



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Болевой синдром



План лекции

- 1. Определение боли**
- 2. Варианты боли**
- 3. Оценка боли общая**
- 4. Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)**
- 5. Понятие об анти-ноцицептивной системе**
- 6. Клинические примеры**
- 7. Правила назначения препаратов и группы препаратов**



БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

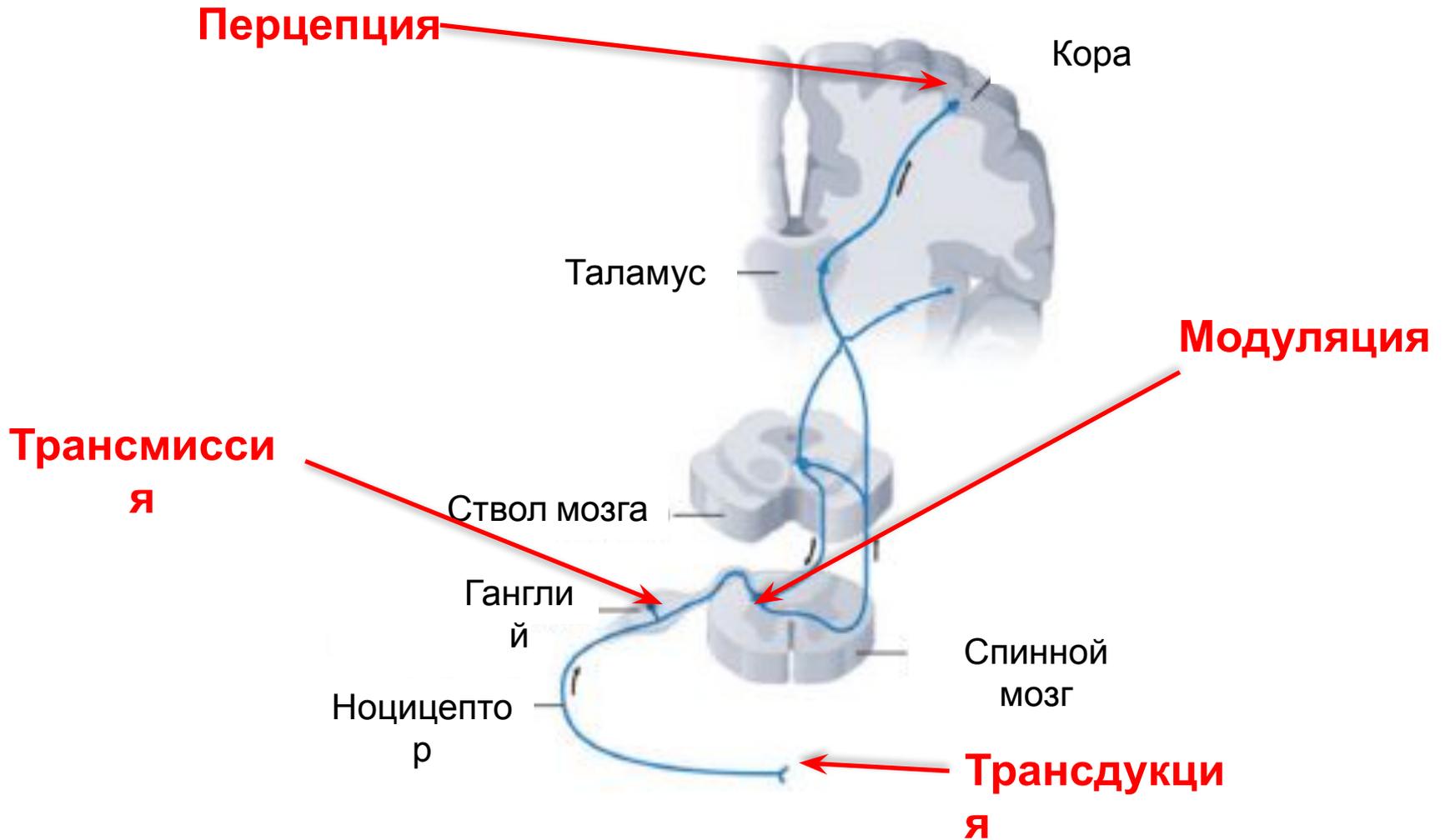
«Неприятное чувство или эмоциональное ощущение, связанное с действительным или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения»

Считается, что острая боль, сохраняющаяся в течение 3-6 месяцев без устранения причины ее вызвавшей, становится самостоятельным патологическим процессом, который можно классифицировать как хронический болевой синдром (ХБС)



План лекции

1. **Определение боли**
2. **Варианты боли**
3. **Оценка боли общая**
4. **Понятие об анти-ноцицептивной системе**
5. **Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)**
6. **Клинические примеры**
7. **Правила назначения препаратов и группы препаратов**



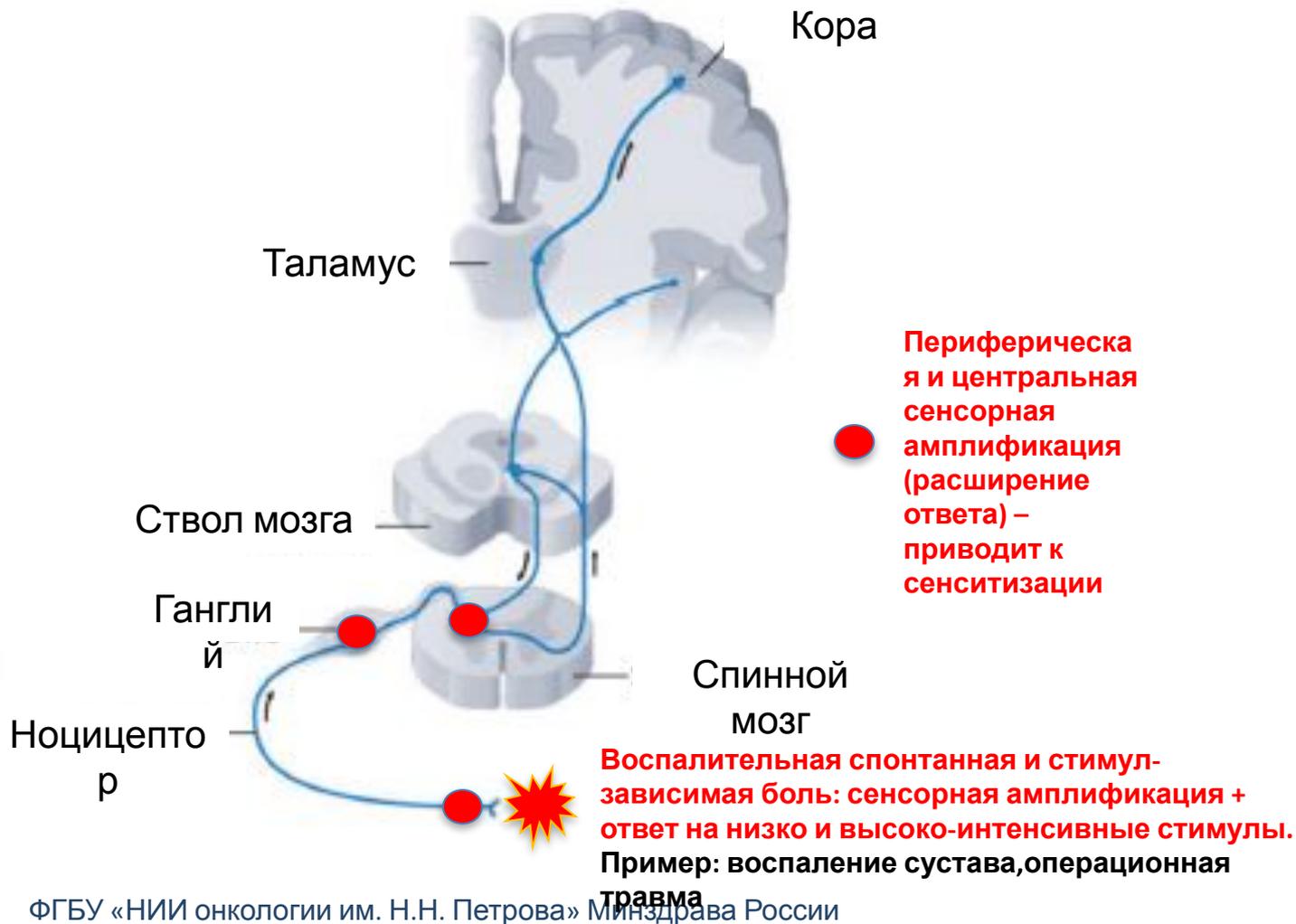


Ноцицептивная невоспалительная боль





Воспалительная боль





Дисфункциональная боль

(нет структурных повреждение нервной системы и воспаления)





Нейропатическая боль





Смешанная ноцицептивная и нейропатическая боль





КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ



КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

- Ноцицептивная
- Воспалительная
- Нейрогенная
- Смешанная

Bogduk, 1994



КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

- По силе
- По длительности существования
- По локализации
- По структуре
- По месту приложения
- По типу
- По степени вовлечения структур нервной системы
- По механизму формирования болевого ощущения
- По нейрофизиологии
- По этиологии



ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ

- **Острая (длительность < 6 недель, в онкологии < 3 месяцев)**
- **Хроническая (длительность > 6 недель, в онкологии >3 месяцев)**

Gordon, 1998



ПО ТИПУ

- **Соматогенная**
- **Нейрогенная**
- **Вегетативная**
- **Психогенная**
- **Сочетанная**



КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

1. Слабая (1-2 балла по ШВО)

2. Умеренная (2-3 балла по ШВО)

3. Сильная (3-4 балла по ШВО)



План лекции

1. Определение боли
2. Варианты боли
3. **Понятие об анти-ноцицептивной системе**
4. Оценка боли общая
5. Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)
6. Клинические примеры
7. Правила назначения препаратов и группы препаратов

Схема афферентного ноцицепторного пути боли БЕЗ анти-ноцицептивной системы

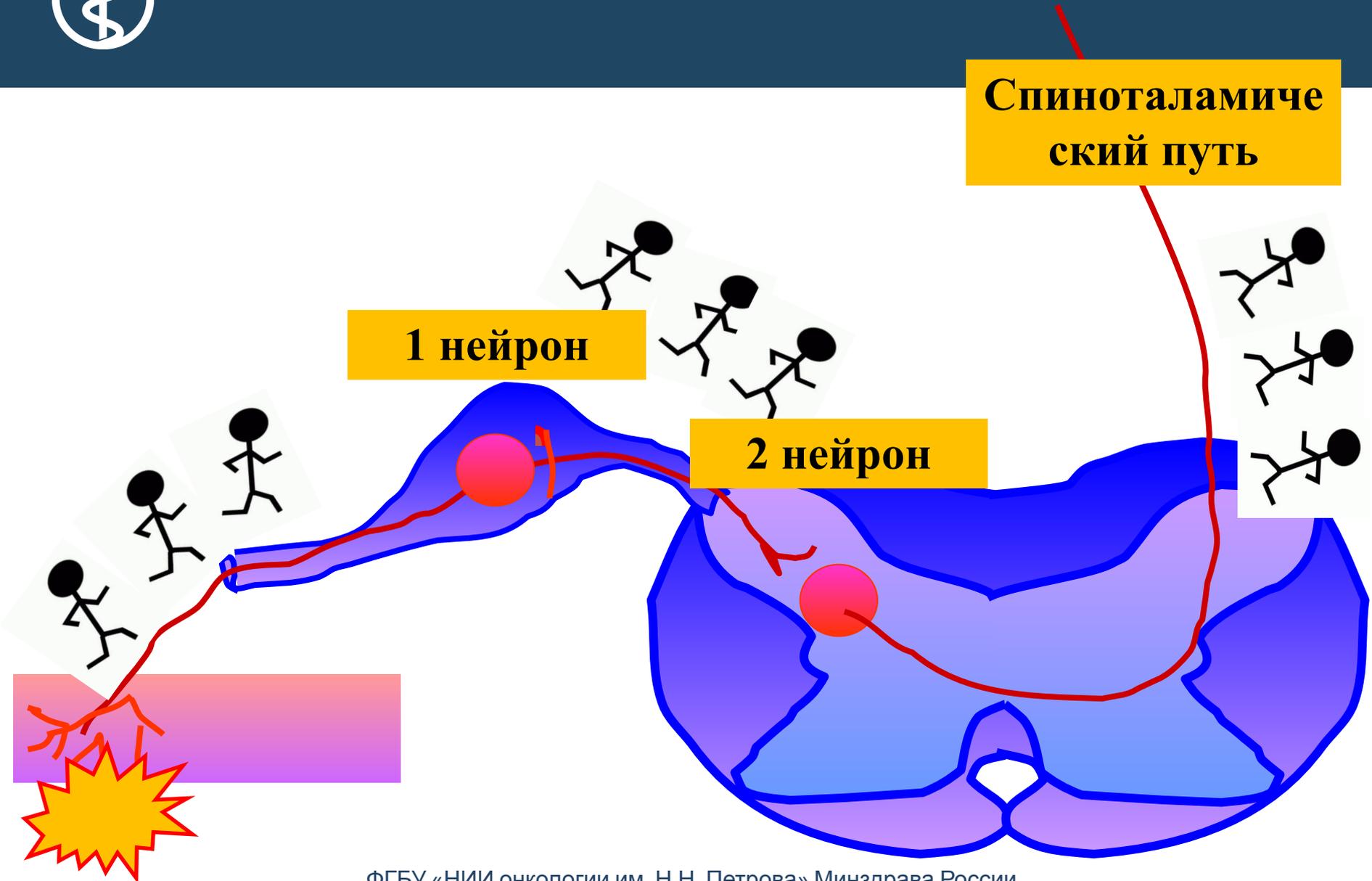




Схема афферентного ноцицепторного пути с активной анти-ноцицептивной системой

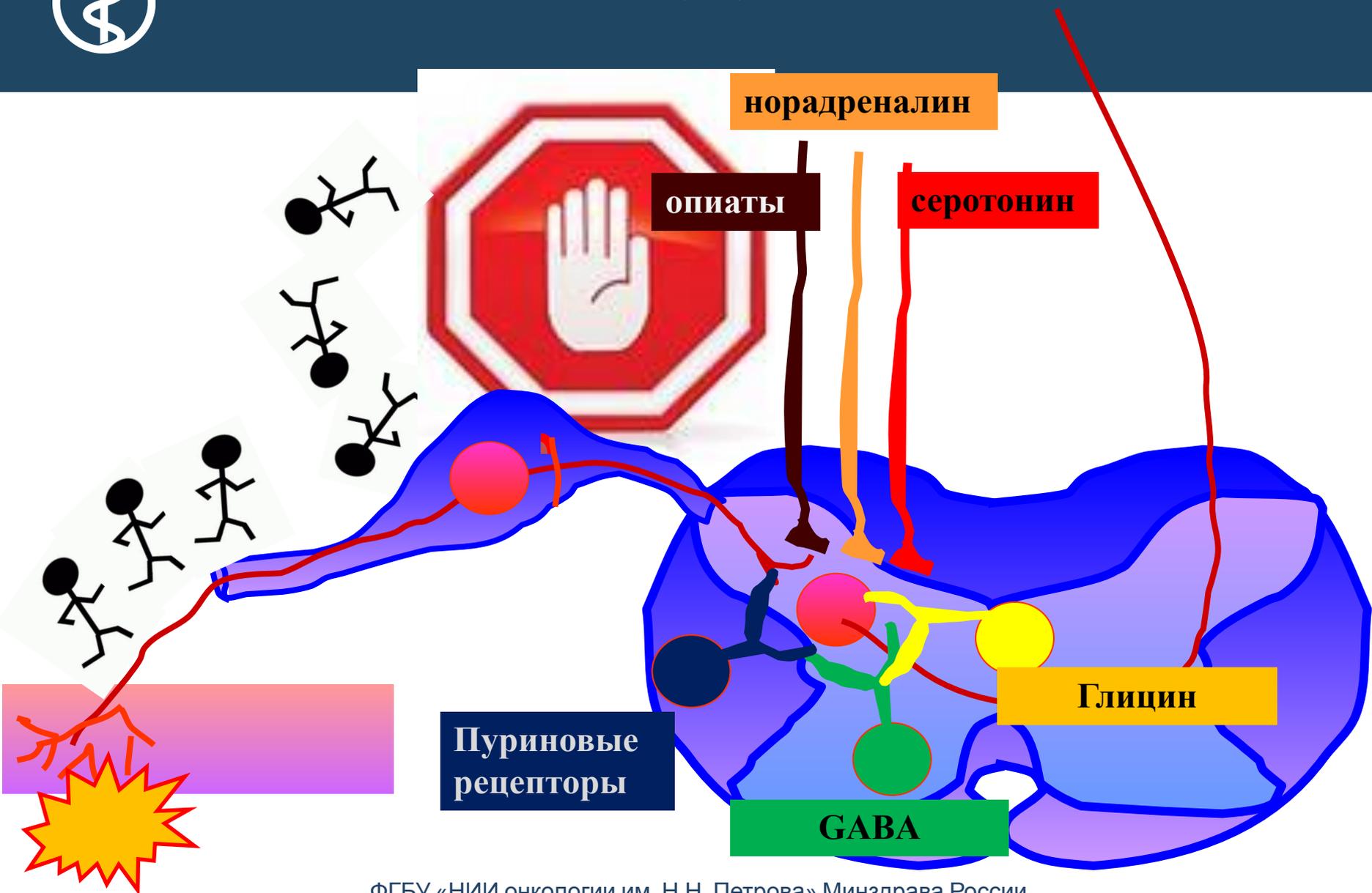


Схема афферентного ноцицепторного пути



частично утраченной анти-ноцицептивной системой

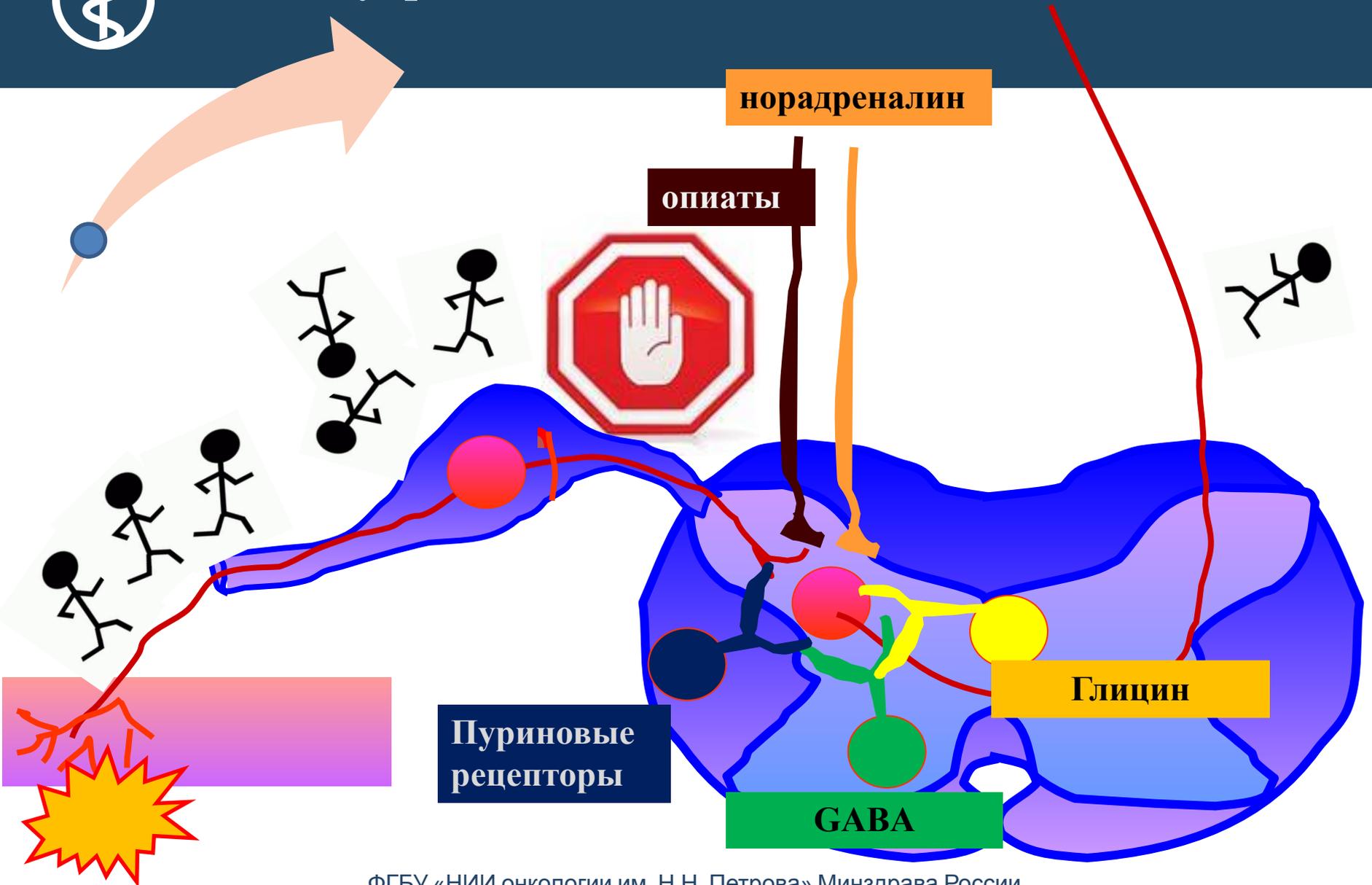


Схема афферентного ноцицепторного пути с частично утраченной анти-ноцицептивной системой

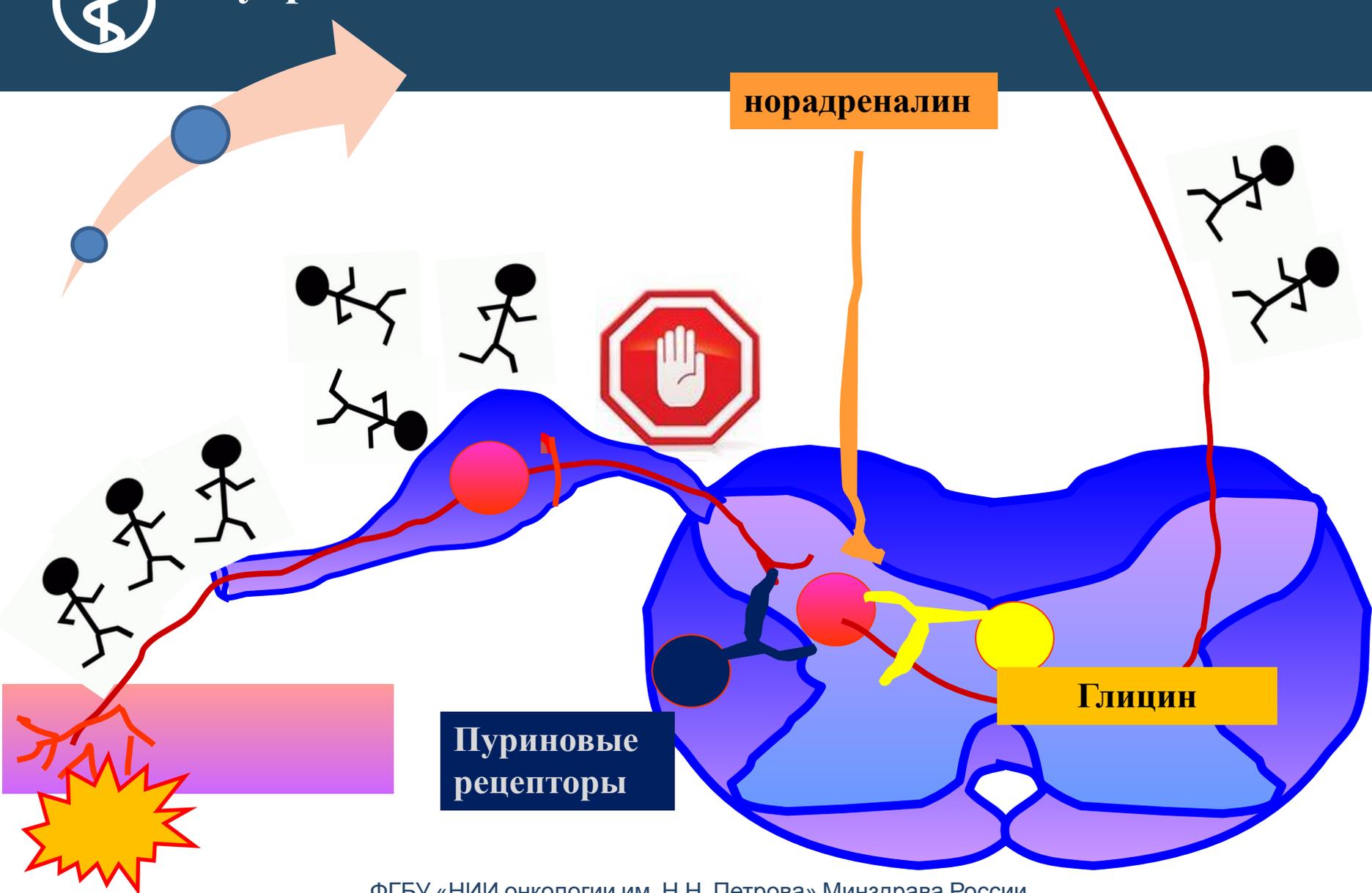


Схема афферентного ноцицепторного пути с частично утраченной анти-ноцицептивной системой

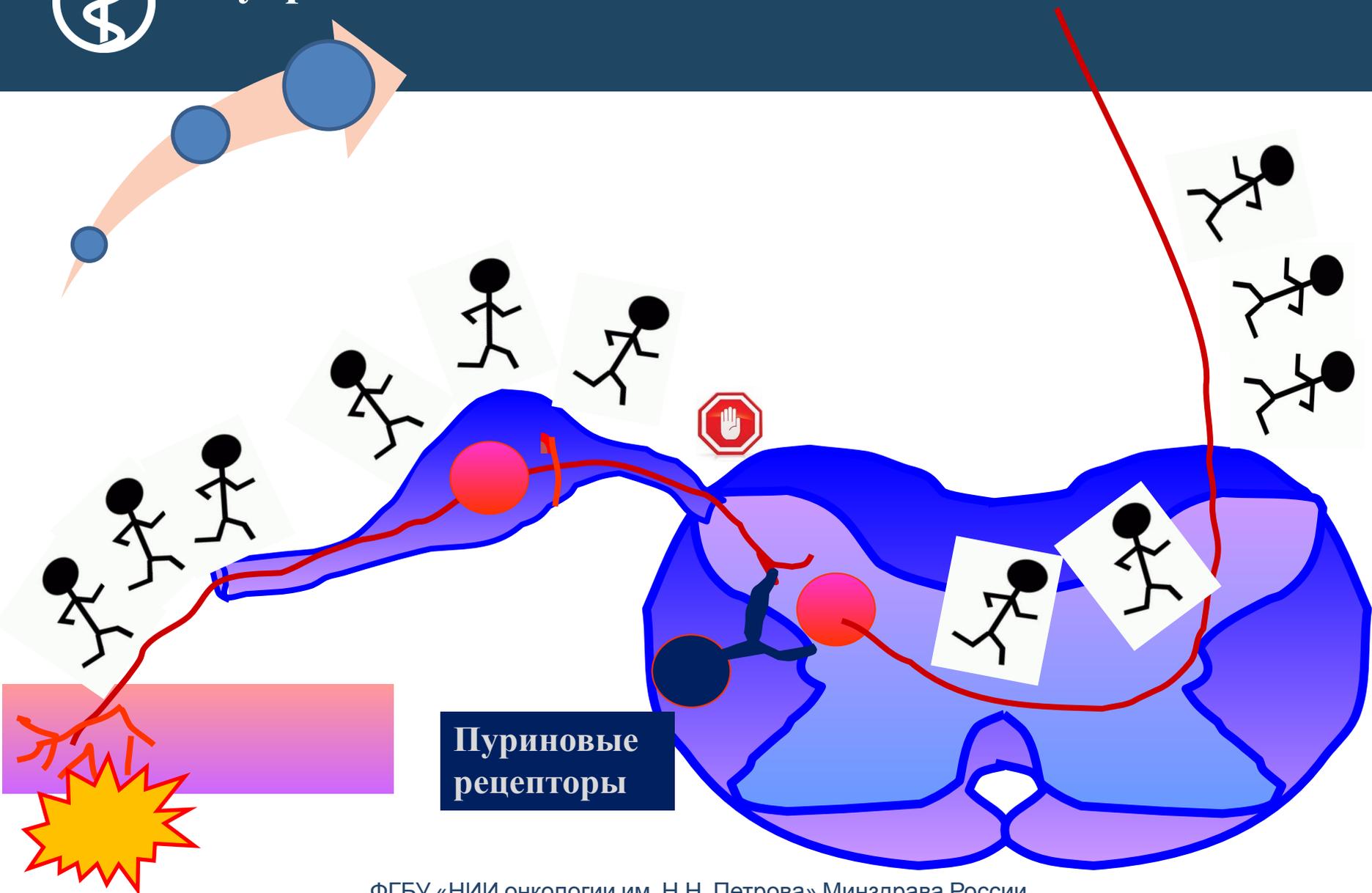
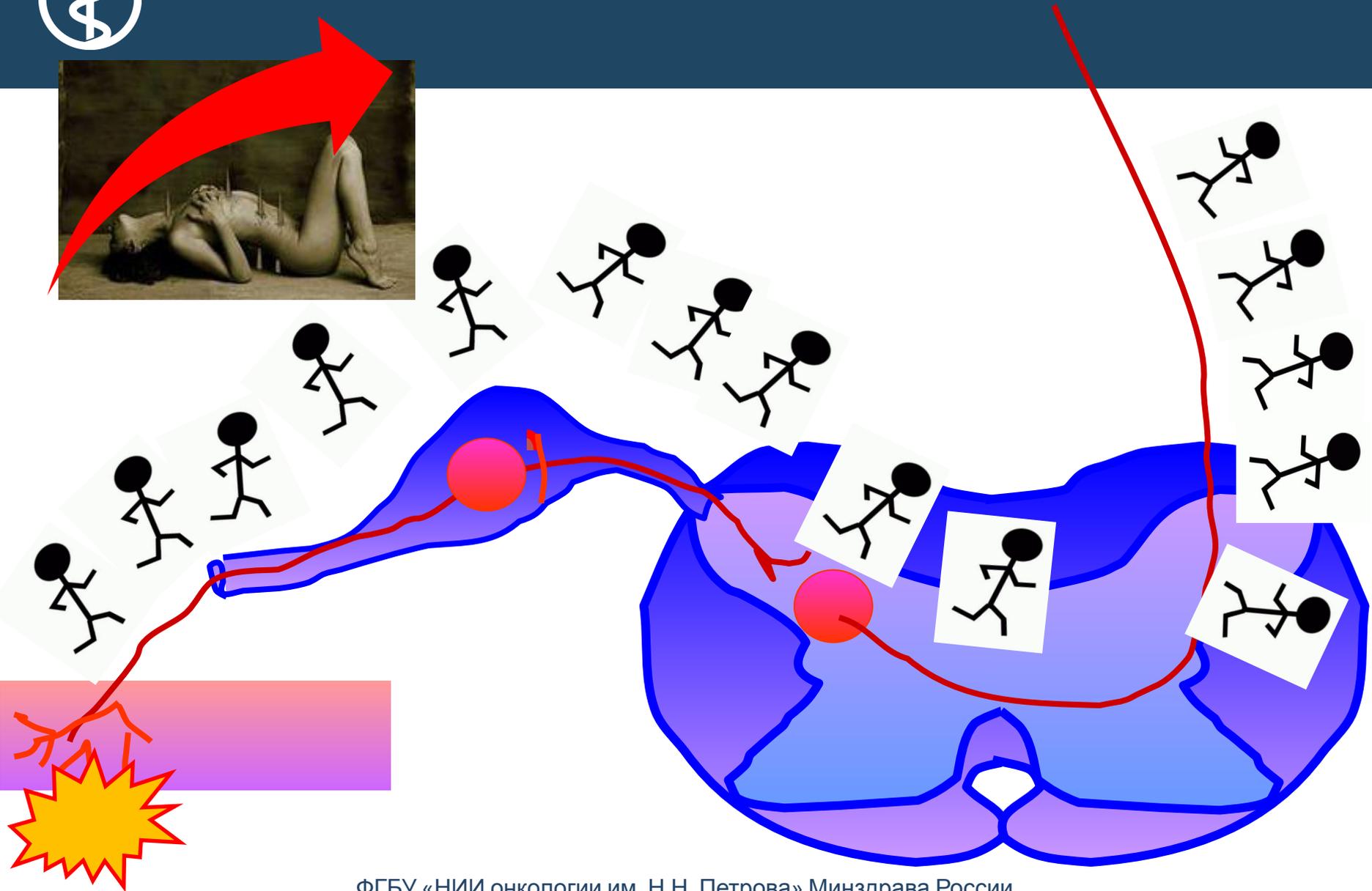
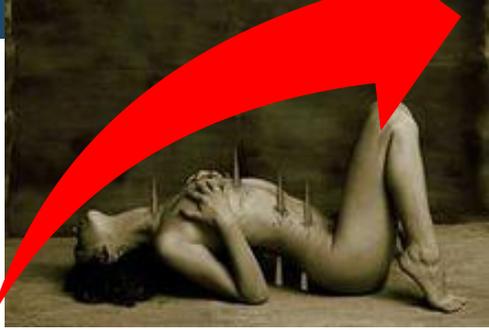


Схема афферентного ноцицепторного пути боли БЕЗ анти-ноцицептивной системы





Распознавание нейропатической боли

Выявление в нейроанатомической зоне позитивных и негативных сенсорных симптомов

Позитивные
симптомы

(«раздражения»)

Спонтанная боль

Дизестезия

Парестезия

Аллодиния

Гипералгезия

Негативные
симптомы
(«выпадения»)

Гипестезия

Анестезия

Гипоалгезия

Аналгезия

Гипералгезия

• усиление боли на болевые стимулы, первичная и вторичная

Аллодиния

• (разделение гипералгезии и аллодинии условное) боль от неболевых стимулов, первичная и вторичная

Гипоалгезия

• ограничение боли на болевые стимулы

Дизестезия

• аномальное ощущение на нормальные стимулы, ощущение щекотания, покалывания, «бегания мурашек», тактильное ощущение, которые сопровождаются ощущением боли и всегда не приятны

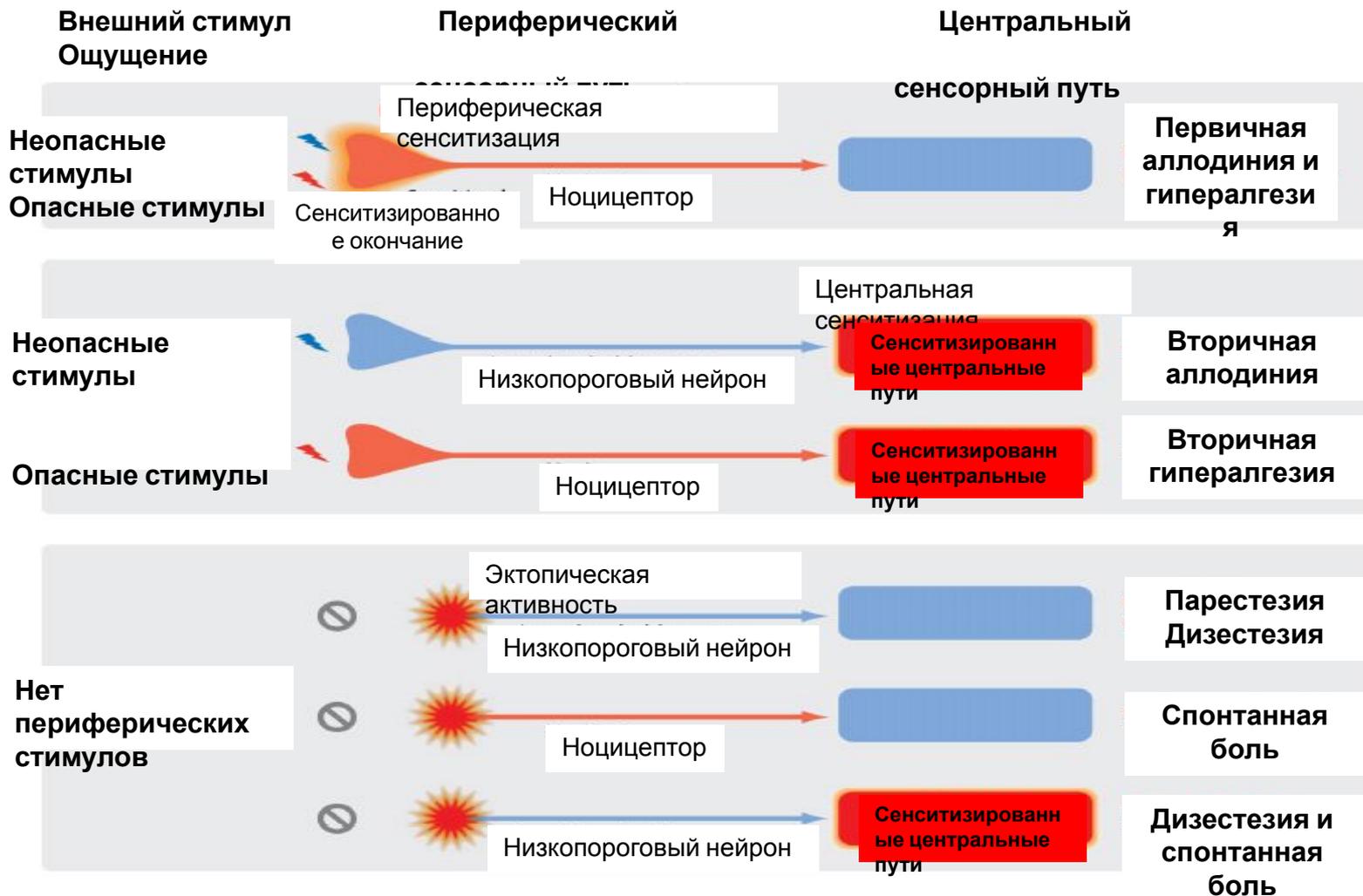
Парестезия

• ощущение щекотания, покалывания, «бегания мурашек», тактильные ощущение, *которые не сопровождаются болью*



Распознавание нейропатической боли

Как связаны между собой стимул и ответ на него





План лекции

1. Определение боли
2. Варианты боли
3. Понятие об анти-ноцицептивной системе
4. **Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)**
5. Оценка боли общая
6. Клинические примеры
7. Правила назначения препаратов и группы препаратов



Распознавание нейропатической боли

«как удар электрического тока»

«стреляющие»

«пронзающие»

«покалывающие»

«иголки»



«жгучие»

«жжение»

«онемение»

«ползание мурашек»

**Будьте внимательны к словам,
характерным для нейропатической боли
(вербальные дескрипторы)**



Распознавание нейропатической боли

Опросник DN4

10 вопросов :

- 7 - по жалобам
- 3 - по осмотру

Ответ: «Да» «Нет»



Распознавание нейропатической боли

<i>Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?</i>	ДА	НЕТ
1. Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ощущение как от ударов током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?</i>		
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Распознавание нейропатической боли

<i>Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:</i>	ДА	НЕТ
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:</i>		
10. проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Распознавание нейропатической боли

10 вопросов :

- 7 - по жалобам
- 3 - по осмотру

Ответ: «Да» «Нет»

**Если больше 4 ответов «ДА» -
это нейропатическая боль**



Острые болевые синдромы

Боль связанная с процедурами и осложнениями

Биопсия костного мозга, люмбальная пункция, пункционные биопсии, забор артериальной крови
Парацентез, билиарное стентирование, нефростомия
Патологические переломы
Обструкции и перфорации

Боль связанная с химиотерапией

Мукозит ротовой полости
Острая полинейропатия
Костная боль после транс-ретиноевой кислоты
Головная боль после интратекальной химиотерапии
Флуоропиримидин индуцированная ангина
Вазоспазм на оксиплатину
Стероид индуцированная промежностная жгучая боль
Болевой синдром стопа-кисть
Локорегионарная химиотерапевтическая боль
Костная боль после колоние-стимулирующих факторов
Интерферон ассоциированная миалгия
Опиатная гипералгезия связанная с болью в месте инъекции

Боль связанная с облучением

Мукозит
Плечевая плексопатия
Радиационный энтерит
Острая миелопатия



Хронические раковые болевые синдромы

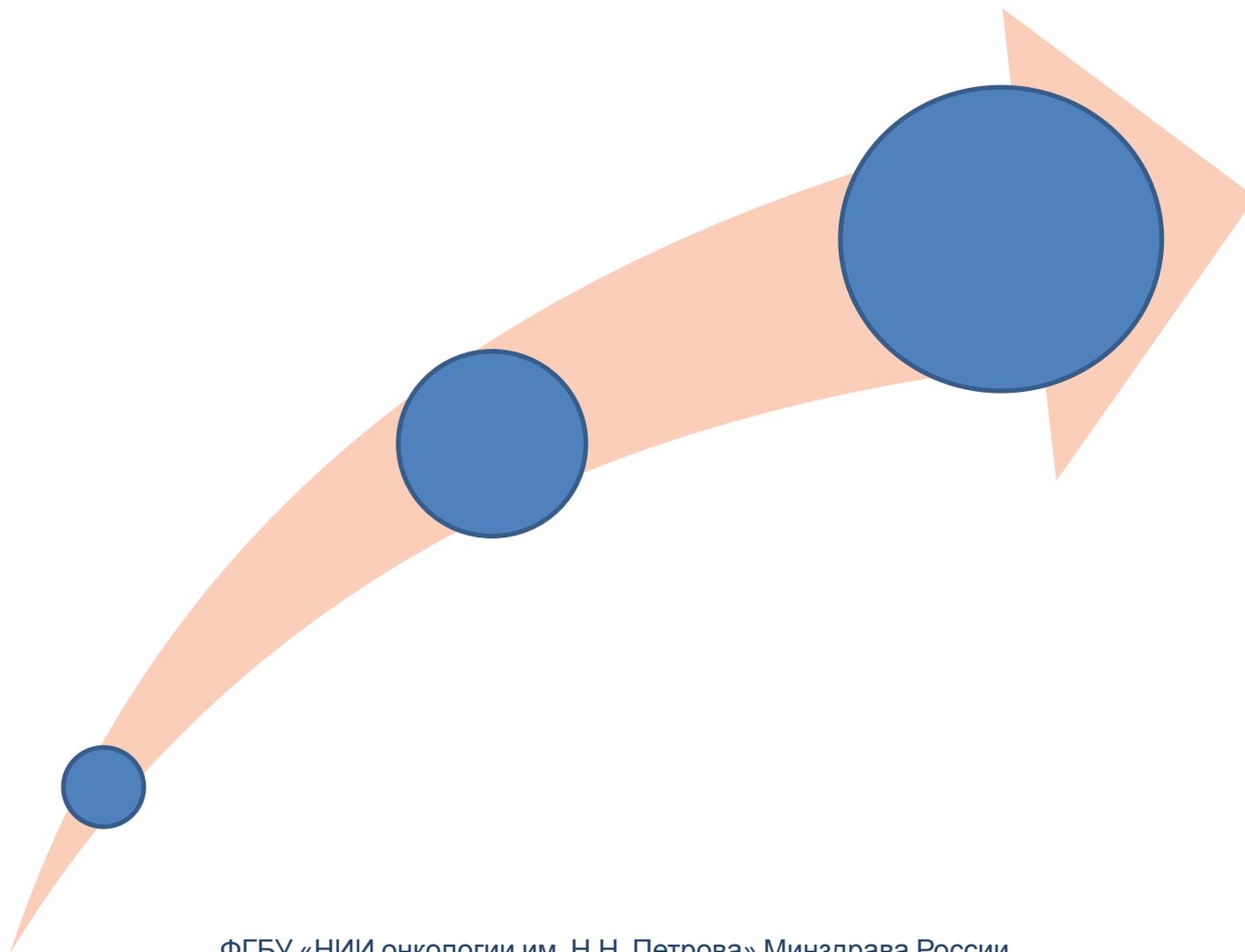
Соматическая боль связанная с опухолью	Костная боль связанная с метастазами, онкогенная гипофосфатемическая остеомалация, опухоль связанная мягкотканная боль, паранеопластические синдромы (гипертрофическая остеоартропатия, феномен Рейно, мышечные спазмы)
Висцеральная опухолевая боль	Перитонеальный карциноматоз, хроническая кишечная обструкция, злокачественная перинеальная боль, обструкция мочеточника,
Нейропатические болевые синдромы	Лептоменингеальные метастазы, тригеминальная невралгия, глоссофарингеальная невралгия, люмбосакральная радикулопатия, цервикальная радикулопатия, плечевая плексопатия, периферическая мононейропатия, паранеопластическая автономная нейропатическая боль
Боль связанная с химиотерапией	Периферическая нейропатия, синдром Рейно, боли связанные с глюкокортикоидами, компрессионные переломы от остеопороза
Боль связанная с операцией	Пост-мастэктомическая, пост-торакалотомическая, фантомная боль, лимфоотек,
Боль связанная с облучением	Брахиальная плексопатия с поздним началом, хроническая миелопатия, радиационный энтерит, остеорадионекроз, лимфоотек,



Нейропатическая боль связанная с химиотерапией

Препарат	Характер синдрома	Начало , длительность, выздоровление
Цисплатина	Хронический	1-6 мес до начала,
Карбоплатина	Хронический	80% выздоравливают через 1 год
Оксиплатина	Острый и Хронический	80% выздоравливают через 1 год
Таксаны	Хронический , редко острый	Начинается спустя недели, 19% выздоравливают полностью, 25% не выздоравливают, после паклитаксела болевой синдром длится 4-5 дней
Винкрестин	Подострый	Начало после 3 мес.
Винбластин	Подострый	Выздоровление через 3 мес после отмены
Бортезомид (ингибитор протеасом)	Подострый, хронический	
Талидомид	Дозо-зависимый	Выздоровление возможно через 2 года
Иксабепилон (ixabepilone) микротубулярный ингибитор	Подострый, хронический	
Эрибулин (eribulin)	Подострый, хронический	

Трехступенчатая схема бои ВОЗ отражает прогрессивную потерю компонентов анти-ноцицептивной системы и неизбежное усиление обезболивания





План лекции

1. **Определение боли**
2. **Варианты боли**
3. **Понятие об анти-ноцицептивной системе**
4. **Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)**
5. **Оценка боли общая**
6. **Правила назначения препаратов и группы препаратов**
7. **Клинические примеры**



Оценка боли

Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) (4-12 лет)



0



2



4



6



8



10



Оценка боли

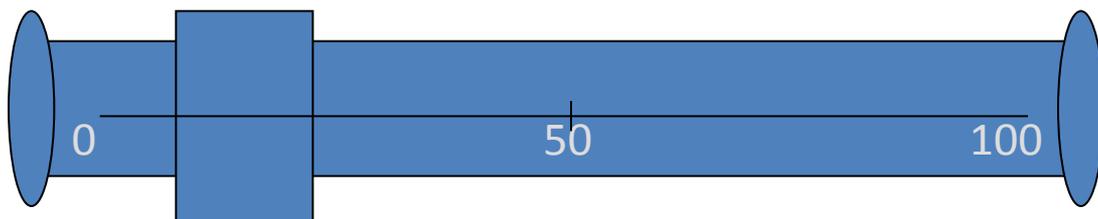
ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА





Оценка боли

ВИЗУАЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ ШКАЛА



20	
19	
18	EXTREMELY INTENSE
17	VERY INTENSE
16	INTENSE
15	STRONG
14	SLIGHTLY INTENSE
13	
12	BARELY STRONG
11	MODERATE
10	
9	
8	MILD
7	
6	VERY MILD
5	WEAK
4	VERY WEAK
3	
2	
1	FAINT
0	NO PAIN SENSATION



Оценка боли

ВЕРБАЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ ШКАЛА

нет боли	лёгкая	средняя	сильная	очень сильная
----------	--------	---------	---------	------------------



Оценка боли

ВЕРБАЛЬНО-ЦИФРОВАЯ ШКАЛА

нет боли	лёгкая	средняя	сильная	очень сильная
0	0-3	4-6	7-9	10



Оценка боли

**Время появления,
изменения во
времени,
качественные
характеристики боли**



Оценка боли

Вербально-рейтинговая шкала, определяющая длительность приступов боли.	
Длительность приступов боли	Баллы
Боль отсутствует	0
Боль мимолетна	1
Боль непродолжительна	2
Боль длится минуты	3
Боль длится часами	4
Боль длится сутками	5
Боль постоянная	6

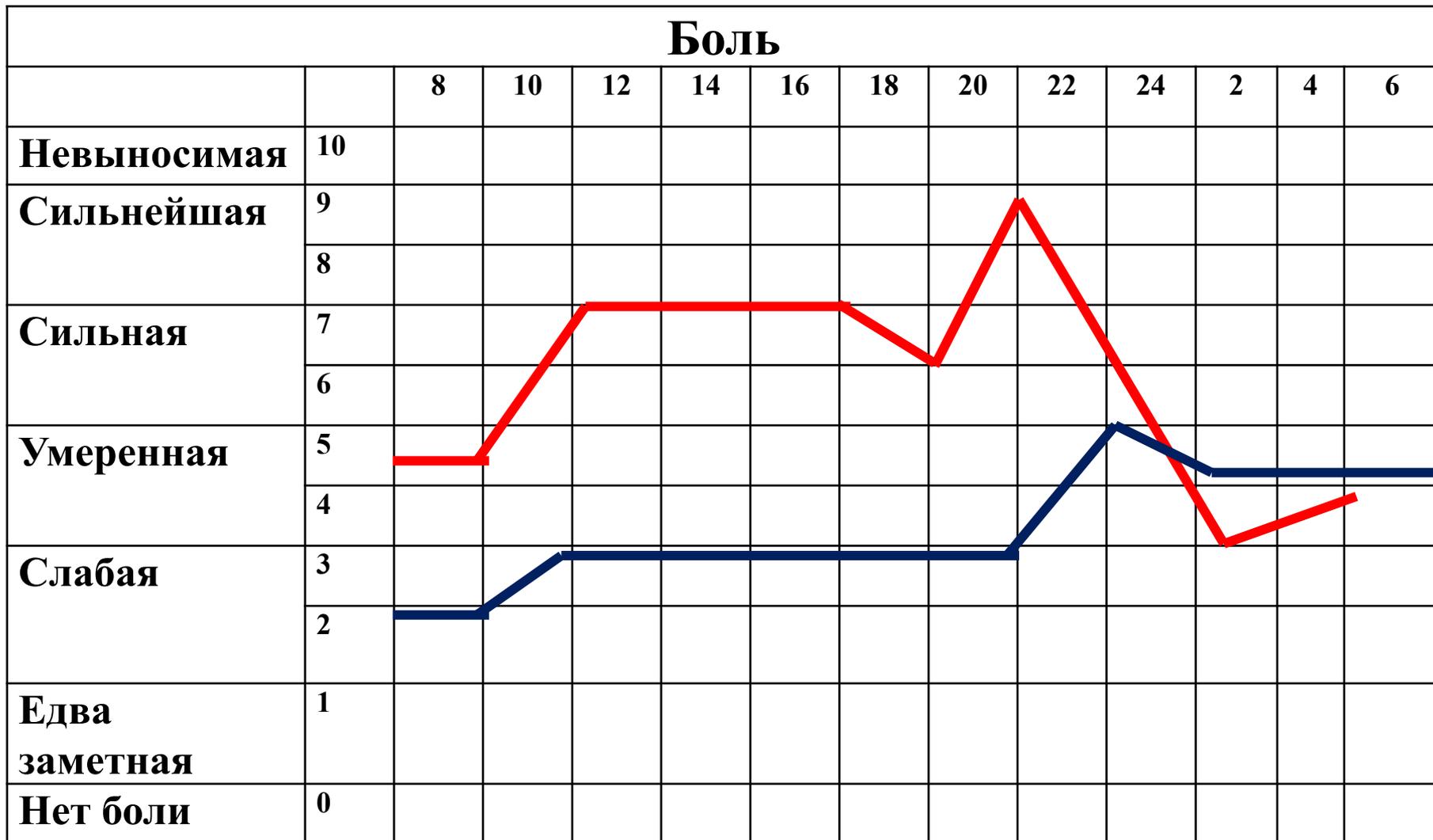


Оценка боли

Вербально-рейтинговая шкала, определяющая частоту боли	
Частота появления боли	Баллы
Боль отсутствует	0
Один раз в несколько дней или реже	1
Почти ежедневно	2
Ежедневно	3
Почти ежечасно	4
Боль почти постоянна	5
Постоянна	6



Оценка боли





Оценка боли по длительности эффекта анальгетиков

Препарат	1 ступень Срок эффекта N	2 ступень $\frac{1}{2} N$ и <	3 ступень Нет эффекта
Морфин 1% 2.0 мл подкожно эффект 4-5 часов		X Действует 2 часа	
Ксефокам 8 мг в\мышечно Эффект 6-8 часов			X Нет эффекта



План лекции

1. **Определение боли**
2. **Варианты боли**
3. **Понятие об анти-ноцицептивной системе**
4. **Оценка боли общая**
5. **Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)**
6. **Правила назначения препаратов и группы препаратов**
7. **Клинические примеры**

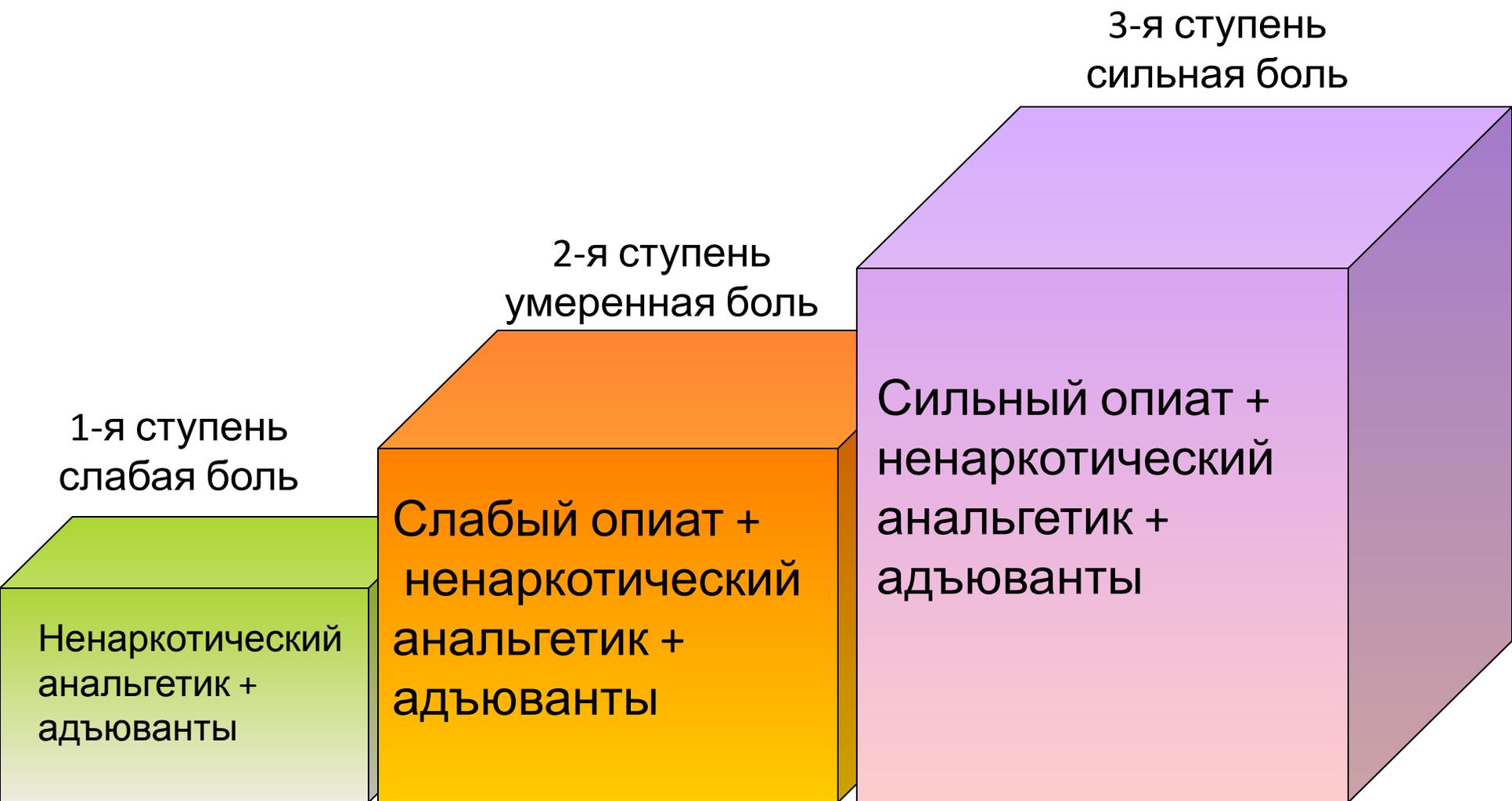


ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ терапии боли

- «через рот», неинвазивная форма ЛС
- «по часам»
- «по восходящей»
- «индивидуально»
- «с вниманием к деталям»



ТРЕХСТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ОБЕЗБОЛИВАНИЯ





Дифференциальная диагностика болевого синдрома

**Ноцицептивный
компонент**

**Нейропатический
компонент**

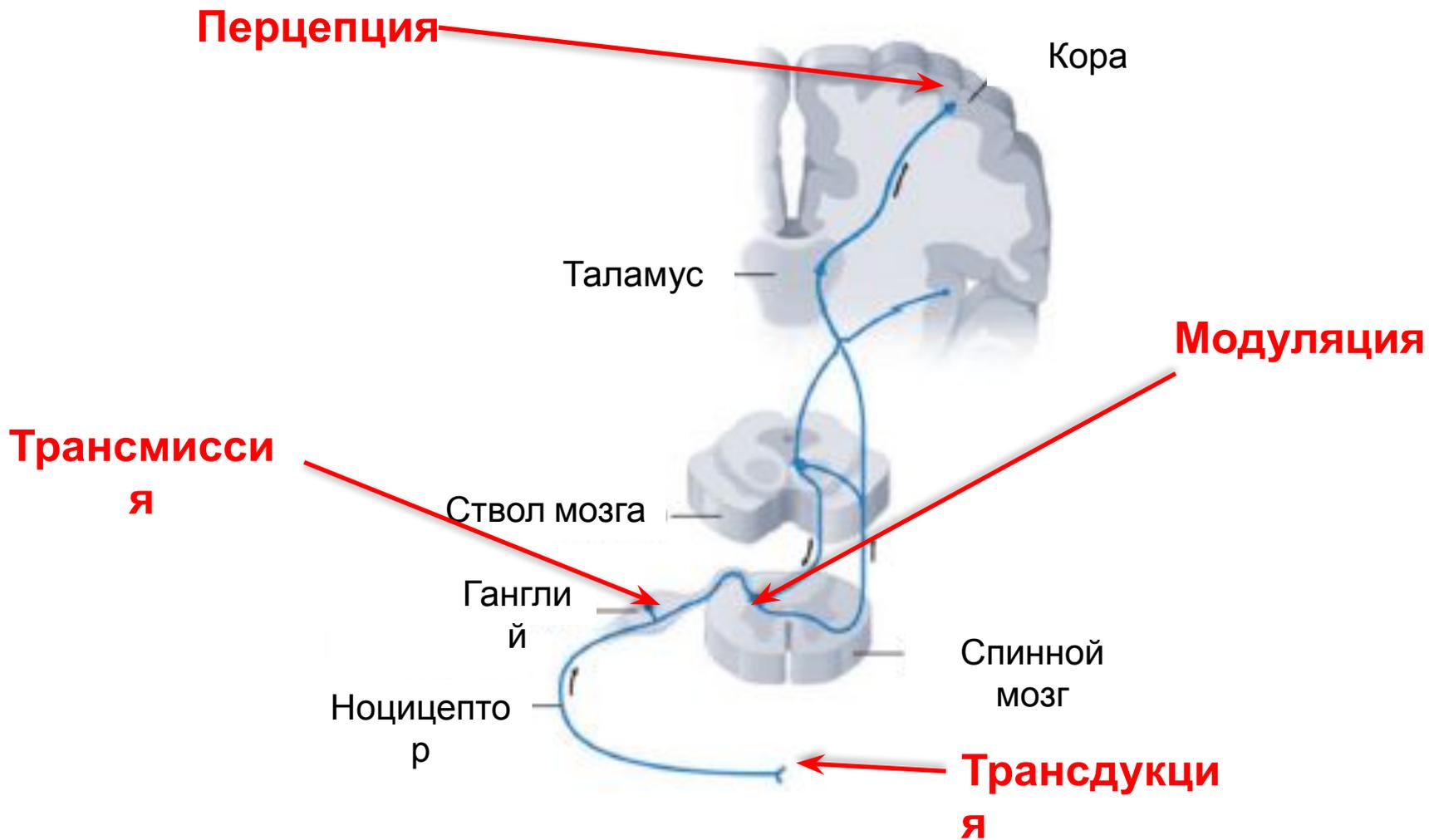
НПВС

- Антиковульсанты
- Антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина)
- Опиоидные анальгетики
- Местные анестетики (Версатис)
- Антагонисты NMDA-рецепторов
- Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил)



Анальгетическая терапия

Выбор





Анальгетическая терапия

Выбор

Опиаты, нейролептики 2-3 поколений (арипипразол), бензодиазепины (сибазон), производные барбитуровой кислоты (тиопентал натрия), кетамин, ГОМК, ингаляционные анестетики

Локальные и местные анестетики



Профилактика дисингибирования: опиаты, кетамин, НПВС не кислые, антидепрессанты, антиконвульсанты, некоторые миорелаксанты

Опиаты, стимуляторы центральных α_2 -адренорецепторов, НПВС (фенаматы), магний

Локальные и местные анестетики, НПВС



НПВС в настоящее время рассматриваются как значимые средства снижения **сенситизации периферических ноцицепторов. Они ингибируют синтез простагландинов, которые сенсibiliзируют ноцицепторы к медиаторам (гистамин и брадикинин).**

 ЦНС	Периферические ткани	Сосудистая система
ЦОГ	ЦОГ	ЦОГ
Брадикинин	Брадикинин	Брадикинин
Простагландин	Простагландин	Простагландин
Простациклин	Простациклин	Простациклин
Лейкотриены	Лейкотриены	Лейкотриены
Металлопротеазы	Металлопротеазы	Металлопротеазы
Оксид азота NO	Оксид азота NO	Оксид азота NO
Эндоканнабиоидная система	Эндоканнабиоидная система	Эндоканнабиоидная система
ИЛ 6	ИЛ 6	ИЛ 6
Моноаминергический путь	Прочие механизмы не связанные с циклооксигеназным механизмом	
Холинергический путь		

Противовоспалительная активность

**диклофенак натрия > индометацин > бутадион >целекоксиб=
ибупрофен > напроксен = мелоксикам = нимесулид >
ацетилсалициловая кислота.**

Анальгетическая активность

**кеторолак > диклофенак натрия > анальгин
>целекоксиб=индометацин > парацетамол > пироксикам >
напроксен > ибупрофен > бутадион = мелоксикам**



Классификация НПВС по избирательности накопления в тканях

Кислые

Накопление кислых НПВС происходит в основном в **воспаленной ткани**, в слизистой ЖКТ, корковом слое почек, в крови и костном мозге в силу их кислой природы

Не кислые

Не кислые, нейтральные (парацетамол) и слабо щелочные (феназон и его производные) не накапливаются в воспаленной ткани, но **достигают высокой концентрации в ЦНС.**



Как выбрать НПВС при болевом синдроме ?

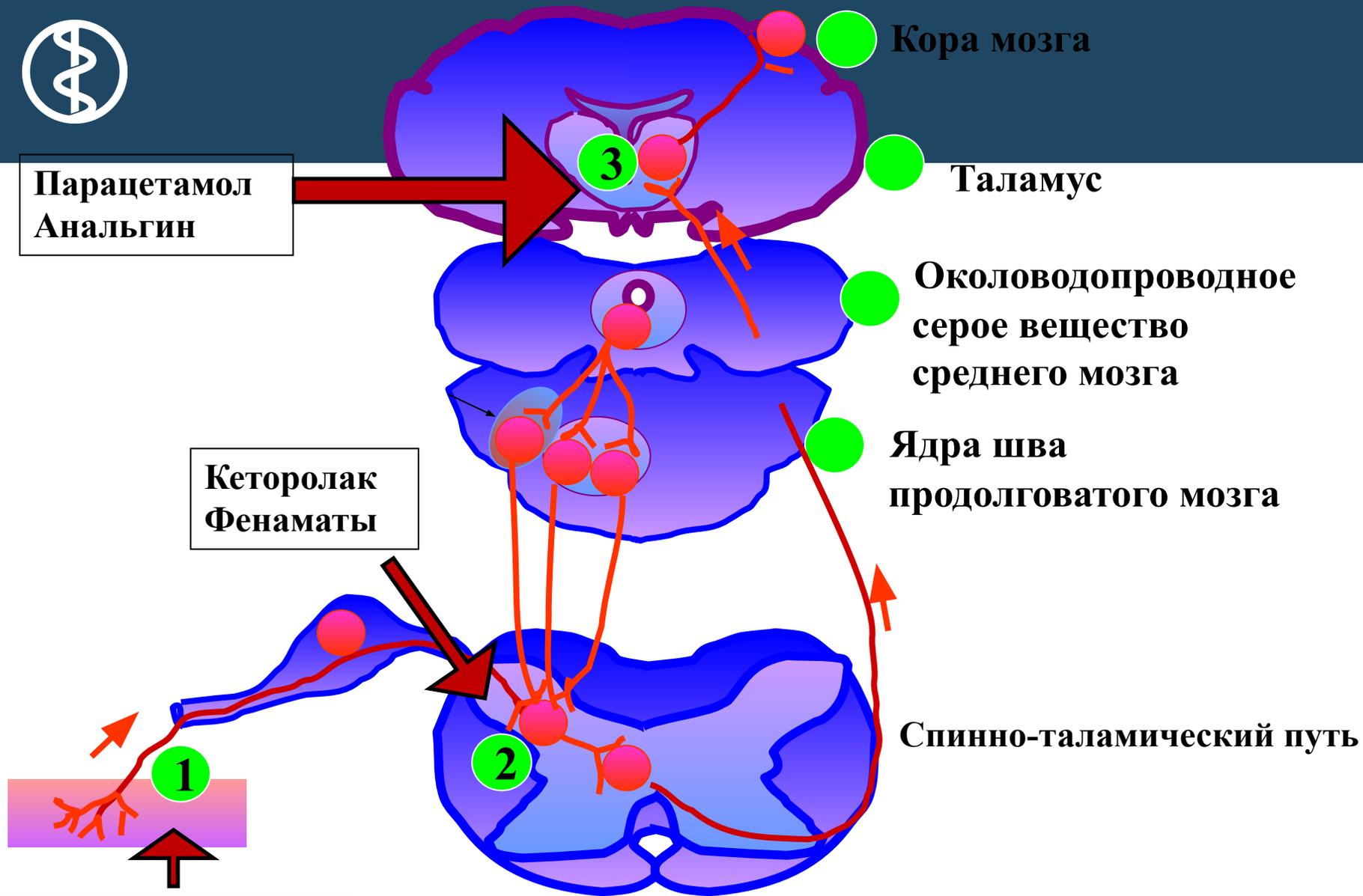
Представим себе идеальную схему для выбора, для чего вообразим, что существуют только НПВС и проигнорируем их побочные эффекты



Парацетамол
Анальгин

Кеторолак
Фенаматы

«Кислые» НПВС





Особенности применения **Пенталгинов** в паллиативной медицине



Пенталгин Плюс

1 таб.

парацетамол	300 мг
пропифеназон	250 мг
кофеин	50 мг
фенобарбитал	10 мг
кодеина фосфат	8 мг

Пенталгин ICN

1 таб.

парацетамол	300 мг
метамизол натрия	300 мг
кофеин	50 мг
фенобарбитал	10 мг
кодеина фосфат	8 мг

Пенталгин Н

1 таб.

метамизол натрий	300 мг
напроксен	100 мг
кофеин	50 мг
фенобарбитал	10 мг
кодеин фосфат	8 мг

Пенталгин

1 таб.

парацетамол	325 мг
напроксен	100 мг
кофеин	50 мг
дротаверина гидрохлорид	40 мг
фенирамина малеат	10 мг



Пенталгин Плюс

1 таб.
парацетамол 500 мг
прометазин 10 мг
метамизол 500 мг
кальция фосфат 8 мг

**Слабая ноцицептивная боль
до 3-4 баллов по ВЦШ**

Пенталгин ICN

1 таб.
парацетамол 500 мг
метамизол 500 мг
прометазин 10 мг
кальция фосфат 8 мг

**Нейропатическая боль,
аллодиния, гипералгезия**

Пенталгин Н

1 таб.
метамизол 500 мг
напроксен 250 мг
кеторолак 10 мг
кальция фосфат 8 мг

**Средняя ноцицептивная боль
до 4-5 баллов по ВЦШ**

Пенталгин

1 таб.
парацетамол 500 мг
напроксен 250 мг
кеторолак 10 мг
хлорид калия 40 мг
лактат кальция 10 мг

**Средняя ноцицептивная боль
до 4-5 баллов по ВЦШ с
мышечным спазмом и/или
жгучей болью**



АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ

Значение антиконвульсантов при болевом синдроме в том, что они имитируют ингибиторные влияния как и трициклические антидепрессанты, опиаты (оксикодон, морфин, фентанил).

При болевом синдроме стали применяться с 1960 года.

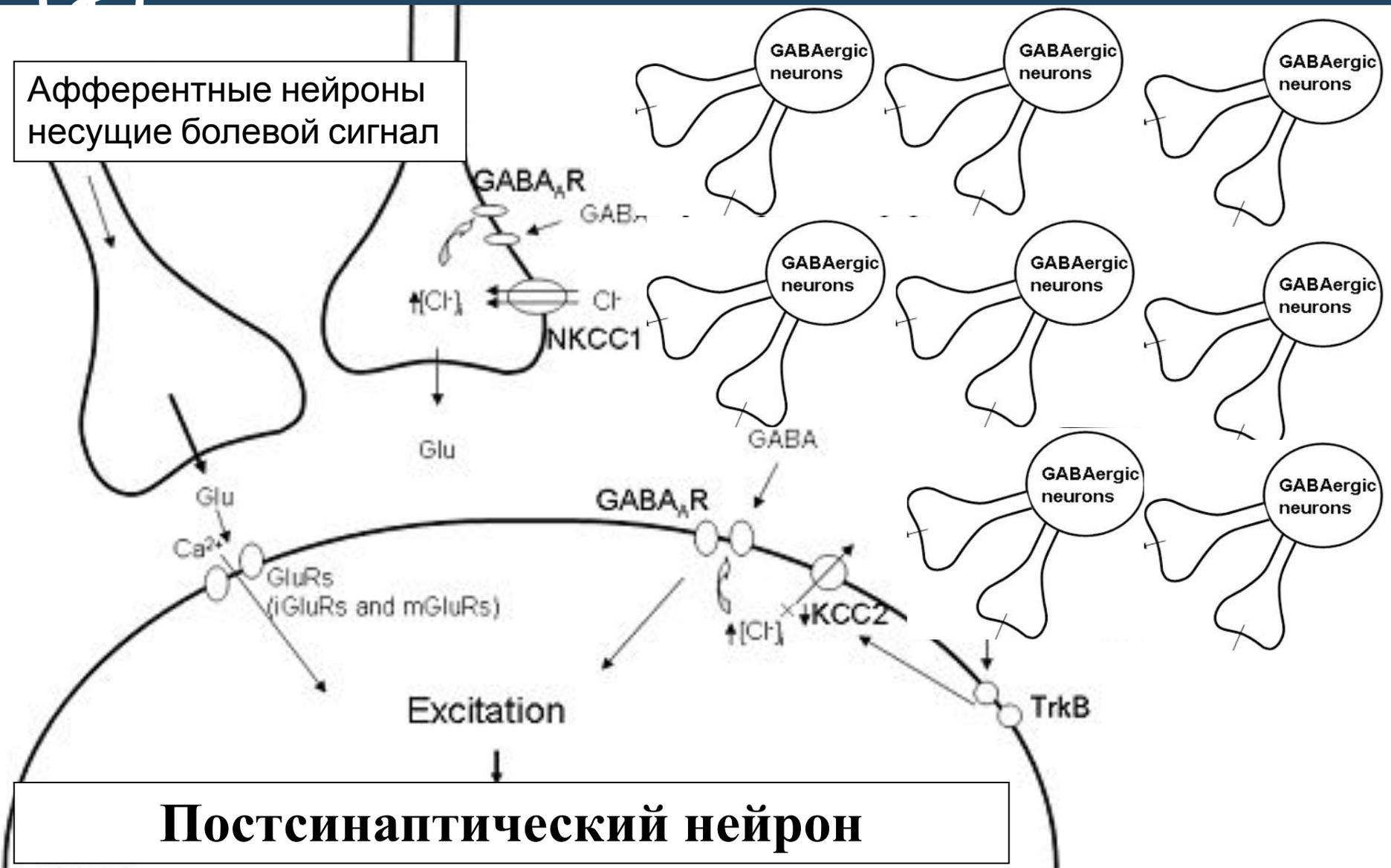
Тогда карбамазепин и при его неэффективности фенитоин были допущены для терапии тригеминальной боли в Великобритании



Когда мы начинаем их назначать ?

Схема ГАВА трансмиссии в норме

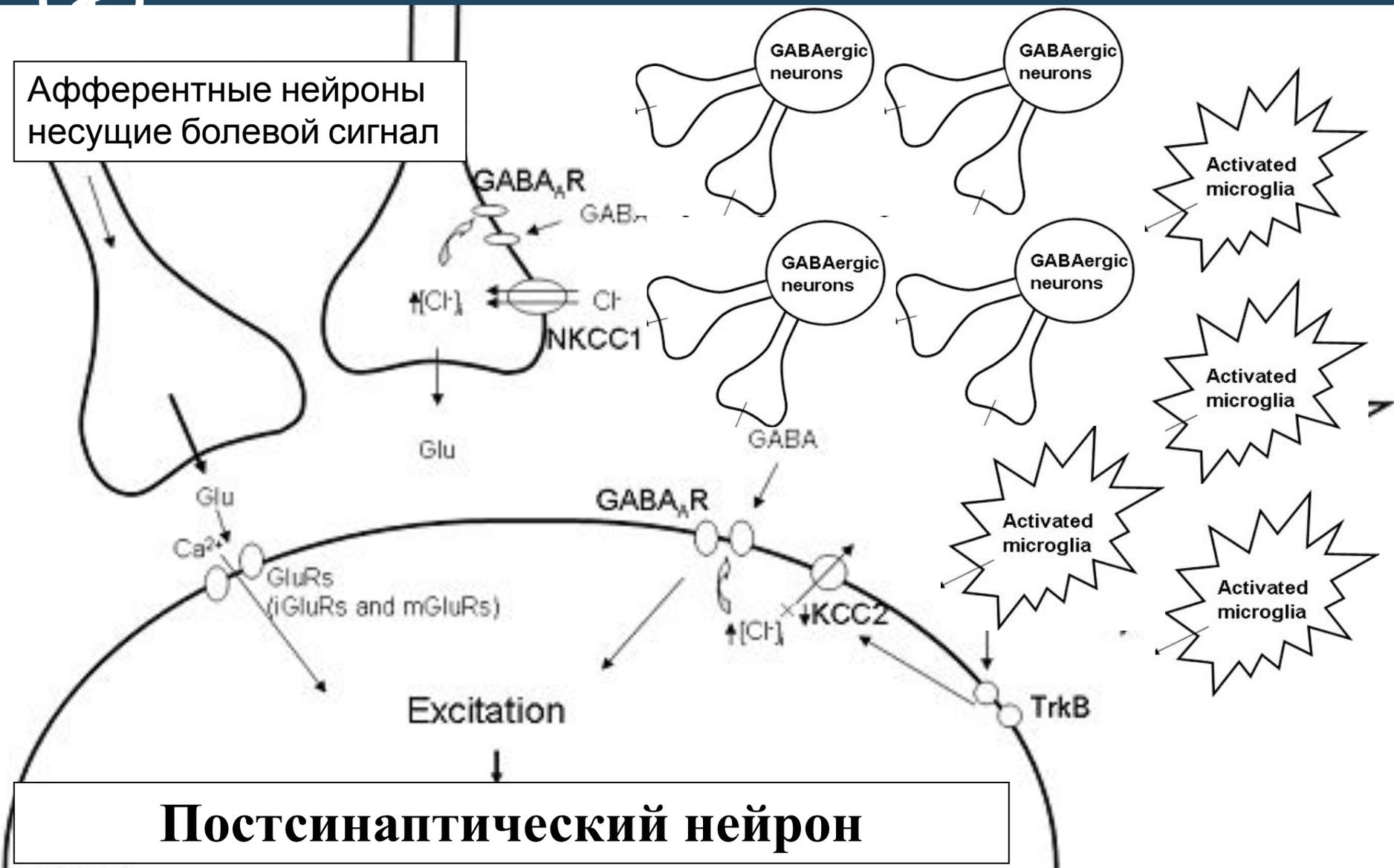
Афферентные нейроны
несущие болевой сигнал



Постсинаптический нейрон

Схема ГАВА трансмиссии при повреждении

Афферентные нейроны
несущие болевой сигнал



Постсинаптический нейрон



При повреждении центральной нервной системы приходят три волны разрушения ингибиторных нейронов

1. Собственно разрушение (метастаз, операция, кровоизлияние)
2. Вторичное острое воспаление с настолько высокой концентрацией воспалительных молекул, что разрушаются интер-нейроны
3. Последняя волна - возникновение хронического воспаления в нервной ткани, которое добивает выжившие интернейроны



**В результате снижается концентрация ГАВА
и наступает время подбирать
антиконвульсанты**



ГАВА агонисты и габапентиноиды

- **Действуют как аналоги ГАВА, часть антиноцицептивной системы, нейроны содержащие ГАВА очень многочисленные в задних рогах спинного мозга**
- **Повышают болевой порог**



Прегабалин (Лирика)

- **Группа: противосудорожные препараты**
- **Родоначальник ряда: Лирика (Пфайзер)**
- **Входит в список ЖВЛС**

- **Лечение нейропатической боли у взрослых**
- **Лечение фибромиалгии у взрослых**
- **Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых**
- **Эпилепсия**



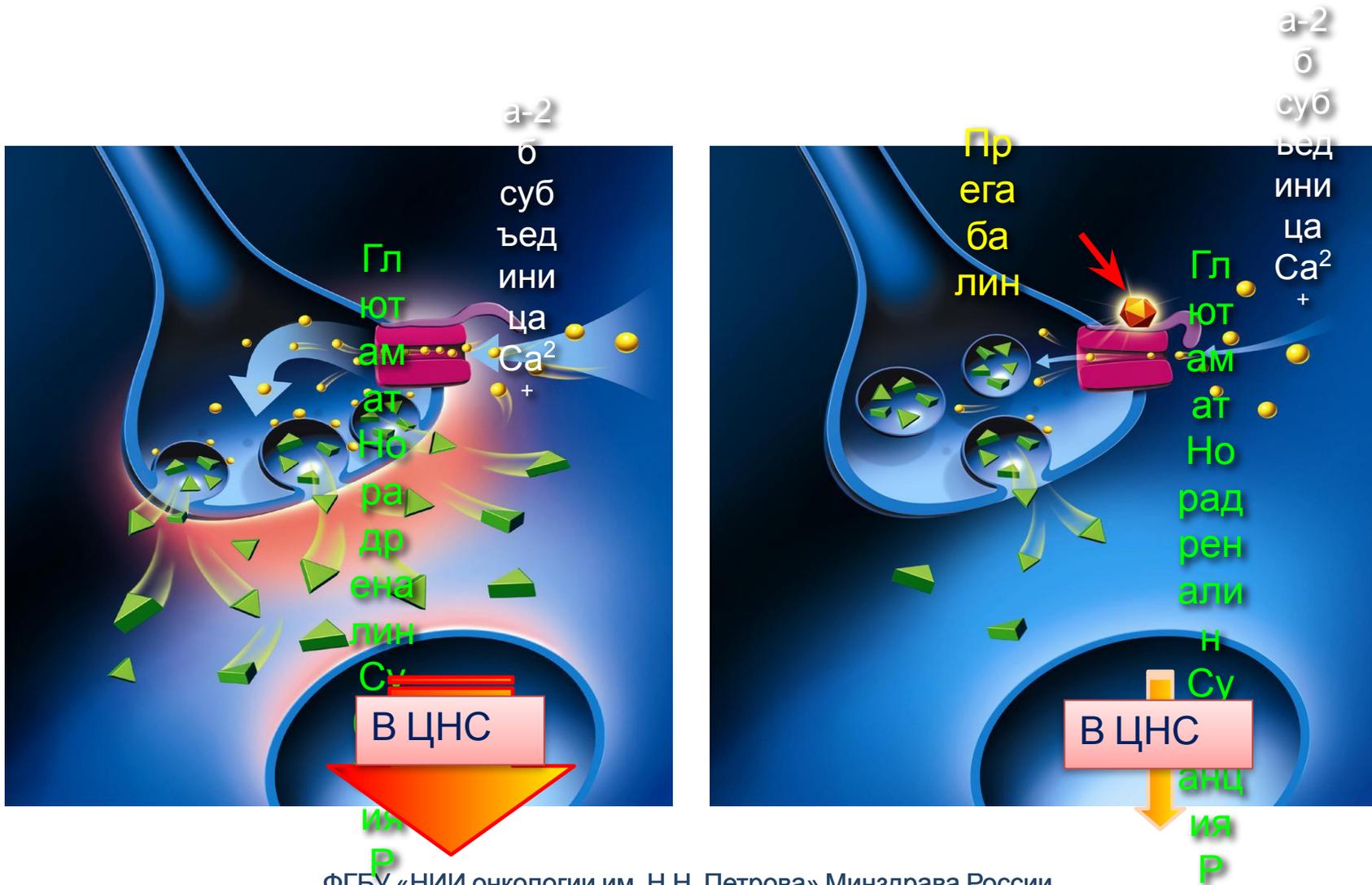
Прегабалин (Лирика)

Прегабалин ослабляет механическую аллодинию и центральную сенситизацию снижая ответ нейронов широкого динамического диапазона в заднем роге спинного мозга



Механизм действия Лирики : связывание с α -2 β в

3-10 раз сильнее, чем у ЛП предыдущих ПОКОЛЕНИЙ



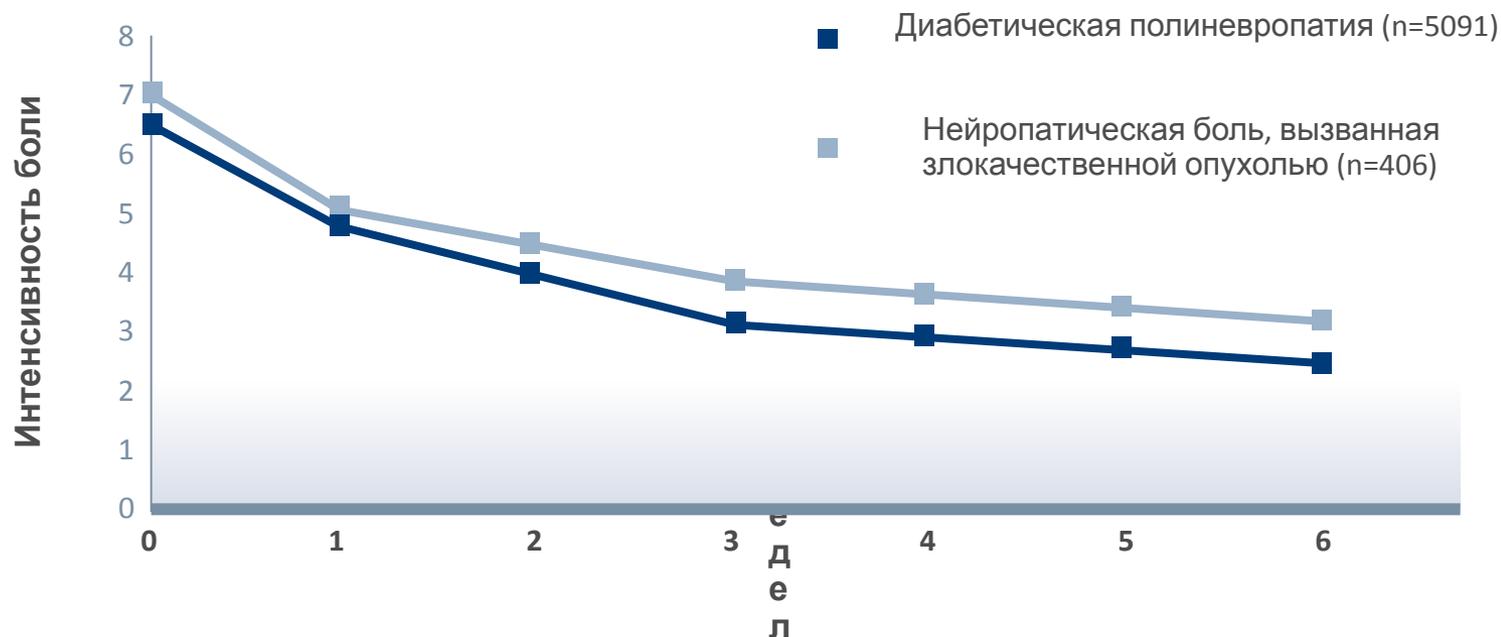


Прегабалин vs Габапентин

Показатель	Прегабалин (Лирика)	Габапентин (Нейронтин, Тебантин)
Фармакокинетика	Линейная	Нелинейная
Абсорбция	С max 1 час. Биодоступность > 90%	С max 3 часа. Биодоступность снижается при увеличении дозы (900 мг –60%; 3600 мг –33%)
Частота приема в сутки	2 раза	3 раза
Механизм действия	Сродство к $\alpha 2$ - δ субъединице в 6 раз сильнее, чем у Габапентина	Сродство к $\alpha 2$ - δ субъединице в 6 раз слабее, чем у Прегабалина



Лирика в терапии нейропатической боли при злокачественных новообразованиях



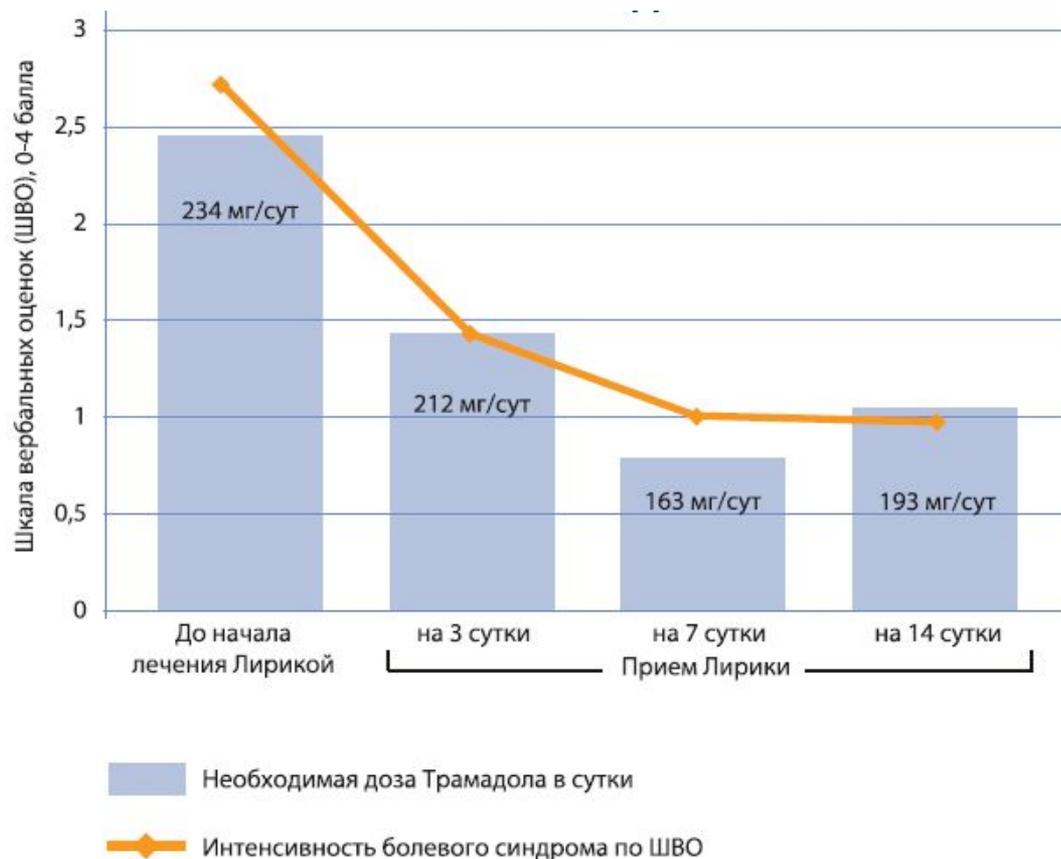
- ✓ Прегабалин достоверно уменьшает интенсивность нейропатической боли при злокачественных новообразованиях в той же степени как и при диабетической полиневропатии¹
- ✓ ESMO* рекомендует применение прегабалина для лечения пациентов с нейропатической болью при злокачественных новообразованиях²

* ESMO. Европейское общество медицинской [терапевтической] онкологии
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Эффективность Лирики при различных типах нейропатической боли в онкологии

Распределение оценок интенсивности снижения ХБС на этапах исследования¹



- Лирика эффективно купирует нейропатическую боль у онкологических пациентов
- Лирика позволяет снизить дозу других анальгетиков



Отсутствие фармакокинетического взаимодействия прегабалина с большинством препаратов

Карбамазепин

Габапентин

Ламотриджин

Фенитоин

Вальпроевая кислота

Фенобарбитал*

Тиагабин*

Топирамат*

Инсулин

Пероральные гипогликемические средства

Диуретики

Оральные контрацептивы

Оксикодон

Алкоголь

Лоразепам

- **Множественный прием прегабалина вместе с оксикодоном, лоразепамом или алкоголем не оказывал клинически значимого эффекта на дыхание**
- **Прегабалин может потенцировать эффекты алкоголя и лоразепама.**





Прегабалин

**Аналог
GABA**

Достоинства

- Ослабляет механическую аллодинию
- Уменьшает центральную сенситизацию
- Не вмешивается в метаболизм популярных препаратов
- Большой разброс стартовых доз

Недостатки

- головокружение
- сонливость
- атаксия
- путанность сознания
- астения
- нарушение внимания
- нечеткость зрения
- нарушение координации
- периферические отеки



Антидепрессанты

Анальгетические эффекты антидепрессантов не зависят от наличия депрессии, **анальгезию обеспечивают меньшие дозы, чем те которые применяются для лечения депрессии**



**Хроническое применение антидепрессантов
увеличивает плотность GABA рецепторов,**

НО

**селективные ингибиторы обратного захвата
серотонина снижают плотность GABA
рецепторов**



Механизм анальгетического действия антидепрессантов

- Ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина
- Взаимодействие с опиатными рецепторами
- Взаимодействие с NMDA
- С гистаминовыми рецепторами
- С холинергическими рецепторами

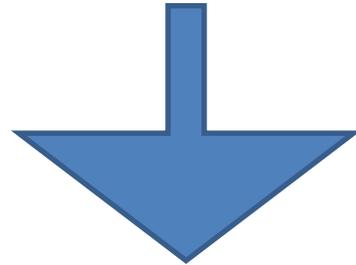
Норадренергическая активность обуславливает лучший анальгетический эффект чем только серотонинергическая активность.



1. Серотонин\НА < 1	Amitriptyline, imipramine, bupropion, doxepin, nortriptyline, desipramine, maprotiline – более эффективны в обезболивании за счет сбалансированной НА активности.
2. Серотонин\НА > 1	Venlafaxine, nefazodone, trazodone, clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, and citalopram – более слабый анальгетический эффект из-за меньшего участия НА активности.



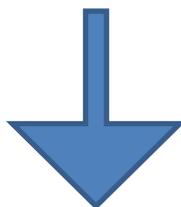
Но все же как выбрать антидепрессанты ?



**По признакам дефицита
серотонина или норадреналина**



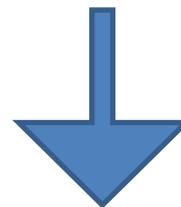
Признаки дефицита серотонина и норадреналина



Дефицит серотонина

**характерна плюсовая
симптоматика**

**тревога,
паника,
беспокойство,
возбуждение,
ажитация**



Дефицит норадреналина

протекает в минусовом поле

**апатия,
заторможенность,
адинамия,
безынициативность,
вялость,
бездеятельность**



АМИТРИПТИЛИН

а

ингибитор
и
активатор
обратного
захвата
серотонина
и
норадреналина

Достоинства

- Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
- Активатор нисходящих ингибирующих влияний
- Не сочетается с слабым опиоидным агонистом
- М-холинолитик
- Дозы от 5 мг в сутки до 25 мг в день в отдельных дозах

Недостатки

- Сухость, горечь во рту
- Нарушения артикуляции
- Потеря работоспособности из-за невозможности собраться с мыслями, сосредоточиться
- Приступы страха
- Аритмии







Единственная топическая форма, воздействующая на ЦНС



Медицинский пластырь Версатис

- Блокирует проведение нервного сигнала в ЦНС
- Купирует боль нейропатической природы



Пластырь с НПВП

- Действует в месте аппликации
- Купирует боль воспалительной природы

ВЕРСАТИС БЛОКИРУЕТ ПРОВЕДЕНИЕ БОЛЕВОГО СИГНАЛА,

«УСПОКАИВАЯ» НЕРВНУЮ СИСТЕМУ*

* GeHa PY et al. Brain activity for spontaneous pain of post-herpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. Pain 2007; 128; 88-100
ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России





Тройной механизм действия Версатиса



Механический эффект

Защита гиперчувствительного участка кожи

- Незамедлительное охлаждение гидрогелем

Фармакологический эффект

- Анальгезия лидокаином 24 часа в сутки

УНИКАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ОБЕСПЕЧИВАЕТ БЫСТРУЮ И ДЛИТЕЛЬНУЮ АНАЛЬГЕЗИЮ ПРИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ*

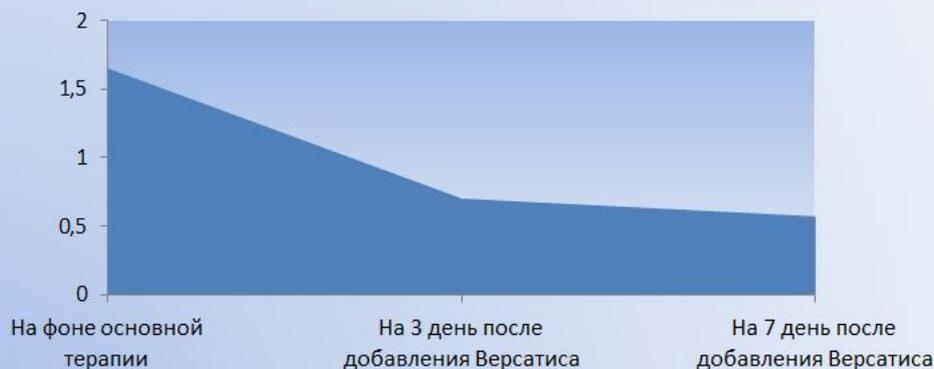


Нейропатическая боль в онкологии

40% онкологических больных страдают нейропатической болью вследствие:

- повреждения периферических нервов и ЦНС опухолью
- осложнения хирургического лечения
- осложнения лучевой/химиотерапии

Эффективность обезболивания пациентов с ЗНО* по ШВО (шкале вербальных оценок) через 7 дней терапии Версатисом



Добавление Версатиса к основной терапии позволяет:

Снизить суточную дозу НПВП в 1,5 раза

Снизить суточную дозу трамадола в 2,1 раза

Уменьшить количество ПЭ

Нормализовать ночной сон пациентов

ВЕРСАТИС ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ ДОЗИРОВКИ СИСТЕМНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ И УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

* ЗНО – Злокачественные новообразования; IASP, Pain: Clinical Updates Vol. XX, Issue 2 March 2012, Identification and Treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer ; Абузарова Г.П., Прохоров Б.М., Соколенов А.С. Пластины с лидокаином (Версатис) в терапии боли у онкологических больных; РМЖ 10/2006, том 14, №25



Уникальные свойства Версатиса

Эффективность

- Доказанная эффективность при лечении локализованной НБ

Длительное действие

- Стойкий обезболивающий эффект (24 часа) от 1 аппликации

Непревзойденный профиль безопасности

- Местное воздействие лидокаина при аппликации пластыря Версатис:
 - нет системных побочных реакций
 - безопасен для пожилых
 - идеален для комбинированной терапии
 - возможно применение у беременных

Удобство применения

- Однократная аппликация в сутки
- Не требует титрации дозы
- Имеет приятный охлаждающий эффект





□ ТТС предназначена для местного применения, ее следует наклеить на кожу, чтобы покрыть болевую поверхность над местом поражения.



□ ТТС может находиться на коже в течение 12 ч.

□ Затем ТТС снимают и делают 12-часовой перерыв.

□ Одновременно можно наклеивать до трех ТТС.



Миорелаксанты



Спастичность

повышение мышечного тонуса и жесткости мышц, что приводит к нежелательным и неконтролируемым движениям

Спазм, судорога, корча

непроизвольное сокращение мышцы или группы мышц, обычно сопровождаемое резкой и ноющей болью



Миорелаксанты



Антиспастические

Действуют на уровне
спинного мозга и
прямо на скелетные
мышцы



Антиспазмодические

Изменяют проведение
импульса в ЦНС



Бензодиазепиновые



Не бензодиазепиновые



НЕТУ в РОССИИ

Антиспазмотические агенты	Смешанные	Антиспастические агенты
Карисопродол Циклобензаприн Метаксалон Метокарбамол Орфенадрин Хлорзоксазон	Диазепам Тиназидин Толперизон	Дантролен Баклофен



Миорелаксанты Что нас останавливает ?

Патологический
перелом
Костный дефект

Мышечная
слабость



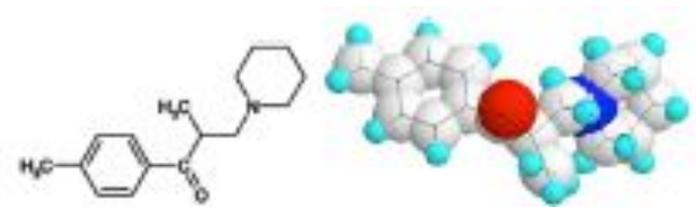
Баклофен

- **Центрально действующий миорелаксант схожий по структуре с ГАВА**
- **Действует пре-синаптически на ГАВАа рецепторы, снижая нейротрансмиссию в спинном мозге**
- **5 мг 2-3 раза в день, далее осторожно титровать каждые 3 дня до 40-80 мг**
- **На 85% выделяется с мочой**
- **Быстро не отменять, могут возникнуть судороги, обостриться спастическое состояние**



Толперизон (мидокалм)

- Синтезирован в 1956 году в компании Гедеон Рихтер
- Центральный антагонист никотиновых рецепторов
- Ингибитор мультинейронных синапсов, натриевых и кальциевых каналов
- Применялся для контроля мышечной гипертонии





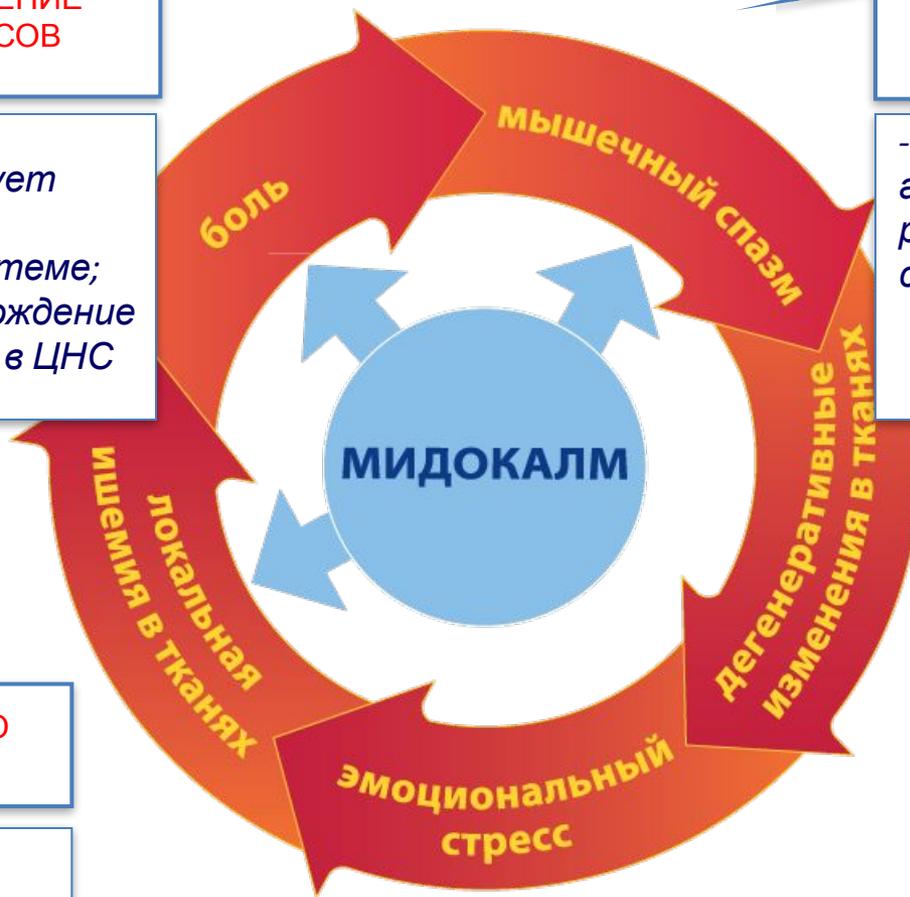
Мидокалм действует на БОЛЬШИНСТВО мишеней «порочного круга боли»

— СНИЖАЕТ ПОСТУПЛЕНИЕ БОЛЕВЫХ ИМПУЛЬСОВ В ЦНС

- Селективно блокирует Na-каналы 1.8 типа в ноцицептивной системе;
- Уменьшает высвобождение болевых медиаторов в ЦНС

НОРМАЛИЗУЕТ ТОНУС СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

- Подавляет избыточную активность ретикулярной формации ствола мозга



— УСТРАНЯЕТ ИШЕМИЮ В ТКАНЯХ

- Улучшает микроциркуляцию в мышцах





Тизанидин (Сирдалуд)

- **Центрально действующий альфа-2 адрено-агонист**
- **Доза 4 мг 3 раза в день (дозы менее 8 мг малоэффективны)**
- **Вызывает сухость рта, сомнолентность, астению**
- **Внезапная отмена вызывает гиперadrenergический синдром – тахикардия, гипертензия, тремор, тревога, делирий**



Характеристика анальгетического потенциала опиоидов

Аналгезия	Препарат	Потенциал
Очень сильная	Суфентанил	1000
	*Фентанил	100-300
	Бупренорфин	30-50
Сильная	*Буторфанол	8-11
	Гидроморфон	4-7,5
	*М о р ф и н	<u>1,0</u>
	Оксикодон	0,5- 1,0
	*Налбуфин	0,5 – 0,8
Слабая	Кодеин	0,2
	Меперидин	0,1
	*Тримеперидин	0,3
Очень слабая	*Трамадол	0,05- 0,1 (0,2)



ТРАМАДОЛ

достоинства:

- слабо выраженные побочные эффекты опиоидов : тошнота, запоры, нет угнетения дыхания
- минимальный наркотенный потенциал
- не приводит к развитию лекарственной зависимости
- высокоэффективен в терапии боли слабой и умеренной силы

недостатки:

- Эффективен только при умеренной боли
- Максимально разрешенная доза 400 мг/сут.
- Анальгетический потенциал 0,05-0,1



ТРАМАДОЛ

достоинства:

активирующее действие

минимальный
наркогенный потенциал

не приводит к развитию
физической и психической
зависимости

двойной механизм действия,
обусловленный синергизмом
активации антиноцицептивной и
подавления ноцицептивной систем

подавление
обратного
захвата
и ингибирование
реабсорбции

недостатки:

повышения тревожности,
тахикардия, повышение АД,
тремор

изменение настроения (часто
улучшение, реже – дисфория)

изменение активности (часто
подавление, редко – повышение)

эпилептиформные судороги
(особенно у пациентов
получающих СИОЗСиН и ТЦА)

ажитация, возбужденность,
нервозность, бессонница,
гиперкинезы

неэффективность налоксона



ТРАМАДОЛ + ПАРАЦЕТАМОЛ ЗАЛДИАР

достоинства:

Агонист мю, каппа и сигма рецепторов

Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

Активатор эндогенной опиатной системы

Активатор эндоканнабиоидной системы

Активатор оксида азота и серотонина

Ингибитор ЦОГ 3

недостатки:

■ Гепатотоксичность

■ Гипертензия

СМЕШАННЫЙ
ПРЕПАРАТ



ТРАМАДОЛ + ПАРАЦЕТАМОЛ ЗАЛДИАР

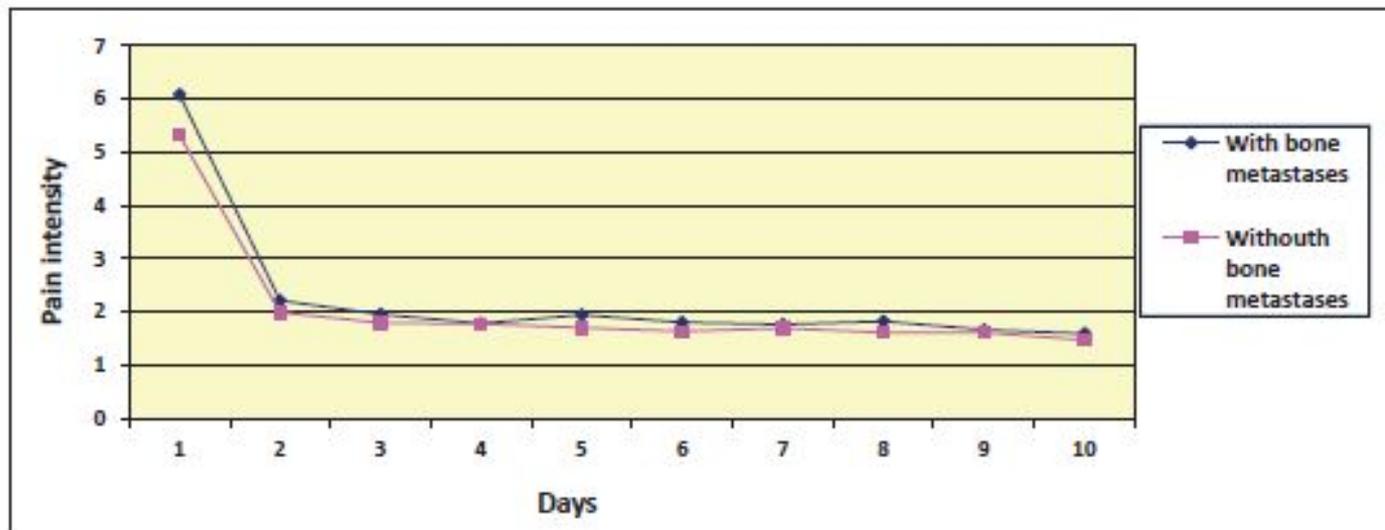


Figure 1. Mean pain intensity by days of treatment of patients with and without bone metastases

Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Tramadol and Paracetamol (Acetaminophen) as Pain Therapy Within Palliative Medicine

Samir Husic¹, Senad Izic¹, Srecko Matic², Aziz Sukalo³

¹Center for Palliative Care, Public Health Institution, University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina

²Center for Palliative Care, Public Health Institution, University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina

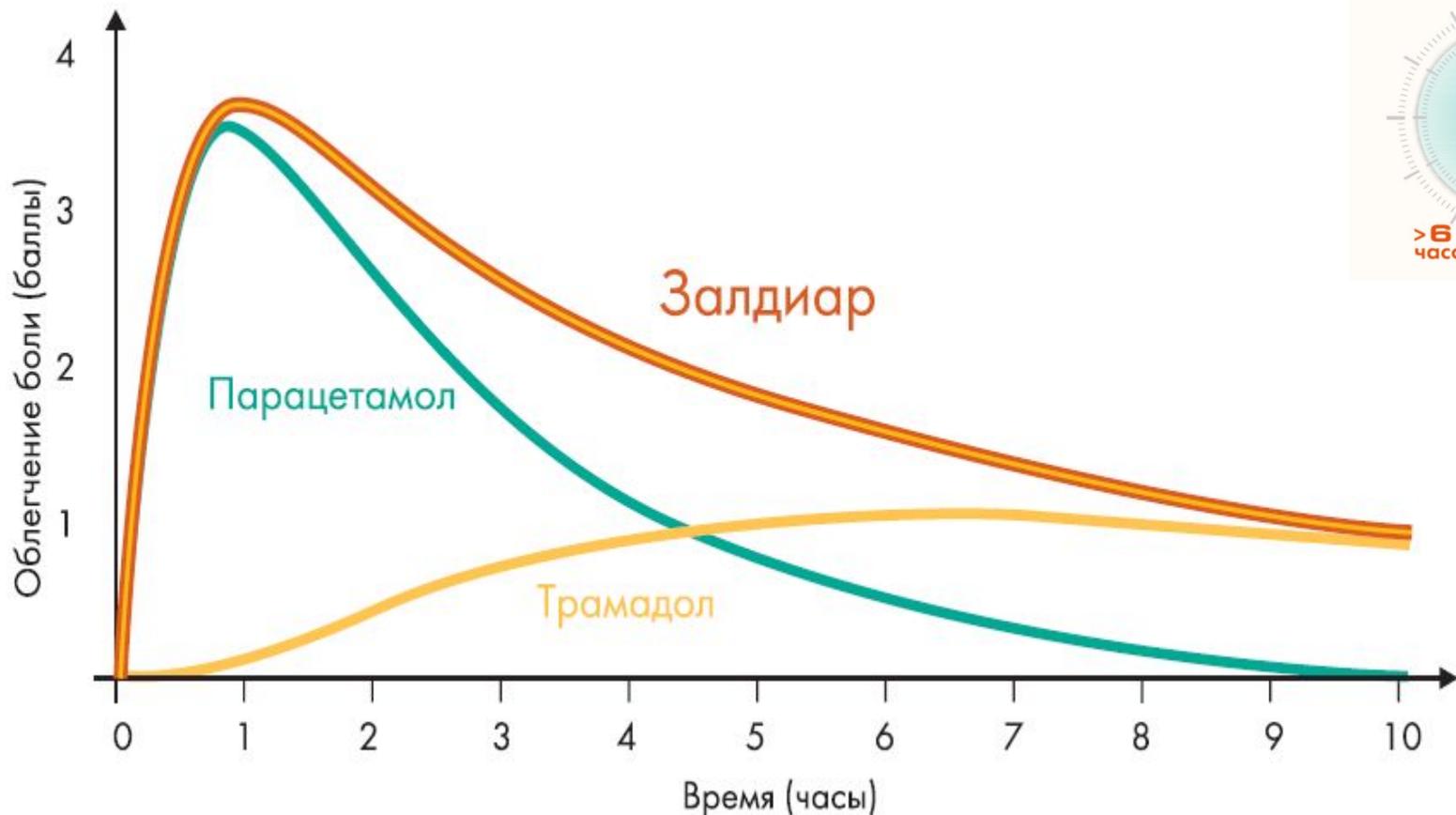
³Center for Palliative Care, Public Health Institution, University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Received: 20 December 2014; Accepted: 08 February 2015

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Комплементарная фармакокинетика Залдиара



Быстрое начало действия парацетамола в сочетании с длительным эффектом трамадола



Осипова Н.А., Любимцев Н.И. Трамадол/Парацетамол – Залдиар в широкой амбулаторной практике (Анализ опыта лечения 10411 пациентов в России), РМЖ 2006.-N 4.-С.320-324. Осипова Н.А. Комбинированные анальгетические препараты в лечении различных видов боли, РМЖ 2013, №5

ЗАЛДИАР.

Залдиар высокоэффективен у подавляющего числа пациентов с неонкологической болью

Исследование «Гарант», n = 10 411 пациентов, из них:

> с болью в спине - 3 644

> с посттравматической болью - 2 499

> с болью в суставах - 1 603



Через 6 часов боль исчезла или значительно уменьшилась у **88%** пациентов

Через 7 дней боль исчезла или значительно уменьшилась у **97%** пациентов

**Тройной механизм действия —
гарантия эффективной
анальгезии**





ЗАЛДИАР. ПРАВИЛА ВЫПИСКИ

*Залдиар №20 или №30
выписывается на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88*

- ✓ Назначение препарата Залдиар производится врачом единолично*;
- ✓ Рецептурный бланк формы № 148-1/у-88 действителен в течение 10 дней с момента его выписки врачом;
- ✓ Количество упаковок препарата, которые можно приобрести по одному рецепту, не ограничено;
- ✓ Состав комбинированного лекарственного препарата, дозировка и обозначение лекарственной формы выписываются на латинском языке по МНН.

Так, для Залдиара это: *Rp: Tramadolii hydrochloridi 0,0375
Paracetamoli 0,325
D.t.d. № _ in tabulettis obductis*

Согласно Приказу №1175н от 20.12.2012 г. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов...».
* За исключением случаев, предусмотренных п.25 Приказа №1175н от 20.12.2012 г.





ТРАМАДОЛ + ПАРАЦЕТАМОЛ ЗАЛДИАР





ТРАМАДОЛ + ПАРАЦЕТАМОЛ ЗАЛДИАР

□ Для взрослых и детей старше 14 лет начальная разовая доза составляет

1-2 таб. 4 раза в день

□ интервал между приемами разовых доз - не менее 6 ч.

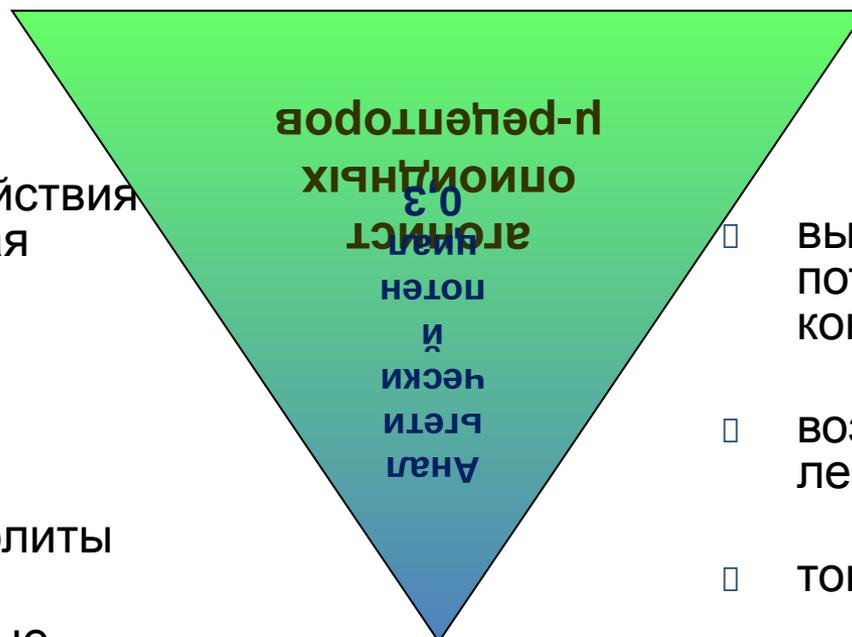
□ Максимальная суточная доза - 8 таб. (300 мг трамадола и 2.6 г парацетамола).



ПРОСИДОЛ

достоинства:

- Быстрое начало действия (10-15 мин) + высокая эффективность
- Периферическая вазодилатация
- Неактивные метаболиты
- Обратимые побочные эффекты (тошнота, рвота, сонливость)
- Возможность применения при умеренной и сильной боли и при прорывах боли

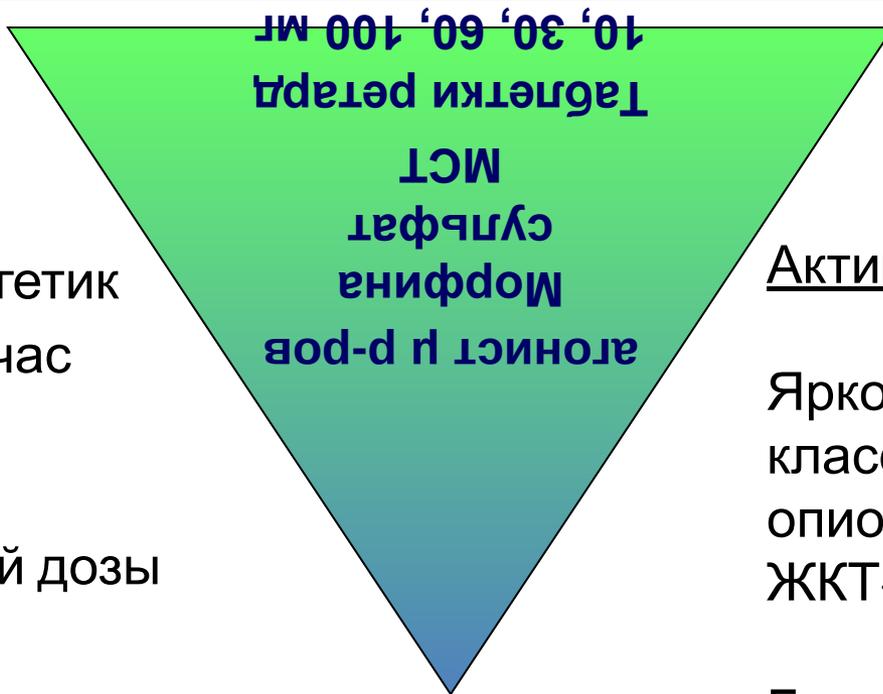


недостатки:

- высокий наркотенный потенциал (пиковые концентрации)
- возможно развитие лекарственной зависимости
- тошнота, рвота,
- запоры , нарушение мочеиспускания (при длительном приеме),
- гипотензия и ортостатич. коллапс (редко)



МОРФИН



достоинства:

Сильный анальгетик
Аналгезия 8-12 час

Нет «потолка»
анальгетической дозы

Управляемая
аналгезия, возможность
быстрого подбора
анальгетической дозы

недостатки:

Активные метаболиты !!!

Ярко выраженные
классические для
опиоидов ПЭ (особенно
ЖКТ-ассоциированные)

Гистаминоподобные
реакции (бронхоспазм,
крапивница и др.)



ТТС БУПРЕНОРФИНА - ТРАНСТЕК

достоинства:

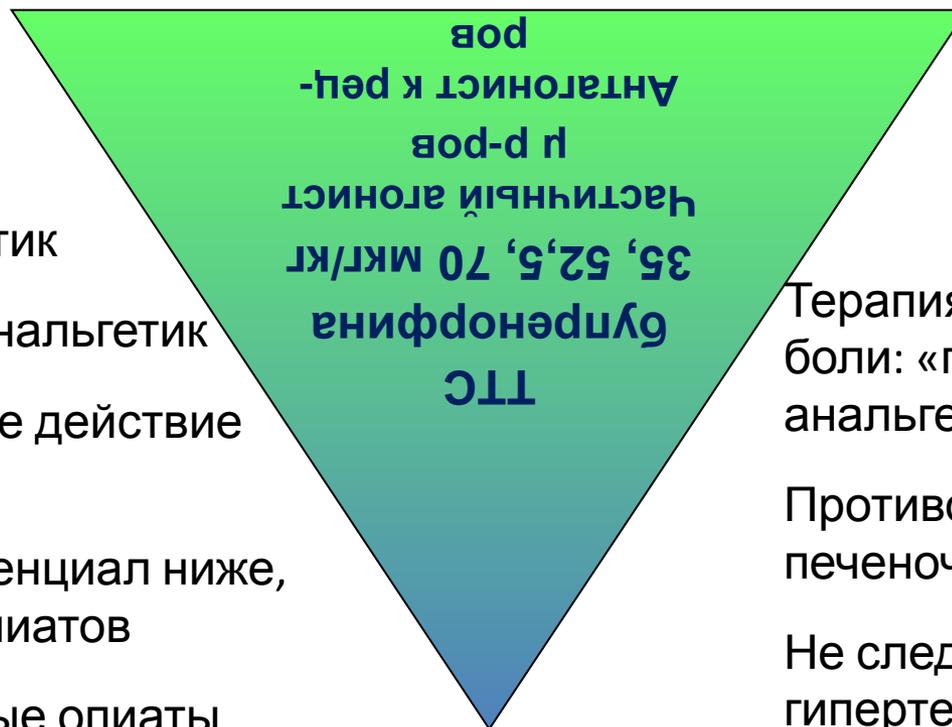
Сильный анальгетик

Универсальный анальгетик

Пролонгированное действие
ТТС – 72 часа

Наркогенный потенциал ниже,
чем у истинных опиатов

Реже, чем истинные опиаты
вызывает расстройства
функции ЖКТ (спазм
сфинктера Одди, запоры)



недостатки:

Терапия умеренно-сильной
боли: «потолковый эффект»
анальгезии - 3,2 мг/сут

Противопоказан при
печеночной недостаточности

Не следует применять при
гипертермии, гипергидрозе

Возможен контактный
дерматит

Длительный подбор
эффективной дозы



ТТС ФЕНТАНИЛА

100 МГ/Ч

75 МГ/Ч

50 МГ/Ч

25 МГ/Ч

ТТС фентанила
алгинатно-
рецепторно-
трансдермальный

достоинства:

Наиболее сильный анальгетик

Стабильный контроль боли (72 ч.)

Нет «потолка» анальгетической дозы

Наркогенный потенциал ниже, чем у истинных опиатов

Неактивные метаболиты !!!

Реже, чем истинные опиаты вызывает расстройства функции ЖКТ (спазм сфинктера Одди, запоры)

Широкая линейка дозировок

недостатки:

Длительный подбор дозы, но он облегчается наличием различных дозировок

Не следует применять при гипертермии, гипергидрозе

Возможен контактный дерматит



Промедол

Промедол не должен длительно использоваться при терапии хронической боли !

- нейротоксичность метаболитов (нормеперидина), что оговорено в ряде зарубежных руководств, где разрешенная продолжительность терапии этим препаратом не превышает 2-3 дней
- недостаточной продолжительностью действия
- недостаточная анальгетическая эффективность: анальгетический потенциал промедола составляет 0,3 от потенциала морфина, поэтому инъекции промедола эффективны не более 2-4 часов при тяжелой онкологической боли.



Промедол

- Инъекции промедола, применяемого для терапии ХБС более 14 суток, значительно снижают качество жизни онкологических больных за счет недостаточной эффективности и продолжительности действия разовой дозы, инвазивности лекарственной формы и ПЭ
- Промедол не является препаратом выбора для лечения ХБС у онкологических больных



Варианты болевого синдрома и приоритетные точки приложения препаратов



Ноцицептивная невоспалительная боль

Самое важное - избегание ситуаций вызывающих боль и лечение основного заболевания





Ноцицептивная воспалительная боль

При воспалении главные игроки простагландины, ЦОГ 2, брадикинины, цитокины – **приоритет НПВС !!!**

НО при хроническом воспалении вступают анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты и слабые наркотики





Ноцицептивная воспалительная боль

Терапию начинаем с «кислых» НПВС, если есть клиника воспаления, лабораторные признаки воспаления, анальгетический эффект кислых НПВС в анамнезе

Ибупрофен 200 мг 2 раза в день

Кетопрофен 100 мг 2 раза в день

Индометацин 50 мг 2 раза в день

Лорноксикам 8 мг 2 раза в день

Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24 часов



Ноцицептивная воспалительная боль

Если эффекта нет, то нет отменяя прежние НПВС

Ибупрофен 200 мг 2 раза в день

Кетопрофен 100 мг 2 раза в день

Индометацин 50 мг 2 раза в день

Лорноксикам 8 мг 2 раза день

Добавить антиконвульсанты

Прегабалин 25 мг 2 раза в сутки

**Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24
часов**



Ноцицептивная воспалительная боль

Если эффекта нет, то нет отменяя прежние НПВС

Ибупрофен 200 мг 2 раза в день

Кетопрофен 100 мг 2 раза в день

Индометацин 50 мг 2 раза в день

Лорноксикам 8 мг 2 раза в день

Не отменяя антиконвульсанты

Прегабалин 25 мг 2 раза в сутки

**Добавить антидепрессанты с
противовоспалительным эффектом:**

Амитриптилин 2.5 мг 2 раза в день

Дюлоксетин 60 мг 1 раз в день

Флуоксетин 10 мг 2 раза в день

Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

часов



Ноцицептивная воспалительная боль

**Если эффекта нет, то не отменяя прежние НПВС,
антидепрессанты с противовоспалительным
эффектом,
антиконвульсанты**

Добавить слабые наркотики

**Кодеин 24-30 мг 2 раза в день (смешанные препараты,
но расчет ведется по кодеину)**

Трамадол 50 мг 4 раза в день

**Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24
часов**



Ноцицептивная воспалительная боль

**Если эффекта нет, то не отменяя прежние НПВС,
антидепрессанты с противовоспалительным
эффектом,
антиконвульсанты со смешанным эффектом**

**Перейти к сильным наркотикам (при этом кодеин
отменяется, а доза трамадола снижается вдвое)**

**МСТ 30 мг 2 раза день
Фентанил 50 мкг\час**

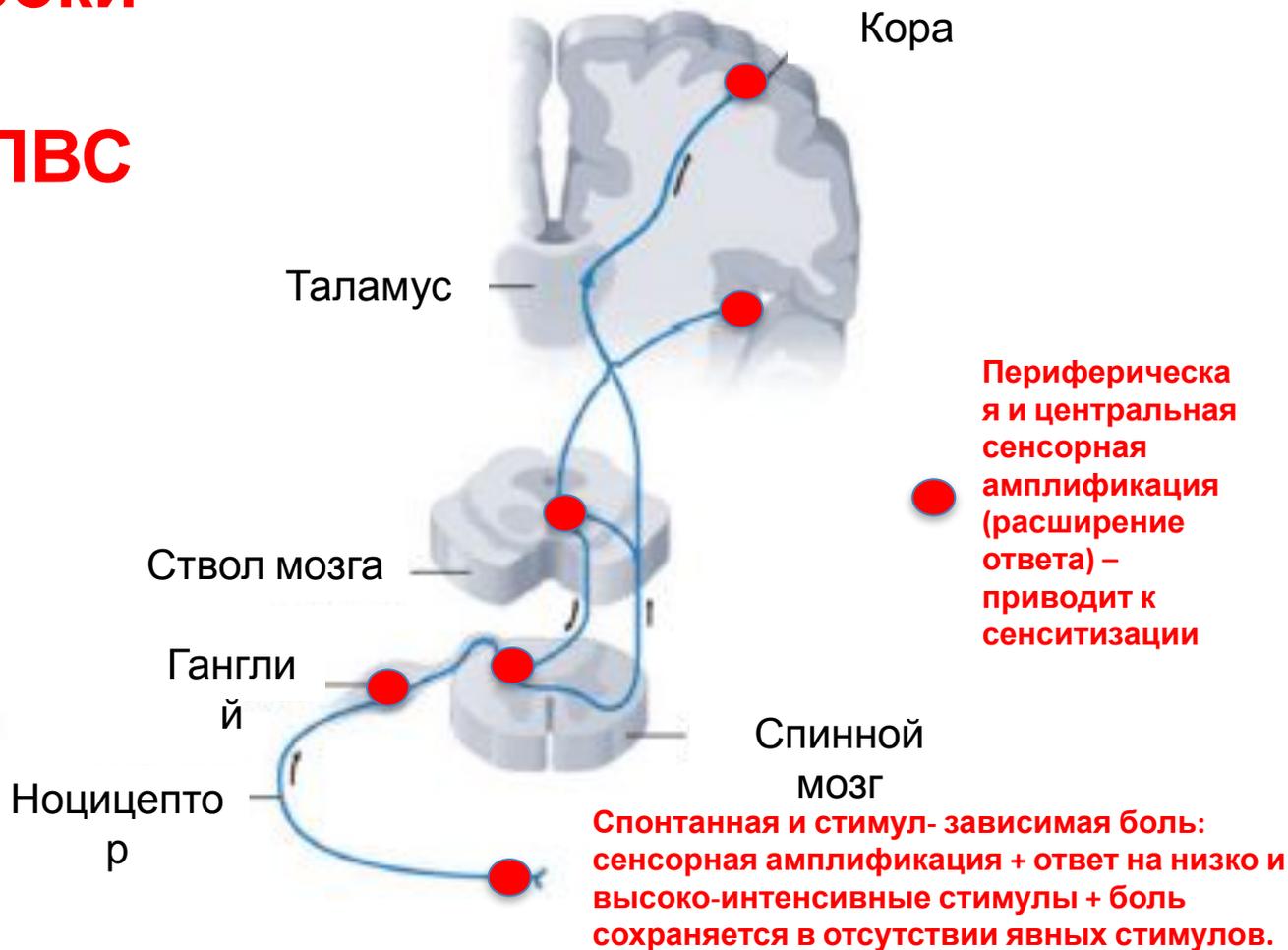
**Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24
часов**



Дисфункциональная боль

(нет структурных повреждение нервной системы и воспаления)

**Главные игроки
все, кроме
«кислых» НПВС**

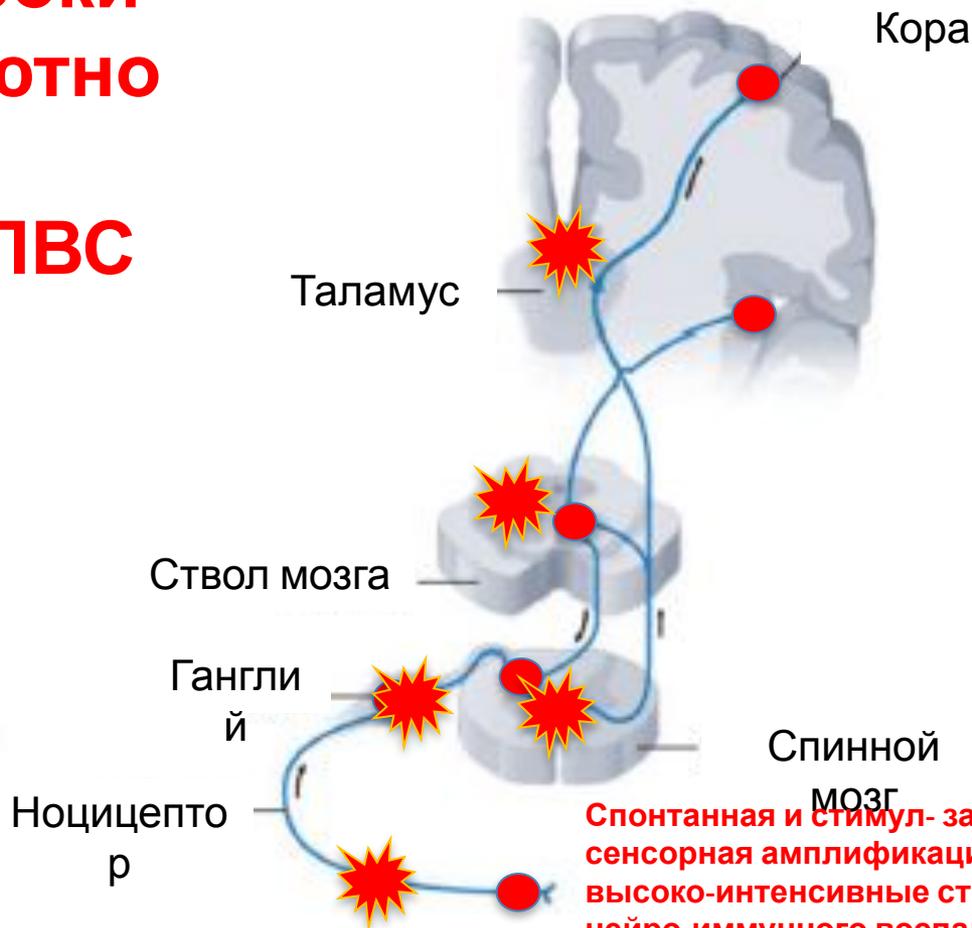


Пример: фибромиалгия, эритермалгия.



Нейропатическая боль

**Главные игроки
все, абсолютно
ВСЕ, даже
«кислые» НПВС**



Спонтанная и стимул-зависимая боль: сенсорная амплификация + ответ на низко и высоко-интенсивные стимулы+ активация нейро-иммунного воспаления. Пример: травматические, токсические, воспалительные, метаболические нейропатии.



Нейропатическая боль

При нейропатической боли почти всегда есть ноцицептивный компонент, поэтому назначаются сразу все группы препаратов, и титруются их дозы до получения эффекта

- Кислые НПВС (см выше)
- Центральной действующие НПВС (кеторолак до 10 мг 3 раза в сутки + метамизол 250 мг 3 раза в день + парацетамол 250 мг 4 раза в день)
- Антидепрессанты со смешанным механизмом (венлафаксин агонист опиатных рецепторов 75 мг 2 раза в день, удвоение дозы возможно через 2 дня), или антидепрессанты с противовоспалительным эффектом (см выше).
- Антиконвульсанты со смешанным механизмом (габапентин 300 мг 3 раза в день с титрованием дозы до 900 мг\сутки) или прегабалин 75 мг 2 раза в день (титрование дозы до 600 мг в день, > 600 мг может плохо переноситься)

Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24 часов



Нейропатическая боль

При неэффективности не отменяя прежде назначенные препараты, титруют дозы антиконвульсантов и антидепрессантов в сторону повышения и добавляют слабые наркотики

Кодеин 24-30 мг 4 раза в день (смешанные препараты, но расчет ведется по кодеину)

Трамадол 100 мг 4 раза в день (доза выше 400 мг снижает судорожный пороги и может провоцировать боль)

Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24 часов



Нейропатическая боль

Если эффекта нет, то не отменяя прежние препараты перейти к сильным наркотикам (при этом кодеин отменяется, а доза трамадола снижается вдвое)

**МСТ 30 мг 2 раза день
Фентанил 50 мкг\час**

Для оценки анальгетического эффекта достаточно 24 часов



План лекции

1. **Определение боли**
2. **Варианты боли**
3. **Понятие об анти-ноцицептивной системе**
4. **Оценка боли общая**
5. **Распознавание нейропатической боли среди других вариантов (опросник DN4)**
6. **Правила назначения препаратов и группы препаратов**
7. **Клинические примеры**



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Клинический пример подбора противоболевой терапии



- Женщина 34 года
- Рак среднегрудного отдела пищевода с прорастанием в левый главный бронх, подрастанием к аорте, cT4bN0M0, стадия IIIC (AJCC TNM 7), cT4N0M0, стадия III (JES JCEC 10). Состояние после 2 циклов монокимиотерапии 5-Phthoruracilum (04-05.2014 г.), расширенной комбинированной гибридной эзофагэктомии с циркулярной резекцией левого главного бронха, резекцией адвентиции аорты, двухзональной лимфодиссекцией, пластикой пищевода узким желудочным стеблем с анастомозом на шее (29.05.2014 г.), pT4bN1M0, стадия IIIC (AJCC TNM 7), pT4N4M0, стадия IVa (JES JCEC 10). Состояние после курса дистанционной лучевой терапии на ложе опухоли СОД 40,1 Гр (28.07-29.08.2014 г.); 2 циклов адьювантной полихимиотерапии по схеме PF (13-16.10, 18-21.12.2014 г.). Рубцовый стеноз области анастомоза левого главного бронха. Гигантские пенетрирующие язвы желудочного стебля. Состоявшееся кровотечение из язв желудочного стебля.



- 4 сутки после реканализации левого главного бронха. Состояние средней степени тяжести, стабильное. Имеется спонтанная боль в области VI-IX рёбер с иррадиацией в рёберно-позвоночный угол и грудину по соответствующим межреберьям
- Характер боли «жгучая», «пекущая»
- По ВЦШ от 3 до 4-6 баллов



При опросе выявлены признаки спонтанной боли

Постоянная «жгучая» боль

Постоянная «пекучая» боль



**При осмотре не выявлены признаки
сенситизации**

**Первичная аллодинии и гипералгезии -
нет**

**Вторичной аллодинии и гипералгезии -
нет**



**При осмотре выявлены признаки
отрицательные**

Гипоэстезия кожи в области грудины



Заключение

- Смешанный болевой синдром
- Ноцицептивный (гигантская язва пищевода)
- Нейропатический (признаки эктопической нервной активности – спонтанная боль)



Терапия

- **Трамадол 100 мг 2 раза день
в\мышечно**
- **Антисекреторные препараты**
- **Карбамазепин 200 мг в сутки**
- **Прегабалин 75 мг 2 раза день**



Терапия

- **Трамадол 100 мг 2 раза день
в\мышечно**
- **Антисекреторные препараты**
- **Карбамазепин 200 мг в сутки**
- **Прегабалин 75 мг 2 раза день**



- **Мужчина 56 лет**
- **Рак поджелудочной железы, с mts в печень, кости, канцероматоз брюшины, прогрессирование**
- **После комбинированной ХТ**



Жалобы на ноющую боль в пояснице, длящуюся почти 24 час в сутки, по ВЦШ от 4 баллов (фоновая) до 6-7 баллов прорывная.

Боль в бедрах усиливается ночью, сопровождается жжением. Отмечает участки онемения кожи на бедре слева и справа.

Аллодинии, гиперестезии нет



Терапия

- **Трамадол 100 мг 2 раза день в\венно капельно**
- **Лидокаин 2% 2.0 мл + Анальгин 50% 2.0 мл + Дексалгин 25 мг в\венно капельно 2 раза в день**
- **Габапентин 300 мг на ночь в первый день, затем 300 мг 2 раз в день**



Версатис

ТТС предназначена для местного применения, ее следует наклеить на кожу, чтобы покрыть болевую поверхность над местом поражения. После наложения системы следует избегать контакта рук с глазами, руки необходимо сразу вымыть.

ТТС может находиться на коже в течение 12 ч. Затем ТТС снимают и делают 12-часовой перерыв. Одновременно можно наклеивать до трех ТТС.

Если в период применения ТТС возникнет чувство жжения или покраснение кожи, необходимо удалить систему и не применять ТТС, пока покраснение не исчезнет.

Использованные системы следует хранить в недоступном для детей или домашних животных месте.



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Спасибо за внимание!