

Н.С. Парамонова О.Ф. Харченко

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Для студентов медицинских учреждений
высшего образования

Н.С. Парамонова О.Ф. Харченко

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Допущено
Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия
для студентов учреждений высшего образования
по специальности «Педиатрия»



Минск
«Вышэйшая школа»
2012

УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73
П18

Рецензенты: кафедра общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный медицинский университет» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор *М.Р. Конорев*); профессор кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета доктор медицинских наук *И.В. Василевский*

Все права на данное издание защищены. Воспроизведение всей книги или любой ее части не может быть осуществлено без разрешения издательства

Парамонова, Н. С.

П18 Клиническая фармакология : учеб. пособие / Н. С. Парамонова, О. Ф. Харченко. – Минск : Выш. шк., 2012. – 320 с. : ил.
ISBN 978-985-06-2120-7.

Представлены алгоритмы изучения, контрольные вопросы, ситуационные задачи и тесты по общей и частной клинической фармакологии, а также список обязательных лекарственных средств и карта фармакологического анализа.

Для студентов педиатрического факультета медицинских учреждений высшего образования.

УДК 615(075.8)
ББК 52.81я73

Учебное издание

Парамонова Нэлла Сергеевна, **Харченко** Оксана Федоровна
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Учебное пособие

Редактор *В.В. Такушевич*. Художественный редактор *В.А. Ярошевич*.
Технический редактор *М.В. Бригер*. Корректоры *Т.В. Кульнис*,
В.И. Аверкина. Компьютерная верстка *М.В. Бригер*

Подписано в печать 24.07.2012. Формат 84×108/32. Бумага офсетная.
Гарнитура «Петербург». Офсетная печать. Усл. печ. л. 16,8.
Уч.-изд. л. 19,5. Тираж 400 экз. Заказ 1738.

Республиканское унитарное предприятие «Издательство “Вышэйшая школа”».
ЛИ № 02330/0494062 от 03.02.2009. Пр. Победителей, 11, 220048, Минск.
e-mail: market@vshph.com http://vshph.com

Филиал № 1 открытого акционерного общества «Красная звезда».
ЛП № 02330/0494160 от 03.04.2009. Ул. Советская, 80, 225409, Барановичи.

ISBN 978-985-06-2120-7

© Парамонова Н.С., Харченко О.Ф., 2012
© Оформление УП «Издательство
“Вышэйшая школа”», 2012

ПРЕДИСЛОВИЕ

Клиническая фармакология является неотъемлемой частью рациональной фармакотерапии. Главная ее цель – научить врачей, студентов выбору эффективных, безопасных, доступных лекарственных средств для проведения индивидуализированной фармакотерапии с использованием современных данных по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакогенетике, взаимодействию, нежелательным лекарственным реакциям и положениям доказательной медицины. Министерство здравоохранения Республики Беларусь издало приказ № 1049 «О создании службы клинической фармакологии» (17.11.2008 г.), который определил стратегические направления и основные задачи по развитию этого направления фармакологии. С целью оптимизации практической подготовки будущих врачей-педиатров определен перечень знаний, которыми должен овладеть студент при изучении клинической фармакологии. Студент должен знать:

- групповую принадлежность и фармакодинамику основных групп препаратов: тип фармакологического действия, действие через рецептор, путем непрямого изменения эндогенного агониста, путем ингибирования транспортных процессов, ферментов, физического и химического взаимодействия;

- понятие стереоизомерии;

- характеристику основных фармакокинетических параметров лекарственных средств, их динамику, режим дозирования при различной патологии у новорожденных, детей различного возраста в зависимости от характера заболевания и функционального состояния организма пациента;

- основные принципы проведения фармакокинетических исследований и мониторингового наблюдения за концентрацией лекарственных средств (особенно лекарственных средств с узким терапевтическим индексом: *дигоксин*, *аминогликозиды*, *фенобарбитал*);

- методы оценки клинической эффективности и безопасности применения основных групп лекарственных средств;

- основные нежелательные лекарственные реакции наиболее распространенных лекарственных средств, их выявление, классификацию и регистрацию. Способы профилактики и коррекции НЛР;

- основные стандарты диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний;

- основные положения и уровни доказательной медицины. Понятие о метаанализе и рандомизированных клинических исследованиях;

- фазы клинического исследования новых лекарственных средств;

- взаимосвязь фармакокинетики, фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности лекарственных средств у пациентов с различной степенью поражения основных функциональных систем.

Студент должен уметь:

- соблюдать правила врачебной этики и деонтологии, решать комплекс задач, связанных с взаимоотношениями врача и пациента;

- проводить адекватный выбор и назначать наиболее эффективные, безопасные и доступные лекарственные средства;

- выбирать необходимый комплекс рутинных (опрос, осмотр) и специальных лабораторных и функциональных методов исследования для оценки фармакодинамических эффектов лекарственных средств и интерпретировать полученные данные, выбирать методы адекватного контроля эффективности и безопасности лечения и предсказывать риск развития нежелательных реакций;

- выбирать лекарственную форму препарата, дозу, путь, кратность и длительность введения, определять оптимальный режим дозирования, знать особенности выбора препарата в зависимости от возраста пациента;

- выявлять, классифицировать, регистрировать нежелательные реакции при назначении наиболее распространенных лекарственных средств и предлагать способы их профилактики и коррекции;

- оценивать результаты клинических исследований лекарственных средств, опубликованных в медицинских журналах;

- использовать учебную, научную, нормативную и справочную литературу;

- решать ситуационные задачи, тесты и проводить экспертную оценку правильности выбора, эффективности и безопасности применения лекарственных средств у конкретного пациента;

- собирать фармакологический и аллергологический анамнез.

Пособие состоит из девяти занятий, освещающих основные темы дисциплины, а также приложений, в которых представлен большой объем справочного материала, карта анализа фармакотерапии курируемого больного, вопросы программированного контроля, справочник интернет-ресурсов по клинической фармакологии. Материал каждого занятия изложен в строгой последовательности: основные вопросы для обсуждения, информационный блок по теме занятия, ситуационные задачи, список лекарственных препаратов для прописывания в рецептах.

Книга предназначена для студентов педиатрических факультетов высших медицинских учебных заведений, врачей-интернов, практикующих педиатров и врачей общей практики. Мы надеемся, что материалы, изложенные в руководстве, послужат информационным базисом также и для врачей других специальностей, работающих с детьми.

При подготовке книги материал между авторами распределен следующим образом: занятие № 1 написано заведующей кафедрой педиатрии № 2 профессором, доктором медицинских наук Н.С. Парамоновой, остальной материал – доцентом кафедры педиатрии № 2, кандидатом медицинских наук О.Ф. Харченко.

Выражаем благодарность рецензентам: профессору М.Р. Конореву, профессору И.В. Василевскому за ценные предложения и замечания.

Естественно, полностью избежать ошибок невозможно, поэтому любые конструктивные замечания и предложения по совершенствованию данного руководства будут приняты авторами с благодарностью и учтены в ходе дальнейшей работы.

Занятие № 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Основные вопросы

► Определение понятия «клиническая фармакология». Предмет и задачи клинической фармакологии. Типы названий препаратов. Фармакоэпидемиология, фармакоэкономика, их содержание и значение. Методология и фазы клинического исследования новых ЛС. Современный дизайн клинических исследований ЛС, понятие о контролируемых клинических исследованиях, рандомизации, особенности проведения клинических исследований у детей. Деонтология в клинической фармакологии. Основы ДМ, уровни доказательности данных. Понятие о метанализе. Официальные службы контроля за применением ЛС.

► Значение ФК для выбора ЛС и определения режима их дозирования: путь введения, всасываемость, биодоступность, биоэквивалентность, связь с белками, объем распределения, метаболизм, период полувыведения, клиренс, пути и скорость выведения. Особенности ФК ЛС в различные периоды детского возраста. Особенности ФК ЛС при заболеваниях органов дыхания, кровообращения, печени и почек.

► Фармакодинамика ЛС. Понятия ФД, рецепторы, мессенджеры, механизм действия, селективность, стереоизомеры, полные и частичные агонисты и антагонисты. Терапевтический индекс. Понятие о терапевтической широте, минимальной и максимальной дозах. Взаимосвязь между ФД и ФК. Особенности ФД ЛС при различных состояниях (плод, новорожденный).

► Взаимодействие ЛС. Типы взаимодействия ЛС (фармацевтическое, фармакокинетическое, фармакодинамическое). Принципы рационального комбинирования ЛС.

► Побочные действия ЛС. Методы их выявления, профилактики и коррекции. Клинические виды (фармакодинамические, токсические, аллергические, мутагенные, парамедикаментозные). Механизмы прогнозирования возможного развития НЛР. Зависимость НЛР от пути введения, дозы, длительности применения. Полипрагмазия, ее профилактика.

Информационный блок

Клиническая фармакология – наука, изучающая воздействие лекарственных средств на организм больного человека. Она выделена в самостоятельный предмет потому, что не все можно изучать в эксперименте на животных (например, психические процессы, которые в высшей степени свойственны лишь человеку).

Бурное развитие фармацевтической промышленности привело к созданию огромного количества лекарственных препаратов. Сложившаяся ситуация весьма затрудняет выбор необходимого средства даже в одной группе медикаментов, особенно для конкретного больного. На все эти вопросы помогает ответить клиническая фармакология.

Задачи клинической фармакологии:

- испытания новых фармакологических средств;
- разработка методов наиболее эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов;
- клинические исследования и переоценка старых препаратов;
- информационное обеспечение и консультативная помощь медицинским работникам.

Основными задачами клинического фармаколога являются:

- выбор лекарственных средств для лечения конкретного больного;
- определение наиболее подходящих для него лекарственных форм и режима их применения;
- выбор пути введения препарата;
- мониторинг за действием препарата;
- изучение нежелательных реакций и побочных эффектов на лекарства, их устранение, а также изучение последствий взаимодействия лекарств у данного больного;
- передача накопленных знаний путем обучения;
- организация лабораторных и информационных служб, а также консультации по планированию исследований.

Клиническая фармакология тесно связана с различными областями медицины и биологии. Основные разделы клинической фармакологии – фармакодинамика и фармакокинетика.

Основные положения фармакодинамики и фармакокинетики. **Фармакодинамика** изучает совокупность эффектов лекарственного вещества и механизмов его действия.

Фармакологические эффекты лекарственных препаратов изучают в зависимости от возраста, пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии, локализации действия.

Механизмы действия определяются процессами взаимодействия с тканевыми, клеточными или субклеточными рецепторами – специфическими или неспецифическими. Как правило, механизм действия лекарственного средства изучается в экспериментах на животных. Знание механизма действия лекарственного средства позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат.

Виды действия лекарств:

- *местное действие* – действие вещества, возникающее на месте его приложения. Пример: использование местных анестетиков – внесение *раствора дикаина* в полость конъюнктивы, использование *1% раствора новокаина* при экстракции зуба. Термин «местное действие» несколько условен, так как истинно местное действие наблюдается крайне редко из-за того, что вещества могут как частично всасываться, так и оказывать рефлекторное действие;

- *рефлекторное действие* – наблюдается в случае, когда лекарственное вещество влияет на экстеро- или интэрорецепторы и эффект проявляется изменением состояния либо соответствующих нервных центров, либо исполнительных органов. Пример: использование нашатырного спирта при обмороке, рефлекторно улучшающего мозговое кровообращение;

- *резорбтивное действие* – отмечается, когда действие вещества развивается после его всасывания (резорбция – всасывание; от лат. *resorbeo* – поглощаю), поступления в общий кровоток, затем в ткани. Резорбтивное действие зависит от путей введения лекарственного средства и его способности проникать через биологические барьеры. Примером такого воздействия может служить сон, развивающийся после приема снотворных. Если вещество взаимодействует только с функционально однозначными рецепторами определенной локализации и не влияет на другие рецепторы, то действие такого вещества называется *избирательным*. Некоторые курареподобные вещества (миорелаксанты) довольно избирательно блокируют холинорецепторы концевых пластинок, вызывая расслабление скелетных мышц. Действие препарата *празозина* связано с изби-

рательным, блокирующим постсинаптические α_1 -адренорецепторы эффектом, что ведет в конечном счете к снижению артериального давления. Основой избирательности действия ЛС (селективности) является сродство (аффинитет) вещества к рецептору, что определяется наличием в молекуле этих веществ определенных функциональных группировок и общей структурной организацией вещества, наиболее адекватной для взаимодействия с данными рецепторами, т.е. *комплементарностью*.

Различают также *прямое* и *косвенное действие*, или *первичные* и *вторичные реакции*. Под *прямым*, или *первичным, действием* понимают результат непосредственного влияния вещества на органы и ткани. *Косвенные*, или *вторичные, реакции* – это ответ организма на первичные изменения, вызванные лекарственным веществом. Разграничить первичные и вторичные реакции не всегда возможно. Например, действие препаратов наперстянки (*дигоксин, целанид*), применяемой при сердечной недостаточности, является первичным. Она не является мочегонным средством и у здорового человека не вызывает увеличения диуреза, но у больного, страдающего заболеваниями сердца с отеками тканей, улучшение кровообращения приводит к уменьшению отеков и усиленному выделению жидкости почками. Диуретический эффект препаратов наперстянки в этом случае будет вторичным.

Если лекарственное вещество действует на большинство клеток и тканей приблизительно одинаково, то говорят об общем клеточном действии вещества (наркотические вещества и др.). При влиянии лекарства на ограниченную группу клеток речь идет об избирательном (селективном) действии (обезболивающее действие *морфина*). Если действие лекарственного вещества проходит бесследно через определенное время, то оно называется *обратимым* (например, наркотическое действие), в противном случае – *необратимым* (например, прижигающее действие).

Пути введения лекарственных веществ. Различают энтеральный и парентеральный пути введения лекарственных веществ. *Энтеральный путь* – введение препарата внутрь через рот (*per os*), или перорально; под язык (*sub lingua*), или сублингвально; в прямую кишку (*per rectum*), или ректально.

Прием препарата через рот (перорально). Достоинства: удобство применения; сравнительная безопасность, отсутствие осложнений, присущих парентеральному введению. Недостатки: медленное развитие терапевтического действия, наличие индивидуальных различий в скорости и полноте всасывания, влияние пищи и других препаратов на всасывание, разрушение в просвете желудка и кишечника (*инсулина, окситоцина*) или при прохождении через печень.

Принимают лекарственные вещества внутрь в форме растворов, порошков, таблеток, капсул и пилюль.

Применение под язык (сублингвально). Лекарство попадает в большой круг кровообращения, минуя желудочно-кишечный тракт и печень, начинает действовать через короткое время.

Введение в прямую кишку (ректально). При ректальном введении препарата создается более высокая концентрация лекарственных веществ, чем при пероральном.

Вводят свечи (суппозитории) и жидкости с помощью клизм. Недостатки этого способа: колебания в скорости и полноте всасывания препаратов, свойственные каждому индивидууму, неудобства применения, психологические затруднения.

Парентеральный путь – это различные виды инъекций; ингаляции; электрофорез; поверхностное нанесение препаратов на кожу и слизистые оболочки.

Внутривенное введение (в/в). Достоинства: быстрое поступление в кровь, быстрое прекращение действия при возникновении побочного эффекта; возможность применения веществ, разрушающихся в ЖКТ и не всасывающихся из него. Недостатки: при длительном в/в введении по ходу вены могут возникнуть боль и сосудистый тромбоз, опасность инфицирования вирусами гепатита В, С и иммунодефицита человека.

Внутриартериальное введение (в/а). Используется в случаях заболевания некоторых органов (печени, сосудов конечности), создавая высокую концентрацию препарата только в соответствующем органе.

Внутримышечное введение (в/м). Вводят водные, масляные растворы и суспензии лекарственных веществ. Лечебный эффект наступает в течение 10–30 мин. Объем вводимого вещества не должен превышать 10 мл. Недостатки: возможность формирования местной болезненности и даже

абсцессов, опасность случайного попадания иглы в кровеносный сосуд.

Подкожное введение. Вводят водные и масляные растворы. Нельзя вводить подкожно растворы раздражающих веществ, которые способны вызвать некроз ткани.

Ингаляция. Таким путем вводят газы (летучие анестетики), порошки (*кромогликат натрия*), аэрозоли. Вдыханием аэрозоля достигается высокая концентрация лекарственного вещества в бронхах при минимальном системном эффекте.

Инtrateкальное введение. Лекарство вводится непосредственно в субарахноидальное пространство. Применение: спинномозговая анестезия или необходимость создания высокой концентрации вещества непосредственно в ЦНС.

Местное применение. Для получения локального эффекта ЛС наносятся на поверхность кожи или слизистых оболочек.

Электрофорез. Основан на переносе лекарственных веществ с поверхности кожи в глубоколежащие ткани с помощью гальванического тока.

Механизм действия лекарственных средств. В основе действия большинства ЛС лежит процесс воздействия на физиологические системы организма, выражающийся изменением скорости протекания естественных процессов. Возможны следующие механизмы действия лекарственных веществ.

Физические и физико-химические механизмы. В их основе лежит изменение проницаемости и других качеств клеточных оболочек вследствие растворения в них лекарственного вещества или адсорбции его на поверхности клетки. Физико-химическое действие на мембраны клеток (нервной и мышечной) связано с потоком ионов, определяющих трансмембранный электрический потенциал. Некоторые лекарственные препараты способны изменять транспорт ионов (антиаритмические, противосудорожные препараты, средства для общего наркоза). Влияние на активность ферментов связано с тем, что некоторые лекарственные вещества способны повышать и угнетать активность специфических ферментов.

Химические механизмы. Лекарственное вещество вступает в химическую реакцию с составными частями тканей

или жидкостей организма, при этом они воздействуют на специфические рецепторы, ферменты, мембраны клеток или прямо взаимодействуют с веществами клеток. Прямое химическое взаимодействие лекарств возможно с небольшими молекулами или ионами внутри клеток. Принцип прямого химического взаимодействия составляет основу антидотной терапии при отравлении химическими веществами.

Рецепторные механизмы действия лекарственных средств. Согласно рецепторной теории, механизм действия лекарственных средств заключается в изменении скорости функционирования специфических систем организма при воздействии естественных медиаторов или экзогенных веществ на рецепторы.

Рецепторы в фармакологическом плане представляют собой функциональные биохимические макромолекулярные мембранные структуры, избирательно чувствительные к действию определенных химических соединений, в частности, к действию ЛС. Исследования последних лет показали, что фармакологические рецепторы представляют собой белки или ферменты (G-белки – одиночная пептидная цепь из 7 доменов) – в этом их принципиальное отличие от морфологических рецепторов.

Избирательная чувствительность лекарства к рецептору означает тот факт, что лекарственное вещество может, во-первых, связываться с рецептором, т.е. обладает *аффинитетом*, или сродством к нему. Аффинитет, или сродство, отражает кинетические константы, связывающие лекарственное вещество, рецептор и реакцию на молекулярном уровне. Взаимодействие лекарственных веществ с рецептором приводит к возникновению ряда биохимических и физиологических изменений в организме, которые выражаются в том или ином эффекте.

Во-вторых, лекарственное вещество способно вызывать фармакологический ответ, эффект после взаимодействия с рецептором. Эта способность обозначается как *внутренняя активность лекарственного средства*, или *его эффективность*. До определенной степени биологическая реакция регулируется путем изменения числа рецепторов и их чувствительности.

Лекарственные средства, действие которых связано с прямым возбуждением или повышением функциональных возможностей (способностей) рецепторов, называются

агонистами. Агонист – это вещество с высокими аффинитетом к рецептору и внутренней активностью. Если же вещество имеет способность только связываться с рецептором (т.е. обладает сродством), но при этом не способно вызывать фармакологические эффекты, то оно вызывает блокаду рецептора и называется *антагонистом*.

Препараты, имеющие то же сродство к рецептору, что и агонист, или более слабое, но обладающие менее выраженной внутренней активностью, называются *частичными агонистами*, или *агонистами-антагонистами*. Эти препараты, используемые одновременно с агонистами, снижают действие последних вследствие их способности занимать рецептор.

Пример: *атропин* имеет большую активность, чем *ацетилхолин* (эндогенный медиатор). *Атропин* взаимодействует с рецепторами, но не имеет внутренней активности и физиологического эффекта не вызывает. Ввиду большего сродства к рецептору по сравнению с ацетилхолином, атропин будет препятствовать действию агониста, а именно ацетилхолина, а значит являться его антагонистом.

Лекарственные вещества могут действовать подобно или противоположно эндогенным медиаторам. Если лекарственное вещество действует подобно медиатору (*ацетилхолину*, *норадреналину* и др.), то называется *миметиком* (*холиномиметиком*, *адреномиметиком*).

Лекарственное вещество, препятствующее взаимодействию медиатора с рецептором, называется *блокатором* (*холиноблокатор*, *адреноблокатор*, *гистаминоблокатор* и т. д.).

В литературе можно встретить термин «*литик*» (лизис – растворение, физический процесс). Термин довольно старый, однако иногда используется (холинолитик, адренолитик). Таким образом, термины «литик» и «блокатор» используют как синонимы.

Взаимодействие ЛС. В медицинской практике более широкое применение находит одновременное назначение нескольких ЛС. При этом они могут взаимодействовать друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность или ослабляя побочные и токсические влияния. В этой связи специальный раздел фармакодинамики посвящен взаимодействию ЛС, которое классифицируют следующим образом. Выделяют фармакологическое и фармацевтическое взаимодействие.

Фармацевтическое взаимодействие связано с фармацевтической несовместимостью лекарств в процессе их изготовления или хранения, а также при смешивании в одном шприце. При этом имевшаяся ранее фармакологическая активность у препаратов снижается или исчезает, а иногда появляются даже новые, токсические свойства.

Фармакологическое взаимодействие лекарств связано с изменениями их фармакокинетики, фармакодинамики или оно основано на химическом и физико-химическом взаимодействии в средах организма. При этом лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом на любом этапе прохождения их через организм больного: при всасывании, в транспортной фазе, в процессе метаболизма, а также экскреции (фармакокинетическое взаимодействие).

Фармакодинамическое взаимодействие отражает изменение вызываемых каждым препаратом в отдельности процессов, связанных с реализацией эффекта. Иначе говоря, фармакодинамический тип взаимодействия основан на особенностях изменений механизмов и локализации действия используемых ЛС, их основных эффектов. Если взаимодействие осуществляется на уровне рецепторов, то оно в основном касается агонистов и антагонистов различных типов рецепторов. При этом одно лекарственное вещество может усиливать или ослаблять действие другого. Если лекарственные вещества действуют в отношении эффекта однонаправленно, то это препараты *синергисты*. Таким образом, синергизм сопровождается усилением конечного эффекта. Как правило, эти лекарственные вещества действуют на одни и те же рецепторы. Выделяют два варианта синергизма:

- суммированный (или аддитивный, от лат. *additio* – прибавление). Эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Например, так взаимодействуют средства для наркоза (*закись азота + фторотан*);

- потенцирование, или усиление эффекта. Данный вариант возникает в случае, когда при введении двух веществ общий эффект превышает сумму эффектов обоих средств. В качестве примера можно привести взаимодействие нейролептиков (*аминазин*) и средств для наркоза; антибиотиков и противомикробных сульфаниламидов.

Иногда выделяют третий вариант синергизма – сенситизацию, когда один препарат в минимальной дозе усиливает действие другого в их комбинации (применение малых доз *инсулина* в сочетании с *калия хлоридом* увеличивает уровень проникновения калия в клетки).

Кроме синергизма существует явление антагонизма. Способность одного вещества в той или иной степени уменьшать эффект другого называют *антагонизмом*, т.е. в данном случае одно ЛС препятствует действию другого.

Выделяют физический, химический и физиологический антагонизм. Данный вид взаимодействия чаще всего используется при передозировке или остром отравлении лекарственными средствами. Примером физического антагонизма является способность адсорбирующих средств затруднять всасывание веществ из пищеварительного тракта (*активированный уголь*, адсорбирующий на своей поверхности яд; *холестирамин*).

Иллюстрацией химического взаимодействия может быть образование комплексонов (ионы некоторых тяжелых металлов – ртути, свинца – связывает *пеницилламин*, ЭДТА), или так взаимодействует соляная кислота желудка и бикарбонат натрия (щелочь).

Физиологический антагонизм связан с взаимодействием лекарств на уровне рецепторов, о характере которого уже говорилось выше.

По аналогии с синергизмом выделяют *прямой* (когда оба лекарственных соединения действуют на одни и те же рецепторы) и *косвенный* (разная локализация действия ЛС) *антагонизм*. В свою очередь прямой антагонизм бывает конкурентный и неконкурентный. При *конкурентном антагонизме* лекарственное вещество вступает в конкурентные отношения с естественными регуляторами (медиаторами) за места связывания в специфических рецепторах. Блокада рецептора, вызванная конкурентным антагонизмом, может быть снята большими дозами вещества-агониста или естественного медиатора.

Неконкурентный антагонизм – это ситуация, когда лекарственное вещество не может вытеснить естественный медиатор из рецептора, но образует с ним (медиатором) ковалентные связи.

Точки взаимодействия лекарственных средств. Основная масса рецепторов расположена на наружной и внутрен-

ней стороне мембраны клетки и ее органеллах. К наиболее частым точкам взаимодействия ЛС относятся:

- медиаторы и гормональные рецепторы;
- АТФ-фаза Na^+/K^+ -насоса; Ca , K и Na -внутриклеточные каналы.

Последнее еще раз доказывает, что ЛС действуют на доступные ключевые механизмы биологических реакций, т.е. на филогенетически детерминированные процессы, а не путем создания каких-то новых реакций.

Взаимодействие ЛС с рецептором происходит на уровне химических или физико-химических процессов. Наиболее часто характер реакции, ее сила, обратимость и длительность обусловлены свойствами связи ЛС с рецептором. Прочность связи зависит от расстояния электростатического взаимодействия между двумя атомами. Как правило, характер взаимодействия сложен, в нем могут участвовать различные виды связи, что определяется комплементарностью ЛС и рецептора, степенью сближения их между собой.

Самые слабые связи – ван-дер-ваальсовы (определяют специфичность взаимодействия веществ с реактивными системами). В большинстве случаев между ЛС и рецептором возникают ионные связи (обратимый характер).

Всасывание и распределение лекарственных веществ.
Всасывание лекарственного вещества – это процесс поступления его из места введения в кровеносное русло, зависящий не только от путей введения, но и от растворимости лекарственного вещества в тканях, скорости кровотока в этих тканях и места введения. Различают ряд последовательных этапов всасывания ЛС через биологические барьеры.

Пассивная диффузия. Таким путем проникают хорошо растворимые в липоидах лекарственные вещества, скорость их всасывания определяется разностью его концентрации с внешней и внутренней стороны мембраны.

Активный транспорт. В этом случае перемещение веществ через мембраны происходит с помощью транспортных систем, содержащихся в самих мембранах.

Фильтрация. Лекарства проникают через поры, имеющиеся в мембранах, причем интенсивность фильтрации зависит от гидростатического и осмотического давления.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Список сокращений	6
Занятие № 1. Общие вопросы клинической фармакологии	8
Занятие № 2. Клиническая фармакология антимикробных препаратов	38
Занятие № 3. Клиническая фармакология антимикробных (продолжение), противовирусных, противогрибковых, противопаразитарных препаратов	56
Занятие № 4. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на бронхиальную проходимость	98
Занятие № 5. Клиническая фармакология противоаллергических препаратов	121
Занятие № 6. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях органов пищеварения	145
Занятие № 7. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств	198
Занятие № 8. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	211
Занятие № 9. Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаза. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на процессы метаболизма (витамины, макро- и микроэлементы)	244
Программированный контроль	267
Приложения	287
Ответы к программированному контролю	318
Литература	319