

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Список сокращений и условных обозначений	9
Рекомендованные к использованию сокращения при оформлении рецептов	11
Введение	13
ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	15
Глава 1. Основные разделы общей фармакологии	17
1.1. Фармакокинетика	20
1.2. Фармакодинамика	27
Контрольные вопросы	33
Глава 2. Рецептура	34
2.1. Общие правила выписывания рецептов	35
2.2. Формы рецептурных бланков	37
2.3. Виды лекарственных форм	43
Контрольные вопросы	58
ЧАСТЬ 2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	59
Глава 3. Антисептические и дезинфицирующие средства	61
3.1. Хлорсодержащие средства	65
3.2. Йодсодержащие средства	65
3.3. Красители	66
3.4. Окислители	67
3.5. Спирты и альдегиды	68
3.6. Бигуаниды	69
3.7. Нитрофураны	69
3.8. Кислоты и щелочи	70
3.9. Соединения тяжелых металлов	71
3.10. Фенолы	72
3.11. Детергенты	72
3.12. Растительные средства	73
Контрольные вопросы	74

Глава 4. Антибиотики	75
4.1. Классификация химиотерапевтических средств	76
4.2. Пенициллины.	81
4.3. Цефалоспорины	82
4.4. Карбапенемы.	84
4.5. Монобактамы	84
4.6. Гликопептиды.	85
4.7. Полимиксины	85
4.8. Макролиды и азалиды	86
4.9. Аминогликозиды	87
4.10. Тетрациклины.	90
4.11. Амфениколы	91
4.12. Линкозамиды	92
Контрольные вопросы.	93
Глава 5. Синтетические противомикробные средства.	95
5.1. Сульфаниламиды.	95
5.2. Хинолоны.	97
5.3. Производные 8-оксихинолина	100
5.4. Нитрофураны	100
5.5. Производные нитроимидазола	103
5.6. Противоглистные средства	107
Контрольные вопросы.	110
Глава 6. Противотуберкулезные средства.	111
6.1. Основные противотуберкулезные средства	113
6.2. Резервные противотуберкулезные средства	114
Контрольные вопросы.	115
Глава 7. Противовирусные средства и иммуномодуляторы	116
7.1. Противовирусные средства	116
7.2. Иммуностимулирующие средства.	127
Контрольные вопросы.	135
Глава 8. Противогрибковые средства.	136
8.1. Антибиотики полиеновой структуры	137
8.2. Синтетические средства.	139
Контрольные вопросы.	142

Глава 9. Средства, влияющие на афферентную нервную систему	143
9.1. Местноанестезирующие средства.	143
9.2. Вяжущие средства	150
9.3. Обволакивающие средства.	152
9.4. Адсорбирующие средства.	154
9.5. Раздражающие средства	155
Контрольные вопросы	157
Глава 10. Холинергические средства	159
10.1. Холиномиметики	161
10.2. Холиноблокаторы.	165
Контрольные вопросы	171
Глава 11. Адренергические средства.	172
11.1. Адреномиметики	173
11.2. Адреноблокаторы	177
Контрольные вопросы	181
Глава 12. Анальгетики.	182
12.1. Наркотические анальгетики	183
12.2. Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства.	188
Контрольные вопросы	190
Глава 13. Средства, влияющие на центральную нервную систему	192
13.1. Средства для наркоза (общие анестетики)	192
13.2. Этиловый спирт	195
13.3. Средства для лечения алкогольной зависимости	197
13.4. Снотворные	198
13.5. Противосудорожные препараты	203
13.6. Противопаркинсонические средства	208
13.7. Психотропные угнетающего типа действия	210
13.8. Психотропные возбуждающего типа действия	221
Контрольные вопросы	234
Глава 14. Средства, влияющие на функции органов дыхания.	236
14.1. Аналептики	236
14.2. Противокашлевые средства.	237
14.3. Отхаркивающие и муколитические препараты.	239

14.4. Средства, применяемые при бронхообструктивном синдроме . . .	242
Контрольные вопросы	244
Глава 15. Противоаллергические средства	245
Контрольные вопросы	248
Глава 16. Средства, влияющие на систему крови	250
16.1. Препараты, влияющие на эритропоэз	251
16.2. Препараты, влияющие на свертывание крови	254
16.3. Плазмозамещающие средства	260
Контрольные вопросы	261
Глава 17. Антигипертензивные и диуретические средства	262
17.1. Антигипертензивные препараты.	262
17.2. Диуретики	268
17.3. Комбинированные антигипертензивные средства.	272
Контрольные вопросы	273
Глава 18. Средства, применяемые при заболеваниях сердца	275
18.1. Антиангинальные средства	275
18.2. Антиаритмические средства	280
18.3. Кардиотонические средства	283
Контрольные вопросы	286
Глава 19. Средства, влияющие на функции желудочно-кишечного тракта	288
19.1. Анорексигенные средства.	289
19.2. При недостаточности секреции желез желудка.	290
19.3. При избыточной секреции желез желудка	291
19.4. Гепатотропные	293
19.5. Ферментные препараты	297
19.6. Слабительные	299
19.7. Антидиарейные.	302
19.8. Противорвотные.	303
19.9. Ветрогонные	307
Контрольные вопросы	307
Глава 20. Препараты гормонов и их синтетические аналоги	309
20.1. Препараты гормонов гипоталамуса	311
20.2. Препараты гормонов передней доли гипофиза	312

20.3. Препараты гормонов задней доли гипофиза	314
20.4. Препараты гормонов щитовидной железы	314
20.5. Препараты гормонов поджелудочной железы	316
20.6. Пероральные гипогликемические средства	320
20.7. Гормоны надпочечников	323
20.8. Препараты половых гормонов	328
Контрольные вопросы	333
Глава 21. Витамины	335
21.1. Жирорастворимые витамины	335
21.2. Водорастворимые витамины	338
21.3. Поливитаминные средства	343
Контрольные вопросы	344
Глава 22. Лекарственные средства, влияющие на мускулатуру матки	346
22.1. Препараты, усиливающие сокращение матки	347
22.2. Средства, повышающие тонус матки	349
22.3. Препараты, ослабляющие сокращения матки	350
Контрольные вопросы	352
Список литературы	353
Интернет-ресурсы	354
Предметный указатель	355

ПРЕДИСЛОВИЕ

Значение фармакотерапии в современной медицине трудно переоценить, поскольку она является основным методом лечения нуждающихся в медицинской помощи людей. Специалисты при лечении различных заболеваний и состояний должны уметь выбирать необходимые лекарственные препараты, а также вовремя выявлять возможные осложнения. Знание фармакологии поможет эффективно проводить лечение пациентов с острыми заболеваниями и/или состояниями, хроническими процессами и их обострениями, травмами, отравлениями, состояниями, требующими оказания скорой медицинской помощи в экстренной и неотложной формах, а также осуществлять контроль эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии.

Именно поэтому учебная дисциплина «Фармакология» является обязательной частью общепрофессионального цикла основных образовательных программ в соответствии с ФГОС по специальностям 31.02.01 «Лечебное дело» и 31.02.02 «Акушерское дело». В рамках программы учебной дисциплины «Фармакология» обучающиеся приобретают необходимые знания и умения, осваивают общие и профессиональные компетенции, чтобы стать квалифицированными специалистами. Авторы данного пособия постарались систематизировать информацию о современных лекарственных средствах, их терапевтическом действии, показаниях к применению, особенностях приема, нежелательных эффектах, взаимодействиях и противопоказаниях к применению и изложить ее в доступной форме. В конце каждой главы приводятся контрольные вопросы для проверки знаний.

Пособие призвано помочь ориентироваться в огромном количестве современных лекарственных средств и принимать рациональные решения в клинической практике.

Часть 1

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ГЛАВА 1

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ОБЩЕЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология (от греч. *Φάρμακον* — лекарство + *λόγος* — слово, учение) — медико-биологическая наука о лекарственных веществах (ЛВ) и их действии на организм.

Фармакология включает в себя 2 основных раздела:

1. *Общая фармакология* изучает общие закономерности действия лекарственных средств на организм. Этот раздел делится на фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика — раздел фармакологии, который изучает процессы всасывания лекарств в кровь, их распределение, превращение, длительность пребывания в организме и пути выведения из организма.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, который изучает специфическое действие лекарств на организм, механизмы и особенности этого действия.

2. *Частная фармакология* изучает фармакокинетику и фармакодинамику различных фармакологических групп и отдельных ЛС. Предмет частной фармакологии — это отдельные ЛВ, систематизированные по признаку их главного эффекта.

ЛВ — это химическое соединение установленной структуры, которое в определенных количествах (дозах) обладает лечебным или профилактическим действием при том или ином заболевании.

ЛС — вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К ЛС относятся лекарственные вещества и лекарственные препараты.

ЛП — это лекарственное средство в определенной лекарственной форме, удобной для применения пациентом.

ЛФ — это состояние ЛП, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта. Различают:

1. *Твердые ЛФ* — порошки, гранулы, таблетки, драже, капсулы, пленки, пилюли, сборы, суппозитории.
2. *Жидкие ЛФ* — растворы, суспензии, настойки, настои, отвары, слизи, экстракты, эмульсии, микстуры, аэрозоли.
3. *Мягкие ЛФ* — мази, пасты, линименты, кремы, гели, пластыри (см. «Правила выписывания лекарственных форм»; параграф 2.3 «*Виды лекарственных форм*»).

ЛП, как правило, имеют несколько наименований:

1. *Химическое название* — составлено в соответствии с правилами химической номенклатуры, сформулированными Международным союзом по теоретической и прикладной химии. Отражает химическую структуру вещества. Химические названия приведены в специальных справочных изданиях, часто указываются в аннотациях к препаратам.

2. *МНН* — международное непатентованное (уникальное) наименование действующего вещества ЛС, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения. Сейчас МНН используют во всем мире для идентификации лекарств по принадлежности к определенной фармакологической группе, в учебной и научной медицинской литературе и, как правило, при выписывании рецептов.

При отсутствии у лекарственного вещества МНН используют его национальное непатентованное или фармакопейное наименование. Для отечественных ЛС приводятся официально принятые в России химические или группировочные наименования действующих веществ.

3. *Группировочное наименование* — наименование ЛП, не имеющего МНН, или комбинации ЛП; используется в целях объединения их в группу под единым наименованием, исходя из одинакового состава действующих веществ.

4. *Патентованное коммерческое (торговое) наименование (Brand Name)* — это название фармацевтической фирмы-разработчика данного ЛВ, начинающей выпуск на аптечный рынок своего оригинального препарата. Коммерческое наименование (торговая марка) охраняется патентом (например, вольтарен, фраксипарин). По истечении срока патента это лекарство начинают производить и другие фармацевтические фирмы, давая ему при этом свое (другое) торговое название, или выпускают его под МНН. Такие препараты называют *воспроизведенными* или *дженериками* («genericdrug»). Например, торговых названий-синонимов у ЛС нимесулид (МНН) более 10 (Нимесил[♦], Найз[♦], Найсулид[♦], Немулеск[♦], Нимелок[♦], Нимика[♦], Нимулид[♦], Пролид[♦] и др.). Патент на оригинальный ЛП дается на 20 лет (может быть продлен до 25 лет).

Государственная фармакопея — это сборник обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество ЛС. Фармакопея содержит статьи, устанавливающие требования к отдельным ЛП, лекарственному сырью и ЛФ, а также способы их изготовления и контроля качества. Требования фармакопеи носят законодательный характер и обязательны для всех предприятий и учреждений, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих ЛС. ЛВ, не удовлетворяющие требованиям фармакопеи, не могут быть использованы с лечебной целью.

Официальным и актуальным источником информации о ЛС, разрешенных к применению на территории нашей страны, является Государственный реестр лекарственных средств. Он содержит перечень ЛП, прошедших государственную регистрацию, перечень фармацевтических субстанций, входящих в состав ЛП, а также достоверные сведения о данных препаратах и субстанциях, их фармакологических характеристиках, производителях, условиях отпуска и хранения.

По данным на 2024 г., в России зарегистрировано более 16 тыс. наименований ЛП. Соответственно, большое разнообразие ЛС требует классификации и систематизации информации о них.

ЛС классифицируют главным образом исходя из их системного действия:

- ЛС, регулирующие функции нервной системы:
 - влияющие на афферентный отдел периферической нервной системы (местноанестезирующие, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие, раздражающие);
 - влияющие на эфферентный отдел периферической нервной системы (холинергические, адренергические);
 - влияющие на функции центральной нервной системы (ЦНС): средства для наркоза, снотворные, седативные, анксиолитические, антипсихотические, антидепрессивные, антимианкальные, противопаркинсонические, противозипилептические, анагетические, психостимулирующие, аналептические, ноотропные, общетонизирующие;
- ЛС, регулирующие функции исполнительных органов:
 - системы дыхания (стимуляторы дыхания, отхаркивающие, муколитические, противокашлевые, бронхолитические);
 - системы пищеварения [влияющие на аппетит, моторику и секрецию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), средства заместительной терапии, антацидные, слабительные, антидиарейные];
 - сердечно-сосудистой системы (сердечные гликозиды и негликозидные кардиотонические средства, противоаритмические средства, антиангинальные, антигипертензивные);

- средства, влияющие на систему крови (стимуляторы эритро- и лейкопоэза, средства, регулирующие гемостаз);
- средства, влияющие на мочевыделение (диуретики);
- средства, влияющие на миометрий;
- ЛС, регулирующие процессы обмена веществ (гормональные, витаминные средства);
- ЛС, влияющие на процессы воспаления и иммунитет;
- химиотерапевтические средства (антибиотики, синтетические антимикробные средства, противогрибковые, противогельминтные, противовирусные, противопротозойные, противоопухолевые);
- антисептики и дезинфицирующие средства.

1.1. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика — это раздел фармакологии, который изучает процессы всасывания ЛС в кровь, их распределение, превращение, длительность пребывания в организме и пути выведения из него.

Применение ЛС с лечебными или профилактическими целями начинается с их введения в организм или нанесения на поверхность тела. От пути введения зависят скорость развития эффекта, его выраженность и продолжительность. В отдельных случаях путь введения определяет характер действия веществ.

Существующие пути введения обычно подразделяют на энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт).

Энтеральные пути введения

1. Пероральный — внутрь, через рот. Способ физиологичен, прост, удобен, безопасен. ЛП могут оказывать продолжительный эффект. Не требуются стерилизация, оборудование и специально обученный персонал.

Недостатки:

- медленная скорость наступления эффекта (15–40 мин);
- неточность дозирования (частичное разрушение ЛП пищеварительными ферментами и желудочным соком, потери при прохождении через печеночный барьер), требуется применение высоких доз;
- невозможность использования некоторых ЛП из-за полного разрушения в ЖКТ (пенициллины, инсулин) или нарушения процесса всасывания (стрептомицин, гликозиды строфанга);
- влияние на ЛП приема пищи;

- ЛП может раздражать ЖКТ;
- нельзя применять при рвоте, нарушении глотания, в бессознательном состоянии; не подходит для оказания скоропомощных мер.

2. Сублингвальный (под язык) и трансбуккальный (за щеку) — простые, удобные способы. ЛП хорошо и быстро всасываются через слизистую оболочку полости рта и, минуя печень, попадают в общий кровоток (быстрый эффект и точность дозирования). ЛП не подвергаются действию ферментов и желудочного сока. Не требуются стерилизация, оборудование и специально обученный персонал.

Недостатки:

- не все ЛС проникают через слизистую оболочку полости рта;
- ЛП должен быть безопасен для слизистой оболочки, с определенными органолептическими свойствами;
- многие ЛП раздражают слизистую оболочку, вызывают обильное слюноотделение, которое приводит к заглатыванию значительной части препарата;
- нельзя применять при рвоте, нарушении глотания, в бессознательном состоянии.

3. Ректальный путь введения обеспечивает быстрое поступление в кровь ЛС (около 50% — сразу в кровоток, минуя печень, ЖКТ и ферменты) — стремительный и сильный эффект. Этот путь введения подходит в случаях, когда пероральное введение невозможно (например, при рвоте, в бессознательном состоянии, после операций на ЖКТ) или если препарат быстро разрушается в ЖКТ. Можно использовать ЛП для местного и резорбтивного действия. Не важны органолептические свойства ЛС.

Однако ректальный путь введения ЛС может быть использован не в любом месте, вызывает физический и психологический дискомфорт у пациента, следует учитывать наличие геморроя, трещин в прямой кишке. Обычно это ЛП в форме свечей, реже — клизм. ЛВ, имеющие структуру белков, жиров и полисахаридов, в толстой кишке не всасываются; многие ЛВ оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку.

Иногда препараты вводят через зонд в двенадцатиперстную кишку, то есть дуоденально (например, магния сульфат в качестве желчегонного), что позволяет быстро создать в кишечнике высокую концентрацию соединения.

Парентеральные пути введения

Инъекционные способы введения обеспечивают быстрый эффект, необходимый для оказания скорой помощи, а также точное дозирование. Исключаются действие пищеварительных ферментов и барьерная роль

печени. Незаменимы в экстренных случаях, так как не зависят от состояния пациента.

Необходимы стерильность препарата и строгое соблюдение асептики, использование специальных инструментов, специально обученный медицинский персонал. К недостаткам относятся также болезненность и возможность постынъекционных осложнений.

1. Внутривенный способ (в/в) введения обеспечивает наиболее быстрый и сильный фармакологический эффект (в 5–10 раз выше, чем при пероральном приеме), так как ЛС попадает сразу в системный кровоток. Возможно однократное, дробное, капельное введение (инфузия). При капельном введении можно регулировать длительность эффекта. Необходимо для ряда ЛС, разрушающихся при других путях введения. Возможно введение гипо- и гипертонических растворов.

В/в нельзя вводить нерастворимые соединения, масляные растворы (возможность эмболии), средства с выраженным раздражающим действием (могут привести к развитию тромбоза, тромбофлебита), препараты, вызывающие свертываемость крови или гемолиз. Ошибочное введение ЛП также следует рассматривать как осложнение инъекции. В подобных случаях надо немедленно ввести в место инъекции и вокруг него 50–80 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Это снизит концентрацию введенного ошибочно препарата и уменьшит его раздражающее действие на ткани. С этой целью на место инъекции можно положить пузырь со льдом.

2. Подкожное введение (п/к) обеспечивает быстрый эффект (через 10–15 мин), сила действия в 2–3 раза выше, чем при пероральном приеме, но длительность эффекта меньше. Подкожные инъекции производят иглой самого малого диаметра на глубину 1,5 мм и вводят до 2 мл ЛП, при этом происходит быстрое всасывание в рыхлой подкожной клетчатке без оказания на нее вредного воздействия. Обязательны изотоничность, растворимость ЛС и отсутствие его раздражающего действия. Подкожно не вводят раздражающие вещества и гипертонические растворы. Если ЛП введен ошибочно, то, прежде чем вводить изотонический раствор, следует наложить жгут выше места инъекции — при этом всасывание ЛС замедляется.

3. Внутримышечно вводят (в/м) водные и масляные растворы; последние обеспечивают длительный эффект. Быстрый эффект (10–15 мин), сила действия в 2–3 раза выше, чем при пероральном приеме, но длительность меньше. Возможно введение суспензии, ЛС с умеренным раздражающим действием. В/м не вводят гипертонические растворы, препараты с раздражающим эффектом [исключение — дифенгидрамин (Димедрол*)]. Обязательна изотоничность раствора: могут быть некрозы. Существует опасность повреждения нервных стволов и крупных сосудов.

При неправильном введении масляных растворов и взвесей возможна эмболия сосудов.

В табл. 1.1 представлена сравнительная характеристика основных инъекционных путей введения ЛС.

Таблица 1.1. Сравнительная характеристика инъекционных путей введения лекарственных средств

Показатель	Внутривенно	Внутримышечно	Подкожно
Скорость наступления эффекта	Сразу, часто в момент инъекции	10–15 мин	10–15 мин
Длительность действия	Меньше, чем при в/м и подкожном введении	Меньше, чем при приеме внутрь	Меньше, чем при приеме внутрь
Растворитель	Вода	Вода, масло (можно вводить масляные растворы)	Вода, реже — масло
Растворимость ЛВ	Обязательна	Необязательна, можно вводить взвеси (суспензии)	Обязательна
Изотоничность	Обязательна, могут вызвать некроз ткани	Обязательна, могут вызвать некроз ткани	Необязательна для введения небольших объемов раствора

4. Внутриаrтериальное введение используется при заболевании некоторых органов (печень, сосуды). Позволяет добиться быстрого эффекта и высокой концентрации ЛВ в соответствующем органе. Используется гораздо реже, чем в/в путь, так как возможны тяжелые осложнения — тромбоз или эмболия артерии.

ЛП можно вводить внутрисердечно, внутрибрюшинно, внутриплеврально (в полость между оболочками легких), субарахноидально (в спинномозговой канал с проколом оболочек мозга), эпидурально (в спинномозговой канал без прокола оболочек мозга), интрастернально (в грудину), в полость сустава. Для проведения таких инъекций требуется специальное обучение.

5. Ингаляционный путь введения выбирают для газообразных веществ, паров, легко испаряющихся жидкостей, аэрозолей. Путь введения управляемый, эффект наступает быстро. ЛС попадают в бронхи и легкие, минуя печень и ЖКТ. Однако при ингаляционном пути введения часто наблюдаются аллергические заболевания, возможно обострение заболе-

ваний ЛОР-органов и верхних дыхательных путей (из-за раздражающего действия ЛС). Требуется специальная аппаратура. Возможно использование узкого круга ЛП.

6. Местные пути введения — наружный, интраназальный, конъюнктивальный.

Достоинства: простота, удобство, доступность, возможность самостоятельного лечения. Недостатки: узкий спектр применения, возможны местные аллергические реакции и раздражение. Интраназальный путь введения используют при назначении пептидных гормонов гипофиза и их аналогов, а также при проведении лечения в оториноларингологической практике.

Конъюнктивальный путь введения используется в офтальмологии: ЛС вводят в конъюнктивальный мешок в форме глазных капель, мазей, гелей и пленок.

При наружном применении ЛС действуют через кожу или слизистые оболочки преимущественно местно. Если ЛП наносят на кожу с целью воздействия на весь организм, говорят о трансдермальном пути введения. Обычно кожа человека является достаточно хорошим барьером на пути ЛС; некоторые высоколипофильные вещества небольшой молекулярной массы могут попадать в системный кровоток через неповрежденную кожу в достаточно высоких концентрациях.

Для трансдермального введения ЛС обычно используют специальные трансдермальные терапевтические системы в виде многослойного на кожного пластыря, один из слоев которого представляет собой резервуар с ЛВ. Закрепление пластыря на коже активирует трансдермальную терапевтическую систему, из резервуара которой происходит постепенное высвобождение ЛВ и всасывание его через кожу в организм. Трансдермальные ЛФ получают все большее распространение, так как с их помощью удается длительно поддерживать стационарную концентрацию веществ в плазме крови.

7. Электрофорез основан на переносе ЛВ с поверхности кожи в глуболежащие ткани с помощью гальванического тока.

Всасывание или абсорбция — процесс, в результате которого ЛП с места введения поступает в кровоток, ткани и далее, с током крови распределяется по организму.

Наиболее часто ЛВ проникают через биологические мембраны посредством диффузии, фильтрации, активного транспорта и пиноцитоза.

Пассивная диффузия — это перенос веществ через мембраны клеток по градиенту концентрации без затраты энергии (пассивный транспорт). Всасывание происходит до тех пор, пока концентрация ЛВ по обе стороны биомембраны не сравняется. Это самый частый путь проникновения липофильных неполярных веществ. В кислой среде через биологические

мембраны легче проходят слабые кислоты, а в щелочной — слабые основания.

Облегченная диффузия — это пассивный транспорт веществ по градиенту концентрации с помощью специальных транспортных белков (ионных каналов или переносчиков). При этом перенос лекарств осуществляется также по градиенту концентрации, но скорость переноса при этом значительно выше.

Фильтрация — это пассивный транспорт веществ по градиенту концентрации через поры клеточных мембран. Данный способ всасывания характерен для гидрофильных веществ, а также ионизированных соединений.

Активный транспорт происходит с участием специфических транспортных систем клеточных мембран и с затратами энергии. Он может осуществляться против градиента концентрации и отличается высокой специфичностью. Однако при активном транспорте несколько веществ могут конкурировать друг с другом за один и тот же транспортный механизм.

Пиноцитоз представляет собой разновидность всасывания с затратой энергии; его осуществление возможно против градиента концентрации. При этом происходит захват ЛВ и инвагинация клеточной мембраны с образованием вакуоли, которая направляется к противоположной стороне клетки, где происходит экзоцитоз с высвобождением лекарственного соединения.

Большинство ЛС всасывается в тонком кишечнике. Этому способствуют значительная всасывающая поверхность слизистой оболочки кишечника (примерно 200 м²) и ее интенсивное кровоснабжение. Быстрее всасываются легкорастворимые (водные растворы), а масляные и мелкоизмельченные препараты всасываются медленнее. На всасывание ЛП могут влиять другие ЛС, пища, а также заболевания ЖКТ (гастрит, колит, язвенная болезнь желудка и т.д.), при которых меняются характер перистальтики, водородный показатель (рН; от лат. *pondus Hydrogenii*) содержания, микробная флора и активность ферментов желудка и кишечника.

Важно иметь в виду, что из тонкой кишки вещества попадают в печень (где они частично инактивируются или выводятся с желчью) и лишь затем — в общий кровоток. Это явление называется **пресистемным метаболизмом или эффектом первого прохождения через печень**.

После всасывания ЛВ в кровеносную систему они распределяются во всем объеме крови, составляющем около 7% массы тела (в среднем 5 л), разносятся по всему организму и попадают в клетки органов и тканей. Этот процесс называется **распределением** ЛВ в организме.

ЛВ могут распределяться в организме равномерно или избирательно депонироваться (накапливаться) в том или ином органе или ткани (йод

депонируется в щитовидной железе, сердечные гликозиды — в сердечной мышце). Многие вещества депонируются в крови, связываясь с белками плазмы. Часть веществ, высвобождающаяся из связи с белками, оказывает фармакологическое действие. Таким образом, от способности ЛВ связываться с белками плазмы крови зависит продолжительность действия ЛП.

На пути к своему месту действия ЛВ приходится преодолевать многочисленные барьеры: клеточную мембрану, гистогематический барьер (стенки капилляров), гематоэнцефалический (защищает ткани мозга), гематофтальмический (защищает ткани глаза), плацентарный (препятствует проникновению ряда веществ из организма матери в организм плода).

В связи с тем, что системное действие вещества развивается только после его попадания в кровоток, откуда оно поступает в ткани, предложен термин «биодоступность».

Биодоступность — это количество ЛВ, доходящее до места его действия в организме человека или животного (способность препарата усваиваться); это главный показатель, характеризующий количество потерь ЛВ. При в/в введении биодоступность равна 100%. При энтеральном введении величина биодоступности определяется потерями ЛВ при его всасывании из пищеварительного тракта и при первом прохождении через печеночный барьер.

После оказания эффекта ЛВ повторно попадает в печень и подвергается биотрансформации.

Биотрансформация или метаболизм — это различные химические изменения и превращения ЛВ в организме с образованием легковыводимых продуктов (метаболитов). Чаще всего ЛВ подвергаются окислению, восстановлению или гидролизу, реже — конъюгации.

Выведение (экскреция) из организма ЛВ и продуктов их превращения происходит различными путями: через ЖКТ, легкие, кожу, молочные и другие железы. Основным путем выведения являются почки. При применении мочегонных средств выведение ЛВ из организма можно ускорить. Заболевания почек способны привести к задержке ЛС в организме. Это обуславливает более сильный и длительный эффект вплоть до отравления. Некоторые ЛВ, которые плохо всасываются в ЖКТ, выводятся с калом.

Процесс освобождения организма от ЛВ в результате инактивации и выведения называется **элиминацией**. Количественной мерой выведения ЛВ является период полувыведения или период полуэлиминации ($T_{1/2}$) — время, за которое концентрация ЛВ в крови снижается по сравнению с фазой равновесного распределения на 50%. Этот показатель содержится в инструкциях по применению ЛП и в справочниках.

1.2. ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий специфическое действие ЛС на организм человека, а также механизмы и особенности этого действия.

Одна из задач фармакодинамики — описание всех возможных видов действия ЛС, то есть фармакологических эффектов.

Фармакологический эффект — это ожидаемый эффект, который наступает в результате действия препарата.

Чтобы проявился фармакологический эффект, большинство ЛВ связываются со специальными чувствительными зонами клеток — **рецепторами**. В результате данного взаимодействия происходят активация или торможение функций клетки и органа в целом, соответственно, меняется обмен веществ.

ЛС делятся на 2 группы:

- средства, возбуждающие рецепторы (миметики);
- средства, блокирующие рецепторы (блокаторы или литики).

Существуют группы ЛС, у которых фармакологический эффект не связан с рецепторами. Так, ингаляционные общие анестетики (эфир, галотан) накапливаются в липидном слое мембран и нарушают проведение импульсов, вход в клетки Na, Ca и функционирование цепей нейронов. Антацидные препараты вступают в реакцию с желудочным соком, антиоксиданты подавляют действие активных радикалов кислорода.

Виды действия лекарственного средства

В зависимости от локализации:

- местное — действие ЛВ в местах их нанесения или введения;
- резорбтивное или системное действие (резорбция — всасывание) начинается после всасывания в кровь независимо от путей введения;
- избирательное — ЛС действует преимущественно на данный орган или его функцию, практически не затрагивая другой.

По механизму возникновения эффектов:

- Прямое — действие проявляется в тканях, с которыми оно непосредственно контактирует. Например, сердечные гликозиды усиливают работу сердца, влияя непосредственно на миокард.
- Косвенное — лекарство, действуя на основной орган, улучшает функции других органов. Например, сердечные гликозиды, усиливая сокращения сердца (прямое действие), улучшают кровообращение и функции других органов — печени, почек (косвенное действие).

- Рефлекторное — разновидность косвенного действия, в котором участвует нервная система (рефлекторная дуга). Например, горчичник, приложенный к коже, рефлекторно улучшает функции органов дыхания.

По обратимости:

- Обратимое — действие ЛП при однократном введении, которое заканчивается в течение нескольких часов или суток и не сопровождается гибелью клеток.
- Необратимое — действие ЛВ сопровождается глубокими нарушениями структуры клеток, вызывая их гибель. Например, прижигание бородавок нитратом серебра.

По клиническим проявлениям:

- Основное (лечебное) действие — действие ЛВ, на которое рассчитывает врач.
- Побочное действие — способность вещества одновременно с основным терапевтическим эффектом оказывать нежелательное или вредное влияние.
- Токсическое действие — нарушение функций органов при применении доз, превышающих терапевтические. Проявляется острым или хроническим отравлением.

Чтобы избежать токсического действия, необходимо правильно подбирать дозу ЛВ в зависимости от возраста, конституции, состояния, сопутствующих заболеваний пациента.

Доза — это количество введенного в организм ЛВ. Выражается в весовых (мг) или объемных (мл) единицах измерения.

Минимальная терапевтическая доза — наименьшее количество ЛП, способное вызвать лечебный эффект.

Высшая терапевтическая доза — предельно допустимая лечебная доза.

Минимальная токсическая доза — доза препарата, при которой начинают возникать токсические явления.

Смертельная доза — количество препарата, вызывающее гибель человека или животного.

В медицинской практике чаще всего используются средние терапевтические дозы. Диапазон доз между минимальной терапевтической и минимальной токсической называется **терапевтической шириной** действия препарата.

Нежелательные побочные эффекты могут быть неаллергической и аллергической природы. Неаллергические побочные эффекты составляют спектр фармакологического действия ЛП и проявляются при применении ЛВ в терапевтических дозах. Аллергические побочные эффекты неспецифичны, не зависят от дозы, устраняются противоаллергическими средствами. Возможна врожденная индивидуальная непереносимость некоторых лекарств — **идиосинкразия**.

Некоторые ЛС могут оказывать на организм человека мутагенное и/или канцерогенное действие.

Мутагенность — способность повреждать генетический аппарат клетки и вызывать мутации.

Канцерогенность — способность ЛВ вызывать развитие злокачественных опухолей.

Частота нежелательных реакций и вероятность острой интоксикации значительно выше у ослабленных, истощенных, обезвоженных пациентов, а также в возрасте старше 60 лет.

Чувствительность организма к ЛП меняется в зависимости от возраста. С особой осторожностью назначают ЛП маленьким детям и пожилым людям. Организм ребенка находится в стадии формирования. Дети особенно чувствительны к ЛП, угнетающим ЦНС (морфин, снотворные средства), ядам и сильнодействующим веществам. В справочниках даются специальные таблицы с указанием высших разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих средств для детей различных возрастных групп. Дозы лекарств для взрослых предусмотрены для возраста 18–60 лет; больным старше 60 лет дозы уменьшают на $1/2$ – $1/3$.

Чем больше масса тела больного, тем больше должна быть доза (в пределах диапазона терапевтических доз).

При заболеваниях печени или почек активность ЛВ может усиливаться вплоть до отравления. Это связано с замедленным разрушением лекарств в печени и затруднением их выведения из организма почками, поэтому в данном случае может потребоваться снижение дозы ЛП.

Особой осторожности требует назначение ЛС беременным, так как многие ЛС способны проникать через плаценту и оказывать на развивающийся плод, как правило, негативное воздействие.

Плацента (от лат. *placenta* — лепешка, пирог) — это особый орган, образующийся во время беременности, через который осуществляются питание и дыхание плода, выведение продуктов распада. Через плаценту легко проникают жирорастворимые вещества с небольшой молекулярной массой.

Эмбриотоксичность (от греч. *embriion* — утробный плод и *toxicon* — яд) — это способность вещества при попадании в организм матери вызывать гибель или патологические изменения эмбриона. Эмбриотоксическое действие ЛВ проявляется на самых ранних сроках беременности и чаще всего ведет к гибели эмбриона и самопроизвольному выкидышу.

Тератогенность (от греч. *teras, teratos* — чудовище, урод, уродство) называют способность лекарства вызывать нарушения развития эмбриона, приводящие к возникновению врожденных уродств. Наиболее опасным в отношении проявлений тератогенности является I триместр беременности (особенно период 3–8 нед), когда у эмбриона формируются основные органы.

Эмбриотоксичными и/или тератогенными свойствами обладают противоопухолевые средства (бусульфан, метотрексат, циклофосфамид, цитарабин, тамоксифен и др.), антибиотики тетрациклинового ряда, антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин и др.), противосудорожные средства (вальпроевая кислота, фенитоин и др.).

Фетотоксическое действие — неблагоприятное воздействие на плод после 12 нед беременности, не связанное с нарушением органогенеза. Выражается в основном нарушениями функций различных систем организма и часто соответствует побочным эффектам ЛП. Например, если беременная принимает пропранолол (Анаприлин*), у плода возможно развитие атриовентрикулярной блокады.

Помимо прямого влияния на плод, лекарства могут изменять функциональную активность плаценты, препятствуя поступлению кислорода, питательных веществ и выведению продуктов распада. Они могут повышать тонус матки и негативно влиять на биохимические процессы в организме матери, обеспечивающие нормальное созревание плода. Во всем мире широко пользуются следующими категориями риска применения лекарств при беременности, разработанными Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA; Food and Drug Administration):

A — в результате адекватных и строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного воздействия на плод в I триместре беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах);

B — изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проведено;

C — изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск;

D — имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск;

X — испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу.

Информация об опасности или безопасности применения ЛС обычно указывается производителем в инструкции к препарату.

Для предотвращения отрицательного действия ЛС на плод медицинский работник должен руководствоваться следующими принципами:

- Рекомендуется по возможности избегать приема любых ЛС во время беременности.
- В I триместре беременности (0–12 нед) рекомендуется воздерживаться от приема ЛС (за исключением состояний, угрожающих жизни). Прием ЛС в данном случае возможен только по строгим показаниям и при постоянном врачебном контроле.
- Необходимо особенно тщательно подходить к назначению препаратов до 5 мес беременности, поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно.
- При необходимости использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA).
- Рациональное (с учетом высших разовых, суточных и курсовых доз) и индивидуальное дозирование.
- В процессе лечения необходим тщательный врачебный контроль за состоянием матери и плода.

Осторожное применение ЛС требуется и в период лактации, поскольку ЛВ могут переходить от матери к ребенку через грудное молоко. В случаях, когда приема ЛП нельзя избежать, а данные о безопасности препарата отсутствуют, рекомендуют приостановить грудное вскармливание или даже отказаться от него. К счастью, концентрация лекарств в грудном молоке обычно низкая, поэтому доза, получаемая младенцем в сутки, значительно ниже той, которую можно принять за «терапевтическую». Если матери назначают препарат даже относительно безопасный, принимать его рекомендуется после кормления, то есть за 3–4 ч до следующего.

Осложнения лекарственной терапии при длительном приеме лекарственного средства

Привыкание — постепенное ослабление действия ЛВ при повторном его введении. При этом нужно увеличивать дозу препарата или заменять его другим. Обычно развивается параллельно по отношению ко всем представителям фармакологической группы.

Тахифилаксия — быстрое привыкание к ЛВ при повторных введениях (в течение нескольких часов, 1 сут).

Кумуляция — в результате замедленного превращения или выведения ЛС в организме может возникнуть их накопление и отравление организма.

При повторных введениях некоторых ЛВ может развиваться **лекарственная зависимость** (часто — психоседативные, психостимулирующие ЛС). Они улучшают настроение, устраняют переживания. У пациента возникает непреодолимое желание повторить прием данного ЛП. Зависимость, которую вызывают наркотические вещества, называют **наркоманией**. Прекращение приема наркотических веществ приводит к тяжелым субъективным ощущениям и нарушениям функций внутренних органов. Такое состояние называется **абстиненцией**.

Синдром отмены — тяжелый симптомокомплекс, развивающийся при внезапном прекращении приема ЛС или резком снижении его дозы после длительной предшествующей терапии. Ткани организма привыкают к высокому уровню ЛС и на его отмену реагируют вспышкой нежелательных реакций [глюкокортикостероиды (ГКС), β -адреноблокаторы]. Для профилактики синдрома отмены ЛС его дозу уменьшают медленно, постепенно.

Комбинированное взаимодействие

Для лечения «среднего» больного в стационаре назначают в среднем 4–10 ЛС. Комбинированное лечение позволяет добиться лучших результатов и одновременно понизить дозы каждого компонента. Но в то же время, согласно статистике, число различных осложнений фармакотерапии растет пропорционально числу принимаемых ЛС.

Полипрагмазия — одновременное, нередко необоснованное, назначение множества ЛС или лечебных процедур.

При совместном применении ЛС могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику друг друга.

Синергизм — усиление фармакологического действия при одновременном применении 2 или более ЛП (мочегонные + гипотензивные).

Антагонизм — ослабление фармакологических действий при применении 2 или более ЛП (адсорбенты, антацидные препараты снижают всасывание других ЛС).

Виды лекарственной терапии

Этиотропная терапия — это действие лекарств, направленное на причину заболевания (антибиотики, адсорбенты).

Патогенетическая терапия — действие лекарств, направленное на механизм развития болезни (гипотензивные, противоаритмические).

Заместительная терапия — замещение дефицита естественных биологически активных веществ (ферменты, гормоны).

Симптоматическая терапия — действие лекарств, направленное на устранение отдельных симптомов заболевания.

Ятрогении

Ятрогении — изменения здоровья пациента к худшему, вызванные неосторожным действием или словом врача. Ятрогении бывают психогенные, лекарственные, травматические, инъекционные, смешанные.

Психогенные ятрогении возникают из-за неосторожных высказываний врача, недоверия к врачу, прослушивания лекций, а также бездействия врача. Травматические ятрогении возникают при проведении хирургических операций, а также уколах или ожогах при проведении процедур. К инфекционным ятрогениям относится заражение пациента инфекционными заболеваниями в результате оказания медицинской помощи. Лекарственные ятрогении возникают в результате неблагоприятного побочного действия медицинских препаратов (анафилактический шок), передозировки или неправильного назначения ЛС.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Дайте определения понятиям: ЛВ, ЛС, ЛП, ЛФ.
2. Основные пути введения ЛС. Достоинства и недостатки энтеральных и парентеральных путей введения.
3. Пути выведения лекарств из организма.
4. Всасывание и распределение ЛВ в организме.
5. Виды действия лекарств: основное, побочное, токсическое, рефлекторное, местное, резорбтивное, обратимое, необратимое.
6. Назначение лекарств беременным. Понятия «эмбриотоксичность», «тератогенность», «фетотоксичность».
7. Осложнения лекарственной терапии при длительном приеме ЛС.
8. Факторы, способствующие развитию кумуляции ЛВ.
9. Виды лекарственной терапии.
10. Виды ятрогений: лекарственные, психогенные, травматические, инъекционные.