

**Н.В. Кузнецова**

---

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

**УЧЕБНИК  
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ**

**2-е издание, переработанное и дополненное**

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет) в качестве  
учебника для студентов учреждений среднего профессионального  
образования, обучающихся по специальности 34.02.01  
«Сестринское дело» по ОП.07 «Фармакология» по дисциплине  
«Клиническая фармакология»



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2021**

# СОДЕРЖАНИЕ

Содержание.....	3
Список сокращений .....	7
Введение.....	8
<b>РАЗДЕЛ 1. Общие вопросы клинической фармакологии.....</b>	<b>10</b>
1.1. Клиническая фармакология как наука, её задачи и основные положения.....	10
Основные этапы развития клинической фармакологии.....	10
Предмет и задачи клинической фармакологии.....	13
Название лекарственного средства и лекарственная форма .....	14
Понятие фармакотерапии и фармакопрофилактики.....	17
Терминология .....	18
Формулярная система.....	21
Система рационального использования лекарственных средств в России .....	23
1.2. Фармакокинетика .....	24
Особенности введения лекарственных средств в организм.....	25
Абсорбция .....	38
Распределение лекарственных средств .....	41
Биотрансформация (метаболизм) лекарственных средств .....	44
Экскреция лекарственных средств.....	46
Основные фармакокинетические параметры.....	49
Факторы, количественно и качественно изменяющие эффект лекарственных средств.....	53
1.3. Фармакодинамика.....	54
Механизм действия лекарственных средств.....	55
Действие лекарственных средств на специфические рецепторы .....	55

Влияние лекарственных средств на активность ферментов.....	56
Физико-химическое действие лекарственных средств на мембраны клеток.....	56
Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие лекарственных средств.....	57
Избирательность действия лекарственных средств.....	57
Доза и дозовый режим.....	58
Влияние индивидуальных особенностей организма на действие лекарственных средств.....	65
Виды действия лекарственных средств.....	69
Взаимодействие лекарственных средств.....	71
Нежелательные эффекты лекарственных средств .....	82
Эффекты лекарственных средств при повторном применении .....	89
Другие необычные реакции больного на лекарственные средства.....	92
Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов.....	92
Качество жизни как критерий действия лекарственных средств .....	93
Особенности применения лекарственных средств.....	94
<i>Контрольные вопросы</i> .....	108
<b>РАЗДЕЛ 2. Частные вопросы клинической фармакологии</b> .....	108
2.1. Клиническая фармакология антиангинальных средств.....	108
Основные группы антиангинальных средств .....	109
Клиническая фармакология органических нитратов .....	110
Клиническая фармакология $\beta$ -адреноблокаторов .....	123
Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов .....	126
Особенности применения антиангинальных средств.....	129
Фармакотерапия стабильной стенокардии.....	131
Фармакотерапия нестабильной стенокардии.....	133
Фармакотерапия острого коронарного синдрома .....	134
Доврачебная медицинская помощь при ангинозном приступе .....	136
<i>Контрольные вопросы</i> .....	137

2.2. Клиническая фармакология гипотензивных средств .....	138
Характеристика гипотензивных средств .....	141
Принципы медикаментозного лечения гипертонической болезни .....	151
Инструкция для пациентов по применению гипотензивных препаратов .....	157
2.3. Клиническая фармакология кардиотонических средств для лечения острой и хронической сердечной недостаточности .....	161
Лекарственные средства, применяемые при сердечной недостаточности .....	162
Негликозидные препараты с положительным инотропным эффектом.....	169
Фармакотерапия сердечной недостаточности.....	172
<i>Контрольные вопросы</i> .....	178
2.4. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения бронхообструктивного синдрома .....	178
$\beta_2$ -Адреномиметики ( $\beta_2$ -агонисты короткого действия) .....	179
М-холинолитики .....	181
Метилксантины (спазмолитики миотропного действия).....	182
Муколитические средства .....	183
Стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны).....	184
Глюкокортикоиды .....	185
Селективные агонисты лейкотриеновых $D_4$ -рецепторов.....	185
Небулайзерная терапия .....	186
Фармакотерапия бронхиальной астмы.....	187
Фармакотерапия хронической обструктивной болезни лёгких .....	195
<i>Контрольные вопросы</i> .....	197
2.5. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения гастродуоденальной патологии.....	197
Характеристика основных групп лекарственных средств .....	198
Фармакотерапия гастритов .....	212
Фармакотерапия язвенной болезни .....	215
<i>Контрольные вопросы</i> .....	222

Содержание	2.6. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения заболеваний инфекционно-воспалительной этиологии.....	223
	Классификация антимикробных препаратов .....	223
	Характеристика антимикробных препаратов .....	227
	Особенности применения противомикробных лекарственных средств .....	238
	Выбор препарата для целенаправленной антибактериальной терапии .....	239
	Антибиотикорезистентность бактерий.....	241
	Фармакотерапия инфекций нижних дыхательных путей (бронхитов, пневмоний) .....	247
	Фармакотерапия инфекций мочевыводящих путей.....	249
	2.7. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения сахарного диабета .....	254
	Классификация сахарного диабета .....	254
	Фармакотерапия сахарного диабета I типа.....	255
	<i>Контрольные вопросы</i> .....	268
	Литература .....	270

## **СОДЕРЖАНИЕ КОМПАКТ-ДИСКА**

Тестовые задания  
Эталоны ответов

# ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## 1.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ КАК НАУКА, ЕЁ ЗАДАЧИ И ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

### Цель

После изучения темы студент должен иметь представление об основных этапах развития клинической фармакологии (КФ) и знать:

- понятие «клиническая фармакология»;
- её предмет и задачи;
- значение КФ для практической деятельности медицинской сестры;
- понятия «лекарственное средство» и «лекарственная форма».

### Основные этапы развития клинической фармакологии

В качестве самостоятельной науки КФ сформировалась во второй половине XX в.

С 30-х годов прошлого столетия начинается развитие научных основ КФ. Это совпадает с фундаментальными открытиями и началом применения сульфаниламидов, блокаторов  $H_1$ -рецепторов, фосфорорганических соединений, гипотензивных средств (раувольфин<sup>®</sup>), фенитоина и других препаратов.

В развитии представлений об индивидуальной фармакотерапии (ФТ) внесли определённый вклад многие выдающиеся отечественные и зарубежные учёные. Развитию лекарственной токсикологии как науки о фар-

макокинетики (ФК) и фармакодинамике (ФД) лекарственных средств (ЛС) и ядов способствовал А.П. Нелюбин (1785–1858).

В трудах Н.П. Кравкова (1865–1924) были заложены основы изучения действия новых лекарственных препаратов на моделях изолированных органов. Исследованию закономерностей влияния ЛС на живой организм в условиях искусственно вызванных патологических состояний была посвящена научная деятельность М.П. Николаева (1893–1949). Кроме того, он был организатором лекционного курса по КФ, который в 30-х годах XX в. был введён в программу обучения в медицинских вузах (рис. 1). Создателем фармакопрофилактического направления стал Н.В. Лазарев (1895–1974), посвятивший свои работы изучению адаптогенов — средств, повышающих работоспособность и выносливость организма.

В 40-х годах были открыты и созданы пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, аминосалициловая кислота, антибластомные средства, ганглиоблокаторы, миорелаксанты и глюкокортикоиды. В 50-х годах в клиническую практику ввели психотропные препараты (хлорпромазин, галоперидол, резерпин, имипрамин, диазепам), в буквальном смысле развязавшие руки психически больным пациентам. В эти годы были созданы новые методы и средства лечения сахарного диабета (СД), гипертонической, опухолевой и ряда инфекционных болезней, гормональных нарушений, бронхиальной астмы (БА), препараты для комбинированного обезболивания и наркоза.

Выделению КФ — науки о поведении ЛС в организме больного и здорового человека — в отдельную дисциплину пред-



А. П. Нелюбин



Н. П. Кравков



М. П. Николаев

Рис. 1.

шествовало накопление большого багажа знаний. Сначала это были сведения о разнообразных эффектах отдельных ЛС у больных с разным течением того или иного заболевания (ФД препаратов), полученные посредством детального клинического, клинико-функционального и лабораторного обследования больных до и в процессе лекарственной терапии. В период зарождения КФ знаниями о ФД препаратов владели врачи — специалисты разного профиля, но в основном — терапевты и педиатры. Одним из них был академик АМН СССР Б.Е. Вотчал. Существенный толчок к переоценке взглядов на роль ЛС в повседневной клинической практике, системе «врач—диагноз—лекарство—больной» дали «Очерки клинической фармакологии» Б.Е. Вотчала (1965). Эта уникальная книга, которую автор скромно оценил как «итоги многолетних клинических наблюдений за действием лекарств», предопределила необходимость формирования «фармакологического мышления у постели больного».

Большую известность приобрела научная школа фармакологов и фармакотерапевтов, созданная в России М.Д. Машковским, и справочник «Лекарственные средства», который к настоящему времени претерпел уже 14 изданий и пользуется заслуженным вниманием практических врачей уже более сорока лет. Многие полезные разработки в области фармакологии сделаны научными школами, возглавляемыми В.В. Закусовым, П.В. Сергеевым, Д.А. Харкевичем, В.Г. Кукесом, Ю.Б. Белоусовым, В.А. Гуселем, Г.В. Ковалевым, В.К. Лепахиным и др.

В 60–70-е годы стали доступными полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, рифампицин, новые наркотические и ненаркотические анальгетики (фентанил, опиоидные пептиды, диклофенак и др.), простагландины и ингибиторы их синтеза, иммунокорректоры и противовирусные средства.

В 70-е годы во всём мире были созданы кафедры, отделения и институты КФ, в том числе при Медицинском институте им. И.М. Сеченова — кафедра КФ (заведующий — профессор В.Г. Кукес).

В последние десятилетия прошлого столетия, ознаменовавшиеся прогрессом медицинской техники, внедрением в практику врача тонких биохимических, цитологических, микробиологических, электрофизиологических, иммунологических и других методов, произошло накопление громадного арсенала информации о поведении ЛС в организме больных, их ФК, взаимодействии, способах введения препаратов в организм больного, контроле эффективности и безопасности лекарственных препаратов и др.

Возникла необходимость в специалистах, аккумулирующих эту информацию, и произошло окончательное формирование новой дисциплины — КФ. Во всех передовых странах мира были организованы лаборатории и кафедры КФ; специалисты этого профиля вошли в штаты больниц.

В 1971 г. вышло письмо ВОЗ «О признании КФ как самостоятельной медицинской науки». Его появление и стало датой рождения КФ в СССР и России.

В 1974 г. Научной группой ВОЗ были разработаны рекомендации по оценке применения ЛС у человека, а затем — рекомендательный документ, определяющий роль и место КФ в медицинской науке и практике.

В 1977 г. приказом № 131 Министерства здравоохранения СССР была утверждена специальность «Клиническая фармакология».

В начале ХХI в. КФ стала важной основой рационального применения ЛС, а фармакокинетические исследования — важнейшим компонентом изучения лекарственных препаратов. Количественная оценка абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации ЛС помогла разработать рекомендации по рациональным режимам дозирования и наилучшему использованию арсенала препаратов, имеющихся в распоряжении врача.

Следует учитывать, что для рациональной ФТ необходимо совмещать всевозможные сведения о собственно ЛС со знаниями индивидуальных особенностей больного и его реакций (положительных и отрицательных) на применяемый препарат.

## Предмет и задачи клинической фармакологии

КФ — наука, занимающаяся изучением ЛС в применении к человеку (определение ВОЗ). Её цель — оптимизация лекарственной терапии, т.е. достижение максимальной эффективности и безопасности.

КФ состоит из двух основных частей: фармакологии и терапевтической оценки (определение клинической ценности ЛС и способа его оптимального применения).

- Фармакология:

- ФД — исследование изолированного и сочетанного (с другими препаратами) действия ЛС на организм молодого, пожилого, здорового и больного человека;
- ФК — исследование всасывания, распределения, метаболизма и экскреции ЛС (т.е. влияние здорового или больного организма на ЛС).

- Терапевтическая оценка ЛС:
  - официальные (формальные) контролируемые терапевтические исследования;
  - наблюдения за эффективностью и нежелательными эффектами ЛС.

### **Задачи КФ**

- Организация и проведение клинических испытаний новых и старых ЛС.
- Разработка методов эффективной и безопасной ФТ.
- Организация информационно-консультативной работы в лечебно-профилактических учреждениях, аптеках и среди населения; обучение студентов, врачей и провизоров.

### **Актуальность изучения клинической фармакологии для практической деятельности медицинской сестры**

Необходимость знания основ КФ медицинским персоналом обусловлена неуклонным увеличением количества новых ЛС, выпускаемых мировой фармацевтической промышленностью. Известно, что в настоящее время общее число препаратов в разных странах мира превышает более 20 тыс. наименований. Важно признание того, что выбор ЛС и его безопасное и эффективное применение зависит от информации, которую можно получить только при систематическом изучении препарата в клинических условиях. К сожалению, в настоящее время зачастую необоснованно и бесконтрольно назначают ЛС, что приводит к развитию нежелательных побочных эффектов и осложнений, снижающих эффективность лечения. Именно поэтому каждый медицинский работник должен владеть достаточными знаниями КФ.

### **Название лекарственного средства и лекарственная форма**

ЛС — любое вещество, которое после введения в живой организм изменяет его функционирование (ВОЗ, 1969). Индивидуальное химическое вещество (активный ингредиент препарата) может содержать множество других субстанций, которые обеспечивают стабильность лекарственной формы (ЛФ), назначаемой больному. В нашей стране ЛС — препараты, разрешённые установленным порядком для применения (Фармакологическим и Фармакопейными комитетами). Термины «лекарственное средство» и «лекарство» обычно используют как синонимы.

## Классификация и название лекарственных средств

Классификация ЛС основана на следующих принципах.

- Лечебное применение: антигипертензивные, антиангинальные, антиаритмические и др.
- Механизм или место действия:
  - молекулярный — блокаторы рецепторов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы и др.), ингибиторы ферментов (например, фермента, конвертирующего ангиотензин) и др.;
  - внутриорганный — петлевые диуретики (действуют в почке на уровне петли Генле) и др.;
  - физиологическая система — вазодилататоры, гиполипидемические, антикоагулянты и др.
- Молекулярная структура: барбитураты, гликозиды и др.

Названия (номенклатура) ЛС могут быть трёх видов.

- Полное химическое название: обычно не употребляют во врачебной практике и используют в специальных справочных изданиях, аннотациях к препаратам.
- Непатентованное (международное) название: единое, официально принятое в фармакопеех разных стран (например, пропранолол, верапамил, изосорбида динитрат и др).
- Патентованное (коммерческое) название: присваивают фармацевтические фирмы; служит их коммерческой собственностью, торговой маркой (для верапамила — финоптин\*, изоптин\* и др.; для изосорбида динитрата — изокет\* и др).

Непатентованные наименования ЛС должны отвечать трём главным требованиям: иметь чёткое звучание и написание, выраженное отличие от других, уже существующих нефирменных или фирменных названий, и быть близкими к наименованиям препаратов, сходных по строению или механизму действия, т.е. принадлежащих к той же группе. Например, часто используют общую конечную часть названия: «олол» — для  $\beta$ -адреноблокаторов (пропранолол, ацебутолол, надолол и др.); «статин» — для одной из групп гиполлипидемических средств (ловастатин, правастатин, симвастатин; в последнее время эту группу препаратов стали упрощённо называть «статины», что принято даже в научной клинико-фармакологической литературе). Создание патентованных названий преследует другую цель: максимально выделить (отделить) препарат от подобных непатентованных средств, выпускаемых другими фирмами. Нередко в такое название вводят определённую часть, указывающую на принадлежность препарата к конкретной фирме (напри-

мер, в конце названия — «кет», «мак» и др.). В последнее время в название часто вводят слова, цифры или окончания, указывающие на особенности ЛФ:

- «спрей» — ингаляционная форма;
- «лонг» или «SR» — для препаратов пролонгированного действия и др.;
- цифры, указывающие на дозу (в миллиграммах), — изоптин<sup>▲</sup> 80, изоптин<sup>▲</sup> 240 или изокет<sup>▲</sup> 20, изокет<sup>▲</sup> 60, изокет<sup>▲</sup> 120;
- для выделения дозы одного и того же ЛС в таблетках или драже (большая доза — «форте», малая доза — «мите»).

### Лекарственные формы

ЛФ — состояние, придаваемое лекарственному веществу и делающее его удобным для практического применения, при котором достигается необходимый лечебный или профилактический эффект. Другими словами, ЛФ — способ выпуска ЛС.

В зависимости от способа введения ЛФ делят на:

- сублингвальные — гранулы, таблетки и близкие к ним;
- аэрозоли (спреи) — ЛФ для введения в полость рта (например, нитроглицерин);
- буккальные — пластинки и таблетки с адгезивными свойствами для помещения на слизистую оболочку полости рта (например, пластины тринитролонга<sup>▲</sup>, динитросорбилонга<sup>▲</sup>; таблетки сусадрина<sup>φ</sup> и др.);
- оральные (пероральные) — для приёма внутрь в виде таблеток, драже, капсул, редко — облаток и растворов;
- парентеральные — для внутривенного, внутримышечного или подкожного введения (растворы в ампулах, флаконах);
- трансдермальные (накожные) — мази, пластыри или диски (например, с нитроглицерином).

Принципиально важно различать ЛФ:

- обычной продолжительности действия (свойственна для конкретного химического соединения);
- пролонгированного действия, полученные с помощью применения различных систем контролируемого длительного высвобождения (методом микрокапсулирования, присоединения к полимерам), сложных систем для очень большой пролонгации эффекта (пластыри или диски, депо-формы), благодаря растворению лекарственного вещества в масле, желатине, синтетической среде.

## Понятие фармакотерапии и фармакопрофилактики

ФТ — учение о лечении болезней с помощью ЛС.

Фармакопрофилактика — учение о предупреждении болезней с помощью ЛС.

В связи с практической необходимостью в настоящее время формируется новое направление — фармаковалеология (валеология — наука о здоровье), призванная укреплять здоровье людей с помощью ЛС адаптогенного и антиоксидантного действия.

Научно обоснованное применение ЛС для лечения и предупреждения болезней основано на знаниях механизмов развития болезней, защитных и компенсаторных резервов организма. Успех ФТ зависит от знаний ФД, ФК и метаболизма ЛС.

Различают следующие основные виды лекарственного лечения.

**Этиотропная терапия** (от греч. *aetia* — причина, *tropo* — направляю) направлена на устранение или ослабление действия причинного фактора болезни (например, при инфекционных болезнях и отравлениях).

К ЛС этиотропного действия относят антимикробные препараты (дезинфицирующие, антисептические, химиотерапевтические), лечебные сыворотки, содержащие антитела к антигенам бактерий определённого вида, а также различные антитоды, вступающие в прочную связь с токсическими веществами. Этот вид лечения наиболее эффективен.

**Патогенетическая терапия** (от греч. *pathos* — болезнь, *genesis* — происхождение) направлена на устранение или ослабление молекулярных и других механизмов развития болезни. С её помощью осуществляют лечение большинства немикробных заболеваний. К ЛС патогенетического действия относят большинство фармакотерапевтических средств. Например, сердечные гликозиды могут устранить слабость сердечной мышцы, но они не способны ликвидировать пороки клапанного аппарата сердца, которые служат причиной развития сердечной недостаточности (СН). Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты обусловлено уменьшением синтеза простагландинов, которые вызывают развитие отёка и покраснения тканей, а также чувство боли при воспалении.

К средствам патогенетической терапии относят довольно большую группу лекарственных препаратов заместительного действия (ферментные препараты, соляная кислота, гормональные и витаминные средства, различные препараты минерального происхождения), восполняющих недостаток эндогенных веществ.

Средства **заместительной терапии**, не влияя на причины болезни, могут обеспечить нормальное существование организма. Например, препараты инсулина при СД не устраняют причину изменений (отсутствие или недостаточное образование инсулина), но при условии постоянного введения в организм в течение всей жизни обеспечивают нормальный обмен углеводов.

**Симптоматическая терапия** направлена на устранение или ослабление отдельных симптомов заболевания (например, применение обезболивающих средств при головной боли, употребление слабительных при запорах или вяжущих средств при диарее).

Лекарственные препараты, устраняющие отдельные признаки болезни, называют симптоматическими средствами. Их лечебное действие основано лишь на ослаблении какого-либо симптома болезни, при этом основной механизм её развития сохраняется. Именно поэтому лечебная ценность симптоматических лекарственных препаратов хотя и несомненна, но не столь существенна.

**Профилактическую терапию** проводят для предупреждения заболевания (вакцины, сыворотки, противовирусные средства, антисептики, дезинфицирующие препараты).

Стратегия ФТ состоит в устранении или ослаблении действия причин и механизмов развития болезни, а также стимуляции естественных защитных механизмов компенсации и выздоровления. Наиболее быстрое и полное выздоровление достигают при одновременном применении лекарственных препаратов, устраняющих причину болезни и подавляющих механизмы её развития (патогенез), и средств, стимулирующих защитные механизмы организма, поэтому врач иногда вполне оправданно стремится к одновременному назначению нескольких ЛС.

Эффективность ФТ повышается при её назначении в комплексе с определённым режимом отдыха или активности, соответствующей диетой, подходящими физиотерапевтическими процедурами. Кроме того, она может дополнять хирургические методы лечения.

## Терминология

**Абсорбция** — процесс всасывания ЛС при его внесосудистом введении (чаще всего — в ЖКТ).

**Аллергия лекарственная** — повышенная чувствительность к некоторым фармакологическим или ЛС, обычно возникающая при их повторном применении и основанная на иммунном механизме.

**Биотрансформация** — совокупность химических изменений ЛС в организме.

**Биодоступность** — показатель, определяющий, какое количество ЛС попало в систему кровообращения. Предполагают, что при внутривенном введении в кровоток проникает 100% препарата.

**Взаимодействие** — процесс взаимодействия двух или трёх ЛС на этапе абсорбции, транспорта, метаболизма или элиминации из организма.

**Высшая разовая доза** — максимальная доза ЛС, однократное назначение которой не причиняет вред здоровью пациента.

**Высшая суточная доза** — максимальная доза ЛС, назначение которой в течение суток не причиняет вред здоровью пациента.

**Доза** — количество ЛС, выраженное в весовых, объёмных или основных биологических или радиоактивных единицах.

**Доза максимально переносимая** — наибольшая доза ЛС, назначение которой сопровождается симптомами отравления, но не приводит к гибели пациента.

**Доза летальная** — доза ЛС, назначение которой приводит к смертельному исходу.

**Канцерогенность** — способность веществ вызывать развитие злокачественной опухоли.

**Ксенобиотик** — чужеродное для организма химическое вещество.

**Клиренс** — величина, характеризующая скорость выведения ЛС из организма человека. При его уменьшении концентрация препарата в крови и тканях постепенно увеличивается, что в большинстве случаев приводит к возникновению нежелательных побочных эффектов.

**Кумуляция** — накопление вещества в организме.

**Курсовая доза** — среднее суммарное количество ЛС, необходимое для лечения какого-либо патологического состояния.

**Лекарственная непереносимость** — индивидуальная сверхчувствительность, выражающаяся в развитии токсических эффектов при применении препарата в терапевтической дозе.

**Лекарственное вещество** — индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.

**Лекарственное взаимодействие** — изменение действия ЛС под влиянием другого препарата, применяемого одновременно, до или после введения первого.

**ЛС** — фармакологическое средство, разрешённое для применения в установленном порядке уполномоченным государственным

органом с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания у человека или животного.

**Лекарственный препарат** — ЛС, представленное в определённой ЛФ.

**Максимальная терапевтическая доза** — максимальная доза ЛС, назначение которой не причиняет вреда здоровью пациента.

**Минимальная (пороговая) терапевтическая доза** — минимальная доза ЛС, оказывающая терапевтическое действие.

**Мутагенность** — способность вещества вызывать изменения генетического аппарата и передачу изменённых свойств по наследству.

**Объём распределения** — величина, определяющая степень проникновения препарата в органы и ткани. Жирорастворимые препараты имеют большой объём распределения, водорастворимые — малый.

**Побочное действие** — способность вещества одновременно с основным терапевтическим эффектом оказывать нежелательное или вредное влияние.

**Привыкание** — пониженная реакция организма на повторное применение вещества.

**Пристрастие** — непреодолимое стремление к приёму фармакологического или ЛС.

**Распределение** — процесс проникновения препарата из кровотока в ткани (описывают специальными математическими моделями).

**Связь с белками плазмы крови** — связь между фармакологическим веществом и белками плазмы крови, обеспечивающая равновесие между свободной и связанной фракцией ЛС.

**Скорость всасывания** — постоянная величина, показывающая, какая часть действующего вещества попадает в кровь за определённый период времени.

**$C_{\max}$  и  $T_{\max}$**  — максимальная концентрация и время её достижения после применения препарата.

**Средняя терапевтическая доза** — доза ЛС, оказывающая терапевтическое действие у большинства пациентов. Как правило, средняя терапевтическая доза составляет  $1/3-1/2$  максимальной терапевтической дозы.

**Тахифилаксия** — снижение фармакологического эффекта при повторном применении препарата в течение короткого времени.

**Тератогенность** — способность вещества нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к возникновению врождённых уродств при использовании в период беременности.

**Токсичность** — свойство ЛС вызывать нежелательные биологические эффекты при назначении в дозах, превышающих лечебные.

**$T_{1/2}$  (период полувыведения)** — время, в течение которого концентрация ЛС в крови снижается на 50%. Знание этой величины позволяет определить интервал между приёмами препарата. Например,  $T_{1/2}$  пропранолола — 2–3 ч, следовательно, препарат необходимо принимать каждые 4–6 ч. При ХПН у пожилых, стариков и новорождённых, а также при некоторых патологических состояниях  $T_{1/2}$  многих ЛС увеличивается.

**Токсическая доза** — доза ЛС, при назначении которой она оказывает повреждающее действие на организм больного.

**Ударная (болюсная) доза** — высшая разовая доза, назначаемая больному для создания максимальной концентрации ЛС в плазме крови или органе-мишени.

**Фармакодинамика** — наука, изучающая особенности действия ЛС на организм.

**Фармакокинетика** — наука, изучающая поведение ЛС в организме человека: процессы абсорбции, распределения, метаболические превращения в печени и других органах и тканях, а также элиминацию из организма.

**Элиминация** — процесс выведения ЛС из организма. Знание путей элиминации, в основном почечного и печёночного (с жёлчью, кишечным содержимым), имеет важное практическое значение. При малейшем нарушении деятельности почек дозу ЛС, выведение которого целиком зависит от их функций, необходимо строго корректировать, увеличивая интервалы между приёмами.

## Формулярная система

В условиях ограниченного финансирования здравоохранения рациональное использование ЛС — задача государственной важности. Для её решения Минздравсоцразвития РФ и Российская академия медицинских наук разрабатывают и внедряют федеральную систему рационального использования ЛС. С 2000 г. функционирует Формулярный комитет, который составляет Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС. Ежегодно переиздается Федеральное руководство по использованию ЛС. По аналогии с доказательной медициной необходимо создание доказательного здравоохранения, в котором большую роль играет стандартизация (унификация) методов диагностики и лечения на основе научных исследований. В последние годы российскими учёными

разработаны рекомендации по лечению ряда синдромов и заболеваний, в том числе АГ, БА, СН и др.

Согласно определению ВОЗ, функционирование системы рационального обеспечения ЛС определяют следующие показатели:

- законы в области рационального обеспечения ЛС;
- перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС (ЖНВЛС);
- всеобщая доступность ЖНВЛС;
- механизмы покрытия расходов на ЖНВЛС;
- система закупок ЖНВЛС;
- стандарты применения ЛС;
- система обеспечения качества ЛС;
- информационные системы учёта расходования ЛС;
- система учёта побочных действий ЛС;
- рациональное назначение ЛС и их использование потребителями.

### **Принципы построения формулярной системы**

Формулярная система предполагает разработку ограничительных списков ЛС, издание формулярных справочников, внедрение стандартов лечения и программ оценки использования лекарственных препаратов. Национальная формулярная система включает множество уровней (государство → регион, область → медицинское учреждение) и работает по принципу обратной связи. Её внедрение направлено на решение следующих основных задач.

- Отбор экспертами Формулярного комитета наиболее эффективных и безопасных ЛС, применение которых экономически обоснованно, из всех имеющихся на фармацевтическом рынке страны.
- Разработка и распространение объективной информации о ЛС.
- Внедрение для медицинского и фармацевтического персонала обучающих программ в области рационального использования ЛС.
- Мониторинг правильности использования ЛС.
- Принятие мер по предотвращению и исправлению ошибок ФТ.

Внедрение формулярной системы направлено на решение задач социального, клинического и экономического характера. Введение ограничительных формулярных списков ЛС обычно распространяется на государственный сектор здравоохранения, где они могут помочь в осуществлении принципа социальной справедливости, используемого при оказании медицинской (в том числе лекарственной) помощи всему населению.

## Система рационального использования лекарственных средств в России

Формулярный комитет Министерства здравоохранения РФ был создан в августе 2000 г.

В его обязанности входит разработка Перечня ЖНВЛС, в который включают препараты, используемые:

- при угрожающих жизни заболеваниях или синдромах (если без применения ЛС продолжится прогрессирование процесса, возникнут осложнения или наступит смерть пациента);
- для специфического лечения социально значимых заболеваний (группы ЛС, входящих в Перечень ЖНВЛС, должны охватывать все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам РФ бесплатно, включая бесплатное и льготное лекарственное обеспечение за счёт бюджетов всех уровней и средств обязательного медицинского страхования);
- во время оказания скорой медицинской помощи при состояниях, угрожающих жизни и здоровью гражданина или окружающих его лиц и вызванных внезапным заболеванием, обострением хронических заболеваний, несчастными случаями, травмами и отравлениями, осложнениями беременности и родов (стационарная помощь при острых заболеваниях, обострениях хронических болезней, отравлениях и травмах, требующих интенсивной терапии, круглосуточного наблюдения и изоляции по эпидемиологическим показаниям; при патологии беременности, родах и абортах; при плановой госпитализации с целью проведения лечения и реабилитации в стационарных условиях);
- для оказания амбулаторной и стационарной специализированной помощи при венерических заболеваниях, туберкулёзе и СПИДе;
- для оказания медицинской помощи в рамках базовой программы ОМС.

### **Контрольные вопросы**

- Как называется наука, занимающаяся изучением ЛС?
- В каком году КФ признали в качестве самостоятельной медицинской науки?
- В каком году была утверждена специальность «Клиническая фармакология»?

- Какие основные задачи ставит практическая медицина перед КФ?
- Что такое ЛС и лекарственное вещество?
- Принципы классификации ЛС.
- Основные виды лекарственного лечения.
- Что такое формулярная система и на чём она основана?

## 1.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

### Цель

После изучения темы студент должен уметь оценивать действие лекарственных препаратов на пациента и знать:

- особенности введения ЛС;
- виды абсорбции и биотрансформации;
- пути экскреции.

ФК изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения, всасывание и биологическую усвояемость, связь с белками плазмы крови, а также распределение и элиминацию ЛС и их метаболитов из организма. Другими словами, ФК позволяет оценить динамику пребывания ЛС и его метаболитов в организме (рис. 2) и отвечает на вопрос: «Что организм делает с лекарством?» Для КФ важны исследования фармакологических процессов у здоровых и больных пациентов.

Знание ФК ЛС предоставляет возможность осуществлять индивидуальный подбор лекарственной терапии конкретному больному, исходя из состояния поражённых патологическим процессом и интактных органов и систем.

Данные ФК позволяют определить дозу, оптимальный путь введения, режим применения препарата и длительность лечения.

Регулярный контроль содержания препаратов в биологических средах (лекарственный мониторинг) позволяет своевременно вносить необходимые коррективы в схему лечения.

Изучение ФК имеет особое значение в случаях неэффективного лечения или плохой переносимости ЛС.

Фармакокинетические исследования необходимы при проведении ФТ у пациентов с заболеваниями печени и почек, а также при назначении комбинированного лекарственного лечения.

Без фармакокинетических исследований нельзя обойтись при разработке новых ЛС и их ЛФ, а также при экспериментальных и клинических испытаниях новых лекарственных препаратов.

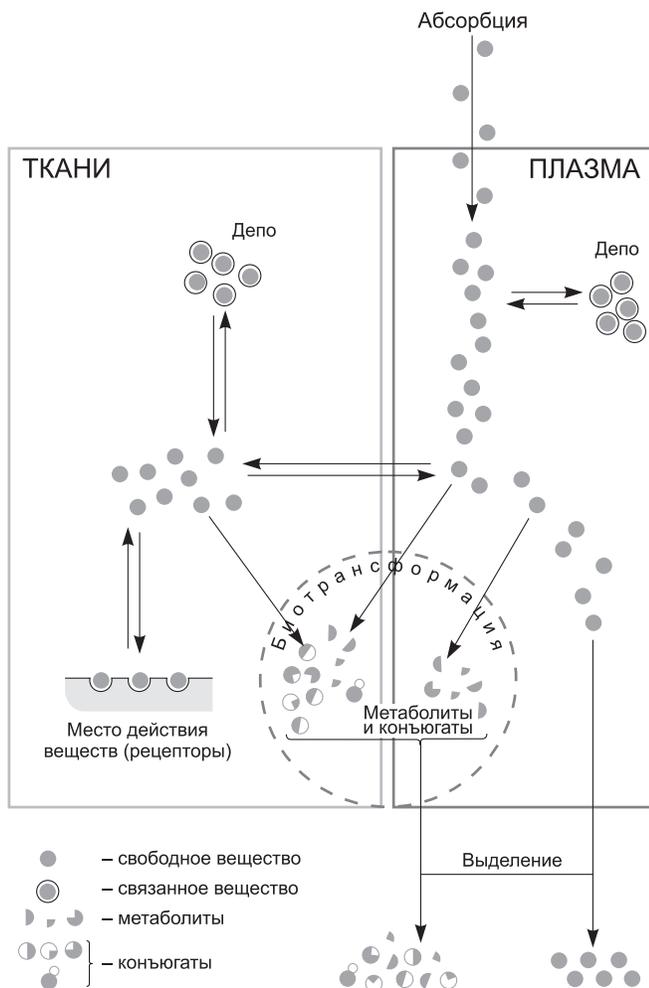


Рис. 2. Фармакокинетика лекарственных средств (схема)

### Особенности введения лекарственных средств в организм

В организм ЛС можно ввести различными путями: через ЖКТ (через рот, в прямую кишку), кожу, инъекционно (в мышцу, вену и др.), ингаляционно и др. Путь введения во многом определяет возможность достижения ЛС места действия; от него зависит эффективность и безопасность препарата.

Традиционно выделяют энтеральный и парентеральный пути введения ЛС в организм.

### Энтеральный путь введения

В этом случае ЛС вводят через ЖКТ (табл. 1). Этот путь очень удобен, так как пациент может осуществлять введение самостоятельно, без помощи медицинского персонала. Он сравнительно безопасен (отсутствует риск инфицирования и развития местных осложнений, например, образование инфильтратов, возникновение боли). При энтеральном способе введения ЛС могут оказывать не только резорбтивное, но и местное действие (например, в кишечнике). Последнее характерно для некоторых сульфаниламидов и противоглистных средств (пиперазина адипат, пирантел).

**Таблица 1.** Преимущества и недостатки энтерального (приём внутрь) пути введения лекарственных средств

Преимущества	Недостатки
Комфортность для больного	Вариабельность терапевтических эффектов
Не требуется участия медицинского персонала	Невозможность введения ЛС, разрушающихся в ЖКТ или обладающих сильным раздражающим действием
Возможность длительного лечения	Ограниченная возможность применения при рвоте, поносе, бессознательном состоянии пациента

Энтеральное введение можно осуществлять разными способами.

**Приём внутрь** (через рот — *per os*). С помощью этого способа введения назначают лекарственные препараты для оказания резорбтивного воздействия или создания в ЖКТ высоких концентраций фармакологически активных компонентов, входящих в их состав. В первом случае ЛС должно хорошо всасываться в желудке или кишечнике, а во втором — наоборот, плохо.

Среди недостатков приёма внутрь следует выделить относительно медленное развитие терапевтического эффекта, достаточно большое различие в скорости и полноте всасывания, невозможность применения при рвоте и бессознательном состоянии пациента препаратов, оказывающих раздражающее действие на ЖКТ (табл. 2).

**Таблица 2.** Преимущества и недостатки приёма внутрь лекарственных средств

Преимущества	Недостатки
Удобство применения	Медленное развитие терапевтического эффекта
Возможность самостоятельного применения препаратов пациентами	Индивидуальная вариабельность терапевтических эффектов
	Возможность раздражения слизистой оболочки ЖКТ

Приём внутрь используют для введения различных ЛФ: растворов, гелей, суспензий, порошков, таблеток, капсул, драже и пилюль. Раздражающее действие некоторых ЛС устраняют с помощью покрытия таблеток плёнками, обеспечивающими всасывание препарата в определённой среде. Для пролонгирования эффекта применяют таблетки с многослойными оболочками. Следует помнить, что некоторые капсулы и таблетки при приёме в положении лёжа могут задерживаться в пищеводе и вызывать язвенное поражение его стенок. Особенно это касается пожилых людей, у которых перистальтика ЖКТ нарушена. В таком случае рекомендуют запивать ЛС большим количеством воды.

Для приёма внутрь существуют специальные ЛФ, обеспечивающие постепенное замедленное высвобождение действующего вещества с постоянной скоростью в течение длительного времени и пролонгированный терапевтический эффект. Ретардные ЛФ при отсутствии разделительной полоски не подлежат дроблению, так как при этом утрачиваются свойства ЛС. С помощью различных технологий ретардирования созданы четыре ЛФ пролонгированного действия.

- Таблетки ретард с послойным распределением вещества и биополимера 12- и 24-часового действия разработаны для:
  - антагонистов кальция (нифедипин SR<sup>®</sup>, фелодипин ER<sup>®</sup>);
  - теофиллина, индапамида, НПВС (диклофенак), нитратов (изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат), прокаинамида;
  - β-адреноблокаторов (метопролол, окспренолол).
- Капсулы ретард (растворимые капсулы 12- и 24-часового действия с микрогранулами вещества, покрытые биополимерной оболочкой):
  - антагонисты кальция (верапамил SR<sup>®</sup>);
  - НПВС (диклофенак), β-адреноблокаторы (пропранолол).

- Таблетки ретард с двуфазным высвобождением 12-часового действия содержат быстрорастворимую и медленнорастворимую фракции вещества:
  - нифедипин SL<sup>®</sup>.
- Желудочно-кишечные терапевтические системы (таблетки и капсулы 24-часового действия с контролируемой скоростью высвобождения вещества, покрытые нерастворимой полупроницаемой оболочкой):
  - нифедипин-GITS<sup>®</sup>, верапамил-SODAS<sup>®</sup>.

**Сублингвальный способ** (приём под язык). Обильное кровоснабжение слизистой оболочки ротовой полости создаёт условия для быстрого проникновения всасывающихся через неё лекарственных веществ в системный кровоток. Лечебный эффект наступает быстро, так как ЛС не подвергаются действию желудочного сока и попадают в системный кровоток по венам пищевода (минуя печень), что позволяет избежать их биотрансформации.

Сублингвально назначают, например, нитроглицерин (для купирования приступов стенокардии), нифедипин (при гипертоническом кризе) или бупренорфин (обезболивающее средство). Препараты обычно держат под языком до полного рассасывания. При частом использовании этого метода может возникнуть раздражение слизистой оболочки ротовой полости.

Разновидностью приёма ЛС через рот считают буккальный способ. Так употребляют ЛС, выпускаемые в виде полимерных плёнок (нитроглицерин или тринитролонг<sup>▲</sup>). Последние «приклеивают» к десне или щеке. Их расплавление под действием слюны создаёт условия для постепенного высвобождения фармакологически активного вещества (например, нитроглицерина в тринитролонге<sup>▲</sup>), его всасывания и создания в системном кровотоке терапевтических концентраций в течение определённого времени.

**Ректальный способ** (введение в прямую кишку). Многие ЛС хорошо всасываются с поверхности слизистой оболочки прямой кишки, имеющей густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов. Минуя печень, через геморроидальные вены в нижнем отделе прямой кишки они попадают в системный кровоток.

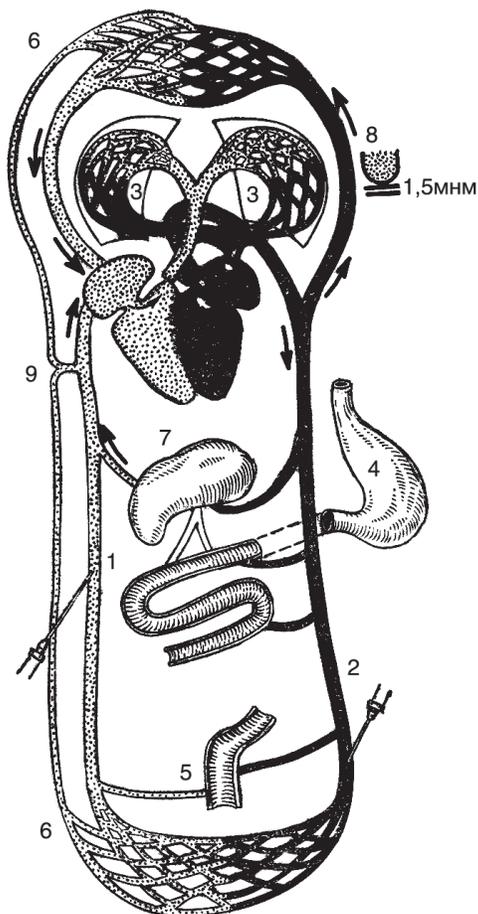
Ректальный способ введения позволяет избегать раздражающего действия лекарств на желудок и тонкую кишку. Он также приемлем и при невозможности приёма препарата внутрь. ЛС назначают ректально в форме свечей или в виде жидкостей с помощью клизм. При этом они оказывают как местный, так и резорбтивный эффект.

### Парентеральный путь введения

Парентеральный путь — введение ЛС в организм, минуя ЖКТ (рис. 3).

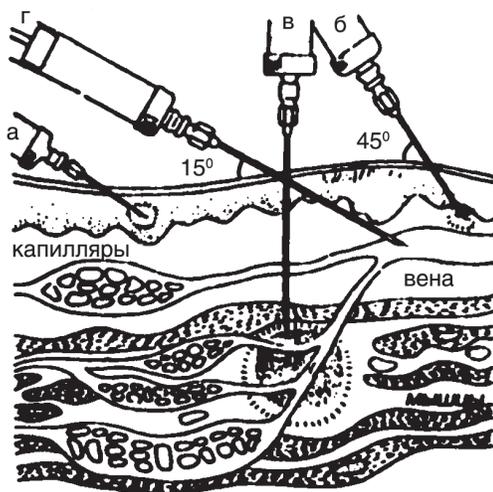
Различают следующие виды парентерального введения ЛС (рис. 4).

Внутривенное введение обеспечивает быстрое возникновение лечебного эффекта, позволяет сразу остановиться при развитии



**Рис. 3.** Пути поступления лекарственных веществ в кровь.

1 — вены; 2 — артерии; 3 — легкие; 4 — желудок; 5 — прямая кишка, 6 — лимфатическая система; 7 — печень; 8 — альвеола; 9 — общий



**Рис. 4.** Виды парентерального введения лекарственных средств:  
а – внутрикожная инъекция; б – подкожная инъекция; в – внутримышечная инъекция; г – внутривенная инъекция

нежелательных реакций и осуществить точное дозирование ЛС. Внутривенно вводят препараты, которые плохо всасываются из ЖКТ или оказывают на него раздражающее действие.

#### **Способы внутривенного введения инъекционных растворов**

**Болюсное введение** (от греч. *bolos* — комок) — быстрое внутривенное введение препарата в течение 3–6 мин. Дозу введённого ЛС обозначают в миллиграммах препарата либо в миллилитрах раствора определённой концентрации.

**Инфузионное введение** (обычно внутривенное, но иногда — внутриартериальное или внутрикоронарное) проводят с определённой скоростью, причём дозу рассчитывают количественно (например, мл/мин, мкг/мин, мкг/[кг×мин]) либо менее точно (в виде количества капель раствора, вводимых в 1 мин). Для более точной продолжительной инфузии предпочтительно, а в ряде случаев, — строго обязательно (например, внутривенное введение нитропрусида натрия) использовать специальные шприцы-дозаторы, системы для инфузии микроколичеств препарата, специальные соединительные трубки для предупреждения потери ЛС в системе вследствие его адсорбции на стенках трубок (например, при введении нитроглицерина).

**Комбинированное внутривенное введение** позволяет быстро достичь постоянной терапевтической концентрации препарата в крови. Например, внутривенно вводят болюс и сразу же начинают поддерживающую внутривенную инфузию или регулярное внутримышечное введение того же ЛС (например, лидокаина) через определённые интервалы времени.

При осуществлении внутривенного введения следует убедиться в том, что игла находится в вене: проникновение ЛС в околовенное пространство может привести к раздражению или некрозу тканей. Некоторые ЛС, особенно при длительном применении, оказывают раздражающее действие на стенки вен, что может сопровождаться развитием тромбофлебита и венозного тромбоза. При внутривенном введении существует опасность инфицирования вирусами гепатита В, С и ВИЧ.

Лекарственные вещества в зависимости от клинической ситуации и особенностей ФК препарата вводят в вену с разной скоростью. Например, если нужно быстро создать в крови терапевтическую концентрацию ЛС, подверженного интенсивному метаболизму или связыванию с белками, используют быстрое (болюсное) введение (верапамил, лидокаин и др.). Если существует опасность передозировки при быстром введении и высок риск развития нежелательных и токсических эффектов (сердечные гликозиды, прокаинамид), препарат вводят медленно и в разведении (с изотоническими растворами декстрозы или натрия хлорида). Для создания и поддержания терапевтических концентраций в крови на протяжении определённого времени (несколько часов) применяют капельное введение ЛС с помощью систем для переливания крови (аминофиллин, глюкокортикоиды и др.).

**Внутриартериальное введение** применяют для создания высоких концентраций препаратов в соответствующем органе (например, в печени или конечности). Чаще всего это касается препаратов, быстро метаболизирующихся или связывающихся тканями. Системное действие ЛС при таком способе введения практически отсутствует. Наиболее серьёзным осложнением внутриартериального введения препаратов считают тромбоз артерии.

**Внутримышечное введение** — один из самых частых способов парентерального введения ЛС, обеспечивающий быстрое наступление эффекта (в течение 10–30 мин). Внутримышечно вводят депо-препараты, масляные растворы и некоторые ЛС, обладающие умеренным местным и раздражающим действием. Нецелесо-

образно вводить однократно более 10 мл препарата и выполнять инъекции вблизи нервных волокон. Внутримышечное введение сопровождается местной болезненностью; нередко в месте введения развиваются абсцессы. Опасно проникновение иглы в кровеносный сосуд.

**Подкожное введение.** По сравнению с внутримышечной инъекцией, при этом способе лечебный эффект развивается медленнее, но сохраняется более длительно. Его нецелесообразно применять при шоковом состоянии, когда вследствие недостаточности периферического кровообращения всасывание ЛС минимально.

В последнее время весьма распространён метод подкожной имплантации некоторых ЛС, обеспечивающий длительное лечебное воздействие (дисульфирам — для лечения алкоголизма, налтрексон — для лечения наркоманий, некоторые другие препараты).

**Ингаляционное введение** — способ применения ЛС, выпускаемых в виде аэрозолей (сальбутамол и другие  $\beta_2$ -адреномиметики) и порошков (кромоглициевая кислота). Кроме того, ингаляционно применяют летучие (эфир для наркоза, хлороформ) или газообразные (циклопропан) анестетики. Этот способ введения обеспечивает как местное ( $\beta_2$ -адреномиметики), так и системное (средства для наркоза) действие. Ингаляционно не вводят ЛС, обладающие раздражающими свойствами. Необходимо помнить, что в результате ингаляции препарат сразу поступает через лёгочные вены в левые отделы сердца, что создаёт условия для развития кардиотоксического эффекта.

Ингаляционное введение ЛС позволяет ускорить всасывание и обеспечить избирательность действия на дыхательную систему.

Достижение того или иного результата зависит от степени проникновения ЛС в бронхиальное дерево (бронхи, бронхиолы, альвеолы). При ингаляционном введении всасывание усилится, если частицы препарата будут проникать в его самые дистальные отделы, т.е. в альвеолы, где абсорбция происходит через тонкие стенки и на большей площади. Например, нитроглицерин при ингаляционном введении поступает непосредственно в системный кровоток (в отличие от энтерального способа введения).

Для достижения избирательного действия ЛС на дыхательную систему, например при лечении БА, необходимо распределение основной массы препарата в бронхах среднего и мелкого калибра. Вероятность возникновения системных эффектов зависит от количества вещества, попавшего в общий кровоток.

Для ингаляционного введения используют специальные системы доставки:

- дозируемый аэрозольный ингалятор, содержащий газ-пропеллент;
- ингалятор для введения сухого порошкообразного вещества, активируемый дыханием (турбухалер);
- небулайзер.

Проникновение ЛС в организм зависит от размера частиц препарата, техники ингаляции и объёмной скорости вдоха. При применении большинства аэрозольных ингаляторов в дыхательную систему попадает не более 20–30% общей дозы лекарственного вещества (респирабельная фракция). Остальная часть препарата задерживается в полости рта и глотке, а затем проглатывается большим, вызывая развитие системных эффектов (чаще — нежелательных).

Создание ингаляционных форм доставки — порошковых ингаляторов — позволяет увеличить респирабельную фракцию препарата до 30–50%. Такие ингаляторы основаны на образовании турбулентных потоков воздуха, которые размельчают крупные частицы сухого лекарственного вещества, в результате чего ЛС лучше достигают дистальных отделов дыхательных путей. Преимущество порошковых ингаляторов — отсутствие газа-пропеллента, оказывающего негативное влияние на окружающую среду. Ингаляторы для введения сухого порошкообразного вещества разделяют по способам использования препарата: он либо встроен в ингалятор, либо прилагается к нему в виде специальной ЛФ.

Ингаляторы, активируемые дыханием (турбухалеры), облегчают поступление ЛС в дыхательные пути, так как не требуют координирования вдоха и нажатия на баллончик ингалятора. Препарат поступает в дыхательные пути при вдохе меньшего усилия, что увеличивает эффект от лечения.

Другой путь увеличения респирабельной фракции при использовании ингаляторов состоит в применении вспомогательных устройств типа спейсеров и небулайзеров.

Спейсеры применяют вместе с дозируемыми аэрозольными ингаляторами. Они способствуют увеличению расстояния между последним и полостью рта больного. В результате возрастает временной интервал между выбросом ЛС из баллончика и его попаданием в полость рта. Благодаря этому частицы успевают потерять излишнюю скорость, а газ-пропеллент испаряется, оставляя

больше частиц ЛС нужного размера суспензированными в спейсере. Поскольку скорость струи аэрозоля уменьшается, снижается и воздействие на заднюю стенку глотки. Больные в меньшей степени ощущают холодовый эффект фреона, и у них реже возникает рефлекторный кашель. Основные характеристики спейсера — объём и наличие клапанов. Наибольшего эффекта достигают при использовании спейсеров большего объёма; клапаны предупреждают потерю аэрозоля.

Небулайзеры — устройства, которые функционируют посредством пропускания мощной струи воздуха или кислорода под давлением через раствор препарата, либо за счёт ультразвуковой вибрации последнего. В обоих случаях образуется мелкая аэрозольная взвесь частиц ЛС, и больной вдыхает её через мундштук или лицевую маску. Доза препарата доставляется в течение 10–15 мин, пока пациент нормально дышит. Небулайзеры оказывают максимальный терапевтический эффект при наилучшем соотношении местного и системного воздействия. Препарат максимально поступает в дыхательные пути, не требуется дополнительного усилия для вдоха. Возможно введение ЛС детям с первых дней жизни и пациентам с различной степенью тяжести заболевания. Кроме того, небулайзеры можно применять как в стационарах, так и на дому.

Ингаляционным путём нельзя вводить раздражающие ЛС. При использовании газообразных веществ прекращение ингаляции приводит к быстрому прекращению их действия.

**Местное применение** — нанесение ЛС на поверхность кожи или слизистых оболочек для получения эффектов в месте аппликации. При нанесении на слизистые оболочки носа, глаз и кожу (например, пластыри, содержащие нитроглицерин) активные компоненты многих препаратов подвергаются всасыванию и оказывают системное действие. При этом эффекты могут быть желательными (профилактика приступов стенокардии с помощью нитроглицериновых пластырей) и нежелательными (побочные эффекты глюкокортикоидов, вводимых ингаляционно).

**Другие способы введения.** Иногда для непосредственного действия на ЦНС ЛС вводят в субарахноидальное пространство. Так осуществляют спинномозговую анестезию, вводят антибактериальные препараты при менингите. Для переноса ЛС с поверхности кожи в ткани, расположенные глубоко, используют метод электро- или фонофореза.

**Информация для медицинского работника.**

- При любом способе введения ЛС сестринский персонал обязан информировать пациента о:
  - названии и назначении ЛС;
  - возможных побочных действиях;
  - сроках и признаках наступления эффекта применяемого ЛС;
  - способе применения ЛС.
- Прежде чем дать пациенту ЛС:
  - внимательно прочитайте лист назначения;
  - убедитесь в том, что перед вами тот пациент, фамилия которого указана в листе назначения;
  - проверьте название ЛС, его дозу, способ применения, соответствие этикетки на упаковке назначению врача.
- Будьте особенно внимательны при выполнении назначений пациентам с одинаковыми фамилиями и (или) получающим одинаковые ЛС.
- Никогда не давайте пациенту ЛС при отсутствии упаковки.
- Пациент имеет право знать название, назначение и дозу ЛС.
- Ему нужно сообщить, чем запивать ЛС.
- Пациент должен быть проинформирован об особенностях взаимодействия принимаемого ЛС с пищей. Разжёвывание таблеток и других твёрдых ЛВ изменяет действие препарата.

Любое ЛС, покупаемое в аптеке, сопровождается специальной инструкцией по применению. Между тем соблюдение (несоблюдение) правил приёма может оказывать большое, а иногда и решающее влияние на действие препарата. Например, при приёме внутрь пища, желудочный сок, пищеварительные ферменты и жёлчь, которые выделяются в процессе переваривания, могут взаимодействовать с ЛС и изменить его свойства. Именно поэтому имеет значение связь приёма лекарства с приёмом пищи: натощак, во время или после еды.

Через 4 ч после или за 30 мин до следующего приёма пищи (натощак) желудок пуст, количество пищеварительного сока в нём минимально (несколько столовых ложек). Желудочный сок (продукт, выделяемый железами желудка в процессе пищеварения) в это время содержит мало соляной кислоты. С приближением завтрака, обеда или ужина количество желудочного сока и соляной кислоты в нём возрастает, а с первыми порциями пищи их выделение становится особенно обильным. По мере поступления пищи

в желудок кислотность желудочного сока снижается в результате нейтрализации пищей (особенно при употреблении яиц или молока). В течение 1–2 ч после еды она снова возрастает, поскольку желудок к этому времени освобождается от пищи, а выделение сока ещё продолжается. Особенно выраженную вторичную кислотность обнаруживают после употребления жирного жареного мяса или чёрного хлеба. Кроме того, при приёме жирной пищи её выход из желудка задерживается и иногда происходит заброс панкреатического сока, вырабатываемого поджелудочной железой, из кишечника в желудок (рефлюкс).

Пища, перемешанная с желудочным соком, переходит в начальный отдел тонкой кишки — двенадцатиперстную кишку. Туда же начинает поступать жёлчь, вырабатываемая печенью, и панкреатический сок, выделяемый поджелудочной железой. Благодаря содержанию большого количества пищеварительных ферментов в панкреатическом соке и биологически активных веществ в жёлчи начинается активный процесс переваривания пищи. В отличие от панкреатического сока жёлчь выделяется постоянно (в том числе между приёмами пищи). Её избыточное количество поступает в жёлчный пузырь, где создаётся резерв для нужд организма.

Если в инструкции или назначениях врача отсутствуют указания, ЛС лучше принимать натощак (за 30 мин до приёма пищи), так как взаимодействие с пищей и пищеварительными соками может нарушить механизм всасывания или привести к изменению свойств препарата.

Натощак принимают:

- все настойки, настои, отвары и им подобные препараты, изготовленные из растительного сырья, так как они содержат действующие вещества, некоторые из которых под действием соляной кислоты желудка могут перевариваться и переходить в неактивные формы; кроме того, в присутствии пищи может нарушаться всасывание отдельных компонентов таких препаратов и, как следствие, возникать недостаточный или искажённый эффект;
- все препараты кальция (например, кальция хлорид), оказывающие выраженное раздражающее действие; кальций, связываясь с жирными и другими кислотами, образует нерастворимые соединения; во избежание раздражающего действия лучше запивать такие ЛС молоком, киселём или рисовым отваром;

- ЛС, всасывающиеся с пищей, но по каким-то причинам оказывающие неблагоприятное воздействие на пищеварение или расслабляющие гладкую мускулатуру (например, дротаверин — средство, устраняющее или ослабляющее спазмы гладкой мускулатуры);
- тетрациклин (нельзя запивать его и другие тетрациклиновые антибиотики молоком, так как препараты связываются с кальцием).

Во время приёма пищи или сразу после него принимают все поливитаминные препараты. После еды лучше принимать препараты, раздражающие слизистую оболочку желудка (индометацин, ацетилсалициловая кислота, гормональные средства, метронидазол, резерпин и др.).

Особую группу составляют ЛС, которые должны действовать непосредственно на желудок или процесс пищеварения. Так, препараты, снижающие кислотность желудочного сока (антациды), а также средства, ослабляющие раздражающее воздействие пищи на больший желудок и предупреждающие обильное выделение желудочного сока, принимают обычно за 30 мин до приёма пищи. За 10—15 мин до еды рекомендовано принимать средства, стимулирующие секрецию пищеварительных желёз (горечи), и жёлчегонные препараты.

Заменители желудочного сока принимают вместе с пищей, а заменители жёлчи (например, аллохол<sup>▲</sup>) — в конце или сразу после еды. Препараты, содержащие пищеварительные ферменты и способствующие перевариванию пищи (например, панкреатин), принимают обычно до, во время или сразу после еды. Средства, подавляющие выделение соляной кислоты (например, циметидин) следует принимать сразу или вскоре после приёма пищи, иначе они блокируют пищеварение на самой ранней стадии.

Не только присутствие пищевых масс в желудке и кишечнике влияет на всасывание ЛС. Состав пищи тоже может изменять этот процесс. Например, при употреблении пищи, богатой жирами, увеличивается концентрация витамина А в крови (возрастает скорость и полнота его всасывания в кишечнике). Молоко способствует усилению всасывания витамина D, избыток которого опасен, в первую очередь, для ЦНС. При преимущественно белковом питании или употреблении маринованных, кислых и солёных продуктов ухудшается всасывание противотуберкулёзного средства изониазида, а при безбелковом, наоборот, — улучшается.

## Информация для пациента

Кроме техники приёма (введения), необходимо уточнить, знает ли пациент:

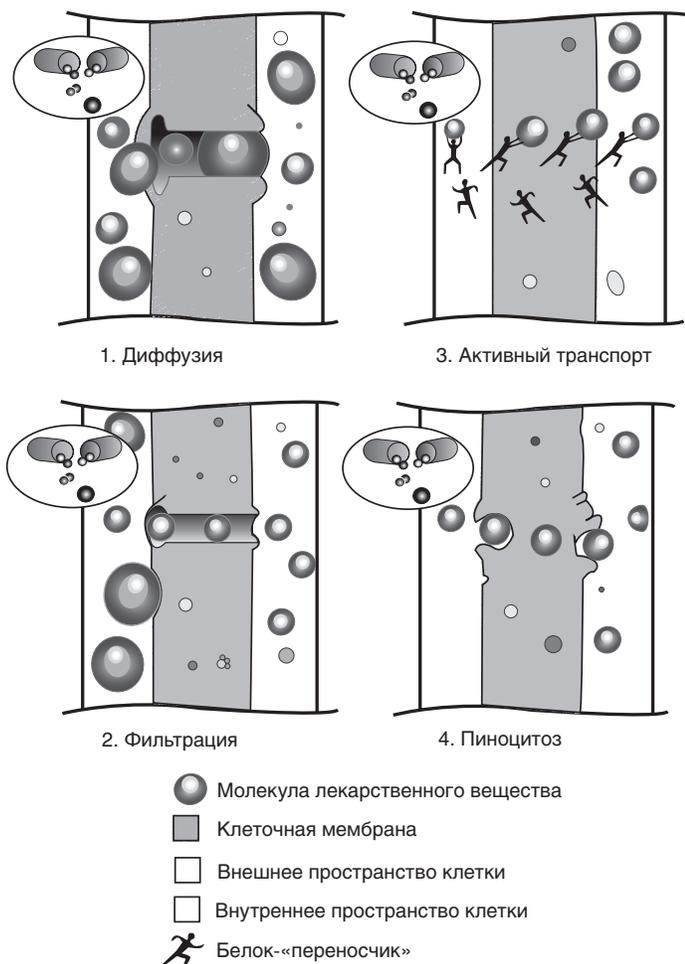
- цель приёма назначенного ЛС;
- ожидаемый эффект и возможные побочные действия;
- как поступить при возникновении побочных явлений;
- способ и время приёма;
- чем запивать ЛС;
- о необходимости исключения из рациона каких-либо продуктов во время лечения;
- о необходимости исключения алкоголя;
- предполагаемую продолжительность лечения;
- последствия несоблюдения схемы лечения;
- о влиянии применения других ЛС в дополнение к существующей схеме (особенно важно — при самостоятельном приёме пациентом препаратов, которые ему не были назначены).

Если пациент не имеет всей необходимой информации, это может привести к несоблюдению режима приёма (введения) ЛС. Больные, страдающие хроническими заболеваниями, часто забывают о необходимости постоянного применения одного или нескольких ЛС. Необходим контроль эффективности лекарственной терапии со стороны медицинской сестры.

## Абсорбция

Абсорбция или всасывание ЛС — процесс поступления вещества из места введения в системный кровоток. Препарат должен пройти через несколько мембран, прежде чем достигнет специфического рецептора. Через клеточные мембраны, содержащие липопротеиды, ЛС проникает посредством диффузии, фильтрации или активного транспорта (рис. 5).

**Диффузия** — пассивное прохождение ЛС через водяные каналы в мембране либо посредством растворения в ней. Такой механизм присущ неионизированным неполярным, растворяющимся в липидах и полярным (т.е. представленным электрическим диполем) химическим соединениям. Большинство ЛС — слабые органические кислоты и основания, поэтому их ионизация в водных растворах зависит от рН среды. В желудке рН составляет около 1,0, в верхнем отделе кишечника — около 6,8, в нижнем отделе тонкой кишки — около 7,6, в слизистой оболочке полости рта — 6,2–7,2,



**Рис. 5.** Основные механизмы всасывания лекарственных средств

в крови —  $7,4 \pm 0,04$ , в моче —  $4,6-8,2$ . Именно поэтому механизм диффузии наиболее важен для абсорбции ЛС.

**Фильтрация** — проникновение ЛС через поры в клеточной мембране в результате разности гидростатического или осмотического давления по обе её стороны. Такой механизм абсорбции свойственен многим растворимым в воде полярным и неполярным химическим соединениям. Вместе с тем из-за небольшого диаметра пор в клеточных мембранах (от 0,4 нм в мембранах эрит-

роцитов и эпителии кишечника до 4 нм в эндотелии капилляров) такой механизм абсорбции ЛС имеет небольшое значение (важен только для прохождения препаратов через почечные клубочки).

**Активный транспорт.** В отличие от диффузии такой механизм абсорбции ЛС требует активного потребления энергии, так как препарат должен преодолеть химический или электрохимический градиент с помощью переносчика (компонента мембраны), образующего с ними специфический комплекс. Переносчик обеспечивает селективный транспорт и насыщение клетки ЛС даже при невысокой концентрации последнего вне клетки.

**Пиноцитоз** — поглощение мембранами внеклеточного материала с образованием везикул. Этот процесс особенно характерен для ЛС полипептидной структуры с молекулярной массой более 1000 килодальтон.

Абсорбция ЛС в основном происходит в тонкой кишке, что связано с большой площадью её слизистой оболочки (около 4500 м<sup>2</sup>) и особенностями эпителия, через который жидкость быстро проникает вследствие разницы в осмотическом давлении. Эта разница обусловлена присутствием в просвете кишечника пищи. Толстая кишка также способна абсорбировать ЛФ с медленным высвобождением. В то же время абсорбция из желудка не играет большой роли вследствие малой площади его поверхности (по сравнению с тонкой кишкой) и быстрого опорожнения (период полувыведения составляет около 30 мин).

### **Факторы, влияющие на абсорбцию**

- Характер кинетики препарата. При кинетике первого порядка скорость пассивной диффузии пропорциональна количеству остающегося в ЖКТ ЛС (характерно для препаратов, вводимых внутримышечно, подкожно и ректально). При этом период полувыведения (время, в течение которого концентрация вещества уменьшается наполовину) не зависит от концентрации препарата в крови. При кинетике нулевого порядка скорость прохождения ЛС не зависит от концентрации лекарства в ЖКТ.
- Особенности ЛФ для приёма внутрь: быстрорастворимые ЛС (например, водные растворы) абсорбируются быстрее, а растворимые (масляные растворы или твёрдые ЛФ) — медленнее.
- Поверхность абсорбции и способ введения.
- Присутствие в ЖКТ ряда других препаратов или пищевых продуктов, влияющих на абсорбцию ЛС.

- Моторика различных отделов ЖКТ, объём и состав пищи, количество принимаемой жидкости, интервал времени между приёмом пищи и препаратов.

## Распределение лекарственных средств

После абсорбции или парентерального введения происходит распределение ЛС в интерстициальной, клеточной и межклеточной жидкости. Скорость, величина и характер начального распределения зависят от физико-химических свойств препарата, функционального состояния сердца и регионарного кровотока. На распределение веществ существенно влияют биологические барьеры:

- стенка капилляра;
- клеточные мембраны;
- гематоэнцефалический барьер;
- плацентарный барьер.

Через гематоэнцефалический барьер плохо проходят полярные соединения, липофильные — хорошо. Через плацентарный барьер хорошо проходят липофильные соединения, полярные — плохо.

Первый барьер для ЛС — стенка капилляра, представляющая собой липидную мембрану. Растворимые в липидах препараты проникают через неё посредством диффузии, а нерастворимые — путём фильтрации через поры мембраны. ЛС очень быстро проникают в сердце, мозг, печень, почки и другие хорошо перфузируемые ткани, медленнее — в мышцы, и очень медленно — в жировую ткань (рис. 6).

ЛС могут накапливаться в тканях в более высоких концентрациях, чем в плазме, благодаря градиенту рН, связыванию, активному транспорту и высокой растворимости в жирах. Такие ткани служат резервуаром для препарата, обеспечивая его более продолжительное действие. Большая часть ЛС в первые минуты после всасывания попадает в органы и ткани с самым богатым кровоснабжением (скорость перфузии в почках, лёгких, мозге, надпочечниках, щитовидной железе — более 1 мл/мин; печени, сердце, селезёнке — 0,1–1 мл/мин), а затем — в менее интенсивно кровоснабжаемые органы (скорость перфузии в мышцах, слизистых оболочках, коже и жировой ткани, костях — менее 0,1 мл/мин).

Для достижения терапевтических концентраций ЛС в тканях с низкой (менее 0,1 мл/мин) скоростью перфузии требуется от нескольких минут до нескольких часов.