

кардиолога // Российский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 52–54.

14. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms // *Ann Behav Med* 1995; 17:142–149.

15. Coodnick P.J., Henry J.H., Buki V.M. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus // *J. Clin. Psychiatry*. 1995 Apr; 56(4): 128–36.

16. Coodnick P.J., Kumar A., Henry J.H., Buki V.M., Goldberg R.B. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus // *Psychopharmacol Bull.* 1997; 33(2):261–4.

17. Fava M., Abraham M., Pava J. et al. Cardiovascular risk factor in depression. The role of anxiety and anger // *Psychosomatics* 1996; 37: 31–37.

18. Krook A., O Rahilly S. // *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism*. 10-th Ed. London, 1996. P. 97–122.

19. Manuck S., Olsson G., Hjemdahl P., Rehnqvist N. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patient? A pilot study // *Psychosom Med* 1992; 54: 102–108.

20. Reaven G.M. // *Diabetes*. 1988. Vol. 37. P. 1595–1607.

21. Shapiro P.A., Lesperance F., Frasura-Smith N. et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial) // *Am Heart J* 1999; 137: 1100–06.

22. Sunita M. Stewart et al. Depressive Symptoms Predict Hospitalization for Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus // *Pediatrics*. May, 2005; 115: 1315–1319.

Нитразепам: сон без синдрома отмены

Т.С. Илларионова

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

История применения транквилизаторов берет свое начало в 1960-х г., когда в клиническую практику был внедрен первый анксиолитик из группы бензодиазепинов – хлордиазепоксид, успех применения которого обусловил синтез других производных 1,4-бензодиазепина. Присоединение различных радикалов позволило увеличить аффинитет бензодиазепинов к специфическим рецепторам, находящихся в комплексе с ГАМК-рецепторами: присоединение иона хлора – для диазепама, а нитрогруппы – для нитразепама. Таким образом, было синтезировано более 100 активных соединений и зарегистрировано более 20 оригинальных лекарственных препаратов. В основе успеха бензодиазепинов лежала их быстрая и достаточно мощная анксиолитическая, седативная и антисудорожная активность, незначительное число противопоказаний (миастения, дыхательная недостаточность и др.), очень низкая токсичность и удобство применения.

Эффективность и безопасность бензодиазепинов, а также широкий спектр показаний к применению привели к тому, что они стали самыми часто назначаемыми и принимаемыми лекарственными средствами в 1970–80-е гг. Так, в 1977 г. в США было использовано 8000 бензодиазепиновых транквилизаторов (БДТ) – выписано 13 млн рецептов на хлордиазепоксид и 54 млн рецептов на диазепам. В Великобритании более 23 % населения принимали какой-либо бензодиазепин (БЗД) в течение года. Из них 35 % (3,5 млн человек) принимали их более 4 месяцев. В Испании 2/3 назначаемых психотропных препаратов являлись БЗД. В Чили около 90 % больных всех психиатрических служб принимали эти препараты.

Успех этот закономерен – бензодиазепины наряду с эффективностью проявляют достаточно ограниченный спектр нежелательных побочных реакций. Эти характеристики сделали их очень привлекательными в сравнении с другими анксиолитиками, доступными в то время (например, барбитураты и мепробамат), в связи с чем они рассматривались как более безопасная альтернатива для терапии тревоги.

В России с 1970 г. структура рынка препаратов психофармакологического действия, 36 % которого составляла группа психостимуляторов, стала изменяться за счет стремительного расширения

ассортимента транквилизаторов и антидепрессантов. Однако с 1990-х гг. и по настоящее время начинается неуклонное ограничение номенклатуры бензодиазепинов, чему способствовало принятое практически во всех странах мира ограничение длительности их применения (от одного до 4 месяцев), строгость в регулировании рецептов, замена БЗД на другие психофармакологические стратегии (в частности, терапия антидепрессантами). В результате этого процесса число зарегистрированных и имеющих на рынке БЗД сократилось, например, в России более чем на 50 %. Снижение «интереса» к БДТ обусловлено в основном тремя нежелательными эффектами, характерными для этой группы препаратов: толерантностью, синдромом отмены и лекарственной зависимостью.

Говоря о развитии толерантности, следует отметить различие во времени ее появления в зависимости от психофармакологических эффектов этих препаратов. Так, первыми редуцируются седативный и атаксический эффекты, затем – противосудорожные и в последнюю очередь – анксиолитические. В случае применения бензодиазепинов в качестве анксиолитиков противотревожный эффект сохраняется более длительное время.

С целью минимизации проявлений синдрома отмены рекомендуется использовать производные бензодиазепина с длительным периодом полувыведения (нитразепам – $T_{1/2}$ ~26 часов), а препараты с коротким периодом полувыведения применять лишь для краткосрочной терапии в качестве снотворных «as needed», т. е. при необходимости. Т. Laughren и соавт. приводят данные о том, что проявления синдрома отмены у некоторых пациентов после нескольких лет терапии бензодиазепинами (от 1,5 до 3 лет) не наблюдались. Эти данные представляют существенный интерес, несмотря на то, что носят характер отдельных клинических наблюдений. Выявлено, что у ряда пациентов, принимавших бензодиазепины в течение длительного времени, при отмене (смене) терапии не возникло ни симптомов отмены, ни обострения состояния. Авторы считают существенным тот факт, что эти пациенты принимали препараты в стабильных минимальных дозировках. У других пациентов, напротив, попытки смены терапии сопровождались выраженными проявлениями синдрома отмены. В данной группе больных была зарегистрирована тенденция к постепенному повышению дозировок вследствие персистирования ведущей психопатологической симптоматики. По мнению исследователей, проявления синдрома отмены указывают скорее не на погрешности в терапии, а на состоянии больного – выраженность психопатологических нарушений и личностный профиль пациента.

Проблеме лекарственной зависимости к БДТ придается самое большое значение в оценке соотношения риска и пользы при терапии этими препаратами, она является предметом повышенного интереса среди специалистов, общепрактикую-

щих врачей, общественности и самих больных. Лекарственная зависимость при приёме бензодиазепинов отличается от подобных нарушений, связанных с приёмом других психоактивных веществ. В числе этих отличий называются:

- наличие стремления не к определённому средству, а к классу препаратов;
- приём препаратов в дозировках, не превосходящих (или незначительно превосходящих) терапевтические;
- отсутствие тенденции к повышению доз и возможность применения по необходимости (по С. Helman, 1981);
- факультативность абстинентных нарушений в результате отмены препарата;
- отсутствие в большинстве случаев выраженных поведенческих и социальных последствий употребления препаратов.

При диагностике лекарственного злоупотребления основными критериями является вред для физического или психического здоровья (МКБ-10); катастрофические и социальные (включая юридические) последствия (по DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.), Washington).

В соответствии с этими критериями в большинстве публикаций по проблеме злоупотребления бензодиазепинами рассматриваются вопросы коморбидности данного расстройства с алкоголизмом/наркоманиями, т. е. случаи, когда первичный приём БДТ не был вызван медицинскими показаниями. При этом вне сферы внимания остаётся тот факт, что в отличие от других психоактивных веществ транквилизаторы чаще всего назначаются с медицинской целью, а используемая дозировка крайне редко является токсичной, что в значительной степени снижает как социальный вред, так и возможность нанесения существенного ущерба здоровью.

Развитие лекарственной зависимости, таким образом, зависит скорее не от длительности приёма бензодиазепинов, но чаще от характеризующихся определёнными сочетаниями преморбидных личностных особенностей у отдельных групп пациентов, ведущей психопатологической симптоматики и социодемографических показателей.

Широко распространённое мнение о риске, связанном с длительным приёмом бензодиазепинов, не учитывает высокий уровень заболеваемости теми болезнями, при которых назначаются данные препараты, прежде всего, при тревожных расстройствах. Трудно понять, как для лечения этих нарушений, длящихся часто на протяжении всей жизни, может быть использована краткосрочная терапия. «Возможность последней при расстройствах адаптации, реактивных тревожных расстройствах и так далее понятна, однако как может быть отменен препарат при хронических генерализованных тревожных расстройствах, если он эффективен? В этом смысле анксиолитики должны использоваться сходным образом, как при длительной терапии других хронических соматических заболеваний, таких, например, как эпилепсия, диабет или гипертония» (Аведисова А.С., 2006). Это указывает на существующее противоречие между концепциями длительной терапии тревожных расстройств и формированием лекарственной зависимости, связанной с приёмом БДТ. В отсутствии полноценной альтернативы анксиолитикам, лишённым нежелательных свойств БДТ, следует отдать предпочтение последним, хорошо зарекомендовавшим себя в течение не одного десятилетия препаратам. Поэтому и до настоящего времени бензодиазепиновые анксиолитики остаются наиболее распространёнными

психотропными средствами. Не отмечается и тенденции к преимущественному назначению кратковременных курсов этих препаратов. Более того, число пациентов, принимающих бензодиазепины в течение 12 месяцев и более, возросло на 60 % за 10 лет – с 1979 по 1990 г. В настоящее время лишь 27 % больных получают бензодиазепиновые анксиолитики курсами длительностью менее одного месяца, до 25 % пациентов принимают бензодиазепины курсами длительностью 12 месяцев и более. В ряде психиатрических руководств предлагаются терапевтические методики, предусматривающие длительный приём бензодиазепинов.

В числе основных факторов, определяющих широкую распространённость транквилизаторов, в т. ч. при назначении их в качестве средств долгосрочной терапии, называются их терапевтическая предпочтительность (высокая эффективность при ряде психопатологических состояний, включая затяжные и хронические) и отсутствие сопоставимых данных о распространённости расстройств употребления БДТ, и в первую очередь лекарственной зависимости.

К общим эффектам бензодиазепинов относится анксиолитический, седативный, снотворный (за исключением «дневных» транквилизаторов – медазепам), у некоторых бензодиазепинов (нитразепам) он может быть основным. Достаточно представлено у них и антиэпилептическое влияние, в связи с чем диазепам, например, является средством первой очереди выбора при эпилептическом статусе, а нитразепам, клоназепам, клобазам и другие – при некоторых видах эпилептических приступов, но, учитывая широту применения бензодиазепинов в качестве снотворных средств (гипнотиков), а именно тот факт, что в России более 98 % общего объёма продаж на рынке снотворных лекарственных средств приходится всего на 4 препарата: нитразепам, феназепам, зопиклон и доксиламин – необходимым является обращение к проблеме инсомнии вообще и особенностям применения нитразепама в частности.

Инсомния

Нарушения сна – инсомнии различной природы – рассматриваются сегодня как одна из ведущих медицинских и социальных проблем. В настоящее время в развитых странах расстройствами сна страдают 28–45 % всего населения и в половине случаев представляют собой серьёзную клиническую проблему, требующую специальной диагностики и лечения. Нарушения ночного сна у больных, находящихся на стационарном лечении, отмечаются в 74 % случаев, а у лиц пожилого возраста этот показатель может достигать 90 %.

Инсомния – расстройство, связанное с трудностями инициации или поддержания сна. В DSM-IV инсомния определяется как дефицит качества и количества сна, необходимого для нормальной дневной деятельности, а в МКБ-10 под инсомнией, гиперсомнией и нарушениями ритма сна совокупно подразумеваются «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна». По течению выделяют острые, подострые и хронические инсомнии. По степени выраженности – слабо выраженные, средней степени выраженности и выраженные. Клиническая феноменология инсомнии включает пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства.

Пресомнические нарушения

Пресомническими нарушениями называют трудности, связанные с началом сна, и в этом слу-

чае наиболее распространённой жалобой являются трудности засыпания; при длительном течении могут формироваться патологические «ритуалы отхода ко сну», а также «боязнь постели» и страх «ненаступления сна». Если засыпание у здорового человека происходит в течение нескольких минут, то у больных оно иногда затягивается до 120 минут и более. При полисомнографическом исследовании этих пациентов отмечается значительное нарастание времени засыпания, частые переходы из первой и второй стадий I цикла сна в бодрствование. Нередко больные не замечают, что им удалось заснуть, и все отведенное на сон время представляется им как сплошное бодрствование.

Интрасомнические расстройства

Интрасомнические расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущения «поверхностного», «неглубокого» сна. Полисомнографическими коррелятами этих ощущений являются значительная представленность поверхностных стадий (I и II ФМС), частые пробуждения, длительные периоды бодрствования внутри сна, редукция d-сна, увеличение двигательной активности. В качестве интрасомнических расстройств лидируют синдромы, возникающие во сне (синдром апноэ во сне, синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей во сне).

Постсомнические расстройства

Расстройства, возникающие в ближайшее время после пробуждения, или постсомнические расстройства, представляют собой проблему раннего утреннего пробуждения, снижения работоспособности, «разбитости». Пациенты недовольны проведенной ночью и характеризуют сон как «невосстановительный». К постсомническим расстройствам можно отнести и неимперативную дневную сонливость.

Кроме этого, выделяют также парасомнии (бруксизм, снохождение, ночные кошмары).

Из тех, у кого выявляются нарушения сна, около 60 % жалуются на трудности засыпания, примерно 20 % – на трудности пробуждения, остальные – на те и другие расстройства. У различных возрастных категорий больных характер инсомнии различается. Если в среднем возрасте преобладают интрасомнические расстройства (94,1 %), то в пожилом – пресомнические (70 % случаев), интрасомнические встречаются в 60,3 %, а постсомнические – в 32,1 % случаев.

Нарушения количества, качества или времени сна приводят к сонливости в дневное время, трудностям с концентрацией внимания, нарушениям памяти и состоянию тревожности, т. е. к ухудшению дневного психофизиологического функционирования. Это влечет за собой многочисленные нежелательные последствия (снижение профессиональной активности, психосоматические расстройства, алкоголизация и др.).

По-видимому, 5-часовой сон является своеобразным физиологическим минимумом, не достигая которого в течение трёх ночей, человек получает изменения в структуре ночного сна, аналогичные таковым после одной ночи без сна. Более 20 % больных среднего возраста и 36 % пациентов пожилого возраста предъявляют жалобы на все три вида нарушений сна, и эти группы, как правило, наиболее сложны для курации.

Ещё более масштабными являются экономические и временные потери, связанные с инсомнией. В США, например, прямые и косвенные затраты, связанные с нарушениями сна, оцениваются примерно в 100 млрд долларов ежегодно.

В терапии инсомний преобладает концепция лечения, прежде всего, основного заболевания, являющегося патогенетической причиной нарушений сна, инсомнии расценивают как синдром, сопутствующий той или иной патологии. Данный подход вполне оправдан при инсомниях невротического генеза, при психосоматической и органической патологии, когда применение снотворных средств может рассматриваться как одно из звеньев комплексной патогенетической и симптоматической терапии.

Неврозы – наиболее частая причина инсомнии. Результаты полисомнографических исследований показывают, что нарушения сна являются обязательными при неврозах, хотя по субъективным жалобам исследуемых можно разделить на две группы – плохо спящие (70 %) (ГПС – группа плохого сна, т. е. предъявляющие жалобы на нарушения ночного сна) и хорошо спящие (30 %) (ГХС – группа хорошего сна, т. е. не предъявляющие жалоб на нарушения ночного сна). В ГПС изменения ночного сна имеют тотальный характер, нарушены все его основные показатели, включая циклическую и стадийную организацию. В ГХС изменения носят парциальный характер и заключаются в увеличении поверхностных стадий сна, числа пробуждений и движений.

Тревога не менее часто является причиной инсомнии. В начальном периоде она дебютирует с пресомнических расстройств, однако при отсутствии лечения достаточно быстро добавляются интра- и постсомнические нарушения. Полисомнографические изменения при тревоге неспецифичны и включают удлинение засыпания, увеличение представленности поверхностных стадий, двигательной активности и времени бодрствования во сне, снижение длительности сна и глубоких стадий сна. Важнейшее место фактора тревоги в нарушениях сна отчетливо просматривается и в их фармакотерапии, так как наиболее распространённые бензодиазепиновые снотворные препараты обладают одновременно и анксиолитическим эффектом.

Клинические признаки инсомнии

Общими классификационными клиническими признаками инсомнии, необходимыми для достоверного диагноза, являются следующие:

- жалобы на плохое засыпание и плохое качество сна;
- нарушения сна не меньше трёх раз в неделю в течение месяца;
- озабоченность бессонницей и её последствиями (как ночью, так и в течение дня);
- вызванное неудовлетворительной продолжительностью и/или качеством сна тяжелое недомогание либо нарушение социального и профессионального функционирования.

Лечение инсомнии

Итак, инсомния является нозологически неоднородным, синдромальным диагнозом. Наиболее частые причины бессонницы – неврозы и психофизиологическая реакция на стресс.

Фармакотерапия при инсомнии предполагает выбор наиболее эффективного и безопасного для пациента препарата с учетом всей сопутствующей патологии. В настоящее время гипнотики классифицируют на три поколения, причем препараты первого поколения фактически не применяются в качестве снотворных средств. Гипнотики второго поколения представлены широким спектром производных бензодиазепина – нитразепамом, флу-нитразепамом, диазепамом, мидазолом, флуразепамом, триазолом, эстазолом, темазепамом. Третье поколение гипнотиков включает все-

го два препарата – производное циклопирролана зопиклон и производное имидазопиридина – золпидем. Единственный снотворный препарат из группы этаноламинов – доксиламин является антагонистом H₁-гистаминовых рецепторов, который как противоаллергический препарат можно отнести к препаратам первого поколения, но по времени внедрения на фармацевтический рынок – к препаратам второго поколения.

Выбор снотворного

1. Трудности только с засыпанием: для индукции сна выбирают препарат с коротким периодом полувыведения (менее 5 часов) из организма – зопиклон, золпидем, триазолам, мидазолам.

2. Дневная активность требует повышенной сосредоточенности и скорости реакции: те же препараты, что и при первой ситуации.

3. Частые пробуждения и/или преждевременное окончание сна: подходят препараты со средней продолжительностью действия ($T_{1/2}$ 5–10 часов) – нитразепам, оксазепам, темазепам.

Отсутствие нормализации сна в течение одной-двух недель при соблюдении назначенного режима приёма препарата может свидетельствовать о наличии скрытого соматического или психического заболевания, для выявления которого следует провести тщательное обследование.

Нитразепам эффективен при любых нарушениях сна, в этиопатогенезе которых имеется нефизиологическая гиперчувствительность к экзогенной или эндогенной афферентации. Препарат показан при всех нарушениях сна, преимущественно функционально-эмоционального генеза, но особенно при жалобах на частые пробуждения и/или преждевременное окончание сна. По результатам клинико-фармакологического исследования (Андросова В.В., 2004) гипнотиков с различным механизмом действия (золпидем и нитразепам) при терапии инсомнии у 96 больных с невротическими расстройствами в рамках неврастения, расстройств адаптации в виде смешанной тревожно-депрессивной реакции и кратковременной депрессивной реакции, выраженность гипнотического эффекта золпидема и нитразепама зависела от клинической картины невротического расстройства и особенностей инсомнии. Золпидем показал высокую эффективность при терапии пре- и постсомнических расстройств в рамках неврастения (редукция на 90,2 %) и кратковременной депрессивной реакции (редукция на 79,4 %), а нитразепам был более эффективен при терапии пре- и интрасомнических нарушений в структуре тревожно-депрессивной реакции (редукция 78 %).

Выводы

Структура инсомнии тесно связана с особенностями формирующих ее невротических расстройств, а терапия гипнотиками больных с невротическими расстройствами приводит не только к редукции собственно инсомнии, но и к уменьшению выраженности других психопатологических нарушений (астенических, тревожных, де-

прессивных и др.). Нитразепам ускоряет засыпание, усиливает глубину сна и рекомендован при терапии пре- и интрасомнических нарушений.

Рекомендуемая литература

1. Аведисова А.С. Появится ли альтернатива бензодиазепинам? // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 11. № 2.
2. Андросова В.В. Инсомния при невротических расстройствах: фармакотерапевтический анализ действия гипнотиков // Российский психиатрический журнал. 2004. № 1.
3. Вакуленко Л.А. Расстройства сна и принципы его коррекции // Новые медицинские технологии. 2001. № 6. С. 36–37.
4. Вейн А.М., Левин Я.И. Принципы современной фармакотерапии инсомнии // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. № 5. С. 39–45.
5. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Выбор снотворного средства // Новые медицинские технологии. 2001. № 6. С. 39–40.
6. Левин Я.И. Снотворные в неврологии // Лечение нервных болезней. 2000. № 2. С. 9–14.
7. Левин Я.И., Ковров Г.В. Некоторые современные подходы к терапии инсомнии // Лечащий врач. 2003. № 4.
8. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Транквилизаторы – производные бензодиазепина в психиатрии и общей медицине. М., 1999.
9. American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed). Washington DC, 1994.
10. Balter M.B. Prevalence of medical use of prescription drugs. Presented at NIDA technical review. Evaluation of the impact of prescription drug diversion control systems on medical practice and patient care: possible implications for future research. Bethesda MD: NIDA, June 1991.
11. Busto U.E., Ruiz I., Busto M., Gacitua A. Benzodiazepine use in Chile: impact of availability on use, abuse and dependence // J Clin Psychopharmacol 1996; 16 (5): 363–72.
12. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. (DSM-IV). Washington DC: Amer. Psych. Press, 1994.
13. Dursun S.M., Patel J.K.M., Walker M. // Brit. J. Clin. Pharmacol. 1996. P. 273–274.
14. Helman C. "Tonic", "Fuel" and "Food". Social and symbolic aspects of long-term use of psychotropic drugs // Social Science and Medicine. 1981; 15B: 521–33.
15. Holm K.J., Goa K.L. Zolpidem. An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in treatment of insomnia // Drugs. 2000. V. 59. P. 867–876.
16. Jiang Z., Guo H., Zhu Z., Wu Y. An epidemiological survey on use and abuse of antianxiety drugs among Beijing residents // Chin Med J 1996; 109 (10): 801–6.
17. Klotz U. Benzodiazepin-Hypnotika, Pharmakologie. In: Neuropsychopharmaka. Band 2. P. Riederer, G. Laux, W. Püldinger (Hrsg.) (1995), 137–138.
18. Langer S., Mendelson W. Symptomatic treatment of insomnia // Sleep. 1999. V. 15. P. 437–444.
19. Morgner J. Die Kombinationstherapie des Alkoholentzugssyndroms (AES) mit Carbamazepin (Finlepsin®) – Nitrazepam (Radedorm®) // 6. Dresdner Symposium zu aktuellen Aspekten der Psychopharmakotherapie 4.-6. November 1993 in Dresden. E. Lange, W. Hoffmann. Dresden (Hrsg.). Gustav Fischer Verlag, Jena, Stuttgart 1994, 112–118.
20. Laughren T.P., Balley Y., Greenblatt D.J. et al. Acta Psychiatrica Scand 1982; 65: 171–9.
21. Laux G., König W. Benzodiazepine abuse – findings from a German state mental hospital // Schweiz Rundsch Med Prax 1989; 4; 78 (27–28): 779–83.
22. Nowell P.D., Mazumdar S., Buysse D.J. et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy // JAMA. 1997. V. 278. P. 2170–2177.
23. Paton C., Banham S., Whitmore J. Benzodiazepines in schizophrenia. Is there a trend towards long-term prescribing? // Psychiatric Bulletin 2000; 24, 113–5.
24. Romach M., Busto U., Somer G. et al. // Am J Psychiatry 1995; 152: 1161–7.
25. Ross J. Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. Addiction 2000; 95 (12): 1785–3.
26. Woods J.H., Katz J.L., Winger G // JAMA 1988; 260 (23): 3476–80.