

УЧЕБНИК

# ФАРМАКОЛОГИЯ

Под редакцией  
профессора Р.Н. Аляутдина

6-е издание, переработанное и дополненное

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования уровня специалитета по направлениям подготовки 31.05.01 «Лечебное дело», 33.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 1006 от 20 февраля 2020 г.



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив . . . . .	13
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	15
Введение . . . . .	18
Предмет, задачи и методология фармакологии . . . . .	18
Источники получения лекарственных веществ . . . . .	19
Этапы создания новых лекарственных средств . . . . .	19
История отечественной фармакологии . . . . .	26
Названия лекарственных средств . . . . .	37
Классификации лекарственных средств . . . . .	39
<b>ЧАСТЬ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ . . . . .</b>	<b>41</b>
<b>Глава 1. Фармакокинетика . . . . .</b>	<b>42</b>
1.1. Трансцеллюлярный транспорт лекарственных веществ . . . . .	42
1.2. Парацеллюлярный транспорт лекарственных веществ . . . . .	51
1.3. Всасывание лекарственных веществ . . . . .	53
1.4. Распределение лекарственных веществ в организме . . . . .	70
1.5. Депонирование лекарственных веществ в организме . . . . .	76
1.6. Биотрансформация лекарственных веществ . . . . .	79
1.7. Выведение лекарственных веществ из организма . . . . .	91
1.8. Математическое моделирование фармакокинетических процессов . . . . .	97
1.9. Оптимизация дозирования лекарственных веществ . . . . .	105
Тестовые вопросы и задания . . . . .	108
<b>Глава 2. Фармакодинамика . . . . .</b>	<b>110</b>
2.1. Фармакологические эффекты, локализация и механизмы действия лекарственных веществ . . . . .	110
2.2. Виды действия лекарственных веществ . . . . .	128
Тестовые вопросы и задания . . . . .	130
<b>Глава 3. Влияние различных факторов на фармакодинамику         и фармакокинетику лекарственных веществ . . . . .</b>	<b>132</b>
3.1. Свойства лекарственных веществ. Лекарственные формы . . . . .	132
3.2. Свойства организма . . . . .	135
3.3. Режим назначения лекарственных веществ . . . . .	139
3.4. Хронофармакология . . . . .	147
Тестовые вопросы и задания . . . . .	150

<b>Глава 4. Понятие о фармакопрофилактике и фармакотерапии.</b>	
Виды лекарственной терапии . . . . .	151
Тестовые вопросы и задания . . . . .	152
<b>Глава 5. Побочные и токсические действия лекарственных</b>	
<b>веществ . . . . .</b>	<b>153</b>
5.1. Побочные действия лекарственных веществ . . . . .	153
5.2. Токсические действия лекарственных веществ . . . . .	154
Тестовые вопросы и задания . . . . .	157
<b>ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ . . . . .</b>	<b>159</b>
<i>Нейротропные средства . . . . .</i>	159
<i>Средства, влияющие на периферическую нервную систему . . . . .</i>	159
<i>Средства, действующие на афферентную иннервацию . . . . .</i>	160
<b>Глава 6. Средства, угнетающие афферентную иннервацию . . . . .</b>	<b>161</b>
6.1. Местноанестезирующие средства (местные анестетики) . . . . .	161
6.2. Вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства . . . . .	172
Тестовые вопросы и задания . . . . .	175
<b>Глава 7. Средства, стимулирующие окончания</b>	
<b>афферентных нервов . . . . .</b>	<b>177</b>
Тестовые вопросы и задания . . . . .	179
<i>Средства, действующие на эфферентную иннервацию . . . . .</i>	181
<b>Глава 8. Средства, действующие на холинергические синапсы . . . . .</b>	<b>186</b>
8.1. Средства, стимулирующие холинергические синапсы. . . . .	188
8.2. Средства, блокирующие холинергические синапсы. . . . .	209
Тестовые вопросы и задания . . . . .	231
<b>Глава 9. Средства, действующие на адренергические</b>	
<b>синапсы . . . . .</b>	<b>234</b>
9.1. Средства, стимулирующие адренергические синапсы. . . . .	237
9.2. Средства, блокирующие адренергические синапсы . . . . .	258
Тестовые вопросы и задания . . . . .	283
<i>Средства, влияющие на центральную нервную систему . . . . .</i>	285
<i>Моноамины . . . . .</i>	285
<i>Дофамин . . . . .</i>	286
<i>Норадреналин . . . . .</i>	286
<i>Серотонин (5-гидрокситриптамин) . . . . .</i>	286
<i>Ацетилхолин . . . . .</i>	287
<i>Аминокислоты . . . . .</i>	287
<i>Пептиды . . . . .</i>	289

<b>Глава 10. Средства для наркоза (общие анестетики)</b> . . . . .	291
10.1. Средства для ингаляционного наркоза . . . . .	292
10.2. Средства для неингаляционного наркоза . . . . .	297
Тестовые вопросы и задания . . . . .	301
<b>Глава 11. Снотворные средства</b> . . . . .	303
11.1. Снотворные средства с ненаркотическим типом действия . . . . .	305
11.2. Снотворные средства с наркотическим типом действия . . . . .	311
Тестовые вопросы и задания . . . . .	315
<b>Глава 12. Противозипептические средства</b> . . . . .	317
12.1. Блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов . . . . .	320
12.2. Средства, повышающие эффективность ГАМК-эргической системы . . . . .	323
12.3. Средства, влияющие на выделение медиаторов из пресинаптических окончаний . . . . .	326
12.4. Средства, угнетающие действие возбуждающих аминокислот . . . . .	327
12.5. Активаторы калиевых KV7 (KCNQ 2 и 3) каналов . . . . .	327
12.6. Блокаторы кальциевых каналов Т-типа . . . . .	328
12.7. Средства, обладающие комбинированным действием . . . . .	328
Тестовые вопросы и задания . . . . .	330
<b>Глава 13. Противопаркинсонические средства</b> . . . . .	332
13.1. Средства, стимулирующие дофаминергическую передачу . . . . .	334
13.2. Средства, угнетающие холинергическую передачу . . . . .	340
Тестовые вопросы и задания . . . . .	340
<b>Глава 14. Аналгезирующие средства (анальгетики)</b> . . . . .	342
14.1. Средства преимущественно центрального действия . . . . .	345
14.2. Аналгезирующие средства преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные средства) . . . . .	358
Тестовые вопросы и задания . . . . .	359
<b>Глава 15. Психотропные средства</b> . . . . .	361
15.1. Антипсихотические средства . . . . .	361
15.2. Антидепрессанты . . . . .	375
15.3. Нормотимические средства (соли лития) . . . . .	385
15.4. Анксиолитические средства (транквилизаторы) . . . . .	386
15.5. Седативные средства . . . . .	390

15.6. Психостимуляторы . . . . .	392
15.7. Ноотропные средства . . . . .	396
Тестовые вопросы и задания . . . . .	398
<b>Глава 16.</b> Аналептики . . . . .	402
Тестовые вопросы и задания . . . . .	405
<i>Средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем . . . . .</i>	<i>406</i>
<b>Глава 17.</b> Средства, влияющие на функции органов дыхания. . . . .	406
17.1. Стимуляторы дыхания . . . . .	407
17.2. Противокашлевые средства . . . . .	408
17.3. Отхаркивающие средства . . . . .	411
17.4. Средства, применяемые при бронхиальной астме . . . . .	417
17.5. Средства, применяемые при хронической обструктивной болезни легких . . . . .	431
17.6. Препараты сурфактантов. . . . .	435
Тестовые вопросы и задания . . . . .	436
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему . . . . .</i>	<i>439</i>
<b>Глава 18.</b> Антиаритмические средства. . . . .	440
18.1. Класс I — блокаторы натриевых каналов . . . . .	450
18.2. Класс II — $\beta$ -адреноблокаторы. . . . .	457
18.3. Класс III — блокаторы калиевых каналов . . . . .	458
18.4. Класс IV — блокаторы кальциевых каналов. . . . .	460
18.5. Другие средства, применяемые при тахиаритмиях и экстрасистолии . . . . .	462
Тестовые вопросы и задания . . . . .	465
<b>Глава 19.</b> Средства, применяемые при ишемической болезни сердца . . . . .	466
19.1. Средства, применяемые при стабильной стенокардии (антиангинальные средства) . . . . .	468
19.2. Средства, применяемые при остром коронарном синдроме. . . . .	485
Тестовые вопросы и задания . . . . .	486
<b>Глава 20.</b> Средства, применяемые при артериальной гипертензии (антигипертензивные средства) . . . . .	488
20.1. Антигипертензивные средства нейротропного действия . . . . .	490
20.2. Средства, снижающие активность ренин-ангиотензиновой системы . . . . .	499
20.3. Антигипертензивные средства миотропного действия . . . . .	504

20.4. Мочегонные средства (диуретики) . . . . .	509
20.5. Комбинированное применение антигипертензивных средств . . . . .	512
20.6. Средства для купирования гипертензивных кризов . . . . .	513
Тестовые вопросы и задания . . . . .	514
<b>Глава 21.</b> Средства, повышающие артериальное давление (гипертензивные средства) . . . . .	516
Тестовые вопросы и задания . . . . .	517
<b>Глава 22.</b> Средства, увеличивающие сократимость миокарда. Средства, применяемые при сердечной недостаточности . . . . .	519
22.1. Кардиотонические средства . . . . .	519
22.2. Средства, применяемые при сердечной недостаточности . . . . .	532
Тестовые вопросы и задания . . . . .	543
<b>Глава 23.</b> Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения . . . . .	545
23.1. Блокаторы кальциевых каналов . . . . .	546
23.2. Производные алкалоидов барвинка . . . . .	548
23.3. Производные алкалоидов спорыньи . . . . .	548
23.4. Производные никотиновой кислоты . . . . .	549
23.5. Производные ксантина . . . . .	549
23.6. Средства, применяемые при мигрени . . . . .	551
Тестовые вопросы и задания . . . . .	552
<b>Глава 24.</b> Средства, применяемые при атеросклерозе . . . . .	554
24.1. Гиполипидемические средства (антигиперлипидемические средства) . . . . .	560
24.2. Антиоксиданты . . . . .	571
Тестовые вопросы и задания . . . . .	572
<b>Глава 25.</b> Ангиопротекторы . . . . .	574
Тестовые вопросы и задания . . . . .	578
<i>Средства, влияющие на систему крови . . . . .</i>	<i>579</i>
<b>Глава 26.</b> Средства, регулирующие кроветворение . . . . .	579
26.1. Средства, влияющие на эритропоэз . . . . .	579
26.2. Средства, влияющие на лейкопоэз . . . . .	585
26.3. Средства, влияющие на образование тромбоцитов . . . . .	586
Тестовые вопросы и задания . . . . .	587

<b>Глава 27. Средства, влияющие на гемостаз и тромбообразование . . . . .</b>	<b>588</b>
27.1. Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) . . . . .	592
27.2. Средства, влияющие на свертывание крови . . . . .	611
27.3. Средства, влияющие на фибринолиз . . . . .	630
Тестовые вопросы и задания . . . . .	635
<b>Глава 28. Мочегонные средства (диуретики) . . . . .</b>	<b>637</b>
28.1. Средства, влияющие на функцию эпителия почечных канальцев . . . . .	640
28.2. Осмотические диуретики . . . . .	648
28.3. Другие диуретики . . . . .	649
Тестовые вопросы и задания . . . . .	651
<b>Глава 29. Средства, влияющие на тонус и сократительную активность миометрия . . . . .</b>	<b>652</b>
29.1. Средства, повышающие тонус и сократительную активность миометрия . . . . .	653
29.2. Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия . . . . .	657
29.3. Средства, понижающие тонус шейки матки . . . . .	660
Тестовые вопросы и задания . . . . .	660
<b>Глава 30. Средства, влияющие на функции органов пищеварения . . . . .</b>	<b>662</b>
30.1. Средства, влияющие на аппетит . . . . .	662
30.2. Рвотные и противорвотные средства . . . . .	667
30.3. Антацидные средства и средства, понижающие секрецию пищеварительных желез (антисекреторные средства) . . . . .	672
30.4. Гастроцитопротекторы . . . . .	678
30.5. Средства, используемые при нарушении экскреторной функции желудка, печени и поджелудочной железы . . . . .	680
30.6. Ингибиторы протеолиза . . . . .	682
30.7. Желчегонные средства . . . . .	683
30.8. Гепатопротекторные средства . . . . .	686
30.9. Холелитолитические средства . . . . .	687
30.10. Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта и прокинетические средства . . . . .	688

30.11. Слабительные средства . . . . .	688
30.12. Антидиарейные средства . . . . .	693
30.13. Средства, восстанавливающие нормальную микрофлору кишечника . . . . .	694
Тестовые вопросы и задания . . . . .	695
<i>Средства, регулирующие процессы обмена веществ . . . . .</i>	<i>696</i>
<b>Глава 31. Препараты гормонов, их синтетических заменителей     и антагонистов . . . . .</b>	<b>696</b>
31.1. Гормональные препараты пептидной структуры . . . . .	698
31.2. Гормональные средства стероидной структуры. . . . .	736
Тестовые вопросы и задания . . . . .	772
<b>Глава 32. Витамины . . . . .</b>	<b>775</b>
32.1. Препараты жирорастворимых витаминов . . . . .	779
32.2. Препараты водорастворимых витаминов . . . . .	783
32.3. Витаминоподобные вещества . . . . .	788
32.4. Растительные витаминные препараты . . . . .	788
32.5. Витаминные препараты животного происхождения . . . . .	788
32.6. Поливитаминные препараты . . . . .	789
32.7. Цитамины. . . . .	789
Тестовые вопросы и задания . . . . .	790
<i>Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные     процессы . . . . .</i>	<i>791</i>
<b>Глава 33. Противовоспалительные средства. . . . .</b>	<b>791</b>
33.1. Стероидные противовоспалительные средства . . . . .	794
33.2. Нестероидные противовоспалительные средства . . . . .	794
33.3. Медленнодействующие противоревматоидные средства. . . . .	799
Тестовые вопросы и задания . . . . .	802
<b>Глава 34. Средства, применяемые при подагре     (противоподагрические средства) . . . . .</b>	<b>803</b>
Тестовые вопросы и задания . . . . .	806
<b>Глава 35. Средства, регулирующие иммунные процессы     (иммуотропные средства) . . . . .</b>	<b>808</b>
35.1. Иммуносупрессивные средства . . . . .	808
35.2. Иммуностимулирующие средства (иммуностимуляторы) . . . . .	815
35.3. Противоаллергические средства . . . . .	824
Тестовые вопросы и задания . . . . .	833



<i>Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства</i> . . . . .	836
<b>Глава 36. Антисептические и дезинфицирующие средства</b> . . . . .	837
36.1. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства . . . . .	837
36.2. Галогены и галогенсодержащие соединения . . . . .	840
36.3. Окислители . . . . .	843
36.4. Кислоты и щелочи . . . . .	844
36.5. Соли тяжелых металлов . . . . .	845
36.6. Альдегиды и спирты . . . . .	848
36.7. Соединения ароматического ряда . . . . .	849
36.8. Красители. . . . .	850
36.9. Детергенты . . . . .	851
36.10. Производные нитрофурана . . . . .	853
36.11. Антисептики из других групп . . . . .	853
36.12. Антисептики растительного происхождения. . . . .	854
Тестовые вопросы и задания . . . . .	856
<b>Глава 37. Антибактериальные химиотерапевтические средства</b> . . . . .	857
37.1. Химиотерапевтические средства, применяемые при инфекционных заболеваниях . . . . .	857
37.2. Антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки . . . . .	867
37.3. Антибиотики, нарушающие синтез белков . . . . .	895
37.4. Антибиотики, нарушающие синтез рибонуклеиновой кислоты. . . . .	914
37.5. Побочные эффекты антибиотиков . . . . .	916
37.6. Синтетические антибактериальные средства. . . . .	917
37.7. Противосифилитические средства . . . . .	943
37.8. Противотуберкулезные средства . . . . .	944
Тестовые вопросы и задания . . . . .	950
<b>Глава 38. Противогрибковые средства.</b> . . . . .	952
38.1. Противогрибковые антибиотики . . . . .	953
38.2. Синтетические противогрибковые средства . . . . .	957
Тестовые вопросы и задания . . . . .	970
<b>Глава 39. Противовирусные средства</b> . . . . .	972
39.1. Средства, подавляющие репродукцию вирусов герпеса (противогерпетические средства) . . . . .	977

39.2. Средства, подавляющие репродукцию вирусов иммунодефицита человека (средства против ВИЧ-инфекции) . . . . .	985
39.3. Средства, подавляющие репродукцию вирусов гриппа . . . . .	995
39.4. Другие противовирусные средства . . . . .	999
Тестовые вопросы и задания . . . . .	1006
<b>Глава 40.</b> Средства для лечения протозойных инфекций . . . . .	1008
40.1. Противомаларийные средства . . . . .	1008
40.2. Препараты для лечения амебиаза, лейшманиоза, трихомониаза и других протозойных инфекций . . . . .	1014
Тестовые вопросы и задания . . . . .	1020
<b>Глава 41.</b> Противоглистные (антигельминтные) средства . . . . .	1021
41.1. Противонематодозные препараты . . . . .	1022
41.2. Противоцестодозные препараты . . . . .	1023
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах . . . . .	1024
Тестовые вопросы и задания . . . . .	1025
<i>Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях</i> . . . . .	1026
<b>Глава 42.</b> Противоопухолевые средства . . . . .	1026
42.1. Общие принципы противоопухолевой химиотерапии . . . . .	1026
42.2. Цитотоксические средства . . . . .	1032
42.3. Алкилирующие средства . . . . .	1036
42.4. Антибиотики . . . . .	1038
42.5. Гормоны и их антагонисты . . . . .	1042
42.6. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты, препараты моноклональных антител и низкомолекулярные ингибиторы активности тирозинкиназных рецепторов, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа . . . . .	1046
42.7. Другие препараты . . . . .	1051
Тестовые вопросы и задания . . . . .	1052
<b>Глава 43.</b> Общая рецептура . . . . .	1054
43.1. Общая рецептура . . . . .	1054
43.2. Основные лекарственные формы . . . . .	1073
Ответы к тестовым вопросам и заданиям . . . . .	1082
Предметный указатель . . . . .	1085
Алфавитный указатель препаратов . . . . .	1092

## Фармакотерапевтическая классификация

Основу фармакотерапевтической классификации составляют заболевания (для их лечения применяют конкретные препараты). Например, «Средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки», «Средства для лечения бронхиальной астмы».

В фармакотерапевтические группы ЛС входят препараты, относящиеся к разным разрядам, классам и группам. Данную классификацию используют в основном врачи.

## Классификация Chemical Abstracts Service

Классификация *Chemical Abstracts Service* — однозначный идентификатор химических субстанций. Каждой химической структуре в данной классификации присвоен регистрационный номер. Например, номер CAS азитромицина — 83905-01-5. Фармацевтические и медицинские справочники всего мира содержат регистрационные номера ЛВ.

## Анатомо-терапевтичеко-химическая классификация (АТХ; англ. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)

Международная система классификации лекарственных средств ведется Всемирной организацией здравоохранения. Подразделяет лекарственные средства на группы, имеющие 5 различных уровней:

- анатомический орган или система;
- основные терапевтические /фармакологические;
- терапевтические/фармакологические;
- терапевтические/фармакологические/основные химические;
- по химической структуре.

Каждая группа в зависимости от уровня имеет буквенный или цифровой код.

В большинстве случаев каждому лекарственному средству присваивается только один АТХ-код. Лекарственным средствам, имеющим несколько основных показаний для медицинского применения, может быть присвоено более одного АТХ-кода.

Пример: полная расшифровка кода АТХ Атозибана (G02CX01):

Код АТХ G02CX01 / Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны / Прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний / Прочие препараты для лечения гинекологических заболеваний / Препараты для лечения гинекологических заболеваний другие / Атозибан.

## ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

В этом разделе приведены сведения об общих закономерностях фармакокинетики и фармакодинамики ЛВ. *Фармакокинетика* — это всасывание, распределение в организме, депонирование, биотрансформация (метаболизм) и выведение ЛВ. *Фармакодинамика* включает такие понятия, как фармакологические эффекты, механизмы действия, локализация действия и виды действия ЛВ.

Отдельно рассматриваются факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику ЛВ, а также общие закономерности побочного и токсического действий ЛВ. Кроме того, обсуждаются основные виды лекарственной терапии.

# Глава 1

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические процессы: всасывание, распределение, депонирование, биотрансформация и выведение — связаны с проникновением ЛВ через биологические мембраны, в основном через цитоплазматические мембраны клеток — **трансцеллюлярный транспорт** и через межклеточные промежутки — **парацеллюлярный транспорт**.

### 1.1. ТРАНСЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Существуют следующие способы проникновения веществ через цитоплазматические мембраны:

- пассивная диффузия;
- перенос веществ через мембраны с помощью транспортных систем:
  - активный транспорт;
  - облегченная диффузия;
- пиноцитоз;
- рецептор-опосредованный эндоцитоз.

#### 1.1.1. Пассивная диффузия

Путем **пассивной диффузии** вещества проникают через мембраны по градиенту концентрации (если концентрация вещества с одной стороны мембраны выше, чем с другой, вещество перемещается через мембрану от большей концентрации к меньшей). Этот процесс не требует затраты энергии. Поскольку биологические мембраны в основном состоят из липидов, через них, как правило, легко проникают липофильные неполярные вещества (рис. 1.1). Такие вещества, покидая водную среду (например, экстрацеллюлярную жидкость), проникают в мембрану, растворяются в ее липидной фазе и, диффундируя через два слоя липидов, высвобождаются в водную среду (цитоплазму) с другой стороны мем-

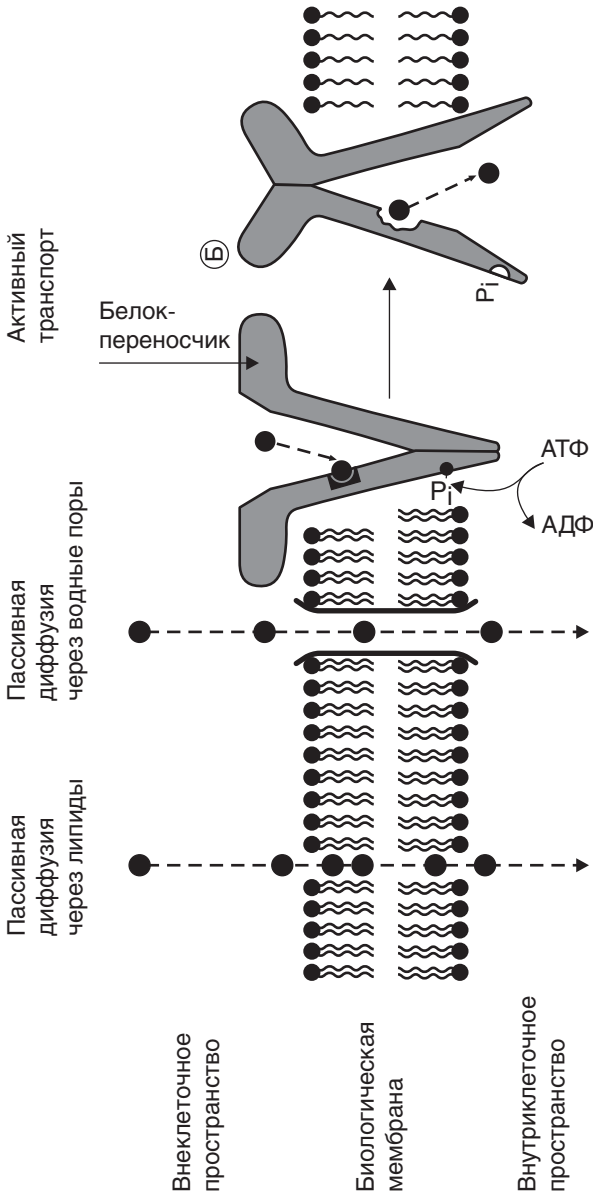


Рис. 1.1. Основные способы проникновения веществ через биологические мембраны

браны. При этом скорость пассивной диффузии веществ через липиды зависит от их относительной липофильности, т.е. от коэффициента распределения веществ между органическим растворителем (октанол) и водой. В определенных пределах вещества с высоким коэффициентом распределения проникают через липиды мембран лучше веществ с низкими значениями этого коэффициента.

Несмотря на то что **липофильность** — определяющее свойство для проникновения веществ через липидные слои мембраны, необходимо, чтобы липофильное вещество также обладало некоторой способностью растворяться в воде, что позволяет ему, покидая мембрану, переходить в водную среду (экстрацеллюлярную жидкость, цитозоль и др.). Такую способность органическим соединениям придает наличие в их структуре электроотрицательных атомов кислорода, азота и серы, которые могут взаимодействовать с водой с образованием водородных связей. Очень высокая липофильность и отсутствие растворимости в воде могут удерживать соединение в липидной фазе мембраны.

Скорость пассивной диффузии веществ через мембраны зависит также от молекулярной массы (обратно пропорциональна квадратному корню молекулярной массы), формы молекулы вещества, температуры среды, толщины и площади мембраны, через которую проникает вещество. Все эти факторы учитываются законом Фика, согласно которому:

$$dQ/dt = (C_1 - C_2) \times \text{Площадь мембраны} \times \text{Коэфф. диффузии} / \text{Толщина мембраны},$$

где  $dQ/dt$  — скорость диффузии,  $(C_1 - C_2)$  — градиент концентрации.

Коэффициент диффузии в основном определяется степенью липофильности вещества, т.е. его коэффициентом распределения между октанолом и водой (другие факторы имеют меньшее значение).

Пассивная диффузия соединений, имеющих заряд, осложняется влиянием на этот процесс потенциала мембраны. Кроме того, заряженные частицы окружаются молекулами воды, и такая водная оболочка препятствует их проникновению через липиды. Поэтому заряженные соединения, хорошо растворимые в водной среде и малорастворимые в липидах, т.е. **гидрофильные полярные вещества**, плохо проникают через липидные слои мембраны.

Пассивная диффузия гидрофильных полярных веществ возможна через водные поры (аквапорины), гликопротеины клеточных мембран, проницаемые для воды и растворенных в ней веществ (см. рис. 1.1). Однако такая пассивная диффузия (пассивная диффузия в водной среде) не имеет

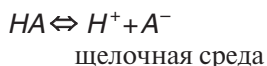
существенного значения для проникновения ЛВ через мембраны. Это объясняется тем, что диаметр водных пор невелик (приблизительно 0,3–0,4 нм), и через них проникают только вода и небольшие гидрофильные молекулы (например, мочевины или глицерин). Диаметр молекул большинства гидрофильных ЛВ превышает 1 нм, поэтому они не проходят через водные поры в мембране и, следовательно, не проникают в клетки путем пассивной диффузии.

Многие ЛВ являются слабыми кислотами или слабыми основаниями, т.е. слабыми электролитами. В водной среде такие вещества частично ионизированы. Поскольку путем пассивной диффузии через липиды мембран легко проходят только неионизированные молекулы (как правило, растворимые в липидах), проникновение слабых кислот и слабых оснований зависит от степени их ионизации.

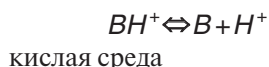
Степень ионизации слабых кислот и слабых оснований определяется значениями pH среды и константой ионизации (диссоциации — для кислот,  $K_a$ ) веществ.

Слабые кислоты в большей степени ионизированы в щелочной среде, а слабые основания — в кислой.

**Ионизация слабых кислот:**



**Ионизация слабых оснований:**



Константа ионизации ( $K_a$ ) характеризует способность вещества к ионизации при определенном значении pH среды (численно равна концентрации водородных ионов в среде, при которой ионизирована половина молекул данного вещества).

На практике для характеристики способности веществ к ионизации используют показатель  $pK_a$ , который является отрицательным логарифмом  $K_a$  ( $-\lg K_a$ ). Показатель  $pK_a$  численно равен значению pH среды, при котором ионизирована половина молекул данного вещества. Значения  $pK_a$  слабых кислот и слабых оснований варьируют в широких пределах (табл. 1.1).

Чем меньше  $pK_a$  слабой кислоты, тем легче она ионизируется даже при относительно низких значениях pH среды. Так, ацетилсалициловая кислота ( $pK_a=3,5$ ) при pH 4,5 ионизирована более чем на 90%, а степень ионизации аскорбиновой кислоты ( $pK_a=11,5$ ) при том же значении pH составляет доли процента (рис. 1.2). Для слабых оснований существует

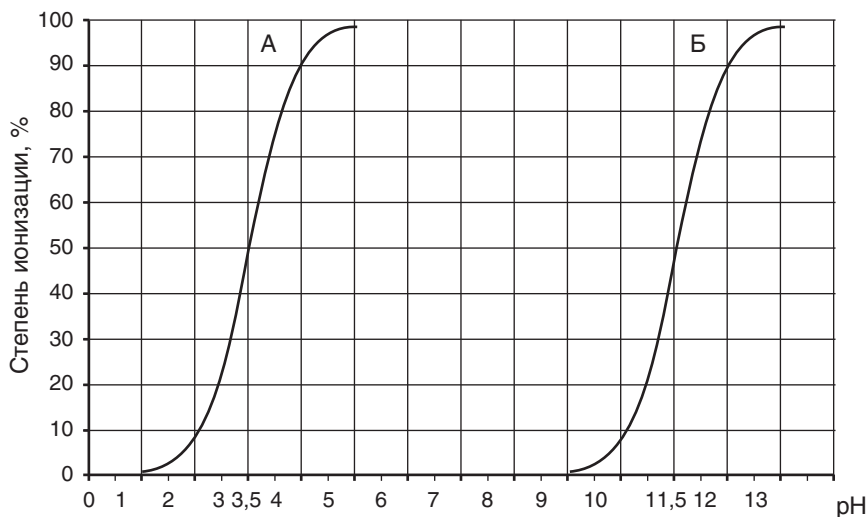


обратная зависимость. Чем выше  $pK_a$  слабого основания, тем в большей степени оно ионизировано даже при относительно высоких значениях  $pH$  среды.

**Таблица 1.1.** Константы ионизации некоторых лекарственных веществ

Слабые кислоты	$pK_a$	Слабые основания	$pK_a$
Ампициллин	2,5	Адреналин	8,7
Аспирин	3,5	Атропин	9,7
Аскорбиновая кислота	11,5	Амфетамин	9,8
Варфарин	5,0	Диазепам	3,0
Леводопа	2,3	Кодеин	8,2
Парацетамол	9,5	Морфин	7,9
Теofilлин	8,8	Лидокаин	7,9
Фенобарбитал	7,4	Хлордиазепоксид	4,6
Фуросемид	3,9	Тербуталин	10,1

Степень ионизации слабой кислоты или слабого основания можно рассчитать по формуле Гендерсона–Гассельбальха:



**Рис. 1.2.** Зависимость степени ионизации слабых кислот от  $pH$  среды и  $pK_a$  соединений: А — ацетилсалициловая кислота ( $pK_a=3,5$ ); Б — аскорбиновая кислота ( $pK_a=11,5$ )

- для слабых кислот:

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a,$$

- для слабых оснований:

$$\lg \frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a.$$

Эта формула позволяет определить степень проникновения ЛВ (слабых кислот или слабых оснований) через мембраны, разделяющие среды организма с различными значениями pH, например при всасывании ЛВ из желудка (pH 1,0–2,0) в плазму крови (pH 7,4) или при реабсорбции ЛВ из почечных канальцев (pH 5,0–8,0).

Изменяя pH среды, можно изменить (увеличить и уменьшить) степень проникновения слабых кислот и слабых оснований через мембраны. Это может быть использовано в определенных клинических ситуациях, например для ускорения выведения некоторых ЛВ почками. Для того чтобы ускорить выведение слабых кислот, следует повысить pH почечного фильтрата, так как щелочная среда, способствуя ионизации слабых кислот, препятствует их реабсорбции в почечных канальцах. С этой целью обычно вводят гидрокарбонат натрия. Для ускорения выведения слабых оснований уменьшают pH почечного фильтрата, создавая кислую среду с помощью хлорида аммония.

### 1.1.2. Перенос веществ через мембраны с помощью специальных транспортных систем

Специальные транспортные системы — это белковые молекулы (белки-переносчики, или транспортеры), которые пронизывают клеточную мембрану и имеют специфические места связывания для определенных веществ, что обеспечивает их избирательный транспорт через мембраны. В основном белки-переносчики транспортируют вещества, которые не проникают через мембраны клеток путем пассивной диффузии вследствие гидрофильности и больших размеров молекул. Белки-переносчики облегчают проникновение в клетки необходимых для их жизнедеятельности веществ (нутриентов). Другая функция белков-переносчиков — удаление из клеток чужеродных соединений и токсичных веществ эндогенного происхождения.

## Активный транспорт

Процесс переноса веществ через мембраны может происходить против градиента концентрации. Такой процесс требует затраты энергии и обозначается как **активный транспорт**. В зависимости от природы источника энергии различают:

- **первичный активный транспорт**, использующий энергию, выделяемую при гидролизе АТФ;
- **вторичный активный транспорт**, при котором перенос вещества через мембрану против градиента концентрации часто связан с движением ионов  $\text{Na}^+$  по градиенту концентрации, создаваемому  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазой. При этом вещество может перемещаться в одном направлении с ионами  $\text{Na}^+$  (*котранспорт*, или *симпорт*) или в противоположном направлении (*антипорт*).

После связывания вещества с белком-переносчиком с одной стороны мембраны при условии энергетического обеспечения происходят изменение конформации белковой молекулы транспортера и перенос вещества через мембрану. Затем уменьшение силы связывания между переносчиком и транспортируемым веществом приводит к его высвобождению (см. рис. 1.1) в окружающую среду (цитоплазму, интерстициальную жидкость и др.).

Активный транспорт веществ через мембраны характеризуется:

- **специфичностью** (с белками-переносчиками связываются лишь вещества, имеющие определенную структуру);
- **насыщаемостью** (при достижении определенной концентрации транспортируемого вещества все места связывания на белках-переносчиках оказываются занятыми этим веществом, и скорость его транспорта достигает предельной величины);
- **потреблением энергии**, так как происходит против градиента концентрации.

## Облегченная диффузия

Перенос веществ через мембраны по градиенту концентрации (от большей концентрации к меньшей) называется **облегченной диффузией**. При этом изменение конформации белка-переносчика и, следовательно, перенос и высвобождение вещества (например, глюкозы) с другой стороны мембраны происходят при связывании вещества с переносчиком без потребления энергии. Подобно активному транспорту, облегченная диффузия — специфичный по отношению к определенным веществам и насыщаемый процесс.

Активный транспорт и облегченная диффузия обеспечивают транспорт через клеточные мембраны таких необходимых для жизнедеятельности клеток веществ, как аминокислоты, сахара, пиримидиновые и пуриновые основания, железо, витамины. И только немногие ЛВ, близкие к ним по химической структуре, способны проникать через клеточные мембраны с помощью тех же (специфичных) транспортных систем. Например, транспорт леводопы (диоксифенилаланина) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) происходит при участии транспортного белка, переносящего через мембраны ароматические аминокислоты (см. главу «Противопаркинсонические средства»).

Белки-переносчики, участвующие в транспорте ЛВ через мембраны, в основном относятся к двум суперсемействам: ABC (АТФ-связывающие кассетные переносчики; транспортеры, использующие энергию АТФ) и SLC (переносчики растворенных веществ; транспортеры, вовлеченные в процессы облегченной диффузии и вторичного активного транспорта). Эти транспортеры находятся в эпителии кишечника и почечных канальцев, гепатоцитах, эндотелии капилляров мозга, где они осуществляют обмен веществ между клетками и окружающей средой. При этом SLC-транспортеры могут переносить вещества в двух направлениях (в клетку и из клетки), а ABC-транспортеры избирательно участвуют только в однонаправленном транспорте веществ через мембраны (или в клетку, или из клетки).

К транспортерам, удаляющим чужеродные соединения (в том числе ЛВ) из клеток, относят АТФ-зависимые транспортные белки, такие как Р-гликопротеин, известный также как белок множественной лекарственной резистентности 1 (MDRP1), MDRP2, белки резистентности рака молочной железы. **Р-гликопротеин** — наиболее распространенный вид таких белков, обнаружен в мембранах энтероцитов, гепатоцитов, эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев. При его участии происходят выкачивание липофильных веществ из энтероцитов в просвет кишечника, секреция их в желчь и в просвет почечных канальцев, а также удаление из эндотелиальных клеток в просвет сосуда, что препятствует всасыванию, проникновению через гистогематические барьеры и ускоряет выведение этих ЛВ из организма. Этот «выкачивающий» механизм призван защищать клетки организма от чужеродных липофильных соединений.

Впервые Р-гликопротеин и другие белки лекарственной резистентности были обнаружены в мембранах клеток злокачественных опухолей. При участии этих белков противоопухолевые вещества удаляются из этих

клеток, что нередко является причиной неэффективности противоопухолевой терапии.

Некоторые ЛВ снижают (хинидин, лидокаин, верапамил) или повышают (морфин, дексаметазон, препараты зверобоя) активность Р-гликопротеина. Так, хинидин, ингибируя Р-гликопротеин, переносящий дигоксин из энтероцитов в просвет кишечника, повышает его концентрацию в крови, что увеличивает риск интоксикации этим препаратом. Ингибиторы Р-гликопротеина повышают способность ряда веществ (иммунодепрессанта циклоспорина, противовирусного средства саквинавира) проникать через плаценту, что увеличивает их токсическое воздействие на плод. Напротив, индукторы Р-гликопротеина могут снизить эффективность ЛВ, которые являются его субстратами, например препараты зверобоя (обладающие некоторым антидепрессивным действием) могут уменьшить эффективность антидепрессанта амитриптилина.

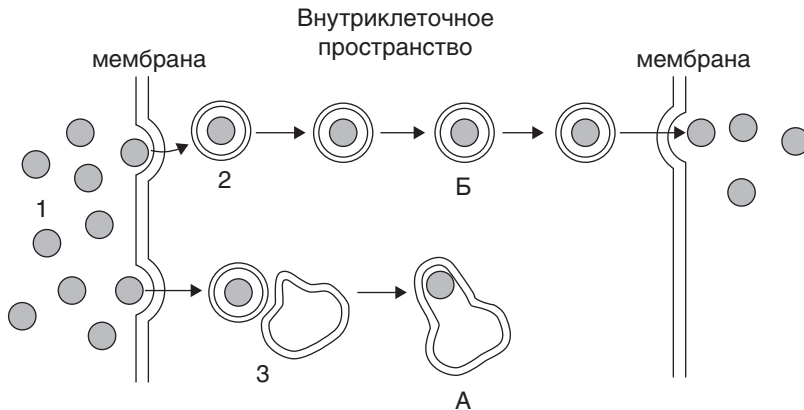
Синтез Р-гликопротеина и других белков-переносчиков контролируется генами, экспрессия которых варьирует в зависимости от пола (экспрессия гена Р-гликопротеина более чем в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин) и подвержена полиморфизму. Это может быть причиной половых и индивидуальных различий в фармакокинетике ЛВ, являющихся субстратами этого транспортера.

### 1.1.3. Пиноцитоз

При пиноцитозе (от греч. *pino* — пью) крупные молекулы вещества соприкасаются с наружной поверхностью мембраны и окружаются ею с образованием пузырька (вакуоли или везикулы), который отделяется от мембраны и погружается внутрь клетки. При этом клеткой захватывается («выпивается») небольшое количество экстрацеллюлярной жидкости. Процесс захвата вещества клеткой называется **эндоцитозом**. После захвата вещество в составе вакуоли может быть доставлено в лизосомы, где метаболизируется под действием ферментов (рис. 1.3, А) или транспортируется через цитоплазму и высвобождается наружу путем *экзоцитоза* (при слиянии везикулярной и цитоплазматической мембран). Такой чресклеточный транспорт вещества получил название «транцитоз» (рис. 1.3, Б).

### 1.1.4. Рецептор-опосредованный эндоцитоз

При рецептор-опосредованном эндоцитозе вещество связывается и образует комплексы с мембранными рецепторами, внутриклеточный участок которых контактирует с белком адаптином. Несколько таких

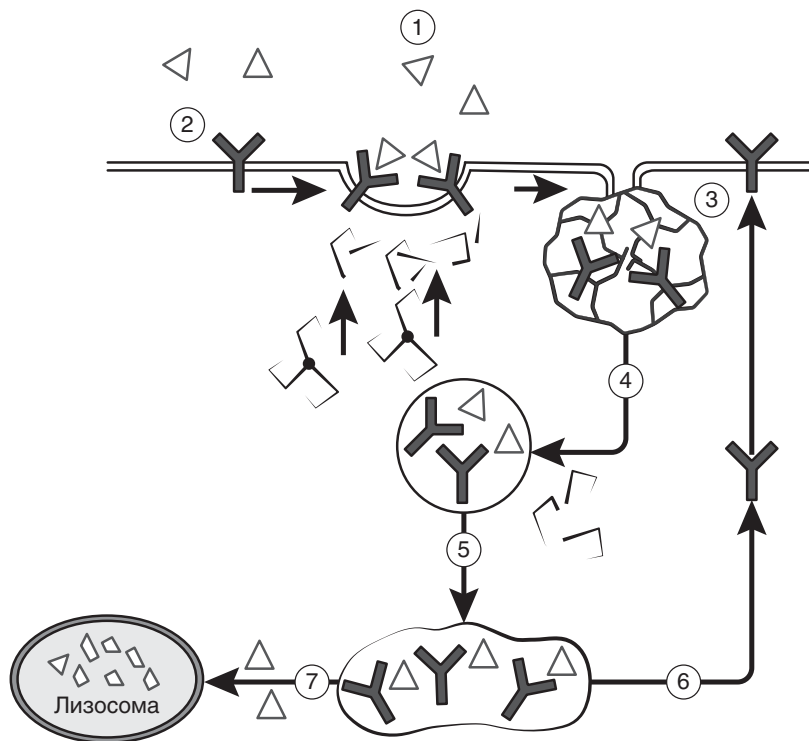


**Рис. 1.3.** Пиноцитоз (везикулярный транспорт): 1 — молекулы вещества; 2 — везикула; 3 — лизосома (пояснения в тексте)

комплексов объединяются в агрегаты и захватываются клеткой с образованием везикулы, которая снаружи окружается белком адаптинном и оболочкой из специального цитоплазматического белка клатрина. Везикула диффундирует внутрь клетки и после потери клатриновой оболочки и адаптина сливается с эндосомой. Вещество после его диссоциации из комплекса с рецептором может доставляться эндосомой к мишеням внутри клетки (лизосомы, ядро, аппарат Гольджи) и/или высвобождаться наружу путем экзоцитоза (рис. 1.4). С помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза некоторые высокомолекулярные вещества (инсулин, липопротеины низкой плотности) могут проникать внутрь клеток. Рецептор-опосредованный процесс обладает специфичностью и переносит вещества через мембрану независимо от градиента концентрации.

## 1.2. ПАРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Большинство гидрофильных ЛВ всасывается, распределяется по органам и тканям и выводится из организма, не проникая через мембраны клеток. Гидрофильные вещества, растворяясь в интерстициальной жидкости, способны проникать в кровь, а из крови — в интерстициальную жидкость через промежутки между эндотелиальными клетками. Такой способ проникновения зависит от величины межклеточных промежутков и обозначается как **парацеллюлярный транспорт**.



**Рис. 1.4.** Рецептор-опосредованный эндоцитоз. Лиганд (1 — гормон, липопротеин, вирус) связывается с рецептором (2) на поверхности клетки. Вокруг комплекса лиганд-рецептор формируется клатриновый пузырек (3 — интернализация рецептора), который затем образует раннюю (4) и позднюю (5) эндосому. Рецепторы возвращаются на поверхность клетки (6) или разрушаются при слиянии эндосомы с лизосомой (7)

Вещества могут перемещаться через межклеточные промежутки в водной среде по градиенту концентрации путем **пассивной диффузии** в водной фазе. Если перемещение гидрофильных веществ происходит под давлением (гидростатическим или осмотическим), используют термин «**фильтрация**». При этом исключается проникновение веществ, диаметр молекул которых превышает размер межклеточных промежутков.

Межклеточные промежутки в разных тканях не одинаковы по величине, поэтому гидрофильные ЛВ при различных путях введения всасываются в неодинаковой степени и неравномерно распределяются в организме. Промежутки между эпителиальными клетками слизистой

оболочки кишечника невелики (между клетками имеются так называемые плотные контакты), что затрудняет всасывание гидрофильных ЛВ из кишечника в кровь. Эпителий других отделов пищеварительного тракта также препятствует всасыванию гидрофильных соединений. Аналогичными свойствами обладают цилиарный эпителий дыхательных путей и эпителий почечных канальцев, поэтому гидрофильные соединения плохо всасываются с поверхности легких и не реабсорбируются в почечных канальцах. Таким образом эпителиальный барьер создает определенную преграду для проникновения многих гидрофильных соединений.

Хотя эпителий не является преградой для проникновения липофильных соединений, которые легко проходят через мембраны клеток путем пассивной диффузии, существует механизм, ограничивающий этот процесс. После проникновения через мембрану липофильное вещество может быть удалено из клетки (например, из эпителиальных клеток в просвет кишечника) при участии Р-гликопротеина и некоторых других мембранных транспортеров.

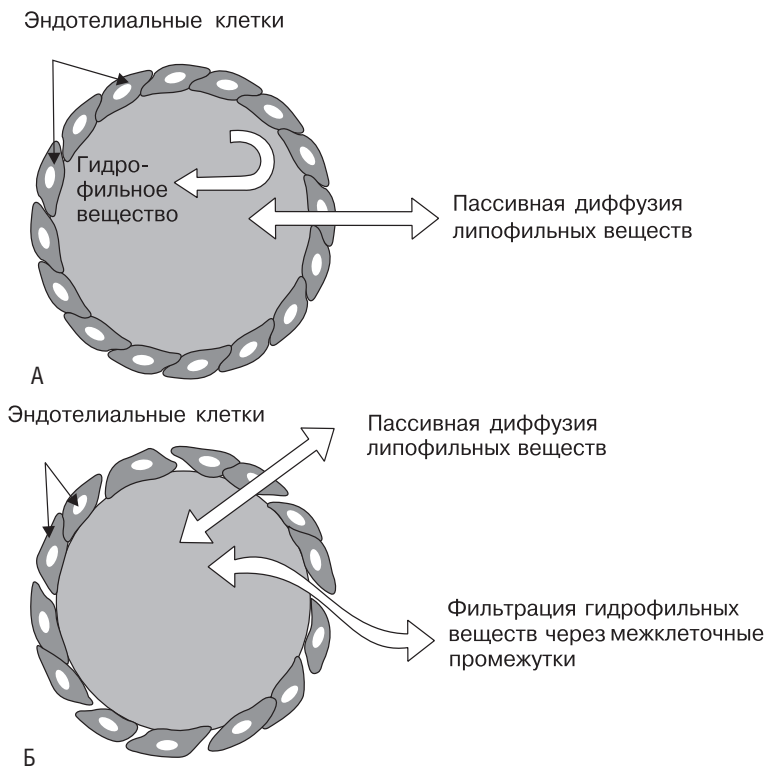
Промежутки между эндотелиальными клетками сосудов периферических тканей (скелетных мышц, подкожной клетчатки, внутренних органов) имеют достаточно большие размеры (приблизительно 2 нм и более) и пропускают большинство гидрофильных ЛВ, обеспечивая достаточно быстрое их проникновение из тканей в кровь и обратно (рис. 1.5, Б).

Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, напротив, тесно прилегают друг к другу, образуя так называемые плотные контакты, препятствующие проникновению в ЦНС гидрофильных полярных веществ (рис. 1.5, А). Этот слой клеток составляет основу гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который защищает ткани мозга от чужеродных соединений и поддерживает в ЦНС постоянный состав внутренней среды. Проникновение гидрофильных полярных веществ ограничено и через другие гистогематические барьеры, такие как гематофтальмический, гематотестикулярный, плацентарный.

### 1.3. ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Всасывание** (абсорбция, от лат. *absorbeo* — всасываю) — процесс, в результате которого ЛВ поступает с места введения в кровеносную и/или лимфатическую систему. Всасывание ЛВ начинается сразу после его введения. От пути введения ЛВ зависят скорость и степень его всасывания, и в конечном итоге — скорость развития фармакологического эффекта, его величина и продолжительность.





**Рис. 1.5.** Проникновение веществ через стенки капилляров мозга (А) и капилляров скелетных мышц (Б)

### 1.3.1. Пути введения лекарственных средств

Различают энтеральные (через пищеварительный тракт) и парентеральные (минуя пищеварительный тракт) пути введения ЛС.

#### Энтеральные пути введения

К энтеральным (от греч. *ento* — внутри и *enteron* — кишка) путям введения относят:

- сублингвальный (под язык);
- трансбуккальный (за щеку);
- пероральный (внутрь, *per os*);
- ректальный (через прямую кишку, *per rectum*).