

ЗАМОНАВИЙ ШАХСИЙЛАШТИРИЛГАН ТИББИЁТДА ХАВФСИЗ ВА САМАРАЛИ ФАРМАКОТЕРАПИЯНИНГ КЛИНИК-ФАРМАКОЛОГИК АСОСЛАРИ

Азизова Р.А., Карабекова Б.А., Мухитдинова М.И.

Ташкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Мақолада муаллифлар томонида рационал фармакотерапиянинг муаммолари, клиник-фармакологик технологиялар (биомаркерлар, фармакогенетик ва фармакотранскриптив тестлар) асосида, беморларнинг касаллик турлари патогенетик жараёнларини ҳисобга олган ҳолда, фармакотерапияни индивидуал бемор учун шахсийлаштириш муаммолари, қўлланилаётган дори воситаларининг ўзига хос хусусияларини ҳисобга олиб, самарали ва хавфсиз даво олиб бориш масалаларини замонавий адабиётлар асосида таҳлили берилган.

Калит сўзлар: фармакотерапия, фармакогенетика, шахсийлаштирилган фармакотерапия, биомаркерлар.

ОСНОВЫ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ ПЕРСОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Азизова Р.А., Карабекова Б.А., Мухитдинова М.И.

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

В статье рассматриваются вопросы рациональной фармакотерапии, персонализированные подходы к фармакотерапии, которая подразумевает использование клинико-фармакологических технологий (определение биомаркеров, фармакогенетические и фармакотранскриптомные тесты), выявляющих индивидуальные особенности пациентов, для эффективной и безопасной фармакотерапии, снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций на основе изучения современных литературных данных.

Ключевые слова: фармакотерапия, фармакогенетика, персонализированная фармакотерапия, биомаркеры.

BASES OF MODERN CLINICAL-PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO EFFECTIVE AND SAFE PERSONAL PHARMACOTHERAPY

Azizova R.A., Karabekova B.A., Mukhitdinova M.I.

Tashkent Pediatrics Medical Institute.

✓ Resume,

The article discusses the issues of rational pharmacotherapy, personalized approaches to pharmacotherapy, which involves the use of clinical and pharmacological technologies (determination of biomarkers, pharmacogenetic and pharmacotranscriptome tests), revealing the individual characteristics of patients, for effective and safe pharmacotherapy, reducing the risk of developing undesirable drug reactions based on the study of modern literature data.

Key words: pharmacotherapy, pharmacogenetics, personalized pharmacotherapy, biomarkers.

Долзарблиги

Бугунги кунда рационал фармакотерапия замонавий тиббиётнинг жиддий муаммоси бўлиб келмоқда. Дори воситаларининг (ДВ) хавфсизлик муаммолари замонавий тиббиётнинг ҳамма бўлимларида кундан-кунга фаоллашиб бормоқда. Бу ҳолат ўтган асрнинг 80 - йилларидан бошлаб амалий тиббёт ривожланиши концепсия турғунлиги ва далилларга асосланган тиббиёт усулларини киритилиши билан боғлиқдир.

Беморларнинг турли ДВ ларини қўллашлари натижасида келиб чиққан экологик омиллари сабабли организмда бошқа касалликларни келиб чиқишига чорловчи (триггерлар)лар намоён бўлиши деб қарашди.

«Evidence-based Medicine» ёки «далилларга асосланган амалий тиббиёт» (далилларга асосланган тиббиёт) ибораси, 1990 йилдан бошлаб Канададаги Торонто Университети олимлари томонидан номланган [9, 15, 20, 34].

Далилларга асосланган тиббиёт, клиник кўрсатмалар, унинг асосида ишлаб чиқилган клиник тавсиялар ва турли касалликларни даволаш стандартлари

терапевтик тадбирлар стратегиясини белгилайди, шу жумладан ДВ ҳам қўлланилишини белгилайди. Бутун дунё бўйлаб кўплаб мамлакатларда, ДВларини ноҳўя таъсирлари (НТ) кўп учраши кузатиши, уларни жуда аҳамиятли эканлиги, бу эса ногиронлилга ва айрим ҳолларда ўлимга олиб келишида барча сабаблар ичида 4-5 ўринларни эгаллаганлиги кузатилмоқда [8, 16, 19,30].

Ушбу муаммони ҳал этиш учун, фармакотерапияни персоналлаштиришга ёндошган ҳолда олиб бориш, яъни, дори воситаларини қўллашда клиник ва фармакологик технологиялардан касаллик хусусиятини аниқлайдиган (биомаркерлар, фармакогенетик ва фармакотранскрипт) тестларидан фойдаланиб, улардан келиб чиқиши мумкин бўлган ноҳўя таъсирлари ва хавф омилларини камайтиришда фойдаланилади. Кундалик клиник амалиётда фармакотерапияни бехатарлигини таъминлаш мақсадида клиник - фармакологик технологияларга таяниб, шахсийлаштирилган тиббиётдан фойдаланиш шартларига асосланишдан иборатдир. XX - асрдаёқ беморларнинг ўзига хос индивидуал хусусиятларини инобатга олиб, ДВларини технологиялари асосида шахсийлаштириб,

қўлланилиши ишлаб чиқилган, аммо ҳозирги кунга келиб, улар кўпроқми ёки камроқми соғлиқни сақлаш амалиётида хизматини ўтаб келмоқда, аммо айримлари ҳанузгача келгуси ишларимизга айланиб турибди [15,19,28,31].

Шахсийлаштирилган тиббиёт - клиник фармакологиянинг янги йўналиши бўлиб, турли биомаркерларни ўрганиш, аввало цитохром Р-450 изоферментлари фаолиятини баҳолаб ўрганиш, на фақат ДВ индивидуал танлаш, балки дозасини ҳам аниқлаш асосида фармакотерапияни максимал самарадорлик ва хавфсизликни таъминлашга имкон беради [2]. Кундалик клиник тиббиёт амалиётида дори воситаларини шахсийлаштирилган ҳолда киритиш генетиклар, биокимёгарлар, фармакокинетикалар, клиника шифокорлари, шу жумладан клиник фармакологларнинг яқин ҳамкорлигида амалга оширилади.

Шахсийлаштирилган тиббиёт методологияси шифокорларни ўқитишнинг аввалги ва кейинги босқичларида диплом ишлари этапларида ўқитиш мақсадида ўқув дастурларини "мустаҳкамлаш" керак. Шахсийлаштирилган тиббиёт шифокорга берилаётган таблетка ортидан маълум бир беморни кўриши учун мўлжалланган. Тиббиётда олиб борилаётган медикаментоз даволашни хавфсизлигини таъминлаш усулларини беморнинг ўзига хос хусусиятларига боғлиқ эканлиги аниқланди, шунинг учун улардан фойдаланиш ҳар бир беморга алоҳида ёндашувни талаб қилади. Шу мақсадли ёндашув мослаштирилган (персоналлаштирилган) тиббиётдан келиб чиқади. Бугунги кунда молекуллар тиббиёт ютуқларига кўра, аввало, молекуллар генетика ютуқлари туфайли инновацион технологиялар пайдо бўлди, шундан келиб чиқиб, шахсийлаштирилган дори ҳақиқатга айланмоқда ва унинг методологиясини клиник амалиётга жорий қилиш соғлиқни сақлаш тизимини модернизация қилиш соҳаларидан бирига айланиши керак [3, 7, 11].

Ҳозиргача эришилган тажрибалар асосида беморларнинг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш асосида шахсийлаштирилган ДВларининг клиник ва фармакологик технологияларини амалий қўллаш энг мақбул бўлган шартларни шакллантириш мақсадга мувофиқдир [5,36].

Дори воситаларининг "томонидан" шартлари:

- муқобил дорилар йўқ;
- кенг спектр доирасига ва ножўя таъсирларга эга

ДВ;

- ДВлардан узоқ муддат фойдаланиш (юрак-қон томир, психотроп препаратлар, гормонлар ва бошқалар);

- терапевтик кенглиги тор бўлган ДВ;

- қиммат нархдаги дорилар.

2. Бемор "томони"дан шартлар:

- тез дориларга реакция ривожланиш хавфи остида бўлган беморлар;

- анамнезида ирсий ножўя таъсирлар кузатилиши.

Турли хил беморларда бир хил дориларнинг самарадорлиги ва толерабиллигининг ўзгарувчанлиги маълум. Фармакологик жавоб экологик хусусиятларга, турмуш тарзига, парҳезга, тегишли касалликларга, беморнинг генетик хусусиятларига ва бошқаларг боғлиқ. Фармакогенетика шахсийлаштирилган тизимнинг прогнозли тиббиёт тузилишига киритилган ва

беморларда маълум генетик маркерларни ДВларининг самарадорлиги ва хавфсизлигига таъсирини ўрганиб чиқади, бу эса олдиндан фармакологик жавобни тахмин қилиш ва беморни бошқариш тактикасини аниқлаш имконини беради [4, 32, 38].

Фармакогенетик тестлар - дориларнинг фармакокинетикаси ёки фармакодинамикаси учун масъул бўлган оқсилларни кодловчи генлардаги "ўзгаришлар" (полиморфизмлар)ни идентификациялашдир [6,17,34]. Натижада, ушбу технологиялар беморларнинг муайян тоифаларида маълум дори-дармонларни қўллашда фармакотерапиянинг самарадорлигини ва хавфсизлигини ошириш учун фойдали бўлиши мумкин. Шу билан бирга, мослаштирилган тиббиётнинг клиник-фармакологик технологияси қуйидаги талабларга жавоб берса, клиник амалиётда қўлланилиши мумкин [4,5,19,34]:

1. Аниқланган биомаркер, генетик полиморфизм, геннинг экспрессив даражаси ва фармакологик жавоб бериши (ДВ НТ ривожланиши, самарадорлигининг йўқлиги ёки ДВ самарадорлиги юқорилиги) ўртасида аниқ бир асосиациясининг мавжудлигидир.

2. ДВларини қўллаш алгоритми мослаштирилган тиббиётнинг клиник ва фармакологик технологиялари асосида тест натижаларига қараб: дори танлаш ва унинг дозалаш тартиби яхши ривожланган бўлиши керак.

3. Шахсийлаштирилган тиббиётнинг ДВ клиник ва фармакологик технологиялари асосида ўтказилган тест натижаларини қўллаган ҳолда препаратларни қўллашнинг афзалликларини анъанавий ёндашув билан тақосланиши керак: самарадорликни ошириш, фармакотерапия хавфсизлигини ва бундай ёндашувнинг иқтисодий рентабеллигини ошириш инobatга олинад.

4. Шахсийлаштирилган дори-дармонларнинг клиник ва фармакологик технологияларига асосланган тест синовлари беморлар ва шифокорлар учун қулай бўлиши керак, яъни фармакогенетик тест соғлиқни сақлаш муассасалари ёки тижорат лабораторияларидаги лабораторияда махсус ташхис тўпламлари ёрдамида амалга оширилиши керак.

ДВ ларини кўр-кўрона ишлатиш, даволанишнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилмасдан, НТнинг пайдо бўлишига ёки касалликда дори моддалари назоратини йўқотилишига имкон бериши мумкин. Препаратнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш, биринчи навбатда, шифокорга самарали, хавфсиз ва прогноزلанадиган фармакотерапияга имкон берувчи тўлиқ ва ишончли маълумотни тақдим этиши керак [1,6, 9,31, 33].

Рационаллик принципи фармакотерапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлиги орасидаги нисбатни оптималлаш орқали, ДВ ножўя таъсирларнинг энг кам хавф омиллари натижасида максимал терапевтик таъсир олишни таъминланиши назарда тутилади. Рационаллик тамойили асосида аниқ клиник муаммоларда фармакотерапияни тактикасини йўлга қўйишда, таҳлил қилиш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, шунга ўхшаш ҳолатларда ДВларини (ДВ комбинациясини), элиминация шаклини, дозасини ва препаратни юбориш йўллари, шунингдек узоқ муддат қўллагандаги тахминий фармакотерапия прогнозини кўра билиш имконини беради.

Шундай қилиб, беморда замонавий шахсийлаштирилган тиббиётда хавфсиз ва самарали фармакотерапия усулни қўллаш, асосида генетик ва оқсил профилининг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, дори воситаларини танлашда шифокордан қўллаётган даво муолажалар клиник-фармакологик асосланган бўлишини талаб қилади.

Бунинг учун қуйдаги босқичлар асос бўлади:

- Қўлланилаётган дори воситаларининг фармакокинетикасига клиник-фармакологик ёндошиш;
- Уларнинг на фақат дозалари, балки, юбориш йулларини ҳам аниқлаш;
- шу касалликда тавсия қилинган дори воситаларининг ўзаро таъсирларини билиш;
- олиб борилган фармакотерапияни самарадорлиги ва хавфсизлигини таъминлаш мақсадида келиб чиқиши мумкин бўлган нозуя таъсирларини аниқлаш ва уларни олдини олишдан иборат.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Baksheev V.I., Kolomeets N.M. Meditsina, osnovannaya na dokazatelstvax: realizatsii i perspektivi // Terapevticheskiy arxiv. 2006; 4: (In Russ)
2. Vlasov V.V., Semerin E.N., Miroshnikov P.V. Dokazatel'naya meditsina i prinsipi metodologii // www.medi.ru/doc/851115.htm (In Russ)
3. Glezer M.G., Saygitor R.T. Monitoring effektivnosti i bezopasnosti lozartana i ego kombinatsii s gidroxloriazidom u bolnix s arterialnoy gipertenziei: issledovanie REZULTAT. Kardiologiya 2014; 10; 17-25. (In Russ)
4. Kantemirova B., Sichev D.A. Personalizirovannaya farmakoterapiya u detey na osnove izucheniya individualnoy skorosti biotransformatsii lekarstv. // Vrach 2013; 7: 25-27. (In Russ)
5. Klyushin D.A., Petunin Yu.I. Dokazatel'naya meditsina. Primenenie statisticheskikh metodov. - M.: "Dialektika", 2007. S. 320. ISBN 978-5-8459-1321-0. (In Russ)
6. Kukes V.G., Sichev D.A., Smirnov V.V., Xaitov M.R., Petrov R.V. Personalizirovannaya meditsina v klinicheskoy farmakologii: ot mifa k realnoy klinicheskoy praktike. // Fiziologiya i patologiya immunnnoy sistemi. 2013; 17(1): 3-13. (In Russ)
7. Kukes V.G., Sichyov D.A., Al-Axmad Feysal, Dmitriev V.A. Vliyaniye individualnix osobennostey patsientov na risk razvitiya nejelatelnix lekarstvennix reaktsiy // Vestnik Roszdravnadzora. 2011; 6: 59-63. (In Russ)
8. Kukes V.G., Sichyov D.A., Bruslik T. i dr. Izucheniye transporterov lekarstvennix sredstv kak novaya vozmozhnost personalizatsii farmakoterapii // Vrach. 2007; 5: 2-6. (In Russ)
9. Loginov A.F. "Maastricht-3" - sovremennaya taktika diagnostiki i lecheniya infektsii Helicobacter Pylori // Farmateka. 2006; 12: 46-48. (In Russ)
10. Lazebnik L.B., Masharova A.A., bordin D.S. i dr. Mnogotsentrovoye issledovanie "Epidemiologiya gastroezofagialnoy refluksnoy bolezni v rossii (MEGRE)": pervie itogi. // Eksperimental'naya klinicheskaya gastroenterologiya. - 2009; 6: 4-12. (In Russ)
11. Maev I.V., Yurenev G.L., Bitkova E.N. , i dr. Optimizatsiya terapii patsientov s gastroezofagialnoy refluksnoy boleznyu i sochetaniem bronxialnoy astmi s gastroezofagialnoy refluksnoy boleznyu. // Farmateka. 2013; 2: 59-64. (In Russ)
12. Maev I.V., Samsonov A.A., Dicheva D.T., Andreev D.N. i dr. Aktualnye podkhodi k dietoterapii pri zabolevaniyax verxnix otdelov jeludochno-kishechnogo trakta. // Med.vest. MVD. 2013; 3: 9-14. (In Russ)
13. Makarenko O.V. Farmakoeconomicheskaya otsenka ispolzovaniya kardiologicheskogo preparata tiotriazolina // Meditsina neotlojnix sostoyaniy. 2014; 8(63): 53-57. (In Russ)
14. Nenashva N.M. Effektivnaya farmakoterapiya. // Pulmonologiya i otolaringologiya. 2013; 1: 4. (In Russ)
15. Oganova R.G. Osnovi dokazatel'noy meditsini. Uchebnoye posobie dlya sistemi poslevuzovskogo i dopolnitelnogo professional'nogo obrazovaniya vrachev / Pod obshey redaksiei akademika RAMN, professora R.G. Oganova. - M.: Silitseya-Poligraf, 2010; 136. - ISBN 978-5-9901-860-2-6. (In Russ)

16. Ryabkova A.P., Shostak N.I., Malyarova L.A. Jeludochno-kishechnye krovotecheniya, obuslovlennye priemom nesteroidnix protivovospali-telnix preparatov // Vrach. 2004. 4. (In Russ)
17. Savchenko M.A., Teteryukov A.A., Savchenko A.A., Matyuk U.P. Kachestvo jizni patsientov s serdechno-sosudistimi zabolevaniyami: tiotriazolyn otkrivaet novye gorizonty // Meditsinskie novosti. 2011; 4: 42-47. (In Russ)
18. Sichev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukes V.G. Personalizirovannaya meditsina kak put k ratsionalnomu primeneniyu lekarstvennix sredstv: predposilki, realii, problemi i perspektivi dlya otechestvennoy sistemi zdravooxraneniya // Zdravooxranenie Dal'nego Vostoka. 2010; 1: 2-7. (In Russ)
19. Sichev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika / Pod redaksiei Kukes V.G., Bochkova N.P. M.: Geotar-Media. 2007: 248. (In Russ)
20. Sichev D.A., Suleymanov S.Sh., Kukes V.G. jurnal "Vestnik Roszdravnadzora" №6 (2011) s 63 (Izucheniye transporterov lekarstvennix sredstv kak novaya vozmozhnost perso- nalizatsii farmakoterapii / V. Kukes, D. Sichev, T. Bruslik i dr. // Vrach. 2007; 5: 2-6. (In Russ)
21. Truxan D.I., Tarasova L.V. Lekarstvennaya bezopasnost i ratsionalnaya farmakoterapiya v gastroenterologicheskoy praktike. // Klinicheskie perspektivi gastroenterologii, gepatologii. 2013; 5: 3-10. (In Russ)
22. Fomin V.V., Moiseev S.V. Trimetazidin v lechenii serdechno-sosudistix zabolevaniy: dokazaniye vozmozhnosti i perspektivi // Klinitsist. 2007; 1: 46-52. (In Russ)
23. Yarovslav Ashixmin. Dokazatel'naya meditsina i prinsipi razrabotki lekarstv. Kak segodnya issleduyutsya effektivnost i bezopasnost novix lekarstvennix sredstv. Postnauka (22 noyabrya 2012). Data obrasheniya 6 yanvarya 2019. (In Russ)
24. Chelpachenko O.E. Eksperimentalnoye obosnovaniye ratsionalnoy terapii pielonefrita u detey pod kontrolem markerov persistentsii vzbuditelya // Avtoreferat dis.kand.nauk. Chelyabinsk 1993; 23. (In Russ)
25. Samani N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome-the future of personalised medicine? / Lancet. 2010 May 1; 375(9725): 1497-8.
26. The Cytokine Handbook. Ed/ A.W.Thomson, M.T. Lotze. London San Diego "Academic Press 2003".
27. Liu Y.H./, Tao Z.Z. Effect of intranasal glucocorticoid on the pathological change of nasal mucosa in rats with allergic rhinitis. Zhonghua Er Bi Yan Hou TOu Jing Wai Ke Za Zhi 2009; 44(11): 935-940.
28. ACC/AHA/Guidelines for the Management of Patients With Chronic Heart Failure.
29. Braunwald E., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / Ed. E Braundwald. - 4 th ed. - Philadelphia: Saunders.1992. 1874. XL. Ivp.
30. Graham D.Y., Opekun A.R., Wilingham F.F., Qureshi A.J. Visible small-intestinal mucosal injuri in chronic NSAID ulcers // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2005; 3: 55-59.
31. Malfertheiner P., Meagraud F., O'Morain C., Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori infection Business briefing / / European Gastroenterology Review. 2005: 59-60, 998-99.
32. Farmakoterapiya, osnovannaya na dokazatelstvax, perevod stati prof. klinicheskoy farmakologii Alana Li Van Po (angl. Alan Li Wan Po
33. The Cochrane Collaboration
34. Rukovodstvo ICH po kachestvennoy klinicheskoy praktike / Per. s angl GCP. - S-Pb: PSI Pharma Supprt Inc., 1997; 83-87.
35. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine //JAMA. 1992. Vol. 268. 240-45.
36. Hilbrich L., Sleight P. Progress and problems for randomised trials: from streptomycin to the era of megatrials // Eur Heart J. 2006. № 18. 27.
37. Sacket D., Richardson W., Haynes R. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM // Edinburgh: Churchill Livingstone. 1997. - P. 128.
38. Van Brabant H., Camberlin C., Vrijens Y. et al. More is not better in the early care of acute myocardial infarction: prospective cohort analysis on administrative databases // Eur Heart J. 2006. Vol. 27. № 22. P. 2649-54.
39. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M. et al. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary trakt infection in oder women: a doubleblinding randomized controlled trial.Canad Med Ass J 2004; 170(4); 469-73.

40. Ben David S, Einarson T, Ben David Y et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundament clin Pharmacology* 1995; 9: 503-7.
41. Akazawa M., Fukuoka K. Economic impact of switching to fixed-dose combination therapy for Japanese hypertensive patients: a retrospective cost analysis *BMC Health Serv Res.* 2013; 13; 124.
42. Armario., liveras A., Hernandez Del Rey R. et al.; Grupo de Investigadores del Registro de Hipertension refractaria de la Sociedad Espanola Hipertension/ Liga Espanola para la Lucha contra la Hipertension Arterial (SHE-LELHA). Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. *Med.Clin (Barc)* 2011; 137; 435-439.
43. Burgess E., Muirhead N., Rene de Cotret P. et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supra maximal dose of candesartan in proteinuric renal disease // *J.Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20.P. 893-900.
44. Kurella Tamura M., Wadley V., Vaffe K. et al. Kidney Function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study // *Am.J. Kidney Dis.* 2008. 52. P. 227-234.
45. Mogensen C.E, Heldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non -insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *BMJ.* 2000.321. 1440-1444.
46. Sandset E.C., Bath P., Boycen G. et al. On behalf of the SCAST Study group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Lancet.* 2011.377.-P.741-750.
47. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism // *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2009.302.P. 237-243.
48. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., et al. A placebo - controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Endl J Med.* 2006; 354 (8): 832-40.
49. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2015//www.ginasthma.org.

Келиб тушган кун 09.09. 2019