

# Фармакоэпидемиологические показатели применения сильных опиоидов в Санкт-Петербурге и различия в подходах к их использованию при ревматических заболеваниях, сопровождающихся интенсивной хронической болью

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

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

Борьба с болью — одна из важнейших задач врача любой специальности, поскольку боль очень часто служит причиной страданий и обращения пациента за помощью. Наиболее эффективными болеутоляющими средствами при интенсивной острой и хронической боли 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 дают эффекта. ВОЗ и Международный комитет по контролю за использованием наркотиков (International Narcotics Control Board; www.incb.org) проводят активный мониторинг медицинского потребления опиоидов в разных странах. Целью этой деятельности является достижение равновесия в национальной политике использования опиоидов. Это равновесие предполагает, с одной стороны, создание эффективного режима контроля за использованием опиоидов с целью предотвращения их утечки в нелегальный оборот, а с другой — обеспечение адекватной доступности медицинского использования опиоидов как в организационном, так и в законодательном плане. Индикатором соблюдения этого равновесия в той или иной стране являются фармакоэпидемиологические показатели 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 миллион жителей в сутки»). По данным Международного комитета по контролю за использованием наркотиков, по потреблению сильных опиоидов среди 190 стран, в которых проводили оценку с использованием показателя «S-DDD» за период 2003—2005 гг., Россия занимает всего лишь 85-е место. Сегодня в разных странах мира используется 9 основных опиоидных препаратов (морфин, фентанил, кодеин, оксикодон, гидрокодон, гидроморфон, петидин, метадон, тилидин). Часть этих препаратов относится к сильным опиоидам, часть — к опиоидам со средней силой действия. Наиболее часто применяют морфин (используется в 84,74% из 190 стран) и фентанил (используется в 82,11% стран).

На протяжении последних лет лаборатория фармакоэпидемиологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Санкт-Петербургского медицинского государственного университета им. акад. И.П. Павлова осуществляет мониторинг потребления сильных опиоидов в городе. При этом выявлено, что до 2004 г. в С.-Петербурге сильные опиоиды (морфина гидрохлорид, омнопон, промедол, фентанил) использовались практически только для парентерального введения. Эти препараты применялись для лечения как острой, так и хронической боли. ВОЗ не рекомендует использовать парентеральные опиоиды при хронической боли. Для этой цели назначают опиоиды в пролонгированных лекарственных формах (энтеральной, трансдермальной). Препараты пролонгированного энтераль-

ного морфина сульфата применялись в этот период в С.-Петербурге очень ограниченно и не влияли на фармакоэпидемиологические показатели потребления препаратов этой группы. При этом вплоть до 2004 г. отмечалась явная тенденция к уменьшению применения сильных опиоидов (за исключением фентанила для парентерального введения). Эта тенденция не объяснялась объективными причинами, например уменьшением числа пациентов, нуждающихся в таком лечении, или отсутствием препаратов на аптечной базе города и в аптеках. 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 трансдермального введения существенно улучшило ситуацию по суммарной обеспеченности больных этими препаратами. Суммарные показатели «DDD на 1000 жителей в сутки» для всех сильных опиоидов за анализируемые годы представлены в табл. 1.

Несмотря на положительную динамику фармакоэпидемиологических показателей их абсолютные значения в С.-Петербурге были значительно меньше, чем аналогичные показатели в странах Европы [2—5].

Был рассчитан коэффициент «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина и фентанила в ряде стран Европы в 2002 г. Эти значения представлены в табл. 2, в таблицу добавлен аналогичный показатель для С.-Петербурга в 2002 г.

Как видно из табл. 2, показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина в С.-Петербурге в 2002 г. был в 13 раз ниже, чем аналогичный показатель в Финляндии — стране, имевшей его наименьшее значение по сравнению с другими странами. Показатель «DDD на 1000 жителей в сутки» для фентанила в С.-Петербурге был в 6,5 раза ниже этого же значения для Норвегии. Аналогичные закономерности прослеживаются при сравнении фармакоэпидемиологического показателя использования морфина и фентанила в С.-Петербурге и в ряде стран Северной Европы в 2002—2006 гг. (табл. 3, 4). Данные по 5 странам Северной Европы за этот период приведены в работе [4].

Показатели использования сильных опиоидов, в частности морфина и фентанила, в С.-Петербурге примерно в 1,5 раза превышают средние значения по России. В чем же причина столь больших различий в показателях использования сильных опиоидов в С.-Петербурге и европейских странах со схожей численностью населения? Их несколько. Прежде всего, это нежелание врачей выписывать сильные опиоидные анальгетики в связи с жестким административным и законодательным регламентом данной процедуры. Известно, что малейшее нарушение инструкций по медицинскому обороту наркотических анальгетиков влечет за собой серьезную административную и даже уголовную ответственность, что, естественно, ведет к уклонению врачей от процедуры выписывания сильных опиоидных анальгетиков даже пациентам с болевым синдромом высокой интенсивности. Они до последней возможности предпочитают назначать таким пациентам НПВП

и/или трамадол, применение которых не контролируется столь жестко. Во-вторых, это высокий риск побочных эффектов таких препаратов, в первую очередь, зависимость от них, что 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 неонкологической болью. Такая боль может развиваться вследствие неврологических, ревматологических и ряда других заболеваний. В ряде случаев она не может быть адекватно купирована НПВП, парацетамолом, трамадолом и носит мучительный характер. Между тем, несмотря на распространенное мнение многих врачей, сегодня в России нет административных и законодательных запретов для назначения сильных опиоидов пациентам, не страдающим онкологическими заболеваниями. Так, в последнем приказе Минздравсоцразвития, посвященном данной проблеме (Приказ № 110 «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».

На возможность применения сильных опиоидов пациентам с неспецифическими болями в нижней части спины указывается в недавно принятых отечественных рекомендациях по лечению данной патологии [6]. Применению сильных опиоидов при неонкологической боли посвящен ряд отечественных публикаций [7—10]. В последние годы за рубежом активно изучается применение сильных опиоидов при неонкологических заболеваниях, сопровождающихся сильной хронической болью, резко ухудшающей качество жизни больных. В последние 10 лет разработаны нормативные документы и рекомендации, разрешающие и регулирующие применение опиоидов при неонкологической боли [11, 12]. Достаточно широкое применение опиоиды нашли у пациентов, страдающих остеоартрозом [13—15], спондилоартрозом, болью в нижней части спины [16] и другими заболеваниями [17—19]. В этих работах констатированы их высокая эффективность и сравнительно низкий риск побочных эффектов, в том числе формирования зависимости. В недавнем метаанализе контролируемых рандомизированных исследований, посвященных эффективности и безопасности опиоидов при хронической неонкологической боли, среди побочных эффектов, выявленных за 16 нед лечения, клинически и статистически значимыми были только запор и тошнота [20]. Степень риска развития психической зависимости у пациентов с хронической неонкологической болью, которые лечатся опиоидами, может достигать 5—19% [21, 22]. Относительно невысокий риск возникновения психической зависимости связан с тем, что пациенты с хронической болью в большинстве случаев не склонны к аддиктивному поведению (табл. 5).

Тем не менее проблема безопасности длительного применения опиоидов при неонкологической боли, несомненно, существует. Поэтому для минимизации риска развития психической

Таблица 1. Суммарные показатели «DDD на 1000 жителей в сутки» для сильных опиоидов в С.-Петербурге в 2000—2008 гг.

Год	Суммарный показатель
2008	0,117
2007	0,112
2006	0,113
2005	0,101
2004	0,099
2003	0,101
2002	0,107
2001	0,115
2000	0,115

Таблица 2. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в сутки» для морфина и фентанила в ряде европейских стран и С.-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
С.-Петербург	0,015*	0,046

*Примечание.* \*Суммарный показатель для парентеральной и энтеральной форм морфина.

Таблица 3. Показатель «DDD на 1000 жителей в день» для морфина в ряде стран Северной Европы и С.-Петербурге в 2002—2006 гг.

Страна	Годы				
	2002	2003	2004	2005	2006
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
С.-Петербург	0,0152	0,0125	0,0127* (0,0125** +0,0002***)	0,017* (0,010** + 0,007***)	0,0223* (0,0069**+ 0,0154***)

*Примечание.* \*Суммарный показатель для парентеральной\*\* и энтеральной\*\*\* форм морфина.

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 4. Сравнение показателя «DDD на 1000 жителей в день» для фентанила в ряде стран Северной Европы и С.-Петербурге в 2002—2006 гг.

Страна	2002	2003	Годы 2004	2005	2006
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
С.-Петербург	0,046	0,048	0,049	0,052	0,0637* (0,060**+ 0,0037***)

**Примечание.** \*Суммарный показатель для парентеральной\*\* и трансдермальной\*\*\* форм фентанила.

Таблица 5. Различия в поведении у пациентов, использующих опиоиды при хронической боли, и у лиц, страдающих психической зависимостью от препаратов этой группы

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

Таблица 6. 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?
В группу риска входят: — мужчины, употребляющие алкоголь >4 раз в день и/или 16 раз в неделю; — пациенты, употребляющие марихуану в течение последнего года; — курящие пациенты старше 40 лет.

зависимости при использовании сильных опиоидов у пациентов с хронической неонкологической болью требуется их тщательный предварительный отбор. Необходим также систематический контроль за употреблением больными рекомендованных доз опиоидных анальгетиков [23—30]. На риск развития наркотической зависимости в значительной степени влияют индивидуальные психологические особенности пациента, генетические и социальные факторы. К факторам риска развития привыкания к опиоидам относятся пристрастие к лекарственным препаратам в анамнезе, семейные случаи злоупотребления лекарствами, алкоголем, психические заболевания у родственников, 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, Sage-aid и др. [31—33] (табл. 6, 7).

Положительные ответы пациентов на вопросы в подобных анкетах отражают риск развития привыкания и требуют повышенного внимания к ним со стороны врача или отказа от назначения им опиоидов. Предлагаются следующие основные этапы лечения опиоидами хронической неонкологической боли [34].

*Этап 1. Обоснование показаний для начала опиоидной терапии.*

**Опиоиды назначают при условии неэффективности адекватной терапии другими терапевтическими методами, поэтому необходимо:**

- уточнить диагноз основного заболевания и подтвердить 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:*

- провести тщательный осмотр больного, оценить выраженность боли и степень функциональной недостаточности и наметить схему начальной терапии опиоидами;
- оценить наличие изменений настроения, нарушений сна, трудоспособности, психосоциальный статус больного.

*Этап 2Б. Прогнозирование возможных осложнений и зависимости:*

- идентифицировать риск возможного неадекватного отношения к лечению (аберрантного поведения) и при его наличии проконсультировать больного у нарколога. При высоком риске развития неадекватного поведения целесообразно отказаться от лечения опиоидами и обсудить альтернативные схемы лечения.

*Этап 3. Опиоидная терапия:*

- ознакомить больного и членов его семьи с особенностями опиоидной терапии;
- объяснить пациенту, что толерантности, физической и психической зависимости можно избежать;
- получить информированное согласие больного на лечение опиоидами. Следует предупредить пациента о недопустимости нарушения 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 можно запланировать и более значимое снижение боли, а также улучшение функции или качества жизни;
- применять пролонгированные формы опиоидов (энтеральные таблетки с медленно высвобождающейся субстанцией

и трансдермальные терапевтические системы) как наиболее целесообразные;

- тщательно мониторировать применение опиоидов пациентами. Регулярно (ежемесячно в начале лечения) контролировать степень анальгезии, дневную активность, признаки аберрантного поведения и т.д.;

- распознавать толерантность, синдром отмены, аномальное поведение, привыкание, зависимость и псевдозависимость и другие неблагоприятные реакции;

- не рассматривать лечение опиоидами как пожизненное. В процессе лечения опиоидами могут возникнуть показания для прерывания терапии или ее отмены;

- скорость отмены опиоидов зависит от длительности их приема. 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 создать атмосферу полного взаимопонимания между пациентом и врачом. За рубежом существует практика подписания больным и врачом соглашения о соблюдении режима приема препаратов, которое по сути является информированным согласием пациента на использование опиоидов [35, 36].

Исходя из этого соглашения, при лечении опиоидами пациент должен строго соблюдать ряд требований:

- не обращаться к другому врачу (в том числе и в службу скорой и неотложной помощи) за назначением обезболивающих препаратов без ведома своего врача;

- не менять дозу и режим приема препаратов без разрешения врача даже при неэффективности лечения;

- приносить на прием к врачу использованные упаковки и неизрасходованный препарат.

Каков опыт применения опиоидов при ревматических заболеваниях в последние годы? Изучено [37] действие оксикодона у пациентов с болями при остеоартрозе, диабетической полинейропатии и болями в нижней части спины. 266 пациентов получали препарат 1—3 года (в среднем — 541 день). На фоне достаточной эффективности препаратов только у 2,6% пациентов наблюдались симптомы, возможно связанные с развитием лекарственной зависимости. Авторы делают вывод о возможности длительной терапии неонкологической боли пролонгированной формой оксикодона в связи с его хорошей эффективностью и переносимостью. Аналогичные результаты получены при лечении оксикодоном у пациента с артритом коленных суставов [38]. Продемонстрирована эффективность пролонгированной формы оксикодона в таблетках при болях, обусловленных остеоартрозом [39]. Пациенты получали препарат от 6 до 18 мес в постоянной дозе, подобранной в начале терапии. Положительный эффект получен при использовании оксикодона и кодеина у пациентов, страдавших ревматоидным артритом, спондилоартрозом и остеоартрозом [40]. Оксиморфон в таблетках с медленным высвобождением действующего вещества изучали в 2-недельном слепом мультицентровом контролируемом исследовании у пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов [41]. Препарат продемонстрировал дозозависимый эффект, в значительной степени превосходящий плацебо по всем изученным параметрам.

Наиболее интересен для России опыт применения при неонкологической боли энтеральной пролонгированной формы морфина и трансдермальной формы фентанила [42—46]. Изучена эффективность и переносимость морфина сульфата в форме с постепенным высвобождением [47, 48]. Эффективность и преимущест-

Таблица 7. Опросник *Cage-Aid*

Имелось ли в Вашем жизненном опыте что-либо из перечисленного ниже:  
 — 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?

ва морфина сульфата были продемонстрированы у пациентов с выраженной хронической болью в спине [43, 44]. Приводятся результаты международного многоцентрового исследования, в котором трансдермально вводимый фентанил применяли в течение 12 мес у пациентов с неонкологической болью [49]. Препарат эффективно снижал боль и улучшал показатели качества жизни, оценивавшиеся по шкале SF 36. Только у 3% пациентов спустя год его использования имелись признаки «синдрома отмены». Опубликованы данные рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования у больных остеоартрозом, в котором применяли Дюрогезик [50]. В исследовании участвовали 416 пациентов. Лечение длилось 42 дня. Отмечено, что у больных, получавших Дюрогезик, уменьшилась боль, улучшились показатели подвижности суставов и физической активности. Основными побочными эффектами были тошнота и запор, но носившие выраженный характер. Открытое мультицентровое исследование, посвященное применению Дюрогезика у пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, выполнено во Франции [51]. Лечение в течение 28 дней позволяло контролировать боль у большинства пациентов. Отмечено существенное улучшение показателей качества жизни и оценки по шкале WOMAC. Аналогичные результаты получены при лечении в течение 8 нед пациентов с остеоартрозом коленных суставов [52]. Дюрогезик хорошо переносился больными и позволял эффективно снижать боль, которая не поддавалась лечению кодеином, ацетаминофеном и комбинированными средствами. Предпринято 30-дневное изучение Дюрогезика у больных с коксартрозом и гонартрозом в Германии [53]. У 243 пациентов, вошедших в исследование, было отмечено значительное уменьшение боли, улучшение показателей по шкале WOMAC и качества жизни. Аналогичные результаты (позитивное влияние на самочувствие и качество жизни) получены при использовании в течение 30 дней трансдермальной формы фентанила у пациентов с ревматоидным артритом [54]. У 226 пожилых больных ревматоидным артритом, страдавших сильными болями, значительно уменьшилась боль (с 8 до 4 баллов по 11-балльной шкале), улучшились показатели функциональной активности. Из побочных эффектов отмечены тошнота (9,7%) и рвота (7,1%). Дюрогезик был использован у пациентов с ревматоидным артритом и болью в исследовании, проведенном в Испании [55]. 104 пациентов в течение 28 дней получали препарат в дозе 25 мкг/ч. К 28-му дню у 88% пациентов существенно уменьшилась боль, улучшились показатели физической активности и качество жизни. Результаты исследования позволяют рекомендовать включение трансдермальной формы фентанила в программы лечения сильной боли при ревматоидном артрите. Аналогичные данные получены при применении препарата в той же дозе у больных ревматоидным артритом, артрозо-артритом коленных и тазобедренных суставов в Чехии [56].

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ показал, что в России сильные опиоиды используются значительно реже, а показания к их применению де-факто значительно уже, чем в европейских странах, США и Канаде. Это связано с различными причинами, в том числе с недостаточным назначением сильных опиоидов при неонкологической боли. Клинический опыт показывает, что при условии строгого отбора пациентов эти препараты могут с успехом применяться для лечения тяжелых

форм хронической неонкологической боли, при которых не помогают альтернативные лекарственные средства и способы лечения. В России отсутствуют административные и законодательные запреты на применение сильных опиоидов при неонкологической боли, что отражено в действующем Приказе Минздравсоцразвития № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» от 12 февраля 2007 г.

ской боли, что отражено в действующем Приказе Минздравсоцразвития № 110 «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. et al. 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. et al. 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. *РМЖ* 2008;16 (спец. выпуск):21–7.
- Дроздов В.Н. Основные принципы применения опиатов при хронической неонкологической боли. *РМЖ* 2007;15(4):237–41.
- Кукушкин М.Л. Принципы использования опиоидов при хронической нераковой боли. *РМЖ* 2007;24:1766–72.
- Эрдес Ш.Ф. Использование опиоидных анальгетиков в ревматологической практике. *Боль* 2008;1(18):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 anti-inflammatory 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., Slawsby E.A. et al. Opioid therapy for chronic noncancer back pain: a randomized prospective study. A randomized — prospective study. *Spine* 1998;23:2591–600.
- 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.
- 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. et al. 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;174:111.
- Brevik 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. et al. 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.
- 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.
- Makin M.K. New Directions in Opioid Use. *J Roy Soc Med* 2001;94:17–21.
- 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.
- 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.
- Coombs R.B., Jarry J.L., Santhiapillai A.C. et al. 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.
- Coluzzi F., Pappagallo M. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva Anestesiol* 2005;71:425–33.
- Kahan M., Srivastava A., Wilson L. et al. Opioids for managing chronic non-malignant pain: safe and effective prescribing. *Can Fam Physician* 2006 Dec;52(12):1091–6.
- Tedeschi M. Chronic nonmalignant pain — the rational use of opioid medication. *Aust Fam Physician* 2006 Jul;35(7):509–12.
- Portenoy R.K., Farrar J.T., Backonja M.M. et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007 May;23(4):300–2.
- Hale M.E., Tudor I.C., Khanna S. et al. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther* 2007 May;29(5):874–88.
- Roth S.H., Fleischmann R.M., Burch F.X. et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27;160(6):853–60.
- Ytterberg S.R., Mahowald M.L., Woods S.R. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arth Rheum* 1999 Apr;42(4):830–1.
- Kivitz A., Ma C., Ahdieh H. et al. Phase III trial comparing efficacy of oxymorphone extended release and placebo in adults with pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. *Clin Ther* 2006 Mar;28(3):352–64.
- Allan L., Hays H., Jensen N.H. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001 May;12;322(7295):1134–58.
- Rauk R.L., Bookbinder S.A., Bunker T.R. et al. 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 Nov–Dec;2(6):325–8,331–3.
- Rauk R.L., Bookbinder S.A., Bunker T.R. et al. 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 Sep–Oct;2(5):276.
- 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 May–Jun;3(3):145–54.
- Simpson R.K. Jr., Edmondson E.A., Constant C.F. et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *Pain Symptom Manage* 1997 Oct;14(4):218–24.
- 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 Mar;22(3):539–50.
- Nicholson B., Ross E., Sasaki J. et al. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe non-malignant pain. *Curr Med Res Opin* 2006 Aug;22(8):1503–14.
- Milligan K., Lanteri-Minet M., Borcheret K. et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001 Aug;2(4):195–6.
- Langford R., McKenna F., Ratcliffe S. et al. Transdermal Fentanyl for Improvement of Pain and Functioning in Osteoarthritis. *Arth Rheum* 2006 June;54(6):1829–37.
- Le Loët X., Pavelka K., Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip: an open, multicenter study. *Musculoskelet Disord* 2005 Jun 15;6:31.
- Choquette D., McCarthy T.G., Rodrigues J.F. et al. Transdermal fentanyl improves pain control and functionality in patients with osteoarthritis: an open-label Canadian trial. *Clin Rheumatol* 2007 Nov;23.
- Theoridis T., Waap I., Schwalen S. et al. Fentanyl-TTS in the treatment of pain caused by arthrosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003 Mar–Apr;141(2):217–22.
- Berliner M.N., Giesecke T., Bornhövd K.D. Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis. *Clin J Pain* 2007 Jul–Aug;23(6):530–4.
- Herrero-Baumont G., Bjerneboe O., Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2004 Nov;24(6):325–32.
- Pavelka K., Le Loët X., Bjerneboe O. et al. Benefits of transdermal fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip: an open-label study to assess pain. *Curr Med Res Opin* 2004 Dec;20(12):1967–77.