



Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы

В.В. Архипов

В статье рассмотрены роль фосфодиэстеразы на клеточном уровне в организме человека, а также эффективность ингибиторов фосфодиэстеразы, которые применяются в терапии бронхообструктивных заболеваний: теofilлина и рофлумиласта.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы, теofilлин, рофлумиласт, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение

К ингибиторам фосфодиэстеразы (ФДЭ) относятся препараты, обладающие разными терапевтическими эффектами. Так, например, теofilлин является бронхолитиком, папаверин и дротаверин относятся к группе спазмолитиков, милринон используется при острой сердечной недостаточности, силденафил и тадалафил – основные средства в терапии эректильной дисфункции, а рофлумиласт обладает выраженной противовоспалительной активностью. Несмотря на различия терапевтических эффектов, все перечисленные препараты обладают сходным механизмом действия, который сводится к ингибированию активности различных типов ФДЭ.

В человеческом организме обнаружено 11 типов ФДЭ. Одни типы этого фермента распространены достаточно широко, другие встречаются лишь в определенных клетках и тканях. В одной и той же ткани содержатся ФДЭ разных типов, которые могут различаться по сродству к субстратам и по своим регуляторным свойствам. Таким образом, селективные ингибиторы отдельных типов ФДЭ могут оказывать узкоспециализированное действие на функцию отдельных органов и систем. Однако даже селективные препараты часто оказываются небезопасными из-за повсеместного распространения ФДЭ в организме [1].

Настоящий обзор посвящен двум ингибиторам ФДЭ, которые применяются в терапии бронхообструктивных заболеваний: теofilлину и рофлумиласту.

Владимир Владимирович Архипов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Роль ФДЭ в регуляции передачи сигналов

Передача сигнала в клетках требует участия вторичных посредников. Так, например, стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к накоплению в клетках циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Воздействие оксида азота (NO) также обуславливает синтез вторичного посредника, в этом случае в клетках вырабатывается циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) (рис. 1).

Вторичные посредники стимулируют протеинкиназы, которые фосфорилируют ряд других белков, вызывая тем самым различные изменения биохимических процессов внутри клетки. К примеру, накопление цАМФ в мышцах бронхов вызывает их расслабление, в миокарде – увеличивает число сердечных сокращений, в юкстагломерулярных клетках почек – увеличивает продукцию ренина. А опосредованный NO синтез цГМФ вызывает вазо- и бронходилатацию.

Фосфодиэстеразы, в свою очередь, инактивируют молекулы вторичных посредников, что предотвращает патологически избыточную стимуляцию клеток. При этом активность ФДЭ определяется концентрацией субстрата, поэтому активность ФДЭ возрастает при высокой концентрации цАМФ, в то время как при низких концентрациях вторичных посредников ФДЭ остаются неактивными [2].

Ингибирование ФДЭ дает возможность существенно усилить воздействие гормонов и других биологически активных веществ на клетки и ткани организма. Поскольку ФДЭ участвуют в значительном количестве физиологических процессов, воздействие на этот фермент позволяет контролировать множество физиологических и патологических процессов.

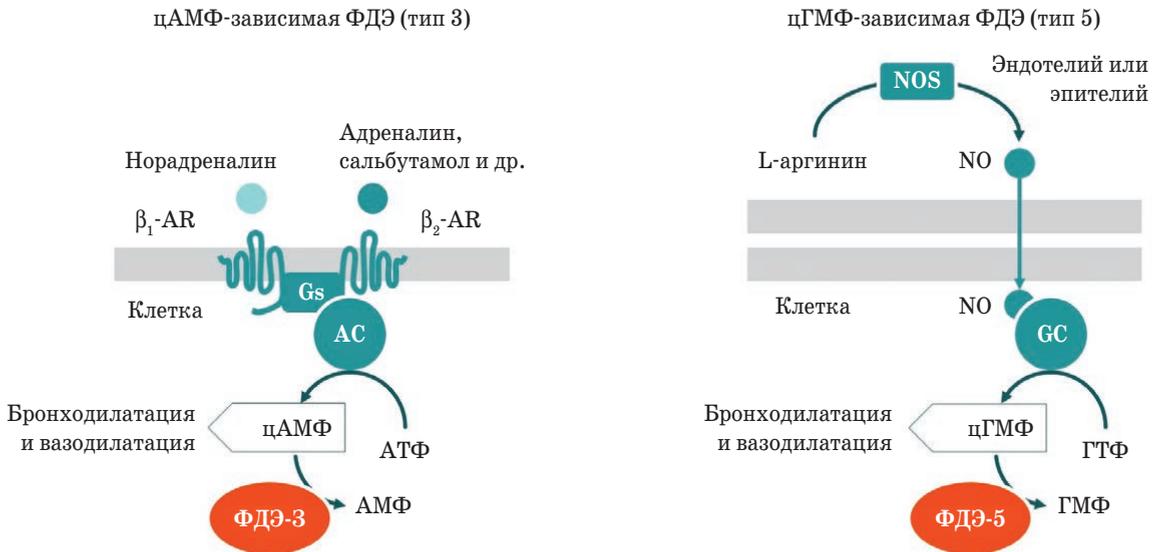


Рис. 1. Место ФДЭ в регуляции передачи сигнала в клетках. АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, ГМФ – гуанозинмонофосфат, ГТФ – гуанозинтрифосфат, АС – аденилатциклаза, GC – гуанилатциклаза, Gs – регуляторный G-протеин, NOS – NO-синтетаза, β -AR – β -адренорецептор.

Для терапии бронхообструктивных заболеваний наибольшее значение имеют ФДЭ трех типов:

- ФДЭ-3 и ФДЭ-5 участвуют в регуляции бронхиального тонуса, ингибирование этих ферментов вызывает бронходилатацию. Однако наряду с клетками бронхов ФДЭ этих типов встречаются в клетках миокарда и сосудов. Таким образом, блокада ФДЭ-3 и ФДЭ-5 может приводить к нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы, которые, к примеру, наблюдаются при назначении теофиллина;
- ФДЭ-4 присутствует в большинстве клеток иммунной системы. Подвид ФДЭ-4В был обнаружен в нейтрофилах и моноцитах, а ФДЭ-4D встречается в Т-лимфоцитах [3, 4]. Селективное ингибирование ФДЭ-4 приводит к сокращению числа и активности нейтрофилов и эозинофилов [3, 5, 6]. В миокарде и сосудах ФДЭ-4 не встречается, что гарантирует отсутствие у ингибиторов ФДЭ-4 нежелательных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы. Но вместе с тем ФДЭ-4D имеется в нейронах, контролирующих моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и рвотный рефлекс и подавление его активности могут вызывать тошноту и рвоту [7]. Непосредственное влияние ингибирования ФДЭ на тонус бронхов обсуждается, однако ингибиторы ФДЭ этого типа не оказывают выраженного бронхолитического действия [8].

Теofilлин

Бронхолитическое действие теофиллина было обнаружено в 1912 г. [9]. Формально, теофиллин

является неселективным ингибитором ФДЭ любых типов. Однако ингибирующее влияние теофиллина на ФДЭ разных типов существенно различается. Например, активность теофиллина в отношении ФДЭ-3 и ФДЭ-5 существенно выше, чем в отношении ФДЭ-4.

Кроме того, теофиллин способен ингибировать синтез фактора некроза опухолей α (TNF- α)¹ и лейкотриенов [10, 11]. Также в исследованиях была доказана способность теофиллина снижать активность нуклеарного фактора κ B – регулятора транскрипции, принимающего участие в воспалительном ответе у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой [12].

Еще одним интересным свойством препарата является его способность восстанавливать активность деацетилазы гистонов 2-го типа (histone deacetylase 2 – HDAC2). Этот фермент необходим для реализации противовоспалительного действия глюкокортикостероидов (ГКС). У курящих больных под воздействием супероксидного аниона (O_2^-) и NO происходит “поломка” HDAC2, которая приводит к уменьшению противовоспалительной активности ГКС [13]. Теофиллин способен восстанавливать активность поврежденной HDAC2 и тем самым повышать эффективность терапии ГКС. У некурящих больных

¹ Фактор некроза опухолей α – многофункциональный провоспалительный цитокин, который синтезируется моноцитами и макрофагами. Отвечает в том числе и за системные проявления хронической обструктивной болезни легких: повышенный уровень TNF- α в крови способствует развитию ишемической болезни сердца.



теофиллин также повышает активность HDAC2 [14]. Важно отметить, что это свойство теофиллина проявляется даже при назначении низких доз препарата (порядка 400 мг/сут), которые являются безопасными в плане возможных нежелательных действий [15].

Наряду с ингибированием ФДЭ теофиллин проявляет свойства неселективного антагониста аденозиновых рецепторов² [16]. Блокада этих рецепторов может обуславливать развитие тахикардий у больных, получающих теофиллин.

В целом, для теофиллина характерно дозозависимое действие. При этом в терапевтических дозах препарат снижает активность ФДЭ лишь на 15%. С одной стороны, этого достаточно для реализации бронхолитического эффекта, который тем не менее уступает аналогичному действию современных ингаляционных бронхолитиков [17]. С другой стороны, увеличение дозы теофиллина представляет существенный риск для больных из-за развития нежелательных явлений. Потенциальные достоинства теофиллина существенно ограничены очень узким диапазоном терапевтической концентрации – от 10 до 15–20 мкг/мл [18]. При концентрации ниже 10 мкг/мл препарат не оказывает бронхолитического действия, а в концентрации выше 20 мкг/мл вызывает тошноту, диарею, беспокойство, нарушение сна. Более существенное повышение концентрации теофиллина способно вызывать рвоту, кровотечения из ЖКТ, судорожный синдром и нарушения сердечного ритма.

Доза теофиллина должна быть выбрана таким образом, чтобы концентрация препарата в крови не выходила за рамки терапевтического диапазона. На практике выполнить это условие довольно трудно, так как на фармакокинетику теофиллина оказывает разнонаправленное влияние целый ряд факторов.

При приеме внутрь препарат достаточно быстро и полно всасывается. Метаболизм теофиллина происходит в печени под воздействием цитохрома P450³ и подвержен существенным вариациям. В среднем период полувыведения теофиллина из организма составляет 8,7 ч [19]. Однако у курящих метаболизм теофиллина происходит более интенсивно, а период полувыведения составляет 4,5–5 ч. У детей период полувыведения еще короче – 3,5 ч, но при хронических заболеваниях печени или у больных

с сердечной недостаточностью период полувыведения может удлиниться до 20–30 ч. Напитки, содержащие кофеин, ускоряют метаболизм теофиллина.

Недавняя вакцинация, острые инфекции, включая герпес, напротив, замедляют метаболизм теофиллина в организме. Параметры фармакокинетики теофиллина зависят от массы тела (у больных ожирением наблюдается более медленный метаболизм) и от времени суток. Например, при приеме препарата внутрь в утренние часы максимальная концентрация в плазме наблюдается уже через 2 ч. В вечерние часы для достижения пиковой концентрации может потребоваться в 2–3 раза больший промежуток времени.

Многие лекарственные средства, влияющие на активность цитохрома P450 в печени, способны изменять клиренс теофиллина. Например, аллопуринол в дозе 600 мг/сут снижает клиренс теофиллина на 25%, эритромицин к 5-му дню приема уменьшает величину клиренса теофиллина на 25%, олеандомицин – на 50%, гормональные контрацептивы – в среднем на 30%, а циметидин – на 40%. Эффект циметидина проявляется через 24 ч после приема препарата и исчезает только через 3 дня после его отмены. Рифампицин и дифенин способны увеличивать клиренс теофиллина на 50–75% [20].

Таким образом, достоверно предсказать скорость метаболизма теофиллина в организме практически невозможно. Поэтому безопасность применения теофиллина можно обеспечить лишь при индивидуальном подборе дозы с проведением терапевтического мониторинга концентрации препарата в крови [18, 21].

С появлением более активных и безопасных ингаляционных бронхолитиков теофиллин постепенно утратил центральное место в терапии бронхообструктивного синдрома. Вместе с тем этот препарат может применяться в низких дозах у курящих больных как средство, восстанавливающее активность HDAC2 (см. выше).

Аминофиллин

В нашей стране теофиллин довольно широко применяется в практике скорой помощи в виде аминофиллина⁴. Массовое содержание теофиллина в аминофиллине составляет 79%, т.е. в стандартной ампуле, содержащей 10 мл 2,4% раствора аминофиллина, содержится 190 мг безводного теофиллина.

² Аденозин, взаимодействуя с A₂-рецепторами, тормозит проведение в атриоventрикулярном узле за счет снижения концентрации цАМФ.

³ Непосредственно за деметилирование теофиллина отвечает изофермент 1A2.

⁴ Аминофиллин представляет собой комбинацию теофиллина и этилендиамина в соотношении 2 : 1. В этой комбинации этилендиамин применяется для увеличения растворимости теофиллина.



При быстрой внутривенной инфузии связь концентрации препарата в крови с его дозой описывается следующим уравнением:

$$C = LD \times V_d,$$

где C – концентрация препарата в крови, LD – нагрузочная доза, V_d – объем распределения (для теофиллина V_d составляет 0,5 л/кг).

Таким образом, каждый 1 мг/кг теофиллина, вводимого внутривенно, обеспечивает прирост концентрации на 2 мкг/мл (1 [мг/кг]/0,5 [л/кг]). Если необходимо обеспечить концентрацию теофиллина в крови на уровне 10 мкг/мл (это нижнее значение терапевтического диапазона препарата), следует ввести 5 мг/кг теофиллина⁵. Например, для больного с идеальной массой тела 75 кг нагрузочная доза теофиллина составит 375 мг (5 [мг/кг] × 75 [кг]). Поскольку на долю теофиллина приходится 79% от массы аминофиллина, 375 мг теофиллина соответствует 474 мг аминофиллина, или почти двум стандартным ампулам по 10 мл 2,4% раствора. Обычно на практике расчет нагрузочной дозы аминофиллина не производится, в результате большинство больных получают недостаточные дозы препарата.

Приведенные выше примеры расчетов справедливы только в том случае, если больной в последние 24 ч не получал теофиллин. Если препарат уже применялся, нагрузочную дозу следует уменьшить, опираясь на значения концентрации препарата в крови. При этом доза препарата рассчитывается по формуле

$$D = (C_{\text{желаемая}} - C_{\text{измеренная}}) \times V_d,$$

где C – концентрация препарата в крови, D – доза теофиллина, V_d – объем распределения.

После быстрого⁶ введения нагрузочной дозы больного переводят на поддерживающую инфузию, скорость которой для некурящих взрослых лиц составляет 0,4 мг/кг/ч. У детей, пожилых и лиц с хроническими заболеваниями сердца и печени поддерживающая доза может существенно различаться, поэтому для них были разработаны детализированные рекомендации⁷. Однако эффективная и безопасная терапия аминофиллином практически невозможна без многократного мониторинга концентрации теофиллина в крови.

⁵ В расчетах учитывается идеальная масса пациента.

⁶ Рекомендуется вводить всю нагрузочную дозу за 30 мин.

⁷ См., например, одобренную FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) профессиональную инструкцию по медицинскому применению аминофиллина (<http://www.drugs.com/pro/aminophylline-injection.html>).

Рофлумиласт

Рофлумиласт – первый и пока единственный селективный ингибитор ФДЭ-4, одобренный для терапии ХОБЛ. Препарат отличается высокой селективностью: рофлумиласт примерно в 10 000 раз более активно блокирует ФДЭ-4, чем ФДЭ других типов [22]. Еще один селективный ингибитор ФДЭ-4 – циломиласт прошел ряд клинических исследований у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, но так и не был одобрен из-за плохой переносимости.

Рофлумиласт практически одинаково блокирует ФДЭ-4В (регуляция активности нейтрофилов и синтеза TNF-α) и ФДЭ-4D (содержится в нейронах, контролирующих моторику ЖКТ и рвотный рефлекс). В отличие от рофлумиласта циломиласт проявляет большую активность в отношении ФДЭ-4D, что обусловило высокую частоту нежелательных явлений и плохую переносимость препарата [23].

В отличие от теофиллина рофлумиласт не ингибирует ФДЭ-3 и ФДЭ-5 и, как следствие, не обладает прямым бронхолитическим эффектом. Вместе с тем рофлумиласт оказался примерно в 10 000 раз более активным, чем теофиллин, в отношении ФДЭ-4. Например, чтобы заблокировать активность ФДЭ-4 на 50%, потребуется более 10 000 нмоль теофиллина или менее 1 нмоль рофлумиласта [7]. Различие в активности между препаратами имеет большое клиническое значение. В частности, для снижения синтеза TNF-α на одинаковую величину потребуется в 500 раз больше теофиллина, чем рофлумиласта [23].

Рофлумиласт подавляет хемотаксис и адгезию нейтрофилов, тем самым снижая число этих клеток в ткани дыхательных путей у больных ХОБЛ. В исследованиях *in vitro* рофлумиласт также снижал активность нейтрофилов, блокируя синтез нейтрофильной эластазы, НАДФ-оксидазы и металлопротеаз, т.е. всех основных факторов, приводящих к необратимому повреждению бронхов и паренхимы легких при ХОБЛ. Одновременно рофлумиласт снижал активность макрофагов, Т-лимфоцитов и эозинофилов [6, 22].

В клинических исследованиях у больных ХОБЛ через 4 нед после назначения рофлумиласта абсолютное число нейтрофилов и эозинофилов в мокроте сократилось на 35,5% ($p = 0,002$) и 50% ($p < 0,001$) соответственно в сравнении с группой, получавшей плацебо. Также у больных, которым был назначен рофлумиласт, отмечалось достоверное снижение уровня эозинофильного катионного протеина, интерлейкина-8 и нейтрофильной эластазы в мокроте и уровня TNF-α в крови [5].

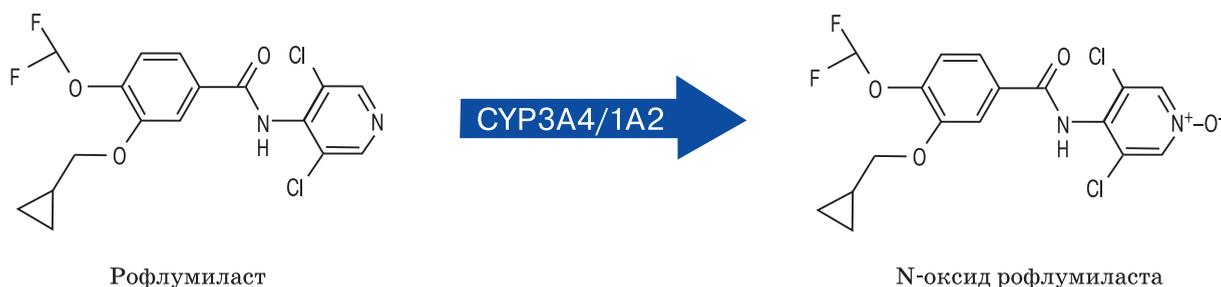


Рис. 2. Метаболизм рофлумиласта.

Хотя прямых сравнительных клинических исследований рофлумиласта и ГКС не проводилось, можно предположить, что рофлумиласт у больных ХОБЛ оказывает существенно более выраженное противовоспалительное действие, чем ГКС. В частности, снижение числа нейтрофилов в мокроте через 4 нед терапии рофлумиластом оказалось более выраженным, чем при применении высоких доз беклометазона (2 мес) и флутиказона (13 нед) [5, 24, 25].

Отличие от теофиллина рофлумиласт не оказывает прямого бронхолитического действия, но при регулярном применении у больных ХОБЛ спустя 2–4 нед отмечается значимый прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [26, 27]. Вероятно, рофлумиласт влияет на бронхиальную проходимость опосредованно, благодаря своему противовоспалительному действию. В более продолжительных исследованиях у больных, получавших рофлумиласт по 500 мкг в течение года, величина $ОФВ_1$ к концу наблюдения оказалась на 39–58 мл выше, чем в группе плацебо [28, 29]. Таким образом, влияние рофлумиласта на показатели спирометрии у больных ХОБЛ вполне сопоставимо с таковым ингаляционных ГКС или β_2 -агонистов длительного действия.

При совокупном анализе данных двух крупных исследований было выявлено, что рофлумиласт в сравнении с плацебо снижал количество обострений у больных ХОБЛ на 17% [30]. При этом оказалось, что эффективность рофлумиласта различалась в зависимости от фенотипа заболевания. Способность рофлумиласта снижать риск обострений ХОБЛ лучше всего проявляется у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Например, в подгруппе больных с IV стадией ХОБЛ по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) разница в количестве обострений между группами рофлумиласта и плацебо составила 36% ($p = 0,02$) [31]. Также рофлумиласт особенно эффективен при фенотипе ХОБЛ с частыми обострениями. При ретроспективном анализе данных двух исследований

рофлумиласта было отмечено, что у больных, имевших два и более обострений в год, предшествовавший включению в исследование, лечение рофлумиластом снижало частоту обострений на 23,3%, а у больных с редкими обострениями – только на 16,6% [32].

У больных ХОБЛ нецелесообразно назначать рофлумиласт в виде монотерапии, так как этот препарат не оказывает быстрого бронхолитического действия и эффект от лечения развивается постепенно. Вместе с тем рофлумиласт выступает в качестве синергиста ингаляционных ГКС, β_2 -агонистов и антихолинергических средств длительного действия. Например, назначение рофлумиласта больным, получающим салметерол, позволяло дополнительно уменьшить количество обострений на 38,8% и увеличить величину $ОФВ_1$ на 60 мл в сравнении с терапией салметеролом [31]. В сочетании с ингаляционными ГКС рофлумиласт дополнительно уменьшал количество обострений на 19,8%, а при одновременном применении рофлумиласта с тиотропием наблюдалось на 23,2% меньше обострений, чем в группе тиотропия [31, 32]. При этом в подгруппе больных с выраженными симптомами заболевания различия в количестве обострений достигали 45,5%.

Рофлумиласт быстро и полно всасывается (биодоступность при назначении внутрь 80%). Пиковая концентрация рофлумиласта в крови у здоровых добровольцев достигается уже через 1 ч после приема препарата [33]. В печени рофлумиласт под воздействием системы цитохромов P450 (изоферменты CYP3A4 и CYP1A2) быстро метаболизируется до N-оксида рофлумиласта (рис. 2), который по своей активности и селективности практически не отличается от рофлумиласта [22].

N-оксид рофлумиласта в высокой концентрации сохраняется в плазме на протяжении суток (рис. 3) и отвечает за 90% от общей ингибирующей активности препарата. За метаболизм N-оксида рофлумиласта отвечает CYP3A4.

Одинаковая активность препарата и его метаболита является крайне редким примером в

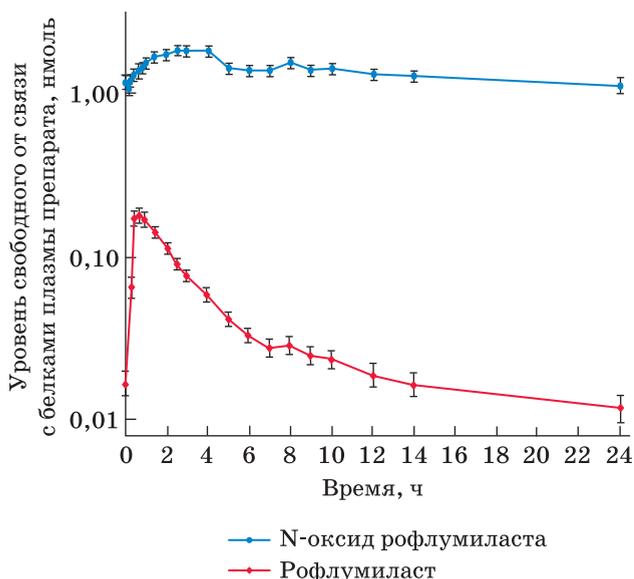


Рис. 3. Уровень рофлумиласта и его активного метаболита в плазме после однократного приема.

фармакологии. Благодаря этому обстоятельству действие препарата практически не зависит от вариаций в скорости метаболизма: при интенсивном метаболизме в крови повышается количество N-оксида рофлумиласта, у больных с медленным метаболизмом выше концентрация рофлумиласта, однако в обоих случаях действие препарата остается на одинаковом уровне [34].

Кроме того, это обстоятельство снижает риск нежелательного взаимодействия рофлумиласта с различными индукторами и ингибиторами системы цитохрома P450. В многочисленных исследованиях не было выявлено клинически значимых взаимодействий препарата с антацидами, эритромицином, кетоконазолом и дигоксином [5, 35–37]. Значимое влияние на концентрацию рофлумиласта в крови могут оказать только два препарата:

- рифампицин (мощный индуктор CYP3A4) при одновременном назначении с рофлумиластом снижает активность последнего на 58% [38];
- антидепрессант флувоксамин (феварин), блокируя одновременно несколько изоферментов CYP, увеличивает активность рофлумиласта на 69% [39].

Данные о безопасности рофлумиласта опираются на результаты 14 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых приняло участие 12 054 больных ХОБЛ, при этом 1232 пациента получали рофлумиласт как минимум в течение года.

В целом препарат хорошо переносится. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, которые отмечались в клинических исследованиях, были расстройства со стороны ЖКТ

(тошнота, диарея) и снижение массы тела. Тошнотой прием рофлумиласта сопровождался у 2,9% больных, а диарея развивалась у 5,9% пациентов [40]. Эти нежелательные эффекты связаны с ингибированием ФДЭ-4 в ЖКТ и не угрожают общему состоянию больного, а также в большинстве случаев не требуют отмены препарата. Спустя 1 мес от начала приема препарата у 69–74% больных, имеющих это нежелательное явление, тошнота и диарея полностью регрессируют [41].

Уменьшение массы тела в первые недели лечения отмечают 3,4% больных. Средняя потеря массы составляет 2,5 кг [42]. Принято считать, что этот эффект связан с активацией липолиза и в большей степени свойственен для лиц с ожирением: у больных со сниженным питанием потери массы тела практически не происходит [30].

Вместе с тем в сравнении с группой плацебо больные, получавшие рофлумиласт, реже отмечали обострения ХОБЛ, инфекции нижних дыхательных путей и одышку. Число случаев пневмонии в группе рофлумиласта оказалось существенно ниже, чем в группе плацебо. В отличие от теофиллина и бронхолитиков рофлумиласт не оказывает нежелательного действия на сердечно-сосудистую систему. У пациентов, получавших рофлумиласт, эпизоды повышения артериального давления отмечались значительно реже, чем в группе плацебо [31].

При анализе случаев важных нежелательных событий со стороны сердечно-сосудистой системы (внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда, инсульт) было выявлено, что в группе рофлумиласта (n = 6563) они наблюдались на 34% реже, чем в группе плацебо (n = 5491) [43].

Список литературы

1. Boswell-Smith V. et al. // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 147. P. S252.
2. Jeon Y. et al. // Cell. Mol. Life Sci. 2005. V. 62. P. 1198.
3. Wang P. et al. // Mol. Pharmacol. 1999. V. 56. P. 170.
4. Erdogan S., Houslay M.D. // Biochem. J. 2003. V. 321. Pt. 1. P. 165.
5. Grootendorst D.C. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 1081.
6. Tenor H. et al. // Br. J. Pharmacol. 1996. V. 118. P. 1727.
7. Phosphodiesterase 4 (PDE4) & phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors [online]. LeadDiscovery. 2006 // <http://www.leaddiscovery.co.uk/reports/Phosphodiesterase-library.html>
8. Mehats C. et al. // FASEB J. 2003. V. 17. P. 1831.
9. Bernocchi D. et al. // J. Int. Med. Res. 1988. V. 16. P. 1.
10. Deree J. et al. // Clinics (Sao Paulo). 2008. V. 63. P. 321.
11. Peters-Golden M. et al. // J. Immunol. 2005. V. 174. P. 589.
12. Umeda M. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 2002. V. 128. P. 130.
13. Hakim A. et al. // Drugs. 2012. V. 72. P. 1299.
14. Ito K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2002. V. 99. P. 8921.
15. Spears M. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. P. 1010.
16. Müller C.E., Jacobson K.A. // Handb. Exp. Pharmacol. 2011. V. 200. P. 151.



17. Essayan D.M. // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 108. P. 671.
18. Aronson J.K. et al. // Br. Med. J. 1992. V. 305. P. 1355.
19. Jusko W.J. et al. // J. Pharm. Sci. 1979. V. 68. P. 1358.
20. Weinberger M., Hendeles L. // N. Engl. J. Med. 1996. V. 334. P. 1380.
21. Ram F.S. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2006. V. 12. P. 132.
22. Hatzelmann A. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. V. 23. P. 235.
23. Giembycz M.A. // Expert. Opin. Investig. Drugs. 2001. V. 10. P. 1361.
24. Barnes N.C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 736.
25. Confalonieri M. et al. // Thorax. 1998. V. 53. P. 583.
26. Boszormenyi-Nagy G. et al. // Proc. Am. Thor. Soc. 2005. V. 2. P. A544.
27. Rabe K.F. et al. // Lancet. 2005. V. 366. P. 563.
28. Calverley P.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. P. 154.
29. Aaron S.D. et al. // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. P. 545.
30. Calverley P.M. et al. // Lancet. 2009. V. 374. P. 685.
31. Fabbri L.M. et al. // Lancet. 2009. V. 374. P. 695.
32. Bateman E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 38. P. 553.
33. Bethke T.D. et al. // J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 47. P. 26.
34. Lahu G. et al. // Clin. Pharmacokinet. 2010. V. 49. P. 589.
35. Nassr N. et al. // J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 47. P. 660.
36. Lahu G. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2009. V. 47. P. 236.
37. Lahu G. et al. // J. Clin. Pharmacol. 2008. V. 48. P. 1339.
38. Nassr N. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2009. V. 68. P. 580.
39. von Richter O. et al. // Clin. Pharmacokinet. 2007. V. 46. P. 613.
40. Calverley P.M.A. et al. Presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Barcelona, Spain, 18–22 September, 2010. Poster 4732.
41. Gross N. et al. // Chest. 2010. V. 138. P. 466A.
42. Rabe K.F. // Br. J. Pharmacol. 2011. V. 163. P. 53.
43. White W. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 183. P. A3092.

НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА "АТМОСФЕРА"

О.Г. Мелихов, А.Г. Рудаков
Терминология
клинических
исследований

Терминология клинических исследований: Словарь терминов и сокращений. Авторы Мелихов О.Г., Рудаков А.Г.

В словаре приведены основные международные термины (около 1000 единиц) и сокращения (600 единиц), встречающиеся в материалах клинических исследований лекарственных средств, дан их перевод и, где необходимо, пояснения.

Описание проведенных клинических исследований и их результаты являются существенной частью документации, которая передается в Министерство здравоохранения Российской Федерации в составе регистрационного досье – заявки на регистрацию лекарственного средства. Настоящее издание ставит своей целью способствовать правильному переводу и надлежащему толкованию наиболее распространенных терминов и определений. 136 с.

Для переводчиков документации клинических исследований, специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей, специалистов в области регистрации лекарственных средств, всех врачей, интересующихся клиническими исследованиями.

Эту и другие книги издательства вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51