Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2022, №4 с. 75-79
https://doi.org/10.17116/hirurgia202204175

Pirogov Journal of Surgery
2022, No. 4, pp. 75-79
https://doi.org/10.17116/hirurgia202204175

Профилактика нежелательных событий при применении местных анестетиков в травматологии-ортопедии

© М.В. ЛЯДОВА[1], Е.С. ТУЧИК[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Проанализирована частота развития побочных токсических реакций при применении местных анестетиков в практике травматолога-ортопеда; на основании заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз, проведенных в рамках уголовного судопроизводства по факту смерти пациентов, изучены особенности наступления LAST-синдрома, в значительной степени увеличивающего медицинский риск для пациента и правовой риск для врача. Представлены результаты аналитического исследования научных публикаций о возможностях использования местного анестетика артикаин-бинергия 20 мг/мл в повседневной работе врачей как поликлинического, так и стационарного звена для обеспечения безопасности медицинской деятельности.

Ключевые слова: *местная анестезия, системная токсичность, безопасность медицинской деятельности, ятрогении, травматолог-ортопед.*

Информация об авторах:

Лядова М.В. — https://orcid.org/0000-0002-9214-5615
Тучик Е.С. — https://orcid.org/0000-0003-4330-2327
Автор, ответственный за переписку: Лядова М.В. — e-mail: mariadoc1@mail.ru

Как цитировать:

Лядова М.В., Тучик Е.С. Профилактика нежелательных событий при применении местных анестетиков в травматологии-ортопедии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;4:75–79. https://doi.org/10.17116/hirurgi202204175

Prevention of adverse events following the use of local anesthetics in traumatology and orthopedics

© M.V. LYADOVA[1], E.S. TUCHIK[1, 2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia

Abstract

The article analyzes the frequency of development of adverse toxic reactions when using local anesthetics in the practice of an orthopedic traumatologist; based on the conclusions of commission forensic medical examinations conducted in the framework of criminal proceedings on the death of patients, the features of the onset of LAST syndrome are studied, which significantly increases the medical risk for the patient and the legal risk for the doctor. An analytical study of scientific publications on the possibilities of using the local anesthetic Articaine-Binergia 20 mg/ml in the daily work of both polyclinic and inpatient doctors to ensure the safety of medical activities was conducted.

Keywords: *local anesthesia, systemic toxicity, safety of medical activity, iatrogenia, orthopedic traumatologist.*

Information about the authors:

Lyadova M.V. — https://orcid.org/0000-0002-9214-5615
Tuchik E.S. — https://orcid.org/0000-0003-4330-2327
Corresponding author: Lyadova M.V. — e-mail: mariadoc1@mail.ru

To cite this article:

Lyadova MV, Tuchik ES. Prevention of adverse events following the use of local anesthetics in traumatology and orthopedics. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;4:75–79. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia202204175–79

Введение

Применение местных анестетиков входит в рутинную ежедневную практику любого травматолога-ортопеда как поликлинического (амбулаторного), так и стационарного звена. Купирование боли является неотъемлемой частью повседневной работы специалиста этой области.

Местные анестетики удобны в использовании. Они позволяют проводить манипуляции при травмах опорно-двигательного аппарата, избавляя пациента от развития травматического шока; купируют хронический болевой синдром на длительное время при ортопедической патологии. Местные анестетики предотвращают восприятие болевого раздражения, блокируют проведение болевого импульса с места болезненного вмешательства в центральную нервную систему (ЦНС); после окончания действия препарата функция чувствительных нервных окончаний полностью восстанавливается, при этом у пациента сохраняются сознание, все рефлексы, позволяющие поддерживать контакт с ним, что отличает местные анестетики от других наркозных средств и наркотических анальгетиков [1]. Однако применение местных анестетиков сопряжено с медицинским риском, который в современной системе законодательства медицинской деятельности на территории РФ может перейти в уголовную ответственность для врача, который проводил манипуляцию.

Цель исследования — анализ частоты возникновения побочных реакций при применении местных анестетиков на основании клинического материала; изучение результатов заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз, проведенных по профилю «травматология и ортопедия», которые касаются неблагоприятных исходов при применении местных анестетиков; анализ нормативных документов по безопасности медицинской деятельности; анализ клинического опыта применения препарата артикаин-бинергия 20 мг/мл по опубликованным научным данным.

Материал и методы

Проведен анализ частоты развития побочных реакций при применении местных анестетиков у 161 пациента (76 мужчин и 85 женщин), доставленного в крупный стационар Москвы по каналу скорой медицинской помощи с травмами конечностей разной локализации. В исследование были включены пациенты, у которых травмы носили изолированный характер, не более одного сегмента, и которым на этапе скорой медицинской помощи вводились только нестероидные противовоспалительные средства. Критерием исключения являлись тяжелый травматический шок, сочетанная и множественная травма. Среди обследуемых 64 пациента относились к возрастной группе старше 65 лет; 97 пациентов — от 16 до 60 лет. По локализации повреждений опорно-двигательного аппарата пациенты подразделялись следующим образом: перелом дистального метаэпифиза лучевой кости — у 37 пациентов; перелом костей предплечья — у 5 пациентов; перелом лодыжек — у 23 пациентов; перелом ключицы — у 17 пациентов; вывих плечевой кости — у 9 пациентов; перелом диафиза плечевой кости — у 13 пациентов; вывих костей предплечья — у 3 пациентов; перелом мыщелков голени — у 13 пациентов; перелом пястных костей — у 7 пациентов; перелом шейки плечевой кости — у 27 пациентов; перелом пяточной кости — у 7 пациентов. Таким образом, в исследование вошли 105 (65,2%) пациентов с повреждениями в области плечевого пояса. Перед проведением анестезии у всех пациентов был собран аллергологический анамнез. В качестве анестетика использовали лидокаин — раствор для инъекций 2% по 2 мл. Концентрацию лидокаина в крови определяли через 30 мин после использования анестетика.

Кроме того, в исследовании проанализированы 5 заключений комиссионных судебно-медицинских экспертиз по профилю «травматология и ортопедия», проведенных в разных экспертных учреждениях Москвы, в которых неблагоприятный исход связан с применением местного анестетика (во всех случаях смерть пациента наступила во время или сразу после проведения разного рода блокад).

Также выполнен анализ нормативно-правовых документов о безопасности медицинской деятельности, включающих: Федеральный закон от 21.11.11 №323 ФЗ (в редакции от 06.03.19) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Уголовный кодекс РФ; Гражданский кодекс РФ; Постановление Правительства РФ от 29.06.21 №1048 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности».

При аналитическом исследовании клинического опыта применения препарата артикаин-бинергия 20 мг/мл в научных публикациях особое внимание уделяли данным, касающимся оценки относительной токсичности препарата (отношение минимальной летальной дозы новокаина к минимальной летальной дозе нового препарата), относительной силы действия препарата (отношение минимальной действующей дозы новокаина к минимально действующей дозе нового препарата), данным по изучению анестетического индекса препарата (отношение силы действия препарата к его относительной токсичности).

Результаты и обсуждение

Применение местных анестетиков нередко сопровождается побочными реакциями, особенно у пациентов с острой травмой, при введении препарата в место перелома. Клинически это состояние проявляется головокружением, сонливостью, иногда спу-

танностью сознания, дизартрией, атаксией. Все вышеперечисленные нежелательные явления в полной мере относятся к лидокаину (ксикаину) — препарату амидной группы, широко используемому в клинической практике для местной анестезии [1].

Исследования, проведенные в крупном стационаре Москвы, показали, что такая реакция при применении лидокаина возникала у 9 (14,0%) из 64 пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) и у 7 (7,2%) из 97 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Всего побочные эффекты анестетика зарегистрированы у 9,9% (у 16 из 161) пациентов. Доза препарата составляла от 10 до 20 мг (5—10 мл 2% раствора). Эта дозировка является адекватной для купирования болевого синдрома, например, при переломе плечевой кости, лодыжек, луча в «типичном месте». Международная ассоциация судебных токсикологов (International Association of Forensic Toxicologists — TIAFT) определила терапевтическую концентрацию лидокаина в сыворотке крови 1,5—5,0 (6,0) мг/л. Согласно данным TIAFT, токсическая концентрация препарата в сыворотке крови составляет 7,0—14,0 мг/л, а летальная — более 25,0 мг/л [2]. Результаты исследования показали, что возникновение побочных реакций у пациентов после применения анестетика обусловлено быстротой всасывания препарата из гематомы с места перелома в кровяное русло, при этом токсическая концентрация не была зафиксирована ни в одном случае, доза лидокаина в сыворотке крови во всех случаях составила не более 5,0 мг/л. Патологическая реакция была купирована приданием пациенту положения Тренделенбурга, вдыханием пациентом паров 10% нашатырного спирта, в 3 случаях — внутривенным болюсным введением 200 мл 0,9% физиологического раствора. Установлено, что у пациентов с повреждениями в области верхних конечностей патологическая реакция наступала в 2 раза чаще.

Следует отметить, что лидокаин выпускается в двух формах: 20 мг/мл (2%) в ампулах по 2 мл и 100 мг/мл (10%) в ампулах по 2 мл. Концентрированный лидокаин (10%) не относится к препаратам списка группы А (группы высокотоксичных средств) и поэтому хранится в процедурном кабинете, так же как и 2% лидокаин. На практике производят разведение более концентрированного препарата 0,9% физиологическим раствором, поскольку применение его в чистом виде может привести к летальному исходу ввиду высокой концентрации действующего вещества, что, согласно законодательству, будет расценено как медицинское преступление, которое относится к ятрогенным.

Ятрогении — это понятие, объединяющее разнообразие неблагоприятных последствий: нозологические формы, синдромы, патологические процессы любых медицинских воздействий на больного, независимо от правильности их исполнения (МКБ-10) [3]. К ятрогениям относятся заболевания и патологические процессы, которые возникают под влиянием любых медицинских воздействий: профилактических, диагностических или лечебных. Вопросы об ответственности при ятрогениях относятся к разряду юридических и могут быть решены только судом [3]. Наиболее часто в связи с ятрогенными преступлениями врачи привлекаются к ответственности по статьям 109 и 118 Уголовного кодекса Российской Федерации — причинение смерти по неосторожности и причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности [4]. Для объективной оценки судом действий (или бездействия) медицинского работника назначается судебно-медицинская экспертиза, которая определяет, был ли допущен дефект оказания медицинской помощи и имеется ли причинно-следственная связь между дефектом оказания медицинской помощи и неблагоприятным исходом [5].

Несмотря на то что медицинская деятельность может быть связана с риском, пациент должен быть полностью информирован о возможных последствиях вмешательства, согласно статье 22 «Информация о состоянии здоровья» Федерального закона от 21.11.11 №323-ФЗ (в редакции от 06.03.19) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в которой указано, что «каждый имеет право получить в доступной для него форме имеющуюся в медицинской организации информацию о состоянии своего здоровья, в том числе сведения о результатах медицинского обследования, наличии заболевания, об установленном диагнозе и о прогнозе развития заболевания, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных видах медицинского вмешательства, его последствиях и результатах оказания медицинской помощи» [6]. В клинической практике врач меньше всего предполагает наступление неблагоприятного эффекта, обусловленного применением местного анестетика, если у пациента отсутствует аллергологический анамнез или он сообщает, что применение местных анестетиков имеется в анамнезе без каких-либо побочных токсических и аллергических реакций. Судебно-экспертная практика показывает, что развитие анафилактического шока на введение лидокаина возможно и при отрицательной кожной пробе [7], а клинические данные доказывают, что препарат обладает достаточной высоким токсическим эффектом. За последние 3 года из 70 судебно-медицинских экспертиз по специальности «травматология-ортопедия» 5 (7,1%) случаев связаны с расследованием смертельного исхода у пациентов после применения местного анестетика. Во всех случаях был использован лидокаин (ксикаин). У 1 пациента доказано развитие анафилактического шока на препарат; в 1 случае — нарушение техники введения препарата; у 1 пациента концентрация лидокаина в крови оказалась токсичной; в 2 случаях смерть пациента была обусловлена системной токсической реакцией на препарат, по-

скольку нарушений техники введения, техники проведения манипуляции, превышения дозы препарата комиссией экспертов выявлено не было.

О системной токсичности местных анестетиков — LAST-синдроме (*англ.* Local anestethetic system toxicity syndrome) известно с XIX века. В европейских странах в конце XX века опубликовано значительное количество работ, касающихся летальных исходов, ассоциированных с применением местных анестетиков, особенно лидокаина (ксикаина), в связи с увеличением их частоты [8]. LAST-синдром сопровождается развитием субъективных симптомов (ажитация, изменение слуха, металлический привкус во рту, психическое возбуждение), затем наступает угнетение ЦНС, возможно развитие эпилептических приступов, а также возникновение кардиотоксического эффекта — нарушения проводимости, угнетения сократительной функции миокарда, неуправляемой брадикардии [9]. При этом наличие у пациента кардиальной, легочной, почечной, печеночной, метаболической патологии, а также детский и пожилой возраст увеличивают риск развития LAST-синдрома. С учетом того, что федеральное определение и нормирование безопасности медицинской деятельности отсутствует, как указано в статье 309 Гражданского кодекса РФ, «обязательства должны исполняться надлежащим образом в соответствии с условиями обязательства и требованиями закона, иных правовых актов, а при отсутствии таких условий и требований — в соответствии с обычаями или иными обычно предъявляемыми требованиями». Согласно Федеральному закону от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановлению Правительства РФ от 29.06.21 №1048 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности», безопасность медицинской помощи (услуги, вмешательства) формулируется как отсутствие необоснованного риска при допущении обоснованного риска медицинского вмешательства, соответствующего номенклатуре медицинских услуг, выполняемого с диагностической или лечебной целью по показаниям в соответствии с имеющимся заболеванием с учетом противопоказаний к вмешательству в специально предусмотренном, нормируемом и приспособленном помещении специалистом, имеющим допуск к выполнению вмешательства на основании имеющихся у него документов об образовании и сертификата специалиста [10, 11]. В связи с этим возникает необходимость использования безопасных, с минимальными побочными эффектами местных анестетиков, которые позволяют значительно снизить, а возможно, и полностью исключить риск медицинского вмешательства, то есть вероятность наступления неблагоприятного исхода для жизни или здоровья пациента, а также вероятность недостижения той цели, ради которой проводится медицинское вмешательство.

Среди таких анестетиков изучен и разрешен к применению артикаин-бинергия 20 мг/мл [12]. Согласно анализу научных публикаций в медицинских изданиях, рецензируемых ВАК, в которых приведены научные данные клинических исследований применения артикаина, максимально допустимая доза препарата в 2 раза выше, чем для лидокаина, и в 4 раза выше, чем для бупивакаина [13]. Артикаин-бинергия обладает коротким латентным периодом, в связи с чем анестезия наступает быстрее. Препарат имеет самый высокий анестетический индекс и наиболее низкую относительную токсичность среди применяемых в РФ анестетиков [14]. Связывание артикаина с белками составляет 95%, что пролонгирует обезболивающий эффект, снижая способность препарата распространяться в другие органы и ткани и тем самым уменьшая его системную токсичность [15]. Быстрое разрушение артикаина до неактивного метаболита — артикаиновой кислоты является причиной его очень низкой токсичности, что позволяет проводить повторные введения препарата. Артикаин — единственный местный анестетик амидного типа с тиофеновым кольцом 4—6, что обусловливает сочетание оптимальных анестезирующих свойств и малой токсичности. Препарат имеет короткий период полувыведения. Максимальные дозы составляют 400 мг для чистого артикаина и 600 для артикаина с эпинефрином. Соответственно, для чистого артикаина это 20 мл неразведенного препарата (10 ампул по 2 мл), с эпинефрином — 30 мл (15 ампул по 2 мл). Препарат не противопоказан при лактации, разрешен у детей с 4 лет. При этом продолжительность анестезии высокая при небольших объемах: более 30 мин при объеме от 2—6 мл препарата артикаин-бинергия 20 мг/мл при малых операциях, около 1,5 ч при объеме 8—10 мл (при отопластиках и ринопластиках, операциях на мягких тканях шеи). Время наступления полноценной анестезии составляет около 5 мин, при больших объемах может потребоваться до 10 мин, чтобы препарат успел распространиться в тканях [16].

Вывод

Таким образом, артикаин-бинергия 20 мг/мл является препаратом выбора для использования в повседневной практике врача-травматолога как поликлинического, так и стационарного звена не только благодаря его безопасности для пациента, но и в связи с минимизацией правового риска врачебной деятельности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Куклина Л.Б., Минакина Л.Н., Клец О.П., Одинец А.Д. *Средства, влияющие на афферентную иннервацию.* Учебное пособие. ФГБОУ ВО «ИГМУ» Минздрава России, кафедра фармакологии. Иркутск: ИГМУ; 2017.
Kuklina LB, Minakina LN, Klècz OP, Odinecz AD. *Means affecting afferent innervation*. A textbook. FGBOU VO «IGMU» Minzdrava Rossii, kafedra farmakologii. Irkutsk: IGMU; 2017. (In Russ.).
2. Звягинцев Е.А., Гудкова Т.В., Фролов В.В. Случай смерти от анафилактического шока на введение лидокаина при проведении парацервикальной анестезии. *Судебная медицина.* 2016;2(1):41-44.
Zvyagintsev EA, Gudkova TV, Frolov VV. A case of death from anaphylactic shock on lidocaine administration during paracervical anesthesia. *Sudebnaya meditsina*. 2016;2(1):41-44. (In Russ.).
https://doi.org/10.19048/2411-8729-2016-2-1-41-44
3. Дмитриева О.А., Голубева А.В., Косинская Е.Д. Проблемы установления причинно-следственных связей при проведении судебно-медицинской экспертизы «ятрогенных преступлений». *Вестник судебной медицины.* 2019;8(4):56-61.
Dmitrieva OA, Golubeva AV, Kosinskaya ED. Problems of establishing causal relationships during the forensic medical examination of "iatrogenic crimes". *Vestnik sudebnoj meditsiny.* 2019;8(4):56-61. (In Russ.).
4. Уголовный кодекс Российской Федерации. М.: Эксмо; 2012.
Ugolovnyj kodeks Rossijskoj Federatsii. M.: Eksmo; 2012. (In Russ.).
5. Васильченко А.В. Особенности назначения и проведения судебно-медицинских экспертиз при расследовании ятрогенных преступлений. *Вестник Уфимского юридического института МВД России.* 2019;3:86-90.
Vasilchenko AV. Features of the appointment and conduct of forensic medical examinations in the investigation of iatrogenic crimes. *Vestnik Ufimskogo yuridicheskogo instituta MVD Rossii.* 2019;3:86-90. (In Russ.).
6. Федеральный закон от 21.11.11. №323-ФЗ «Об основах здоровья граждан в Российской Федерации». Ссылка активна на 03.03.22.
Federal'nyj zakon ot 21.11.11 №323-FZ «Ob osnovakh zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federatsii». Accessed March 03, 2022. (In Russ.).
https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/materials/39
7. Хохлов В.Д., Круть М.И., Сашко С.Ю. Анафилактический шок при введении лидокаина после отрицательной кожной пробы. *Клиническая медицина*. 2012;7:62-64.
Khokhlov VD, Krut MI, Sashko SYu. Anaphylactic shock when lidocaine is administered after a negative skin test. *Klinicheskaya meditsina.* 2012;7:62-64. (In Russ.).
8. Левина Н.О., Левин О.С. Системная токсичность местных анестетиков: как доктор Джекил превращается в мистера Хайда. *Рациональная фармакотерапия.* 2018;1:13-16.
Levina NO, Levin OS. Systemic toxicity of local anesthetics: How Dr. Jekyll turns into Mr. Hyde. *Ratsional'naya farmakoterapiya*. 2018;1:13-16. (In Russ.).
9. Лахин Р.Е., Корячкин В.А., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шифман Е.М., Глущенко В.А., Куликов А.В. Интенсивная терапия при системной токсичности местными анестетиками (клинические рекомендации). *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2016;10(3):197-204.
Lakhin RE, Koryachkin VA, Uvarov DN, Ulrikh GE, Shifman EM, Glushchenko VA, Kulikov AV. Intensive therapy for systemic toxicity with local anesthetics (clinical recommendations). *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2016;10(3):197-204. (In Russ.).
https://doi.org/10188.21/1993-6508-2016-10-3-197-204
10. Гражданский кодекс Российской Федерации. М.: Эксмо; 2016.
Grazhdanskij kodeks Rossijskoj Federatsii. M.: Eksmo; 2016. (In Russ.).
11. Постановление Правительства РФ от 29.06.21 №1048 «Об утверждении Положения о федеральном государственном контроле (надзоре) качества и безопасности медицинской деятельности». Ссылка активна на 03.03.22.
Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.06.21 №1048 «Ob utverzhdenii Polozheniya o federal'nom gosudarstvennom kontrole (nadzore) kachestva i bezopasnosti meditsinskoj deyatel'nosti». Accessed March 03, 2022. (In Russ.).
https://base.garant.ru/401422536
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 11.09.13 №25-1/10/2-6847 «О регистрации на территории РФ лекарственных препаратов в рамках международного непатентованного наименования, а также их взаимозаменяемости». Ссылка активна на 03.03.22.
Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. Pis'mo ot 11.09.13 №25-1/10/2-6847 «O registratsii na territorii RF lekarstvennykh preparatov v ramkakh mezhdunarodnogo nepatentovannogo naimenovaniya, a takzhe ikh vzaimozamenyaemosti». Accessed March 03, 2022. (In Russ.).
https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70363224
13. Топузов М.Э., Зубарев В.А. Местная анестезия артикаином при оперативных вмешательствах в урологии. *Вестник хирургии.* 2011;170(5):72-75.
Topuzov ME, Zubarev VA. Local anesthesia with articaine during surgical interventions in urology. *Vestnik khirurgii.* 2011;170(5):72-75. (In Russ.).
14. Hintze A, Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry — a randomised double-blind study. *Clin Oral Invest.* 2006;10:145-150.
https://doi.org/10.1007/s00784-005-0025-0
15. Боженков К.А., Шифман Е.М., Овезов А.М., Куликов А.В., Густоварова Т.А. Знакомый незнакомец в созвездии местных анестетиков. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018;17(1):54-61.
Bozhenkov KA, Shifman EM, Ovezov AM, Kulikov AV, Gustovarova TA. A familiar stranger in the constellation of local anesthetics. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018;17(1):54-61. (In Russ.).
https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-1-54-61
16. Bajwa SJ, Jindal R. Use of Articaine in loco-regional anesthesia for day care surgical procedures. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28(4):444-450.
https://doi.org/10.4103/0970-9185.101898

Поступила 02.02.2022
Received 02.02.2022
Принята к печати 04.03.2022
Accepted 04.03.2022