



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	11
Список сокращений и условных обозначений .....	12
<b>Глава 1. Общие вопросы клинической фармакологии .....</b>	<b>14</b>
1.1. Основные определения и понятия клинической фармакологии .....	14
1.1.1. Лекарственные средства .....	14
1.1.2. Формулярная система .....	17
1.1.3. Фармакодинамика .....	18
1.1.4. Фармакокинетика .....	23
1.1.5. Взаимосвязь между фармакодинамикой и фармакокинетикой ...	34
1.1.6. Фармакогенетика .....	36
1.1.7. Фармакоэпидемиология .....	39
1.1.8. Фармакоэкономика .....	41
1.2. Взаимодействие лекарственных средств .....	42
1.2.1. Фармацевтическое взаимодействие .....	44
1.2.2. Фармакокинетическое взаимодействие .....	46
1.2.3. Фармакодинамическое взаимодействие .....	50
1.2.4. Клинико-физиологическое взаимодействие .....	51
1.3. Влияние лекарств на плод и новорожденного .....	52
1.3.1. Критические периоды для плода .....	52
1.3.2. Группы лекарственных средств с различным риском развития эмбриотоксического и тератогенного действия .....	53
1.3.3. Клиническая фармакология лекарственных средств у новорожденных .....	58
1.4. Клиническая фармакология лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста .....	58
1.5. Нежелательные эффекты лекарственных средств .....	60
1.5.1. Токсические проявления .....	63
1.5.2. Аллергические реакции .....	64
1.5.3. Псевдоаллергические (анафилактоидные) реакции .....	65
1.5.4. Лекарственная зависимость .....	65
1.5.5. Вторичные (биологические) нежелательные эффекты .....	66
1.5.6. Прочие нежелательные эффекты .....	66
1.5.7. Предупреждение нежелательных эффектов .....	67
1.6. Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных средств .....	67
1.6.1. Испытание новых фармакологических средств. Вопросы деонтологии .....	68
1.6.2. Медицина, основанная на доказательствах .....	70

1.7. Фармакотерапия .....	71
1.8. Допинг .....	72
<b>Глава 2. Антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, противопаразитарные средства и антисептики .....</b>	<b>74</b>
2.1. Антибактериальные средства .....	75
2.1.1. Общие принципы применения антимикробных препаратов .....	75
2.1.2. Классификация антибактериальных средств .....	76
2.1.3. Бета-лактамы антибиотики .....	77
2.1.4. Аминогликозиды .....	95
2.1.5. Макролиды и азалиды. Кетолиды .....	99
2.1.6. Тетрациклины и глицилциклины .....	102
2.1.7. Линкозамиды .....	105
2.1.8. Антибиотики пептидной структуры .....	106
2.1.9. Прочие антибиотики .....	109
2.1.10. Фторхинолоны .....	113
2.1.11. Сульфаниламидные препараты .....	118
2.1.12. Препараты 5-нитроимидазола .....	120
2.1.13. Производные хиноксалина .....	121
2.1.14. Нитрофураны .....	122
2.1.15. Производные 8-оксихинолина .....	124
2.1.16. Эмпирическая антимикробная терапия .....	124
2.1.17. Этиотропная антибактериальная терапия .....	138
2.1.18. Комбинированные режимы антибактериальной терапии .....	143
2.1.19. Критерии оценки эффективности и безопасности антибактериальной терапии .....	144
2.1.20. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам .....	146
2.1.21. Противотуберкулезные препараты .....	147
2.1.22. Взаимодействие антимикробных препаратов с другими лекарственными средствами .....	153
2.2. Противовирусные препараты .....	157
2.2.1. Средства, применяемые для лечения и профилактики гриппа .....	158
2.2.2. Средства, применяемые при герпетических инфекциях .....	160
2.2.3. Средства, применяемые при цитомегаловирусных инфекциях .....	162
2.2.4. Средства, применяемые при ВИЧ-инфекции .....	163
2.2.5. Противовирусные препараты при хроническом гепатите В .....	164
2.2.6. Противовирусные препараты при хроническом гепатите С .....	165
2.2.7. Противовирусные препараты с расширенным спектром активности .....	167
2.3. Вакцины .....	168
2.4. Противогрибковые препараты (антимикотики) .....	179
2.4.1. Полиеновые антибиотики .....	180
2.4.2. Азолы .....	181

2.4.3. Аллиламины .....	183
2.4.4. Эхинокандины .....	184
2.4.5. Препараты других групп .....	184
2.5. Противопротозойные препараты .....	186
2.5.1. Средства для лечения и профилактики малярии .....	186
2.5.2. Средства для лечения амебиаза .....	189
2.5.3. Средства для лечения трихомониаза .....	190
2.5.4. Средства для лечения лямблиоза .....	190
2.5.5. Средства для лечения токсоплазмоза .....	191
2.6. Антигельминтные препараты .....	192
2.7. Противопедикулезные препараты .....	196
2.8. Препараты для лечения чесотки .....	197
2.9. Антисептики и дезинфицирующие средства .....	198
<b>Глава 3. Лекарственные средства, влияющие на тонус сосудов .....</b>	<b>205</b>
3.1. Препараты, повышающие тонус сосудов .....	205
3.1.1. Адреномиметики .....	205
3.1.2. Ангиотензинамид .....	215
3.2. Препараты, снижающие тонус сосудов. Гипотензивные средства ....	216
3.2.1. Лекарственные средства центрального действия .....	217
3.2.2. Лекарственные средства, влияющие на периферическую нервную систему .....	220
3.2.3. Лекарственные средства миотропного действия .....	225
3.2.4. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента .....	235
3.2.5. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа .....	242
3.2.6. Блокаторы медленных кальциевых каналов .....	245
3.2.7. Современные подходы к медикаментозной терапии артериальной гипертензии .....	251
<b>Глава 4. Лекарственные средства, влияющие на основные функции миокарда .....</b>	<b>259</b>
4.1. Кардиотонические средства .....	259
4.1.1. Сердечные гликозиды .....	260
4.1.2. Амринон, милринон, эноксимон .....	268
4.1.3. Глюкагон .....	269
4.1.4. Эуфиллин .....	269
4.1.5. Адреномиметики .....	270
4.1.6. Левосимендан .....	270
4.1.7. Ступенчатый подход к лечению хронической сердечной недостаточности .....	271
4.2. Антиаритмические лекарственные средства .....	277
4.2.1. Мембраностабилизирующие препараты .....	277
4.2.2. Бета-адреноблокаторы .....	281
4.2.3. Ингибиторы реполяризации (блокаторы калиевых каналов) ...	291
4.2.4. Антагонисты кальция .....	294
4.2.5. Препараты калия .....	295

4.2.6. Аденозина фосфат .....	296
4.2.7. Дифференцированное применение антиаритмических препаратов .....	297
<b>Глава 5. Мочегонные препараты .....</b>	<b>303</b>
5.1. Диуретики, действующие на проксимальный отдел канальцев (ингибиторы карбоангидраз и осмотические диуретики) .....	310
5.2. Диуретики, действующие на восходящее колено петли Генле (петлевые диуретики) .....	312
5.3. Диуретики, действующие на начальную часть дистальных извитых канальцев (тиазидные, нетиазидные и тиазидоподобные) .....	315
5.4. Диуретики, действующие на конечную часть дистальных извитых канальцев и кортикальный отдел собирательных трубок .....	318
5.4.1. Калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона .....	318
5.4.2. Антагонисты вазопрессина .....	319
5.5. Мочегонные средства растительного происхождения .....	320
5.6. Критерии эффективности и безопасности лечения диуретиками .....	321
5.7. Развитие толерантности и резистентности к диуретикам .....	321
5.8. Дифференцированное применение мочегонных средств .....	323
5.8.1. Отек легких и отек мозга .....	323
5.8.2. Хроническая сердечная недостаточность .....	323
5.8.3. Артериальная гипертензия. Гипертонический криз .....	325
5.8.4. Диуретики при беременности и лактации .....	325
<b>Глава 6. Гипогликемические лекарственные средства и препараты, влияющие на функции щитовидной железы .....</b>	<b>327</b>
6.1. Гипогликемические лекарственные средства .....	327
6.1.1. Инсулины .....	329
6.1.2. Пероральные сахароснижающие препараты .....	340
6.2. Препараты, влияющие на функции щитовидной железы .....	363
6.2.1. Тиреоидные препараты .....	363
6.2.2. Антитиреоидные препараты .....	369
6.2.3. Критерии эффективности и безопасности применения препаратов, влияющих на функции щитовидной железы .....	372
<b>Глава 7. Лекарственные средства, применяемые для коррекции нарушений гемостаза и реологии крови .....</b>	<b>373</b>
7.1. Антикоагулянты .....	373
7.1.1. Парентеральные непрямые антикоагулянты .....	374
7.1.2. Парентеральные прямые антикоагулянты .....	381
7.1.3. Оральные непрямые антикоагулянты (антагонисты витамина К) .....	382
7.1.4. Оральные прямые антикоагулянты .....	386

7.2. Фибринолитические средства .....	390
7.2.1. Стрептокиназа .....	391
7.2.2. Стрептодеказа .....	393
7.2.3. Урокиназа .....	393
7.2.4. Проурокиназа рекомбинантная .....	394
7.2.5. Алтеплаза .....	395
7.2.6. Тенектеплаза .....	396
7.2.7. Анистреплаза .....	396
7.2.8. Сулодексид .....	396
7.2.9. Тромбовазим .....	397
7.3. Антиагреганты .....	398
7.3.1. Ацетилсалициловая кислота .....	399
7.3.2. Дипиридамол .....	399
7.3.3. Тиклопидин .....	401
7.3.4. Клопидогрел .....	402
7.3.5. Тикагрелор .....	403
7.3.6. Прасугрел .....	403
7.3.7. Пентоксифиллин .....	403
7.3.8. Тирофибан .....	404
7.4. Гемостатические средства .....	405
7.4.1. Ингибиторы фибринолиза (антифибринолитики) .....	405
7.4.2. Коагулянты (препараты, усиливающие свертывание крови) ...	410
7.4.3. Лекарственные средства, снижающие проницаемость сосудистой стенки .....	422
<b>Глава 8. Противоанемические средства .....</b>	<b>423</b>
8.1. Препараты железа .....	423
8.2. Витамин В <sub>12</sub> (цианокобаламин) .....	429
8.3. Фолиевая кислота .....	430
8.4. Эритропоэтин .....	432
<b>Глава 9. Лекарственные средства, влияющие на органы пищеварения .....</b>	<b>435</b>
9.1. Препараты, снижающие агрессивные свойства желудочного содержимого .....	435
9.1.1. Антациды .....	435
9.1.2. Антисекреторные препараты .....	438
9.2. Препараты, повышающие защитные свойства слизистой оболочки желудка .....	443
9.2.1. Гастропротекторы .....	443
9.2.2. Антихеликобактерные препараты для лечения язвенной болезни .....	447
9.2.3. Лечение язвенной болезни, ассоциированной с <i>Helicobacter pylori</i> .....	449

9.3. Прокинетики .....	450
9.3.1. Блокаторы дофаминовых и серотониновых рецепторов .....	450
9.3.2. Стандарты лечения гастроэзофагеального рефлюкса .....	454
9.4. Препараты, нормализующие моторику кишечника .....	455
9.4.1. Антидиарейные средства .....	455
9.4.2. Слабительные средства .....	459
9.5. Препараты, влияющие на микрофлору кишечника .....	465
9.5.1. Пробиотики (зубиотики) .....	465
9.5.2. Пребиотики .....	468
9.5.3. Кишечные антисептики .....	469
9.6. Желчегонные средства .....	472
9.6.1. Истинные холеретики .....	472
9.6.2. Препараты, стимулирующие желчевыделение .....	475
9.6.3. Холелитические средства .....	476
9.6.4. Выбор желчегонных препаратов в зависимости от нарушений в желчевыделительной системе .....	477
9.7. Препараты, применяемые при нарушении ферментативной функции желудка и поджелудочной железы .....	477
9.8. Антиферментные препараты .....	482
9.9. Гепатопротекторные средства .....	484
<b>Глава 10. Препараты, влияющие на бронхиальную проходимость .....</b>	<b>492</b>
10.1. Стимуляторы адренергических рецепторов .....	492
10.1.1. Неселективные адреностимуляторы .....	494
10.1.2. Селективные $\beta_2$ -агонисты .....	495
10.2. Антихолинергические препараты .....	499
10.2.1. Антихолинергические препараты короткого действия .....	501
10.2.2. Антихолинергические препараты длительного действия .....	501
10.3. Комбинация адренергических агонистов и антихолинергических препаратов .....	503
10.4. Ингибиторы фосфодиэстеразы .....	504
10.4.1. Метилксантины .....	504
10.4.2. Селективные блокаторы фосфодиэстеразы .....	508
10.5. Глюкокортикоиды .....	509
10.5.1. Ингаляционные глюкокортикоиды .....	509
10.5.2. Комбинированные препараты .....	517
10.5.3. Глюкокортикоиды для перорального и парентерального применения в пульмонологии .....	519
10.6. Противоаллергические средства .....	520
10.6.1. $H_1$ -антигистаминные средства .....	521
10.6.2. Стабилизаторы мембран тучных клеток .....	528
10.6.3. Ингибиторы лейкотриенов .....	531
10.6.4. Моноклональные анти-IgE- и анти-IL-антитела .....	534
10.7. Препараты, улучшающие дренажную функцию бронхов .....	535
10.7.1. Муколитические препараты .....	535
10.7.2. Отхаркивающие средства .....	536

10.7.3. Профилактические препараты для длительного назначения больным бронхиальной астмой .....	537
10.7.4. Препараты для оказания экстренной помощи .....	537
10.7.5. Ступенчатый подход при лечении больных бронхиальной астмой .....	538
10.8. Контроль эффективности и безопасности применения бронходилататоров .....	543
<b>Глава 11. Анальгетики. Нестероидные и стероидные противовоспалительные средства .....</b>	<b>544</b>
11.1. Анальгетики .....	544
11.1.1. Ненаркотические анальгетики .....	545
11.1.2. Наркотические (опиоидные) анальгетики .....	549
11.2. Нестероидные противовоспалительные средства .....	563
11.3. Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды) ...	573
11.3.1. Показания для глюкокортикоидной терапии .....	576
11.3.2. Общие принципы фармакотерапии глюкокортикоидами ....	577
11.3.3. Виды глюкокортикоидной терапии .....	578
11.3.4. Местное применение глюкокортикоидов .....	580
11.4. Базисные, длительно действующие противовоспалительные препараты .....	585
11.4.1. Аминохинолиновые препараты .....	586
11.4.2. Пеницилламин .....	588
11.4.3. Цитотоксические препараты .....	589
11.4.4. Сульфасалазин .....	595
11.4.5. Генно-инженерные биологические препараты .....	596
11.5. Цитостатики, иммунодепрессанты и иммуностимуляторы .....	599
11.5.1. Цитостатики .....	599
11.5.2. Иммунодепрессанты .....	613
11.5.3. Иммуностимуляторы .....	616
<b>Глава 12. Лекарственные средства для общей и местной анестезии. Премедикация. Миорелаксанты и антихолинэстеразные средства .....</b>	<b>621</b>
12.1. Средства для общей анестезии .....	621
12.1.1. Неингаляционные анестетики .....	622
12.1.2. Ингаляционные анестетики .....	629
12.1.3. Премедикация .....	634
12.2. Средства для местной анестезии .....	635
12.3. Миорелаксанты и антихолинэстеразные средства .....	647
12.3.1. Периферические миорелаксанты .....	647
12.3.2. Антихолинэстеразные средства .....	653
<b>Глава 13. Психотропные лекарственные средства .....</b>	<b>656</b>
13.1. Антипсихотические средства (нейролептики) .....	656
13.2. Транквилизаторы (анксиолитики) .....	665

13.3. Снотворные и седативные средства .....	670
13.3.1. Снотворные средства .....	670
13.3.2. Седативные средства .....	675
13.4. Антидепрессанты (тимолептики) .....	676
13.4.1. Дифференцированный подход к назначению антидепрессантов .....	679
13.5. Противосудорожные средства .....	681
13.5.1. Противоэпилептические средства .....	682
13.5.2. Противопаркинсонические средства .....	687
13.6. Психостимуляторы .....	690
13.7. Ноотропные препараты .....	692
<b>Глава 14. Витамины и ферментные препараты .....</b>	<b>698</b>
14.1. Витамины .....	698
14.2. Ферментные препараты .....	706
14.2.1. Протеолитические препараты .....	706
14.2.2. Гиалуронидаза .....	708
<b>Глава 15. Лекарственные средства, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен .....</b>	<b>709</b>
15.1. Бисфосфонаты .....	712
15.2. Деносумаб .....	713
15.3. Паратиреоидный гормон. Терипаратид .....	714
15.3.1. Терипаратид .....	715
15.4. Препараты кальцитонина .....	716
15.5. Заместительная гормональная терапия .....	717
15.6. Селективные модуляторы рецепторов эстрогенов .....	719
15.7. Фториды .....	720
15.8. Препараты витамина D .....	721
15.9. Препараты кальция .....	725
15.10. Препараты фосфора .....	727
15.11. Остеогенон .....	727
Тестовые задания .....	728
Эталонные ответы на тестовые задания .....	753
Список литературы .....	757
Предметный указатель .....	759

## ПРЕДИСЛОВИЕ

У истоков отечественной клинической фармакологии стоял известный клиницист профессор Б.Е. Вотчал. Еще в 1960 г. он писал, что важной целью обучения клинической фармакологии является формирование фармакологического мышления студентов у постели больного.

В 1971 г. вышло письмо Всемирной организации здравоохранения «О признании клинической фармакологии как самостоятельной медицинской науки». С 1997 г. приказом № 131 Министерства здравоохранения Российской Федерации у нас в стране введена специальность «клиническая фармакология».

Для успешной фармакотерапии врач должен хорошо знать особенности конкретного пациента (основное и сопутствующие заболевания, осложнения, степень компенсации органов и систем, возраст, пол, массу тела и др.), а также основные свойства назначаемого (назначаемых) лекарственного средства, эффективность предшествующей терапии, побочные реакции на ранее принимавшиеся препараты. Оценив в совокупности все эти факторы, врач может выбрать наиболее эффективное и безопасное для больного лекарственное средство, определить пути и режимы его введения, предупредить развитие нежелательных явлений и нежелательные взаимодействия различных лекарственных препаратов.

Перед автором была поставлена задача — написать учебник, который поможет студентам освоить курс по клинической фармакологии, предусмотренный типовой учебной программой, и сориентироваться в огромном, постоянно возрастающем потоке информации о лекарствах, применяемых в лечебной практике.

При подготовке учебника использованы опубликованные в открытых источниках работы ведущих отечественных и зарубежных специалистов, официальные справочники, методические и клинические рекомендации, национальные руководства.

Основной целью данного учебника было стремление снабдить будущего врача информацией, которая позволит оптимизировать лекарственную терапию в каждом конкретном случае, сделав ее максимально эффективной и безопасной для больного.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦	— торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
♠	— лекарственное средство, не зарегистрированное в Российской Федерации
АВ	— атриовентрикулярный
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АМП	— антимикробный препарат
АКТГ	— адренкортикотропный гормон
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БПВП	— базисные противовоспалительные препараты
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
в/в	— внутривенный
в/к	— внутрикжно
в/м	— внутримышечный
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВСА	— внутренняя симпатомиметическая активность
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГПП	— глюкагоноподобный пептид
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
Г-6-ФДГ	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДБА	— длительно действующий $\beta_2$ -агонист
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТЗ	— диффузно-токсический зоб
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
иАПФ	— ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИГК	— ингаляционные глюкокортикоиды
иДПП-4	— ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ЛС	— лекарственное средство
МАО	— моноаминоксидаза
МНО	— международное нормализованное отношение
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства

НПХ-инсулины	— нейтральный протамин Хагердона (инсулины средней продолжительности действия)
НФГ	— нефракционированный гепарин
ОКС	— острый коронарный синдром
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ПАБК	— парааминобензойная кислота
п/к	— подкожный
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СКВ	— системная красная волчанка
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ТД	— терапевтический диапазон
ТИ	— терапевтический индекс
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
T <sub>4</sub>	— тетраiodтиронин (тироксин)
T <sub>3</sub>	— трийодтиронин
ФДЭ	— фосфодиэстераза
ФК	— функциональный класс
ФНО $\alpha$	— фактор некроза опухоли альфа
ХЕ	— хлебная единица
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография
CLC	— синдром Клерка–Леви–Кристеско (от англ. Clerk–Levy–Christesco)
COVID-19	— новая коронавирусная инфекция (от англ. COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г.)
<i>H. pylori</i>	— <i>Helicobacter pylori</i>
Ig	— иммуноглобулин
MRSA	— метициллинрезистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (от англ. methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )
PG	— простагландин (от англ. prostaglandin)
WPW	— синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (от англ. Wolff–Parkinson–White)

# Глава 1

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

### 1.1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПОНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Клиническая фармакология** — наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) в применении к человеку.

Цель клинической фармакологии — сделать лекарственную терапию максимально эффективной и безопасной.

Разделы клинической фармакологии:

- ▶ фармакодинамика;
- ▶ фармакокинетика;
- ▶ взаимодействие ЛС;
- ▶ особенности действия ЛС в различных условиях (в период беременности, у новорожденных, в детском и пожилом возрасте и т.д.);
- ▶ нежелательные эффекты лекарств и методы их профилактики;
- ▶ методы контроля эффективности и безопасности ЛС;
- ▶ методы клинического испытания лекарств;
- ▶ фармакогенетика;
- ▶ фармакоэкономика.

*Клиническая фармакология создает основу для осуществления рациональной фармакотерапии.*

#### 1.1.1. Лекарственные средства

Основные термины и понятия о ЛС изложены в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 4н от 14 января 2019 г. «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» и Государственной фармакопее (ГФ РФ XIV 2018 г.).

**Лекарственные средства** — вещества или их комбинации, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезней, предотвращения или прерывания беременности, и полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с помощью биологических технологий.

К ЛС относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

**Фармацевтическая субстанция** — одно или несколько обладающих фармакологической активностью действующих веществ, предназначенных для производства, изготовления лекарственных препаратов.

**Лекарственный препарат** — это дозированное ЛС, готовое к применению.

**Референтный лекарственный препарат** — впервые зарегистрированный в РФ и прошедший полный цикл (доклинических и клинических) исследований лекарственный препарат, защищенный патентом на определенный срок. По истечении срока патента любая фармацевтическая фирма может приобрести право производить свою версию оригинального препарата — дженерик.

**Воспроизведенный лекарственный препарат — дженерик (генерик)** — ЛС с таким же качественным и количественным составом, как и его патентованный аналог (референтный препарат), выведенное на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала.

**Взаимозаменяемый лекарственный препарат** — дженерик с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью к оригиналу.

**Биоаналог** — биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности, безопасности и способу введения с референтным биологическим лекарственным препаратом, в такой же лекарственной форме.

**Жизненно необходимые** и важнейшие ЛС включают:

- ▶ ЛС, без применения которых при угрожающих жизни заболеваниях или синдромах продолжится прогрессирование заболевания, разовьются осложнения или наступит смерть пациента;
- ▶ ЛС для специфической терапии социально значимых заболеваний.

### **Название (номенклатура) лекарственных средств**

- ▶ **Полное химическое название.** Используют в специальной литературе.
- ▶ **Международное непатентованное наименование** — наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), принятое в фармакопеях разных стран. Под такими названиями лекарства известны во всем мире, эти названия не патентуются.
- ▶ **Патентованное (торговое) название.** Оно присваивается фармацевтическими фирмами и является их коммерческой собственностью. Например, пропранолол — международное название, Индерал\*, Обзидан\*, Анаприлин\* — коммерческое название одного и того же препарата.
- ▶ **Группировочное наименование** — объединение лекарственных препаратов, не имеющих международного непатентованного наименования, в группу под единым наименованием, исходя из одинакового состава действующих веществ (например, ампициллин, группировочное название которого — антибиотик).

### **Лекарственные формы**

Таблетки (*per os*, сублингвально, буккально), драже (*per os*), капсулы (*per os*, сублингвально), пластинки и пленки (для наклеивания на десну), суппозитории (интравектально, интравагинально) инъекционные формы (парентерально), капли

(*per os*, локально), порошки (ингаляционно, локально), мази и гели (локально), аэрозоли (локально), микстуры и настойки (*per os*), пластыри и диски (местно).

При необходимости в название вводят слова, цифры или окончания.

1. *Спрей* — ЛС для распыления (например, изосорбида динитрат — пероральный аэрозоль).

2. *Лонг, ретард*, SR, LP, CL, XL, RR и другие — препараты пролонгированного действия (например, Тринитролонг<sup>▲</sup> — пластинки для аппликации на десну, Кордипин ретард<sup>▲</sup> — таблетки по 20 мг, Адалат<sup>▲</sup> GITS — капсулы по 30, 60 и 90 мг).

3. *Форте* — большая доза, *мите* — малая доза (например, Панангин Форте<sup>▲</sup>, Эссенциале Форте Н<sup>▲</sup>, Нитронг Форте<sup>▲</sup> и др.).

4. *Цифры* (20, 30, 40, 60, 80, 90, 120, 180, 200, 240) указывают на дозировку (например, Изоптин СР 240<sup>▲</sup>, Хумалог Микс 50<sup>▲</sup>).

### Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

*Международная система классификации ЛС.* Используют сокращения: латиницей — АТС (от Anatomical Therapeutic Chemical) или русское — АТХ (анатомо-терапевтическо-химическая). Полное английское название — Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; по-русски часто пишут сокращенно — Анатомо-терапевтическая классификация.

Классификацию ведет Сотрудничающий центр ВОЗ по методологии статистики ЛС в Осло (Норвегия). Принята Минздравом России (Государственный реестр лекарственных средств, Минздрав России, Москва, 2002).

*Основное назначение АТС* — представление статистических данных о потреблении ЛС.

Согласно АТС ЛС подразделяют на группы, каждая из которых включает пять различных уровней:

- 1) анатомический орган или система;
- 2) основные терапевтические/фармакологические;
- 3) терапевтические/фармакологические;
- 4) терапевтические/фармакологические/основные химические;
- 5) по химической структуре.

Каждой группе в зависимости от уровня присвоен буквенный или **цифровой код**.

- ▶ Код А: препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ.
- ▶ Код В: препараты, влияющие на кроветворение и кровь.
- ▶ Код С: препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- ▶ Код D: препараты для лечения заболеваний кожи.
- ▶ Код G: препараты для лечения заболеваний мочеполовых органов и половые гормоны.
- ▶ Код Н: гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны).
- ▶ Код J: противомикробные препараты для системного использования.

- ▶ Код L: противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.
- ▶ Код M: препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.
- ▶ Код N: препараты для лечения заболеваний нервной системы.
- ▶ Код P: противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты.
- ▶ Код R: препараты для лечения заболеваний респираторной системы.
- ▶ Код S: препараты для лечения заболеваний органов чувств.
- ▶ Код V: прочие лекарственные препараты.

В большинстве случаев каждому ЛС присваивают только один АТС-код. ЛС с несколькими основными показаниями для медицинского применения может быть присвоено более одного АТС-кода.

В настоящее время для характеристики ЛС также широко используют фармакологический указатель.

**Фармакологический указатель** — указатель групп ЛС в соответствии с их действием и/или назначением.

### 1.1.2. Формулярная система

Формулярная система составляет основу государственной политики в области ЛС.

**Формулярная система** — это комплекс управленческих методик в здравоохранении, обеспечивающих применение рациональных методов снабжения и ЛС для обеспечения максимально высокого качества медицинской помощи и оптимального использования ресурсов.

Формулярная система включает:

- ▶ формулярно-терапевтические комиссии организаций здравоохранения;
- ▶ областную формулярно-терапевтическую комиссию;
- ▶ механизм оценки и отбора наиболее эффективных, безопасных и наименее затратных ЛС;
- ▶ формулярные списки организаций здравоохранения;
- ▶ областной формулярный список ЛС;
- ▶ областной формуляр ЛС;
- ▶ программу оценки использования ЛС и мониторинг побочных действий ЛС.

**Формуляр** — документ, регламентирующий применение лекарств для достижения оптимальной клинической и экономической эффективности.

Формуляр является динамически развивающимся документом, постоянно уточняется и пополняется.

Ежегодно издается «Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)», которое служит основой клинической информации о ЛС, применяемых в нашей стране.

По своему составу формулярные списки отличаются от перечня жизненно важных ЛС ограничительным характером в отношении закупок и использования ЛС. Этим достигается значительное сокращение номенклатуры лекарств, повышается терапевтическая отдача и упрощается процесс лекарственного обеспечения.

При составлении формулярного списка учитывают уровень оказываемой медицинской и лекарственной помощи (федеральный, областной и т.д.), а также тип и специализацию лечебно-профилактического учреждения.

ЛС отбирают квалифицированные специалисты (эксперты), входящие в состав формулярно-терапевтического комитета (комиссии) или комитета медицинского учреждения.

*Основные критерии для отбора ЛС в формулярные списки* — документально доказанные эффективность и безопасность, благоприятное соотношение стоимости и пользы лечения.

### 1.1.3. Фармакодинамика

**Фармакодинамика** — раздел клинической фармакологии, изучающий влияние ЛС на организм:

- 1) механизм действия;
- 2) фармакологические эффекты;
- 3) силу и длительность действия.

#### Механизм действия лекарственного средства

Чаще всего ЛС оказывают действие через рецепторы, ферменты, вмешательство в метаболические процессы внутри клеток, а некоторые лекарства — вне клеток.

#### А. Воздействие на рецепторы

**Рецепторы** — это активные группировки макромолекул, с которыми специфически взаимодействуют лиганды: гормоны, нейромедиаторы, многие ЛС и токсины, антигены и антитела.

Комплекс лиганд–рецептор часто неустойчивый (диссоциативная связь). Исключение составляют ковалентные связи, при которых действие заканчивается либо через реактивацию, либо через новый синтез рецептора.

*Аффинитет* — сила связи с рецептором.

Известно четыре типа рецепторов.

1. Рецепторы, связанные с ионными каналами: например н-холинорецепторы, ГАМК-рецепторы (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) и др. Располагаются в биологических мембранах клеток (например, антагонисты кальция блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы различных типов; местные анестетики, некоторые противосудорожные и антиаритмические препараты блокируют  $\text{Na}^+$ -каналы).

2. Рецепторы, связанные с G-белками. Располагаются также в мембранах клеток. Биологические эффекты при активации этих рецепторов возникают при участии вторичных посредников (мессенджеров). К ним относятся ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , инозитол-1,4,5-трифосфат, диацилглицерол и циклическая форма аденозинмонофосфата (цАМФ). Диацилглицерол, цАМФ и инозитол-1,4,5-трифосфат активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует белки (белки ионных каналов или ферменты), что приводит к развитию

биологического эффекта. С инозитол-1,4,5-трифосфатом связаны м-холино- и  $\alpha_1$ -адренорецепторы.

3. Рецепторы, сопряженные с ферментами. Они связаны с плазматической мембраной клеток, фосфорилируют белки клеток и изменяют их активность. К ним относятся рецепторы к инсулину, лимфокинам, эпидермальному и тромбоцитарному факторам роста.

4. Рецепторы — регуляторы транскрипции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Они являются внутриклеточными и представляют собой растворимые цитозольные или ядерные белки. Функция рецепторов — активация или ингибирование транскрипции генов. К таким рецепторам относятся суперсемейство рецепторов с внутренней тирозинкиназной активностью, рецепторы для трансформирующего фактора роста  $\beta$ , рецепторы, сопряженные с янус-киназами и другими типами тирозинкиназ, рецепторы с гуанилатциклазной активностью.

Таким образом, первые три типа относятся к мембранным рецепторам и локализованы на цитоплазматической мембране, а четвертый — к цитозольным рецепторам.

Механизм действия на рецепторы некоторых нейротрансмиттеров представлен в табл. 1.1.

**Таблица 1.1.** Действие нейротрансмиттеров на рецепторы

Трансмиттер	Рецептор	G-белки	Ионотропный	Механизм
Ацетилхолин	Никотиновый		+	$\text{Na}^+$ -, $\text{K}^+$ -, $\text{Ca}^{++}$ -проводимость $\uparrow$
	Мускариновый ( $M_{1-4}$ )	+		$M_1$ , $M_3$ , $\text{IP}_3 \uparrow$ , ДГ $\uparrow$
Допамин	$D_{1-5}$	+		$D_{1,5}$ : цАМФ $\uparrow$ $D_2$ : цАМФ $\uparrow$ , $\text{K}^+$ -проводимость $\uparrow$ , $\text{Ca}^{++}$ -проводимость $\downarrow$ $D_{3,4}$ : ?
Норадреналин	$\alpha_{1A-D}$	+		$\text{IP}_3 \uparrow$ , ДГ $\uparrow$
	$\alpha_{2A-C}$	+		цАМФ $\downarrow$ , $\text{K}^+$ -проводимость $\uparrow$ , $\text{Ca}^{++}$ -проводимость $\downarrow$
	$\beta_{1-3}$	+		цАМФ $\uparrow$
Серотонин	5-НТ <sub>1A-F</sub>	+		цАМФ $\downarrow$ , $\text{K}^+$ -проводимость $\uparrow$
	5-НТ <sub>2A-C</sub>	+		$\text{IP}_3 \uparrow$ , ДГ $\uparrow$
	5-НТ <sub>3</sub>		+	$\text{Na}^+$ -, $\text{K}^+$ -проводимость $\uparrow$
	5-НТ <sub>4-7</sub>	+		5-НТ <sub>4,6-7</sub> : цАМФ $\downarrow$
Гистамин	$H_1$	+		$\text{IP}_3 \uparrow$ , ДГ $\uparrow$
	$H_2$	+		цАМФ $\uparrow$
	$H_3$			?
Вазопрессин	$V_{1A,B}$	+		$\text{IP}_3 \uparrow$ , ДГ $\uparrow$
	$V_2$	+		цАМФ $\uparrow$

Окончание табл. 1.1

Трансмиттер	Рецептор	G-белки	Ионотропный	Механизм
Опиоид	$\mu$	+		цАМФ ↓,
	$\delta$	+		K <sup>+</sup> -проводимость ↑,
	$\kappa$	+		Ca <sup>++</sup> -проводимость ↓

**Примечание:** ДГ — диацилглицерол; IP<sub>3</sub> — инозитол-1,4,5-трифосфат; цАМФ — циклическая форма аденозин-монофосфата; «+» — точка действия медиатора на рецептор; «?» — механизм действия изучается.

**Действие на рецепторы** может быть агонистическим (усиливающим) или антагонистическим (блокирующим).

- ▶ **Агонисты (активаторы)** благодаря сходству с физиологическими трансмиттерами связываются с рецепторами и стимулируют их, но действуют более продолжительное время из-за большей устойчивости агонистов к разрушению. Примеры:  $\beta_1$ -агонисты (добутамин и др.),  $\beta_2$ -агонисты (фенотерол, сальбутамол и др.),  $\alpha$ -агонисты (Мезатон\* и др.) оказывают на адренорецепторы действие, сходное с действием естественных агонистов — эпинефрина (Адреналина\*) и норэпинефрина (Норадреналина\*).
- ▶ **Антагонисты (блокаторы)**, занимая рецептор, не вызывают его активацию и не позволяют естественному медиатору активировать рецепторы. Пример: м-холиноблокатор атропин уменьшает эффект естественного медиатора — ацетилхолина, закрывая ему доступ к рецептору.
- ▶ **Частичный антагонизм** — когда действие физиологического трансмиттера сокращается.
- ▶ **Полный антагонизм** — биологическое действие полностью снимается (примеры: ацетилхолин—атропин, альдостерон—спиронолактон).

Различают антагонисты конкурентного и неконкурентного действия.

1. Связь антагонистов конкурентного действия с рецепторами носит обратимый характер (устраняется введением агонистов или естественным их накоплением в области заблокированных рецепторов).

2. Эффекты антагонистов необратимого действия введением агонистов не устраняются. Продолжительность действия необратимого антагониста зависит не столько от скорости его элиминации, сколько от скорости оборота рецепторных молекул. Пример необратимого антагониста  $\alpha$ -адренорецепторов — Феноксibenзамин<sup>®</sup> [используют для снижения артериального давления (АД) при феохромоцитоме].

**Функциональный антагонизм** — когда эффект агониста нивелируется через другие рецепторы (механизмы). Например, Норадреналин\* (вазоконстрикция через стимуляцию  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов) — нифедипин (вазодилатация через блокаду кальциевых каналов).

**Препараты с собственной (внутренней) активностью** — ЛС, сочетающие свойства антагониста и агониста. Например,  $\beta$ -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) — атенолол, метопролол и др.

Прекращение действия ЛС на уровне рецептора обусловлено несколькими причинами:

- 1) эффект продолжается, пока лекарство занимает рецептор, и автоматически прекращается при диссоциации;
- 2) эффект может продолжаться до тех пор, пока не синтезируются новые рецепторы, заменяющие инактивированные;
- 3) некоторые рецепторы обладают механизмом десентизации — после достижения начального высокого уровня ответ постепенно уменьшается в течение секунд или минут, даже несмотря на постоянное присутствие агониста.

## **Б. Ингибирование ферментов, связанных с мембранами**

Например, антихолинэстеразные средства, ингибиторы карбоангидразы (диуретики), ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) [нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)], ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (антидепрессанты).

## **В. Влияние на насосные системы мембран («помпы»)**

Действие на насосные системы мембран оказывают общие и местные анестетики (на липиды, белки и водный состав мембран нервных клеток), некоторые противоязвенные препараты (омепразол и его аналоги — на  $H^+$ - и  $K^+$ -,  $Na^+$ -АТФазу), трициклические антидепрессанты [блокируют обратный нейрональный захват норадреналина в адренергических синапсах центральной нервной системы (ЦНС)]. С влиянием на натриевый насос связан механизм действия сердечных гликозидов, некоторых антиаритмических, противосудорожных препаратов и диуретиков.

## **Г. Влияние на метаболические процессы внутри клетки**

Влияние на метаболические процессы внутри клетки осуществляется через ингибирование ферментов, транспортных систем, переносящих отдельные ионы через клетки. Например, петлевые диуретики (Фуросемид) угнетают реабсорбцию натрия и хлора в почечных канальцах на уровне петли Генле.

## **Д. Воздействие на внеклеточные процессы**

Воздействие на внеклеточные процессы включает прямое химическое действие (хелатообразующие и антацидные средства), осмотическое действие диуретиков (маннитол и др.) и слабительных средств (магния сульфат).

## **Фармакологические эффекты**

При введении ЛС могут развиваться различные фармакологические эффекты, зависящие от многих факторов.

*Определяющие факторы:*

- ▶ лекарственная форма;
- ▶ путь и скорость введения;
- ▶ доза препарата;
- ▶ возраст и пол пациента, масса его тела;
- ▶ беременность, период лактации;

- ▶ наличие сердечной, почечной, печеночной недостаточности;
- ▶ биоритмологические факторы и т.д.

Фармакологические эффекты, вызываемые ЛС, можно разделить на:

- ▶ *основные* (используемые в конкретных лечебных целях);
- ▶ *второстепенные*.

В зависимости от конкретной ситуации один и тот же препарат может вызывать основной и второстепенный эффекты. Например, пропранолол у больного с экстрасистолией оказывает антиаритмический (основной) и гипотензивный (второстепенный) эффекты. У больного артериальной гипертензией препарат снижает АД (основной эффект) и урежает сердечный ритм (второстепенный).

Действие ЛС может быть:

- ▶ *местным*; местное действие относительно, так как часть ЛС при локальном воздействии все равно попадает в кровоток (местные анестетики, мази, порошки, капли);
- ▶ *генерализованным*;
- ▶ *специфическим* — направлено на определенные воспринимающие субстанции (рецепторы, каналы и др.), а также вызывает четко обозначенный фармакологический эффект; например у препаратов, блокирующих или возбуждающих симпатическую или парасимпатическую нервную систему;
- ▶ *неспецифическим* — разнообразные эффекты, ни один из которых невозможно обозначить как основной фармакологический; к таким препаратам относятся витамины, микроэлементы, адаптогены и др.;
- ▶ *психотерапевтическим*; на его выраженность могут влиять медицинские работники, родственники, мнение других больных, получавших этот препарат.

ЛС могут характеризоваться селективностью действия.

- ▶ *Селективность действия ЛС* — это способность оказывать определенный желаемый эффект и не вызывать другие нежелательные эффекты благодаря действию на отдельные типы или подтипы рецепторов, каналов, ферментов и др.

При применении ЛС возможны следующие реакции.

- ▶ *Гиперчувствительность* — повышенная реакция больного на обычную дозу препарата.
- ▶ *Гиперреактивность* — обычная реакция больного при необычно низкой дозе лекарства.
- ▶ *Гипореактивность* — обычный эффект препарата при приеме очень больших доз.
- ▶ *Толерантность* — привыкание к принимаемому ЛС. При длительном применении препарата снижается его эффективность и возникает необходимость постоянного увеличения дозы.
- ▶ *Тахифилаксия* — очень быстрое развитие толерантности.
- ▶ *Рефрактерность* — исходная нечувствительность к препарату. Выделяют два вида рефрактерности:

- 1) мнимую (рефрактерность, вызванная недостаточной дозой ЛС либо одновременным назначением препаратов, оказывающих антагонистическое действие, либо назначением ЛС с низкой биодоступностью);
- 2) истинную (абсолютная неэффективность препарата на фоне его высокой терапевтической концентрации в крови).

### 1.1.4. Фармакокинетика

**Фармакокинетика** — раздел клинической фармакологии, изучающий влияние организма на ЛС.

Фармакокинетика позволяет подобрать лекарственную терапию конкретному больному.

*Разделы клинической фармакокинетики* (рис. 1.1):

- 1) особенность поступления препарата в организм в зависимости от пути введения;
- 2) всасывание, биоусвояемость лекарства;
- 3) связывание с белками плазмы крови или тканей;
- 4) распределение;
- 5) элиминация (биотрансформация и выведение лекарства).

Знание основных принципов фармакокинетики имеет большое значение:

- 1) когда неясны причины неэффективности лекарственной терапии;
- 2) если у больного тяжелая почечная или печеночная патология, сердечная недостаточность;
- 3) при одновременном применении нескольких ЛС с разным механизмом действия;
- 4) при лечении беременных, кормящих женщин, детей, пожилых пациентов и т.д.

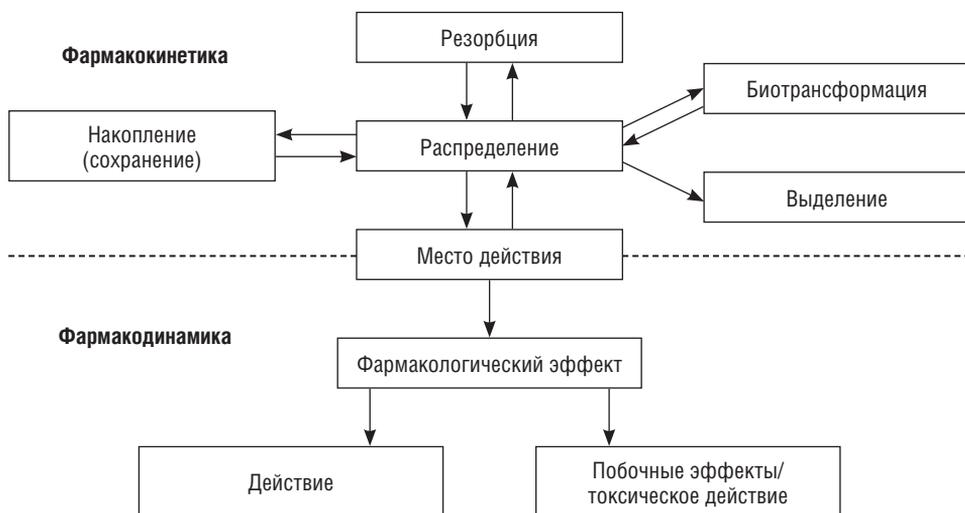


Рис. 1.1. Основные разделы фармакокинетики и фармакодинамики