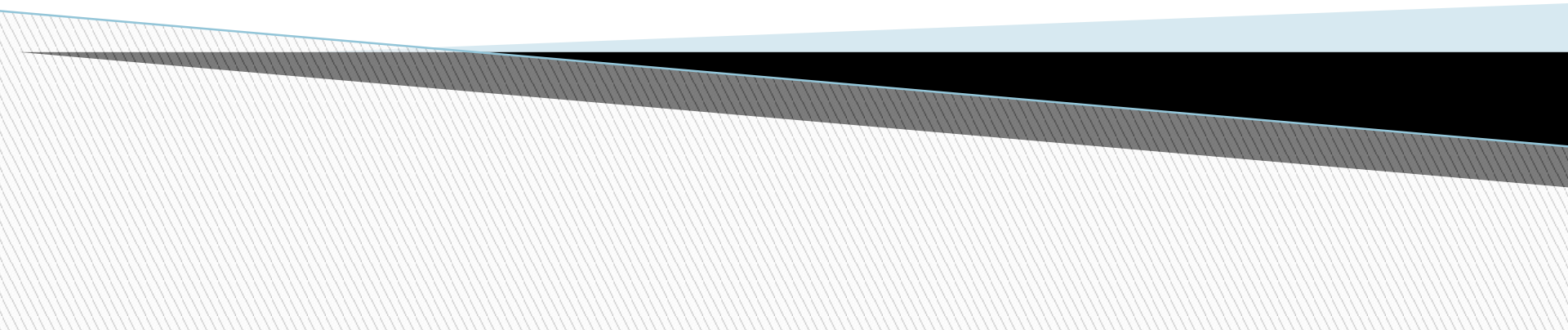


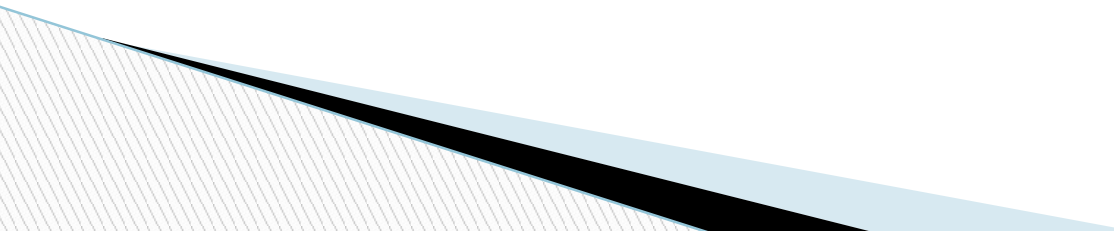
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Побочные эффекты лекарственных средств.
Взаимодействие лекарственных средств.
Фармаконадзор.

Зав. кафедрой клинической фармакологии д.
м.н., М.Г.Абакаров



План лекции

- 1. Определение понятия «побочный эффект». Терминология.
 - 2. История развития представлений о побочных эффектах лекарственных средств.
 - 3. Классификация побочных эффектов и их клиническое значение.
 - 4. Влияние различных факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии.
 - 5. Фармаконадзор в России.
- 

Побочные эффекты ЛС

- ▣ «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, если у него какие либо эффекты вообще». Б. Е. Вотчал.

Борис Евгеньевич Вотчал



Дата рождения:

9 июня 1895

Побочные эффекты ЛС

- ▣ В 1938 году после применения в качестве антибактериального химиопрепарата стрептоцида, при изготовлении которого аптекарь использовал этиленгликоль, погибло 107 человек. /Лоуренс, Бенит, 1990/.

Побочные эффекты ЛС

- В 1960-61 гг. трагедия, связанная с применением талидомида, широко разрекламированного как безопасное снотворное средство для беременных.
- Этот ПЭ послужил причиной рождения детей с фокомиелией (ластоподобными конечностями).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ – "любая вредная и нежелательная для организма реакция" (по определению ВОЗ).

По данным мета-анализа 39 клинических испытаний в США (1966-1996):

- ▣ Частота ПЭ у госпитализированных лиц 15.1%
- ▣ Из них тяжелые 6,7%
- ▣ 26% всех госпитализаций связано с ПЭ лекарств
- ▣ до 12% случаев побочных эффектов у госпитальных больных служат причиной увеличения срока госпитализации,
- ▣ до 0,27% – причиной смерти (до 1,5% при внутривенном введении, преимущественно, у тяжелых больных).
- ▣ В США в 700 коечной больнице на лечение ПЭ тратится 5.6 млн долларов

Предрасполагающие факторы:

- ▣ **возраст** (старше 60 лет или до одного месяца);
- ▣ **пол** (чаще женщины);
- ▣ наличие побочных реакций **в анамнезе**;
- ▣ заболевания печени, почек.

Побочные эффекты ЛС.

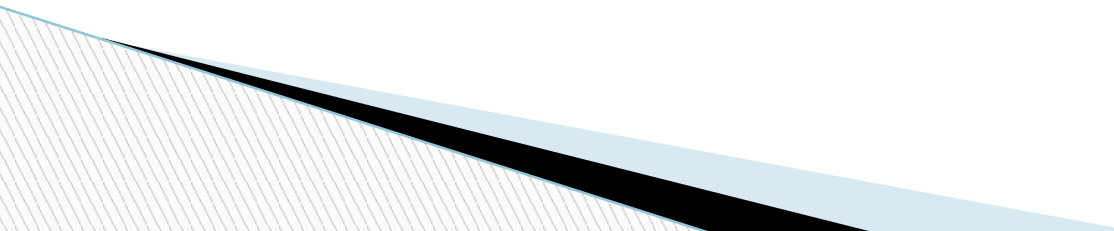
Определение

- Согласно определению ВОЗ побочное действие лекарственных средств (ЛС) или неблагоприятные реакции, вызываемые ЛС, - это вредные, нежелательные эффекты, которые возникают при использовании доз ЛС, рекомендованных для профилактики и лечения заболеваний.
- Синонимы: /Белоусов Ю.Б., Леонова М.В.2002/.
- Нежелательные лекарственные реакции (НЛР)
- Лекарственная болезнь (ЛБ)
- Ятрогенные заболевания (ЯЗ)
- Лекарственно –ассоциированные, лекарственно-обусловленные заболевания

Классификация побочных эффектов ЛС

- **-тип А** – частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, могут наблюдаться у любого индивидуума;
- **-тип В** - нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей;
- **-тип С** - реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость);
- **-тип D** – канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты ЛС.
-

Реакции типа А.

- ▣ Побочный фармакологический эффект
 - ▣ Эффекты абсолютной или относительной передозировки
 - ▣ Токсические эффекты
 - ▣ Вторичные эффекты
- 

Реакции типа В

- Не связаны с дозой
- Не связаны с фармакологической активностью
 - Аллергия
 - Идиосинкразия

ИДИОСИНКРАЗИЯ

- **Причины:** генетические мутации, которые приводят к дефектам ферментных систем
- **Примеры:**
 - при врожденной недостаточности **псевдохолин-эстеразы** (не может быть компенсирована другими ферментами) которая гидролизует эфиры холина и различных алифатических и ароматических кислот, непереносимость новокаина, ацетилсалициловой кислоты, миорелаксанта дитилина (опасность апноэ при наркозе!), и др.
 - При **недостаточности гидроксилаз смешанного действия в печени**, играющих важную роль в метаболизме лекарственных и других чужеродных средств в печени замедляется метаболизм дифенина, непрямых антикоагулянтов и других ЛС окисляющихся в печени,

ИДИОСИНКРАЗИЯ

- **Причины:** генетические мутации, которые приводят к дефектам ферментных систем
- **Примеры:**
 - При **фенилкетонурии (болезнь Феллинга)**, при которой нарушается синтез тирозина из фенилаланина, предшественника меланина, а также гормонов щитовидной железы и мозгового слоя надпочечников, резко возрастает чувствительность адренорецепторов сосудов к катехоламинамадреналину и норадреналину,
 - При **недостаточности гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы**, ведущего фермента пуринового обмена, который участвует также в метаболизме таких иммунодепрессантов и противоопухолевых препаратов, как меркаптопурин и азатиоприн и противоподагрического средства аллопуринол, возможно образование ксантиновых камней.

ИДИОСИНКРАЗИЯ

- **Причины:** генетические мутации, которые приводят к дефектам ферментных систем
- **Примеры:**
 - При **порфирии, врожденных метгемоглобинемиях,** нитроглицерин, сульфаниламиды, хлорамфеникол, ПАСК, антипирин и др., могут вызывать метгемоглобинемию, связанную с наследственной недостаточностью метгемоглобинредуктазы
 - При **наследственной негемолитической желтухе новорожденных** вследствие недостаточности **УДФ-глюкуронилтрансферазы** - фермента, обеспечивающего образование глюкуронидов, в крови накапливаются такие препараты, как новобиоцин, стрептомицин, хлорамфеникол, прогестерон, кортизон, и др., с усилением их токсических и фармакологических эффектов.

ИДИОСИНКРАЗИЯ

- **Причины:** генетические мутации, которые приводят к дефектам ферментных систем
- **Примеры:**
 - **врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД)**, которая является наиболее распространенной энзимной аномалией человека, носителями которых являются не менее 100 млн. человек и представляет большую опасность для жизни пациентов.
 - **Наблюдается повышенная чувствительность к ЛС, обладающих окислительными свойствами**, которые вызывают острый гемолитический криз в связи с внутрисосудистым гемолизом из-за повышенной проницаемости проницаемости мембран эритроцитов. Такое действие характерно для производных хинолина, сульфаниламидов, нитрофуранов, НПВС, противотуберкулезных средств, некоторых антибиотиков (левомицетин).

Аллергические реакции

- отличаются от идиосинкразии вовлечением иммунной системы и составляют примерно 20% всех побочных эффектов ЛС.
- Они развиваются если назначенный препарат:
 - -является гаптеном и связывается с белками с последующим образованием антител;
 - -изменяет свойства белков некоторых тканей, вызывая аутоиммунную реакцию;
 - -вызывает продукцию антител, которые перекрестно реагируют с белками тканей;

Аллергия на ЛС

- ▣ *-реакции немедленной гиперчувствительности или анафилаксии (I тип)*. Этот тип аллергических реакций связан с продукцией IgE антител, дегрануляцией мастоцитов и выделением таких медиаторов, как гистамин, серотонин, лейкотриены и др. Наиболее часто такие реакции вызываются антибиотиками, сульфаниламидами, НПВС и др.
- ▣ *-цитотоксические реакции (II тип)* связаны с образованием IgG и IgM антител и реакцией комплемента. Они могут вызываться сульфаниламидами, производными пирозолона, фенотиазина, барбитуратами и др.
- ▣ *-реакции иммунных комплексов (III тип)* - обусловлены нарушениями клеточного иммунитета и образованием IgG – содержащих иммунных комплексов и сопровождаются поражением различных тканей (артрит, нефрит, васкулит, миокардит, гепатит и др.). Проявлением этого типа аллергических реакций является развитие волчаночноподобного синдрома (лекарственной волчанки), например при приеме гидралазина, новокаинамида и др.
- ▣ *-реакции замедленной гиперчувствительности (IV тип)*- отсроченные аллергические реакции; проявляются сывороточной болезнью, контактными дерматитами.
- ▣

Особенности аллергии на ЛС

- 1. Отличаются от фармакологических эффектов
- 2. Могут носить перекрестный характер
- 3. Не коррелируют с дозой препарата (очень небольшие дозы могут провоцировать тяжелые реакции).
- 4. Проявляются классическими аллергическими реакциями.
- 5. При первом контакте необходим определенный период для индукции, но при повторной экспозиции реакция наступает быстро.
- 6. Реакции исчезают после прекращения применения препарата и вновь появляются при введении его в небольших дозах.
- 7. Они встречаются лишь у относительно небольшого числа лиц, имеющих, как правило наследственную, генетически обусловленную предрасположенность.
- 8. Возможна гипосенсибилизация.

РЕАКЦИИ ТИПА С

- ▣ **Лекарственная зависимость** -проявляется стремлением принять ЛС для устранения или избежания дискомфорта в связи с его отменой.
- ▣ Синдром отмены - может проявляться а)обострением симптомов болезни при резкой отмене ЛС
б)выпадением физиологической функции подавленной приемом ЛС
- ▣ Абстиненция-при резкой отмене ЛС, вызвавшего физическую зависимость (ГКС, антигипертензивные, психотропные и др.)

Реакции типа D.

- ▣ **Канцерогенные эффекты** (эстрогены, циклофосфамид и др)
- ▣ **Мутагенные эффекты** (генные и хромосомные мутации).
- ▣ **Тератогенные эффекты** (влияние на эмбрион и плод)-любой препарат может быть тератогенным, но степень риска может отличаться.

Реакции тип D. Тератогенные эффекты

- Наиболее опасный период для развития больших пороков – это 3-10 неделя внутриутробного развития, что соответствует приблизительно 5-12 неделе после первого дня последней менструации, т.е. наиболее вероятно, когда еще женщина не знает когда она беременна.



Фармакотерапия при беременности



Реакции тип D. Действие на плод. Классификация по FDA.

Категория A	Категория B	Категория C	Категория D	Категория X
Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют об отсутствии риска неблагоприятного действия ЛС на плод в I триместре беременности, и отсутствуют данные о подобном риске в последующих триместрах.	Изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако потенциальная польза, применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.	Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.	Испытания на животных или клинические исследования выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. При этом риск, связанный с применением ЛС у беременных, превалирует над потенциальной пользой.

Тератогенные ЛС

- потенциально тератогенных ЛС обсуждаются талидомид (выше упомянутый),
- противоопухолевые препараты,
- противотуберкулезные препараты
- варфарин,
- этанол,
- глюкокортикостероиды,
- противосудорожные ЛС,
- половые гормоны.
- Существуют также подозрения в отношении аспирина, антацидных средств, ко-тримоксазола, препаратов железа, нейролептиков, бензодиазепинов, мочегонных препаратов.

Снижение эффективности ЛС в процессе фармакотерапии

- ▣ **Толерантность**- снижение чувствительности к применяемому ЛС
- ▣ **Резистентность**-то же, применительно к антибиотикам.
- ▣ **Тахифилаксия**-сверхбыстрое развитие толерантности.

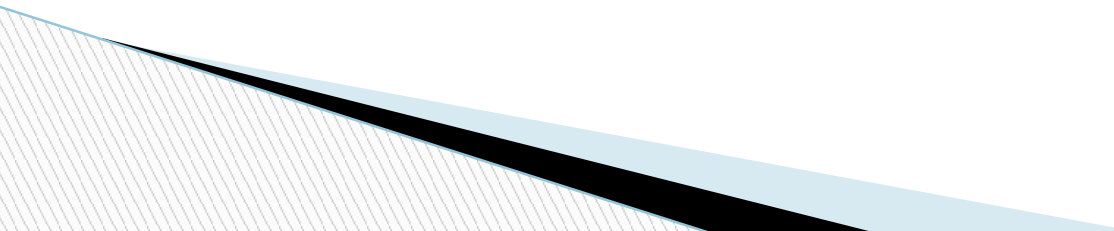
По течению различают:

- а) острые,
- б) хронические побочные эффекты.

По тяжести клинических проявлений выделяют:

- – **фатальные** или смертельные (агранулоцитоз при приеме хлорамфеникола [левомецетина], метамизола [анальгина, баралгина], сульфаниламидов);
- – **тяжелые**, при которых очень высока опасность для жизни (анафилактический шок, желудочковая пароксизмальная тахикардия при лечении антиаритмическими средствами);
- – **средне-тяжелые**, не несущие непосредственной угрозы жизни, но требующие не только отмены препарата, но и проведения специальной терапии;
- – **легкие**, купирующиеся при отмене препарата или даже только при снижении дозы (если они не имеют аллергической основы).

Факторы, определяющие эффективность и безопасность фармакотерапии

- ▣ Взаимодействие ЛС
 - ▣ Курение
 - ▣ Прием алкоголя
 - ▣ Возраст
 - ▣ Пол
- 

КЛИНИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

Происходят между препаратами, у которых имеется:

- ▣ зависимость между дозой и эффектом
- ▣ небольшая терапевтическая широта (сердечные гликозиды, антиаритмики, гипотензивные)

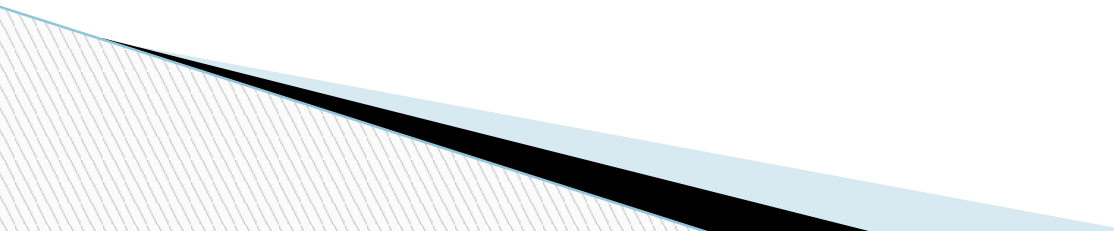
Зависят от особенностей как препаратов, так и организма:

- ▣ вероятность их развития повышается при назначении лекарств по одному и тому же поводу
- ▣ они могут возникнуть у одного больного и не проявиться у другого

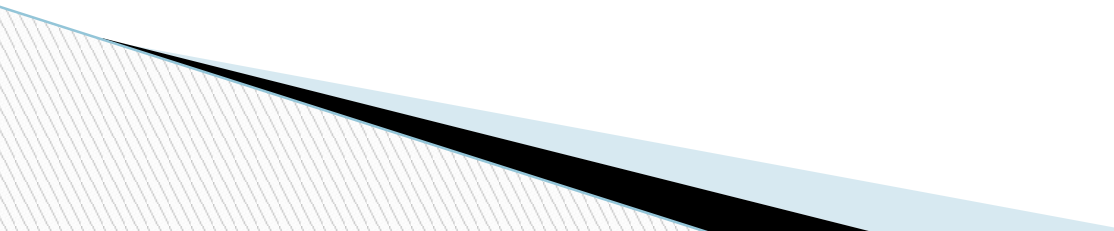
Требуют знания фармакологических основ взаимодействия и тщательного изучения с этой точки зрения литературы по каждому препарату, поскольку:

- ▣ **обилие возможных взаимодействий не позволяет их запомнить**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ (ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ) ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- Сердечные гликозиды + диуретики
 - Сердечные гликозиды + верапамил
 - Верапамил + пропранолол
- 

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- на рецепторах по типу конкуренции (при одновременном назначении агонистов и антагонистов);
 - изменение чувствительности к агонистам;
 - влияние на ферменты
- 

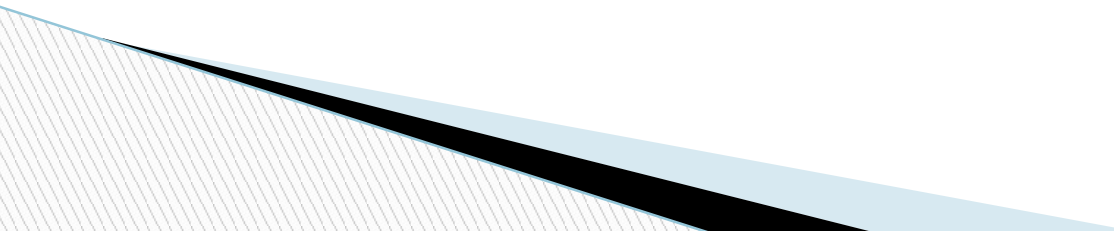
ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

(в зависимости от их механизмов):

- **Фармацевтическое взаимодействие** (химические или физико-химические реакции вне организма);
- **Фармакокинетическое взаимодействие** (изменение концентрации лекарственного вещества);
- **Фармакодинамическое взаимодействие** (на уровне механизма действия);
- **Фармакологическое или физиологическое взаимодействие** (неожиданные эффекты лекарственного средства вследствие изменений каких-либо физиологических функций).

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие при поступлении лекарств в организм зависит от:

- изменения рН желудочного сока;
 - изменение двигательной активности ЖКТ;
 - прямое взаимодействие в ЖКТ с адсорбирующими средствами;
 - изменение кишечной флоры;
 - индивидуальное влияние одних препаратов на абсорбцию других.
- 

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (продолжение 2)

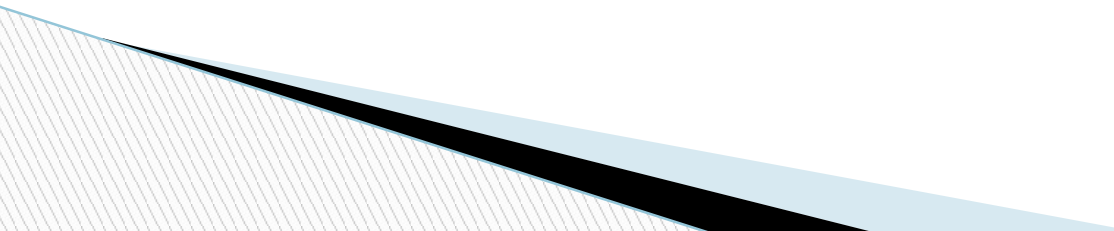
Взаимодействие на уровне распределения

- за счет системных и регионарных изменений кровоснабжения.

Взаимодействие на уровне биотрансформации

- индукция ферментов
- ингибция ферментов

Взаимодействие на уровне выведения



ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (продолжение)

Взаимодействие на уровне связывания с белком

- проявляется клинически, если связь с белком составляет более 80-90%;
- не проявляется у препаратов при большом объеме распределения;
- способность связываться с различными фрагментами молекулы белка может предупреждать развитие взаимодействия;
- повышение концентрации свободной фракции в большинстве случаев сопровождается усилением элиминации (биотрансформации и экскреции) и снижением концентрации до установления нового равновесия.

Категории риска FDA

Для беременных женщин

A,B	C,D	X	N
Препарат можно применять без ограничений	Препарат можно применять в исключительных ситуациях, если его применение оправдано высоким риском заболевания для матери	Препарат противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть	Данных о риске нет, поэтому от применения препарата, по возможности, необходимо воздержаться.

Для кормящих матерей

Риск низкий	С осторожностью	Высокий	Не известен
Препарат можно применять без ограничений	Препарат можно применять в исключительных ситуациях, если его применение оправдано высоким риском заболевания для матери	На время кормления следует прекратить лечение препаратом	Данных о риске нет, поэтому от применения препарата, по возможности, необходимо воздержаться.

Фармаконадзор

- ▣ **Фармаконадзор** - это наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами.

Фармаконадзор в Российской Федерации

- Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»: **статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов:**

Основные понятия в области Фармаконадзора

- **безопасность ЛС:** характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;
- **побочное действие** реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата (ЛП) в дозах, рекомендуемых в ИМП, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или реабилитации;
- **серьезная нежелательная реакция** нежелательная реакция организма, связанная с применением ЛП, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и/или инвалидности;
- **непредвиденная нежелательная реакция** нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением ЛП в соответствии с ИМП), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о ЛП, содержащейся в ИМП.



Основные задачи Фармаконадзора

- Выявление и учет неблагоприятных побочных реакций (НПР) для обеспечения безопасности больного.
- Установление причинно-следственной связи «НПР-лекарство».
- Мониторинг безопасности лекарственного растительного сырья, БАД и вакцин.
- Предупреждение НПР
- Раннее распознавание риска, связанного с применением ЛС.
- Принятие соответствующих регуляторных мер по внесению новых данных по безопасности ЛС в инструкцию по медицинскому применению (ИМП), ограничение или отзыв ЛС из обращения на фармацевтическом рынке.

Основные источники информации о НПР

- спонтанные сообщения
- добровольное или законодательно оговоренное информирование регуляторных органов об обнаруженных НПР.

Спонтанные сообщения поступают в службу фармаконадзора от медицинских и фармацевтических работников, производителей ЛС, держателей регистрационных удостоверений на ЛС, а также от потребителей и пациентов.

- ***Спонтанные сообщения не должны быть анонимными и не должны быть причиной профессионального разбирательства или преследования врача.***

В Фармаконадзор сообщают:

- НПР (серьезных, несерьезных, неожиданных) на ЛС, зарегистрированных на территории РФ, препаратах традиционной медицины, БАД.
- Воздействию ЛС на плод во время беременности и новорожденных в период лактации; случаях спонтанных аборт на фоне приема ЛС.
- НПР, возникших в результате злоупотребления и развития зависимости к ЛС и развивающихся вследствие этого осложнений.
- Случаях терапевтической неэффективности ЛС.
- Изменениях лабораторных показателей.
- Развитию резистентности к ЛС.
- Последствиях передозировки (случайной или преднамеренной).
- Неблагоприятных эффектах взаимодействия ЛС.
- Неожиданных (ранее не известных) терапевтических эффектах.
- Последствиях ошибок применения ЛС (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного ЛС вследствие схожести упаковок или торговых наименований)

Сообщение в Фармаконадзор

- Сообщения направляются в срок не позднее **15 календарных дней** со дня, когда стала известна соответствующая информация .

Сообщение в Фармаконадзор

- **Сообщения о случаях летального исхода в результате НПР** следует направлять в **Центральный аппарат Росздравнадзора в течение 24 ч** после получения сведений.
- Сообщать о НПР следует в:
 - Территориальные управления Росздравнадзора.
 - Региональные центры мониторинга безопасности ЛС.
 - Отдел мониторинга эффективности и безопасности ЛС Росздравнадзора.
 -

Сообщение в Фармаконадзор

Если по результатам мониторинга безопасности будет установлено, что применение ЛС представляет угрозу жизни или здоровью пациентов, сведения о ЛС не соответствуют содержащимся в ИМП, Министерство здравоохранения РФ принимает решение о/об:

- приостановлении применения ЛС;
- внесении изменений в инструкцию;
- изъятии из обращения ЛС.

Извещение в Фармаконадзор

ИЗВЕЩЕНИЕ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ (НПР) НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС)

I. ИНФОРМАЦИЯ О БОЛЬНОМ И НПР

1. Ф.И.О. (инициалы или код б-ного)	2. Возраст	3. Пол	4. Вес	5. Рост
6. ОПИСАНИЕ НПР (указать, создавала ли НПР угрозу жизни – да, нет)			7. ИСХОД НПР А – выздоровление без последствий В – выздоровление с последствиями (указать с какими) С – госпитализация или ее удлинение (подчеркнуть) D – смерть в результате приема ЛС Е – смерть, возможно, связана с ЛС F – причина смерти неизвестна G – врожденная аномалия H – другой исход (указать какой) I – исход неизвестен	

II. ИНФОРМАЦИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМОМ ЛС (ПЛС)

8. Подозреваемое ЛС (ЛС-ва) – название(я) • Международное непатентованное название (МНН) • Торговое название и производитель • № серии • Просрочен ли срок годности? ДА НЕТ НЕИЗВЕСТНО		13. Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР ДА НЕТ НЕИЗВЕСТНО	
9. Лекарственная форма	11. Разовая доза/суточная доза	12. Доза, вызвавшая НПР	14. Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС? ДА НЕТ НЕИЗВЕСТНО
10. Путь введения			
15. Показания к назначению ПЛС (если назначался по незарегистрированному показанию, указать)			16. ПЛС назначено: • амбулаторно • в стационаре • самолечение
17. Продолжительность терапии до начала НПР			
секунд	минут	часов	дней
			месяцев
			лет

Основные задачи уполномоченного по Фармаконадзору на уровне ЛПУ

- Основными задачами уполномоченного по фармаконадзору на уровне ЛПУ являются:
- Сбор информации о НПР от врачей, среднего медперсонала, фармацевтических работников аптечных пунктов при ЛПУ, потребителей/пациентов и заполнение карт-извещений.
- Ведение базы данных/реестра НПР на уровне ЛПУ.
- Внесение информации о НПР в АИС Росздравнадзора (при отсутствии доступа к сети Интернет передача информации о НПР в регуляторные органы в виде карт-извещений на бумажных носителях).
- Предоставление уточняющей информации о НПР, обнаруженных на территории ЛПУ, по запросам от региональных центров мониторинга безопасности/территориальных управлений Росздравнадзора/отдела мониторинга эффективности и безопасности ЛС Рос- здравнадзора.

Основные задачи уполномоченного по Фармаконадзору на уровне ЛПУ(продолжение)

- Доведение до сведения медицинских работников ЛПУ изменений законодательной базы в области фармако- надзора в РФ; информационных писем Росздравнадзо- ра об отзыве/приостановлении обращения/возобновлении обращения ЛС на территории РФ в связи с новыми данными об эффективности/безопасности.
- Информирование сотрудников ЛПУ о порядке заполнения карт-извещений и сроках предоставления информации о НПР уполномоченному лицу по фармако- надзору в ЛПУ и регуляторные органы.
- Организация врачебных конференций по вопросам рационального применения ЛС, их побочным эффектам и лекарственным взаимодействиям.
- Организация образовательных программ по безопасному применению лекарств и сообщению о НПР для пациентов/потребителей в рамках школ и семинаров.
- Основные проблемы и перспективы развития системы мониторинга безопасности лекарств в ЛПУ

Вот и лекции конец, тот кто слушал, молодец!

