

БЕСПЛАТНЫЙ ОТРЫВОК

ФАРМАКОЛОГИЯ

ПРОСТЫМ ЯЗЫКОМ

Александрос Аурел Ягунов

Врач-терапевт

Врач общей врачебной практики

Врач неотложной скорой медицинской помощи

Врач авиационной и космической медицины

Содержание отрывка

Глава 2. Метаболизм, клиренс, $t^{1/2}$

- 2.1 Метаболизм: печень превращает жир в воду 3
- 2.2 Цитохромы P450: индукторы и ингибиторы 8

Раздел III.1 Вегетативная фармакология

- 1.1 Анатомия и язык общения: два пульта управления 13
- 1.2 G-белки: три бригадира одной фабрики 16

Как получить полную версию 21

Полная книга (569 страниц) также включает: абсорбцию и V_d , кинетику и клиренс, инфузионную терапию, кардиофармакологию, диуретики, нейро- и психофармакологию, анестезию, антимикробные и противовирусные препараты, кровь, эндокринологию, онкологию, USMLE Pearls и задачи для самопроверки в каждой главе.

Глава 2: Метаболизм, экскреция, клиренс и период полувыведения ($t_{1/2}$)

Oct 13, 2026 · @Alexandros

2.1 Метаболизм: печень превращает жир в воду

Главная мысль (по Липпикотту): почка умеет выводить только то, что растворяется в воде. Большинство лекарств — жирорастворимые (иначе они бы не всосались, глава 1). Задача печени — сделать молекулу **полярной**, чтобы почка смогла её «смыть».

Аналитический блок

Метафора: жирная сковородка. Жир водой не отмыть — он просто снова прилипнет (липофильная молекула в канальце реабсорбируется обратно в кровь). Печень работает как мойщик посуды в два шага:

- **Фаза I — «приделать ручку».** Ферменты вскрывают молекулу и добавляют или открывают полярную группу ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$). Теперь за молекулу можно ухватиться.
- **Фаза II — «повесить на ручку тяжёлую водорастворимую гирю».** К этой ручке пришивается крупный полярный «хвост» — глюкуроновая кислота, ацетил, сульфат, глутатион. После этого молекула тонет в воде и уходит с мочой или желчью.

Метаболизм лекарственных препаратов: фаза I и фаза II

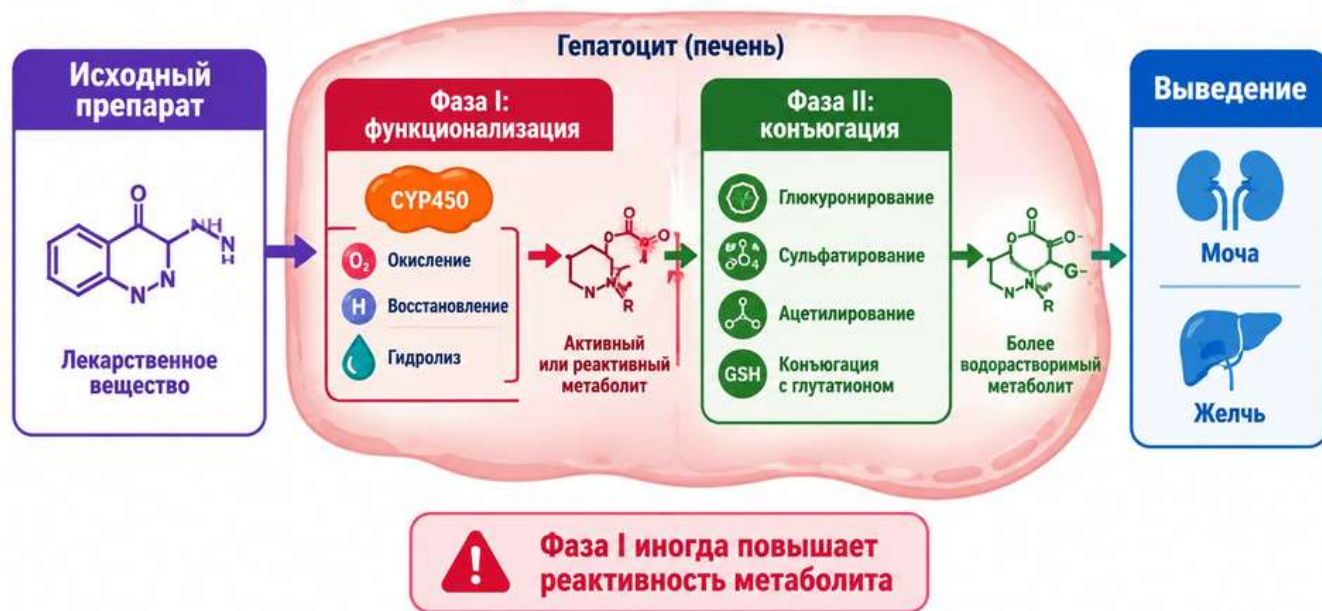


Рисунок 2.1 · Путь молекулы через гепатоцит: фаза I (CYP450) «приделывает ручку» и иногда делает метаболит реактивным, фаза II «вешает гирю» конъюгации, после чего метаболит уходит с мочой или желчью.

Порядок «сначала I, потом II» — правило, а не закон. Некоторые препараты сразу идут в Фазу II (изониазид начинает с ацетилирования, морфин сразу глюкуронизируется).

Фаза I: реакции функционализации

Что	Как	Где	Ключевые примеры
Окисление (главная реакция)	Цитохромы P450 (CYP) + НАДФН + O ₂	Гладкий ЭПР гепатоцита (микросомы)	Почти все липофильные препараты
Восстановление	Редуктазы	Микросомы, кишечные бактерии	Нитрогруппы (хлорамфеникол)
Гидролиз	Эстеразы, амидазы	Плазма, печень	Сукцинилхолин, эсмолол, прокаин
Не-CYP окисление	Алкогольдегидрогеназа, MAO, ксантиноксидаза	Цитозоль, митохондрии	Этанол, катехоламины, 6-меркаптопурин

Подвох Фазы I: «ручка» может сделать молекулу **активнее или токсичнее**. Пролекарства активируются именно здесь (кодеин → морфин через CYP2D6, клопидогрел через CYP2C19). Иногда рождается яд (парацетамол → NAPQI).

Фаза I первой стареет. У пожилых и при циррозе окислительные реакции слабеют раньше конъюгации. Отсюда классика: у пожилого пациента выбираем бензодиазепины, которым нужна только Фаза II. Мнемоника **LOT** — «**Outside The Liver**»: Lorazepam, Oxazepam, Temazepam.

Фаза II: реакции конъюгации

Мнемоника: **Фаза II — это ГАЗ, который выдувает лекарство из организма:** **Г**люкуронизация, **А**цетилирование, **З** — «сульфатирование» (Sulfation; по-английски классика **GAS**). Плюс две «приставки»: глутатион и метилирование.

Реакция	Фермент	Что важно клинически
Глюкуронизация (главная)	UGT (UDP-глюкуронилтрансфераза)	Незрелая у новорождённых → синдром серого младенца на хлорамфениколе; дефицит UGT1A1 (синдром Жильбера) → токсичность иринотекана
Ацетилирование	N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2)	Генетически быстрые и медленные ацетилаторы (ниже)
Сульфатирование	Сульфотрансферазы	Насыщается первой при передозировке парацетамола
Конъюгация с глутатионом	Глутатион-S-трансфераза	Обезвреживает NAPQI; запас истощается
Метилирование	ТПМТ, КОМТ	Дефицит ТПМТ → тяжёлая миелосупрессия на азатиоприне и 6-МП

Интеграция по Реймону: парацетамол — фаза I против фазы II

В обычной дозе парацетамол на ~90% уходит в Фазу II (глюкуронизация + сульфатирование). Малая доля окисляется CYP2E1 до токсичного **NAPQI**, который тут же обезвреживает глутатион.

При передозировке «конвейер» Фазы II насыщается → больше препарата идёт в CYP2E1 → NAPQI растёт → **глутатион кончается** → NAPQI ковалентно связывается с белками гепатоцитов → **центрлобулярный некроз (зона 3 ацинуса, где больше всего CYP)**. Антидот **N-ацетилцистеин** — донор цистеина, восстанавливает запас глутатиона. Алкоголики (индукция CYP2E1 + мало глутатиона) и голодающие уязвимее.

Быстрые и медленные ацетиляторы

Метафора: упаковочный цех. Ген NAT2 решает, с какой скоростью работает конвейер ацетилирования. У **медленных** ацетиляторов коробки копятся на складе — препарат дольше остаётся в исходной, активной форме. Около половины европейцев и африканцев — медленные; у жителей Восточной Азии большинство — быстрые.

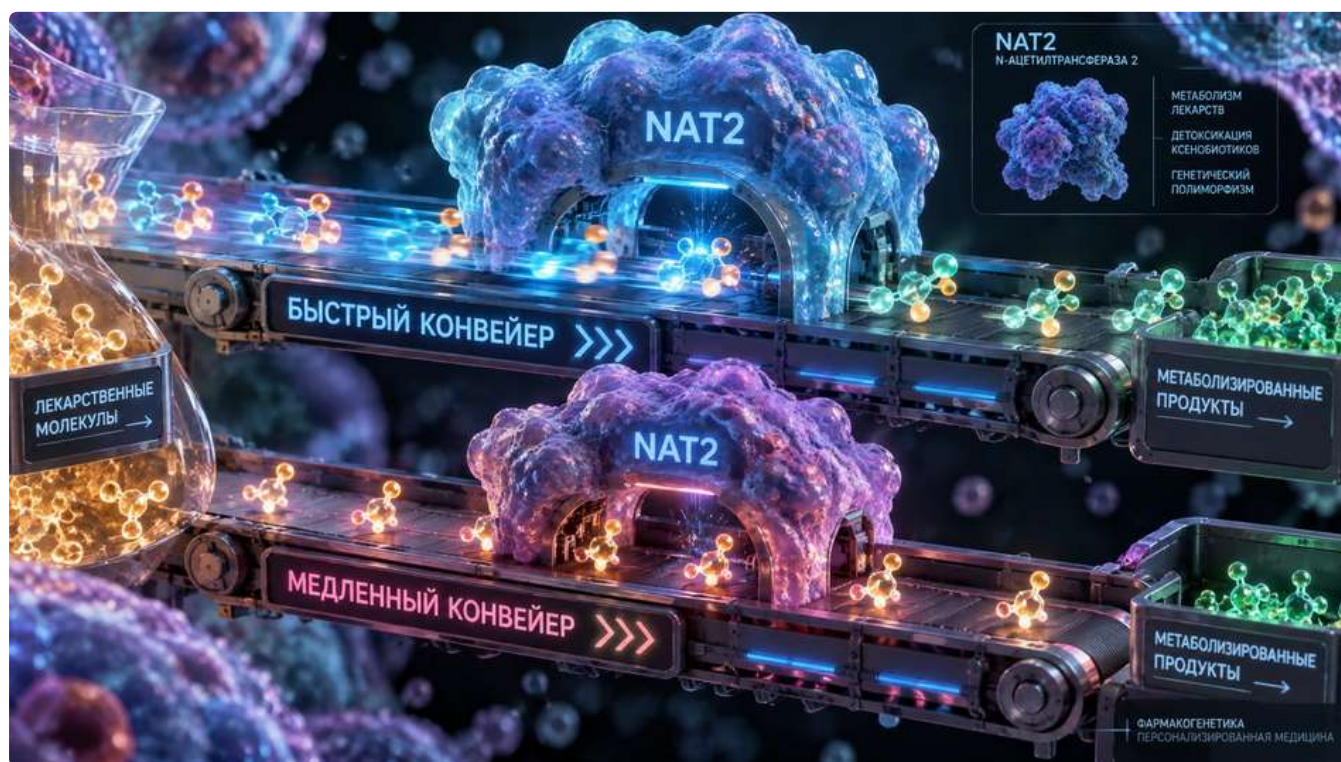


Рисунок: «быстрые» и «медленные» ацетиляторы (NAT2): генетическая скорость обезвреживания изониазида, гидралазина, прокаинамида.

Медленный ацетилятор → копится исходный препарат →

- **Лекарственная волчанка.** Мнемоника для ацетилируемых препаратов: **HIP** — Hydralazine, Isoniazid, Procainamide. Антитела к **гистонам** (anti-histone), поражение почек и ЦНС нехарактерно; уходит после отмены.
- **Периферическая нейропатия на изониазиде.** Изониазид связывает пиридоксин (В6) → профилактика витамином В6.
- Больше побочных эффектов у дапсона и сульфаниламидов.

Быстрый ацетилатор → препарат быстрее инактивируется → риск неэффективности (изониазид при редком дозировании), гидралазин хуже снижает давление.

Шире мнемоника лекарственной волчанки — **SHIPP-E**: Сульфаниламиды, Hydralazine, Isoniazid, Procainamide, Phenytoin, Etanercept (и другие ингибиторы ФНО).

Фармакогенетика за одну минуту

Ген	Фенотип	Что случится
CYP2D6	Ультрабыстрый метаболизатор	Кодеин → слишком много морфина → угнетение дыхания (дети, кормящие матери)
CYP2D6	Медленный метаболизатор	Кодеин и трамадол не обезболивают
CYP2C19	Медленный метаболизатор	Клопидогрел не активируется → тромбоз стента
CYP2C9 / VKORC1	Медленный / чувствительный	Нужна меньшая доза варфарина
Бутирилхолинэстераза	Дефицит	Апноэ на часы после сукцинилхолина
ТПМТ	Дефицит	Миелосупрессия на азатиоприне, 6-МП
HLA-B*1502	Носитель (Юго-Восточная Азия)	Синдром Стивенса-Джонсона на карбамазепине — генотипировать до назначения

2.2 Цитохромы Р450: индукторы и ингибиторы

Главная мысль: индуктор **строит новые заводы** — эффект через дни. Ингибитор **ломает станок** — эффект сразу. От этой разницы во времени зависят почти все опасные лекарственные взаимодействия.

Аналитический блок

Что такое СУР. Семейство гем-содержащих ферментов на мембранах гладкого ЭПР. Название — от «пигмента» (Р), поглощающего свет на 450 нм. Ключевые изоформы: **СУР3А4** (около половины всех лекарств), 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 2E1.

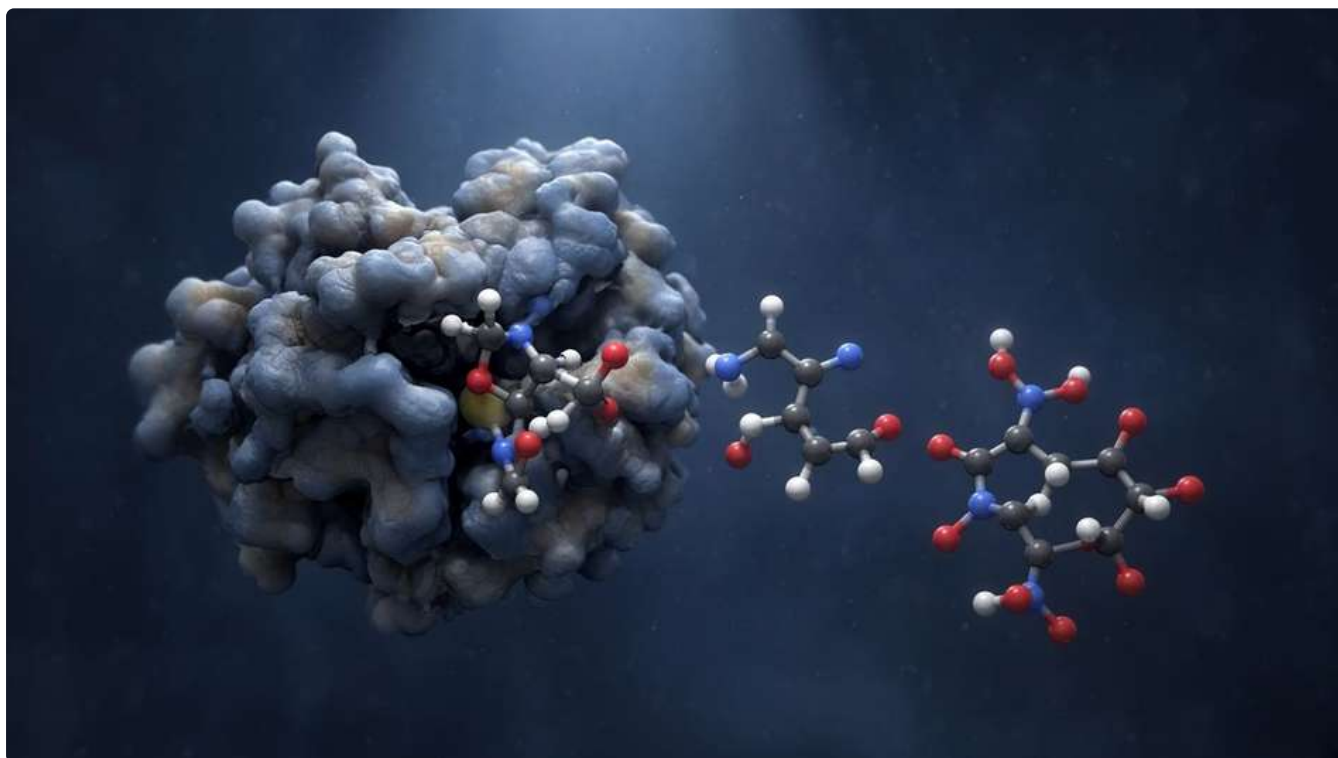


Рисунок: СУР3А4 метаболизирует ~ половину лекарств; грейпфрут и -азолы ингибируют, рифампицин индуцирует (ключ к лекарственным взаимодействиям).



Рисунок: печень как «таможня» — CYP450 метаболизирует лекарства; нитроглицерин под язык минует печёночный метаболизм.

Индуктор — новый завод. Рифампицин, карбамазепин и другие связываются с ядерными рецепторами (PXR, CAR) → усиливается **транскрипция** генов CYP → клетка синтезирует новые белки-ферменты. На строительство нужно время: эффект нарастает **1-2 недели** и столько же исчезает после отмены. Итог: субстрат разрушается быстрее → его уровень **падает** → лечение не работает (а пролекарство, наоборот, активируется сильнее).

Ингибитор — палка в станке. Ингибитор садится в активный центр фермента и конкурирует с субстратом (или необратимо его «убивает», как грейпфрутовый сок CYP3A4 в кишке). Строить ничего не надо: эффект **в первые часы-сутки**. Итог: субстрат копится → **токсичность**.



Рисунок: индукция (рифампицин ускоряет) против ингибирования (грейпфрут блокирует) — один фермент, разные эффекты.

Мнемоники (классические, USMLE)

Индукторы — «GPRS Cell Phone» (сотовый телефон работает быстро — и метаболизм ускоряется):

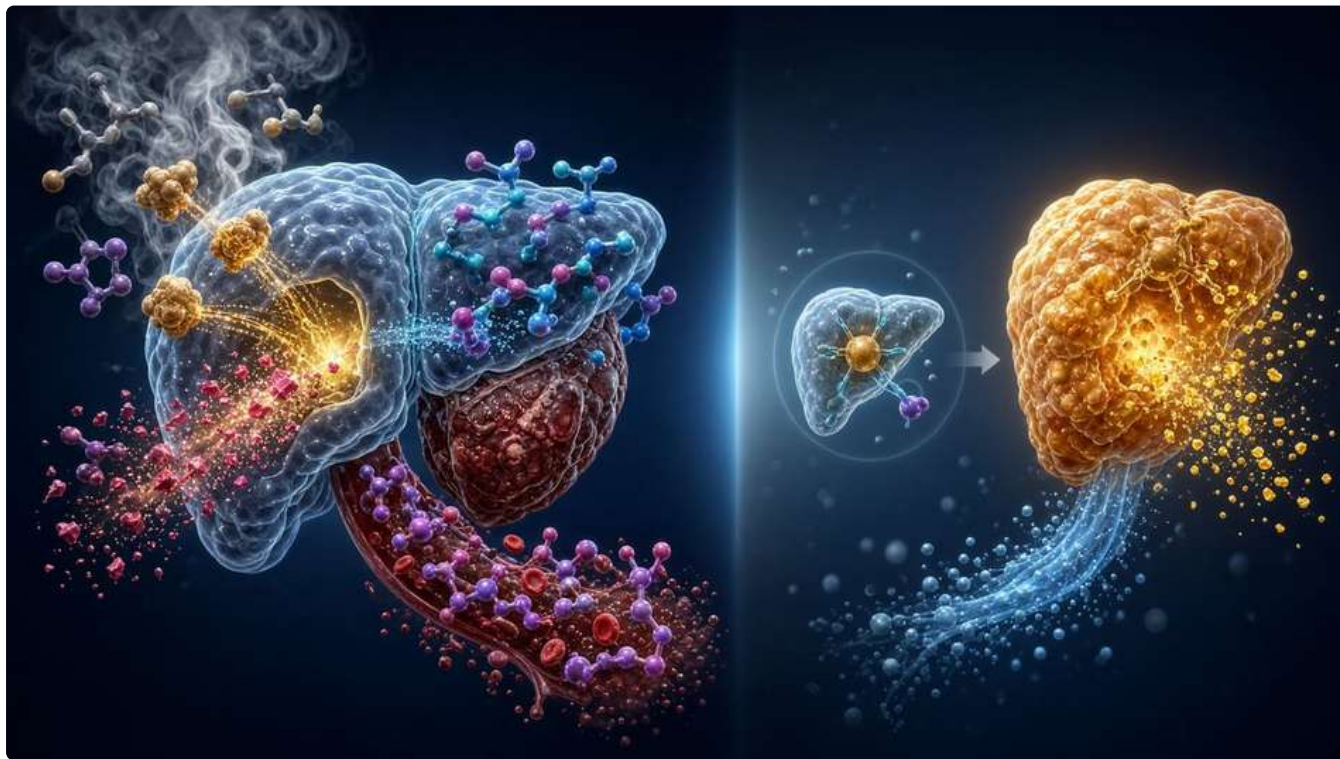


Рисунок: CYP1A2 — курение индуцирует (↓уровень клозапина/теофиллина), фторхинолоны/флувоксамин ингибируют; кофеин — субстрат.

- Гризеофульвин
- Phenytoin (фенитоин), Phenobarbital (фенобарбитал)
- Рифампицин (самый мощный)
- Smoking — курение (индуцирует CYP1A2)
- Carbamazepine (индуцирует и сам себя — «автоиндукция»)
- + **дополнительно:** зверобой, хронический алкоголь (CYP2E1), невирапин, эфавиренз, модафинил.

Ингибиторы — «SICKFACES.COM» (+ Grapefruit) — «больные лица»: от торможения метаболизма людям становится плохо.

- Sodium valproate (вальпроат)
- Isoniazid (изониазид)
- Cimetidine (циметидин)
- Ketoconazole (и все азолы: флуконазол, итраконазол, вориконазол)
- Fluconazole
- Alcohol — **острый** приём (хронический — индуктор!), Amiodarone
- Chloramphenicol (хлорамфеникол)
- Erythromycin, кларитромицин (**но не** азитромицин)
- Sulfonamides (ко-тримоксазол)
- Ciprofloxacin (ципрофлоксацин)
- Omeprazole (омепразол)
- Metronidazole (метронидазол)
- + **Grapefruit juice**, ритонавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ, верапамил, дилтиазем.

Запоминалка про алкоголь: «Один бокал тормозит, годы пьянства разгоняют». Острая интоксикация — ингибитор, хронический алкоголизм — индуктор CYP2E1.

Узкое окно: субстраты, на которых взаимодействия убивают

Субстрат	Главный CYP	+ Индуктор	+ Ингибитор
Варфарин	2C9 (S-энантиомер)	Рифампицин → МНО падает → тромбоз	Ко-тримоксазол, метронидазол, флуконазол, амиодарон → МНО растёт → кровотечение
Комбинированные оральные контрацептивы	3A4	Рифампицин, карбамазепин, фенитоин, зверобой → нежелательная беременность	—
Теofilлин	1A2	Курение → уровень падает	Ципрофлоксацин → судороги, аритмии
Клозапин	1A2	Курение → уровень падает	Отказ от курения в больнице → уровень растёт → судороги
Циклоспорин, такролимус	3A4	Рифампицин → отторжение трансплантата	Азолы, макролиды → нефротоксичность
Симвастатин, ловастатин	3A4	—	Кларитромицин, итраконазол, грейпфрут → миопатия, рабдомиолиз
Фенитоин	2C9, 2C19	—	Изониазид, вальпроат, флуконазол → нистагм, атаксия
Клопидогрел (пролекарство)	2C19	—	Омепразол → меньше активного метаболита

Раздел III. Глава 1: Вегетативная нервная система и автономная фармакология

Oct 13, 2026 · @Alexandros

1.1 Анатомия и язык общения: два пульта управления

Главная мысль: вегетативная система — это два пульта с противоположными кнопками. Симпатика готовит тело к драке или бегству, парасимпатика — к отдыху и перевариванию. Почти любой препарат этой главы нажимает или блокирует одну из кнопок.

Аналитический блок: «Бей или беги» против «отдыхай и переваривай»

Метафора: встреча с медведем в лесу. Зрачки расширяются (видеть больше). Сердце бьётся чаще и сильнее. Бронхи расширяются (больше кислорода). Кровь уходит из кишки и кожи в мышцы. Печень выбрасывает глюкозу. Кишка и мочевой пузырь «замирают» — не до них. Это **симпатика**.

После сытного обеда на диване: зрачки узкие, пульс медленный, кишка работает, слюна и желудочный сок текут, мочевой пузырь сокращается. Это **парасимпатика**. Её мнемоника — **SLUDD**: Salivation, Lacrimation, Urination, Digestion, Defecation.



Рисунок: два режима ВНС — симпатика («беги от медведя») против парасимпатика («отдых и переваривание»).

Проводка: два нейрона и два медиатора

Каждый вегетативный путь — это **два нейрона**: преганглионарный (из ЦНС до ганглия) и постганглионарный (от ганглия до органа).

	Симпатика	Парасимпатика
Откуда выходит	Грудной и поясничный отделы (Th1–L2)	Черепные нервы III, VII, IX, X + крестцовый отдел S2–S4
Ганглии	Рядом с позвоночником (короткий первый нейрон)	В стенке органа (длинный первый нейрон)
Медиатор в ганглии	Ацетилхолин → N (никотиновые) рецепторы	Ацетилхолин → N рецепторы
Медиатор на органе	Норадреналин → α и β рецепторы	Ацетилхолин → M (мускариновые) рецепторы

Правило: в **любом** вегетативном ганглии работает ацетилхолин на никотиновых рецепторах. На скелетной мышце — тоже ацетилхолин на никотиновых рецепторах (другой подтип, Nm). Отличается только последняя «станция».

Три исключения, которые любят на экзамене:

1. **Потовые железы** — нерв симпатический, но медиатор **ацетилхолин** на M-рецепторах. Поэтому при антихолинергическом отравлении кожа **сухая**, а при симпатомиметическом (кокаин, амфетамин) — **мокрая**.
2. **Мозговое вещество надпочечника** — это видоизменённый ганглий. Преганглионарное волокно идёт прямо к нему, а клетки выбрасывают в кровь **адреналин** (~80%) и норадреналин.
3. **Сосуды почек** — дофамин действует на D1-рецепторы.

Жизнь медиатора: синтез, выброс, уборка

Ацетилхолин: холин + ацетил-КоА → (холинацетилтрансфераза) → ACh → везикулы → выброс по сигналу Ca^{2+} . Уборка: **ацетилхолинэстераза** в щели разрезает его за миллисекунды. Это главная точка удара ФОС и «стигминов» (1.3). Ботулотоксин блокирует выброс ACh из везикул.

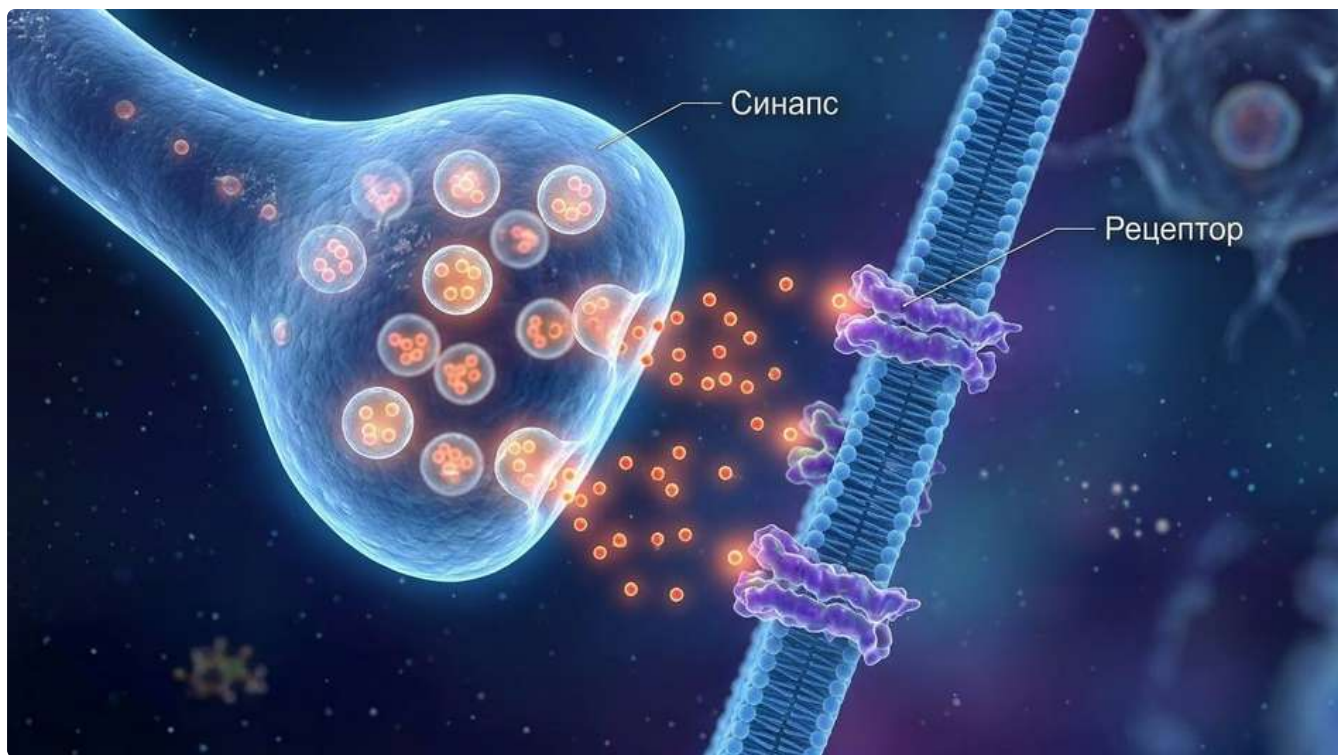


Рисунок: синапс — пресинаптическое окончание выбрасывает нейромедиатор, который связывается с рецептором.

Норадреналин (по ступенькам, как конвейер):

Тирозин —(тирозингидроксилаза)→ ДОФА → дофамин → норадреналин —(ФЭМТ, надпочечник)→ адреналин

- **Тирозингидроксилаза** — самый медленный шаг. Её блокирует метирозин (при феохромоцитоме).
- Фермент последнего шага (ФЭМТ) включается **кортизолом**. Кровь из коры надпочечника омывает мозговое вещество — вот зачем им быть вместе.
- **Уборка норадреналина — в основном обратный захват**. Около 80% медиатора насос **NET** (uptake-1) затягивает обратно в окончание; там его перекладывают в везикулы или разрушает **МАО**. Остальное в крови разрушает **КОМТ** (печень). Конечный продукт — **ванилилминдальная кислота (ВМК)** в моче, маркер феохромоцитомы.
- **α2-рецептор на самом окончании** — «термостат»: много норадреналина в щели → α2 → выброс тормозится. Клонидин нажимает этот термостат и снижает симпатический тонус.

Кто ломает конвейер (схема 1.2 в разделе 1.8):

Препарат	Что делает	Итог
Кокаин, ТЦА	Блокирует обратный захват (NET)	Норадреналин застревает в щели
Амфетамин	Заходит внутрь и выталкивает норадреналин из везикул наружу (+ блок NET и MAO)	Массивный выброс
Ингибиторы MAO	Не дают разрушать норадреналин в окончании	Склад переполнен → гипертонический криз с тирамином (сыр, вино)
Резерпин	Блокирует закачку в везикулы (VMAT)	Склад пуст → депрессия, гипотония
Гуанетидин	Блокирует выброс	Исторический антигипертензивный

1.2 G-белки: три бригадира одной фабрики

Главная мысль: почти все вегетативные рецепторы (кроме никотиновых) работают через три G-белка. **G_s** поднимает цАМФ, **G_i** опускает цАМФ, **G_q** поднимает кальций. Зная, какой G-белок у рецептора, ты выведешь его эффект, а не вызубришь.

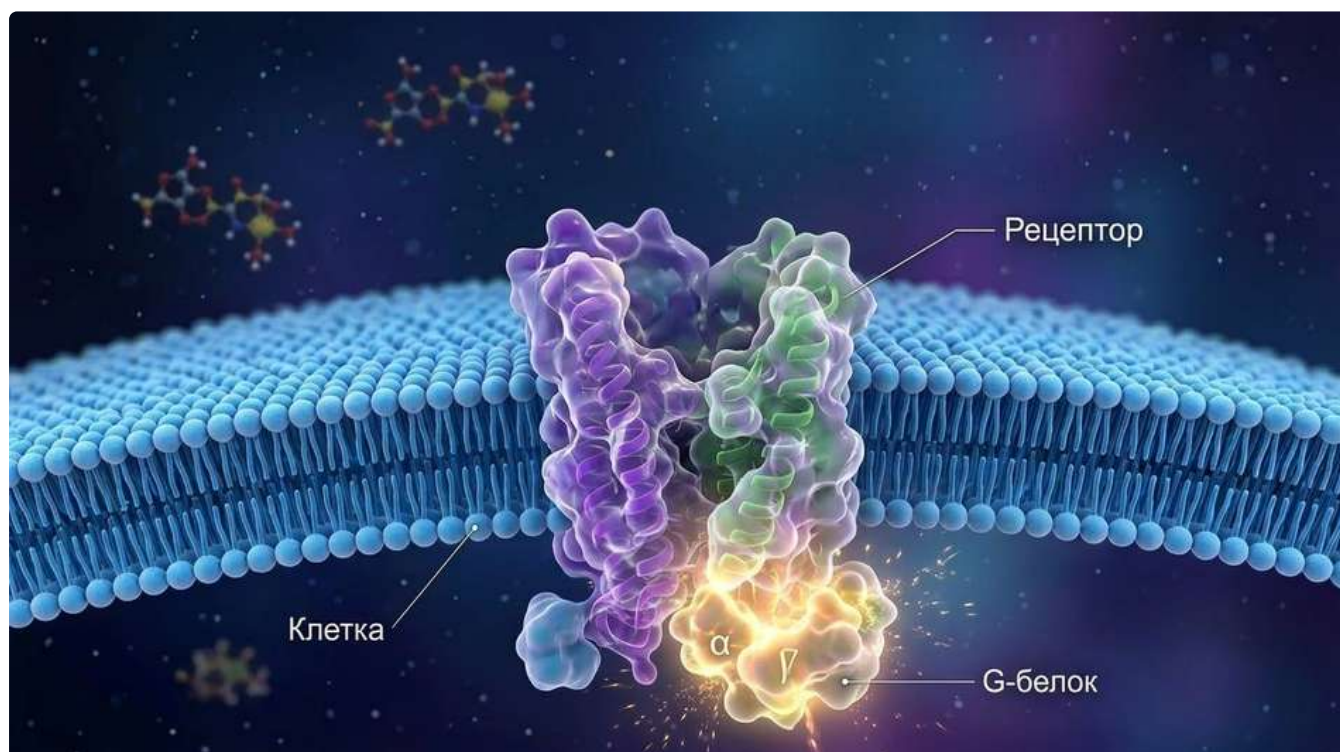


Рисунок: рецептор, сопряжённый с G-белком (GPCR), в мембране клетки — главный тип рецепторов вегетативной фармакологии.

Мнемоника QISS-QIQ

Классика First Aid: «**QISS and QIQ till you're SIQ of SQS**» — «целуйся (QISS) и пинайся (QIQ), пока не надоест». Буквы по порядку рецепторов:

Буквы	Рецепторы	G-белок
QISS	$\alpha 1 \cdot \alpha 2 \cdot \beta 1 \cdot \beta 2$	q · i · s · s
QIQ	M1 · M2 · M3	q · i · q
SIQ	D1 · D2 · H1	s · i · q
SQS	H2 · V1 · V2	s · q · s



Рисунок: G-белки — Gs «газ» ($\uparrow$ цАМФ через аденилатциклазу), Gi «тормоз» ($\downarrow$ цАМФ), Gq открывает выброс Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума.

Запомни первые две строчки — это вся вегетатика. **Никотиновые рецепторы** — **не G-белки**, а ионные каналы: ACh открывает канал, натрий входит, клетка мгновенно деполяризуется.

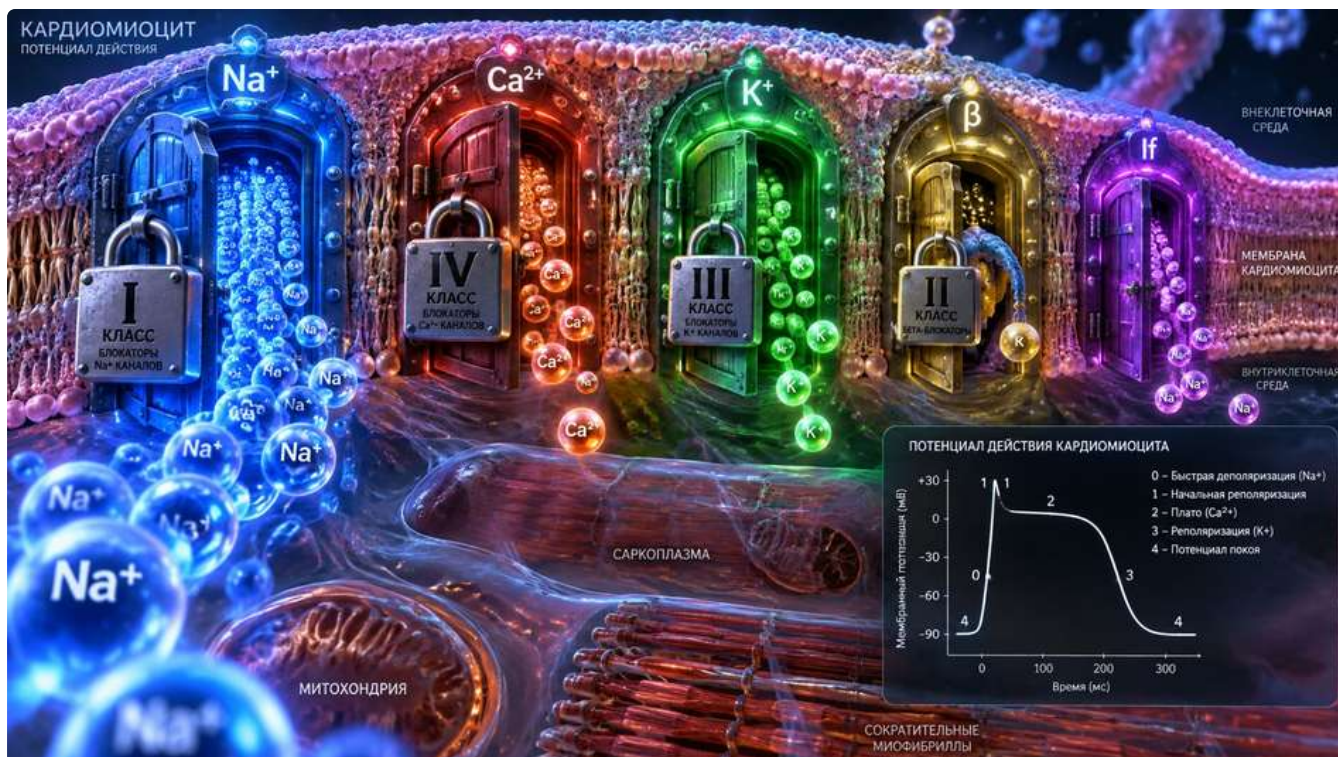


Рисунок: ионотропные рецепторы — «двери-каналы»: лиганд открывает проход для ионов (быстрый ответ), в отличие от медленных рецепторов, сопряжённых с G-белком.

Фейнман: фабрика с тремя бригадами

Рецептор на мембране — **дверной звонок**. Гормон нажал — внутри клетки просыпается бригадир (G-белок), меняет ГДФ на ГТФ и идёт включать станок.

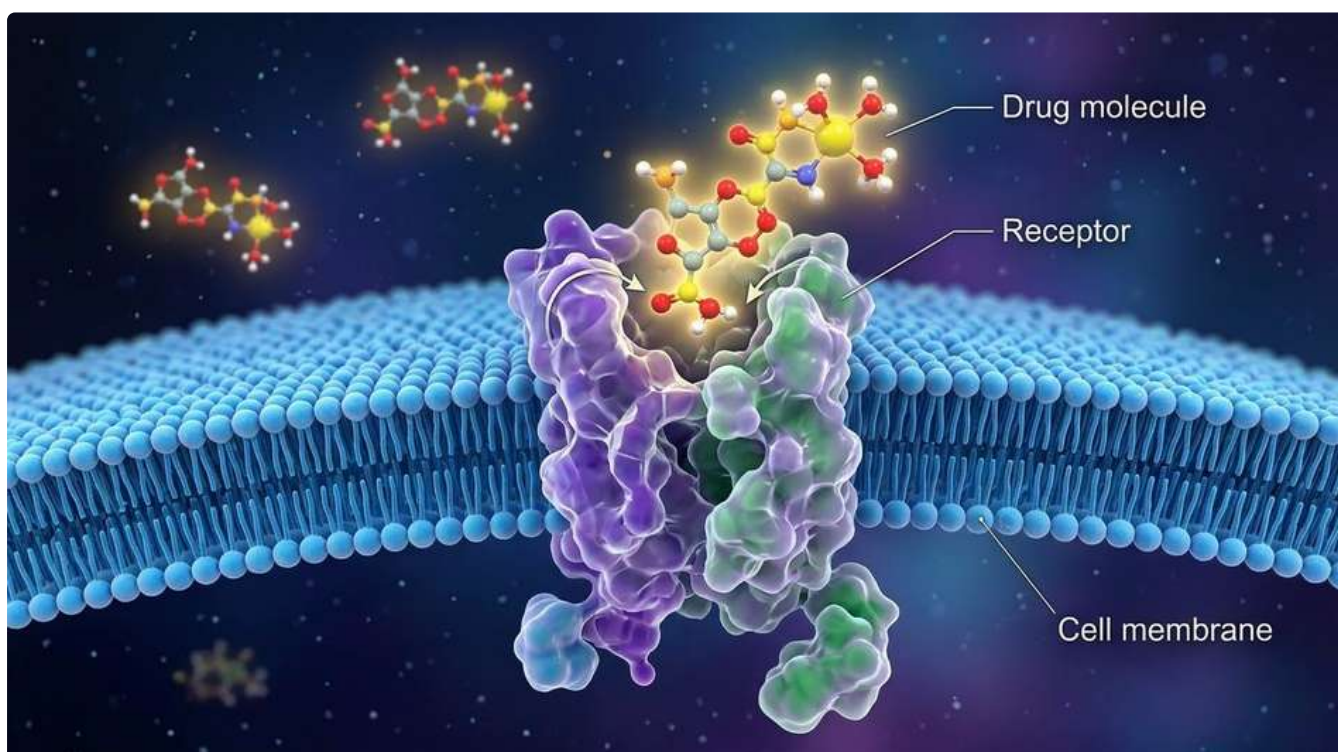


Рисунок: молекула лекарства связывается с рецептором на мембране клетки.

- **Бригадир Gs** нажимает **газ** на станке **аденилатциклаза** → из АТФ штампуются «монетки» **цАМФ** → цАМФ включает **протеинкиназу А (РКА)**, которая фосфорилирует (метит) рабочие белки.
- **Бригадир Gi** нажимает **тормоз** на той же аденилатциклазе → цАМФ падает. Его «напарник» ($\beta\gamma$ -субъединица) заодно **открывает калиевые каналы** → клетка гиперполяризуется и затихает.
- **Бригадир Gq** идёт к другому станку — **фосфолипазе С**. Она режет мембранный липид PIP_2 на две половинки:
 - IP_3 — ключ от сейфа с кальцием (саркоплазматический ретикулум) → Ca^{2+} ↑;
 - **ДАГ** — включает **протеинкиназу С**.

Один цАМФ — два противоположных эффекта

Самый частый вопрос: почему β_1 **усиливает** сердце, а β_2 **расслабляет** бронхи, если оба — Gs и цАМФ?

- **Кардиомиоцит (β_1):** РКА открывает **L-тип Ca^{2+} -каналы** (больше кальция → сильнее сокращение, **инотропия**) и фосфорилирует **фосфоламбан** (быстрее закачка Ca^{2+} обратно → быстрее расслабление, **лузитропия**). Плюс цАМФ ускоряет пейсмейкерный ток в синусовом узле (**хронотропия**).
- **Гладкая мышца (β_2):** РКА **выключает киназу лёгких цепей миозина (MLCK)** — главный мотор сокращения гладкой мышцы. Мышца расслабляется: бронхи, сосуды скелетных мышц, матка.

Правило гладкой мышцы: Ca^{2+} (Gq) — **сжимает**, цАМФ (Gs) — **расслабляет**. α_1 и M3 сужают, β_2 расширяет.

Правило сердца: β_1 (Gs) — **газ**, M2 (Gi) — **тормоз**. Блуждающий нерв замедляет сердце через M2 → Gi → ↓ цАМФ и открытые K^+ -каналы.

Карта рецепторов: где и что

Рецептор	G	Посредник	Где	Эффект
α_1	q	IP_3/Ca^{2+}	Сосуды, радиальная мышца радужки, сфинктеры пузыря и ЖКТ, простата	Вазоконстрикция, мидриаз , задержка мочи

Рецептор	G	Посредник	Где	Эффект
α_2	i	↓ цАМФ	Пресинаптическое окончание, ЦНС, β -клетки, тромбоциты	↓ выброс норадреналина, ↓ симпатки, ↓ инсулина, агрегация тромбоцитов
β_1	s	↑ цАМФ	Сердце, юктагломерулярные клетки	↑ ЧСС, сократимость, проводимость; ↑ ренин
β_2	s	↑ цАМФ	Бронхи, сосуды мышц, матка, печень, скелетные мышцы	Бронхо- и вазодилатация, токолиз, гликогенолиз, K^+ в клетки (↓ калий)
M1	q	IP_3/Ca^{2+}	ЦНС, желудок, вегетативные ганглии	Память, секреция
M2	i	↓ цАМФ, K^+ ↑	Сердце (СА- и АВ-узлы)	Брадикардия, замедление АВ-проведения
M3	q	IP_3/Ca^{2+}	Бронхи, железы, детрузор, сфинктер радужки, кишка, эндотелий	Бронхоспазм, секреция, мочеиспускание, миоз , перистальтика; NO из эндотелия → вазодилатация
D1	s	↑ цАМФ	Почечные и мезентериальные сосуды	Вазодилатация
D2	i	↓ цАМФ	ЦНС, гипофиз, рвотный центр	↓ пролактина, рвота, двигательный контроль
N (Nn, Nm)	—	Ионный канал	Ганглии, мозговое вещество надпочечника, нервно-мышечный синапс	Деполаризация

Понравился отрывок?

Полная версия — 569 страниц.

Купить в Telegram:

https://t.me/farmakologiya_book_bot

Купить картой (Lava):

<https://app.lava.top/products/0c173cf3-d84d-41cb-8314-b7def58feeb1>

Промокод ZAPUSK20 — −20% до 31 октября

Канал автора:

https://t.me/dr_yagunov_books