

# ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ.....	14
1. Содержание фармакологии и ее задачи. Положение среди других медицинских дисциплин. Основные этапы развития фармакологии .....	14
2. Краткий очерк истории отечественной фармакологии .....	19
3. О создании новых лекарственных средств .....	27
II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ .....	37
1. Пути введения лекарственных средств. Всасывание .....	37
2. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование .....	44
3. Химические превращения (биотрансформация, метаболизм) лекарственных средств в организме.....	47
4. Пути выведения лекарственных средств из организма .....	50
5. Местное и резорбтивное действие лекарственных средств. Прямое и рефлекторное действие. Локализация и механизм действия. «Мишени» для лекарственных средств. Обратимое и необратимое действие. Избирательное действие .....	54
6. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения .....	62
А) Химическое строение, физико-химические и физические свойства лекарственных средств .....	62
Б) Дозы и концентрации .....	63
В) Повторное применение лекарственных средств .....	63
Г) Взаимодействие лекарственных средств .....	66
Фармакологическое взаимодействие .....	66
Фармацевтическое взаимодействие .....	71
7. Значение индивидуальных особенностей организма и его состояния для проявления действия лекарственных средств .....	71
А) Возраст .....	71
Б) Пол .....	72
В) Генетические факторы .....	72
Г) Состояние организма .....	73
Д) Значение суточных ритмов .....	73
8. Основные виды лекарственной терапии .....	74
9. Основное и побочное действие. Аллергические реакции. Идиосинкразия. Токсические эффекты .....	74
10. Общие принципы лечения острых отравлений лекарственными средствами .....	77
А) Задержка всасывания токсичного вещества в кровь .....	78
Б) Удаление токсичного вещества из организма .....	78
В) Устранение действия всосавшегося токсичного вещества .....	80

Г) Симптоматическая терапия острых отравлений .....	80
Д) Профилактика острых отравлений .....	81
<b>III. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b> .....	<b>82</b>
Нейротропные средства .....	82
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции периферического отдела нервной системы</i> .....	82
<i>А. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию (главы 1, 2)</i> .....	82
Глава 1. Лекарственные средства, понижающие чувствительность окончаний афферентных нервов или препятствующие их возбуждению .....	83
1.1. Анестезирующие средства (местные анестетики) .....	83
1.2. Вяжущие средства .....	89
1.3. Обволакивающие средства .....	91
1.4. Адсорбирующие средства .....	91
Глава 2. Лекарственные средства, стимулирующие окончания афферентных нервов.....	92
2.1. Раздражающие средства.....	93
<i>Б. Лекарственные средства, влияющие на эфферентную иннервацию (главы 3, 4)</i> .....	95
Глава 3. Средства, влияющие на холинергические синапсы .....	100
3.1. Средства, влияющие на мускарино- и никотиночувствительные холинорецепторы .....	105
3.1.1. Средства, стимулирующие м- и н-холинорецепторы (м-, н-холиномиметики) .....	105
3.1.2. Средства, блокирующие м- и н-холинорецепторы (м-, н-холиноблокаторы) .....	106
3.2. Антихолинэстеразные средства.....	106
3.3. Средства, влияющие на мускариночувствительные холинорецепторы .....	113
3.3.1. Средства, стимулирующие м-холинорецепторы (м-холиномиметики, или мускариномиметические средства) .....	113
3.3.2. Средства, блокирующие м-холинорецепторы (м-холиноблокаторы, или атропиноподобные средства).....	115
3.4. Средства, влияющие на никотиночувствительные холинорецепторы .....	119
3.4.1. Средства, стимулирующие никотиночувствительные холинорецепторы (н-холиномиметики) .....	120
3.4.2. Средства, блокирующие никотиночувствительные холинорецепторы и (или) связанные с ними ионные каналы .....	122
а) Средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы).....	122
б) Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, или миорелаксанты периферического действия).....	125
Глава 4. Средства, влияющие на адренергические синапсы.....	133
4.1. Средства, стимулирующие адренорецепторы (адреномиметики) .....	140
4.1.1. Средства, стимулирующие $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -, $\beta$ -адреномиметики).....	140
4.1.2. Средства, стимулирующие преимущественно $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -адреномиметики) .....	145
4.1.3. Средства, стимулирующие преимущественно $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -адреномиметики).....	146

## 8 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

4.2. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы) .....	147
4.2.1. Средства, блокирующие $\alpha$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -адреноблокаторы) .....	148
4.2.2. Средства, блокирующие $\beta$ -адренорецепторы ( $\beta$ -адреноблокаторы) .....	151
4.2.3. Средства, блокирующие $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -, $\beta$ -адреноблокаторы) .....	153
4.3. Средства пресинаптического действия .....	154
4.3.1. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия) .....	154
4.3.2. Симпатолитики (средства, угнетающие передачу возбуждения с окончаний адренергических волокон) .....	155
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции центральной нервной системы (главы 5–12) .....</i>	<i>159</i>
Глава 5. Средства для наркоза (общие анестетики) .....	167
5.1. Средства для ингаляционного наркоза .....	170
5.1.1. Жидкие летучие вещества .....	171
5.1.2. Газообразные вещества .....	173
5.2. Средства для неингаляционного наркоза .....	174
5.3. Комбинированное применение средств для наркоза .....	176
5.4. Комбинированное применение средств для наркоза с препаратами других фармакологических групп .....	177
Глава 6. Спирт этиловый .....	178
Глава 7. Снотворные средства .....	182
7.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов .....	185
7.2. Агонисты мелатониновых рецепторов .....	188
7.3. Антагонисты орексиновых рецепторов .....	188
7.4. Снотворные средства с наркотическим типом действия .....	189
Глава 8. Болеутоляющие (анальгезирующие) средства .....	192
8.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики и их антагонисты .....	195
Агонисты опиоидных рецепторов .....	196
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов .....	204
8.2. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью .....	207
I. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия (производные парааминофенола) .....	208
II. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия .....	210
8.3. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный + неопиоидный) .....	211
Глава 9. Противосудорожные средства .....	212
Глава 10. Противопаркинсонические средства .....	221
Глава 11. Психотропные средства .....	228
11.1. Антипсихотические средства (нейролептики) .....	229
11.2. Антидепрессанты .....	237
11.3. Средства для лечения маний .....	243
11.3.1. Соли лития .....	243
11.4. Анксиолитики (транквилизаторы) .....	245
11.5. Седативные средства .....	251
11.6. Психостимуляторы .....	252
11.7. Ноотропные средства .....	257
Глава 12. Аналептики .....	259
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем (главы 13–19) .....</i>	<i>262</i>

Глава 13. Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания.....	262
13.1. Стимуляторы дыхания .....	262
13.2. Противокашлевые средства .....	264
13.3. Отхаркивающие средства.....	265
13.4. Средства, применяемые при бронхоспазмах .....	266
13.5. Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности .....	276
Глава 14. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему.....	278
14.1. Кардиотонические средства .....	279
14.1.1. Сердечные гликозиды.....	280
14.1.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры .....	290
14.2. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма сердечных сокращений (противоаритмические средства).....	292
14.2.1. Средства, преимущественно блокирующие ионные каналы кардиомиоцитов (проводящей системы сердца и сократительного миокарда) .....	298
а) Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства; группа I) .....	299
б) Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов; группа IV).....	305
в) Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия; группа III) .....	306
14.2.2. Средства, противоаритмическое действие которых связано с их преимущественным влиянием на рецепторы эфферентной иннервации сердца.....	309
а) Средства, влияющие на $\beta$ -адренорецепторы кардиомиоцитов (группа II).....	309
б) Средства, влияющие на м-холинорецепторы кардиомиоцитов.....	310
14.2.3. Разные средства, обладающие противоаритмической активностью.....	311
14.3. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения .....	313
14.3.1. Средства, применяемые при лечении стенокардии (антиангинальные средства) .....	313
14.3.1.1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение .....	316
а) Органические нитраты.....	316
б) Средства, блокирующие кальциевые каналы (антагонисты кальция) .....	319
в) Активаторы калиевых каналов .....	322
г) Разные средства, обладающие антиангинальной активностью .....	322
14.3.1.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.....	322
14.3.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду .....	324
а) Коронарорасширяющие средства миотропного действия .....	324
б) Средства рефлекторного действия, устраняющие коронарospазм.....	325
14.3.1.4. Кардиопротекторные препараты .....	325
14.3.2. Разные средства, применяемые при лечении стенокардии .....	326
14.3.3. Средства, применяемые при инфаркте миокарда .....	326
14.4. Лекарственные средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения .....	327

## 10 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

14.5. Гипотензивные средства (антигипертензивные средства) .....	335
14.5.1. Нейротропные гипотензивные средства .....	339
14.5.2. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления .....	344
14.5.2.1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему.....	344
14.5.3. Препараты миотропного действия (миотропные средства) .....	349
14.5.3.1. Средства, влияющие на ионные каналы.....	349
14.5.3.2. Донаторы окиси азота .....	350
14.5.3.3. Разные миотропные препараты .....	351
14.5.4. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики) .....	353
14.6. Гипертензивные средства (средства, применяемые при лечении артериальной гипотензии) .....	355
14.7. Венотропные (флеботропные) средства .....	357
14.7.1. Венодилатирующие средства .....	358
14.7.2. Веноконстрикторные (венотонизирующие) и венопротекторные препараты.....	359
14.7.3. Применение веноконстрикторных (венотонизирующих) и венопротекторных препаратов.....	360
А. Препараты с венотонизирующим и венопротекторным действием.....	362
Б. Препараты с венопротекторным действием .....	364
14.7.4. Веносклеротерапия .....	365
14.7.5. Местное лечение при варикозном расширении вен нижних конечностей .....	365
14.7.6. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза вен .....	366
Глава 15. Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения .....	367
15.1. Средства, влияющие на аппетит .....	367
15.2. Средства, влияющие на функцию слюнных желез.....	368
15.3. Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка .....	368
15.3.1. Средства, усиливающие секрецию желез желудка. Средства заместительной терапии .....	369
15.3.2. Средства, понижающие секрецию желез желудка .....	370
15.3.3. Антацидные средства .....	376
15.4. Гастропротекторы .....	378
15.5. Средства, влияющие на моторику желудка.....	381
15.6. Рвотные и противорвотные средства.....	381
15.6.1. Рвотные средства .....	381
15.6.2. Противорвотные средства .....	383
15.7. Гепатопротекторные средства.....	386
15.8. Желчегонные средства .....	388
15.9. Средства, способствующие растворению желчных камней (холелитолитические средства) .....	389
15.10. Средства, применяемые при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы .....	389
15.11. Средства, влияющие на моторику кишечника.....	390
15.11.1. Слабительные средства .....	391
Глава 16. Мочегонные средства (диуретики) .....	395
16.1. Диуретики, оказывающие прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев.....	399
16.2. Антагонисты альдостерона .....	404
16.3. Осмотически активные мочегонные средства .....	404

Глава 17. Лекарственные средства, влияющие на миометрий .....	405
Глава 18. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение .....	411
18.1. Средства, влияющие на эритропоэз .....	412
18.2. Средства, влияющие на лейкопоэз .....	415
Глава 19. Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз .....	417
19.1. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза .....	418
19.1.1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты) .....	418
19.1.2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты) .....	424
19.1.3. Фибринолитические средства (тромболитические средства).....	430
19.2. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики) .....	433
19.2.1. Средства, повышающие свертывание крови .....	433
19.2.2. Антифибринолитические средства .....	433
<i>Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ (главы 20–25) .....</i>	<i>434</i>
Глава 20. Гормональные препараты .....	434
20.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза .....	437
20.2. Препараты гормонов эпифиза.....	446
20.3. Препараты гормонов щитовидной железы и анти tireоидные средства. Кальцитонин .....	447
20.3.1. Препараты гормонов щитовидной железы .....	447
20.3.2. Анти tireоидные средства .....	449
20.3.3. Кальцитонин (тирокальцитонин).....	450
20.4. Препарат паращитовидных желез .....	451
20.5. Препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства.....	452
20.6. Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды) .....	463
20.6.1. Глюкокортикоиды.....	463
20.6.2. Минералокортикоиды.....	467
20.7. Препараты половых гормонов, их производных, синтетических заменителей и антагонистов.....	469
20.7.1. Препараты гормонов женских половых желез .....	469
а) Эстрогенные и антиэстрогенные препараты .....	470
б) Гестагенные (прогестагенные) и антигестагенные препараты.....	473
в) Противозачаточные (контрацептивные) средства для энтерального применения и имплантации .....	474
20.7.2. Препараты гормонов мужских половых желез (андрогены) и антиандрогенные средства .....	477
20.7.3. Анаболические стероиды .....	480
Глава 21. Витаминные препараты .....	481
21.1. Препараты водорастворимых витаминов.....	483
21.2. Препараты жирорастворимых витаминов.....	493
Глава 22. Средства, применяемые при гиперлипотеинемии (противоатеросклеротические средства) .....	501
Глава 23. Средства, применяемые при ожирении .....	515
Глава 24. Средства, применяемые для лечения и профилактики остеопороза .....	519

## 12 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

Глава 25. Противоподагрические средства .....	524
<i>Лекарственные средства, угнетающие воспаление и влияющие на иммунные процессы (главы 26–27) .....</i>	<i>528</i>
Глава 26. Противовоспалительные средства.....	528
Глава 27. Средства, влияющие на иммунные процессы .....	544
27.1. Противоаллергические средства. Иммунодепрессанты .....	544
27.1.1. Противогистаминные средства (блокаторы гистаминовых H <sub>1</sub> -рецепторов) .....	551
27.2. Иммуностимулирующие средства .....	556
<i>Противомикробные и противопаразитарные средства (главы 28–33) .....</i>	<i>558</i>
<i>Противомикробные средства .....</i>	<i>558</i>
Глава 28. Антисептические и дезинфицирующие средства .....	558
Глава 29. Антибактериальные химиотерапевтические средства .....	567
29.1. Антибиотики .....	569
29.1.1. Пенициллины.....	573
а) Биосинтетические пенициллины .....	574
б) Полусинтетические пенициллины.....	576
в) Побочное и токсическое действие пенициллинов .....	580
29.1.2. Цефалоспорины.....	581
29.1.3. Прочие антибиотики, имеющие в структуре β-лактамное кольцо.....	586
29.1.4. Макролиды и азалиды .....	587
29.1.5. Тетрациклины .....	589
29.1.6. Группа левомецетина.....	592
29.1.7. Группа аминогликозидов .....	595
29.1.8. Циклические полипептиды (полимиксины и др.) .....	599
29.1.9. Линкозамиды .....	600
29.1.10. Гликопептиды.....	600
29.1.11. Фузидиевая кислота .....	601
29.1.12. Антибиотики разного химического строения для местного применения .....	601
29.2. Сульфаниламидные препараты .....	604
29.2.1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия.....	606
29.2.2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника .....	608
29.2.3. Сульфаниламиды для местного применения .....	609
29.2.4. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом.....	609
29.3. Производные хинолона .....	610
29.4. Синтетические антибактериальные средства разного химического строения.....	613
29.4.1. Производные 8-оксихинолина.....	613
29.4.2. Производные нитрофурана .....	613
29.4.3. Производные хиноксалина .....	615
29.4.4. Оксазолидиноны.....	615
29.5. Противосифилитические средства.....	616
29.6. Противотуберкулезные средства .....	617
29.6.1. Противотуберкулезные средства I группы.....	619
а) Синтетические средства .....	619
б) Антибиотики .....	621
29.6.2. Противотуберкулезные средства II группы .....	622
а) Синтетические средства .....	622
б) Антибиотики .....	623

29.6.3. Противотуберкулезные средства III группы.....	625
а) Синтетические средства .....	625
Г л а в а 30. Противовирусные средства.....	627
Г л а в а 31. Противопротозойные средства.....	641
31.1. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии .....	642
31.1.1. Гематошизотропные средства.....	644
31.1.2. Гистошизотропные средства.....	646
31.1.3. Гамонтотропные средства.....	646
31.1.4. Принципы использования противомаларийных средств .....	647
31.2. Средства, применяемые при лечении амебиаза.....	647
31.3. Средства, применяемые при лечении лямблиоза .....	649
31.4. Средства, применяемые при лечении трихомоноза .....	651
31.5. Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза .....	653
31.6. Средства, применяемые при лечении балантидиоза .....	653
31.7. Средства, применяемые при лечении лейшманиозов .....	653
31.8. Средства, применяемые при лечении трипаносомоза .....	654
Г л а в а 32. Противогрибковые средства.....	655
Г л а в а 33. Противоглистные (антигельминтные) средства .....	663
33.1. Средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов .....	663
33.2. Средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов .....	667
<i>Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях</i> .....	669
Г л а в а 34. Противоопухолевые (противобластомные) средства .....	669
34.1. Алкилирующие средства и аналогичные им препараты.....	673
34.2. Антиметаболиты.....	677
34.3. Антибиотики .....	679
34.4. Средства растительного происхождения .....	679
34.5. Гормональные препараты и антагонисты гормонов .....	683
34.6. Ферменты.....	686
34.7. Цитокины .....	686
34.8. Моноклональные антитела.....	687
34.9. Ингибиторы протеинкиназ.....	688
П Р И Л О Ж Е Н И Е .....	690
IV. О Б Щ А Я Р Е Ц Е П Т У Р А .....	690
<i>А. Введение в общую рецептуру</i> .....	690
Лекарственные формы, вещества, средства, препараты .....	690
Государственная фармакопея. Номенклатура лекарственных средств.....	691
Рецепт. Правила выписывания и отпуска лекарственных средств .....	696
Краткие грамматические замечания, касающиеся рецептуры .....	700
<i>Б. Правила выписывания лекарственных форм</i> .....	701
1. Жидкие лекарственные формы.....	701
2. Мягкие лекарственные формы .....	714
3. Твердые лекарственные формы .....	720
4. Капсулы .....	726
5. Лекарственные формы для инъекций .....	728
6. Разные лекарственные формы.....	731
УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ .....	734



# I. ВВЕДЕНИЕ

## 1. СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАКОЛОГИИ И ЕЕ ЗАДАЧИ. ПОЛОЖЕНИЕ СРЕДИ ДРУГИХ МЕДИЦИНСКИХ ДИСЦИПЛИН. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

Фармакология<sup>1</sup> — это наука о взаимодействии химических соединений с живыми организмами. В основном фармакология изучает лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики различных заболеваний и патологических состояний. Одна из важнейших задач фармакологии заключается в изыскании новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Диапазон фармакологических исследований очень широк. Он включает изучение влияния веществ на биологические системы разной сложности — от целостного организма до отдельных клеток, субклеточных образований, рецепторов и ферментов. Изменения в функционировании биологической системы, вызванные химическими веществами, служат проявлением их биологического действия (активности)<sup>2</sup>.

Будучи медико-биологической наукой, фармакология тесно связана с разными областями экспериментальной и практической медицины. Так, фармакология оказывает большое влияние на развитие многих других медико-биологических дисциплин, особенно физиологии и биохимии. Например, с помощью вегетотропных веществ удалось раскрыть тонкие механизмы синаптической передачи, осуществляемой при участии медиаторов. Получение веществ, позволяющих направленно блокировать определенные ферменты или ускорять их синтез, способствовало развитию энзимологии. Многие сложные функции центральной нервной системы (ЦНС) стали доступны для изучения благодаря нейротропным средствам. Для экспериментаторов основная ценность фармакологических веществ заключается в том, что они предоставляют широкие возможности для управления

---

<sup>1</sup> От греч. *pharmakon* — лекарство, *logos* — учение (здесь и далее термины даются в латинской транскрипции).

<sup>2</sup> Словосочетание «биологическое действие» веществ часто заменяют на «физиологическое действие».

многими биохимическими и физиологическими процессами и анализа механизмов, лежащих в их основе.

Очень велико значение фармакологии для практической медицины. В результате создания значительного ассортимента высокоэффективных препаратов фармакотерапия стала универсальным методом лечения большинства заболеваний. Широкое распространение в медицине получили средства, угнетающие и возбуждающие центральную и периферическую нервную систему; повышающие и понижающие артериальное давление; стимулирующие сердечную деятельность, дыхание; регулирующие кроветворение, свертывание крови, обменные процессы и др. Важную роль играют противомикробные и противопаразитарные средства, применяемые для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Прогресс фармакологии неизбежно сказывается на развитии клинических дисциплин. Так, появление средств для наркоза, местных анестетиков, курареподобных средств, ганглиоблокаторов и других препаратов способствовало успеху хирургии. Качественно новый этап в развитии психиатрии связан с открытием психотропных средств. Выделение и синтез гормональных веществ существенно изменили результаты лечения пациентов с эндокринными заболеваниями. Эффективное лечение бактериальных инфекций стало возможным только после получения антибиотиков и сульфаниламидных препаратов. Пересадку органов удалось осуществить главным образом благодаря созданию иммунодепрессивных средств. Таких примеров можно привести много (табл. I.1).

В связи с большой значимостью фармакотерапии для практической медицины знание фармакологии абсолютно необходимо для врача любой специальности. Это приобрело особое значение еще и потому, что большинство современных лекарственных веществ обладают очень высокой активностью, поэтому малейшая неточность в их назначении может стать причиной неблагоприятных эффектов, пагубно отражающихся на состоянии пациента.

Значение фармакологии для клиники подчеркивается и тем, что за последние годы в самостоятельную дисциплину выделилась клиническая фармакология, изучающая взаимодействие лекарственных веществ с организмом человека (преимущественно в условиях патологии).

Естественно, что важнейшей задачей фармакологии является изыскание новых лекарственных средств. Основной путь их создания — это химический синтез. Используются также природные соединения из растений, тканей животных, минералов. Многие ценные препараты являются продуктами жизнедеятельности грибов, микроорганизмов. Важнейшую роль играют клеточная и генная инженерия. Поиск и испытание новых лекарственных средств основываются на тесном сотрудничестве фармакологов с химиками и клиницистами.

Все сказанное объясняет разнообразие научных направлений, разрабатываемых в фармакологии. Это могут быть как фундаментальные проблемы, посвященные изучению механизма действия веществ, так и прикладные и даже практические аспекты, связанные с получением новых препаратов и их внедрением в медицинскую практику.

Прогресс в области лекарствоведения привел к тому, что выделился и в той или иной степени обособился ряд научных дисциплин и направлений. К ним относятся, помимо экспериментальной и клинической фармакологии, фармация<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Фармация объединяет комплекс дисциплин: фармацевтическую химию, фармакогнозию (наука о лекарственном сырье растительного и животного происхождения), технологию лекарственных форм и галеновых препаратов, организацию фармацевтического дела.

токсикология<sup>1</sup>, иммунофармакология, фармакогенетика, химиотерапия инфекций, химиотерапия опухолевых заболеваний и др.

История фармакологии столь же продолжительна, как и история человечества. В течение многих тысячелетий поиск, изготовление и применение лекарственных препаратов (обычно растительного происхождения) проводились эмпирически. Однако уже в IX в. арабы предприняли попытку систематизации и стандартизации использовавшихся в то время препаратов. С этой целью были созданы специальные книги, являющиеся прообразом современной фармакопеи. В Европе первая печатная фармакопея была издана в Италии в XV в. Затем фармакопеи появились в Англии (XVII в.), Франции (XVII в.), России (XVIII в.), США (XIX в.). Значительным шагом вперед явились выделение в начале XIX в. очищенных алкалоидов (морфин, хинин и др.) и первый синтез органического вещества (мочевина). Столь же важным событием было внедрение в начале XIX в. в фармакологические исследования экспериментов на животных. В середине прошлого века в Юрьевском (Тартуском) университете была организована первая в мире лаборатория экспериментальной фармакологии. Все это создало необходимую основу для становления научной фармакологии.

Постепенно число фармакологических лабораторий увеличивается. Расширяются исследования по изучению механизма и локализации действия веществ. Создаются новые препараты. Так, начиная с 40-х годов XIX в. в медицинскую практику были внедрены первые средства для наркоза (эфир, хлороформ, азота закись), снотворное средство хлоралгидрат, местноанестезирующее средство кокаин, антиангинальный препарат нитроглицерин и ряд других веществ.

В начале XX в. были сформулированы основные принципы химиотерапии инфекций, оказавшие важнейшее влияние на ее дальнейшее развитие. Синтезируется первый противосифилитический препарат сальварсан. В это же время выделен первый витамин ( $V_1$ ). Появились первые противоаритмические средства (хинидин).

20-е годы знаменательны получением инсулина и открытием пенициллина. В 30-е годы крупным событием стало установление антибактериальной активности у сульфаниламидов. К этому же периоду относится синтез высокоэффективного инсектицида ДДТ (см. табл. I.1).

Наиболее значительными достижениями 40-х годов являются получение и внедрение в практику пенициллина, стрептомицина и других антибиотиков; выделение глюкокортикоидов и их применение в качестве противовоспалительных и противоаллергических средств; установление противобластомной активности у азотистых ипритов; применение кураре в анестезиологии и создание синтетических курареподобных средств; выделение кристаллического витамина  $V_{12}$ .

Большие успехи фармакологии относятся к 50-м годам. Прежде всего следует отметить создание первых эффективных психотропных средств (аминазин, мепробамат, имипрамин и др.). Начинается стремительное развитие фундаментальной и клинической психофармакологии. В этом же десятилетии были синтезированы первые противодиабетические средства для приема внутрь, первые  $\beta$ -адреноблокаторы, анаболические стероиды. Получены эффективные противобластомные средства — алкилирующие вещества и антимаболиты. Предложены гормональные контрацептивные средства для энтерального применения.

Высокий темп исследований сохраняется и в последующие два десятилетия. В 60-е годы арсенал противомикробных средств пополнили полусинтетические

<sup>1</sup> Наука о ядах (от греч. *toxicon* — яд).

**Таблица 1.1.** Некоторые новые препараты и открытия в области фармакологии (XX в.)

30-е годы	40-е годы	50-е годы	60-е годы	70-е годы	80-е годы	90-е годы
Сульфаниламиды Инсектицид ДДТ	Пенициллин Хлортетрациклин Стрептомицин	Аминазин Галоперидол Мепробамат Хлордиазепоксид	Меркаптопурин Цефалоспорины Рифамицины	Празозин Фуросемид Простагландины	Ингибиторы биосинтеза холестерина (статины) Активаторы калиевых каналов	Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерид) Получение рекомбинантных колониестимулирующих факторов
Блокаторы гистаминовых H <sub>1</sub> -рецепторов Дифенин	ПАСК Механизм противомикробного действия сульфаниламидов	Диазепам Резерпин Имипрамин Ингибиторы MAO Фторотан Промседол	Полусинтетические пенициллины Блокаторы гистаминовых H <sub>2</sub> -рецепторов	Блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ангиотензинпревращающего фермента	Ингибиторы протонного насоса Клеток слизистой оболочки желудка	Синтез избирательных ингибиторов циклооксигеназы-2 Создание непептидных блокаторов ангиотензиновых рецепторов
Антихолинэстеразные свойства ФОС	Кортизон	Бутадилон Изоиазид Левомецетин	Синтез инсулина Леводопа	Ингибирующее влияние нестероидных противовоспалительных средств на синтез простагландинов	Эндотелиальный релаксирующий фактор (NO)	Синтез ингибиторов NO-синтазы
Гипотензивная активность препаратов раувольфии Лидол	Лидокаин Применение кураре в анестезиологии Декаметоний	Нистатин Гризефульвин Противодиабетические средства из группы сульфонилмочевины Дексаметазон	Блокаторы кальциевых каналов Карбамазепин	Выделение эндогенных опиоидных пептидов	Предсердный натрийуретический фактор	Новый тип противорвотных средств — блокаторов 5-HT <sub>3</sub> -рецепторов
	Тетраам Противобластная активность азотистых ипритов	Анаболические стероиды Изадрин Первый $\beta$ -адреноблокатор Окталин Дихлотиазид Метронидазол	Метоклопрамид Фентанил Пентазоцин Индометацин	Система простаглицлин-тромбоксан	Зидовудин (азидотимидин)	Блокаторы рецепторов ФАТ
	Выделение кристаллического витамина В <sub>12</sub>	Гормональные контрацептивные средства для энтерального введения Сарколизин Допан	Диклофенак-натрий Метилдофа	Ацикловир Циметидин Этмозин	Биотехнологическое получение инсулина человека Тканевый активатор профибринолизина	Ингибиторы синтеза лейкотриенов и блокаторы их рецепторов Анксиолитики — блокаторы ССК-рецепторов
					Блокатор NMDA-рецепторов (дизоциллин) Фторхинолоны	Открытие роли NMDA-рецепторов в противопаркинсоническом действии мидантана Созданы первые препараты из группы антисенсо-вых олигонуклеотидов

Примечание. ФОС — фосфорорганические соединения; ПАСК — парааминосалициловая кислота; MAO — моноаминоксидаза; ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты; ССК — холецистокининовые (рецепторы); NMDA — N-метил-D-аспарат.

пенициллины, цефалоспорины, рифамицины. Большое внимание привлекли новые группы препаратов — блокаторы кальциевых каналов и блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов. Синтезируется значительное число активных нестероидных противовоспалительных средств. Внедряются в практику многие анксиолитики бензодиазепинового ряда, а также препараты для нейролептанальгезии.

В 70-е годы широко разворачиваются исследования простагландинов, некоторые из них начинают применять в акушерско-гинекологической практике. В этот период сделан ряд крупных открытий. Так, было установлено ингибирующее влияние нестероидных противовоспалительных средств на синтез простагландинов; открыта система простаглицлин–тромбоксан; выделены эндогенные опиоидные пептиды. Созданы первые блокаторы ангиотензиновых рецепторов и ангиотензинпревращающего фермента. Синтезирован высокоэффективный противогерпетический препарат ацикловир. Появились первые избирательные ингибиторы синтеза холестерина (статины).

Достаточно плодотворными оказались и 80-е годы. Для лечения язвенной болезни был создан принципиально новый тип препаратов — ингибиторы протонного насоса. Открыта способность ряда препаратов активировать калиевые каналы и показана их эффективность при терапии артериальной гипертензии. Выделены эндотелиальные релаксирующий и констрикторный факторы, а также натрийуретический фактор предсердий. Создан фибринолитический препарат избирательного действия — тканевый активатор профибринолизина. Установлено, что в эксперименте некоторые блокаторы определенного подтипа глутаматных рецепторов, так называемых NMDA-рецепторов, предупреждают дегенеративные изменения нейронов ЦНС при ишемии. Получены эффективные противомикробные средства — фторхинолоны. Создан ингибитор  $5\alpha$ -редуктазы финастерид, применяемый при гиперплазии предстательной железы. Показано благоприятное влияние на больных СПИДом препарата зидовудина (азидотимидина). Биотехнологическими методами был получен инсулин человека.

В 90-х годах в медицинскую практику были внедрены рекомбинантные колоние-стимулирующие факторы. Создана новая группа противовоспалительных средств — избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2. Получены препараты, влияющие на систему лейкотриенов: ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон), а также блокаторы лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст). Синтезирован непептидный блокатор ангиотензиновых рецепторов (лозартан). Созданы гипотензивные средства, избирательно взаимодействующие с имидазолиновыми рецепторами (моксонидин). Открыта роль NO в действии нитроглицерина, натрия нитропруссид. Синтезированы ингибиторы NO-синтазы. Получены блокаторы рецепторов фактора, активирующего тромбоциты. В качестве противорвотных средств нового типа действия были предложены блокаторы серотониновых  $5-HT_3$ -рецепторов. Появились новые цефалоспорины, полусинтетические аналоги эритромицина и многие другие препараты. Создан первый препарат (витравен) на основе принципа «антисмысловых олигонуклеотидов».

В конце XX — начале XXI в. в практическую медицину были внедрены противобластомные препараты моноклональных антител [алемтузумаб (кампат), омализумаб (ксолейр), адалимумаб (хумира) и др.] и ингибиторы тирозинкиназ (иматиниб и др.), кардиотоник, сенсibiliзирующий миофибриллы сердца к ионам кальция (левосимендан), брадикардический препарат ивабрадин, прямой ингибитор тромбина (дабигатран), прямой ингибитор фактора свертывания крови  $Xa$  (ривароксабан), препарат, уменьшающий всасывание холестерина в кишечнике (эзетимиб). Созданы новые

антагонисты цитокинов (этанерцепт, инфликсимаб, анакинра и др.). Появились новые антибиотики групп карбапенемов (панипенем, фаропенем) и трибактамов (тринемов) (санфетринем). Созданы глюкокортикоидные препараты местного действия нового типа, быстро разрушающиеся ферментами организма при их абсорбции (лотепреднол, циклезонид и др.). Большие успехи были достигнуты в создании противовирусных средств прямого действия для лечения гепатита С (даглатасвир, софосбувир, ледипасвир и др.).

Даже такой краткий обзор достижений фармакологии дает представление о необычайно высоких темпах ее развития и о первостепенной значимости для медицинской науки и здравоохранения.

## 2. КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В Древней Руси долгое время основными советчиками в использовании лекарственных средств были странники, знахари, волхвы. Естественно, что они располагали лишь случайными данными и их рекомендации обычно не были достаточно обоснованы. Постепенно накапливались знания о лекарствах. Особенно активно собирали и систематизировали имевшиеся сведения о лечебных травах монахи. Стали появляться первые рукописные труды по лекарствоведению (травники), например «Изборник Святослава» (1073), травник, известный под названием «Благопрохладный вертоград»<sup>1</sup> (1534). Эти и подобные им сочинения содержат описание заморских и русских лекарств (зелий) того времени.

В допетровской Руси лекарственные средства находились главным образом в руках лекарей и знахарей. Однако сохранившиеся документы свидетельствуют о том, что снабжение лекарствами в значительной степени осуществлялось и через специальные зелейные лавки. В 1581 г. в Москве была открыта первая аптека. В начале XVII в. в Москве был учрежден Аптекарский приказ, который ведал медицинским делом страны, в том числе заготовкой и закупкой лекарств. Появляются первые аптекарские огороды, где культивировали лекарственные растения.

Большое значение в развитии лекарствоведения имели реформы Петра I. Так, специальным указом в Москве были открыты 8 аптек, вне которых торговать лекарствами было запрещено. Создаются новые аптекарские огороды. Самый большой аптекарский огород был организован в Санкт-Петербурге (в настоящее время это территория Ботанического сада РАН). При Петре I вместо Аптекарского приказа была образована Аптекарская канцелярия, которая позднее стала называться Медицинской коллегией, а затем Медицинской канцелярией.

Для унификации изготовления и качества лекарственных средств в 1778 г. издается первая Государственная фармакопея<sup>2</sup> на латинском, а в 1866 г. — на русском языке.

Первое отечественное руководство по лекарствоведению издано в 1783 г. Называлось оно «Врачебное веществословие или описание целительных растений, во врачевстве употребляемых...» (рис. I.1). Автором его был акушер-гинеколог проф. Н.М. Максимович-Амбодик (Санкт-Петербург).

<sup>1</sup> Вертоград — сад.

<sup>2</sup> От греч. *pharmakon* — лекарство, *poieo* — делаю. Государственная фармакопея содержит перечень основных лекарственных средств, выпускаемых в стране, с указанием утвержденной номенклатуры, химической структуры соединений, а также стандартов, норм и методов, на основе которых контролируются качество лекарственных средств и правильность их дозировки.

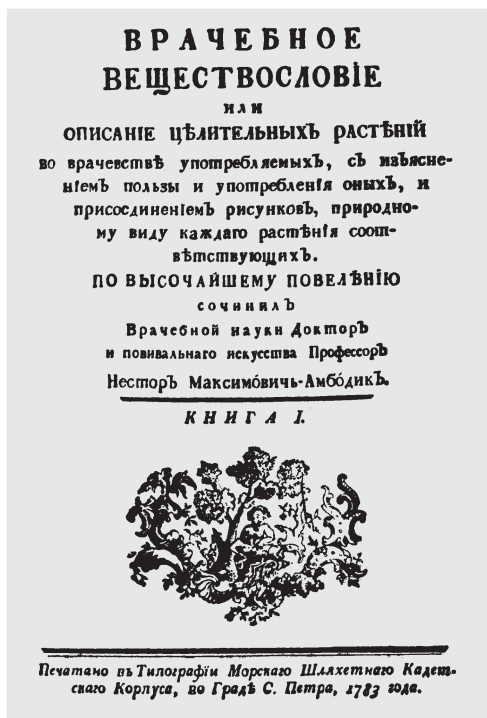
Однако основные отечественные руководства по лекарствоведению появились только после открытия университетов, в которых стали преподавать эту дисциплину.

В конце XVIII — начале XIX в. стала развиваться научная фармакология. Большая заслуга в становлении отечественной фармакологии принадлежит профессорам Р. Бухгейму, А.П. Нелюбину, А.А. Иовскому, А.А. Соколовскому, В.И. Дыбковскому, О.В. Забелину, Е.В. Пеликану, И.М. Догелю и др. Благодаря им экспериментальные методы стали использовать как в научной работе, так и в преподавании фармакологии.

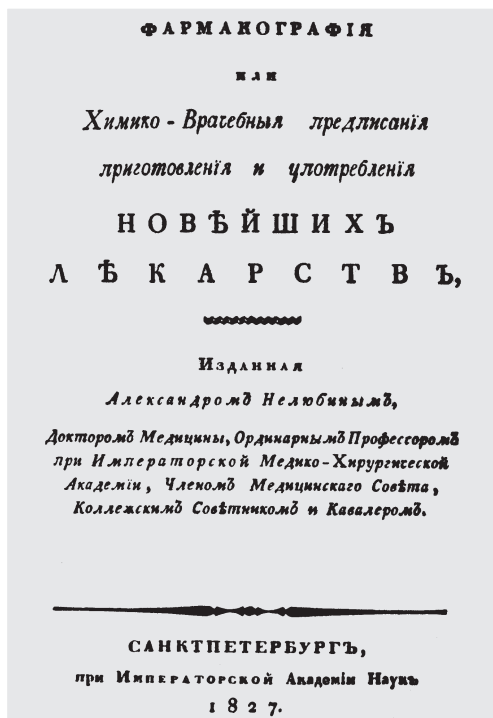
Зародилась экспериментальная фармакология в Юрьевском (Тартуском) университете. Как уже отмечалось, здесь в 1849 г. Р. Бухгеймом (1820—1879) была создана первая в мире лаборатория экспериментальной фармакологии.

Крупнейшим медицинским научным центром в России была Медико-хирургическая академия<sup>1</sup> в Санкт-Петербурге. Она объединяла блестящую плеяду ученых, в том числе ряд фармакологов. Так, А.П. Нелюбин (1785—1858) известен своими исследованиями кавказских минеральных вод и 3-томным руководством «Фармакография, или химико-врачебные предписания приготовления и употребления новейших лекарств» (первое издание вышло в 1827 г.; рис. I.2).

О.В. Забелин (1834—1875) организовал при академии специальную фармакологическую лабораторию. Здесь был выполнен ряд экспериментальных работ, в том числе



**Рис. I.1.** Титульный лист первого русского руководства по лекарствоведению Н. Максимовича-Амбодика «Врачебное веществословие» (1783)



**Рис. I.2.** Титульный лист первого издания учебника А.П. Нелюбина «Фармакография» (1827)

<sup>1</sup> В 1881 г. преобразована в Военно-медицинскую академию.

11 диссертаций. Е.В. Пеликан (1824–1884), будучи профессором судебной химии и токсикологии, прославился работами по изучению механизма действия кураре и препаратов строфанта.

В 1835 г. вышел в свет учебник московского фармаколога А.А. Иовского (1796–1884) «Начертание общей фармакологии» (рис. I.3). Экспериментальная фармакология в Московском университете стала развиваться благодаря работам А.А. Соколовского (1822–1891), посвященным вопросам нейрофармакологии. Его перу принадлежат также руководства «Курс органической фармакодинамики» (1869), «Неорганическая фармакология» (1871) и др. (рис. I.4 и I.5).

В Киевском университете начало экспериментальной фармакологии было положено В.И. Дыбковским (1830–1870), который интересовался в основном фармакологией кардиотропных веществ. В.И. Дыбковский является автором лекций по фармакологии (1871; рис. I.6).

Профессор Казанского университета И.М. Догель (1830–1916) выполнил ряд фундаментальных исследований по сравнительной анатомии, физиологии и фармакологии сердечно-сосудистой системы. В одной из своих работ И.М. Догель впервые показал возможность рефлекторного воздействия веществ на внутренние органы.

Большую роль в развитии фармакологии сыграли экспериментальные и клинические работы ряда крупных физиологов и клиницистов. Так, хорошо известны исследования средств для наркоза, выполненные знаменитым хирургом Н.И. Пироговым и физиологом А.М. Филомафитским. Ряд интересных работ в области фармакологии нейротропных средств принадлежит основоположнику отечественной

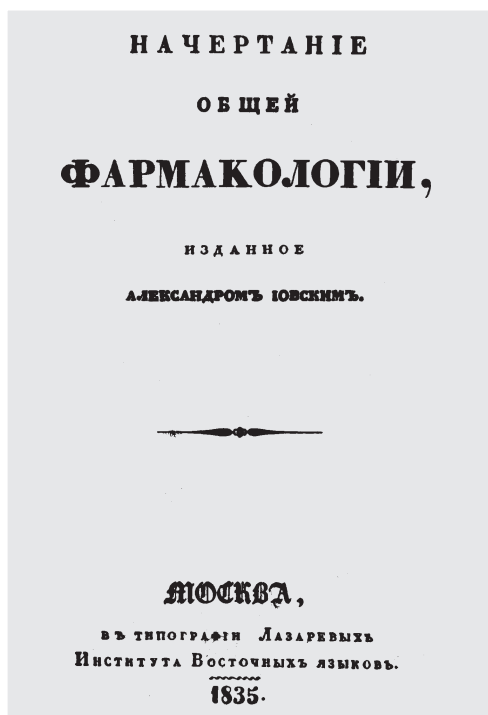


Рис. I.3. Титульный лист учебника А.А. Иовского «Начертание общей фармакологии» (1835)

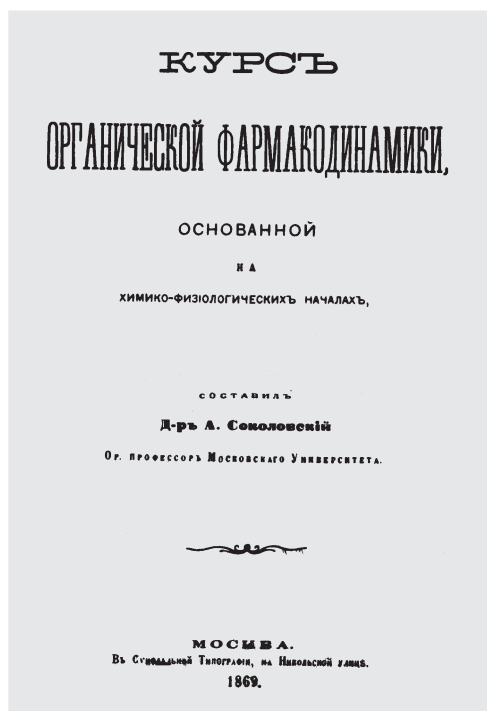
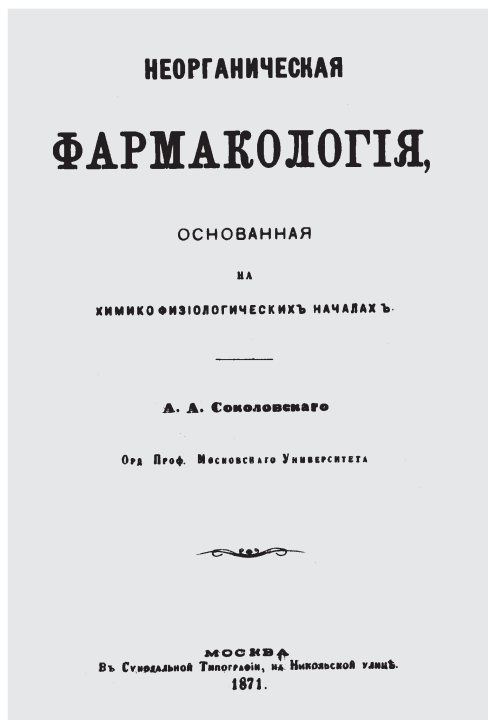
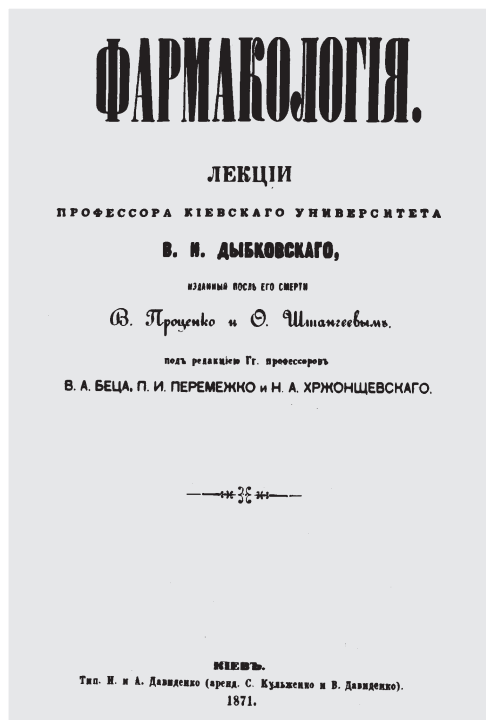


Рис. I.4. Титульный лист учебника А.А. Соколовского «Курс органической фармакодинамики» (1869)





**Рис. 1.5.** Титульный лист учебника А.А. Соколовского «Неорганическая фармакология» (1871)



**Рис. 1.6.** Титульный лист лекций В.И. Дыбковского «Фармакология» (1871)

физиологии И.М. Сеченову. Выдающийся русский терапевт С.П. Боткин с сотрудниками проводил широкое изучение кардиотропных средств.

Значительное влияние на развитие отечественной фармакологии оказал И.П. Павлов. Он начал свою деятельность в области фармакологии в клинике С.П. Боткина, где руководил экспериментальной лабораторией в течение 11 лет (1879–1890). Здесь под руководством И.П. Павлова изучались сердечные гликозиды, жаропонижающие средства, ряд ионов и др.

С 1890 по 1895 г. И.П. Павлов возглавлял кафедру фармакологии Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге. Таким образом, он работал в области экспериментальной фармакологии в течение 16 лет. Многие из его учеников стали известными фармакологами: В.В. Савич, И.С. Цитович, Д.А. Каменский и др. Интерес к фармакологии И.П. Павлов сохранил в течение всей жизни. Он по праву считается одним из основоположников психофармакологии. Впервые в истории науки И.П. Павлов и его сотрудники изучали влияние веществ (бромидов, кофеина) на высшую нервную деятельность у здоровых животных и при экспериментально вызванных неврозах. Высокой оценки заслуживают работы школы И.П. Павлова, посвященные исследованию воздействия разнообразных веществ — кислот, щелочей, спирта этилового, горечей — на пищеварение.

Яркой личностью в истории фармакологии был Н.П. Кравков (1865–1924). Он был избран заведующим кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии вскоре после И.П. Павлова (в 1899 г.) и руководил ею в течение 25 лет, до последних дней своей жизни. Н.П. Кравков отличался необычайно широким научным диапазоном.