

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Авторский коллектив	5
Список сокращений	7
Введение	9
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	21
Глава 1. Фармакокинетика	22
1.1. Всасывание и пути введения лекарственных веществ	22
1.1.1. Энтеральные пути введения	22
1.1.2. Парентеральные пути введения	26
1.2. Распределение, депонирование лекарственных веществ в организме	31
1.3. Биотрансформация (метаболизм) лекарственных веществ. Фармакогенетика	33
1.4. Выведение (экскреция) лекарственных веществ из организма. Элиминация	36
1.5. Математическое моделирование фармакокинетических процессов	38
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
Глава 2. Фармакодинамика	42
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ	42
2.2. Виды действия лекарственных веществ	47
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
Глава 3. Влияние различных факторов на действие лекарственных веществ	50
3.1. Влияние экзогенных и эндогенных факторов	50
3.2. Влияние биологических ритмов. Хронофармакология	52
3.3. Дозирование лекарственных средств	53
3.4. Повторное введение лекарственных веществ	55
3.5. Комбинированное применение лекарственных веществ	58
3.6. Взаимодействие лекарственных веществ при их одновременном применении	60
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
Глава 4. Фармакопрофилактика и фармакотерапия. Виды фармакотерапии	64
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
Глава 5. Побочное и токсическое действия лекарственных веществ	66
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	69
А. Средства, действующие преимущественно на афферентное звено периферической нервной системы	70
Глава 6. Средства, понижающие чувствительность нервных окончаний	71
6.1. Местноанестезирующие средства	71
6.2. Вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие средства	79
<i>Н. Г. Преферанская</i>	

Глава 7. Средства, стимулирующие афферентные нервные окончания	86
7.1. Раздражающие средства	86
<i>Н. Г. Преферанская</i>	
Б. Средства, действующие на эфферентную иннервацию.	90
Глава 8. Средства, действующие на холинергические синапсы	95
8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы	98
8.1.1. Холиномиметики (стимуляторы холинорецепторов)	98
8.1.2. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	101
8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы	106
8.2.1. М-холиноблокаторы	106
8.2.2. Ганглиоблокирующие препараты (ганглиоблокаторы)	112
8.2.3. Миорелаксанты периферического действия	114
8.2.4. Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина	118
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
Глава 9. Средства, действующие на адренергические синапсы	120
9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы	122
9.1.1. Адреномиметики (стимуляторы адренорецепторов)	123
9.1.2. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия)	130
9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы.	132
9.2.1. Адреноблокаторы	133
9.2.2. Симпатолитики	141
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
В. Средства, действующие на центральную нервную систему	145
Глава 10. Средства для наркоза (общие анестетики).	145
10.1. Средства для ингаляционного наркоза	148
10.1.1. Жидкие летучие вещества	150
10.1.2. Газообразные вещества	153
10.2. Средства для неингаляционного наркоза	155
<i>А. Ю. Савченко</i>	
Глава 11. Снотворные средства	162
11.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	164
11.1.1. Производные бензодиазепина	164
11.1.2. Препараты другого химического строения («небензодиазепиновые» соединения)	167
11.2. Агонисты мелатониновых рецепторов	169
11.3. Снотворные средства наркотического типа действия	169
11.3.1. Гетероциклические производные барбитуровой кислоты	170
11.3.2. Алифатические соединения	172
11.4. Отдельные препараты других групп, обладающие снотворными свойствами	173
11.4.1. Блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов	173
<i>А. Ю. Савченко</i>	
Глава 12. Противосудорожные средства	175
12.1. Средства, усиливающие ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в ЦНС	178
12.1.1. Бензодиазепины	178

12.1.2. Барбитураты	179
12.1.3. Средства, уменьшающие разрушение ГАМК	179
12.1.4. Средства, нарушающие обратный захват ГАМК	179
12.2. Средства, уменьшающие действие возбуждающих аминокислот	180
12.2.1. Блокаторы вольтаж-зависимых натриевых каналов	180
12.2.2. Блокаторы вольтаж-зависимых кальциевых каналов	182
12.2.3. Средства, уменьшающие релиз глутамата	183
12.2.4. Антагонисты AMPA-рецепторов	183
<i>Н. В. Кудряшов</i>	
Глава 13. Противопаркинсонические средства	187
13.1. Противопаркинсонические средства, усиливающие дофаминергические влияния	189
13.1.1. Предшественники дофамина и их комбинации с ингибиторами дофаминдекарбоксилазы	189
13.1.2. Ингибиторы MAO-B	190
13.1.3. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы	190
13.1.4. Агонисты дофаминовых рецепторов	191
13.2. Центральные M-холиноблокаторы	192
13.3. Препараты со смешанным механизмом действия на дофаминергические и холинергические структуры базальных ганглиев головного мозга	193
<i>Н. В. Чубарев</i>	
Глава 14. Анальгезирующие средства	195
14.1. Наркотические анальгетики и их антагонисты	195
14.1.1. Природные (опиаты) и полусинтетические (опиоиды) наркотические анальгетики	198
14.1.2. Синтетические наркотические анальгетики	201
14.1.3. Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов	202
14.1.4. Антагонисты наркотических анальгетиков	204
14.2. Ненаркотические анальгетики	206
<i>М. Л. Максимов</i>	
Глава 15. Психотропные средства	211
15.1. Антидепрессанты	211
15.1.1. Неизбирательные ингибиторы нейронального захвата моноаминов	213
15.1.2. Избирательные ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов	215
15.1.3. Ингибиторы моноаминоксидазы	217
15.1.4. Активаторы нейронального захвата серотонина клетками мозга и гиппокампом	219
15.1.5. Препараты преимущественно с рецепторным механизмом действия	219
15.2. Антипсихотические средства	222
15.2.1. Производные фенотиазина	224
15.2.2. Производные бутирофенона	226
15.2.3. Производные тioxантена	227
15.2.4. Производные замещенных бензамидов	227
15.2.5. Производные дибензодиазепина	228
15.2.6. Производные бензизоксазола	228

15.2.7. Производные индола	229
15.2.8. Производные пиперазинилхинолинона	231
15.3. Анксиолитические средства	235
15.3.1. Производные бензодиазепина	235
15.3.2. Триазолобензодиазепины	238
15.3.3. Производные азапирона	239
15.3.4. Карбаминные эфиры замещенного пропандиола	240
15.3.5. Производные дифенилметана	240
15.3.6. Производные 2-меркаптобензимидазола	240
15.3.7. Производные γ -аминоасляной кислоты	242
15.4. Седативные средства	244
15.5. Психостимуляторы, адаптогены	245
15.6. Ноотропные средства	248
<i>Н. В. Чубарев</i>	
Глава 16. Аналгетические средства	256
<i>Н. В. Чубарев</i>	
Г. Средства, действующие на функцию исполнительных органов и систем	261
Глава 17. Средства, влияющие на функции органов дыхания	261
17.1. Стимуляторы дыхания	262
17.2. Противокашлевые препараты	263
17.3. Мукоактивные препараты	265
17.4. Легочные сурфактанты	268
17.5. Средства, применяемые при бронхиальной астме	269
17.5.1. Адреномиметики	270
17.5.2. М-холиноблокаторы	271
17.5.3. Метилксантины	271
17.5.4. Глюкокортикостероиды	272
17.5.5. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	273
17.5.6. Моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса Е	273
17.5.7. Стабилизаторы мембран тучных клеток	274
<i>С. С. Сологова</i>	
Глава 18. Кардиотонические средства	277
18.1. Кардиотонические средства гликозидной структуры	279
18.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры	285
<i>М. Л. Максимов</i>	
Глава 19. Антиаритмические средства	289
19.1. Средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолиях	293
19.1.1. Блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)	293
19.1.2. β -Адреноблокаторы	297
19.1.3. Средства, замедляющие реполяризацию (блокаторы калиевых каналов)	298
19.1.4. Блокаторы кальциевых каналов	301
19.1.5. Другие средства, применяемые при нарушениях ритма сердца	301
19.2. Средства, применяемые при брадикардиях и блокадах проводящей системы сердца	302
<i>М. Л. Максимов</i>	

Глава 20. Средства, применяемые при ишемии миокарда	305
20.1. Средства, улучшающие кровоснабжение миокарда и понижающие его потребность в кислороде	307
20.1.1. Нитровазодилататоры (нитраты, органические нитраты).	307
20.1.2. Препараты нитратоподобного действия	310
20.1.3. Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция)	311
20.1.4. Антиадренергические средства	316
20.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.	316
20.2.1. β -Адреноблокаторы	316
20.2.2. Брадикардитические средства	318
20.3. Средства, улучшающие коронарный кровоток	318
20.4. Цитопротективные средства (миокардиальные цитопротекторы)	318

М. Л. Максимов

Глава 21. Гипотензивные (антигипертензивные) средства	322
21.1. Средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему	326
21.1.1. Препараты центрального действия, понижающие тонус сосудодвигательных центров	326
21.1.2. Средства, блокирующие вегетативные ганглии (ганглиоблокаторы)	329
21.1.3. Средства, блокирующие адренергические нейроны (симпатолитики)	329
21.1.4. Средства, блокирующие адренорецепторы	330
21.2. Сосудорасширяющие средства миотропного действия (периферические вазодилататоры)	331
21.2.1. Вазодилататоры прямого действия	331
21.2.2. Вазодилататоры непрямого действия.	332
21.3. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему	334
21.3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	334
21.3.2. Ингибиторы вазопептидаз (эндопептидаз)	337
21.3.3. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов первого типа (AT_1 -рецепторов)	338
21.4. Мочегонные средства (диуретики)	339

М. Л. Максимов, А. С. Ермолаева

Глава 22. Средства, повышающие артериальное давление	344
22.1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему	345
22.2. Средства центрального действия	346
22.3. Средства, стимулирующие периферическую нервную систему	346
22.4. Средства, восстанавливающие объем циркулирующей плазмы крови	348
22.5. Растительные общетонизирующие средства	348

М. Л. Максимов

Глава 23. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения	349
23.1. Блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга	350
23.2. Средства растительного происхождения, расширяющие сосуды головного мозга, усиливающие кровоток, улучшающие снабжение мозга кислородом	351
23.3. Спазмолитики миотропного действия	352

23.4. α -Адреноблокаторы.	353
23.5. Ноотропные средства.	353
23.6. Лекарственные препараты никотиновой кислоты.	354
23.7. Лекарственные средства разных групп.	354
<i>С. С. Сологова</i>	
Глава 24. Средства, снижающие уровень атерогенных липопротеинов	357
24.1. Препараты, препятствующие всасыванию холестерина (секвестранты желчных кислот)	361
24.1.1. Анионообменные смолы	361
24.1.2. Соединения растительного происхождения.	362
24.2. Препараты, тормозящие синтез холестерина и триглицеридов в печени.	362
24.2.1. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины)	362
24.2.2. Производные фиброевой кислоты (фибраты)	365
24.2.3. Препараты кислоты никотиновой	366
24.3. Препараты, усиливающие катаболизм и выведение из организма атерогенных липопротеинов и липидов	367
24.4. Другие гиполипидемические средства	367
<i>М. Л. Максимов</i>	
Глава 25. Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции	371
25.1. Средства, повышающие тромборезистентность сосудистой стенки и улучшающие гемореологию	373
25.2. Венотропные (флеботропные) средства	375
<i>С. С. Сологова</i>	
Глава 26. Средства, регулирующие кроветворение	377
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз	377
26.1.1. Препараты, применяемые при гипохромных (железодефицитных) анемиях	378
26.1.2. Препараты, применяемые при гиперхромных анемиях	380
26.1.3. Средства, стимулирующие эритропоэз.	381
26.1.4. Средства, угнетающие эритропоэз	382
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз	382
26.2.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз	382
<i>М. Д. Гусейнов</i>	
Глава 27. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз	384
27.1. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)	387
27.1.1. Средства, угнетающие циклооксигеназу.	388
27.1.2. Средства, стимулирующие простацikliновые рецепторы	389
27.1.3. Средства, блокирующие пуринергические рецепторы тромбоцитов.	390
27.1.4. Средства, блокирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов	390
27.1.5. Средства, блокирующие гликопротеиновые IIb/IIIa-рецепторы	392
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови	392
27.2.1. Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты)	393
27.2.2. Средства, повышающие свертываемость крови	398
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз.	401

- 27.3.1. Фибринолитические (тромболитические) средства 401
27.3.2. Антифибринолитические средства 403

М. Д. Гусейнов

Глава 28. Мочегонные средства (диуретики) и уролитики 404

- 28.1. Диуретики 407
28.1.1. Диуретики, действующие на клубочковую фильтрацию
и проксимальный извитой каналец 408
28.1.2. Диуретики, действующие преимущественно на проксимальный
извитой каналец 408
28.1.3. Диуретики, действующие преимущественно в начальной части
дистального канальца и в проксимальном канальце (ингибиторы
 Na^+ , Cl^- -транспорта). 409
28.1.4. Диуретики, действующие преимущественно в толстом сегменте
восходящего отдела петли Генле (ингибиторы Na^+ , K^+ , 2Cl^- -
транспорта) 411
28.1.5. Диуретики, действующие на конечную часть дистального
извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие). . . 412
28.1.6. Диуретики, действующие на все отделы нефрона 415
28.1.7. Растительные мочегонные средства 416
28.2. Средства, тормозящие образование мочевых конкрементов
и облегчающие их выведение с мочой (уролитические средства) 417
28.2.1. Средства для лечения гиперурикурии 418
28.2.2. Средства для лечения гиперкальциурии 418

М. Л. Максимов

Глава 29. Средства, влияющие на мускулатуру матки 421

- 29.1. Средства, стимулирующие мускулатуру матки 423
29.1.1. Средства, стимулирующие ритмические сокращения миометрия . . 423
29.1.2. Средства, стимулирующие тонические сокращения миометрия
(утеротонизирующие средства). 426
29.2. Средства, расслабляющие мускулатуру матки 427
29.2.1. Средства, понижающие сократительную активность миометрия
(токолитические средства) 427
29.2.2. Средства, понижающие тонус шейки матки 428
29.3. Противозачаточные средства 430
29.3.1. Пероральные эстроген-гестагенные (комбинированные)
гормональные многокомпонентные контрацептивы 430
29.3.2. Пероральные гестагенные контрацептивы 433
29.3.3. Контрацептивы со спермицидным действием 435
29.4. Заместительная гормональная терапия 435

Н. Г. Преферанская

Глава 30. Средства, влияющие на функции органов пищеварения 437

- 30.1. Средства, влияющие на аппетит 439
30.1.1. Средства, стимулирующие аппетит. 439
30.1.2. Средства, снижающие аппетит (анорексигенные)
и применяемые для лечения ожирения 440
30.2. Рвотные и противорвотные средства. 441
30.3. Антацидные препараты и средства, понижающие секрецию
пищеварительных желез (антисекреторные средства) 444

30.3.1. Антацидные средства	445
30.3.2. Блокаторы гистаминовых H ₂ -рецепторов	446
30.3.3. Ингибиторы протонного насоса	447
30.3.4. М-холиноблокаторы	448
30.4. Гастропротекторы	449
30.4.1. Средства, повышающие защитную функцию слизистой оболочки желудка	449
30.4.2. Средства, обеспечивающие механическую защиту слизистой оболочки желудка	450
30.5. Средства, применяемые при заболеваниях печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы	451
30.5.1. Гепатопротекторы	451
30.5.2. Желчегонные средства	454
30.5.3. Холелитолитические средства	457
30.5.4. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы	458
30.6. Слабительные средства	459
30.6.1. Средства, вызывающие раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника	461
30.6.2. Средства, способствующие продвижению каловых масс по кишечнику	462
30.6.3. Агонисты серотониновых рецепторов	462
30.7. Антидиарейные средства	462
30.7.1. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника	462
30.7.2. Адсорбирующие препараты	463
30.8. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника	464
<i>С. С. Сологова, Е. М. Григорьевских</i>	
Глава 31. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	466
31.1. Препараты гормонов белкового и пептидного строения	470
31.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза	470
31.1.2. Препараты гормонов щитовидной железы. Антитиреоидные препараты. Кальцитонин	479
31.1.3. Препараты гормонов парашитовидной железы.	484
31.1.4. Препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства	485
31.2. Препараты гормонов, производных аминокислот	499
31.2.1. Препараты гормонов эпифиза	499
31.3. Препараты гормонов стероидной структуры	502
31.3.1. Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды), их синтетические аналоги и антагонисты.	503
31.3.2. Препараты половых гормонов, их производных, синтетических заменителей и антагонистов	510
<i>А. Ю. Савченко</i>	
Глава 32. Витамины	524
32.1. Жирорастворимые витамины	527
32.1.1. Витамин А (<i>Vitaminum A</i>)	527
32.1.2. Витамин D (<i>Vitaminum D</i>)	528
32.1.3. Витамин Е (<i>Vitaminum E</i>)	528

32.1.4. Витамин К (<i>Vitaminum K</i>)	529
32.2. Водорастворимые витамины	530
32.2.1. Витамин В ₁ (<i>Vitaminum B₁</i>)	530
32.2.2. Витамин В ₂ (<i>Vitaminum B₂</i>)	531
32.2.3. Витамин В ₆ (<i>Vitaminum B₆</i>)	532
32.2.4. Витамин В ₁₂ (<i>Vitaminum B₁₂</i>)	532
32.2.5. Витамин С (<i>Vitaminum C</i>)	533
32.2.6. Витамин В _с (<i>Vitaminum B_c</i>)	534
32.2.7. Витамин РР (<i>Vitaminum PP</i>)	535
32.2.8. Витамин Р (<i>Vitaminum P</i>)	535
32.3. Витаминоподобные лекарственные средства	537
32.4. Растительные витаминные препараты	538
32.5. Витаминные препараты животного происхождения	539
32.6. Поливитаминные препараты	540
<i>Н. Г. Преферанская</i>	
Д. Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы	542
Глава 33. Противовоспалительные средства	542
<i>М. Л. Максимов, А. А. Илларионов</i>	
Глава 34. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства)	555
<i>М. Л. Максимов</i>	
Глава 35. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммуотропные средства)	559
35.1. Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры).	560
35.2. Иммуностимулирующие средства	565
35.2.1. Эндогенные иммуностимуляторы	566
35.2.2. Экзогенные иммуностимуляторы.	572
35.2.3. Синтетические иммуностимуляторы.	573
35.2.4. Растительные иммуностимуляторы.	576
35.3. Противоаллергические средства	581
35.3.1. Антигистаминные средства	583
35.3.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток)	588
35.3.3. Глюкокортикоиды	589
35.3.4. Симптоматические противоаллергические средства.	590
<i>С. В. Козин</i>	
Е. Противомикробные, противогрибковые, противовирусные, противопаразитные и противоопухолевые средства	592
Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства	592
36.1. Галогены и галогенсодержащие соединения	594
36.2. Окислители.	596
36.3. Кислоты и щелочи	597
36.4. Соединения тяжелых металлов	597
36.4.1. Препараты ртути.	598
36.4.2. Препараты серебра	598
36.4.3. Препараты меди и цинка	599

36.4.4. Препараты висмута	599
36.5. Альдегиды и спирты	599
36.6. Соединения ароматического ряда (группа фенола и его производных) . .	601
36.7. Красители	602
36.8. Детергенты	603
36.9. Производные нитрофурана	605
36.10. Препараты растительного происхождения	606

С. В. Козин

Глава 37. Антибактериальные и химиотерапевтические лекарственные

средства	607
37.1. Антибиотики	608
37.1.1. Пенициллины	612
37.1.2. Цефалоспорины	617
37.1.3. Карбапенемы	621
37.1.4. Монобактамы	621
37.1.5. Аминогликозиды	622
37.1.6. Тетрациклины	624
37.1.7. Макролиды	626
37.1.8. Линкозамиды	628
37.1.9. Амфениколы	629
37.1.10. Оксазолидиноны	630
37.1.11. Гликопептидные антибиотики	630
37.1.12. Полимиксины	631
37.1.13. Антибиотики других групп	632
37.2. Синтетические химиотерапевтические средства	637
37.2.1. Сульфаниламидные препараты	638
37.2.2. Хинолоны/фторхинолоны	643
37.2.3. Производные нитрофурана	645
37.2.4. Производные 8-оксихинолина	646
37.2.5. Производные хиноксалина	647
37.2.6. Производные нитроимидазола	647
37.3. Бактериофаги	649
37.4. Противотуберкулезные средства	655

Н. Г. Преферанская

Глава 38. Противогрибковые средства	666
38.1. Полиены	669
38.2. Азолы	669
38.3. Аллиламины	670
38.4. Эхинокандины	671
38.5. Морфолины	671
38.6. Прочие противогрибковые средства	672

Н. В. Кудряшов

Глава 39. Противовирусные средства	676
39.1. Противогриппозные средства	678
39.1.1. Блокаторы М2-канала (адамантаны)	678
39.1.2. Ингибиторы нейраминидазы	679
39.1.3. Прочие противогриппозные средства	679
39.2. Противогерпетические средства	680

39.3. Противовицитомегаловирусные средства	681
39.4. Средства, применяемые при вирусных гепатитах	682
39.4.1. Интерфероны	682
39.4.2. Препараты разных фармакологических групп	683
39.5. Антиретровирусные средства	684
39.5.1. Ингибиторы слияния	685
39.5.2. Ингибиторы корцепторов	685
39.5.3. Ингибиторы обратной транскриптазы	686
39.5.4. Ингибиторы интегразы	687
39.5.5. Ингибиторы протеазы ВИЧ	688
<i>Н. В. Кудряшов</i>	
Глава 40. Средства для лечения протозойных инфекций	691
40.1. Противомаларийные средства	691
40.2. Препараты для лечения трихомониаза, лейшманиоза, амебиоза и других протозойных инфекций	696
<i>С. В. Козин</i>	
Глава 41. Противоглистные (антигельминтные) средства	702
41.1. Противонематодозные средства	704
41.2. Противоцестодозные препараты	706
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах	707
<i>С. В. Козин</i>	
Глава 42. Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях	710
42.1. Алкилирующие средства	711
42.2. Антиметаболиты	713
42.3. Средства природного происхождения	714
42.4. Противоопухолевые антибиотики	715
42.5. Моноклональные антитела	717
42.6. Ингибиторы протеинкиназ	718
42.7. Ферментные препараты	719
42.8. Гормоны и их антагонисты	719
42.8.1. Гестагены	720
42.8.2. Антиэстрогены	720
42.8.3. Антиандрогены	720
42.8.4. Ингибиторы ароматазы	720
42.8.5. Аналоги гонадотропин-релизинг-гормона	721
<i>С. С. Сологова</i>	
Глава 43. Общие принципы лечения отравлений лекарственными средствами	723
43.1. Удаление токсического вещества из места попадания в организм и задержка его всасывания в кровь	723
43.2. Уменьшение концентрации всосавшегося в кровь токсического вещества и удаление его из организма	724
43.3. Обезвреживание всосавшихся в кровь токсических веществ	725
43.4. Восстановление жизненно важных функций организма	726
<i>Т. А. Зацепилова</i>	
Глава 44. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства	727
44.1. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия	731
44.2. Гемодинамические (противошоковые) растворы	731

44.2.1. Растворы на основе декстрана	732
44.2.2. Растворы на основе желатина	732
44.2.3. Растворы на основе гидроксиэтилкрахмала	732
44.3. Дезинтоксикационные растворы	733
44.4. Препараты для парентерального питания.	733
44.4.1. Белковые гидролизаты	733
44.4.2. Источники энергетического обеспечения.	733
44.4.3. Липидные эмульсии.	733
44.5. Переносчики кислорода	734
44.5.1. Растворы модифицированного гемоглобина	734
44.5.2. Эмульсии перфторуглеродов.	734
44.6. Комплексные (полифункциональные) растворы	735
<i>О. Н. Степанова</i>	
Глава 45. Основы фармацевтической информации.	736
<i>Н. З. Мусина, В. В. Тарасов</i>	
Приложение	746
Общая рецептура.	746
Основные лекарственные формы	752
Примеры выписывания в рецептах	752

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебник «Фармакология» для фармацевтических образовательных учреждений написан преподавателями кафедры фармакологии Института фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Фармакология — фундаментальная медико-биологическая дисциплина, использующая знания многих наук: медицины, биохимии, биофизики, биологии, генетики, математики и др. В настоящее время на основе этих знаний созданы новые фармакологические группы лекарственных препаратов, стремительно внедряются лекарственные средства, полученные методами биотехнологии и генной инженерии, совершенствуются лекарственные формы, что позволяет оптимизировать лечение заболеваний. Для студента-провизора фармакология является наукой, связывающей все фармацевтические дисциплины с практической и научной медициной.

При подготовке учебника авторы учитывали, что в системе высшего фармацевтического образования фармакология является одним из самых сложных предметов по объему и содержанию знаний, умений, навыков и компетенций, без освоения которых невозможна профессиональная деятельность провизора, поскольку провизор в настоящее время является консультантом по эффективному и безопасному применению лекарственных средств. В его компетенцию входит оценка возможности замены одного препарата другим, консультирование пациентов по рациональному приему безрецептурных лекарственных средств, предупреждению отрицательных реакций организма на лекарственные средства.

Во всем мире для лечения заболеваний применяются тысячи лекарственных средств в различных лекарственных формах. Имеется огромное количество учебной литературы, а также электронных и печатных источников информации: справочного, научного, рекламного и иного характера, в которых представленные сведения о лекарственных средствах могут носить слишком полный и подробный или наоборот — неполный, неактуальный, а зачастую и противоречивый характер. Все это создает серьезные трудности для студентов при изучении фармакологии.

Многолетний опыт преподавания фармакологии позволил авторам обобщить большой материал с учетом современных знаний о лекарственных средствах и написать учебник, который поможет студентам-провизорам освоить курс фармакологии и применить полученные знания в своей практической деятельности. Авторы учитывали, что провизор работает со всеми группами однокомпонентных и многокомпонентных лекарственных препаратов, и изложенный материал по фармакологии основан на знаниях, полученных при изучении химии, биохимии, физиологии, патологии.

При изложении любого раздела фармакологии возникает необходимость краткого рассмотрения главных причин и характерных признаков

болезни, основных элементов патогенеза. Эти сведения необходимы для понимания механизмов действия лекарственных средств и их рационального применения с лечебной и профилактической целями.

В учебнике представлены основные фармакологические группы лекарственных препаратов, их классификация, химическая структура, фармакокинетика, фармакодинамика, показания и противопоказания к назначению, побочные эффекты.

При завершении изучения курса фармакологии студент должен знать:

1. Фармакологическую классификацию лекарственных средств.
2. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики лекарственных средств.
3. Механизмы действия лекарственных средств.
4. Показания и противопоказания к применению, нежелательные побочные эффекты лекарственных средств.
5. Международные непатентованные наименования и патентованные торговые названия лекарственных средств, аргументировать возможность замены отсутствующего препарата другими с аналогичной фармакологической активностью.

На основе полученных знаний по фармакологии провизор в своей профессиональной деятельности должен оказывать информационно-консультационную помощь по рациональному и безопасному применению всех групп лекарственных препаратов рецептурного и безрецептурного отпуска.

Авторский коллектив

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Свиштунов Андрей Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор,
д. м. н.

Тарасов Вадим Владимирович — директор Института трансляционной
медицины и биотехнологии, заведующий кафедрой фармакологии, к. ф. н.

Чубарев Владимир Николаевич — профессор, к. б. н.

Максимов Максим Леонидович — профессор, д. м. н.

Зацепилова Тамара Анатольевна — доцент, к. б. н.

Преферанская Нина Германовна — доцент, к. ф. н.

Сологова Сусанна Сергеевна — доцент, к. б. н.

Козин Сергей Валерьевич — доцент, к. б. н.

Мусина Нурия Загитовна — доцент, к. ф. н.

Савченко Алла Юрьевна — доцент, к. м. н.

Гусейнов Магомед Джамалудинович — ст. преподаватель

Степанова Ольга Ивановна — ст. преподаватель, к. ф. н.

Ермолаева Анна Саввична — ассистент, к. м. н.

Кудряшов Никита Викторович — к. б. н.

Григоревских Екатерина Михайловна — ассистент

Илларионов Александр Анатольевич — ассистент

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
БМКК	— блокаторы медленных кальциевых каналов
БРА	— блокатор рецепторов ангиотензина
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
ГАМК _A	— рецептор γ -аминомасляной кислоты А типа
ГИП	— глюкозозависимый инсулиотропный полипептид
ГК	— гипертонический криз
ГПП-1	— глюкагоноподобный пептид-1
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДОФА	— диоксифенилаланин
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМТ	— индекс массы тела
ИНСД	— индивидуальная насыщающая суточная доза
ИПСД	— индивидуальная поддерживающая суточная доза
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КОМТ	— катехол-О-метилтрансфераза
ЛВ	— лекарственные вещества
ЛП	— липопротеины
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
ЛС	— лекарственные средства
МАО	— моноаминоксидаза
МНН	— международное непатентованное наименование
НАД	— никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ПАСК	— парааминосалициловая кислота
ПГ	— простагландин
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СИОЗС	— селективные (избирательные) ингибиторы обратного (нейронального) захвата серотонина

ТАП	— тканевой активатор плазминогена
ТГ	— триглицериды
ТИ	— терапевтический индекс
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ФНО	— фактор некроза опухоли
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
АМРА	— α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
АТС	— Anatomical Therapeutic Chemical classification (анатомо-терапевтическо-химическая классификация)
CAS	— Chemical Abstracts Service
ED ₅₀	— доза, вызывающая фармакологический эффект у 50% животных
GAT-1	— синаптический переносчик γ -аминомасляной кислоты 1-го типа
LD ₅₀	— доза, вызывающая гибель 50% животных
NMDA	— ионотропный глутаматный рецептор, связывающий N-метил-D-аспартат
SV2A	— синаптический везикулярный гликопротеин 2A
β -АБ	— β -адреноблокатор

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *pharmakon* — лекарство, яд; и *logos* — учение) — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом. В настоящее время фармакология становится комплексной наукой о регуляции функций организма с помощью лекарственных средств, наукой о целенаправленном изыскании новых лекарственных средств и их рациональном применении.

Фармакология изучает сначала на экспериментальных животных, а затем на человеке взаимодействие веществ любого происхождения с биологическими системами на различных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, на уровне функциональных систем и целостного организма. Таким образом, фармакология является одной из фундаментальных медицинских и биологических наук.

Фармакология, изучая механизмы действия лекарственных веществ, формулирует для химиков и технологов гипотезы и теории для целенаправленного изыскания новых лекарственных средств, дает врачам широкий теоретический фундамент для их рационального применения. Фармакология находится на стыке многих наук — химии, биофизики, фармации, медицины, биологии — и является их составной частью.

Задачами фармакологии являются создание и обоснование рационального применения новых лекарственных средств и изучение новых свойств уже известных лекарственных препаратов.

В фармакологии как в медико-биологической науке принято выделять три основные части: теоретическую, экспериментальную и клиническую. Теоретическая и экспериментальная части фармакологической науки составляют фундаментальную фармакологию. Экспериментальная фармакология является связующим звеном между теоретической и клинической фармакологией. Фармакология является фундаментом для клинической фармакологии и фармакотерапии.

Клиническая фармакология изучает особенности действия новых и традиционных лекарственных средств на больных людях с использованием всего арсенала врачебных методов исследования. Она уточняет схемы применения лекарственных средств, их дозирование и другие обстоятельства, обеспечивающие максимальную лечебную эффективность препарата при минимуме отрицательного влияния его на человека. Эта весьма важная ветвь фармакологии разрабатывается лечащими врачами в клиниках медицинских институтов или специальных научно-исследовательских лечебных институтах.

Фармакотерапия — наука о лечении болезней с помощью лекарственных средств. Она совершенствуется лечащими врачами совместно с прови-

зорами на основе данных экспериментальной и клинической фармакологии и фармации. Одним из ее основных принципов является индивидуальный выбор лекарственных препаратов, их доз и схем применения.

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Изыскание и создание новых лекарственных препаратов осуществляется совместными усилиями многих наук, при этом основная роль принадлежит фармакологическим, химическим, фармацевтическим и медицинским наукам.

Основным источником получения лекарств с древних времен был растительный, животный и минеральный мир. С XIX века к ним добавился новый источник — химический синтез. В 40-х годах XX века была разработана технология получения антибиотиков из почвенных микроорганизмов — грибов. В 80–90-х годах XX века появились методы получения лекарственных средств с помощью генной инженерии.

Современные технологические методы позволяют получать лекарственные вещества из различных источников:

1. Минеральных соединений (магния сульфат, натрия сульфат).
2. Тканей и органов животных (тиреоидин, тималин, ферментные препараты, регулирующие пищеварение).
3. Растений (глауцин, сенозиды А и В, папаверин, морфин, паклитаксен).
4. Микроорганизмов (антибиотики, энтерол, линекс). Большое значение имеет технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (инсулины).
5. С помощью химического синтеза (сульфаниламиды, диазепам, хлоропирамин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота). Большинство современных лекарственных средств являются продуктами химического синтеза.

ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Процесс создания новых лекарственных средств выполняется в соответствии с международными стандартами — GLP (Good Laboratory Practice, надлежащая лабораторная практика), GMP (Good Manufactured Practice, надлежащая практика производства лекарственных средств) и GCP (Good Clinical Practice, надлежащая практика проведения клинических испытаний лекарственных средств).

Знаком соответствия разрабатываемого нового лекарственного средства этим стандартам является официальное разрешение процесса их дальнейшего исследования — IND (Investigation New Drug).

Разработка новых лекарственных средств осуществляется совместными усилиями ученых многих отраслей науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии, фармации. Создание нового лекарственного средства представляет собой ряд последовательных этапов, каждый из которых должен отвечать определенным положениям и стандартам.

Первый этап направлен на поиск перспективных соединений, обладающих лечебным действием. Он включает в себя:

1. *Эмпирическое изучение* (от греч. *empeiria* — опыт) того или иного вида фармакологической активности различных веществ, полученных в результате химического синтеза. В основе этого изучения лежит метод «проб и ошибок», при котором фармаколог берет существующие вещества и определяет с помощью набора фармакологических методик исследования их принадлежность к той или иной фармакологической группе. Такой путь отбора фармакологических веществ получил название скрининга.

2. *Модификацию* структур существующих лекарственных препаратов. Этот путь поиска новых лекарственных препаратов является теперь весьма распространенным. Химики-синтетики заменяют в существующем соединении один радикал другим, например, метил — этилом, пропилом и другими алкилами с более высокой молекулярной массой, или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы другие химические элементы, например галогены, или производят иные модификации имеющейся лекарственной структуры. Этот путь позволяет целенаправленно изменять свойства лекарственного препарата: увеличивать активность, делать его действие более избирательным, а также уменьшать нежелательные стороны его действия и токсичность. Например, введение в структуру хинолона атома фтора позволило создать группу новых противомикробных средств — фторхинолонов.

3. *Целенаправленный синтез* лекарственных веществ означает поиск вещества с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия на данный орган или ткань, например на головной мозг, сердце или какой-либо другой орган, в нужном для исследователя аспекте. Так, модификация молекулы гистамина привела к созданию селективных антагонистов гистаминовых рецепторов желудка. Появилось противоязвенное средство циметидин — первый блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов.

Второй этап — доклиническое изучение активности отобранных для дальнейшего исследования веществ. Оно проводится на животных и делится на фармакологическое и токсикологическое. Цель фармакологических исследований — изучение механизма действия, основных фармакологических эффектов, терапевтической активности вещества. Цель токсикологических исследований — определение острой и хронической токсичности; изучение влияния на репродуктивную функцию, исследование на эмбриотоксичность и тератогенность, канцерогенность, мутагенность. В ходе этих исследований определяют среднюю эффективную дозу (ED_{50} — доза, которая вызывает эффект у 50% животных) и среднюю летальную дозу (LD_{50} — доза, которая вызывает гибель 50% животных).

Третий этап — клинические испытания лекарственного вещества. Проводится оценка терапевтической или профилактической эффективно-

сти, переносимости, установление доз и схем применения препарата, а также сравнительных характеристик с другими лекарственными средствами.

Клинические испытания проводятся в четыре фазы.

I фаза клинического испытания проводится с участием небольшого числа здоровых добровольцев (от 4 до 24 человек). Каждое исследование проводится в одном центре, длится от нескольких дней до нескольких недель.

Обычно к I фазе относятся фармакодинамические и фармакокинетические исследования. В ходе испытаний I фазы исследуют:

- фармакодинамику и фармакокинетику одной дозы и множественных доз при разных путях введения;
- биодоступность;
- метаболизм активной субстанции;
- влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику активной субстанции;
- взаимодействие активной субстанции с другими лекарственными средствами.

В ходе I фазы получают предварительные данные о безопасности препарата и дают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека.

II фаза клинического испытания предназначена для оценки эффективности воздействия активной субстанции (лекарственного средства) у больных с профильным заболеванием, а также для выявления отрицательных побочных явлений, связанных с применением препарата.

III фаза клинического испытания представляет собой многоцентровые расширенные исследования. Они проводятся после получения предварительных результатов, указывающих на эффективность лекарственного средства, и их главная задача — получить дополнительные сведения по эффективности и безопасности различных лекарственных форм препарата, которые необходимы для оценки общего соотношения пользы и риска данного лекарственного средства, а также для получения дополнительных сведений для составления медицинской маркировки. Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, являются основой для создания инструкции по применению препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями решения о регистрации лекарственного средства и возможности его медицинского использования.

IV фаза клинического исследования проводится после начала продажи препарата с целью получения более подробной информации о безопасности и эффективности его различных форм и доз при длительном применении у различных групп пациентов. Таким образом удается более полно оценить стратегию применения препарата. В исследованиях принимает участие большое количество пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.

Такое многофазное клиническое исследование необходимо для постепенного расширения объема исследований, что позволяет уменьшить риск возможного отрицательного действия и более точно определить показания и противопоказания к применению нового лекарственного средства.

Регистрация лекарственного препарата. Полученные в ходе исследований данные оформляются в виде соответствующих документов, которые направляются в государственные организации, регистрирующие данный препарат и дающие разрешение на его медицинское применение.

Постмаркетинговые исследования. Регистрация препарата не означает, что исследования его фармакологических свойств прекращены. Напротив, существует *V фаза клинического исследования*, которая получила название «постмаркетинговое исследование», то есть исследование лекарственного средства после выхода его на фармацевтический рынок. *V фаза исследования* прежде всего направлена на оценку сравнительной эффективности и безопасности препарата.

ИСТОРИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Возникновение фармакологии как научной дисциплины связано с длительным наблюдением за действием веществ растительного и минерального происхождения на организм человека. Первые сведения о лечебном действии природных веществ относятся к глубокой древности. Так, в Древней Месопотамии и Древнем Египте уже знали о лечебном действии коры гранатника, дуба, хины, касторового масла, мака, белены.

В Древней Руси лечение болезней и приготовление лекарств находилось в руках знахарей, которые обобщали народный опыт лечения болезней с помощью лекарственных растений и минеральных веществ. В Средние века на Руси уже были известны труды великих врачей Гиппократ, Галена, Авиценны.

В XII веке дочь киевского князя Ярослава Мудрого Евпраксия написала трактат о мазях. В 1534 г. был широко известен травник «Благопрохладный вертоград» (от древнеславянского *вертоград* — сад). В этот период существовали зеленые лавки, в которых продавались лекарственные травы.

В 1581 г. в Москве появилась первая аптека и была создана Аптекарская Палата (административный орган, управлявший медициной и фармацевтикой), успешно развивались аптекарские огороды, где культивировали и выращивали лекарственные растения. В 1594 г. в Москве была организована школа лекарей. С этого времени началось становление национальной русской медицины, фармации и фармакологии.

В период реформ Петра I торговать лекарствами разрешалось только в аптеках. В Москве было открыто 8 аптек. В 1707 г. была образована Медицинская канцелярия по управлению госпиталями, госпитальными школами, аптеками. В 1725 г. при Петербургской Академии наук были открыты отделения анатомии, физиологии, химии и организованы экспедиции в Сибирь и на Дальний Восток для расширения знаний о лекарственных растениях.

Огромное влияние на развитие медицины и фармакологии оказали труды великого русского ученого М.В. Ломоносова (1711–1765) по атомно-кинетической концепции в химии, об изменяемости веществ и всеобщей связи явлений в природе.

Первым русским профессором-фармакологом, преподававшим в Московской госпитальной школе, был К.И. Щепин (1728–1770), который защитил диссертацию о лечебных свойствах хлебного кваса.

В 1764 г. при Московском университете был открыт медицинский факультет, на котором началось преподавание «врачебного веществословия» — комплексного предмета, включающего фармацию, рецептуру, фармакологию, токсикологию, фармакотерапию, учение о минеральных водах. Открытие Петербургской медико-хирургической академии (1799) и медицинских факультетов Харьковского (1804) и Казанского (1814) университетов также способствовало развитию фармакологии и фармации.

В 1778 г. в России впервые издается Государственная Фармакопея на латинском языке, а в 1866 г. вышло ее первое издание на русском языке.

В начале XIX века были выпущены отечественные учебники по фармакологии, первый из которых «Врачебное веществословие или описание целительных растений» написал профессор фармакологии, акушерства и гинекологии Н.М. Максимович-Амбодик (1744–1812).

В этот период начал научную деятельность основоположник отечественной фармации и фармакологии академик А.П. Нелюбин (1785–1858), который определял фармакологию как систему точных знаний, основанную на изучении химических и физических свойств лекарственных средств, методов синтеза, приготовления лекарственных форм и действия лекарств в зависимости от состояния организма.

В 1835 г. профессор А.А. Иовский (1796–1857) выпустил в свет учебник «Начертания общей фармакологии».

В медицинских учебных заведениях Петербурга, Москвы, Казани, Юрьева физиологи и фармакологи начали проводить экспериментальные исследования лекарств на животных. Е.В. Пеликан (1824–1884) изучал действие кураре и строфанта; А.М. Филомафитский (1807–1849) исследовал действие эфира и хлороформа. Великий русский хирург Н.И. Пирогов (1810–1881) проводил эксперименты на собаках по наркотическому действию эфира, а затем ввел в хирургическую практику эфирный наркоз; профессор Казанского университета И.М. Догель (1830–1916) изучал влияние лекарственных веществ на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, в середине XIX века исследования в области фармакологии велись в двух направлениях. Первое направление устанавливало действие лекарств на организм в зависимости от их химического состава и способа изготовления. Второе направление определяло характер и механизм действия лекарственных средств на органы, физиологические системы и целый организм. Оба эти направления дополняли друг друга и были научным фундаментом клинической фармакологии и фармакотерапии.

Развитию экспериментальной фармакологии также способствовали успехи химии. Были разработаны методы выделения индивидуальных чистых веществ из лекарственных растений. К середине XIX века были выделены алкалоиды: морфин (1806), эметин (1817), кофеин (1819), хинин (1820), атропин (1833). Эти соединения оказывали на организм такое же действие, как и целые растения, в связи с чем сформировалось представ-

ление о действующих веществах, содержащихся в лекарственном растительном сырье. Это, в свою очередь, позволило фармакологам изучить механизмы действия чистых веществ. Также были определены структурные формулы кофеина, атропина, кокаина, эфедрина и др.

Вторая половина XIX века в России характеризуется дальнейшими разносторонними глубокими экспериментальными работами в области фармакологии.

Основатель русской физиологии И. М. Сеченов (1829–1905) в 1860 г. защитил диссертацию на тему «Материалы для будущей физиологии алкогольного опьянения». В дальнейших своих работах он исследовал действие различных веществ на нервную и мышечную системы.

Великий русский физиолог И. П. Павлов (1849–1936) начал свою научную деятельность с изучения действия на организм сердечных гликозидов и жаропонижающих средств. Он с 1890 по 1895 г. возглавлял кафедру фармакологии в Военно-медицинской академии Петербурга. Под его руководством было изучено влияние бромидов и кофеина на ЦНС, а также горечей и других веществ на систему пищеварения.

И. И. Мечников (1845–1916) создал теорию иммунитета, главной частью которой было учение о фагоцитозе как защитном механизме организма, что впоследствии явилось основой для изыскания лекарственных веществ и изучения их действия на иммунную систему.

Д. Л. Романовский (1861–1921) в 1891 г. установил, что лечебный эффект хинина при малярии обусловлен его избирательным токсическим действием на возбудителя — малярийного плазмодия. Впоследствии это стало фундаментом становления и развития химиотерапии.

Основателем отечественной фармакологии принято считать Н. П. Кравкова (1865–1924).



Н. П. Кравков (1865–1924)
Основоположник отечественной
фармакологии

ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Н. П. Кравкова,

Профессора ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академии

Часть I.

ИЗДАНИЕ ПЕРВОЕ

Издатель Н. С. Руманов.
Сам. Завещ. оп. № 14.

Экстренное издание Н. С. Румановым, Петроградом, 21.
1904.

Первое издание руководства Н. П. Кравкова
«Основы фармакологии» (1904)

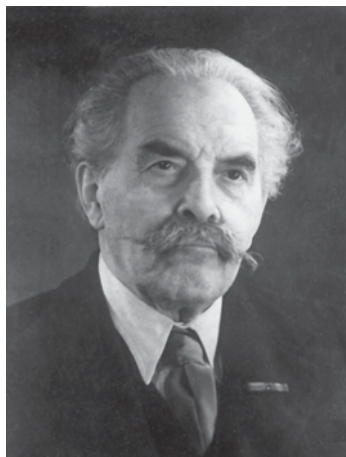
Н.П. Кравков окончил естественное отделение Петербургского университета (1888) и Военно-медицинскую академию (1892), где начинал научную работу в лаборатории И.М. Сеченова. В 1899 г. он был избран заведующим кафедрой фармакологии и руководил ею в течение 25 лет.

Его работы были посвящены проблемам общей фармакологии (зависимости действия лекарства от дозы, комбинированному действию веществ, влиянию температурных факторов на их действие). Н.П. Кравков продолжил экспериментальные работы по изучению действия лекарственных веществ на изолированные органы в норме и при экспериментально вызванных патологических состояниях (атеросклерозе, воспалении). Он первым начал проводить эксперименты на изолированных органах людей, умерших от различных заболеваний.

Большое внимание в научных трудах Н.П. Кравков уделял вопросу зависимости фармакологического действия веществ от их химического строения. Под его руководством изучалось действие наркотных и снотворных средств различных химических групп. Итогом этих работ стало внедрение в медицинскую практику препарата для наркоза — гедонала (группа уретана) и его комбинации с хлороформом. В дальнейшем эти работы послужили основой для создания теории вводного и комбинированного наркоза.

Н.П. Кравков был прекрасным педагогом. Его перу принадлежит руководство «Основы фармакологии» в двух томах, которое переиздавалось 14 раз. Н.П. Кравков стал родоначальником целой школы фармакологов.

В 1936 г. был открыт Московский фармацевтический институт (в настоящее время Институт фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и создана кафедра фармакологии. Ее основателем был доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР В.В. Николаев (1871–1950), с отличием окончивший медицинский факультет Казанского университета в 1895 г. В 1902–1908 гг. он проходил стажировку в фармакологических и химических лабораториях Германии, Австрии,



В.В. Николаев (1871–1950)

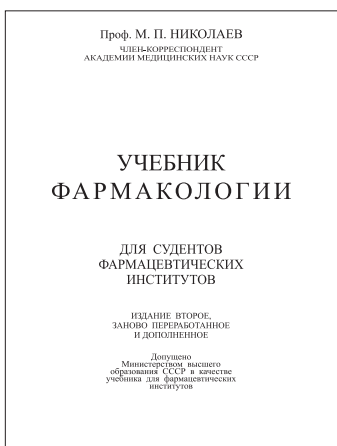
Швейцарии, Франции. Создавая программу по фармакологии для студентов-провизоров, он включил в нее разделы по фармакогнозии, фармацевтической химии, технологии лекарственных форм. В.В. Николаев изучал методы получения алкалоидов и гликозидов из растительного сырья. Выделенные и исследованные им гликозиды из желтушника и морского лука долгое время применялись для лечения сердечной недостаточности. Он также исследовал седативные свойства синюхи, кардиотоническое действие желтушника, фармакологические эффекты хлороформа, атропина, мускарина, никотина, бромидов. В.В. Николаев принимал участие в составлении Государственных фармакопей 1925 и 1946 гг. Он был организатором и пер-

вым председателем Московского научного фармацевтического общества. В 1946 г. профессор В.В. Николаев был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

С 1940 по 1946 г. кафедрой заведовал доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН М.П. Николаев (1893–1949), выпускник Военно-медицинской академии в Петербурге (1914) — ученик основоположника отечественной фармакологии Н.П. Кравкова. Он разработал новое направление — патологическую фармакологию, включающую в себя изучение действия лекарственных веществ на животных при экспериментально вызванных патологических состояниях (миокардите, атеросклерозе, гипертонии). М.П. Николаев разрабатывал методы биологической стандартизации препаратов растительного (гитален, адонилен, периплоцин) и животного (инсулин, питуитрин, фолликулин) происхождения.



М.П. Николаев (1893–1949)



Первый учебник фармакологии для фармацевтических вузов (1948)

Профессор М.П. Николаев обладал совершенными знаниями в области терапии, фармакологии, фармации и продолжил работы по оценке фармакологической активности лекарственных препаратов на животных с экспериментально вызванным атеросклерозом, гиповитаминозами, тиреотоксикозом, интоксикациями и другой патологией. Эти научные исследования способствовали сближению экспериментальной и клинической фармакологии и стали основой клинической фармакотерапии.

М.П. Николаев написал первый учебник фармакологии для фармацевтических вузов, изданный в 1948 г.

Учеником В.В. Николаева и М.П. Николаева был доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР А.Н. Кудрин (1918–1999). Он заведовал кафедрой фармакологии с 1961 по 1998 г. Под его руководством было разработано химико-фармацевтическое направление в фармакологии, основой которого является теория целенаправленного изыскания и создания новых лекарственных средств в зависимости от их химической структуры, отбор наиболее активных соединений и пер-

воначальное изучение характера и механизма их действия. А.Н. Кудрин создал систему подготовки специалиста-провизора как консультанта врача и больного в области лекарствоведения.



А.Н. Кудрин (1918–1999)



Учебник А.Н. Кудрина по фармакологии для фармацевтических вузов (1977)

Для понимания механизмов действия лекарственных веществ и их рационального применения с лечебной и профилактической целями провизору необходимы знания о причинах заболевания, его патогенезе и основных симптомах. В связи с этим А.Н. Кудрин написал оригинальный учебник для фармацевтических факультетов «Фармакология с основами патофизиологии» (1977) и учебник «Фармакология» (1991).

В последнее время основы клеточной и молекулярной фармакологии разрабатывают не только фармакологи, но и ученые самых разных отраслей науки: физиологи, биологи, математики, генетики. На сегодняшний день создание новых лекарственных веществ осуществляется при их тесном творческом сотрудничестве. В Российской Федерации развиваются крупные фармацевтические производства, способные обеспечить население большинством лекарственных средств.

НАИМЕНОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственное средство может иметь три основных наименования:

1. **Химическое наименование**, отражающее состав и структуру лекарственного вещества. Химические наименования редко употребляются в практическом здравоохранении, но часто приводятся в аннотациях к лекарственным препаратам и содержатся в специальных справочных изданиях, например: 2-диметиламиноэтилового эфира *para*-бутил-аминобензойной кислоты гидрохлорид (дикаин), 2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфамид (ацетазоламид).

2. **Международное непатентованное наименование** (МНН, International Nonproprietary Name, INN). Это наименование лекарственного вещества рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и принято для использования во всем мире в учебной и научной литературе для удобства идентификации по принадлежности к определенной фармакологической группе. Например: эналаприл, пропранолол, диазепам.

3. **Торговое наименование**. Оно присваивается лекарственному средству фармацевтической фирмой, производящей данный лекарственный препарат, и часто является ее коммерческой собственностью. Например: торговое название дротаверина гидрохлорида — Но-шпа, диазепама — Седуксен.

Когда у фирмы-разработчика заканчивается срок действия патента, то другие компании могут производить данное лекарственное средство и продавать его под международным названием. Такие препараты называют *воспроизведенными лекарственными средствами*, или *дженерическими препаратами*. Препараты-дженерики обычно дешевле оригинальных препаратов, так как затраты на их разработку и клинические испытания не включены в цену.

Одно и то же лекарственное вещество может выпускаться разными фармацевтическими фирмами в одинаковых лекарственных формах и дозах, но иметь разные торговые наименования. Это *препараты-синонимы*. Поэтому провизор может предложить пациенту заменить один препарат другим препаратом-синонимом.

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. **Химическая классификация**. В ее основе лежит химическая структура лекарственных веществ. Например, производные фенантренизохинолина: морфин, кодеин; производные фенотиазина: хлорпромазин, этмозин; производные фенилалкиламина: пропранолол, верапамил, адреналин. Близкие по химической структуре лекарственные вещества могут оказывать на организм разные эффекты. Например, производные имидазола: клонидин оказывает гипотензивный, а метронидазол — противомикробный и противопрозоидный эффекты.

2. **Фармакологическая классификация**. Она является сложной, смешанной, многоступенчатой.

Согласно этой классификации лекарственные средства делятся на разряды (блоки), соответствующие системам организма, на которые действуют лекарственные средства. Например, лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, пищеварительную систему и т. д. Эти разряды (блоки) подразделяются на классы. Класс часто определяет характер фармакологического действия лекарственного средства. Например, разряд (блок) «Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему» подразделяется на классы: «Кардиотонические», «Антиаритмические», «Гипотензивные». Классы делятся на группы. Например, класс «Гипотензивные сред-

ства» делится на группы: нейротропные средства, миотропные средства, средства, снижающие активность системы ренин–ангиотензина. Группы делятся на подгруппы. Например, группа средств, снижающих активность системы ренин–ангиотензина, делится на подгруппы: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

3. Фармакотерапевтическая классификация. В ее основу положены заболевания, при которых применяются конкретные лекарственные средства. Например, «Средства для лечения гипертонической болезни», «Средства для лечения остеопороза». В фармакотерапевтические группы лекарственных средств могут входить препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам. Фармакотерапевтической классификацией широко пользуются врачи.

4. Анатомо-терапевтико-химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical classification (ATC)). Основной принцип построения АТС заключается в систематизации лекарственных средств по следующим признакам: анатомической области, в которой локализовано действие лекарственного средства; терапевтическому действию лекарственного средства; химической структуре лекарственного вещества. Каждый препарат в этой классификации имеет код АТС. Например, код АТС каптоприла — С09АА01.

5. Классификация CAS (Chemical Abstracts Service). Представляет собой идентификатор химических субстанций, где определенной химической структуре присвоен код. Например, код CAS эpineфрина — 51-43-4, прегабалина — 148553-50-8.

6. Классификация по алфавиту. В основу этой классификации положен принцип размещения наименований лекарственных средств в алфавитном порядке (на русском или латинском языках). Например, в справочнике «Видаль» лекарственные средства представлены в алфавитном порядке.

РАЗДЕЛ I

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Основными фармакокинетическими процессами являются всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение ЛВ.

1.1. Всасывание и пути введения лекарственных веществ

От того, каким путем ЛВ вводятся в организм, зависит скорость и степень их всасывания, скорость наступления, величина и продолжительность эффекта.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

ЛВ могут быть введены в организм различными путями. Путь введения определяет скорость наступления фармакологического эффекта, его величину и продолжительность (табл. 1.1). В некоторых случаях путь введения определяет характер фармакологического эффекта.

Пути введения разделяют на:

- *энтеральные* (через желудочно-кишечный тракт) (рис. 1.1);
- *парентеральные* (минуя желудочно-кишечный тракт) (рис. 1.2).

1.1.1. Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *entos* — внутри и *enteron* — кишка) путям введения относятся:

1. Под язык (сублингвальный, *sub linguam*), на язык, за щеку.
2. Через рот (пероральный, *per os*).
3. Через прямую кишку (ректальный, *per rectum*).

Сублингвальный путь. Введение лекарственных средств осуществляется под язык (сублингвально), а также на язык (лингвально) и за щеку (транsbуккально). Пациент просто рассасывает таблетку во рту. Вследствие богатого кровоснабжения слизистой оболочки полости рта, всасывание ЛВ происходит довольно быстро. Естественно, что препараты, назначенные таким путем, не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и хлористоводородной кислоты. После всасывания в кровь они поступают в общий кровоток, минуя печень. При таком пути введения действие ЛВ развивается очень быстро (иногда через 1–2 мин), что позволяет использовать его при неотложных состояниях. Таким путем вводят препараты нитроглицерина, некоторых стероидных гормонов.

Однако из-за ограниченной поверхности всасывания эффективно использовать этот путь введения можно только для веществ с высокой способностью к быстрому и полному проникновению через клеточные мембраны.

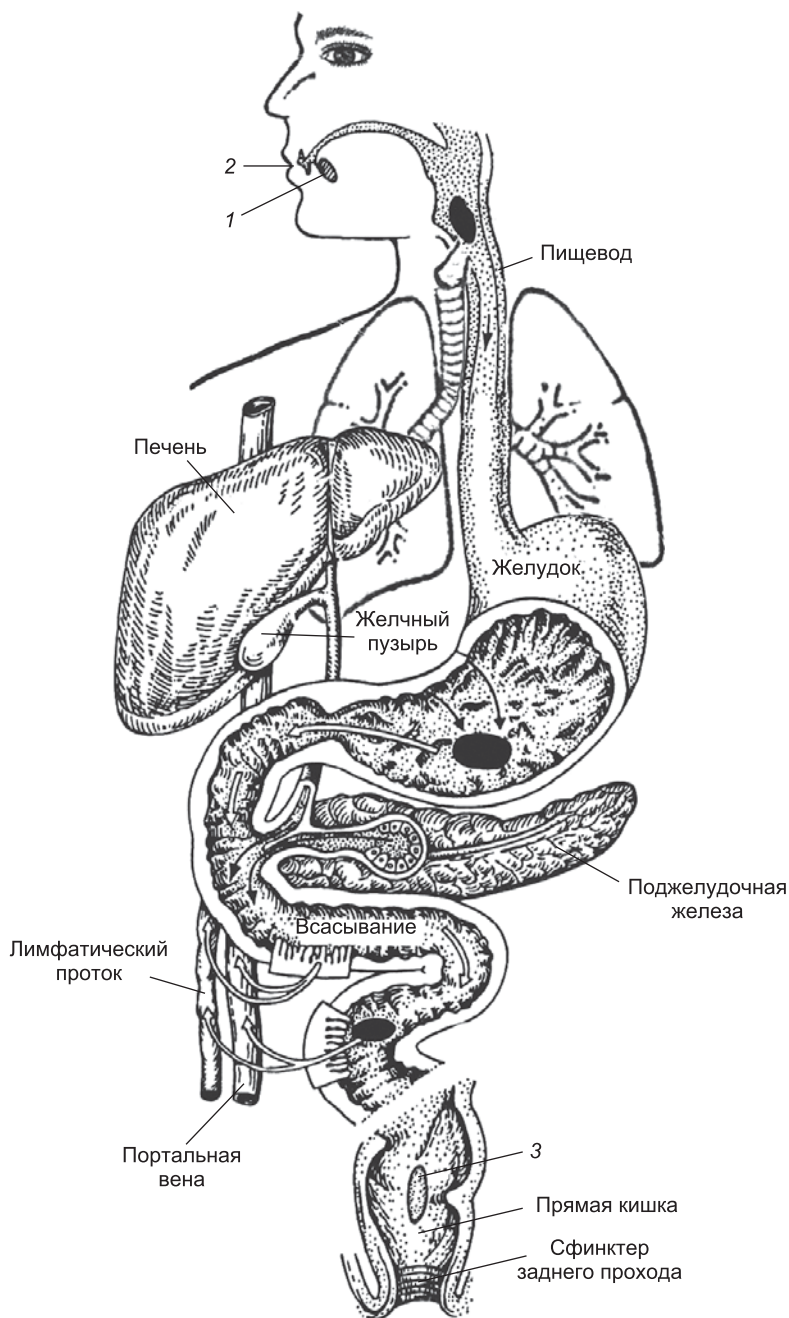


Рис. 1.1. Энтеральные пути введения:
 1 — под язык; 2 — через рот; 3 — через прямую кишку

Таблица 1.1
Сравнительная характеристика некоторых энтеральных и парентеральных путей введения лекарственных средств

Показатель	Пути введения				Сублингвальный
	Внутривенный	Внутримышечный	Пероральный	Сублингвальный	
Время наступления фармакологического эффекта при введении равных доз	В течение первой минуты	Для большинства лекарственных средств, вводимых в раствор, через 10–15 мин	Для большинства лекарственных средств, вводимых в твердых лекарственных формах, через 20–30 мин	В течение нескольких минут	В течение нескольких минут
Сравнительная величина фармакологического эффекта при введении равных доз	Максимальная	Меньше, чем при в /в введении	Меньше, чем при в /в, в /м и сублингвальном введении	Меньше, чем при в /в введении	Меньше, чем при в /в введении
Сравнительная длительность фармакологического эффекта при введении равных доз	Меньше, чем при в /м и пероральном введении	Меньше, чем при пероральном введении	Максимальная	Меньше, чем при пероральном и в /м введении	Меньше, чем при пероральном и в /м введении
«Эффект первого прохождения»	—	—	+	—	—
Стерильность лекарственной формы	Обязательна	Обязательна	Необязательна	Необязательна	Необязательна
Растворимость ЛВ, лекарственной формы	Вводят водные (иногда спиртовые) растворы	Можно вводить водные, масляные растворы, суспензии	Можно вводить твердые и жидкие лекарственные формы	Можно вводить твердые и жидкие лекарственные формы	Можно вводить твердые и жидкие лекарственные формы
Влияние процессов пищеварения	—	—	ЛВ подвергаются действию хлористоводородной кислоты и пепсина	—	—

Пероральный путь. Введение лекарственных средств через рот (перорально) также является простым и удобным для больного. Этот путь не требует стерильности лекарственной формы и специально обученного персонала. Всасывание некоторых ЛВ может начинаться уже в желудке (например, веществ, имеющих кислый характер, — барбитуратов, ацетилсалициловой кислоты и др.), но большинство ЛВ всасывается в кровь в тонком кишечнике, где имеется большая всасывающая поверхность и интенсивное кровоснабжение.

Введение лекарственных средств через рот имеет ряд ограничений. Принятое внутрь ЛВ подвергается воздействию пищеварительных соков и ферментов, которые могут его разрушить. Примерами этого могут быть разложение бензилпенициллина и эритромицина хлористоводородной кислотой желудочного сока, расщепление инсулина и других препаратов полипептидной структуры протеолитическими ферментами. Поэтому препараты белковой структуры перорально не назначают. Чтобы избежать разрушающего действия хлористоводородной кислоты, лекарственные формы для перорального применения (таблетки, капсулы) покрывают специальными кислоторезистентными оболочками. Они проходят через желудок и растворяются только в тонком кишечнике (кишечнорастворимые формы).

Составные компоненты пищи могут нарушать всасывание ЛВ. Так, кальций, содержащийся в молочных продуктах, образует с антибиотиками группы тетрациклина трудно всасывающиеся комплексы. Танин, содержащийся в чае, образует с препаратами железа нерастворимые таннаты. Некоторые ЛВ, например антибиотики (стрептомицин, неомицин, полимиксины), гликозиды строфанта, ландыша и другие, плохо всасываются в ЖКТ, поэтому нерационально назначать их внутрь с целью резорбтивного действия.

Важно иметь в виду, что после всасывания из тонкого кишечника ЛВ попадают сначала в печень, где частично инактивируются и выделяются с желчью, и только потом попадают в системный кровоток — «эффект первого прохождения» (*first pass effect*). Соответственно, дозы ЛВ, вводимых перорально, для достижения определенного эффекта обычно больше, чем при парентеральном введении. По этой же причине пероральный путь введения не является рациональным в неотложной терапии.

Всасывание многих ЛВ из ЖКТ варьирует у разных лиц и даже у одного и того же больного. Поэтому при пероральном приеме могут наблюдаться колебания эффективности препаратов, назначаемых в одинаковых условиях. При заболеваниях ЖКТ всасывание ЛВ нарушается.

Использование перорального пути введения иногда просто недоступно у некоторых больных (при нарушении акта глотания, упорной рвоте, в бессознательном состоянии, в раннем детском возрасте, при отказе больного принимать лекарства и т. д.). В этих случаях введение лекарственных средств и/или питательных растворов осуществляется по тонкому желудочному зонду через носовые ходы или через рот в желудок и/или в двенадцатиперстную кишку.

Ректальный путь. Введение лекарственных средств в прямую кишку (ректально) используется в тех случаях, когда недоступен пероральный путь или ЛВ обладает неприятным вкусом и запахом и разрушается в желудке и верхних отделах кишечника. Очень часто ректальный путь введения используется в педиатрической практике.

Из прямой кишки ЛВ быстро всасываются и поступают в общий кровоток, частично минуя печень. Ректально ЛВ назначаются в форме суппозиторий или лекарственных клизм объемом 50 мл. При введении таким путем веществ, раздражающих слизистую оболочку прямой кишки, их предварительно смешивают со слизями и подогревают до температуры тела. Ректальный путь не используется для введения высокомолекулярных ЛВ белковой, жировой и полисахаридной структуры, поскольку из толстого кишечника эти вещества не всасываются.

1.1.2. Парентеральные пути введения

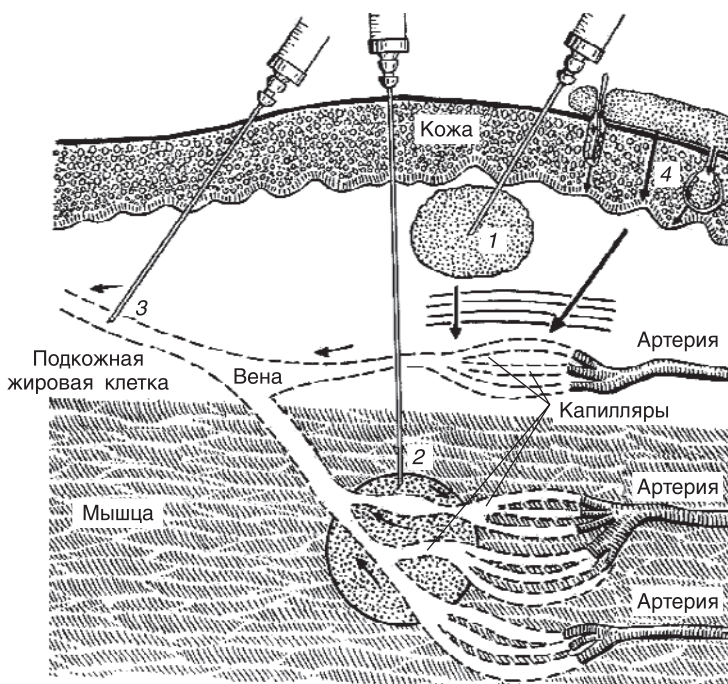


Рис. 1.2. Парентеральные пути введения:
1 — под кожу; 2 — в мышцу; 3 — в вену; 4 — трансдермальное

К парентеральным путям введения относятся (рис. 1.2):

Внутривенный путь. В вену вводят водные (иногда спиртовые) растворы ЛВ. При таком пути введения ЛВ сразу попадают в системный кровоток, чем объясняется короткий латентный период их действия.

Во избежание токсического эффекта или аллергических реакций введение ЛВ в вену следует производить медленно (часто после предварительно-

го разведения препарата раствором натрия хлорида или глюкозы). Однако если нужно быстро создать высокую концентрацию ЛВ в крови, его вводят быстро, струйно. Такое введение в большой (стартовой) дозе называется *болусным*. Обычно введение осуществляют в два этапа: вначале вводится пробная доза (примерно 0,1 мл) и, лишь убедившись в переносимости препарата, через 2–3 мин вводят остальное количество, общим объемом до 20 мл.

Внутривенное введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом. В этих случаях используются специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения. Последняя обычно составляет 20–60 капель в мин, что соответствует примерно 1–3 мл раствора.

Из-за риска закупорки сосудов (эмболии) недопустимо внутривенное введение масляных растворов, суспензий, водных растворов с пузырьками газа.

Внутривенный путь введения обычно используется при оказании неотложной медицинской помощи, но может применяться планомерно и для курсового лечения в условиях стационара и амбулаторно. Этот путь введения часто осложняется попаданием крови за стенку сосуда и образованием гематом.

Внутриартериальный путь. Введение ЛВ в артерию, питающую кровью определенный орган, дает возможность создать в нем высокую концентрацию действующего вещества. Внутриартериально (в/а) вводят рентгеноконтрастные и противоопухолевые препараты, а также антибиотики.

Внутримышечный путь. ЛВ вводят в верхне-наружную область ягодичной мышцы, а также в мышцы передне-наружной поверхности бедра, задней поверхности плеча, прямые мышцы живота и в подлопаточную область. Мышечная ткань имеет хорошее кровоснабжение, и поэтому всасывание ЛВ в кровь происходит довольно быстро, что позволяет через 5–10 мин создать достаточно высокую концентрацию ЛВ в крови. Внутримышечно (в/м) вводят водные растворы (до 10 мл), а для обеспечения длительного эффекта — эмульсии и суспензии.

Подкожный путь. Из подкожной клетчатки ЛВ в кровь всасываются несколько медленнее, чем из мышечной ткани, поскольку кровоснабжение в подкожной клетчатке меньше. Подкожно (п/к) вводят водные растворы, газы (кислород), эмульсии, суспензии. В подкожную клетчатку имплантируют силиконовые контейнеры; таблетированные стерильные твердые лекарственные формы имплантируются в межлопаточную область.

Подкожно нельзя вводить вещества с раздражающим действием и гипертонические растворы, поскольку в подкожной клетчатке находится большое количество чувствительных рецепторов.

Введение препаратов в/в, в/м, п/к и внутриартериально требует стерильных лекарственных форм и осуществляется квалифицированным медицинским персоналом.

Ингаляционный путь (от лат. *inhalare* — вдыхать). Таким путем вводят газообразные вещества, пары легко испаряющихся жидкостей, аэрозоли, дымы и воздушные взвеси мелкодисперсных твердых веществ. Всасывание ЛВ в кровь с большой поверхности легких происходит очень быстро. Этот путь введения широко применяют в анестезиологии.

Трансдермальный путь. В этом случае ЛВ в форме мазей или пластырей наносят на кожу, с поверхности которой они всасываются в кровь и оказывают резорбтивное действие. В последнее время этот путь введения используется для нитроглицерина и наркотических анальгетиков. С помощью трансдермальных терапевтических систем можно длительно поддерживать постоянную концентрацию ЛВ в крови. Пластыри, содержащие наркотические анальгетики, оказывают анальгетическое действие в течение 72 ч.

Введение ЛВ под оболочки мозга используется для специальных видов обезболивания (спинномозговая анестезия) и введения антибиотиков при инфекционных поражениях тканей и оболочек мозга. Здесь особенно важно соблюдать стерильность и применять препараты, полностью лишенные раздражающих свойств.

При невозможности внутривенного введения у детей и пожилых людей ЛВ также можно вводить в грудину — интрастернально. Существуют внутрибрюшинный (антибиотики во время операций на брюшной полости), внутривисцеральный (противотуберкулезные средства), интраназальный — на слизистую оболочку носа (препарат гормонов задней доли гипофиза адиурекрин) способы введения препаратов. Применяется также введение лекарственных средств в тело и в просвет органа (введение стимуляторов мускулатуры матки в матку, кардиотонических средств в сердце), в полость суставной сумки (введение гидрокортизона при ревматоидном артрите) и т. д.

МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Всасывание (абсорбция — от лат. *absorbeo* — всасываю) — процесс поступления ЛВ из места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему через биологические мембраны (рис. 1.3).

Всасывание осуществляется по нескольким механизмам:

Пассивная диффузия. По этому механизму ЛВ проникают через мембрану в направлении градиента концентрации (из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией) до тех пор, пока по обе стороны мембраны концентрации не выравняются. Этот процесс не нуждается в энергии. Скорость диффузии ЛВ через биологические мембраны можно вычислить по формуле Фика:

$$\text{Скорость диффузии} = \frac{K \cdot A(C_1 - C_2)}{D},$$

где K — коэффициент диффузии, зависящий от физико-химических свойств вещества; A — площадь поверхности, через которую осуществляется транспорт; $C_1 - C_2$ — градиент концентрации через мембрану; D — толщина мембраны.

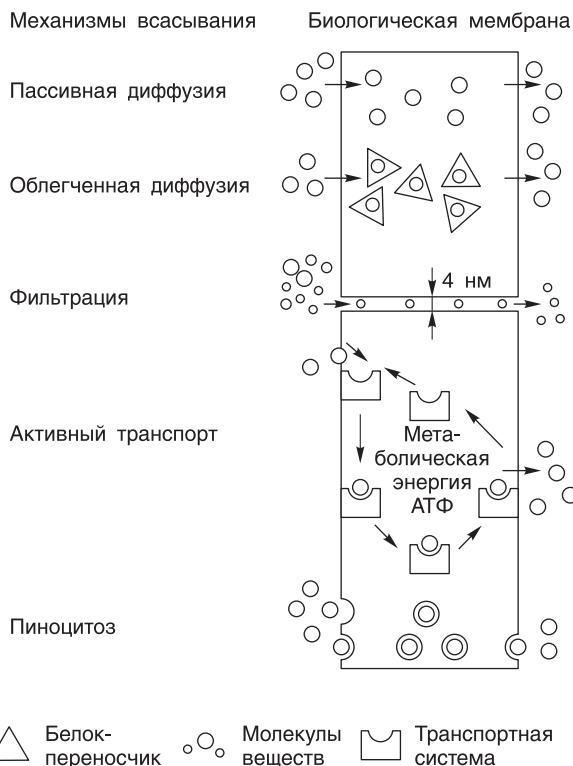


Рис. 1.3. Механизмы всасывания ЛВ

Пассивная диффузия является основным механизмом всасывания ЛВ из желудочно-кишечного тракта. Таким путем легко всасываются липофильные молекулы. Чем выше липофильность веществ, тем легче они проникают через клеточную мембрану. Через биологические мембраны легко проникают неионизированные молекулы. На степень ионизации влияют физико-химические свойства ЛВ, рКа и рН среды. При снижении рН увеличивается процент неионизированных молекул органических кислот и возрастает транспорт их через мембраны. При повышении рН возрастает процент неионизированных молекул основного характера и транспорт их через мембраны также увеличивается. Если всасывание ЛВ происходит в желудочно-кишечном тракте, то нужно учитывать следующие обстоятельства. Соединения слабокислого характера (сульфаниламиды, барбитураты, ацетилсалициловая кислота, фуросемид и др.) в определенной степени начинают всасываться уже в желудке, так как кислая среда способствует увеличению их неионизированных молекул. Напротив, ЛВ со свойствами слабых оснований (хлорпромазин, пропранолол, кодеин и др.) лучше всасываются в тонком кишечнике, где имеется щелочная среда, увеличивающая содержание их неионизированных молекул.

Облегченная диффузия обеспечивает перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации с помощью белка-переносчика без затраты метаболической энергии.

Фильтрация — проникновение ЛВ через поры в стенке кровеносных сосудов и в мембранах клеток. Этот механизм всасывания ограничен размерами ЛВ, поскольку диаметр пор составляет примерно 0,4 нм. Через такие поры могут проникать молекулы, размер которых не превышает размера пор в мембране (вода, мочевины, некоторые ионы).

Активный транспорт. В этом процессе участвуют транспортные системы клеточных мембран, которые связываются с молекулами веществ и переносят их через мембрану. Они могут иметь избирательность к определенным молекулам, а два или несколько веществ при всасывании могут конкурировать за один транспортный механизм. Активный транспорт требует затраты метаболической энергии АТФ. Движение молекул веществ через мембраны осуществляется против градиента концентрации. По механизму активного транспорта всасываются гидрофильные полярные молекулы, некоторые неорганические ионы, сахара, аминокислоты, железо, витамины. ЛВ могут активно транспортироваться только в том случае, если их структура сходна по структуре с естественными субстратами организма.

Пиноцитоз (от греч. *pinō* — пью). Частицы веществ, содержащие крупные молекулы или агрегаты молекул, соприкасаются с наружной поверхностью мембраны, затем окружаются ею с образованием пузырька, погружающегося внутрь клетки. Путем пиноцитоза осуществляется транспорт в клетку макромолекул.

Механизмы перехода веществ через мембраны являются универсальными. По этим механизмам осуществляется не только всасывание ЛВ, но их распределение в тканях и выведение из организма.

На всасывание ЛВ могут оказывать влияние многие факторы — возраст, пол, беременность, внешние факторы, а также генетически детерминированные индивидуальные особенности организма. В молодом возрасте всасывание происходит интенсивнее. Особенно интенсивное всасывание наблюдается у новорожденных, слизистая оболочка пищеварительного канала которых отличается высокой проницаемостью. В старческом возрасте всасывание ЛВ значительно уменьшается из-за изменений секреторно-моторной и всасывательной функций пищеварительной системы.

При фармакотерапии следует учитывать возможное взаимное влияние ЛВ на всасывание продуктов гидролиза пищевых веществ (белков, жиров, углеводов) и на усвоение витаминов. Затрудняют всасывание пищевых веществ из кишечника слабительные и антацидные средства, холиномитические вещества, противомикробные, гипохолестеринемические, цитостатические, противодиабетические и противозачаточные средства, принимаемые внутрь, а также противосудорожные, снотворные и нейролептические препараты. Нарушение всасывания продуктов питания обычно наблюдается при длительном применении перечисленных средств и объясняется разными механизмами.

1.2. Распределение, депонирование лекарственных веществ в организме

После всасывания в кровеносную систему ЛВ распределяются по всему объему крови, составляющему около 7% массы тела (в среднем 5 л), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей.

ЛВ циркулируют в крови либо в свободной форме, либо в форме, связанной с белками плазмы (в основном с альбуминами). Степень связывания ЛВ с белками разная.

Некоторые вещества связываются с белками плазмы в значительной степени. Например, диазепам, хлорпромазин, амитриптилин, дигитоксин связываются с белками плазмы более чем на 90%.

Напротив, этосуксимид, лития карбонат, гексамидин имеют незначительную степень связывания с белками.

Связывание ЛВ с белками крови является обратимым процессом:



Когда часть свободных молекул выводится из крови в результате метаболизма или экскреции, происходит диссоциация комплекса «ЛВ + белок» с высвобождением свободных молекул, и таким образом поддерживается постоянное соотношение между свободными и связанными молекулами ЛВ.

Процесс связывания ЛВ с белками играет важную роль в терапевтическом действии лекарственных средств, поскольку связанные с белком молекулы ЛВ теряют свою фармакологическую активность. Связывание с белками снижает диффузию ЛВ в клетки и ткани, и поэтому комплекс «ЛВ + белок» образует в крови своеобразное депо препарата. Связанные с белком молекулы ЛВ не способны фильтроваться в почечных клубочках, в результате чего замедляется их экскреция.

Степень связывания ЛВ зависит от концентрации в плазме белков, способных к комплексообразованию с ним. Так, при гипопротеемии вследствие низкого уровня плазменных белков количество свободных молекул ЛВ увеличивается. В такой ситуации их фармакологическое действие значительно усиливается и могут развиваться отрицательные эффекты. Поэтому при гипопротеемии терапевтические дозы лекарственных средств (имеющих высокий уровень связывания с белком) должны быть снижены.

После попадания в системный кровоток ЛВ распределяются в различных тканях организма. Характер распределения ЛВ определяется их растворимостью в воде и липидах, степенью связывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионарного кровотока и другими факторами.

Через клетки тканей, имеющих белково-фосфолипидные мембраны, гидрофильные молекулы не проходят и попадают внутрь клеток только с помощью транспортных систем. Липофильные и неионизированные молекулы хорошо проникают через липидные клеточные мембраны.

Быстро ЛВ попадают в те органы и ткани, которые интенсивно снабжаются кровью (сердце, печень, почки). Переход ЛВ в мышцы, слизистые

оболочки, кожу, жировую ткань происходит медленнее, так как скорость кровотока в них ниже.

Существенную роль в распределении ЛВ играют биологические барьеры.

Проникновение ЛВ в ЦНС осуществляется через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ), состоящий из мембран эндотелия сосудов головного мозга и глиальных нервных клеток и отделяющий ткань мозга и спинномозговую жидкость от крови. Через эти мембраны ЛВ переходят по механизму простой диффузии со скоростью, пропорциональной их растворимости в липидах. Через ГЭБ хорошо проходят неионизированные соединения. Гидрофильные и полярные соединения переходят через этот барьер путем активного транспорта. При некоторых патологических состояниях (воспалении мозговых оболочек) проницаемость ГЭБ для ЛВ повышается.

Из крови матери в организм плода ЛВ проникают через *плацентарный барьер*. Через плаценту путем простой диффузии переходят липидорастворимые и неионизированные соединения. Известно, что многие лекарственные средства (снотворные, анальгетики, сердечные гликозиды, кортикостероиды, гипотензивные средства, антибиотики, сульфаниламиды и др.) хорошо проникают через плацентарный барьер. Четвертичные аммониевые соединения, а также малорастворимые в жирах вещества (инсулин и декстран) не проникают через плацентарный барьер.

Лекарственные средства могут оказывать отрицательное действие на плод на разных стадиях его развития, и поэтому беременные женщины должны принимать препараты под строгим врачебным контролем (см. гл. 5 «Побочное и токсическое действия лекарственных веществ»).

Из крови в ткани глаз ЛВ проникают через *гематоофтальмический барьер*.

Большинство ЛВ распределяется в организме неравномерно. В одних органах концентрация ЛВ может быть высокой, а в других ничтожно малой. Накопление ЛВ в органах и тканях зависит от состава этих тканей. Основная роль в депонировании ЛВ принадлежит липидам, белкам, мукополисахаридам. Липидорастворимые вещества накапливаются в мозге, жировой ткани и меньше в мышечной ткани. Так, при наркозе содержание наркотических средств в головном мозге значительно больше, чем в скелетных мышцах. Водорастворимые вещества накапливаются в межклеточной жидкости, в органах выделения (почках). Многие ЛВ имеют свойство избирательно накапливаться в местах специфического действия. Йод накапливается в щитовидной железе, сердечные гликозиды в сердечной мышце, женские половые гормоны в матке и влагалище.

Однако процесс распределения ЛВ во многих случаях не имеет решающего значения для их действия.

Фармакологическое действие ЛВ в большей степени зависит от чувствительности к ним тех биологических субстратов, которые определяют специфичность их действия.

Появление большого количества лекарственных препаратов в начале XXI века требует подготовки учебника нового поколения.

Коллектив авторов кафедры фармакологии Института фармации Первого МГМУ им. И. М. Сеченова продолжает славные традиции создания фундаментальных учебников для студентов-провизоров, заложенные такими корифеями, как проф. М. П. Николаев, А. Н. Кудрин, Р. Н. Аляутдин.

В этом универсальном руководстве по эффективному и безопасному применению лекарственных препаратов приведены современная классификация и номенклатура лекарственных средств, молекулярные механизмы действия и подробное описание их фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

Впервые в учебник по фармакологии включена глава «Основы фармацевтической информации», в которой рассматриваются вопросы квалифицированного поиска, анализа, оценки и распространения информации.

Соответствует Федеральным государственным образовательным стандартам высшего образования последнего поколения и примерным программам курса по направлению подготовки 33.05.01 «Фармация».