

УЧЕБНИК

**А.И. Венгеровский**

# ФАРМАКОЛОГИЯ

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования  
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника  
для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные  
профессиональные образовательные программы высшего образования уровня  
специалитета по направлениям подготовки 31.05.01 «Лечебное дело»,  
31.05.02 «Педиатрия»

Регистрационный номер рецензии 780 от 20 июня 2019 года



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	6
Введение .....	8
<b>Раздел I. Общая фармакология .....</b>	<b>19</b>
Глава 1. Фармакокинетика. Всасывание и пути введения лекарственных средств .....	21
Глава 2. Распределение лекарственных средств в организме .....	31
Глава 3. Элиминация лекарственных средств. Биотрансформация .....	40
Глава 4. Экскреция лекарственных средств .....	52
Глава 5. Фармакодинамика .....	55
Тестовые задания .....	83
<b>Раздел II. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию .....</b>	<b>85</b>
Глава 6. Местные анестетики .....	87
Глава 7. Раздражающие, вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства .....	94
Тестовые задания .....	98
<b>Раздел III. Синаптотропные (медиаторные) средства .....</b>	<b>99</b>
Глава 8. Строение и функции синапсов .....	101
Глава 9. Адренергические синапсы .....	107
Глава 10. Адреномиметики .....	116
Глава 11. $\alpha$ -Адреноблокаторы .....	126
Глава 12. $\beta$ -Адреноблокаторы. $\alpha$ , $\beta$ -Адреноблокаторы .....	129
Глава 13. Симпатолитики .....	137
Глава 14. Холинергические синапсы .....	138
Глава 15. Холиномиметики .....	144
Глава 16. Ингибиторы холинэстеразы .....	149
Глава 17. М-холиноблокаторы .....	156
Глава 18. Ганглиоблокаторы .....	162
Глава 19. Миорелаксанты .....	164
Тестовые задания .....	171
<b>Раздел IV. Лекарственные средства, влияющие на функции центральной нервной системы .....</b>	<b>173</b>
Глава 20. Ингаляционные наркотические средства (общие анестетики) .....	175
Глава 21. Неингаляционные наркотические средства .....	186
Глава 22. Этанол .....	190
Глава 23. Снотворные средства .....	202
Глава 24. Противозаболевательные средства .....	214
Глава 25. Лекарственные средства для лечения дегенеративных заболеваний центральной нервной системы .....	228
Глава 26. Лекарственные средства для лечения мигрени .....	245
Глава 27. Опиоидные анальгетики .....	253
Глава 28. Неопиоидные анальгетики. Центральные миорелаксанты .....	270
Глава 29. Психотропные средства. Антипсихотические средства .....	273
Глава 30. Анксиолитики .....	291
Глава 31. Седативные средства .....	301

Глава 32. Антидепрессанты .....	305
Глава 33. Нормотимические средства (соли лития) .....	317
Глава 34. Психостимуляторы .....	319
Глава 35. Ноотропные средства .....	327
Тестовые задания .....	332
<b>Раздел V. Лекарственные средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем .....</b>	<b>335</b>
Глава 36. Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания .....	337
Глава 37. Сердечные гликозиды. Нестероидные кардиотонические средства .....	352
Глава 38. Антиаритмические средства .....	362
Глава 39. Антигипертензивные средства .....	377
Глава 40. Антиангинальные средства .....	392
Глава 41. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях мозгового кровообращения .....	405
Глава 42. Лекарственные средства для лечения легочной артериальной гипертензии .....	409
Глава 43. Лекарственные средства, применяемые при эректильной дисфункции .....	412
Глава 44. Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему.....	414
Глава 45. Венотонизирующие и венопротективные средства .....	431
Глава 46. Мочегонные средства .....	433
Глава 47. Лекарственные средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия .....	452
Глава 48. Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения .....	455
Глава 49. Антиагреганты .....	473
Глава 50. Антикоагулянты .....	483
Глава 51. Лекарственные средства, влияющие на фибринолиз .....	493
Глава 52. Лекарственные средства, повышающие свертывание крови .....	499
Глава 53. Лекарственные средства для лечения макроцитарной анемии .....	501
Глава 54. Препараты железа .....	507
Глава 55. Гемопоэтические факторы роста .....	515
Глава 56. Кровезаменители. Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного равновесия. Лекарственные средства для парентерального питания .....	520
Тестовые задания .....	524
<b>Раздел VI. Лекарственные средства, регулирующие обмен веществ .....</b>	<b>527</b>
Глава 57. Гиполипидемические средства .....	529
Глава 58. Препараты гормонов гипоталамуса и передней доли гипофиза .....	540
Глава 59. Препараты гормонов задней доли гипофиза .....	546
Глава 60. Препараты гормонов эпифиза .....	551
Глава 61. Препараты гормонов щитовидной и паращитовидных желез. Анти тиреоидные средства .....	553
Глава 62. Сахароснижающие средства. Глюкагон .....	560

Глава 63. Препараты минералокортикоидов и глюкокортикоидов .....	575
Глава 64. Препараты мужских половых гормонов и их антагонистов. Анаболические стероиды .....	583
Глава 65. Препараты женских половых гормонов и их антагонистов. Гормональные противозачаточные средства .....	586
Глава 66. Лекарственные средства при ожирении .....	593
Глава 67. Лекарственные средства для лечения остеопороза. Хондропротекторы .....	596
Глава 68. Витаминные и витаминоподобные средства .....	603
Тестовые задания .....	621
<b>Раздел VII. Противовоспалительные, противовоспалительные, противоаллергические и иммуностропные средства .....</b>	<b>623</b>
Глава 69. Нестероидные противовоспалительные средства .....	625
Глава 70. Противоподагрические средства .....	637
Глава 71. Гистамин и антигистаминные средства .....	641
Глава 72. Иммуностимуляторы .....	649
Глава 73. Иммунодепрессанты .....	654
Глава 74. Лекарственные средства для лечения рассеянного склероза .....	665
Тестовые задания .....	669
<b>Раздел VIII. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства .....</b>	<b>671</b>
Глава 75. Антисептики и дезинфицирующие средства .....	673
Глава 76. Антибиотики .....	683
Глава 77. Синтетические противомикробные средства .....	715
Глава 78. Противотуберкулезные средства .....	725
Глава 79. Противогрибковые средства .....	732
Глава 80. Противовирусные средства .....	741
Глава 81. Противопротозойные средства .....	762
Глава 82. Противогельминтные, инсектицидные и акарицидные средства .....	767
Тестовые задания .....	772
<b>Раздел IX. Противоопухолевые средства .....</b>	<b>775</b>
Глава 83. Лекарственные средства при злокачественных опухолях .....	777
Тестовые задания .....	791
<b>Раздел X. Меры помощи при острых отравлениях .....</b>	<b>793</b>
Глава 84. Антидоты при острых отравлениях .....	795
Тестовые задания .....	797
<b>Раздел XI. Взаимодействие лекарственных средств .....</b>	<b>799</b>
Глава 85. Фармакологическая несовместимость .....	801
Тестовые задания .....	810
Эталоны ответов .....	811
Список литературы .....	813
Приложение. Общая рецептура .....	814
Предметный указатель .....	829

## ВВЕДЕНИЕ

Фармакология — медико-биологическая наука о действии лекарственных средств на живые организмы, судьбе лекарств в организме, принципах создания новых лекарственных средств. Слово «фармакология» происходит от греч. *phármakon* — лекарство и *lógos* — учение, слово. Таким образом, дословный перевод: фармакология — наука о лекарственных средствах, лекарствоведение. Современное лекарствоведение разделяют на фармацию и фармакологию. Фармацевтические науки (фармацевтическая химия, фармакогнозия, фармацевтическая технология) изучают физико-химические свойства лекарственных средств, лекарственное сырье растительного и животного происхождения, технологию изготовления лекарственных препаратов на заводе и в аптеке. Фармакология изучает изменения в организме, возникающие под влиянием лекарственных средств (фармакодинамику), а также их всасывание, распределение, биотрансформацию и экскрецию (фармакокинетику). Механизм действия лекарственных средств рассматривают как их влияние на биологические системы различной сложности — от целого организма до отдельных клеток, субклеточных структур и циторецепторов.

Лекарственные средства — применяемые в медицине вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного или проникающие в органы и ткани организма. Лекарственные средства используют для профилактики, диагностики (за исключением диагностических средств, не контактирующих с организмом человека или животного; они не являются лекарственными) и лечения заболеваний, реабилитации больных, сохранения, предотвращения или прерывания беременности. Их получают из крови, плазмы, органов, тканей человека или животных, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

- ▶ Фармацевтические субстанции — лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения. Обладают фармакологической активностью, предназначены для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяют их эффективность.
- ▶ Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм. Применяются для профилактики, диагностики, лечения заболеваний, реабилитации, сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Лекарственная форма — состояние лекарственного средства, соответствующее способам его введения и применения, обеспечивает достижение необходимого лечебного эффекта.

Лекарственные средства разделяют на эндобактерициды и ксенобактерициды. Эндобактерициды (от греч. *endo* — внутри и *bios* — жизнь) — аналоги естественных метаболитов организма. К ним относятся витаминные, гормональные средства, коферменты, норэпинефрин, аминокислоты, глюкоза<sup>а</sup>, простагландины, препараты цитокинов. Ксенобактерициды (от греч. *xénos* — чужой и *bíos* — жизнь) —

природные и синтетические чужеродные соединения, не синтезируемые в организме, например лекарственные средства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды. Свойства этих двух групп лекарственных средств существенно различаются: эндобиотики используют системы транспорта и метаболизма их эндогенных прототипов, взаимодействуют со специфическими циторецепторами. Ксенобиотики вступают в неспецифические реакции.

Важной информационной характеристикой лекарственных средств служат их названия в трех вариантах: химическое, международное непатентованное и коммерческое. Международные непатентованные названия<sup>1</sup> определяют активную фармацевтическую субстанцию (в мире — более 8000) и обеспечивают коммуникации и обмен информацией между специалистами здравоохранения и учеными разных стран. Международные непатентованные названия присваивает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Они являются общественным достоянием. Во многих странах принято Международное соглашение о номенклатуре лекарственных средств. Коммерческие торговые названия получают готовые одно- или многокомпонентные препараты, выпускаемые в конкретных дозе и лекарственной форме. Коммерческие названия являются собственностью производителя.

В российский Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств включены лекарственные средства, без применения которых прогрессируют угрожающие жизни заболевания и синдромы, ухудшается их течение, появляются осложнения, может наступить смерть пациента, а также медикаменты для лечения социально значимых заболеваний. Перечень регулярно пересматривается и обновляется.

Каждому этапу жизненного цикла лекарственного средства соответствует стандарт надлежащей фармацевтической практики (*Good Practice*), или кодекс профессиональной деятельности. Стандарты гарантируют эффективность и безопасность лекарственного средства, регулируют фармацевтические аспекты качества готовой продукции, защищают интересы потребителей и способствуют международной торговле путем признания другими странами результатов работ, проведенных в одной стране. Стандарты надлежащей фармацевтической практики представлены в табл. 1.

Доклинические фармакологические исследования должны обеспечивать доказательность и надежность данных при соблюдении принципов гуманного обращения с лабораторными животными. Для доклинических исследований используют лабораторных животных (интактных и с моделями болезней человека), культуру клеток и их органоидов. Доклинические исследования включают:

- ▶ скрининг (от англ. to screen — просеивать) — стандартные методы оценки активности химических соединений в сравнении с действием известных лекарственных средств;
- ▶ углубленное изучение механизма действия с помощью физиологических, биохимических, биофизических, морфогистохимических, электронно-микроскопических методов, методов молекулярной биологии;

---

<sup>1</sup> INN — International Nonproprietary Name.

Таблица 1. Стандарты надлежащей фармацевтической практики

Этап жизненного цикла лекарственного средства	Стандарт
Доклинические исследования	Правила доклинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств ( <i>Good Laboratory Practice</i> )
Клинические испытания	Надлежащая клиническая практика: включает планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов клинических испытаний, составление отчетов ( <i>Good Clinical Practice</i> )
Производство	Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств ( <i>Good Manufacturing Practice</i> )
Оптовая торговля	Правила оптовой торговли ( <i>Good Distribution Practice</i> )
Розничная торговля и работа аптек	Правила фармацевтической (аптечной) практики ( <i>Good Pharmacy Practice</i> )

- ▶ исследование фармакокинетики;
- ▶ определение острой и хронической токсичности;
- ▶ выявление специфических видов токсичности (иммунотоксического, аллергизирующего, мутагенного, канцерогенного, эмбриотоксического, тератогенного, фетотоксического эффектов, способности вызывать лекарственную зависимость).

Эксперименты на животных возможно имитировать с помощью компьютера (исследования *in silico*). На основании расчетов электронных, топологических, пространственных и структурных дескрипторов молекул прогнозируют циторецепторы, фармакологические эффекты, фармакокинетику, токсичность. В арсенал фармакологии и токсикологии вошли исследования на трансгенных животных, позволившие приблизить модели заболеваний к реально существующим болезням человека.

Клиническая фармакология изучает воздействие лекарственных средств на организм больного — фармакодинамику и фармакокинетику в клинических условиях. Задачи клинической фармакологии: клинические испытания новых лекарственных средств, повторная оценка известных лекарств, разработка методов их эффективного и безопасного применения, устранение нежелательных последствий взаимодействия, проведение фармакокинетических исследований, организация информационной службы.

Клинические испытания новых лекарственных средств включают четыре фазы. Они представлены в табл. 2.

Исследования проводят в сравнении с действием эталонных лекарственных средств данной фармакологической группы или плацебо. Плацебо (от лат. *placebo* — понравлюсь) представляет собой лекарственную форму, не содержащую лекарственного средства, но с такими же внешним видом, запахом, вкусом, как и настоящий лекарственный препарат. Эффект плацебо особенно значителен при внутренних заболеваниях с эмоциональными нарушениями (артериальной гипертензии, стенокардии, бронхиальной астме, язвенной болезни), психических расстройствах, болевых синдромах. Переносимость

**Таблица 2.** Фазы клинических испытаний

Фаза	Задачи
I	На основании результатов доклинических исследований эффективности и безопасности изучают действие лекарственного средства в различных дозах у здоровых добровольцев, чтобы оценить переносимость; определяют параметры фармакокинетики при однократном и повторном приеме, оценивают взаимодействие с пищей
II	Изучают эффективность и безопасность лекарственного средства в сравнении с действием плацебо или эталонного средства у ограниченного контингента пациентов с заболеванием, для лечения которого это средство предназначено; определяют диапазон терапевтических доз
III	Проводят сравнительное исследование лекарственного средства в установленных терапевтических дозах и конкретных лекарственных формах у большого числа больных разного возраста, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и печени; выявляют взаимодействие с другими лекарственными средствами, оценивают фармакоэкономические аспекты. На основании результатов этой фазы испытаний принимают решение о регистрации лекарственного средства
IV	Фаза начинается еще в ходе регистрации лекарственного средства и продолжается после его появления на рынке. Задачи этой фазы — решение дополнительных вопросов по применению, расширение показаний к назначению и приобретение врачами опыта использования лекарственного средства, его позиционирование на фармацевтическом рынке, выявление отдаленных и редких (с частотой 1:1000) побочных эффектов
V (пострегистрационный надзор)	Сбор и анализ сообщений о побочных эффектах лекарственного средства, подготовка обзоров на тему безопасности на основании применения у десятков тысяч больных (в том числе у детей, беременных), анализ влияния на выживаемость

лекарственного средства оценивают в сравнении с эффектом плацебо (отрицательным эффектом плацебо). Он обозначает нежелательные явления при приеме инертной субстанции.

Больные опытной и контрольной групп должны быть одинаковыми по возрасту, форме и стадии заболевания, исходному фоновому лечению. Группы формируют случайным распределением пациентов (рандомизацией). Актуально включение в клинические испытания добровольцев с легкой и умеренной печеночной и почечной недостаточностью.

Клинические испытания проводят открытым, простым слепым и двойным слепым методами. При применении открытого метода больному известно, относится ли он к опытной или контрольной группе. При простом слепом методе больному не сообщают, что он принял — испытуемое лекарственное средство, эталонное средство или плацебо. Об этом знают врач и заказчик исследования. При двойном слепом методе этой информацией не располагают ни больной, ни лечащий врач. О том, как проводится клинический эксперимент, информирован только заказчик исследования. Применяют клинические, инструментальные, лабораторные (в том числе генетические) и морфологические методы контроля.



Клинические испытания прекращают досрочно, если выявляют явные терапевтические преимущества лекарственного средства или его опасные побочные эффекты.

Научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна превалировать над этическими нормами, направленными на защиту здоровья и прав пациентов. Пациентов включают в клиническое исследование только при условии их добровольного информированного согласия и на основании положительного заключения независимого этического комитета.

Создание оригинального инновационного лекарственного средства — чрезвычайно дорогой, сложный и длительный процесс. Лишь одно из 5–10 тыс. исследуемых веществ доходит до этапа регистрации и становится лекарственным средством. Длительность исследований достигает 20 лет, средняя стоимость — 500–800 млн долларов.

Нередко в процессе клинических испытаний выявляют дополнительные эффекты, не обусловленные основным механизмом действия. Такие эффекты получили название плеiotропных (от греч. *pléiōn* — больший, *trópos* — направление). Гиполипидемические средства группы статинов обладают кардиопротективным, эндотелийпротективным, антиаритмическим, противовоспалительным и иммунодепрессивным свойствами, тормозят агрегацию тромбоцитов, стимулируют фибринолиз. Для антибиотиков группы макролидов, помимо противомикробного действия, характерны противовоспалительный и иммунодепрессивный эффекты.

Лекарствоведение возникло в глубокой древности. Еще первобытные люди, занимаясь поиском растений, пригодных в пищу, случайно открывали их целебные свойства. Английское слово *drug* — «лекарство» — происходит от старофранцузского *drogue* — «сухая трава». В клинописных табличках Шумера (в Месопотамии) IV тыс. до н.э. упоминается опий. Слово «опий» обозначено двумя клинописными знаками: *hul* — «веселье», *gil* — «растение». В папирусе Георга Эберса из Древнего Египта (XVI в. до н.э.) приведены сведения о действии опия, белены, мяты, клещевины.

Швейцарский врач Парацельс (1493–1541), предложив использовать пары ртути для лечения сифилиса, стал основателем ятрохимии (от греч. *iatros* — врач). Это направление в медицине рассматривало процессы в организме как химические явления, а болезни — как нарушение химического равновесия. Парацельс утверждал: «Все есть яд, ничто не лишено ядовитости, и все есть лекарство — одна только доза делает вещество ядом или лекарством». Он также считал, что медицина сочетает элементы науки и искусства: «Знание и опыт других могут быть полезны для врача, но все знания мира не сделают человека врачом, если у него нет необходимых способностей и ему не предопределено природой быть врачом».

В 1785 г. английский терапевт Уильям Уитеринг открыл лечебный эффект настоя листьев наперстянки пурпуровой при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 1806 г. провизор из немецкого города Ганновера Вильгельм Сертюрнер выделил из опия алкалоид морфин. Несмотря на эти значительные достижения, в учении о лекарственных средствах было боль-

ше предрассудков, противоречивых мнений и взглядов, чем убеждений и доказательств.

Фармакология как самостоятельная наука сформировалась только к середине XIX в., когда появились экспериментальные методы исследования. Основоположники экспериментальной фармакологии — Франсуа Мажанди (исследовал эффекты стрихнина) и Клод Бернар (установил механизм влияния кураре на нервно-мышечную передачу).

В 1849 г. профессор Дерптского университета (современный Тарту в Эстонии) Рудольф Бухгейм (1820—1879) в подвале своего дома открыл первую в мире лабораторию экспериментальной фармакологии. Он был автором учебников по фармакологии, в которых лекарственные средства классифицированы в соответствии с их химическим строением и фармакологическим действием.

Ученик Р. Бухгейма Освальд Шмидеберг (1838—1921) руководил кафедрой фармакологии в Немецком институте Страсбурга. Он установил, что камфора выводится из организма в виде глюкуронида. Это стало первым свидетельством химических превращений лекарственных средств в организме. В 1869 г. О. Шмидеберг совместно с Р. Коппе выделил из мухомора мускарин и установил сходство действия этого яда и эффектов возбуждения блуждающего нерва. О. Шмидеберг был автором учебника по фармакологии, в котором фармакодинамика описана на основании экспериментальных данных. Заслугой О. Шмидеберга является также издание с 1873 г. журнала «Архив экспериментальной патологии и фармакологии» (современное название — Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie).

В XIX в. создание новых лекарственных средств стало основным двигателем прогресса в медицине. Появление средств для ингаляционного наркоза — динитрогена оксида (азота закиси<sup>▲</sup>, Хорас Уэллс, 1844), эфира диэтилового (Уильям Мортон, 1846), хлороформа (Джеймс Симпсон, 1847), а также антисептиков — хлорной извести<sup>▲</sup> (Игнац Филипп Земмельвейс, 1847) и фенола (Джозеф Листер, 1867) — стимулировало интенсивное развитие хирургии. В 1857 г. в английском медицинском журнале *Lancet* была опубликована статья врача Томаса Брантона о лечебном эффекте паров амилнитрита при загрудинной боли у больных стенокардией. В 1879 г. английский терапевт Уильям Мэррил впервые назначил таблетки нитроглицерина под язык для купирования приступа стенокардии.

Лауреат Нобелевской премии 1908 г. Пауль Эрлих (1854—1915), еще будучи студентом, изучал факторы, влияющие на распределение и фиксацию химических веществ в организме. Он высказал идею, что селективное действие лекарственных средств обусловлено их сродством к специфическим циторецепторам. В 1899 г. П. Эрлих возглавил Институт экспериментальной терапии во Франкфурте-на-Майне (ныне — Институт им. Пауля Эрлиха). П. Эрлих внес большой вклад в развитие гематологии, иммунологии, онкологии, биохимии, лабораторной диагностики, впервые описал тучные клетки, доказал существование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), разработал оригинальные методы бактериологических и гистологических исследований. В 1891 г. П. Эрлих впервые предложил новые методы фармакотерапии

инфекционных болезней, основанные на селективном воздействии химиотерапевтических средств на патогенных возбудителей. В медицинскую практику были введены метилтиониния хлорид (метиленовый синий) для лечения четырехдневной малярии, трипановый красный при трипаносомозе. Мировую известность П. Эрлиху принесли работы по лечению спирохетозов (сифилиса, возвратного тифа, фрамбезии) органическими соединениями мышьяка. Ученый первым в мировой фармакологии провел скрининг химических веществ для создания лекарственных средств. В 1907 г. применен сальварсан (препарат 606), спустя несколько лет — менее токсичный неосальварсан (препарат 914). Все эти лекарственные средства имеют в настоящее время только историческое значение, но не утратила актуальности идея П. Эрлиха о том, что «химиотерапия ставит себе задачу найти такие вещества, которые при большом влиянии на паразитов принесли бы возможно менее вреда организму».

В XX в. началась революция в фармакологии. На основании фундаментальных и прикладных исследований в медицинскую практику вошли высокоэффективные лекарственные средства, созданы принципиально новые фармакологические группы, заложены основы клинической фармакологии и сформировались подходы к разработке лекарственных средств, обеспечивающие приемлемое соотношение риска и пользы для пациентов. Столетие началось с безраздельного господства эмпирически созданных эликсиров, отваров, настоек и экстрактов с недоказанными лечебными свойствами и закончилось эпохой целенаправленного научного планирования, чистого химического синтеза и взрывного развития биотехнологии, направленных на получение лекарственных средств, иногда способных принципиально улучшить течение болезни и обеспечить выздоровление. Выдающимися достижениями фармакологии в XX в. стали (указаны годы выполнения исследований):

- ▶ создание медиаторной теории английским фармакологом Генри Дейлом (1910–1936) и австрийским физиологом Отто Леви (1921–1936);
- ▶ установление роли дефицита витаминов в патогенезе заболеваний нидерландским врачом Христианом Эйкманом (1890–1898) и выделение первого витамина — витамина В<sub>1</sub> (тиамина) польским биохимиком Казимиром Функом (1911);
- ▶ открытие противосвертывающего средства для профилактики и лечения тромбозомболических заболеваний — гепарина натрия американским физиологом Уильямом Генри Хауэллом (1916) и антикоагулянтов непрямого действия врачом Карлом Паулем Линком (1939);
- ▶ создание антиаритмического средства хинидина немецким кардиологом Карлом Фридрихом Венкебахом (1918);
- ▶ выделение и применение инсулина для лечения сахарного диабета канадскими физиологами Фредериком Бантингом, Чарлзом Бестом и Джоном Маклеодом (1921–1922);
- ▶ открытие пенициллина английским микробиологом Александром Флемингом (1929) и сульфаниламидных средств немецким фармакологом Герхардом Домагком (1935);

- ▶ внедрение бензилпенициллина в медицинскую практику в Великобритании Говардом Флори и Эрнстом Чейном (1940) и в СССР Зинаидой Виссарионовной Ермольевой (1942);
- ▶ применение миорелаксанта тубокурарина хлорида в хирургии канадскими анестезиологами Гарольдом Гриффитом и Джорджем Джонсоном (1942);
- ▶ открытие сахароснижающего действия производных сульфонилмочевины Марселем Жанбоном и Огюстом Лубатье во Франции (1942–1947);
- ▶ выделение и установление структуры кортизона швейцарским химиком Тадеушем Рейхштейном, получение тироксина и ряда глюкокортикоидов американским биохимиком Эдвардом Кендаллом, применение кортизона при ревматоидном артрите американским врачом Филипом Хенчем (1943–1949);
- ▶ открытие противотуберкулезного антибиотика стрептомицина американским микробиологом Зельманом Ваксманом (1944);
- ▶ исследование первого психотропного средства хлорпромазина и применение его в практике психиатрии во Франции Анри Мари Лабори, Жаном Делеем и Пьером Деникером (1950–1952);
- ▶ применение первых антигистаминных средств при аллергических заболеваниях Даниеле Бове в Италии (1950-е годы);
- ▶ создание  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола для лечения кардиологических заболеваний и средства терапии язвенной болезни блокатора  $H_2$ -рецепторов циметидина шотландским фармакологом Джеймсом Блэком (1960-е годы).

За последнее десятилетие открыты изоферменты цитохрома P450, новые циторекцепторы и их эндогенные лиганды, нейромодуляторы, вторичные мессенджеры (передатчики). Больших успехов достигли клеточная инженерия (гибридная технология) и генная инженерия [метод рекомбинантных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК)].

В фармакологии стали широко применять квантовые методы нанотехнологии. Манипуляции с молекулами в масштабах от 1 до 100 нм позволяют осуществлять векторную доставку лекарственных средств в пораженные клетки. К наночастицам, содержащим лекарственные средства, прикрепляют лиганды направленного действия — органоспецифические пептиды и моноклональные антитела.

Новым направлением фармакологии стали фармакогенетика и фармакогеномика. Фармакогенетика исследует генетические особенности конкретных ферментов биотрансформации, транспортеров и рецепторов лекарственных средств. Фармакогеномика исследует целый геном, тысячи генов, экспрессия которых влияет на эффекты и судьбу лекарственных средств (при этом функциональный вклад каждого отдельного гена может быть минимальным). Установлены полиморфные участки генов (однонуклеотидные замены), кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеры и циторекцепторы. Вклад генетических факторов в эффективность лекарственных средств может достигать 40%.

Фармакопротеомика исследует влияние на фармакокинетику и фармакодинамику структурно-функциональных свойств индивидуальных белков и находящихся в их составе антигенных детерминант (эпитопов). Структурная протеомика изучает строение индивидуальных белков, функциональная протеомика анализирует конформационные, биохимические и функциональные изменения белков в процессе их взаимодействия. Совокупность всех белков клетки, взаимодействующих с молекулой-мишенью, обозначают термином «интерактом». Эффективность фармакотерапии возможно оценить по изменению содержания белковых биомаркеров. Фармакометабомика в реальном времени анализирует влияние лекарственных средств на метаболические процессы в клетках.

Главной задачей фармакогенетики, фармакогеномики, протеомики и метабомики является переход от принципа лечения болезни лекарственным средством к принципу персонализированной медицины: лечить больного индивидуальным лекарством в индивидуальной дозе. Генотипирование наиболее востребовано при применении лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, противоэпилептические средства, сердечный гликозид дигоксин). Сочетание генотипирования с терапевтическим лекарственным мониторингом позволяет установить генотипы с быстрым и медленным метаболизмом, достоверно прогнозировать индивидуальные фармакокинетические параметры и персонализировать терапевтические алгоритмы лечения.

Внедряется генная терапия для регуляции функций генов, этиопатогенетическая роль которых доказана. Основные принципы генной терапии — изменение или выключение экспрессии генов и замена мутантных генов клонированными цепями с заданной последовательностью нуклеотидов.

Приоритетным направлением медицины наряду с персонализированной терапией стала предиктивно-превентивная медицина, направленная на выявление биомаркеров скрытого заболевания, оценку его прогноза и разработку профилактических мероприятий, включая коррекцию с помощью лекарственных средств.

При клинических испытаниях возросли интенсивность общения и кооперация специалистов в области фундаментальной и клинической фармакологии, токсикологии, клинической медицины, генетики, молекулярной биологии, химии и биотехнологии.

В развитие фармакологии большой вклад внесли отечественные ученые. Иван Петрович Павлов (1849–1936) руководил экспериментальной лабораторией в клинике С.П. Боткина (1879–1890), заведовал кафедрой фармакологии в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1890–1895). До этого, в 1890 г., он был избран заведующим кафедрой фармакологии в Томском университете. Деятельность И.П. Павлова как фармаколога отличалась широким научным размахом, блестящей постановкой экспериментов и глубоким физиологическим анализом фармакологических данных. Физиологические методы, созданные И.П. Павловым, позволили исследовать лечебное действие гликозидов ландыша, горицвета, морозника на сердце и кровообращение, установить механизм жаропонижающего эффекта антипирина, изучить

влияние алкалоидов (пилокарпина, никотина, атропина, морфина), кислот, щелочей и горечей на пищеварение. Гениальным завершением научного творчества И.П. Павлова стали работы по физиологии и фармакологии высшей нервной деятельности. С помощью метода условных рефлексов впервые был открыт механизм действия на центральную нервную систему (ЦНС) этанола, бромидов, кофеина. В 1904 г. исследования И.П. Павлова были удостоены Нобелевской премии.

Николай Павлович Кравков (1865–1924) — общепризнанный основоположник современной фармакологии, создатель большой научной школы, руководитель кафедры в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1899–1924). Он открыл новое экспериментально-патологическое направление в фармакологии, внедрил в экспериментальную практику метод изолированных органов, предложил и совместно с хирургом С.П. Федоровым осуществил в клинической практике внутривенный наркоз гедоналом. Н.П. Кравков является провозвестником отечественной промышленной токсикологии, эволюционной и сравнительной фармакологии, он был одним из первых, кто изучал действие лекарственных средств на эндокринную систему. Двухтомное руководство Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» переиздавалось 14 раз. В 1926 г. ему была присуждена только что учрежденная премия им. В.И. Ленина (посмертно). В память о выдающемся ученом учреждены премия и медаль за работы, внесшие значительный вклад в развитие фармакологии.

Ученики Н.П. Кравкова Сергей Викторович Аничков (1892–1981) и Василий Васильевич Закусов (1903–1986) провели фундаментальные исследования синаптотропных средств и лекарственных средств, регулирующих функции ЦНС.

Прогрессивные направления в фармакологии создали М.П. Николаев (исследовал действие лекарственных средств при заболеваниях сердечно-сосудистой системы), В.И. Скворцов (изучал фармакологию синаптотропных и снотворных средств), Н.В. Вершинин (предложил для медицинской практики препараты сибирских лекарственных растений и полусинтетическую левовращающую камфору), А.И. Черкес (автор фундаментальных работ по токсикологии и биохимической фармакологии сердечных гликозидов), Н.В. Лазарев (разработал модели заболеваний для оценки действия лекарственных средств, крупный специалист в области промышленной токсикологии), А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов (создатели эффективных психотропных средств), М.Д. Машковский (создатель оригинальных антидепрессантов, автор популярного руководства по фармакотерапии для врачей), Е.М. Думенова (создала эффективные средства для лечения эпилепсии), А.С. Саратиков (предложил для клинической практики препараты камфоры, психостимуляторы-адаптогены, гепатотропные средства, индукторы интерферона), П.В. Сергеев (исследовал молекулярные механизмы действия стероидных гормонов и рентгеноконтрастные средства), Е.Д. Гольдберг (провел фундаментальные исследования лекарственных средств, регулирующих функции системы крови).

В настоящем учебнике рассмотрены вопросы общей фармакокинетики и фармакодинамики, фармакологические свойства и применение в медицинской

---

практике лекарственных средств, влияющих на функции нервной системы и исполнительных органов, обмен веществ, воспаление и иммунитет, противомикробных, противовирусных и противопаразитарных и противоопухолевых средств. В разделах частного курса действие лекарственных средств представлено в сравнительном плане, приведены новые данные о фармакодинамике и фармакокинетике, сведения о лекарственных средствах, использование которых в медицинской практике началось лишь в последнее время, описаны отравления лекарственными средствами.

Раздел I

**ОБЩАЯ  
ФАРМАКОЛОГИЯ**



Общая фармакология изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики.

Фармакокинетика (от греч. *phármakon* — лекарство, *kinētikós* — двигать) — судьба лекарственных средств в организме, механизмы их всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и экскреции.

Фармакодинамика (от греч. *phármakon* — лекарство, *dýnamis* — сила) — биологическое действие лекарственных средств, локализация и механизмы реализации фармакологических эффектов.

## Глава 1

# ФАРМАКОКИНЕТИКА. ВСАСЫВАНИЕ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изучение фармакокинетики стало возможным благодаря появлению высокочувствительных методов определения концентрации лекарственных средств в биологических средах — газожидкостной хроматографии, радиоиммунных и ферментохимических методов. На основании данных, полученных с помощью этих методов, удалось создать математические модели фармакокинетических процессов. Фармакокинетические параметры позволяют уточнить дозы, установить оптимальные пути введения, режим и длительность назначения лекарственных средств. Терапевтический лекарственный мониторинг (постоянный контроль) содержания лекарственных средств в биологических средах позволяет осуществлять своевременную коррекцию фармакотерапии, что особенно важно у детей и пожилых больных, пациентов с заболеваниями печени и почек, при комбинированном применении лекарств, неясных причинах неэффективности или плохой переносимости лечения.

## ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Всасывание — преодоление лекарственными средствами липопротеиновой плазматической мембраны клеток и межклеточных щелей. В кишечнике барьер между внешней и внутренней средой организма состоит из одного слоя эпителия, при всасывании с поверхности кожи лекарственные средства преодолевают несколько клеточных слоев. Различают следующие варианты трансмембранного транспорта: пассивную диффузию, активный транспорт и пиноцитоз.

### Пассивная диффузия

Пассивная диффузия происходит по градиенту концентрации лекарственных средств — из зоны с большей концентрацией в зону с меньшей концентрацией, поэтому не требует затрат энергии макроэргов. Энергию для транспорта создает градиент концентрации.

### Простая диффузия

При простой диффузии лекарственные средства растворяются в липидном бислое мембран. Растворимостью в липидах независимо от условий среды обладают лишь немногие вещества — ингаляционные наркотические средства, этанол. Большинство же лекарственных средств являются слабыми кислотами

или слабыми основаниями и образуют как растворимые в липидах нейтральные молекулы, так и ионы. Степень диссоциации зависит от физико-химических свойств лекарственного средства и водородного показателя (рН) среды, из которой происходит всасывание.

У слабой кислоты с  $pK_a^1=4,4$  содержание нейтральных молекул в желудочном соке (рН 1,4) в 1000 раз больше, чем в плазме (рН 7,4), и наоборот: количество ионов в 1000 раз больше в плазме, чем в желудочном соке. У слабого основания с таким же  $pK_a$  соотношение нейтральных молекул и ионов составляет в плазме 1000:1, в желудочном соке — 1:1000.

Условия всасывания лекарственных средств — слабых кислот и оснований различные. Антиагрегант ацетилсалициловая кислота имеет  $pK_a=3,6$ . В кислой среде желудочного сока она присутствует в виде растворимых в липидах нейтральных молекул, в щелочной среде кишечника (рН 6,8–7,2) — в виде ионов. В плазме при рН 7,4 ацетилсалициловая кислота находится в ионизированной форме, поэтому плохо проникает в ткани. Свойствами слабых кислот обладают также противосудорожные средства фенобарбитал, фенитоин; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) фенилбутазон, индометацин, диклофенак; мочегонное средство фуросемид; антикоагулянты непрямого действия; сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины.

Лекарственные средства из группы слабых оснований в кишечнике, плазме, клетках находятся в форме нейтральных молекул. Представители слабых оснований — алкалоиды (морфин, кодеин, папаверин, кофеин, атропин) и синтетические азотсодержащие средства (лидокаин, пропранолол, дифенгидрамин, хлорохин и многие другие).

Знание особенностей всасывания в разных средах лекарственных средств с различными физико-химическими свойствами имеет большое медицинское значение.

При отравлении производными барбитуровой кислоты в раствор для форсированного диуреза добавляют натрия гидрокарбонат. Он создает в первичной моче щелочную среду, в которой ускоряется диссоциация барбитуратов на ионы, не способные к реабсорбции в почечных канальцах.

При отравлении морфином и некоторыми другими алкалоидами, введенными парентерально, промывают желудок растворами слабых кислот — уксусной или лимонной, так как около 10% молекул алкалоидов простой диффузией по градиенту концентрации проникают из крови в просвет желудка, где в кислой среде диссоциируют на ионы. Ионы могут поступать в кишечник и вновь образовывать нейтральные молекулы. Промывание желудка направлено на повышение диссоциации и удаление молекул алкалоидов.

Липофильные и гидрофильные свойства нейтральных молекул лекарственных средств зависят от присутствия в их структуре полярных групп. Полярные лекарственные средства плохо растворяются в липидах и менее способны к всасыванию простой диффузией.

---

<sup>1</sup>  $pK_a$  — водородный показатель среды, при котором половина молекул нейтральна, а другая половина диссоциирована на ионы.

## Фильтрация

Лекарственные средства фильтруются с током воды через поры клеточной мембраны под действием гидростатического и осмотического давления. Фильтрация возможна для нейтральных молекул с массой не более 100–200 Да, например, фильтруется глюкоза<sup>4</sup>. Это обусловлено размером пор (0,35–0,4 нм) и присутствием в них фиксированных зарядов.

## Активный транспорт

Лекарственные средства преодолевают клеточную мембрану активным транспортом против градиента концентрации с затратой энергии макроэргов и участием белков-транспортеров.

Активным транспортом переносятся эндобиотики — аналоги метаболитов организма, использующие естественные системы переноса. Известно, что йод поступает в фолликулы щитовидной железы против пятидесятикратного градиента концентрации, норэпинефрин подвергается нейрональному захвату адренергическими нервными окончаниями против двухсоткратного градиента.

Лекарственные средства могут связываться с белками-транспортерами и нарушать функции ферментов активного транспорта (сердечные гликозиды блокируют мембранную  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -зависимую аденозинтрифосфатазу (АТФазу)).

## Пиноцитоз

При пиноцитозе происходит инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли. Эта вакуоль мигрирует к противоположной мембране. Пиноцитозом всасываются полипептиды и другие высокомолекулярные соединения (витамин  $\text{B}_{12}$  в комплексе с гликопротеином — внутренним фактором Касла).

## Биодоступность лекарственных средств

Важнейшим показателем фармакокинетики является биодоступность — часть дозы лекарственного средства, поступающая с определенной скоростью в кровь и биофазу циторецепторов. Биодоступность зависит от растворимости лекарственного средства в липидах, лекарственной формы и технологии ее изготовления, пути введения, интенсивности кровотока, площади всасывающей поверхности (наибольшая — у альвеол легких и слизистой оболочки кишечника), проницаемости эпителия. При внутривенной инъекции лекарственные средства транспортируются в ткани через эндотелий, базальную мембрану и по широкому межклеточным порам сосудов, поэтому биодоступность достигает 100%. При других путях введения она меньше. В случае приема лекарственных средств внутрь большое значение для биодоступности имеют лекарственная форма, присутствие пищи, состояние пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы, интенсивность метаболизма в слизистой оболочке кишечника и печени.

Новые лекарственные формы с контролируемым высвобождением позволяют изменять скорость наступления эффекта, продолжительность, интенсивность

и локализацию лечебного действия лекарственных средств. При применении таких лекарственных форм не создаются пики концентрации в плазме, что уменьшает риск развития побочных эффектов лекарственных средств с небольшой шириотой терапевтического действия; возрастает биодоступность лекарственных средств, плохо или медленно всасывающихся в пищеварительном тракте.

Значительное влияние на биодоступность оказывает белок обратного (эффлюксного) выброса — гликопротеин Р (от англ. permeability — проницаемость), катализирующий удаление многих лекарственных средств из клеток. Это трансмембранный фосфогликопротеин с молекулярной массой 170 кДа. Он обладает свойствами АТФазы, функционирует в эпителии кишечника, гепатоцитах, нефроцитах, эндотелии гистогематических барьеров (наибольшая активность — в эндотелии ГЭБ), клетках иммунной системы. Гликопротеин Р сначала распознает субстрат внутри клетки, а затем выбрасывает его против градиента концентрации в просвет кишечника, желчь, мочу или ограничивает проникновение в головной мозг, среды глаза, через плаценту. Максимальным сродством к гликопротеину Р обладают липофильные лекарственные средства с большим количеством водородных связей. Гликопротеин Р ограничивает всасывание в кишечнике сердечного гликозида дигоксина, блокаторов кальциевых каналов, статинов, блокаторов  $H_1$ -рецепторов, макролидов, фторхинолонов, противовирусных и противоопухолевых средств. Высокая активность гликопротеина Р ГЭБ при эпилепсии служит одной из причин недостаточной эффективности терапии фенитоином, фенобарбиталом и карбамазепином.

Биодоступность лекарственных средств зависит от возраста. В педиатрической практике необходимо считаться с особенностями всасывания у детей.

- ▶ Желудочный сок имеет нейтральную реакцию (сразу после рождения рН 6–8) и приобретает такую же, как у взрослых, кислотность только ко второму году жизни ребенка.
- ▶ Эвакуаторная функция желудка нерегулярна в течение первых 6 мес жизни (материнское молоко усиливает перистальтику желудка).
- ▶ В кишечнике уменьшена микробная обсемененность, повышена активность  $\beta$ -глюкуронидазы микроорганизмов.
- ▶ Уменьшены синтез и выделение желчных кислот, что нарушает всасывание жирорастворимых веществ, например витаминов.

Изменение биодоступности лекарственных средств у пожилых людей обусловлено физиологическим старением органов и тканей и наличием сопутствующих заболеваний. В пожилом возрасте уменьшаются секреция и кислотность желудочного сока, что ускоряет опорожнение желудка и поступление принятых внутрь лекарственных средств к основному месту всасывания — в тонкую кишку. Частые в пожилом возрасте запоры способствуют увеличению полноты всасывания лекарственных средств. Вместе с тем всасывающая поверхность слизистой оболочки тонкой кишки сокращается на 20%. В результате всасывание лекарственных средств у пожилых людей может оказаться переменным и непредсказуемым.

Эстрогены тормозят перистальтику кишечника, прогестерон в малых концентрациях ее стимулирует, в больших — ослабляет. У женщин быстрее всасываются антигистаминные средства и ацетилсалициловая кислота. В организме женщин зна-

чительно ниже экспрессия гена, кодирующего гликопротеин Р. Этой особенностью объясняется большая частота интоксикации дигоксином у женщин.

Во время беременности на биодоступность значительно влияют ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции, давление увеличенной в размерах матки на вены таза и нижнюю полую вену, утолщение подкожной жировой клетчатки.

## ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт) пути введения лекарственных средств.

### Энтеральные пути введения

**Прием внутрь.** Для характеристики всасывания лекарственных средств из пищеварительного тракта необходимо учитывать, что на разных его участках слизистая оболочка имеет свои особенности. Слизистая оболочка желудка отличается большой толщиной, малой всасывающей поверхностью, высоким электрическим сопротивлением и покрыта слизью. Эпителий кишечника тонкий, с низким электрическим сопротивлением, образует значительную всасывающую поверхность (около 120 м<sup>2</sup>). Лекарственные средства даже в виде ионов быстрее всасываются в кишечнике, чем в желудке.

Прием лекарственных средств внутрь наиболее прост, удобен для больного, не требует стерильности и участия медицинского персонала. Эффект наступает через 15–40 мин, дозы в 2–3 раза выше, чем при парентеральном введении. Вместе с тем этот путь введения имеет ряд ограничений.

- ▶ Лекарственные средства могут инактивироваться хлористоводородной кислотой желудочного сока (бензилпенициллин, эритромицин, эпинефрин), протеазами (препараты инсулина), ферментами бактерий толстой кишки (дигоксин); образовывать невсасывающиеся комплексы при взаимодействии с муцином слизи (м-холиноблокаторы) и желчью.
- ▶ Через слизистую оболочку пищеварительного тракта не проникают высокомолекулярные соединения (миорелаксанты, антибиотики группы аминогликозидов).
- ▶ Пища, как правило, замедляет всасывание лекарственных средств, так как после еды изменяется рН пищеварительных соков, ускоряется перистальтика кишечника. Исключение составляют жирорастворимые соединения: препараты жирорастворимых витаминов, противогрибковый антибиотик гризеофульвин, мочегонное средство спиронолактон. Они лучше всасываются в присутствии жиров пищи и желчи.
- ▶ Лекарственные средства могут образовывать с компонентами пищи невсасывающиеся комплексы. Тетрациклин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота связываются с ионами кальция и железа, алкалоиды осаждаются танином. В связи с этим большинство лекарственных средств рекомендуют принимать за 30–40 мин до еды или через 1,5–2 ч после еды (табл. 1.1).

- ▶ Скорость всасывания зависит от интенсивности перистальтики кишечника.
- ▶ Лекарственные средства могут раздражать слизистую оболочку желудка и кишечника. Раздражающим действием обладают НПВС, соли калия и брома, хлорпромазин, их принимают после еды.
- ▶ Лекарственные средства при поступлении через желудочно-кишечный тракт подвергаются пресистемной элиминации — инактивации ферментами слизистой оболочки тонкой кишки и печени при первом пассаже — до поступления в артериальный кровоток. Пресистемной элиминации в значительной степени подвергаются  $\beta$ -адреноблокаторы, нитроглицерин, блокатор кальциевых каналов верапамил, мочегонное средство спиронолактон.
- ▶ При приеме в положении лежа возможна задержка лекарственных средств в пищевом тракте с опасностью изъязвления его слизистой оболочки.
- ▶ Прием лекарственных средств внутрь неэффективен или невозможен при резекции кишечника, синдроме мальабсорбции у пациентов с тяжелыми заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, а также при рвоте, оказании неотложной помощи, бессознательном состоянии, в раннем детском возрасте.

**Таблица 1.1.** Примеры взаимодействия лекарственных средств с пищей

Лекарственные средства	Взаимодействие с пищей
Тетрациклин, хлорамфеникол, ампициллин, сульфаниламиды, фторхинолоны, ацетилсалициловая кислота, индометацин	Образование невсасывающихся хелатных комплексов с ионами кальция (молоко) и железа (фрукты, овощи, соки)
Кодеин, кофеин, платифиллин, папаверин и другие алкалоиды	Образование невсасывающихся комплексов с танином чая и кофе
Препараты железа, эритромицин, тетрациклин	Уменьшение биодоступности под влиянием углеводов
Кетоконазол	Повышение биодоступности под влиянием кислых продуктов, соков, кока-колы, пепси-колы
Спиронолактон, ловастатин, гризеофульвин, итраконазол, саквинавир, албендазол, мебедазол, препараты жирорастворимых витаминов	Повышение биодоступности под влиянием жиров
Антикоагулянты непрямого действия	Уменьшение терапевтического действия при одновременном приеме с продуктами, богатыми витамином К (брокколи, брюссельская и цветная капуста, салат, кабачки, соя, шпинат, грецкие орехи, зеленый чай, печень, растительное масло), значительное уменьшение свертывания крови при употреблении клюквенного сока
Леводопа	Интенсивное превращение в дофамин в периферических тканях с ослаблением противопаркинсонического действия при одновременном приеме с продуктами, богатыми витамином В <sub>6</sub> (авокадо, бобы, горох, печень, тунец)

**Сублингвальный и трансбуккальный пути.** Рассасывание в полости рта обеспечивает быстрое поступление лекарственных средств в систему верхней полой вены, при этом исключается действие пищеварительных соков и ферментов печени. Сублингвально принимают только лекарственные средства с высокой растворимостью в липидах: нитроглицерин для купирования приступа стенокардии, клонидин и каптоприл при гипертоническом кризе, лоперамид при острой диарее.

**Ректальный путь.** Ректальный путь необходим при невозможности приема лекарственных средств внутрь (рвоте, бессознательном состоянии). Из прямой кишки 50% дозы всасывается в систему нижней полой вены, минуя печень, еще 50% поступает в воротную вену и частично инактивируется в печени.

Ограничения ректального введения: высокая чувствительность слизистой оболочки прямой кишки к раздражающим воздействиям (опасность проктита), малая всасывающая поверхность, кратковременный контакт лекарственных средств со слизистой оболочкой, небольшой объем растворов для лечебных клизм (50–100 мл), неудобство проведения процедур на работе, во время путешествия.

## Парентеральные пути введения

**Подкожное введение.** Под кожу вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы лекарственных средств в объеме 1–2 мл. Растворы имеют физиологические значения рН. Лекарственные средства не должны вызывать спазм сосудов и оказывать раздражающего действия, так как подкожная жировая клетчатка богата болевыми окончаниями. Фармакологический эффект наступает через 15–20 мин после инъекции. При введении под кожу растворов сильного сосудосуживающего средства норэпинефрина или кальция хлорида, оказывающего раздражающее действие, развивается некроз подкожной жировой клетчатки.

**Внутримышечное введение.** Внутримышечно вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы и суспензии. Максимальный объем внутримышечной инъекции — 10 мл. Эффект большинства лекарственных средств при внутримышечном введении развивается быстрее, чем при подкожной инъекции (через 10–15 мин), так как мышцы имеют обильное кровоснабжение. Медленно всасываются такие лекарственные средства, как фенилбутазон, диазепам. Они образуют прочную связь с белками мышечной ткани.

При внутримышечном введении масляных растворов и суспензий создается депо лекарственного средства, обеспечивающее его длительное поступление в кровь и пролонгированное действие.

**Внутривенное введение.** Для внутривенного введения применяют стерильные водные растворы или жировые ультраэмульсии заводского изготовления. Допустимо введение гипертонических растворов и лекарственных средств со слабыми раздражающими свойствами — в этих случаях во избежание флебита после введения лекарственного средства вены промывают изотоническими растворами натрия хлорида или глюкозы<sup>4</sup>. Эффект после внутривенного введения в 5–10 раз сильнее по сравнению с действием при приеме лекарственного



средства внутрь, наступает быстро. Например, наркотное средство тиопентал натрия вызывает потерю сознания через несколько секунд после введения («на конце иглы»). Внутривенные инъекции проводят медленно, чтобы в органах с богатым кровоснабжением (сердце, легких, почках, печени) не создавались токсические концентрации.

Только у 60% детей в возрасте 3–12 лет удается ввести лекарственные средства в вены локтевого сгиба без технических трудностей. У остальных приходится вводить растворы в вены пальмарного сплетения кистей, что усиливает болевую реакцию.

В артерии, губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространство вводят только стерильные изотонические водные растворы лекарственных средств.

**Внутриартериальное введение.** В артерии пораженного органа вливают антибиотики и противоопухолевые средства в высоких концентрациях. Доступ к артериям хирургический. При лечении опухолевых заболеваний создают артериовенозный шунт, чтобы исключить попадание токсических лекарственных средств в системный кровоток.

**Внутрикостный путь.** Этот путь введения лекарственных средств обеспечивает такую же скорость наступления эффекта, как и внутривенные инъекции. В губчатое вещество пяточной кости вливают местные анестетики (лидокаин) при операциях на конечностях. Внутрикостный путь можно также использовать при технической невозможности введения лекарственных средств внутривенно (например, в экстренной ситуации и детям).

**Субарахноидальный и эпидуральный пути.** В субарахноидальное или эпидуральное пространство спинного мозга вводят местные анестетики для спинномозговой и эпидуральной анестезии, эпидурально вливают опиоидные анальгетики с целью лечебной анальгезии, антибиотики при менингите. Инъекцию проводят на уровне нижних грудных и верхних поясничных позвонков аспираторной иглой диаметром менее 0,4 мм с конусовидным концом типа pencil point. Использование специальных игл необходимо, так как отверстие в твердой мозговой оболочке плохо затягивается. Истечение ликвора через пункционное отверстие создает опасность перепадов внутричерепного давления, что проявляется сильной головной болью. При объеме инъекции более 1 мл удаляют соответствующее количество ликвора, чтобы избежать повышения внутричерепного давления.

**Ингаляционный путь.** Ингаляции позволяют получить быстрый эффект, так как площадь контакта альвеол и капилляров очень велика (150–200 м<sup>2</sup>). Ингаляционно вводят жидкие (газообразующие) и газовые наркотные средства, а также бронхолитические средства, препараты глюкокортикоидов, местные анестетики, антибиотики. Они плохо всасываются со слизистой оболочки бронхов, создают высокую концентрацию в легких и не оказывают значительного резорбтивного действия.

При вдохе воздушный поток развивает большую скорость, но затем он встречает преграду в виде бифуркации трахеи, замедляется и становится турбулентным. В респираторных бронхиолах (ацинусах) поток воздуха приобретает хаотичный характер. Глубина проникновения в дыхательные пути

лекарственных средств в форме аэрозолей, растворов и порошков зависит от размера частиц. Частицы величиной 60 мкм оседают в глотке и попадают в желудок, размером 20 мкм — проникают в терминальные бронхиолы, величиной 2 мкм — в дыхательные бронхиолы, 1 мкм — в альвеолы. Задержка дыхания после ингаляции продлевает пребывание лекарственных средств в дыхательных путях.

Следует учитывать сложность дозирования лекарственных средств для ингаляционного применения, их раздражающее действие на легкие, опасность воздействия пропеллентов на медицинский персонал, поступление в организм аллергенов. При длительном ингаляционном применении глюкокортикоидов создается опасность кандидоза полости рта. Многие пациенты не способны правильно пользоваться ингалятором, не умеют координировать вдох и нажатие кнопки баллончика. Даже при правильном применении ингалятора в легкие поступает только 10–20% дозы. Применение спейсера позволяет до определенной степени справиться с этой проблемой, хотя количество лекарственного средства, направляемого в легкие, все равно значительно варьирует.

Аэрозоли с особо мелкодисперсными частицами распыляют с помощью ингалятора-небулайзера (от лат. *nebula* — туман). Он позволяет быстро доставлять терапевтическую дозу лекарственного средства в аэрозольной форме, пригоден для применения с первых месяцев жизни ребенка.

При использовании порошковых ингаляторов в меньшей степени требуется синхронизация вдоха и нажатия на кнопку ингалятора. Порошковые ингаляторы управляются усилием интенсивного вдоха, чтобы смесь микронизированного лекарственного средства с лактулозой покинула резервуар (дозировующий диск, блистер, капсулу).

**Накожный путь.** На кожу наносят лекарственные средства в форме мазей, кремов, гелей, паст, растворов, эмульсий, суспензий, лосьонов для местного воздействия при заболеваниях кожи, ранах, ожогах или в целях получения рефлекторных ответов. Следует учитывать возможность всасывания липофильных лекарственных средств в кровь, особенно у детей и при нанесении на поврежденную или воспаленную кожу.

У детей по сравнению со взрослыми более тонкий роговой слой кожи, повышено содержание воды в подкожной жировой клетчатке, увеличено соотношение площади поверхности и массы тела. У недоношенных детей, кроме того, отсутствуют врожденные барьерные свойства кожи. Описаны отравления гидрокортизоном, борной кислотой, нанесенными на кожу детей, в том числе отравления со смертельным исходом. Пожилой возраст также вносит коррективы в биодоступность лекарственных средств при накожном применении. Старение кожи начинается с 40 лет. К 60 годам слои кожи истончаются, в ней уменьшается количество капилляров, нарушается микроциркуляция.

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) позволяют вводить лекарственные средства в большой круг кровообращения через неповрежденный кожный покров по заданной программе. В состав ТТС включают лекарственные средства для профилактики или длительного лечения хронических заболеваний. Применяют ТТС, содержащие фентанил, бупренорфин, диклофенак, лидокаин (при боли), ротиготин (при болезни Паркинсона), ривастигмин (при болезни Альцгеймера),

эстрадиол (при климаксе), этинилэстрадиол и норэргестромин (как противозачаточные средства). Для облегчения симптомов, связанных с отказом от курения, применяют ТТС с никотином.

**Другие пути введения.** Лекарственные средства также применяют в глазных, ушных и назальных каплях, вводят в уздечку языка.

Разрабатываются альтернативные способы введения лекарственных средств с помощью методов нанотехнологии. Так, появилась возможность вводить лекарства в головной мозг путем интраназальной ингаляции, при этом наночастицы транспортируются по обонятельному нерву. Гепарин натрия и препараты инсулина можно сделать доступными для приема внутрь, если их поместить в нанокапсулы, защищающие от разрушения пищеварительными соками.