

**С.В. Оковитый, В.В. Гайворонская,
А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин**

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2009

УДК 615.03(042.3)
ББК 52.81
К49

Рекомендуется Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей

Рецензент — начальник первой кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д-р мед. наук, проф. **С.Б. Шустов**.

К49 **Клиническая фармакология: избранные лекции** / С.В. Оковитый, В.В. Гайворонская, А.Н. Куликов, С.Н. Шуленин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 608 с.: илл.

ISBN 978-5-9704-1136-0

В настоящее издание включены лекции по ряду актуальных вопросов клинической фармакологии. Приведены данные о лекарственных препаратах, применяемых при той или иной патологии, об их составе, механизмах действия, фармакокинетике, побочных эффектах.

Книга содержит сведения о новых лекарственных средствах. Рассмотрены принципы рационального выбора препаратов, их применения и подбора оптимальных доз, что делает издание полезным для практикующих врачей.

УДК 615.03(042.3)
ББК 52.81

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения правообладателей.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009
© Оковитый С.В., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., Шуленин С.Н., иллюстрации, 2009
© ООО «Синтез Бук», 2009
© Оформление ООО «Синтез Бук», 2009

ISBN 978-5-9704-1136-0

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	5
---------------------------	---

ЛЕКЦИЯ 1. Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца.....	10
1.1. Антиангинальные средства	12
1.2. Антитромботические средства	37
1.3. Гиполипидемические средства	43
1.4. Средства, улучшающие метаболизм сердечной мышцы.....	59
1.5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....	60
1.6. Лечение стабильной стенокардии.....	61
1.7. Лечение острых коронарных синдромов (нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда).....	66
1.8. Алгоритмы и примерные схемы лечения пациентов с ОКС с подъемом сегмента <i>ST</i> на ЭКГ и без него.....	103

ЛЕКЦИЯ 2. Клиническая фармакология средств лечения артериальной гипертензии	111
2.1. Основные факторы, влияющие на прогноз больного с артериальной гипертензией	112
2.2. Общие принципы лечения артериальной гипертензии.....	116
2.3. Антигипертензивные препараты	118
2.4. Фармакотерапия артериальной гипертензии.....	147
2.5. Лечение гипертонических кризов.....	164

ЛЕКЦИЯ 3. Клиническая фармакология средств лечения сердечной недостаточности	178
3.1. Основные лекарственные средства, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности	180
3.2. Дополнительные лекарственные средства, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности	202
3.3. Вспомогательные лекарственные средства, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности.....	207
3.4. Фармакотерапия острой сердечной недостаточности	210

ЛЕКЦИЯ 4. Клиническая фармакология антиаритмических средств.....	231
4.1. Краткие основы электрофизиологии сердца	232
4.2. Основные механизмы формирования аритмий	236

4.3. Антиаритмические средства.....	239
4.4. Общие принципы антиаритмической терапии	294
4.5. Лечение отдельных тахиаритмий	295

ЛЕКЦИЯ 5. Клиническая фармакология средств, влияющих на бронхиальную проходимость.....	322
5.1. Основные препараты лечения бронхиальной астмы	325
5.2. Вспомогательные препараты лечения бронхиальной астмы	370

ЛЕКЦИЯ 6. Клиническая фармакология средств лечения пневмонии.....	383
6.1. Фармакотерапия внебольничных пневмоний.....	383
6.2. Фармакотерапия госпитальных пневмоний.....	394
6.3. Аспирационные пневмонии.....	399
6.4. Пневмония на фоне нейтропении	402
6.5. Краткая характеристика антибактериальных препаратов, используемых в терапии пневмоний	403

ЛЕКЦИЯ 7. Клиническая фармакология средств лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	436
7.1. Основные препараты лечения язвенной болезни	441
7.2. Вспомогательные средства лечения язвенной болезни	469
7.3. Антихеликобактерная терапия.....	473

ЛЕКЦИЯ 8. Клиническая фармакология антигипоксантов	484
8.1. Препараты с поливалентным действием	488
8.2. Ингибиторы окисления жирных кислот	488
8.3. Сукцинатсодержащие и сукцинатобразующие средства	501
8.4. Естественные компоненты дыхательной цепи	516
8.5. Искусственные редокс-системы	523
8.6. Макроэргические соединения	526

ЛЕКЦИЯ 9. Клиническая фармакология антиоксидантов	540
9.1. Антирадикальные средства	549
9.2. Антиоксидантные ферменты и их активаторы.....	579
9.3. Блокаторы образования свободных радикалов.....	589

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

β_2 -АМ — β_2 -адреномиметик
АА — атараналгезия
ААБ — α -адреноблокаторы
ААС — антиаритмические средства
АВ — атриовентрикулярный
АВУ — атриовентрикулярный узел
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АДд — диастолическое артериальное давление
АДс — систолическое артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АЛТП — антилейкотриеновые препараты
АП — аспирационная пневмония
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АТ — ангиотензин
АТФ — аденозинтрифосфат
АХТ — антихеликобактерная терапия
АЦСК — ацетилсалициловая кислота
АЦЦ — ацетилцистеин
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БА — бронхиальная астма
БАБ — β -адреноблокатор
БАВ — биологически активные вещества
БАР — блокатор рецепторов ангиотензина II
БКК — блокатор кальциевых каналов
ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония
ВП — внебольничная пневмония
ВСМА — внутренняя симпатомиметическая активность
GST — глутатион-S-трансфераза
ГАМК — γ -аминомасляная кислота
ГК — глюкокортикоиды
ГП — глутатионпероксидаза
ГР — глутатионредуктаза
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор
ДЖИ — дозированный жидкостный ингалятор

ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ДПП — дополнительные пути проведения
ЖА — желудочковая аритмия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЖТ — желудочковая тахикардия
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБ — ипратропия бромид
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
ИММ — индекс массы миокарда
ИПП — ингибиторы протонной помпы
ИТАП — ингибитор тканевого активатора плазминогена
КВС — коллоидный висмута субцитрат
КИН — контраст-индуцированная нефропатия
КН — кромогликат натрия
КНА — кислотонейтрализующая активность
КоА — коэнзим (кофермент) А
КСД — калийсберегающий диуретик
КТ — каталаза
КОС — кислотно-основное состояние
ЛЖ — левый желудочек
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП — липопротеиды промежуточной плотности
ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты
МНО — международное нормализованное отношение
МОК — минутный объем кровообращения
МПК — минимальная подавляющая концентрация
М-ХБ — М-холиноблокаторы
НБ — небулайзер
НГ — неонатальный гемохроматоз
НЖТ — наджелудочковая тахикардия
НЛА — нейролептаналгезия
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НН — недокромил натрия
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НФГ — нефракционированный гепарин
ОДП — острый деструктивный панкреатит
ОКС — острый коронарный синдром
ОМЭПС — оксиметилэтилпиридина сукцинат
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОРИТ — отделение интенсивной терапии и реанимации
ОСН — острая сердечная недостаточность
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду
ОХС — общий холестерин
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПВК — пировиноградная кислота
ПетД — петлевой диуретик
ПД — потенциал действия
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПНУП — предсердный натрийуретический пептид
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПСБ — пенициллинсвязывающие белки
ПСВ — пиковая скорость выдоха
ПЭ — побочные эффекты
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированные клинические исследования
СА — синоатриальный
САС — симпатoadреналовая система
САУ — синоатриальный узел
СГ — сердечные гликозиды
СЖК — свободные жирные кислоты
СОД — супероксиддисмутаза
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ССС — сердечно-сосудистая система
ТГ — триглицериды
ТД — тиазидный диуретик
ТП — трепетание предсердий
ТФ — теofilлин
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФДЭ — фосфодиэстераза
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФК — функциональный класс
Фн — фосфат неорганический
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — фактор риска

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХС — холестерин

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

ЦНС — центральная нервная система

ЦОГ — циклооксигеназа

ЦП — церулоплазмин

ЧДД — частота дыхательных движений

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ЧПЭ — чреспищеводная эхокардиография

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКС — электрокардиостимуляция

ЭРФ — эндотелиальный релаксирующий фактор

ЭТ — эндотелин

ЭхоКГ — эхокардиография

ЮГА — юктагломерулярный аппарат

ЯБ — язвенная болезнь

СЕТР — аполипептиновый комплекс

ELAM — эндотелиально-лейкоцитарная молекула клеточной адгезии (endothelial-leukocyte adhesion molecule)

ER — длительное высвобождение (extended release)

Fab — фрагмент иммуноглобулина, связывающийся с антигеном (antigen-binding fragment)

FAD — флавинадениндинуклеотид

GINA — глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma)

GISA — *Staphylococcus aureus* с промежуточной чувствительностью к гликопептидам

GITS — гастроинтестинальная терапевтическая система (gastro-intestinal therapeutic system)

GRE — глюкокортикоидотвечающий элемент (glucocorticoid response element)

GSH — глутатион восстановленный

GSSG — глутатион окисленный

H₂-ГБ — H₂-гистаминоблокаторы

HP — *Helicobacter pylori*

ICAM — молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules)

I_f-каналы — каналы медленного тока натрия и калия

- IFN — интерферон (interferon)
Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin)
IL — интерлейкин (interleukin)
IkB — ингибитор ядерного фактора (inhibitor of nuclear transcription factor κ B)
L-NMMA — N-монометил-L-аргинин
LT — лейкотриены (leukotriene)
 M_1 -ХБ — M_1 -холиноблокаторы
MRSA — метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*
MSSA — метициллинчувствительный *Staphylococcus aureus*
NAD — никотинамидадениндинуклеотид
NADH — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
NADP — никотинамидадениндинуклеотид фосфат
NF κ B — ядерный фактор транскрипции (nuclear transcription factor κ B)
NK — нормальные (естественные) клетки-киллеры (natural killer cells)
PAF — фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor)
PG — простагландин (prostaglandine)
PgI₂ — простациклин
PPAR — пероксисомальные пролифератор-активируемые ядерные рецепторы
PRP — пенициллинрезистентный *Streptococcus pneumoniae*
RANTES — регулятор активации, Т-клеточной экспрессии и секреции (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)
SR — постоянное высвобождение (sustained release)
TNF — фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor)
Tx-A₂ — тромбоксан A₂ (thromboxane A₂)
VCAM — сосудистая молекула клеточной адгезии (vascular cell adhesion molecule)
VLA — очень поздние антигены (very late antigens)
WPW — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта

ЛЕКЦИЯ 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В настоящее время, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения развитых стран. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), на долю которого приходится около 50% всех случаев смерти больных кардиологического профиля.

ИБС — заболевание сердечной мышцы, обусловленное нарушением равновесия между потребностью миокарда в кислороде и ограниченными возможностями его доставки системой кровоснабжения. Основная причина развития ИБС — атеросклероз коронарных артерий, который выявляется у 80–97% больных. К ухудшению кровоснабжения миокарда у больных ИБС приводят:

- 1) стеноз коронарных артерий вплоть до полной окклюзии (сужение просвета атероматозными бляшками, обструкция тромбом или эмболом, субинтимальное кровоизлияние);
- 2) спазм крупных коронарных артерий (как атеросклеротически измененных, так и внешне интактных);
- 3) микроваскулярная дисфункция (коронарный синдром X).

Тяжесть проявлений и осложнений ИБС определяется не только состоянием просвета коронарных артерий, но и:

- развитием сети коллатерального кровообращения в миокарде;
- «стабильностью» атеросклеротических бляшек (риск разрыва или кровоизлияния);
- уровнем активации системного гемостаза (повышение свертывающей активности крови, усиление агрегации тромбоцитов, снижение синтеза простаглицлина).

Ишемия может носить транзиторный характер, в случае кратковременного повышения потребности миокарда в кислороде (стенокардия напряжения) или локального вазоспазма (вариантная стенокардия Принцметала), приобретать острое течение в результате развивающегося тромбоза коронарной артерии (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) или присутствовать постоянно при тяжелом стенози-

рующем поражении коронарных артерий (гибернирующий миокард, ишемическая кардиомиопатия).

Наиболее опасными последствиями коронарной недостаточности являются нарушения ритма и проводимости, нарушения локальной и глобальной сократимости ишемизированного миокарда и очаговый некроз сердечной мышцы — инфаркт миокарда. Эти нарушения могут приводить к внезапной смерти (желудочковые аритмии), развитию острой и или хронической сердечной недостаточности.

Формы ИБС

- Внезапная смерть.
- Стенокардия (стабильная и нестабильная):
 - стенокардия напряжения (I–IV функциональный класс — ФК);
 - вариантная стенокардия Принцметала.
- Инфаркт миокарда:
 - с формированием зубца Q на ЭКГ (Q-инфаркт);
 - без формирования зубца Q на ЭКГ (не-Q-инфаркт).
- Постинфарктный кардиосклероз.
- Нарушения сердечного ритма и проводимости.
- Сердечная недостаточность.

Другие формы ИБС

- Безболевого ишемия миокарда (I и II типы).
- Микроваскулярная стенокардия («синдром Х»).

Поскольку нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ) имеют общий патогенез, связанный с внутрикоронарным тромбозом, их часто объединяют понятием «острый коронарный синдром» (см. далее).

Факторы риска развития ИБС

- Гиперхолестеринемия и другие дислипидемии.
- Артериальная гипертензия.
- Сахарный диабет.
- Курение.
- Ожирение, особенно абдоминальное.
- Гиподинамия.
- Немодифицируемые факторы: наследственность, пожилой возраст, мужской пол.
- Дополнительные факторы: гипергомоцистеинемия, гиперфибриногенемия и пр.

С учетом этиологии, факторов риска и патогенеза заболевания фармакотерапия ИБС должна решать следующие задачи:

- Увеличение доставки кислорода к миокарду.
- Снижение потребности миокарда в кислороде.
- Улучшение метаболических процессов в ишемизированных кардиомиоцитах.
- Понижение свертывающей активности крови.
- Профилактику жизнеопасных аритмий.
- Профилактику развития сердечной недостаточности.
- Нормализацию липидного обмена.
- Коррекцию других факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета).

Обязательными компонентами в лечении ИБС должны быть изменение образа жизни пациентов: отказ от курения, борьба с ожирением, диетические мероприятия, физические нагрузки, для чего необходима специальная образовательная программа. Все большее место в лечении ИБС и ее осложнений занимают хирургические методы (баллонная ангиопластика со стентированием, аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование), однако медикаментозная терапия, как при подготовке к операции, так и после ее выполнения существенно влияет на результативность вмешательства, ближайший и отдаленный прогноз.

Классификация средств лечения ИБС

1. Антиангинальные средства.
2. Антитромботические средства.
3. Гиполипидемические средства.
4. Средства, улучшающие метаболизм сердечной мышцы.
5. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

1.1. АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Из большого числа антиангинальных средств строгую проверку временем прошли и доказали свою высокую эффективность в клинической практике три основные группы лекарственных препаратов: нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Классификация антиангинальных средств

1. Средства, снижающие кислородный запрос миокарда:
 - Нитраты.

- Сиднонимины.
- β -адреноблокаторы.
- Блокаторы кальциевых каналов (производные фенилалкиламина, бензотиазепина).
- Селективные If-ингибиторы.

II. Средства, улучшающие доставку кислорода к миокарду:

- Блокаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина, бензотиазепина).
- Потенциаторы аденозина.

Нитраты

1. Нитроглицерин и его депо-препараты:

- Нитроглицерин.
- Нитро-Мак.
- Тринитролонг.
- Нит-Рет.
- Нитронг.
- Сустак.
- Нитродерм.
- Сустонит.

2. Изосорбида динитрат (Нитросорбид, Изо-Мак).

3. Изосорбида моонитрат (Монизол, Моно-Мак).

В эндотелии сосудов образуется высокоактивное сосудорасширяющее вещество — эндотелиальный релаксирующий фактор (ЭРФ). По химической структуре ЭРФ аналогичен оксиду азота (NO). Считается, что эндотелиальная дисфункция, сопровождающая патологию коронарных и других сосудов, может быть обусловлена недостаточным синтезом ЭРФ.

Нитраты в процессе метаболизма высвобождают NO, который активирует гуанилатциклазу и повышает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках сосудов (схема 1.1). Циклический гуанозинмонофосфат способствует дефосфорилированию легких цепей миозина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и расширению сосудов.

Механизм действия нитратов на системном уровне представлен на схеме 1.2.

Несмотря на то, что нитраты расширяют коронарные сосуды и перераспределяют кровоток в пользу субэндокардиальных слоев миокарда, основным в механизме их антиангинального действия является сниже-

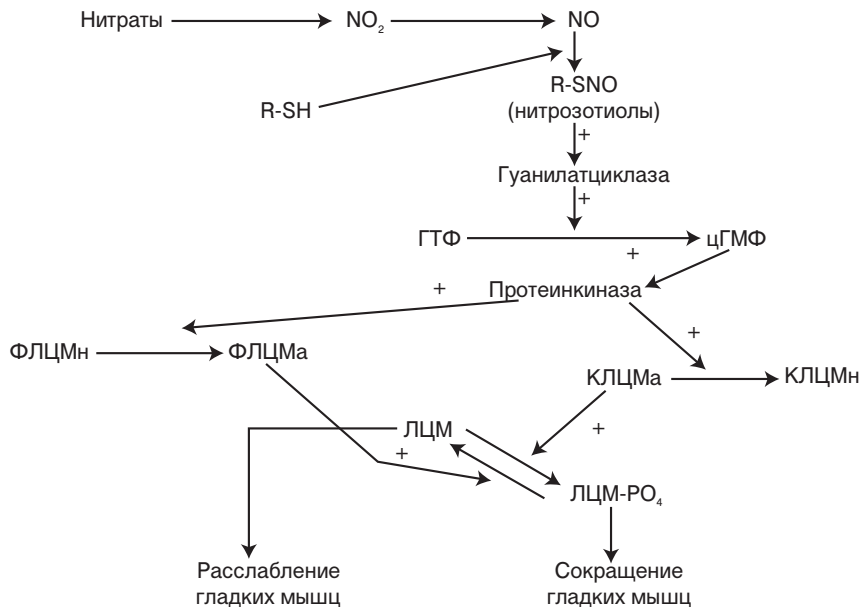


Схема 1.1. Механизм антиангинального действия нитратов на клеточном уровне: ЛЦМ — легкие цепи миозина; КЛЦМ — киназа легких цепей миозина (а — активная, н — неактивная); ФЛЦМ — фосфатаза легких цепей миозина (а — активная, н — неактивная); ГТФ — гуанозинтрифосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат

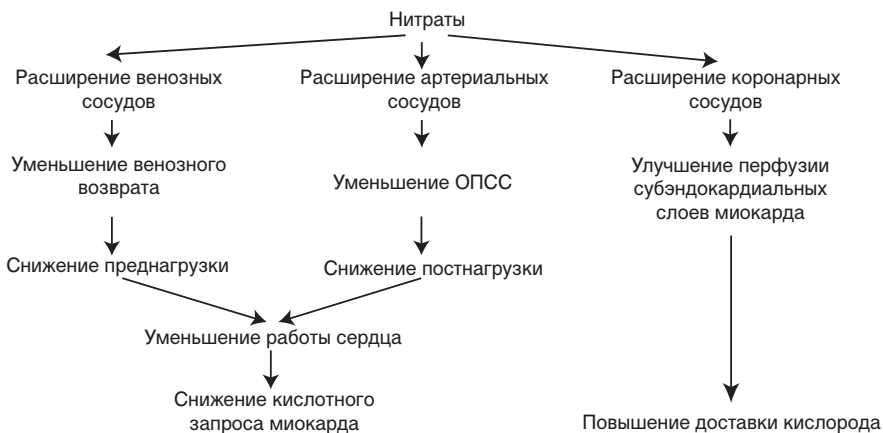


Схема 1.2. Механизм действия нитратов на системном уровне