

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	12
Предисловие	14

ЧАСТЬ 1. ФАРМАКОЛОГИЯ

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ	17
--	----

Глава 1. Введение в фармакологию	18
---	----

1.1. Предмет и задачи фармакологии	18
--	----

1.2. Краткая история развития фармакологии	20
--	----

1.3. Термины и определения	28
--------------------------------------	----

1.4. Принципы классификации лекарственных средств	30
---	----

1.5. Формулярная система по использованию лекарственных средств	32
---	----

Глава 2. Общая рецептура	34
---	----

2.1. Структура рецепта	37
----------------------------------	----

2.2. Обозначение доз действующего вещества в рецептах	40
---	----

2.3. Проверка и расчет доз в рецептах	49
---	----

РАЗДЕЛ II. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ	57
---	----

Глава 3. Фармакокинетика лекарственных веществ	58
---	----

3.1. Пути введения лекарственных средств в организм человека	58
--	----

3.2. Основные закономерности всасывания лекарственных веществ	63
---	----

3.3. Транспорт, распределение и депонирование лекарственных веществ в организме	66
---	----

3.4. Метаболизм (биотрансформация) лекарственных веществ	67
--	----

3.5. Выделение лекарственных веществ и их метаболитов из организма	70
--	----

Вопросы для самоконтроля	71
------------------------------------	----

Глава 4. Фармакодинамика лекарственных средств	73
---	----

4.1. Виды лекарственной фармакотерапии	73
--	----

4.2. Типы и виды действия лекарственных средств	74
---	----

4.3. Нежелательное (отрицательное) действие лекарственных средств на организм	77
---	----

4.4. Механизмы действия лекарственных средств	80
---	----

4.5. Дозирование лекарственных средств, критерии эффективности и безопасности их применения	83
---	----

4.6. Хронофармакологические аспекты применения лекарственных средств	88
--	----

4.7. Явления, возникающие при повторном введении лекарственных средств	89
--	----

Вопросы для самоконтроля	91
------------------------------------	----

Глава 5. Взаимодействие лекарственных средств	93
5.1. Фармакодинамическое взаимодействие лекарственных средств	94
5.2. Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств	97
5.3. Взаимодействие лекарственных средств, принятых внутрь, с компонентами пищи и пищеварительными ферментами	101
Вопросы для самоконтроля	105
 ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	
РАЗДЕЛ III. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	
Глава 6. Средства, действующие на афферентную иннервацию	109
6.1. Местноанестезирующие средства	109
6.2. Вяжущие средства	115
6.3. Обволакивающие и адсорбирующие средства	116
6.4. Раздражающие средства	117
Вопросы для самоконтроля	119
Глава 7. Средства, действующие в области эфферентных нервов	120
7.1. Средства, стимулирующие холинорецепторы (холиномиметики)	127
7.2. Средства, блокирующие холинорецепторы (холиноблокаторы)	132
7.3. Средства, стимулирующие адренорецепторы (адреномиметики)	140
7.4. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)	146
7.5. Симпатолитические средства	151
Вопросы для самоконтроля	153
РАЗДЕЛ IV. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	
Глава 8. Средства для наркоза (общие анестетики)	158
8.1. Средства для ингаляционного наркоза	159
8.2. Средства для неингаляционного наркоза	161
Вопросы для самоконтроля	163
Глава 9. Спирт этиловый	164
Глава 10. Снотворные средства	168
10.1. Производные барбитуровой кислоты	170
10.2. Производные бензодиазепина	171
Вопросы для самоконтроля	173
Глава 11. Противосудорожные (противоэпилептические) средства	174
Вопросы для самоконтроля	179
Глава 12. Противопаркинсонические средства	180
12.1. Средства, угнетающие холинергическую передачу (центральные холиноблокаторы)	182
12.2. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу	182
Вопросы для самоконтроля	184
Глава 13. Аналгезирующие (болеутоляющие) средства	185
13.1. Аналгезирующие средства преимущественно центрального действия	188
13.2. Неопиоидные препараты с аналгетической активностью	197
13.3. Ненаркотические анальгетики	198
Вопросы для самоконтроля	207

Глава 14. Психотропные лекарственные средства	208
14.1. Антипсихотические средства (нейролептики)	209
14.2. Анксиолитические средства (транквилизаторы)	216
14.3. Седативные средства	219
14.4. Нормотимические (антиманиакальные) средства	222
14.5. Антидепрессанты	223
14.6. Психостимулирующие средства	226
14.7. Адаптогены	228
14.8. Ноотропные средства	229
Вопросы для самоконтроля	231
Глава 15. Аналептические средства	233
15.1. Аналептики прямого действия	233
15.2. Аналептики рефлекторного действия	234
Вопросы для самоконтроля	235
РАЗДЕЛ V. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И ИХ СИСТЕМ	237
Глава 16. Средства, влияющие на функции органов дыхания	238
16.1. Противокашлевые средства	238
16.2. Муколитические и отхаркивающие средства	240
16.3. Бронхолитические средства	243
Вопросы для самоконтроля	244
Глава 17. Средства, регулирующие функции сердечно-сосудистой системы	245
17.1. Кардиотонические средства	245
17.2. Антиаритмические средства	252
17.3. Антигипертензивные (гипотензивные) средства	258
17.4. Антигипотензивные (гипертензивные) средства	272
17.5. Средства для профилактики и лечения ишемической болезни сердца	273
17.6. Антиатеросклеротические (гиполипидемические) средства	279
17.7. Средства, применяемые при нарушениях мозгового кровотока	287
17.8. Венотропные (флеботропные) средства	289
Вопросы для самоконтроля	295
Глава 18. Средства, действующие на систему крови	297
18.1. Средства, действующие на процесс образования эритроцитов	297
18.2. Средства, действующие на процесс образования лейкоцитов	303
18.3. Средства, влияющие на тромбообразование	305
18.4. Средства, действующие на процесс свертывания крови	315
18.5. Средства, действующие на процессы фибринолиза	325
18.6. Средства для парентерального питания. Кровезамещающие (плазмозамещающие) жидкости	329
Вопросы для самоконтроля	331
Глава 19. Средства, действующие на функции почек	333
19.1. Мочегонные (диуретические) средства	333

19.2. Средства, уменьшающие содержание мочевой кислоты в организме	340
Вопросы для самоконтроля	342
Глава 20. Средства, регулирующие тонус и сократительную активность миометрии (маточные средства)	343
20.1. Средства, усиливающие ритмические сокращения матки	344
20.2. Средства, усиливающие тонические сокращения матки.	345
20.3. Средства, уменьшающие сократительную активность матки (токолитики)	346
Вопросы для самоконтроля	347
Глава 21. Лекарственные средства, действующие на функции органов пищеварения	348
21.1. Средства, влияющие на аппетит	348
21.2. Рвотные и противорвотные средства.	351
21.3. Средства, применяемые при нарушениях функций пищеварительных желез	354
21.4. Средства, используемые при нарушениях секреции поджелудочной железы	363
21.5. Средства, действующие на двигательную активность желудочно-кишечного тракта	365
21.6. Лекарственные средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника	371
21.7. Желчегонные средства	374
21.8. Гепатопротекторные средства	378
Вопросы для самоконтроля	382
Глава 22. Средства, регулирующие функции иммунной системы.	384
22.1. Средства, стимулирующие функции иммунной системы	385
22.2. Средства, угнетающие функции иммунной системы.	387
22.3. Противоаллергические средства	390
22.4. Лекарственные средства на основе цитокинов	401
Вопросы для самоконтроля	408
РАЗДЕЛ VI. СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	409
Глава 23. Гормональные лекарственные средства	410
23.1. Препараты гормонов гипоталамуса, гипофиза и эпифиза	412
23.2. Препараты гормонов паращитовидных желез.	416
23.3. Препараты гормонов щитовидной железы.	417
23.4. Препараты гормонов поджелудочной железы.	420
23.5. Препараты гормонов коркового вещества надпочечников.	429
23.6. Препараты половых гормонов, их синтетические заменители и антигормональные препараты	434
23.7. Гормональные противозачаточные средства (контрацептивы)	439
23.8. Заместительная гормональная терапия.	442
23.9. Анаболические стероиды.	443
Вопросы для самоконтроля	444

Глава 24. Витамины	445
24.1. Жирорастворимые витамины	446
24.2. Водорастворимые витамины.	452
24.3. Витаминоподобные средства	457
24.4. Витаминные препараты из природного сырья	457
24.5. Поливитаминные препараты	458
24.6. Взаимодействие витаминов.	462
Вопросы для самоконтроля	463
Глава 25. Антиоксиданты	464
25.1. Антиоксиданты для стабилизации различных веществ	465
25.2. Антиоксиданты прямого действия.	465
25.3. Антиоксиданты косвенного действия	466
Вопросы для самоконтроля	466
Глава 26. Биогенные стимуляторы	467
РАЗДЕЛ VII. ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА	469
Глава 27. Антисептические и дезинфицирующие средства	472
27.1. Классификация антисептических и дезинфицирующих средств	473
27.2. Группы антисептических и дезинфицирующих средств	474
Вопросы для самоконтроля	483
Глава 28. Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях	484
28.1. Антибактериальные препараты	485
28.2. Сульфаниламидные средства	507
28.3. Хинолоны. Фторхинолоны	512
28.4. Средства для лечения заболеваний, передаваемых половым путем.	514
28.5. Производные нитрофурана и 8-оксихинолина	517
Глава 29. Противотуберкулезные средства	520
Вопросы для самоконтроля	523
Глава 30. Противопротозойные средства	525
30.1. Противомаларийные средства	525
30.2. Средства для лечения амебиоза	528
30.3. Средства, применяемые для лечения лейшманиоза, лямблиоза, токсоплазмоза, балантидиаза	529
Вопросы для самоконтроля	530
Глава 31. Противогрибковые средства	531
31.1. Противогрибковые антибиотики	532
31.2. Синтетические противогрибковые средства	533
Вопросы для самоконтроля	536
Глава 32. Противовирусные средства	537
32.1. Противогриппозные средства.	538
32.2. Противогерпетические средства	539
32.3. Препараты, применяемые при ВИЧ-инфекции	540
Вопросы для самоконтроля	541

Глава 33. Антигельминтные (противоглистные) средства	542
33.1. Противонематодозные средства	542
33.2. Противоцестодозные средства	543
33.3. Средства для лечения внекишечных гельминтозов	544
Вопросы для самоконтроля	545
РАЗДЕЛ VIII. ДРУГИЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	547
Глава 34. Противоопухолевые средства	548
Вопросы для самоконтроля	554
Глава 35. Диагностические средства	555
Вопросы для самоконтроля	557
Глава 36. Средства, используемые при отравлениях.	
Дезинтоксикационные средства	558
36.1. Реанимационная коррекция жизненно важных функций организма	562
36.2. Детоксикационные методы очистки крови	562
Вопросы для самоконтроля	563
Глава 37. Биологически активные добавки к пище	564
Глава 38. Гомеопатические средства	567
38.1. Гомеопатические разведения и концентрации	568
38.2. Гомотоксикология	569
Ответы к вопросам для самоконтроля к части 1 «Фармакология»	573
Список литературы к части 1 «Фармакология».	574

ЧАСТЬ 2. ФАРМАКОГНОЗИЯ

Введение. Содержание фармакогнозии и ее задачи	576
РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ.	597
Глава 1. Лекарственное растительное сырье	598
1.1. Заготовка лекарственного растительного сырья	600
1.2. Общие правила заготовки лекарственного растительного сырья	601
1.3. Правила заготовки основных морфологических групп сырья	602
1.4. Сбор ядовитых растений	606
1.5. Охрана и рациональное использование лекарственных растительных ресурсов	606
1.6. Сушка лекарственного растительного сырья	608
1.7. Приведение лекарственного растительного сырья в стандартное состояние	612
1.8. Упаковка лекарственного растительного сырья	613
1.9. Маркировка тары с лекарственным растительным сырьем	615
1.10. Транспортирование лекарственного растительного сырья	615
1.11. Хранение лекарственного растительного сырья	616
1.12. Вредители лекарственного растительного сырья	618
1.13. Срок годности лекарственного растительного сырья	619
1.14. Контроль качества лекарственного растительного сырья	620
1.15. Влияние антропогенных факторов на качество лекарственного растительного сырья	633
Вопросы и задание для самоконтроля	636

РАЗДЕЛ II. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	637
Глава 2. Общая характеристика основных групп биологически активных веществ лекарственных растений	638
2.1. Углеводы	638
2.2. Липиды	641
2.3. Витамины	641
2.4. Гликозиды	643
2.5. Терпены	646
2.6. Эфирные масла	646
2.7. Горечи	650
2.8. Тритерпеновые гликозиды (сапонины)	650
2.9. Фенольные соединения	652
2.10. Стероидные соединения	663
2.11. Алкалоиды	667
Вопросы и задания для самоконтроля	671
Глава 3. Пищеварительный тракт и обмен веществ	672
3.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие слабительное действие	672
Вопросы и задания для самоконтроля	689
3.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие антидиарейное (вяжущее) действие	689
Вопросы и задание для самоконтроля	708
3.3. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, улучшающие пищеварение	709
Вопросы и задания для самоконтроля	730
3.4. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие воздействие на печень и желчевыводящие пути	730
Вопросы и задание для самоконтроля	740
3.5. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие спазмолитическое действие (холиноблокаторы)	741
Вопросы и задание для самоконтроля	749
3.6. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие витаминное действие	749
Вопросы и задания для самоконтроля	760
Глава 4. Кровь и кроветворение	761
4.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие гемостатическое действие	761
Вопросы и задания для самоконтроля	775
Глава 5. Сердечно-сосудистая система	776
5.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие кардиотоническое действие	776
5.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие антиаритмическое действие	785
Вопросы и задания для самоконтроля	793

5.3. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие антигипертензивное действие	794
Вопросы и задания для самоконтроля	800
5.4. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, улучшающие мозговое кровообращение и оказывающие гиполипидемическое действие	800
Вопросы и задания для самоконтроля	804
5.5. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие диуретическое действие	805
Вопросы и задания для самоконтроля	820
Глава 6. Противомикробные и противопаразитарные препараты.	821
6.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противомикробное действие	821
Вопросы и задания для самоконтроля	844
6.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противопаразитарное и инсектицидное действие	844
Задания для самоконтроля	850
Глава 7. Противоопухолевые препараты	851
7.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противоопухолевое действие	851
Вопрос и задания для самоконтроля	858
Глава 8. Нервная система	859
8.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие седативное действие	859
Вопросы и задание для самоконтроля	872
8.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие общетонизирующее действие	873
Вопросы и задания для самоконтроля	889
Глава 9. Дыхательная система	890
9.1. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противокашлевое и отхаркивающее действия	890
Вопросы и задания для самоконтроля	922
9.2. Лекарственные растения и сырье, содержащие биологически активные вещества, оказывающие противопростудное действие	922
Вопросы и задания для самоконтроля	927
Глава 10. Лекарственное сырье животного происхождения.	928
10.1. Пчела медоносная (<i>Apis mellifera</i> L.).	928
10.2. Змеи (<i>Ophida</i>).	933
10.3. Пиявка медицинская (<i>Hirudo medicinalis</i> L.).	934
Вопросы и задания для самоконтроля	934
Приложения	935
Приложение 1. Анализ резаного растительного сырья и сборов.	936
Приложение 2. Определитель резаного лекарственного растительного сырья	940

Приложение 3. Определитель цельного сырья	955
Приложение 4. Цветки	981
Приложение 5. Кора	985
Приложение 6. Корни, корневища, луковицы, клубни	989
Приложение 7. Плоды	996
Приложение 8. Почки	1001
Приложение 9. Семена	1004
Приложение 10. Трава	1009
Приложение 11. Листья	1014
Приложение 12. Инструкция по медицинскому применению мяты перечной	1020
Список литературы к части 2 «Фармакогнозия»	1022
Указатель лекарственных средств	1024
Указатель русских названий лекарственных растений	1046
Указатель латинских названий лекарственных растений	1047
Предметный указатель	1049

- К **патогенетическим фармакотерапевтическим ЛС** относят кардиотонические средства, восстанавливающие ослабленную при сердечной недостаточности деятельность сердца, антидепрессанты, устраняющие подавленное, угнетенное, тоскливое настроение или уменьшающие выраженность данного расстройства. Следует подчеркнуть, что наибольшую часть имеющихся ЛС применяют для патогенетической терапии (антигипертензивные, диуретические, антиаритмические, гепатопротекторы, слабительные, желчегонные, урикозурические, анксиолитики и многие другие).
- **Симптоматические ЛС** полностью устраняют или ослабляют отдельные симптомы, внешние признаки болезни, но не влияют на причины или патогенез развития болезни. Например, с помощью метамизола натрия (Анальгин[♦]) исчезает головная или зубная боль, парацетамол (Ацетаминофен[♦]) снижает повышенную температуру тела.
- **Заместительные ЛС**, как следует из названия, возмещают при отсутствии или уменьшении содержания в организме естественных компонентов. В данную группу входят лекарственные препараты гормонов, ферментов, кровезаменители, витамины, минеральные компоненты и др.
- **Средства неспецифического стимулирующего действия** применяют при болезнях, сопровождающихся общей слабостью, низким артериальным давлением (АД), пониженной умственной и физической работоспособностью. К ним относят общетонизирующие средства (препараты женьшеня, Элеутерококка[♦], Пантокрин[♦] и др.), биогенные стимуляторы (препараты алоэ, прополиса, Солкосерил[♦] и др.) и многочисленные биологические активные добавки к пище.

4.2. ТИПЫ И ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для ЛВ характерны специфические типы фармакологического действия: обратимое, необратимое, возбуждающее и угнетающее. При поступлении в организм ЛВ между ними и чувствительными структурами организма возникает несколько типов межмолекулярных химических связей. Возникающий тип межмолекулярной химической связи определяют полярностью и пространственным строением вещества.

Мера прочности возникающих связей — энергия связи, выраженная в количестве энергии (ккал), необходимой для ее разрыва, отнесенном к 1 молю вещества. Прочность ковалентной связи составляет 100–300 ккал/моль, водородной связи — 2–5 ккал/моль. От прочности связи зависит продолжительность фармакологического действия.

Менее прочные связи возникают между ионами, имеющими разные заряды, либо в результате электростатического притяжения или гидрофобного взаимодействия. Таким образом, если ЛВ связывается с чувствительными структурами организма с помощью ионных, ван-дер-ваальсовых, водородных или гидрофобных сил, его действие будет непродолжительным с обратимым

типом действия. Именно поэтому некоторые ЛС действуют непродолжительно, в течение нескольких минут (эпинефрин, нитроглицерин). Действие других более продолжительно, измеряется часами или сутками (метамизол натрия, атропин, сульфален).

Наиболее прочные — **ковалентные связи**, образующиеся по обменному или донорно-акцепторному механизму между двумя атомами за счет общей пары электронов. Возникновение таких связей характерно при воздействии на организм солей тяжелых металлов, бактерицидных химиотерапевтических средств и необратимых ингибиторов холинэстеразы и др. Такие ЛС обладают необратимым типом действия. Необратимое действие выражено также в глубоких структурных нарушениях клеток и в их гибели, например при прижигании бородавок нитратом серебра.

Возбуждающий и угнетающий типы действия — результат взаимодействия ЛВ с клетками и внутриклеточными образованиями тканей и органов, при которых возникает стимуляция или блокирование (ингибирование) различных рецепторов.

Примерами возбуждающего типа действия могут быть эффекты психостимуляторов ЦНС (кофеин), адреномиметиков (фенилэфрин), аналептиков (Сульфокамфокаин[▲]), слабительных (бисакодил). Примерами угнетающего типа действия могут служить эффекты миорелаксантов (пипекурония бромид), антигипертензивных (каптоприл), снотворных (нитразепам), холиноблокаторов (пирензепин). Обратимость, необратимость возбуждающего или угнетающего типа действия ЛВ зависят от режима дозирования ЛС, величины принимаемой дозы, частоты и длительности курсового применения.

Возможны различные виды фармакологического действия ЛС в зависимости от их свойств и природы происхождения, локализации действия.

По степени выраженности фармакологического эффекта и клинического проявления различают главное и побочное действия ЛС.

- **Главное действие** — основное действие ЛС, ради которого его используют в клинической практике. Например, главное действие клонидина (Клофелин[▲]) — гипотензивное, для морфина характерно обезболивающее действие, дротаверин (Но-шпа[▲]) обладает спазмолитическим действием.
- Наряду с главным у многих ЛС проявляется **побочное действие**, которое может быть как положительным, так и отрицательным.
 - Например, ацетилсалициловая кислота обладает двумя главными действиями — противовоспалительным и антиагрегантным, в зависимости от основного показания к применению. Другие виды ее фармакологического действия (аналгезирующий, жаропонижающий) — **побочные положительные**.
 - **Побочное отрицательное** действие при любом назначении ацетилсалициловой кислоты — язвенное (изъязвление слизистой оболочки ЖКТ); у морфина — угнетение дыхания, у клонидина — психические расстройства.

В зависимости от пути введения и локализации фармакологических эффектов различают резорбтивное, местное и рефлекторное действия.

- **Резорбтивное действие** (от лат. *resorbtio* — всасывание) развивается после всасывания ЛВ в кровь и распределения по всему организму. Так действуют многие ЛВ — снотворные, анальгетики, гипотензивные и др.
- **Местное действие** развивается при непосредственном контакте ЛВ с тканями организма, например с кожей, слизистыми оболочками. К местному действию относят и реакцию тканей (подкожной клетчатки, мышц и др.) на инъекцию ЛС. Так действуют раздражающие, местноанестезирующие, вяжущие, прижигающие и другие препараты. Следует помнить, что при местном действии ЛС, особенно раздражающих, возбуждаются нервные рецепторы, и посредством нервной системы действие может распространяться на другие органы или на весь организм.
- **Рефлекторное действие** развивается на расстоянии от места первоначального контакта веществ с тканями, с участием всех звеньев рефлекторной дуги, например действие паров аммиака при обмороке. При вдыхании раздражаются чувствительные рецепторы слизистой оболочки носа, возбуждение по центростремительным нервам передается в ЦНС, обратно по центробежным нервам — до легких и сосудов, восстанавливается дыхание, сознание, повышается АД.

В зависимости от механизма связывания ЛС (активных метаболитов) с рецепторами или мишенями действие ЛС может быть прямым, косвенным (опосредованным или вторичным), избирательным (селективным), преимущественным, неизбирательным (общим).

Прямое действие оказывают ЛС, прямо воздействующие на рецепторы. Например, адреномиметические средства (эпинефрин, фенотерол) непосредственно стимулируют адренорецепторы, адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, доксазозин) их блокируют, препятствуя действию на рецепторы медиатора норадреналина и других катехоламинов, циркулирующих в крови. Холиномиметические средства (пилокарпин) стимулируют периферические м-холинорецепторы мембран эффекторных клеток и вызывают такие же эффекты, как и при раздражении вегетативных холинергических нервов. Холиноблокирующие средства [атропин, гиосцинабутилбромид (Бускопан*), пирензепин] блокируют м-холинорецепторы и препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина.

Косвенное действие возникает как следствие влияния ЛВ, вторично, опосредованно при формировании конкретного фармакологического эффекта. Например, симпатолитики (резерпин) нарушают синтез и высвобождение медиатора из пресинаптической мембраны. Антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат) ингибируют фермент ацетилхолинэстеразу, препятствуя энзиматическому гидролизу медиатора ацетилхолина. Диуретический эффект сердечных гликозидов (кардиотонических средств) связан с повышением работы сердца, улучшением кровообращения и нормализацией функций почек.

Избирательное действие ЛВ обусловлено их сродством к рецептору или органу и зависит от химической структуры биологически активного вещества

(БАВ), от наличия в его структуре определенных функциональных групп. Например, сердечные гликозиды избирательно влияют на сердечную мышцу, окситоцин — на гладкую мускулатуру матки, сальбутамол избирательно влияет на β_2 -адренорецепторы бронхов и матки.

Неизбирательным действием обладают адреномиметик эпинефрин (связывается со всеми адренергическими рецепторами), антихолинергические средства — атропин, платифиллин (блокируют все типы м-холинорецепторов неизбирательно).

Общим действием обладают общетонизирующие средства (адаптогены). Средства для наркоза или общие анестетики (галотан, натрия оксибутират) обладают общим обратимым угнетающим действием на клетки ЦНС.

Преимущественное действие заключается в том, что одно и то же ЛС действует на различные рецепторы, но более выраженный фармакологический эффект связан с влиянием на определенный рецептор.

Центральное действие ЛС направлено на ЦНС, таким действием обладают психотропные ЛС, наркотические анальгетики, средства для наркоза и др.

Периферическое действие связано с воздействием непосредственно на печень, почки, сердце, сосуды или через эфферентные нервы, иннервирующие внутренние органы, и скелетную мускулатуру.

4.3. НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЕ (ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ) ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОРГАНИЗМ

Наряду с основными лечебными фармакологическими эффектами ЛС нередко могут оказывать отрицательные (нежелательные) действия на организм больного. Как правило, нежелательные проявления обусловлены передозировкой ЛС, неправильным режимом дозирования или введения, длительным приемом или резкой отменой ЛС, патологией органов выведения и др.

Различают несколько видов нежелательных действий ЛС.

Местное нежелательное действие проявляется при прямом контакте ЛВ или средства, обладающего раздражающим действием, с кожей, подкожной жировой клетчаткой, слизистыми оболочками.

Так, хлорпромазин (нейролептическое средство) оказывает раздражающее действие в месте введения, для устранения которого препарат выпускают в драже.

Ульцерогенное действие проявляется раздражением и эрозивными поражениями слизистой оболочки, уменьшением выработки защитного слоя (муцина, слизи) и защитных факторов (бикарбонатов, PGE_1). Эрозивно-язвенные поражения и кровотечения возникают при приеме некоторых ЛС — ГК, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Дисбактериоз — нарушение подвижного равновесия состава естественной микрофлоры, в норме заселяющей слизистые оболочки ЖКТ, влагалища. Дисбактериоз — клинико-лабораторный синдром, сопутствующий острым и хроническим заболеваниям органов пищеварения, возникающий на фоне

длительной антибактериальной терапии, употребления алкоголя и других неблагоприятных условий. Наблюдают качественные и количественные изменения состава микробных ассоциаций, нарушается антагонистическая активность микрофлоры, начинают активно развиваться условно-патогенные и патогенные микроорганизмы.

Индивидуальная несовместимость организма с ЛС может быть врожденной или приобретенной и проявляется в двух формах: идиосинক্রазия и аллергические реакции.

Идиосинক্রазия — врожденная индивидуальная непереносимость ЛВ. Она обусловлена отсутствием или снижением активности ферментов, разрушающих определенные химические группы. Идиосинক্রазия возникает при первом приеме ЛС.

Например, врожденная аномалия фермента псевдохолинэстеразы удлиняет миорелаксирующее действие суксаметония йодида. Наследственная недостаточность глюкозо-6-фосфатгидрогеназы эритроцитов может вызвать гемолиз эритроцитов при использовании салицилатов, нитрофуранов, сульфаниламидов, антипсихотических средств. Часто при идиосинক্রазии появляются симптомы, сходные с аллергической реакцией (покраснение, сыпь), однако при идиосинক্রазии отсутствует реакция антиген–антитело.

Аллергические реакции — одни из наиболее часто встречаемых отрицательных видов действия ЛС. Многие ЛС (антибактериальные препараты, сульфаниламиды, препараты инсулина и др.) при попадании в организм людей с повышенной чувствительностью приводят к образованию и накоплению специфических антител. При повторных введениях таких ЛС происходит их взаимодействие с антителами, в результате возникают аллергические реакции антиген–антитело.

Лекарственная аллергия — приобретенная повышенная чувствительность организма к ЛВ, обусловленная иммунной реакцией. Она протекает в виде аллергических реакций по немедленному или замедленному типам.

— К аллергическим реакциям **немедленного типа** относят крапивницу, отек Квинке (ангионевротический отек), полинозы, бронхиальную астму, сывороточную болезнь, лекарственный анафилактический шок. Они возникают через несколько минут (20–30 мин) после приема ЛВ, при повторных курсах терапии. Из аллергических реакций немедленного типа необходимо подробнее остановиться на анафилактическом шоке.

■ **Анафилактический шок** — быстроразвивающаяся реакция организма на повторное введение ЛВ при повышенной чувствительности к данному ЛВ. Симптомы — боль за грудиной, отек гортани, спазм бронхов и удушье, снижение АД и ослабление сердечной деятельности.

■ Иммунологически опосредованную повышенную чувствительность организма к экзогенным или эндогенным антигенам называют **сенсibilизацией** (от лат. *sensibilis* — чувствительный).

— Аллергические реакции **замедленного типа** развиваются через 24–48 ч и более, после повторного введения ЛВ, к которому имеется сенсibilизация организма. К ним относят лекарственную аллергию, вызы-

вающую цитотоксический эффект в виде дерматитов, васкулитов, флебитов.

К отрицательным видам действия относят также **синдром отмены**, который проявляется обострением заболевания при внезапной отмене ЛВ. Синдром отмены наблюдают после прекращения приема гормональных препаратов (инсулина, ГК), гипотензивного средства клонидина, адреноблокатора пропранолола и некоторых психотропных средств.

Токсическое действие возникает при абсолютной или относительной передозировке ЛС, проявляется в значительном (иногда обратимом) нарушении функций отдельных органов или систем органов.

- **Абсолютная передозировка** бывает при повышении высших, суточных и курсовых доз.
- **Относительная передозировка** возникает при назначении средних (обычных) доз лицам с поражениями печени, почек, что сопровождается накоплением в организме ЛС (инактивация и выделение из организма замедляются).

Токсическое действие ЛВ, кроме общего и местного, подразделяют на **органоспецифичное** (нейро-, нефро-, гепато-, ототоксичность и др.).

- При **нейротоксическом эффекте** повреждаются ткани нервной системы (ЦНС и периферической нервной системы). Пример нейротоксического действия — повреждающее ЦНС действие местного анестетика прокаина и близкого к нему по химической структуре антиаритмического препарата I класса прокаинамида. При их внутривенном введении возможно развитие головокружения, парестезии (неприятные ощущения, чаще в конечностях, проявляются онемением, покалыванием, жжением, «ползанием мурашек» и др.), двигательного возбуждения и др. Антибактериальный препарат для лечения больных туберкулезом циклосерин может даже вызывать развитие психозов, галлюцинаций, псевдоэпилептических припадков. Другие противотуберкулезные препараты могут вызывать поражение периферических нервов.
- **Нефротоксический эффект** — повреждение клубочкового аппарата или канальцевой системы нефрона почек, развивается после применения аминогликозидов, полимиксинов, некоторых цефалоспоринов.
- **Гепатотоксическое действие** — повреждение паренхимы печени и нарушение ее метаболической и других функций, развивается при введении, например, тетрациклинов, рифампицина.
- **Ототоксический эффект** связан с поражением VIII пары черепно-мозговых нервов (слуховой нерв), приводит к снижению слуха (стрептомицин, неомицин, канамицин).
- **Гематотоксическое действие** (угнетение кроветворения) оказывает большинство цитостатических средств, так как непосредственно уменьшает влияние на быстро размножающиеся ткани, в том числе на кроветворную систему (костный мозг).

При назначении ЛС беременным возможно их **отрицательное действие на развитие плода**. Наиболее серьезные — тератогенное и эмбриотоксическое действия.

- **Тератогенное действие** (от греч. *teras* — урод) проявляется врожденными уродствами, развивающимися в результате влияния некоторых ЛС на организм плода (наиболее опасный период — 3–12 нед беременности). Хорошо известна история применения в некоторых зарубежных странах успокаивающего и снотворного средства талидомида. У некоторых женщин, принимавших в I триместре беременности талидомид, рождались дети, имевшие внешние уродства (отсутствие конечностей или их недоразвитие, дефекты ЖКТ и других органов). Известны случаи уродств от применения некоторых гормональных и антибактериальных ЛС. Для предупреждения тератогенного действия рекомендуют воздерживаться от приема ЛС в первые 3 мес беременности, когда происходит закладка органов ребенка.
- **Эмбриотоксическое действие** некоторых ЛС заключается в нарушении развития эмбриона, процессов имплантации (1–2 нед беременности) и образования плаценты (3–6 нед). В результате эмбриотоксического действия беременность не развивается или заканчивается самопроизвольным абортом, что чаще возникает при применении больших доз ЛС, проникающих через плаценту.
- **Фетотоксическое действие** связано с изменением функций органов и систем плода, а также обмена веществ в период 9–38 нед.
- **Мутагенное действие** связано со стойким повреждением зародышевой клетки в период эмбриогенеза и ее генетического аппарата (до 12 нед). Мутации могут проявляться в половых клетках, изменяя генотип потомства. Мутации в соматических клетках могут приводить к развитию злокачественных образований (канцерогенное действие).

4.4. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Прием ЛС вызывает специфический фармакологический эффект, характерный для данного ЛВ. Для реализации эффекта ЛВ должно связаться с молекулярной «мишенью».

В большинстве случаев мишенью бывает белковая молекула, но могут быть и нуклеиновые кислоты или липидные комплексы. Наиболее часто белки представлены рецепторами, ионными каналами, ферментами, транспортными белками.

Рецептор — макромолекулярный белок, который при взаимодействии с эндогенными или экзогенными агонистами вызывает клеточный ответ. Например, холинорецепторы могут распознавать и взаимодействовать с ацетилхолином, адренорецепторы — с норадреналином, гистаминовые рецепторы — с гистамином.

Структурно схожие с медиаторами ЛС могут связываться с рецепторами и оказывать подобные эффекты. Способность рецептора избирательно реагировать только на определенные структурные участки вещества позволяет синтезировать избирательно действующие ЛВ, а также изменять их продолжительность и величину терапевтического эффекта, а в некоторых случаях устранять нежелательные побочные проявления.

Одинаковые по проявлению фармакологические эффекты ЛС могут реализовываться по одним и тем же механизмам или с помощью разных механизмов действия. ЛС, проявляющие одинаковый фармакологический эффект, объединяют в одну фармакологическую группу. Примеры таких групп:

- «антигипертензивные ЛС» — все ЛС, понижающие АД;
- «антиаритмические ЛС» — все ЛС, восстанавливающие ритмические сокращения сердца;
- «антидепрессанты» — все ЛС, снимающие подавленное, угнетенное состояние больных.

Передача информации от наружной к внутренней поверхности клеточной мембраны осуществляется посредством связывания ЛВ с одним из четырех типов рецепторов (рис. 4.1).

- Специфические мембранно-клеточные рецепторы (связаны с ферментом тирозинкиназа).
- Внутриклеточные (ядерные) рецепторы.
- Рецепторы, изменяющие активность вторичных передатчиков.
- Специфические рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов.

Специфические мембранно-клеточные рецепторы имеют внеклеточный и внутриклеточный фрагменты, связанные между собой белковой связью (полипептидным мостиком). Внеклеточный фрагмент рецептора подобен вариативной части иммуноглобулинов и связывается только с «узнаваемым» остатком (радикалом) ЛВ. В результате активируется внутриклеточный гликопротеиновый фрагмент, обладающий ферментативной активностью и изменяющий ее. За счет влияния на эти рецепторы действуют многие трофические факторы, стимулирующие рост тканей (в том числе и опухолевых). Трастузумаб блокирует рецептор к эпидермальному фактору роста и угнетает рост опухоли.

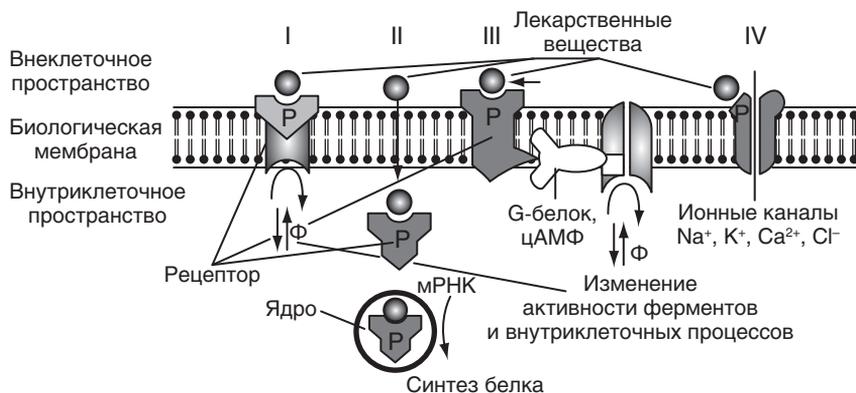


Рис. 4.1. Взаимодействие лекарственных веществ со специфическими клеточными рецепторами: I — специфические мембранно-клеточные рецепторы; II — специфические внутриклеточные (ядерные) рецепторы; III — специфические рецепторы, изменяющие активность вторичных передатчиков (мессенджеров); IV — специфические рецепторы, изменяющие проводимость ионных каналов

Взаимодействие ЛВ с внутриклеточными (ядерными) рецепторами. С внутриклеточными рецепторами связываются только липофильные ЛВ, которые легко проникают через клеточные мембраны внутрь клетки. Примеры таких ЛВ — ГК, жирорастворимые витамины. В результате их взаимодействия с внутриклеточными рецепторами происходят стимуляция или угнетение транскрипции генов и соответственно усиление или блокирование биосинтеза новых белков.

Взаимодействие ЛВ с рецепторами, изменяющими активность внутриклеточных вторичных передатчиков. В этом случае молекула ЛВ распознается рецептором на поверхности клеточной мембраны. В результате взаимодействия с рецептором активизируются внутриклеточные вторичные посредники, которые, в свою очередь, изменяют активность внутриклеточных ферментов. За счет этого непосредственно реализуются фармакологические эффекты, которые изменяют процессы обмена веществ, тонус гладкомышечных клеток и т.д.

Вторичные передатчики (посредники, мессенджеры) — вещества, которые образуются внутри клеток и являются важными компонентами многочисленных внутриклеточных биохимических реакций. От их концентрации во многом зависят интенсивность и результаты жизнедеятельности клетки. Наиболее известные вторичные посредники — циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), ионы кальция, диацилглицерол и инозитолтрифосфат и др.

Подобным образом действуют многие гормоны и их аналоги, медиаторы, другие БАВ (например, окситоцин, серотонин, гистамин и др.). В расслаблении гладких мышц сосудов участвует цГМФ, стимулируя образование оксида азота в эндотелии сосудов под влиянием ацетилхолина и гистамина. За счет образования оксида азота реализует свое действие ряд очень эффективных средств для лечения стенокардии (нитроглицерин, изосорбида динитрат, молсидомин). Диацилглицерин, инозитолтрифосфат и ионы кальция участвуют в реакциях, которые возникают в клетках при возбуждении некоторых типов адрено- и холинорецепторов.

Взаимодействие ЛВ со специфическими рецепторами, изменяющими проводимость ионных каналов. Процессы возбуждения и торможения клеток тесно связаны с функцией ионных каналов, обеспечивающих движение ионов через мембрану клеток. Особую роль в жизнедеятельности клетки играют ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+ . ЛВ, изменяющие проводимость этих ионов, способны влиять на функции клеток.

Таким образом действуют многие антиаритмические препараты (прокаинамид, амиодарон и др.), местноанестезирующие средства (прокаин, лидокаин), противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин). Подобным механизмом действия обладают ЛС, блокирующие кальциевые каналы (верапамил, нифедипин, дилтиазем), активаторы калиевых каналов (миноксидил).

ЛС, непосредственно связывающиеся со специфическими рецепторами и оказывающие прямое стимулирующее действие на них, называют **агонистами** (от греч. *agonistes* — соперник). Стимулирующее действие агониста на рецепторы может приводить к возбуждению или угнетению функции клетки.

Выделяют агонисты:

- полные (вызывающие максимальный эффект);
- частичные (вызывающие неполный эффект);
- агонисты-антагонисты (стимулирующие одни подтипы рецепторов и блокирующие другие подтипы рецепторов).

Примером подобных действий служат наркотические анальгетики, среди которых полными агонистами являются морфин, тримеперидин (Промедол[®]), к частичным агонистам относят бупренорфин и к агонистам-антагонистам — налбуфин (является агонистом κ -рецепторов и антагонистом μ -опиоидных рецепторов); сходными свойствами обладает и другой анальгетик — буторфанол.

ЛВ, связывающиеся с рецептором и не вызывающие его стимуляцию, называют **антагонистами** (от греч. *antagonisma* — противодействие). **Антагонизм** может быть конкурентным и неконкурентным.

- **Конкурентный тип** взаимодействия возникает между ЛВ и естественным медиатором и отвечает за связь с рецептором. Для успешной конкуренции ЛВ должно обладать большим сродством к рецептору, т.е. обладать достаточно высоким аффинитетом (от лат. *affinis* — родственный) или создавать высокую концентрацию в области контакта с рецептором. Подобным образом действуют антагонисты наркотических анальгетиков налоксон, налтрексон. При высокой концентрации ЛВ с низким аффинитетом способно вытеснить из связи с рецептором ЛВ с более высоким аффинитетом, концентрация которого значительно ниже. Конкурентные антагонисты используют в специфической антидотной терапии для устранения нежелательных токсических эффектов при передозировке или отравлении ЛС (см. главу 36).
- **Неконкурентный тип** взаимодействия возникает при отсутствии прямого взаимодействия лекарственной молекулы с тем же участком рецептора, что и медиатор, но связывание с ним происходит в совершенно другом участке рецептора, изменяя его общую пространственную конфигурацию. Так действуют бензодиазепины. Связываясь с бензодиазепиновыми рецепторами, входящими в макромолекулярный ГАМК-бензодиазепино-барбитуратный рецепторный комплекс, они повышают аффинитет ГАМК-рецепторов к ГАМК, что приводит к увеличению времени открытия хлорных каналов для ионов хлора и усилению тормозного эффекта.

4.5. ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Проблема дозирования ЛС содержит два основных аспекта: эффективность и безопасность. Они же являются главными критериями качества изготовления и практического применения ЛС. Когда в медицинской практике говорят о дозах, обычно имеют в виду терапевтические дозы. Однако в интересах безопасности лекарственной терапии и с точки зрения судебно-ме-

дицинской практики следует иметь представление также о токсических и смертельных дозах.

Терапевтическая доза — доза ЛВ, способная вызвать ожидаемый фармакологический эффект у большинства больных.

Различают терапевтические (лечебные), токсические (вызывающие отравление), смертельные (летальные) дозы.

Терапевтические дозы — дозы, при использовании которых обеспечивается эффективная и безопасная терапия. Терапевтические дозы различают в зависимости от использования количества ЛВ на минимальные, средние и высшие.

Различают следующие **виды доз**:

- разовую дозу (*pro dosi*) — количество ЛВ на один прием;
- суточную (*pro die*) — количество ЛВ на прием в течение суток;
- курсовую — количество ЛВ на курс лечения.

Например, химиотерапевтические ЛС (антибактериальные препараты, сульфаниламидные, фторхинолоны), как правило, назначают на 7 сут; противотуберкулезные препараты применяют от 0,5 до 1,5–2 лет; гормон инсулин — пожизненно.

Дробные дозы — разовая доза, разделенная на несколько приемов. Например, для лечения трихомоноза назначают 2 г тинидазола. Принимать его следует дробно, по 0,5 г 4 раза в течение 1 ч через 15 мин. Доза 500 мг является дробной.

Пороговая доза — минимальная доза, способная вызвать первоначально регистрируемый фармакологический эффект.

Средняя (стандартная) терапевтическая доза — наиболее часто применяемая в клинической практике доза, выпускаемая в единице лекарственной формы и оказывающая оптимальное терапевтическое действие.

Поддерживающая доза — доза, применяемая для стабильного поддержания достигнутого фармакотерапевтического эффекта.

Ударная доза быстро создает максимальную концентрацию ЛВ в крови или органе. Ударная доза может равняться двум или трем разовым, но не превышать высшую суточную дозу. Как правило, ее назначают для первого, реже — для последующих приемов ЛС.

Насыщающая доза — доза, применяемая для достижения терапевтической концентрации ЛВ в крови в заданный промежуток времени. При применении насыщающей дозы используют специальные схемы дозирования ЛС, которые обеспечивают развитие максимального фармакологического действия без проявления тяжелых нежелательных побочных эффектов.

Для ядовитых, наркотических и сильнодействующих ЛС списков «А» и «Б» ГФ установила высшие разовые (ВРД) и суточные (ВСД) дозы. **Высшие терапевтические дозы** — дозы, к которым прибегают в исключительных случаях и которые, как правило, нельзя превышать без риска для жизни пациента.

- **ВРД** — предельно допустимая доза для разового применения, установленная нормативными документами (ФС).
- **ВСД** — предельно допустимая доза для суточного применения, установленная нормативными документами.

Превышение этих доз сопряжено с возможностью токсического действия ЛС на человека. Высшие дозы — предупреждение о границе безопасности. Применение доз выше может нанести непоправимый вред здоровью больного. Дозы нельзя превышать без особой надобности и специальных мер предосторожности. Необходимые сведения о высших дозах имеются в ГФ отдельно для взрослых и детей.

Отсутствие указаний о высших дозах для целого ряда ЛС можно объяснить тем, что такая доза по тем или иным причинам еще законодательно не установлена, либо ЛС имеет низкую токсичность, и риск применения в таких дозах не очень велик.

В любом случае указание на высшую дозу имеет силу только при условии одновременного указания способа введения.

Многие ЛС в терапевтических дозах оказывают не один, а несколько эффектов одновременно — и положительные, и отрицательные. Отрицательные (нежелательные) эффекты не всегда опасны — иначе препарат не мог бы быть ЛС. Следовательно, побочные отрицательные (нежелательные) эффекты проявляются наряду с главным и не служат серьезным препятствием для использования ЛС. Побочное действие ЛС может возникать в любом диапазоне терапевтических доз, но сила эффекта будет зависеть от дозы: чем больше доза, тем сильнее нежелательный эффект. Так, болеутоляющее действие морфина при длительном применении сопровождается отрицательным побочным действием, спазмом сфинктеров кишечника (запор, как результат — обстипация). В дозах, превышающих высшую, морфин может угнетать дыхательный центр, что служит яркой иллюстрацией его токсического действия. С увеличением дозы угнетение усиливается вплоть до смерти от асфиксии. При использовании строфантина-К могут развиваться чрезмерное угнетение атриовентрикулярной (АВ) проводимости миокарда и расстройство ритма, опасное для жизни больного, в связи с чем прекращают лечение сердечными гликозидами. Таким образом, нетрудно уяснить разницу между побочным и токсическим действием.

— **Побочное действие** развивается при применении терапевтической дозы ЛС.

— **Токсическое действие** ЛС развивается вследствие их передозировки, что может быть как абсолютным (превышение высшей дозы), так и относительным у больных с плохой переносимостью ЛС. Так, у больных с заболеваниями сердца, с низким уровнем калия в плазме крови даже средние дозы строфантина-К или других сердечных гликозидов могут вызвать опасные для жизни аритмии (фибрилляцию желудочков).

В отношении ядов и сильнодействующих ЛС, особенно предназначенных для лечения тяжелых заболеваний, важно знать, в каких пределах можно назначать дозу без особого риска утраты эффективности и безопасности: уменьшение дозы чревато исчезновением лечебного эффекта, повышение — токсическими проявлениями, вплоть до летального исхода. Дозы устанавливают экспериментально на животных и проверяют на двух или нескольких видах животных. Дозы, значительно превышающие максимальные терапевтические и вызывающие гибель экспериментальных животных (летальный

исход), называют **летальными**. В экспериментальной медицине существует понятие «**диапазон летальных доз**» — диапазон высоких доз, в пределах которого может развиваться летальный исход. Обозначение доз: LD_{20} , LD_{50} , LD_{75} , LD_{100} , нижний индекс 20, 50, 75, 100 — процент погибших в эксперименте животных после приема конкретной дозы ЛВ.

Терапевтическая широта действия — диапазон доз от минимальной до максимально терапевтической, в пределах которых обеспечиваются эффективность и безопасность лекарственного лечения. Понятно, что чем больше терапевтическая широта, тем безопаснее ЛВ и больше возможностей для регулирования режима дозирования ЛВ (и наоборот).

При изучении новых фармакологических препаратов на животных определяют экспериментальный показатель — **терапевтический индекс (ТИ)**. ТИ — отношение дозы, вызывающей гибель 50% взятых в опыт животных (LD_{50}), к дозе, дающей ожидаемый фармакологический эффект действия (ED_{50}), также у 50% животных:

$$ТИ = LD_{50} / ED_{50}$$

Индекс терапевтического действия — критерий безопасности для применения данного ЛС. Для больших его рассчитывают как отношение высшей терапевтической дозы к пороговой терапевтической дозе:

ТИ = Доза высшая терапевтическая/пороговая терапевтическая доза.

Дозы выражают в весовых, объемных и условных единицах.

Оценку активности (ЕД) ЛС производят на лягушках, кошках и обозначают ЛЕД и КЕД соответственно.

Существуют также международные единицы действия (МЕ).

4.5.1. ПРИМЕНЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО СТАНДАРТА ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакологическую активность ЛС можно выражать в интернациональных единицах и в единицах активности. В рецепте дозы ЛС указывают в граммах (1,0), дециграммах (0,1), сантиграммах (0,01), миллиграммах (0,001) и микрограммах (0,000 001).

В объемных единицах ЛС выражают в миллилитрах; дозируют каплями (в 1 мл — водного раствора 20 капель) и ложками: столовыми (15 мл), десертными (10 мл) и чайными (5 мл).

4.5.2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Чувствительность людей к ЛС различна. Она зависит от индивидуальных особенностей организма, пола, возраста, массы тела, патологического состояния и других факторов. Люди одного и того же пола, возраста, массы тела могут неодинаково реагировать на одну и ту же дозу какого-либо ЛС.

Иногда развивается чрезмерная и извращенная реакция на ЛС — **идиосинкразия**. Идиосинкразия зависит от врожденного недостатка ферментов, принимающих участие в метаболизме (биотрансформации) ЛС.

4.5.3. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Выраженность фармакологического эффекта зависит от **возраста больного**. В детском возрасте, особенно у новорожденных и детей до 1 года, повышена чувствительность к ЛВ, что обусловлено недоразвитием ЦНС, повышенной проницаемостью ГЭБ, недостаточностью многих ферментных систем, функций печени, почек и др.

Именно поэтому ряд ЛС (морфин, кодеин, группа тетрациклина и др.) детям раннего возраста назначать запрещено.

Дозу ЛС, которые применяют в педиатрической практике для детей разного возраста, можно рассчитать двумя способами:

- доза ребенка = (масса ребенка ÷ 70 кг) × доза взрослого;
- доза ребенка = (возраст ребенка ÷ 24) × доза взрослого.

Чувствительность организма к ЛВ повышена в пожилом и старческом возрасте. В эти возрастные периоды отмечают снижение интенсивности метаболизма ЛВ, скорости выведения их почками. Больным такого возраста ЛС назначают в меньших дозах: 1/2 или 1/3 дозы для взрослых. Осторожно следует назначать ЛС женщинам в период кормления грудью, особенно те, которые легко проникают в грудное молоко и, следовательно, в организм ребенка. Например, назначенный матери бензилпенициллин может вызвать аллергические реакции, антикоагулянт фениндион — повышенную кровоточивость у ребенка.

Весьма часто ЛВ вызывают **аллергические реакции** — крапивницу, сывороточную болезнь, бронхиальную астму, гепатит, анафилактический шок и др.

Действие ЛС зависит от **массы тела**. Для детей до 2 лет в ряде случаев указывают дозу на 1 кг массы тела. Так, эритромицин назначают в дозе 0,005 г/кг на прием.

Патологические состояния организма изменяют действие ЛС. При заболеваниях печени снижается интенсивность метаболических процессов ЛВ, а при заболеваниях почек замедляется их выведение из организма.

Как правило, вещества стимулирующего типа сильнее проявляют свое действие при угнетении функций того органа, на который они воздействуют, и, наоборот, угнетающие вещества сильнее действуют на фоне возбуждения.

Среди **внешних факторов** можно выделить лекарственную форму и путь введения; рациональный прием в зависимости от состава и времени приема пищи; физические факторы окружающей среды (метеорологические условия, сезонные колебания, магнитные поля). Многочисленные клинико-экспериментальные наблюдения убедительно показывают, что терапевтическая концентрация в организме ЛВ, относящихся к различным фармакологическим группам, в значительной мере зависит от **типа лекарственной формы**. При сравнительной оценке порошков, таблеток, суппозиторий, растворов, ректальных мазей установлена существенная разница в скорости всасывания

и времени пребывания в организме этих ЛС и их метаболитов. Так, левомепромазин, назначенный в виде суппозиториев, поступает в кровь больных спустя 10–15 мин, а принятый в той же дозе в виде таблеток ни у одного из пациентов не был обнаружен в течение 30 мин. Выделение левомепромазина с мочой также значительно увеличено у больных, которые получают препарат в виде суппозиториев.

4.6. ХРОНОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Хронофармакология — раздел фармакологии, изучающий зависимость действия ЛС от времени введения их в организм.

Хронофармакология — раздел хронобиологии, изучающий закономерности взаимодействия ЛВ с организмом с учетом биоритмов физиологических и биохимических процессов, а также временных связей организма с окружающей средой.

Хронофармакология устанавливает принципы и правила рационального применения ЛС с учетом биоритмов отдельных систем организма, времени суток, сезонов года, других ритмов, а также ищет ЛС и схемы применения для их профилактики и лечения нарушенных биоритмов (десинхронизов). Хронофармакология призвана оказывать помощь врачам в повышении эффективности фармакопрофилактики и фармакотерапии. Она основана на знаниях биологических ритмов суточных (циркадных), сезонных, а также индивидуальных периодов развития (внутриутробный, детский, юношеский, зрелый, старческий).

Пример ритмического процесса, существующего на протяжении многих лет эволюции, — ритм температуры тела. У здорового человека самая низкая температура тела ночью, к утру она постепенно повышается и достигает максимума к 18 ч. Ритм температуры тела отражает ритмическую деятельность многих систем организма: функции ЦНС, эндокринных желез, сердечно-сосудистой системы.

По клиническим данным, большинство родов начинается с 23.00 до 03.00, наименьшее — с 11.00 до 15.00. Приуроченность родов к ночи можно объяснить активизацией в этот период деятельности задней доли гипофиза и выделением гормона окситоцина, стимулирующего мышцы матки. Гормональные препараты коры надпочечников (ГК) и их синтетические заменители с учетом хронофармакологических принципов рационально применять в утренние часы (≈ 8 ч), когда повышен выброс естественных гормонов, что позволяет получить максимальный фармакологический эффект при применении наименьших доз.

Наряду с тем, что многие заболевания возникают в результате нарушения биологических ритмов, обнаружена определенная ритмичность в появлении симптомов ряда заболеваний. Известно, что у больных эпилепсией наблюдают суточные ритмы судорожных припадков: чаще припадки возникают в 6.00–7.00, в 11.00–12.00 и в 22.00–23.00. У них обнаружены также сезонные

ритмы обострения судорог. Так, наиболее часто судороги возникают в весенний период.

Известны сезонные колебания фармакокинетических процессов ЛС. В весенне-летний период в организме человека более чем в 2 раза возрастает ацетилирование сульфаниламидов, которое приводит к выпадению их в виде кристаллов в почках и закупорке мочевыводящих путей.

Учет хронофармакологических закономерностей имеет большое значение для практической медицины, так как оптимальное время приема ЛС может в определенной мере повысить и безопасность фармакотерапии. Знание суточных, сезонных и других биоритмов у конкретного пациента позволяет с помощью меньших, чем обычно, доз лечить то или иное заболевание, значительно повышая клинический эффект при минимальном отрицательном действии. Например, установлено, что стойкий гипотензивный эффект клонидина при традиционном лечении наступает на 10-е сутки, а при хронотерапии — на 4-е сутки. При этом разовая, суточная и курсовая дозы были почти в 2 раза меньше обычных. Кроме того, частота осложнений у больных, леченных в соответствии с принципами хронофармакологии и хронотерапии, была в 5–6 раз меньше.

4.7. ЯВЛЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При повторном введении ЛС могут возникать различные явления. Действие ряда ЛС при повторном применении не меняется, их можно применять длительно, без риска получить осложнение. Однако повторное назначение некоторых ЛС может приводить к усилению, ослаблению или извращению эффектов. При этом наблюдают кумуляцию, привыкание, лекарственную зависимость.

Кумуляция (от лат. *cumulatio* — увеличение, скопление) — процесс накопления препарата. Длительное применение кумулирующих веществ связано с риском передозировки.

- Кумуляция может быть обусловлена накоплением ЛВ в организме — **материальная кумуляция** (например, кумуляция сердечных гликозидов из группы наперстянки). Сердечные гликозиды прочно связываются с белками плазмы крови и длительно циркулируют в организме больного. Введение очередных порций ЛС повышает концентрацию сердечного гликозида (дигоксина) выше терапевтической, что способствует развитию токсического действия.
- **Функциональная кумуляция** — зависящее от изменения состояния организма накопление эффекта, а не ЛВ. Примером может служить суммация нейротропных эффектов этилового спирта, которая не связана со временем приема алкоголя и его концентрацией в крови, а проявляется в виде психомоторных нарушений, называемых алкогольным делирием («белая горячка»).

Особенно часто кумуляция развивается при недостаточности функций печени и почек. У детей до 3 лет функции этих важнейших органов еще недостаточны, поэтому явления кумуляции возникают легче, чем у взрослых. При назначении препаратов детям следует учитывать более длительный период полуэлиминации веществ в их организме по сравнению с таковым у взрослых. В то же время в любом возрасте заболевания печени и почек способствуют кумуляции ЛВ.

При заболеваниях печени кумулируют те ЛВ, которые подвергаются в ней метаболизму (дигоксин, хинидин, гидралазин, ГК и др.).

При заболеваниях почек кумулируются ЛВ, преимущественно или в значительной степени выделяющиеся почками в неизменном виде [фенобарбитал, хлорпромазин и другие антипсихотические средства, морфин, кодеин, строфантин-К, дигоксин, ацетазоламид (Диакарб*), салицилаты, гидрохлоротиазид, клопамид (Бринальдикс*), большая группа антибактериальных препаратов]. Именно поэтому больным с недостаточностью выделительной функции почек ЛВ следует назначать с осторожностью в меньших дозах и увеличивать промежутки между приемами.

Уменьшение специфического фармакологического действия ЛС при их повторном введении — **привыкание** [**толерантность** (от лат. *tolerantia* — терпение)]. Привыкание характерно для многих ЛВ: болеутоляющих, гипотензивных, слабительных средств и др. Как правило, привыкание к ЛС развивается медленно, в течение нескольких дней или недель; реже бывает быстрое привыкание — в течение нескольких часов или одних суток. Форма привыкания, развивающаяся в пределах нескольких часов, одних суток, — **тахифилаксия** (от греч. *tachys* — быстрый, *phylaxis* — защита). Яркий пример тахифилаксии — снижение гипертензивного эффекта эфедрина при повторных введениях. При введении эфедрина отмечают отчетливое повышение АД, а последующие инъекции эфедрина в тех же дозах дают более слабый эффект.

Механизмы развития толерантности различны. Одна из частых причин привыкания — усиление метаболизма того или иного ЛВ. Другими причинами могут быть уменьшение чувствительности специфических рецепторов и ускорение выведения из организма. Данный механизм доминирует в развитии привыкания к барбитуратам. Возникновение толерантности к фосфорорганическим соединениям обусловлено снижением чувствительности холинорецепторов.

При повторном введении некоторых ЛВ возможна **лекарственная зависимость**. Для нее характерно возникновение у больного непреодолимого желания повторить прием данного ЛС. Зависимость чаще развивается к лекарствам, вызывающим состояние эйфории. **Эйфория** (от греч. *euphoria:eu* — хорошо, *phero* — переношу) — неоправданное реальной действительностью благодушие, повышено-радостное настроение, сочетающееся с недостаточно критической оценкой своего состояния. ЛВ, вызывающие лекарственную зависимость, относят к группам:

- наркотических анальгетиков (морфин, кодеин и их синтетические заменители);
- веществ из растительного сырья: каннабис (марихуана, гашиш);

- галлюциногенов [диэтиламидлизергиновой кислоты (ЛСД), мескалин];
- стимуляторов ЦНС (амфетамин);
- местных анестетиков (кокаин);
- производных барбитуровой кислоты (фенobarбитал);
- социально опасных веществ: алкоголь, никотин.

Лекарственная зависимость может быть психической, физической либо той и другой одновременно.

- **Психическая зависимость** — состояние, при котором ЛС вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения ЛВ для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта.
- **Физическая зависимость** — адаптивное состояние, которое проявляется в интенсивных физических расстройствах.

Отмена ЛС приводит к тяжелым нарушениям функций многих систем организма. Подобные расстройства, возникающие при отмене препарата, получили название «**абстиненция**» (от лат. *abstinentia* — воздержание). При лекарственной зависимости к различным веществам абстиненция проявляется по-разному, с разной степенью выраженности. Прекращение приемов морфина в таком случае вызывает крайне тягостное состояние, сопровождаемое депрессией, нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, слезотечением, тремором (дрожанием), потливостью, чиханьем и т.д. Наиболее тяжело лекарственная зависимость протекает при сочетании физической, психической зависимости и толерантности, т.е. при полной триаде. При морфинной и алкогольно-барбитуратной зависимости развивается триада, а при фенаминовой, лизергиновой и кокаиновой преобладает психическая зависимость.

Понятие «**наркомания**» применимо только в тех случаях, когда болезнь вызвана злоупотреблением средств, являющихся наркотиками.

Термин «**токсикомания**» применяют для определения патологических состояний, вызванных злоупотреблением промышленных ядов и химических веществ. К промышленным ядам относят растворители (толуол, ацетон, тетрахлорметан), органические красители, лаки, клеи промышленные и бытовые, крем для обуви (гуталин); аэрозольные бытовые репелленты (аттрактанты, инсектициды) — хлорофос, карбофос, метафос, тиофос и другие фосфорорганические соединения.

Лечение наркоманий и токсикоманий — сложная социальная и медицинская проблема.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К типам лекарственного действия относят:
 - а) главное;
 - б) идиосинкразия;
 - в) побочное;

- г) резорбтивное;
 - д) местное.
2. Минимальная доза, способная вызвать первоначально регистрируемый фармакологический эффект, — это:
- а) суточная доза;
 - б) терапевтическая доза;
 - в) разовая доза;
 - г) пороговая доза;
 - д) ударная доза.
3. При повторном введении ЛС развивается:
- а) кумуляция;
 - б) привыкание;
 - в) лекарственная зависимость;
 - г) идиосинкразия;
 - д) синдром отдачи.