

Реквип Модутаб – современный агонист дофаминовых рецепторов пролонгированного действия: новые возможности терапии болезни Паркинсона

С.Н. Иллариошкин

В современной неврологии одной из наиболее значимых остается проблема нейродегенеративных заболеваний, что обусловлено неуклонным старением населения развитых стран и изменением возрастной структуры общества. Классическим возраст-зависимым нейродегенеративным заболеванием является болезнь Паркинсона (БП): она встречается практически повсеместно с частотой 150–200 случаев на 100 000 населения, в том числе у 1–2% лиц в популяции старше 65 лет [10, 18]. В мире, по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев данного заболевания [10], и есть основания считать эту цифру скорее заниженной по сравнению с реальной ситуацией.

Хотя при БП установлено существование многолетней латентной стадии и показан сложный, многостадийный путь распространения нейродегенеративного процесса (от каудального отдела ствола в ростральном направлении) [9], основные клинические проявления БП традиционно связываются с гибелью дофаминсинтезирующих нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга [1, 6]. Не случайно в настоящее время общая стратегия лечения БП связана главным образом с различными формами прямой и опосредованной дофаминергической стимуляции, а нейропротекция как наиболее привлекательное направление терапии данного заболевания делает лишь первые шаги и остается пока предметом преимущественно экспериментальных исследований [2, 5, 20]. Общеизвестным “золотым стандартом” лечения БП остаются препараты леводопы – биологического предшественника дофамина. Их широкое применение с конца 1960-х – начала 1970-х годов привело к существенному патоморфозу БП, повышению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов [2, 6, 23]. Сам факт уменьшения симптоматики паркинсонизма на фоне приема леводопы рассматривается как важный критерий, подтверждающий диагноз БП.

Сергей Николаевич Иллариошкин – докт. мед. наук, профессор, заместитель директора Научного центра неврологии РАМН по научной работе, Москва.

В состав современных препаратов леводопы обязательно входит ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы (бенсеразид либо карбидопа), что позволяет блокировать метаболизм леводопы в желудочно-кишечном тракте, эндотелии сосудов и других тканях, значительно (с 10 до 70–80%) увеличить поступление леводопы в мозг и снизить риск периферических “дофаминовых” побочных эффектов – тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии.

Многолетняя практика показала, что леводопа при БП не является панацеей. Через несколько лет от начала терапии (особенно быстро у пациентов молодого возраста) на фоне первоначального отличного симптоматического эффекта постепенно и вполне закономерно начинают развиваться разнообразные двигательные и недвигательные флуктуации (феномен “изнашивания” дозы, феномен “включения–выключения”, эффект “пропуска дозы”, “йо-йоинг”), а также разнообразные лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.п.) [4, 5, 8]. При адекватной оценке развивающихся флуктуаций с применением наиболее строгих критериев, учитывающих всю совокупность моторных и немоторных проявлений, в большинстве случаев можно установить самые первые признаки “изнашивания” дозы уже на 1–2-м году терапии леводопой [28, 29].

Механизм развития этих осложнений связывают со снижением естественной “буферной” способности черной субстанции к постепенному (тоническому) выделению дофамина в синаптическую щель, ухудшением функции и уменьшением числа пресинаптических D₂-рецепторов дофамина в черной субстанции, а также с развитием денервационной десенситизации и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриарной области [5, 6, 23]. Леводопа – препарат короткого действия (период полужизни в плазме около 90 мин), и поэтому ее прием характеризуется нефизиологическим, пульсирующим режимом стимуляции постсинаптических дофаминовых рецепторов, что в условиях прогрессирующей гибели nigrostriарных нейронов приводит к глубинным сдвигам функционального состояния стриатума на генном

уровне, затрагивающим ГАМКергические проекционные нейроны [12, 33]. Нарушение активации этих нейронов, контролирующая динамические взаимодействия наружно- и внутреннего сегментов бледного шара с черной субстанцией, сопровождается дестабилизацией всей системы базальных ганглиев и значительными изменениями паттерна разрядов различных популяций нейронов [25]. Следует добавить, что развитию осложнений продолжительной терапии леводопой при БП способствуют и факторы периферической фармакокинетики. Так, хорошо известно о снижении биодоступности (абсорбции) леводопы в результате нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, а также конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального и гематоэнцефалического барьеров [1, 6].

Взаимосвязь двигательных осложнений длительной леводопа-терапии с неблагоприятной фармакокинетикой и фармакодинамикой леводопы нашла свое подтверждение в многочисленных экспериментальных исследованиях [16, 17]. Это привело к становлению концепции **постоянной дофаминергической стимуляции**, которая в настоящее время считается ключевой в преодолении существующих ограничений продолжительного применения препаратов леводопы [3, 30]. Были предложены различные подходы, пролонгирующие эффект принимаемой пациентами леводопы, однако они не решили проблему в полной мере:

- применение особых лекарственных форм леводопы – препаратов пролонгированного действия (мадопар ГСС, синемет CR и их аналоги) позволило в ряде случаев обеспечить более длительное ДОФА-миметическое действие (до 8 ч), но низкая биодоступность леводопы в составе данных форм требует повышения общей дозировки действующего вещества в среднем на 30%, а эффект их остается непредсказуемым;
- дополнительное ингибирование периферического метаболизма леводопы с помощью ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы – энтакапона и толкапона – позволило в определенной мере стабилизировать концентрацию леводопы в плазме крови, но оказалось связанным с рядом побочных эффектов (в основном при использовании толкапона), усложнило схему лечения и заметно увеличило его стоимость;
- интрадуоденальное введение леводопы в виде геля с помощью специальной помпы является наиболее радикальным способом преодоления флуктуаций уровня леводопы в крови и синаптической щели, однако этот подход является инвазивным, чрезвычайно дорогостоящим и далеко не всегда применим на практике.

В свете вышесказанного большое внимание в последние годы уделяется альтернативным противопаркинсоническим средствам, среди которых важнейшая роль принадлежит агонистам дофаминовых рецепторов (АДР). В настоящее время АДР при БП рассматриваются в качестве препаратов первого ряда наряду с леводопой и мо-

гут применяться как в комбинации с ней, так и в качестве монотерапии [2, 6, 23]. Преимуществами АДР являются:

- эффективность в отношении тремора, относительно плохо поддающегося традиционной терапии леводопой;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизма в центральной нервной системе, в том числе с участием окислительных реакций;
- более длительный, чем у леводопы, период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов;
- меньший, чем при использовании леводопы, риск развития дискинезий;
- антидепрессивный эффект ряда препаратов (что весьма немаловажно с учетом закономерных изменений в эмоционально-волевой сфере при БП);
- нейропротективное действие.

Переносимость АДР в значительной степени определяется их химической структурой. Наибольшее число побочных эффектов (тошнота, рвота, сердечные аритмии, фиброз клапанов сердца, постуральная гипотензия, галлюцинации, феномен Рейно и т.д.) связаны с приемом производных спорыньи (бромокриптин, лизурид и другие **эрголиновые АДР**), тогда как препараты АДР новых поколений являются более безопасными.

Следует отметить, что практически все препараты из групп АДР характеризуются сложным режимом титрования, а при применении многих из них также возможны флуктуации клинической симптоматики (хотя и выраженные в меньшей степени, чем при приеме леводопы). Экспериментальные данные у обезьян с МРТР- и 6-ОНДА-индуцированным паркинсонизмом (имеющих 90–95% гибель nigrostriарных дофаминергических терминалей) показали, что стандартные АДР приводят к улучшению состояния животных и при этом к быстрому появлению дискинезий, тогда как назначение АДР длительного действия либо применение короткодействующих АДР в режиме непрерывной инфузии характеризуется двигательным улучшением и отсутствием дискинезий [16, 17]. Таким образом, в современной стратегии применения АДР важнейшей проблемой является обеспечение непрерывной, длительной и стабильной стимуляции постсинаптических дофаминовых рецепторов. В этой связи особый интерес вызывают новые формы современных неэрголиновых АДР с **контролируемым высвобождением (controlled release)**. Одной из наиболее перспективных разработок в данной области является создание контролируемой формы хорошо известного представителя АДР нового поколения – ропинирола.

Ропиниrol представляет собой неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов класса D2/D3, имеющий преимущественно центральный механизм действия. Стандартная форма ропинирола (ропиниrol немедленного высвобождения) с успехом применяется в мире уже на протяжении более 10 лет. Препарат в соответствии с высшими уровнями доказательности рекомендован для использова-

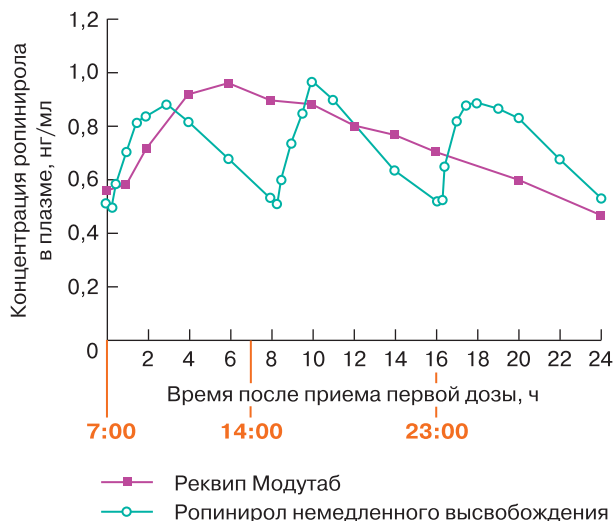


Рис. 1. Фармакокинетика Реквипа Модутаба по сравнению со стандартным ропиниролом немедленного высвобождения (по [34]).

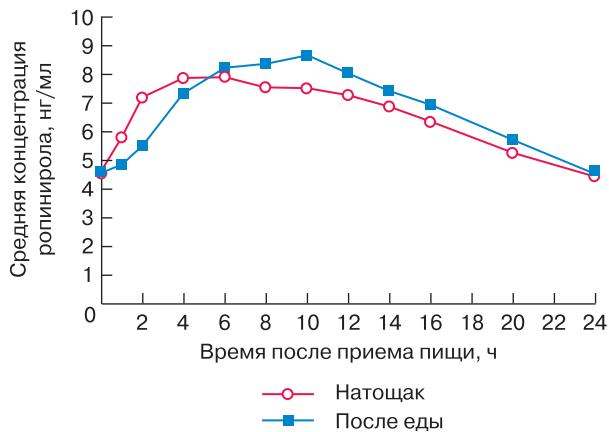


Рис. 2. Фармакокинетика Реквипа Модутаба натощак и после приема пищи (по [34]). На графике видно, что прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетическую кривую.

ния как в виде монотерапии у пациентов на ранних стадиях БП (стадия I–III по функциональной шкале Хен–Яра) [7, 21], так и в комбинации с леводопой на поздних стадиях заболевания [22]. По аналогии с другими традиционными дофаминовыми агонистами ропинирол немедленного высвобождения требует медленного, аккуратного титрования оптимальной дозировки с целью избежать нежелательных дофаминергических побочных эффектов. Схема такого титрования достаточно сложна. Обычно начальная доза стандартного ропинирола составляет 0,75 мг/сут (в 3 приема); далее с интервалом в неделю дозировка повышается на 0,75 мг/сут (до достижения суточной дозы 3 мг), далее еженедельно повышается на 1,5 мг/сут (до 9 мг/сут) и далее продолжается еженедельное повышение на 3 мг/сут (максимум 24 мг/сут в 3 приема). Первый терапевтический эффект появляется при использовании дозы 3–9 мг/сут, а

средняя терапевтическая доза ропинирола в его стандартной форме составляет, по данным многолетнего наблюдения, около 12 мг/сут [26]. Биодоступность стандартного ропинирола составляет 50%, препарат метаболизируется преимущественно в печени и при назначении даже в больших дозах значительно не индуцирует повышение активности печеночных ферментов [14, 19, 37]. Препарат характеризуется линейной фармакокинетикой при повторном дробном приеме [14]. Не показано существенного взаимодействия ропинирола с основными метаболитами или лекарственными соединениями.

Максимальная концентрация в крови ропинирола, принятого в составе стандартной формы, достигается уже спустя 1–2 ч после приема таблетки, а период полувыведения составляет около 5–6 ч. Поэтому традиционный 3-кратный прием ропинирола немедленного высвобождения сопровождается определенными флуктуациями концентрации препарата в крови на протяжении суток. Для преодоления данной проблемы, улучшения фармакокинетики и оптимизации клинического эффекта ропинирола в середине 2000-х годов компанией GlaxoSmithKline была разработана форма препарата с контролируемым высвобождением – **ропинирол 24-часового пролонгированного действия** (Реквип Модутаб).

Ропинирол 24-часового действия (Реквип Модутаб) принимается однократно в сутки, обычно в утренние часы, и характеризуется более простым режимом титрования по сравнению со стандартным ропиниролом. Так, стартовая доза Реквипа Модутаба составляет сразу 2 мг/сут (в течение недели), после чего доза препарата увеличивается еженедельно еще на 2 мг/сут до достижения дозировки 8 мг/сут в 1 прием. После этого суточная дозировка Реквипа Модутаба может повышаться раз в неделю сразу на 4 мг, вплоть до максимальной дозы 24 мг/сут [36]. Важно добавить, что действие ропинирола замедленного высвобождения практически не зависит от pH среды желудочно-кишечного тракта и приема алкоголя.

Благоприятная фармакокинетика Реквипа Модутаба была убедительно продемонстрирована в нескольких исследованиях, в которых сравнивали эффективность однократного приема данного препарата в дозах 2, 4 и 8 мг и стандартного ропинирола. Как видно на рис. 1, Реквип Модутаб характеризовался более плавным профилем “концентрация–время” на протяжении 24 ч [34]. Дозонормализованная максимальная концентрация ропинирола (C_{max}) оказалась примерно на 12% ниже для пролонгированной формы по сравнению со стандартной, при этом основные фармакокинетические показатели не различались на фоне приема пищи и в состоянии натощак (рис. 2). Фармакокинетика ропинирола пролонгированного действия в пределах дозировок от 2 до 8 мг оказалась пропорциональной дозе препарата, а клинический эффект 4-кратного приема 2 мг стандартного ропинирола был эквивалентен таковому при однократном приеме 8 мг Реквипа Модутаба.

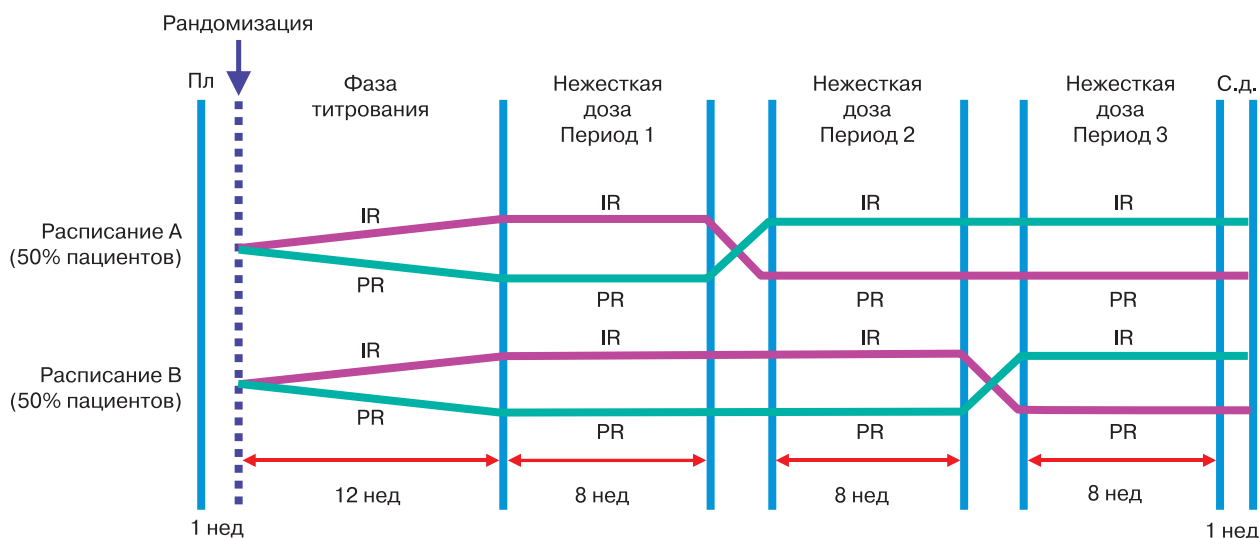


Рис. 3. Дизайн исследования EASE-PD. IR – ропиниrol немедленного высвобождения, PR – Реквип Модутаб (ропиниrol 24 ч с длительным высвобождением), Пл – плацебо, С.д. – снижение дозы.

Эффективность и безопасность Реквипа Модутаба первоначально были изучены в двух клинических исследованиях II фазы. В исследовании EASE-PD (**Efficacy And Safety Evaluation in Parkinson’s Disease**) осуществлялась монотерапия Реквипом Модутабом в сопоставлении со стандартным ропиниrolом (в 3 приема) у пациентов с начальной стадией БП. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с двумя группами лечения и тремя периодами вошел 161 больной. Согласно сложному дизайну данного исследования (рис. 3) каждый пациент проходил 3 периода лечения, на протяжении которых он получал в различной последовательности один из двух альтернативных препаратов. Некоторые пациенты нуждались в коррекции дозы после перевода на другой препарат, но при этом количество коррекций дозы было близко для ропиниrolа немедленного высвобождения и Реквипа Модутаба. Исследование показало сходный профиль переносимости обеих исследуемых форм ропиниrolа при адекватном наращивании дозы: так, частота развития нежелательных явлений была близка у обеих лекарственных форм, несмотря на то что Реквип Модутаб титровался существенно быстрее (сопоставительная диаграмма схем титрования обеих форм ропиниrolа показана на рис. 4). Была продемонстрирована также безопасность **одномоментного** (т.е. через одну ночь) перевода пациентов с одной формы ропиниrolа на другую при условии сохранения общей суточной дозировки ропиниrolа [31, 32].

Дополнительный протокол, EASE-PD Adjunct, представлял собой двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование, включавшее 393 пациента (стадия II–IV по шкале Хен–Яра), которые получали лечение препаратами леводопы по субоптимальной схеме [24]. После 14-дневного приема плацебо больные были рандомизированы в группы ропиниrolа замедленного высвобождения

(прием препарата осуществлялся в дозе от 6 до 24 м/сут в зависимости от клинического эффекта) и плацебо (в обоих случаях больные продолжали принимать леводопу, длительность лечения составила 24 нед). В процессе лечения допускалось снижение дозы леводопы исходя из клинических показателей. Проведенное исследование показало достоверно более значимое уменьшение длительности периода “выключения” в группе Реквипа Модутаба по сравнению с плацебо (–2,1 и –0,3 ч соответственно). Достоверные различия между группами в пользу Реквипа Модутаба были зафиксированы также по многим дополнительным показателям, таким как абсолютное и относительное увеличение суточной длительности общего периода “включения” и периода “включения” без выраженных дискинезий, уменьшение симптоматики по двигательному разделу Унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS), улучшение показателей повседневной активности, качест-

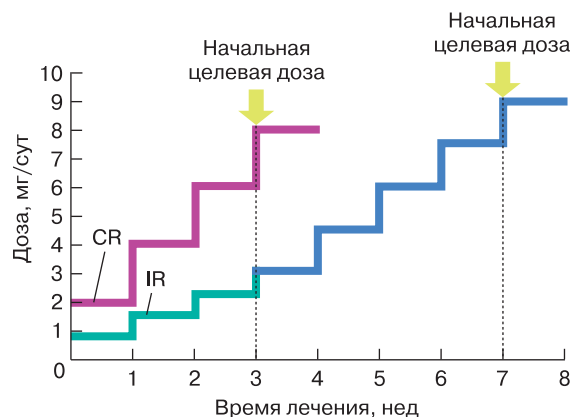


Рис. 4. Различия в схемах титрования стандартного ропиниrolа и Реквипа Модутаба. IR – ропиниrol немедленного высвобождения; CR – ропиниrol контролируемого высвобождения (Реквип Модутаб).

ва жизни и общего самочувствия, уменьшение выраженности депрессии и расстройств сна, а также отдельных проявлений БП – тремора, мышечной ригидности и брадикардии [15, 24, 27, 31]. Важно добавить, что у пациентов, получавших Реквип Модутаб, оказалось возможным снижение дозы леводопы в среднем на 278 мг/сут, тогда как в группе плацебо – лишь на 164 мг/сут.

При ретроспективном анализе результатов исследования EASE-PD особое внимание уделялось минимальному времени, которое требовалось для появления первых признаков улучшения двигательной функции после назначения Реквипа Модутаба (ропинирола замедленного высвобождения) [13]. Было установлено, что уже в конце 2-й недели лечения Реквипом Модутабом имело место достоверно большее сокращение длительности периода “выключения” и достоверно более значительное удлинение периода “включения” без тяжелых дискинезий по сравнению с показателями группы плацебо; к 4-й неделе лечения статистически значимые различия при сравнении групп Реквипа Модутаба и плацебо касались уже и ряда других анализируемых показателей – суммарного двигательного балла по шкале UPDRS, активности в повседневной жизни и др. Таким образом, впервые для представителя группы АДР была показана возможность столь раннего (уже через 10–14 дней) улучшения симптомов БП после начала терапии. Раннее улучшение при назначении Реквипа Модутаба резонно связывают с большей начальной дозой и более быстрой схемой титрования данной пролонгированной формы препарата [13].

В исследовании R. Watts et al. оценивался потенциал Реквипа Модутаба с точки зрения отсрочивания появления у больных БП леводопы-индуцированных дискинезий [35]. Двести восемь пациентов с начальной и средней стадией БП (стадия I–III по шкале Хен–Яра), получавшие на протяжении ≤ 3 лет леводопу в дозе менее 600 мг/сут и имевшие при этом недостаточный клинический эффект, были рандомизированы в две равные группы: в одной из них у больных повышали дозу леводопы, а у пациентов другой группы при сохраняющейся дозе леводопы добавляли Реквип Модутаб (от 6–8 до 24 мг/сут). Было показано, что в группе ропинирола контролируемого высвобождения дискинезии манифестировали лишь у 3% больных, тогда как на фоне повышения дозы леводопы они выявлялись уже в 17% случаев (различие высокодостоверно, $p < 0,005$). Важно подчеркнуть при этом, что общая эффективность лечения в обеих группах (двигательное улучшение) была сопоставимой, так же как частота и выраженность побочных эффектов [35]. Таким образом, в ранней стадии БП при снижении контроля симптомов со стороны леводопы совершенно адекватной (с позиций эффективности) альтернативой повышению дозы препаратов леводопы является добавление Реквипа Модутаба, что способствует более позднему появлению дискинезий.

Можно заключить, что Реквип Модутаб – новый и чрезвычайно удобный неэрогиновый дофаминовый агонист

продолжительного действия, обеспечивающий продолжительную дофаминергическую стимуляцию в течение суток, при том что абсорбция препарата не меняется в зависимости от пищевого режима. Реквип Модутаб уменьшает медикаментозную нагрузку, связанную с лечением АДР. Данный препарат в связи со своими уникальными фармакокинетическими характеристиками значительно упрощает и ускоряет титрование дозы, что выгодно отличает его от других представителей группы АДР. Реквип Модутаб обеспечивает непрерывный, а не пульсирующий ДОФА-миметический режим, что лежит в основе повышения эффективности и уменьшения частоты и выраженности двигательных осложнений, а в перспективе может способствовать замедлению прогрессирования заболевания.

Данные, полученные при изучении биодоступности Реквипа Модутаба, позволяют рекомендовать одномоментную схему перевода пациентов с традиционного ропинирола на пролонгированный: такой переход можно осуществлять с утра, следующего за днем последнего приема “старой” формы ропинирола (при эквивалентной суточной дозе), полностью сохраняя при этом комфортный для больного фармакокинетический профиль [34]. Важно подчеркнуть, что упрощенная схема приема Реквипа Модутаба значительно повышает приверженность пациентов проводимой терапии по сравнению с приемом стандартного ропинирола. Отметим при этом, что приверженность терапии (комплаинс) – это серьезная проблема при лечении именно БП со строгой почасовой “привязкой” назначаемых терапевтических схем, а также с разнообразием принимаемых препаратов и их комбинаций [11].

Все отмеченные особенности препарата улучшают исход лечения и повышают качество жизни. Результаты многочисленных проведенных исследований и накопленный в мире опыт позволяют рекомендовать Реквип Модутаб для применения в виде монотерапии или в комбинации с леводопой и другими противопаркинсоническими средствами при ранней и развернутой стадиях БП, в том числе (что весьма немаловажно) в широкой амбулаторной практике. Не вызывает сомнений, что Реквип Модутаб должен занять достойное место в терапевтическом арсенале врача-невролога.

Список литературы

1. Голубев В.Л. и др. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999.
2. Иллариошкин С.Н. // Consilium Medicum. 2009. Прилож. “Неврология”. № 1. С. 35.
3. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 154.
4. Левин О.С. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10.
5. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2007. № 2. С. 26.
6. Экстрапирамидные расстройства: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002.
7. Adler C.H. et al. // Neurology. 1997. V. 49. P. 393.
8. Ahlskog J.E., Muenter M.D. // Mov. Dis. 2001. V. 16. P. 448.
9. Braak H. // Cell Tissue Res. 2004. V. 15. P. 121.
10. De Lau L.M. et al. // Neurology. 2004. V. 63. P. 1240.

11. Grosset K.A. et al. // *Mov. Disord.* 2005. V. 20. P. 1502.
12. Henry B. et al. // *Exp. Neurol.* 2003. V. 183. P. 458.
13. Hersh B.P. et al. // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 927.
14. Hubble J. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* 2000. V. 40. P. 641.
15. Isaakson S. et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007. V. 13. Suppl. 2. P. S108.
16. Jenner P. // *J. Neurol.* 2000. V. 247. Suppl. 2. P. 43.
17. Juncos J.L. // *Ann. Neurol.* 1989. V. 25. P. 473.
18. Kasten M. et al. // *Parkinson's Disease and Related Disorders. Part I* / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 129.
19. Kaye C.M., Nicholls B. // *Clin. Pharmacokinet.* 2000. V. 39. P. 243.
20. Koller W.C., Tse W. // *Neurology.* 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S1.
21. Korczyn A.D. et al. // *Neurology.* 1999. V. 53. P. 364.
22. Lieberman A. et al. // *Neurology.* 1998. V. 51. P. 1057.
23. Olanow C.W. // *Annu. Rev. Med.* 2004. V. 55. P. 41.
24. Pahwa R. et al. // *Neurology.* 2007. V. 68. P. 1108.
25. Papa S.M. et al. // *Ann. Neurol.* 1999. V. 46. P. 732.
26. Rascol O. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342. P. 1484.
27. Sethi K.D. et al. // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. Suppl. 16. P. S92.
28. Stacy M. // *New Horizons in Levodopa Therapy.* Glasgow, 2006. P. 19.
29. Stacy M. et al. // *Mov. Dis.* 2005. V. 20. C. 726.
30. Stocchi F., Olanow C.W. // *Neurology.* 2004. V. 62. P. 23.
31. Stocchi F. et al. // *Mov. Disord.* 2007. V. 22. Suppl. 16. P. S90.
32. Stocchi F. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. V. 24. P. 2883.
33. Tel B.C. et al. // *Neuroscience.* 2002. V. 115. P. 1047.
34. Tompson D.J., Vearer D. // *Clin. Ther.* 2007. V. 29. P. 2654.
35. Watts R.L. et al. // *Mov. Disord.* 2010. V. 25. P. 858.
36. Weber J., Keating G.M. // *CNS Drugs.* 2009. V. 23. P. 81.
37. Wynalda M.A., Wienkers L.C. // *Drug. Metab. Dispos.* 1997. V. 25. P. 1211. ●

Статья подготовлена при финансовой поддержке
компании ГлаксоСмитКляйн

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Руководство по экспериментальной хирургии. **Авторы Б.К. Шуркалин, В.А. Горский, А.П. Фаллер**

Руководство включает в себя наиболее важные и необходимые разделы экспериментальной хирургии. Оно состоит из 8 глав. В первой главе излагаются основные сведения по сравнительной анатомии экспериментальных животных; во второй – общие принципы проведения экспериментов на животных; в третьей – общая хирургическая техника; в четвертой – основные операции на различных системах и органах, способы воспроизведения экспериментальных моделей важнейших заболеваний человека; пятая глава посвящена минимально инвазивной хирургии; шестая – основам трансплантации органов; седьмая – применению клеевых субстанций, а восьмая – физическим методам в экспериментальной хирургии. 176 с., ил.

Для студентов лечебного и медико-биологического факультетов, хирургов-экспериментаторов.

Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство / Под ред. Чучалина А.Г.



Первое в отечественной литературе практическое руководство, посвященное современным методам исследования легочной функции, их применению в повседневной клинической работе. Излагаются физиологические основы каждого метода и особенности интерпретации результатов. Обобщен международный опыт использования и интерпретации различных методов функциональной диагностики легочных заболеваний, в том числе сравнительно мало применяемых в нашей стране, но крайне необходимых при диагностике функциональных тестов: измерение легочных объемов, оценка диффузионной способности легких и силы дыхательной мускулатуры, внелабораторные методы определения толерантности больных с бронхолегочной патологией к физической нагрузке и т.п. Особую ценность придает руководству собственные клинические наблюдения авторов. 192 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, а также для специалистов по функциональной диагностике.

Ультразвуковая диагностика в неонатологии: Монография / Под ред. Дворяковского И.В., Яцык Г.В.



В монографии представлены возможности метода ультразвуковой диагностики для оценки состояния головного мозга, органов эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной, опорно-двигательной систем и сердца в неонатологии. Описана нормальная ультразвуковая анатомия различных органов и систем, варианты развития и основные признаки патологических состояний, характерных для новорожденных и детей первого года жизни. Отдельная глава посвящена применению эхографии при острой хирургической патологии у новорожденных. Благодаря высокому уровню ультразвуковых технологий в настоящее время ультразвуковая диагностика стала основным методом визуализации в неонатологии, позволяющим своевременно выявлять различные патологические состояния и оказывать необходимую помощь ребенку. 168 с., ил.

Для специалистов ультразвуковой диагностики, врачей-педиатров, неонатологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru