

УДК 615-03(084.42)
ББК 52.81я61
Л94

Регистрационный номер рецензии 269 от 2 июля 2015 г.
ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
Министерства образования и науки РФ

Научный редактор

Чубарев В.Н. — проф. кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Люльман Х.

Л94 Фармакология : атлас / Х. Люльман, К. Мор, Л. Хайн; пер. с англ. под ред. А.А. Свистунова; науч. ред. В.Н. Чубарев. — М.: Практическая медицина, 2019. — 384 с. — Доп. тит. л. англ.

ISBN 978-5-98811-362-1 (рус.)

ISBN 978-3-13-781704-8 (англ.)

Новейшее издание книги (в оригинале — 4-е издание) представляет собой краткий, но полноценный источник информации по основным фармакологическим группам препаратов и ключевым фармакотерапевтическим свойствам. На каждом развороте книги расположена текстовая информация (слева) и соответствующие ей подробные полноцветные иллюстрации (справа). Такой метод представления материала помогает читателю быстро разобраться в сути вопроса.

Три раздела книги закладывают прочный базис для подготовки читателя к освоению современного состояния фармакологической науки. В разделе «Общая фармакология» объясняются строение, всасывание, распределение, элиминация и молекулярные механизмы действия лекарственных средств. Раздел «Частная фармакология» основное внимание уделяет функциональным и терапевтическим аспектам широкого круга лекарственных средств. «Лечение отдельных заболеваний» включает более подробное описание лечения ряда состояний — таких как мигрень, нарушения сна, ожирение и др.

Для студентов медицинских и фармацевтических вузов.

УДК 615-03(084.42)
ББК 52.81я61

Важное замечание. Медицина — вечно изменяющаяся наука, находящаяся в постоянном развитии. Исследования и клинический опыт непрерывно обогащают наши знания, в особенности о надлежащем лечении и медикаментозной терапии. Поскольку в этой книге упоминаются различные дозировки или способы применения лекарственных средств, читатели могут быть уверены, что авторы, редакторы и издатели предприняли все усилия, чтобы такие упоминания соответствовали современному состоянию науки на момент выхода книги в свет. Тем не менее такой подход не предполагает и не подразумевает ответственность со стороны издателей в отношении любых инструкций по дозированию и клиническому применению, указанным в книге, и не дает каких-либо гарантий касательно этих материалов. Просим каждого читателя внимательно изучать листки-вкладыши, прилагаемые производителем к каждой упаковке препарата, и проверять, а если необходимо, то и проконсультироваться с врачом или иным специалистом, не отличающимся ли режимы дозирования или противопоказания, указанные производителем, от рекомендаций представленных в настоящей книге. Ознакомление с информацией на листке-вкладыше особенно важно в случаях, когда препарат редко используется либо недавно появился в продаже. Риск и ответственность за использование каждого режима дозирования и схемы применения каждой лекарственной формы ложатся на пользователя. Авторы и издатели просят каждого читателя сообщать о любых замеченных несоответствиях или неточностях. Ошибки в данной работе, обнаруженные после публикации, будут размещены на сайте www.thieme.com на странице с описанием лекарственного средства.

Некоторые из упоминаемых в этой книге названий препаратов и относящихся к ним патентов и зарегистрированных образцов фактически являются зарегистрированными торговыми марками или фирменными названиями, хотя в тексте не всегда делается специальное указание на этот факт. Поэтому появление названия, не описанного как фирменное, не следует истолковывать как заявление издателя о том, что оно таковым не является.

Данная книга, включая все ее части, защищена законом об авторском праве. Любое использование, эксплуатация или коммерциализация вне установленных законом об авторском праве ограничений без согласия издателя запрещены и наказуемы законом. Это, в частности, относится к воспроизведению копий, копированию, mimeографированию, созданию микрофильмов, а также к обработке и хранению электронных данных.

© Georg Thieme Verlag, 2011

© **практическая медицина**, перевод на русский язык, оформление, 2019

ISBN 978-5-98811-362-1 (рус.)
ISBN 978-3-13-781704-8 (англ.)

Содержание

Предисловие к четвертому изданию IX

Сокращения X

Общая фармакология 2

История фармакологии 2

История фармакологии 2

Идея 2

Стимул к развитию 2

Начало 3

Научная основа 3

Упрочнение позиций и всеобщее признание 3

Современная фармакология 3

Источники получения лекарственных средств 4

Лекарственный препарат и действующее вещество 4

Цели выделения активных веществ 4

Растения как источник лекарственных средств 6

Разработка лекарственных средств 8

Разработка лекарственных средств 8

Воспроизведенные препараты 10

и диверсификация наименований 10

Введение лекарственных средств в организм 12

Лекарственные формы для приема внутрь 12

Введение препарата в виде ингаляций 14

Дерматологические препараты 16

Защита кожи 16

Дерматологические средства, применяемые в качестве носителей действующего вещества 16

От введения до распределения в организме 18

Точки приложения действия лекарств 20

Мишени, на которые действует 20

лекарственное средство 20

Распределение лекарств в организме 22

Внешние барьеры организма 22

Гистогематические барьеры 24

Проникновение через мембрану 26

Переносчики лекарственных средств 28

Возможные механизмы распределения лекарственного вещества 30

Связывание с белками плазмы 32

Выведение лекарственных средств 34

из организма 34

Печень как выделительный орган 34

Биотрансформация лекарственных средств 36

Метаболизм лекарственного вещества 36

цитохромом P450 38

Кишечно-печеночная циркуляция 40

Реакции конъюгации 40

Почки как выделительный орган 42

Пресистемная элиминация 44

Фармакокинетика 46

Концентрация лекарственного вещества 46

в организме в зависимости от времени: скорость реакции первого порядка (экспоненциальная) 46

Концентрация препарата в крови 48

в различные периоды времени 48

Концентрация препарата в крови 50

при повторном введении 50

Концентрация препарата в крови при приеме 50

через неравные промежутки времени 50

Накопление: доза, интервал между приемами и колебания концентрации препарата в крови 52

Изменения элиминации в процессе 52

лекарственной терапии 52

Количественные характеристики действия 54

лекарственного средства на организм 54

Зависимость эффекта препарата от дозы 54

Зависимость эффекта препарата 56

от концентрации 56

Кривые зависимости эффекта 56

от концентрации 56

Взаимодействие вещества с рецептором 58

Кривые зависимости концентрации 58

от связывания 58

Типы связывающих сил 60

Ковалентные связи 60

Нековалентные связи 60

Агонисты и антагонисты 62

Модели молекулярных механизмов действия 62

агонистов и антагонистов 62

Другие виды антагонизма 62

Энтиселективность лекарственного 64

вещества 64

Виды рецепторов 66

Принцип действия рецепторов, сопряженных 68

с белком G 68

Динамика концентрации лекарственного 70

вещества в плазме и эффект 70

Нежелательные реакции 72

Нежелательные реакции, побочные эффекты 72

лекарственных средств 72

Причины нежелательных реакций	72
Лекарственная аллергия	74
Кожные реакции	76
Токсичность лекарственных средств при беременности и лактации	78
Генетические различия в эффектах препаратов	80
Фармакогенетика	80
Эффекты, не зависящие от препарата	82
Плацебо (А)	82

Частная фармакология **85**

Лекарственные средства, влияющие на симпатическую нервную систему	86
Симпатическая нервная система	86
Строение симпатической нервной системы	88
Адренергический синапс	88
Подтипы адренорецепторов и эффекты катехоламина	90
Влияние на гладкие мышцы	90
Стимуляция сердечной деятельности	90
Метаболические эффекты	92
Снижение чувствительности рецепторов	92
Связь между структурой и активностью у симпатомиметиков	94
Непрямые симпатомиметики	96
α-симпатомиметики, α-симпатолитики	98
α-симпатомиметики	98
α-симпатолитики	98
β-адренолитики	100
Лекарственные средства, влияющие на парасимпатическую нервную систему	102
Парасимпатическая нервная система	102
Холинергический синапс	104
Парасимпатомиметики	106
Парасимпатолитики	108
Биогенные амины	112
Дофамин	112
Эффекты гистамина и его фармакологические свойства	114
Серотонин	116
Встречаемость в организме и функции	116
Средства, вызывающие эффекты серотонина	116
Ингибиторы серотонина	116
Вещество Р	118
Аминокислоты	118
Сосудорасширяющие лекарственные средства	120
Сосудорасширяющие препараты: обзор	120
Органические нитраты	122
Антагонисты кальция	124
Производные дигидропиридина	124
Верлапамил и другие амфифильные антагонисты Ca ²⁺	124

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	126
Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	126
Лекарственные средства, влияющие на гладкую мускулатуру	128
Средства, применяемые для воздействия на гладкую мускулатуру внутренних органов	128
Кардиотропные лекарственные средства	130
Кардиотропные препараты	130
Сердечные гликозиды	132
Антиаритмические препараты	134
Препараты, селективно влияющие на СА- и АВ-узлы	134
Неспецифические препараты, влияющие на образование и распространение импульса	134
Электрофизиологические механизмы действия антиаритмических препаратов, блокирующих Na ⁺ -каналы	136
Антианемические лекарственные средства	138
Препараты для лечения анемии	138
Эритропоэз	138
Витамин В ₁₂	138
Фолиевая кислота	138
Железодефицитная анемия	140
Антитромботические лекарственные средства	142
Профилактика и лечение тромбоза	142
Витамин К и его антагонисты	144
Взаимодействие с другими веществами	144
Гепарин	146
Гирудин и его производные	146
Фибринолитики	148
Ингибиторы активации тромбоцитов	150
Пресистемное действие ацетилсалициловой кислоты	150
Кровезаменители	152
Плазмозаменители	152
Лекарственные средства, применяемые при гиперлипотеидемии	154
Гиполипидемические препараты	154
Диуретики	158
Диуретики: обзор	158
Резорбция NaCl в почках	160
Аквапорины	160
Осмотические диуретики	160
Сульфонамидные диуретики	162
Калийсберегающие диуретики	164
Вазопрессин и его производные	164
Заболевания, связанные с нарушением водного и электролитного баланса	166
Нарушения водного и электролитного баланса	166
Нарушения гомеостаза натрия	166
Нарушения гомеостаза калия	166

Лекарственные средства, влияющие на ЖКТ	168
Лечение язв желудка и двенадцатиперстной кишки	168
Лечение повышенной кислотности	168
Слабительные	168
Антидиарейные препараты	172
Лекарственные средства, влияющие на двигательные функции	174
Лекарственные средства, влияющие на двигательные функции	174
Центральные миорелаксанты и токсины	174
Миорелаксанты	176
Деполаризующие миорелаксанты	176
Недеполаризующие миорелаксанты	178
Влияние на сократительную систему	178
Лекарственные средства, подавляющие боль	180
Механизмы и пути возникновения боли	180
Эйкозаноиды	182
Жаропонижающие анальгетики и НПВС	184
Нестероидные противовоспалительные средства	184
Ингибиторы циклооксигеназы	186
Местные анестетики	188
Опиоиды (опиаты)	194
Лекарственные средства, влияющие на ЦНС	200
Общая анестезия и общие анестетики	200
Ингаляционные общие анестетики	202
Иньекционные общие анестетики	204
Бензодиазепины	206
Антагонист бензодиазепинов	206
Фармакокинетика бензодиазепинов	208
Лечение депрессии	210
Мания	214
Препараты для лечения маниакальных состояний	214
Лечение шизофрении	216
Нейрелептики	216
Гормоны	220
Гипоталамические и гипофизарные гормоны	220
Терапия тиреоидными гормонами	222
Гипертиреоз и антигипертиреозные препараты	224
Глюкокортикоидная терапия	226
Заместительная терапия	226
Фармакодинамическая терапия глюкокортикоидами	226
Андрогены, анаболические стероиды и антиандрогены	230
Основные ингибиторы	230
Рост фолликула и овуляция, продукция эстрогенов и гестагенов	232
Преральные контрацептивы	234
Принципы антиэстрогенной и антигестагенной терапии	236
Ингибиторы ароматазы	238

Сахарный диабет	240
Виды лекарственной формы	240
Виды аминокислотной последовательности	240
Лечение инсулинзависимого сахарного диабета	242
Нежелательные реакции	242
Лечение сахарного диабета 2-го типа	244
Пероральные противодиабетические препараты	246
Препараты, поддерживающие гомеостаз кальция	248
Антибактериальные лекарственные средства	250
Препараты для лечения бактериальных инфекций	250
Ингибиторы синтеза клеточной стенки	252
Порообразователи	256
Ингибиторы синтеза тетрагидрофолата	256
Ингибиторы функции ДНК	258
Ингибиторы синтеза белка	260
Препараты для лечения микобактериальных инфекций	264
Противотуберкулезные препараты	264
Противоперозные препараты	264
Противогрибковые лекарственные средства	266
Препараты для лечения грибковых инфекций	266
Противовирусные лекарственные средства	268
Фармакотерапия вирусных инфекций	268
Препараты для лечения ВИЧ-инфекции	272
Ингибиторы обратной транскриптазы	272
Ингибиторы протеазы ВИЧ	272
Резервные препараты	272
Противопаразитарные лекарственные средства	274
Препараты для лечения эндо- и эктопаразитарных инвазий	274
Противомаларийные препараты	276
Другие тропические заболевания	278
Противоопухолевые лекарственные средства	280
Химиотерапия злокачественных опухолей	280
Взаимодействие с сигнальными метаболитами путями клеточной пролиферации	284
Особые эффекты	286
Противоопухолевых препаратов	286
Механизмы резистентности к цитостатикам	286
Иммуномодуляторы	288
Подавление иммунных ответов	288
Ингибиторы кальциневрина (сиролимус)	290
Ингибиторы миграции лейкоцитов	292
Антидоты	294
Антидоты и лечение отравлений	294
Средства, вызывающие зависимость	298
Психотомиметики	298
(психодислептики, галлюциногены)	298
Действие никотина	300

Локализация N-холинорецепторов	300	Эпилепсия	327
Влияние никотина на жизнедеятельность организма	300	Мигрень	328
Средства, облегчающие отказ от курения	300	Рвота	328
Последствия курения	302	Нарушения сна	330
Алкоголизм	304	Глаукома	332
		Остеопороз	334
		Подагра	336
Лечение отдельных заболеваний	307	Ожирение: последствия и методы лечения	338
		Аллергические заболевания	340
Лечение отдельных заболеваний	308	Бронхиальная астма	342
Артериальная гипертензия	308	Ревматоидный артрит	344
Стенокардия	310	Хронические воспалительные заболевания кишечника	346
Антиангинальные средства	312		
Острый коронарный синдром	314	Литература	348
Сердечная недостаточность	316		
Септический шок	318	Предметный указатель	352
Болезнь Паркинсона	320		

Прогресс в науке и медицине происходит быстрее, чем когда-либо. Это справедливо и для фармакологии. Идет ли речь о новых препаратах, побочных эффектах или взаимодействии между различными лекарственными средствами, терапевт должен быть всегда в курсе последних достижений и применять их на практике, поскольку конечная цель его деятельности заключается в обеспечении оптимальной профилактики для здоровых лиц и оптимального лечения для больных. Этот принцип представляется простым, но требует от врача колоссальной преданности своему делу, т.к. он должен постоянно добывать новейшую информацию из независимых источников. Несмотря на то что система здравоохранения подвергалась порой повышенному политическому, идеологическому и экономическому давлению, все это не смогло в итоге сколько-нибудь существенно изменить тот незабываемый постулат, что хорошо подтвержденные сведения о профилактической и терапевтической ценности препаратов являются неперенным условием успешного лечения.

Атлас по фармакологии, впервые опубликованный в Германии в 1990 г., впоследствии был переведен более чем на 10 языков. Цель данной книги — дать ясное представление о самых последних данных доказательной медицины, а также об установленных фактах предыдущих лет. Атлас призван снабдить студентов, изучающих медицину, фармакологию и физиологические науки, базовыми сведениями о фармакологии, а также служить удобным пособием для повторения материала. Атлас также поможет врачам и фармацевтам обновить свои знания и получить обзор по фар-

макотерапевтическим свойствам препаратов. За более детальной информацией следует обращаться к более крупным учебникам либо оригинальным публикациям.

Прогресс, достигнутый за последние годы, потребовал включить в книгу новые и пересмотренные рисунки, а также текстовые блоки и исключить устаревшие.

В связи с постоянным ростом визуализированной информации во всех сферах мы постарались во время пересмотра рисунков представить имеющиеся в них данные ясно и просто, а также сделать диаграммы менее детализированными, чтобы наиболее отчетливо продемонстрировать базисные принципы каждой из тем.

Мы благодарны за комментарии и предложения от коллег, студентов и аспирантов. Хотелось бы поблагодарить проф. Renate Luellmann-Rauch за ее советы по гистологии и клеточной биологии. Мы также признательны отделу производства и редакторам Thieme Publishers Stuttgart за их заботу и помощь.

Heinz Luellmann
Klaus Mohr
Lutz Hein
Juergen Wirth

Конфликты интересов. Авторы не имеют финансовой заинтересованности или иных отношений, которые могли бы повлиять на содержание этой книги.

При ингаляции в виде аэрозоля, газа или пара лекарственный препарат доставляется к слизистой оболочке бронхов и, в меньшей степени, к альвеолярным мембранам. Данный путь выбирают для лекарственных средств, действующих на гладкие мышцы бронхов или на состав бронхиальной слизи. Кроме того, газообразные или летучие агенты назначают в виде ингаляции с целью всасывания в альвеолах и развития системных эффектов (ингаляционные анестетики, с. 202). **Аэрозоль** получают путем распыления раствора с лекарственным веществом или тонкодисперсного порошка до образования влажного или сухого облака соответственно.

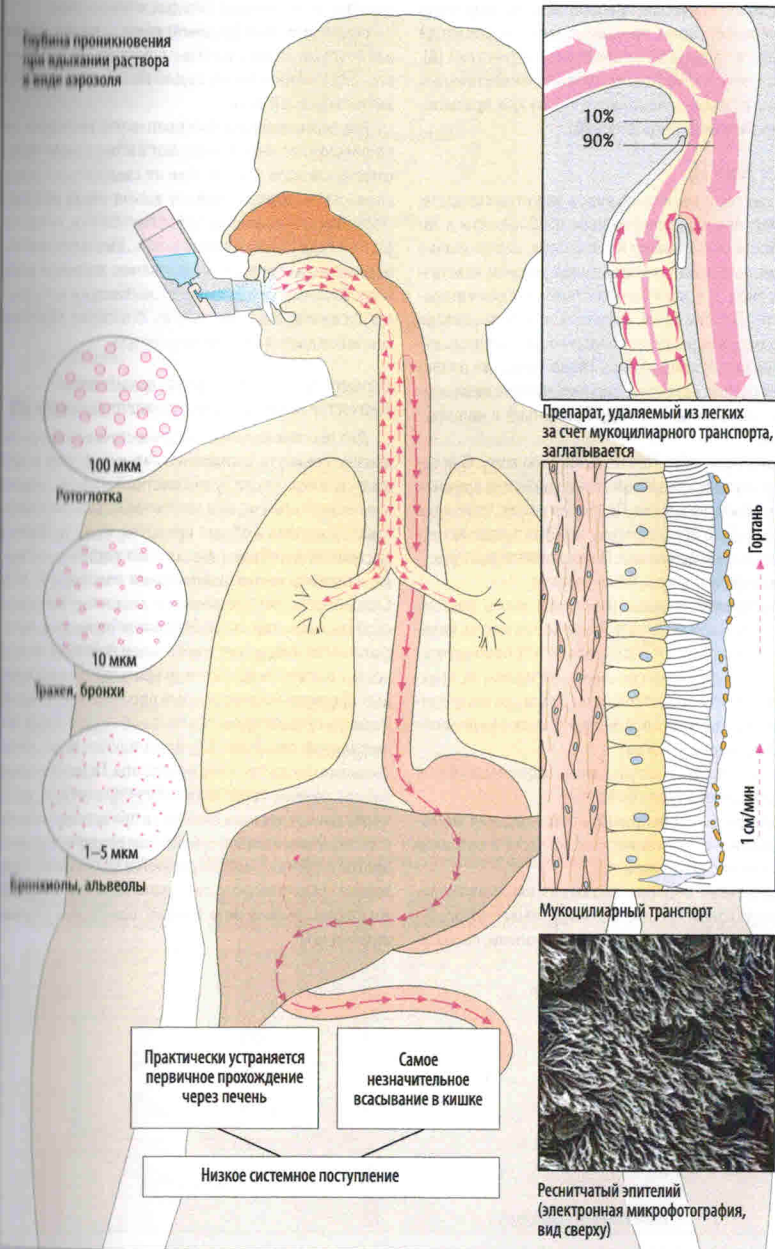
В традиционных спреях (небулайзере) необходимый воздушный поток для образования аэрозоля создается струей воздуха под высоким давлением. Иначе говоря, лекарственный препарат доставляется из раствора или пакетика с порошком во флаконе под давлением с встроенным клапаном, который выделяет определенную дозу. Во время использования ингалятор (спрей, распылитель) удерживают напротив рта и нажимают на клапан в начале вдоха. Эффективность доставки зависит от положения устройства напротив рта, размера аэрозольных частиц и совпадения момента открытия клапана спрея и вдоха. Размер аэрозольных частиц определяет скорость, при которой они пролетают во вдыхаемом воздухе, и, следовательно, **глубину проникновения в дыхательные пути**. Частицы более 100 мкм в диаметре останавливаются в ротоглотке, частицы диаметром 10–60 мкм оседают на эпителии бронхиального дерева. Частицы менее 2 мкм в диаметре могут достичь альвеол, но если не успеют осесть на их поверхности, то выдыхаются обратно.

Лекарственный препарат, осевший на слизистой выстилке эпителия бронхов, частично всасывается и частично переносится с бронхиальной слизью в гортань. Бронхиальная слизь движется вверх благодаря направленным в сторону рта волнообразным движениям эпителиальных ресничек. С физиологической точки зрения данный мукоцилиарный транспорт осуществляется для удаления частиц пыли, попавших в бронхиальное дерево при вдохе. Таким образом, лишь часть лекарственного аэрозоля (~ 10%) попадает в дыхательные пути и лишь часть этого количества проникает в слизистую оболочку, тогда как остальная часть аэрозоля посредством мукоцилиарного транспорта направляется в гортаноглотку, где заглатывается. Ингаляционный путь введения (т. е. местное введение без системной нагрузки) лучше всего подходит для лекарственных средств, которые плохо всасываются из кишки (тиотропий, кромолин) или подвергаются эффекту первичного прохождения через печень (с. 44); к ним относятся глюкокортикоиды (беклометазона дипропионат, будесонид, флунисолид и флутиказона дипропионат) и β -агонисты (сальбутамол и фенотерол).

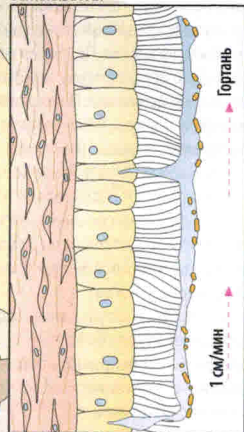
Даже если часть ингалированного лекарственного средства всасывается в неизменном виде после проглатывания, введение таким путем обладает преимуществом, что концентрация лекарственного препарата в бронхах будет выше, чем в других органах.

Эффективность мукоцилиарного транспорта зависит от силы движения ресничек и вязкости бронхиальной слизи. Оба фактора изменяются при патологии (при кашле курильщика или при хроническом бронхите).

Глубина проникновения при вдыхании раствора в виде аэрозоля



Препарат, удаляемый из легких за счет мукоцилиарного транспорта, заглатывается



Мукоцилиарный транспорт



Реснитчатый эпителий (электронная микрофотография, вид сверху)

Практически устраняется первичное прохождение через печень

Самое незначительное всасывание в кишке

Низкое системное поступление

Фармакологические препараты, которые наносят на поверхность кожи, предназначены как для ухода за кожей и защиты ее от вредных воздействий (А), так и служат в качестве источника лекарственных средств, которые всасываются в кожу или, при необходимости, в общий кровоток (В).

Защита кожи (А)

Существует несколько видов защитных средств, удовлетворяющих различным требованиям в зависимости от состояния кожи (сухая, недостаточно жирная, потрескавшаяся/влажная, жирная, эластичная) и вида вредных воздействий (продолжительное воздействие воды, регулярное использование спиртосодержащих дезинфицирующих средств, интенсивная инсоляция). Защитные средства различаются по консистенции, физико-химическим свойствам (липофильные, гидрофильные) и наличию добавок.

Присыпки наносятся на интактную кожу. Они состоят из талька, стеарата магния, диоксида кремния (кремния) или крахмала. Прилипая к коже, присыпки образуют маловязкую пленку, которая ослабляет механическое раздражение. Порошки обладают высушивающим (испаряющим) свойством.

Липофильная мазь (масляная мазь) состоит из липофильной основы (парафиновое масло, вазелин, ланолин) и может содержать до 10% порошковых веществ, например оксид цинка, оксид титана, крахмал или смесь из этих веществ. Эмульсия получается при смешивании с водой парафинов и неионного эмульгированного воска.

Паста (масляная паста) — мазь, содержащая более 10% порошковых компонентов.

Липофильный (жирный) крем — водная эмульсия в масле, которая наносится легче, чем масляная паста или масляная мазь.

Гидрогель и **водорастворимая мазь** имеют определенную консистенцию за счет разных гелеобразующих агентов (желатина, метилцеллюлозы, полиэти-

ленгликоля). **Лосьоны** являются водными суспензиями водорастворимых и твердых компонентов.

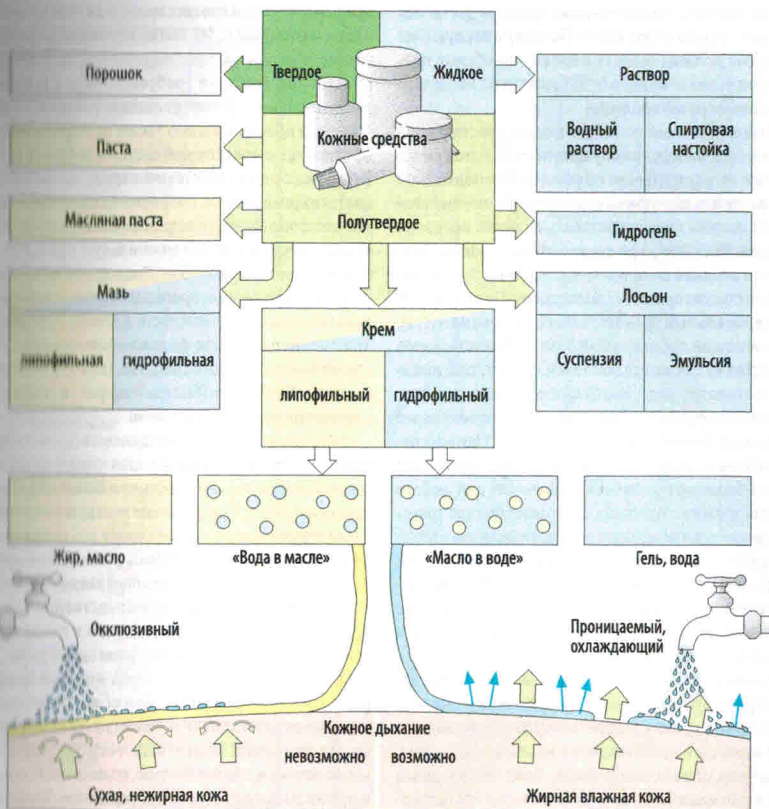
Гидрофильный (водный) крем — водно-масляная эмульсия, образованная с помощью эмульгирующей мази. Его также можно считать водно-масляной эмульсией.

Все дерматологические препараты, имеющие липофильную основу, прилипают к коже в виде водонепроницаемой пленки. Они не смываются и предупреждают (**ограничивают**) выход воды из кожи. Поскольку кожа защищена от высыхания, повышается ее гидратация и эластичность. Уменьшенное испарение воды приводит к нагреванию закрытой кожи. Гидрофильные препараты легко смываются и не препятствуют выходу воды сквозь кожу. Испарение жидкой основы сопровождается ощущением холода.

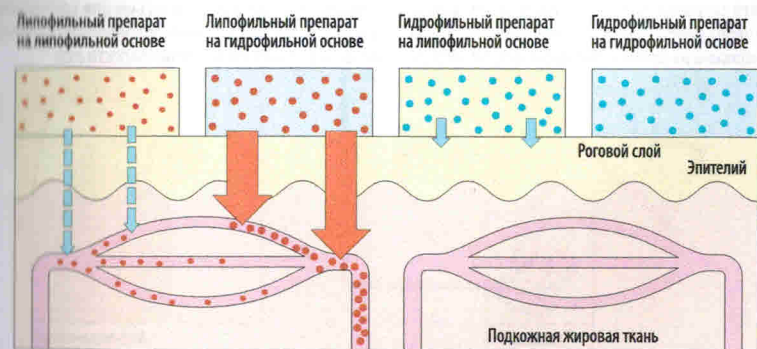
Дерматологические средства, применяемые в качестве носителей действующего вещества (В)

Для достижения мишени лекарственное средство должно покинуть фармакологическую форму и проникнуть в кожу, если нужен местный эффект (глюкокортикоидная мазь), или должно обладать способностью проникать в общий кровоток, если требуется системное действие (чрескожная система доставки, например нитроглицериновый пластырь, с. 12). Способность лекарственного вещества покинуть свою носитель тем выше, чем выше разница в липофильности между ним и носителем (высокая склонность к высвобождению: гидрофильный лекарственный препарат и липофильный носитель и наоборот). Поскольку кожа представляет собой закрытый липофильный барьер (с. 22), всасываются лишь липофильные лекарственные препараты. Гидрофильные лекарственные средства не могут проникнуть даже через поверхностный слой кожи при использовании с липофильным носителем. Данная рецептура применяется в случаях, когда требуются высокие концентрации лекарственного препарата на поверхности кожи (неомициновая мазь при бактериальных кожных инфекциях).

А. Дерматологические средства, защищающие кожу



В. Дерматологические средства — носители лекарственного вещества



От введения до распределения в организме

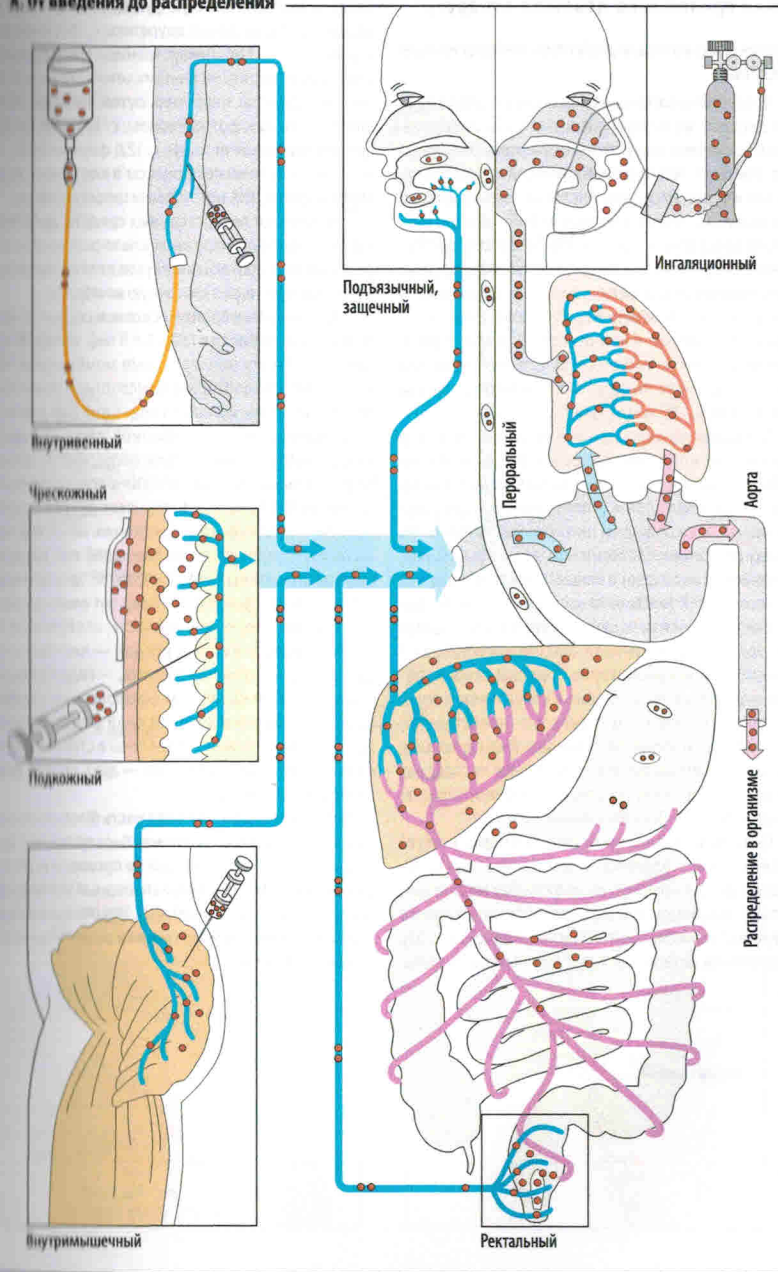
Как правило, лекарственные средства достигают органа-мишени через кровь. Поэтому в первую очередь они должны попасть в кровь, что обычно происходит через венозную сеть. Существует несколько возможных путей введения.

Лекарственный препарат можно ввести в виде инъекции или инфузии **внутривенно**, при этом он поступает непосредственно в кровоток. При **подкожном** или **внутримышечной** инъекции лекарственный препарат должен диффундировать из места введения в кровь. Поскольку при данных процедурах повреждается верхний слой кожи, необходимо придерживаться строгих правил их проведения. По этой причине **пероральный** путь введения (т. е. прием внутрь), включающий последующий захват лекарственного средства из слизистой оболочки ЖКТ в кровь, выбирается гораздо чаще. Недостатком данного пути введения является то, что препарат должен пройти через печень на своем пути в общий кровоток. При всех перечисленных выше способах введения данный факт имеет большое практическое значение для любого лекарственного препарата, который быстро трансформируется или, возможно, инактивируется в печени (эффект первичного прохождения через печень, выделение до попадания в общий кровоток, биодоступность; с. 44). Более того, лекарственное средство проходит через легкие перед поступлением в общий кровоток. Легочная ткань может захватывать гидрофобные вещества. Поэтому легкие могут действовать как буфер и таким образом предупреждать быстрое повышение уровня лекарственного вещества в периферической крови после в/в инъекции (это важно, например, для в/в анестетиков). Даже при введении в прямую кишку как минимум часть лекарственного препарата попадает в общий кровоток через воротную вену, поскольку непосредственно в нижнюю полую вену течет кровь лишь из короткого терминального сегмента прямой кишки. Эффект прохождения через печень удается миновать при всасывании препарата из щечной или подъязычной области,

т. к. кровь из полости рта попадает в верхнюю полую вену. Аналогичный процесс происходит при введении в виде **ингаляции** (с. 14). Тем не менее при данном пути введения обычно преследуется местный эффект, а системное действие требуется лишь в исключительных случаях. В определенных условиях лекарственный препарат можно также применять наружно с помощью **чрескожной** системы доставки (с. 15). В данном случае лекарственное средство высвобождается из резервуара с постоянной скоростью в течение нескольких часов и затем проникает в эпидермис и субэпидермальную соединительную ткань, где попадает в кровь капилляров. Лишь очень небольшое число лекарственных препаратов можно использовать чрескожно. Возможность данного пути введения определяется как физико-химическими свойствами лекарственного средства, так и терапевтическими требованиями (быстрый эффект в сравнении с продолжительным действием).

Скорость всасывания определяется путем и способом введения. Она *самая быстрая при в/в инъекции, менее быстрая при в/м инъекции и самая медленная при п/к инъекции*. При введении лекарственного препарата через слизистую оболочку рта (**защечный**, **подъязычный** пути) его уровень в плазме повышается быстрее, чем при традиционном введении внутривенно, т. к. он сконцентрирован непосредственно в месте всасывания, а в слюне накапливается очень высокая концентрация при растворении одной дозы. Это приводит к тому, что захват через эпителий полости рта ускоряется. Более того, при всасывании лекарственного средства через слизистую оболочку полости рта отсутствует эффект первичного прохождения через печень и, следовательно, возможность его введения до попадания в общий кровоток. Защечный или подъязычный путь не подходит для плохо растворимых в воде или плохо всасывающихся лекарственных средств. Такие препараты следует называть **защечными**, поскольку как объем для растворения жидкости, так и всасывающая поверхность гораздо больше в тонкой кишке, чем в полости рта.

А От введения до распределения



Пурины превращаются в мочевую кислоту, проходя стадию гипоксантина и ксантина. Эти промежуточные вещества растворимы в воде и легко выводятся почками; мочевая кислота менее растворима и полностью выводится из организма только у здоровых людей. **Подагра** развивается в том случае, когда нарушается баланс между количеством образующейся и общим количеством выводимой мочевой кислоты. Характерно повышение концентрации уратов в крови. Кристаллы уратов оседают в тех органах, где имеются плохие условия для их растворения, например в синовиальной жидкости, и где температура ниже нормальной для тела. В результате возникает острый приступ подагры. Особенно часто поражается основание большого пальца стопы. Как и другие кристаллы, кристаллы уратов служат сильным стимулом для нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, в очаг поражения привлекаются нейтрофилы и фагоцитируют это неперевариваемое вещество. В процессе этого из нейтрофилов высвобождаются провоспалительные цитокины. Макрофаги также фагоцитируют кристаллы, при этом повреждаются и выделяются лизосомные ферменты, которые также провоцируют воспаление и поражение тканей, что заканчивается острым и крайне болезненным приступом подагры.

Лечение подагры состоит из двух этапов: 1) лечение острого приступа и 2) стойкое снижение гиперурикемии. Во время острого приступа требуются немедленные меры, облегчающие боль. Классическое лекарство, использовавшееся еще Гиппократом, — **колхицин**, алкалоид, получаемый из лугового шафрана (*Colchicum autumnale*). Это вещество подавляет функцию микротрубочек в фагоцитирующих клетках, а следовательно, их подвижность, что препятствует фагоцитозу кристаллов, который представляет собой крайне болезненный процесс.

Приступ подагры можно купировать назначением **НПВС**: индометацина или диклофенака.

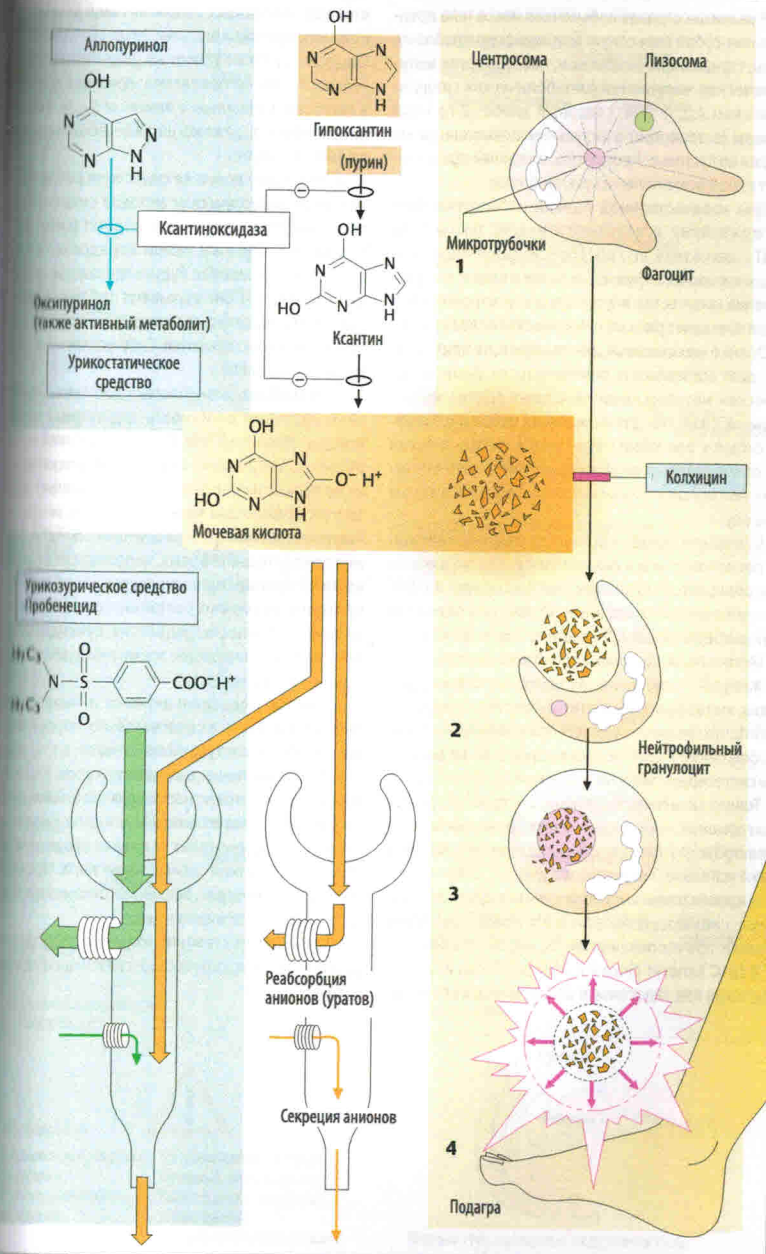
Для длительного снижения концентрации уратов в крови ниже 6 мг/100 мл требуется:

а) соблюдение **диеты**, т. е. исключение богатой пуринами, например ливера (Пурин содержится только одно ядро!) и молочных продуктов (можно употреблять в любом количестве).

б) назначение **урикоостатических препаратов**, например **аллопуринола**, который подавляет тиоксидазу, катализирующую производство мочевой кислоты. Метаболизм пуринов останавливается на промежуточной стадии гипоксантина, которая легко выводится почками. Под воздействием аллопуринола снижается гиперурикемия. Когда до уровня 3–6 мг/дл. Аллопуринол назначается в дозе 300–800 мг/сут. За исключением редких возникающих аллергических реакций, он хорошо переносится и является препаратом выбора для профилактики подагры. В начале лечения кристаллы подагры сохраняются, но их можно предотвратить одновременным назначением колхицина в дозе 1–1,5 мг/сут.

Урикозурические препараты, такие как **пробенецид** и **бензбромарон** (100 мг/сут), способствуют экскреции мочевой кислоты почками. Они влияют на транспортную систему органических кислот в дистальных почечных канальцах, препятствуя реабсорбции уратов. В недостаточной дозе они оказывают только систему секреции кислот, которая имеет меньшую транспортную способность. Таким образом, выведение уратов подавляется и возникает опасность приступа подагры. Больным, страдающим образованием камней в мочевых путях, урикозурические средства противопоказаны.

Уролитики. В организме животных, не относящихся к отряду приматов, мочевая кислота с помощью уратоксидазы метаболизируется до аллантоина — продукта более растворимого и быстрого выведения почками. **Расбуриказу** (рекомбинантную уратоксидазу) вводят в виде инфузий при злокачественном новообразовании, когда в результате химиотерапии в организме больного образуется большое количество мочевой кислоты.



В развитых странах избыточная масса тела представляет собой серьезную медицинскую проблему. У лиц, страдающих ожирением, повышен риск **метаболических нарушений** (метаболический синдром с высоким АД, с. 244; сахарный диабет 2-го типа) и **травм** (остеоартрит в результате повышенной нагрузки на суставы). Кроме того, ожирение представляет собой психологическую проблему.

Для количественной оценки избыточной массы и ожирения используется индекс массы тела [ИМТ = масса тела (кг) / рост (м²)]. Информативно также соотношение окружности талии и бедер, т. к. увеличение количества внутрибрюшной жировой клетчатки повышает риск метаболических осложнений.

Знание **механизмов, регулирующих прием пищи**, дает возможность определиться с фармакологическим методом лечения. С точки зрения эволюционной биологии для выживания особи необходимо сильное влечение к еде, чтобы запасы энергии возобновлялись в виде жировой ткани. Это влечение имеет как физиологическую, так и психологическую природу.

Ощущение голода формируется в центре аппетита, расположенном в гипоталамусе. Его активность контролируется сигналами, поступающими из ЦНС и периферических органов. Источники **сигналов от периферических органов** перечислены ниже.

Метаболизм: падение в крови уровня глюкозы.
Желудок: выделение слизистой пустого желудка белка, вызывающего аппетит, — грелина. Следует отметить, что грелин также способен стимулировать высвобождение гормона роста, однако он не идентичен синтезируемому в гипоталамусе соматотропину.

Тонкий кишечник: выделение гастроинтестинальных гормонов, снижающих аппетит, во время переваривания пищи (глюкагоноподобный пептид, который также усиливает секрецию инсулина, с. 246).

Жировая ткань: высвобождение веществ-посредников, снижающих аппетит (адипокины), например лептина, при увеличении массы жировой ткани.

В **ЦНС** аппетит снижают норадреналин и серотонин, тогда как эндогенные каннабиноиды его повы-

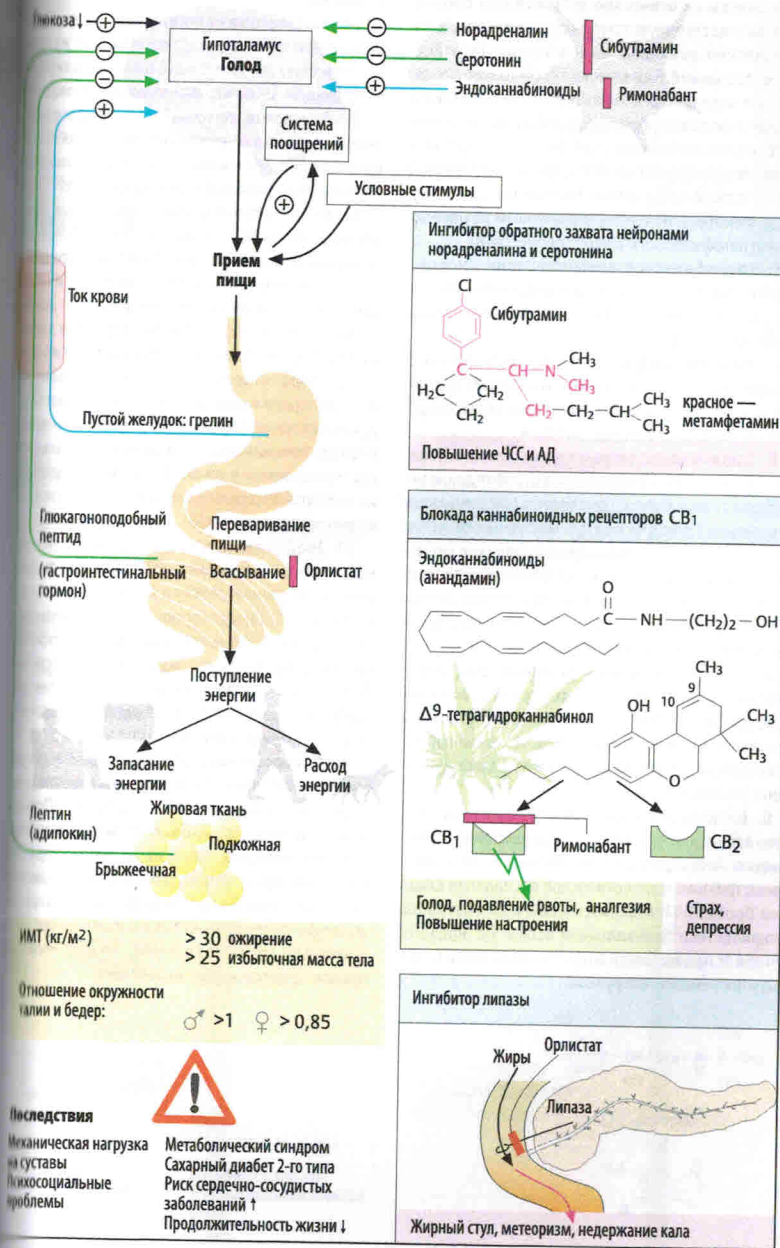
шают. Сильная психологическая мотивация является тем, что процесс принятия пищи активирует систему поощрений и вызывает чувство удовольствия. Существуют также условные (выученные, условно-рефлекторно) шаблоны поведения: приятная еда и ситуация, связанные с приемом пищи, вызывают желание поесть, даже когда физическая потребность в еде отсутствует.

В настоящее время не существует рacionales фармакологических методов снижения веса тела. Средства, снижающие аппетит (сIBUTРАМИН подавляют обратный захват норадреналина и серотонина в нейронах. Будучи производными амфетамина (с. 96), они вызывают побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, а в последнее время не назначаются. СIBUTРАМИН назначают даже в странах ЕС.

Римонабант, назначаемый для снижения веса тела, нарушает активность эндогенных каннабиноидов. Известно, что Δ⁹-тетрагидроканнабинол — активный ингредиент гашиша и марихуаны. Влияет не только на настроение. Он повышает аппетит за счет стимуляции каннабиноидных рецепторов. Римонабант блокирует рецепторы CB₁ типа. Несмотря на его длительное время, человек теряет около килограммов, однако в результате блокады рецепторов возможно развитие психических заболеваний: тревожности, депрессии, суицидальных наклонностей. В настоящее время римонабант отсутствует на рынке в странах ЕС.

Орлистат подавляет активность липазы поджелудочной железы, а следовательно, переваривание жиров. Жиры, поступающие с пищей, в том числе жирорастворимые витамины, выводятся с калом. Характерны метеоризм, возможно нарушение удержания кала за жирного стула и выведения жиров с низким содержанием жира. При начале такого лечения, пациентам рекомендуется снизить содержание жиров в пище.

При крайней степени ожирения проводится хирургическое вмешательство, снижающее объем желудка.



Термином «атопические заболевания» обозначают наследственную предрасположенность к аллергическим реакциям немедленного типа (IgE-опосредованным). Клинически это состояние проявляется в виде аллергического риноконъюнктивита (сенная лихорадка), бронхиальной астмы, атопического дерматита (нейродермит, атопическая экзема) и крапивницы. Очевидно, наиболее частой причиной является дифференцировка Т-хелперов (Т_H) в сторону Т_H2-фенотипа. Лечение направлено на различные уровни патофизиологического процесса (А).

1. Специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) с внутрикожным введением антигена вызывает переключение дифференцировки Т-хелперов в сторону Т_H1.

2. Инактивация IgE достигается введением омализумаба (препарат моноклональных антител), который воздействует на Fc-фрагмент IgE и препятствует его связыванию с тучными клетками.

3. Стабилизация тучных клеток. Кромолин предотвращает IgE-опосредованное высвобождение медиаторов тучных клеток, однако лишь при длительном применении. Препарат наносят местно на слизистую оболочку глаз, носа, бронхов (ингаляции) и кишечника (при приеме внутрь всасывания практически не происходит). Показания: профилактика сенной лихорадки, бронхиальной астмы, пищевой аллергии. Такой же механизм действия у недокромилла.

4. Блокада гистаминовых рецепторов. Аллергические реакции опосредуются преимущественно H₁-рецепторами. Антигистаминные препараты (с. 114) назначаются, как правило, внутрь. Их лечебный эффект часто недостаточный. Показания: аллергический ринит (сенная лихорадка).

5. Блокада лейкотриеновых рецепторов. Монтелукаст — антагонист рецепторов (цистенил-)лейкотриенов. Лейкотриены вызывают выраженную бронхоконстрикцию и аллергическое воспаление слизистой бронхов. Монтелукаст назначают внутрь для профилактики бронхиальной астмы. Он эффективен при астме, вызванной обезболяющими (с. 186, 342) и физической нагрузкой.

6. Функциональные антагонисты аллергии.

(а) α-симпатомиметики, такие как оксиметазолин и тетрагидрозолин, при нанесении на слизистую глаз и носа вызывают местную констрикцию. Их назначают только кратковременно.

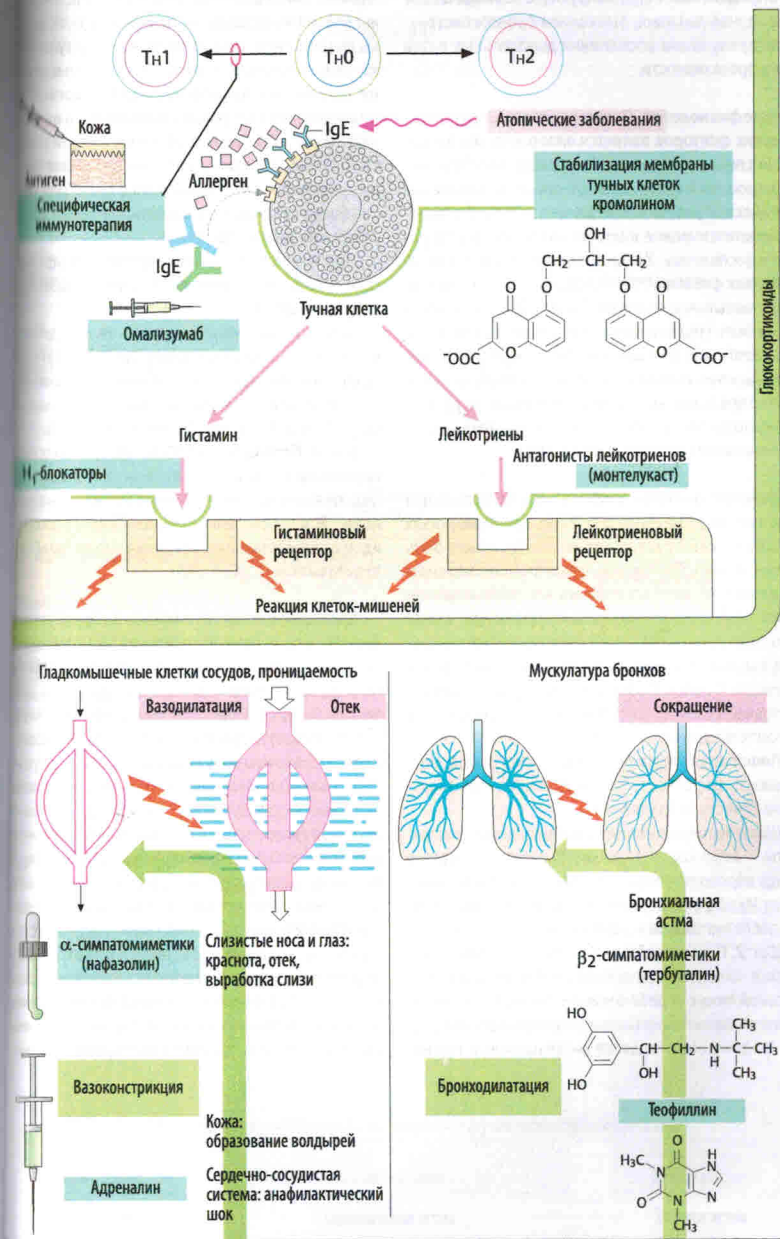
(б) Адреналин, вводимый в/в, — гомобисимпатомиметический препарат в лечении анафилактического шока. Он вызывает сужение кровеносных сосудов, снижает проницаемость капилляров и расширяет просвет бронхов.

(с) β₂-симпатомиметики — тербуталин, формотерол и сальбутамол — назначают при бронхиальной астме, как правило, в виде ингаляций и парентерально в неотложных ситуациях. Даже после введения достаточного количества препарата может возникнуть спазм кровеносного русла, вызывая побочные эффекты (сердцебиение, тремор, беспокойство, гипотензия). Продолжительность действия сальбутамола и формотерола в виде ингаляций составляет 3-4 ч, β₂-симпатомиметики длительного действия применяются для лечения тяжелой формы бронхиальной астмы. Назначаемые в ночное время, они предотвращают приступы, которые преимущественно развиваются в ранние утренние часы.

(д) Теофиллин относится к группе метилксантинов. Препарат подавляет активность фосфодиэстеразы (повышение цАМФ) и является антагонистом аденозиновых рецепторов. При бронхиальной астме теофиллин назначают внутрь для профилактики приступов или парентерально с целью контроля при тяжелых приступах. Проявления передозировки — тонико-клонические судороги и нарушения ритма сердца (необходимо следить за концентрацией препарата в крови).

(е) Глюкокортикоиды (с. 226) обладают выраженной противоаллергической активностью и, вероятно, действуют на различные стадии аллергического ответа. Показаны при сенной лихорадке, бронхиальной астме (предпочтительно наружное нанесение препаратов с высокой проницаемостью слизистой оболочки, например беклометазона дипропионата, будесонида, флунисолида, флутиказона пропионата), анафилактический шок (в/в в высоких дозах), анафилактический шок (в/в в высоких дозах), анафилактический шок (в/в в высоких дозах). Положительно, препараты не влияют на экспрессию генов при немедленном начале их действия.

Лечение аллергических заболеваний



Определение. Рецидивирующее периодическое укорочение дыхания, вызванное бронхоконстрикцией в результате воспаления дыхательных путей и гиперреактивности.

Патофизиология. Одним из основных патогенетических факторов является аллергическое воспаление слизистой бронхов. Например, лейкотриены, образующиеся в процессе IgE-опосредованной аллергической реакции немедленного типа, оказывают хемотаксическое влияние на клетки, участвующие в воспалении. Когда развивается воспаление, в бронхах формируется гиперреактивность на стимулы, вызывающие спазм. Таким образом, приступ может быть спровоцирован не только первоначальным антигеном, но и другими факторами (А); например, вдыхание холодного воздуха — частый пусковой фактор при астме, вызванной физической нагрузкой. Ингибиторы ЦОГ (с. 186) — пример препаратов, обуславливающих бронхиальную астму.

Лечение. В основе профилактики бронхиальной астмы лежит устранение факторов, провоцирующих астматический приступ, что не всегда может быть осуществлено. Препараты, подавляющие механизмы аллергического воспаления или снижающие гиперреактивность бронхов (глюкокортикоиды, стабилизаторы тучных клеток и антагонисты лейкотриенов), направлены на основные патогенетические звенья процесса. С целью бронходилатации назначают ингаляции β_2 -симпатомиметиков, обладающих высокой пресистемной элиминацией.

Пошаговая схема (В) иллюстрирует последовательность фармакотерапевтических мер при нарастании тяжести заболевания.

Шаг 1. Препараты первого выбора при остром приступе — короткодействующие β_2 -симпатомиметики в виде аэрозоля, например сальбутамол или фенотерол. Их эффект наступает в течение нескольких минут после ингаляции и длится 4–6 ч.

Шаг 2. Необходимость назначать β_2 -симпатомиметики чаще 2 раз в неделю возникает при более высокой тяжести заболевания. На этой стадии лечение включает противовоспалительные препараты, предпочтение отдается ингаляционным глюко-

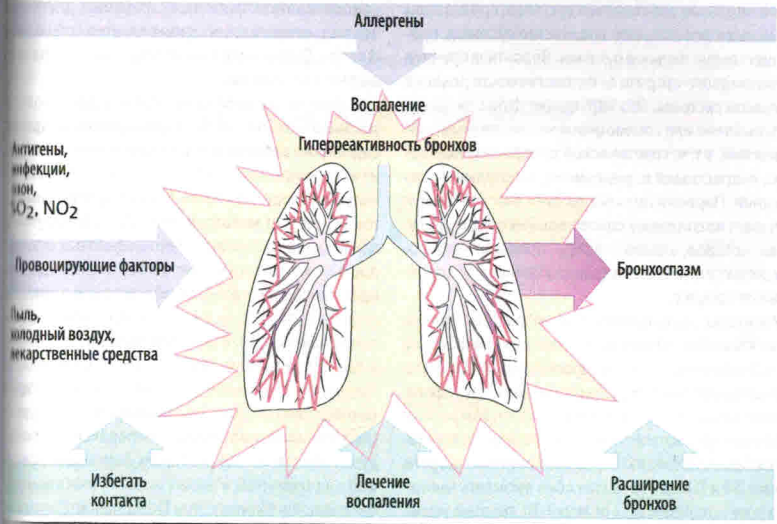
кортикоидам (с. 228). В качестве альтернативы могут использоваться стабилизаторы тучных клеток (с. 114) в виде ингаляций. Ингаляционные глюкокортикоиды вводятся регулярно, улучшение наступает только через несколько недель. При правильном применении ингаляций глюкокортикоиды подвергаются интенсивной пресистемной элиминации, а о побочных системных побочных эффектах («кортикоидных страхах») нет. Возможны местные побочные эффекты — кандидоз ротоглотки и дисфония. Для снижения риска кандидоза препараты следует наносить утром и вечером перед едой.

Противовоспалительная терапия тем эффективнее, чем реже применяются «по требованию» симпатомиметики.

Шаг 3. К глюкокортикоидам в низких дозах добавляется длительный прием бронходилататоров. Предпочтение отдается местному использованию ингаляционных β_2 -симпатомиметиков длительного действия (сальметерол или формотерол, с. 340).

Шаг 4. Повышение дозы ингаляционных глюкокортикоидов. При неэффективности этого шага можно добавить к лечению активные методы, показанные на рис. В, в т. ч. системное применение глюкокортикоидов и парентеральное введение омализумаба (препарата антител к IgE, с. 340).

Хронические обструктивные заболевания легких. Их следует отличать от бронхиальной астмы. Это состояние может развиваться в результате постоянного внешнего повреждающего воздействия на слизистую бронхов. Наиболее частая причина — курение. Развивается хронический бронхит, сопровождающийся сужением воздухоносных путей, разрушением стенок альвеол заканчивается развитием эмфиземы. Легочные сосуды сужаются, что приводит к развитию легочной гипертензии; в результате напряжения правых отделов сердца формируется легочное сердце. Все это вызывает усиление одышки. Лечение затруднено. Необходимо устранение причины заболевания, т. е. полный отказ от курения, смена вредных условий работы. Бронходилататоры, такие как тиотропия бромид и/или β_2 -симпатомиметики (сальметерол, формотерол) могут облегчить состояние. Глюкокортикоиды эффективны лишь в некоторых случаях. В конечном счете, как правило, требуется кислородотерапия



В. Алгоритм лечения бронхиальной астмы

Препараты выбора у взрослых

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, www.ginasthma.com, в именительном падеже

При необходимости (внутри):
глюкокортикоиды,
 β_2 -агонист монтелукаст,
теофиллин,
омализумаб п/к

Поддержание бронходилатации

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия

Противовоспалительное лечение, в виде ингаляций, длительное

Глюкокортикоиды с высокой пресистемной элиминацией

Низкая доза

Низкая доза

Средняя/высокая доза

Бронходилатация при необходимости: ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия

≤ 2 раз в неделю

≤ 2 раз в неделю

По потребности

Легкая астма

Среднетяжелая астма

Тяжелая астма

Ревматоидный артрит (А) — прогрессирующее воспалительное заболевание суставов, при котором поражается все большее количество суставов, преимущественно пальцев рук и ног. Вероятная причина ревматоидного артрита — патологическая реакция иммунной системы. Это нарушение функции может быть вызвано или спровоцировано различными состояниями, в т. ч. генетической предрасположенностью, возрастными изменениями, гипотермией, инфекцией. Первоначальный патологический стимул вызывает **воспаление синовиальной оболочки сустава**, которое, в свою очередь, приводит к высвобождению антигенов, поддерживающих воспалительный процесс.

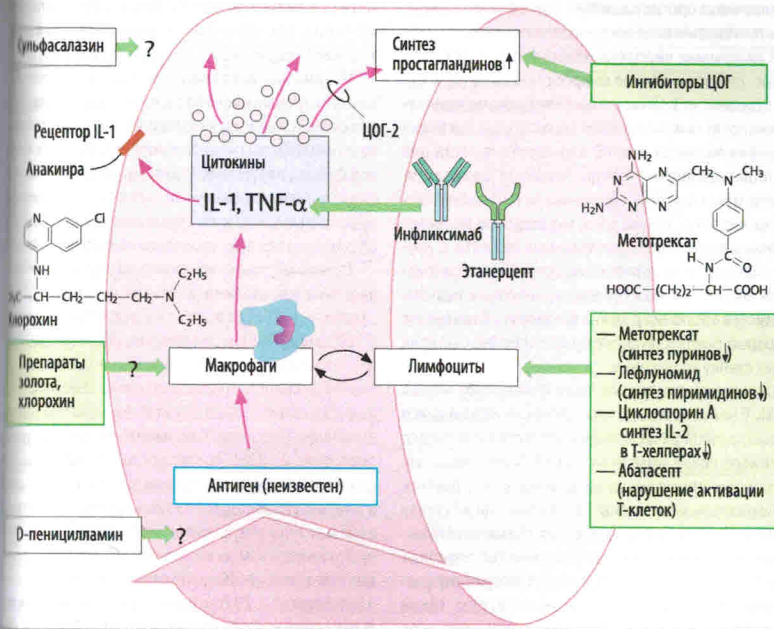
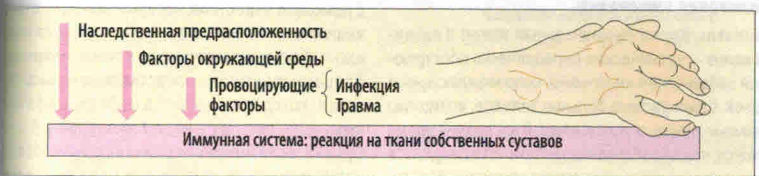
Антигены захватываются антигенпредставляющими клетками; происходит активация лимфоцитов (в т. ч. Т-хелперов, с. 288) и их пролиферация. В процессе взаимодействия между лимфоцитами и макрофагами интенсивность воспаления нарастает. Макрофаги выделяют провоспалительные посредники (медиаторы воспаления), среди которых наиболее важную роль играют IL-1 и TNF- α . TNF- α способен вызывать множество провоспалительных реакций (В), которые усиливают защиту против инфекционных агентов, но нежелательны при ревматоидном артрите. Цитокины стимулируют экспрессию генов, кодирующих синтез ЦОГ-2; продуцируются простагландины, вызывающие воспаление. Эта воспалительная реакция повышает активность лимфоцитов и макрофагов, образуя замкнутый круг. Происходит пролиферация фибробластов и высвобождение ими протеаз; развивается воспаление синовиальной оболочки с разрушением суставного хряща и кости. В итоге формируется анкилоз (утрата подвижности сустава и сращение костей), образуются соединительнотканнные рубцы. Прогрессирование заболевания сопровождается сильной болью и ограничением подвижности.

Фармакотерапия. Быстрое купирование симптомов воспаления достигается назначением **ингиби-**

торов простагландинсинтазы (неселективные ингибиторы ЦОГ или ингибиторы ЦОГ-2, с. 180) и **кортикостероидов**. Поскольку требуется длительный прием препаратов, вероятно развитие побочных эффектов. Остановить прогрессирующее поражение суставов не удается.

Существуют препараты, снижающие вероятность назначения НПВС и **замедляющие прогрессирование заболевания**. Рекомендуется назначать их как можно раньше. Эффект наступает только через несколько недель лечения. Пролиферацию лимфоцитов замедляют **метотрексат** (с. 282) и **лефлуномид**, снижающие доступность пиримидиновых пуринов в лимфоцитах (за счет ингибирования дегидоротатдегидрогеназы). Об абатасепте и о циклофосфанте см. с. 288. Кроме того, назначают иммуносупрессанты **азатиоприн** и **циклофосфамид**. Накапливаясь в лизосомах и нарушении фагоцитоза, предположительно, лежит в основе действия хлорохина и галопролактама **метотрексата**, а также **соединений золота** (ауриотиомалата; пероральный препарат ауранофин менее эффективен). Антитела **инфликсимаба** и **адалимумаба**, а также слитный белок **этанерцепт** связываются с молекулами TNF- α , препятствуя его взаимодействию с мембранными рецепторами клеток мишеней. **Анакинра** — рекомбинантный аналог рецептора эндогенного IL-1. **Абатасепт** имитирует рецептор лимфоцитов, который прекращает презентацию антигенов. Механизм действия D-пеницилламина неизвестен. У этих препаратов имеются побочные эффекты. **Сульфасалазин** и **метотрексат** обладают относительно благоприятным соотношением риска и пользы. Иногда назначают комбинацию препаратов, замедляющих прогрессирование заболевания.

Нередко долгосрочный эффект имеет **хирургическое** удаление воспаленной синовиальной оболочки (синовэктомия) или лучевая терапия посредством введения радионуклида в сустав. Этот метод предпочтительнее, т. к. все фармакотерапевтические меры имеют существенные побочные эффекты.



В. Фактор некроза опухолей α и его ингибиторы

