

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»
2022

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание.....	3
Список сокращений	7
Введение.....	8
РАЗДЕЛ 1. Общие вопросы клинической фармакологии.....	10
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
РАЗДЕЛ 2. Частные вопросы клинической фармакологии	108
2.1. Клиническая фармакология антиангинальных средств	108
Основные группы антиангинальных средств	109
Клиническая фармакология органических нитратов	110
Клиническая фармакология β -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
β_2 -Адреномиметики (β_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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

▲	— торговое название лекарственных средств (ЛС)
®	— ЛС не зарегистрировано в РФ
⊗	— ЛС в России аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра ЛС
ААС	— антиангинальные средства
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
БА	— бронхиальная астма
БМКК	— блокаторы медленных кальциевых каналов
ВРД	— высшая разовая доза
ВСД	— высшая суточная доза
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
иАПФ	— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМВП	— инфекции мочевыводящих путей
КФ	— клиническая фармакология
ЛС	— лекарственное средство
ЛФ	— лекарственная форма
МОК	— минутный объём крови
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОКС	— острый коронарный синдром
ОЦК	— объём циркулирующей крови
СД	— сахарный диабет
СН	— сердечная недостаточность
ФД	— фармакодинамика
ФК	— фармакокинетика
ФТ	— фармакотерапия
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь лёгких
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЧСС	— частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Клиническая фармакология — одна из основных составляющих современной рациональной фармакотерапии, занимающая ключевое место в системе лечения больного.

Национальный проект «Здоровье», осуществляемый в Российской Федерации, направлен на повышение качества и доступности медицинской помощи. В этих условиях большое значение имеет расширение знаний медицинских работников, их способность к саморазвитию и самообразованию.

Для достижения поставленных целей необходимо постоянно совершенствовать знания и умения в области клинической фармакологии: знать особенности применения лекарственных препаратов, оптимальные пути их введения, уметь предупреждать их побочные эффекты.

Великий русский учёный И.П. Павлов писал: «В фармакологии первенствующее значение должен иметь анализ физиологического действия лечебного вещества и его соотношение с этиологией и симптоматикой патологических состояний, т.е. без знаний патогенеза, клиники и фармакологического действия препарата недопустимо назначать лечение больному».

Представленный материал — вклад в реализацию проекта «Здоровье». Надеемся, полученные знания положительно повлияют на дальнейшую профессиональную деятельность студентов, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению здоровья россиян и повышению престижа медицинской профессии.

В связи с переходом в 2010–2011 гг. на Федеральные государственные образовательные стандарты и модульно-компетентностный подход к обучению, «Клиническая фармакология» может стать междисциплинарным курсом, входящим в профессиональный модуль, или быть самостоятельной дисциплиной.

В результате изучения профессионального модуля студент *должен уметь*:

- проводить лекарственную терапию по назначению врача;
- оказывать доврачебную медицинскую помощь при неотложных состояниях;

Знать:

- показания и противопоказания к применению лекарственных средств;
- характер взаимодействия лекарственных средств;
- побочные эффекты препаратов и методы их профилактики;
- вопросы рациональной фармакотерапии при заболеваниях внутренних органов.

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[®]), фенитоина и других препаратов.

В развитие 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.

существовало 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 XXI 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 (α - и β -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 фармакопеях 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 β -адреноблокаторов (пропранолол, ацебутолол, надолол и др.); «статин» — для одной из групп гиполипидемических средств (ловастатин, правастатин, симвастатин; в последнее время эту группу препаратов стали упрощённо называть «статидами», что принято даже в научной клинικο-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[®] 80, изоптин[®] 240 или изокет[®] 20, изокет[®] 60, изокет[®] 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[®], динитросорбилонга[®]; таблетки сусадрина[®] 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 которое 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.

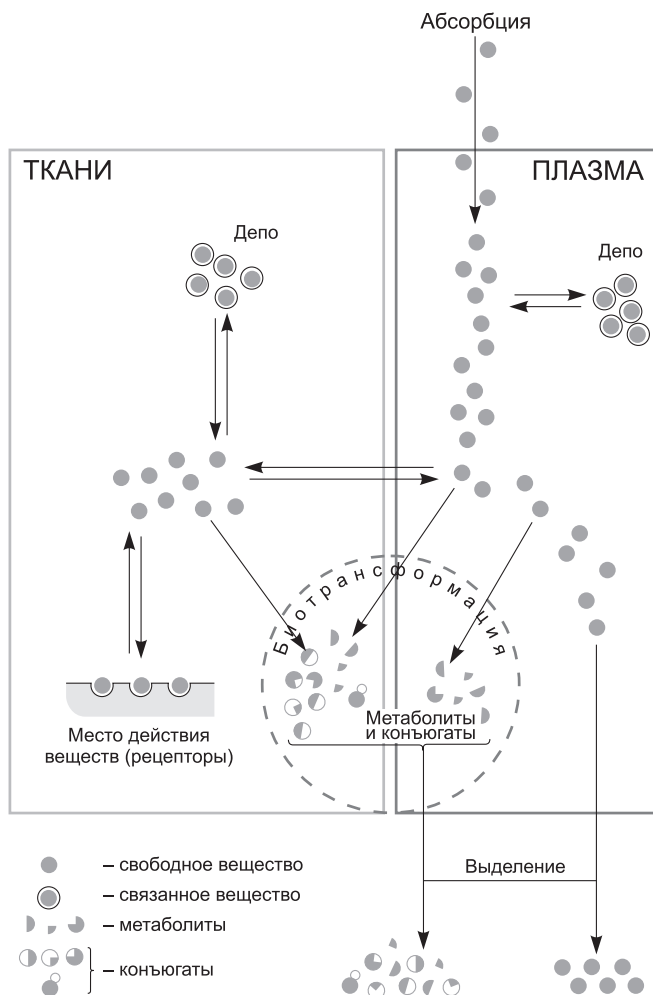


Рис. 2. Фармакокинетика лекарственных средств (схема)

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.), ингаляторно и др. Путь введения во многом определяет возможность достижения ЛС места действия; от него зависит эффективность и безопасность препарата.