

И. Б. Михайлов

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник для студентов медицинских вузов

Издание шестое,
переработанное и дополненное

*Рекомендован Учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию
вузов России*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2019

УДК 615
М69

А в т о р:

Михайлов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий курсом клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Р е ц е н з е н т ы:

В. И. Петров — академик РАМН, профессор;

В. Г. Кукес — академик РАМН, профессор;

П. Д. Шабанов — профессор;

А. С. Колбин — профессор.

Михайлов И. Б.

М69 Клиническая фармакология : учебник для студентов медицинских вузов. — 6-е изд., перераб. и доп. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. — 637 с.

ISBN 978-5-299-01013-8

В учебнике изложены общие и частные вопросы клинической фармакологии (фармакодинамика, фармакокинетика, взаимодействие лекарственных средств, нежелательные эффекты, показания к назначению препаратов и их дозирование, противопоказания, особенности применения препаратов у детей); затронуты наиболее важные вопросы рациональной фармакотерапии; сформулированы основные критерии оценки эффективности и безопасности применения лекарственных средств.

Шестое издание учебника существенно переработано и дополнено новыми сведениями с учетом последних достижений клинической фармакологии. Включены новые главы.

Учебник предназначен для студентов старших курсов педиатрических, лечебных, медико-профилактических и стоматологических факультетов, а также для врачей всех специальностей.

УДК 615

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	9
Введение	11
Глава 1. Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии	13
1.1. Фармакодинамика	13
1.2. Фармакокинетика	14
1.2.1. Выбор пути введения лекарств	16
1.2.2. Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств	18
1.2.3. Связывание с белками плазмы крови и распределение лекарственных средств	25
1.2.4. Элиминация лекарственных средств	27
1.3. Взаимодействие лекарств	33
1.4. Нежелательные эффекты лекарств	35
1.5. Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов	42
Глава 2. Принципы рациональной антибиотикотерапии	43
Глава 3. Клинико-фармакологическая характеристика противoinфекционных средств	58
3.1. Антибиотики	58
3.1.1. Пенициллины	58
3.1.1.1. Естественные пенициллины	58
3.1.1.2. Изоксазолпенициллины	61
3.1.1.3. Амидинопенициллины	61
3.1.1.4. Аминопенициллины	62
3.1.1.5. Карбоксипенициллины	63
3.1.1.6. Уреидопенициллины	64
3.1.2. Цефалоспорины	65
3.1.2.1. Цефалоспорины I поколения	66
3.1.2.2. Цефалоспорины II поколения	66
3.1.2.3. Цефалоспорины III поколения	66
3.1.2.4. Цефалоспорины IV поколения	68
3.1.2.5. Цефалоспорины V поколения	68
3.1.3. Карбапенемы	71
3.1.4. Монобактамы	75
3.1.5. Макролиды	76
3.1.6. Линкозамиды	80
3.1.7. Кетолиды	82
3.1.8. Аминогликозидные антибиотики	83
3.1.9. Полимиксины	88
3.1.10. Левомецетин	90
3.1.11. Тетрациклины	95
3.1.12. Рифамицины	99
3.1.13. Фузидин	101
3.1.14. Гликопептидные антибиотики	102
3.1.15. Циклические липопептиды	104
3.1.16. Ристомидин	105

3.1.17. Фосфомицин	106
3.1.18. Оксазолидиноны	107
3.1.19. Спектиномицин	108
3.1.20. Мупироцин	109
3.1.21. Бацитрацин	110
3.1.22. Грамицидин	111
3.1.23. Фузафунжин	111
3.1.24. Фидаксомицин	111
3.2. Синтетические противоинокционные препараты	112
3.2.1. Сульфаниламидные препараты	112
3.2.2. Хинолоны	117
3.2.2.1. Хинолоны первого поколения	117
3.2.2.2. Хинолоны второго поколения	119
3.2.2.3. Хинолоны третьего поколения	119
3.2.3. Нитрофураны	124
3.2.4. Нитроимидазолы	126
3.2.5. Хиноксалины	128
3.3. Противоглистные средства	129
3.3.1. Препараты, применяемые для борьбы с нематодозами	129
3.3.2. Препараты, применяемые для борьбы с цестодозами	130
3.3.3. Препараты, применяемые для борьбы с трематодозами	131
3.4. Противовирусные средства	132
3.4.1. Противогриппозные препараты	132
3.4.2. Противогерпетические и противоицитомегаловирусные препараты	134
3.4.3. Лекарства, влияющие на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	136
3.4.4. Противовирусные препараты широкого спектра действия (интерфероны и интерфероногены)	139
3.5. Противогрибковые препараты	143
3.5.1. Полиеновые антибиотики	144
3.5.2. Производные имидазола	145
3.5.3. Производные триазола	147
3.5.4. Противогрибковые препараты разного химического строения	148
3.6. Противопаразитарные средства	151
3.6.1. Противомаларийные препараты	151
3.6.2. Препараты, применяемые для лечения амебиаза	155
3.6.3. Препараты, применяемые для лечения трипаносомозов	159
3.6.4. Препараты, применяемые для лечения лейшманиоза	161
3.7. Противотуберкулезные средства	162
3.8. Бактериофаги	166
Глава 4. Клинико-фармакологическая характеристика витаминопрепаратов	174
4.1. Жирорастворимые витамины	174
4.1.1. Витамин А	174
4.1.2. Витамин D	177
4.1.3. Витамин E	183
4.1.4. Витамин F	185
4.2. Водорастворимые витамины	187
4.2.1. Витамин C	187
4.2.2. Витамин P	189
4.2.3. Витамин B ₁	190
4.2.4. Витамин B ₂	192

4.2.5. Витамин В ₃	194
4.2.6. Витамин В ₅	195
4.2.7. Витамин В ₆	196
4.2.8. Витамин В ₁₂	198
4.2.9. Витамин В _с	200
Глава 5. Клинико-фармакологическая характеристика невитаминных кофакторов	203
5.1. Карнитин (витамин В ₁)	203
5.2. Липоевая кислота	205
5.3. Рибоксин (инозин)	206
5.4. Оротат калия	207
5.5. Таурин	207
Глава 6. Клинико-фармакологическая характеристика иммуностимуляторов ..	209
Глава 7. Клинико-фармакологическая характеристика противовоспалительных средств	234
7.1. Нестероидные противовоспалительные средства	234
7.2. Стероидные противовоспалительные средства (глюкокортикоиды)	241
7.3. Противоревматические средства медленного действия	251
7.4. Препараты моноклональных антител	258
Глава 8. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых при нарушении функций органов пищеварения	264
8.1. Препараты, используемые при увеличении секреторной функции слизистой оболочки желудка, нарушении ее трофики и регенерации	264
8.1.1а. Антациды	266
8.1.1б. Антисекреторные препараты	272
8.1.2. Препараты, вызывающие эрадикацию <i>Helicobacter pylori</i> в гастродуоденуме	278
8.1.3. Гастропротективные средства	281
8.1.4. Репаранты	284
8.1.5. Альгинаты	285
8.2. Препараты, используемые при нарушении моторной функции желудка и кишечника	286
8.2.1. Рвотные средства	286
8.2.2. Противорвотные средства, или антиэметики	288
8.2.3. Слабительные средства	292
8.2.4. Обстипационные (антидиарейные) средства	299
8.3. Препараты, используемые при ферментативной недостаточности желудочных и кишечных желез, а также поджелудочной железы	301
8.4. Препараты, используемые при нарушении желчеотделения	304
8.4.1. Холеретики	306
8.4.2. Холекинетики	310
8.4.3. Холеспазмолитики	310
8.4.4. Препараты, применяемые при повышенной литогенности желчи ..	311
8.5. Гепатопротекторы	313
8.5.1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши пятнистой	318
8.5.2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений	320
8.5.3. Препараты животного происхождения (органопрепараты)	321
8.5.4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды	322

8.5.5. Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)	324
8.5.6. Препараты, представленные компонентами гепатоцеллюлярных метаболических циклов	324
8.6. Препараты, применяемые при синдроме раздраженной толстой кишки . . .	328
8.6.1. Балластные вещества	329
8.6.2. Прокинетики	330
8.6.3. Препараты, уменьшающие вздутие живота	331
8.7. Препараты, применяемые при неспецифическом язвенном колите и синдроме Крона	332
8.8. Препараты, применяемые при функциональных болях в животе	336
Глава 9. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения дисбиоза кишечника	345
9.1. Препараты, восстанавливающие дефицит нормальной микрофлоры кишечника	348
9.2. Препараты, стимулирующие рост микроорганизмов нормофлоры кишечника	350
9.3. Препараты, подавляющие размножение условно-патогенных микроорганизмов или их ассоциаций	352
9.4. Препараты, повышающие активность иммунитета	353
9.5. Препараты, улучшающие процессы пищеварения	353
9.6. Препараты, ликвидирующие гиповитаминозы	353
9.7. Адсорбенты бактерий, токсинов, аллергенов и газов	353
Глава 10. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистой патологии	358
10.1. Сердечные гликозиды	358
10.2. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	368
10.3. Ангиотензино II-литики	374
10.4. Прямой ингибитор ренина	376
10.5. Бета-адренолитики	377
10.6. Блокаторы кальциевых каналов	383
10.7. Противоваритмические средства	386
10.7.1. Противоваритмические средства, устраняющие тахикардии	389
10.7.2. Противоваритмические средства, устраняющие брадикардии	400
10.8. Блокатор f-рецепторов	402
10.9. Активатор АТФ-зависимых калиевых каналов	405
10.10. Дофаминомиметики	408
10.11. Сенситизаторы кальция	412
10.12. Альфа-адренолитики	413
10.13. Активаторы тормозных структур ЦНС, снижающие симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу	419
10.14. Симпатолитики	424
10.15. Антигипотензивные средства	427
10.16. Нитраты	432
10.16.1. Препараты нитроглицерина	435
10.16.2. Препараты изосорбида динитрата	438
10.16.3. Препараты изосорбида мононитрата	439
10.16.4. Нитратоподобные соединения	439
10.17. Гиполипидемические средства	442
10.17.1. Статины	446
10.17.2. Никотиновая кислота	449

10.17.3. Секвестранты желчных кислот	450
10.17.4. Фибраты, или производные фибровой кислоты	450
10.17.5. Пробукол	452
10.17.6. Бескрахмальные полисахариды	453
10.17.7. Препараты эссенциальных фосфолипидов	453
10.17.8. Ингибиторы протеина, переносящего (транспортирующего) эфиры холестерина (ПТЭХ)	454
10.18. АРНИ-препарат (Юперо)	454
10.19. Миокардиальные метаболические цитопротекторы	456
10.20. Препараты, применяемые для лечения хронической венозной недостаточности нижних конечностей	457
Глава 11. Клинико-фармакологическая характеристика мочегонных средств	463
11.1. Осмотические диуретики	465
11.2. «Петлевые» диуретики	467
11.3. Тиазиды	470
11.4. Калийсберегающие мочегонные средства	473
11.5. Ингибиторы карбоангидразы	476
Глава 12. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, приме- няемых при синдроме бронхиальной обструкции	479
12.1. Бронходилататоры	482
12.1.1. Адреналин	482
12.1.2. Эфедрин	484
12.1.3. Бета ₂ -адреномиметики	485
12.1.4. Альфа ₁ -адреноблокаторы	489
12.1.5. М-холинолитики	489
12.1.6. Комбинированные бронходилататоры короткого и быстрого действия	491
12.1.7. Ксантины	491
12.1.8. Антилейкотриеновые препараты	495
12.2. Препараты, устраняющие отек слизистой оболочки бронхов	498
12.2.1. Стабилизаторы мембран тучных клеток для кальция (кромоны)	498
12.2.2. Ингаляционные препараты глюкокортикоидов	500
Глава 13. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения кашля	503
13.1. Препараты, применяемые для лечения «сухого» (непродуктивного) кашля	504
13.2. Препараты, применяемые для лечения «влажного» (продуктивного) кашля, осложненного мукостазом	506
Глава 14. Клинико-фармакологическая характеристика антигистаминных средств	512
Глава 15. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых при нарушении процессов свертывания крови	520
15.1. Гемостатические препараты	520
15.1.1. Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов	520
15.1.2. Средства, увеличивающие образование фибриновых тромбов	524
15.1.3. Средства, ингибирующие систему фибринолиза	529
15.2. Антитромботические препараты	532
15.2.1. Средства, препятствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов	532
15.2.2. Средства, препятствующие образованию фибриновых тромбов	537
15.2.3. Средства, активирующие систему фибринолиза	547

Глава 16. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов железа . . .	553
Глава 17. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов, применяемых для лечения табачной зависимости	563
Глава 18. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных препаратов, применяемых при нарушении функций центральной нервной системы . . .	566
18.1. Препараты, применяемые при головных болях	566
18.1.1. Головная боль напряжения	566
18.1.2. Мигрень	568
18.1.3. Кластерная головная боль	573
18.1.4. Абузусная головная боль	574
18.1.5. Хроническая ежедневная головная боль	575
18.2. Препараты, применяемые при головокружении	575
18.3. Препараты, применяемые при когнитивных расстройствах	579
18.4. Препараты, применяемые при астении	588
18.5. Препараты, применяемые при «малой» депрессии	594
Глава 19. Правила выписывания основных лекарственных форм	600
19.1. Основные сведения о лекарственных формах и рецепте	600
19.2. Твердые лекарственные формы	603
19.3. Мягкие лекарственные формы	605
19.4. Жидкие лекарственные формы	607
Алфавитный указатель	614

*Посвящаю свой труд моим учителям:
профессору Ирине Валерьевне Марковой
и профессору Вильяму Анатольевичу Гуселю*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главная цель клинической фармакологии — научить врача правильно выбирать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство при данном заболевании у конкретного больного, а также указать доступные и достаточно информативные критерии оценки эффективности и безопасности его применения. Безусловно, все это возможно осуществить только после изучения параметров, входящих в понятие «клинико-фармакологическая характеристика лекарства».

Учебник написан в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов лечебных, педиатрических, медико-профилактических и стоматологических факультетов медицинских вузов, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Лекарственные средства, применяемые в анестезиологии, онкологии, эндокринологии, дерматовенерологии и психиатрии, а также орфанные препараты не рассматриваются, так как ввиду малого количества времени, выделяемого для обучения клинической фармакологии, они, как правило, не изучаются студентами на цикле данной дисциплины. Кроме того, объем книги не позволяет дать подробную характеристику всем лекарственным средствам, используемым в практической деятельности.

При создании учебника использован материал, изложенный в монографиях и справочниках по клинической фармакологии ведущих отечественных и зарубежных ученых.

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

Книга предназначена как для студентов, изучающих клиническую медицину, так и для практикующих врачей. Первым она должна помочь в использовании знаний фармакологии на практике, а вторым может служить справочником и учебником, дающим возможность совершенствовать основополагающие знания по рациональной лекарственной терапии.

Учебник написан предельно лаконично, приводится преимущественно информация, которая имеет практическое значение и может быть использована врачом при выборе препарата для лечения конкретного больного.

Шестое издание учебника существенно переработано и дополнено новыми сведениями с учетом последних достижений клинической фармакологии. Информация о лекарственных препаратах представлена с учетом современных

представлений об их механизме действия и фармакокинетике, а также результатов многоцентровых контролируемых исследований. Включены главы о новых лекарствах. Естественно, полностью избежать ошибок при создании большого труда невозможно, поэтому буду чрезвычайно благодарен за все сделанные замечания, которые учту в ходе дальнейшей работы над учебником.

Автор

ВВЕДЕНИЕ

Приказом № 131 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 мая 1997 г. введена специальность «клиническая фармакология». Выделение же клинической фармакологии в самостоятельную дисциплину произошло значительно раньше — 48 лет тому назад. В 1971 г. вышло Письмо ВОЗ «О признании клинической фармакологии как самостоятельной медицинской науки» с целью повышения уровня исследований по фармакодинамике, фармакокинетике, взаимодействию и побочному действию лекарственных средств у здорового и больного человека для оптимизации эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии. Год появления этого Письма и считают датой рождения клинической фармакологии.

В нашей стране выделение клинической фармакологии в самостоятельную медицинскую науку стало возможным благодаря работам классических фармакологов и клиницистов академиков АМН СССР М. Д. Машковского и Б. Е. Вотчала. У истоков клинической фармакологии в России стояли ведущие ученые страны: С. В. Аничков, В. В. Закусов, А. В. Вальдман, Д. А. Харкевич, В. К. Лепяхин, В. Г. Кукес, Ю. Д. Игнатов, Л. И. Ольбинская, Ю. Б. Белоусов, К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, Г. В. Ковалев, В. И. Петров, Н. Н. Каркищенко, И. В. Маркова, В. А. Гусель и другие.

Справедливости ради следует сказать, что основоположником клинической фармакологии с полным правом можно считать и академика И. П. Павлова, который на протяжении 11 лет заведовал лабораторией клинической фармакологии в клинике у С. П. Боткина — одного из основателей научной клинической медицины.

Клиническая фармакология — это наука, обосновывающая принципы рационального выбора лекарственных средств для терапии данного больного с конкретным заболеванием или синдромом, а также методы контроля терапевтической эффективности и безопасности применения лекарств. Другими словами, клиническая фармакология — основа персонализированной терапии.

Выбор лекарственного средства осуществляется на основе знания клинико-фармакологической характеристики препарата.

Основные клинико-фармакологические характеристики следующие:

- *фармакодинамика лекарств*: механизм действия и фармакологические эффекты;
- *фармакокинетика лекарств*: путь введения; всасывание и биоусвояемость; связывание с белками плазмы крови и распределение; элиминация (биотрансформация и экскреция);
- *взаимодействие лекарств* (фармакодинамическое, фармакокинетическое, физико-химическое);
- методы оценки эффективности применения лекарственных средств;
- *нежелательные эффекты лекарств*;
- методы оценки безопасности применения лекарственных препаратов.

Осуществлять выбор препарата, основываясь на авторитете врача, рекламе, клиническом опыте, — непозволительно. Авторитет доктора не может повлиять на фармакодинамику или фармакокинетику лекарств, опыт никогда не может

быть всеобъемлющим, а часто он просто мал или его совсем нет. Эти проблемы решает методология фармакотерапевтического мышления у постели больного, основанная на научно обоснованных методах индивидуализации выбора фармакотерапии. Такой совокупностью научных знаний, позволяющих оптимизировать фармакотерапию при отсутствии врачебного опыта или весомо дополняющих имеющийся опыт, является клиническая фармакология — современная основа персонализированной фармакотерапии и ее неотъемлемая часть.

Глава 1.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ — ОСНОВА РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

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

1.1. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика лекарств включает механизм действия и фармакологические эффекты.

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

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

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

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

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

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

Крайне важно подчеркнуть, что в клинической фармакологии фармакодинамике лекарственных средств связывают не только с их названиями (как это делают в фундаментальной фармакологии, аннотациях, рекламе и справочниках), а и обязательно с конкретной лекарственной формой, дозой, путями введения в организм и состоянием пациента (необходимо учитывать пол, массу тела, возраст, патологические процессы, протекающие в организме, и анатомо-

физиологические особенности — беременность, отсутствие части желудочно-кишечного тракта, почечную недостаточность и т. п.). При изменении названных условий может самым существенным образом измениться и фармакодинамика препаратов.

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

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

1.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

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

*Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из особенностей функции его организма, а также позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов и возможность фармакокинетического взаимодействия препаратов друг с другом (см. далее) и помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения, чтобы обеспечить терапевтическую концентрацию (C_0 ; концентрацию, вызывающую желаемый эффект) лекарственного вещества в области рецептора. Определить концентрацию препарата в области рецептора крайне трудно, поэтому ее определяют в плазме (сыворотке) крови или слюне, которая является безбелковым ультрафильтратом крови, не связанным с белками. Обычно концентрация вещества в слюне пропорциональна его свободной фракции в крови, не связанной с белками. Особенно важно определять концентрацию препаратов с малой *широтой терапевтического действия* (синонимы: терапевтический диапазон, коридор безопасности)*. Терапевтическая широта — это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концентрации. Часто концентрацию лекарственного вещества в крови на протяжении курса лечения*

* К показателям безопасности применения лекарственных средств относят также терапевтический индекс, отражающий отношение средней летальной дозы к средней терапевтической (LD_{50}/ED_{50}). Чем он выше, тем безопаснее применение препарата.

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

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

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

Существуют специальные номограммы, позволяющие переходить от величины массы больного человека к площади поверхности его тела. Так, массе человека 3,5 кг соответствует площадь поверхности тела 0,22 м²; 7 кг — 0,35 м²; 10 кг — 0,45 м²; 15 кг — 0,65 м²; 20 кг — 0,80 м²; 25 кг — 0,95 м²; 30 кг — 1,05 м²; 40 кг — 1,25 м²; 50 кг — 1,5 м²; 70 кг — 1,72 м².

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

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

Доза для ребенка = Доза для взрослого × массу тела ребенка (кг) / 70
или

Доза для ребенка = Доза для взрослого × число лет ребенка / 24.

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

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

МИХАЙЛОВ ИГОРЬ БОРИСОВИЧ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник для студентов медицинских вузов

Редактор *Пугачева Н. Г.*

Корректор *Терентьева А. Н.*

Дизайн и компьютерная верстка *Илюхиной И. Ю.*

Подписано в печать 12.05.2019 . Формат 70 × 100^{1/16}.
Объем 40 л. Тираж 1000 экз. Зак. №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15,
тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12,
<http://www.speclit.spb.ru>

Первая Академическая типография «Наука».
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия, 12.

ISBN 978-5-299-01013-8



9 785299 010138