



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

# ФАРМАКОЛОГИЯ

## Учебник

под редакцией  
А. А. Свистунова  
В. В. Тарасова

2



Лаборатория  
ЗНАНИЙ



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

# ФАРМАКОЛОГИЯ

## Учебник

В двух томах

под редакцией  
А. А. Свистунова  
В. В. Тарасова



5-е издание, переработанное и дополненное

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 специалитета по специальностям 33.05.01 «Фармация», 30.05.01 «Медицинская биохимия», 30.05.02 «Медицинская биофизика», 06.05.01 «Биоинженерия и биоинформатика»



Москва  
Лаборатория знаний

УДК 615.0 (075.32)  
ББК 52.81я723  
Ф24

А в т о р ы:

Р. Н. Аляутдин, А. А. Замятнин, Н. В. Игнатьева, С. В. Козин,  
К. А. Кошечкин, Д. А. Кудлай, М. Л. Максимов,  
В. А. Меркулов, Н. Г. Преферанская, М. Ю. Самсонов,  
А. А. Свистунов, С. С. Сологова, О. И. Степанова, В. В. Тарасов,  
О. И. Терёшкина, А. В. Чернавин

**Фармакология** : учебник : в 2 т. Т. 2 / под ред.  
Ф24 А. А. Свистунова, В. В. Тарасова. — 5-е изд., перераб.  
и доп. — М. : Лаборатория знаний, 2022. — 358 с. : ил.

ISBN 978-5-93208-305-5 (Т. 2)

ISBN 978-5-93208-303-1

Учебник подготовлен коллективом авторов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с учетом всех требований, предъявляемых Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования последнего поколения. В новом издании учебника, значительно переработанном и дополненном, представлены основные разделы общей и частной фармакологии. В томе 2 продолжается рассмотрение разделов частной фармакологии. Приводится обзор средств, угнетающих воспаление и регулирующих иммунные процессы, а также большая группа противомикробных, противовирусных, противопаразитных и противоопухолевых средств. Введены новые главы, посвященные средствам для лечения генетических заболеваний, противоглаукомным средствам, средствам для лечения новой коронавирусной инфекции (сovid19) и др. Изложены основы фармацевтической информации и другие специализированные темы по фармакологии.

Для студентов медицинских вузов, провизоров, фармацевтов.

УДК 615.0 (075.32)

ББК 52.81я723

По вопросам приобретения обращаться:

«Лаборатория знаний»

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: [info@pilotLZ.ru](mailto:info@pilotLZ.ru), <http://www.pilotLZ.ru>

ISBN 978-5-93208-305-5 (Т. 2)

ISBN 978-5-93208-303-1

© ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), 2021  
© Лаборатория знаний, 2022

# Оглавление

## ТОМ 1

### РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Глава 1. Фармакокинетика. *Лебедева С. А., Смолярчук Е. А.*

Глава 2. Фармакодинамика. *Лебедева С. А.*

Глава 3. Влияние различных факторов на действие лекарственных веществ. *Лебедева С. А.*

### РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

#### А. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НА АФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

#### Б. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЭФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ

Глава 5. Средства, действующие на холинергические синапсы.  
*Преферанская Н. Г.*

Глава 6. Средства, действующие на адренергические синапсы.  
*Преферанская Н. Г.*

Глава 7. Противоглаукомные средства, влияющие на эфферентную нервную систему. *Григоревских Е. М.*

#### В. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Глава 9. Снотворные средства. *Григоревских Е. М.*

Глава 10. Противозепилептические средства. *Меркулов В. А., Аляутдин Р. Н.*

Глава 11. Противопаркинсонические средства. *Чубарев В. Н.*

Глава 12. Анальгезирующие средства. *Аляутдин Р. Н., Меркулов В. А.*

Глава 13. Психотропные средства. *Чубарев В. Н.*

Глава 14. Аналептические средства. *Чубарев В. Н.*

#### Г. СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава 15. Средства, влияющие на функции органов дыхания.  
*Сологова С. С., Кудлай Д. А.*

Глава 16. Кардиотонические средства. *Тращенко Д. А.*

Глава 17. Антиаритмические средства. *Тращенко Д. А., Свистунов А. А.*

Глава 18. Средства, применяемые при ишемии миокарда. *Максимов М. Л.*

Глава 19. Гипотензивные (антигипертензивные) средства.  
*Максимов М. Л., Ермолова А. С.*

Глава 20. Средства, повышающие артериальное давление. *Максимов М. Л.*

Глава 21. Средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения. *Сологова С. С.*

- Глава 22. Средства, применяемые при гиперлипотеинемии (противоатеросклеротические средства). *Степанова О. И.*
- Глава 23. Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции. *Сологова С. С.*
- Глава 24. Средства, регулирующие кроветворение. *Гусейнов М. Д.*
- Глава 25. Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертываемость крови и фибринолиз. *Кудлай Д. А., Гусейнов М. Д.*
- Глава 26. Мочегонные средства (диуретики) и уrolитические средства (уролитики). *Маргарян А. Г.*
- Глава 27. Средства, влияющие на функции органов пищеварения. *Сологова С. С., Григоревских Е. М.*
- Глава 28. Витамины. Макро- и микроэлементы. *Лебедева С. А.*
- Глава 29. Средства, влияющие на мускулатуру матки. *Аляутдин Р. Н., Преферанская Н. Г.*
- Глава 30. Препараты гормонов, их синтетических заменителей и антагонистов. *Завадский С. П.*

## ТОМ 2

<b>РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ (ПРОДОЛЖЕНИЕ) . . . . .</b>	<b>3</b>
<b>Д. Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы. . . . .</b>	<b>4</b>
Глава 31. Противовоспалительные средства. <i>Максимов М. Л.</i> . . . . .	4
31.1. Стероидные противовоспалительные средства . . . . .	7
31.2. Нестероидные противовоспалительные средства . . . . .	7
Глава 32. Средства, применяемые при подагре (противоподагрические средства). <i>Максимов М. Л.</i> . . . . .	18
Глава 33. Средства, регулирующие иммунные процессы (иммунотропные средства). <i>Козин С. В.</i> . . . . .	24
33.1. Иммуносупрессорные средства (иммуносупрессоры) . . . . .	25
33.2. Иммуностимулирующие средства . . . . .	29
33.2.1. Эндогенные иммуностимуляторы . . . . .	29
33.2.2. Экзогенные иммуностимуляторы . . . . .	36
33.2.3. Синтетические иммуностимуляторы. . . . .	37
33.2.4. Растительные иммуностимуляторы . . . . .	40
33.3. Противоаллергические средства . . . . .	42
33.3.1. Антигистаминные средства . . . . .	43
33.3.2. Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток (стабилизаторы мембран тучных клеток). . . . .	49
33.3.3. Глюкокортикостероиды . . . . .	51
33.3.4. Симптоматические противоаллергические средства. . . . .	51
<b>Е. Противомикробные, противогрибковые, противовирусные, противопаразитные и противоопухолевые средства. . . . .</b>	<b>56</b>
Глава 34. Антисептические и дезинфицирующие средства. <i>Козин С. В.</i>	59
34.1. Галогены и галогенсодержащие соединения . . . . .	61

34.2. Окислители . . . . .	63
34.3. Кислоты и щелочи . . . . .	63
34.4. Соединения тяжелых металлов . . . . .	64
34.4.1. Препараты ртути . . . . .	64
34.4.2. Препараты серебра . . . . .	65
34.4.3. Препараты меди и цинка . . . . .	65
34.4.4. Препараты висмута . . . . .	65
34.5. Альдегиды и спирты . . . . .	66
34.6. Соединения ароматического ряда (группа фенола и его производные) . . . . .	67
34.7. Красители . . . . .	69
34.8. Дeterгенты . . . . .	71
34.9. Производные нитрофурана . . . . .	73
34.10. Препараты растительного происхождения . . . . .	74
Глава 35. Антибиотики. <i>Преферанская Н. Г.</i> . . . . .	80
35.1. Пенициллины . . . . .	84
35.1.1. Природные пенициллины . . . . .	86
35.1.2. Полусинтетические пенициллины . . . . .	87
35.1.3. Комбинированные пенициллины . . . . .	89
35.1.4. Ингибиторзащищенные пенициллины . . . . .	90
35.2. Цефалоспорины . . . . .	91
35.2.1. Цефалоспорины поколения 1 . . . . .	91
35.2.2. Цефалоспорины поколения 2 . . . . .	92
35.2.3. Цефалоспорины поколения 3 . . . . .	93
35.2.4. Цефалоспорины поколения 4 . . . . .	94
35.3. Карбапенемы . . . . .	94
35.4. Монобактамы . . . . .	95
35.5. Аминогликозиды . . . . .	96
35.6. Тетрациклины . . . . .	98
35.7. Макролиды . . . . .	101
35.8. Линкозамиды . . . . .	103
35.9. Амфениколы . . . . .	104
35.10. Оксазолидиноны . . . . .	106
35.11. Гликопептиды . . . . .	106
35.12. Полимиксины . . . . .	108
35.13. Антибиотики других групп . . . . .	108
Глава 36. Синтетические химиотерапевтические средства. <i>Преферанская Н. Г.</i> . . . . .	115
36.1. Сульфаниламидные препараты . . . . .	117
36.2. Фторхинолоны . . . . .	120
36.3. Нитрофураны . . . . .	122
36.4. Нитроимидазолы . . . . .	123
36.5. 8-Оксихинолины . . . . .	124
36.6. Хиноксалины . . . . .	124
Глава 37. Средства, применяемые при туберкулезе. <i>Кудлай Д. А.</i> . . . . .	128
37.1. Аллергены туберкулезные . . . . .	133
37.2. Противотуберкулезные средства . . . . .	134
Глава 38. Противогрибковые средства. <i>Терёшкина О. И.</i> . . . . .	147
38.1. Антибиотики . . . . .	151
38.1.1. Полиеновые антибиотики . . . . .	151

38.1.2. Неполиеновые антибиотики . . . . .	152
38.2. Синтетические средства . . . . .	153
38.2.1. Азолы . . . . .	153
38.2.2. Аллиламины . . . . .	154
38.2.3. Эхинокандины . . . . .	155
38.2.4. Морфолины . . . . .	156
38.2.5. Производные других групп . . . . .	156
38.3. Средства растительного происхождения . . . . .	157
Глава 39. Противовирусные средства. <i>Терёшкина О. И., Игнатьева Н. В.</i>	163
39.1. Противогриппозные средства . . . . .	165
39.1.1. Блокаторы М2-канала (адамантаны) . . . . .	165
39.1.2. Ингибиторы нейраминидазы . . . . .	167
39.1.3. Блокаторы гемагглютинаина . . . . .	167
39.1.4. Противогриппозные средства других групп . . . . .	168
39.2. Противогерпетические средства . . . . .	169
39.2.1. Аналоги нуклеозидов . . . . .	170
39.2.2. Средства растительного происхождения . . . . .	171
39.3. Противоцитомегаловирусные средства . . . . .	173
39.4. Средства, применяемые при вирусных гепатитах . . . . .	174
39.4.1. Интерфероны . . . . .	174
39.4.2. Препараты разных фармакологических групп . . . . .	175
39.5. Антиретровирусные средства . . . . .	177
39.5.1. Ингибиторы слияния. . . . .	178
39.5.2. Ингибиторы корецепторов . . . . .	178
39.5.3. Ингибиторы обратной транскриптазы . . . . .	178
39.5.4. Ингибиторы интегразы . . . . .	180
39.5.5. Ингибиторы протеазы ВИЧ . . . . .	181
39.6. Средства для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) . . . . .	182
Глава 40. Средства для лечения протозойных инфекций. <i>Козин С. В.</i> . . . .	201
40.1. Противомаларийные средства . . . . .	201
40.2. Препараты для лечения трихомониоза, лейшманиоза, амебиоза и других протозойных инфекций . . . . .	207
Глава 41. Противоглистные (антигельминтные) средства. <i>Козин С. В.</i> . . . .	215
41.1. Противонематодозные препараты . . . . .	217
41.2. Противоцестодозные препараты . . . . .	219
41.3. Препараты, применяемые при внекишечных гельминтозах . . . . .	221
Глава 42. Противоопухолевые средства. <i>Сологова С. С., Аляутдин Р. Н., Меркулов В. А.</i> . . . . .	226
42.1. Алкилирующие средства. . . . .	227
42.2. Антиметаболиты . . . . .	230
42.3. Средства природного происхождения . . . . .	231
42.4. Противоопухолевые антибиотики . . . . .	232
42.5. Моноклональные антитела . . . . .	233
42.6. Ингибиторы протеинкиназ . . . . .	234
42.7. Ферментные препараты . . . . .	235
42.8. Гормоны и их антагонисты . . . . .	236
42.8.1. Гестагены . . . . .	236
42.8.2. Антиэстрогены . . . . .	236
42.8.3. Антиандрогены . . . . .	237
42.8.4. Ингибиторы ароматазы . . . . .	237

42.8.5. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона . . . . .	238
42.9. Ингибиторы иммунных контрольных точек . . . . .	238

### РАЗДЕЛ III. СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ТЕМЫ

#### ПО ФАРМАКОЛОГИИ . . . . . 242

Глава 43. Общие принципы лечения отравлений лекарственными средствами. Антидоты. <i>Сологова С. С.</i> . . . . .	243
43.1. Удаление токсического вещества с места попадания в организм и задержка его всасывания в кровь . . . . .	244
43.2. Уменьшение концентрации всосавшегося токсического вещества в крови и удаление его из организма . . . . .	244
43.3. Обезвреживание всосавшегося в кровь токсического вещества . . . . .	245
43.4. Восстановление жизненно важных функций организма . . . . .	249
Глава 44. Плазмозамещающие и дезинтоксикационные средства. <i>Степанова О. И.</i> . . . . .	250
44.1. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия . . . . .	255
44.2. Гемодинамические (противошоковые) растворы . . . . .	256
44.3. Дезинтоксикационные растворы . . . . .	257
44.4. Препараты для парентерального питания . . . . .	257
44.5. Переносчики кислорода . . . . .	259
44.6. Комплексные (полифункциональные) растворы . . . . .	260
Глава 45. Средства для лечения генетических заболеваний. <i>Чернавин А. В., Самсонов М. Ю., Тарасов В. В., Замятин А. А.</i> . . . . .	266
45.1. Лечение болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушений, вовлекающих иммунный механизм. Средства для лечения дефицита А1АТ . . . . .	278
45.2. Лечение болезней кожи и подкожной клетчатки. Средства для лечения наследственного ангионевротического отека . . . . .	279
45.3. Лечение болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ. Средства для лечения альфа-маннозидоза . . . . .	281
45.4. Лекарственные препараты для лечения болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ. Средства для лечения дефицита лизосомной кислой липазы . . . . .	282
45.5. Лечение болезней мочеполовой системы. Средства для лечения гемолитико-уремического синдрома . . . . .	283
45.6. Лечение болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ. Средства для лечения болезни Ниманна—Пика . . . . .	285
45.7. Лечение болезней мышц. Средства для лечения спинальной мышечной атрофии . . . . .	286
45.8. Лечение болезней нервной системы. Средства для лечения семейной амилоидной полинейропатии . . . . .	288
45.9. Лечение болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ. Средства для лечения мукополисахаридоза типа IV . . . . .	289
Глава 46. Современные лекарственные средства растительного происхождения. <i>Терёшкина О. И.</i> . . . . .	293



Глава 47. Основы фармацевтической информации. <i>Кошечкин К. А.</i> . . . .	306
47.1. Фармацевтическая информация в разработке лекарственных средств . . . . .	310
47.2. Фармацевтическая информация при доклинических исследованиях лекарственных средств . . . . .	313
47.3. Фармацевтическая информация в клинических исследованиях лекарственных средств . . . . .	315
47.4. Фармацевтическая информация для процедуры государственной регистрации . . . . .	317
47.5. Электронное досье лекарственного средства . . . . .	322
47.6. Фармацевтическая информация на пострегуляторных этапах жизненного цикла . . . . .	325
47.7. Единое информационное пространство в сфере обращения лекарственных средств . . . . .	338
47.8. Электронная версия Государственного реестра лекарственных средств . . . . .	343

# РАЗДЕЛ II

## ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

(ПРОДОЛЖЕНИЕ)



# Средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы

## Глава 31

### Противовоспалительные средства

*Воспаление* является защитной реакцией организма, его органов и тканей на повреждающие факторы, относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов и одновременно представляет собой важную защитно-приспособительную реакцию. Оно является центральной проблемой общей патологии на протяжении всей истории учения о болезни как процесс, лежащий в основе большинства заболеваний человека. Основная роль воспаления — ограничение и удаление повреждающих факторов, а также восстановление поврежденных тканей. Любое воспаление включает три основных компонента: альтерацию — повреждение клеток и тканей; расстройство микроциркуляции с экссудацией и миграцией клеток крови; пролиферацию — размножение клеток и восстановление целостности поврежденной ткани. Патогенез воспаления представляет собой сложное сочетание нервных, гуморальных и эффекторных механизмов, лежащих в основе большого числа воспалительных феноменов, составляющих вышеперечисленные явления.

Общие проявления воспаления включают лихорадку, реакции кровяной ткани с развитием лейкоцитоза, повышение скорости оседания эритроцитов, ускорение тканевого метаболизма, измененную иммунологическую реактивность, явления интоксикации организма. Клинически-

ми признаками воспаления являются: *rubor* — покраснение (гиперемия); *calor* — местное повышение температуры (гипертермия); *tumor* — тканевой отек (следствие гиперосмии); *dolor* — боль (гипералгия); *functio laesa* — нарушение функции, а также местный ацидоз (следствие гипоксии в области воспаления). Боль — наиболее частая причина обращения пациента за медицинской помощью. Четкого определения боли не существует. ВОЗ приводит такое определение: «Неприятное чувственное и эмоциональное ощущение, связанное с действительным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Боль в результате воспаления возникает как защитная реакция на внешние раздражители.

Воспалительный процесс инициируется через повреждение клеточных мембран и опосредуется большим количеством медиаторов. Воспалительный процесс в организме условно можно разделить на две формы: острый и хронический. *Острый воспалительный процесс* является первоначальным ответом на повреждение тканей и опосредуется выделением медиаторов воспаления — гистамином, серотонином, брадикинином, простагландинами и лейкотриенами. При *хроническом воспалении* высвобождается целый ряд медиаторов, не играющих важной роли в процессе острого воспаления — интерлейкины, интерфероны, ФНО- $\alpha$ . Все типы воспалительного процесса связаны с активацией иммунной системы, но именно в случае хронического наибольшую роль в развитии играют иммунокомпетентные клетки.

При повреждении клеток в первую очередь страдают клеточные мембраны, содержащие фосфолипиды, из которых под действием фосфолипазы  $A_2$  образуется арахидоновая кислота — предшественник воспалительных эйкозаноидов. Метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути ведет к образованию простагландинов, которые осуществляют вазодилатацию, увеличивают проницаемость капилляров, опосредуют болевые ощущения и хемотаксис. Хорошо изучены две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Предполагается, что ЦОГ-1 постоянно находится в активированном состоянии и выполняет гомеостатические функции, а ЦОГ-2 активируется при воспалении и усиливает воспалительную реакцию. Под воздействием ЦОГ-1 в организме постоянно синтезируются простагландины, которые регулируют функции многих органов и тканей (секрецию защитной слизи в желудке, агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, кровообращение в почках, тонус и сократительную активность миометрия и т. д.). В норме активность ЦОГ-2 невелика, однако в условиях воспаления происходит индукция синтеза этого фермента. Избыточные количества простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  вызывают в очаге воспаления расширение сосудов, увеличение проницаемости сосудистой стенки, сенсibiliзируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину. Перечисленные факторы приводят к развитию основных признаков воспаления.

С целью уменьшения выраженности воспалительной реакции применяют противовоспалительные средства.

---

## КЛАССИФИКАЦИЯ

---

*По химическому строению и особенностям механизма действия*

**А. Стероидные противовоспалительные средства:** глюкокортико-стероиды

**Б. Нестероидные противовоспалительные средства**

**Б1.** С анальгетическим действием и слабовыраженной противовоспалительной активностью

- Производные пиразолона: метамизол, пропифеназон, аминофеназон
- Производные *пара*-аминофенола: фенацетин, парацетамол
- Производные уксусной кислоты: кеторолак

**Б2.** С анальгетическим и противовоспалительным действием

- Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота
- Производные фенилуксусной кислоты: диклофенак
- Производные пропионовой кислоты: ибупрофен, кетопрофен, напроксен
- Производные индолуксусной кислоты: индометацин
- Производные эноликовой кислоты: паризолидиндионы — фенилбутазон, фепразон; оксикамы — пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
- Производные анраниловой кислоты: мефенамовая кислота, этофенамат
- Некислотные производные: алкалоны — набуметон; производные сульфонида — нимесулид; коксибы — целекоксиб, эторикоксиб

**В. Медленно действующие (базисные) противоревматоидные средства**

- Препараты золота: натрия ауротиомалат, ауранофин, D-пеницилламин
- 4-Аминохинолины: хлорохин, гидроксихлорохин
- Другие препараты: метотрексат, пеницилламин, сульфасалазин

*По селективности действия препаратов в отношении циклооксигеназы\**

**А. Высокоселективные (необратимые) ингибиторы ЦОГ-1:** ацетилсалициловая кислота (75–325 мг/сут.)

**Б. Селективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-1:** ацетилсалициловая кислота (0,5–1,0 г/сут.), индометацин, кетопрофен, пироксикам, напроксен

**В. Неселективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:** ибупрофен, лорноксикам, диклофенак, ацеклофенак

**Г. Селективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-2:** мелоксикам, нимесулид

**Д. Высокоселективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-2:** целекоксиб, эторикоксиб

---

\* Отдельно следует рассматривать парацетамол, являющийся ингибитором ЦОГ-3 (в ЦНС), однако противовоспалительным эффектом данный препарат не обладает.

## 31.1. Стероидные противовоспалительные средства

Фармакологические свойства *глюкокортикостероидов* подробно обсуждаются в разделе 30.3 «Препараты гормонов стероидной структуры». Противовоспалительное действие глюкокортикостероидов связано с их способностью ингибировать фосфолипазу  $A_2$ . При этом нарушается образование простагландинов, лейкотриенов и фактора активации тромбоцитов. Кроме того, глюкокортикостероиды подавляют экспрессию гена, ответственного за синтез ЦОГ-2.

Так как глюкокортикостероиды обладают также иммуносупрессивным действием, их часто применяют при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся воспалением (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, нейродермиты, экзема).

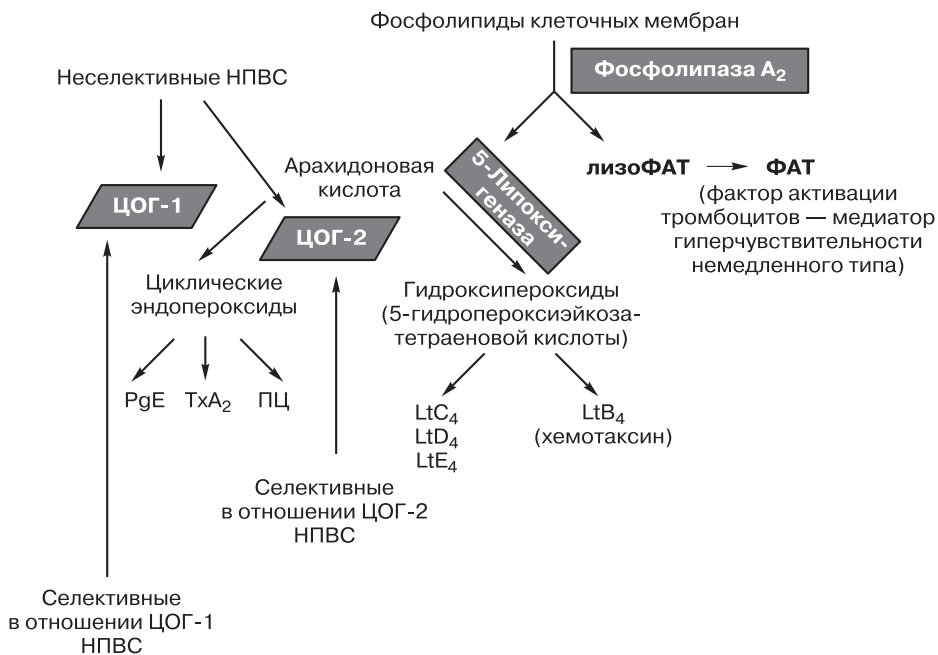
Длительное применение этих препаратов вызывает многочисленные побочные эффекты: снижение иммунитета, остеопороз, гипергликемию, язвенно-эрозивное действие, нарушение синтеза белков, психические нарушения, задержку ионов натрия и воды, повышение артериального давления, характерное перераспределение жировой ткани и др.

## 31.2. Нестероидные противовоспалительные средства

Механизм противовоспалительного действия нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) обусловлен ингибированием биосинтеза простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  в очаге воспаления за счет нековалентного связывания с циклооксигеназой (рис. 31.1). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

Анальгетическое действие НПВС в основном обусловлено периферическим действием, связанным с блокадой синтеза простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  и уменьшением действия брадикинина на ноцицепторы (простагландины  $E_2$  и  $I_2$  сенсibiliзируют нервные окончания к действию брадикинина). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

Жаропонижающее (антипиретическое) действие НПВС также связано со способностью блокировать синтез простагландинов. При воспалении интерлейкин-1 стимулирует выработку простагландина  $E_2$  в гипоталамусе, что приводит к лихорадке. Снижение активности интерлейкина-1 и биосинтеза простагландинов в гипоталамусе за счет ингибирования ЦОГ-2 или ЦОГ-3 (парацетамол) приводит к развитию жаропонижающего действия. Жаропонижающий эффект ненаркотических анальгетиков используется при заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела выше  $38^\circ\text{C}$ , а также при меньшей гипертермии, если она сопровождается риском судорожного синдрома (маленькие дети) или плохо переносится. Нормальная температура тела при приеме НПВС снижается незначительно.



**Рис. 31.1.** Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств. Точки приложения

Неселективное ингибирование циклооксеназы (ЦОГ) влечет за собой ряд последствий, связанных со снижением синтеза эйкозаноидов в нормальных физиологических состояниях (ЦОГ-1). Основным побочный эффект у неселективных НПВС — язвотропное действие — связано напрямую с ингибированием ЦОГ-1, снижением синтеза защитных простагландинов группы E, обладающих гастропротекторными свойствами (увеличивают секрецию слизи и гидрокарбонатного иона, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровообращение в слизистой оболочке желудка). Этот процесс вызывает нарушение в балансе факторов агрессии и защиты в желудке и влечет за собой изъязвление слизистой, вплоть до обильных кровотечений из ЖКТ (табл. 31.1). Для предупреждения этого побочного эффекта зачастую советуют запивать НПВС большим количеством воды. Категорически не рекомендуется запивать НПВС щелочным питьем, так как в результате химических взаимодействий значительно снижается активность НПВС, являющихся по своей структуре слабыми кислотами. Нередко в качестве сопутствующей терапии назначают антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы или используют комбинированные формы с мизопростолом, например *Артротек* (диклофенак + мизопростол). Помимо этого, неселективные НПВС могут снижать агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования в них ЦОГ-1 и снижения синтеза тромбксана A<sub>2</sub>, что влечет за собой дополнительные риски кровотечения.

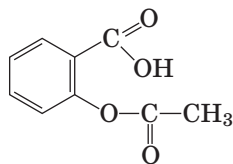
**Таблица 31.1. Сравнительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений при приеме различных НПВП: данные метаанализа**

Препарат	Число работ, взятых для метаанализа	Относительный риск ( $M \pm m$ )
Ибупрофен	11	$1,0 \pm 0$
Диклофенак	8	$2,3 \pm 0,5$
Дифлунизал	2	$3,5 \pm 0,5$
Фенопрофен	2	$3,5 \pm 1,2$
Аспирин	6	$4,8 \pm 0,5$
Сулиндак	5	$6,0 \pm 0$
Напроксен	10	$7,0 \pm 0$
Индометацин	11	$8,0 \pm 0$
Пироксикам	10	$9,0 \pm 0$
Кетопрофен	7	$10,3 \pm 0,5$

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в терапевтических дозах ингибируют преимущественно индуцируемую воспалением форму циклооксигеназы, поэтому побочные эффекты, связанные с ингибированием ЦОГ-1, встречаются у них существенно реже (8–15%) и возникают обычно при длительном приеме препаратов. Длительное применение селективных препаратов (при противовоспалительной терапии) сопровождается индукцией экспрессии гена ЦОГ-2 (по механизму обратной связи). Это вызывает необходимость увеличения дозы приема препаратов, что в свою очередь снижает селективность. Также среди общих побочных эффектов стоит выделить гепатотоксичность, нефротоксичность, лейкопению, тромбоцитопению, нейтропению, энтеротоксичность, аллергические реакции.

Угнетение синтеза простагландинов, функции тромбоцитов, высокая степень связывания препаратов с белками плазмы крови могут привести к характерным межлекарственным взаимодействиям при назначении НПВС с препаратами других групп (табл. 31.2).

*Кислота ацетилсалициловая* — производное салициловой кислоты, необратимо блокирует ЦОГ за счет ацетилирования активного центра фермента. Обладает значительно бóльшим сродством к ЦОГ-1, чем к ЦОГ-2.

*Ацетилсалициловая кислота*

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудка и тонкого кишечника, максимальная концентрация препарата в плазме крови отме-



чается через 1–2 ч после приема. Средние дозы ацетилсалициловой кислоты (500–1500 мг/сут.) используются для жаропонижающего и непродолжительного анальгетического действия, высокие дозы (обычно более 3000 мг/сут.) могут оказывать противовоспалительный эффект, но при этом чрезвычайно высок риск развития любых типичных побочных эффектов НПВС.

**Таблица 31.2. Межлекарственное взаимодействие НПВС с другими группами лекарственных средств**

Взаимодействующий препарат (группа лекарственных средств)	Результат взаимодействия
Вальпроевая кислота	Увеличение токсичности вальпроевой кислоты за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови, увеличение частоты развития гипопротромбинемии
Ванкомицин, аминогликозиды	Увеличение ототоксичности
Пробенецид, сульфипиразон	Повышение токсичности ацетилсалициловой кислоты
Парацетамол	Увеличение риска развития нефротоксических эффектов
Другие НПВС	Повышение ulcerогенного эффекта, снижение противовоспалительного и антиагрегантного эффекта, снижение концентрации диклофенака в крови
Гидралазин	Пониженный антигипертензивный ответ на гидралазин
Ингибиторы АПФ	Пониженный антигипертензивный ответ, снижение скорости клубочковой фильтрации
Метотрексат	Возможно повышение токсического действия метотрексата
Триамтерен	Понижение почечной функции
Фенитоин	Пониженный уровень метаболизма фенитоина в печени
Фуросемид / калийсберегающие диуретики	Пониженный диуретический, натрийуретический и антигипертензивный ответ на фуросемид/Повышение вероятности гиперкалиемии
Литий	Сниженная почечная экскреция лития
Пероральные антикоагулянты	Ингибирование функции тромбоцитов, изъязвление желудка, повышенный гипопротромбинемический ответ
β-Адреноблокаторы	Сниженный антигипертензивный ответ
Дигоксин	Снижение почечной экскреции дигоксина
Хинолоны	Риск развития судорог, повышение сенсibiliзирующего действия к УФ-излучению (диклофенак)

В настоящее время ацетилсалициловая кислота часто применяется как эффективный антиагрегант в дозах 75–150 мг (до 325 мг) в сутки для профилактики тромбоза коронарных сосудов при ишемической болезни сердца, для профилактики ишемического инсульта (см. гл. 25 «Средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертываемость крови и фибринолиз»).

Специфическими побочными эффектами ацетилсалициловой кислоты являются раздражение и изъязвление слизистой оболочки желудка, бронхоспазм — «аспириновая астма». Бронхоспазм обусловлен активацией липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

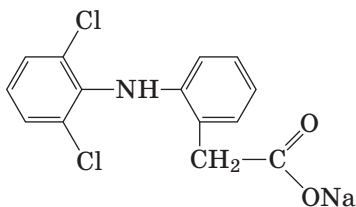
Противопоказания к назначению ацетилсалициловой кислоты: гиперчувствительность, возраст менее 5 лет (риск развития синдрома Рейе), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск гемолиза), заболевания ЖКТ, риск кровотечения, нарушение функции почек, бронхиальная астма, III триместр беременности (риск развития слабости родовой деятельности), кормление грудью (при приеме свыше 300 мг/сут.).

*Ибупрофен* — производное фенилпропионовой кислоты, который применяется при болях, обусловленных воспалением. Является одним из наиболее безопасных и потому часто назначаемым НПВС. Анальгетическое действие по сравнению с противовоспалительным развивается при назначении меньших доз. При болевом синдроме начало действия препарата отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект — через 2–4 ч, длительность действия — 4–6 ч. При сочетании с L-аргинином фармакокинетические параметры ибупрофена улучшаются. Препарат хорошо и быстро всасывается при приеме внутрь, хорошо проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает более высоких значений, чем в плазме крови. Период полувыведения составляет 2 ч.

Для ибупрофена характерны все типичные побочные эффекты НПВС, в то же время он является более безопасным по сравнению с диклофенаком и индометацином.

Противопоказан при опасности ангионевротического отека, при бронхоспастическом синдроме.

*Диклофенак* — производное фенилуксусной кислоты. Препарат является одним из наиболее часто применяемых противовоспалительных средств с выраженной анальгетической и жаропонижающей активностью. При приеме внутрь хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. При курсовом лечении больных ревматоидным артритом интенсивно проникает в полости суставов. Препарат метаболизируется на 50% при первом прохождении через печень.



Диклофенак натрия

[ . . . ]

Коллектив авторов кафедры фармакологии Института фармации им. А. П. Нелюбина Первого МГМУ им. И. М. Сеченова продолжает славные традиции создания фундаментальных учебников для студентов-провизоров.

## АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Аляутдин Ренад Николаевич — профессор, д. м. н.  
Григоревских Екатерина Михайловна — старший преподаватель  
Гусейнов Магомед Джамалудинович — старший преподаватель  
Ермолаева Анна Саввична — доцент, к. м. н.  
Завадский Сергей Павлович — доцент, к. ф. н.  
Замятнин Андрей Александрович — профессор, д. б. н.  
Игнатъева Нелли Валентиновна — доцент, к. ф. н.  
Козин Сергей Валерьевич — доцент, к. б. н.  
Кошечкин Константин Александрович — доцент, д. ф. н.  
Кудлай Дмитрий Анатольевич — профессор, д. м. н.  
Лебедева Светлана Анатольевна — профессор, д. б. н.  
Максимов Максим Леонидович — профессор, д. м. н.  
Маргарян Арус Гариковна — ассистент  
Меркулов Вадим Анатольевич — профессор, д. м. н.  
Преферанская Нина Германовна — доцент, к. ф. н.  
Самсонов Михаил Юрьевич — доцент, к. м. н.  
Свистунов Андрей Алексеевич — член-корреспондент РАН, профессор, д. м. н.  
Смолярчук Елена Анатольевна — доцент, к. м. н.  
Сологова Сусанна Сергеевна — доцент, к. б. н.  
Степанова Ольга Ивановна — доцент, к. ф. н.  
Тарасов Вадим Владимирович — профессор, д. ф. н.  
Терёшкина Ольга Ивановна — доцент, к. ф. н.  
Тращенко Дарья Александровна — ассистент  
Чернавин Александр Валерьевич — к. м. н.  
Чубарев Владимир Николаевич — профессор, к. б. н.

Во втором томе продолжается рассмотрение разделов частной фармакологии, в частности освещаются средства, угнетающие воспаление и регулирующие иммунные процессы, а также большая группа противомикробных, противогрибковых, противовирусных, противопаразитных и противоопухолевых средств. Кроме того, рассмотрены современные лекарственные средства растительного происхождения, основы фармацевтической информации и другие специализированные темы по фармакологии.