

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	12
Глава 1. Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии . . .	13
1.1. Фармакодинамика	13
1.2. Фармакокинетика	14
Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов	16
1.2.1. Выбор пути введения лекарств	16
1.2.2. Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств . .	18
1.2.3. Связывание с белками плазмы крови и распределение лекарственных средств	25
1.2.4. Элиминация лекарственных средств	27
1.3. Взаимодействие лекарств	34
1.4. Нежелательные эффекты лекарств	36
1.5. Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов	42
Глава 2. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при нарушениях функций ЦНС	43
2.1. Психотропные средства	43
2.1.1. Нейролептики	43
2.1.2. Транквилизаторы	48
2.1.3. Седативные средства	52
2.1.4. Препараты лития	53
2.1.5. Антидепрессанты	55
2.1.6. Психостимуляторы	62
2.2. Противосудорожные средства	64
2.3. Противозипелитические средства	70
2.4. Снотворные средства	83
2.5. Противопаркинсонические средства	90
2.5.1. Средства, устраняющие дефицит эндогенного дофамина в нейронах паллидарной системы	92
2.5.2. Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы на нейронах стриарной системы	94
2.5.3. Ингибиторы ферментов (МАО-Б и КОМТ), разрушающих эндогенный дофамин, и дофаминомиметики	96
2.5.4. Средства, блокирующие холинорецепторы на нейронах стриарной системы	97
2.6. Препараты, нормализующие мозговой кровоток и устраняющие последствия его нарушения	100
2.6.1. Блокаторы кальциевых каналов	104
2.6.2. Метилксантины	106
2.6.3. Производные барвинка малого	107
2.6.4. Производные алкалоидов спорыньи	107
2.6.5. Ноотропные средства	108
2.6.6. Белковые гидролизаты	110
2.6.7. Центральный холиномиметик	111
2.7. Препараты, применяемые при астении	112

2.8. Препараты, применяемые при когнитивных расстройствах	118
2.9. Препараты, применяемые при головокружении.	127
2.10. Препараты, применяемые при головных болях	131
2.10.1. Головная боль напряжения	131
2.10.2. Мигрень	133
2.10.3. Кластерная головная боль	137
2.10.4. Абузусная головная боль	138
2.10.5. Хроническая ежедневная головная боль	140
Глава 3. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при синдроме спастичности и болезненном рефлекторном мышечном спазме	140
3.1. Центральные миорелаксанты.	141
3.2. Антидепрессанты	146
Глава 4. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для обезболивания	150
4.1. Препараты, применяемые для общей анестезии	150
4.1.1. Ингаляционные средства, применяемые для общей анестезии	154
4.1.2. Неингаляционные средства, применяемые для общей анестезии	161
4.2. Препараты, применяемые для местной анестезии.	169
4.3. Наркотические анальгетики	177
4.4. Селективные активаторы нейрональных калиевых каналов.	189
Глава 5. Клинико-фармакологическая характеристика этанола	191
Глава 6. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при патологии эндокринных желез	206
6.1. Препараты гипоталамуса и гипофиза	206
6.2. Препараты йодсодержащих гормонов щитовидной железы	222
6.3. Анти тиреоидные препараты.	226
6.3.1. Тиоамиды	227
6.3.2. Йодиды	228
6.3.3. Анионные ингибиторы	229
6.3.4. Бета-адреноблокаторы	229
6.4. Препараты поджелудочной железы и их заменители	231
6.4.1. Инсулины	231
6.4.2. Синтетические антидиабетические средства	239
6.4.3. Глюкагон	245
6.5. Препараты гормонов коры надпочечников	246
6.5.1. Глюкокортикоиды	246
6.5.2. Минералокортикоиды	246
6.6. Препараты гормонов половых желез.	247
6.6.1. Андрогены	247
6.6.2. Анаболические стероиды (анаболизанты)	249
6.6.3. Эстрогены	251
6.6.4. Гестагены (прогестины)	253
6.6.5. Пероральные и имплантируемые гормональные контрацептивные средства	255
6.7. Простагландины	259

Глава 7. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при эректильной дисфункции (импотенции)	263
7.1. Модуляторы эрекции: ингибиторы ФДЭ-5, активатор no-синтазы и блокатор альфа ₂ -адренорецепторов	265
7.2. Инициатор эрекции	269
7.3. Гормонопрепараты и регуляторы их секреции, способствующие эрекции	270
Глава 8. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен	274
8.1. Препараты кальция	276
8.2. Препараты фосфора	278
8.3. Остеогенон	279
8.4. Паратиреоидин (паратгормон)	280
8.5. Кальцитонин	281
8.6. Бисфосфонаты	283
8.7. Фториды	285
8.8. Иприфлавон (остеохин)	287
8.9. Стронция ранелат (бивалос)	288
Глава 9. Клинико-фармакологическая характеристика хондропротекторов	290
Глава 10. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения подагры	297
10.1. Урикодепрессивные препараты	299
10.2. Урикозурические препараты	301
10.3. Препараты, обладающие обезболивающим и противовоспалительным эффектами	302
10.4. Ферментные препараты, превращающие мочевую кислоту в аллантаин	303
Глава 11. Клинико-фармакологическая характеристика цитостатиков и средств, сопутствующих лечению злокачественных новообразований	304
11.1. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных групп и препаратов, применяемых при лечении злокачественных новообразований	310
11.1.1. Алкилирующие соединения	310
11.1.2. Антиметаболиты	315
11.1.3. Комплексные соединения платины	318
11.1.4. Противоопухолевые антибиотики	321
11.1.5. Препараты растительного происхождения	324
11.1.6. Ферментные препараты	327
11.1.7. Гормональные препараты	327
11.1.8. Препараты моноклональных антител	332
11.2. Клинико-фармакологическая характеристика средств, сопутствующих лечению злокачественных новообразований	337
11.2.1. Антиэметики	338
11.2.2. Гастропротекторы	338
11.2.3. Стимуляторы аппетита	338
11.2.4. Гематостимуляторы	339
11.2.5. Уропротекторы	341
11.2.6. Гепатопротекторы	342

11.2.7. Кардиопротекторы	343
11.2.8. Антигиперурикемические средства	344
11.2.9. Радиопротекторы	344
11.2.10. Иммунокорректоры	345
11.2.11. Антибиотики	345
11.2.12. Антиоксиданты	345
Глава 12. Клинико-фармакологическая характеристика антиоксидантов.	346
Глава 13. Клинико-фармакологическая характеристика антигипоксантов и актопротекторов	356
13.1. Антигипоксанты	356
13.1.1. Производные гуанилтиомочевины	358
13.1.2. Полифенолы	359
13.1.3. Ферменты дыхательной цепи переноса электронов	359
13.1.4. Препараты, способствующие образованию и утилизации янтарной кислоты	361
13.1.5. Субстраты для утилизации по альтернативным метаболическим путям	362
13.1.6. Производные ГАМК	363
13.1.7. Витаминопрепараты	364
13.1.8. Барбитураты	364
13.2. Актопротекторы	364
Глава 14. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистой патологии	366
14.1. Сердечные гликозиды	366
14.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	377
14.3. Ангиотензино II-литики	382
14.4. Прямой ингибитор ренина	384
14.5 Бета-адренолитики	386
14.6 Блокаторы кальциевых каналов	392
14.7. Противоритмические средства.	396
14.7.1. Противоритмические средства, устраняющие тахикардию	399
14.7.2. Противоритмические средства, устраняющие брадикардию	410
14.8. Блокатор f-рецепторов	412
14.9. Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов.	415
14.10. Дофаминиметики	418
14.11. Сенситизаторы кальция	423
14.12. Альфа-адренолитики.	423
14.13. Активаторы тормозных структур ЦНС, снижающие симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу	430
14.14. Симпатолитики	435
14.15. Антигипотензивные средства.	437
14.16. Нитраты	442
14.16.1. Препараты нитроглицерина	445
14.16.2. Препараты изосорбида динитрата.	448
14.16.3. Препараты изосорбида мононитрата	449
14.16.4. Нитратоподобные соединения	450
14.17. Гиполипидемические средства.	452
14.17.1. Статины	456

14.17.2. Никотиновая кислота	459
14.17.3. Секвестранты желчных кислот	460
14.17.4. Фибраты или производные фиброевой кислоты	460
14.17.5. Пробукол	462
14.17.6. Бескрахмальные полисахариды	463
14.17.7. Препараты эссенциальных фосфолипидов	463
14.17.8. Ингибиторы протеина, переносящего (транспортирующего) эфиры холестерина (ПТЭХ)	464
14.18. АРНИ — препарат (Юперо)	464
14.19. Миокардиальные метаболические цитопротекторы	466
14.20. Препараты, применяемые для лечения хронической венозной недоста- точности нижних конечностей	467
Глава 15. Клинико-фармакологическая характеристика мочегонных средств . .	474
15.1. Классификация мочегонных средств	474
15.2. Осмотические диуретики	476
15.3. Петлевые диуретики	478
15.4. Тиазиды	481
15.5. Калийсберегающие мочегонные средства	485
15.6. Ингибиторы карбоангидразы	488
Глава 16. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, приме- няемых для лечения гиперактивности детрузора и ургентного не- держания мочи	491
16.1. Классификация препаратов, применяемых для лечения гиперактивности детрузора и ургентного недержания мочи	492
16.2. Препараты, снижающие эфферентную стимуляцию детрузора	494
16.2.1. Холинолитики	494
16.2.2. Холинолитик с миотропным действием	495
16.2.3. Трициклические антидепрессанты с холинолитическим действием . . .	496
16.2.4. Альфа ₁ -адреноблокаторы	498
16.2.5. Ингибиторы высвобождения ацетилхолина	500
16.3. Препараты, снижающие чувствительность мочевого пузыря	500
16.4. Препараты, снижающие амплитуду нестабильных сокращений мочевого пузыря	500
16.5. Препараты, повышающие уретральный тонус	501
16.6. Препараты, снижающие мочеобразование	501
Глава 17. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при нарушении процессов свертывания крови .	503
17.1. Гемостатические препараты	503
17.1.1. Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов	503
17.1.2. Средства, увеличивающие образование фибриновых тромбов	507
17.1.3. Средства, ингибирующие систему фибринолиза	512
17.2. Антитромботические препараты	515
17.2.1. Средства, препятствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов	515
17.2.2. Средства, препятствующие образованию фибриновых тромбов	520
17.2.3. Средства, активирующие систему фибринолиза	530
Глава 18. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов железа . .	536

Глава 19. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при синдроме бронхиальной обструкции	545
19.1. Бронходилататоры	548
19.1.1. Адреналин	548
19.1.2. Эфедрин	550
19.1.3. Бета ₂ -адреномиметики	551
19.1.4. Альфа ₁ -адреноблокаторы	555
19.1.5. М-холинолитики	555
19.1.6. Комбинированные бронходилататоры короткого и быстрого действия	557
19.1.7. Ксантины	557
19.1.8. Антилейкотриеновые препараты	561
19.2. Препараты, устраняющие отек слизистой оболочки бронхов	564
19.2.1. Стабилизаторы мембран тучных клеток для кальция (кромоны)	564
19.2.2. Ингаляционные препараты глюкокортикоидов	567
Глава 20. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения кашля	570
20.1. Препараты, применяемые для лечения «сухого» (непродуктивного) кашля	571
20.2. Препараты, применяемые для лечения «влажного» кашля, осложненного мукостазом	573
Глава 21. Клинико-фармакологическая характеристика антигистаминных средств	579
Глава 22. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при нарушении функций органов пищеварения	586
22.1. Препараты, используемые при увеличении секреторной функции слизистой оболочки желудка, нарушении ее трофики и регенерации.	586
22.1.1. Средства, снижающие кислотно-пептическую агрессию	587
22.1.2. Препараты, вызывающие эрадикацию <i>Helicobacter pylori</i> в гастродуоденуме	600
22.1.3. Гастропротективные средства	603
22.1.4. Репаранты	607
22.1.5. Альгинаты	608
22.2. Препараты, используемые при нарушении моторной функции желудка и кишечника	608
22.2.1. Рвотные средства	608
22.2.2. Противорвотные средства, или антиэметики	610
22.2.3. Слабительные средства	615
22.2.4. Обстипационные (антидиарейные) средства: энтеросорбенты; специальные опиатоподобные препараты и другие	621
22.3. Препараты, используемые при ферментативной недостаточности желудочных и кишечных желез, а также поджелудочной железы	623
22.4. Препараты, используемые при нарушении желчеотделения	631
22.4.1. Холеретики (холесекретики)	633
22.4.2. Холекинетики	637
22.4.3. Холеспазмолитики	638
22.4.4. Препараты, применяемые при повышенной литогенности желчи (при отсутствии конкрементов)	639
22.5. Гепатопротекторы	641

22.5.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой	646
22.5.2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений	647
22.5.3. Препараты животного происхождения (органопрепараты)	649
22.5.4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	650
22.5.5. Препараты урсодезоксихолевой кислоты	651
22.5.6. Препараты, представленные компонентами гепатоцеллюлярных метаболических циклов	652
22.6. Препараты, применяемые при синдроме раздраженной толстой кишки	656
22.6.1. Балластные вещества	657
22.6.2. Прокинетики	658
22.6.3. Препараты, уменьшающие вздутие живота	659
22.7. Препараты, применяемые при неспецифическом язвенном колите и синдроме Крона	659
22.8. Препараты, применяемые при функциональных болях в животе	664
Глава 23. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения дисбиоза кишечника	673
23.1. Препараты, восстанавливающие дефицит нормальной микрофлоры кишечника	677
23.1.1. Пробиотики	677
23.1.2. Пребиотики	678
23.2. Препараты, подавляющие размножение условно-патогенных микроорганизмов или их ассоциаций	680
23.3. Препараты, повышающие активность иммунитета	682
23.4. Препараты, улучшающие процессы пищеварения	682
23.5. Препараты, ликвидирующие гиповитаминозы	682
23.6. Адсорбенты бактерий, токсинов, аллергенов и газов	682
Глава 24. Принципы рациональной антибиотикотерапии	686
Глава 25. Клинико-фармакологическая характеристика противoinфекционных средств	701
25.1. Антибиотики	701
25.1.1. Пенициллины	701
25.1.2. Цефалоспорины	708
25.1.3. Карбапенемы	713
25.1.4. Монобактамы	717
25.1.5. Макролиды	718
25.1.6. Линкозамиды	722
25.1.7. Кетолиды	724
25.1.8. Аминогликозидные антибиотики	725
25.1.9. Полимиксины	731
25.1.10. Левомецетин	733
25.1.11. Тетрациклины	738
25.1.12. Рифамицины	742
25.1.13. Фузидин	744
25.1.14. Гликопептидные антибиотики	745
25.1.15. Циклические липопептиды	747
25.1.16. Ристомидин	748

25.1.17. Фосфомицин	749
25.1.18. Оксазолидиноны	750
25.1.19. Спектиномицин	751
25.1.20. Мупирицин	752
25.1.21. Бацитрацин	754
25.1.22. Грамицидин	754
25.1.23. Фидаксомицин	755
25.2. Синтетические противоиnфекционные препараты	755
25.2.1. Сульфаниламидные препараты	755
25.2.2. Хинолоны.	762
25.2.3. Нитрофураны.	769
25.2.4. Нитроимидазолы.	771
25.2.5. Хиноксалины	773
25.3. Противовирусные средства	774
25.3.1. Противогриппозные препараты	775
25.3.2. Противогерпетические и противоицитомегаловирусные препараты	777
25.3.3. Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	779
25.3.4. Противовирусные препараты широкого спектра действия	782
25.4. Противогрибковые препараты	788
25.4.1. Полиеновые антибиотики	788
25.4.2. Производные имидазола.	790
25.4.3. Производные триазола	792
25.4.4. Противогрибковые препараты разного химического строения	793
25.5. Противопаразитарные средства	796
25.5.1. Противопротозойные препараты	796
25.5.2. Противоглистные средства	816
25.6. Противотуберкулезные средства	821
25.7. Бактериофаги	826
Глава 26. Клинико-фармакологическая характеристика иммуностимуляторов	834
Глава 27. Клинико-фармакологическая характеристика противовоспалительных средств	863
27.1. Нестероидные противовоспалительные средства	863
27.2. Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды)	871
27.3. Противоревматические средства медленного действия	881
Глава 28. Клинико-фармакологическая характеристика витаминепрепаратов	890
28.1. Жирорастворимые витамины	890
28.1.1. Витамин А	890
28.1.2. Витамин D	893
28.1.3. Витамин E	899
28.1.4. Витамин F	901
28.2. Водорастворимые витамины	903
28.2.1. Витамин C	903
28.2.2. Витамин P	905
28.2.3. Витамин B ₁	906
28.2.4. Витамин B ₂	908
28.2.5. Витамин B ₃	910
28.2.6. Витамин B ₅	911
28.2.7. Витамин B ₆	912

28.2.8. Витамин В ₁₂	914
28.2.9. Витамин В _С	917
Глава 29. Клинико-фармакологическая характеристика невитаминных кофакторов	919
29.1. Карнитин (витамин В _т)	919
29.2. Липоевая кислота	921
29.3. Рибоксин (инозин)	922
29.4. Оротат калия	923
29.5. Таурин	923
Глава 30. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при ожирении	925
30.1. Фармакотерапия ожирения у взрослых	929
30.2. Фармакотерапия ожирения у детей	936
Глава 31. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения табачной зависимости	938
Глава 32. Основные принципы фармакотерапии острых отравлений	942
Глава 33. Правила выписывания основных лекарственных форм	948
Алфавитный указатель	962

Посвящая свой труд моим любимым внукам — Ангелине и Дарине

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главная цель клинической фармакологии — научить врача правильно выбирать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство при данном заболевании у конкретного больного, а также указать доступные и достаточно информативные критерии оценки эффективности и безопасности его применения. Безусловно, все это возможно осуществить только после изучения параметров, входящих в понятие «клинико-фармакологическая характеристика лекарства»: фармакодинамика лекарств (механизм действия и фармакологические эффекты); фармакокинетика лекарств (пути введения, всасывание и биоусвояемость, связывание с белками плазмы крови, распределение и экскреция); взаимодействие лекарств (фармакодинамическое, фармакокинетическое, физико-химическое); методы оценки эффективности применения лекарственных средств; нежелательные эффекты лекарств; методы оценки безопасности применения лекарственных препаратов.

Непозволительно осуществлять выбор препарата, основываясь только на авторитете врача, рекламе или клиническом опыте. Авторитет доктора не может повлиять на фармакодинамику или фармакокинетику лекарств; реклама дает неполную, выборочную информацию о препарате; клинический опыт никогда не бывает всеобъемлющим, а часто он просто мал или его еще совсем нет.

Хочу обратить внимание, что вопросам *лечения* заболеваний посвящены специальные учебники по терапии, соответствующие монографии и справочники практического врача. Именно в этих книгах комплексно рассматривают вопросы стратегии и тактики ведения больного. При этом в терапии больного, кроме лекарственных средств, нередко важное, а иногда и решающее значение имеют немедикаментозные мероприятия: режим, диета, психологическая разгрузка, массаж, физиотерапия, лечебная гимнастика, санаторно-курортное лечение и т. п.

Клиническая же фармакология является основой рациональной фармакотерапии и ее неотъемлемой частью. Она несет в себе совокупность научных знаний, позволяющих *оптимизировать выбор именно лекарственных средств* при отсутствии врачебного опыта или весомо дополнить имеющийся практический опыт.

При написании книги использован материал, изложенный в монографиях, руководствах и справочниках ведущих отечественных и зарубежных клинических фармакологов.

Хочу выразить большую благодарность за ценные советы рецензентам: академику РАМН, профессору В. И. Петрову, академику РАМН, профессору В. Г. Кукесу, профессору П. Д. Шабанову, профессору А. С. Колбину.

Естественно, полностью избежать ошибок невозможно, поэтому буду чрезвычайно благодарен за все замечания, которые постараюсь учесть в ходе дальнейшей работы над книгой.

Автор

Глава 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ – ОСНОВА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Первая глава содержит материал, позволяющий практическому врачу освоить специфическую терминологию, понятия и принципы клинико-фармакологического мышления.

1.1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика лекарств включает механизм действия и фармакологические эффекты.

Механизм действия лекарств связан с их влиянием на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы, происходящие в организме человека.

Многие лекарственные препараты по своему химическому строению похожи на биологически активные вещества (ацетилхолин, норадреналин, гистамин и т. д.), поэтому они могут имитировать их эффекты (например, соединяться и взаимодействовать с клеточными и субклеточными рецепторами) или, наоборот, препятствовать их действию (например, блокировать рецепторы или непосредственно связывать и делать неактивными специфические ферменты и транспортные системы, такие как циклооксигеназы, моноаминоксидазы, фосфодиэстеразы, ангиотензинпревращающий фермент, плазмин, ацетилхолинэстераза, мембранная Na^+ , K^+ -АТФаза, H^+ , K^+ -АТФаза и многие другие).

Лекарства могут оказывать свое действие и за счет их способности вступать в химическую реакцию (например, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке; холестирамин или активированный уголь связывают токсические вещества в просвете кишечника и этим препятствуют их всасыванию и т. д.).

Существуют и другие способы воздействия на биологические процессы; они будут рассмотрены в частных разделах.

Как правило, механизм действия изучают в экспериментах на животных, при этом фармаколог дает ответ на вопрос: «Как лекарство вмешивается в регуляцию функций организма?» Знание механизма действия позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения конкретного заболевания. Кроме того, знание механизма действия необходимо также для правильного комбинирования лекарств и предвидения возможного возникновения нежелательных эффектов (см. далее).

Вторая составная часть фармакодинамики — фармакологические эффекты, на которых тоже основывается выбор лекарственного препарата при данной болезни.

Крайне важно подчеркнуть, что в клинической фармакологии фармакодинамику лекарственных средств связывают не только с их названиями (как это делают в фундаментальной фармакологии, аннотациях, рекламе и справочниках), но и обязательно с конкретной лекарственной формой, дозой, путями введения в организм и состоянием пациента (необходимо учитывать пол, массу

тела, возраст, патологические процессы, протекающие в организме, и анатомо-физиологические особенности, такие как беременность, отсутствие части желудочно-кишечного тракта, почечную недостаточность и т. п.). При изменении названных условий может самым существенным образом измениться и фармакодинамика препаратов.

Кроме того, необходимо помнить, что на разных людей лекарства оказывают разной силы психотерапевтическое действие. Психотерапевтическая активность лекарственного средства прямо пропорциональна степени желания пациента лечиться именно этим средством. Причем степень желания его может быть усилена или ослаблена внушением со стороны врача, родственников и знакомых больного человека.

Таким образом, фармакодинамика вооружает врача научно обоснованными принципами рационального выбора фармакотерапии при данном заболевании, а также позволяет предупредить возникновение нежелательных эффектов и предвидеть возможность фармакодинамического взаимодействия лекарственных препаратов друг с другом.

1.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения; всасывание и биоусвояемость; связь с белками плазмы крови; распределение и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма. Другими словами, фармакокинетика позволяет оценить динамику пребывания лекарства и его метаболитов в организме. Кинетика отвечает на вопрос: «Что организм делает с лекарством?» Для клинической фармакологии имеют значение исследования фармакокинетических процессов у здоровых и особенно у больных людей.

Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функции его организма, а также позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов и возможность фармакокинетического взаимодействия препаратов друг с другом (см. далее) и помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию (C_0) — концентрацию, вызывающую желаемый эффект лекарственного вещества в области рецептора. Определить концентрацию препарата в области рецептора крайне трудно, поэтому ее определяют в плазме (сыворотке) крови или слюне, которая является безбелковым ультрафильтратом крови. Обычно концентрация вещества в слюне пропорциональна его свободной фракции в крови, не связанной с белками. Особенно важно определять концентрацию препаратов с малой шириной терапевтического действия (синонимы: терапевтический диапазон, «коридор безопасности»). Чем он выше, тем безопаснее применение препарата. К показателям безопасности применения лекарственных средств относят также терапевтический индекс, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}).

Терапевтическая ширина — это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концен-

трации. Часто концентрацию лекарственного вещества в крови на протяжении курса лечения определяют повторно, производя терапевтический мониторинг. Обязательное условие мониторинга — корреляция между концентрацией вещества и его фармакологическим эффектом. Крайне необходимо проводить терапевтический мониторинг в начале лечения и при изменении дозы назначаемого препарата. Определение концентрации ксенобиотика осуществляют различными способами: методом жидкостной и газожидкостной хроматографии, радиоиммунным, ферментно-химическим, полярографическим, спектрофотометрическим и другими методами.

Итак, выявление границ широты терапевтического действия лекарственного средства и оценка средних значений фармакокинетических параметров (о которых будет рассказано ниже) дают возможность определить режим дозирования, который обеспечит поддержание средней концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона. Проблема индивидуализации терапии сводится при этом к расчету режима дозирования (количество вводимого препарата и частота его назначения) в соответствии со значениями фармакокинетических характеристик лекарства у конкретного больного. При отклонении концентрации препарата в большую или меньшую сторону за пределы терапевтического диапазона требуется коррекция режима дозирования: изменение кратности назначения или дозы препарата.

Величина терапевтической дозы может также меняться в зависимости от возраста, путей введения лекарственного вещества, желаемого терапевтического эффекта, тяжести течения заболевания, наличия беременности. Различают дозы, назначаемые на один прием, — разовые, в течение суток — суточные, на курс лечения — курсовые. Лекарственное средство можно назначать из расчета на 1 кг массы тела, на 1 м² поверхности тела или на 1 год жизни ребенка.

Существуют специальные номограммы, позволяющие переходить от величины массы больного человека к площади его поверхности тела.

Так, массе человека 3,5 кг соответствует площадь поверхности тела 0,22 м²; 7 кг — 0,35 м²; 10 кг — 0,45 м²; 15 кг — 0,65 м²; 20 кг — 0,80 м²; 25 кг — 0,95 м²; 30 кг — 1,05 м²; 40 кг — 1,25 м²; 50 кг — 1,5 м²; 70 кг — 1,72 м².

У детей с избыточной или недостаточной массой тела может отмечаться малая дозировка или передозировка при расчете на массу тела. В этом случае лучше пользоваться расчетом на площадь поверхности тела.

Существуют эмпирические формулы для расчета дозы лекарственных средств для детей, исходя из дозы взрослых. Например:

$$\text{доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \text{масса тела ребенка (кг)} / 70$$

или

$$\text{доза для ребенка} = \text{доза для взрослого} \times \text{число лет ребенка} / 24.$$

Однако при этом не учитываются фармакодинамика вещества, возрастные характеристики устойчивости и чувствительности к нему, а также индивидуальные особенности конкретного больного ребенка.

Поэтому дозы лекарственных средств *для детей (и для взрослых)*, как правило, *определяют в клинических испытаниях*, ориентируясь на желаемый фармакологический эффект и на опасность появления нежелательного влияния.

Следует подчеркнуть, что доза того или иного препарата зависит от характера и тяжести патологии, при которой его назначают. Кроме того, доза лекарства зависит от возраста и пола больного; от сопутствующих заболеваний и характера одновременно назначаемых других лекарственных средств; от состояния биотрансформирующих и экскретирующих органов; от пути введения препарата; от наличия и степени выраженности нежелательных эффектов, возникающих при его приеме; от цели назначения (лечебная или профилактическая) и чувствительности больного к лекарственному средству и еще от множества других факторов.

Поэтому в подавляющем большинстве случаев врач подбирает (титрует) дозу конкретному больному в начале лечения и меняет ее в случае необходимости во время терапии.

При использовании препаратов с малой шириной терапевтического действия необходимо постоянно оценивать эффективность и безопасность их применения по соответствующим критериям (см. далее).

Средние дозы лекарственных средств хорошо известны и опубликованы в разных справочниках (например, М. Д. Машковский «Лекарственные средства», Справочник «Видаль» и др.). Кстати, дозы лекарственных препаратов для детей были приведены в справочниках «Лекарства для детей»¹ и «Лекарственные средства в педиатрии»².

Поэтому в данной книге дозы препаратов будут указаны только в особых случаях.

В клинических же испытаниях определяют также продолжительность сохранения терапевтической концентрации лекарства (в крови, моче, ликворе и т. п.) или его лечебного эффекта после однократного приема. Именно от этих показателей зависит *кратность назначения препарата*.

Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов

1.2.1. Выбор пути введения лекарств

Выбор пути введения лекарств зависит от способности действующего вещества растворяться в воде или липидах, а также от локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания.

По классификации академика АМН СССР В. М. Карасика все пути введения лекарственных средств можно разделить на 2 вида:

- без нарушения целостности кожных покровов — через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально и т. п.;
- с нарушением целостности кожных покровов — подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, эндолимфатически, в полости плевры, брюшины, суставов, интралимбально, в желудочки мозга и т. п.

¹ Маркова И. В., Михайлов И. Б. Лекарства для детей. — СПб. : ЭЛБИ СПб., 2001.

² Михайлов И. Б., Маркова И. В. Лекарственные средства в педиатрии. — СПб. : Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2002.

Лекарственные препараты могут преодолевать тканевые барьеры с помощью следующих механизмов.

Пассивная диффузия через «водные поры» по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солюбилизованных (растворенных в воде) молекул, имеющих массу не более 3000 Да. Между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и некоторыми другими клетками промежутки меньше 0,35–0,4 нм — через них могут фильтроваться только молекулы с массой не более 150 Да (например, ионы, мочевины).

Пассивная диффузия через мембраны клеток по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Это наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде. Липидорастворимость препарата зависит от величины заряда его молекулы. Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах, и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от pH среды, в которой он находится. Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначать внутрь сразу после еды, когда содержимое желудка максимально кислое. И наоборот, лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1–1,5 ч) или спустя 1,5–2 ч после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна. Важно учитывать наличие у больных нарушений кислотности (гипер- и гипоацидные состояния), а также возрастные особенности. Например, pH в желудке на высоте пищеварения составляет у детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3–7 мес. — около 5; 8–9 мес. — 4,5; к 3 годам — 1,5–2,5 (как у взрослых). В кишечнике имеет место слабощелочная реакция (pH 7,3–7,6).

Кроме того, лекарства — слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами, а слабые основания — щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

В плазме крови в физиологических условиях поддерживается pH 7,4, т. е. физиологическая концентрация водородных ионов в плазме составляет около 40 нмоль/л. Однако при назначении лекарственных средств необходимо знать, что pH некоторых жидких сред и тканей человека различаются. Например, pH женского молока 6,4–6,7; слюны — 5,4–6,7; мочи — 4,8 (утром) и 7,4 (вечером) у старших детей и взрослых; желчи — 7,5–8,0; влагалищной жидкости — 3,8–4,2; клеток скелетных мышц — 6,7–6,8; на поверхности кожи — 5,5; в очагах воспаления и некроза — кислая среда. При назначении препаратов это очень важно учитывать. Так, лекарство — слабое основание, попав в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, которая представляет опасность при кормлении ребенка грудью. Лекарственное средство — слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой, уменьшать время нахождения препарата в моче, что плохо, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей: белков-ферментов или транспортных белков. Так, перенос глюкозы в ткани или транспорт аминокислот осуществляется через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

Активный транспорт через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии. У детей и людей пожилого возраста такой путь проникновения лекарств плохо развит. Работа данного механизма зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, гемодинамики в конкретном органе или ткани.

Пиноцитоз — поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул. Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры, с молекулярной массой более 1000 кДа.

От пути введения лекарственного средства во многом зависит возможность попадания препарата к месту его действия, а следовательно, эффективность лечения в целом.

Все пути введения имеют определенные преимущества и недостатки, знание которых необходимо для того, чтобы добиться оптимального терапевтического эффекта при различной патологии.

1.2.2. Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм является их прием через рот — внутрь. Для того чтобы лекарственный препарат, принятый внутрь, оказал резорбтивное действие, он должен абсорбироваться со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Всасывание ксенобиотиков зависит от pH кишечного содержимого (см. выше), от степени полноценности и кровоснабжения слизистой оболочки кишечника, от выраженности его моторной активности, от степени связывания лекарства с компонентами пищи и/или другими лекарственными препаратами, одновременно находящимися в кишечнике. Необходимо подчеркнуть, что замедление моторики желудка снижает скорость поступления лекарств в тонкие кишки (где всасывается большинство препаратов) и увеличивает время воздействия на них кислого содержимого желудочного сока (что приводит к разрушению кислотолабильных препаратов). Замедление же моторики тонких кишок нарушает перемешивание их содержимого, что уменьшает возможность контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой, а следовательно, площадь его всасывания. Следует отметить, что при ряде патологических состояний, а также при беременности всасывание лекарств замедляется из-за понижения перистальтики, худшего кровоснабжения слизистой оболочки и уменьшения объема секреции и вообще содержимого кишечника, необходимого для высвобождения препаратов из лекарственных форм и их растворения. Причиной нарушения всасывания лекарственных средств может быть рвота, а в некоторых случаях диарея или стеаторея. На моторику желудочно-кишечного тракта могут влиять лекарственные препараты.

От скорости всасывания препарата будет зависеть значение пиковой концентрации, а следовательно, и выраженность эффекта, и продолжительность

латентного периода до его появления. Это имеет особенно важное значение при однократном приеме лекарства (например, снотворного или анальгетического средства и т. п.). При приеме *внутрь* ксенобиотик, всасываясь, попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом прохождении через нее он может подвергнуться биотрансформации (подробнее об этом см. ниже). После этого та доля дозы лекарства от введенного внутрь его количества, которая поступает по полую вене в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию *биоусвояемость* (или биодоступность) лекарства. Следует подчеркнуть, что инактивация препарата осуществляется уже и в просвете желудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2–2,5 л; ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи. При беременности, из-за уменьшения перистальтики кишок и увеличения времени пребывания препарата в их просвете, перечисленные причины инактивации лекарственных веществ приобретают особую значимость. Биотрансформация ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивации (биотрансформации и/или экскреции) лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется *пресистемной элиминацией*. При низкой биодоступности препарата очень важно, как одновременно назначаемые лекарственные средства влияют на пресистемную элиминацию, т. е. являются ее индукторами или ингибиторами.

При *сублингвальном* и *суббукальном* введениях (разновидностях приема через рот) препарат не подвергается воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2–3 и более раз быстрее, чем при приеме *внутрь*) и, минуя печень, попадает в системный кровоток через верхнюю полую вену. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относится его назначение через прямую кишку — *ректально*. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, большая часть препарата после всасывания попадает в систему нижней полую вены и далее, минуя печень, в системный кровоток. Однако при беременности происходит механическое давление матки на вены таза и нижнюю полую вену, что препятствует полноценному оттоку крови из прямой кишки, поэтому поступление лекарств в системный кровоток понижено. Ректальный путь введения лекарственных средств применяют при отсутствии возможности парентерального введения или противопоказаниях к пероральному назначению препаратов (бессознательное состояние больного, тяжелый гастрит и т. п.). Но существуют и отрицательные стороны этого способа введения: неудобство применения (особенно вне стационара); небольшая площадь всасывающей поверхности и порой непродолжительное время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (ребенку, беременной женщине или пожилому человеку бывает трудно удержать препарат в кишке), поэтому резорбция из суппозиторий в большинстве случаев ограничена и непостоянна; раздражающее действие (иногда возникает проктит).

В случае назначения пролекарства — неактивного вещества, которое должно под влиянием ферментных систем печени превратиться в активный препарат,

его вводят только внутрь (например, рамиприл, омепразол и т. п.). В некоторых случаях возможна активация пролекарства ферментными системами крови, почек и т. п. В этих случаях могут быть и другие пути введения.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкостные аэрозоли и порошок. Ингаляционно вводимые лекарства попадают лишь в ту часть системы дыхания, которая вентилируется, и не попадают туда, куда не проникает вдыхаемый воздух. При назначении порошкообразных веществ очень важен размер твердых частичек. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхность плотки и заглатываются в желудок; размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, 6 мкм — в респираторные бронхиолы, 2 мкм — в предальвеолярный проход и 1 мкм — в альвеолы. Всасывание происходит в основном из глубоких отделов легких. Данный способ обеспечивает быстрое возникновение резорбтивных эффектов (особенно при введении липидорастворимых веществ), так как абсорбирующая поверхность легких лишь незначительно уступает желудочно-кишечному тракту и составляет около 100 м². Попавшее на поверхность слизистых оболочек бронхов вещество вызывает преимущественно местное действие (бронходилатацию, разжижение мокроты и т. д.).

Интраназально хорошо всасываются только липидорастворимые вещества. Подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга. Этот путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Например, таким способом иногда вводят фентанил (наркотический анальгетик), кетамин (средство общей анестезии) для обезболивания; мидазолам (транквилизатор) для премедикации перед наркотизированием.

Трансдермально препараты чаще используют для получения местного эффекта, но они способны проникнуть в кожу (частично через волосяные фолликулы и сальные железы) и создать в подкожной клетчатке депо, всосаться в кровь и поддерживать в ней определенную концентрацию вещества. У беременных женщин возможности такого депо увеличиваются, так как толщина жировой прослойки становится больше (в среднем на 3–4 кг).

У детей первых лет жизни особенно нежная кожа, имеющая тонкий роговой (кератиновый) слой, поэтому через нее происходит всасывание препаратов почти так же легко, как при их приеме внутрь.

У детей старшего возраста и взрослых людей более толстый кератиновый слой. Он выполняет роль депо лекарственных средств, диффузия которых в более глубокие слои кожи происходит обычно в течение нескольких часов. С особой осторожностью следует наносить лекарства на поврежденную кожу (рана, мацерация в области опрелостей, ожог, экзема, псориаз и т. п.), так как при отсутствии кератинового слоя может развиваться лекарственная интоксикация.

Итак, чем лучше препарат всасывается, тем больше его биоусвояемость, значит, меньшая доза требуется для достижения лечебного эффекта; меньше продолжительность контакта с эпителием, и, следовательно, уменьшается опасность появления нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсические явления), легких (например, нарушение проходимости дыхательных путей).