



ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией профессора Р.Н. Аляутдина

7-е издание,
переработанное и дополненное

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», 33.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 1006 от 20 февраля 2020 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	20
Список сокращений и условных обозначений	21
Основные понятия	23
Введение	25
ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	51
Глава 1. Фармакокинетика	53
1.1. Абсорбция (всасывание)	53
1.1.1. Трансцеллюлярный транспорт лекарственных веществ	53
1.1.2. Парацеллюлярный транспорт лекарственных веществ	63
1.1.3. Пути введения лекарственных средств	65
1.2. Распределение лекарственных веществ в организме	83
1.2.1. Проникновение лекарственных веществ через гистогематические барьеры	84
1.2.2. Депонирование лекарственных веществ в организме	90
1.3. Метаболизм лекарственных веществ	93
1.3.1. Метаболическая трансформация	94
1.3.2. Биосинтетическая трансформация	98
1.3.3. Факторы, влияющие на биотрансформацию лекарственных веществ	100
1.4. Выведение лекарственных веществ из организма	105
1.4.1. Почечная экскреция	105
1.4.2. Выведение через желудочно-кишечный тракт	107
1.4.3. Другие пути выведения	110
1.5. Математическое моделирование фармакокинетических процессов	112
1.6. Оптимизация дозирования лекарственных веществ	119
Тестовые вопросы и задания	122
Глава 2. Фармакодинамика	123
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ	123
2.1.1. Рецепторы	124
2.1.2. Ионные каналы	142

2.1.3. Ферменты	143
2.1.4. Транспортные системы	143
2.2. Виды действия лекарственных веществ	144
Тестовые вопросы и задания	146
Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных веществ	148
3.1. Свойства лекарственных веществ. Лекарственные формы ...	148
3.2. Свойства организма	151
3.2.1. Пол	151
3.2.2. Возраст	152
3.2.3. Масса тела	153
3.2.4. Состояние организма.	153
3.2.5. Генетические факторы	154
3.3. Режим назначения лекарственных веществ	155
3.3.1. Повторное применение лекарственных веществ	155
3.3.2. Комбинированное применение и взаимодействие лекарственных веществ	157
3.4. Хронофармакология	163
Тестовые вопросы и задания	166
Глава 4. Понятие о фармакопрофилактике и фармакотерапии. Виды лекарственной терапии.	167
Тестовые вопросы и задания	168
Глава 5. Побочные и токсические действия лекарственных средств ...	169
5.1. Побочные действия лекарственных средств	169
5.2. Нежелательные действия лекарственных средств	170
5.2.1. Аллергические реакции	171
5.2.2. Классификация нежелательных побочных реакций	173
Тестовые вопросы и задания	174
ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	175
НЕЙРОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА	176
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	176
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ	177

Глава 6. Средства, угнетающие афферентную иннервацию.	178
6.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики)	178
6.1.1. Средства, применяемые только для поверхностной анестезии	184
6.1.2. Средства, применяемые преимущественно для инфильтрационной и проводниковой анестезии	187
6.1.3. Средства, применяемые для всех видов анестезии	189
6.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства	190
6.2.1. Вяжущие средства	190
6.2.2. Обволакивающие средства	192
6.2.3. Адсорбирующие средства	193
Тестовые вопросы и задания	194
Глава 7. Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов.	195
Тестовые вопросы и задания	197
СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ	198
Глава 8. Средства, действующие на холинергические синапсы.	203
8.1. Средства, стимулирующие передачу возбуждения в холинергических синапсах	205
8.1.1. Холиномиметики	205
8.1.2. Антихолинэстеразные средства	218
8.2. Средства, блокирующие передачу возбуждения в холинергических синапсах	227
8.2.1. М-холиноблокаторы	227
8.2.2. Ганглиоблокаторы	239
8.2.3. Средства, блокирующие нервно-мышечные синапсы	241
8.2.4. Средства, уменьшающие выделение ацетилхолина	247
Тестовые вопросы и задания	250
Глава 9. Средства, действующие на передачу возбуждения в адренергических синапсах.	253
9.1. Средства, стимулирующие передачу возбуждения в адренергических синапсах	256
9.1.1. Адреномиметики	257

9.1.2. Симпатомиметические средства (симпатомиметики, адреномиметики непрямого действия)	276
9.2. Средства, угнетающие передачу возбуждения в адренергических синапсах.	279
9.2.1. Адреноблокаторы	279
9.2.2. Симпатолитики	301
Тестовые вопросы и задания	304
 СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	 306
 Глава 10. Средства для наркоза (общие анестетики)	 314
10.1. Средства для ингаляционного наркоза	315
10.2. Средства для неингаляционного наркоза	321
Тестовые вопросы и задания	325
 Глава 11. Снотворные средства.	 327
11.1. Снотворные средства ненаркотического типа действия	329
11.1.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	329
11.1.2. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов небензодиазепиновой структуры (группа имидазопиридинов).	333
11.1.3. Блокаторы H_1 -рецепторов	335
11.1.4. Агонисты мелатониновых рецепторов	335
11.1.5. Антагонисты орексиновых рецепторов	335
11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия	335
11.2.1. Производные барбитуровой кислоты (барбитураты)	336
11.2.2. Аليفатические соединения	338
Тестовые вопросы и задания	339
 Глава 12. Противозипептические средства	 341
12.1. Средства, угнетающие возбудимость нейронов центральной нервной системы	344
12.1.1. Блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов	344
12.1.2. Средства, повышающие эффективность системы γ -аминомасляной кислоты	348
12.1.3. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа	351

12.1.4. Активаторы калиевых Kv7 (KCNQ 2 и 3)-каналов	351
12.2. Средства, угнетающие выделение возбуждающих медиаторов из пресинаптических окончаний	352
12.2.1. Лиганды $\alpha 2\delta$ белка (габапентиноиды)	352
12.2.2. Лиганды SV2A белка пресинаптических везикул	353
12.3. Средства, угнетающие действие возбуждающих аминокислот	353
12.4. Средства, обладающие комбинированным действием	354
12.5. Лекарственная терапия эпилептического статуса	355
Тестовые вопросы и задания	356
Глава 13. Противопаркинсонические средства	358
13.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу	361
13.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу	366
Тестовые вопросы и задания	367
Глава 14. Анальгетирующие средства (анальгетики)	369
14.1. Средства преимущественно центрального действия	372
14.1.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики	372
14.1.2. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью	384
14.1.3. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)	386
14.2. Анальгетирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства)	386
Тестовые вопросы и задания	388
Глава 15. Психотропные средства	389
15.1. Антипсихотические средства	389
15.1.1. «Типичные» антипсихотические средства	393
15.1.2. «Атипичные» антипсихотические средства	399
15.2. Антидепрессанты	403
15.2.1. Ингибиторы нейронального захвата моноаминов	406
15.2.2. Ингибиторы моноаминоксидазы	411
15.2.3. Модуляторы 5-НТ2-рецепторов	412
15.2.4. Антидепрессанты из других групп	413
15.3. Нормотимические средства (соли лития)	415

15.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы)	416
15.4.1. Производные бензодиазепина	417
15.4.2. Анксиолитические средства небензодиазепиновой структуры	420
15.5. Седативные средства	420
15.6. Психостимуляторы	422
15.6.1. Производные фенилалкиламина	422
15.6.2. Производные сидномина	423
15.6.3. Производные метилксантина	424
15.7. Ноотропные средства	426
Тестовые вопросы и задания	428
Глава 16. Аналептики	432
Тестовые вопросы и задания	435
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ	436
Глава 17. Средства, влияющие на функции органов дыхания	436
17.1. Стимуляторы дыхания	437
17.2. Противокашлевые средства	438
17.3. Отхаркивающие средства	441
17.3.1. Муколитические средства	441
17.3.2. Средства, стимулирующие секрецию бронхиальных желез	445
17.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме	447
17.4.1. Бронхолитические средства	449
17.4.2. Средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием	455
17.5. Средства, применяемые при хронической обструктивной болезни легких	462
17.6. Препараты сурфактантов	466
Тестовые вопросы и задания	467
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ	470
Глава 18. Антиаритмические средства	471
18.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов	480
18.1.1. Класс I-A	480

18.1.2. Класс I-B	483
18.1.3. Класс I-C	485
18.2. Класс II — β -адреноблокаторы	487
18.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов	488
18.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов	490
18.5. Другие средства, применяемые при тахикардиях и экстрасистолии	492
18.5.1. Сердечные гликозиды	492
18.5.2. Аденозин	493
18.5.3. Брадикардические средства (блокаторы If-каналов синусового узла)	494
18.5.4. Препараты калия и магния	494
Тестовые вопросы и задания	495
Глава 19. Средства, применяемые при ишемической болезни сердца.	496
19.1. Средства, применяемые при стабильной стенокардии (антиангинальные средства)	498
19.1.1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода	500
19.1.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде	510
19.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду	512
19.2. Средства, применяемые при остром коронарном синдроме	515
Тестовые вопросы и задания	516
Глава 20. Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства).	518
20.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия. ...	520
20.1.1. Средства, понижающие тонус вазомоторных центров	522
20.1.2. Ганглиоблокаторы	524
20.1.3. Симпатолитики	524
20.1.4. Средства, блокирующие адренорецепторы	526
20.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы	529
20.2.1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	530

20.2.2. Антагонисты рецепторов ангиотензина	533
20.2.3. Ингибиторы ренина	535
20.3. Антигипертензивные средства миотропного действия	535
20.3.1. Блокаторы кальциевых каналов	537
20.3.2. Активаторы калиевых каналов	538
20.3.3. Донаторы оксида азота	539
20.3.4. Разные миотропные препараты	539
20.4. Мочегонные средства (диуретики)	540
20.5. Комбинированное применение антигипертензивных средств	543
20.6. Средства для купирования гипертонических кризов	545
Тестовые вопросы и задания	546
Глава 21. Средства, повышающие артериальное давление (гипертензивные средства)	547
Тестовые вопросы и задания	549
Глава 22. Средства, увеличивающие сократимость миокарда. Средства, применяемые при сердечной недостаточности	550
22.1. Кардиотонические средства	550
22.1.1. Сердечные гликозиды	552
22.1.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры	559
22.2. Средства, применяемые при сердечной недостаточности	562
22.2.1. Фармакотерапия острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности	572
Тестовые вопросы и задания	573
Глава 23. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения	575
23.1. Блокаторы кальциевых каналов	576
23.2. Производные алкалоидов барвинка	578
23.3. Производные алкалоидов спорыньи	578
23.4. Производные никотиновой кислоты	579
23.5. Производные ксантина	579
23.6. Средства, применяемые при мигрени	580
Тестовые вопросы и задания	584
Глава 24. Средства, применяемые при атеросклерозе	585
24.1. Гиполипидемические средства (антигиперлипидемические средства)	592

24.1.1. Ингибиторы синтеза холестерина	594
24.1.1.1. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил- коэнзим А редуктазы (статины)	594
24.1.1.2. Бемпедовая кислота	598
24.1.2. Средства, угнетающие всасывание холестерина в кишечнике	598
24.1.3. Секвестранты желчных кислот	599
24.1.4. Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9	600
24.1.5. Ингибиторы синтеза пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9	602
24.1.6. Производные фиброевой кислоты (фибраты)	603
24.1.7. Препараты никотиновой кислоты	604
24.1.8. Другие гиполипидемические средства	605
24.2. Антиоксиданты	606
Тестовые вопросы и задания	608
Глава 25. Ангиопротекторы	609
Тестовые вопросы и задания	613
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ	615
Глава 26. Средства, регулирующие кроветворение	615
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз	615
26.1.1. Средства, стимулирующие эритропоэз	615
26.1.2. Средства, угнетающие эритропоэз	620
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз	621
26.2.1. Средства, стимулирующие лейкопоэз	621
26.2.2. Средства, угнетающие лейкопоэз	622
26.3. Средства, влияющие на образование тромбоцитов	622
Тестовые вопросы и задания	623
Глава 27. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование	624
27.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)	628
27.1.1. Средства, ингибирующие синтез тромбоксана A ₂	633
27.1.2. Средства, стимулирующие простагланциновые рецепторы	637
27.1.3. Средства, препятствующие действию аденозиндифосфата на тромбоциты	638

27.1.4. Средства, ингибирующие фосфодиэстеразу тромбоцитов	644
27.1.5. Средства, блокирующие гликопротеины IIb/IIIa мембран тромбоцитов	646
27.1.6. Средства, блокирующие тромбоновые рецепторы-1, активируемые протеазами.	648
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови.	649
27.2.1. Средства, понижающие свертываемость крови (антикоагулянты)	651
27.2.2. Средства, повышающие свертываемость крови	667
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз.	670
27.3.1. Фибринолитические (тромболитические) средства.	670
27.3.2. Антифибринолитические средства	673
Тестовые вопросы и задания	674
Глава 28. Мочегонные средства (диуретики).	675
28.1. Средства, влияющие на функцию эпителия почечных канальцев.	678
28.1.1. Средства, действующие преимущественно в толстом сегменте восходящей части петли Генле («петлевые» диуретики; блокаторы Na^+ - K^+ ко-транспорта)	679
28.1.2. Средства, действующие преимущественно в начальном отделе дистальных канальцев (блокаторы Na^+ - Cl^- ко-транспорта)	682
28.1.3. Средства, действующие в конечной части дистальных канальцев и собирательных трубочках (калийсберегающие диуретики)	685
28.2. Осмотические диуретики.	688
28.3. Другие диуретики	688
28.3.1. Ингибиторы карбоангидразы.	689
28.3.2. Ксантины.	690
Тестовые вопросы и задания	690
Глава 29. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миомерия	692
29.1. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миомерия	693
29.1.1. Средства, повышающие ритмические сокращения миомерия	694

29.1.2. Средства, повышающие преимущественно тонус миометрия	696
29.2. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия	697
29.3. Средства, понижающие тонус шейки матки	701
Тестовые вопросы и задания	701
Глава 30. Средства, влияющие на функции органов пищеварения	702
30.1. Средства, влияющие на аппетит	702
30.1.1. Средства, стимулирующие аппетит	704
30.1.2. Средства, угнетающие аппетит (анорексигенные средства)	706
30.2. Рвотные и противорвотные средства	707
30.2.1. Рвотные средства	708
30.2.2. Противорвотные средства	708
30.3. Антацидные средства и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства)	712
30.3.1. Антацидные средства	713
30.3.2. Антисекреторные средства	714
30.4. Гастроцитопротекторы	718
30.5. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы	720
30.6. Ингибиторы протеолиза	722
30.7. Желчегонные средства	723
30.7.1. Препараты, стимулирующие желчеобразовательную функцию печени (холеретики)	723
30.7.2. Препараты, стимулирующие выведение желчи	725
30.8. Гепатопротекторные средства	727
30.9. Холелитолитические средства	727
30.10. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства	728
30.11. Слабительные средства	729
30.11.1. Осмотические слабительные средства, солевые слабительные и невсасывающиеся сахара	731
30.11.2. Средства, раздражающие хеморецепторы кишечника	732
30.11.3. Средства, размягчающие каловые массы	733
30.11.4. Слабительные средства разных фармакологических групп	733
30.12. Антидиарейные средства	734

30.13. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника	735
Тестовые вопросы и задания	736
СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	738
Глава 31. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	738
31.1. Гормональные препараты пептидной структуры	741
31.1.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза	741
31.1.2. Препараты гормонов, регулирующих обмен кальция	753
31.1.3. Препараты тиреоидных гормонов и антитиреоидные средства	754
31.1.4. Препараты гормонов поджелудочной железы и их аналогов. Средства, снижающие содержание глюкозы в крови	759
Синтетические противодиабетические средства для приема внутрь	768
31.2. Гормональные средства стероидной структуры	780
31.2.1. Препараты гормонов коры надпочечников, их синтетические заменители и антагонисты	780
31.2.2. Препараты половых гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов	793
Тестовые вопросы и задания	816
Глава 32. Витамины	819
СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ВОСПАЛЕНИЕ И РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ	820
Глава 33. Противовоспалительные средства	820
33.1. Стероидные противовоспалительные средства	823
33.2. Нестероидные противовоспалительные средства	823
33.3. Болезнь-модифицирующие противоревматоидные средства	828
Тестовые вопросы и задания	831
Глава 34. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства)	833
Тестовые вопросы и задания	836

Глава 35. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммуотропные средства)	838
35.1. Иммуносупрессивные средства	838
35.1.1. Цитостатики	840
35.1.2. Глюкокортикоиды	842
35.1.3. Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов	842
35.1.4. Препараты антител	844
35.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы)	845
35.2.1. Колонiestимулирующие факторы	846
35.2.2. Интерфероны	847
35.2.3. Интерлейкины	848
35.2.4. Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги	849
35.2.5. Синтетические препараты	850
35.2.6. Препараты микробного происхождения и их аналоги	851
35.2.7. Индукторы интерферона	852
35.2.8. Прочие иммуностимуляторы	853
35.3. Противоаллергические средства	854
35.3.1. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов (антигистаминные средства)	858
35.3.2. Стабилизаторы мембран тучных клеток	860
35.3.3. Ингибиторы лейкотриенов	861
35.3.4. Анти-иммуноглобулин Е моноклональные антитела ...	862
35.3.5. Глюкокортикоиды	862
35.3.6. Симптоматические противоаллергические средства ...	863
Тестовые вопросы и задания	864

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА	867
---	-----

Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства	867
---	-----

Глава 37. Антибактериальные химиотерапевтические средства	868
37.1. Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях	868
37.1.1. Антибиотики	873
37.1.2. Синтетические антибактериальные средства	942

37.1.3. Противосифилитические средства	968
37.1.4. Противотуберкулезные средства	969
Тестовые вопросы и задания	977
Глава 38. Противогрибковые средства	979
Средства, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны грибов	981
Азолы	984
Имидазолы	986
Триазолы	988
Ингибиторы скваленэпоксидазы	992
Средства, нарушающие синтез белка на рибосоме грибов ...	994
Ингибиторы синтеза клеточной стенки грибов — эхинокандины	994
Ингибиторы клеточного митоза грибов	996
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот	997
Разные средства	999
Тестовые вопросы и задания	1000
Глава 39. Противовирусные средства	1001
39.1. Средства, подавляющие репродукцию вирусов герпеса (противогерпетические средства)	1006
39.1.1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы вирусной полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК-полимеразы)	1007
Средства, применяемые при инфекциях, вызванных вирусами простого герпеса и варицелла-зостер	1007
Средства, применяемые при цитомегаловирусной инфекции	1012
39.1.2. Ненуклеозидный ингибитор полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК-полимеразы)	1014
39.2. Средства, подавляющие репродукцию вирусов иммунодефицита человека. Средства против инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)	1015
39.2.1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	1017
39.2.2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	1019
39.2.3. Ингибиторы вирусных протеаз (ингибиторы созревания вируса)	1020

39.2.4. Ингибиторы адсорбции и проникновения вируса в клетку	1022
39.2.5. Ингибиторы интегразы	1023
39.3. Средства, подавляющие репродукцию вирусов гепатита С	1024
39.3.1. Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B	1024
39.3.2. Ингибиторы неструктурного белка NS5A	1025
39.3.3. Ингибиторы протеазы NS3/4A	1026
39.4. Средства, подавляющие высвобождение и репродукцию вирусов гриппа	1027
39.4.1. Ингибиторы депротенинизации вируса	1027
39.4.2. Ингибиторы высвобождения вируса из клетки	1029
39.4.3. Ингибиторы репликации вируса	1031
39.5. Средства, подавляющие адсорбцию и репродукцию коронавирусов SARS-COV-2	1032
39.5.1. Структура и процесс репродукции SARS-CoV-2	1032
39.5.2. Ингибиторы репликации вирусного генома	1034
39.5.3. Ингибиторы адсорбции и пенетрации вируса	1041
39.6. Другие противовирусные средства	1044
39.6.1. Интерфероны	1044
39.6.2. Индукторы интерферона	1047
39.6.3. Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, эффективные в отношении вирусов гепатита В и некоторых других вирусов	1049
39.6.4. Методы и средства, препятствующие адсорбции и проникновению вирусов в клетки	1050
Тестовые вопросы и задания	1051
Глава 40. Средства для лечения протозойных инфекций	1053
40.1. Противомаларийные средства	1053
40.1.1. Средства, нарушающие метаболизм гема	1055
40.1.2. Ингибиторы транспорта электронов	1057
40.1.3. Ингибиторы трансляции	1058
40.1.4. Блокаторы метаболизма фолатов	1058
40.2. Препараты для лечения амелиаза, лейшманиоза, трихомониоза и других протозойных инфекций	1059
40.2.1. Средства для лечения амелиаза	1059
40.2.2. Средства для лечения лейшманиоза	1061
40.2.3. Средства для лечения трипаносомоза	1062

40.2.4. Средства для лечения трихомониаза	1063
40.2.5. Средства для лечения лямблиоза	1063
40.2.6. Средства для лечения токсоплазмоза	1064
Тестовые вопросы и задания	1064
Глава 41. Противоглистные (антигельминтные) средства	1066
41.1. Противонематодозные препараты	1067
41.2. Противоцестодозные препараты	1068
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах	1069
Тестовые вопросы и задания	1070
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ	1071
Глава 42. Противоопухолевые средства	1071
42.1. Общие принципы противоопухолевой химиотерапии	1072
42.1.1. Кинетика опухолевого роста	1072
42.1.2. Клеточный цикл	1072
42.1.3. Комбинирование препаратов	1074
42.1.4. Резистентность опухолевых клеток к препаратам	1074
42.1.5. Побочные эффекты	1075
42.2. Цитотоксические средства	1077
42.3. Алкилирующие средства	1081
42.4. Антибиотики	1083
42.5. Гормоны и их антагонисты	1088
42.6. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты	1091
42.6.1. Препараты моноклональных антител	1092
42.6.2. Низкомолекулярные ингибиторы активности тирозинкиназных рецепторов	1094
42.6.3. Ингибиторы иммунных контрольных точек	1095
42.7. Другие препараты	1096
Тестовые вопросы и задания	1098
Глава 43. Общая рецептура	1100
43.1. Общая рецептура	1100
Форма рецептурного бланка № 107-1/у	1120
Форма рецептурного бланка № 148-1/у-88	1121
Форма рецептурного бланка № 148-1/у-04 (л)	1122
Специальный рецептурный бланк на наркотическое средство или психотропное вещество	1124
Основные лекарственные формы	1126

Примеры выписывания в рецептах	1126
Твердые лекарственные формы	1126
Мягкие лекарственные формы	1128
Жидкие лекарственные формы	1129
Капли	1130
Лекарственные формы для инъекций	1133
Лекарственные формы для ингаляций	1134
Ответы к тестовым вопросам и заданиям	1135
Предметный указатель	1139
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ	1135
Глава 44. Различные средства аптечного ассортимента	1135
Глава 45. Общие принципы лечения отравлений.	
Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы	1136

Глава 1

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика может быть определена как раздел фармакологии, изучающий динамику процессов абсорбции, распределения, метаболизма и выделения во время прохождения ЛВ через организм. Эти фармакокинетические процессы отражают скорость изменения концентрации ЛС в тканях организма и, как следствие, определяют такие важные параметры, как латентный период, максимальную концентрацию, продолжительность действия, частоту введения ЛС и т.д. Коротко характеризуют фармакокинетику как то, что организм делает с лекарством.

1.1. АБСОРБЦИЯ (ВСАСЫВАНИЕ)

Абсорбция ЛС описывает путь прохождения молекул ЛС из места введения в кровоток. Этот процесс начинается сразу после введения ЛС. Всасывание является универсальным процессом, характерным для всех путей введения, за исключением внутривенного, при котором ЛС вводится непосредственно в кровоток. От пути введения зависят скорость и степень всасывания ЛС, а также в конечном итоге скорость развития фармакологического эффекта, его величина и продолжительность. При местном пути введения абсорбция является нежелательным явлением, которое следует минимизировать. Абсорбция предполагает движение ЛС через один или несколько слоев клеток за счет прохождения ЛС непосредственно через мембраны клеток (трансцеллюлярно) или через межклеточные промежутки (парацеллюлярно).

1.1.1. Трансцеллюлярный транспорт лекарственных веществ

Существуют следующие способы проникновения веществ через цитоплазматические мембраны:

- ▶ пассивная диффузия;
- ▶ перенос веществ через мембраны с помощью транспортных систем:
 - активный транспорт;
 - облегченная диффузия;

- ▶ рецептор-опосредованный эндоцитоз;
- ▶ пиноцитоз.

Пассивная диффузия

Путем **пассивной диффузии** вещества проникают через мембраны по градиенту концентрации. Этот процесс не требует затраты энергии. Поскольку биологические мембраны в основном состоят из липидов, через них, как правило, легко проникают липофильные неполярные вещества (рис. 1.1). Такие вещества, покидая водную среду (например, экстрацеллюлярную жидкость), проникают в мембрану, растворяются в ее липидной фазе и, диффундируя через два слоя липидов, высвобождаются в водную среду (цитоплазму) с другой стороны мембраны. При этом скорость пассивной диффузии веществ через липиды зависит от их относительной липофильности, т.е. от коэффициента распределения веществ между органическим растворителем (октанол) и водой. В определенных пределах вещества с высоким коэффициентом распределения проникают через липиды мембран лучше веществ с низкими значениями этого коэффициента.

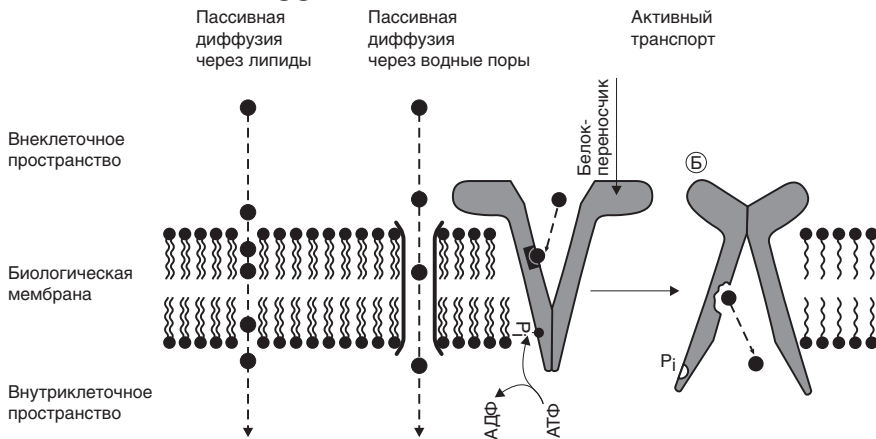


Рис. 1.1. Основные способы проникновения веществ через биологические мембраны

Несмотря на то что **липофильность** — определяющее свойство для проникновения веществ через липидные слои мембраны, необходимо, чтобы липофильное вещество также обладало некоторой способностью растворяться в воде, что позволяет ему, покидая мембрану, переходить в водную среду (экстрацеллюлярную жидкость, цитозоль и др.). Такую способность органическим соединениям придает наличие в их струк-

туре электроотрицательных атомов кислорода, азота и серы, которые могут взаимодействовать с водой с образованием водородных связей. Очень высокая липофильность и отсутствие растворимости в воде могут удерживать соединение в липидной фазе мембраны.

Скорость пассивной диффузии веществ через мембраны зависит также от молекулярной массы (обратно пропорциональна квадратному корню молекулярной массы), формы молекулы вещества, температуры среды, толщины и площади мембраны, через которую проникает вещество. Все эти факторы учитываются законом Фика, согласно которому:

$$dQ / dt = (C_1 - C_2) \times \text{площадь мембраны} \times \text{коэффициент} \\ \text{диффузии} / \text{толщина мембраны},$$

где dQ/dt — скорость диффузии, $(C_1 - C_2)$ — градиент концентрации.

Коэффициент диффузии в основном определяется степенью липофильности вещества, т.е. коэффициентом его распределения между октанолом и водой (другие факторы имеют меньшее значение).

Пассивная диффузия соединений, имеющих заряд, осложняется влиянием на этот процесс потенциала мембраны. Кроме того, заряженные частицы окружаются молекулами воды, и такая водная оболочка препятствует их проникновению через липиды. Поэтому заряженные соединения, хорошо растворимые в водной среде и малорастворимые в липидах, т.е. **гидрофильные полярные вещества**, плохо проникают через липидные слои мембраны.

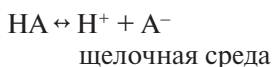
Пассивная диффузия гидрофильных полярных веществ возможна через водные поры (аквапорины), гликопротеины клеточных мембран, проницаемые для воды и растворенных в ней низкомолекулярных веществ (см. рис. 1.1). Однако такая пассивная диффузия (пассивная диффузия в водной среде) не имеет существенного значения для проникновения ЛВ через мембраны. Это объясняется тем, что диаметр водных пор невелик (приблизительно 0,3–0,4 нм), и через них проникают только вода и небольшие гидрофильные молекулы (например, мочевины или глицерин). Диаметр молекул большинства гидрофильных ЛВ превышает 1 нм, поэтому они не проходят через водные поры в мембране и, следовательно, не проникают в клетки путем пассивной диффузии.

Многие ЛВ являются слабыми кислотами или слабыми основаниями, т.е. слабыми электролитами. В водной среде такие вещества частично ионизированы. Поскольку путем пассивной диффузии через липиды мембран легко проходят только неионизированные молекулы (как правило, растворимые в липидах), проникновение слабых кислот и слабых оснований зависит от степени их ионизации.

Степень ионизации слабых кислот и слабых оснований определяется значениями pH среды и константой ионизации (диссоциации — для кислот, K_a) веществ.

Слабые кислоты в большей степени ионизированы в щелочной среде, а слабые основания — в кислой.

Ионизация слабых кислот:



Ионизация слабых оснований:



Константа ионизации (K_a) характеризует способность вещества к ионизации при определенном значении pH среды (численно равна концентрации водородных ионов в среде, при которой ионизирована половина молекул данного вещества).

На практике для характеристики способности веществ к ионизации используют показатель pK_a , который является отрицательным логарифмом K_a ($-\lg K_a$). Показатель pK_a численно равен значению pH среды, при котором ионизирована половина молекул данного вещества. Значения pK_a слабых кислот и слабых оснований варьируют в широких пределах (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Константы ионизации некоторых лекарственных веществ

Слабые кислоты	pK_a	Слабые основания	pK_a
Ампициллин	2,5	Эпинефрин (Адреналин*)	8,7
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*)	3,5	Атропин	9,7
Аскорбиновая кислота	11,5	Амфетамин	9,8
Варфарин	5,0	Диазепам	3,0
Леводопа	2,3	Кодеин	8,2
Парацетамол	9,5	Морфин	7,9
Теofilлин	8,8	Лидокаин	7,9
Фенобарбитал	7,4	Хлордиазепоксид	4,6
Фуросемид	3,9	Тербуталин	10,1

Чем меньше pK_a слабой кислоты, тем легче она ионизируется даже при относительно низких значениях pH среды. Так, ацетилсалициловая

кислота ($pK_a = 3,5$) при pH 4,5 ионизирована более чем на 90%, а степень ионизации аскорбиновой кислоты ($pK_a = 11,5$) при том же значении pH составляет доли процента (рис. 1.2). Для слабых оснований существует обратная зависимость. Чем выше pK_a слабого основания, тем в большей степени оно ионизировано даже при относительно высоких значениях pH среды.

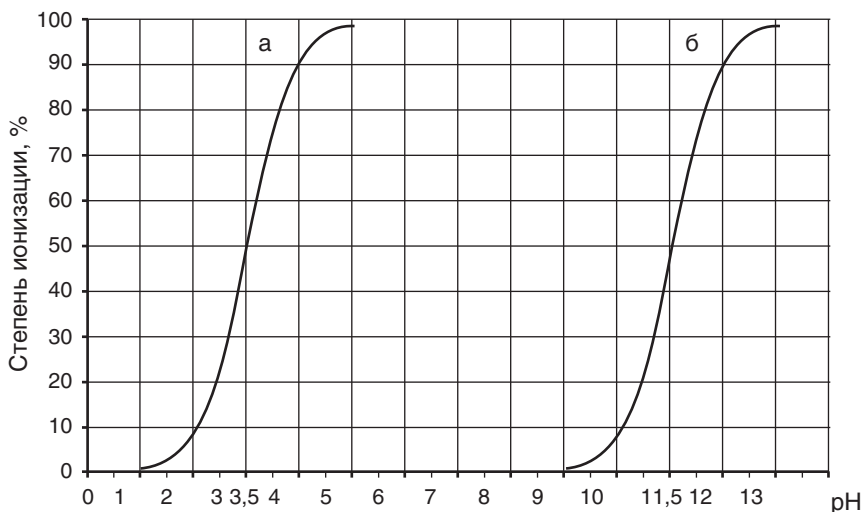


Рис. 1.2. Зависимость степени ионизации слабых кислот от pH среды и pK_a соединений: а — ацетилсалициловая кислота ($pK_a = 3,5$); б — аскорбиновая кислота ($pK_a = 11,5$)

Степень ионизации слабой кислоты или слабого основания можно рассчитать по формуле Гендерсона–Гассельбальха:

► для слабых кислот:

$$\lg [A^-] / [HA] = pH - pK_a;$$

► для слабых оснований:

$$\lg [B] / [BH^+] = pH - pK_a.$$

Эта формула позволяет определить степень проникновения ЛВ (слабых кислот или слабых оснований) через мембраны, разделяющие среды организма с различными значениями pH, например при всасывании ЛВ из желудка (pH 1,0–2,0) в плазму крови (pH 7,4) или при реабсорбции ЛВ из почечных канальцев (pH 5,0–8,0).

Изменяя pH среды, можно изменить (увеличить и уменьшить) степень проникновения слабых кислот и слабых оснований через мембра-