

Купирование болевого синдрома у больных диссеминированным раком предстательной железы

Леонов О.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н., Широкопад В.И., Демин Д.И., Копыльцов Е.И., Володин И.А., Долгих Д.В.

Relief of the pain syndrome in patients with disseminated prostate cancer

Leonov O.V., Dolgikh V.T., Lukach V.N., Shirokorad V.I., Demin D.I., Kopyltsov Ye.I., Volodin I.A., Dolgikh D.V.

*Омская государственная медицинская академия, г. Омск
Омский областной клинический онкологический диспансер, г. Омск*

© Леонов О.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н. и др.

В настоящем исследовании предусматривалось разработать патогенетически обоснованные методы купирования хронического болевого синдрома у больных с диссеминированным раком предстательной железы. Обследовано и пролечено 47 мужчин с раком предстательной железы III—IV стадии. Установлено, что длительный эпидуральный сенсорный блок, создаваемый с помощью морфина гидрохлорида или анекаина, либо интратекальная гормонотерапия синестролом и гидрокортизоном значительно уменьшали болевой синдром и уровень простатспецифического антигена в сыворотке крови, существенно улучшали уродинамику, увеличивая среднюю и максимальную скорость потока мочи и объем выделенной мочи, сокращая время мочеиспускания, и на 17—30% улучшали качество жизни больных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эпидуральная аналгезия, интратекальная гормонотерапия.

In the present investigation it has been foreseen to develop pathogenetically founded methods of the chronic pain syndrome relief in patients with disseminated prostate cancer. 47 men with the prostate cancer of III—IV stage have been examined and treated. It has been stated that either a long-term epidural sensory block created with hydrochloride morphine or anekaine, or an intrathecal hormonotherapy with synesthrol and hydrocortisone had significantly decreased the pain syndrome and the level of prostatespecific antigen in blood serum, had significantly improved the urodynamics increasing an average and maximum rate of urine flow and urine volume, reducing the time of urination, and had improved the patients' life quality by 17—30%.

Key words: prostate cancer, epidural analgesia, intrathecal hormonotherapy.

УДК 616.65–006.6–036.868

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями неуклонно увеличивается, причем в мире ежегодно регистрируется свыше 8 млн новых случаев злокачественных опухолей и более 5,2 млн смертей от них [14]. В общей структуре онкопатологии рак предстательной железы — наиболее часто встречающееся заболевание у мужчин среднего и пожилого возраста [2, 12, 15].

Так, в Омской области заболеваемость раком предстательной железы за последние 7 лет возросла почти вдвое и составила 22,5 на 100 тыс. населения. В 72% случаев уже при первичном обращении диагностируется III и IV стадии рака с множественными метастазами в кости таза, позвоночник, бедренные кости, что сопровождается хроническим болевым синдромом с нарастающей интенсивностью и необратимостью [4].

Обычно для купирования хронического болевого синдрома используются такие наркотические анальгетики, как морфин, промедол, омнопон [1]. Однако при традиционных способах введения наркотических анальгетиков лишь 0,1% от вводимой дозы достигает центральной нервной системы, что и определяет основные недостатки опиатной анальгезии [10, 21]. Поиск путей уменьшения интенсивности болевого синдрома становится одной из актуальных проблем паллиативного лечения, призванного сделать оставшуюся часть жизни больных как можно более комфортной и значимой [22]. В этой связи мы попытались разработать и клинически апробировать метод длительной эпидуральной анальгезии и эндолумбальной гормонотерапии эстрогенами для больных с распространенным раком предстательной железы с целью улучшения их качества жизни, отвечающего физическим, психологическим и социальным потребностям пациента.

Материал и методы

Нами обследовано и пролечено 47 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет, страдающих генерализованным и местнораспространенным раком предстательной железы с различной степенью клеточной и тканевой атипии и трудноустранимой болью нейропатического характера, плохо купирующейся даже большими дозами опиоидов. Средний возраст больных составил $64,0 \pm 3,2$ года. Среди обследованных 41 мужчина с первично выявленным распространенным раком предстательной железы и 6 мужчин, генерализация опухолевого процесса у которых наступила в интервале от 3 до 10 мес с момента постановки диагноза. Большинство обследованных составили пожилые люди с сопутствующей патологией (бронхит, пневмосклероз, гипертоническая болезнь, стенокардия, желчно-каменная болезнь, гастрит, сахарный диабет), причем у 36 человек имелось по два и более сопутствующих заболевания, что существенно утяжеляло у них течение рака предстательной железы.

У 39 мужчин инструментально доказано экстракапсулярное распространение первичной опухоли предстательной железы с одной или с двух сторон (T_3), что способствовало его распростране-

нию в другие органы и ткани. Местнораспространенный рак (T_4) предстательной железы отмечен в трех случаях с вовлечением в патологический процесс мочевого пузыря и прямой кишки. Лимфогенно метастазы распространились в паховые, бедренные, подвздошные, подключичные и шейные лимфатические узлы, а гематогенно — в кости, легкие и печень. В 85% случаев выявлялись комбинированные множественные поражения метастазами лимфатических узлов, костей и паренхиматозных органов.

Морфологически в биоптатах верифицирована аденокарцинома, что было использовано для окончательной постановки диагноза [12]. Материал для морфологических исследований был получен следующими манипуляциями и операциями: трансректальная (34 пациента) и транспузырная (7 пациентов) биопсия предстательной железы, трансуретральная резекция предстательной железы (4 пациента), промежностная биопсия (2 пациента). Абсолютных противопоказаний у больных для проведения диагностических биопсий не было [7].

Больным осуществлялось пальцевое ректальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы [6], компьютерная и магниторезонансная томография, рентгенография и/или скинтиграфия костей скелета. В сыворотке крови определяли уровень простатспецифического антигена (PSA) [19, 23]. Для количественной оценки симптомов заболевания использовали международную систему суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы I-PSS₀₋₃₅ и международную 6-балльную систему оценки качества жизни QOL₀₋₆ при расстройствах мочеиспускания как при сборе анамнеза и осмотре больного при поступлении в стационар, так и по ходу лечения [12, 20, 24].

Для субъективной оценки боли использовали шкалу вербальных (словесных) оценок (ШВО) интенсивности болевого синдрома: 0 баллов — отсутствие боли; 1 балл — слабая боль; 2 — умеренная боль; 3 — сильная боль; 4 балла — нестерпимая боль. Пациенты самостоятельно заполняли таблицу болевых ощущений на фоне проводимого лечения [10].

Больные были разделены на две сравнимые по клинико-функциональным (табл. 1) и возрастным показателям группы, подвергнутые в дальнейшем различным методам лечения. I группу составили 22 пациента с системным и местным прогрессирующим опухолевым процессом, значительно ухудшавшего качество их жизни. Хронический болевой синдром у них купировали с помощью длительного эпидурального сенсорного блока. Пункцию выполняли на уровне L₁—L₂ и L₂—L₃ с использованием поливиниловых наборов фирм «Braun» и «СИМС Портекс» [3]. Аналгетический эффект достигался введением 7 пациентам 2%-го раствора морфина гидрохлорида (разовая доза — 0,5 мл в 5 мл физиологического раствора хлорида натрия) и 15 пациентам — местного анестетика 0,5%-го раствора анекаина (разовая доза — 0,4—0,6 мг/кг массы). Блокада задних корешков независимо от механизма действия анестетика прерывает поток центростремительных импульсов, обеспечивая полную аналгезию в «отключенной зоне» [13].

Во II группу вошли 25 пациентов с выраженным болевым синдромом в позвоночном столбе и костях таза вследствие поражения их метастазами. В этом состоянии возможности комплексной противоопухолевой терапии уже исчерпаны, и дальнейшая тактика включает только симптоматическую терапию. Для улучшения качества жизни таких больных, отвечающего физическим, психологическим, социальным и духовным потребностям пациента, проводилась гормональная терапия по разработанной нами методике (приоритетная справка на изобретение № 2002104525 от 19.02.2002 г.). Спинальномозговой канал пунктировали в одном из межпозвоночных промежутков от Th₁₂ до L₅. Медикаментозное воздействие осуществлялось комбинацией 2%-го масляного раствора синестрола в дозе 80 мг и 25%-й суспензии

гидрокортизона в дозе 125 мг. Для достижения адекватной аналгезии, как показали наши наблюдения, целесообразно пятикратное (через сутки) введение этой комбинации гормонов в спинномозговой канал. Курс лечения продолжается 10 дней, суммарная доза синестрола составляет 400 мг, а гидрокортизона — 625 мг. Хороший эффект проводимой терапии достигается благодаря действию гормонов на клетки-мишени, реализуемому с помощью клеточных рецепторов, сопряженных с системами внутриклеточного контроля метаболических процессов [8, 17]. Полученные результаты исследования обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1, абсолютные значения изучаемых показателей обеих клинических групп до лечения достоверно не отличались. Клинически диссеминированный рак предстательной железы проявлялся болевым синдромом с ограничением и скованностью движений, вплоть до параличей и парезов. Интенсивность болевого синдрома варьировала от 3,1 до 3,8 балла. Локализация боли обычно соответствовала месту расположения костного метастаза либо носила проводниковый характер. Длительная однотипная боль, как известно, формирует достаточно стойкий патологический ирритативный структурно-функциональный комплекс, который академик РАМН Г.Н. Крыжановский называет генератором патологически усиленного возбуждения [4]. Число костных метастазов на момент начала лечения колебалось от 9 до 14. Особенно резкие боли возникали при патологических переломах костей и местном прогрессирующем опухолевом процессе в предстательной железе.

Таблица 1

Влияние эпидуральной аналгезии (I) и гормональной эндолумбальной терапии (II) на клинико-уродинамические показатели больных

раком предстательной железы ($M \pm m$)

Изучаемый показатель	Группы больных	До аналгезии	После аналгезии	Процентное изменение
I-PSS, балл	I	16,2 ± 1,9	11,4 ± 1,6*	-29,6 ± 3,1
	II	17,7 ± 1,4	12,4 ± 1,4*	-29,9 ± 2,6
QOL, балл	I	4,7 ± 0,3	3,9 ± 0,2*	-17,0 ± 1,6
	II	5,0 ± 0,1	3,5 ± 0,2*	-30,0 ± 2,4^

Шкала вербальных оценок, балл	I	3,1 ± 0,6	2,1 ± 0,4*	-32,2 ± 4,8
	II	3,8 ± 0,5	2,3 ± 0,5*	-39,5 ± 4,1
Простатспецифический антиген, нг/мл	I	68,0 ± 4,3	72,0 ± 2,9	7,3 ± 1,0
	II	72,4 ± 9,2	46,3 ± 7,4 [^]	-36,1 ± 4,0 [^]
Максимальная скорость потока мочи, мл/с	I	14,2 ± 3,1	17,1 ± 2,9*	20,4 ± 1,3
	II	10,1 ± 2,4	21,5 ± 1,8*	112,9 ± 6,6 [^]
Средняя скорость потока мочи, мл/с	I	9,9 ± 2,8	12,3 ± 3,1*	24,2 ± 3,1
	II	6,4 ± 2,0	14,3 ± 2,7*	123,4 ± 10,5 [^]
Выделенный объем мочи, мл	I	165,0 ± 14,0	183,0 ± 16,0*	10,9 ± 1,4
	II	192,0 ± 5,0	222,0 ± 11,0*	13,8 ± 1,2
Остаточный объем мочи, мл	I	89,0 ± 33,7	52,0 ± 28,6*	-41,5 ± 3,1
	II	91,0 ± 25,4	67,0 ± 30,1*	-26,4 ± 2,2 [^]
Время мочеиспускания, с	I	30,5 ± 3,8	20,1 ± 5,1*	-34,1 ± 2,7
	II	30,0 ± 3,8	15,5 ± 6,4*	-48,3 ± 3,3 [^]
Время испускания первых 100 мл мочи, с	I	10,1 ± 2,0	8,3 ± 1,1*	-17,8 ± 1,4
	II	12,5 ± 2,2	6,5 ± 3,7*	-48,0 ± 3,8 [^]

* — $P < 0,05$ по отношению к одноименным показателям до анальгезии; [^] — $P < 0,05$ между группами больных.

Нарушение мочеиспускания явилось причиной дизурии, которая выражалась в снижении максимальной и средней скорости потока мочи, увеличении остаточного объема мочи и времени мочеиспускания. Обструктивные симптомы в виде затрудненного начала мочеиспускания, слабой или прерывистой струи мочи имели место в 85% случаев, а ирритативные симптомы в виде учащенных позывов на мочеиспускание, ночной поллакиурии — в 62% случаев. По мере инвазивного роста опухоли предстательной железы увеличивалось число больных с хронической почечной недостаточностью.

Тяжесть соматического состояния больных с метастатическим поражением костного скелета была сопоставима с уровнем простатспецифического антигена [19, 23]. Его концентрация в сыворотке крови колебалась от $68,0 \pm 4,3$ нг/мл (I группа) до $72,4 \pm 9,2$ нг/мл (II группа), что подтверждало мультифокальное метастатическое поражение костного скелета с выраженным алгическим синдромом [11]. Отчетливые изменения выявлялись со стороны периферической крови: анемия, гипопроотеинемия (содержание общего белка ниже 65 г/л), увеличение СОЭ до 35—45 мм/ч и выше, тромбоцитопения ($166,0 \pm 8,7$) · 10⁹/л, снижение содержания протромбина до $73,7 \pm 6,6$ мг/л. Время кровотечения превышало 5 мин.

С учетом верификации формы рака предстательной железы и личного согласия пациента 22 больным осуществлялась эпидуральная анальгезия,

а 25 больным — эндолюмбальная гормонотерапия, являющаяся экономически малозатратным и эффективным способом в арсенале паллиативного лечения [5], с учетом абсолютных и относительных противопоказаний (табл. 2).

Длительность поддержания эпидурального блока зависела от плана лечения. В частности, при необходимости проведения предоперационной подготовки эпидуральный катетер использовался в течение 5—7 дней. 2—3-недельный эпидуральный блок создавался и поддерживался при необходимости применения таких методов лечения, как лучевая терапия, гормонотерапия, с целью достижения положительных результатов купирования хронического болевого синдрома. Бактериологическое исследование удаленных катетеров выявило их стерильность.

На фоне длительного эпидурального блока, достигаемого введением 0,5%-го раствора анемкаина или 2%-го раствора морфина гидрохлорида, получены достоверно положительные результаты, выразившиеся в улучшении качества жизни больных с хроническим болевым синдромом при генерализованном раке предстательной железы. В частности, после лечения тяжесть заболевания уменьшилась на 29,6%, о чем свидетельствовало снижение среднего балла I-PSS с $16,2 \pm 1,9$ до $11,4 \pm 1,6$. Интенсивность боли согласно ШВО уменьшилась на 32,2%, т.е. с $3,1 \pm 0,6$ до $2,1 \pm 0,4$ балла. Выявлялось уменьшение на 41,5% количества

остаточной мочи, увеличение максимальной (на 20,4%) и средней (на 24,2%) скорости потока мочи. Время мочеиспускания сократилось на 34,1%. В конечном итоге качество жизни больных этой группы улучшилось на 17%.

Осуществляя 25 пациентам эндолюмбальную терапию гормонами (II группа), мы исходили из классических представлений о механизме их действия, а именно: эстрогены, связываясь с цитоплазматическими рецепторами, проникают в цитоплазму клетки, погружаются в ядро и экспрессиру-

ют гены, ответственные за синтез энкефалинов, эндорфинов и других метаболитов антиноцицептивной системы [4]. Вместе с тем следует отметить, что эндолюмбальная гормонотерапия никоим образом не останавливает распространение опухолевого процесса в плоские и трубчатые кости и возможность осложнений. В наших исследованиях лишь у одного больного в ответ на интратекальное введение гормонов отмечалась головная боль, тошнота и рвота, а осложнений, угрожающих жизни больного, нами не отмечено.

Таблица 2

Противопоказания к проведению длительной эпидуральной анальгезии и гормональной эндолюмбальной терапии

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Гнойничковые поражения кожи спины	Декомпенсация сердца
Туберкулезный спондилит	Тяжелое общее состояние
Декомпенсированная гиповолемия	Кахексия
Аллергия к используемым препаратам	Выраженная артериальная гипотензия
Тяжелые деформации позвоночника в области пункции	Хронические патологические процессы в позвоночнике,
Острые хирургические заболевания и внутрибрюшные катастрофы	затрудняющие выполнение анальгезии

Динамическое исследование ликвора во время эндолюмбальной гормонотерапии не выявило каких-либо изменений в нем.

Все больные после эндолюмбальной гормонотерапии субъективно отмечали прекращение или значительное уменьшение болей, что выразилось в достоверном снижении на 29,9% среднего балла I-PSS, отражающего тяжесть заболевания, и уменьшении интенсивности боли на 39,5% (см. табл. 1). Уровень PSA в сыворотке крови понизился на 36,1% (с $72,4 \pm 9,2$ до $46,3 \pm 7,4$ нг/мл). Урофлоуметрически выявлялось двукратное увеличение максимальной и средней скорости потока мочи, в 2 раза сокращалось время мочеиспускания. Объем выделенной мочи возрастал на 13,8%, а объем остаточной мочи уменьшался на 26,4%. Характерно, что в течение последующих 3—6 мес после интратекальной гормонотерапии новых костных метастазов не выявлялось. В целом качество жизни пролеченных больных существенно улучшилось (см. табл. 1).

Предлагаемая нами методика гормонального лечения больных раком предстательной железы с метастазами в позвоночник является наименее затратной и экономически оправданной у боль-

ных с генерализованной формой патологии при сравнении получаемых эффектов с другими методами воздействия на метастатические очаги (лучевая терапия, лечение бисфосфонатами и т.д.). Комбинация гормональных препаратов, используемая при интратекальном введении, имеет следующие клинико-функциональные преимущества:

- эффективно купируется хронический костный болевой синдром у больных с метастатическим поражением позвоночника на 8—12 мес;
- задерживается появление новых очагов боли в рядом расположенных позвонках;
- лучше переносится пациентами, чем лучевая терапия с ее осложнениями;
- может применяться как самостоятельный метод лечения или как дополнение к лучевой либо медикаментозной терапии;
- сокращаются материальные расходы, связанные с лечением и пребыванием в стационаре.

Как показали наши исследования, реабилитационные мероприятия у больных с генерализованным раком предстательной железы при хроническом болевом синдроме, включающие центральные проводниковые блокады и эндолюмбальное гормональное лечение, приме-

няемое нами для стабильной аналгезии, обеспечивают надежную защиту от болевого стресса. Болевое ощущение субъективно зависит не только от вызвавшего его этиологического фактора, но и от индивидуальной болевой реактивности и эмоционального состояния пациента.

Вместе с тем до сих пор нет идеального средства, утоляющего боль. Несмотря на то, что в настоящее время предложен ряд методов купирования болевого синдрома у онкологических больных, в далеко зашедших стадиях заболевания наркотические анальгетики продолжают занимать главное место в борьбе с хроническим болевым синдромом [9]. Обращаясь к противоболевой терапии, следует отметить, что сколь бы различными ни были взгляды на сущность болевых реакций, в любом случае речь идет о рефлекторной дуге. Фармакотерапия «бьет по мишеням» соответствующих препаратов, оставляя в неприкосновенности прочие компоненты рефлекса [16]. Центральные сегментарные блокады можно охарактеризовать как высокоэффективные, безопасные и малотоксичные приемы обезболивания. Клиническим результатом является предотвращение развития болевого синдрома или максимальное снижение его интенсивности.

Местное действие эстрогенов, способствующее образованию специфических факторов регуляции, которые при помощи аутокринной и паракринной стимуляции оказывают влияние на опухолевый рост, реализуется на уровне стромальной ткани [8, 18]. Основным биологическим эффектом гормонотерапии является регрессия гормончувствительных опухолевых клеток как в первичном очаге, так и в метастазах у больных раком предстательной железы. Эндолюмбальная гормонотерапия обеспечивает противоболевой эффект вследствие частичной либо полной блокады болевых рецепторов и стабилизации процессов костной деструкции.

Таким образом, применение в клинической практике патогенетически обоснованных методов лечения больных генерализованным раком предстательной железы (эпидуральная аналгезия и интратекальная гормонотерапия) представляется перспективным и заслуживает широкого внедрения в повседневную практику.

Литература

1. *Гнездилов А.М., Губачев Ю.М.* Терминальные состояния и паллиативная терапия: Учеб. метод. пособие. СПб., 2000. 64 с.
2. *Заридзе Д.Г.* Эпидемиология рака простаты // Материалы европейской школы онкологов. Рак простаты. М., 1997. С. 100—109.
3. *Козлов С.П., Светов В.А., Лукьянов М.В.* Фармакология местных анестетиков и клиника сегментарных блокад. Спинальная анестезия // Анест. и реаниматол. 1998. \langle 5. С. 37—42.
4. *Крыжановский Г.Н.* Общая патофизиология нервной системы. Руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
5. *Лопаткин Н.А., Зиборова И.В., Сивков А.В.* Экономические вопросы лечения рака предстательной железы // Пленум Всерос. общества урологов. Омск, 1999. С. 30—34.
6. *Лоран О.Б., Дубов С.В., Фин В.А.* О дополнительных диагностических возможностях трехмерной ультразвуковой визуализации предстательной железы // Андрол. и генит. хирургия. 2000. \langle 1. С. 99—100.
7. *Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б.* Рак предстательной железы. М., 1999. 137 с.
8. *Морозова Т.М., Левашова З.Б., Нагибнева И.Н. и др.* Участие трансмембранных систем посредников в действии стероидных гормонов на клетки-мишени // Физиол. журнал. 1990. \langle 9. С. 1179—1186.
9. *Обезболивание при раке / ВОЗ.* Женева, 1994. 104 с.
10. *Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. и др.* Фармакологическая терапия хронического болевого синдрома у онкологических больных // Паллиативная медицина и реабилитация. 1997. \langle 1. С. 31—42.
11. *Пушкарь Д.Ю.* Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы. М., 2003. 160 с.
12. *Руководство по урологии / Под ред. Н.А. Лопаткина.* М.: Медицина, 1998. Т. 3. 671 с.
13. *Светлов В.А., Козлов С.П.* Опасности и осложнения центральных сегментарных блокад. Эпидуральная анестезия // Анест. и реаниматол. 2000. \langle 5. С. 84—93.
14. *Чиссов В., Старинский В.В., Ременник Л.А.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 1998 году. М., 1999. 25 с.
15. *Albertsen P.C.* The natural history of prostate cancer // Prim. Care and Cancer. 2000. V. 20. \langle 8. P. 18—25.
16. *Avali A.S., Soloway M.S., Vaidey A. et al.* Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods // J. Urol. 2001. V. 166. P. 1343—1345.
17. *Brinkmann A.O., Trapman J.* Prostate cancer schemes for androgen escape // Nature Med. 2000. V. 6. \langle 6. P. 628—629.
18. *Bruchovsky N., Klotz L.H., Crook J.M.* Intermittent endocrine therapy for prostate cancer // Renal, bladder and prostate cancer. London, 1998. P. 173—182.
19. *Fiebigler W., Wiltschke Ch.* Tumormarker // Acta med.

Леонов О.В., Долгих В.Т., Лукач В.Н. и др. Купирование болевого синдрома у больных диссеминированным раком...

- Austr. 2001. V. 28. < 2. P. 33—37.
20. *Grise Ph., Sibert L., Pfister Ch.* Dysurie et adenome prostatique: Renseignements fournis par la debitmetrie / Progr. urol. 1999. V. 9. < 1. P. 146—150.
21. *Levy M.H.* What you need to know about controlling pain in patients with cancer // Prim. Care and Cancer. 2000. V. 20. < 1. P. 13—18.
22. *Mathias R.* New approach promises relief for chronic pain // NIDA Notes. 2000. V. 15. < 5. P. 12—13.
23. *Mettlin C., Cheley A.E., Murphy G.P. et al.* Association of free PSA percent, total PSA age, and gland volume in the detection of prostate cancer // Prostate. 1999. V. 39. < 3. P. 153—158.
24. *Schnilzer T.J.* Non-NSAID pharmacologic treatment options for the management of chronic pain // Am. J. Med. 1998. V. 105. P. 455—528.

Поступила в редакцию 16.09.2003 г.