

# Фармакология

---

Учебник

Под редакцией профессора Р.Н. Аляутдина

5-е издание,  
переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендован ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации к использованию в образовательных учреждениях,  
реализующих высшее профессиональное образование  
по специальности 31.05.01(060101) «Лечебное дело»



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2019

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	12
Список сокращений . . . . .	13
Введение . . . . .	15
Предмет, задачи и методология фармакологии . . . . .	15
Источники получения лекарственных веществ . . . . .	16
Этапы создания новых лекарственных средств . . . . .	16
Доклинические испытания . . . . .	19
Клинические исследования . . . . .	19
Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов . . . . .	20
Регистрация лекарственного препарата . . . . .	21
Пострегистрационные испытания . . . . .	21
История отечественной фармакологии . . . . .	21
Названия лекарственных средств . . . . .	33
Классификации лекарственных средств . . . . .	35
<b>ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ . . . . .</b>	<b>37</b>
<b>Глава 1. Фармакокинетика . . . . .</b>	<b>38</b>
1.1. Трансцеллюлярный транспорт лекарственных веществ . . . . .	38
1.2. Парацеллюлярный транспорт лекарственных веществ . . . . .	47
1.3. Всасывание лекарственных веществ . . . . .	49
1.4. Распределение лекарственных веществ в организме . . . . .	65
1.5. Депонирование лекарственных веществ в организме . . . . .	72
1.6. Биотрансформация лекарственных веществ . . . . .	74
1.7. Выведение лекарственных веществ из организма . . . . .	86
1.8. Математическое моделирование фармакокинетических процессов . . . . .	92
1.9. Оптимизация дозирования лекарственных веществ . . . . .	99
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	103
<b>Глава 2. Фармакодинамика . . . . .</b>	<b>104</b>
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ . . . . .	104
2.2. Виды действия лекарственных веществ . . . . .	122
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	124
<b>Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику         и фармакокинетику лекарственных веществ . . . . .</b>	<b>126</b>
3.1. Свойства лекарственных веществ. Лекарственные формы . . . . .	126
3.2. Свойства организма . . . . .	129
3.3. Режим назначения лекарственных веществ . . . . .	132
3.4. Хронофармакология . . . . .	141
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	144

<b>Глава 4.</b> Понятие о фармакопрофилактике и фармакотерапии.	
Виды лекарственной терапии . . . . .	145
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	146
<b>Глава 5.</b> Побочные и токсические действия лекарственных веществ . . . . .	147
5.1. Побочные действия лекарственных веществ . . . . .	147
5.2. Токсические действия лекарственных веществ . . . . .	148
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	151
<b>ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ . . . . .</b>	<b>153</b>
<i>Нейротропные средства . . . . .</i>	<i>153</i>
<i>Средства, влияющие на периферическую нервную систему . . . . .</i>	<i>153</i>
<i>Средства, действующие на афферентную иннервацию . . . . .</i>	<i>154</i>
<b>Глава 6.</b> Средства, угнетающие афферентную иннервацию . . . . .	155
6.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики) . . . . .	155
6.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства . . . . .	165
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	168
<b>Глава 7.</b> Средства, стимулирующие окончания афферентных нервов . . . . .	170
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	172
<i>Средства, действующие на эфферентную иннервацию . . . . .</i>	<i>174</i>
<b>Глава 8.</b> Средства, действующие на холинергические синапсы . . . . .	179
8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы . . . . .	181
8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы . . . . .	203
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	224
<b>Глава 9.</b> Средства, действующие на адренергические синапсы . . . . .	227
9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы . . . . .	230
9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы . . . . .	250
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	275
<i>Средства, влияющие на центральную нервную систему . . . . .</i>	<i>277</i>
<b>Глава 10.</b> Средства для наркоза (общие анестетики) . . . . .	283
10.1. Средства для ингаляционного наркоза . . . . .	284
10.2. Средства для неингаляционного наркоза . . . . .	289
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	294
<b>Глава 11.</b> Снотворные средства . . . . .	295
11.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия . . . . .	297
11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия . . . . .	302
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	306
<b>Глава 12.</b> Противосудорожные средства . . . . .	307
12.1. Блокаторы потенциалозависимых натриевых каналов . . . . .	310

12.2. Средства, повышающие эффективность ГАМК-ергической системы . . . . .	313
12.3. Средства, угнетающие действие возбуждающих аминокислот . . . . .	316
12.4. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа . . . . .	316
12.5. Средства, обладающие комбинированным действием . . . . .	317
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	318
<b>Глава 13. Противопаркинсонические средства . . . . .</b>	<b>320</b>
13.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу . . . . .	322
13.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу . . . . .	326
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	327
<b>Глава 14. Анальгезирующие средства (анальгетики) . . . . .</b>	<b>329</b>
14.1. Средства преимущественно центрального действия . . . . .	332
14.2. Анальгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства) . . . . .	345
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	346
<b>Глава 15. Психотропные средства . . . . .</b>	<b>348</b>
15.1. Антипсихотические средства . . . . .	348
15.2. Антидепрессанты . . . . .	361
15.3. Нормотимические средства (соли лития) . . . . .	371
15.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы) . . . . .	373
15.5. Седативные средства . . . . .	377
15.6. Психостимуляторы . . . . .	378
15.7. Ноотропные средства . . . . .	382
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	384
<b>Глава 16. Аналептики . . . . .</b>	<b>388</b>
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	391
<i>Средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем . . . . .</i>	<i>392</i>
<b>Глава 17. Средства, влияющие на функции органов дыхания . . . . .</b>	<b>392</b>
17.1. Стимуляторы дыхания . . . . .	393
17.2. Противокашлевые средства . . . . .	394
17.3. Отхаркивающие средства . . . . .	396
17.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме . . . . .	401
17.5. Средства, применяемые при хронических обструктивных болезнях легких . . . . .	416
17.6. Препараты сурфактантов . . . . .	418
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	419
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему . . . . .</i>	<i>422</i>

<b>Глава 18.</b> Антиаритмические средства	423
18.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов	433
18.2. Класс II — $\beta$ -адреноблокаторы	440
18.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов	441
18.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов	444
18.5. Другие средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии	446
Вопросы и задания для самоконтроля	447
<b>Глава 19.</b> Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения	449
19.1. Средства, применяемые при стенокардии (антиангинальные средства)	451
19.2. Средства, применяемые при остром коронарном синдроме	467
Вопросы и задания для самоконтроля	468
<b>Глава 20.</b> Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства)	469
20.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия	470
20.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы	480
20.3. Антигипертензивные средства миотропного действия	484
20.4. Мочегонные средства (диуретики)	490
Вопросы и задания для самоконтроля	492
<b>Глава 21.</b> Средства, повышающие артериальное давление (гипертензивные средства)	494
Вопросы и задания для самоконтроля	495
<b>Глава 22.</b> Средства, увеличивающие сократимость миокарда. Средства, применяемые при сердечной недостаточности	496
22.1. Кардиотонические средства	496
22.2. Средства, применяемые при сердечной недостаточности	509
Вопросы и задания для самоконтроля	519
<b>Глава 23.</b> Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения	521
23.1. Блокаторы кальциевых каналов	522
23.2. Производные алкалоидов барвинка	524
23.3. Производные алкалоидов спорыньи	524
23.4. Производные никотиновой кислоты	525
23.5. Производные ксантина	525
23.6. Средства, применяемые при мигрени	527
Вопросы и задания для самоконтроля	528

<b>Глава 24.</b> Средства, применяемые при атеросклерозе . . . . .	529
24.1. Гиполипидемические средства (антигиперлипидемические средства) . . . . .	535
24.2. Антиоксиданты . . . . .	543
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	545
<b>Глава 25.</b> Ангиопротекторы . . . . .	547
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	551
<i>Средства, влияющие на систему крови</i> . . . . .	553
<b>Глава 26.</b> Средства, регулирующие кроветворение . . . . .	553
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз . . . . .	553
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз . . . . .	559
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	560
<b>Глава 27.</b> Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование . . . . .	562
27.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) . . . . .	566
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови . . . . .	584
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз . . . . .	604
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	609
<b>Глава 28.</b> Мочегонные средства (диуретики) . . . . .	611
28.1. Средства, влияющие на функцию эпителия почечных канальцев . . . . .	614
28.2. Осмотические диуретики . . . . .	622
28.3. Другие диуретики . . . . .	623
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	625
<b>Глава 29.</b> Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миомерия . . . . .	626
29.1. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миомерия . . . . .	627
29.2. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миомерия . . . . .	631
29.3. Средства, понижающие тонус шейки матки . . . . .	633
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	633
<b>Глава 30.</b> Средства, влияющие на функции органов пищеварения . . . . .	635
30.1. Средства, влияющие на аппетит . . . . .	635
30.2. Рвотные и противорвотные средства . . . . .	637
30.3. Антацидные средства и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства) . . . . .	639
30.4. Гастроцитопротекторы . . . . .	645

30.5. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы . . . . .	646
30.6. Ингибиторы протеолиза . . . . .	649
30.7. Желчегонные средства . . . . .	650
30.8. Гепатопротекторные средства . . . . .	654
30.9. Холелитолитические средства . . . . .	654
30.10. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства . . . . .	655
30.11. Слабительные средства . . . . .	656
30.12. Антидиарейные средства . . . . .	659
30.13. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника . . . . .	660
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	661
<i>Средства, регулирующие процессы обмена веществ</i> . . . . .	663
<b>Глава 31.</b> Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов . . . . .	663
31.1. Гормональные препараты пептидной структуры . . . . .	665
31.2. Гормональные средства стероидной структуры . . . . .	702
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	737
<b>Глава 32.</b> Витамины . . . . .	741
32.1. Препараты жирорастворимых витаминов . . . . .	745
32.2. Препараты водорастворимых витаминов . . . . .	749
32.3. Витаминоподобные вещества . . . . .	754
32.4. Растительные витаминные препараты . . . . .	754
32.5. Витаминные препараты животного происхождения . . . . .	754
32.6. Поливитаминные препараты . . . . .	755
32.7. Цитамины . . . . .	755
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	756
<i>Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы</i> . . . . .	757
<b>Глава 33.</b> Противовоспалительные средства . . . . .	757
33.1. Стероидные противовоспалительные средства . . . . .	760
33.2. Нестероидные противовоспалительные средства . . . . .	760
33.3. Медленнодействующие противоревматоидные средства . . . . .	765
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	768
<b>Глава 34.</b> Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства) . . . . .	769
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	772
<b>Глава 35.</b> Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства) . . . . .	773

35.1. Иммуносупрессивные средства . . . . .	773
35.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) . . .	780
35.3. Противоаллергические средства . . . . .	789
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	798
<i>Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства . . . . .</i>	<i>801</i>
<b>Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства . . . . .</b>	<b>802</b>
36.1. Галогены и галогенсодержащие соединения . . . . .	804
36.2. Окислители . . . . .	807
36.3. Кислоты и щелочи . . . . .	808
36.4. Соли тяжелых металлов . . . . .	809
36.5. Альдегиды и спирты . . . . .	811
36.6. Соединения ароматического ряда . . . . .	813
36.7. Красители . . . . .	813
36.8. Детергенты . . . . .	815
36.9. Производные нитрофурана . . . . .	816
36.10. Антисептики из других групп . . . . .	817
36.11. Антисептики растительного происхождения . . . . .	818
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	819
<i>Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях . . . . .</i>	<i>821</i>
<b>Глава 37. Антибактериальные химиотерапевтические средства . . .</b>	<b>823</b>
37.1. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки . . . . .	831
37.2. Антибиотики, нарушающие синтез белков . . . . .	857
37.3. Антибиотики, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны . . . . .	875
37.4. Антибиотики, нарушающие синтез РНК . . . . .	876
37.5. Побочные эффекты антибиотиков . . . . .	879
37.6. Синтетические антибактериальные средства . . . . .	880
37.7. Противосифилитические средства . . . . .	905
37.8. Противотуберкулезные средства . . . . .	906
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	912
<b>Глава 38. Противогрибковые средства . . . . .</b>	<b>914</b>
38.1. Противогрибковые антибиотики . . . . .	915
38.2. Синтетические противогрибковые средства . . . . .	919
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	931
<b>Глава 39. Противовирусные средства . . . . .</b>	<b>933</b>
39.1. Средства, подавляющие репродукцию вирусов герпеса (противогерпетические средства) . . . . .	938

39.2. Средства, подавляющие репродукцию вирусов иммунодефицита человека (средства против ВИЧ-инфекции) . . . . .	946
39.3. Средства, подавляющие репродукцию вирусов гриппа . . .	954
39.4. Другие противовирусные средства . . . . .	959
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	966
<b>Глава 40.</b> Средства для лечения протозойных инфекций . . . . .	968
40.1. Противомаларийные средства . . . . .	968
40.2. Препараты для лечения амебиоза, лейшманиоза, трихомониаза и других протозойных инфекций . . . . .	974
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	979
<b>Глава 41.</b> Противоглистные (антигельминтные) средства . . . . .	981
41.1. Противонематодозные препараты . . . . .	982
41.2. Противоцестодозные препараты . . . . .	983
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах . . . . .	984
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	985
<i>Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях</i> . . .	987
<b>Глава 42.</b> Противоопухолевые средства . . . . .	987
42.1. Общие принципы противоопухолевой химиотерапии . . . .	987
42.2. Цитотоксические средства . . . . .	992
42.3. Алкилирующие средства . . . . .	997
42.4. Антибиотики . . . . .	999
42.5. Гормоны и их антагонисты . . . . .	1003
42.6. Препараты моноклональных антител . . . . .	1006
42.7. Другие препараты . . . . .	1009
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	1010
<b>Глава 43.</b> Общие принципы лечения отравлений. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы . . . . .	1013
43.1. Удаление токсических веществ и задержка их всасывания в кровь . . . . .	1013
43.2. Уменьшение концентрации всосавшегося яда в крови и удаление его из организма . . . . .	1014
43.3. Устранение действия токсических веществ, попавших в кровь . . . . .	1015
43.4. Восстановление жизненно важных функций . . . . .	1016
43.5. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные растворы . . . . .	1016
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	1017

---

<b>Глава 44.</b> Системы доставки лекарственных средств . . . . .	1019
44.1. Модификация существующих путей доставки . . . . .	1019
44.2. Новые системы доставки (полимерные системы) . . . . .	1025
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	1033
<b>Глава 45.</b> Различные средства аптечного ассортимента . . . . .	1034
45.1. Гомеопатические средства . . . . .	1034
45.2. Биологически активные добавки к пище . . . . .	1043
45.3. Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани . . . . .	1047
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	1053
<b>Глава 46.</b> Основные лекарственные формы . . . . .	1054
46.1. Твердые лекарственные формы . . . . .	1054
46.2. Мягкие лекарственные формы . . . . .	1056
46.3. Жидкие лекарственные формы . . . . .	1057
46.4. Лекарственные формы для инъекций . . . . .	1060
46.5. Лекарственные формы для ингаляций . . . . .	1061
Вопросы и задания для самоконтроля . . . . .	1061
Ответы к вопросам и заданиям для самоконтроля . . . . .	1063
Предметный указатель . . . . .	1066
Алфавитный указатель препаратов . . . . .	1076

## АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

**Аляутдин Ренад Николаевич** — профессор, заведующий кафедрой фармакологии Технологического университета MARA (Малайзия), заместитель директора Центра экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

**Бондарчук Наталия Геннадьевна** — ассистент кафедры фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Давыдова Ольга Николаевна** — доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Еникеева Дилара Ахметовна** — доцент кафедры фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Зацепилова Тамара Анатольевна** — доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Королева Лидия Робертовна** — доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Крендаль Феликс Петрович** — доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Петров Валерий Евгеньевич** — доцент кафедры фармакологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Романов Борис Константинович** — д-р мед. наук, директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

**Халин Игорь Владимирович** — доцент кафедры фармакологии медицинского факультета Малазийского национального университета обороны (Малайзия).

**Чубарев Владимир Николаевич** — доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Якушева Елена Николаевна** — профессор, зав. кафедрой фармакологии Рязанского медицинского университета им. И.П. Павлова.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

♣	— торговые наименования лекарственных средств
♠	— лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АПК	— антигенпрезентирующие клетки
Апо	— аполипопротеины
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
АТФ	— аденозинтрифосфат
БАВ	— биологически активные вещества
БАД	— биологически активные добавки
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМедА	— Военно-медицинская академия
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГИП	— инсулинотропный полипептид
ГК	— глюкокортикоиды
ГПП	— глюкагоноподобный пептид
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДГФР	— дигидрофолатредуктаза
ДОФА	— диоксифенилаланин
ЕД	— единица действия
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИЛ	— интерлейкины
ИФ	— интерфероны
ИФН	— интерферон
КОМТ	— катехол-орто-метилтрансфераза
ЛВ	— лекарственное вещество
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
ЛС	— лекарственное средство
МАО	— моноаминоксидаза
МКАТ	— моноклональные антитела
МНН	— международное непатентованное название
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани

- НМГ — низкомолекулярные гепарины
- НПР — нежелательная побочная реакция
- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
- ОКС — острый коронарный синдром
- ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
- ПАБК — пара-аминобензойная кислота
- ПФП — продукты функционального питания
- СТГ — соматотропный гормон
- Пг — простагландины
- ТГ — триглицериды
- ТТГ — тиреотропный гормон
- ФОС — фосфорорганические средства
- ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
- ХСН — хроническая сердечная недостаточность
- цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
- цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
- ФЛ — фосфолипиды
- фМет — формилированный метионин
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
- ХС — холестерин
- ЦНС — центральная нервная система
- ЦОГ — циклооксигеназа
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭКГ — электрокардиограмма
- ЭРП — эффективный рефрактерный период
- ЭЭГ — электроэнцефалограмма
- АМРА — альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота
- EGFR (аббр. от англ. — *epidermal growth factor receptor*) — рецепторы к эпидермальному фактору роста
- Ig — иммуноглобулин
- МНС (аббр. от англ. — *Major Histocompatibility Complex*) — главный комплекс гистосовместимости
- MRSA — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*
- NMDA — n-метил-d-аспартат
- $t_{1/2}$  — период полуэлиминации лекарственного вещества
- VEGF (аббр. от англ. — *vascular endothelial growth factor*) — фактор роста эндотелия сосудов

# ВВЕДЕНИЕ

## Предмет, задачи и методология фармакологии

**Фармакология** (от греч. *pharmakon* — лекарство, яд и *logos* — учение) — наука о взаимодействии лекарственных веществ (ЛВ) и организма.

Основные задачи фармакологии — создание лекарственных средств (ЛС) и обоснование рационального их применения.

Фармакология, с одной стороны, самостоятельная наука, а с другой — неотъемлемая часть современной терапии, объединяющая теоретические знания и практическую медицину. Фармакология — среда активного информационного обмена между естественнонаучной основой медицины (биологией, химией, физиологией и морфологией), клиническими дисциплинами и фармацией.

Значение фармакологии как связующего звена научных и клинических дисциплин огромно. Исследование механизмов действия ЛВ помогает расширить представления о химической сущности процессов, происходящих в живых клетках, а также о механизмах функционирования всех систем человеческого организма. В этом случае ЛВ выступают в роли фармакологических «зондов», помогающих оценить наличие, направленность и выраженность ответных реакций со стороны клеток, тканей, органов и систем.

Выделяют теоретическую, экспериментальную и клиническую фармакологию. Теоретическая и экспериментальная фармакология составляют фундаментальный раздел науки. **Экспериментальная фармакология** — связующее звено между теоретической и клинической фармакологией.

### **Основные задачи экспериментальной фармакологии:**

- моделирование механизмов взаимодействия ЛС и биологических систем (организм человека или экспериментальная модель) на различных уровнях (субклеточный, тканевой, органнй или системный);
- изучение эффектов взаимодействия организма и вещества.

Существуют 3 основных методических подхода экспериментальной фармакологии (как основы для решения задач фармакологической науки): биохимический, физиологический и морфологический.

Используя **биохимический подход**, фармакологи изучают природу реакций взаимодействия между ЛВ и биологическими молекулами. **Физиологический и морфологический подходы** применяют для анализа вызыва-

емых фармакологическим воздействием изменений функционирования и строения органов и систем.

## Источники получения лекарственных веществ

- Минеральные соединения (магния сульфат; натрия сульфат).
- Ткани и органы животных (инсулин; препараты гормонов щитовидной железы; ферментные препараты; вещества, регулирующие пищеварение).
- Растения (сердечные гликозиды; морфин; резерпин).
- Микроорганизмы (антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, макролиды и др.). В 40-х годах XX в. была разработана технология получения антибиотиков из почвенных грибов, а в 80-х годах — метод генной инженерии (человеческие инсулины).
- Химический синтез (сульфаниламиды; парацетамол; кислота вальпроевая; новокаин<sup>\*</sup>, кислота ацетилсалициловая). С середины XIX в. ЛВ активно получают химическим путем. Большинство современных ЛС — продукты химического синтеза.
- Получение специфических белков (моноклональные антитела: мышинные, химерные, гуманизированные, человеческие).

## Этапы создания новых лекарственных средств

Разработку новых ЛС осуществляют, используя многие отрасли науки, при этом основная роль принадлежит специалистам в области химии, фармакологии и фармации. Создание нового ЛС представляет ряд последовательных этапов. Каждый из этапов должен отвечать определенным положениям и стандартам, утвержденным такими государственными учреждениями, как Фармакопейный комитет, Фармакологический комитет, Управление МЗ РФ по внедрению новых ЛС.

Процесс создания новых ЛС регулируется **международными стандартами**.

- **GLP** (*Good Laboratory Practice* — «Качественная лабораторная практика»).
- **GMP** (*Good Manufacturing Practice* — «Качественная производственная практика»).
- **GCP** (*Good Clinical Practice* — «Качественная клиническая практика»).

Существует три основных направления получения новой активной субстанции (действующего вещества или комплекса веществ).

### Химический синтез лекарственных веществ

- **Эмпирический путь:** скрининг, случайные находки.
- **Направленный синтез:** воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул.
- **Целенаправленный синтез** (рациональный дизайн химического соединения): основан на понимании зависимости «химическая структура — фармакологическое действие».

Основу **эмпирического пути** (от греч. *empeiria* — опыт) создания ЛВ составляет метод «проб и ошибок». Для этого фармакологи с помощью набора биологических тестов (на молекулярном, клеточном, органном уровнях) обнаруживают наличие или отсутствие определенной фармакологической активности у заранее выбранных химических соединений. Так, наличие противомикробной активности определяют у микроорганизмов; спазмолитической активности — на изолированных гладкомышечных органах (*ex vivo*); гипогликемическое действие — по способности снижать уровень сахара в крови испытуемых животных (*in vivo*). Затем из всех исследуемых химических соединений выбирают наиболее активные и сравнивают степень их фармакологического действия и токсичность с существующими ЛС (их используют в качестве стандарта). Такой путь отбора активных веществ получил название **«лекарственно-го скрининга»** (от англ. *screen* — просеивать, сортировать). Внедрение в медицинскую практику некоторых препаратов произошло в результате случайных находок. Так обнаружили противомикробную активность азокрасителя с сульфаниламидной боковой цепью (красный стрептоцид), в результате была создана целая группа химиотерапевтических средств — сульфаниламидов.

Другой путь создания ЛВ состоит в получении соединений с определенным видом фармакологической активности. Это **направленный синтез** ЛВ. Первый этап синтеза заключается в воспроизведении веществ, образующихся в живых организмах: адреналин<sup>▲</sup>, норадреналин<sup>▲</sup>, некоторые гормоны, простагландины, витамины.

Химическая модификация известных молекул позволяет создать ЛВ, обладающие более выраженным фармакологическим эффектом и минимальным побочным действием. Так, изменив химическую структуру ингибиторов карбоангидразы, создали тиазидные диуретики, обладающие более сильным мочегонным действием.

После введения дополнительных радикалов и фтора в молекулу налидиксовой кислоты получили новую группу противомикробных средств с расширенным спектром противомикробного действия — фторхинолоны.

**Целенаправленный синтез ЛС** подразумевает создание веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводят в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия. Примером может служить создание блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Исследователи знали, что гистамин — мощный стимулятор секреции хлористоводородной кислоты в желудке, а противогистаминные средства (применяемые при аллергических реакциях) не устраняют этот эффект. Затем был сделан вывод о существовании подтипов гистаминовых рецепторов, выполняющих различные функции. Следовательно, должны существовать вещества, различные по химической структуре, блокирующие подтипы гистаминовых рецепторов. Фармакологи выдвинули гипотезу: модификация молекулы гистамина позволит создать селективные антагонисты гистаминовых рецепторов желудка. Результат рационального дизайна молекулы гистамина (в середине 70-х годов XX в.) — противоязвенное средство циметидин — первый блокатор  $H_2$ -рецепторов.

### **Выделение лекарственных веществ из тканей и органов животных, растений и минералов**

Таким путем получены гормоны, галеновые и новогаленовые средства, органопрепараты и минеральные вещества.

### **Выделение лекарственных веществ — продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов методами клеточной и генной инженерии**

**Биотехнология** — отрасль человеческих знаний, изучающая, в частности, выделение ЛВ — продуктов жизнедеятельности грибов и микроорганизмов.

Биотехнология использует в промышленном масштабе биологические системы и биологические процессы. Обычно применяют микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных.

С помощью биотехнологических методов создают полусинтетические антибиотики. Большой интерес представляет получение в промышленном масштабе инсулина человека методом генной инженерии. Разработаны биотехнологические методы синтеза соматостатина, фолликулостимулирующего гормона, тироксина, стероидных гормонов.

После создания новой активной субстанции и определения ее основных фармакологических свойств следует этап доклинических исследований.

## Доклинические испытания

Помимо изучения специфической активности, во время доклинических исследований (в опытах на животных) полученное вещество тестируют на токсичность; определяют его эмбриотоксичность, тератогенность, канцерогенность, мутагенность. Эти исследования (на животных) проводят в соответствии со стандартами *GLP*. Далее определяют **среднюю эффективную** ( $ED_{50}$  — доза, оказывающая эффект на 50% животных) и **среднюю летальную дозы** ( $LD_{50}$  — доза, вызывающая гибель 50% животных).

## Клинические исследования

Планирование и клинические исследования ЛС проводятся на здоровых добровольцах или на пациентах на основе международного стандарта GCP. В Российской Федерации на основе правил GCP разработан стандарт «Правила проведения качественных клинических испытаний».

Правила GCP — свод положений, основа для планирования и выполнения клинических исследований, анализа и обобщения полученных результатов. В соответствии с этими правилами получают достоверные результаты, позволяющие избавить пациентов от необоснованного риска, соблюсти их права и конфиденциальность. Другими словами, GCP объясняет способы получения правильных научных данных, заботясь при этом о благополучии участников медицинских исследований.

### Фазы клинических исследований

**I фазу клинических исследований** проводят на небольшом числе здоровых добровольцев (4–24 человека) для установления безопасности лекарственных препаратов.

В ходе I фазы получают предварительные данные о безопасности препарата, создают первое описание его фармакокинетики и фармакодинамики у человека.

#### Параметры, изучаемые в ходе I фазы:

- фармакодинамика и фармакокинетика одной дозы и нескольких доз препарата при разных путях введения;
- биодоступность;
- метаболизм активной субстанции;
- влияние возраста, пола, пищи, функций печени и почек на фармакокинетику и фармакодинамику активной субстанции;
- взаимодействие активного вещества с другими ЛС.

**II фаза клинических исследований** проводится на 100–200 испытуемых для подбора оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения пациентов с профильным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими ЛС здоровых добровольцев.

**III фаза клинических исследований** проводится для установления безопасности ЛС и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев. Как правило, проводят сравнение эффективности и безопасности разрабатываемого препарата с другими препаратами этой группы. В таких исследованиях обычно принимают участие от нескольких сотен до нескольких тысяч человек (в среднем 1000–3000). При проведении III фазы определяют оптимальные схемы введения препаратов, изучают наиболее частые нежелательные реакции, клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние возраста, сопутствующих состояний и др. Условия исследований максимально приближают к реальным условиям использования ЛС. Вначале проводят открытые (*open*) исследования. При этом исследователи информируют врача и больного о свойствах препарата (новый, контрольный или плацебо). Дальнейшие исследования выполняют одиарным слепым (*single-blind*) методом: пациент не знает, какой препарат принимает (новый, контрольный или плацебо), двойным слепым (*double-blind*) методом: используемый препарат не известен ни врачу, ни больному.

Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, — основа для создания инструкции по применению препарата. По результатам исследований в официальных инстанциях принимают решение о регистрации данного ЛС.

## **Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов**

Оценка биологической эквивалентности — основной вид клинических исследований для **воспроизведенных препаратов** (дженериков) — препаратов, содержащих то же ЛВ в той же дозе и лекарственной форме, что и оригинальный препарат, и предназначенные для внесосудистого (прием внутрь, накожная аппликация, ректальное введение и др.), но не парентерального введения, при условии, что их действие опосредовано появлением ЛВ в системном кровотоке.

Препараты, имеющие одинаковую лекарственную форму, считают **биоэквивалентными**, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛВ при введении здоровым добровольцам (за исключением токсичных