

ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ



**кафедра
анестезиологии и
реаниматологии
БГМУ**

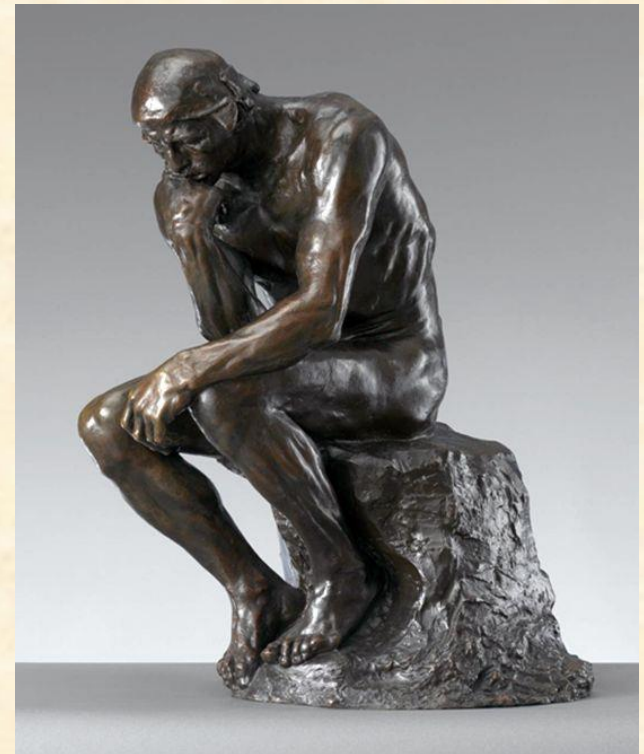
**доцент
Кулагин
Алексей Евгеньевич**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

– совокупность обоснованных принципов рационального использования и индивидуального подбора лекарственных средств (ЛС)

Основные разделы:

- фармакокинетика,**
- фармакодинамика,**
- фармакогенетика.**



Фармакокинетика

– раздел фармакологии, изучающий закономерности

- ✓ абсорбции,
- ✓ распределения,
- ✓ превращения (биотрансформации),
- ✓ экскреции ЛС

в организме человека; т.е. объект изучения – зависимость между дозой и концентрацией ЛС в крови и других жидкостях организма.



Фармакодинамика

– изучает механизм действия препарата и его фармакологические эффекты, т.е. объект изучения – зависимость между концентрацией препарата в плазме крови и вызываемым эффектом.



Фармакогенетика – изучает генетически обусловленные варианты ответной реакции организма на лекарственные препараты, которые могут проявляться:



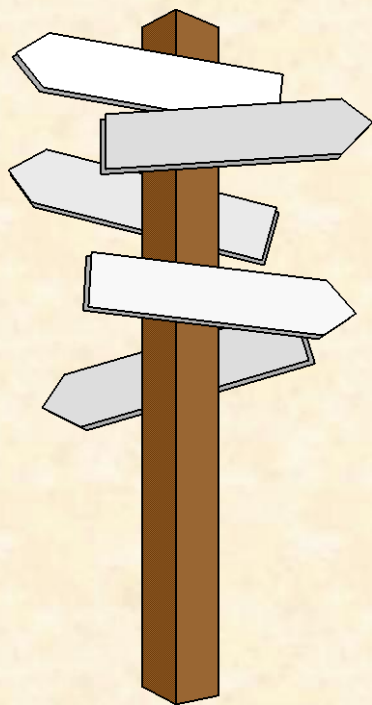
- в виде усиления или ослабления ожидаемой фармакологической реакции на препарат;
- развитием неожиданных реакций не характерных для большинства людей при введении данного препарата;
- проявлением токсических реакций, которые не проявляются при применении терапевтических доз.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ



ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

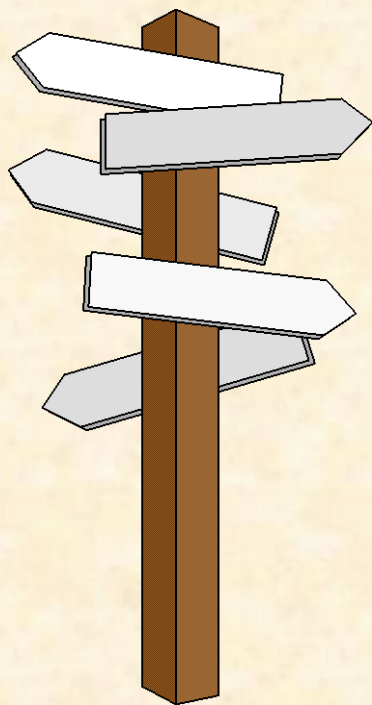
(преимущества и недостатки с позиции анестезиолога-реаниматолога)



Энтеральный путь введения – достоинство – удобство применения, сравнительная безопасность, отсутствие осложнений характерных для парентерального введения; **ЛС попадает в кровоток через ЖКТ** (редко используется в неотложных ситуациях – замедленное наступление клинического эффекта).

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**(преимущества и недостатки с позиции
анестезиолога-реаниматолога)**



Парентеральный путь введения – ЛС попадают в системный кровоток минуя ЖКТ: инъекции (в/в, в/м, п/к), ингаляции, электрофорез трансдермально. Наиболее частый путь введения в условиях оказания неотложной помощи – внутривенный (быстрое развитие клинического эффекта).

Пероральный путь введения (*per os*) – в основном используется для ЛС, которые хорошо всасываются слизистой оболочкой **ЖКТ**

Недостатки перорального пути введения

- **относительно медленное развитие терапевтического эффекта;**
- **выраженные индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания;**
- **влияние пищи, физиологического состояния, приема других ЛС на скорость и полноту всасывания;**



Пероральный путь введения (*per os*)

– недостатки

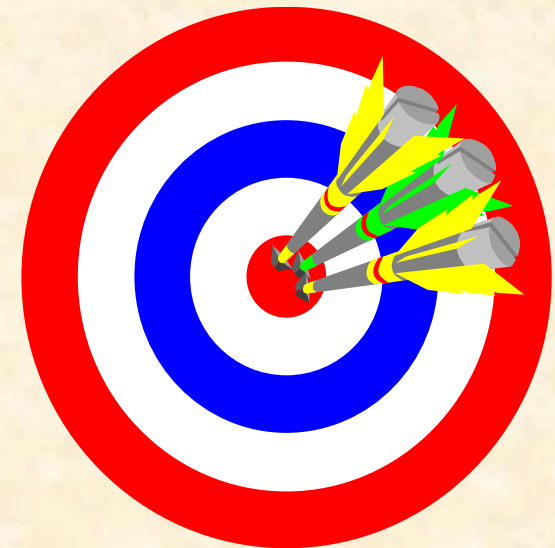
- невозможность применения ЛС плохо абсорбирующихся слизистой оболочкой или разрушающихся в просвете ЖКТ (инсулин и др.);
- раздражающее действие на слизистую ЖКТ;
- эффект первого прохождения;
- невозможность использования при рвоте, диарее, отсутствии сознания.



Сублингвальный путь (под язык)

– целесообразный метод введения в случае, если препарат является жирорастворимым и относительно легко проникает через слизистую оболочку рта. ЛС не подвергаются воздействию желудочного сока и попадают в системный кровоток по венам пищевода.

Можно использовать в неотложных ситуациях при условии сохраненного сердечного выброса и влажных слизистых (нитроглицерин, нифедипин, клофелин).

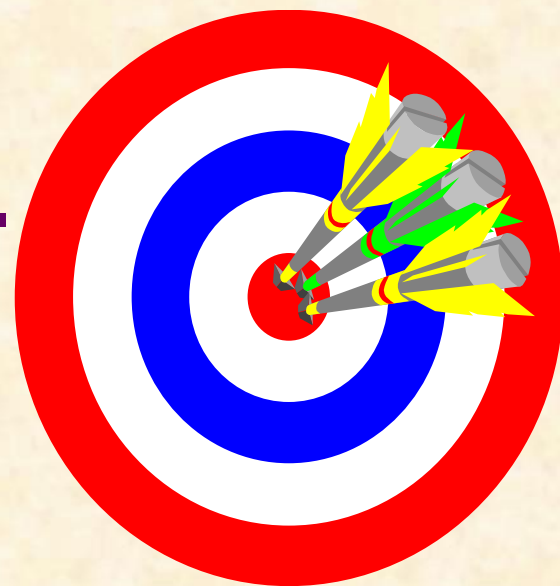


Ректальный путь (*per rectum*)

хорошо использовать для неионизированных жирорастворимых ЛС. Позволяет снизить «эффект первого прохождения»; можно применять при тошноте и рвоте, непроходимости или спазме пищевода; отсутствии сознания. Достаточно прост и безболезнен.

Недостаток: выраженные индивидуальные колебания в скорости и полноте всасывания.

В неотложных ситуациях применяется только на фоне сохраненного сердечного выброса !!!



ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

ВНУТРИВЕННЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- **Обеспечивает быстрое наступление клинического эффекта (в среднем 3–5 мин).**
- **Обеспечивает точное дозирование.**
- **Возможность поступления веществ не всасывающихся из ЖКТ.**
- **Требует медленного введения (для большинства препаратов это 1–2 мин).**
- **Наиболее часто используемый путь на фоне нарушений гемодинамики и микроциркуляции.**
- **При болюсном введении на плазменную концентрацию препарата влияют скорость введения и сердечный выброс.**



ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

ВНУТРИМЫШЕЧНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- **Обеспечивает относительно быстрое наступление эффекта (в среднем 25–30 мин).**
- **Дает возможность создание депо препарата.**
- **Помогает избежать проблем высокой начальной концентрации.**
- **Имеет ограничения вводимого объема (взрослые не более 10 мл).**



Отрицательные моменты:

- ✓ **местная болевая реакция**
- ✓ **угроза развития абсцесса**
- ✓ **возможное повреждение нервной ткани**

не эффективен на фоне низкого сердечного выброса !!!

« ЭФФЕКТ ПЕРВОГО ПРОХОЖДЕНИЯ » –

метаболизм лекарственных веществ до попадания в системный кровоток, при прохождении через стенку ЖКТ и печень;

степень метаболизма препаратов при первичном прохождении через печень определяется:

- скоростью кровотока в печени,
- метаболической емкостью ферментов для данного вещества,
- скоростью метаболических реакций и абсорбции.



АБСОЛЮТНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ (биоусвояемость – f) –

доля введенной внутрь дозы вещества (в %), которая поступает в системный кровоток после внесосудистого введения в активной форме

- ОБЩАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ – ЧАСТЬ ПРИНЯТОЙ ВНУТРЬ ДОЗЫ, КОТОРАЯ ДОСТИГАЕТ СИСТЕМНОГО КРОВОТОКА В НЕИЗМЕНЕННОМ ВИДЕ И В ВИДЕ МЕТАБОЛИТОВ, ОБРАЗОВАВШИХСЯ В ПРОЦЕССЕ ВСАСЫВАНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРЕСИСТЕМНОГО МЕТАБОЛИЗМА ИЛИ «ЭФФЕКТА ПЕРВИЧНОГО ПРОХОЖДЕНИЯ»**



СКОРОСТЬ АБСОРБЦИИ – ЗАВИСИТ ОТ :

- пути введения лекарственного препарата,
- состояния центральной гемодинамики,
- состояния регионарного кровотока,
- физико-химических свойств самого препарата.

КИШЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНАЯ ЦИРКУЛЯЦИЯ – предполагает повторное всасывание лекарственного вещества или его активного метаболита после их выделения в кишечник **увеличивает продолжительность действия вещества (важно помнить при отравлениях).**



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС определяется:

- **скоростью кровотока и степенью кровоснабжения тканей;**
- **степенью связывания препарата с белками плазмы;**
- **растворимостью в липидах;**
- **способностью депонироваться в жировых или других депо;**
- **скоростью метаболизма и выведения;**
- **выделением из организма (почками, печенью, легкими, с калом).**

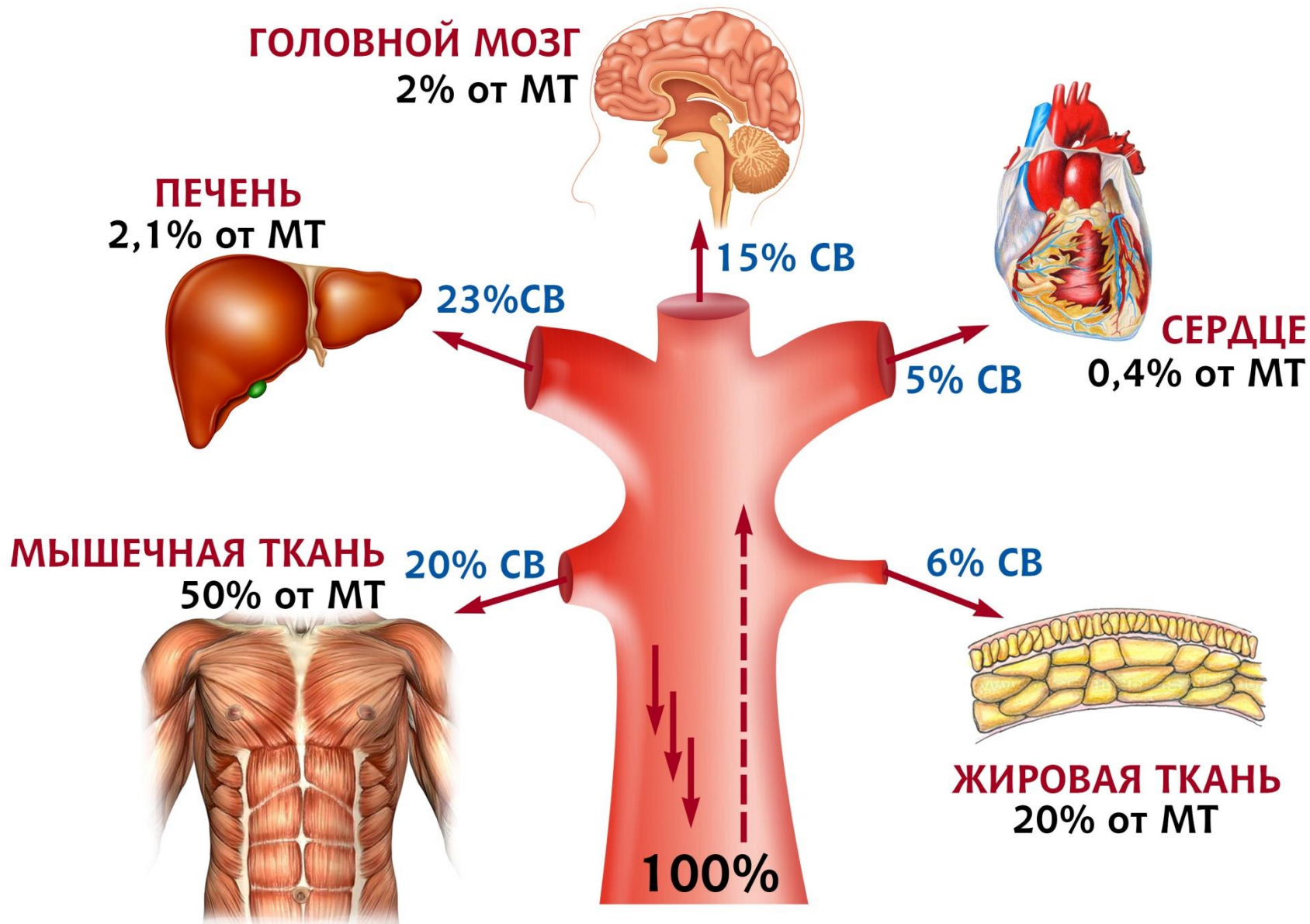


РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС



- **Хорошо васкуляризированные ткани: мозг, сердце, печень, почки, эндокринные железы – составляют около 10% массы тела, доля сердечного выброса около 75%.**
- **Мышцы, кожа – составляют около 50% МТ, доля сердечного выброса около 19%.**
- **Жировая ткань – составляет около 20% МТ, доля сердечного выброса около 6%.**
- **Слабо васкуляризированные: кости, связки, хрящи – составляют около 20% МТ, доля сердечного выброса 0%.**

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО ВЫБРОСА



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС

- препараты с кислой и основной реакцией находятся в плазме в ионизированной и неионизированной формах, это соотношение зависит от pH и определяется уравнением Хендерсона-Хассельбаха;
- только неионизированная форма препарата способна проникать через липидные мембраны клеток или растворяться в жировых соединениях, поэтому именно ее считают активной диффундирующей фракцией.



РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛС

СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ

Лекарственные вещества поступая в кровь связываются с белками плазмы, главным образом с альбуминами, в меньшей степени с кислыми альфа-гликопротеинами и липопротеидами.

Связанная с белком форма **не** способна диффундировать в органы и ткани и, следовательно, оказывать фармакологический эффект.

для связывания характерно насыщение !



ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ (V_d)

характеризует зависимость между количеством препарата в организме и его концентрацией в плазме после абсорбции и распределения, выражается в литрах на кг МТ (л/кг)

т.е. в определенной мере характеризует степень проникновения ЛС из плазмы и внеклеточной жидкости в ткани и создания депо препарата:

- большой свидетельствует о широком распространении препарата или потреблении его тканями,
- может превышать объем ОВО.



ОБЪЕМ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ (Vd)

– гипотетический объем жидкости, который необходим при равномерном распределении лекарственного вещества во всех частях организма для создания концентрации (C_o) в нем, равной таковой в плазме крови в конце внутривенного введения определенной дозы (D) вещества при условии его мгновенного распределения



$$Vd = D / C_o$$

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ($T_{1/2}$) **(период полуэлиминации)**

время, за которое концентрация препарата в плазме крови снижается наполовину, после завершения периода абсорбции

- зависит от константы элиминации:**

$$T_{1/2} = 0,639 / K_{el}$$

где K_{el} – константа скорости элиминации

- за один период $T_{1/2}$ из организма выводится 50% лекарственного вещества, за два – 75%, за три – 87,5%, за четыре – 94%**
- период $T_{1/2}$ зависит от объема распределения и клиренса: $T_{1/2} = 0,639 Vd / Cl$**

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ ($T_{1/2}$) **(период полуэлиминации)**

- при в/в болюсном введении ЛС их концентрация в крови вначале падает очень быстро – это **распределительная фаза** или **альфа-фаза**, характеризуется периодом полураспределения – $T_{1/2 \alpha}$
- затем концентрация препарата падает более медленно – это **фаза элиминации** или **бета-фаза**, в которой препарат окончательно выводится из организма ($T_{1/2 \beta}$)

Помнить, период полувыведения не идентичен прекращению фармакологического действия медикамента на 50%, хотя длительность эффекта находится в прямой зависимости от периода полувыведения.

Элиминация – процесс удаления ЛС из организма, состоящий из метаболических преобразований и экскреции

- **Метаболизм** – комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых молекулы **из неполярной (жирорастворимой) формы переводятся в полярные (водорастворимые) вещества, которые легче выводятся из организма.**



Метаболизм – учитывать:

- образующие при метаболизме ЛС промежуточные продукты могут обладать фармакологической активностью;
- метаболиты могут вызывать токсический эффект;
- торможение метаболизма ЛС метаболитами может продлить его действие;
- интенсификация метаболизма ЛС – укорачивает длительность его действия.

В большинстве случаев метаболиты ЛС менее активны и менее токсичны, чем исходные соединения.

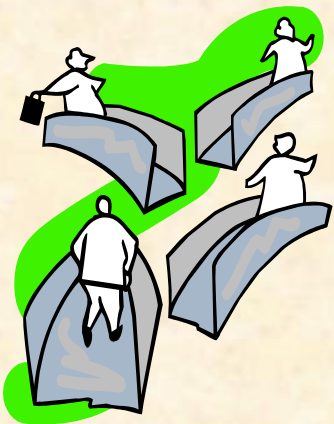


Метаболизм

Метаболические реакции бывают 2 видов: **несинтетические** (функционализация) и **синтетические** (сопряжение или конъюгация). Обычно осуществляются в 2 фазы.

В 1-й фазе происходят окислительно-восстановительные реакции, катализируемые ферментными системами эндоплазматического ретикулума. В результате этих реакций ЛС утрачивает свои первоначальные фармакодинамические свойства или приобретает новые.

Во 2-й фазе имеет место конъюгация: подвергшееся изменениям в 1-й фазе вещество связывается с различными радикалами, образуя растворимую форму, удаляемую из организма.

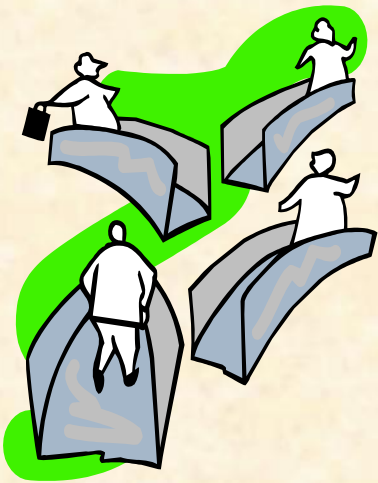


Элиминация

- **Экскреция** – составляющая элиминации, происходит через почки, легкие, кишечник.

ЛС могут выделяться в неизмененном виде или в виде метаболитов.

Клиренс (общий, системный или плазменный – Cl_t) – условный объем плазмы крови, который полностью очищается от ЛС за единицу времени (л/час или мл/мин).



Клиренс

Почечный клиренс (Cl_r) – скорость выделения ЛС с мочой:

$$Cl_r = C_u \cdot V / C_p$$

где C_u – концентрация вещества в моче, C_p – в плазме (мкг/мл или нг/мл), а V – скорость мочеотделения (мл/мин).

Выделение медикамента с мочой определяется тремя факторами:

- ✓ гломерулярной фильтрацией,
- ✓ тубулярной реабсорбцией,
- ✓ тубулярной секрецией.



Клиренс

Печеночный клиренс – объем крови, протекающий через печень за единицу времени, из которого полностью удаляется ЛС. Зависит от:

- ✓ печеночного кровотока,
- ✓ метаболической активности печени,
- ✓ функциональной способности соответствующих ферментов.

Из печени ЛС поступают в желчь и далее выделяются с калом. Под влиянием ферментов ЖКТ или бактериальной микрофлоры могут превращаться в другие соединения, которые реабсорбируются и вновь доставляются в печень.



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ



ЛС могут действовать через

- 1. специфические рецепторы;**
- 2. ферменты;**
- 3. мембраны клеток;**
- 4. прямо взаимодействовать с веществами клеток.**



1. Действие на специфические рецепторы

Рецептор – клеточная компонента макромолекулярной структуры, избирательно чувствительная к определенным химическим соединениям и прямо вовлекаемая в начальное действие лекарства.

Запускает цепочку биохимических или биофизических превращений, обеспечивая лекарственный эффект.



1. Действие на специфические рецепторы

Два основных типа рецепторов:

- **1-й тип – мембранные рецепторы, действующие при участии вторичных передатчиков;**
- **2-й тип – внутриклеточные рецепторы, изменяют экспрессию генов, влияя на конфигурацию структурных белков, регулирующих транскрипцию ДНК.**



1. Действие на специфические рецепторы

- Стимуляция рецептора приводит к активации и высвобождению вторичных передатчиков, которые запускают каскад реакций в клетке, завершающийся специфической клеточной реакцией.
- Рецепторы определяют количественные связи между дозой (концентрацией ЛС) и фармакологическим эффектом.



1. Действие на специфические рецепторы

- Рецепторы ответственны за избирательность действия ЛС («ключ–замок»).
- Общее количество рецепторов лимитирует максимальный эффект, который может вызвать лекарственный препарат.



1. Действие на специфические рецепторы

Агонисты – ЛС, которые соединяясь с рецепторами вызывают их возбуждение или повышение функциональной активности (обуславливая фармакологическое действие)

- взаимодействуют с рецепторами обратимо,
- окончательный эффект пропорционален количеству занятых рецепторов.



1. Действие на специфические рецепторы

- **Полные агонисты** – при связывании с рецепторами вызывают максимально возможный ответ.
- **Парциальные (неполные, частичные) агонисты** – вызывают меньшую реакцию, т.к. активируют рецептор в меньшей степени, одновременно блокируя присоединение полного агониста.
- **Непрямые агонисты** – вещества, способные увеличивать уровень эндогенного агониста, сами с рецептором не взаимодействуют (ингибиторы холинэстеразы или моноаминоксидазы).

1. Действие на специфические рецепторы

Антагонисты (блокаторы) – ЛС, которые связываются с рецепторами, но не активируют их и тем самым тормозят действие агониста:

- **конкурентные антагонисты** – прогрессивно подавляют реакцию агониста, вплоть до полного ее ингибирования,
- **неконкурентные антагонисты** – связываются с рецепторами необратимо или почти необратимо, рецептор становится практически недоступным для связывания с агонистом.

2. Влияние на активность ферментов

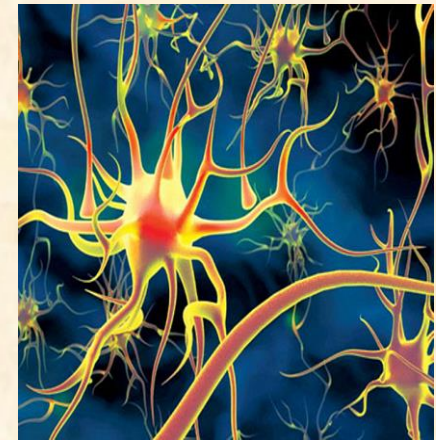
Некоторые ЛС повышают или угнетают активность специфических ферментов:

- ингибиторы моноаминооксидазы, препятствующие разрушению адреналина, усиливают активность симпатической НС;**
- неостигмин снижает активность холинэстеразы, разрушающей ацетилхолин, что проявляется активностью парасимпатической НС.**

3. Физико-химическое действие на мембраны клеток

**Ряд ЛС может изменять поток
ионов, определяющих
трансмембранный
электрический потенциал:**

- антиаритмические препараты,**
- противосудорожные
препараты,**
- местные анестетики.**



4. Прямое химическое взаимодействие

Некоторые ЛС могут непосредственно взаимодействовать с небольшими молекулами или ионами внутри клеток.

Принцип прямого химического взаимодействия лежит в основе применения антидотов (этилендиаминтетрауксусная кислота прочно связывает ионы свинца).

ИТОГ из вышеотмеченного:

- **Практически нет ЛС оказывающих избирательное действие на тот или иной рецептор, орган или патологический процесс.**
- **Каждый препарат имеет свой спектр действия и может вызвать ряд желательных и нежелательных реакций.**
- **Чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше.**
- **Чем выше доза ЛС, тем меньше избирательность действия !!!**

Ударная доза

– количество ЛС, которое вводят вначале лечения для быстрого создания в плазме его концентрации, близкой к терапевтическому уровню (получение максимального терапевтического эффекта); т.е. это высшая разовая или близкая к ней доза.



Поддерживающая доза

Оптимальная доза ЛС, которую следует вводить (после достижения терапевтической концентрации) с учетом его клиренса в единицу времени – соответствует его клиренсу за это время; обеспечивает стабильный терапевтический эффект.



Начиная терапию с поддерживающих доз – помнить, что стабильная концентрация ЛС в плазме наступает в период времени равный 5-ти периодам полувыведения.

Терапевтический индекс

Указывает на границы безопасности – на отношение НЕ желаемого эффекта к желаемому:

$$ТИ = ТЭ_{50} / ЭД_{50}$$

где $ТЭ_{50}$ – медиана токсического эффекта или средняя токсическая доза; $ЭД_{50}$ – медиана эффективной дозы или средняя эффективная доза.

Высокая величина ТИ свидетельствует о широких границах безопасности ЛС, т.е. чем выше ТИ, тем безопаснее вещество – труднее его передозировать.

- **Терапевтический уровень концентрации вещества** – минимальная концентрация ЛС в плазме, необходимая для обеспечения терапевтического эффекта (измеряется в мг/100 мл); зависит от свойств самого вещества и от состояния пациента.
- **Терапевтический диапазон (терапевтическая широта)** – диапазон концентраций ЛС в плазме крови, при котором обеспечивается оптимальная эффективная терапия – т.е. интервал между минимально действующей и максимально допустимой дозой.

A photograph of a waterfall cascading over a rocky cliff. The water is white and frothy as it falls. A vibrant rainbow is visible in the mist created by the falling water. The background is a textured, brownish rock face. The overall scene is natural and serene.

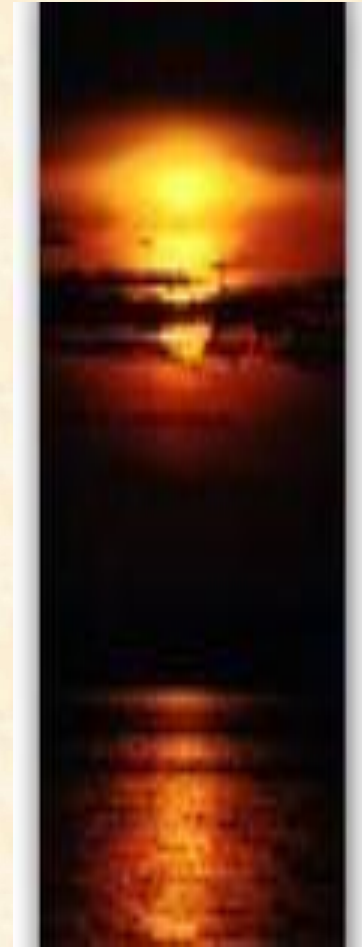
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Основные принципы фармакотерапии

- **Безопасность лечения.**
- **Контроль фармакотерапии – непрерывный врачебный анализ и оценка результатов.**
- **Принцип минимизации – использование минимального количества ЛС для достижения необходимого терапевтического эффекта.**
- **Принцип рациональности – предполагает оптимальное соотношение эффективности и безопасности фармакотерапии.**
- **Принцип индивидуализации.**

Виды фармакотерапии

- **Этиотропная** – направлена на устранение причины заболевания (антибиотики при воспалительно-гнойных заболеваниях).
- **Патогенетическая** – направлена на устранение или подавление механизмов развития заболевания (гипотензивная, антиаритмическая, противовоспалительная терапия).
- **Симптоматическая** – направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений заболевания (анальгетики при болевом синдроме не влияют на его причины).



Виды фармакотерапии

- **Заместительная** – компенсация недостаточной функции органов и систем без устранения причины заболевания (гормоны, инсулин, витамины), может длительно обеспечивать жизнедеятельность организма.
- **Профилактическая** – направлена на предупреждение заболевания (дезинфицирующие средства, вакцины, сыворотки).



Цели и задачи рациональной фармакотерапии

- **Определение показаний к фармако-терапии и ее цели.**
- **Выбор ЛС или их комбинации.**
- **Выбор путей и способов введения ЛС.**
- **Определение индивидуальной дозы и режима дозирования.**
- **Коррекция режимов дозирования в процессе терапии.**
- **Выбор критериев, методов, средств и сроков контроля.**
- **Обоснование сроков длительности фармакотерапии.**
- **Определение показания отмены ЛС.**



Мониторинг фармакотерапии

Установлены терапевтические показания → выбраны ЛС и режимы введения → мониторинг лекарственной терапии: следят за проявлением и выраженностью терапевтических и побочных эффектов.

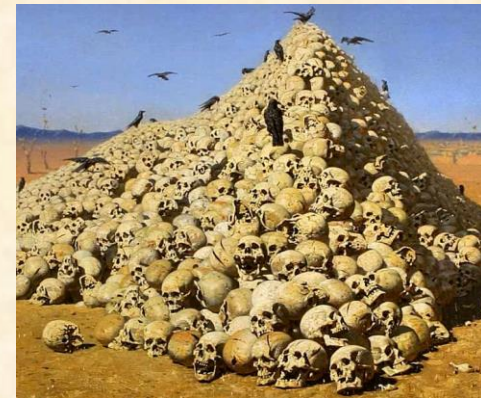
В критических ситуациях предпочтительно прямое определение концентрации лекарственных препаратов в плазме крови (не всегда доступно).



ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Нежелательные лекарственные реакции развиваются примерно в 17% случаев проведения фармакотерапии у детей в стационаре, провоцируя 0,3–1% летальных исходов.

Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) – патологическая реакция, внезапно развивающаяся при применении терапевтических доз препаратов.



ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарства, выходящее за пределы рассчитанного терапевтического, обусловленное его фармакологическими свойствами, и наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах.



ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- 1. Аллергические реакции** – в основе взаимодействие антигена с антителом, развитие не связано с дозой препарата и очень трудно предсказуемо, характеризуются достаточно высокой летальностью.
- 2. Фармакотоксические реакции** – обусловлены абсолютной или относительной передозировкой ЛС, развитие зависит от дозы препарата; проявляются в виде симптомов, характеризующих фармакодинамические свойства веществ, либо его токсическим влиянием на организм. Профилактика – индивидуальны подбор дозы. Летальность низкая.



ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- 3. Изменение иммунологических свойств организма** – чаще проявляются ослаблением иммунных реакций (глюкокортико-стероиды, седативные, анальгетики и др.)
- 4. Осложнения, обусловленные генетическими энзимопатиями** – часто связаны с врожденными нарушениями метаболизма, дефицитом отдельных ферментов, что приводит к нарушениям биотрансформации ЛС или его кумуляции (или его токсических метаболитов), отмечается относительно высокая летальность.
- 5. Синдром отмены, развитие толерантности, лекарственной зависимости** – наблюдаются при длительном применении ЛС.



Предсказуемые и непредсказуемые побочные реакции

Предсказуемые:

- зависят от дозы;
- относятся к известным фармакологическим эффектам ЛС;
- возникают у здоровых в остальном лиц;
- составляют примерно 60% побочных реакций и токсичны по своей природе;
- обусловлены избыточным количеством препарата в организме, необычным путем введения (внутрисосудистое введение местного анестетика) или нарушением метаболизма или экскреции.

Непредсказуемые:

- не зависят от дозы;
- не связаны с известными фармакологическими эффектами ЛС;
- относятся к иммунному ответу больного; в отдельных случаях обусловлены фармакогенетическим фактором (длительное апноэ при введении сукцинилхолина).

Профилактика осложнений лекарственной терапии

- **обязательный сбор лекарственного анамнеза;**
- **ЛС следует назначать только по показаниям и в оптимальных дозах, избегая по возможности инъекции;**
- **не следует одновременно назначать несколько препаратов с одинаковым механизмом действия;**
- **учитывать состояние функции жизненно важных органов и систем (печень, почки);**



Профилактика осложнений лекарственной терапии

- **учитывать возрастные особенности;**
- **при наличии неадекватной реакции у больного на медикаментозное средство – заменить его другим препаратом;**
- **использовать метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами: леворин и нистатин для профилактики кандидоза, пропофол для нивелирования побочных эффектов кетамина.**



A close-up photograph of a fire burning in a hearth. The image shows glowing embers and bright flames, with a warm, orange and yellow color palette. The text "Спасибо за внимание" is overlaid in the center in a bold, blue font with a white outline.

Спасибо за внимание