтрексон*; дисулфирам*; габапентин*; прегабалин*; тразодон**	СИСТ***; СИСНТ***; ТАД (Имипрамин***)

* Ефективността на медикамента е подкрепена от поне едно рандомизирано плацебо или активно-контролирано изпитване.

** Ефективността на медикамента е подкрепена от поне едно отворено изпитване.

*** Ефективността на медикамента е подкрепена от единични случаи.

ТАД = трициклични антидепресанти; СИСТ = селективни инхибитори на серотониновия транспорт; СИСНТ = селективни инхибитори на серотониновия и норадреналиновия транспорт

Голямото депресивно разстройство е често срещано коморбидно психично разстройство сред хората, злоупотребяващи с ПАВ, с описана заболеваемост от 12% до 80% (47). Съществуват редица фармакологични и психосоциални възможности за действие. Пациентът може да се нуждае от фармакологично лечение с антидепресанти, когато депресивните симптоми персистират и пречат на ежедневно функциониране. Психосоциалните интервенции при депресия включват психологично обучение, управление на стреса, когнитивно-поведенческа терапия, тренировки за релаксация, групo-

ва терапия и засилване на социалната подкрепа. Наличието на голямо депресивно разстройство (първично или индуцирано) е свързано с неблагоприятен прогрес на злоупотребата с ПАВ, както и наличието на злоупотреба с ПАВ е свързано с неблагоприятен прогрес на голямото депресивно разстройство (46). Според Торенс (47) депресивният епизод трябва да се лекува дори пациентът да е активно употребяващ, както и зависимостта следва да се лекува дори пациентът да е депресивен епизод.

В клиничната практика разграничаването между първичните депресивни епизоди и тези, предизвикани от употребата на вещества, е една от трудностите при диагностицирането на депресивните симптоми, когато има съвместна употреба на вещества. Психиатричното изследователско интервю за субстанции и психични разстройства (PRISM) дава възможност за валидна и надеждна диагноза на първична или индуцирана депресия. Това отдиференциране може да бъде особено полезно за управление на лечението. В **Таблица 2** предлагаме възможности за фармакологично лечение на пациенти с разстройство на настроението и придружаващо разстройство, дължащо се на употреба на ПАВ.

Таблица 2. Фармакологично лечение на пациенти с разстройство на настроението и придружаващо разстройство, дължащо се на употреба на ПАВ (адаптирано от Beaulieu et al. 2012 и Tirado-Muñoz et al. 2018)

Вещество	Униполарна депресия	БАР
Алкохол	Първи избор: Антидепресанти (различни от ТАД и СИСТ): Миртазапин; Нефазодон† Втори избор: Налтрексон в комбинация със сертралин или самостоятелно; Дисулфирам добавен към терапията; ТАД (Дезипрамин, Имипрамин, Амитриптилин); СИСТ (Есциталпрам), Мемантин; Трети избор: Валпроат	Първи избор: Налтрексон добавен към терапията Втори избор: Дисулфирам добавен към терапията; Литий добавен към валпроат или самостоятелно; Валпроат добавен към литий или самостоятелно; Ламотрижин добавен към терапията или самостоятелно Трети избор: Габапентин добавен към терапията; Топирамат добавен към терапията

Вещество	Униполарна депресия	БАР
<i>Канабис</i>	Антидепресанти, различни от СИСТ: дулоксетин, бупропион, агомелатин, миртазапин, венлафаксин, трициклици	Първи избор: Добавяне на валпроат към литий. Втори избор: Литий; Валпроат добавен към терапията или самостоятелно.
<i>Кокаин</i>	Антидепресанти, различни от СИСТ: дулоксетин, бупропион, агомелатин, миртазапин, венлафаксин, трициклици	Първи избор: Добавяне на валпроат към литий. Втори избор: Ламотрижин добавен към терапията или самостоятелно; Литий; Валпроат добавен към терапията или самостоятелно; Кветиапин добавен към терапията или самостоятелно; Рисперидон добавен към терапията или самостоятелно; Цитиколин добавен към терапията
<i>Хероин и опиати</i>	Антидепресанти, различни от СИСТ: дулоксетин, бупропион, агомелатин, миртазапин, венлафаксин, трициклици	Първи (единствен) избор: метадон
<i>Амфетамини и метамфетамини</i>	Антидепресанти, различни от СИСТ: дулоксетин, бупропион, агомелатин, миртазапин, венлафаксин, трициклици	
<i>Комбинирана злоупотреба/ Зависимост</i>	Антидепресанти, различни от СИСТ: дулоксетин, бупропион, агомелатин, миртазапин, венлафаксин, трициклици	Първи (единствен) избор: Превключване от настоящия антипсихотик към арипипразол или добавяне на същия към терапията.

Забележка: ефикасността на медикаментите на първи и втори избор е подкрепена от ≥ 1 рандомизирано проучване (плацебо или активно контролирано), а на медикаментите на трети избор - от публикуван клиничен случай(и) или експертно мнение; медикаментите за лечение на униполарна депресия коморбидна с ПАВ различни от алкохол се препоръчват от *Tirado-Muñoz et al. (2018)*, но не фигурират в алгоритъма на Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders Treatment - CANMAT (*Beaulieu et al. 2012*)

† нефазодон е изтеглен от пазара в повечето държави поради хепатотоксичност

ТАД = трициклични антидепресанти

СИСТ = селективни инхибитори на серотониновия транспорт

5.3. Терапевтични подходи при пациенти с шизофрения и други психози и употреба на психоактивни вещества

Защо много хора с ендогенна психоза – шизофрени, шизоафективни разстройства, циклоидни психози, употребяват психоактивни вещества? Има няколко основни допускания по този проблем (26, 49):

- Самолечение (на негативни, позитивни, депресивни симптоми, когнитивни дефицити, невролептична апатия или дисфория);
- В средата се употребяват психоактивни вещества (от близки, приятели, други болни);
- Неудържим хедонистичен императив при манийни и маниоподобни психози.

Последиците от коморбидността между психотично разстройство и употреба на психоактивни вещества включват нарушено придържане към терапията, дезинхибиция и насилие/автоагресия, обостряне на психозата, влошаване на изхода (26, 27, 49).

Шизофрения и употреба на психоактивни вещества

Никотин

Употребата на никотин е най-често срещаната употреба на ПАВ сред пациентите с шизофрения. Твърде вероятно е голямата честота да се дължи на благоприятен ефект на никотина върху когнитивните и негативните симптоми, както и върху емоционалните нарушения. Възможни психофармакологични интервенции за отказване и превенция на рецидив са (27, 28, 31):

- Варениклин
- Бупропион
- Никотинови пластири (слаб ефект, освен в някои проучвания в комбинация с бупропион)
- Цитизин (с уговорка, че в кратката продуктова характеристика е отбелязано противопоказание „някои форми на шизофрения“).

Алкохол

Пациентите с шизофрения и употреба на алкохол подлежат на стандартните протоколи за детоксикация с по-голяма вероятност да се наложи хоспитализация (26, 28). Някои германски ръководства

препоръчват за лечение на пациенти с абстинентен синдром комбинация от бензамидния невролептик тиаприд и карбамазапин (30), но доколко това е валидно за пациенти с психоза, не е ясно. Необходимо е да се има предвид потенциалът за лекарствени взаимодействия, особено на карбамазапин.

Възможностите за превенция на рецидив включват налтрексон, акампросат и дисулфирам (27). За дисулфирам съществува теоретична възможност за обостряне на психотични състояния, поради инхибиция на допамин-бета-хидроксилаза и повишени нива на допамин, но има съобщения за обнадеждаващи резултати. Налтрексон и акампросат са стандартни противорецидивни медикаменти, които дават добър ефект при пациенти с психози. Има едно плацебо-контролирано проучване на налтрексон при пациенти с психози, което показва намаление на дните с пиене, на дните с тежко пиене и на крейвинга, макар че това не е довело до едновременно подобрене на психозата. Появяват се публикации за приложение на налмефен с добри резултати, но изглежда засега е рано да се препоръча като стандартна противорецидивна профилактика. Засега не се откриват сигурни данни за медикаментите, препоръчвани като втора линия за алкохолна зависимост (като самостоятелно заболяване) – топирамат и габапентин.

Канабис

Употребата на канабис е на трето място по разпространение след никотина и алкохола при пациенти с шизофрения. Малко са проучванията в тази област и те не са показали ясно предимство на един атипичен антипсихотик спрямо друг. Оланзапин и рисперидон имат подобни ефекти върху употребата на канабис и психотичните симптоми. Наблюдава се намаляване на употребата на канабис при едно сравнение между клозапин и зипразидон, и при двата медикамента, като клозапин има предимство по отношение повлияването на психотичните симптоми. По отношение на психосоциалните интервенции и тяхното въздействие интересен резултат се получава при едно нидерландско проучване, в което тренинг в мотивационно интервюиране и интеракционни умения на родителите на млади психотични пациенти с употреба на канабис дава като резултат намаляване на употребата (27, 28).

Кокаин и други стимуланти

Все още няма фармакологично лечение за зависимост към стимуланти с достатъчно доказателства за ефективност и безопасност, но някои лекарства, използвани за лечение на депресия, показват, че подобряват задържането на пациентите в лечение.

Съгласно клиничните насоки на мрежата за лечение на нови психоактивни вещества на Великобритания (NEPTUNE), които са базирани на обзор на съществуващите проучвания и клиничен консенсус, научните данни са все още лимитирани относно ефикасността на поддържащо лечение със стимуланти за лечение на злоупотреба и зависимост към стимуланти (46). Изключение представлява анекдотично прилаган за тежки интравенозни потребители дексамфетамин. Психосоциалните интервенции тук са стандарт, особено управление на непредвидените обстоятелства (contingency management). Често забравян факт е прекомерната употреба на кофеин, криеща рискове от дестабилизация на психичното състояние. От друга страна, не трябва да забравяме, че кофеинът е бил използван за лечение на акатизия и употребата му може да е опит за справяне с този проблем (27).

Опиоиди

Употребата на опиоиди се счита за по-рядка при пациенти с шизофрения в сравнение тази на алкохол, канабис и никотин. Прилага се субституиращо лечение с метадон хидрохлорид и бупренорфин. По отношение на метадон хидрохлорид трябва да се има предвид рискът от удължаване на QT интервала, което би могло потенциално да се засили при комбинация с антиспихотици със същия ефект. При пациенти с дезорганизирано поведение се препоръчва по-стриктен контрол върху приема. Като превенция на рецидив се препоръчва и налтрексон (27,28).

Нови психоактивни вещества

В областта на употребата на синтетични катинони, синтетични канабиноиди, синтетични халюциногени, *Salvia divinorum* в коморбидност с психотични заболявания все още има сравнително малко известни факти. Няма проучване на ефекта на антипсихотиците в тази динамична област. Възможно е да се налага терапия при нужда – например бензодиазепини при инсомния в състояние на абстиненция.

За оценка на тези състояния се налага детайлна анамнеза, внимателна оценка на симптомната картина, като се мисли за възможните психологични ефекти на този вид вещества и лабораторни тестове (27).

Роля на антипсихотичното лечение

Има данни, че антипсихотиците от първо поколение не редуцират вредната употреба/злоупотреба или зависимост. С течение на времето са се натрупали данни за ефекта на някои антипсихотици от второ поколение, но те са разнопосочни, макар в повечето публикации да се съобщава за поне малък положителен ефект, например на приложение на оланзапин, кветиапин и рисперидон при коморбидни пациенти – по отношение на никотинова зависимост, употреба на канабис или кокаин (27, 28).

По отношение на депо-препаратите в литературата се отбелязва например, че флупентиксол депо има положителен ефект по отношение на употребата на кокаин и алкохол. Има едно отворено рандомизирано проучване, сравняващо дългодействащ рисперидон с цуклопентиксол депо, даващо предимство на рисперидон по отношение на употребата на вещества и на психотични симптоми. Данните за флупентиксол трябва да се приемат критично, доколкото има съобщения, че увеличава риска от рецидив при алкохолно зависими (29).

Доколкото арипипразол е парциален антагонист и агонист на D2 рецепторите, е събудил интерес като възможност за лечение на пациенти с коморбидни психоза и употреба на ПАВ. Има данни, че използването му намалява употребата и влечението към алкохол и кокаин. От друга страна, трябва да имаме едно наум поради съобщения за засилено влечение към хазарт на фона на лечение с арипипразол, нещо наподобяващо може би засиленото влечение към хазарт при пациенти с болест на Паркинсон, лекувани с прекурсори на допамина (32).

Ролята на тиаприда бе посочена по-горе, но трябва да се има предвид, че той няма собствен достатъчен ефект по отношение на психотичните симптоми, а само върху моторни/психомоторни нарушения.

Клозапин се прилага при пациенти с двойна диагноза, като има обнадеждаващ ефект върху употребата на вещества, но резултатите се оценяват като предварителни.

Към този момент все пак не са се натрупали сигурни данни за предимства на един медикамент спрямо друг или за предимства на второ поколение антипсихотици спрямо първо по отношение на употребата на вещества при пациенти с шизофрения или друго психотично разстройство.

Препоръките на Британската асоциация по психофармакология включват:

- Всеобхватна рутинна оценка защо и как се приемат психоактивни вещества;
- Оптимизация на антипсихотичната терапия, като клозапин се има предвид при пациенти с персистиращо разстройство с употреба на вещества;
- Подкрепа за спиране или промяна на поведението на пушене трябва да се предложи на всички пациенти.
- На всички пациенти, спиращи пушенето, трябва да се каже, че има малка вероятност за тежки промени в настроението, а клиницистите трябва да са бдителни по отношение на такива промени;
- Трябва да се предложи терапия за справяне с коморбидната употреба на вещества. Докато психосоциалните интервенции подкрепят това справяне, фармакотерапията трябва да се има предвид и да се предлага, когато е възможно.

Обикновено като основани на доказателствата се изтъкват следните психосоциални интервенции при зависимости: когнитивно-поведенческа терапия, мотивационно интервю и мотивационно усиливане, групи за подкрепа, 12-стъпкови групи, фамилни интервенции (27).

5.4. Терапевтични подходи при някои психоорганични разстройства и употреба на психоактивни вещества

5.4.1. Деменция и употреба на психоактивни вещества

Отдавна е известен фактът, че алкохолът може да доведе до алкохолна деменция и синдромите на Корсаков и Вернике. Не трябва обаче да забравяме възможността човек с проблемна алкохолна употреба да развие алцхаймерова или друга деменция (35).

Има данни за промени в мозъка на хронични интравенозни опиатни потребители, подобни на промените при болест на Алцхаймер. Налице са и публикации, че употребата на бензодиазепини повишава риска от деменция. Такова развитие може да се наблюдава и при употребяващи органични разтворители.

Дискусионен е въпросът дали стимулантите могат да доведат до деменция, но има описани такива случаи. Основателно е съждението, че биха могли да доведат до трайни когнитивни дефицити вследствие на съдови инциденти, които може да се наблюдават като усложнения на употребата (36), т.е. биха могли да повишат в дългосрочен план риска от съдова деменция. Това със сигурност важи за никотина, в някаква степен е вероятно да се отнася и за стимулантите. Редица когнитивни дефицити са обратими при спиране на психоактивните вещества. Комбинацията от употреба на психоактивни вещества и йерархично най-тежкия психиатричен синдром – дементния, може да представлява особено диагностично и терапевтично предизвикателство (37, 38).

Делирите са класически картини при отнемане на алкохол, бензодиазепини, барбитурати. При други психоактивни вещества са възможни остра интоксикация, като при стимулантите например винаги трябва да се има предвид възможността от сърдечно-съдова патология. Разумно е старото правило, че ако един пациент се вижда за първи път в делир, наличието или липсата на деменция се преценяват след отзвучаването на делира.

Нарушението на контрола над импулсите и импулсивността са централни психопатологични феномени, които се срещат при множество невропсихиатрични болести (по-скоро като състояние), както и при личностови разстройства (по-скоро като черта). Това се отнася и

за зависимостите. Трябва да бъде отбелязано, че нарушен контрол над импулсите може да корелира с екзекутивни нарушения, дължащи се на патологични процеси в челния дял или подкорови структури (напр. фронтотемпорална деменция, нарушения в базалните ядра, съдова болест на мозъка). Новопоявило се нарушение над импулсия контрол в късна възраст може да доведе до нова проблемна употреба на психоактивни вещества. По механизма на самолечението същото може да се случи и с други късно появили се психопатологични синдроми – тревожни, депресивни или психотични. При всички тези случаи не трябва да се забравя, че късните психопатологични прояви може да са продром на хроничен психоорганичен синдром, т.е. на деменция. От това следва, че освен терапията на наличните в напречен разрез синдромни прояви, е наложително надлъжно проследяване (клинично-психопатологично и невропсихологично) на когнитивния статус и при откриване на леко когнитивно нарушение или деменция да се предприемат възможните прицелни към когнитивната психопатология превантивни, респ. терапевтични мерки. Образната диагностика е силно препоръчителна.

Налице са известни данни, че някои антидементни психофармакологични медикаменти може да имат допълнителна активност и по отношение на поведението на зависимост. Така например се съобщава за добър ефект на мемантин като допълнителна терапия към налтрексон при алкохолна зависимост (50), както и за добър ефект, когато се добави към метадон или бупренорфин при опийна зависимост, но не и в комбинация с налтрексон (51). Също така се съобщава за добър ефект на ацетилхолинестеразните инхибитори при лечение на някои зависимости – например на галантамин и в известна степен донепезил – при зависимост към кокаин (52). Все още е рано да се дадат категорични препоръки в тази насока.

5.4.2. Травмена болест на мозъка и употреба на психоактивни вещества

Травмената болест на мозъка поради своите нередко хронични и инвалидизиращи последствия е от голямо социално значение. Психопатологичните нарушения може да се групират, както следва: когнитивна психопатология – предимно когнитивни дефицити,

по-рядко позитивни психотични симптоми; афективна психопатология – особено депресивитет и дисфорични реакции; психопатология на волевия контрол над импулсите, нарушен импулсен контрол (38). Обикновено не всички групи симптоми са представени еднакво сред различните пациенти. Комбинацията от фактори повишава риска от агресивно и автоагресивно поведение. Натрупани са данни, че дори черепно-мозъчна травма в детството увеличава риска от разстройство, свързано с употреба на вещества в по-късна възраст. Като цяло категорично може да се твърди, че двете групи заболявания представляват рискови фактори една спрямо друга и в следващите житейски периоди. Употребата на психоактивни вещества повишава риска от черепно-мозъчни травми, а черепно-мозъчните травми увеличават риска от употреба на психоактивни вещества. Частично основание за оптимизъм дават някои публикации, съобщаващи за намаляване на употребата на вещества след черепно-мозъчно травма. Проблематиката става по-сложна, ако се добавят епилептични синдроми и посттравматично стресово разстройство. Има обзори, които съобщават, че употребата на вещества е честа при пациентите с травмена болест на мозъка (ТБМ). Последниците са свързани със сериозен негативен ефект върху общото здравословно състояние, прогнозата, добруването, достъпа до грижи по отношение на употребата на психоактивни вещества, а и върху придържането към рехабилитационните планове по отношение на ТБМ. Доколкото има данни за позитивен ефект на стимулантите върху някои области от психопатологията на ТБМ, не е изключено някои пациенти да опитват да се самолечат (39, 40, 41).

Малко са данните за ефекта на различни интервенции при коморбидна травмена болест на мозъка и употреба на вещества. Възможно е лечението на централните психопатологични синдроми да даде резултат и по отношение на употребата, особено като имаме предвид, че някои от лекарствата, предписвани за емоционални нарушения и импулсен контрол, имат ефект и върху влечението към вещества – например антиконвулсантите/стабилизатори на настроението (валпроати, карбамазепин, евентуално топирамат, габапентин). В България и в някои страни от ЕС цитиколин е регистриран с индикация за употреба при когнитивни нарушения вследствие на мозъчно-съдова болест и черепно-мозъчна травма. Има малки отворени проучвания, съобщаващи за положителен ефект на цитиколин при алкохолна и

кокаинова зависимост, но силата на доказателствения материал не е достатъчна за еднозначни препоръки (42). Любопитно е, че има данни, че комплексни програми за невропсихологическа рехабилитация дават резултат по отношение на интегриране в обществото и задържане на работа при средно тежка или тежка травмена болест на мозъка, но такива програми липсват за лека травмена болест на мозъка (40, 41).

Препоръчват се мотивационно интервюиране, терапия за усилване на мотивацията, имащи роля за превенция на употребата или връщането към употреба на психоактивни вещества, както и специфични интервенции за управление на рисковото поведение, модифицирани версии на 12-стъпковата програма.

5.4.3. Епилепсия и употреба на психоактивни вещества

При епилепсиите се наблюдава широк спектър от психопатологични феномени – твърде често афективни синдроми, което вероятно се дължи на патогенетични механизми, общи за фазовите болести (разстройства на настроението) и пароксизмалните болести като епилепсия и мигрена. И тук не може да се изключи употребата като опит за редукция на един депресивитет, дисфория или тревожност. В този контекст е любопитен въпросът за честотата на употребата на вещества при епилепсиите. Отговорите са твърде разнопосочни. Има съобщения както за понижена честота на употреба (53), така и скоросни за повишена (54). Разнопосочни са и ефектите на психоактивните вещества върху епилептичните феномени (55). Алкохолната зависимост се свързва с понижен гърчов праг при абстиненция и това е от сериозно значение за пациентите с епилепсия, употребяващи алкохол и достигнали до зависимост. Хроничната алкохолна употреба може също да понижи гърчовия праг и се усложнява в някои случаи със симптоматична алкохолна епилепсия (56). Бензодиазепините и барбитуратите (вече рядко) се използват за лечение на гърчове, но при налична зависимост в абстиненция може да се наблюдават гърчове. Редица други ПАВ при интоксикация може да доведат до гърчови състояния, напр. стимулантите, фенциклидин, вероятно синтетичните халюциногени и канабиноиди. Опиоидите се свързват с повишен риск от гърчове (напр. употреба на хероин и на често използвания трамадол). За марихуаната има съобщения за повишен риск, но има и съобщения за терапевтични ефекти на канабиноидите при някои

форми на епилепсия. Орален разтвор на канабидиол е лицензиран от FDA за употреба при тежките епилептични синдроми на Lennox-Gastaut и Dravet при пациенти на възраст две и повече години (57).

Твърде е вероятно наблюдаваната понякога прогресия на тежестта при всеки следващ епизод на абстинентен синдром да се дължи на киндлинг, който е важен патогенетичен механизъм при пароксизмалните и фазовите заболявания. От тази гледна точка не е изненада, че антиконвулсанти се прилагат като лекарства за алкохолен абстинентен синдром (карбамазепин и бензодиазепини), а също и за превенция на рецидив (топирамат и габапентин, като втора линия).

Очевидно проблемът за епилепсиите и употребата на психоактивни вещества е твърде комплексен и заслужава специално внимание и по-нататъшно проучване.

5.5. Терапевтични подходи при пациенти с хиперактивност с разстройство на вниманието и употреба на психоактивни вещества

Хиперкинетичното разстройство (в американската класификационна система наречено „разстройство с хиперактивност и дефицит на вниманието“) е психиатрично разстройство с обичайно начало в детска или юношеска възраст, класифицирано в наше време в групата на невроразвитийните разстройства. Осевите симптоми са хиперактивност, нарушено внимание и импулсивност. В последно време се изтъква значението на хиперкинетичното разстройство в зряла възраст. По-високата честота на диагностициране във всички възрастови групи е обект на дискусия, колебаеща между полюсите на позитивна оценка поради подобреното разпознаване и критика за една неоснователна хипердиагностика. Употребата на вещества, както и други психиатрични разстройства, се отчитат като чести коморбидни състояния (33, 34).

Интересно е, че обратно на очакваното, това състояние се влошава от седативните средства, особено от барбитурати и бензодиазепини. Основни медикаментозни средства са психостимулантите – амфетамини и неамфетамини, както и клонидин (хлофазолин) и гуанфацин. В България има два медикамента, регистрирани за лечение на хиперкинетичното разстройство – амфетаминовият дериват

метилфенидат и неамфетаминовият стимулант атомоксетин. По отношение на риска от проблемна употреба на предписани лекарства от амфетаминовата група съществуват различни мнения. В шведско проучване Zheng et al. не откриват повишен риск от употреба на вещества, който да може да се отдаде на стимулантите. За последните даже се открива протективен ефект срещу употреба на вещества. Все пак в заключение авторите препоръчват лекарите да бъдат бдителни по отношение на потенциалния риск от употреба по начин, несъответен на предписанието на стимуланти при хиперкинетично разстройство. При сравняването на индивиди с пълна и частична ремисия от хиперкинетично разстройство се установява, че тези с непълна ремисия имат повишена употреба на вещества, сходна с разгърнатите случаи, докато тези в ремисия са подобни на контролите. Това подчертава значението на стремежа към пълна ремисия (34).

Има данни от клинични проучвания, че метилфенидат няма особена роля за редукция на употребата. Някои ръководства посочват атомоксетин като средство на избор при коморбидно хиперкинетично разстройство и употреба на вещества поради липса на потенциал за зависимост.

Препоръките на Британската асоциация по психофармакология в тези случаи включват:

- Насочване и контакт с терапевтични служби в общността за лечение на алкохолни/наркотични проблеми с оглед прекратяване на употребата или субституиращо лечение.
- Атомоксетин се употребява като лечение на първа линия.
- Ако клиничният отговор не е добър, да се използват лекарствени форми с удължено освобождаване на метилфенидат или лисдексамфетамин (не е наличен в България). При голям риск от злоупотреба със стимуланти да се назначава бупропион.
- Комбиниране на медикацията с психообучение, превенция на рецидив и когнитивно-поведенческа терапия.
- Провеждане на повече проучвания в областта на коморбидно хиперкинетично разстройство и употреба на вещества. Проучвания на честотата показват, че хиперкинетично разстройство е често в популацията на употребяващите, но липсата на доказателства е пречка в развиването на протоколи за терапия в тази група пациенти (33).

6. Психотични състояния и употреба на стимуланти

Психотични картини в период на интоксикация

Стимулантите по време на *интоксикация* нерядко водят до маниоподобни картини, като може да се развият параноидни и халюцинаторни симптоми, илюзии, стереотипии. Симптомната картина се променя бързо и отзвучава за часове до седмици (38, 43).

Психотични картини в период на отнемане

В периода на отнемане параноидни и халюцинаторни картини се наблюдават по-рядко. Тогава са налице дисфория или депресивност, хиперсомния или инсомния, хиперфагия, умора, сънища. В по-дългосрочен план се наблюдават депресивитет, анхедония и летаргия (26).

Резидуални, индуцирани от психоактивни вещества психози

Това е сложна дискуссионна област. В някои случаи психотични симптоми може да се наблюдават след предните два периода, като често симптоматично приличат на първична психотична болест (26).

Амфетамини

Употребата на амфетамини води до следните състояния:

- *Неусложнена интоксикация*

Настъпва т.нар. „rush“ – енергетично избухване, оргазмоподобна реакция, която се следва от еуфория, яснота, възбуда с повишена психомоторна активност. Когато се изчерпи действието, настъпва телесно и психическо рухване. Стига се до нова, най-често повишена доза. Важни фактори за появата на зависимост са загубата на контрол и компулсивната употреба. Други симптоми са анорексия, инсомния, мидриаза, повишено артериално налягане, повишена сърдечна честота, аритмия, в съответствие с факта, че са симпатикомиметици (36, 38). При хронична употреба на амфетамини също се наблюдават повишени подтици и неспособност за концентрация върху задачите от ежедневието.

- *Усложнена интоксикация при висока перорална доза*
 - а) Симптоматична психоза, шизофреноподобна или маниоподобна картина, като може да се наблюдават всички симптоми от първи ранг. Изходът може да е състояние, неразлично от шизофрения, трайна систематизирана налудност и шизофреноподобен дефект.
 - б) Дерматозойна налудност.
 - в) Халюциноза с характерни симптоми: тактилни халюцинации – лазене на паразити с изводима налудна убеденост за опаразитяване.
 - г) Кататонен синдром.

Амфетаминови деривати и синтетични вещества с амфетаминоподобно въздействие

Употребата на амфетаминови деривати и синтетични вещества с амфетаминоподобно въздействие може да доведе до остри, пролонгирани токсични синдроми и до тревожен синдром. Клиничната картина се дооформя от скърцане със зъби и стискане на челюстите, замъглено виждане, гадене, дисфория, повишен мускулен тонус, като тя може да наподобява серотонинов синдром.

Кокаин

Употребата на кокаин води до следните състояния:

- Остра неусложнена интоксикация. Ефектите са подобни на амфетаминовите. Започва се с бърза и значителна еуфория, възбуда, мидриаза, тремор, последвана от депресия. Съществува риск от конвулсии и аритмия. С времето се развива астеничен синдром, мнителност и деградация. При отнемане може да се появи депресия. Не са изключени в такъв случай и суицидни мисли, които налагат хоспитализация.
- Симптоматична психоза, за която е характерен синдромът на Манян – усещане за лазене на насекоми под кожата (формикация), с изводима налудна убеденост за опаразитяване. Поради вазоконстрикторното действие на кокаина се получава хипертензия, която може да се усложни с миокарден или мозъчен инфаркт, мозъчен васкулит, гърчове, което от своя страна да доведе до картина на екзогенна психоза и делир (36, 38).

- Особена форма на употреба е „Speed ball“, който се състои от интравенозна комбинация от кокаин и хероин, при която също се наблюдават възбудно-параноидни картини, а в някои случаи и халюцинаторни.

Катинон и производни, „соли за вана“

Употребяващите катинон и „соли за вана“ споделят интермитентни странични ефекти (45). Ажитацията е белег на интоксикация. Описани са параноидно-халюцинаторни психози, възбудно и агресивно поведение. Вероятен е невротоксичен ефект с изчерпване на моноамините и невронална смърт.

Диференциална диагноза и терапевтични мерки

При липса на достатъчно анамнестични данни, пациенти с остро психотично разстройство вследствие употреба на стимуланти в много случаи се диагностицират като шизофрени или шизоафективни и се лекуват като такива, без да се мониторира приемът на наркотици. Погрешната диагноза може да има психологично негативни и скъпо струващи последици за пациента и здравните служби. Често на фона на амбулаторно назначено невротично лечение употребата на амфетамини продължава, психотичната симптоматика персистира и в крайна сметка се стига до прояви на тежка агресия и криминални деяния.

При диференциалната диагноза трябва да се обсъди възможността да се касае за друго психично заболяване, утежнено или провокирано от употребата на психоактивно вещество (например шизофрения, афективно разстройство, параноидно или шизоидно личностово разстройство). Понякога диференциална диагноза с шизофрения по клинични признаци е невъзможно да се направи. Важно е тестването за наличие на наркотици в урината, но точната диагноза се поставя само ретроспективно, след като симптомите отзвучат.

Howells et al. съобщават за възможност за диференциация между шизофрени, афективна и метамфетаминова психоза с помощта на ЕЕГ чрез съотношението делта/алфа активност (44).

Основните принципи на лечението на психотичното разстройство са комплексност, достатъчна продължителност и съставяне на индивидуален терапевтичен план. От особено значение е осигуряване-

то на постоянно наблюдение върху поведението на болния. Това може да стане чрез хоспитализация в специализирано лечебно заведение.

Някои психотични и афективни картини могат да отзвучат само с преустановяване на употребата, но в много случаи се налага фармакотерапия. Има данни както за атипичите, така и за някои конвенционални, включително нископотентни невролептици, че работят добре при маниоформни и шизофреноподобни картини. Не се препоръчва използване на бензодиазепини. Спорен е въпросът с антидепресантите при депресивни картини, но те често се назначават.

След овладяване на психотичната симптоматика е уместно при възможност пациентът да бъде насочен към специализирана дългосрочна лечебна програма с оглед достигане на трайна ремисия. За добрата прогноза при лечението на амфетаминовите психози основно значение имат навременното и коректно диагностично уточняване и адекватните терапевтични стратегии.

Според Протокол 42 (SAMHSA) за подобряване на лечението на пациенти с коморбидни състояния от 2020 година, психичните разстройства, предизвикани от употреба на психоактивни вещества, са представени в **Таблица 3** (7).

Таблица 3. Психични разстройства, предизвикани от ПАВ

Психоактивни вещества	Предизвикани от ПАВ психични разстройства
Алкохол	<ul style="list-style-type: none"> • Психотични разстройства • Биполярни разстройства • Депресивни разстройства • Тревожни разстройства • Разстройства на съня
Кофеин	<ul style="list-style-type: none"> • Тревожни разстройства • Разстройства на съня
Канабис	<ul style="list-style-type: none"> • Психотични разстройства • Тревожни разстройства
Халюциногени	<ul style="list-style-type: none"> • Психотични разстройства • Биполярни разстройства • Депресивни разстройства • Тревожни разстройства
Инхаланти	<ul style="list-style-type: none"> • Психотични разстройства • Депресивни разстройства • Тревожни разстройства
Опиоиди	<ul style="list-style-type: none"> • Депресивни разстройства • Тревожни разстройства • Разстройства на съня
Седативи	<ul style="list-style-type: none"> • Психотични разстройства • Биполярни разстройства • Депресивни разстройства • Тревожни разстройства • Разстройства на съня
Стимуланти (кокаин, амфетамини)	<ul style="list-style-type: none"> • Психотични разстройства • Биполярни разстройства • Депресивни разстройства • Тревожни разстройства • Разстройства на съня

7. Терапевтични подходи при пациенти с психични разстройства, предизвикани от употребата на психоактивни вещества

- Препоръчително е винаги се има предвид вероятността за коморбидно състояние, но не следва да се поставя диагноза преди комплексно изследване.
- По възможност тестване за психоактивни вещества още при първия контакт с пациента.
- Уточняване на употребата и вида на психоактивните вещества. Много често се налага да се работи при сериозен дефицит на достоверна информация. Това изисква повишено внимание, гъвкавост и възможност за кризисни интервенции при нужда. Куценок (43) препоръчва използване на следните въпроси:
 - 1) Дали веществото, от което пациентът е зависим, е способно да предизвика наблюдавания психиатричен симптом или синдром.
 - 2) Каква е хронологията на събитията.
 - 3) Дали е налице цялостен психиатричен синдром, или само отделни симптоми.
 - 4) Дали психиатричните симптоми и синдроми са били налице, когато пациентът не е употребявал вещества и не е бил абстинентен.
- Насочване към подходяща медицинска служба – токсикология, психиатрично заведение, многопрофилна болница и др. според приоритетните нужди в момента на извършването на оценка.
- Пълно прекратяване на употребата на психоактивни вещества – съчетаването им с някои медикаменти може да бъде опасно. Осигуряване на периодично мониториране на употребата (уринни тестове).
- Да се избягва употребата на депо-невролептици предвид риска от рецидив в употребата на психоактивни вещества.
- Да се обмислят възможностите за поява на нетипична телесна и психиатрична симптоматика, предизвикана от полиупотреба на психоактивни вещества или НПВ (нови психоактивни вещества). Отрицателните резултати при тестване не са гаранция за неупотреба на психоактивни вещества (понякога зависимите

компрометират процедурата, рутинно използваните тестове са негативни няколко дни след последната употреба, не регистрират голяма част от НПВ).

- Продължително проследяване с цел точна диагностика и навременна реакция при влошаване на състоянието. Възможност за корекция на лечебния план при необходимост. Използване на „линия на времето“, илюстрираща причинно-следствените връзки между употребата на психоактивни вещества и началото на психиатричните симптоми. Вторичните спрямо употребата на психоактивни вещества психични нарушения често отзвучават без медикаментозна терапия или лекарствените средства се дават за кратък период до овладяване на симптомите. При коморбидно хронично психично разстройство може да се наложи поддържащо медикаментозно лечение за дълго време, което е определящо за успеха.

8. Изводи и заключения

Концепцията за двойната диагноза/двойното разстройство позволява интегриран персонализиран биопсихосоциален подход, при който лечението е съобразено с индивидуалните особености на зависимия, а не с употребяваното от него вещество. Пациентите със зависимост и друго психично разстройство имат нужда от мултидисциплинарен модел на грижи, който интегрира и/или координира системите за психично здраве и за зависимости. Както често се случва на практика, съществуването/действието на две отделни служби за лечение – едната за зависимости, а другата за психични разстройства, които не си взаимодействат, може да доведе за отделния пациент до така наречения „синдром на грешната врата“ (3). На базата на извършения обзор на специализирана литература и на своя опит авторският колектив препоръчва интегративния лечебен подход като най-подходящ и ефективен за лечение на пациенти с двойна диагноза.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. WHO (2010), Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization https://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/, retrieved 5 August 2015.
2. EMCDDA (2004), 'Co-morbidity', in Annual Report 2004: The state of the drugs problem in the European Union and Norway, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 94–102. (<http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index34901EN>).
3. Joint statement on dual disorders: addiction and other mental disorders, World Association on Dual Disorders, WPA Section on Dual Disorders, National Institute on Drug Abuse, Sociedad Española de Patología, Fundación de Patología Dual, 2017, <http://www.worlddualdisorders.org/learn/joint-statement-on-dual-disorders/>
4. EMCDDA, Perspectives on drugs, Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe, 2016. https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe_files
5. EMCDDA, Drugs in focus, Comorbidity – drug use and mental disorders, 2005. https://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index36329EN.html_en
6. EMCDDA, Perspectives on drugs, Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe, 2016, https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/comorbidity-substance-use-mental-disorders-europe_files
7. TIP 42: Substance Use Treatment for Persons With Co-Occurring Disorders, SAMHSA, March 2020.
8. De Leon, G. (1996). Integrative recovery: A stage paradigm. Substance Abuse, 17(1), 51–63. doi:10.1080/08897079609444728/ Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1992). Stages of change in the modification of problem behaviors. Progress in Behavior Modification, 28.
9. A Treatment Improvement protocol 42, Substance Abuse Treatment for Persons with Co-Occurring Disorders, SAMHSA, 2013, .220
10. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition DSM-5
11. Trull, T.J. Sher, K. J. Minks-Brown, C. Durbin, J., & Burr, R. (2000) Borderline personality disorder and substance use disorders: A review and integration. Clinical Psychology Review, 20, 235-253
12. Brooner, R. K., King, V. L., Kidorf, M., Schmidt, C. W., & Bigelow, G. E. (1997) Psychiatric and substance use comorbidity among treatment seeking opioid abusers, Archives of General Psychiatry, 54, 71-80.

13. Langås, A., Malt, U.F. & Opjordsmoen, S. In-depth study of personality disorders in first-admission patients with substance use disorders. *BMC Psychiatry* **12**, 180 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-180> .
14. Lam J. A., Jekel, J. F., Thompson, K. S., Leaf et al., (1995) Assessing the value of short-term residential drug treatment program for homeless men. *Journal of Addictive Disease*, 14 (4), 21-39.
15. Linehan, M.M. Cognitive –behavioral treatment for borderline personality disorder: The dialectic of effective treatment, 1993.
16. Bornovalova, M. How does DBT facilitate treatment retention among individuals with comorbid BPD and SUD, 2007, 938
17. Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., & Gavin, F. H. (1991). A comparative trial of psychotherapies for ambulatory cocaine abusers: Relapse prevention and interpersonal psychotherapy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 17, 229-247
18. Bein T. H., Miller W.R., & Boroughs J.M., Motivational Interviewing With Alcohol Outpatients, 1993, 21, 347-356.
19. Josephine Giesen-Bloo , Richard van Dyck, Philip Spinhoven, Willem van Tilburg, Carmen Dirksen, Thea van Asselt, Ismay Kremers, Marjon Nadort, Arnoud Arntz, Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vstransferencefocused psychotherapy,PUBMED,2006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754838/>, DOI: 10.1001/archpsyc.63.6.649
20. Linda A. Dimeff. and Marsha M. Linehan, Dialectical Behavior Therapy for Substance Abusers, 279-292, *Addict Sci Clin Pract.* 2008 Jun; 4(2): 39–47. doi: 10.1151/ascp084239
21. Smith JP, Randall CL. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations. *Alc Res* 2012; 34(4):414:31.
22. Gimeno C, Dorado ML, Roncero C et al. Treatment of comorbid alcohol dependence and anxiety disorder: review of scientific evidence and recommendations for treatment. *Front. Psychiatry* 8:173. doi: 10.3389/fpsy.2017.00173
23. McHugh RK. Treatment of co-occurring anxiety disorders and substance use disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2015;23(2):99-111. doi:10.1097/HRP.000000000000058.
24. Beaulieu S, Saury S, Sareen J et al. The Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psych* 2012; 24(1):38-55.

25. Tirado-Muñoz J, Farré A, Mestre-Pintó J et al. Dual diagnosis in depression: treatment recommendations. *Addiciones* 2018; 30(1):66-76. doi: 10.20882/addiciones.868
26. Semple D, Smyth R. editors. *Oxford Handbook of Psychiatry (Oxford Medical Handbooks)* 3-rd ed. by Oxford, 2013. pp. 535-607.
27. Barnes, T. R., Drake, R., Paton, C., Cooper, S. J., Deakin, B., Ferrier, I. N., Yung, A. R. (2020). Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 34(1), 3–78. <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
28. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, et al. (2012) BAP updated guidelines: Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: Recommendations from BAP. *J Psychopharmacology* 26: 899–952. doi: 10.1177/0269881112444324
29. Bazire S., *Psychotropic Drug Directory 2014: The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire*. Lloyd-Reinhold Communications, Dorsington, 2014. p.17.
30. Mann K., Loeber S., Croissant B., Kiefer F.: *Qualifizierte Entzugsbehandlung von Alkoholabhängigen. Ein Manual zur Pharmako- und Psychotherapie*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2006.
31. Roberts E, Eden Evins A, McNeill A, et al. (2016) Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for smoking cessation in adults with serious mental illness: A systematic review and network meta-analysis. *Addiction* 111: 599–612. DOI: 10.1111/add.13236
32. Grall-Bronnec, M., Sauvaget, A., Perrouin, F., Leboucher, J., Etcheverrigaray, F., Challet-Bouju, G., Gaboriau, L., Derkinderen, P., Jolliet, P., & Victorri-Vigneau, C. (2016). Pathological Gambling Associated With Aripiprazole or Dopamine Replacement Therapy: Do Patients Share the Same Features? A Review. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(1), 63–70. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000444>
33. Bolea-Alamañac, B., Nutt, D. J., Adamou, M., Asherson, P., Bazire, S., Coghill, D., Young, S. J. (2014). Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(3), 179–203, <https://doi.org/10.1177/0269881113519509>

34. Chang, Z., Lichtenstein, P., Halldner, L., D'Onofrio, B., Serlachius, E., Fazel, S., Långström, N., & Larsson, H. (2014). Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 55(8), 878–885. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12164>
35. Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, Almeida OP. Dementia associated with alcohol and other drug use. *Int Psychogeriatr*. 2005;17 Suppl 1:S109-S127. doi:10.1017/s10416102050019
36. Миланов И., Неврологични усложнения на соматичните заболявания. ИК Стено, Варна, 2018, стр. 438-442.
37. Jacobs A, Stalpers-Konijnenburg SC, de Jong CA, Marijnissen RM (2016) Chronic Stimulant Use: An Upcoming Cause of Neurocognitive Disorder in Later Life?. *Clin Med Rev Case Rep* 3:086.
38. Bodani, M., Reed, L. J., & Kopelman, M. D. (2009). Addictive and toxic disorders. In A. S. David, S. Flemminger, M. D. Kopelman, S. Lovestone, & J. D. C. Mellers (Eds.), *Lishman's Organic Psychiatry: A textbook of neuropsychiatry* (4th ed., pp. 689–745). West-Sussex, UK: Wiley-Blackwell. doi:10.1002/9781444316803.ch11
39. Cannella LA¹, McGary H², Ramirez SH³. Brain interrupted: Early life traumatic brain injury and addiction vulnerability. *Exp Neurol*. 2019 Jul;317:191-n 201. doi:10.1016/j.expneurol.2019.03.003. Epub 2019 Mar 9.
40. Olson-Madden, Jennifer H., Brenner, Lisa A., Corrigan, John D., Emrick, Chad D., Britton, Peter C. Substance Use and Mild Traumatic Brain Injury Risk Reduction and Prevention: A Novel Model for Treatment. *Rehabilitation Research and Practice*, 2012 <https://doi.org/10.1155/2012/174579>
41. West, Steven L. Substance use among persons with traumatic brain injury: A review. *NeuroRehabilitation*, vol. 29, no. 1, pp. 1-8, 2011. doi: 10.3233/NRE-2011-0671.
42. Wignall, N. D., & Brown, E. S. (2014). Citicoline in addictive disorders: a review of the literature. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 40(4), 262–268. <https://doi.org/10.3109/00952990.2014.925467>
43. Куценок И., Димитров Г. Злоупотреба и зависимост от психоактивни вещества. Злоупотреба и зависимост от психоактивни вещества. Контрол и тестване за психоактивни вещества. Институт по поведенчески стратегии. ИК „ЗИП” ЕЕОД. София, 2004.

44. Howells, F.M., Temmingh, H.S., Hsieh, J.H. *et al.* Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: a study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder. *Transl Psychiatry* 8, 75 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0105-y>
45. Weaver, M.F., Hopper, J.A. & Gunderson, E.W. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Sci Clin Pract* 10, 8 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13722-015-0024-7>
46. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE), 2015, 131, <http://neptune-clinical-guidance.co.uk/>
47. EMCDDA, Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe, 2015, ISBN 978-92-9168-835-7
48. Torrens, M., Martínez-Sanvisens, D., Martínez-Riera, R., Bulbena, A., Szman, N. and Ruiz, P. (2011a), 'Dual diagnosis: Focusing on depression and recommendations for treatment', *Addictive Disorders & Their Treatment* 10(2)
49. Хараланов С, Хараланова Е & Шкодрова Д. Дисоциирани ефекти на алкохола при шизофрения: практическо и теоретично значение. Бълг. неврол. психиатр. практика, 2008; 4: 17-23.
50. Krishnan-Sarin, S., O'Malley, S.S., Franco, N. *et al.* Influence of combined treatment with naltrexone and memantine on alcohol drinking behaviors: a phase II randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacol.* 45, 319–326 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0536-z>
51. Allison M. Elias, Marc J. Pepin, Jamie N. Brown, Adjunctive memantine for opioid use disorder treatment: A systematic review, *Journal of Substance Abuse Treatment*, Volume 107, 2019, Pages 38-43, ISSN 0740-5472, <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2019.10.003>.
52. Sofuoglu, M., & Carroll, K. M. (2011). Effects of galantamine on cocaine use in chronic cocaine users. *The American journal on addictions*, 20(3), 302–303. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00130.x>
53. Yeni, N., Tumay, F., Tonguç, Ö., Azaroğlu, E., & Bozok, N. (2015). Survey on Smoking, Consuming Alcohol, and using Illicit Drugs in Patients with Epilepsy. *Noro psikiyatri arsivi*, 52(4), 354–358. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.8772>
54. Vahid Farnia, et al., *Clinical Epidemiology and Global Health*, <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.08.001> (In press).

-
55. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:48-57. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03613.x. PMID: 22946721.
 56. Тотева С., Женков В. Зависимост от алкохол –разпространение, типология, клинична картина и усложнения. МЕДИНФО Брой 07/2014, Година XIV, 48-52.
 57. Sazgar M., Young M. G. *Absolute Epilepsy and EEG Rotation Review*. pp 67-68. Springer Nature Switzerland AG 2019. Online ISBN978-3-030-03511-2. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-030-03511-2>.



ISBN 978-954-8404-56-3