

Современные подходы в выборе сильного опиоида для лечения интенсивной хронической боли

Пчелинцев

Михаил Владимирович

Кафедра клинической фармакологии

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

В 2012 г зарегистрировано:

- **14 млн. новых случаев ЗНО**
- **8,2 млн. смертельных исходов**

Наиболее распространенными причинами смерти были:

рак легких (1,6 млн., 19,4% от общего числа),

рак печени (0,8 млн., 9,1%),

рак желудка (0,7 млн., 8,8%).

«World Cancer Report 2014»
«International Agency for Research on Cancer» WHO 2014

- **За 2013г в России зарегистрировано 3,098 млн. больных с ЗНО**
- **Зарегистрировано 535 887 новых случаев**
- **Умерло от ЗНО 288 636 взрослых и 998 ребенок (до 19 лет)**

- ***В С-Петербурге от рака ежегодно умирают 12-15 тысяч человек.***

«ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ В 2013 ГОДУ (ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ)»
Под редакцией А.Д.КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, Г.В. ПЕТРОВОЙ Москва, 2015.

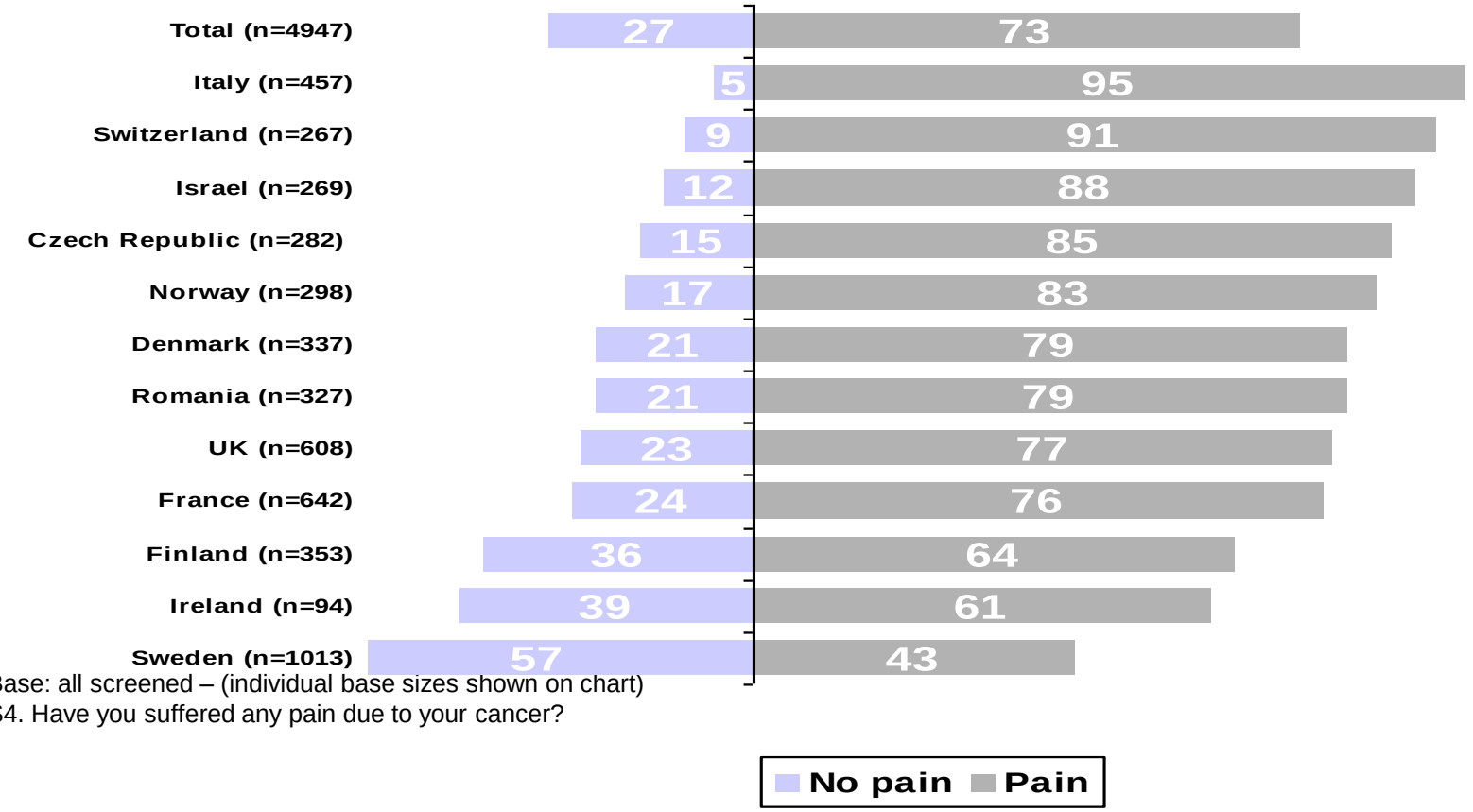
Частота развития хронической боли в зависимости от стадии развития опухоли

НАЧАЛЬНАЯ	50 %
РАСПРОСТРАНЕНИЯ	75-80 %
ТЕРМИНАЛЬНАЯ	до 90 %

Наличие боли у пациентов при раке в странах Европы

Исследование EPIC (Europe Pain In Cancer) 2008; www.paineurope.com

n=4947



Base: all screened – (individual base sizes shown on chart)
S4. Have you suffered any pain due to your cancer?

ПРИЧИНЫ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Боли, вызванные самой опухолью

Поражение тканей и органов, окклюзия сосудов и т.д.

Боли, вызванные осложнениями опухолевого процесса

Патологические переломы, некроз, инфицирование, тромбозы

Боли вследствие паранеопластического синдрома

Артропатии, нейропатии, миопатии и проч.

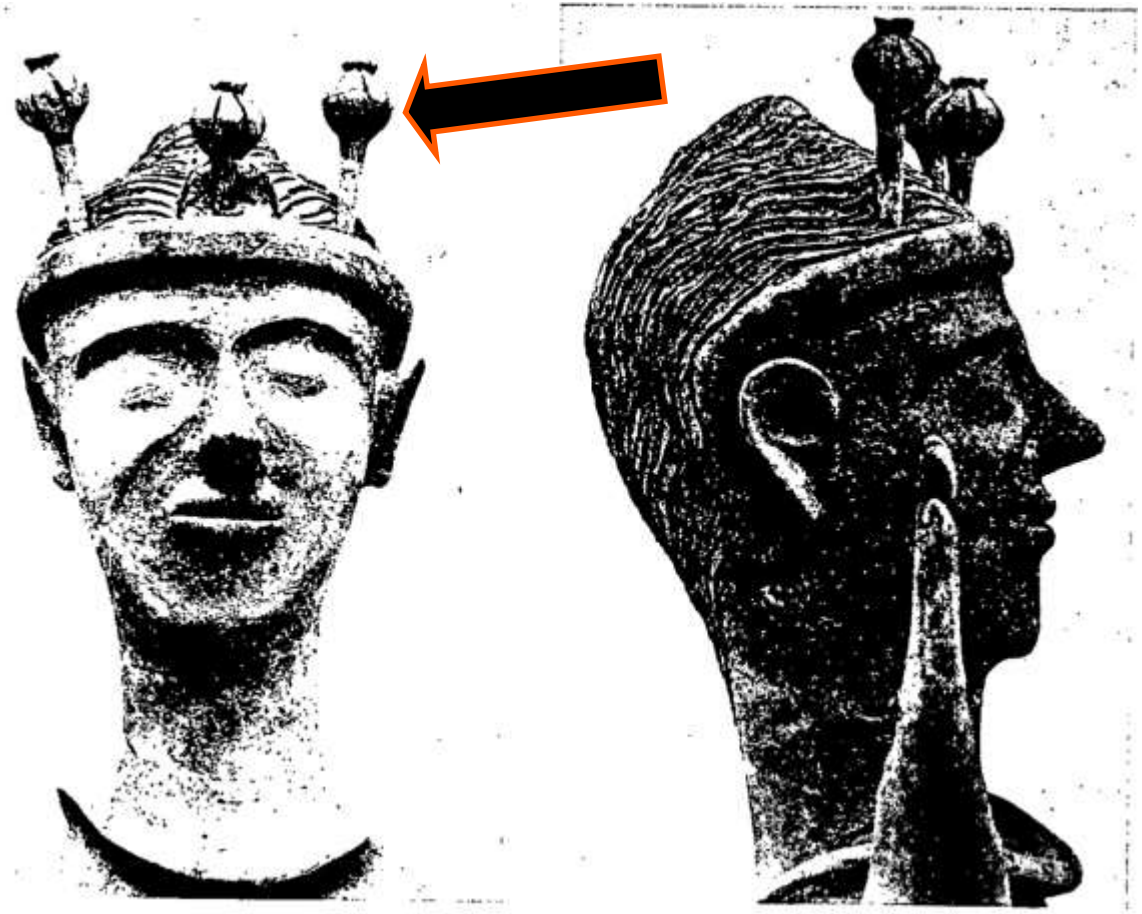
Боли обусловленные противоопухолевым лечением

Осложнения хирургической, химио-, лучевой терапии

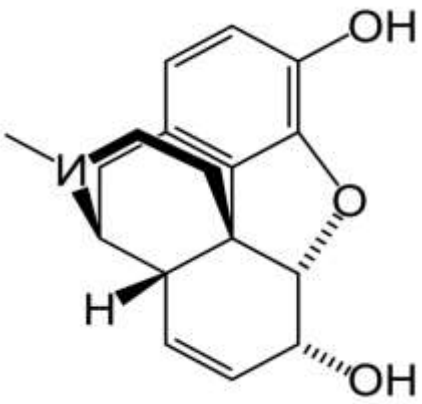
М.Л.Гершанович, М.Д. Пайкин, 1986 год

Богиня исцеления минойская культура (Крит), XIII век до нашей эры

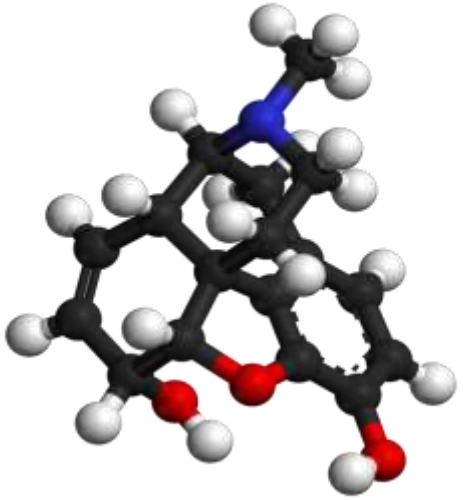




Открытие алкалоида Papaver somniferum: морфина, 1805 год







Friedrich Wilhelm Adam Serturner (1783-1841)

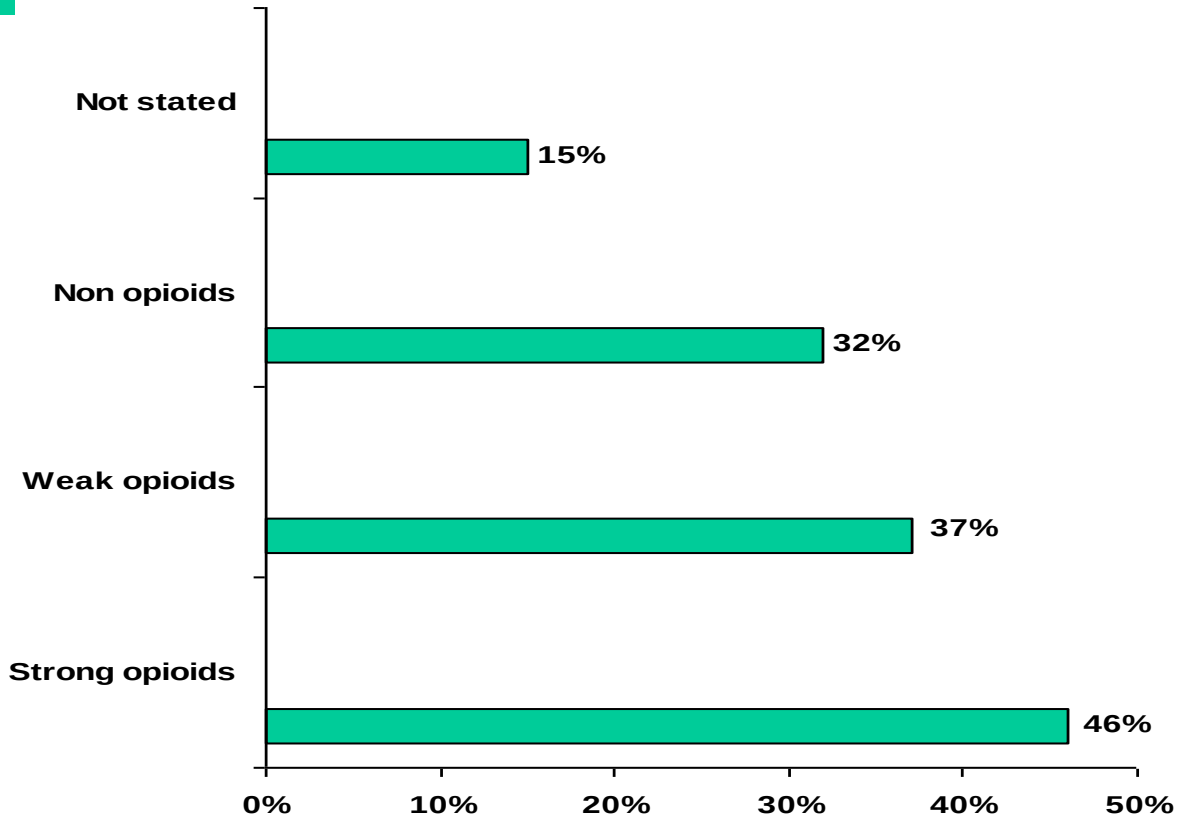




В среднем 46% онкологических пациентов были назначены сильные опиоиды

Исследование EPIC (Europe Pain In Cancer) 2008; www.paineurope.com

n=441



Сильные опиоиды назначались

в Италии 84% пациентов,

в Швейцарии 76%,

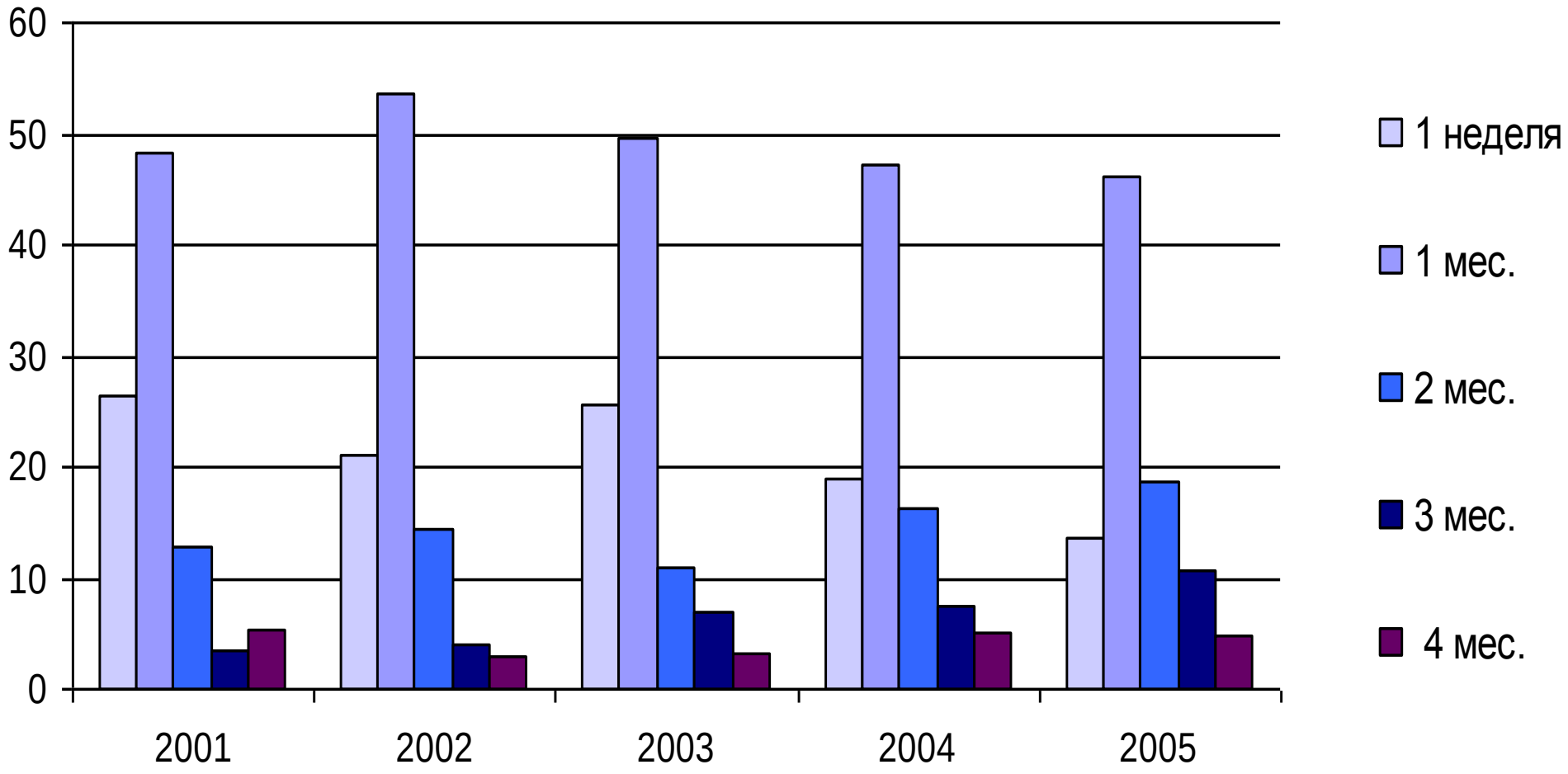
в Швеции – 63%

Q35. Which prescription medicines are you currently taking for the specific pain we have been discussing?
Base: All using prescription meds (n=441)

80% больных, умерших от рака нуждаются в опиоидных анальгетиках на протяжении 3-х месяцев

Foley KM, Wagner JL, Joranson DE, Gelband H. Pain Control for People with Cancer and Aids. In: Disease Control Priorities in Developing Countries. New York: Oxford University Press; 2006, p.981-994

Распределение по длительности курсов сильных опиоидных анальгетиков в С-Петербурге (в 2001-2005 гг.)



Опиоиды, применяемые у больных с интенсивной болью в России

СЛАБЫЕ ОПИОИДЫ

- **Трамадол, *кодеин (?)***

СИЛЬНЫЕ ОПИАТЫ И ОПИОИДЫ

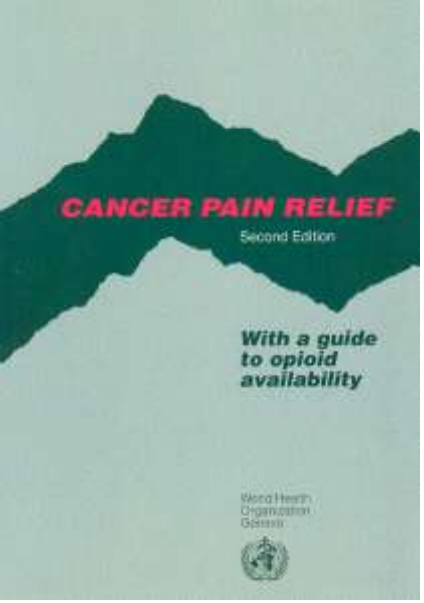
- **Тримеперидин (промедол) р-р в ампулах**
- **Омнопон р-р в ампулах**
- **Морфина гидрохлорид р-р в ампулах**
- **Морфина сульфат (депо-таблетки)**
- **Оксикодон+налоксон (депо-таблетки)**
- **Фентанил р-р в ампулах и ТТС**

Принципы применения анальгетиков

1. Применение анальгетиков по «восходящей» - от максимальной дозы слабее действующего препарата к минимальной – более сильнодействующего препарата («анальгетическая лестница ВОЗ»)
2. Индивидуальный подход в зависимости от особенностей боли у пациента
3. Назначение препаратов «по часам»
4. Использование неинвазивных лекарственных форм при хронической боли

Применение анальгетиков по «восходящей» - от максимальной дозы слабее действующего препарата к минимальной – более сильнодействующего препарата

(«анальгетическая лестница ВОЗ»)



«АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ ЛЕСТНИЦА» ВОЗ

WHO. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva, WHO, 1996

III

II

I

СИЛЬНАЯ БОЛЬ

Парацетамол

НПВП +

Сильные опиоиды

МОРФИН, ФЕНТАНИЛ

УМЕРЕННАЯ БОЛЬ

Парацетамол

НПВП +

Слабые опиоиды

•Трамадол, кодеин

СЛАБАЯ БОЛЬ

Неопиоидные анальгетики

•Парацетамол
•НПВП

Минимальная доза

Максимальная доза

«Использование опиоидных анальгетиков для обезболивания при злокачественных новообразованиях: доказательные рекомендации Европейской Ассоциации паллиативной помощи»

«*Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*»

The Lancet Oncology Vol. 13, Iss. 2, P. 58 - 68, February 2012

Опиоидные анальгетики для терапии умеренной боли (2-я ступень лестницы ВОЗ)

EAPC recommendations, 2012

Кодеин	**Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом** **Суточная доза более 360 мг не рекомендуется**
Трамадол	**Препарат только для 2-й ступени; применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.** **Суточная доза более 400 мг не рекомендуется**
Гидрокодон	***Препарат только для 2-й ступени; применяется как замена кодеину в некоторых странах.*** ***В России не зарегистрирован.***
Оксикодон	**В дозах ≤ 20 мг является средством терапии боли 2-й ступени.** **Применяется самостоятельно или в комбинации с парацетамолом.**
Морфин	**В дозах до 30 мг является средством терапии боли 2-й ступени.**
Гидроморфон	***В низких дозах (≤ 4 мг) является средством терапии боли 2-й ступени.*** ***В России не зарегистрирован.***

Опиоидные анальгетики для терапии сильной боли (3-я ступень лестницы ВОЗ)

EAPC recommendations, 2012

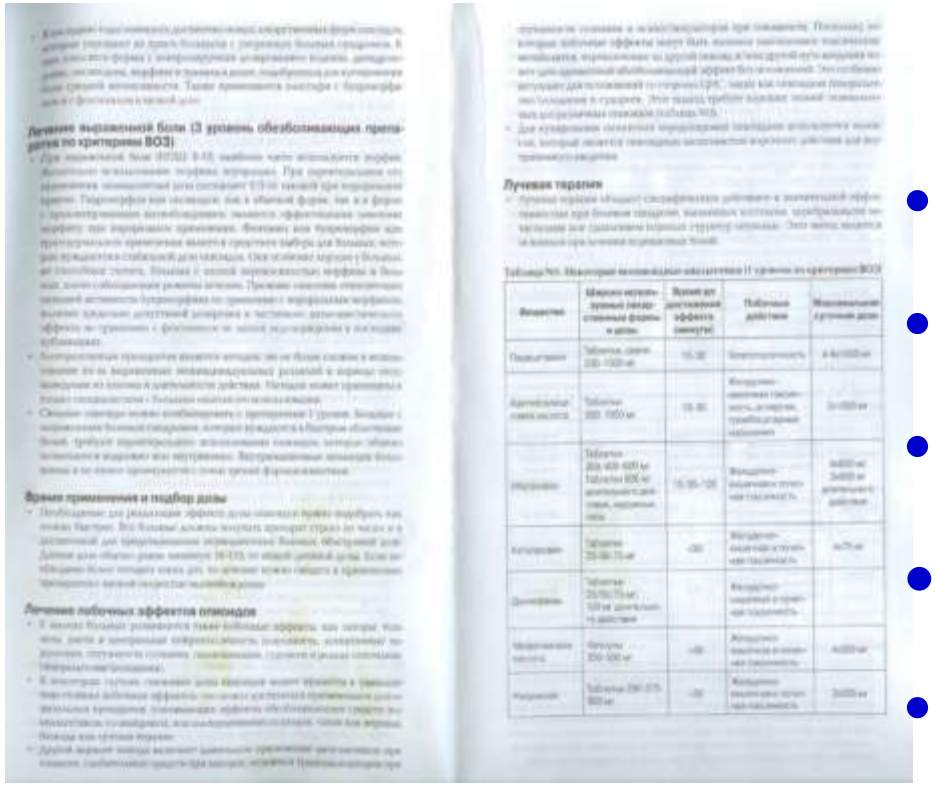
Оксикодон	**В дозе 20 мг и более**
Морфин	**В дозе 30 мг и более**
Гидроморфон	***В дозе 4 мг и более*** ***В России не зарегистрирован.***
ТТС с фентанилом (Фендивия)	**Применяются на 3-й ступени терапии боли.** **Имеют преимущества у больных, которые не могут глотать.** **Использование на 2-й ступени обсуждается.**

Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинских онкологов

ESMO 2010-2011



Клинические рекомендации европейского общества медицинских онкологов (ESMO) по лечению болевого синдрома у онкологических больных на 3-й ступени обезболивания



- **Морфин per os**
- **Оксикодон per os**
- ***Гидроморфон per os***
- **ТТС с фентанилом**
- **ТТС с бупренорфином**

Препараты, рекомендованные для лечения нейропатической боли

(N. Attal et al., 2006)

Препараты первой линии:

Габапентин,

Прегабалин

Лидокаин (местно)

Трициклические антидепрессанты (амитриптиллин)

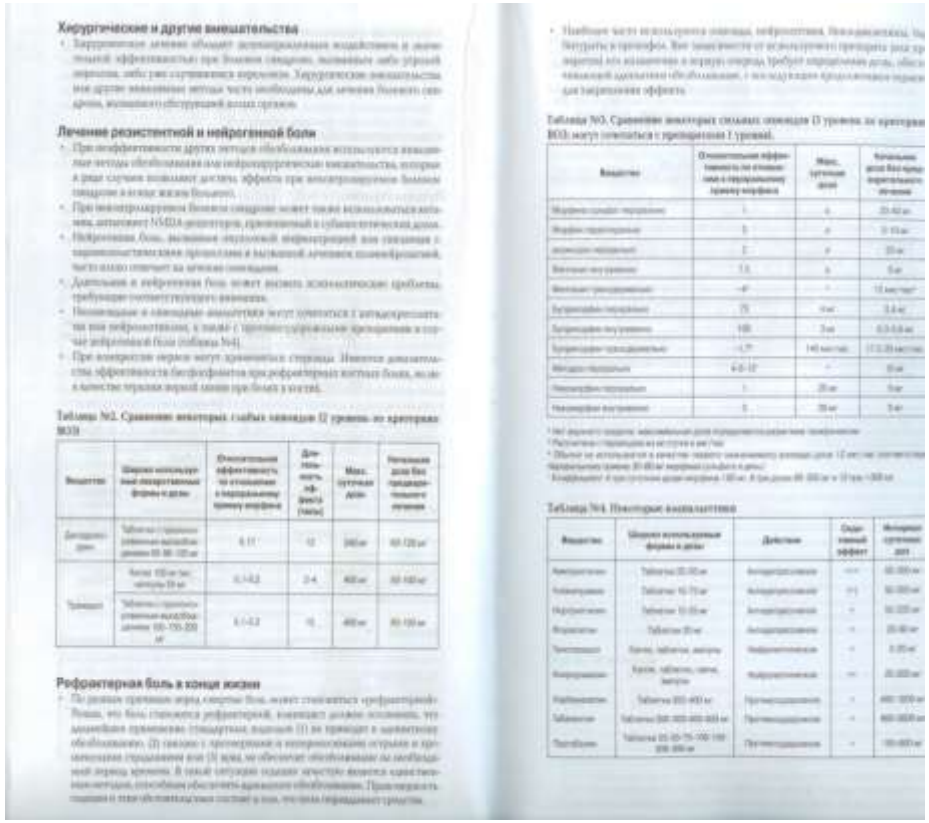
Препараты второй линии:

Ламотриджин

Сильные опиоиды

Трамадол

Клинические рекомендации ESMO по лечению болевого синдрома у онкологических больных



Лечение рефрактерной и нейропатической боли

- Инвазивные методы
- Нейрохирургические вмешательства
- Кетамин
- Амитриптилин, имипрамин
- Флуоксетин
- Карбамазепин
- Прегабалин
- Габапентин

Индивидуальный подход в зависимости от особенностей боли у пациента

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

1. **Постановка цели терапии**
   - ***Ночной контроль боли, обеспечивающий отдых и сон***
   - ***Дневной контроль боли в покое***
   - ***Контроль боли при ограниченной активности пациента***
   - ***Контроль боли без ограничения активности пациента***
2. **Начало терапии – с минимальной терапевтической дозы**
3. **При отсутствии эффекта – ступенчатое увеличение дозы, но не уменьшение интервалов между приемами**

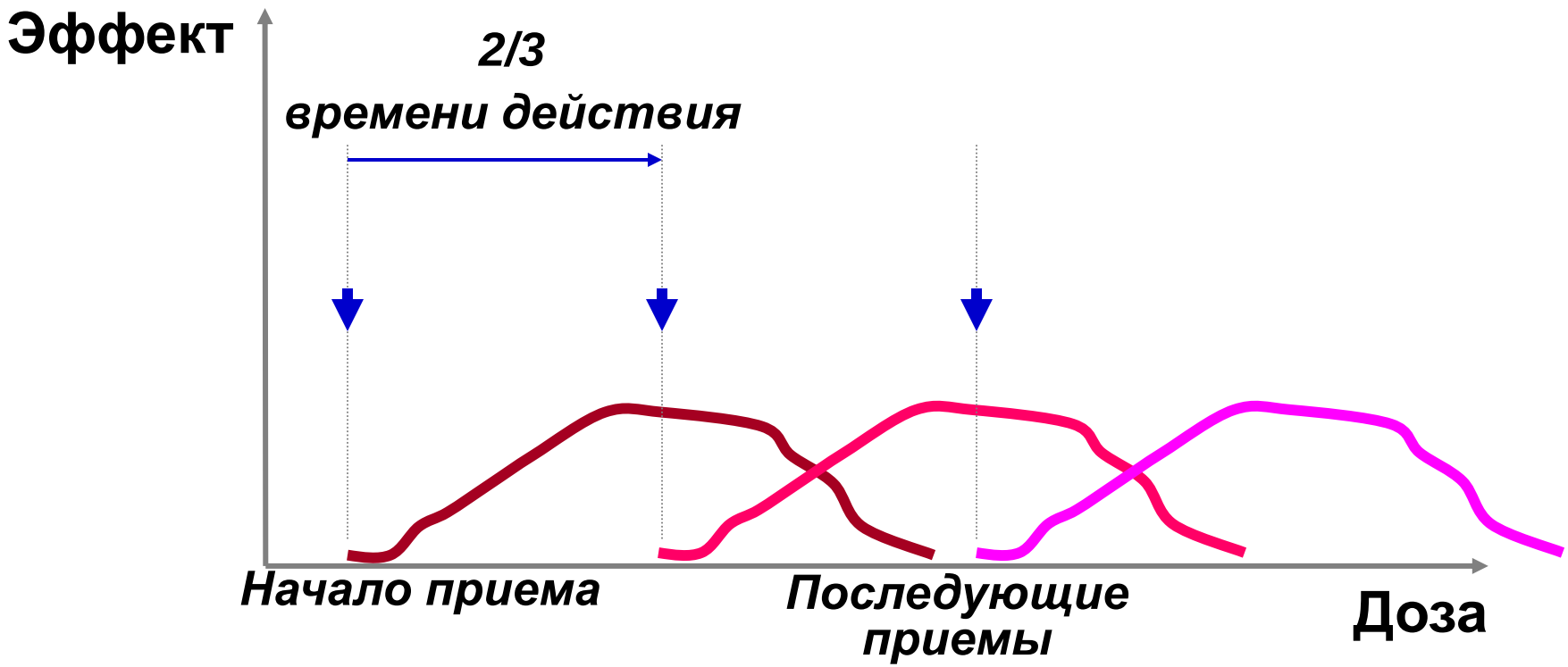
* **Wall and Melzack's Textbook of Pain, 2006**

Назначение аналгетических препаратов планово, через фиксированный интервал времени

Лечение анальгетиками «по часам»

- **Назначение анальгетиков проводится через строго определенные временные интервалы, обусловленные фармакодинамикой и фармакокинетикой препарата.**
- **Очередную дозу опиата больному следует принимать до прекращения действия предыдущей дозы (принцип предвосхищения).**

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ «ПО ЧАСАМ»

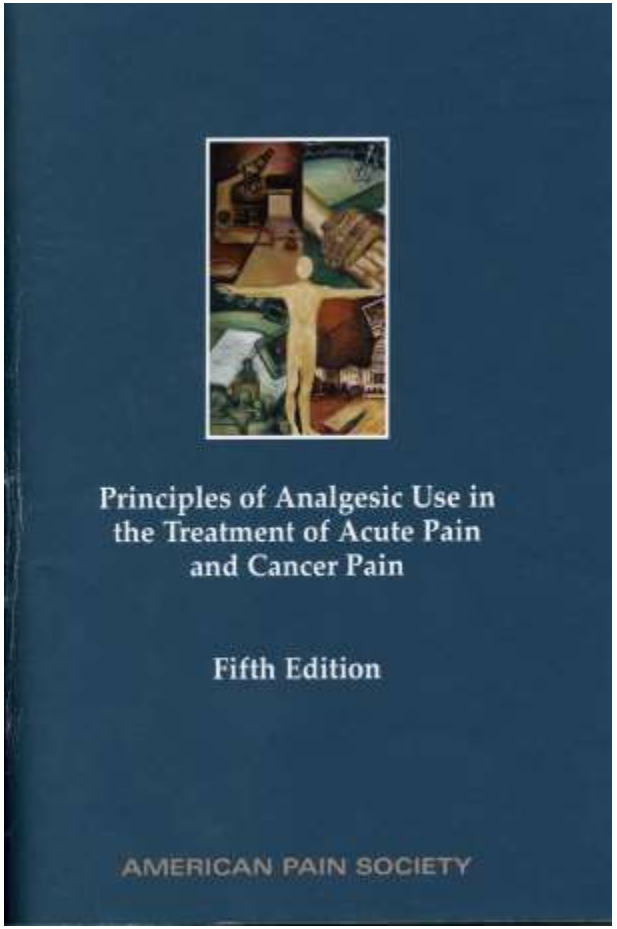


* Х.В, Штрибель. Терапия хронической боли. М. 2005

Использование неинвазивных лекарственных форм сильных опиоидов при хронической боли

Промедол не должен применяться при терапии хронической боли

- **При метаболизме меперидина (аналог промедола) образуется нейротоксичный метаболит (нормеперидин).**
- **В руководстве Американского общества по изучению боли разрешенная продолжительность терапии этим препаратом не превышает 3 дней.**



For children and other patients weighing less than 40 kg, 0.1 mg of naloxone should be diluted in 10 mL of saline to make a 10 µg/mL solution, administered at a rate of about 0.5 µg/kg every 2 minutes.

Prior to naloxone administration in comatose patients, place an endotracheal tube to prevent pulmonary aspiration. Central nervous system depression may be due to underlying disease, not opioid, per se. Recent studies indicate naloxone is often administered inappropriately to cancer patients who have experienced altered mental status unrelated to a primary opioid overdose, with the consequence of precipitating withdrawal and the return of pain (Manfredi et al., 1996).

e. Use an administration route that minimizes drug concentrations at the site producing the side effect.

In patients with partial bowel obstruction possibly related to opioid-induced ileus, the subcutaneous, intravenous, or transdermal routes may be preferable to the oral route, which produces high opioid levels in the stomach and intestinal wall. As discussed on pages 24–27, intraspinal administration of opioids can be used to minimize the drug levels at brainstem sites mediating sedation, nausea, and vomiting.

8. Do not use meperidine (Demerol, pethidine) because of neurotoxicity risk, and be aware of the potential hazards (most notably, psychotomimetic effects) of mixed agonist-antagonists, especially pentazocine (Talwin).

Normeperidine, a metabolite of meperidine, is a CNS excitotoxin that produces anxiety, tremors, myoclonus, and generalized seizures when it accumulates with repetitive dosing (Kaiko et al., 1983). Oral meperidine should not be used, as it undergoes extensive first-pass metabolism, decreasing analgesic efficacy while producing extensive amounts of normeperidine relative to the analgesic dose delivered. Patients using meperidine for more than 48 hours, those with preexisting renal or CNS disease, and those receiving doses greater than 600 mg/24 hours are at especially high risk of normeperidine toxicity. Naloxone does not reverse, and may even exacerbate, this hyperexcitability. Meperidine should not be used to treat patients with sickle-cell disease. These patients may have renal disease and a low seizure threshold, and they are particularly at risk for normeperidine-induced seizures (Tang et al., 1980; Benjamin et al., 1999). A potentially lethal hyperpyrexic syndrome with delirium can occur if meperidine is given to patients receiving monoamine oxidase inhibitors (Browne and Linter, 1987).

Mixed agonist-antagonist opioids (i.e., pentazocine [Talwin], nalbuphine [Nubain], and butorphanol [Stadol]), produce analgesia by binding to κ opioid receptors, but antagonize the action of morphine-like agonists at the µ receptor (Jaffe and Martin, 1990). A fourth agonist-antagonist dezocine (Dalgan) was discontinued in the United States in 1999. The antagonist actions of these mixed

opioids lessen both the analgesic and respiratory depressant effects seen at higher doses. The mixed agonist-antagonist opioids have dose ceiling effects that limit ability to titrate doses. All are available as parenteral dosage forms. In the United States, pentazocine also is available in an oral preparation, and butorphanol in a nasal spray. Apart from a possibly lessened risk of respiratory depression and fewer regulatory controls, there is no convincing evidence agonist-antagonists offer any advantage over the morphine-like agonists in the treatment of acute pain and cancer pain (Hoskin and Hanks, 1991). Clinicians should be aware of several potential hazards. Pentazocine, and, to a lesser extent, butorphanol, may cause confusion and hallucinations, especially in elderly patients and patients with renal impairment. Any mixed agonist-antagonist, as well as the partial µ agonist buprenorphine (Buprenex), may cause acute opioid withdrawal when given to patients taking chronic morphine-like agonists. A sublingual preparation of buprenorphine is now available for opioid maintenance and withdrawal.

9. Do not use placebos to assess the nature of pain.

An analgesic effect from a placebo such as an injection of saline solution does not provide any useful information about the genesis or severity of pain. Many patients who have a documented organic basis for their pain obtain temporary relief from a placebo. The deceptive use of placebos and the misinterpretation of the placebo response to discredit patients' pain reports are unethical and should be avoided.

10. Monitor for the development of tolerance and treat appropriately.

Tolerance is a state of adaptation in which exposure to a drug induces changes that result in a diminution of one or more of the drug's effects over time (Savage et al., 2001). Tolerance to opioid-induced respiratory depression, somnolence, and nausea typically occurs to some degree within a few days of starting regularly scheduled therapy. Tolerance to analgesia commonly occurs in the first days to week or two of therapy, but is relatively uncommon after that. Patients who have remained comfortable on a consistent dose of opioid and then experience an increase of pain should be evaluated for progressive disease, new pathology, skipped doses, or other pain causes.

Tolerance to opioid-induced constipation does not occur, and necessitates the use of stimulating laxatives for most patients taking opioids chronically (Lipman and Jackson, 2003).

11. Expect physical dependence and prevent withdrawal.

Physical dependence is not addiction and it occurs with many classes of medications, including steroids and antihypertensive agents. Many patients confuse

Лекарственные формы сильных опиоидов, оказывающие длительное эффективное действие при сильной хронической боли

- **1. Пролонгированные энтеральные лекарственные формы.**
- **2. Трансдермальные терапевтические системы.**

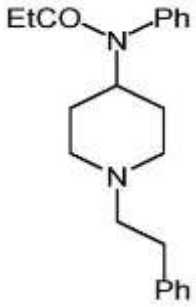
Опиоиды, применяемые в пролонгированной энтеральной лекарственные форме

МНН	Коммерческое название	Вид лекарственной формы
Морфин сульфат	MST Contin	CR таблетки
Оксикодон Оксикодон + налоксон	OxyContin Targin	CR таблетки
Оксиморфон	Opana ER	ER таблетки
Гидроморфон	Jurnista	OROS таблетки
Гидрокодон	Zohydro ER	ER капсулы
Тапентадол	Nucynta ER	ER таблетки

Опиоиды, применяемые в форме ТТС

МНН	Коммерческое название	Доза (количество высвобождаемого из ТТС препарата в мкг за час)
ФЕНТАНИЛ	**Дюрогезик – матрикс;** **Фендивия ®**	**12,5; 25; 50; 75 ;100**
БУПРЕНОРФИН	***Транстек (Transtec)*** ***БуТранс (BuTrans)***	***35; 52,5; 70*** ***5; 10; 20***

ОСОБЕННОСТИ ФЕНТАНИЛА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ЕГО БУККАЛЬНОГО, СУБЛИНГВАЛЬНОГО, ИНТРАНАЗАЛЬНОГО, ИНГАЛЯЦИОННОГО И ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ





- **Низкий молекулярный вес**
- **Высокая липофильность молекулы**
- **Хорошее проникновение через кожу и слизистые оболочки**
- **Отсутствие биотрансформации в коже и слизистых оболочках**
- **Высокий анальгетический потенциал, в 100 раз превышающий морфин**

Преимущества трансдермального пути введения

- **Высокая эффективность болеутоления**
- **Возможность подбора дозы за счет варьирования площади ТТС**

- **Высокая продолжительность болеутоляющего действия (до 72 часов)**
- **Попадание лекарства непосредственно в системный кровоток.**

  Отсутствие эффекта «первого прохождения через печень».

- **Локализация лекарства в «системе» вне организма, возможность прекращения его дальнейшего введения в организм при развитии нежелательных явлений.**

- **Хорошая переносимость, повышенная наркологическая и респираторная безопасность.**
- **Безальтернативность применения у ряда категорий больных: онкостоматология, обтурация ЖКТ и т.п.**

ТТС с фентанилом

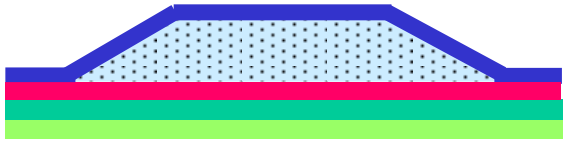




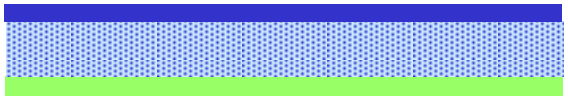




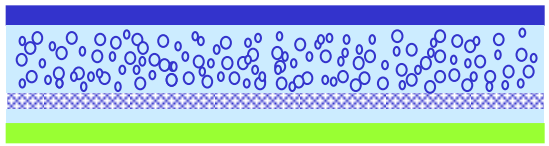
Сравнения конструктивных особенностей различных видов ТТС



1-е поколение: резервуар - высокий риск передозировки фентанила с угнетением дыхательного центра в случае повреждения мембраны резервуара.



2-е поколение: матрикс - ниже риск передозировки, лучшее закрепление на коже и компактность системы.



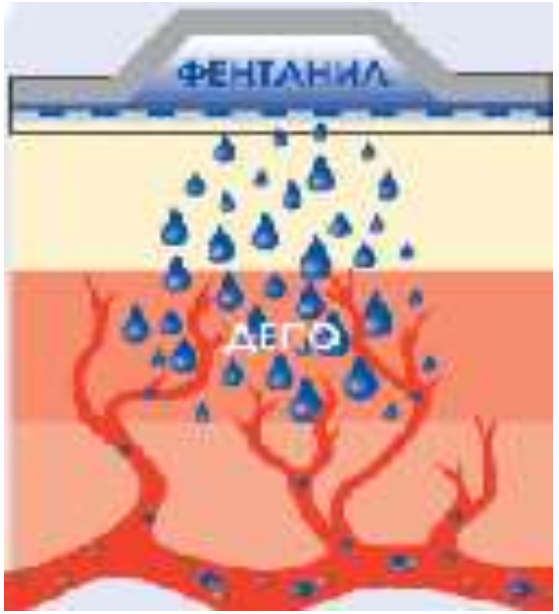
3-е поколение: - матрикс с мембраной.

Фентанил содержится в ТТС в виде микрокапель. Обеспечивается его полное и равномерное поступление в кожу. Уменьшенное абсолютное количество фентанила в матриксе системы и размеры системы.

Сравнительные размеры ТТС матричного типа

Скорость высвобождения фентанила из ТТС (мкг/час)	Дюрогезик матрикс, площадь ТТС кв. см.	Фендивия® площадь ТТС кв. см.
25	10.5	8,4
50	21	16,8
75	31,5	25,2
100	42	33,6

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ТТС с ФЕНТАНИЛОМ (ФЕНДИВИЯ)



1

2

Эпидермис

Подкожно-жировой слой

Кровеносная система

1 **Формирование депо фентанила в подкожной жировой клетчатке (первые 12-24 часа)**

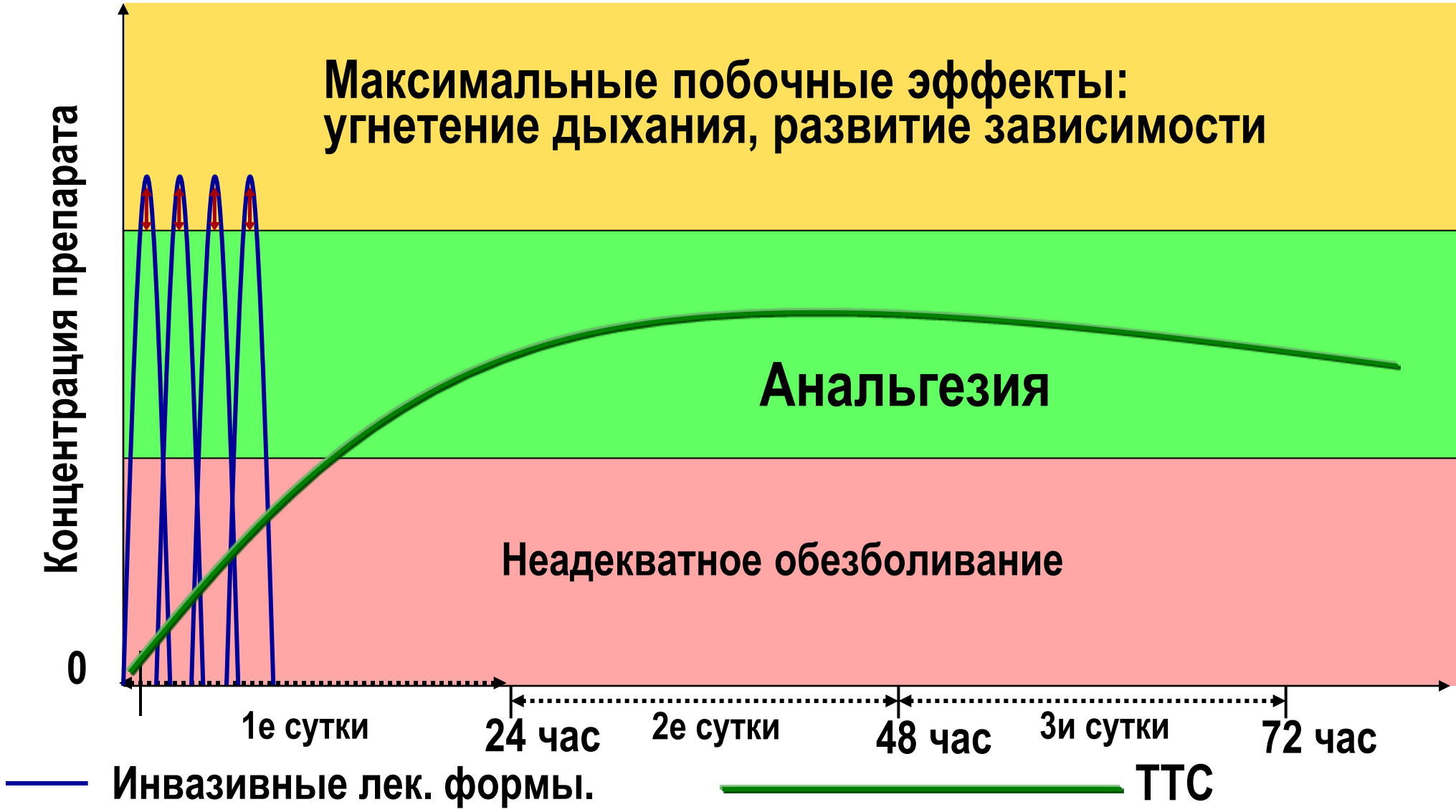
2 **Равномерное поступление фентанила из депо в системный кровоток, минуя печень**

- **Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet 1999; 353: 1695-1700.**

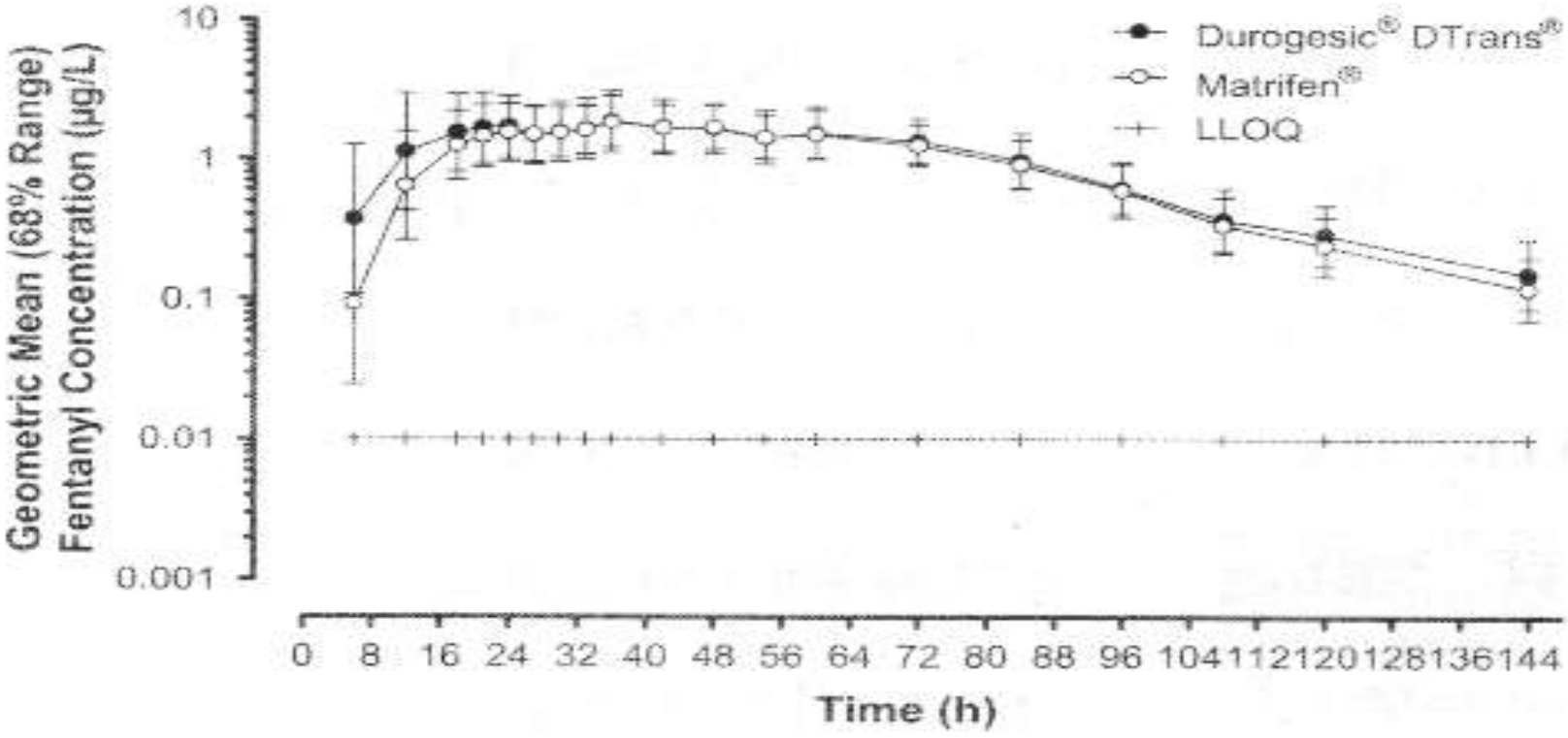
Временные параметры развития эффекта ТТС с фентанилом (ФЕНДИВИЯ ®)

Время достижения начальной терапевтической концентрации в крови после аппликации (ч)	Время достижения максимальной концентрации в крови после аппликации (ч)	Продолжительность действия системы после аппликации (ч)
12 - 24	**33,5 – 38**	**72**

Концентрация препарата в плазме при трансдермальном пути введения



ФЕНДИВИЯ И ДЮРОГЕЗИК МАТРИКС – БИОЭКВИВАЛЕНТНЫЕ ТТС



Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen and Durogesic DTrans are bioequivalent.

Eur J Pharm Biopharm. Kress Y.G. et al., Eur. J. Pharm Biopharm 2010 Jun;75(2): 225-231.

ЭКВИАНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ ОПИОИДОВ

Доза ТТС с фентанилом	Эквивалентная суточная доза морфина гидрохлорида (мг)	Эквивалентная суточная доза морфина сульфата (мг)	Эквивалентная суточная доза омнопона (мг)	Эквивалентная суточная доза Промедола (мг)
25 мкг/час или 600мкг/сутки	30 (3 ампулы)	80	60 (3 ампулы)	120 (6 ампул)
50 мкг/час или 1200мкг/сутки	45 (4,5 ампулы)	150	80 (4 ампулы)	220 (11 ампул)
75 мкг/час или 1800мкг/сутки	65 (6,5 ампул)	210	130 (6,5 ампул)	330 (16,5 ампул)
100 мкг/час или 2400мкг/сутки	110 (11ампул)	260	н/д	447 (22 ампулы)

Сколько сильных опиатов можно выписать на одном рецепте?

(приложение к Приказу № 1175н от 20.12.2012)

Наименование	Форма выпуска и дозировка	Количество
Морфина гидрохлорид	Раствор для инъекций, ампулы 10 мг в 1 мл	20 ампул
Морфина сульфат (МСТ континус или аналогичные препараты с продолжительностью действия 12 часов)	Таблетки и капсулы 10 мг; 30 мг; 60 мг; 100 мг; 200 мг	Тб. 10 мг – 160 шт. Тб. 30 мг. – 60 шт. Тб. 60 мг - 20 шт. Тб. 100 мг – 20 шт. Тб. 200 мг – 20 шт.
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система 12,5 мкг/час; 25 мкг/час; 50 мкг/час; 75 мкг/час; 100 мкг/час	12,5 мкг/час - 20 систем 25 мкг/час - 20 систем 50 мкг/час - 10 систем 75 мкг/час - 10 систем 100 мкг/час - 10 систем

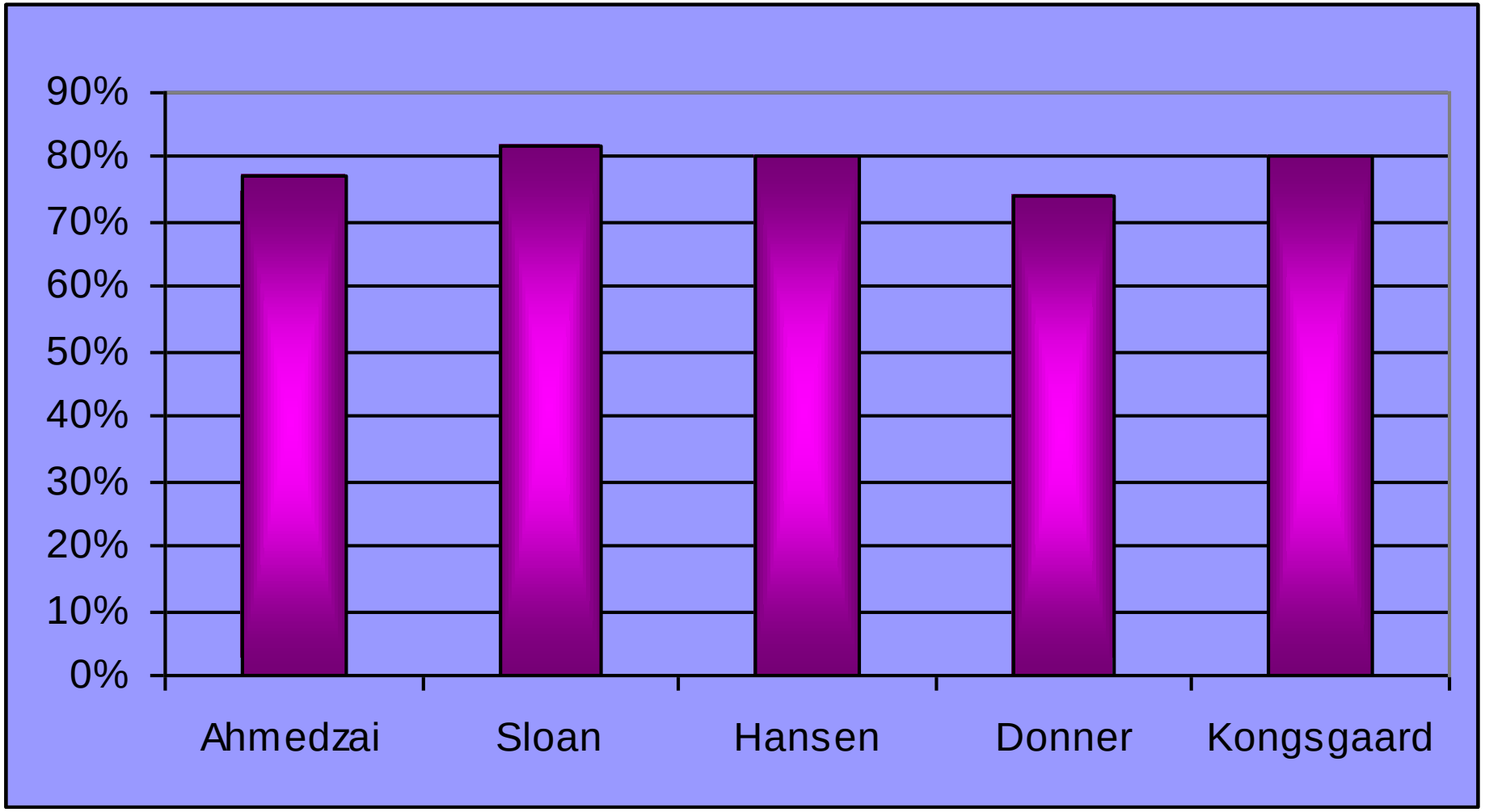
При оказании пациентам паллиативной медицинской помощи количество препаратов может быть увеличено в 2 раза по сравнению с количествами указанными в таблице.

ТТС с ФЕНТАНИЛОМ : ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ



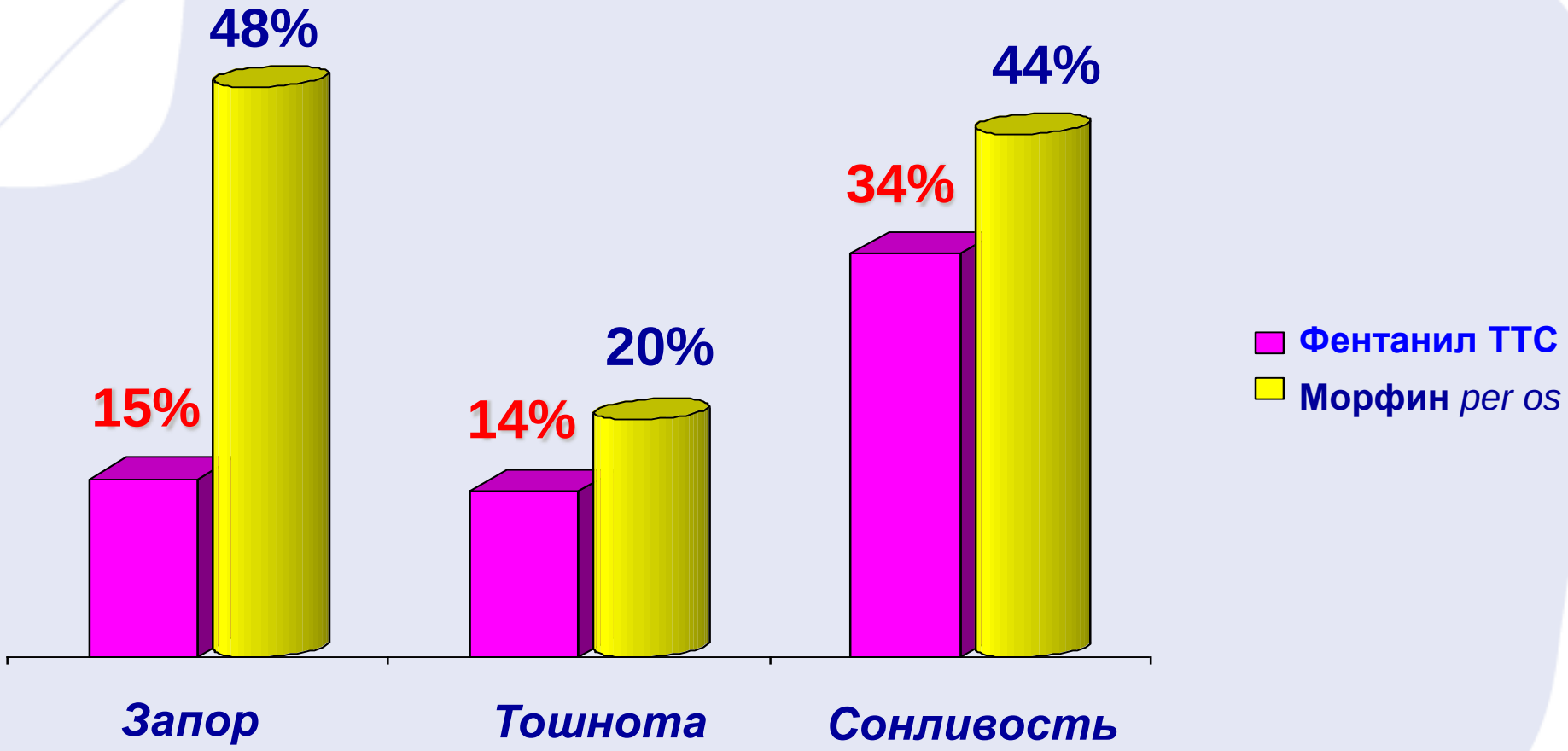
Anticancer research, 2000. 20: 4821- 4824.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТТС с ФЕНТАНИЛОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Ahmedzai et al. Eur J Cancer. 1995; 31A Suppl 6():S2-7.; Sloan et all. J Pain Symptom Manage. 1998 Aug;16(2):102-11.; Hansen Res Vet Sci. 1998 Nov-Dec;65(3):245-51.; Donner at all Pain. 1996 Mar;64(3):527-34.; Kongagaard et all. Eur J Pain. 1998 Mar;2(1):53-62.

ТТС с ФЕНТАНИЛОМ: лучшая переносимость по сравнению с энтеральным морфином



* Ahmedzai et al. **Eur J Cancer. 1995; 31A Suppl 6():S2-7.**

Разъяснения Постоянного комитета по контролю наркотиков по запросам работников аптек, судебно-следственных органов и экспертов

Вопрос:

Представляет ли ТТС с фентанилом интерес для наркоманов с опиоидной формой зависимости и есть ли случаи наркомании этим препаратом?

Ответ:

За время применения в медицинской практике ТТС с фентанилом не было зарегистрировано случаев злоупотребления этим препаратом или возникновения патологической зависимости от этого препарата.

ТТС - это наиболее безопасная лекарственная форма ФЕНТАНИЛА.

Подчеркнем, что трансдермальные лекарственные формы имеют преимущество по сравнению с другими лекарственными формами (ампулы, таблетки) с позиции как удобства применения, так и большей безопасности.

Председатель Постоянного комитета

по контролю наркотиков д.м.н., проф., академик Э.А. Бабаян

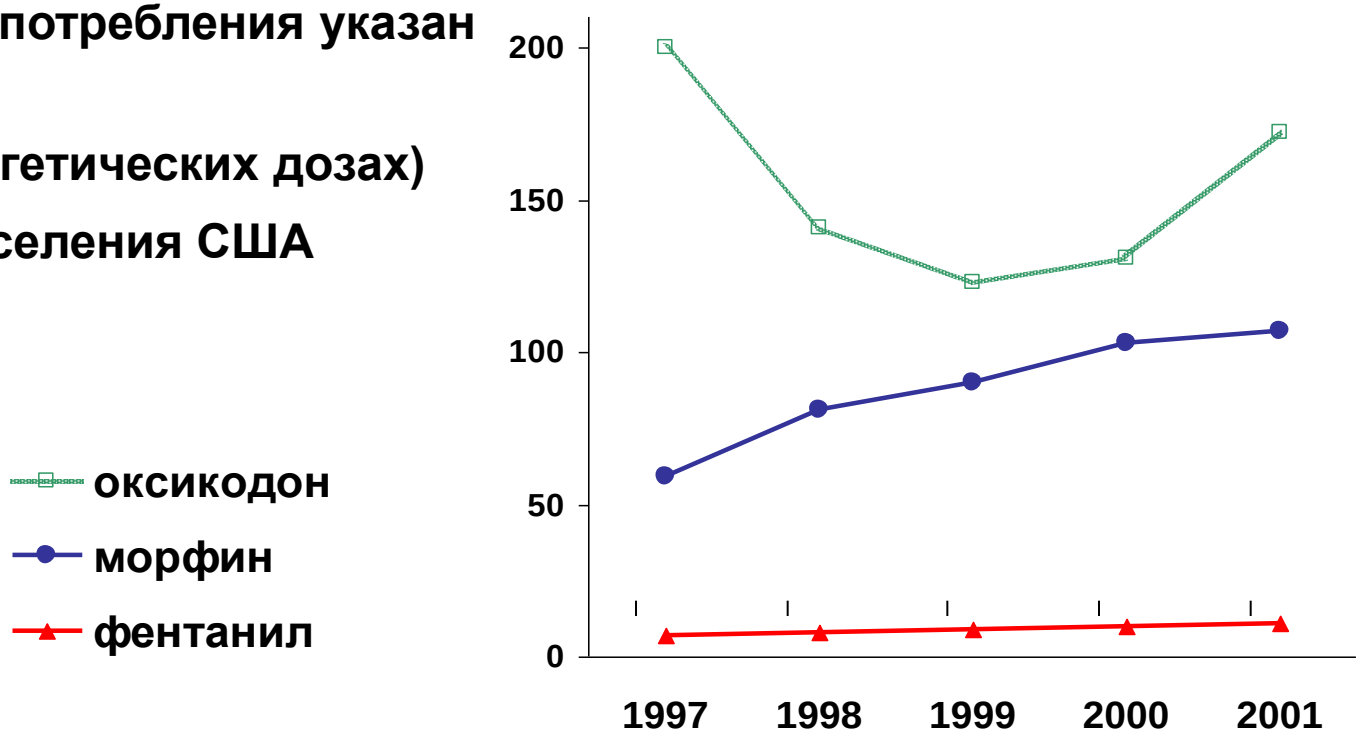
По состоянию на 25 сентября 2006 года

ТТС с фентанилом – лекарственная форма с меньшим риском злоупотребления

Уровень злоупотребления указан в граммах

(в эквианальгетических дозах)

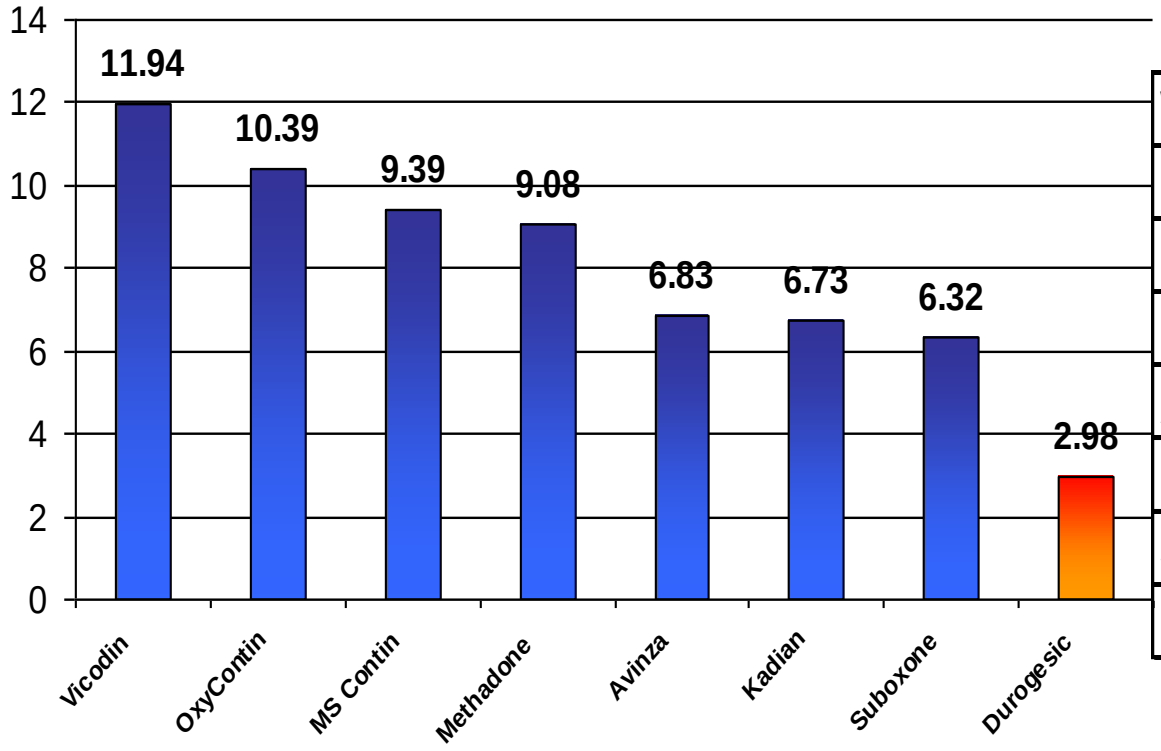
на 100.000 населения США



Источник – информационная база Drug Abuse Warning Network (Substance Abuse & Mental Health Service Administration)

Nowak S, et all. Pain Medicine 2004; 2: 59-65

Сравнительные рейтинги наркогенности ряда опиоидов



Vicodin	Гидрокодон
OxyContin	Оксикодон
MS Contin	Морфина сульфат
Methadone	Метадон
Avinza	Морфина сульфат
Kadian	Морфина сульфат
Suboxone	Бупренорфин+налоксон
Fentanyl TTS	Фентанил ТТС

(Stephen F Bulter et al.; Harm Reduction Journal, 2006)

Выводы

1. Опиатные анальгетики остаются наиболее эффективными и безальтернативными средствами для лечения интенсивной хронической боли в онкологии.
2. В лечении пациентов с хронической болью онкологического генеза целесообразно руководствоваться рекомендациями, предложенными ВОЗ и международными профессиональными ассоциациями.
3. Применение неинвазивных сильных опиатов в таблетках и трансдермальных форм фентанила ФЕНДИВИЯ ® позволяет осуществлять эффективный контроль за болью при минимизации побочных эффектов, существенно улучшая качество жизни онкологических больных.





«У неизлечимого онкологического больного, чье состояние отягощено хронической болью, речь идет не о том, чтобы добавить время к ограниченной жизни, а о том, чтобы добавить жизни к ограниченному времени».

Профессор Ханс Вальтер Штрибель


Спасибо за внимание!