

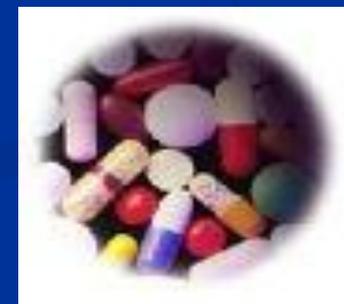
АНТИБИОТИКИ

Вешкурцева И.М.

Тюменская медицинская академия
Кафедра клинической фармакологии

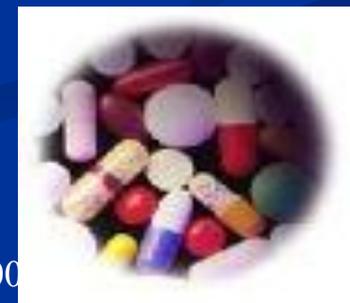
Показания к системной АБТ в стоматологии

- Острые и обострение хронических гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области:
 - периостит,
 - остеомиелита,
 - перикоронит,
 - дентоальвеолярный абсцесс, флегмона,
 - одонтогенный сепсис,
 - одонтогенный гайморит,
 - тяжелые инфекции полости рта;



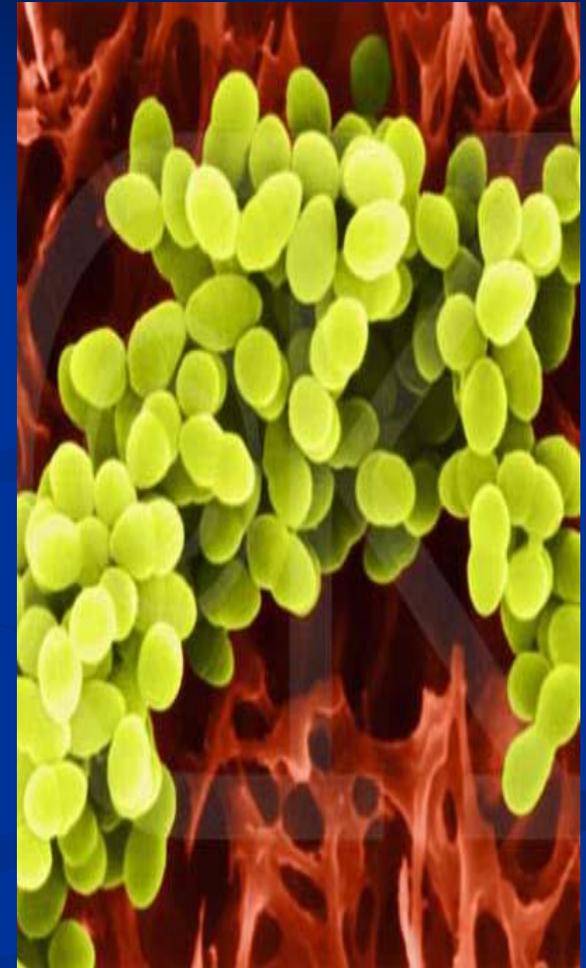
Показания к системной АБТ в стоматологии

- Признаки интоксикации
- Лихорадка
- Регионарный лимфаденит
- Недостаточное или неадекватное хирургическое вмешательство
- Профилактически: пациентам с ФР:
 - эндокардит, заболевания сердечных клапанов,
 - сахарный диабет,
 - гломерулонефрит,
 - получающим противобластомные средства, иммунодепрессанты, ГКС и т.д.



Нормальная микрофлора ротовой ПОЛОСТИ

- Аэробы: Зеленыящие стрептококки
- Стафилококки
- Нейсерии – 5 %
- Коринобактерии
- Анаэробы: Вейлонеллы,
- Пептококки
- Пептострептококки
- Бактероиды
- Фузобактерии
- Грибы: Актиномицеты, Candida



Выбор антибиотика в амбулаторной практике

Принципы рациональной АБТ

- Высокая эффективность
- Безопасность
- Удобство применения

✓ Фармако-экономические аспекты

Зайцев АА, Карпов ОИ, 1999; Омеляновский ВВ, 1998

Механизм действия антибиотиков



АБ, влияющие преимущественно на Гр «+» флору

- **Природные пенициллины**
- **Полусинтетические пенициллины**
- **Макролиды**
- **Линкосамиды**
- **Другие**

Природные пенициллины

- *Пенициллин*
- *Феноксиметилпенициллин*
- Пролонгированные пенициллины:
Бициллин-1 (Ретарпен, Экстенциллин)
- Тонзилофарингит, рожа, скарлатина, стрептодермия, болезнь Лайма, сифилис, профилактика ОРЛ и ХРБС

Полусинтетические пенициллины

- *Оксациллин* - стафилококк!
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Остеомиелит
- Инфекционные артриты
- При приеме через рот - не создает достаточных концентрации в тканях – недостаточная эффективность
- Риск формирования резистентной микрофлоры
- Только в/в и в/м

Макролиды

14-членные

Природные

Эритромицин

Олеандомицин

П/синтетические

Кларитромицин

Ровамицин

15-членные (азалиды)

П/синтетические

Азитромицин

Мидекамицин

16-членные

Природные

Джозамицин

Спирамицин

П/синтетические

Мидекамицин ацетат

Макролиды

- ▣ Преимущественно бактериостатическое действие
- ▣ Активны против грам+ кокков – препараты резерва при ЛОР-патологии, инфекциях дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей
- ▣ Действуют на внутриклеточно расположенных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы) – препараты выбора при урогенитальных инфекциях
- ▣ Плохо сочетаются (эритромицин, кларитромицин) с другими лекарственными средствами (теофиллины, варфарин, сердечные гликозиды, статины и др.).
- ▣ Низкая токсичность

ПОСТУПЛЕНИЕ МАКРОЛИДОВ В ТКАНИ

■ АКТИВНОЕ

- Миндалины
- Придаточные пазухи
- Десна
- Альвеолярные отростки
- Слюнные железы
- Легкие, бронхи
- Лимфатические узлы
- Грудное молоко

■ СЛАБОЕ

- Ликвор
- Ткани глаза

Преимущества макролидов

- Хорошая переносимость
- Отсутствие влияния на нормальную микрофлору кишечника
- Низкая аллергогенность

Макролиды – 0,5-1% vs В-лактамы 10-35%

В.В.Рафальский, 2007

Неантибактериальные эффекты макролидов

- Обладают иммуномодулирующими свойствами
- Мах эти эффекты проявляются у эритромицина, кларитромицина, азитромицина

«Своеобразная доставка макролидов к месту инфекции»



Неантибактериальные эффекты макролидов

- М. обладают противовоспалительными свойствами: ↓ ИЛ, ПГ, лейкотриенов, свободных R, ↑ выброс эндогенных ГКС
- Этот эффект развивается быстрее, чем антибактериальный
- Мукорегулирующие свойства
- ↓ выраженность бронхообструкции за счет ↓ выброса ацетилхолина

«Слабые» места эритромицина

- При инфекциях средней тяжести
- Всасывание - 30%, выведение с желчью
- Ингибитор микросомальных ферментов
- Гастрокинетическое действие
- Гепатотоксичность – за счет образования токсических метаболитов
- Хорошее проникновение в грудное молоко
- При назначении в 3 триместре беременности – >> риск развития пилоростеноза у новорожденных



Современные макролиды

- Лучше всасываются
- Более активное поступление в ткани
- Длительно действует
- Не выражены НЭ эритромицина
- Мин лекарственные взаимодействия

Макролиды

Кларитромицин

- Препарат выбора при язвенной болезни
- Различные лекарственные формы
- Суспензия разрешена с 0 месяцев
- Выводится и печенью, и почками
- Противопоказан при беременности



Азитромицин

- Различные лекарственные формы
- Суспензия разрешена с 6 месяцев
- Выводится только печенью
- Удобство применения – короткие курсы (3; 5 дней)
- Препарат резерва при гонорее
- Можно использовать при беременности*

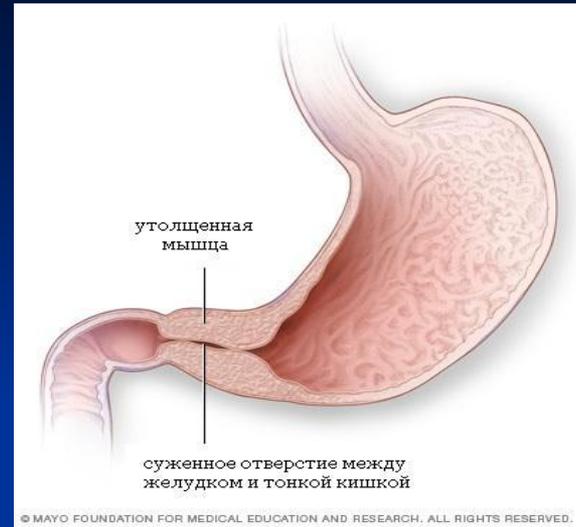


КОМПЛАЕНС – безукоризненное и осознанное выполнение больным врачебных рекомендаций

■ КРАТНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ	% СОБЛЮДЕНИЯ
■ 4 раза в сутки	40-50
■ 3 раза в сутки	50-70
■ 2 раза в сутки	70-80
■ 1 раз в сутки	более 90

Макролиды при беременности

- При назначении в 3 триместре беременности эритромицина, азитромицина → риск развития пилоростеноза у новорожденных



Ebery et al. [abstract G-993]. Presented at: 54th ICAAC; 2014

Рокситромицин при ородентальных инфекциях

- Эффективность – 80-100%
- По клинической и микробиологической активности не уступает
- амоксициллину,
- эритромицину,
- Джозамицину

Удобство применения Рокситромицина

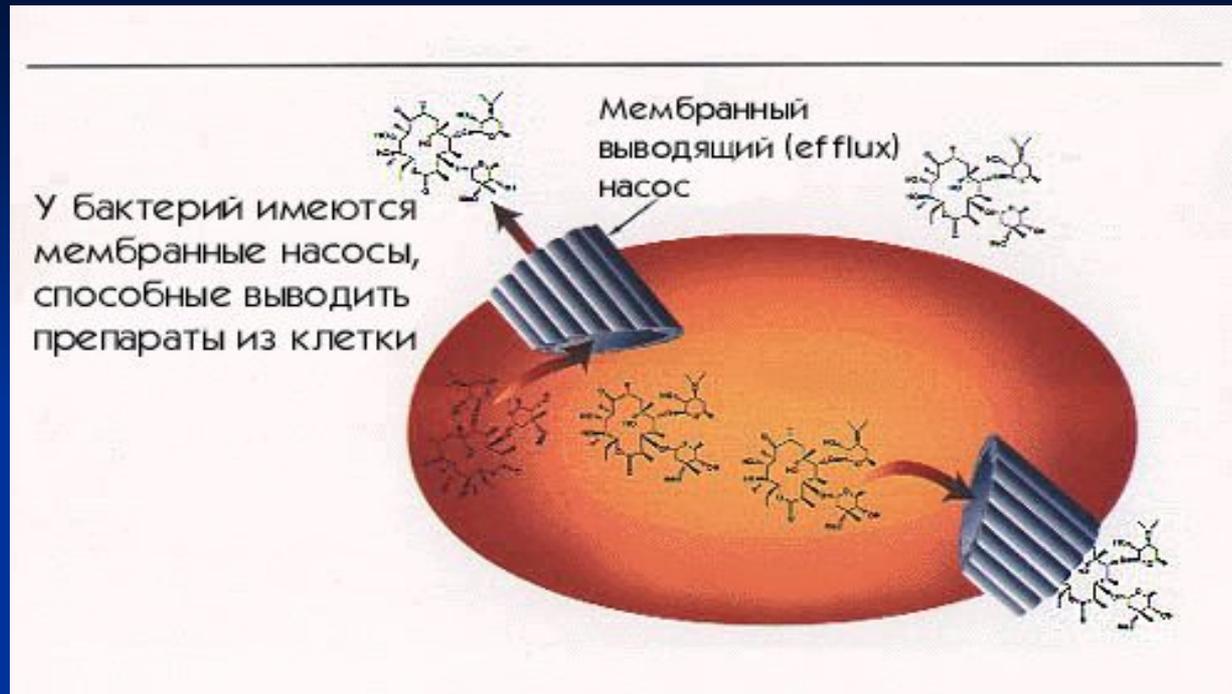
- Взрослые:
- По 150 мг x 2 р/сутки или
- 300 мг x 1 р/сутки

- Разрешен у детей с 12 лет или
- При массе тела > 40 кг

(Инструкция по применению препарата)



Механизм резистентности - efflux pump



*Мембранный насос способен выводить только 14- и 15-членные макролиды. 16-членные (в том числе и **джозамицин, спирамицин**) остаются в клетке и оказывают свое антибактериальное действие.*



Макролиды

Спирамицин

- С 1953 г. официально разрешен к применению у беременных - безопасен *на любом сроке беременности*
- Эффективен при лечении и профилактике токсоплазмоза

Джозамицин

- Более активен в сравнении с другими макролидами
- Разрешен в любые сроки беременности



Макролиды – АБ резерва при ИДП !

- **Широкое применение макролидов существенно увеличивает частоту носительства у детей как МР, так и ПР пневмококков**

Guillemot D. et al, 2000

- **За рост устойчивости пневмококка «ответственны» макролиды пролонгированного действия – прежде всего А**

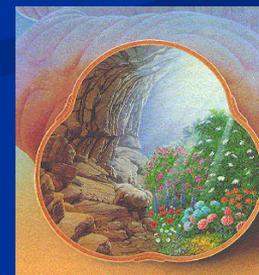
Baguero F., 1999, White A., 2004

ЧАСТОТА ПЭ МАКРОЛИДОВ

<u>Препарат</u>	<u>Частота, %</u>	<u>Ссылка</u>
■ Эритромицин	21-32	Hopkins, 1991
■ Кларитромицин	16-29	Craft, Siepman, 1993
■ Азитромицин	9	Treadway, Pontani, 1996
■ Джозамицин	8-13	Fraschini, 1990
■ Спирамицин	10	Gendrel et al., 1997
■ Рокситромицин	3-4	Markham et al., 1994

Линкосамиды

- Бактериостатики
- *Линкомицин*
- *Клиндамицин*
- Рассматриваются как препараты 2 ряда и назначаются при непереносимости β -лактамных АБ:
- при ангине, инфекциях кожи и мягких тканей, инфекциях костей и суставов, инфекциях ротовой полости, гинекологических инфекциях
- Токсичность - псевдомембранозный колит



Псевдомембранозный колит

- Подавление N-микрофлоры кишечника
- Избыточный рост клостридий в кишечнике
- Частота развития – 3 – 29% McFarland L.V., 1993
- Причины:
 - 1. Линкосамиды (чаще клиндамицин)
 - 2. Цефалоспорины (2-3 поколения)
 - 3. Амнопенициллины, в т.ч. клавуланатсодержащие

Факторы риска псевдомембранозного колита

- Возраст: < 6 лет и > 65 лет
- Хронические ЖК-заболевания
- Иммунодефицитное состояние
- Большая продолжительность АБТ
- Предшествующая АБТ
- Комбинация нескольких АБС
- АБ, выводящиеся желчью
- Терапия гипосекреторными препаратами

Псевдомембранозный колит

- Диарея
- Язвы в слизистой кишечника
- Прободение → перитонит
- Меры помощи: отмена АБ
- Метронидазол внутрь 0,25 x 4 р/сут 10-14 дней
- Пробиотики (*S. boulardii* – Энтерол – уровень 1А, лактобактерии – уровень доказательности 1В)
- Противопоказаны а/диарейные препараты

Гликопептиды

- Ванкомицин – медленное бактерицидное действие
- В отношении энтерококков, стрептококков, стафилококков – бактериостатик
- АБ резерва при инфекциях, вызванных MRSA, ARE, PRP, кластридиальный колит
- ПЭ: НТ – 5-7%
- ОТ
- «Синдром красного человека»
- Гепатотоксичность - редко

Оксазолидиноны

- Линезолид – бактериостатическое действие
- АБ резерва при инфекциях, вызванных MRSA, ARE, VRE, PRP
- Ступенчатая терапия: в/в → внутрь (б/доступность 100%)
- Лучше проникает в ткань легких
- ПЭ: диспепсия
- Анемия, Тг-пения (преходящие)
- Преходящая гепатотоксичность

АБ, влияющие преимущественно на Гр «-» флору

- Аминогликозиды
- Фторхинолоны
- Нитроимидазолы
- Другие

Аминогликозиды – бактерицидные АБ

I поколение

Стрептомицин¹

Канамицин¹

II поколение

Гентамицин

Тобрамицин

Нетилмицин

III поколение

Амикацин^{1,2}

Действуют преимущественно
на *грам «-» флору*

¹действуют на возбудителей
туберкулеза (+ к другим АБ)

²действует на
внутрибольничные
возбудители (+ к другим АБ)

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- *Гентамицин и др.* - Низкая активность в отношении возбудителей «домашних» ИДП
- Низкие концентрации в тканях ДП
- Хорошая активность п/в стафилококков и энтерококков → добавление к другим АБ для усиления эффекта
- Токсичны!
- *Только для стационарного лечения!*

Побочные эффекты аминогликозидов

- **Ототоксичность (нарушение слуха необратимые) – в 5-15% случаев (амикацин)**
- **Нефротоксичность (постепенно восстанавливается) – в 10-25% случаев (гентамицин)**
- **Нервно-мышечная блокада – мышечная слабость (меры помощи – введение CaCl_2)**

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

- *Амикацин* – >> активность в отношении Гр «-» флоры, в т.ч. п/в синегнойной палочки → при внутрибольничных инфекциях для усиления эффекта других АБ
- Нет активности в отношении энтерококков
- < Нефротоксичность, чаще ототоксичность
- Активность в отношении микобактерий туберкулеза

Правила назначения аминогликозидов

- 1. До назначения оценить функцию слуха и почек**
- 2. Дозы рассчитываются на кг массы тела
(долженствующий вес)**
- 3. Можно вводить суточную дозу однократно**
- 4. Контроль функции слуха и почек через 3 дня**
- 5. Курс лечения не должен превышать 10 дней**
- 6. Повторный курс разрешается через 4-6 недель.**

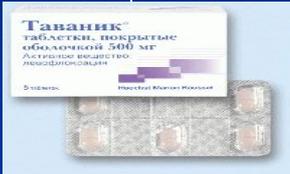
Группа хинолонов/фторхинолонов

Поколение	Препараты	Спектр действия
1	Налидиксовая кислота	Грам «-» флора – инфекции мочевых путей Малоэффективны!
2	Ципрофлоксацин Норфлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин	Преимущественно: грам «-» флора - инфекции мочевых путей, гинекологические инфекции, кишечные инфекции, инфекции брюшной полости внутриклеточные микробы – урогенитальные инфекции (хламидиоз, уреаплазмоз)



The image shows three boxes of antibiotics. The top box is Ciprofloxacin-AKOS, 10 tablets, 0.25g each, by SINTES. Below it are two boxes of Ofloxacin, 10 tablets each. The left one is 200mg and the right one is 400mg, both by SINTES. Each box has a blister pack of tablets in front of it.

Группа хинолонов/фторхинолонов

Поколение	Препараты	Спектр действия
3	<p data-bbox="388 368 852 429">Левифлоксацин</p>  	<p data-bbox="967 368 1875 729">Широкий спектр действия - инфекции дыхательных путей, инфекции мочевых путей, гинекологические инфекции, кишечные инфекции, инфекции брюшной полости</p> <p data-bbox="967 825 1779 882">внутриклеточные микробы</p>
4	<p data-bbox="388 1082 900 1143">Моксифлоксацин</p>  	<p data-bbox="967 1082 1644 1182">Широкий спектр действия внутриклеточные микробы</p> <p data-bbox="967 1196 1673 1296">Показания – см.выше, кроме мочевых путей</p>

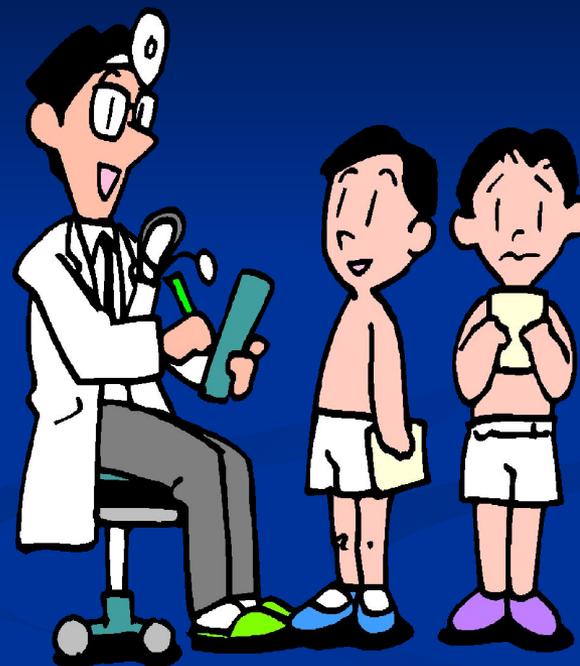
ПЭ фторхинолонов

- ЦНС – сонливость, тремор, судороги
- ЖКТ – диспепсия, диарея
- Фотосенсибилизация,
- Аллергические реакции
- Кардиотоксичность – аритмии
- Транзиторный нефрит
- Артропатия, тендовагинит

Группа хинолонов/фторхинолонов

Противопоказания:

- 1) Беременность
- 2) Кормление грудью
- 3) **Детский возраст!**
- 4) Аллергические реакции



□ Нельзя!

Фторхинолоны

- **Официально в детской и акушерской практике запрещены!**
- *Могут использоваться только в условиях стационара по жизненным показаниям!*

Нитроимидазолы



- Производные нитроимидазола:
 - **Метронидазол*** (Клион, трихопол)
 - **Тинидазол*** (Фазижин)
 - **Орнидазол** (Тиберал)
 - **Ниморазол** (Наксоджин)



Показания: - трихомониаз, лямблиоз, амебиаз

Дополнительно:

- Язвенная болезнь
- Псевдомембранозный колит
- Инфекции полости рта, малого таза, брюшной полости



Переносимость нитроимидазолов

- Диспепсия
- Головная боль, головокружение, судороги
- АР
- Металлический привкус, сухость во рту, вкусовые нарушения (метронидазол)
- Антабусоподобный эффект(кроме орнидазола)

Антабусоподобный эффект

- Замедляют реакцию превращения ацетальдегида, образуемого из алкоголя, в уксусную кислоту.
- Накопление в организме человека ацетальдегида (яд),
- Развитие так называемой антабусоподобной реакция:
 - покраснение кожных покровов,
 - шум в голове,
 - учащенное сердцебиение и падение АД,
 - сдавленность в груди,
 - тошнота и рвота.
 - Могут возникать судороги, необоснованное чувство страха и даже психозы.

Разных групп

- **Фосфомицин** (Монурал, урофосфабол*) - высокие концентрации в МВП
- Цистит (о. и рецидивирующий)
- Бактериурия у беременных
- * При в/в и в/м введениях эффективен при пиелонефритах, эндокардите, сепсисе, ИНДП
- ПЭ: ГТ, диспепсия, АР, головная боль

Полусинтетические пенициллины

- Аминопенициллины: *Ампициллин**, *Амоксициллин*** – широкий спектр действия (Грам «+» и Грам «-» флора)
- Инфекции дыхательных путей у редко болеющих пациентов
- *Инфекции желчевыводящих путей, бактериальный эндокардит, менингит –в/в, в/м
- **Язвенная болезнь и обострение хронического гастродуоденита;



Основные отличия

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей	++	+++
Поступление в кровоток при приеме через рот	40%	90%
Концентрации в мокроте	Ниже	Выше
Диарея	Часто	Редко

ИЗАП

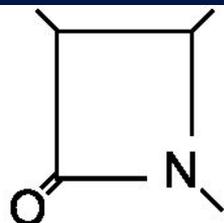
- *Амоксициллин +
клавулановая к-та*
(Аугментин,
Амоксиклав,
Флемоклав, Панклав)

- *Амоксициллин +
сульбактам*
(Трифамокс)

- *Ампициллин +
сульбактам*
(Амписид)



Комбинированные препараты



β -Лактамное кольцо

Клавулановая
кислота
Сульбактам

Блокируют фермент,
разрушающий β -
лактamное кольцо
антибиотика

Повышают
активность
ампициллина,
амоксициллина

Преимущества ИЗАП – широкий спектр

- грам+ аэробы: пневмококк, *стрептококки*, *стафилококки*, энтерококки
- грам- аэробы: гемофильная палочка, моракселла, кишечная палочка, клебсиелла, протей, шигелла, сальмонелла и др.
- Грам+ анаэробы: *пептококки*, *актиномицеты*, *пептострептококки*, *кlostридии*
- грам- анаэробы: *бактероиды*

Показания к комбинированным АБ

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (острые – у часто болеющих пациентов, обострение хронических)
- Инфекции мочевых путей - пиелонефрит, цистит
- Инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. и после укусов животными и человеком), костей и суставов
- Инфекции ротовой полости
- Гинекологические инфекции



Клавуланатсодержащие антибиотики

- Гепатотоксичность – 13-23% всех лекарственных поражений печени
- Минимальный гепатит с длительным холестазом.
- Проявляется чаще через несколько недель после окончания лечения
- Выше риск диарейного синдрома (в 3 раза)



Ингибиторзащищенные антисинегнойные пенициллины

- Тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин*)
- Пиперациллин + тазобактам (тазоцин)
- Широкий спектр + синегнойная палочка, ацинетобактер
- * Стенотрофомонас мальтофилия
- Внутрибольничные инфекции

Цефалоспорины

**1 поколение –
внебольничные
инфекции**

**2 поколение –
внебольничные
инфекции**

**3 поколение –
внебольничные
инфекции;
внутрибольничные
инфекции**

**4 поколение -
внутрибольничные
инфекции**

**5 поколение -
внутрибольничны
е инфекции**

Цефалоспорины

Поколение	Форма выпуска	Препараты	Спектр действия
I	Табл.	Цефалексин	Узкий спектр - Похожи на пенициллин + оксациллин
	Фл.	Цефазолин	

Показание Инфекции кожи и мягких тканей, костей, суставов, ангина, скарлатина, маститы, ПОАБП



Цефалоспорины

Поколение	Форма выпуска	Препараты	Спектр действия
II 	Табл.	Цефуросим аксетил	Широкий, похожи на ампициллин, амоксициллин, но сильнее
	Фл.	Цефуросим	
Показания 	Инфекции кожи и мягких тканей, костей, суставов, ангина, скарлатина, маститы, инфекции дыхательных путей, мочевых путей, инфекции ЦНС, гинекологические инфекции		

Цефалоспорины

Поколение	Препараты	Спектр действия
III A	Цефотаксим - фл Цефтриаксон¹ - фл	Широкий спектр действия, сильнее ЦС-2 поколения

Показания



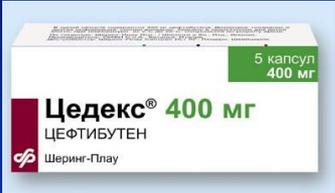
Инфекции дыхательных путей, мочевых путей, инфекции ЦНС, гинекологические инфекции

¹Гонорея

¹Болезненность в/м инъекций, псевдохолелитиаз, м.б. холестатическая желтуха, гепатит,



Цефалоспорины

Поколение	Препараты	Спектр действия
<p data-bbox="73 282 216 334">III A</p> 	<p data-bbox="585 282 1112 401"><u>Таблетированные препараты:</u></p> <p data-bbox="459 422 1058 562">Цефиксим (супракс) Цефтибутен (цедекс)</p>	<p data-bbox="1267 275 1773 425">Широкий спектр, но сильнее на Грам «-» флору</p> 
<p data-bbox="73 662 397 714">Показания</p>	<p data-bbox="459 654 1566 843">Инфекции мочевых путей, кишечные инфекции, ХОБЛ, гинекологические инфекции, гонорея,</p>	
<p data-bbox="73 916 216 968">III A</p>	<p data-bbox="459 909 989 1028"><u>Таблетированные препараты:</u></p> <p data-bbox="459 1039 1221 1100">Цефдиторен (спектрацеф)</p>	<p data-bbox="1267 909 1789 1025">Широкий спектр, но ВЫБОРОЧНО</p> 
<p data-bbox="73 1185 397 1236">Показания</p>	<p data-bbox="459 1178 1534 1296">Инфекции дыхательных путей, неосложненные инфекции кожи и мягких тканей</p>	

Цефалоспорины

Поколение	Препараты	Спектр действия
III Б	Цефоперазон Цефтазидим <u>Цефоперазон/сульбактам</u>	Преимущественно грам «-», в т.ч. Внутрибольничная флора
Показания	Инфекции любой локализации, вызванные внутрибольничной флорой	



Цефалоспорины

Поколение	Препараты	Спектр действия
IV	<p>Цефепим</p> 	<p>Широкий спектр, в т. ч. Внутрибольничная флора</p> <p>При внутрибольничных инфекциях любой локализации</p>
V	<p>Цефтобипрол с 18 лет Цефтаролин с 2 месяцев</p> 	<p>Преимущественно Грам «+» флора. При внутрибольничных инфекциях</p>

Карбапенемы

- Высокая активность в отношении большинства бактерий
- Препараты выбора при тяжелых септических процессах, жизне-угрожаемых инфекциях
- **Эртапенем** –внебольничного происхождения

□ **Имипенем-циластатин**

□ **Меропенем**

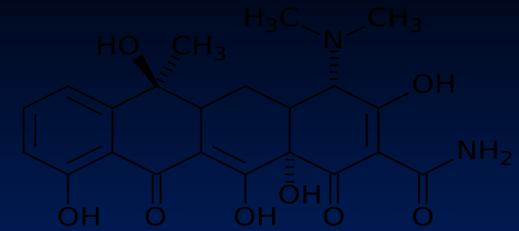


внутрибольничного происхождения

Карбапенемы

- АБ резерва при тяжелых инфекциях
- *Имипенем-циластатин* – хорош при ИКиМТ, остеомиелите, артрите, не рекомендуется при менингите
- *Меропенем* – Нет судорожной активности, можно при менингите, << п/в кокков
- *Дорипенем* – В отношении *P.aeruginosa* в 2-4 раза сильнее, дополнительно хорош при ИЖВП, интраабдоминальных инфекциях
- *Эртапенем* – неактивен п/в синегнойной палочки, ацинетобактера, тяжелые внебольничные инфекции, 1 раз в сутки

Тетрациклины



- Бактериостатики
- Высокая устойчивость микроорганизмов
- Препарат выбора - доксициклин
- Показания: урогенитальные инфекции
- Угревая сыпь (акне)
- Стоматология
- Холера
- Язвенная болезнь (тетрациклин – препарат второй линии)
- ПЭ: Кандидоз, гепатотоксичность, нарушения обмена Са, катаболизм, синдром «псевдоопухоли гол.мозга», дисколорация зубов, дефекты эмали



Хлорамфеникол (левомицетин)

- Флаконы – сняты с производства
 - *Таблетки – осторожно!*
 - Токсичность!
-
- Угнетение костно-мозгового кроветворения
 1. Обратимый вариант
 2. Необратимый вариант (генетический дефект) – 1 случай на 25-40 тыс. пациентов – даже после отмены препарата, после однократного или местного применения препарата. Прогноз неблагоприятный
 3. Невриты. Спутанность сознания. Диспепсия

Сульфаниламиды (СА)

- Первый класс ПМЛС
- Бактериостатики
- Блокируют переход фолиевой кислоты микроба в активную форму → нарушается жизнедеятельность микроорганизма
- Активность СА снижается в гнойных очагах и очагах некроза
- Высокая устойчивость микробов
- Ограниченное использование

Сульфаниламиды (СА)

- Сульфацил натрия



- *Ко-тримаксозол (бисептол)* – комбинированный препарат (сульфаметоксазол + триметоприм) – бактерицидный эффект

- Выбор - При пневмоцистной пневмонии у иммунодефицитных пациентов (ВИЧ, глубоко недоношенные дети, при пересадке органов и др.

- Резерв - при инфекции мочевых путей, инфекциях кожи и мягких тканей

- Токсичны!



АБ широкого спектра

- *Мупиноцин* (Бактробан)
- Стафило-, стрептококки, некоторые «-» палочки
- ИКиМТ
- Наружный отит
- Эрадикация стаф.носительства у взрослых и медицинского персонала

Выбор лекарственной формы

- В амбулаторных условиях – пероральные формы
- В условиях стационара – «Ступенчатый» подход – переход с парентеральных форм на пероральные при стабилизации процесса

Спасибо за внимание

