

**С. Н. ПРОШИН
И. Б. МИХАЙЛОВ**

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник для медицинских вузов

Рекомендован Федеральным государственным
бюджетным образовательным учреждением высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве учебника
для студентов высших медицинских учреждений, обучающихся по специальностям:
«Педиатрия» 31.05.02; «Лечебное дело» 31.05.01; «Стоматология» 31.05.03;
«Медико-профилактическое дело» 32.05.01; «Медицинская биофизика» 30.05.02

Санкт-Петербург
СпецЛит
2018

УДК 615.015(075.8)

П84

Рецензенты:

- В. И. Петров* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета;
- П. Д. Шабанов* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

Авторы:

- С. Н. Прошин* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова;
- И. Б. Михайлов* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Прошин С. Н., Михайлов И. Б.

П84 Фармакология : учебник для медицинских вузов / С. Н. Прошин, И. Б. Михайлов. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2018. — 541 с. : ил.

ISBN 978-5-299-00833-3

Учебник освещает вопросы общей и частной фармакологии. В первой части учебника изложены общие закономерности фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, приведены краткие сведения о хронофармакологии, рассмотрены механизмы нежелательных эффектов лекарств, в том числе при применении во время беременности.

Во второй части дается характеристика основных групп лекарственных средств и важнейших представителей этих групп, с существенным акцентом на фармакологию детского возраста. Приведены сведения о препаратах, недавно вошедших в клиническую практику.

В алфавитном указателе лекарственных средств представлено 1606 наименований.

Учебник предназначен для студентов педиатрических, лечебных, стоматологических и других факультетов медицинских вузов.

УДК 615.015(075.8)

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| Условные сокращения | 6 |
| Предисловие | 11 |
| Введение | 12 |
| Часть I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ | 17 |
| Часть II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ | 47 |
| | |
| Раздел 1. Нейротропные средства | 47 |
| | |
| Глава 1. Лекарственные средства, влияющие на передачу возбуждения в холинергических синапсах | 48 |
| Глава 2. Лекарственные средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах | 62 |
| Глава 3. Лекарственные средства, влияющие на активность пуринергических систем | 79 |
| Глава 4. Психотропные средства | 87 |
| Глава 5. Аналептики | 119 |
| Глава 6. Анальгетики | 123 |
| Глава 7. Местноанестезирующие средства | 133 |
| Глава 8. Средства общей анестезии | 138 |
| Глава 9. Спирт этиловый | 156 |
| Глава 10. Снотворные средства | 162 |
| Глава 11. Противосудорожные средства | 167 |
| Глава 12. Противозипелитические средства | 171 |
| Глава 13. Противопаркинсонические средства | 177 |
| | |
| Раздел 2. Лекарственные средства, влияющие на функции исполнительных органов | 181 |
| | |
| Глава 14. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения нарушений дыхания у новорожденных и грудных детей | 181 |
| Глава 15. Противокашлевые средства | 185 |
| Глава 16. Отхаркивающие и муколитические средства | 187 |
| Глава 17. Бронхолитические средства | 192 |
| Глава 18. Лекарственные средства, применяемые при отеке легких | 192 |
| Глава 19. Сердечные гликозиды | 193 |
| Глава 20. Противоаритмические средства | 203 |

| | |
|--|------------|
| Глава 21. Коронарные средства | 212 |
| Глава 22. Средства, улучшающие мозговой кровоток | 218 |
| Глава 23. Антигипертензивные средства | 221 |
| Глава 24. Антигипотензивные средства | 230 |
| Глава 25. Мочегонные средства (диуретики) | 234 |
| Глава 26. Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения | 240 |
| Глава 27. Лекарственные средства, влияющие на сократительную функцию матки | 251 |
| | |
| Раздел 3. Лекарственные средства, влияющие на систему крови | 256 |
| Глава 28. Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови | 256 |
| Глава 29. Средства, стимулирующие кроветворение | 267 |
| | |
| Раздел 4. Лекарственные средства, применяемые при злокачественных новообразованиях | 275 |
| Глава 30. Противолейкозные и противоопухолевые препараты | 275 |
| | |
| Раздел 5. Лекарственные средства, влияющие на обмен веществ | 285 |
| Глава 31. Препараты гормонов, используемые при эндокринопатии гипоталамо-гипофизарной системы | 285 |
| Глава 32. Препараты гормонов, используемые при патологии периферических эндокринных желез | 309 |
| Глава 33. Витаминные препараты | 367 |
| Глава 34. Невитаминные кофакторы | 385 |
| Глава 35. Препараты цинка и меди | 388 |
| Глава 36. Препараты натрия, калия, магния и кальция | 390 |
| Глава 37. Антигипоксантаы | 398 |
| Глава 38. Антиоксиданты | 408 |
| Глава 39. Средства, используемые для нормализации кислотно-основного состояния | 424 |
| | |
| Раздел 6. Противовоспалительные и противоаллергические средства | 428 |
| Глава 40. Противовоспалительные средства | 428 |
| Глава 41. Лекарственные средства, применяемые при патологии иммунных процессов | 433 |
| | |
| Раздел 7. Противомикробные и противопаразитарные средства | 454 |
| Глава 42. Дезинфицирующие и антисептические средства | 454 |
| Глава 43. Антибиотики | 458 |
| Глава 44. Сульфаниламидные препараты | 480 |
| Глава 45. Другие синтетические противомикробные средства | 484 |

| | |
|--|-----|
| Глава 46. Противотуберкулезные средства | 493 |
| Глава 47. Противовирусные средства | 496 |
| Глава 48. Противогрибковые средства | 501 |
| Глава 49. Противопротозойные средства | 505 |
| Глава 50. Противоглистныe средства | 508 |
| | |
| Раздел 8. Противоядия | 513 |
| Глава 51. Лекарственные средства, применяемые при лечении острых отравлений у детей | 513 |
| Заключение | 519 |
| Алфавитный указатель лекарственных средств | 520 |
| Литература | 540 |

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

| | | |
|-------------------|---|---|
| 6-АПК | — | 6-аминопенициллановая кислота |
| АА | — | атипичные антипсихотики |
| ААД | — | ацетальдегиддегидрогеназа |
| АВ | — | атриовентрикулярный |
| АВП | — | антипсихотики второго поколения |
| АГ | — | антигипоксанты |
| а-ГнРГ | — | аналог гонадотропин-рилизинг-гормона |
| АГТС | — | антигипертензивные средства |
| АД | — | артериальное давление |
| АДГ | — | антидиуретический гормон |
| АДФ | — | аденозиндифосфат |
| АКТГ | — | адренокортикотропный гормон |
| АлДГ | — | алкогольдегидрогеназа |
| АЛТ | — | аланинаминотрансфераза |
| АМФ | — | аденозинмонофосфат |
| АПП | — | антипсихотики первого поколения |
| АПФ | — | ангиотензин-превращающий фермент |
| АРП | — | абсолютный рефрактерный период |
| АСТ | — | аспартатаминотрансфераза |
| АТ-рецепторы | — | рецепторы к ангиотензину |
| АТФ | — | аденозинтрифосфат |
| АФ O ₂ | — | активные формы кислорода |
| АХ | — | ацетилхолин |
| АХЭ | — | ацетилхолинэстераза |
| АЦ | — | аденилатциклаза |
| Ацетил-КоА | — | ацетилкоэнзим А |
| АЦЦ | — | ацетилцистеин |
| БАВ | — | биологически активные вещества |
| в/в | — | внутривенно |
| ВИП | — | вазоактивный интестинальный пептид |
| ВИЧ | — | вирус иммунодефицита человека |
| в/м | — | внутримышечно |
| ВОЗ | — | Всемирная организация здравоохранения |
| ВП | — | витаминопрепараты |
| ВРТ | — | вспомогательные репродуктивные технологии |
| ГАМК | — | γ-аминомасляная кислота |
| ГДФ | — | гуанозиндифосфат |
| ГЗТ | — | гиперчувствительность замедленного типа |
| ГИНК | — | гидразиды изоникотиновой кислоты |

-
- ГКС — глюкокортикостероиды
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМФ — гуанозинмонофосфат
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГНТ — гиперчувствительность немедленного типа
ГОМК — γ -оксимасляная кислота
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ГТФаза — гуанозинтрифосфатаза
ГЦ — гуанилатциклаза
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДА — допаминергическая (система)
ДАГ — диацилглицерол
ДАКА — дезоксиаденозилкобаламин
ДВР — доза высшая разовая
ДВС — доза высшая суточная
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДГТ — дигидротестостерон
ДЛК — диэтиламид лизергиновой кислоты
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОК — дезоксикортикостерон
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ДТЗ — диффузный токсический зоб
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗНО — злокачественные новообразования
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИЛ — интерлейкин
ИФ₃ — инозитолтрифосфат
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КоА — коэнзим А
КОК — комбинированный оральные контрацептив
КОМТ — катехолортометилтрансфераза (катехол-О-метилтрансфераза)
КОС — кислотно-основное состояние
КССГ — кортикостероид-связывающий глобулин
КФ — креатинфосфат
ЛВ — лекарственное вещество
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛОГ — липооксигеназа
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛС — лекарственное средство
ЛСД-25 — диэтиламид d-лизергиновой кислоты
ЛТ — лейкотриены

| | | |
|-------------------|---|--|
| МАК | — | минимальная альвеолярная концентрация |
| МАО | — | моноаминоксидаза |
| МАП | — | мышечно-адениловый препарат |
| МГТ | — | менопаузальная гормональная терапия |
| МЖ | — | молочная(ые) железа(ы) |
| МКА | — | метилкобаламин |
| ММП | — | матриксные металлопротеазы |
| МОК | — | минутный объем крови |
| НАД | — | никотинамидадениндинуклеотид (окисленный) |
| НАДН | — | никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный) |
| НАДФ | — | никотинамидадениндинуклеотидфосфат (окисленный) |
| НАДФ-Н | — | никотинамидадениндинуклеотидфосфат (восстановленный) |
| НМДА | — | см. NMDA (N-метил-D-аспартат) |
| НПВС | — | нестероидные противовоспалительные средства |
| НП-У | — | нейропептид У |
| НЭКА | — | N-этилкарбоксамидоаденозин |
| ОПСС | — | общее периферическое сосудистое сопротивление |
| ОЦК | — | объем циркулирующей крови |
| П-I | — | пуриновые рецепторы первого типа |
| П-II | — | пуриновые рецепторы второго типа |
| ПАБК | — | парааминобензойная кислота |
| ПГ | — | простагландин |
| ПГ I ₂ | — | простациклин |
| ПГ E ₂ | — | простагландин E ₂ |
| ПД | — | потенциал действия |
| п/к | — | подкожно |
| ПК С | — | протеинкиназа С |
| ПНЖК | — | полиненасыщенные жирные кислоты |
| ПОЛ | — | перекисное окисление липидов |
| ПРЛ | — | пролактин |
| ПСА | — | простатспецифический антиген |
| ПССГ | — | половые стероиды связывающий глобулин |
| ПТГ | — | паратиреоидный гормон |
| ПЭГ | — | полиэтиленгликоль |
| РААС | — | ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| РМЖ | — | рак молочной железы |
| РНК | — | рибонуклеиновая кислота |
| РСБ | — | ретинол-связывающий белок |
| рФСГ | — | рекомбинантный ФСГ |
| СА-узел | — | синоатриальный узел |
| СД | — | сахарный диабет |
| СДР | — | синдром дыхательных расстройств |
| СИОЗС | — | селективные ингибиторы обратного захвата серотонина |
| СМЭР | — | селективные модуляторы рецепторов к эстрогену |
| СОА | — | средства общей анестезии |

-
- СОД — супероксиддисмутаза
СОПЛ — синдром острого повреждения легких
СПВП — стероидные противовоспалительные препараты
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СТГ — соматотропный гормон
T₃ — трийодтиронин
T₄ — тетраiodтиронин (тироксин)
ТБК — тетрагидробетакарболин
ТГИХ — тетрагидроизохинолин
ТЗТ — тестостерон-заместительная терапия
ТТ — транстиретин
ТТГ — тиреотропный гормон
ТХ — тромбоксан
ТЦА — трициклический(е) антидепрессант(ы)
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УФО — ультрафиолетовое облучение
ФАД — флавинадениндинуклеотид
ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты
ФИ — фосфатидилинозитол
ФИФ — фосфатидилинозитолмонофосфат
ФИФ₂ — фосфатидилинозитолдифосфат
ФЛ — фосфолипаза
ФЛ С — фосфолипаза С
ФМН — флавинмононуклеотид
ФНО — фактор некроза опухоли
ФОС — фосфорорганические соединения
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЦП — церулоплазмин
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЦСОВ — центральное серое околводопроводное вещество
чМГ — человеческие менопаузальные гонадотропины
ЧМТ — черепно-мозговая(ые) травма(ы)
ЧСС — частота сердечных сокращений
ШТД — широта терапевтического действия
ЩЖ — щитовидная железа
ЭКГ — электрокардиография (-грамма)
ЭКФЕ — эритроидная колониеформирующая единица
ЭПМФ — эндотелиального происхождения миорелаксирующий фактор

- ЭПР — эндоплазматический ретикулум
ЭПС — экстрапирамидная симптоматика
ЭРП — эффективный рефрактерный период
ЭЭГ — электроэнцефалография
Ас — см. АЦ
AV — см. АВ
сGMP — см. цГМФ
DAG — см. ДАГ
Gc — см. ГЦ
GDP — см. ГДФ
GTP — см. ГТФ
GTPase — см. ГТФаза
Ig — иммуноглобулин
IP₃ — см. ИФ₃
NAD — см. НАДН
NECA — см. НЭКА (N-этилкарбоксамидоаденозин)
NMDA — N-метил-D-аспартат
NO — оксид азота
PAR — протеаз-активируемые рецепторы
PG — см. ПГ
pH — водородный показатель, мера активности ионов водорода в растворе
PI — см. ФИ
PIP — см. ФИФ
PIP₂ — см. ФИФ₂
PKC — см. ПКС
PL — см. ФЛ
SA-узел — см. СА-узел
TX — тромбоксан
VIP — см. ВИП
VWF — фактор фон Виллебранда

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармакология — это самостоятельно развивающаяся дисциплина. Вместе с тем, взаимодействуя со многими медицинскими и биологическими науками, она многое заимствует у других теоретических и клинических дисциплин и в свою очередь щедро делится с ними своими бесспорными достижениями. Если в предыдущие годы основной задачей фармакологии являлось предоставление студентам определенного объема знаний о том, какие препараты необходимо использовать при тех или иных патологических процессах, то в эру инновационной медицины, когда на фармацевтический рынок выходит огромное количество новых фармакологических средств, акцент ставится на то, чтобы студенты в дальнейшем могли самостоятельно ориентироваться в этом «океане» препаратов и использовать их во благо пациента, а не в угоду «преходящим» схемам и протоколам лечения. Многие направления фармакологии продолжают стремительно развиваться. Безусловно, без тех фундаментальных открытий конца XIX, начала XX в. развитие фармакологии было бы невозможно. Но именно современные достижения биологии и особенно генетики позволили достичь впечатляющих результатов в получении новых препаратов для фармакотерапии самых разных заболеваний. Это очень важно для фармакотерапии пациентов детского возраста.

Решающий вклад в развитие возрастной фармакологии внесла Ирина Валерьевна Маркова. Еще в студенческие годы И. В. Маркова проявила себя неутомимым и пытливым исследователем и пронесла этот заряд бодрости и оптимизма через всю свою насыщенную творческую и педагогическую деятельность. Возглавив кафедру фармакологии Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), она заложила основу возрастной фармакологии и дала мощнейший позитивный толчок для ее развития как самостоятельного плодотворного направления, изучающего судьбу лекарственного средства и его влияние на организм ребенка. Было убедительно показано, что шаблон в применении лекарственных средств у детей еще в большей степени недопустим, чем у взрослых, поскольку в реакции детского организма на фармакологические агенты есть множество особенностей. Эти особенности являются следствием незрелости и продолжающегося развития многих нейроморфологических, физиологических и биохимических структур (систем) детского организма. Таким образом, И. В. Маркова уже в те годы рассматривала использование лекарственных препаратов в педиатрии с точки зрения гетерохронного развития систем детского организма.

Данное издание учебника является продолжением тех лучших традиций возрастной фармакологии, которые были заложены и развиты работами ведущих фармакологов страны. При этом учебник значительно переработан и дополнен новыми данными, что позволяет определить перспективу изучения фармакологии студентами медицинских факультетов (вузов) как динамично развивающейся науки, которая в дальнейшем будет для них абсолютно необходимой базой для правильного понимания и успешного освоения клинических дисциплин.

С. Н. Прошин, И. Б. Михайлов

ВВЕДЕНИЕ

Практическая медицина постоянно обогащается многочисленными высокоэффективными лекарственными средствами, а фармакотерапия остается универсальным методом лечения большинства заболеваний. Накопился огромный опыт использования лекарственных препаратов в области возрастной фармакологии. Клинические исследования убедительно подтвердили, что у детей по сравнению со взрослыми существуют различия в действии лекарств, в показаниях к их применению, в выборе лекарств, особенно в период новорожденности, в большей частоте побочных и токсических эффектов. Поэтому знание фармакологии абсолютно необходимо студентам, которые собираются профессионально работать в области педиатрии.

В настоящем учебнике рассматривается применение основных фармакологических средств у детей. В каждой главе приведены сведения о механизме действия лекарств, об их фармакодинамике и фармакокинетике в организме ребенка, показаниях к применению, эффективности использования лекарственных средств при различных формах патологии, а также о неблагоприятных эффектах лекарств у детей и методах их предотвращения. Проведенные исследования выявили ряд особенностей в реакции детского организма на фармакологические агенты; эти особенности являются следствием незрелости и продолжающегося развития многих биохимических и анатомо-физиологических систем детского организма. Следовательно, педиатр должен логически принимать решения при использовании тех или иных препаратов в возрастной фармакологии: у детей по сравнению со взрослыми недопустим стандартизированный подход в применении лекарственных средств.

В эмпирический этап развития фармакологии считали, что здоровье — это результат равновесия в организме горячего и холодного, сухого и влажного, а болезнь — это следствие недостатка или избытка одного из этих свойств. Соответственно и лекарства делили на горячие (мышьяк, перец), холодные (опий), сухие (девясил) и влажные (ртуть) и назначали их больным с целью восстановить нарушенное равновесие. Во время религиозных обрядов и таинств в качестве лекарственных средств использовали части растений и минералы (мумие), ткани и жидкости животных и изготовляемые из них порошки, экстракты, настои, отвары и прочие снадобья. Особенное внимание уделялось цветам, корням и плодам растений, напоминающим части тела или органы человека. Считалось, что приготовленные из них лекарственные формы могут помочь

при болезнях данных частей тела или органов. Некоторые из лекарственных средств вызывали определенные эффекты, которые старались фиксировать*.

Но далеко не все применявшиеся в античный период лекарственные средства способствовали выздоровлению.

В средние века (мистически-религиозный этап развития науки о лекарственных средствах — фармакологии) сформировался новый подход к назначению лекарственных средств. Так, Теодор Парацельс (Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, 24.10.1493 г. — 24.09.1541 г.) считал, что деление веществ на лекарства и яды — условно, так как одно и то же вещество в зависимости от дозы может быть лекарством, а может быть и ядом. Годом рождения экспериментальной фармакологии считают 1867 г., когда Рудольф Фридрихович Бухгейм (1820—1879), профессор университета в Дерпте (в настоящее время г. Тарту), приступил к систематическим испытаниям на животных существовавших тогда лекарств. Изначально методы исследований были весьма просты, но и эти подходы и приемы позволяли исключать из списка лекарственных средств большое число неэффективных или токсичных (ядовитых) веществ.

Вновь создаваемое лекарственное вещество (ЛВ) для включения в Государственную фармакопею должно прежде всего пройти тщательное испытание на экспериментальных объектах для изучения не только вызываемого им терапевтического эффекта, но и его воздействия на различные функции организма (деятельность ЦНС, сердца, почек, печени, кроветворение и т. д.).

Николай Павлович Кравков (1865—1924) — основатель отечественной фармакологии (научный этап ее развития) — заведовал кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии с 1899 по 1924 г., широко использовал и усовершенствовал метод изолированных органов. Так, например, Н. П. Кравков применил ухо кролика для опытов с перфузией и для изучения действия на сосуды фармакологических веществ. Объект оказался очень благодатным, и, как известно, метод изолированного уха для фармакологии сосудов получил всеобщее признание и применение. Метод изолированных органов в дальнейшем был применен для изучения различных сосудистых реакций и чувствительных сосудистых зон. Включение органа в сердечно-легочный аппарат Старлинга было применено для изолированного надпочечника и дало возможность определить локализацию действия никотина. Изучая сосудистую реакцию коронарных сосудов изолированного сердца, Н. П. Кравков установил, что

* По всей видимости, Месопотамия — родина древнейших из известных цивилизаций, восходящих к 5000 г. до н. э. Хотя Геродот утверждает, что среди вавилонян не было врачей, это не соответствует многочисленным археологическим данным, свидетельствующим о том, что шумеро-аккадская цивилизация, которая предшествовала в Месопотамии цивилизациям Ассирии и Вавилона, обладала довольно развитой медициной. Найденная печать шумерского врача датируется 3000 г. до н. э., так что шумерская медицина, вероятно, предшествовала египетской.

Многочисленные данные, полученные при раскопках развалин дворца Ашурбанипала (время правления 669—626 гг. до н. э.) в Ниневии, показывают, что в ассиро-вавилонской медицине было накоплено много профессиональных эмпирических знаний, несмотря на ее в основном магический характер. Таблички упоминают более 300 различных лекарственных средств: побеги растений, древесину, травы, корни, семена, растительные соки, минералы и т. д. Указано специальное назначение некоторых из них, например «от боли в сердце». Лечебный эффект ряда средств не вызывает сомнений.

адреналин — типичный сосудосуживатель — расширяет их просвет. Изолированное сердце лягушки позволило изучить действие на сосуды сердца многочисленных химических соединений. Так было обнаружено расширение коронарных сосудов под влиянием камфоры и близких к ней соединений, установлена большая активность и ядовитость неорганических соединений мышьяка в сравнении с органическими, исследовано физиологическое действие солей тяжелых металлов и показана его зависимость от свойств металлических ионов. Многочисленные опыты на изолированном сердце дали возможность определить токсичность различных анестетиков, характер их действия в малых дозах. Очень важным явилось выявление тонизирующего влияния на миокард сердечных гликозидов. Изучая реакцию сердечной мышцы и ее автономной нервной системы на различные соединения, Н. П. Кравков пришел к мысли об исследовании физиологии и фармакологии коронарных сосудов вне зависимости от сокращений сердца, маскирующих изменения их просвета. Он предложил с этой целью метод перфузии солевого раствора через коронарные сосуды изолированного остановленного сердца теплокровных животных. Сердце останавливали и производили введение большой дозы сердечного гликозида (строфант). Метод изолированных органов позволил выяснить влияние нервного раздражения на функцию и просвет сосудов. Особенно наглядно это было показано на изолированной селезенке. Было установлено спазматическое действие на сосуды данного органа хинина и адреналина, применявшихся для провокационного лечения хронических латентных форм малярии.

Только после тщательных экспериментальных исследований можно производить клинические испытания нового препарата, сопоставляя результаты его применения у больных с результатами приема плацебо (от лат. *placere* — нравиться) — препарата, не содержащего лекарственного средства, но имеющего такую же лекарственную форму, как у препарата, в котором содержится лекарственное средство. Это делается для того, чтобы избежать психологического воздействия на больного, а результат от приема препарата был связан с объективным воздействием на организм. Вера в спасительные свойства лекарств — основа положительных результатов при лечении некоторых больных различными знахарями, колдунами. Это подтверждают и результаты приема плацебо. В зависимости от вида патологии (запоры, кашель, ишемическая болезнь сердца, или ИБС, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)) прием такой «пустышки» может вызвать временный лечебный эффект у 20—60 % пациентов. Мало того, прием плацебо может вызвать даже нежелательные эффекты (головную боль, тошноту, рвоту, даже судороги, нарушения зрения и пр.), похожие на те, что возникают у больных, принимающих изучаемое лекарство. Как видим, значение внушения очень велико. Но эффект от плацебо короткий, так как не подкреплён воздействием лекарства на патологический процесс. Тем не менее в медицинскую практику разрешено вводить только такие препараты, результат от применения которых статистически достоверно отличается от результатов приема плацебо.

Не всегда клинические испытания проводятся с участием плацебо. При ряде заболеваний, особенно тяжелых, испытания нового препарата проводят путем сопоставления его эффективности с эффективностью наиболее часто применяемого при данной патологии уже существующего лекарственного средства. При этом оценивают и терапевтический результат, и отсутствие или меньшую выраженность нежелательных эффектов, стоимость препарата и пр.

Терапевтический эффект применения лекарственных препаратов у пациентов зависит от многих факторов, прежде всего от возраста пациента. В Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (ранее Ленинградском педиатрическом медицинском институте, Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии) уже давно (с 1930 г.) проводятся исследования по возрастной фармакологии. Помимо возраста, эффективность лекарств зависит от этиологии и патогенеза болезни у данного пациента, имеющейся у него сопутствующей патологии, приема других лекарств, диеты и пр. Одно и то же лекарство у разных пациентов с внешне похожим заболеванием (гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность и пр.) может привести к неодинаковым результатам: вызвать или нет как терапевтический, так и нежелательные эффекты.

Правила выбора лекарств для конкретного пациента, определение режима их приема (доза, частота приема, длительность курса рациональной фармакотерапии и пр.), допустимость или недопустимость сочетания с другими лекарствами изучает такая отрасль фармакологии, как клиническая фармакология.

Клинические испытания лекарственных препаратов на детях во многих странах, как правило, запрещены либо очень ограничены. Поэтому знание фармакологии для врача-педиатра абсолютно необходимо. Это значимо еще и потому, что большинство современных ЛВ, являясь высокоочищенными химическими соединениями, обладают очень высокой активностью. В связи с этим малейшая неточность в их назначении может стать причиной неблагоприятных эффектов для маленького организма.

Особенно наглядны успехи фармакологии в связи с созданием психоактивных веществ в 50-х гг. прошлого столетия, начиная с хлорпромазина (аминазина). Начинается стремительное развитие фундаментальной и клинической психофармакологии. Современные психиатрические учреждения теперь уже мало чем отличаются по своему обустройству от обычных терапевтических клиник. Многие психически больные люди, обреченные прежде на почти непрерывное пребывание в стенах психиатрических больниц, сегодня избавляются от мучительных душевных страданий, живут в обществе, учатся, трудятся, имеют семьи. Отсутствие неврологических побочных эффектов у синтезированного в 1959 г. клозапина и угнетающего воздействия на психомоторную сферу у синтезированного в 1966 г. сульпирида долгое время считалось исключением, которое, вроде бы, должно было подтвердить общее правило (экстрапирамидные нарушения). Однако с начала 1990-х гг. на фармацевтическом рынке стали стремительно появляться совершенно новые препараты, которые оказались способными редуцировать галлюцинаторно-бредовую симптоматику, не воспроизводя при этом неврологические, эмоционально-волевые и когнитивные проявления лекарственного паркинсонизма. Таким образом, терапевтическое действие новых препаратов все же удалось отделить от некогда типичных побочных эффектов. Дефиниция Жана Дэлэ и Пьера Деникера утратила прежнюю универсальность (Дэлэ и Деникер впервые ввели термин «нейролептики», но позже это название оказалось «узким» для такого огромного класса психотропных средств). Поэтому весь класс данных препаратов стали именовать антипсихотиками.

В настоящее время фармакологи для своих исследований используют почти все методы, применяемые физиологами, патологами, биохимиками, гистологами и представителями других медико-биологических наук для выяснения влияния ЛВ

на конкретные функции, биохимические процессы, активность отдельных органов, систем и всего организма.

Большинство современных лекарств — высокоактивные вещества, извлеченные из растений, тканей животных, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и очищенные от балластных веществ. Уже синтезирована мириада химических веществ, похожих по структуре на природные вещества, но есть лекарства, совершенно не похожие на них.

Некоторые химические соединения очень ядовиты, и их не применяют в медицинской практике. Их изучают представители другой науки, ответвившейся от фармакологии, — токсикологии (от греч. *toxicon* — яд). К применению в качестве лекарств допускают лишь вещества с большой шириной терапевтического действия, т. е. отношением токсической дозы к терапевтической дозе.

По современному законодательству вновь создаваемое ЛВ должно прежде всего пройти тщательное испытание на экспериментальных животных для изучения не только вызываемого им терапевтического эффекта (противовоспалительного, антиаллергического, обезболивающего и пр.), но и его воздействия на различные функции организма (деятельность почек, печени, поджелудочной железы, сердца, кроветворение и многое другое). Лишь после этого можно производить клинические испытания нового препарата, сопоставляя результаты его применения у больных с результатами приема аналогичными пациентами плацебо.

Фармакология как учебная дисциплина справедливо оценивается как одна из самых трудных и требует титанических усилий, чтобы многое узнать и многое запомнить. Иван Петрович Павлов (заведующий кафедрой фармакологии Императорской Военно-медицинской академии с 1897 по 1901 г., нобелевский лауреат 1904 г.) обозначил фармакологию так: «...Она знакомит врача с его главным оружием, ибо первое по универсальности лечебное воздействие — введение в организм больного лекарственных препаратов».

ЧАСТЬ I

ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Лекарственное вещество (ЛВ) может оказывать местное, резорбтивное и рефлекторное действие, т. е. исходя из локализации эффекта. Местное действие возникает на месте нанесения ЛВ на кожу, слизистые оболочки до его всасывания в кровь. Резорбтивное действие возникает после всасывания ЛВ в кровь и распределения его вместе с ней по периферическим тканям (периферическое действие) или в ЦНС. Рефлекторное действие — это результат активации лекарственным средством афферентных (чувствительных) рецепторов, локализованных как на поверхности тела (кожа, слизистые оболочки), так и во внутренних структурах организма (хеморецепторы каротидных клубочков, эндотелий сосудов и др.). Лекарственное вещество может быть также охарактеризовано исходя из того, какой эффект оно вызывает — главный или побочный; по специфичности действия — общее или избирательное; по направленности — тонизирующее, стимулирующее, седативное, угнетающее, парализующее; по прочности связывания с мишенью — обратимое или необратимое.

ВИДЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Фармакотерапия — дисциплина, изучающая клиническое применение лекарственных средств. Цель фармакотерапии — излечение, купирование обострения, профилактика заболевания или оказание симптоматической помощи. Соответственно этому выделяют несколько разновидностей фармакотерапии:

- 1) этиотропная (устранение причины заболевания). Примером этиотропной фармакотерапии может быть химиотерапия, направленная на уничтожение вредных для организма микробов и паразитов;
- 2) патогенетическая (влияющая на патогенез заболевания, механизм его развития). Сюда же относится и заместительная (или возмещающая) фармакотерапия (компенсация недостатка в организме жизненно важных веществ);
- 3) симптоматическая (устранение отдельных синдромов или симптомов заболевания);
- 4) профилактическая (предупреждение развития острого процесса или обострения хронического);
- 5) общеукрепляющая (восстановление нарушенных звеньев адаптационной системы организма).

ПОНЯТИЕ О ДОЗЕ

Доза — количество вводимого в организм вещества, которое вызывает фармакологический эффект и выражается весовым (в граммах), объемным (в миллилитрах) способом или в единицах биологической активности. Обычно лекарственный препарат назначают в *терапевтической дозе*, вызывающей лечебный эффект. Величина те-

рапевтической дозы может меняться в зависимости от возраста ребенка, путей введения ЛВ, желаемого терапевтического эффекта. Различают дозы, назначаемые на один прием, — разовые, в течение суток — суточные, на курс лечения — курсовые, т. е. по периодичности назначения (табл. 1). Лекарственное средство можно назначить из расчета на 1 кг массы тела или на 1 м² поверхности тела, на 1 год жизни ребенка.

Таблица 1

Классификация доз по периодичности назначения

| Разовая | Суточная | Курсовая |
|--|--|---|
| <i>Полная</i> — доза на одномоментный прием. <i>Дробная</i> — уменьшенная полная доза, разделенная на отдельные порции. <i>Ударная</i> — доза, превышающая последующие в несколько раз | Количество лекарственного средства (доза), применяемое больным за день / сутки | Доза ЛВ, необходимая для проведения всего курса лечения |

Величину дозы для детей определяют в процессе клинических испытаний фармакологического средства, учитывая особенности его фармакокинетики (всасывание, распределение, метаболическая трансформация, элиминация) и реакцию на него организма ребенка. В педиатрии предпочитают использовать лекарственные средства, которые имеют большую широту терапевтического действия (ШТД).

ШТД (или терапевтическая широта) — диапазон доз от минимально действующей до минимально токсической дозы (табл. 2).

Таблица 2

Классификация доз по эффекту

| Терапевтическая (<i>min, med, max</i>) | Токсическая (<i>min, max</i>) | Летальная (<i>min, LD₅₀, abs</i>) |
|---|--|---|
| <i>Лечебная доза</i> вызывает в организме физиологические изменения, оказывает лечебный эффект. <i>Минимальная (min)</i> — ED ₅ — дает минимальные лечебные проявления (пороговая доза). <i>Средняя (med)</i> — ED ₅₀ — стандартная доза, которая дает выраженный терапевтический эффект у большинства животных. <i>Максимальная (max)</i> — высшая доза, доза высшая разовая (ДВР), доза высшая суточная (ДВС), предел терапевтического действия лекарственного вещества (ЛВ) | Доза ED ₉₉ обуславливает признаки отравления, приводит к появлению токсических эффектов | Смертельная доза — доза, от действия которой наступает смерть. LD ₁₀ (<i>min</i>) вызывает гибель 10 % животных. LD ₅₀ (<i>med</i>) вызывает гибель 50 % животных. LD ₁₀₀ (<i>abs</i>) вызывает гибель 100 % животных |

ФЕНОМЕНЫ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ И ОТМЕНЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При длительном применении лекарственных средств или их быстрой отмене могут развиваться необычные явления.

Феномен кумуляции (от лат. *cumulatio* — накопление) — задержка инактивации и выведения препарата вследствие патологии печени и почек либо превышения доз

при его повторных приемах. *Физическая (материальная) кумуляция* обозначает накопление ЛВ в организме, например, сердечного гликозида или антикоагулянта непрямого действия вследствие несоблюдения кратности приема и недоучета фармакокинетических параметров (периодов полувыведения) лекарственного препарата. *Функциональная кумуляция* выражается симптомами более раннего появления терапевтического эффекта или передозировки ЛВ без физического накопления его в организме. Полезное значение функциональной кумуляции заключается в применении ряда медленно действующих веществ, например адаптогенов растительного происхождения (женьшень, элеутерококк), с лечебной целью. Отрицательная сторона функциональной кумуляции состоит в том, что ряд ЛВ способствует более сильному проявлению токсических свойств других препаратов — например, стимуляторы ЦНС облегчают возникновение судорог на введение дыхательных analeптиков типа коразола. В основе механизма развития функциональной кумуляции лежат такие явления, как сенситизация рецепторов.

Феномен толерантности (от лат. *tolerantia* — терпение), или *привыкания, резистентности* (от лат. *resisto* — сопротивляюсь), заключается в постепенном ослаблении вплоть до полной утраты лечебного действия препарата при повторном, часто длительном его применении. Часто как синоним употребляют термин «лекарственная резистентность». Различают первичную (изначальную, генетически детерминированную) и вторичную (приобретенную в ходе лечения) резистентность (толерантность). Толерантность может носить перекрестный характер, распространяясь на группы фармакологических веществ, близких по строению или механизмам действия. Очень быстрое развитие толерантности называют тахифилаксией (от греч. *tachys* — быстрый и *phylaxis* — бдительность). Механизмы толерантности разнообразны и вовлекают:

- десенситизацию на рецепторном и пострецепторном уровнях;
- включение обходного (альтернативного) пути обмена вместо заблокированного препаратом;
- включение гомеостатических механизмов регуляции, компенсирующих вызванный препаратом сдвиг функции;
- ускорение инактивации препарата за счет усиления его биотрансформации и индукции микросомальных ферментов;
- снижение проницаемости клеточных мембран для средств, действующих внутри клетки;
- инактивацию средств белковой природы иммунной системой.

Нужно отметить, что толерантность является общебиологическим феноменом, направленным на ослабление воздействия на организм (клетку) экзогенных химических агентов.

Феномен «отдачи», или *«рикошета»*, состоит в растормаживании отдельных реакций, подавленных ранее ЛВ, при внезапной его отмене, что проявляется резким обострением симптомов болезни. Механизм феномена состоит в восстановлении исходного состояния, нарушенного препаратом, в том числе с вовлечением сенситизации рецепторов.

Феномен отмены состоит в выпадении физиологической функции в результате повторного назначения препарата и его резкой отмены, что проявляется острой недостаточностью соответствующей функции. Феномен противоположен феномену «от-

дачи». Наиболее часто наблюдается при лечении синтетическими глюкокортикоидами (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон), после отмены которых резко снижается функция коры надпочечников за счет подавления синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ). Развивается острая недостаточность коры надпочечников.

Феномен лекарственной зависимости состоит в развитии зависимости от самых различных лекарственных средств, что проявляется ухудшением физического и / или психического состояния больного при прекращении терапии препаратом.

Психологическая зависимость развивается как проявление плацебо-терапии и веры больного в действие конкретного препарата.

Лекарственная зависимость от психотропных средств определяется как *наркомания (токсикомания)*, или *пристрастие*. Возникает при неоднократном, часто длительном употреблении психоактивных препаратов. Проявляется в форме психической, физической зависимости и абстиненции (лат. *abstinentia* — воздержание).

Психическая зависимость характеризуется стремлением повторно употреблять наркогенное вещество для достижения особого состояния — эйфории (резкое улучшение настроения, ощущение прилива сил и энергии, полет мыслей, необузданная радость, удовольствие, потеря критического отношения к действительности с переоценкой собственной личности, часто с приятными галлюцинаторными образами).

Физическая зависимость проявляется развитием абстиненции (т. е. состояния разбитости, тоски, страха, бессонницы, возбуждения, агрессии, болей в мышцах и животе, судорог, депрессии, прострации) после отмены привычного наркогенного препарата. В этом случае больной стремится снять возникшие тягостные ощущения повторным приемом наркогена. Лекарственную зависимость вызывают психоседативные средства (наркотические анальгетики, снотворные, транквилизаторы, алкоголь), психостимуляторы (производные фенамина и сидномина), галлюциногены (ЛСД-25, псилоцибин, мескалин и др.).

КОМБИНИРОВАНИЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Комбинирование лекарственных средств обычно используется для повышения терапевтической эффективности лечения назначением средств, действующих на разные звенья патогенеза. Например, комбинированное применение вазодилататоров, бета-адреноблокаторов и мочегонных при лечении гипертонической болезни позволяет добиться более высокого терапевтического эффекта, снизить дозы отдельных препаратов и тем самым уменьшить опасность осложнений.

Вместе с тем в практической деятельности врача распространено необоснованное одновременное назначение многих фармакологических средств. Это явление называется *политрамазией* (от греч. *polys* — многих, многочисленный и *pragma* — предмет, вещь). При возможности следует предпочитать *монотерапию* — лечение одним препаратом, либо комбинировать препараты на достаточно аргументированной основе. К другим недостаткам комбинирования относится то, что невозможно изменить дозу одного вещества, не изменив дозу других ЛВ, входящих в состав комбинации. Невозможно создать лекарственные формы с большим числом ЛВ для индивидуализированного лечения (высокая их стоимость). Несочетаемы ЛВ с разной кинетикой. Затруднена идентификация препарата, вызвавшего побочные реакции.

Учебное издание

Сергей Николаевич ПРОШИН
Игорь Борисович МИХАЙЛОВ

ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебник для медицинских вузов

Редактор *Н. Н. Атаманенко*
Корректор *А. Н. Терентьева*
Компьютерная верстка *А. П. Тархановой*

Подписано в печать 10.09.2018. Формат 70 × 100 ¹/₁₆.
Печ. л. 34. Тираж 1000 экз. Заказ №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., д. 15.
Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12

<http://www.speclit.spb.ru>

Первая Академическая типография «Наука»
199034, Санкт-Петербург, 9-я линия В. О., 12

ISBN 978-5-299-00833-3



9 785299 008333