

Nemedicinska uporaba opioidnih analgetikov in komorbidna stanja v psihiatriji

Dijana Kecman

Korespondenca:

Dijana Kecman, dr.med., spec. psihiatrije
Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana
Enota za zdravljenje odvisnosti od alkohola
e-naslov: dijana.kecman@psih-klinika.si

Uvod

Zadnje čase se je drastično zvišala uporaba opioidnih analgetikov, kar je strokovno sporno zaradi njihove nejasne koristi pred neopioidnimi analgetiki, povečanega tveganja za njihovo zlorabo ter povečanega tveganja za njihovo uporabo v prekomernih odmerkih (1, 2, 3, 4). Ljudje z duševnimi motnjami so posebej izpostavljeni tem tveganjem (5, 6).

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) je marca 2016 objavil smernice za predpisovanje opioidnih analgetikov (7). V smernicah ni bila z dokazi zadostno podprta korist dolgoročne uporabe opioidnih analgetikov pri bolnikih s kronično bolečino. Dodatna skrb pri njihovi dolgotrajni uporabi je povezana z razvojem tolerance in sindroma odvisnosti, za katero je bilo ugotovljeno, da sta se razvila že po jemanju opioidnih analgetikov dlje kot tri mesece (8). Ocenjeno je, da se je pri 5% bolnikov, ki so v enem letu uporabljali opioidne analgetike, razvil sindrom odvisnosti (9). Po dolgotrajni uporabi in razviti toleranci na opioidne analgetike se razvije tudi hiperalgizija, za katero je značilna povečana občutljivost na bolečino in izguba učinkovitosti opioidnih analgetikov pri zdravljenju bolečine (10).

Nemedicinska uporaba opioidnih analgetikov in duševne motnje

Nemedicinsko uporabo opredeljujemo kot:

1. uporabo zdravila zaradi občutka euforije;
2. uporabo zdravila zaradi drugih izkušenj, občutkov ali učinkov, ki presegajo meje uradnih indikacij za predpisovanje zdravila;
3. uporabo zdravila v večjih odmerkih, kot je bilo predpisano;
4. uporabo zdravila zaradi drugih indikacij, kot jih je navedel zdravnik (11).

Povečano tveganje za nemedicinsko uporabo opioidnih analgetikov obstaja pri posameznikih, ki so v preteklosti jemali opioidni analgetik v sklopu protibolečinskega zdravljenja (12). Tveganje obstaja tudi pri osebah, ki so prejemale neustrezne (manjše) odmerke zdravila in so si poskušale pomagati z dodatnimi odmerki (13). Po podatkih iz ZDA je bila razširjenost nemedicinske uporabe opioidnih analgetikov bistveno višja kot pri drugih »prepovedanih snoveh« (izjema je bila konoplja) in je bila nesorazmerno visoka med mladimi (14, 15). Izraz psevdoodvisnost označuje stanje, ko ima bolnik resno bolečino, ki ni ustrezno farmakološko obvladana in zato zdravstveno osebje napačno oceni bolnikovo iskanje

analgezije za odvisnost (16). Nemedicinska uporaba opioidnih analgetikov je bila povezana tudi z znatnim povečanjem smrtnih primerov. V ZDA je bila v letu 2006 več kot tretjina (37 %) smrtnih primerov zaradi akutne intoksikacije s psihoaktivnimi snovmi povezana z intoksikacijo z opioidnimi analgetiki (17).

Nemedicinska uporaba opioidnih analgetikov je bila povezana z različnimi duševnimi motnjami, natančneje, z motnjami razpoloženja, anksioznimi in osebnostnimi motnjami (18). Becker in sodelavci (2008) so poročali o nizki, vendar pomembni povezavi med nemedicinsko uporabo opioidnih analgetikov in panično motnjo, depresijo, agorafobijo in socialno fobijo. Povezave z manično, generalizirano anksiozno ali posttravmatsko stresno motnjo (dalje PTSM) niso ugotovili (19). Huang in sodelavci (2006) so poročali o pomembnih povezavah med nemedicinsko uporabo opioidnih analgetikov in sindromom odvisnosti od različnih psihoaktivnih snovi (dalje PAS), sindromom odvisnosti od nikotina in antisocialno osebnostno motnjo (20). Martins in sodelavci (2009) so poročali o povezavi med nemedicinsko uporabo opioidnih analgetikov in povečanim tveganjem za razvoj razpoloženskih (depresivna motnja in bipolarna motnja I) in anksioznih motenj (panična in generalizirana anksiozna motnja) (21). Dokazi iz kliničnih študij kažejo, da akutni učinek opioidov vključuje antidepresivni in anksiolitični učinek, kar ugodno vpliva na simptome pri bolnikih z bipolarno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo (22, 23, 24). Poročila majhnih kliničnih študij so pokazala, da lahko uporaba opioidnih analgetikov povzroči manične epizode pri osebah, ki že imajo diagnosticirano razpoložensko motnjo (25, 26, 27, 28).

Prepletanje bolečine in razpoloženske motnje

Glavna indikacija za uporabo opioidnih analgetikov je protibolečinsko zdravljenje. Bolečina je eden od najpogostejših razlogov, da ljudje poiščejo medicinsko pomoč. The International Association for the Study of Pain (IASP) definira bolečino kot neprijetno senzorično in čustveno izkušnjo, povezano z dejanskimi ali potencialnimi poškodbami tkiva (29). Obstajata dve vrsti bolečine: akutna in kronična bolečina. Akutna bolečina se na splošno nanaša na bolečino z nenadnim nastopom, s kratkim trajanjem in je povezana z znano poškodbo ali boleznijo (2, 30). Kronična bolečina traja dlje in je lahko posledica posebnih poškodb, stalnih stanj ali bolezni ali pa so vzroki lahko neznani. Običajno se šteje, da traja najmanj 3 mesece

(2, 9). Prevalenca bolečine v splošni populaciji je približno 25 do 35 % (31). Prevalenca bolečine v populaciji posameznikov, ki na nemedicinski način uporabljajo opioidne analgetike, pa je bistveno višja: 48 % (32).

Pri razumevanju kronične bolečine je v uporabi biopsihosocialni model, ki poudarja kombinacijo bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov (2). Psihološki in socialni dejavniki vplivajo na način doživljanja bolečine pri ljudeh. Telesni in psihološki dejavniki so dvosmerni. Bolniki z razpoloženskimi in anksioznimi motnjami pogosto poročajo o telesnih simptomih in obratno, bolniki s telesnimi simptomi pogosteje poročajo o razpoloženskih simptomih in simptomih tesnobe (33). Ta dvosmernost je podobna tisti, da depresija prispeva k večjemu uživanju opioidnih analgetikov, po drugi strani uporaba opioidnih analgetikov lahko povzroča ali prispeva k poslabšanju depresije (34). Po biopsihosocialnem modelu lahko vpliv psiholoških in socialnih dejavnikov pripelje do poslabšanja telesne simptomatike (35, 36). To je v povezavi s subjektivno naravo bolečine. Omenjene dinamične interakcije med biološkimi in nebiološkimi dejavniki je treba upoštevati pri zdravljenju in konceptualizaciji bolečine (37, 35). Ko bolečina postane kronična, psihološki dejavniki postanejo pomembnejši pri doživljanju bolečine ter prav tako pri odzivu na bolečino. Med bolniki s kronično bolečino se pogosto pojavljajo razpoloženske in anksiozne motnje (38). Nevrotransmitterja noradrenalin in serotonin, ki sta povezana z motnjami razpoloženja, sta prav tako povezana z razvojem bolečinskih poti (39, 35).

Duševne motnje kot dejavnik tveganja za škodljivo rabo in odvisnost od opioidov

Uporaba opioidnih analgetikov je bolj izrazita pri bolnikih z duševnimi motnjami kot pri bolnikih brez duševnih motenj (40, 34, 41). Prevalenca duševnih motenj v populaciji uporabnikov opioidnih analgetikov je bila 32 %, medtem ko je prevalenca duševnih motenj v splošni populaciji 11 %. Kobus in sodelavci (34) so primerjali bolnike z višjim odmerkom opioidnega analgetika (≥ 100 mg/dan ekvivalenta morfina; ≥ 90 dni uporabe) z bolniki z nižjim odmerkom ter z bolniki, ki niso prejeli opioidnih analgetikov. Ugotovili so, da ima skupina bolnikov z višjimi odmerki višjo stopnjo duševnih motenj. Bolniki z višjimi odmerki opioidnih analgetikov so imeli večjo prevalenco depresije (42 %), anksioznosti (20 %), PTSM (4 %) in sindroma odvisnosti od različnih psihoaktivnih snovi (31 %) v primerjavi z bolniki z nižjimi

odmerki opioidnih analgetikov (depresija 30 %, anksioznost 11 %, PTSM 2 %, sindrom odvisnosti od različnih PAS 24 %). Medicinska komorbidnost je bila večja pri bolnikih, ki so prejeli opioidne analgetike v primerjavi z bolniki, ki niso jemali opioidnih analgetikov. Z daljšo uporabo opioidnih analgetikov se je povečalo tveganje za razvoj depresije (42).

Najbolj razširjene psihiatrične motnje, ki jih spremlja kronična bolečina, posledično s tem tudi uporaba opioidnih analgetikov (43, 44, 40) ter njihova zloraba (45, 18, 46), so razpoloženske in anksiozne motnje. Razpoloženske in anksiozne motnje so tudi pogosto medsebojno komorbidne. Ocenjuje se, da je 50 do 60 % bolnikov z diagnozo velike depresivne motnje imelo v preteklosti panično motnjo, socialno fobijo, generalizirano anksiozno motnjo ali PTSM. Približno dve od treh oseb z generalizirano anksiozno motnjo sta imeli v preteklosti depresivno motnjo (47, 48). Simptomi depresivnih in anksioznih motenj se tudi prekrivajo, vključno z motnjami spanja, utrujenostjo ali izgubo energije, zmanjšano koncentracijo in psihomotorično vznemirjenostjo (49). Prevalenca depresije pri uporabnikih opioidnih analgetikov je bila 17 %, v nasprotju s prevalenco v splošni populaciji, ki je bila 7 %. Prevalenca anksioznih motenj v populaciji uporabnikov opioidnih analgetikov je bila 16 % in je bila nekoliko nižja od prevalence anksioznih motenj v splošni populaciji 18 % (32, 50, 51). Kronična uporaba (> 90 dni) opioidnih analgetikov znatno poveča tveganje za razvoj prve depresivne epizode (52). Za epizodo depresije, ki je povezana z uporabo opioidnih analgetikov, je značilen začetek v srednjih letih (53). Njena etiologija je multifaktorska in vključuje nevroanatomske spremembe, ki so nastale pod vplivom uporabe opioidov (54), zlorabo opioidov (55), motnje spanja (56), fizično neaktivnost in socialno izolacijo ter pomanjkanje androgena (57, 58). Značilnosti na omenjen način nastale epizode depresije se razlikujejo od značilnosti epizode depresije, ki je nastala kot posledica stresnih življenjskih dogodkov, zlorabe prepovedanih drog ali kot družinska oblika depresije, ki se pojavlja v zgodnji starosti (52). Prevalenca PTSM je bila v populaciji uporabnikov opioidnih analgetikov 15,8 %, v splošni populaciji pa 12,4 % (52). Daljši čas uporabe opioidnih analgetikov je povečal tveganje za prehod depresivne epizode v rezistentno depresijo (59).

Razlagalni modeli nemedicinske uporabe zdravil oziroma psiotropnih snovi pri bolnikih z duševno motnjo

Trije glavni modeli, ki se med seboj ne izključujejo, skušajo razložiti povezavo med nemedicinsko

uporabo zdravila in duševno motnjo. Prvi je model samozdravljenja (60, 61, 62), pri katerem psihične motnje povzročajo povečanje uporabe alkohola in psihoaktivnih snovi zaradi njihovih anksiolitičnih ali drugih lastnosti. Model samozdravljenja je opredeljen z dvema predpostavkama: prva je, da posamezniki začnejo uporabljati drogo in postanejo odvisni od nje, da na ta način blažijo stisko in psihične simptome, druga je, da obstaja skladnost med nevrobiološkimi učinki uporabljene droge in specifično simptomatologijo psihiatrične motnje (63, 64).

Drugi model je precipitacijski model, pri katerem prekomerna uporaba alkohola in psihoaktivnih snovi lahko sproži motnjo razpoloženja ali tesnobo zaradi nevroadaptacije v možganskih nagrajevalnih poteh, ki lahko vodi v poznejši razvoj psihiatrične motnje (65, 66).

Končno, tretji model so genetske študije vedenja, ki dokazujejo, da lahko obstaja dedna komponenta, ki je skupna za razvoj sindroma odvisnosti in nekaterih psihiatričnih motenj (67, 68, 69).

Tako sta genetska vulnerabilnost in vpliv nekega dejavnika iz okolja dejavnika tveganja za razvoj sindroma odvisnosti in duševne motnje. Medtem ko naj bi ti trije modeli pojasnjevali splošno povezavo med nemedicinsko uporabo psihoaktivnih snovi in pojavom duševnih motenj, lahko posamezne vrste psihoaktivnih snovi pomagajo pri razkrivanju edinstvene poti do razvoja posameznih psihiatričnih motenj (70). Ti modeli niso nujno medsebojno izključujoči. Podskupino primerov je mogoče razložiti s samozdravljenjem, druga podskupina pa izhaja iz precipitacijskega modela (21).

Strategije pri zdravljenju bolečine z opioidnimi analgetiki pri pacientih s pridruženno duševno motnjo

Čeprav vzročne zveze na prvi pogled ni mogoče ugotoviti, lahko omenjene komorbidne bolezni znatno vplivajo na pogostost nemedicinske uporabe opioidnih analgetikov in jih je treba upoštevati pri načrtovanju preventivnih in terapevtskih intervencij. V tem okviru je primerno, da se upoštevajo in učinkovito sočasno zdravijo vse komorbidne bolezni (npr. duševne motnje ali bolečine) (32). Ocenjuje se, da se približno polovica ljudi z izraženo kronično bolečino ne zdravi ustrezno (2). Nezdravljenje duševne motnje lahko tudi ovira učinkovito zdravljenje bolečine. Pomembna je ustrezna obravnava bolečine z opioidnimi analgetiki pri bolnikih s komorbidno psihiatrično boleznijo in bolečino ter dodatna previdnost pri tem iz 3 razlogov (71).

Prvič, potrebna je opredelitev jasnih smernic predpisovanja opioidnih analgetikov. Zdravljenje nerakaste bolečine z opioidnimi analgetiki postaja vse pogostejše, čeprav standardi oskrbe niso natančno opredeljeni. Manjkata natančen opis izbrane populacije pacientov, ki bodo uporabljali opioidne analgetike, predpisane na recept, ter analiza napovedi njihove uporabe (43, 72). Natančen opis ustrezne populacije za zdravljenje bolečine z opioidnimi analgetiki je še posebej pomemben v populaciji pacientov s komorbidnimi duševnimi motnjami, ker je v tej populaciji opazen porast stopnje dolgotrajne uporabe opioidnih analgetikov pri zdravljenju bolečine (40). Analgetična korist opioidnih analgetikov pri bolnikih s komorbidno depresivno ali anksiozno motnjo je manj verjetna (73, 74). Ob komorbidnih duševnih motnjah je treba upoštevati tudi socialnodemografske razlike. Moški spol je povezan z višjimi odmerki opioidnih analgetikov (34), ženski spol pa z njihovo pogostejšo uporabo (75). Nižji socialno-ekonomski status bolnikov s kronično bolečino je bil v povezavi z izraženimi depresivnimi simptomi (71).

Drugič, obstaja nevarnost zlorabe in razvoja sindroma odvisnosti ter nevarnost prevelikega odmerjanja opioidnih analgetikov, predpisanih na recept. Pri bolnikih s komorbidnimi duševnimi motnjami so zabeležene višje stopnje uporabe opioidnih analgetikov na recept, s tem tudi več zlorabe in prevelikega odmerjanja. To bi lahko povezali z »neprimerno izbiro« populacije za zdravljenje z opioidnimi analgetiki, v katero uvrščamo bolnike z znanim tveganjem za slabe rezultate zdravljenja (76). Zaradi tega je smiselno delati presejalne preglede, v smislu odkrivanja komorbidnih duševnih motenj pri bolnikih, zdravljenih z opioidnimi analgetiki.

Število smrtnih primerov zaradi zastrupitve z opioidnimi analgetiki se je od leta 1980 povečalo za več kot šestkrat. Opioidni analgetiki so bili vpleteni v več kot 4 od 10 smrtnih primerov zastrupitve z zdravili (77). V letu 2008 je od približno 20.000 smrtnih primerov zaradi prevelikih odmerkov zdravil, predpisanih na recept, 14.800 (74 %) vključevalo predpisane opioidne analgetike, kar je trikrat več kot leta 1999 (77). Najpogostejša vrsta opioidnih zdravil, ki so bili povezani s smrtnimi primeri zaradi prevelikega odmerjanja, sta bila hidrokodon in oksikodon. Opozoriti je treba, da se povečana uporaba in zloraba opioidnih analgetikov odraža prav tako v povečani zlorabi heroina in predoziranju z njim (78). Od vseh smrtnih primerov, izzvanih s prekomernim odmerjanjem zdravil na recept, ki so vključevali

opioidne analgetike v letu 2010, jih je 30,1 % vključevalo tudi benzodiazepine, 13,4 % pa antidepresive (79). Pri pacientih, ki so obiskovali primarno zdravstveno oskrbo zaradi predpisovanja opioidnih analgetikov, je bilo opaženo tudi za 4,2-krat višje predpisovanje benzodiazepinov. Ta stopnja sopredpisovanja zdravil na recept bi lahko bil dejavnik, ki je prispeval k povečanju števila smrtnih primerov, povezanih z zdravili na recept (80).

Ljudje s kroničnimi bolečinami so bolj izpostavljeni tveganju za samomor in samomorilnemu vedenju kot ljudje brez anamneze kronične bolečine. Tveganje za samomor pri bolnikih z anamnezo kronične bolečine je vsaj dvakrat večje od kontrolnih bolnikov: 14 % glede na 5% (81). Obstaja povezava med povečanimi samomorilnimi ideacijami in kronično bolečino ter duševnimi motnjami (82). Število obiskov SNMP zaradi poskusov samomora z opioidi se je povečalo za 87 % od leta 2004 do 2011 (83). Veliko število teh smrtnih primerov je bilo povezanih s skupno uporabo in zlorabo opioidnih analgetikov in psihotropnih zdravil, zlasti benzodiazepinov.

Tretjič, pomembno se je zavedati vpliva uporabe opioidnih analgetikov na potek zdravljenja duševne motnje. Pri bolnikih z duševno motnjo je bolj verjetno, da jih bodo uporabljali ter da jih bodo prejeli v višjih odmerkih (40, 34, 41). Bolniki z duševno motnjo pogosto poročajo zdravnikom o telesnih namesto o psihičnih simptomih: depresivni bolniki so pogosteje poročali o bolečinski simptomatiki kot o depresivnem razpoloženju ali anhedoniji (38). To lahko pripelje do slabe prepoznavnosti in posledično nezdravljenja duševne motnje. Dokazi kažejo na dvosmerno povezavo med kronično bolečino ter depresivno in anksiozno motnjo. Na stopnjo fokusiranja na bolečino vplivajo že obstoječe razpoloženske in anksiozne motnje. Bolniki z depresivno motnjo dojemajo bolečinsko simptomatiko kot močnejšo in dolgotrajnejšo. Bolečina vztraja tudi pri krepitvi psiholoških bremen (84). Glede na omenjeno je lahko pri bolnikih z visokim tveganjem za negativne posledice zdravljenja z opioidnimi analgetiki, ki že imajo izražen potencial za razvoj sindroma odvisnosti, povečana uporaba opioidnih analgetikov posebej neugodna (34).

Ni še dovolj raziskano, kako lahko zdravljenje bolečine vpliva na potek zdravljenja duševne motnje.

Uporaba opioidnih analgetikov bi lahko nehote nadomestila zdravljenje duševne motnje pri bolnikih s komorbidno bolečino (40). Presejanje na depresivno motnjo in zdravljenje le-te pri bolnikih s kronično bolečino lahko omeji tveganje za vztrajanje motnje razpoloženja in posledične samomorilne misli. Predpisovanje opioidnih analgetikov za obvladovanje bolečin mora biti povezano s skrbnim pregledovanjem in zdravljenjem nastajajoče depresije. Rutinsko bi se pred predpisovanjem opioidnih analgetikov lahko uporabljala presejalna testa, kot sta Patient Health Questionnaire-2 in Patient Health Questionnaire-9 (citati). Če ugotovimo nemedicinsko uporabo neke substance pred pojavom duševne motnje, potem lahko s strategijami za preprečevanje uporabe substance zmanjšamo z uporabo substance povezano psihiatrično obolenost in psihološke posledice (21).

Klinični primer:

Prvi pregled na Enoti za zdravljenje odvisnosti od alkohola:

Pacientka, gospa P. N., stara 57 let, se je oglasila na prvi pregled na Enoti za zdravljenje odvisnosti od alkohola dne 16. 5. 2018. Za to vrsto strokovne pomoči se je odločila sama. Zaradi kroničnih bolečin v hrbtenici jemlje že 18 let tramadol v obliki kapljic v odmerku 12,5-18 ml do 3x na dan (100mg/1 ml = 8 pritiskov na odmerno črpalko). Ob pregledu je opisovala pozitiven vpliv zdravila na razpoloženje. V primeru, da ni vzela tramadola, se je slabo počutila, ni imela volje niti energije, čutila je hude bolečine po celem telesu, bila je tesnobna in nespeča. Ima še utesnjen karpalni kanal desno. Pomaga si tudi z različnimi nesteroidnimi anti-revmatikami ter z acetaminofenom. Že 18 let ima tudi težave s požiranjem. Čuti strah pred zaprtimi, nizkimi, majhnimi prostori, strah pred višino ter strah pred hojo čez most. Bala se je voziti avto. Zaradi omenjenih težav je jemala tudi bromazepam 3 mg. Panični napad je imela nazadnje pred tremi leti. Opisovala je tudi težave s spanjem, in sicer z uspavanjem ter zbujanjem ponoči. Zaradi tega je jemala zolpidem 5 mg zv ob nespečnosti. Leta 2017 je prvič vzela buprenorfin 8 mg, ki ga je dobila nezakonito. V odmerku ¼ tbl ji je buprenorfin lajšal bolečine za nekaj ur, v odmerku ½ tbl pa za cel dan. Tudi pri uporabi buprenorfina je opažala pozitiven vpliv zdravila na razpoloženje, voljo in energijo. V tem obdobju 2 mesecev ni jemala tramadola.

Epileptične napade ter poškodbe glave z izgubo zavesti je zanikala. Kadička, pokadila je eno škatlo cigaret na dan.

Družinska anamneza: V družinski anamnezi odstopa sindrom odvisnosti od alkohola pri starem očetu in stricu. Drugi stric je naredil samomor.

Socialna anamneza: gospa je že 20 let brez službe, po poklicu je računovodja. Odpoved je dala zaradi zdravstvenega stanja hčerke, pri kateri je bil izražen sum na epilepsijo, poleg pa je imela pogoste prehlade ter bronhitise. Gospa je poročena, živi z možem. Imata dve hčerki. Mlajša hči, stara 24 let, živi na svojem, je študentka. Starejša hči, stara 34 let, živi s svojim partnerjem v isti hiši, v zasebnem gospodinjstvu. Skupaj s partnerjem se zdravita v lokalnem Centru za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od prepovedanih drog zaradi sindroma odvisnosti. Na domu je večkrat posredovala policija zaradi agresivnega vedenja. Gospa že 6 let ne hodi v družbo.

Ostala terapija: ketoprofen 100 mg/dan, natrijev metamizolat 2x500 mg, acetaminofen 2x500 mg, gabapentin 300 mg zjutraj, duloksetin 2x60 mg.

Hospitalizacija na Enoti za zdravljenje odvisnosti od alkohola:

Gospa je bila sprejeta na Enoto za zdravljenje odvisnosti od alkohola dne 22. 5. 2018. Ob sprejemu je bil alkotest 0,00 promila. Urin na različne psihoaktivne snovi je bil pozitiven na benzodiazepine, buprenorfin ter metadon. Na terapevtskih skupinah je poročala, da njena odvisnost ni motila nikogar v družini. Težave z zamujanjem je povezovala z načinom življenja, kot je sama rekla, že dolgo ni hodila v službo in doma ni imela resnih obveznosti. Pri zdravljenju je sodelovala samo mlajša hči. Mož ni izražal želje po sodelovanju pri zdravljenju. To je pojasnjevala z njegovim negativnim odnosom do psihiatrije in psihofarmakoterpije na splošno. Na obiske ni prihajal, tudi sama mu tega ni dovolila. Povedala je, da z njegove strani ni bila slišana že vrsto let. Je podjetnik, ima veliko dela. Mož se je udeležil zadnje skupine s svojci, ko je izpostavil, da je sam imel težave zaradi odvisnosti od alkohola in uspaval. Opisal je trpljenje družine zaradi bolezni odvisnosti hčerke ter umik žene iz odnosa v odvisnost.

Odpuščena je bila dne 19. 6. 2018, na svojo željo. Med hospitalizacijo je bil postopno nižan odmerek

tramadola do ukinitve dne 13. 6. 2018. Poleg tramadola je bil postopno nižan tudi odmerek bromazepama do ukinitve dne 7. 6. 2018. Odmerek gabapentina ob odpustu je bil 3x300 mg. Zaradi nespečnosti je bil v terapijo uveden kvetiapin v nizkih odmerkih. Zaradi kronične bolečine je gospa občasno prejela ketoprofen in ibuprofen.

Terapije ob odpustu: duloksetin 120 mg, gabapentin 3x300 mg, kvetiapin 50 mg zv., perindopril in amplodipin 5mg/8mg zj., vitamini kompleksa B brez dodatkov 3x2 drag., desloratadin 5 mg zj., pantoprazol 40 mg zj.

Diagnoze ob odpustu:

1. F11.2 Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja opioidov, sindrom odvisnosti
2. F13.2 Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja sedativov in hipnotikov, sindrom odvisnosti
3. F17.2 Duševne in vedenjske motnje zaradi uživanja tobaka, sindrom odvisnosti
4. F41.8 Druge specializirane anksiozne motnje
5. F60.8 Druge specifične osebnostne motnje
6. Z56.0 Nezaposlenost, neopredeljena
7. M54.80 Druge vrste bolečine v hrbtu, več mest na hrbtenici.

Komentar:

Pri pacientki je bila odvisnost od opioidnih analgetikov zelo izražena. Opioidne analgetike so ji večinoma predpisovali zdravniki, občasno si je pomagala s kupovanjem na črnem trgu. Genetsko je bila obremenjena z nagnjenostjo k odvisnosti, prav tako se je odvisnost kazala v večgeneracijskem smislu tudi pri hčerki, prav tako pri njenem možu. Pri pacientki je bila prisotna dolgoletna simptomatika iz spektra anksioznosti – v največji meri panična motnja in različne fobije, ob tem je oblikovala izogibovalno vedenje in pasivizacijo. Včasih je težko razločevati, koliko aktualna simptomatika vztraja zaradi prispevka primarne osebnostne strategije spoprijemnja s težavami in koliko gre za vpliv sočasnih duševnih motenj odvisnosti in anksioznosti. Na osebnostni ravni se je pri pacientki izražal infantilno lagodnostni stil. Zanimivo je bilo, da je v sodelovanje največ vložila mlajša hči, ki se je očitno zmoгла odmakniti od domačih razmer. Pacientka se je zelo potrudila pri detoksikaciji od opioidnih analgetikov, ni pa zmoгла izpeljati

tistega dela zdravljenja, v katerem se pričakuje večja fokusiranost na urejanje navezovalnih odnosov, pa tudi mož se ni odločneje angažiral. Pomanjkanje družinske podpore in obremenjenost z odvisnostjo je resen dejavnik tveganja za recidiv, hkrati pa je vir moči videti v opravljeni detoksikaciji in vendarle izboljšani komunikaciji z mlajšo hčerko.

Hipoteze, zakaj je zapustila zdravljenje, so bile:

1. Zunanji pritiski s strani družine v smislu detoksikacije od opioidnih analgetikov, ki jo je gospa dosegla;
2. Strah pred moževim sodelovanjem pri njenem zdravljenju, glede na to, da se je udeležil zadnje skupine s svojci in razkril, da se je njun odnos poslabšal z ženinim umikom v odvisnost.
3. Strah pred pridobitvijo nove vloge v družini, ki bi pomenila več odgovornosti in več njenega vložka v domačem okolju;
4. Strah pred izgubo bližine oziroma ravno vzpostavljene alianse z mlajšo hčerko.

Ob odpustu so svetovali vključitev v podporno skupino za pomoč pri vzdrževanju abstinence. Vsekakor bi bila smiselna in indicirana obravnava, v kateri bi se bolečine in anksiozna motnja farmakološko uravnale z neopioidnimi analgetiki, hkrati pa bi se načrtovala psihoterapevtska obravnava, ki bo naslovila partnerski odnos, boljše obvladovanje anksioznosti in večjo aktivacijo. Dolgoročno je videti pomemben tudi kontakt z družinskim zdravnikom, v kolikor bi pacientka dovolila to sodelovanje, in pa s strokovnjakom za zdravljenje kronične bolečine – da bi skupaj podprli neopioidno zdravljenje bolečine. V nadaljnji obravnavi bi se bilo smiselno motivacijsko fokusirati na dejstvo, da je vendarle zmogla vnos pomembne spremembe, kar bi jo lahko opogumilo tudi za druga področja funkcioniranja.

Reference:

1. Chapman, C. R., Lipschitz, D. L., Angst, M. S., Chou, R., Denisco, R. C., Donaldson, G. W., Fine, P. G., Foley, K. M., Gallagher, R. M., Gilson, A. M., Haddox, J. D., Horn, S. D., Inturrisi, C. E., Jick, S. S., Lipman, A. G., Loeser, J. D., Noble, M., Porter, L., Rowbotham, M. C., Schoelles, K. M., Turk, D. C., Volinn, E., Von Korff, M. R., Webster, L. R., & Weisner, C. M. (2010). Opioid pharmacotherapy for chronic non-cancer pain in the United States: A research guideline for developing an evidence-base. *J Pain*, 11, 8807-8829.
2. Institute of Medicine (IOM). (2011). *Relieving pain in America: A blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington, DC: The National Academies Press.
3. Franklin, G. M. (2014). Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 83, 1277-1284. [http://doi: 10.1212/WNL.0000000000000839](http://doi:10.1212/WNL.0000000000000839)
4. Dowell, D., Haegerich, T. M., & Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*, 65, 1–49. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1>
5. Dersh, J., Polatin, P. B., & Gatchel, R. J. (2002). Chronic pain and psychopathology: Research findings and theoretical considerations. *Psychosomatic Medicine*, 64, 773– 786.
6. McWilliams, L. A., Goodwin, R. D., & Cox, B. J. (2004). Depression and anxiety associated with three pain conditions: Results from a nationally representative sample. *Pain*, 111, 77–83.
7. Centers for Disease Control and Prevention. (2016, March). Checklist for prescribing opioids for chronic pain. U.S. Department of Health and Human Services. Retrieved from <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/38025>
8. Bartleson, J. D. (2002). Evidence for and against the use of opioid analgesics for chronic nonmalignant low back pain: A review. *Pain Medicine*, 3 (3), 260-271.
9. NIH MedlinePlus. (2011). Safely managing chronic pain. NIH MedlinePlus: The magazine [Internet]. 2011 Spring [cited 2014 March 12]: 6(1), 5-6. Retrieved from <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/magazine/issues/spring11/articles/spring11pg5-6.html>
10. Silverman, S. M. (2009). Opioid induced hyperalgesia: Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*, 12(3), 679-684.
11. Anthony, J.C., Warner, L.A., Kessler, R.C., 1994. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substance, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2, 244–268.
12. Jamison RN, Ross EL, Michna E, Chen LQ, Holcomb C, Wasan AD: Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: A randomized trial. *Pain* 150:390-400, 2010.
13. Park J, Lavin R: Risk factors associated with opioid medication misuse in community-dwelling older adults with chronic pain. *Clin J Pain* 26:647-655, 2010.
14. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V: Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: A tenyear perspective. *Pain Physician* 13:401-435, 2010.
15. Schepis TS: Nonmedical use of prescription opioids by adolescents: A review of the literature. *Pain Management* 1:53-59, 2011.
16. Portenoy RK, Payne R, Passik S. Acute and chronic pain. V: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, eds. *Comprehensive Textbook of Substance Abuse*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997.p. 564.
17. Warner M, Chen LH, Makuc DM: NCHS data brief: Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. Hyattsville, Maryland, US, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2009, Report No.: 22.
18. Huang, B., Dawson, D. A., Stinson, F. S., Hasin, D. S., Ruan, W. J., Saha, T. D., Smith, S. M., Goldstein, R. B., & Grant, B. F. (2006). Prevalence, correlates, and comorbidity of nonmedical prescription drug use and drug use disorders in the United States: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006, 67, 1062-1073.
19. Becker, W.C., Sullivan, L.E., Tetrault, J.M., Desai, R.A., Fiellin, D.A., 2008. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among U.S. adults: psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend.* 94, 38–47.

20. Huang, B., Dawson, D.A., Stinson, F.S., Hasin, D.S., Ruan, W.J., Saha, T.D., Smith, S.M., Goldstein, R.B., Grant, B.F., 2006. Prevalence, correlates, and comorbidity of nonmedical prescription drug use and drug use disorders in the United States: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1062–1073.
21. Silvia S. Martins, Katherine M. Keyes, Carla L. Storr, Hong Zhu, Howard D. Chilcoat, Pathways between nonmedical opioid use/dependence and psychiatric disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and Alcohol Dependence* 103 (2009) 16–24.
22. Gold, M.S., Pottash, A.C., Sweeney, D., Martin, D., Extein, I., 1982. Antimanic, antidepressant, and antipanic effects of opiates: clinical, neuroanatomical, and biochemical evidence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 398, 140–150.
23. Gold, M.S., Pottash, A.L., Sweeney, D.R., Kleber, H.D., Redmond Jr., D.E., 1979. Rapid opiate detoxification: clinical evidence of antidepressant and antipanic effects of opiates. *Am. J. Psychiatry* 136, 982–983.
24. Emrich, H.M., Vogt, P., Herz, A., 1982. Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 398, 108–112.
25. Shaffer, C.D., Nordahl, T.E., Howe, J., 2007. Mood-elevating effects of opioids in patients with bipolar disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 19, 449–452.
26. Watts, B.V., Grady, T.A., 1997. Tramadol-induced Mania. *Am. J. Psychiatry* 154, 1624.
27. Gonzalez-Pinto, A., Imaz, H., De Heredia, J.L., Gutierrez, M., Mico, J.A., 2001. Mania and tramadol–fluoxetine combination. *Am. J. Psychiatry* 158, 964–965.
28. Orr, K.G., Mostert, J., Castle, D.J., 1998. Mania associated with codeine and paracetamol. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 32, 586–588.
29. The International Association for the Study of Pain (IASP). (1994). *Chronic Pain, Second Edition*, IASP Task Force on Taxonomy, H. Merskey & N. Bogduk (Eds.), Seattle, WA: IASP Press.
30. National Institutes of Health. (2011). Opioids and chronic pain. *NIH MedlinePlus*, 6(1), 9. Retrieved from <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/magazine/issues/spring11/articles/spring11pg9.html>
31. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH: The prevalence of chronic pain in United States adults: Results of an internet-based survey. *J Pain* 11:1230-1239, 2010.
32. Benedikt Fischer, Anna Lusted, Michael Roerecke, Benjamin Taylor and Jurgen Rehm: The Prevalence of Mental Health and Pain Symptoms in General Population Samples Reporting Nonmedical Use of Prescription Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, Vol 13, No 11 (November), 2012: pp 1029-1044.
33. Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (1994). Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Archives of Family Medicine*, 3(9), 774-779.
34. Kobus, A. M., Smith, D. H., Morasco, B. J., Johnson, E. S., Yang, X., Petrik, A. F., & Deyo, R. A. (2012). Correlates of higher-dose opioid medication use for low back pain in primary care. *J Pain*, 13(11), 1131-1138. <http://doi: 10.1016/j.jpain.2012.09.003>
35. Gatchel, R. J. (2004). Comorbidity of chronic pain and mental health disorders: The biopsychosocial perspective. *American Psychologist*, 59(8), 795-805. <http://doi: 10.1037/0003-066X.59.8.795>
36. Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, 133(4), 581-624. <http://doi: 10.1037/0033-2909.133.4.581>
37. Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 196, 129-136.
38. Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med*, 163, 2433-2445.
39. Campbell, L. C., Clauw, D. J., & Keefe, F. J. (2003). Persistent pain and depression: A biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry*, 54, 399-409.

40. Edlund, M. J., Martin, B. C., Devries, A., Fan, M. Y., Braden, J. B., & Sullivan, M. D. (2010). Trends in use of opioids for chronic noncancer pain among individuals with mental health and substance use disorders: The TROUP study. *Clin J Pain*, 26, 1–8.
 41. Seal, K. H., Shi, Y., Cohen, G., Cohen, B. E., Maguen, S., Krebs, E. E., & Neylan, T. C. (2012). Association of mental health disorders with prescription opioids and high-risk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA*, 307(9), 940–947.
 42. Scherrer, J. F., Svrakic, D. M., Freedland, K. E., Chrusciel, T., Balasubramanian, S., Kathleen, K., Bucholz, K. K., Lawler, E. V., & Lustman, P. J. (2014). Prescription opioid analgesics increase the risk of depression. *Gen Intern Med*, 29(3), 491–499.
 43. Sullivan, M. D., Edlund, M. J., Zhang, L., Unützer, J., & Wells, K. B. (2006). Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch Intern Med*, 166, 2087–2093.
 44. Braden, J. B., Sullivan, M. D., Ray, G. T., Saunders, K., Merrill, J., Silverberg, M. J., Rutter, C. M., Weisner, C., Banta-Green, C., Campbell, C., & Von Korff, M. (2009). Trends in long-term opioid therapy for non-cancer pain among persons with a history of depression. *Gen Hosp Psychiatry*, 31(6), 564–570.
 45. Sullivan, M. D., Edlund, M. J., Steffick, D., & Unutzer, J. (2005). Regular use of prescribed opioids: Association with common psychiatric disorders. *Pain*, 119, 95–103.
 46. Martins, S. S., Fenton, M. C., Keyes, K. M., Blanco, C., Zhu, H., & Storr, C. L. (2012). Mood/Anxiety disorders and their association with non-medical prescription opioid use and prescription opioid use disorder: Longitudinal evidence from the National Epidemiologic Study on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*, 42(6), 1261–1272. <http://doi.org/10.1017/S0033291711002145>
 47. Kessler, R. C., DuPont, R. L., Berglund, P., & Wittchen, H. U. (1999). Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry*, 156, 1915–1923.
 48. Kaufman, J. & Charney, D. (2000). Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 12, 69–76.
 49. Zbozinek, T. D., Rose, R. D., Wolitzky-Taylor, K. B., Sherbourne, C., Sullivan, G., Stein, M. B., Roy-Byrne, P. P., & Craske, M. G. (2012). Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. *Depress Anxiety*, 29(12), 1065–1071.
 50. Kessler R, Chiu WT, Demier O, Walters E: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-627, 2005.
 51. Substance Abuse and Mental Health Services Administration: Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Rockville, MD, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, 2007, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07–429.3
 52. Jeffrey F. Scherrer, Joanne Salas, F. David Schneide, Kathleen K. Bucholzc, Mark D. Sullivan, Laurel A. Copeland, Brian K. Ahmedani, Thomas Burroughsi, Patrick J. Lustman, Characteristics of new depression diagnoses in patients with and without prior chronic opioid use, *Journal of Affective Disorders* 210 (2017) 125–129.
 53. Scherrer, J.F., Salas, J., Copeland, L.A., Stock, E.M., Ahmedani, B.K., Sullivan, M.D., Burroughs, T., Schneider, F.D., Bucholz, K.K., Lustman, P.J., 2016b. Prescription opioid duration, dose, and increased risk of depression in 3 large patient populations. *Ann. Fam. Med.* 14, 54–62.
 54. Upadhyay, J., Maleki, N., Potter, J., Elman, I., Rudrauf, D., Knudsen, J., Wallin, D., Pendse, G., McDonald, L., Griffin, M., Anderson, J., Nutile, L., Renshaw, P., Weiss, R., Becerra, L., Borsook, D., 2010. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain* 133, 2098–2114.
 55. Howe, C.Q., M.D., S., 2013. The missing 'P' in pain management: how the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. *Gen. Hosp. Psychiatry* 36, 99–104.
 56. Onen, S.H., Onen, F., Courpron, P., Dubray, C., 2005. How pain and analgesics disturb sleep. *Clin. J. Pain.* 21, 422–431.
-

57. Kidner, C.L., Mayer, T.G., Gatchel, R.J., 2009. Higher opioid doses predict poorer functional outcome in patients with chronic disabling occupational musculoskeletal disorders. *J. Bone Jt. Surg. Am.* 91, 919–927.
58. Smith, H.S., Elliott, J.A., 2012. Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain Phys.* 15, ES145–ES156.
59. Scherrer, J.F., Salas, J., Sullivan, M.D., Schneider, F.D., Bucholz, K.K., Burroughs, T., Copeland, L., Ahmedani, B., Lustman, P.J., 2016c. The influence of prescription opioid use duration and dose on development of treatment resistant depression. *Prev. Med.* 91, 110–116.
60. Conger, J.J., 1956. Alcoholism: theory, problem and challenge. II. Reinforcement theory and the dynamics of alcoholism. *Q. J. Stud. Alcohol* 17, 296–305.
61. Lader, M., 1972. The nature of anxiety. *Br. J. Psychiatry* 121, 481–491.
62. Markou, A., Kosten, T.R., Koob, G.F., 1998. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 18, 135–174.
63. Khantzian, E.J., 1997. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv. Rev. Psychiatry* 4, 231–244.
64. Khantzian, E.J., 2003. The self-medication hypothesis revisited: the dually diagnosed patient. *Prim. Psychiatry* 10, 47–54.
65. McEwen, B.S., 2000. Allostasis and Allostatic Load: Implications for Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 22, 108–124.
66. Brady, K.T., Sinha, R., 2005. Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am. J. Psychiatry* 162, 1483–1493.
67. Kendler, K.S., Prescott, C.A., Myers, J., Neale, M.C., 2003. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 929–937.
68. Krueger, R.F., McGue, M., Iacono, W.G., 2001. The higher-order structure of common DSM mental disorders: internalization, externalization, and their connections to personality. *Pers. Individ. Differ.* 30, 1245–1259.
69. Young, S.E., Stallings, M.C., Corley, R.P., Krauter, K.S., Hewitt, J.K., 2000. Genetic and environmental influences on behavioral disinhibition. *Am. J. Med. Genet.* 96, 684–695.
70. Bierut, L.J., Dinwiddie, S.H., Begleiter, H., Crowe, R.R., Hesselbrock, V., Nurnberger Jr., J.I., Porjesz, B., Schuckit, M.A., Reich, T., 1998. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 982–988.
71. The Impact of Mental Health and Opioid Analgesic Use on Healthcare Utilization and Expenditures Among Back Pain Patients by Patrick Walsh, Department of Public Health Sciences School of Medicine and Dentistry University of Rochester Rochester, New York 2016.
72. Sites, B. D., Beach, M. L., & Davis, M. (2014). Increases in the use of prescription opioid analgesics and the lack of improvement in disability metrics among users. *RegAnesth Pain Med*, 39(1), 6-12.
73. Wasan, A. D., Davar, G., & Jamison, R. (2005). The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain*, 117, 450–461.
74. Edlund, M. J., Steffick, D., Hudson, T., Harris, K. M., & Sullivan, M. (2007). Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain*, 129, 355–362.
75. Deyo, R. A., Smith, D. H., Johnson, E. S., Donovan, M., Tillotson, C. J., Yang, X., Petrik, A. F., & Dobscha, S. K. (2011). Opioids for back pain patients: Primary care prescribing patterns and use of services. *J Am Board Fam Med*, 24(6), 717-727. <http://doi: 10.3122/jabfm.2011.06.100232>
76. Sullivan, M. D. (2010). Who gets high-dose opioid therapy for chronic non-cancer pain? *Pain*, 151, 567–568.
77. Warner, M., Chen, L. H., Makuc, D. M., Anderson, R. N., & Miniño, A. M. (2011). Drug poisoning deaths in the United States, 1980–2008. NCHS data brief, no 81. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.

78. Jones, C. M., Logan, J., Gladden, R. M., & Bohm, M. K. (2015). Vital signs: Demographic and substance use trends among heroin users—United States, 2002– 2013. *MMWR*, 64, 719–725.
 79. Jones, C. M., Mack, K. A., & Paulozzi, L. J. (2013, February 20). Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA*, 309(7), 657-659.
 80. Kao, M., Zheng, P., Hah, J., & Mackey, S. (2014, April 1). (260) Trends in benzodiazepine prescription and co-prescription with opioids in primary care clinics in the United States, 2002 to 2009. *The Journal of Pain*, 15 (4), S41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2014.01.168>
 81. Tang, N. K., & Crane, C. (2006). Suicidality in chronic pain: A review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychological Medicine*, 36, 575-586.
 82. Ratcliffe, G. E., Enns, M. W., Belik, S. L., & Sareen, J. (2008). Chronic pain conditions and suicidal ideation and suicide attempts: An epidemiologic perspective. *Clinical Journal of Pain*, 24(3), 204-210.
 83. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2013), Drug Abuse Warning Network, 2011: National estimates of drug-related emergency department visits. HHS Publication No. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
 84. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2014). Back pain fact sheet. NIH Publication no. 15 5161. http://www.ninds.nih.gov/disorders/backpain/detail_backpain.htm
-