АНТИГИСТАМИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры клинической фармакологии,
эксперт комиссии по ЛС МЗ РБ

Бобруйск-27.09.2012

ВНИМАНИЕ: АЛЛЕРГИЯ!!!

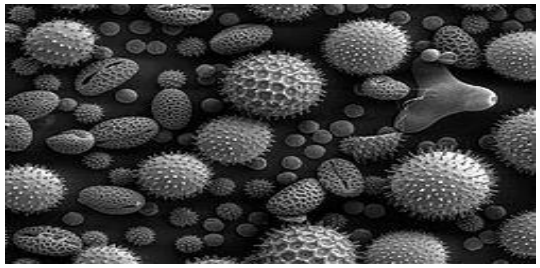
В настоящее время по данным ВОЗ более 30-50% населения планеты страдают различными аллергическими заболеваниями - бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, ринитом, конъюнктивитом, поллинозом, различными проявлениями пищевой и лекарственной аллергии и др.

Согласно научному прогнозу, ожидается дальнейший рост числа аллергических заболеваний, т.е. речь уже может идти о

неинфекционной пандемии!!!

European Allergy White Paper (Research, Epidemiology, Public health) - Brussels, 1999

Согласно Европейской белой книге по аллергии, в Европе аллергией в



целом страдает каждый третии ребенок, а каждый десятый –

бронхиальной астмой!!!

WORLD ALLERGY ORGANIZATION

WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary

WAO White Book on Allergy 2011-2012

Распространенность аллергических заболеваний во всем мире приобретает катастрофические масштабы, причем как в развитых, так и развивающихся странах.

Крайне серьезной является проблема аллергии в детском возрасте – за последние 20 лет рост ее распространенности у детей выражен в особенной степени!!!

Почему аллергические заболевания должны рассматриваться как глобальная проблема общественного здравоохранения?

- **Все чаще встречается поливалентная сенсибилизация, аллергия становится полиорганной; высокая заболеваемость повышает нагрузку на службы здравоохранения.**
- **Согласно прогнозам, масштабы аллергии будут расширяться вследствие загрязнения воздуха и глобального потепления. Эти изменения в окружающей среде повлияют на содержание пыльцы, численность популяции жалящих насекомых и плесневых грибов, являющихся причиной аллергии.**
- **Во многих странах борьба с аллергией носит вариабельный и фрагментарный характер, что приводит к ухудшению качества жизни и повышению заболеваемости и смертности, а также сопряжено с значительными финансовыми затратами.**

Аллергический ринит (поллиноз) г.Минск (2009г.)

Первичная заболеваемость

Дети 0-17 лет – 402 (132,7 на 100 тыс.)

Взрослые – 271 (17,2 на 100 тыс.)

Дети заболевали в 7,7 раз чаще взрослых!!!

Общая заболеваемость

Дети 0-17 лет – 1199 (399,7 на 100 тыс.)

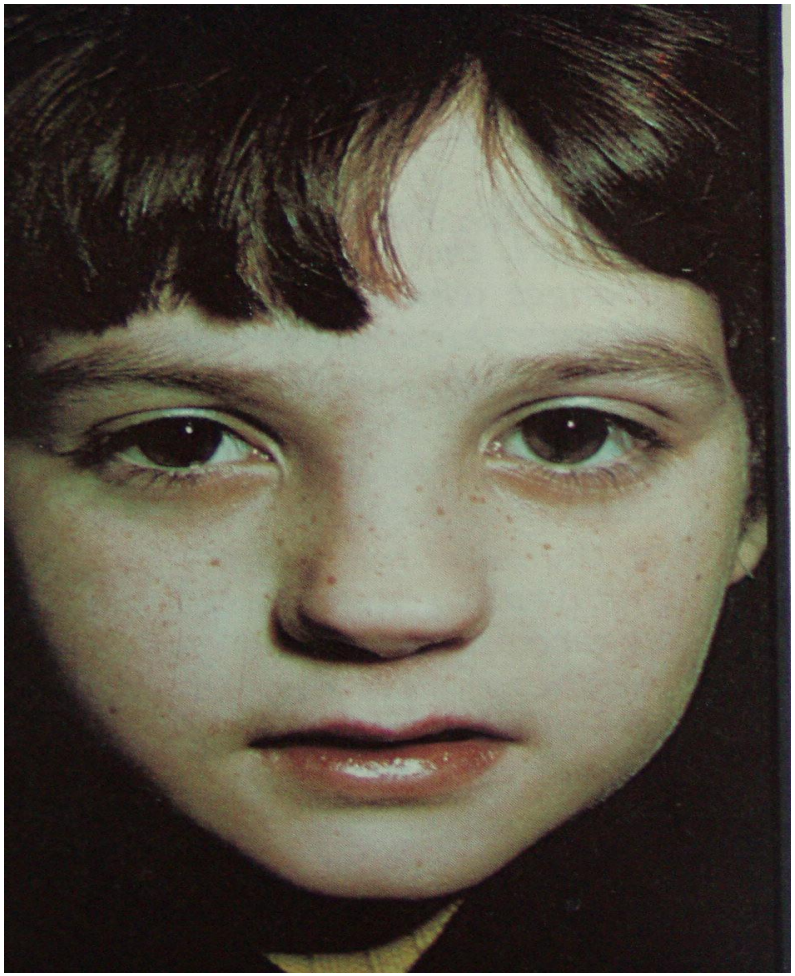
Взрослые – 1051 (70 на 100 тыс.)

Число пациентов с АР в 5,7 раз выше в детской популяции чем у взрослых!!!

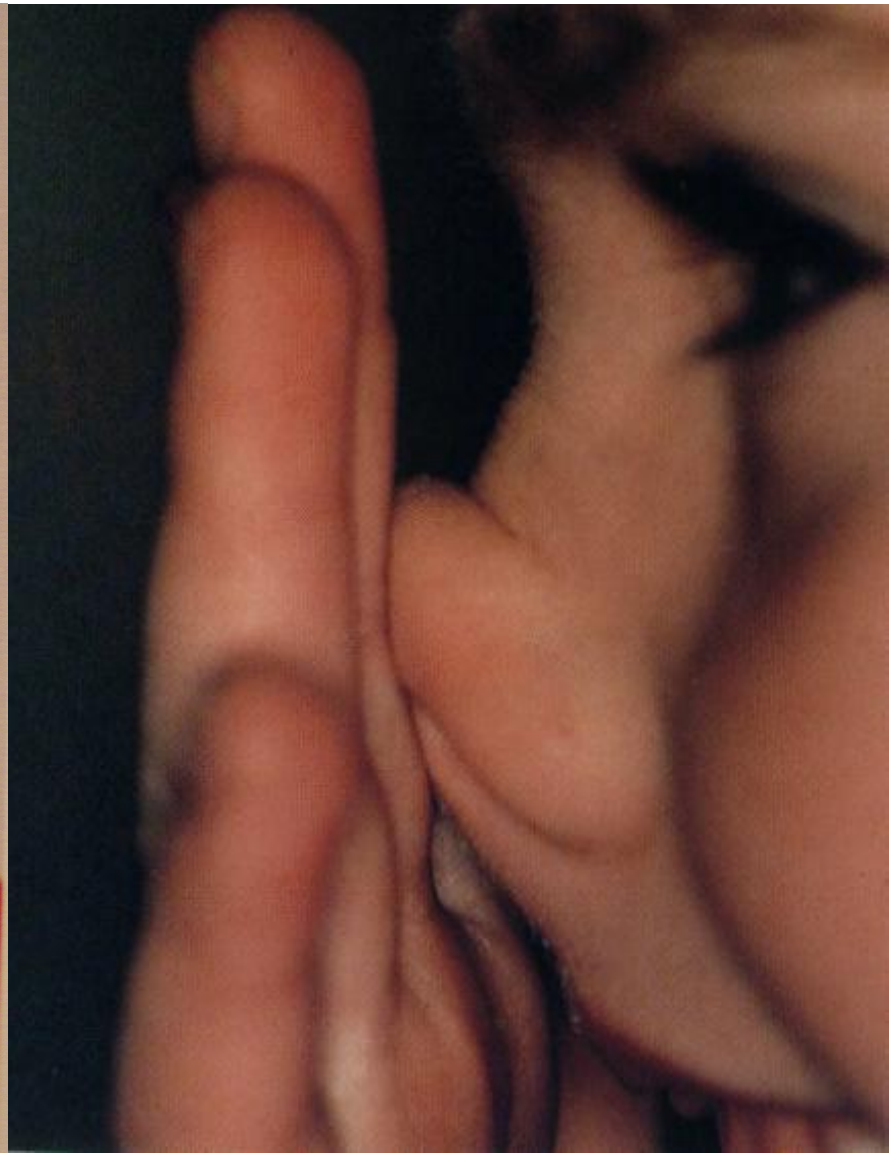
Клинические варианты

«Зудящие чихальщики»

«Блокадники»



«Аллергический салют»



▲ Как известно, аллергическая реакция является вторичной иммунной реакцией, развивающейся после попадания в организм антигена (аллергена).

▲ Иммунологическая стадия, в ходе которой аллерген соединяется с антителом или с сенсибилизированными лимфоцитами, представляет собой первую стадию аллергической реакции.

▲ **Вторая стадия – патохимическая – запускается после этого взаимодействия и сопровождается выделением медиаторов из клеток.**

▲ **Третья стадия аллергической реакции называется патофизиологической. Или стадией клинических проявлений. В этой стадии медиаторы повреждают органы и ткани, что ведет к нарушению их функции.**

Медиаторы аллергического воспаления

Перспективы совершенствования противоаллергического действия Н1-антигистаминных препаратов (И.С.Гущин, 2009)

Обоснована уникальность Н1 антигистаминных препаратов:

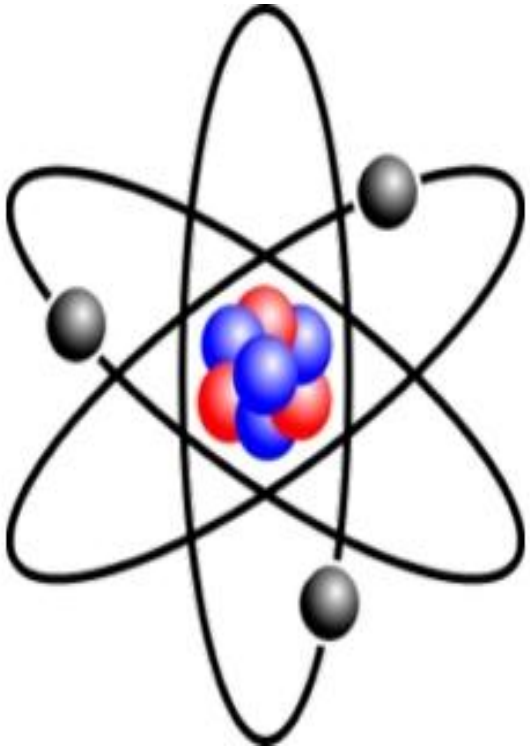
1. **Гистамин является обязательным участником практически всех клинических проявлений аллергии.**

2. **Именно поэтому антагонисты этого медиатора аллергии были, есть и останутся важнейшими и наиболее широко используемыми противоаллергическими ЛС.**

Перспективы совершенствования противоаллергического действия Н1-антигистаминных препаратов (И.С.Гущин, 2009)

3. Согласно современным данным фармакологическое действие данной группы ЛС выходит за привычные рамки известных антигистаминных свойств и представлено более широким спектром противоаллергической активности.
4. В последнее время научно обосновано создание новых классов противоаллергических средств полифункционального действия, объединяющего в себе Н1-антигистаминную активность и способность тормозить активацию клеток-мишеней аллергии и, соответственно, образование и секрецию проаллергических молекулярных посредников!!!

Гистамин



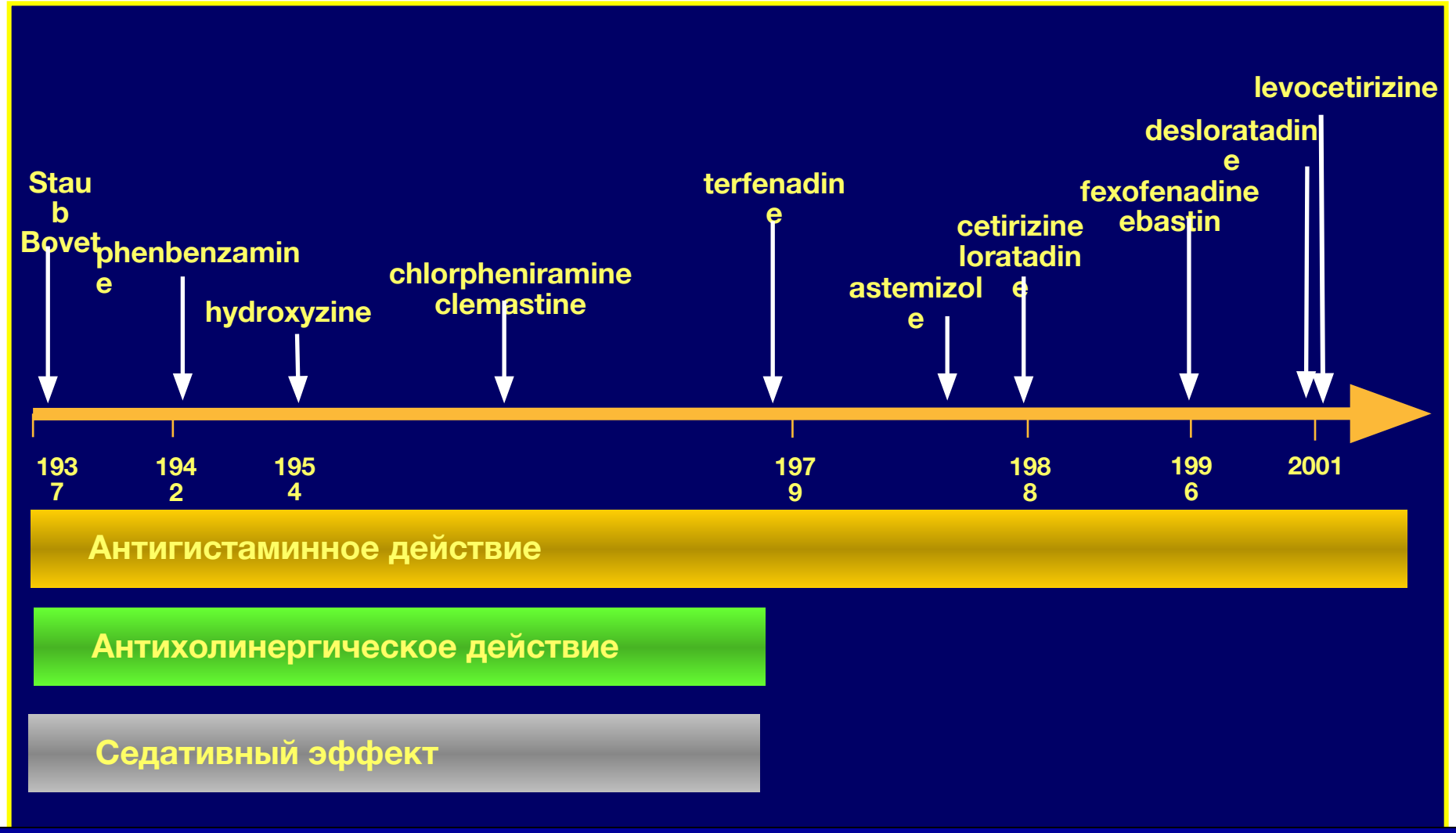
Из всех известных в настоящее время четырех типов рецепторов гистамина (H1-, H2-, H3-, H4-рецепторы), принадлежащих к группе GPCR, особый интерес для аллергологии представляют H1-рецепторы.

Именно H1-рецепторы, преобладающие в коже и на гладко-мышечных клетках, ответственны за развитие ранней и поздней (отсроченной) фазы аллергического ответа.

Эффекты гистамина

Патофизиологический механизм	Клинические проявления
Спазм гладких мышц бронхов, кишечника, матки	Приступ удушья, боли в животе
Повышение проницаемости сосудов с выходом плазмы в периваскул.пространства	Отек слизистых оболочек и тканей, нарушение микроциркуляции
Стимуляция чувствительных нервных окончаний	Чихание, зуд слизистых оболочек и кожи
Гиперсекреция слизи	Заложенность носа, ринорея, диарея
Расширение капилляров	Гиперемия

История создания антигистаминных препаратов



1 поколение 2 поколение

H1 – антагонисты: проблемы оптимизации выбора препарата для пациентов???

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ НА БАЗЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

- **Фармакотерапии принадлежит ключевое значение в лечении аллергических заболеваний, поскольку она позволяет не только контролировать симптомы, но и улучшить качество жизни.**
- **Врачам первичного звена принадлежит важная роль в подборе лечения на начальном этапе. Они ставят предварительный клинический диагноз, начинают терапию и осуществляют мониторинг.**

(WAO White Book on Allergy 2011-2012)

Критерии идеального Н-1-блокатора гистамина (1)

Фармакокинетика

- Быстрое начало действия
- Всасывание не зависит от приема пищи
- Не нуждается в печеночном метаболизме
- Эффективный контроль над всеми симптомами в течение 24 час.
- Отсутствие лекарственных взаимодействий
- При нарушении функции почек и печени, а также у пожилых пациентов, нет необходимости корригировать дозу
- Не наблюдается кумуляции
- Не развивается толерантность

Критерии идеального Н-1-блокатора гистамина (2)

Фармакодинамика

- ☻ Имеет высокую специфичность к Н-1-рецепторам гистамина
- ☻ Обладает противовоспалительной активностью
- ☻ Не проникает через ГЭБ и не обладает седативным действием
- ☻ Не оказывает влияния на сердечную деятельность
- ☻ Имеет удобный режим дозирования

Minimal Persistent Inflammation

▼

«Минимальное персистирующее воспаление»

Является одним из ключевых понятий в аллергологии!!!

Его определяют как воспалительный процесс, который постоянно протекает (даже при полном отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов. Минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией молекул адгезии.

Таким образом, симптомы аллергии не могут рассматриваться как единственный маркер аллергического воспаления.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ № 90 от 15.02.2007

Об утверждении клинических протоколов оказания скорой медицинской помощи детскому населению

ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРОПИРАМИНА

Аллергические заболевания (крапивница, ринит, конъюнктивит, поллиноз, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, медикаментозная аллергия, кожные заболевания (атопический дерматит, кожный зуд, токсикодермия), острые респираторные заболевания (уменьшает чихание, ринорею и заложенность носа), кишечные инфекции у детей (в сочетании с жаропонижающими средствами усиливает действие антипиретиков). Используется перед вакцинацией детей группы риска по аллергии.

Хлоропирамин (Chloropyramine)

СУПРАСТИН

Фармакологическое действие-

противоаллергическое, антигистаминное, холинолитическое, седативное, снотворное, спазмолитическое.

- **Блокирует гистаминовые Н1-рецепторы и м-холинорецепторы.**
- **Ослабляет спазмогенное действие гистамина на гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, уменьшает его гипотензивный эффект и влияние на проницаемость сосудов.**
- **Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций немедленного типа.**
- **Оказывает противозудное, седативное и снотворное действие.**
- **Обладает умеренной периферической холинолитической и спазмолитической активностью.**

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

ОТРАСЛЕВЫЕ СТАНДАРТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ (МЗ РБ, 2003)

Ангионевротический отек (Гигантская крапивница)

- Устранение контакта с аллергеном
- Гипоаллергенная диета
- Энтеросорбенты (активированный уголь, белосорб в возрастных дозах) - 3-4 нед.

● Антигистаминные средства:

Легкое течение: хлоропирамин до года 1/4 табл., 1-6 лет 1/3 табл., 6-14 лет ½ табл. 2-3 р/дн. - 5-7 дн. или лоратадин детям от 2-12 лет –5 мг, старше 12 лет – 10 мг, внутрь 1 р/дн. - 1-2 мес.

Средней тяжести: хлоропирамин до года 0,1-0,25 мл 2% р-ра, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1,0 мл в/м 1-2 р/дн. - 5-7 дн.

Тяжелое течение: хлоропирамин в/м (см. выше), при неэффективности – в/м или в/в преднизолон в дозе до 1 мг/кг - 1-3 дня

21. Анафилактический шок

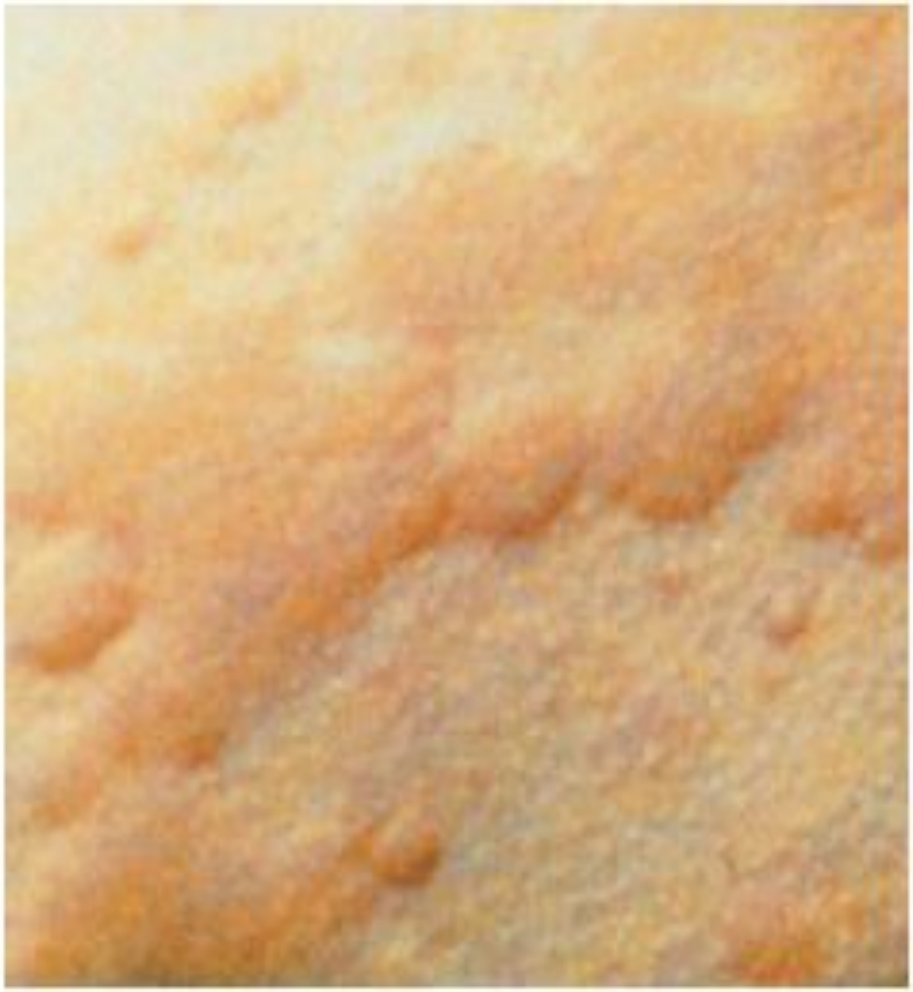
21.7. Антигистаминная терапия:

- **ввести в/в (или в/м) 2% раствор хлоропирамина (супрастина) из расчета детям до года 0,1-0,25 мл, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1**

22. Острая крапивница, отек Квинке, многоформная экссудативная эритема, токсидермия, синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона

22.2. При острой крапивнице ввести один из антигистаминных препаратов:

- 2% раствор хлоропирамина в/м из расчета детям до года 0,1-0,25 мл, 1-4 года 0,3 мл, 5-9 лет 0,4-0,5 мл, 10-14 лет 0,75-1 мл;
- при генерализованной крапивнице, при отеке в области головы и шеи, стенозе гортани - хлоропирамин ввести в той же дозе в/в медленно на 0,9% растворе NaCl.



Cetirizine
ПАРЛАЗИН (PARLAZIN)

Фармакологическое действие

● Избирательный блокатор гистаминовых Н1-рецепторов.

● По сравнению с другими антигистаминными средствами цетиризин имеет менее липофильные группы, присоединенные к боковой цепи этиламина, что снижает его поступление в ЦНС, повышает избирательность по отношению к гистаминовым Н1-рецепторам, а также уменьшает побочные эффекты, связанные с холиноблокирующей активностью

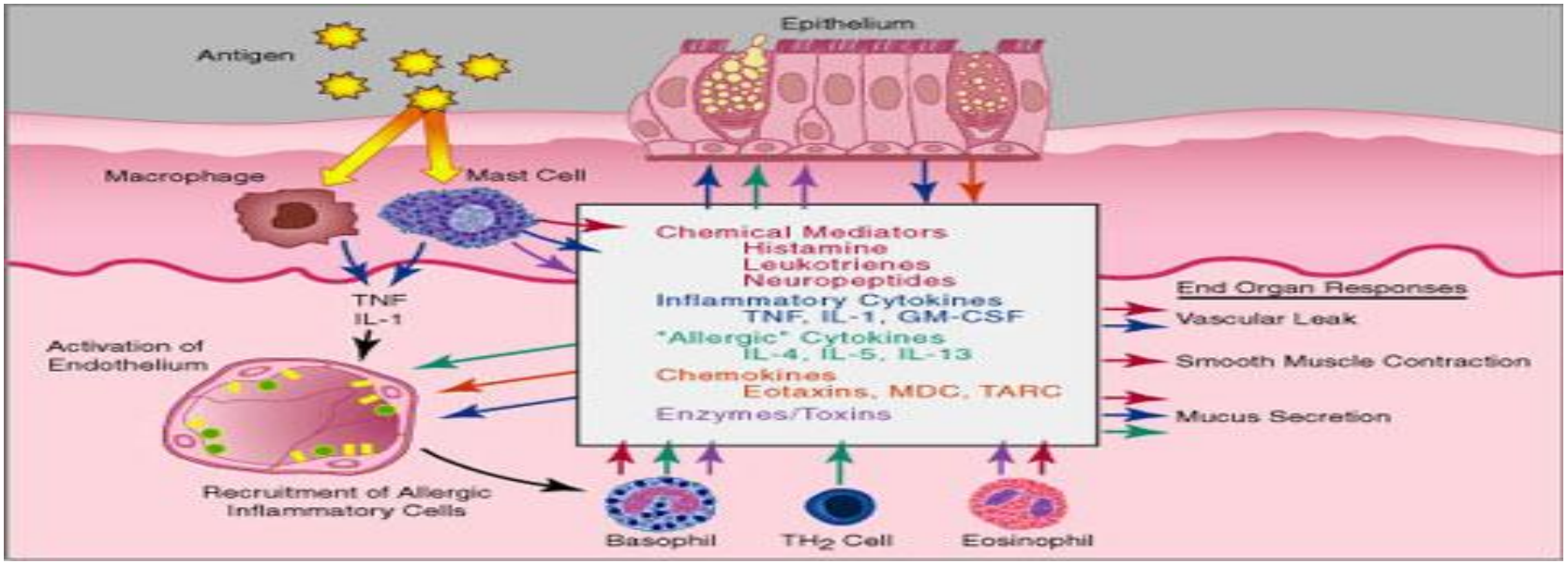
РАННЯЯ ФАЗА
вазодилятация
отек, эритема
Парлазин®
(Цетиризин)
ПОЗДНЯЯ ФАЗА
миграция эозинофилов,
нейтрофилов
воспалительный инфильтрат
ГИСТАМИН
ТУЧНАЯ
КЛЕТКА
ФАТ
ЭХФ
другие медиаторы
АНТИГЕН

ЦЕТИРИЗИН (ПАРЛАЗИН)

▲ Ингибирует миграцию и хемотаксис эозинофилов.

▲ Ингибирует продукцию IL-8.

▲ Снижает количество мастоцитов в зоне воспаления.



противовоспалительное действие, не связанное с антигистаминной активностью

Cetirizine

ПАРЛАЗИН (PARLAZIN)

- Препарат угнетает миграцию эозинофилов и ингибирует факторы хемотаксиса эозинофилов.
- В значительной степени уменьшает накопление эозинофилов в коже, а также кожную разрешающую реакцию на гистамин, оцениваемую по размерам волдыря и гиперемии.
- Кроме того, препарат угнетает и другие клетки воспалительного инфильтрата (в т.ч. нейтрофилы).
- Парлазин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием.
- Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры.
- **Действие препарата начинается через 20 мин после приема, максимальный эффект развивается через 1 ч, продолжительность действия - 24 ч!!!**

Длительные курсы терапии цетиризином могут снизить риск сенсибилизации у детей, предрасположенных к аллергии, что было доказано

МЕЖДУНАРОДНЫМ ПИЛОТНЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ

ETAC!!!

(Early Treatment Atopic Child)

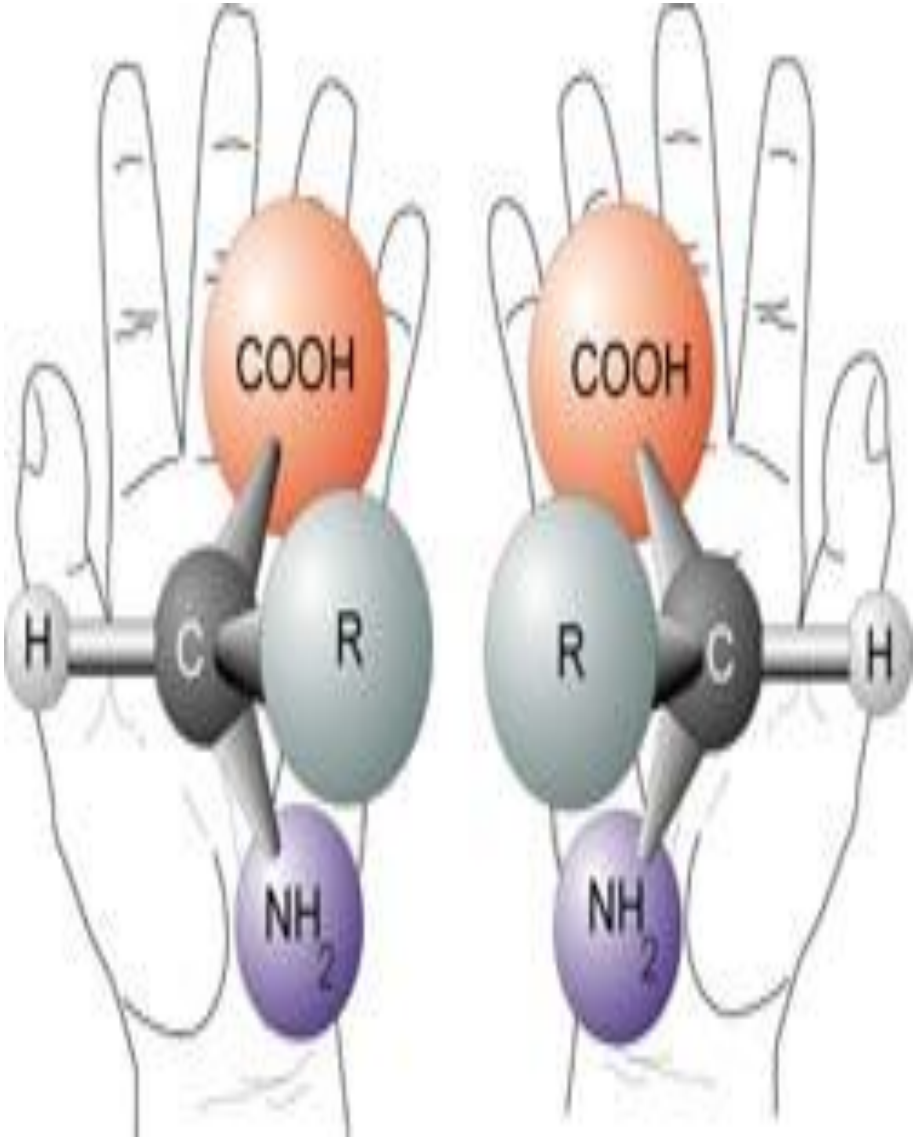
Mygind N. et. al. Essential Allergy, 1996
ETAC (Early Treatment of the Atopic Child), Allergy Clin Immunol, 1999

Поиск препаратов с антигистаминным эффектом, начатый в сороковые годы XX века, продолжается до настоящего времени, и исследовательский интерес сфокусирован на полифункциональных характеристиках препаратов нового поколения, которые объединяют в себе антигистаминную, противоаллергическую и противовоспалительную активность.

ЧТО ТАКОЕ ИЗОМЕРИЯ?

Изомерия

(от др.-греч. ἴσος — «равный», и μέρος — «доля, часть») — явление, заключающе-еся в существовании химических соединений (изомеров), одинаковых по составу и молекуляр-ной массе, но различаю-щихся по строению или расположению атомов в пространстве и, вслед-ствие этого, по своим свойствам.

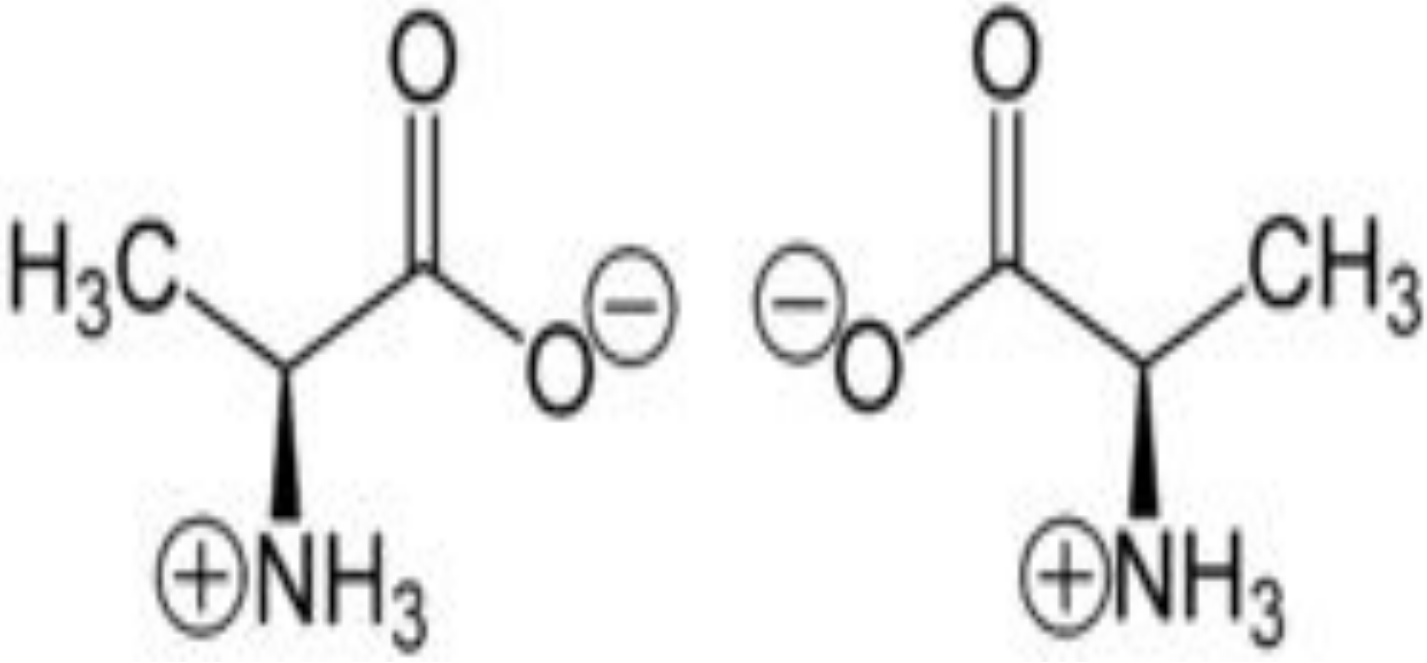


ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ

Оптическая изомерия наблюдается у веществ, проявляющих оптическую активность, то есть способных вращать плоскополяризованный световой луч.

Вещества, отклоняющие плоскость поляризации луча вправо, называются правовращающими, влево – левовращающими.

Оптическая стереоизомерия (хиральность) присуща примерно 2/3 всех молекул, существующих в природе. Две формы, которые относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению, называют зеркальными изомерами, или энантиомерами.



Энантиомеры – пространственные изомеры, атомы в которых расположены **зеркально** относительно друг друга в пространстве

Основная фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Второй или обладает менее выраженной активностью, или совсем неактивен, или проявляет другие фармакологические эффекты.

- Все белки организма человека состоят из левовращающих аминокислот
- Все рецепторы приспособлены к восприятию левовращающих молекул
- Лекарственные препараты как правило являются смесью двух форм D-L-изомеров
- Но в этом случае терапевтическую функцию выполняет только одна!!!

У большинства лекарственных препаратов существует тесная взаимосвязь между

- пространственной структурой и
- фармакологической активностью, т. е. стереоспецифичность действия

Распознавание стереоизомеров вводимого в организм вещества может осуществляться на разных стадиях:

▼

1) при связывании ЛС с рецепторами и ферментами,
2) при транспорте ЛС через мембраны клеток,
3) в процессах поглощения ЛС в клетках и распределения между тканями.

Лишь 15% синтетических препаратов, находящихся на европейских рынках, производится в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% представляют собой смеси изомеров.

В то же время современные методы позволяют получать в чистом виде конкретные изомеры и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и (или) наименьшей токсичностью.

В смесях лево- и правовращающих изомеров, активным является именно левовращающий изомер, поскольку все белки и рецепторы в организме представляют собой также левовращающие изомеры.

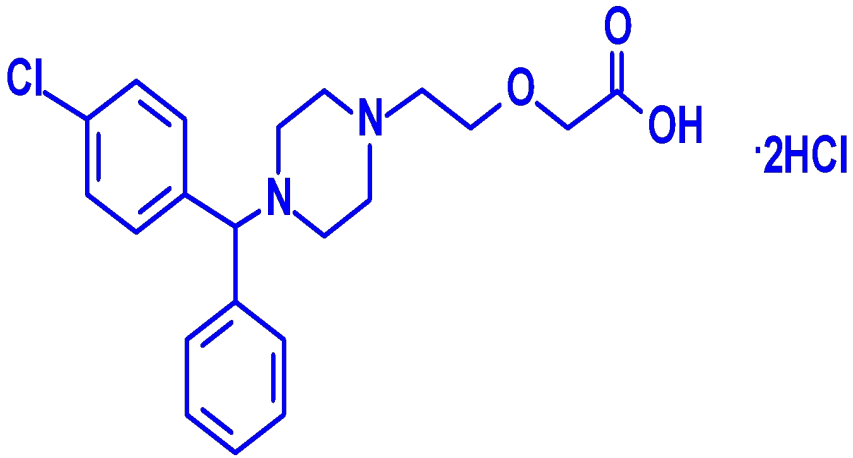
Значение пространственной структуры молекулы в реализации свойств вещества столь велико, что за исследования в области стереохимии, используемые в фармацевтической промышленности,

ученым группы K. Barry Sharpless в 2001 г. была присуждена Нобелевская премия в области химии.

ПРИМЕРЫ РАЗЛИЧНЫХ СВОЙСТВ ИЗОМЕРОВ ЛС

Левовращающий		Правовращающий
Седативн.действие	–Морфин-	Такого эффекта нет
Противовосп.дейст.	-Ибупрофен-	Ульцерогенное
Спазмолит.дейст.	-Сальбутамол-	Бронхоконстрикт.
Седативн.действие	-Талидомид-	Тератоген
Леч.паркинсонизма	-Леводопа-	Такого эффекта нет
Лечение малярии	- Хинин-	Антиаритмич.эффект

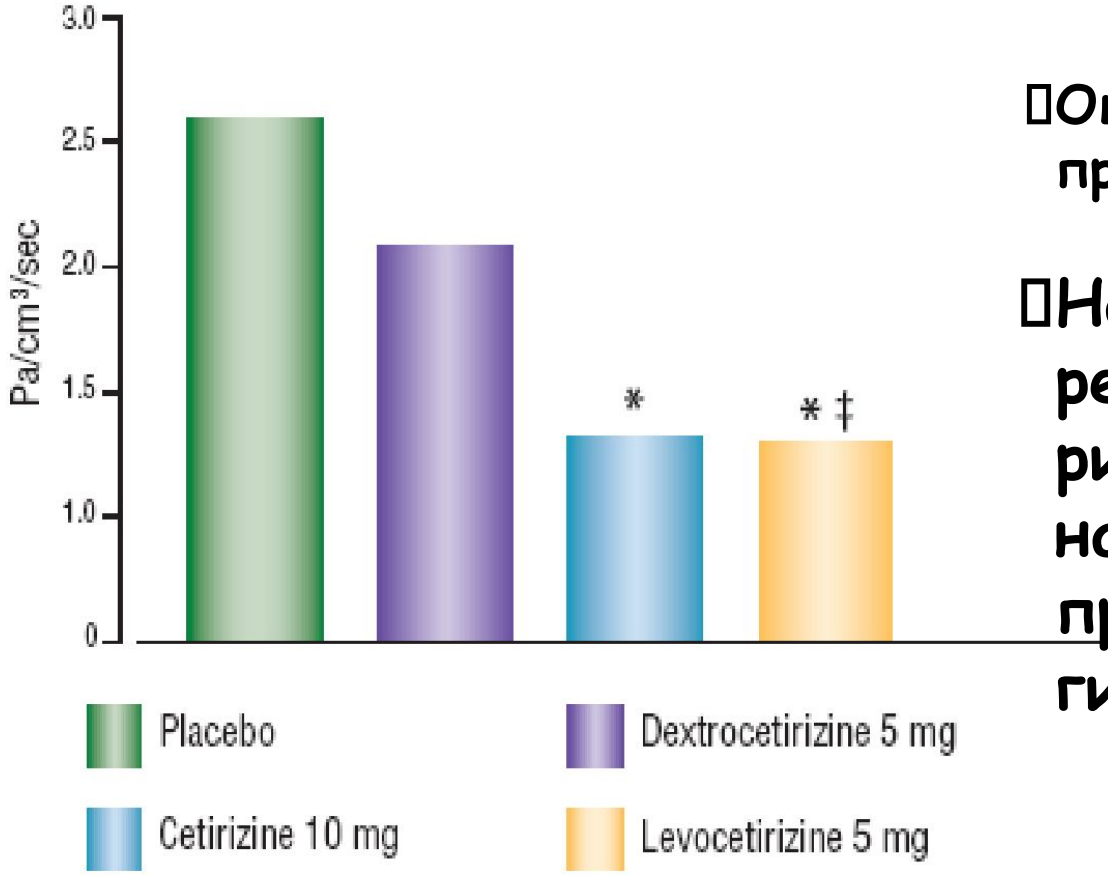
На протяжении многих лет было известно, что цетиризин - это рацемическая смесь двух изомеров, левоцетиризина и декстроцетиризина. Также было известно, что гистаминовый рецептор I типа - стереоселективная структура, и преимущественно связывает только один из изомеров.



В рацемической смеси цетиризина «работает» только левоцетиризин

Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование (Wang DY et al., 2001)

- 24 здоровых добровольца
- Оценка через 4 часа после приема препарата
- На рис. представлены результаты риноманометрии после назального провокационного теста с гистамином



Левоцетиризин (Парлазин Нео) – начало новой генерации

Парлазин Нео – препарат, при создании которого учтена стереохимическая структура молекулы и рецептора.

Нобелевская премия в области химии 2001 года

William S. Knowles
1/4 of the prize
St. Louis, MO, USA
b. 1917

Ryoji Noyori
1/4 of the prize
Nagoya University,
Nagoya, Japan
b. 1938

K. Barry Sharpless
1/2 of the prize
The Scripps Research Institute,
La Jolla, CA, USA
b. 1941

Доказано существовании молекул в двух формах, каждая из которых является зеркальным отражением другой

Преимущества левоцетиризина можно объяснить, рассматривая его свойства с точки зрения стереохимии

▼

Среди всех антигистаминных средств левоцетиризин является единственным, в строении которого учитывается пространственное расположение атомов в молекуле!!!

Левоцетиризин – основные эффекты (1):

- селективность связывания с Н1-рецептором у препарата в 2 раза выше, чем у цетиризина; примечательно, что эффективность данного ЛС при лечении любых видов аллергии также превосходит таковую цетиризина в 2 раза;
- не связывается с мускариновыми рецепторами;
- в терапевтических дозах не проходит через гемато-энцефалический барьер;

Левоцетиризин – основные эффекты (2):

- после приема первой дозы у 50% пациентов эффект наступа-ет через 12 мин, спустя 1 ч – у 55% пациентов;
- блокирует как раннюю, так и позднюю фазу аллергической реакции (противовоспалитель-ный эффект);
- уменьшает продукцию лейко-триенов;
- подавляет инфильтрацию эозинофилов;

Левоцетиризин – основные эффекты (3):

- подавляет продукцию цитокинов и адгезивных молекул;
- не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (возможен одновременный прием с макролидами и противогрибковыми препаратами);
- не приводит к развитию толерантности при длительном применении (до 18 мес);
- обладает выраженным противозудным эффектом.

Левоцетиризин – основные эффекты (4):

- Доказано, что в организме человека левоцетиризин не подвергается инверсии, т. е. не происходит образования декстроцетиризина, что говорит о стабильности вещества.
- Левоцетиризин обладает в 600 раз большей избирательностью к Н1-гистаминовым рецепторам, чем к другим рецепторам и ионным каналам, близким по структуре.

Зависимость распределения вещества в организме от «объема распределения»

- Если объем распределения равняется 0.5 л/кг - лекарственное вещество полностью распределяется только в плазме крови, потому что в организме 5% приходится на кровь.

- Если объем распределения составляет 40-60 л/кг - препарат распределяется в жидкой части организма (в плазме и внутриклеточно в тканях).

- Если объем распределения больше 100 л/кг - вещество задерживается в тканях.

Для антигистаминных рецепторов «идеальным» является объем распределения от 0,1 до 0,6 л/кг

Парлазин Нео - препарат с самым низким объемом распределения

Название химического вещества	Объем распределения
Левоцетиризин (Парлазин Нео)	0,4
Цетиризин	0,8
Фексофенадин	5,6
Дезлоратадин	49

«Оккупация рецепторов»

Показатель, определяющий долю рецепторов, с которыми взаимодействуют антигистаминные препараты, получил в фармакологии название *«оккупация рецепторов».*

Так, левоцетиризин обладает способностью оккупировать 90% Н1- гистаминовых рецепторов через 4 ч после применения, а через 24 ч — 57% этих рецепторов.

В то же самое время оккупация Н1-гистаминовых рецепторов при применении препаратов дезлоратадина через 4 ч после приема составляет 71%, а через 24 ч — 43% (Gillard M. et al., 2005).

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН

Именно поэтому применение левоцетиризина позволяет в несколько раз уменьшить выраженность симптоматики аллергических заболеваний даже у пациентов, сенсибилизированных очень агрессивными аллергенами (Purohit A., 2003). Оккупация Н1-гистаминовых рецепторов на фоне приема других антигистаминных препаратов тоже значительно ниже, чем у левоцетиризина (Gillard M. et al., 2005).

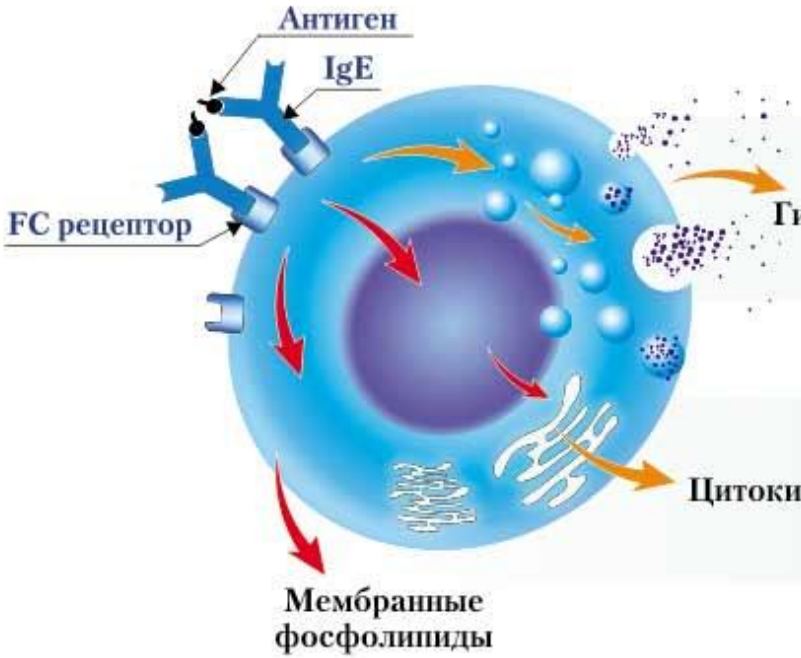
АОКИ
Ассоциация Организаций по Клиническим Исследованиям

ЛЕВОЦИТЕРИЗИН

- Является более сильным противоаллергическим средством в сравнении с цетиризином.
- Как показали результаты исследований, сила и продолжительность связывания декстроцетиризина с Н1-гистаминовыми рецепторами ниже, чем у левоцетиризина (Gillard M. et al., 2002).
- То есть декстроцетиризин такой же конкурентный ингибитор гистамина, как и левоцетиризин.
- Поэтому после приема препаратов цетиризина молекулы левоцетиризина вынуждены конкурировать за связь с Н1-гистаминовыми рецепторами не только с гистамином, но и с декстроцетиризином, а такая ненужная конкуренция значительно снижает эффективность блокирования этих рецепторов.

Парлазин-Нео

Лечит и предупреждает развитие аллергии, воздействуя на раннюю и позднюю фазу аллергической реакции [1]



РАННЯЯ ФАЗА

Гистамин

Блокирует H_1–рецепторы

Предупреждает выброс медиаторов

ПОЗДНЯЯ ФАЗА

Цитокины

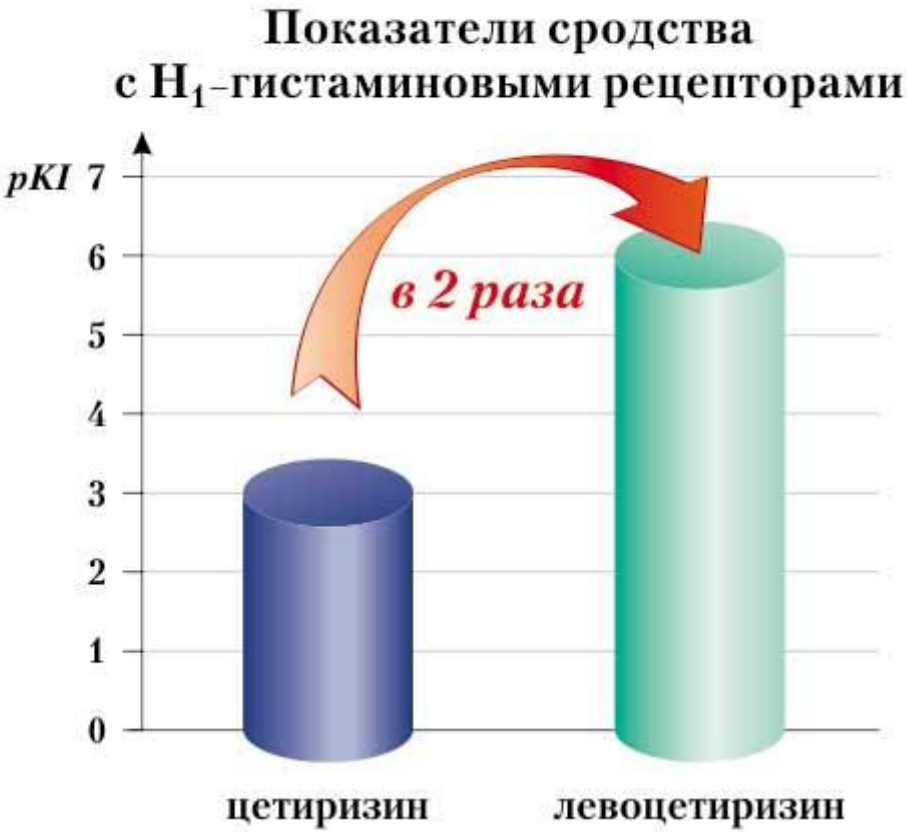
Тормозит каскад цитокинов

Предупреждает миграцию эозинофилов

1. Gillard M. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H (1) histamine receptors. Mol. Pharmacol. 2002; 61(2): 391-9.

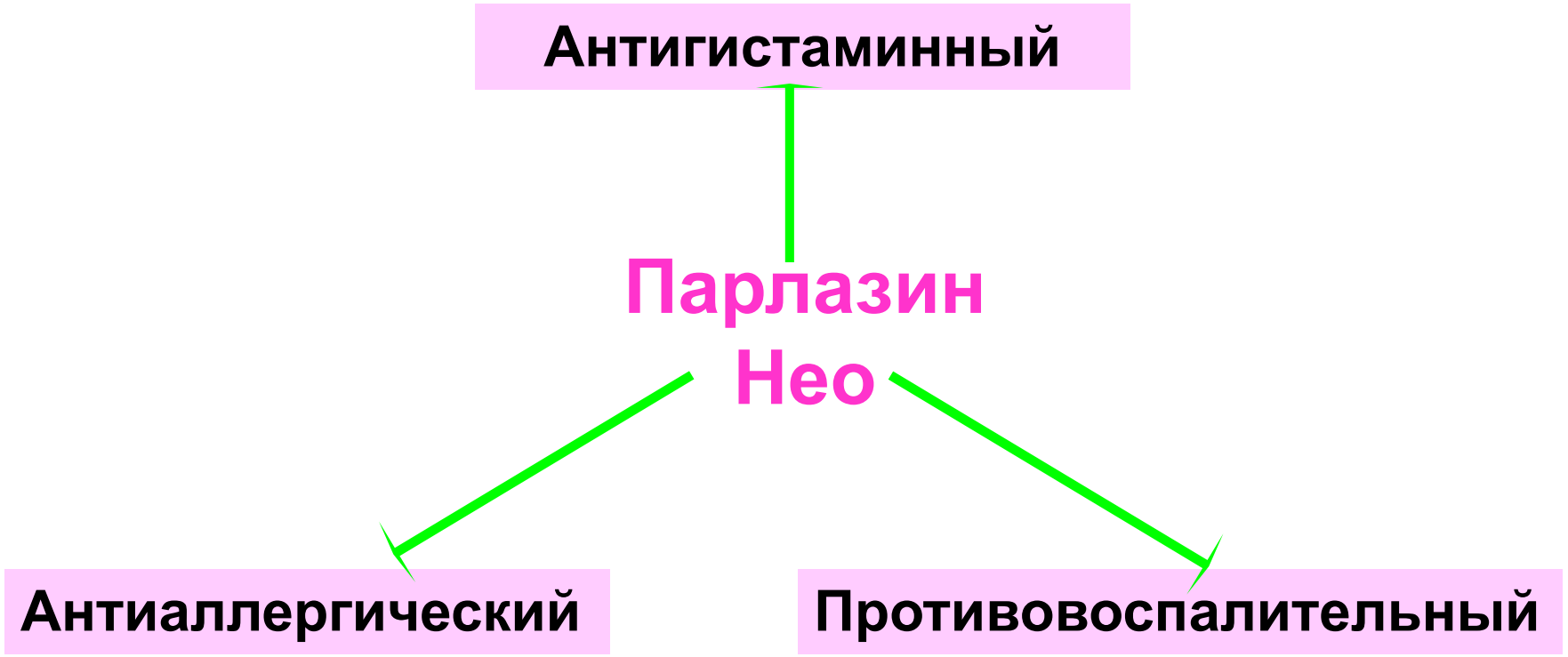
Парлазин-Нео

Парлазин® Нео обладает в 2 раза более высокой степенью связывания с H_1-рецепторами в сравнении с цетиризинамии [2]

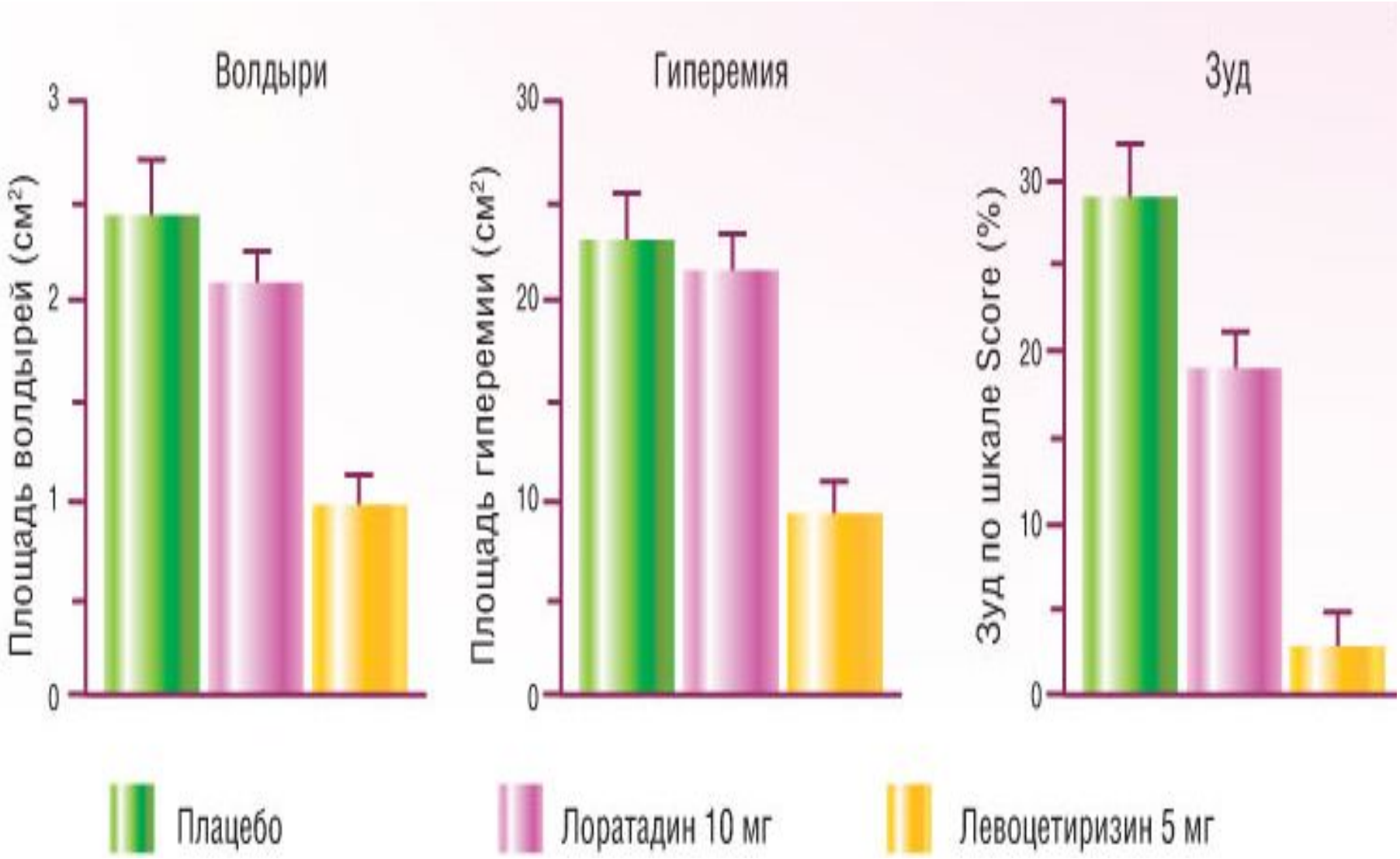


Benedetti MS Absorption, distribution, metabolism and excretion of levocetirizine, 2010.

Парлазин Нео (левоцетиризин) - больше, чем антигистаминный препарат

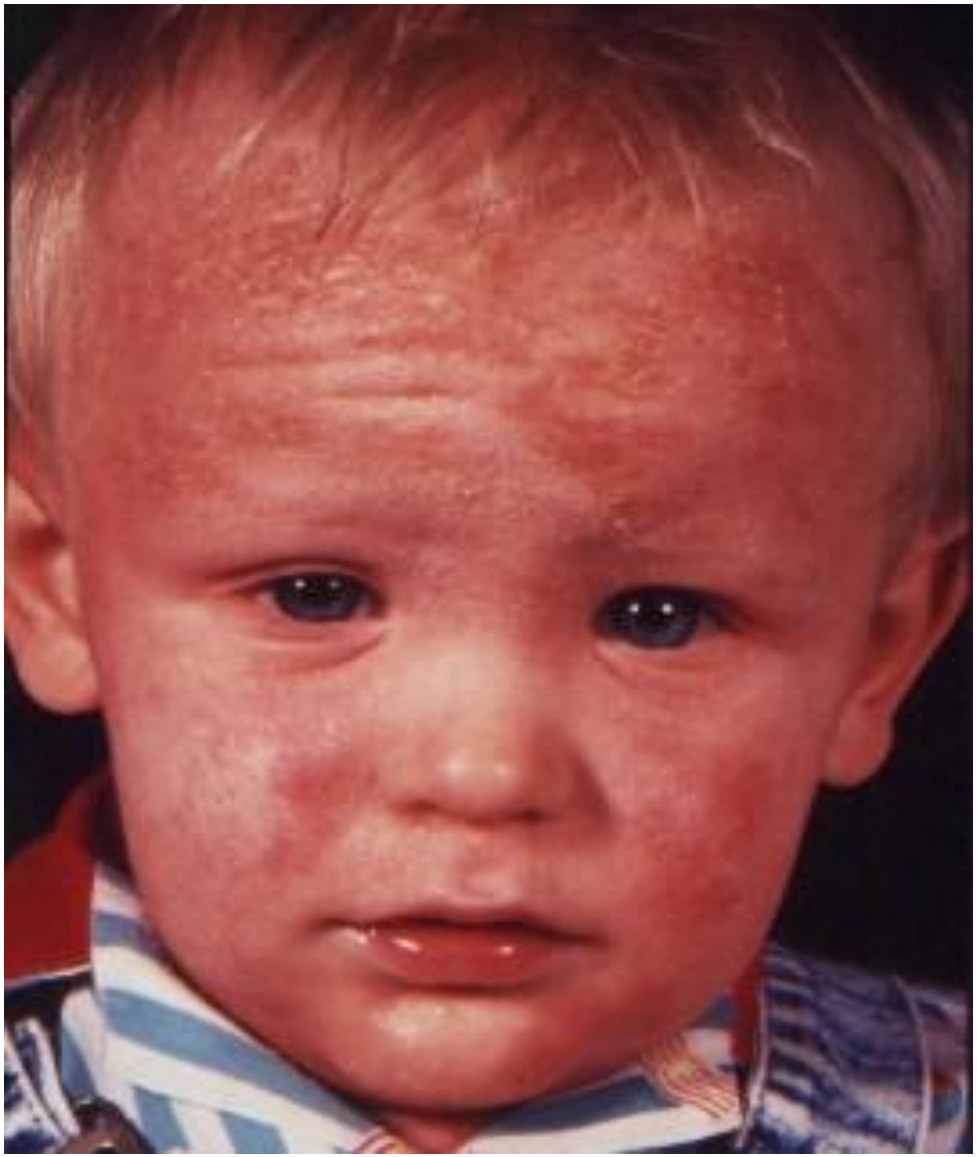


Влияние лоратадина и левоцетиризина на выраженность кожных проявлений аллергии



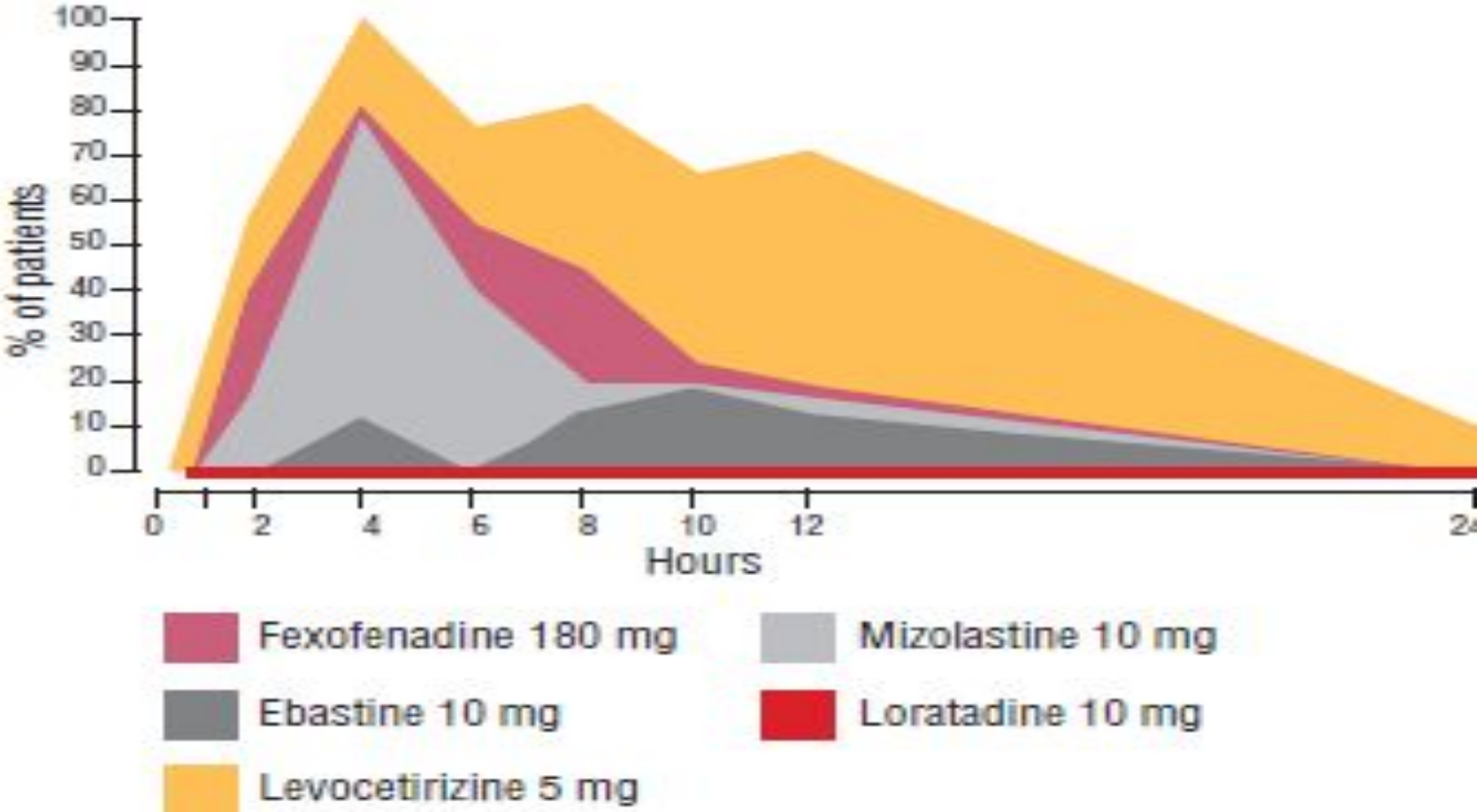
Clough GF, Boutsiouki P, Church MK. Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare,and itch in human skin. *Allergy*

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ



Удельный вес пациентов с максимальным ингибированием (>95%) уртикарной реакции в зависимости от времени

Исследование Grant AJ(2002)



Дозировка Парлазина Нео

капли

Rp. Sol. Parlazin Neo 20 ml
D.t.d. №1
S. По 5 капель 2 раза в день
(дети 2 года – 6 лет).
По 20 капель 1 раз в день
(дети старше 6 лет
и взрослые).

Rp. Parlazin Neo 0,005
D.t.d. №14 (№7) in tab.
S. Внутрь по 1 таблетке в день.

таблетки

Парлазин Нео

(левоцетиризин)

Таблетки
для взрослых
5 мг №14

Капли
для детей с 2-х лет
20 мл (5 мг/мл)

Парлазин® Нео

Безопасен у детей с 6 месяцев [1]

Исследование	Количество пациентов	Количество центров
Фармакокинетика	181	1
Безопасность	69	25
Безопасность	173	29

1. FDA Pediatric Study Characteristics through January 2011

Обобщая все вышесказанное, следует заключить, что выявление фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ совершен-ствования известных ЛС, по сути, становится одним из приоритетных направлений развития клинической фармакологии настоящего и будущего.

Ваши вопросы, уважаемые КОЛЛЕГИ ???