

СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания.....	5
Список сокращений и условных обозначений	6
История фармакологии.....	8
Краткий очерк развития фармакологии в России	12
1. Фармакодинамика.....	16
2. Фармакокинетика	24
Всасывание.....	24
Метаболизм лекарственных веществ.....	26
Выведение лекарственных веществ.....	28
3. Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему	34
3.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики).....	34
4. Лекарственные средства, влияющие на вегетативную нервную систему.....	40
4.1. Лекарственные средства, влияющие на парасимпатическую нервную систему	40
4.2. Лекарственные средства, влияющие на симпатическую нервную систему	50
5. Лекарственные средства, влияющие на центральную нервную систему.....	60
5.1. Принципы фармакологической регуляции функций ЦНС.....	60
5.2. Средства для наркоза.....	62
5.3. Анальгетики центрального действия.....	68
5.4. Анксиолитические и снотворные лекарственные средства.....	74
5.5. Противозипептические средства.....	80
5.6. Противопаркинсонические лекарственные средства.....	88
5.7. Антипсихотические лекарственные средства (нейролептики).....	94
5.8. Лекарственные средства, применяемые при аффективных состояниях (антидепрессанты).....	98
6. Лекарственные средства, влияющие на органы дыхания	106
6.1. Противокашлевые и отхаркивающие средства.....	106
6.2. Лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы	110
7. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	120
7.1. Антигипертензивные лекарственные средства	120
7.2. Средства, применяемые при ишемической болезни сердца (антиангинальные средства)	132
7.3. Средства, применяемые при нарушениях сердечного ритма.....	143
7.4. Средства, применяемые при сердечной недостаточности.....	154
7.5. Гиполипидемические средства	164
8. Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови .	174
Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов.....	176
Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты).....	180
Фибринолитические (тромболитические) средства.....	185
Антифибринолитические средства.....	187
9. Мочегонные средства	188
Средства, нарушающие функцию эпителия почечных канальцев	188
Калийсберегающие диуретики	191
Осмотические мочегонные средства.....	192
Метилксантины.....	193
10. Лекарственные средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт	194
10.1. Средства, влияющие на аппетит	194
10.2. Противорвотные средства.....	198
10.3. Лекарственные средства, применяемые для лечения язвы желудка	202
10.4. Лекарственные средства, влияющие на моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта.....	208

11. Гормональные лекарственные средства и их антагонисты	218
Общие принципы фармакологической коррекции эндокринных заболеваний	218
11.1. Лекарственные средства гормонов гипоталамуса и гипофиза, их аналоги и антагонисты	220
11.2. Лекарственные средства, регулирующие функции щитовидной железы	227
12. Лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете.....	234
Препараты инсулина.....	236
Синтетические противодиабетические средства.....	237
13. Лекарственные средства стероидной структуры.....	242
13.1. Лекарственные средства гормонов коры надпочечников	242
13.2. Контрацептивные препараты	246
14. Лекарственные средства, влияющие на тонус и сократительную активность матки	254
Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия	254
Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия	258
15. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства	260
Противоревматоидные средства	264
Противоподагрические средства	266
16. Иммунодепрессанты.....	268
Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)	272
17. Химиотерапевтические средства. Антибиотики	274
17.1. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки.....	277
17.2. Антибиотики, нарушающие синтез белков	290
17.3. Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны.....	301
17.4. Антибиотики, нарушающие синтез РНК	302
18. Противовирусные средства.....	304
Ингибиторы адсорбции и проникновения вируса в клетку	306
Ингибиторы депротенизации вируса	308
Ингибиторы репликации вирусного генома	310
Ингибиторы вирусных протеаз (ингибиторы созревания вирусов).....	314
Ингибиторы высвобождения вируса из клетки	314
Противовирусные средства с различными механизмами действия.....	315
19. Противоглистные средства.....	316
Средства, применяемые при нематодозах.....	318
Средства, применяемые при цестодозах	320
20. Антипротозойные средства.....	322
Противоамебийные средства	322
Препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза, трихомониоза и других протозойных инфекций	326
21. Противогрибковые средства.....	332
22. Лекарственные средства, применяемые при злокачественных опухолях (противоопухолевые средства).....	336
Виды противоопухолевой терапии.....	336
Клеточный цикл	336
Комбинирование противоопухолевых средств.....	336
Резистентность опухолевых клеток к лекарственным препаратам	338
Классификация противоопухолевых средств.....	338
Алкилирующие средства.....	338
Антиметаболиты.....	340
Противоопухолевые антибиотики	342
Гормоны и антагонисты гормонов	343
Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты.....	344
Противоопухолевые препараты других групп.....	345

1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — раздел общей фармакологии, включающий фармакологические эффекты, механизмы действия, локализацию действия и виды действия ЛВ.

Фармакологические эффекты ЛВ — это изменения в деятельности органов и систем организма, которые вызывает данное ЛВ.

Механизмы действия ЛВ — это способы, посредством которых вещества вызывают фармакологические эффекты. К основным молекулярным мишеням лекарственных средств относятся следующие **структуры**:

- рецепторы;
- ферменты;
- ионные каналы;
- транспортные системы.

Рецепторы представляют собой функционально активные макромолекулы, обеспечивающие ответ клетки на воздействие медиаторов или иных веществ. При взаимодействии с имеющими сродство к этим рецепторам веществами (лигандами) происходит изменение конформации белковой молекулы рецептора, что приводит к возникновению в клетке цепи биохимических реакций и дальнейшему развитию определенных эффектов на тканевом, органном и системном уровнях (фармакологических эффектов, если лигандом является ЛС). Рецепторы служат мишенями как для эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов, цитокинов и других эндогенных биологически активных веществ), так и для экзогенных биологически активных веществ (в том числе для ЛС). Выделяют четыре типа рецепторов (рис. 1.1):

- рецепторы, связанные с ионными каналами, называемые ионотропными (см. рис. 1.1, а);
- рецепторы, связанные с G-белками, называемые также metabotropic (см. рис. 1.1, б);
- рецепторы, связанные с ферментами (например, тирозинкиназой) (см. рис. 1.1, в);
- внутриклеточные рецепторы (рецепторы, регулирующие транскрипцию генов) (см. рис. 1.1, г).

а) Рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов. При связывании агониста или антагониста с рецептором ионного канала в течение миллисекунд происходит увеличение или уменьшение трансмембранной проводимости отдельных ионов, что вызывает изменение электрического потенциала клеточной мембраны. Особую роль в жизнедеятельности клетки играют ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+ . На проведение ионов по каналам действуют многие антиаритмические препараты [прокаинамид (Новокаинамид*), амиодарон

и др.], местноанестезирующие средства [прокаин (Новокаин*), лидокаин], противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин). Этим механизмом действия обладают лекарственные средства, блокирующие кальциевые каналы [верапамил, нифедипин (Фенигидин*), дилтиазем], активаторы калиевых каналов (миноксидил).

б) Рецепторы, связанные с G-белками.

Рецепторы, связанные с G-белками, расположены в плазматической мембране клеток и реализуют свой ответ через систему вторичных мессенджеров. После связывания агониста с рецептором дальнейшая передача возбуждения осуществляется через G-белок, который регулирует активность ряда ферментов в клетке или функцию связанного с ним ионного канала. В отсутствие агониста рецептор связан с G-белком, что поддерживает рецептор в неактивной конформации. G-белок представляет собой комплекс из трех субъединиц (α , β и γ). При незанятом рецепторе все три субъединицы соединены вместе. При активации рецептора происходят его конформационные изменения, меняется сродство рецептора к G-белку, а также между компонентами G-белка. Комплекс β - γ отсоединяется от субъединицы α , у которой гуазиндифосфат (ГДФ) замещается на гуазинтрифосфат (ГТФ), давая ей возможность свободного передвижения. Комплекс α -субъединица-ГТФ вступает во взаимодействие с органеллой-мишенью (например, аденилатциклаза или ионный канал), расходуя при этом энергию ГТФ. Затем α -субъединица возвращается в изначальное положение. К тому моменту агонист уже освобождает рецептор, и весь комплекс принимает исходный вид. Выделяют несколько типов G-белков: G_q , контролирующей активность фосфолипазы C. Фосфолипаза C вызывает разделение фосфатидилинозитол-дифосфата (FIP_2 , PIP_2) на инозитолтрифосфат (IF_3 ; IP_3) и диацилглицерол (ДАГ; DAG), которые увеличивают содержание внутриклеточного кальция и активируют протеинкиназу C (участвует в выделении гормонов, сокращении гладких мышц, развитии воспаления). Этот тип G-белков принимает участие в развитии действия эффектов, опосредуемых, например, через гистаминовые рецепторы. G_s и G_i соответственно — стимулирующие и ингибирующие аденилатциклазу, контролирующую синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке. В клетке цАМФ активирует протеинкиназу A, которая регули-

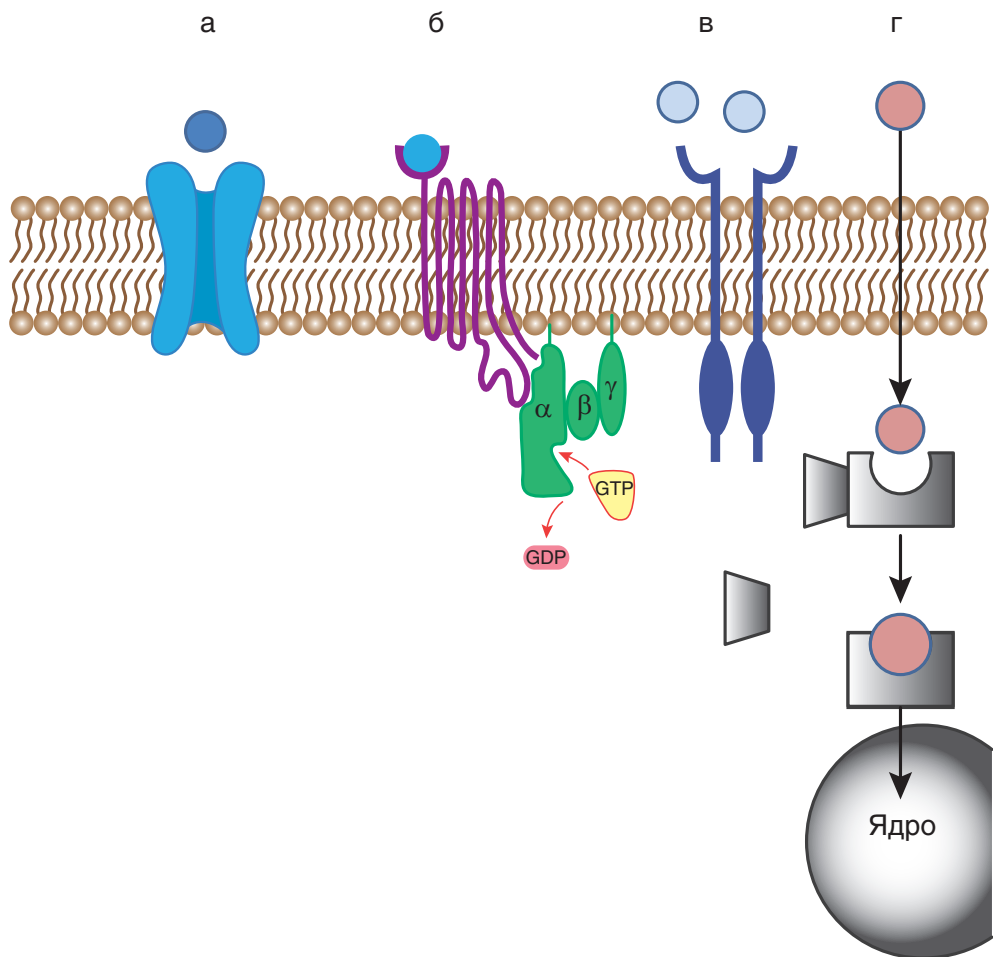


Рис. 1.1. Рецепторы могут быть связаны с ионными каналами (а); системой вторичных мессенджеров (б); мембранным ферментом [тирозинкиназа (в)] или располагаться внутриклеточно (г)

рует ряд внутриклеточных процессов. Кроме того, белок G_i активирует калиевые каналы. Примерами таких рецепторов являются м-холинорецепторы и адренергические рецепторы. Белок G_o угнетает кальциевый ток.

в) Рецепторы, связанные с ферментами.

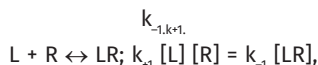
Рецепторы, связанные с ферментами, как правило, имеют значительную внешнюю часть, позволяющую связываться с лигандами (ростовыми факторами, цитокинами), и внутреннюю часть, представляющую собой фермент (чаще всего тирозинкиназу).

г) Рецепторы, регулирующие транскрипцию генов.

Рецепторы, регулирующие транскрипцию генов, называются ядерными рецепторами. Некоторые из них расположены в цитоплазме и мигрируют в ядро только после связывания с лигандом. В частности, липофильные глюкокортикоиды легко проникают через мембрану клетки и связываются со своими рецепторами в цитоплазме, освобождая белок теплового шока. Комплекс «рецептор–глюкокортикоид» проникает в ядро и стимулирует или блокирует факторы транскрипции.

Для характеристики связывания вещества с рецептором используют термин «аффинитет».

Аффинитет — способность вещества связываться с рецептором, в результате чего образуется комплекс «вещество–рецептор». Определяет способность лиганда связываться с рецептором за счет электростатического взаимодействия. В соответствии с законом действующих масс скорость реакции пропорциональна произведению концентраций реагентов. Таким образом, ЛС (L) может образовывать комплекс с рецептором (R), определяемый постоянной k_{-1} . Этот комплекс способен распадаться со скоростью, определяемой константой k_{-1} :



где L — лиганд; R — рецептор; LR — комплекс «лиганд–рецептор»; k_{-1} — константа ассоциации; k_{-1} — константа диссоциации.

Частное двух констант представляет равновесную константу диссоциации KD:

$$K_D = \frac{k_{-1}}{k_{-1}} = \frac{[L] [R]}{[LR]}.$$

Общее количество рецепторов R_o включает свободные (R) и связанные с лигандом рецепторы (LR): $R_o = R + LR$. Учитывая, что $LR = [L][R]/K_D$, получаем:

$$[R_o] = [R] + [LR] = [R] + \frac{[L] [R]}{K_D},$$

$$\frac{[LR]}{R_o} = \frac{[L]}{[L] + K_D}.$$

Определять занятость рецепторов и сравнивать аффинитет лигандов позволяет уравнение Хилла–Лангмура:

$$\frac{[LR]}{R_o} = f,$$

где f — занятость рецепторов. Если $[L] = K_D$, то $f = 0,5$. Равновесная константа диссоциации K_D является мерой аффинитета. Очевидно, что K_D — это концентрация лиганда, при которой 50% доступных рецепторов связаны с лигандом.

Следовательно, **константа диссоциации численно равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом.**

Способность вещества, обладающего аффинитетом (лиганд), активировать рецепторы называется «внутренняя активность».

Внутренняя активность отражает способность лиганда при связывании с рецептором вызывать функциональный ответ. В зависимости от типа взаимодействия лиганда и рецептора выделяют полные агонисты, частичные агонисты, антагонисты и инверсированные агонисты (которые в принципе также могут быть подразделены на полные и частичные).

Полиморфизм типов взаимодействия лиганда и рецептора описывается теорией, предполагающей как минимум 2 состояния рецепторов — активное (R_a) и неактивное (R_i), находящихся в динамическом равновесии. При этом состояние рецептора может изменяться как спонтанно, так и под воздействием лиганда (рис. 1.2).

Агонисты (от греч. *agonistes* — соперник, *agon* — борьба), — вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их, т.е. вызывают изменения конформации рецепторов, в результате чего внутри клеток возникает цепь биохимических реакций, приводящих к развитию определенных фармакологических эффектов.

Исходя из этой теории, **полные агонисты** — это ЛВ, связывающиеся с рецепторами и вызывающие максимальный клеточный ответ, внутренняя активность полных агонистов составляет 100%. Полные агонисты связываются и способствуют переходу рецепторов в активное состояние (рис. 1.3, а).

Частичные агонисты — это ЛВ, внутренняя активность которых больше 0, но менее 100%. В связи с этим они связываются с ре-

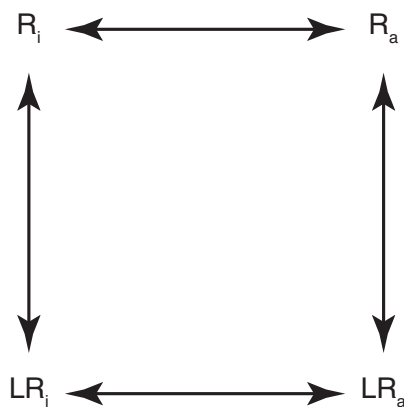


Рис. 1.2. Рецепторы могут находиться в двух конформационных состояниях: неактивном (покоя; R_i) и активированном (R_a), находящихся в равновесном состоянии. В покое без лиганда динамическое равновесие смещено влево. Рецепторы при отсутствии лиганда могут спонтанно менять свое состояние. Лиганды, связываясь с рецепторами, способны сдвигать равновесие

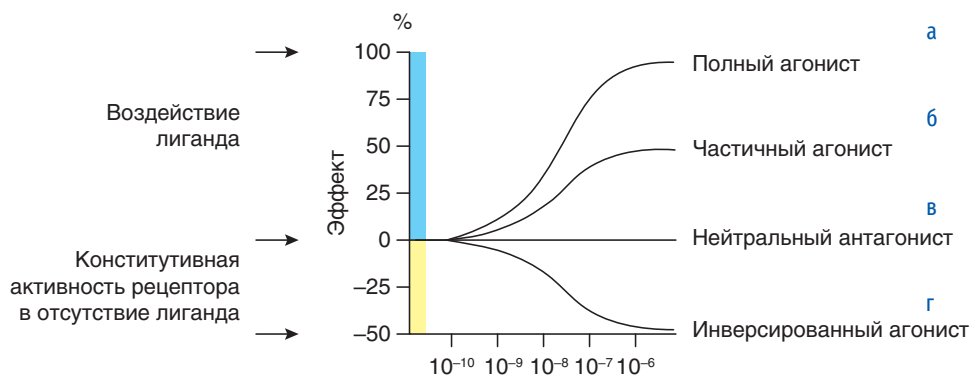


Рис. 1.3. Влияние лигандов с различной внутренней активностью на эффекты, обусловленные возбуждением рецепторов

цепторами, однако активируют не все рецепторы, с которыми связываются, поэтому частичные агонисты не могут иметь эффективность полных агонистов (см. рис. 1.3, б).

Конкурентные антагонисты обладают аффинитетом, но не имеют внутренней активности (0), связываются с рецепторами в активном и неактивном состоянии. Аффинитет к рецепторам, находящимся в разных состояниях, может различаться (см. рис. 1.3, в). Связываясь с рецепторами, они препятствуют действию на них как эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов), которые являются полными агонистами этих рецепторов, так и экзогенных агонистов (в том числе ЛС). Поэтому антагонисты также называют **блокаторами** рецепторов. Фармакологические эффекты антагонистов обусловлены устранением или ослаблением действия эндогенных лигандов данных рецепторов (нейромедиаторов, гормонов и др.) и поэтому противоположны эффектам агонистов.

Инверсированные агонисты уменьшают количество спонтанно активированных рецепторов, связываясь с рецепторами в неактивном состоянии (R_i), и снижают уровень спонтанно образующихся вторичных мессенджеров (см. рис. 1.3, г). В большинстве случаев в повседневной практике инверсированные агонисты проявляют свойства конкурентных антагонистов.

Если антагонисты занимают те же места связывания, что и агонисты, они могут вытеснить друг друга из связи с рецепторами. Подобный вид антагонизма обозначают как **конкурентный антагонизм**, а антагонисты называют **конкурентными**. Конкурентный антагонизм зависит от сравнительного аффинитета конкурирующих веществ к данному рецептору и их концентрации. В достаточно высоких концентрациях вещество с низким аффинитетом может вытеснить вещество с более высоким аффинитетом из связи с рецептором. Поэтому при конкурентном антагонизме эффект агониста может быть полностью восстановлен при увеличении его концентрации в среде. Конкурентный антагонизм часто используют для устранения токсических эффектов ЛС.

Неконкурентный антагонизм возникает, когда антагонист занимает так называемые аллостерические места связывания на рецепторах (участки макромолекулы, не являющиеся местами связывания агониста, но регулирующие активность рецепторов). При связывании с этими участками неконкурентные антагонисты изменяют конформацию рецепторов таким образом, что они теряют способность взаимодействовать с агонистами. При этом увеличение концентрации

агониста не может привести к полному восстановлению его эффекта.

Два наиболее важных параметра — *активность* и *эффективность* — могут быть определены на основе кривых градуальной зависимости эффекта от дозы.

Активность ЛВ оценивается по концентрации (EC_{50}), в которой это вещество вызывает 50% (полумаксимальный) эффект.

Эффективность (E_{max}) — это максимальный эффект, вызываемый ЛС.

На рис. 1.4 представлены кривые доза-эффект веществ А, Б и В. Полученные в опыте на изолированном органе эти кривые позволяют оценить такие параметры, как активность и эффективность. Поскольку все кривые выходят на «плато», при определенной концентрации вещества в растворе все рецепторы будут заняты исследуемым веществом. Вещество А является эталоном активности и эффективности. Вещество Б способно вызвать аналогичный эффект, но в большей концентрации, следовательно, вещество А активнее, но эффективность их одинакова. Вещество В выходит на плато с меньшим эффектом и при более высокой концентрации. Следовательно, его активность и эффективность ниже, чем у веществ А и Б.

Виды действия лекарственных веществ

Как правило, каждое вещество вызывает ряд характерных для него фармакологических эффектов. В каждом конкретном случае используют лишь определенные необходимые эффекты лекарственного средства. Таким образом, **основной эффект** (главное действие) — такое действие лекарственного препарата, ради которого его используют в клинической практике. Наряду с главным действием у многих лекарственных препаратов проявляется побочное действие. **Побочные эффекты** — эффекты, возникающие одновременно с основным действием при использовании препарата в терапевтических дозах, но являющиеся нежелательными (рис. 1.6).

Широта терапевтического действия

Различают дозы лекарственных препаратов:

- пороговые (минимальные действующие);
- средние: терапевтические (разовые, суточные, курсовые);
- высшие терапевтические;
- ударные;
- насыщающие;
- поддерживающие.

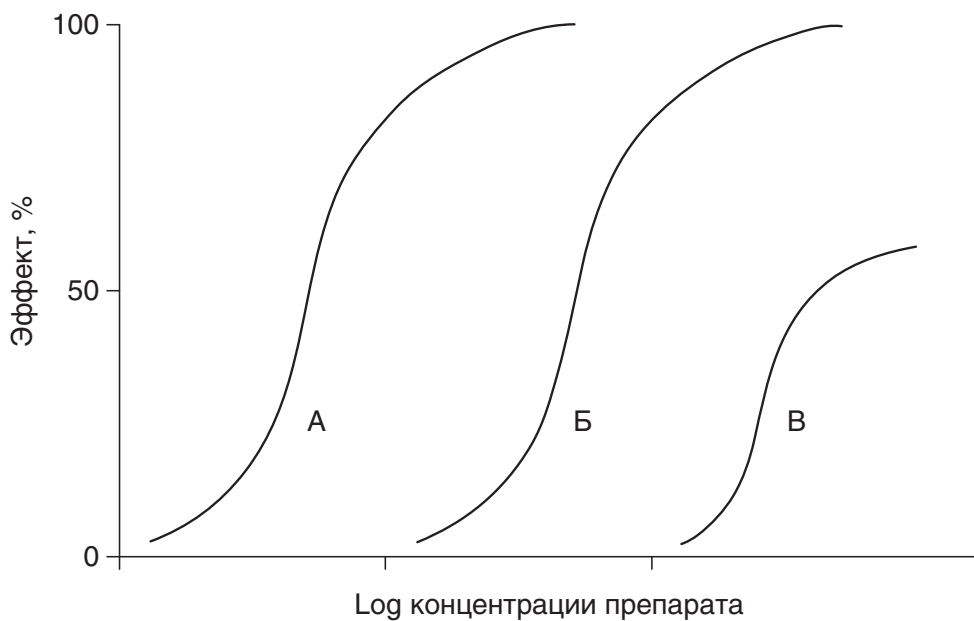


Рис. 1.4. Активность и эффективность лекарственных препаратов. Эффективность веществ А и Б одинаковы, но вещество А активнее. Вещество В обладает более низкой активностью и эффективностью

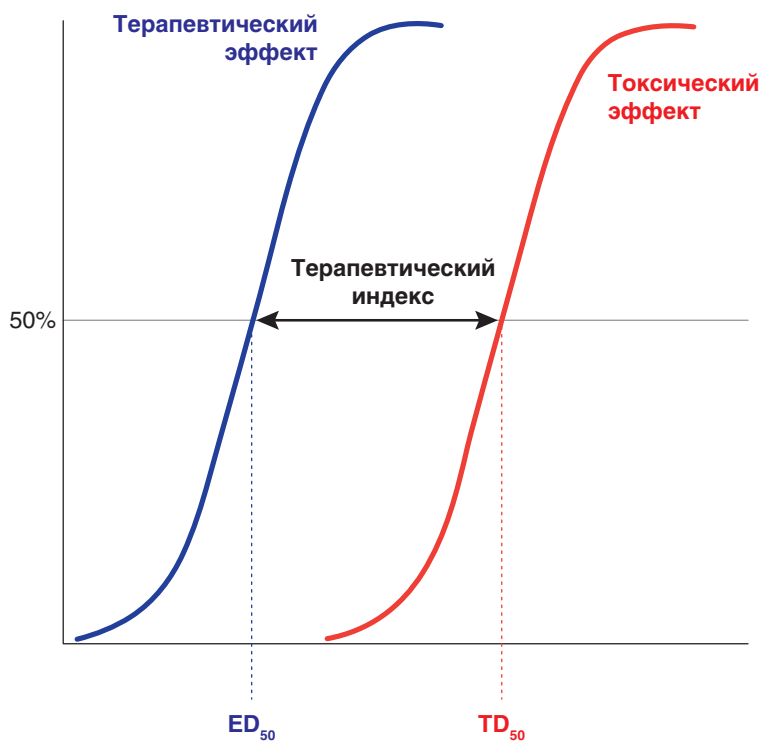


Рис. 1.5. Терапевтический индекс является результирующим показателем, производным ED_{50} и TD_{50}

Диапазон терапевтических доз от минимальной до высшей определяют термином **«широта терапевтического действия»** (терапевтическая широта).

Терапевтическая широта — это интервал между дозами (концентрациями) ЛВ, в пределах которого оно оказывает терапевтическое действие, не вызывая неприемлемых, вредных для здоровья (токсических) эффектов у пациентов. Плазменные концентрации ЛВ, имеющих малую терапевтическую широту, должны тщательно контролироваться для поддержания эффективного дозирования этих веществ и не должны превышать уровня, за пределами которого могут возникать (появиться) токсические эффекты.

Для количественного определения терапевтической широты используется **терапевтический индекс (терапевтическое отношение)** (рис. 1.5):

$$\text{терапевтический индекс (ТИ)}_D = \frac{TD_{50}}{TE_{50}},$$

где TD_{50} — это доза, которая вызывает токсический эффект у 50% членов популяции, а TE_{50} — терапевтически эффективная доза у 50% членов популяции. Терапевтический индекс является количественным выражением относительной безопасности ЛВ среди членов одной популяции.

В зависимости от пути введения и локализации фармакологических эффектов различают следующие виды фармакологического действия ЛС.

- **Резорбтивное действие** (от лат. *resorbio* — всасывание) проявляется после всасывания вещества в кровь и распределения по всему организму. Такое действие оказывает большинство ЛС при введении внутрь или парентерально.
- **Местное действие** развивается при непосредственном контакте лекарства с тканями организма, например с кожей, слизистыми оболочками. К местному действию относится также реакция тканей (подкожной клетчатки, мышц и др.) на инъекцию.
- **Рефлекторное действие** развивается при стимуляции афферентной части рефлекторной дуги с целью получения эффекта в об-

ласти иннервации эфферентными нервами. Например, раздражение рецепторов кожи эфирным горчичным маслом (горчичником) приводит к улучшению кровоснабжения не только кожи, но и нижележащих тканей.

Побочные эффекты

Различают побочные эффекты **аллергической** и **неаллергической природы**.

Аллергические реакции:

- сходны у всех лекарственных средств;
- практически не зависят от дозы (т.е. могут возникать и при воздействии малых доз);
- ослабляются противоаллергическими средствами.

По тяжести течения аллергические реакции делят:

- на легкие (кожный зуд, крапивница);
- средней тяжести (ангионевротический отек Квинке, сывороточная болезнь);
- тяжелые (анафилактический шок).

Неаллергические побочные эффекты:

- специфичны для каждого ЛВ;
- усиливаются при увеличении дозы;
- устраняются специфическими антагонистами.

Особыми видами побочного действия являются нарушения внутриутробного развития при назначении лекарственных средств беременным.

Некоторые лекарственные средства при назначении их в I триместре беременности оказывают **тератогенное** или **эмбриотоксическое** действие. **Тератогенным** называется воздействие на плод, которое приводит к врожденным уродствам. Не приводящее к развитию уродств нежелательное действие на эмбрион обозначают как **эмбриотоксическое**.

Фетотоксическим называется неблагоприятное воздействие лекарственных препаратов на плод во второй половине беременности.

Воздействие ЛВ в дозах, превышающих терапевтические, оказывает на организм **токсическое действие**, которое может проявляться тяжелыми нарушениями функции почек, печени, системы крови, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др.

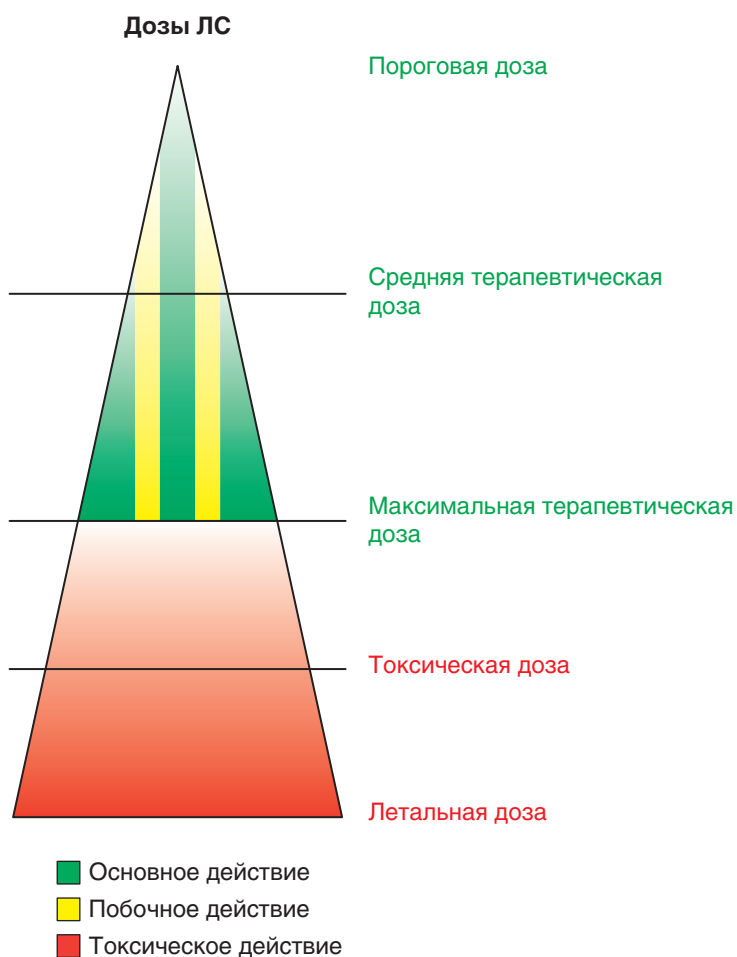


Рис. 1.6. Основное и побочное действие развивается одновременно при использовании ЛС в терапевтических дозах. При оценке нежелательных реакций на ЛС следует учитывать, в какой дозе назначалось ЛС, исключить возможность токсического действия