

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	13
Список сокращений и условных обозначений	15
Введение	18
Предмет, задачи и методология фармакологии	18
Источники получения лекарственных веществ	19
Этапы создания новых лекарственных средств	19
История отечественной фармакологии	26
Названия лекарственных средств	37
Классификации лекарственных средств	39
ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	41
Глава 1. Фармакокинетика	42
1.1. Трансцеллюлярный транспорт лекарственных веществ	42
1.2. Парацеллюлярный транспорт лекарственных веществ	51
1.3. Всасывание лекарственных веществ	53
1.4. Распределение лекарственных веществ в организме	70
1.5. Депонирование лекарственных веществ в организме	76
1.6. Биотрансформация лекарственных веществ	79
1.7. Выведение лекарственных веществ из организма	91
1.8. Математическое моделирование фармакокинетических процессов	97
1.9. Оптимизация дозирования лекарственных веществ	105
Тестовые вопросы и задания	108
Глава 2. Фармакодинамика	110
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ	110
2.2. Виды действия лекарственных веществ	128
Тестовые вопросы и задания	130
Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ	132
3.1. Свойства лекарственных веществ. Лекарственные формы	132
3.2. Свойства организма	135
3.3. Режим назначения лекарственных веществ	139
3.4. Хронофармакология	147
Тестовые вопросы и задания	150

Глава 4. Понятие о фармакопрофилактике и фармакотерапии.	
Виды лекарственной терапии	151
Тестовые вопросы и задания	152
Глава 5. Побочные и токсические действия лекарственных	
веществ	153
5.1. Побочные действия лекарственных веществ	153
5.2. Токсические действия лекарственных веществ	154
Тестовые вопросы и задания	157
ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	159
<i>Нейротропные средства</i>	159
<i>Средства, влияющие на периферическую нервную систему</i>	159
<i>Средства, действующие на афферентную иннервацию</i>	160
Глава 6. Средства, угнетающие афферентную иннервацию	161
6.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики)	161
6.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства	172
Тестовые вопросы и задания	175
Глава 7. Средства, стимулирующие окончания	
афферентных нервов	177
Тестовые вопросы и задания	179
<i>Средства, действующие на эфферентную иннервацию</i>	181
Глава 8. Средства, действующие на холинергические синапсы	186
8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы.	188
8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы.	209
Тестовые вопросы и задания	231
Глава 9. Средства, действующие на адренергические	
синапсы	234
9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы.	237
9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы	258
Тестовые вопросы и задания	283
<i>Средства, влияющие на центральную нервную систему</i>	285
<i>Моноамины</i>	285
<i>Дофамин</i>	286
<i>Норадреналин</i>	286
<i>Серотонин (5-гидрокситриптамин)</i>	286
<i>Ацетилхолин</i>	287
<i>Аминокислоты</i>	287
<i>Пептиды</i>	289

Глава 10. Средства для наркоза (общие анестетики)	291
10.1. Средства для ингаляционного наркоза	292
10.2. Средства для неингаляционного наркоза	297
Тестовые вопросы и задания	301
Глава 11. Снотворные средства	303
11.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия	305
11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия	311
Тестовые вопросы и задания	315
Глава 12. Противозипептические средства	317
12.1. Блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов	320
12.2. Средства, повышающие эффективность ГАМК-эргической системы	323
12.3. Средства, влияющие на выделение медиаторов из пресинаптических окончаний	326
12.4. Средства, угнетающие действие возбуждающих аминокислот	327
12.5. Активаторы калиевых KV7 (KCNQ 2 и 3) каналов	327
12.6. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа	328
12.7. Средства, обладающие комбинированным действием	328
Тестовые вопросы и задания	330
Глава 13. Противопаркинсонические средства	332
13.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу	334
13.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу	340
Тестовые вопросы и задания	340
Глава 14. Аналгезирующие средства (анальгетики)	342
14.1. Средства преимущественно центрального действия	345
14.2. Аналгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства)	358
Тестовые вопросы и задания	359
Глава 15. Психотропные средства	361
15.1. Антипсихотические средства	361
15.2. Антидепрессанты	375
15.3. Нормотимические средства (соли лития)	385
15.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы)	386
15.5. Седативные средства	390

15.6. Психостимуляторы	392
15.7. Ноотропные средства	396
Тестовые вопросы и задания	398
Глава 16. Аналептики	402
Тестовые вопросы и задания	405
<i>Средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем</i>	<i>406</i>
Глава 17. Средства, влияющие на функции органов дыхания.	406
17.1. Стимуляторы дыхания	407
17.2. Противокашлевые средства	408
17.3. Отхаркивающие средства	411
17.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме	417
17.5. Средства, применяемые при хронической обструктивной болезни легких	431
17.6. Препараты сурфактантов.	435
Тестовые вопросы и задания	436
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему</i>	<i>439</i>
Глава 18. Антиаритмические средства.	440
18.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов	450
18.2. Класс II — β -адреноблокаторы.	457
18.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов	458
18.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов.	460
18.5. Другие средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии	462
Тестовые вопросы и задания	465
Глава 19. Средства, применяемые при ишемической болезни сердца	466
19.1. Средства, применяемые при стабильной стенокардии (антиангинальные средства)	468
19.2. Средства, применяемые при остром коронарном синдроме.	485
Тестовые вопросы и задания	486
Глава 20. Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)	488
20.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия	490
20.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы	499
20.3. Антигипертензивные средства миотропного действия	504

20.4. Мочегонные средства (диуретики)	509
20.5. Комбинированное применение антигипертензивных средств	512
20.6. Средства для купирования гипертензивных кризов	513
Тестовые вопросы и задания	514
Глава 21. Средства, повышающие артериальное давление (гипертензивные средства)	516
Тестовые вопросы и задания	517
Глава 22. Средства, увеличивающие сократимость миокарда. Средства, применяемые при сердечной недостаточности	519
22.1. Кардиотонические средства	519
22.2. Средства, применяемые при сердечной недостаточности	532
Тестовые вопросы и задания	543
Глава 23. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровотока	545
23.1. Блокаторы кальциевых каналов	546
23.2. Производные алкалоидов барвинка	548
23.3. Производные алкалоидов спорыньи	548
23.4. Производные никотиновой кислоты	549
23.5. Производные ксантина	549
23.6. Средства, применяемые при мигрени	551
Тестовые вопросы и задания	552
Глава 24. Средства, применяемые при атеросклерозе	554
24.1. Гиполипидемические средства (антигиперлипидемические средства)	560
24.2. Антиоксиданты	571
Тестовые вопросы и задания	572
Глава 25. Ангиопротекторы	574
Тестовые вопросы и задания	578
<i>Средства, влияющие на систему крови</i>	<i>579</i>
Глава 26. Средства, регулирующие кроветворение	579
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз	579
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз	585
26.3. Средства, влияющие на образование тромбоцитов	586
Тестовые вопросы и задания	587

Глава 27. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование	588
27.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)	592
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови	611
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз	630
Тестовые вопросы и задания	635
Глава 28. Мочегонные средства (диуретики)	637
28.1. Средства, влияющие на функцию эпителия почечных канальцев	640
28.2. Осмотические диуретики	648
28.3. Другие диуретики	649
Тестовые вопросы и задания	651
Глава 29. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия	652
29.1. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия	653
29.2. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия	657
29.3. Средства, понижающие тонус шейки матки	660
Тестовые вопросы и задания	660
Глава 30. Средства, влияющие на функции органов пищеварения	662
30.1. Средства, влияющие на аппетит	662
30.2. Рвотные и противорвотные средства	667
30.3. Антацидные средства и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства)	672
30.4. Гастроцитопротекторы	678
30.5. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы	680
30.6. Ингибиторы протеолиза	682
30.7. Желчегонные средства	683
30.8. Гепатопротекторные средства	686
30.9. Холелитолитические средства	687
30.10. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства	688

30.11. Слабительные средства	688
30.12. Антидиарейные средства	693
30.13. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника	694
Тестовые вопросы и задания	695
<i>Средства, регулирующие процессы обмена веществ</i>	<i>696</i>
Глава 31. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	696
31.1. Гормональные препараты пептидной структуры	698
31.2. Гормональные средства стероидной структуры.	736
Тестовые вопросы и задания	772
Глава 32. Витамины	775
32.1. Препараты жирорастворимых витаминов	779
32.2. Препараты водорастворимых витаминов	783
32.3. Витаминоподобные вещества	788
32.4. Растительные витаминные препараты	788
32.5. Витаминные препараты животного происхождения	788
32.6. Поливитаминные препараты	789
32.7. Цитамины.	789
Тестовые вопросы и задания	790
<i>Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы</i>	<i>791</i>
Глава 33. Противовоспалительные средства.	791
33.1. Стероидные противовоспалительные средства	794
33.2. Нестероидные противовоспалительные средства	794
33.3. Медленнодействующие противоревматоидные средства.	799
Тестовые вопросы и задания	802
Глава 34. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства)	803
Тестовые вопросы и задания	806
Глава 35. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства)	808
35.1. Иммуносупрессивные средства	808
35.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)	815
35.3. Противоаллергические средства	824
Тестовые вопросы и задания	833

<i>Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства</i>	836
Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства	837
36.1. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства	837
36.2. Галогены и галогенсодержащие соединения	840
36.3. Окислители	843
36.4. Кислоты и щелочи	844
36.5. Соли тяжелых металлов	845
36.6. Альдегиды и спирты	848
36.7. Соединения ароматического ряда	849
36.8. Красители.	850
36.9. Детергенты	851
36.10. Производные нитрофурана	853
36.11. Антисептики из других групп	853
36.12. Антисептики растительного происхождения.	854
Тестовые вопросы и задания	856
Глава 37. Антибактериальные химиотерапевтические средства	857
37.1. Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях	857
37.2. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки	867
37.3. Антибиотики, нарушающие синтез белков	895
37.4. Антибиотики, нарушающие синтез рибонуклеиновой кислоты.	914
37.5. Побочные эффекты антибиотиков	916
37.6. Синтетические антибактериальные средства.	917
37.7. Противосифилитические средства	943
37.8. Противотуберкулезные средства	944
Тестовые вопросы и задания	950
Глава 38. Противогрибковые средства.	952
38.1. Противогрибковые антибиотики	953
38.2. Синтетические противогрибковые средства	957
Тестовые вопросы и задания	970
Глава 39. Противовирусные средства	972
39.1. Средства, подавляющие репродукцию вирусов герпеса (противогерпетические средства)	977

39.2. Средства, подавляющие репродукцию вирусов иммунодефицита человека (средства против ВИЧ-инфекции)	985
39.3. Средства, подавляющие репродукцию вирусов гриппа	995
39.4. Другие противовирусные средства	999
Тестовые вопросы и задания	1006
Глава 40. Средства для лечения протозойных инфекций	1008
40.1. Противомаларийные средства	1008
40.2. Препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза, трихомониаза и других протозойных инфекций	1014
Тестовые вопросы и задания	1020
Глава 41. Противоглистные (антигельминтные) средства	1021
41.1. Противонематодозные препараты	1022
41.2. Противоцестодозные препараты	1023
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах	1024
Тестовые вопросы и задания	1025
<i>Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях</i>	1026
Глава 42. Противоопухолевые средства	1026
42.1. Общие принципы противоопухолевой химиотерапии	1026
42.2. Цитотоксические средства	1032
42.3. Алкилирующие средства	1036
42.4. Антибиотики	1038
42.5. Гормоны и их антагонисты	1042
42.6. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты, препараты моноклональных антител и низкомолекулярные ингибиторы активности тирозинкиназных рецепторов, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа	1046
42.7. Другие препараты	1051
Тестовые вопросы и задания	1052
Глава 43. Общая рецептура	1054
43.1. Общая рецептура	1054
43.2. Основные лекарственные формы	1073
Ответы к тестовым вопросам и заданиям	1082
Предметный указатель	1085
Алфавитный указатель препаратов	1092

ВВЕДЕНИЕ

Предмет, задачи и методология фармакологии

Фармакология (от греч. *pharmakon* — лекарство, яд и *logos* — учение) — наука о взаимодействии лекарственных веществ (ЛВ) и организма.

Основные задачи фармакологии — создание лекарственных средств (ЛС) и обоснование рационального их применения.

Фармакология, с одной стороны, самостоятельная наука, а с другой — неотъемлемая часть современной фармакотерапии, объединяющая теоретические знания и практическую медицину. Фармакология — среда активного информационного обмена между естественно-научной основой медицины (биологией, химией, физиологией и морфологией), клиническими дисциплинами и фармацевцией.

Значение фармакологии как связующего звена научных и клинических дисциплин огромно. Исследование механизмов действия ЛВ помогает расширить представления о химической сущности процессов, происходящих в живых клетках, а также о механизмах функционирования всех систем человеческого организма. В этом случае ЛВ выступают в роли фармакологических «зондов», помогающих оценить наличие, направленность и выраженность ответных реакций со стороны клеток, тканей, органов и систем.

Выделяют теоретическую, экспериментальную и клиническую фармакологию. Теоретическая и экспериментальная фармакология составляют фундаментальный раздел науки. **Экспериментальная фармакология** — связующее звено между теоретической и клинической фармакологией.

Основные задачи экспериментальной фармакологии:

- моделирование механизмов взаимодействия ЛС и биологических систем (организм человека или экспериментальная модель) на различных уровнях (субклеточный, тканевый, органнй или системный);
- изучение эффектов взаимодействия организма и вещества.

Существуют 3 основных методических подхода экспериментальной фармакологии (как основы для решения задач фармакологической науки): биохимический, физиологический и морфологический.

Используя **биохимический подход**, фармакологи изучают природу реакций взаимодействия между ЛВ и биологическими молекулами. **Физио-**

логический и **морфологический подходы** применяют для анализа вызываемых фармакологическим воздействием изменений функционирования и строения органов и систем.

Источники получения лекарственных веществ

- Минеральные соединения (магния сульфат, натрия сульфат).
- Ткани и органы животных (инсулин, препараты гормонов щитовидной железы, ферментные препараты, вещества, регулирующие пищеварение).
- Растения (сердечные гликозиды, морфин, резерпин).
- Микроорганизмы (антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, макролиды и др.). В 40-х годах XX в. была разработана технология получения антибиотиков из почвенных грибов, а в 80-х годах — метод геной инженерии (человеческие инсулины).
- Химический синтез (сульфаниламиды, парацетамол, кислота вальпроевая, Новокаин[▲], кислота ацетилсалициловая). С середины XIX в. ЛВ активно получают химическим путем. Большинство современных ЛС — продукты химического синтеза.
- Получение специфических белков (белки, контролирующие коагуляцию крови); синтез моноклональных антител: мышиных, химерных, гуманизированных, человеческих.

Этапы создания новых лекарственных средств

Разработку новых ЛС осуществляют, используя многие отрасли науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии и фармации. Создание нового ЛС представляет ряд последовательных этапов. Каждый из этапов должен отвечать определенным положениям и стандартам, регулируемых федеральными законами Российской Федерации.

Процесс создания новых ЛС регулируется **международными стандартами**.

- **GLP** (*Good Laboratory Practice* — «Надлежащая лабораторная практика»).
- **GMP** (*Good Manufacturing Practice* — «Надлежащая производственная практика»).
- **GCP** (*Good Clinical Practice* — «Надлежащая клиническая практика»).
- **GVP** (*Good Pharmacovigilance Practices* — «Надлежащая практика фармаконадзора»).

Существует три основных направления получения новой активной субстанции (действующего вещества или комплекса веществ).

Химический синтез лекарственных веществ

- **Эмпирический путь:** скрининг, случайные находки.
- **Направленный синтез:** воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул.
- **Целенаправленный синтез** (рациональный дизайн химического соединения): основан на понимании зависимости «химическая структура — фармакологическое действие».

Основу **эмпирического пути** (от греч. *empeiria* — опыт) создания ЛВ составляет метод «проб и ошибок». Для этого фармакологи с помощью набора биологических тестов (на молекулярном, клеточном, органном уровнях) обнаруживают наличие или отсутствие определенной фармакологической активности у заранее выбранных химических соединений. Так, наличие противомикробной активности определяют в отношении микроорганизмов; спазмолитической активности — на изолированных гладкомышечных органах (*ex vivo*); гипогликемическое действие — по способности снижать уровень сахара в крови испытуемых животных (*in vivo*). Затем из всех исследуемых химических соединений выбирают наиболее активные и сравнивают степень их фармакологического действия и токсичность с существующими ЛС (их используют в качестве стандарта). Такой путь отбора активных веществ получил название «**лекарственный скрининг**» (от англ. *screen* — просеивать, сортировать). Внедрение в медицинскую практику некоторых препаратов произошло в результате случайных находок. Так обнаружили противомикробную активность азокрасителя с сульфаниламидной боковой цепью (красный стрептоцид), в результате была создана целая группа химиотерапевтических средств — сульфаниламидов.

Другой путь создания ЛВ состоит в получении соединений с определенным видом фармакологической активности. Это **направленный синтез** ЛВ. Первый этап синтеза заключается в воспроизведении веществ, образующихся в живых организмах: Адреналин[▲], Норадреналин[▲], некоторые гормоны, простагландины, витамины.

Химическая модификация известных молекул позволяет создать ЛВ, обладающие более выраженным фармакологическим эффектом и минимальным побочным действием. Так, изменив химическую структуру ингибиторов карбоангидразы, создали тиазидные диуретики, обладающие более сильным мочегонным действием.

После введения дополнительных радикалов и фтора в молекулу налидиксовой кислоты получили новую группу противомикробных средств с расширенным спектром противомикробного действия — фторхинолоны.

Целенаправленный синтез ЛС подразумевает создание веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводят в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия. Примером может служить создание блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов. Исследователи знали, что гистамин — мощный стимулятор секреции хлористоводородной кислоты в желудке, а противогистаминные средства (применяемые при аллергических реакциях) не устраняют этот эффект. Затем был сделан вывод о существовании подтипов гистаминовых рецепторов, выполняющих различные функции. Следовательно, должны существовать вещества, различные по химической структуре, блокирующие подтипы гистаминовых рецепторов. Фармакологи выдвинули гипотезу: модификация молекулы гистамина позволит создать селективные антагонисты гистаминовых рецепторов желудка. Результат рационального дизайна молекулы гистамина (в середине 70-х годов XX в.) — противоязвенное средство циметидин — первый блокатор H_2 -рецепторов.

Выделение лекарственных веществ из тканей и органов животных, растений и минералов

Таким путем получены гормоны, галеновые и новогаленовые средства, органопрепараты и минеральные вещества.

Выделение лекарственных веществ — продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов методами клеточной и геной инженерии

Биотехнология — отрасль человеческих знаний, изучающая, в частности, выделение ЛВ — продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов.

Биотехнология использует в промышленном масштабе биологические системы и биологические процессы. Обычно применяют микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных.

С помощью биотехнологических методов создают полусинтетические антибиотики. Большой интерес представляет получение в промышленном масштабе инсулина человека методом геной инженерии. Разработаны биотехнологические методы синтеза соматостатина, фолликулолестимулирующего гормона, тироксина, стероидных гормонов.

Стремительно развивается семейство биотехнологических препаратов на основе моноклональных антител.

Обращение (жизненный цикл) лекарственного средства — это совокупность двух этапов его развития, содержание которых определяют временные, технологические (в том числе фармацевтические, биологические и медицинские), регуляторные и экономические факторы.

Первый этап (предрегистрационный) — разработка лекарственного средства от появления научной и маркетинговой идеи до его государственной регистрации (*Marketing authorization*). Длительность первого этапа для новых лекарственных средств составляет не менее года (обычно — 3–7 лет). Уровень затрат на этот этап в каждом конкретном случае различен и определяется в основном стоимостью клинической разработки.

Второй этап (пострегистрационный) — оборот зарегистрированного лекарственного средства от его вывода на рынок (*Launch*) до вывода из обращения. Длительность второго этапа определяется потребительскими свойствами лекарственного средства и стратегией продвижения и может составлять более 100 лет с различной маржинальностью в разные периоды развития.

Испытуемые, пациенты и их родственники не всегда имеют возможность оценить основные потребительские свойства лекарственных средств (эффективность, безопасность, качество, доступность) и повлиять на них. Именно поэтому во всех странах мира принято государственное регулирование обращения лекарственных средств. Ответственность за соответствие потребительских свойств заявленным возлагается на разработчиков лекарственных средств (на первом этапе) и на держателей регистрационных удостоверений (на втором этапе).

Государственные функции определяются законодательно и являются полномочием регуляторов — федеральных органов исполнительной власти и контрольно-надзорных органов (Министерство здравоохранения России, Росздравнадзор, Федеральная антимонопольная служба и др.). Их полномочия обеспечивают экспертные организации — НЦЭСМП, ИМЦЭУАОСМП, Совет по этике и др. В части производства лекарственных средств государственные полномочия имеет Министерство промышленности и торговли, а осуществляет контроль производства экспертная организация ГИЛСиНП.

Законодательство в сфере регулирования обращения может быть национальным (для одной страны) и международным (для всех стран того или иного союза — ЕАЭС, ЕС и др.). При одновременном наличии национальных и международных требований для большинства стран мира (кроме стран с англосаксонским правом) приоритетны международные ратифицированные требования.