

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	6
Предисловие	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	11

РАЗДЕЛ I.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Глава 1. Предмет клинической фармакологии	15
Используемая терминология	16
Глава 2. Фармакодинамика	20
2.1. Механизмы действия лекарственных средств	20
2.2. Изменение действия лекарственных средств при длительном применении	24
2.3. Дозирование лекарственных средств	26
Глава 3. Фармакокинетика	27
3.1. Всасывание лекарственных средств	27
3.2. Основные пути введения лекарственных средств	29
3.3. Распределение в организме, связь с белками	34
3.4. Биотрансформация лекарственных средств	37
3.5. Выведение лекарственных средств из организма	40
3.6. «Оригинальные» препараты и «генерики», биоэквивалентность лекарственных средств	43
Глава 4. Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики. Зависимость эффекта от концентрации лекарства в плазме крови	45
Глава 5. Влияние различных факторов на действие лекарственных средств	52
5.1. Особенности клинической фармакологии лекарственных средств у беременных, кормящих	52
5.2. Влияние возраста, сопутствующих заболеваний, курения, алкоголя на клиническую фармакологию лекарственных препаратов	61
5.3. Влияние генетических факторов	67
Глава 6. Нежелательные действия лекарственных препаратов. Лекарственная зависимость	73

6.1. Нежелательные действия (эффекты) лекарственных препаратов	73
6.2. Лекарственная зависимость	85
Глава 7. Нежелательные действия лекарственных препаратов в стоматологии	89
7.1. Нежелательные действия лекарственных препаратов в полости рта при системном применении	89
7.2. Нежелательные действия при местном использовании лекарственных препаратов в стоматологии	93
Глава 8. Взаимодействие лекарств. Лекарства и пища	96
8.1. Взаимодействие лекарственных средств	96
8.2. Взаимодействие лекарств и пищи	104
Глава 9. Доклиническая и клиническая оценка лекарственных средств	111
9.1. Доклинические испытания	111
9.2. Клинические испытания. Требования к проведению клинических испытаний	113
Глава 10. Принципы фармакотерапии, основанной на доказательствах	119
Глава 11. Фармакоэпидемиология	131
Глава 12. Фармакоэкономика	137
Глава 13. Рациональное использование лекарственных препаратов. Этапы рациональной фармакотерапии.	142
Глава 14. Лекарственный формуляр	149

РАЗДЕЛ II.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Глава 15. Средства для общей анестезии	155
Глава 16. Средства для местной анестезии	179
Глава 17. Седативные средства и антагонисты бензодиазепиновых рецепторов	199
Глава 18. Наркотические опиоидные анальгетики и антагонисты опиатных рецепторов	215
Глава 19. Анальгетики	229
Глава 20. Нестероидные противовоспалительные препараты	237

Глава 21. Антигистаминные препараты	261
Глава 22. Глюкокортикоиды	281
Глава 23. Лекарственные препараты, влияющие на иммунитет	296
Глава 24. Препараты, влияющие на гемостаз	317
24.1. Антикоагулянты	319
24.2. Антитромбоцитарные лекарственные препараты	330
24.3. Антигеморрагические лекарственные препараты	337
Глава 25. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные лекарственные препараты	343
25.1. Антибактериальные препараты	349
25.2. Противогрибковые лекарственные препараты	387
25.3. Противовирусные лекарственные препараты	392
Глава 26. Антисептики и дезинфектанты	403
Глава 27. Витамины	429
Глава 28. Средства, влияющие на костную ткань. Препараты кальция и фтора	463
28.1. Препараты кальция	463
28.2. Препараты фтора	468
Глава 29. Лекарственные препараты, используемые для купирования неотложных состояний	477
Ответы на контрольные вопросы	527
Список литературы	529
Предметный указатель	530

Глава 1

ПРЕДМЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология (КФ) — наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств с организмом здорового и больного человека и решающая проблемы их рационального, безопасного и эффективного использования.

Предметом изучения КФ является система лекарство—пациент, то есть эффективность и безопасность лекарственных средств в условиях клинической практики.

Целью КФ является оптимизация фармакотерапии при различных физиологических и патологических состояниях.

Задача КФ была определена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как улучшение здоровья больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов.

В круг проблем, которые решает КФ, входят:

- ▶ клинические исследования новых лекарственных средств;
- ▶ фармакогенетические исследования;
- ▶ изучение использования лекарственных средств и фармакоэпидемиологические исследования;
- ▶ работа по информированию медицинских работников о лекарствах, в том числе создание электронных фармакологических сервисов;
- ▶ работа по фармаконадзору;
- ▶ терапевтический лекарственный мониторинг;
- ▶ определение концентрации лекарственных средств в крови для диагностики и предотвращения злоупотребления лекарствами и проведение токсикологических исследований;
- ▶ консультирование врачей и пациентов по вопросам оптимизации лекарственной терапии.

Основным документом, регламентирующим обращение лекарственных средств в Российской Федерации, является Федеральный закон № 61 ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, редакция от 22.12.2020 (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 01.01.2021).

Этот закон регулирует отношения, возникающие в связи с разработкой; производством; изготовлением; доклиническими и клиническими исследованиями лекарственных средств; контролем их качества, эффективности, безопасности; торговлей лекарственными средствами и иными действиями в сфере обращения лекарственных средств.

ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Действующее вещество — компонент фармакологических или лекарственных средств, оказывающий терапевтическое, диагностическое или профилактическое действие.

Фармакологическое средство — вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.

Лекарственное средство (ЛС) — фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны в соответствующем порядке для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболеваний, предотвращения беременности; полученное из крови, а также из органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственный препарат (ЛП) — дозированное лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы.

Лекарственная форма (ЛФ) — придаваемое лекарственному средству (ЛС) удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Биологически активное вещество — оказывающее влияние на биологические процессы в организме.

Галеновые препараты — ЛС, представляющие собой различные извлечения из лекарственных растений, для применения внутрь и наружно.

Комбинированные ЛС — ЛС, которые содержат в одной лекарственной форме больше одного действующего вещества в фиксированной дозировке.

Стандартное ЛС (фармакологический стандарт, референтный препарат, препарат-компаратор) — ЛС с известными и определенными фармакологическими, фармакотерапевтическими и токсическими свойствами, с которыми сравнивается ЛС, исследуемое клинически и доклинически.

Оригинальный ЛП — препарат на основе впервые разработанного и синтезированного определенным производителем (компания-разработчик, «компания-оригинатор») ЛС, прошедший полный цикл клинических испытаний (КИ), защищенный патентом на срок до 20 лет.

Генерический (воспроизведенный) **ЛП** — это ЛП аналогичного состава, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом и выпускаемый производителем, который не является разработчиком оригинального препарата.

Основные критерии классификации ЛС

- ▶ Химическое строение.
- ▶ Фармакологическое действие (гипотензивные, иммунодепрессанты и т.п.).
- ▶ Терапевтическое применение [ЛС, применяемые при нарушениях функции центральной нервной системы (ЦНС) и т.п.].
- ▶ Агрегатное состояние (газообразные, твердые, мягкие и жидкие).
- ▶ Системный принцип (регулирующие функции нервной системы, обмен веществ и т.д.).
- ▶ Силы действия и токсичности ЛС (яды, сильнодействующие и малоядовитые).
- ▶ Смешанная классификация, позволяет более рационально применять ЛС.

Каждое лекарственное средство имеет международное непатентованное название (МНН), которое совпадает с МНН фармацевтической субстанции, присваивается ВОЗ и считается общественной собственностью. Торговое название ЛС и ЛП — торговая марка производителя, является его собственностью.

В клинической практике, как правило, используют смешанную классификацию, что делает выбор препарата более удобным. Этот «смешанный» подход применен и в настоящем учебном пособии.

Качество лекарства регламентируется соответствующей нормативно-технической документацией, которая имеет государственный характер. Основным документом является **Государственная фармакопея** — сборник обязательных стандартов и положений, нормирующих качество лекарств. Она имеет законодательный характер, и ее требо-

вания являются обязательными для всех предприятий и учреждений, изготавливающих, хранящих и применяющих ЛС.

Согласно законодательству, в РФ разрешено применение только тех ЛП, которые зарегистрированы на территории РФ, за исключением случаев, когда проводятся разрешенные Министерством здравоохранения клинические исследования.

По решению федеральной специализированной медицинской организации в исключительных случаях по жизненным показаниям разрешается применение незарегистрированных лекарств. При этом проводится информирование пациента или его законного представителя о ЛС, ожидаемой эффективности и безопасности его применения.

В Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 ФЗ, редакция от 22.12.2020 (с изменениями и дополнениями, вступил в силу с 01.01.2021) приводятся также определения таких понятий, как безопасность, эффективность лекарственных средств, определяются параметры их качества:

- ▶ *безопасность* ЛС — характеристика средства, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценке риска причинения вреда здоровью;
- ▶ *эффективность* ЛС — характеристика степени положительного влияния средства на течение болезни;
- ▶ *качество* ЛС — соответствие средства государственному стандарту качества лекарственных средств.



Рис. 1.1. Разделы клинической фармакологии

Основными разделами КФ являются фармакодинамика и фармакокинетика. Она также изучает взаимодействия лекарственных препаратов и пищи, нежелательные действия лекарственных препаратов. В последние годы бурно развивается такой раздел КФ, как фармакогенетика. Из КФ оформились и приобрели самостоятельное значение фармакоэкономика и фармакоэпидемиология (рис. 1.1).

Выделяют общую и частную клиническую фармакологию.

Общая фармакология решает проблемы разработки, испытания и регистрации новых препаратов, медико-юридические и организационные вопросы, изучает механизм действия и взаимодействия лекарств при конкретном заболевании, а также дает клиническую оценку фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров лекарств.

Частная фармакология изучает проблемы стратегии разработки применения лекарств при конкретных болезнях с учетом индивидуальных особенностей организма пациента.

Глава 2

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика изучает биологические и терапевтические эффекты ЛС на организм, механизм их действия. Фармакодинамические свойства определяют группу, к которой относится ЛС, и являются определяющими при выборе средств для лечения или купирования симптомов определенного заболевания.

2.1. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Действия ЛС определяются их способностью влиять на общие реакции организма и на отдельные звенья биологически важных процессов. Это влияние реализуется через контролирующие системы: рецепторы, ферменты, транспортные системы, специализированные макромолекулы, например через дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Некоторые из ЛС взаимодействуют с рядом контролирующих систем, вызывая множество фармакологических эффектов, другие связываются только со специализированными компонентами клетки, изменяя их функцию и функцию той системы, которую они контролируют. Биологически они более селективны, отличаются специфической структурой, при внесении небольших изменений в которую можно существенно изменить характер их действия.

Можно выделить несколько *типов механизмов действия ЛС*.

1. *Действие на специфические рецепторы*. Большинство рецепторов представляют собой белковые макромолекулы, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям. ЛС, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецептора, называются *агонистами (стимуляторами)*, а ЛС, препятствующие взаимодействию с рецепторами эндогенных и экзогенных агонистов, называются *антагонистами (блокаторами)*. Некоторые ЛС, которые блокируют рецептор, могут частично и стимулировать его, то есть обладают свойствами как агониста, так и антагониста. Их называют *частичными агонистами*. Их эффекты зависят от дозы. Например, налорфин

в обычных дозах выступает как антагонист опиоидов по отношению к их угнетающему действию на дыхательный центр, но в больших дозах может усиливать угнетение дыхания.

К рецепторному типу взаимодействия относят также действие ЛС при их связи с геномом клетки (стероидные гормоны, витамины А и D).

Быстроту и прочность связи ЛС с рецепторами обозначают термином «аффинитет». При высоком аффинитете к рецепторам нужный эффект достигается при небольшой концентрации препарата. При увеличении дозы, а следовательно и концентрации лекарства, оно вступает в связь с рецепторами, к которым у него меньший аффинитет, что ведет к увеличению числа фармакологических эффектов, снижению селективности действия препарата.

Количество рецепторов в организме меняется в зависимости от индивидуальных различий, возраста, при различных заболеваниях. ЛС, действующие на одни и те же рецепторы, могут обладать по отношению к ним различным аффинитетом. Более активные вытесняют из связи с рецепторами менее активные, что может приводить к появлению нежелательных действий ЛС, например к развитию геморрагического синдрома при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов. При однократном применении ЛС эффект зависит от соотношения числа занятых рецепторов к их общему количеству, а также от времени удержания ЛС на рецепторе.

Сила действия ЛС зависит также от быстроты и характера изменений рецептора: если они произошли, то увеличение дозы не ведет к дальнейшему возрастанию фармакологического эффекта. Некоторые антагонисты необратимо связывают рецепторы (например, некоторые токсины). Нормализация реакции в этих случаях может произойти только после выведения препарата из организма и синтеза новых рецепторов. Именно поэтому действие подобных препаратов продолжается и после прекращения их введения. Характер и сила взаимодействия ЛС и рецептора проявляются *фармакологическим ответом*, который обусловлен прямым действием препарата, реже — изменениями сопряженной системы и только в единичных случаях может быть рефлекторным.

В зависимости от чувствительности к природным медиаторам и антагонистам рецепторы подразделяют на холинергические (чувствительные к ацетилхолину), адренергические, гистаминовые, допаминовые, опиоидные и т.д.

2. *Взаимодействие с ферментами.* ЛС могут иметь структуру, сходную с естественным субстратом, и конкурировать с ним за фермент, тем самым ингибируя его и блокируя образование биологически активных веществ. Например, ковалентное связывание ацетилсалициловой кислоты с циклооксигеназой необратимо ингибирует фермент тромбоцитов, так как они лишены системы, синтезирующей новый протеин. В связи с этим небольшие дозы данного ЛС оказывают стойкий и выраженный антиагрегационный эффект.

3. *Физико-химическое действие на мембраны клеток.* Некоторые ЛС, например средства для общего наркоза и местного обезболивания, изменяют транспорт ионов через клеточные мембраны, меняя трансмембранный электрический потенциал и влияя тем самым на деятельность клеток нервной и мышечной системы.

4. *Прямое химическое взаимодействие.* ЛС могут вступать в прямое взаимодействие с молекулами и ионами (например, взаимодействие антацидов и соляной кислоты, действие многих антидотов при отравлениях химическими веществами).

Виды действия лекарств

Действие ЛС в зависимости от способа применения проявляется *системно* (генерализованное) или *местно* (локальное). Последнее бывает при использовании мазей, кремов, присыпок, полосканий, аппликаций. Если ЛС проникает в кровь и другие биологические жидкости, его фармакологический эффект может проявляться в любой точке организма. Это следует учитывать врачам-стоматологам, так как слизистая полости рта является идеальным местом для всасывания.

Основным действием ЛС называют то, которое используют в лечебных целях у данного больного. Другие фармакологические эффекты называют неосновными — вторичными. Если они вызывают функциональные нарушения, их рассматривают как неблагоприятные или нежелательные действия (НД).

В различных случаях один и тот же эффект может рассматриваться как основной, так и второстепенный, например анестезирующее и антиаритмическое действие лидокаина.

Выделяют также *рефлекторное* действие, когда эффект препарата опосредуется физиологическими реакциями нервной системы и связан с раздражением чувствительных окончаний в коже, слизистых оболочках или стенках сосудов.

В зависимости от широты спектра действия ЛС можно разделить на обладающие специфическими и неспецифическими эффектами. К по-

следним относятся те, которые обладают широким спектром фармакологических эффектов и влияют на разные системы биологического обеспечения. Обычно трудно выявить и точно оценить их действие. К ним относятся витамины, растительные адаптогены. Как правило, если ЛС обладает низкой избирательностью и действует на многие ткани и органы, то оно способно вызывать и большее количество неблагоприятных реакций.

Если ЛС влияет на рецепторный аппарат определенных систем как агонист или антагонист, то его действия рассматривают как *специфическое*. Влияние их проявляется независимо от органного расположения рецепторов, и фармакологические ответы разнообразны. Например, атропин расслабляет мускулатуру бронхов, пищеварительного тракта, уменьшает секрецию слюнных желез.

ЛС проявляют высокую степень избирательности или *селективность* действия, если они изменяют активность системы только в определенной ее части либо в одном органе. Чем меньше доза препарата и чем менее прочна его связь с рецептором, тем более селективно его действие. Однако селективность ЛС зависит от дозы и при больших ее значениях пропадает.

В идеале каждый врач мечтает иметь ЛС, которое имело бы строго определенную точку приложения в организме и обладало бы абсолютно избирательным действием, которое можно точно предвидеть, количественно оценивать и дозировать, при этом состояние больного не ухудшалось бы в связи с появлением нежелательных действий ЛС. Однако в жизни нет ЛС, которое бы оказывало абсолютно избирательное действие на рецептор, систему или патологический процесс.

Создавая новые ЛС, фармакологи тратят очень большие усилия на *повышение избирательности действия лекарств*. Для этого существуют два основных пути.

- ▶ *Целенаправленный синтез препаратов (рациональный дизайн лекарств)*. В этом случае синтезируют лекарство на основе информации о строении соответствующего ему рецептора. Это стало возможным только в последние десятилетия, когда были выделены многие рецепторы и изучена их структура. Однако избирательность не всегда возможна с биологической точки зрения. Так, например, противоопухолевые препараты действуют на быстро делящиеся клетки не только в опухолях, но и в других тканях (костномозговые, эпителия кишечника и т.д.), а препараты, блокирующие β -адренорецепторы, действуют на них независимо от локализации: и в миокарде, и в мускулатуре бронхов. Таким об-

разом, модификация структуры ЛС не всегда способствует повышению избирательности его действия.

- ▶ *Избирательный транспорт ЛС в зону, где оно должно действовать.* Этого можно достичь прицельным введением препарата в зону действия (например, использованием небулайзеров для доставки β_2 -агонистов в бронхи при приступе бронхиальной астмы) или использованием специальных лекарственных форм (например, комплекс лекарство—антитело, селективное по отношению к клеткам опухоли; липосомальные формы антибиотиков).

На основании действия лекарства на организм формируются показания к его использованию. Заболевания и состояния, при которых лекарство может быть опасно, определяют противопоказания. Существуют абсолютные противопоказания, при которых использование препарата категорически запрещено, и относительные противопоказания, когда он может быть использован при крайней необходимости и польза от его применения перевешивает причиняемый им вред.

2.2. ИЗМЕНЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

При повторном применении лекарственных средств их действие может изменяться. Различают несколько типов таких изменений:

- ▶ кумуляция;
- ▶ сенсбилизация;
- ▶ толерантность (привыкание) и тахифилаксия;
- ▶ синдром отмены;
- ▶ пристрастие и зависимость (см. главу 7).

Кумуляция (лат. *stimulatio* — скопление) — накопление в организме и суммирование действия при повторном введении некоторых лекарственных веществ. Кумуляция более характерна для препаратов с длительным периодом полувыведения и может привести к передозировке с развитием токсических эффектов. Предотвратить кумуляцию можно уменьшением дозы, увеличением интервалов между введениями препарата или с помощью перерывов в лечении.

Сенсбилизация (лат. *sensibilis* — ошутительный, воспринимаемый) — повышенная чувствительность организма животного или человека либо их отдельных органов к воздействию каких-нибудь раздражителей. Она может быть результатом либо иммунологической перестройки, либо неаллергических процессов. В первом случае на препарат, обладающий аллергенными свойствами (или приобретаю-

щий их в организме), образуются антитела, которые накапливаются и реагируют с лекарством при следующем его введении. В результате этого развиваются аллергические реакции. При этом процесс сенсибилизации зависит от использованной дозы, а разрешающая доза может быть и минимальной. Важно, что существует перекрестная аллергия, то есть возможно развитие аллергической реакции на лекарства со сходной химической структурой и вследствие этого обладающие сходными аллергенными свойствами, например сульфаниламиды и прокаин (Новокаин[♦]). Сенсибилизация, не связанная с аллергическими реакциями, может быть обусловлена повышением одними препаратами чувствительности тканевых рецепторов к другим лекарствам. Например, повышение чувствительности миокарда к адреналину при фторотановом наркозе ведет к развитию сердечных аритмий в случае введения последнего.

Толерантность (лат. *tolerantia* — терпение) — снижение чувствительности к применяемому ЛС, в результате чего теряется действие препарата, что приводит к необходимости повышения дозы для получения эффекта, который раньше достигался при применении меньшей дозы. Это состояние может быть связано с уменьшением всасывания или увеличением метаболизма в результате индукции ферментов. Развитие устойчивости к лекарству может быть обусловлено и снижением чувствительности рецепторов или истощением механизмов, участвующих в активации лекарственного средства либо в его действии. При применении антибактериальных средств снижение эффективности лечения может быть связано с развитием устойчивости возбудителей и носит название резистентности. Возможна перекрестная толерантность между лекарственными средствами, близкими по химической структуре. Иногда встречается также природная толерантность, обусловленная наследственными факторами. Сверхбыстрое развитие толерантности после приема одной или нескольких доз ЛС называется тахифилаксией.

Синдром отмены — состояние, возникающее при внезапном прекращении приема ЛС. Он включает в себя два феномена: резкое обострение симптомов заболевания, при котором ЛС было назначено («рикошет»), или вторичное выпадение физиологической функции, подавленной применяемым ЛС. Существует ряд ЛС, при использовании которых велика вероятность развития синдрома отмены, и отменять их следует постепенно (например, глюкокортикоиды, психотропные препараты), давая возможность организму больного адаптироваться к более низкой концентрации препарата.