

М.В. Пчелинцев, Э.Э. Звартау, А.Н. Кубынин

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Фармакоэпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге (в свете различий в подходах к использованию препаратов этой группы в России и мире)

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL PARAMETERS OF USE OF POTENT OPIOIDS IN SAINT PETERSBURG

(in the light of differences in approaches to using the drugs of this group in Russia and in the world)

M.V. Pchelintsev, E.E. Zvartau, A.N. Kubynin

Acad. I.P. Pavlov Saint-Petersburg Medical University

The paper considers the pharmacoepidemiological parameters of the use of potent opioids in Saint-Petersburg in 2000—2009. These parameters are compared with those in a number of countries of the world, particularly in the Scandinavian countries that are close to Saint Petersburg in population. The reasons for the differences in the use of potent analgesics are analyzed. Approaches to prescribing the drugs of this group for non-cancer pain caused by neurological diseases in particular are also analyzed.

Key words: pharmacoepidemiology, pain, opioids, morphine, fentanyl.

Mikhail Vladimirovich Pchelintsev: apis@spmu.rssi.ru

Борьба с болью является одной из важнейших задач в работе врача, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Наиболее эффективными болеутоляющими средствами при интенсивной острой и хронической боли на сегодня остаются алкалоиды опия и их синтетические аналоги — опиоидные анальгетики (опиаты, опиоиды). ВОЗ рекомендует их применение в том случае, когда альтернативные обезболивающие препараты (ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП) не оказывают достаточного эффекта. ВОЗ и Международный комитет по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board — JNCB; www.incb.org) активно занимаются мониторингом потребления опиоидов в разных странах мира с целью достижения равновесия в национальной политике использования опиоидов. Это равновесие предполагает, с одной стороны, создание эффективного режима контроля за использованием опиоидов для недопущения их утечки в нелегальный оборот, а с другой — обеспечение адекватной доступности медицинского использования опиоидов как в организационном, так и законодательном плане. Индикатором соблюдения этого равновесия в той или иной стране являются фармакоэпидемиологические показатели уровня потребления сильных опиоидов. Для сопоставления уровня потребления препаратов в разных странах ВОЗ рекомендует проводить расчеты с использованием «установленной суточной дозы» (defined daily dose — DDD) [1] и ряда показателей, рассчитанных на ее основе (коэффициенты «DDD на 1000 жителей», «DDD на 1000 жителей в сутки», «S-DDD» — «DDD на 1 млн жителей в сутки»). По данным JNCB, по потреблению сильных опиоидов в 190 странах, оцененных показателем «S-DDD» за период 2003—2005 гг., Россия занимает лишь 85-е место. На сегодняшний день в разных

странах мира используется 9 основных опиоидных препаратов (морфин, фентанил, кодеин, оксидон, гидрокодон, гидроморфон, петидин, метадон, тилидин). Часть этих препаратов относится к сильным опиоидам, часть — к средним по силе действия. Наиболее часто применяются морфин (в 84,74% из 190 стран) и фентанил (в 82,11% стран).

На протяжении последних лет лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова осуществляет мониторинг потребления сильных опиоидов в городе. В рамках проводимого мониторинга выявлено, что до 2004 г. в Санкт-Петербурге использовались сильные опиоиды практически только для парентерального введения (морфина гидрохлорид, омнопон, промедол, фентанил). Эти препараты применялись для лечения как острой, так и хронической боли. Применение парентеральных форм опиоидов при хронической боли не рекомендуется специалистами ВОЗ. Препараты морфина сульфата пролонгированного действия для энтерального введения использовались в этот период очень ограниченно и не влияли на фармакоэпидемиологические показатели потребления препаратов данной группы. При этом вплоть до 2004 г. отмечалась явная тенденция к количественному уменьшению применения сильных опиоидов. Эта тенденция не объяснялась объективными причинами, например уменьшением числа нуждающихся пациентов или отсутствием препаратов на аптечной базе города и в аптеках. Так, число онкологических больных, в том числе с IV стадией процесса, которым обычно назначаются сильные опиоиды при хронической боли, за этот период не только не уменьшилось, но даже несколько возросло. В 2005 г. энтеральный пролонгированный морфина сульфат, а в 2006 г. трансдермальный фентанил начали широко применять у амбулаторных онкологических пациентов. Внедрение в клиническую практику сильных опиоидов для энтерального и трансдермально-

Таблица 1. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина и фентанила в ряде европейских стран и Санкт-Петербурге в 2002 г.

Страна	Морфин	Фентанил
Дания	2,5	1,2
Нидерланды	0,4	0,65
Финляндия	0,2	0,8
Норвегия	0,8	0,3
Германия	1,0	1,9
Швеция	1,1	0,6
Исландия	1,4	1,8
Санкт-Петербург	0,015*	0,046

*Суммарный показатель для парентерального и энтерального морфина.

Таблица 2. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в день» для морфина в ряде стран Северной Европы и Санкт-Петербурге в 2002—2006 гг.

Страна	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Дания	2,5	2,4	2,3	2,2	2,1
Норвегия	1,5	1,5	1,5	1,4	1,35
Финляндия	0,3	0,25	0,25	0,2	0,2
Швеция	1,2	1,1	1,1	1,05	0,95
Исландия	0,5	0,3	0,4	0,45	0,35
Санкт-Петербург	0,0152	0,0125	0,0127* (0,0125**+0,0002***)	0,017* (0,010**+0,007***)	0,0223* (0,0069**+0,0154***)

*Суммарный показатель для парентерального** и энтерального*** морфина.

Таблица 3. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в день» для фентанила в ряде стран Северной Европы и Санкт-Петербурге в 2002—2006 гг.

Страна	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
Дания	1,2	1,3	1,3	1,55	1,6
Норвегия	0,8	0,85	0,9	0,95	1,0
Финляндия	0,7	0,8	0,9	1,2	1,35
Швеция	0,65	0,7	0,75	0,85	0,95
Исландия	1,75	1,95	1,45	1,6	2,0
Санкт-Петербург	0,046	0,048	0,049	0,052	0,0637* 0,060**+0,0037***

*Суммарный показатель для парентерального** и трансдермального*** фентанила.

Однако, несмотря на имевшуюся положительную динамику фармакоэпидемиологических показателей, их абсолютные значения были значительно меньше, чем аналогичные показатели в странах Европы. Это наглядно видно при сопоставлении показателей по Санкт-Петербургу и ряду других стран [2—5]. В работе [3] были приведены рассчитанные значения коэффициента «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина и фентанила в ряде стран Европы в 2002 г. Эти значения представлены в табл. 1, в которой также приводятся данные по Санкт-Петербургу.

Как видно из таблицы, показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина в Санкт-Петербурге в 2002 г. был в 13 раз ниже, чем показатель в Финляндии — стране с его наименьшим значением. Показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для фентанила в Санкт-Петербурге был в 6,5 раза ниже по сравнению с Норвегией, имеющей минимальное значение из всех приведенных в статье. Аналогичная закономерность прослеживается при сравнении фармакоэпидемиологического показателя использования морфина и фентанила в Санкт-Петербурге и ряде стран Северной

го введения существенно улучшило ситуацию по суммарной обеспеченности этими препаратами нуждающихся больных. Ниже приводятся показатели суммарных значений «DDD на 1000 жителей в сутки» для всех сильных опиоидов за 2000—2008 гг. в Санкт-Петербурге: 2000 г. — 0,115; 2001 г. — 0,115; 2002 г. — 0,107; 2003 г. — 0,101; 2004 г. — 0,099; 2005 г. — 0,101; 2006 г. — 0,113; 2007 г. — 0,112; 2008 г. — 0,117.

Европы в 2002—2006 гг. (табл. 2, 3). Данные по 5 странам Северной Европы за этот период приведены в другой публикации [4].

Необходимо отметить, что показатели использования сильных опиоидов в Санкт-Петербурге, в частности морфина и фентанила, примерно в 1,5 раза превышают средние по России.

В чем же причины столь больших количественных различий в использовании сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и европейских странах со схожей численностью населения? Их несколько. Прежде всего это нежелание врачей в принципе инициировать процедуру выписывания сильных опиоидных анальгетиков в связи с жестким административным и законодательным регламентированием данной процедуры. Известно, что малейшее нарушение инструкций по медицинскому обороту наркотических анальгетиков приводит к серьезной административной или даже уголовной ответственности. Естественно, что это ведет к уклонению врачей от выписывания сильных опиоидных анальгетиков даже больным с болевым синдромом высокой интенсивности. Они до последней возможности предпочитают назначать таким пациентам НПВП и/или трамадол, применение которых не контролируются так жестко. Во-вторых, многие врачи опасаются проявлений побочных эффектов от использования препаратов, в первую очередь зависимости от них. Это приводит к резкому сужению показаний к назначению сильных опиоидов в России по сравнению со странами Европы, США и Канады. В отличие от этих стран в России сильные опиоиды практически никогда не назначают пациентам с хронической болью **неонкологического генеза**. Такая боль может развиваться вследствие неврологических, ревматических и ряда других заболеваний. Достаточно часто она не может быть адекватно купирована и носит мучительный характер для пациента. Между тем, несмотря на распространенное мнение среди врачей, сегодня в России нет административных и законодательных запретов для назначения препаратов этой группы пациентам, **не страдающим онкологическими заболеваниями**. Так, в приказе №100 Минздравсоцразвития, посвященном данной проблеме, «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» от 12 февраля 2007 г. (зарегистрировано в Минюсте 27 апреля 2007 г. за №9364), в разделе 3.7 говорится: «Назначение наркотических средств и психотропных веществ списков II и III производится: при амбулаторном лечении — лечащим врачом по решению врачебной комиссии:

— онкологическим больным с выраженным болевым синдромом согласно рекомендациям специалиста-онколога (при его отсутствии — на основании одного решения врачебной комиссии);

— **больным с выраженным болевым синдромом неопухолевого генеза**».

Возможность применения сильных опиоидов у пациентов с неспецифическими болями в нижней части спины подчеркивается в недавно принятых отечественных рекомендациях по лечению данной патологии [6]. Применению сильных опиоидов при неонкологической боли посвящен ряд отечественных публикаций [7—10]. За рубежом в последние годы активно ведутся исследования применения сильных опиоидов при неонкологических заболеваниях, течение которых сопровождается сильной хронической болью, резко ухудшающей качество жизни больных. За последнее десятилетие разработаны нормативные документы и ре-

Таблица 4. *Различия в поведении между пациентами, использующими опиоиды при хронической боли, и лицами, страдающими психической зависимостью от препаратов этой группы*

Пациенты с хронической болью	Пациенты с психической зависимостью
Контролируют употребление лекарственных средств	Бесконтрольно употребляют медикаменты
Лекарства улучшают качество жизни	Лекарства снижают качество жизни
При появлении побочных эффектов стремятся уменьшить дозу лекарства	Продолжают принимать лекарственное средство в той же или большей дозе, несмотря на возникновение побочных эффектов

комендации, разрешающие и регулирующие применение опиоидов при нераковой боли [11, 12]. Достаточно широкое применение опиоиды нашли у пациентов, страдающих остеоартритом [13—15], спондилоартритом, болью в нижней части спины [16], «скелетно-мышечными» болями, головными и лицевыми болями, болями при диабетической невропатии [17, 18] и ряде других заболеваний [19—22]. В этих работах констатируются высокая эффективность препаратов группы и сравнительно невысокие риски побочных эффектов, в том числе формирования зависимости. В недавнем метаанализе многочисленных контролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности опиоидов при хронической боли неонкологического генеза среди отслеживаемых побочных эффектов за период до 16 нед применения только запор и тошнота были клинически и статистически значимы [23]. Степень риска развития психической зависимости у пациентов, которые лечатся опиоидами при хронической нераковой боли, может достигать 5—19% [24, 25]. Относительно невысокий риск возникновения психической зависимости связан с тем, что пациенты с хронической болью в большинстве случаев не имеют склонности к аддиктивному поведению (табл. 4).

Однако, несмотря на это, проблема безопасности длительного применения опиоидов при неонкологической боли существует. Поэтому для минимизации риска развития психической зависимости при использовании сильных опиоидов у пациентов с хронической неонкологической болью требуется их тщательный предварительный отбор. Необходимо также систематический контроль за употреблением большими рекомендованными дозами опиоидных анальгетиков [26—33]. На риск развития наркотической зависимости в значительной степени влияют индивидуальные психологические особенности пациента, генетические и социальные факторы. К факторам риска привыкания к опиоидам относятся пристрастие или проблемное поведение с лекарственными препаратами в анамнезе, семейный анамнез злоупотребления лекарствами, алкоголем, психические заболевания в семье, криминальные ситуации в анамнезе, особенно связанные с лекарствами, регулярный контакт с группами высокого риска, частое попадание в автомобильные аварии. Особое внимание следует уделять больным с уже имеющейся алкогольной и/или лекарственной зависимостью. Для отбора пациентов, которым может быть назначено лечение сильными опиоидами, предложено несколько опросников и анкет: SISAP, Cage-aid и др. (табл. 5, 6) [34—36].

Положительные ответы пациентов на вопросы в подобных анкетах отражают риск развития привыкания и требуют повышенного внимания к ним со стороны врача или

Таблица 5. *Опросник SISAP (Screening Instrument for Substance Abuse Potential)*

— Если вы употребляете алкоголь, то как часто делаете это в обычный день?
— Сколько раз в неделю вы употребляете алкоголь?
— Как давно вы курите?
— Употребляли ли вы марихуану в течение года?
Примечание. В группу риска входят мужчины, употребляющие алкоголь более 4 раз в день и/или 16 раз в неделю; пациенты, употребляющие марихуану в течение последнего года; курящие пациенты старше 40 лет.

Таблица 6. *Опросник Cage-Aid*

Имелось ли в вашем прошлом жизненном опыте что-либо из нижеперечисленного:
— желание уменьшить прием алкоголя и/или наркотических средств
— чувство вины в связи с приемом алкоголя и/или наркотических средств
— претензии к вам из-за употребления вами наркотических средств
— случалось ли у вас похмелье или абстиненция?

отказа от назначения им опиоидов. Предлагаются следующие основные этапы лечения опиоидами хронической неонкологической боли [37].

Этап 1. Обосновать показания для начала опиоидной терапии.

Опиоиды назначаются при условии неэффективности адекватной терапии другими терапевтическими методами, поэтому необходимо уточнить диагноз основного заболевания и проводимую терапию, подтверждающие неэффективность предшествующей неопиоидной анальгетической терапии; изучить анамнез — ознакомиться с медицинскими документами (при необходимости сделать запрос в учреждение, где пациент лечился раньше).

Этап 2А. Выработка плана индивидуального лечения совместно с больным.

— Произвести тщательный осмотр больного, оценить выраженность боли и степень функциональной недостаточности и наметить схему начальной терапии опиоидами.

— Определить наличие изменений настроения, нарушений сна, трудоспособности. Оценить психосоциальный статус больного.

Этап 2Б. Прогнозирование возможных осложнений и зависимости.

— Идентифицировать «красные флаги» возможного неадекватного отношения к лечению (абerrантного поведения). При выявлении риска абerrантного поведения показана консультация нарколога. При высоком риске развития неадекватного поведения от лечения опиоидами целесообразно отказаться и обсудить альтернативные схемы лечения.

Этап 3. Опиоидная терапия.

— Необходимо ознакомить больного и членов его семьи с особенностями опиоидной терапии.

— Объяснить пациенту, что проблемы толерантности, физической и психической зависимости могут быть предупреждены.

— Получить информированное согласие от больного на лечение опиоидами. Следует оговорить недопустимость нарушений врачебных рекомендаций и обсудить ситуации, которые приведут к прекращению лечения.

— Поставить реальные цели лечения (возможность жить с болью, уменьшение боли на 20%, улучшение сна и т. д.) и согласовать их с больным. В зависимости от клинической ситуации возможно планирование и более значимого снижения боли, а также улучшение функций или качества жизни.

— Наиболее целесообразно применение пролонгированных форм опиоидов (энтеральных таблеток с медленно высвобождающейся субстанцией и трансдермальных терапевтических систем).

— Следует тщательно мониторировать применение опиоидов пациентами. Проводить регулярный (ежемесячный в начале лечения) контроль статуса больного: степени анальгезии, дневной

активности, признаков абerrантного поведения и т. д.

— Врач, применяющий в лечении пациентов сильные опиоиды, должен распознавать толерантность, синдром отмены, аномальное поведение, привыкание, зависимость и псевдозависимость и другие неблагоприятные реакции.

— Лечение опиоидами не должно рассматриваться как пожизненное. В процессе лечения опиоидами могут возникнуть показания для прерывания лечения опиоидами или достигается возможность их отмены.

— Скорость отмены опиоида зависит от длительности приема препарата. Постепенное снижение дозы на 20% в сутки значительно снижает вероятность развития абстинентного синдрома. Если синдром отмены все же наступил, то необходимо возобновление приема небольших доз опиоидов. В трудных случаях необходима консультация нарколога.

При лечении опиоидами необходимо создание полного взаимопонимания между пациентом и врачом в отношении пользы и риска длительного использования опиоидов. За рубежом существует практика подписания больным и врачом соглашения о соблюдении режима приема препаратов, которое по сути является информированным согласием пациента на использование им опиоидов [38, 39]. Исходя из этого соглашения, при применении опиоидов пациент обязан строго соблюдать ряд требований:

— не должен обращаться к другому врачу (в том числе и в службу скорой и неотложной помощи) для назначения обезболивающих препаратов, не уведомив своего врача;

— не должен менять дозу и режим приема препаратов без разрешения врача даже при неэффективности купирования болевого синдрома;

— должен приходить на прием к врачу с использованными упаковками и неизрасходованным препаратом.

Наиболее интересным для России является опыт применения при боли неонкологического генеза энтерального пролонгированного морфина и трансдермаль-

ного фентанила [40—45]. Переносимость морфина сульфата в форме с постепенным высвобождением была изучена в нескольких работах [46, 47]. Преимущества в эффективности морфина сульфата были продемонстрированы у пациентов с выраженными хроническими болями в спине [42, 43]. Приводятся результаты международного, многоцентрового исследования применения трансдермального фентанила в течение 12 мес у пациентов с неонкологической болью [48]. Препарат позволял осуществлять хороший контроль за болью и улучшал показатели качества жизни, оценивавшиеся по шкале SF 36. Из побочных эффектов наиболее часто отмечались тошнота (31%), запор (19%), сонливость (18%). Только у 3% пациентов спустя год его использования имели место признаки синдрома отмены. Целесообразность применения и хороший эффект трансдермального фентанила отмечены при болях в спине, в том числе обусловленных остеопорозом позвонков [49].

Таким образом, фармакоэпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в России значительно ниже, и показаний к их назначению меньше, чем в европейских странах, США и Канаде. Это связано с различными причинами, в том числе с недостаточным использованием сильных опиоидов при боли неонкологического генеза у больных с неврологическими заболеваниями. Накопленный клинический опыт показывает, что при соблюдении условий строгого отбора пациентов эти препараты могут с успехом применяться для лечения пациентов с хронической неопухолевой болью высокой степени интенсивности, которым не помогают альтернативные лекарственные средства и способы лечения. В России отсутствуют административные и законодательные запреты на применение сильных опиоидов у больных с нераковой болью, что отражено в действующем Приказе Минздравсоцразвития «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» от 12 февраля 2007 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Bergman U. et al., eds. Studies in drug utilization. Methods and applications. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1979 (WHO Regional Publications, European Series No 8).
- De Conno F., Ripamonti C., Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: «Are we killing off morphine?» *J Palliative Medicine* 2005;19:179—84.
- Hamunen K., Laitinen-Parkkonen P., Paakkari P. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002? *Eur J Pain* 2008;12(6):705—15.
- Hamunen K., Paakkari P., Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002—2006. *Eur J Pain* 2009;13(9):954—62.
- Hudec R., Tisonova J., Bozekova L., Foltan V. Trends in consumption of analgesics in Slovak Republic during 1998—2002. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(6):445—8.
- Яхно Н.Н., Насонов Е.Л. Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. М.: ООО «КомплектСервис», 2008.
- Ананьева Л.П. Применение наркотических анальгетиков при лечении хронической неонкологической боли. *PMЖ* 2008;(16):21—7.
- Дроздов В.Н. Основные принципы применения опиатов при хронической неонкологической боли. *PMЖ* 2007;15(4):237—41.
- Кукушкин М.Л. Принципы использования опиоидов при хронической нераковой боли. *PMЖ* 2007;(24):1766—72.
- Эрдес Ш.Ф. Использование опиоидных анальгетиков в ревматологической практике. *Боль* 2008;(1):24—8.
- Kalso E., Allan L., DelleMijn P.L.I. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003;7:381—6.
- Simpson R.K. Opioids for persistent non-cancer pain: recommendations for clinical practice. *Br J Anaesth* 2004;92:326—8.
- Caldwell J.R., Hale M.E., Boyd R.E. et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatology* 1999;26:862—9.
- Caldwell J.R., Rapoport R.J., Davis J.C. et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278—91.
- Peloso P.M., Bellamy N., Bensen W. et al. Double blind randomized placebo-control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:764—71.
- Jamison R.N., Raymond S.A., Slawby E.A. et al. Opioid therapy for chronic noncancer back pain: a randomized prospective study. A randomized-prospective study. *Spine* 1998;23:2591—600.
- Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927—34.
- Watson C.P.N., Moulin D., Watt-Watson J. et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71—8.
- Argoff C.E., Katz N., Backonja M. Treatment of post-herpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(4):396—411.
- Huse E., Larbig W., Flor H. et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47—55.
- Morley J.S., Bridson J., Nash T.P. et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003;17:576—87.
- Rowbotham M.C., Twilling L., Davies P.S. Oral Opioid Therapy for chronic peripheral and central neuropathic Pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223—32.
- Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:11.
- Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *Eur J Pain* 2005;9:127—30.
- Kalso E., Edwards J.E., Moore R.A. et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372—80.
- Butler S.F., Budman S.H., Fernandez K., Jamison R.N. Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. *Pain* 2004;112(1—2):65—75.
- Chabal C., Erjavec M.K., Jacobson L. et al. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence and predictors. *Clin J Pain* 1997;13:150—5.
- Compton P., Darakjian J., Miotto K. Screening for addiction in patients with chronic pain with problematic substance use: evaluation of a pilot assessment tool. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:355—63.
- Fishbain D.A., Rosomoff H.L., Rosomoff R.S. Drug abuse, dependence and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1992;8:77—85.
- Gilson A.M., Ryan K.M., Joranson D.E. et al. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:176—88.
- Gourlay D.L., Heit H.A., Almahrezi A. Universal precautions in pain medicine: a

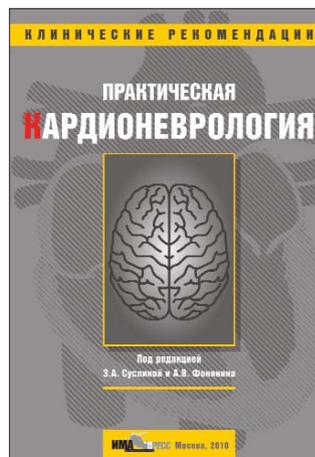
rational approach to the treatment of chronic pain. *Pain Med* 2005;6:107–12.

32. Katz N.P., Sherburne S., Beach M. et al. Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesth Analg* 2003;97:1097–102.
33. Makin M.K. New directions in opioid use. *Journ Roy Soc Med* 2001;94:17–21.
34. Adams Gatchel R.J., Robinson R.C. Development of self-report screening instrument for assessing potential opioid medication misuse in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:440–59.
35. Brown R.L., Rounds L.A. Conjoint screening questionnaires for alcohol and other drug abuse: criterion validity in primary care practice. *Wis Med J* 1995;94:135–40.
36. Coombs R.B., Jarry J.L., Santhiapillai A.C. The SISAP: a new screening instrument for identifying potential opioid abuse in the management of chronic nonmalignant pain in general medical practice. *Pain Res Manage* 1996;1:155–62.
37. Coluzzi F., Pappagallo M. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva Anestesiol* 2005;71:425–33.
38. Kahan M., Srivastava A., Wilson L. Opioids for managing chronic non-malignant pain: safe and effective prescribing. *Can Fam Physician*

2006;52(12):1091–6.

39. Tedeschi M. Chronic nonmalignant pain — the rational use of opioid medication. *Aust Fam Physician* 2006;35(7):509–12.
40. Allan L., Hays H., Jensen N.H. et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322(7295):1134–58.
41. Allan L., Richarz U., Simpson K., Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine* 2005;30(22):2484–90.
42. Rauck R.L., Bookbinder S.A., Bunker T.R. A randomized, open-label study of once-a-day AVINZA (morphine sulfate extended-release capsules) versus twice-a-day OxyContin (oxycodone hydrochloride controlled-release tablets) for chronic low back pain: the extension phase of the ACTION trial. *J Opioid Manage* 2006;2(6):325–8, 331–3.
43. Rauck R.L., Bookbinder S.A., Bunker T.R. The ACTION study: a randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day extended-release morphine sulfate capsules (AVINZA) to twice-a-day controlled-release oxycodone hydrochloride tablets (OxyContin) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain. *J Opioid Manage* 2006;2(5):276.

44. Rosenthal M., Moore P., Groves E. et al. Sleep improves when patients with chronic OA pain are managed with morning dosing of once a day extended-release morphine sulfate (AVINZA): findings from a pilot study. *J Opioid Manage* 2007;3(3):145–54.
45. Simpson R.K. Jr., Edmondson E.A., Constant C.F., Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *Pain Symptom Manage* 1997;14(4):218–24.
46. Nicholson B., Ross E., Weil A. et al. Treatment of chronic moderate-to-severe non-malignant pain with polymer-coated extended-release morphine sulfate capsules. *Curr Med Res Opin* 2006;22(3):539–50.
47. Nicholson B., Ross E., Sasaki J., Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(8):1503–14.
48. Milligan K., Lanteri-Minet M., Borchert K. et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001;2(4):195–6.
49. Ringe J.D., Faber H., Bock O. Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002;22(5):199–203.



В издательстве «ИМА-ПРЕСС» готовится к печати книга «КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ» под редакцией акад. З.А. Суслиной и проф. А.В. Фонакина.

Монография посвящена актуальному направлению современной медицины — кардионеврологии. Систематизированы основные научно-практические разделы кардионеврологии, отражающие тесную взаимосвязь мозга и сердца на всех этапах сердечно-сосудистого континуума — от факторов риска до тяжелых церебральных и кардиальных осложнений. Рассмотрены современные стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, базирующиеся на единстве общетерапевтических подходов. На основе мировых данных и результатов собственных исследований детально представлены вопросы патогенеза кардиогенных инсультов. Проанализированы клинические и инструментальные проявления цереброкардиального синдрома и уточнены особенности антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии в остром периоде инсульта. Впервые продемонстрированы оригинальные данные о взаимосвязи цереброгенных кардиальных нарушений, особенностей очагового церебрального поражения, хронической кардиальной патологии и неврологической динамики в остром периоде ишемического инсульта.

Особое внимание уделено состоянию сердечной деятельности при хронических формах цереброваскулярной патологии, на основании авторских разработок продемонстрирована общность кардиоцеребральных патогенетических процессов. В разделе, посвященном хирургическим методам лечения, рассмотрена проблема защиты мозга при операциях на открытом сердце, а также профилактики кардиальных нарушений, связанных с проведением реконструктивных вмешательств на артериях головы. Отдельная глава посвящена актуальным вопросам определения, классификации, диагностики и лечения синкопальных состояний.

Книга адресована врачам различных специальностей — неврологам, терапевтам, кардиологам, сердечно-сосудистым хирургам, специалистам по рентгенохирургическим методам исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов, функциональной и ультразвуковой диагностике.

**Выход книги запланирован на I квартал 2010 г.
По вопросам приобретения книги обращайтесь по тел.: 8 903 721 48 20.**