

# Фармакодинамика

Алина Борисовна Строк  
к.м.н., ассистент кафедры  
общей и клинической  
фармакологии РУДН

# Фармакодинамика

- Биологические эффекты веществ, а также локализация и механизм их действия

# Фармакодинамика (схематически)

Место действия



Механизм действия

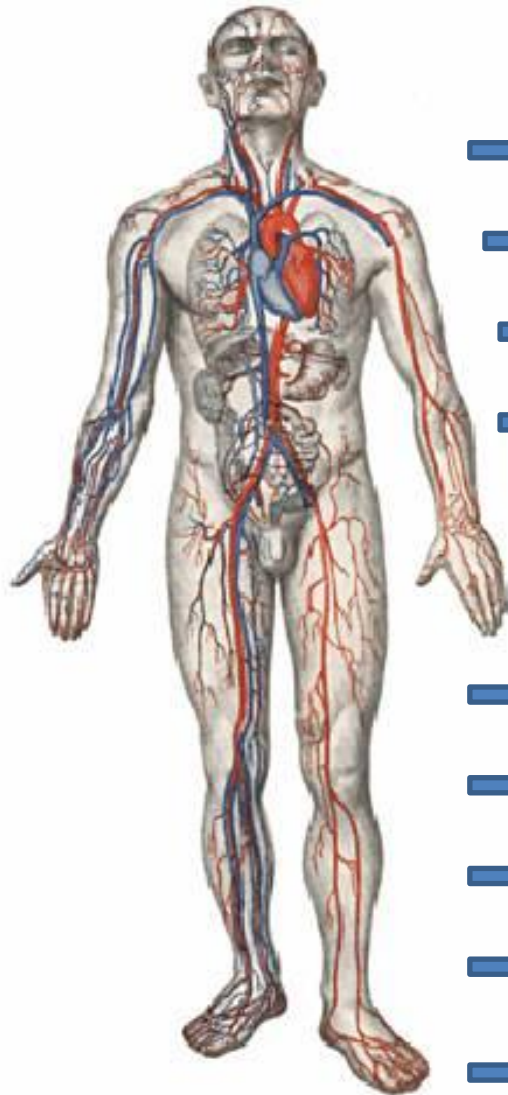


эффекты

# Фармакодинамика

- включает понятия о фармакологических эффектах, локализации действия и механизмах действия ЛВ (т.е. представления о том, как, где и каким образом ЛВ действуют в организме).
- К фармакодинамике относится также понятие о видах действия ЛВ.

# Факторы, определяющие действие фармакологических веществ в организме(1):



Со стороны живого организма:

- пути введения
- пол
- возраст
- масса тела
- уровень функционирования физиологических систем
- патологическое состояние
- характер питания
- беременность
- употребление алкоголя
- курение

# Факторы, определяющие действие фармакологических веществ в организме(2):

Со стороны химического агента:

химическое строение

количество

физико-химическое

состояние (растворимость, агрегантное состояние, дисперсность и т.д.)

лекарственная форма

повторность введения частота и длительность воздействия

комбинация с другими лекарственными препаратами



# Факторы, определяющие действие фармакологических веществ в

**организме(3):**

Со стороны факторов внешней среды:

- время года
- время суток
- климатические условия
- метеорологические условия

# Действие ЛС на организм

- повышать сниженную функцию до нормы (тонизирующее действие);
- повышать функцию сверх нормы (возбуждающее действие);
- понижать избыточную функцию до нормы (седативное действие),
- понижать функцию ниже нормы (угнетающее действие);
- полностью подавлять функцию (парализующее действие).



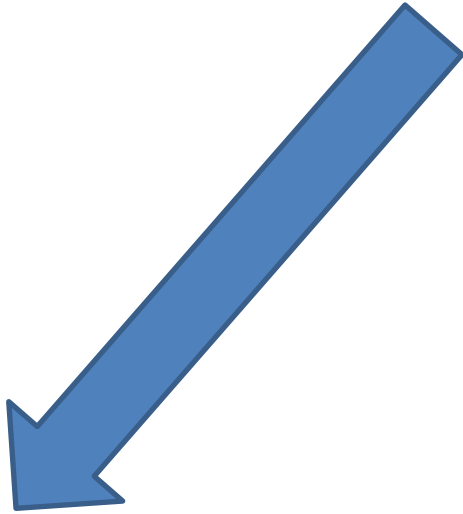
# Основные виды лекарственной терапии

- Профилактическое применение ЛС (дезинфицирующие, химиотерапевтические вещества и др.)
- Этиотропная (казуальная) терапия направлена на устранение причины заболевания (антибиотики действуют на бактерии)
- Симптоматическая терапия-устранение нежелательных симптомов (боли, например)
- Заместительная терапия (гормоны, ферменты и т.д)

# Фармакологические эффекты

- изменения функции органов и систем организма, вызываемые ЛВ
- К фармакологическим эффектам ЛВ относятся, например, повышение частоты сердечных сокращений, снижение артериального давления, повышение порога болевой чувствительности, снижение температуры тела, увеличение продолжительности сна, устранение бреда и галлюцинаций и т.п

# Виды действия ЛС



**Обратимое**



**Необратимо  
е**

# Механизмы действия

- Способы, с помощью которых ЛВ вызывают фармакологические эффекты, определяются как механизмы действия.
- Фармакологические эффекты большинства ЛВ вызываются их действием на определенные молекулярные субстраты, так называемые «мишени».

- К основным молекулярным «мишеням» для лекарственных веществ (ЛВ) относятся:

- рецепторы
- ионные каналы
- ферменты
- транспортные системы.

# Рецепторы

- Рецепторы представляют собой функционально активные макромолекулы или их фрагменты (в основном это белковые молекулы - липопротеины, гликопротеины, нуклеопротеины и др.). При взаимодействии веществ (лигандов) с рецепторами возникает цепь биохимических реакций, приводящая к развитию определенных фармакологических эффектов.
- Рецепторы служат мишенями для эндогенных лигандов (нейромедиаторов, гормонов, других эндогенных биологически активных веществ), но могут взаимодействовать и с экзогенными биологически активными веществами, в том числе с ЛВ.
- Рецепторы взаимодействуют только с определенными веществами (имеющими определенную химическую структуру и пространственную ориентацию), т.е. обладают избирательностью, поэтому их называют специфическими рецепторами.

# Свойства рецепторов

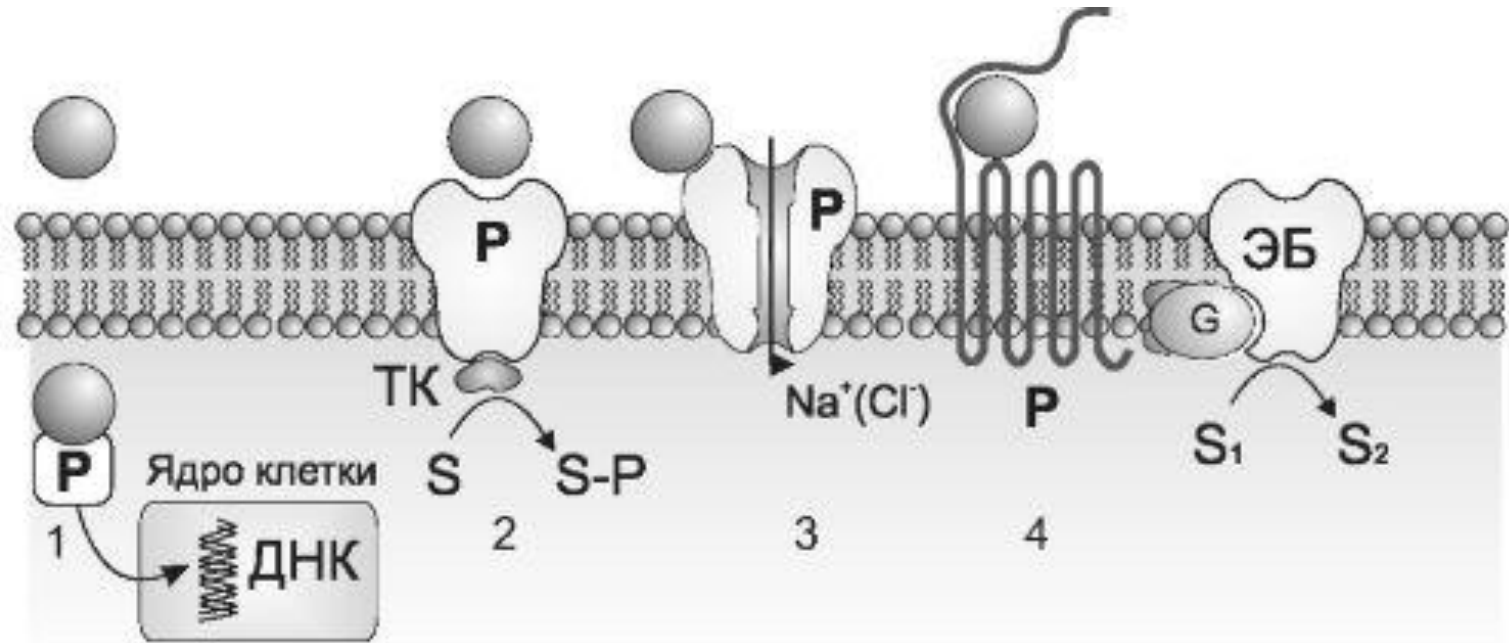
- Рецепторы не являются стабильными, постоянно существующими структурами клеток. Количество их может увеличиваться вследствие преобладания синтеза рецепторных белков или уменьшаться вследствие превалирования процесса их деградации.
- Кроме того, рецепторы могут терять свою функциональную активность (десенситизация), вследствие чего при взаимодействии рецептора с лигандом не возникают биохимические реакции, приводящие к фармакологическому эффекту.

# Рецепторы

При длительном воздействии лиганда развивается десенситизация рецепторов и/или снижение их количества (*down-регуляция*), и, наоборот, отсутствие лиганда (или снижение его концентрации) приводит к увеличению количества рецепторов (*up-регуляция*).

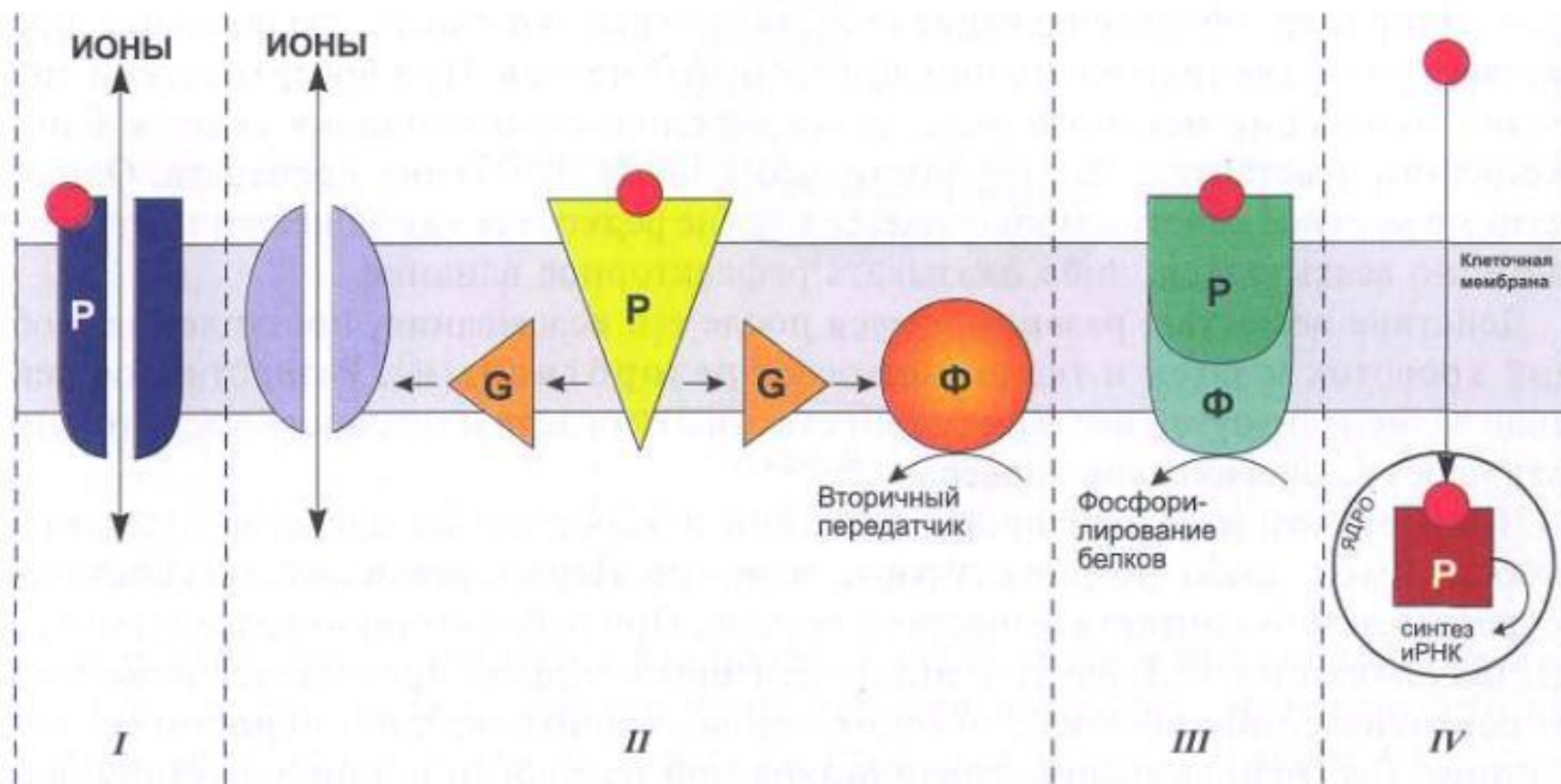


# Виды рецепторов



**Рис. 2-1.** Виды рецепторов: 1 — внутриклеточные рецепторы (регулируют транскрипцию генов); 2 — рецепторы, непосредственно сопряженные с ферментами; 3 — рецепторы, непосредственно сопряженные с ионными каналами; 4 — рецепторы, взаимодействующие с G-белками; P — рецепторы; ● — лиганды рецепторов; ТК — тирозинкиназа; G — G-белок; ЭБ — эффекторный белок (фермент или ионный канал); S — субстрат; S-P — фосфорилированный продукт

# Типы рецепторов



# Аффинитет

(от лат. *affinis* - родственный) - способность вещества связываться с рецептором, в результате чего происходит образование комплекса «вещество-рецептор». Кроме того, термин «аффинитет» используют для характеристики прочности связывания вещества с рецептором (т.е. продолжительности существования комплекса «вещество-рецептор»). Количественной мерой аффинитета как прочности связывания вещества с рецептором является константа диссоциации ( $K_d$ ).

# Константа диссоциации

- равна концентрации вещества, при которой половина рецепторов в данной системе связана с веществом.
- Выражается этот показатель в молях/л (М).
- Между аффинитетом и константой диссоциации существует обратно пропорциональное соотношение: чем меньше  $K_d$ , тем выше аффинитет. Например, если  $K_d$  вещества А равна  $10^{-3}$  М, а  $K_d$  вещества В равна  $10^{-10}$  М, аффинитет вещества В выше, чем аффинитет вещества А.

# Количественная характеристика реакции на однократное воздействие лекарственных средств

Определяется двумя параметрами:

1. Соотношением числа занятых лекарственными средствами рецепторов к их общему количеству
2. Временем диссоциации комплекса лекарственных средств со специфическим рецептором.

Сила фармакологического ответа рассчитывается по кинетическому уравнению **Михаэлиса-Ментен**:

эффект пропорционален количеству рецепторов, взаимодействующих с лекарственными средствами, и характеру протекающих конформационных изменений.

Правомерность этой теории чётко демонстрируется при проведении заместительной терапии: инсулинотерапии при сахарном диабете, назначении препаратов железа при железodefицитной анемии и т.д.

Для некоторых препаратов увеличение дозы не вызывает нарастания выраженности дальнейшего эффекта, так как все молекулы мишени уже вовлечены во взаимодействие. Этим можно объяснить, например, тот факт, что увеличение дозы некоторых органических нитратов после наступления их основного фармакологического эффекта не приводит к его нарастанию, но

# Уравнение Михаэлиса — Ментен

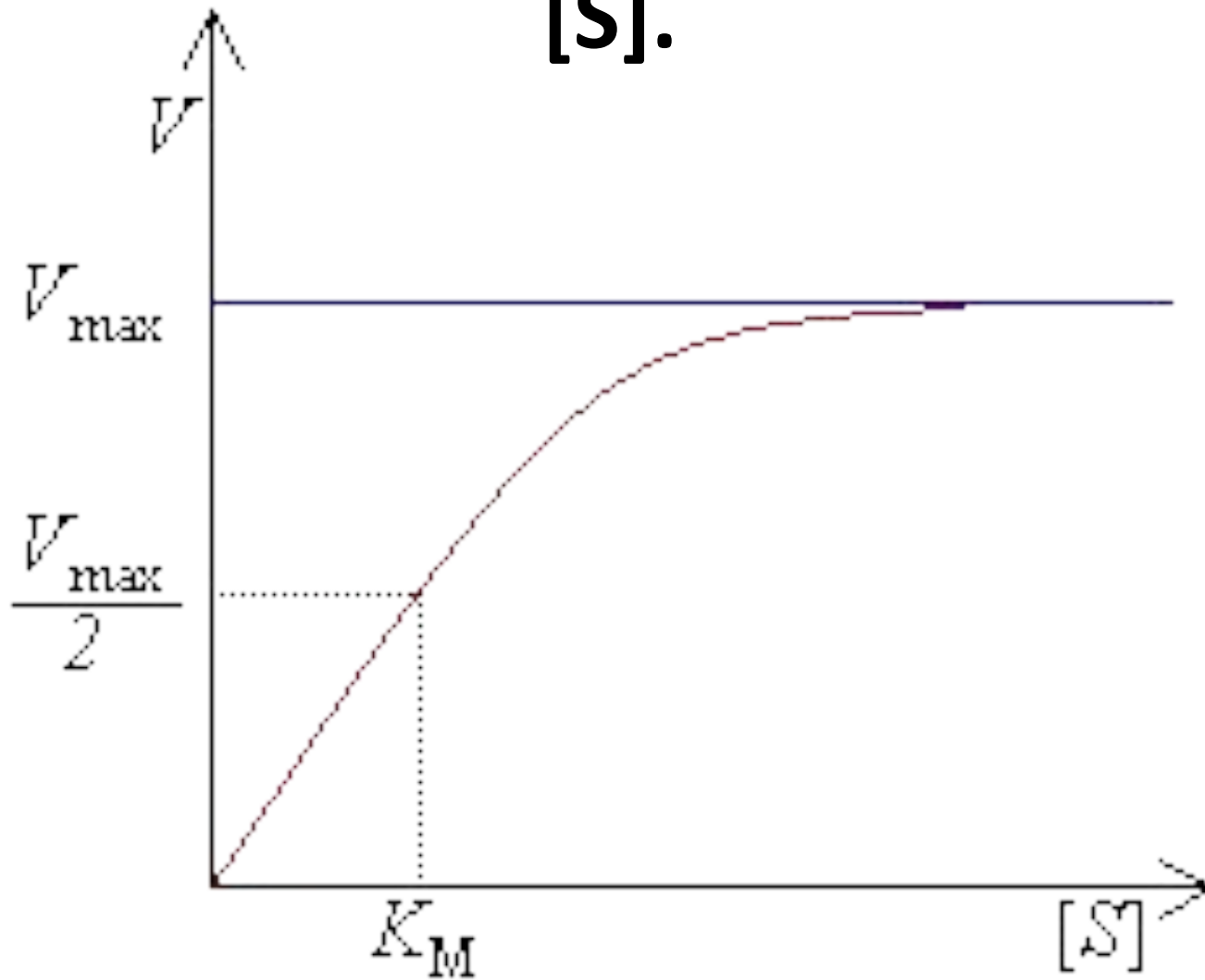
- Простая двухстадийная реакция, описываемая уравнением Михаэлиса — Ментен, представляет собой взаимодействие субстрата (лекарства) и фермента (I стадия) и диссоциацию их с освобождением фермента и субстрата (II стадия) с образованием метаболитов (при биотрансформации) или без их образования (например, при транспорте лекарства).

# Уравнение Михаэлиса — Ментен

$$v = \frac{V_m S}{S + K_M}$$

- $V_m$  — максимальная скорость реакции;
- $K_M$  — константа Михаэлиса. По определению,  
$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$
- где  $k_{-1}$  есть константа скорости реакции распада фермент-субстратного комплекса на фермент и исходный субстрат,  $k_1$  есть константа скорости реакции образования фермент-субстратного комплекса и  $k_2$  есть константа скорости реакции распада фермент-субстратного комплекса на фермент и продукт
- Константа Михаэлиса численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину от максимальной<sup>1</sup>
- $S$  — концентрация субстрата.

# Диаграмма скорости реакции $V$ как функции от концентрации [S].





# **Внутренняя активность лекарственных веществ. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторов**

- Вещества, которые обладают аффинитетом, могут иметь внутреннюю активность.
- Внутренняя активность - способность вещества при взаимодействии с рецептором стимулировать его и таким образом вызывать определенные эффекты.
- В зависимости от наличия внутренней активности ЛВ подразделяют на агонисты и антагонисты рецепторов.

# АГОНИСТЫ

- (от греч. agonistes - соперник, agon - борьба) или миметики - вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их, т.е. вызывают изменения конформации рецепторов, в результате чего возникает цепь биохимических реакций и развиваются определенные фармакологические эффекты.

# Виды агонистов

- Полные агонисты, взаимодействуя с рецепторами, вызывают максимально возможный эффект (обладают максимальной внутренней активностью).
- Частичные агонисты при взаимодействии с рецепторам вызывают эффект, меньший максимального (не обладают максимальной внутренней активностью).

# Антагонисты

- (от греч. antagonisma - соперничество, anti - против, agon - борьба) - вещества, обладающие аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Связываясь с рецепторами, они препятствуют действию на эти рецепторы эндогенных агонистов (нейромедиаторов, гормонов). Поэтому антагонисты также называют **б л о к а т о р а м и** рецепторов.
- Фармакологические эффекты антагонистов обусловлены устранением или ослаблением действия эндогенных агонистов данных рецепторов. При этом возникают эффекты, противоположные эффектам агонистов. Так, ацетилхолин вызывает брадикардию, а антагонист М-холинорецепторов атропин, устраняя действие ацетилхолина на сердце, повышает частоту сердечных сокращений

# Конкурентный антагонизм

- Если антагонисты занимают те же места связывания, что и агонисты, они могут вытеснять друг друга из связи с рецепторами. Подобный вид антагонизма обозначают как конкурентный антагонизм, а антагонисты называют конкурентными антагонистами. Конкурентный антагонизм зависит от сравнительного аффинитета конкурирующих веществ к данному рецептору и их концентрации.
- В достаточно высоких концентрациях даже вещество с низким аффинитетом может вытеснить вещество с более высоким аффинитетом из связи с рецептором. Поэтому при конкурентном антагонизме эффект агониста может быть полностью восстановлен при увеличении его концентрации в среде. Конкурентный антагонизм часто используют для устранения токсических эффектов ЛВ.

# Частичные антагонисты

- также могут конкурировать с полными агонистами за места связывания. Вытесняя полные агонисты из связи с рецепторами, частичные антагонисты уменьшают их эффекты и поэтому в клинической практике могут быть использованы вместо антагонистов. Например, частичные агонисты  $\beta$ -адренорецепторов (пиндолол) так же, как антагонисты этих рецепторов (пропранолол, атенолол) применяют при лечении гипертонической болезни.

# Другие «мишени» для лекарственных веществ

- К другим «мишеням» относят ионные каналы, ферменты, транспортные белки.

# Ионные каналы

- Одной из основных «мишеней» для ЛВ являются потенциалзависимые ионные каналы, избирательно проводящие  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  и другие ионы через клеточную мембрану. В отличие от рецептор-управляемых ионных каналов, открываемых при взаимодействии вещества с рецептором, эти каналы регулируются потенциалом действия (открываются при деполяризации клеточной мембраны). ЛВ могут или блокировать потенциалзависимые ионные каналы и таким образом нарушать поступление через них ионов, или активировать, т.е. способствовать прохождению ионных токов. Большинство ЛВ блокируют ионные каналы.



# Ионные каналы

- Местные анестетики блокируют потенциалзависимые Na<sup>+</sup>-каналы.
- К числу блокаторов Na<sup>+</sup>-каналов относятся и многие противоаритмические средства (хинидин, лидокаин, прокаинамид). Некоторые противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин) также блокируют потенциалзависимые Na<sup>+</sup>-каналы, и с этим связана их противосудорожная активность.
- Блокаторы натриевых каналов нарушают входение в клетку Na<sup>+</sup> и таким образом препятствуют деполяризации клеточной мембраны.

# Ионные каналы

Блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.) препятствуют вхождению ионов кальция внутрь клетки через потенциалзависимые каналы и вызывают расслабление гладких мышц сосудов, уменьшение частоты сокращений сердца и АВ-проводимости, нарушают агрегацию тромбоцитов. Некоторые блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин) преимущественно расширяют сосуды мозга и оказывают нейропротекторное действие (препятствуют поступлению избыточного количества  $Ca^{2+}$  внутрь нейронов).

# Ферменты

- Многие ЛВ являются ингибиторами ферментов.
- Ингибиторы МАО нарушают метаболизм (окислительное дезаминирование) катехоламинов (норадреналина, дофамина, серотонина) и повышают их содержание в ЦНС. На этом принципе основано действие антидепрессантов - ингибиторов МАО (например, ниаламида). Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств связан с ингибированием циклооксигеназы, в результате снижается биосинтез простагландинов и развивается противовоспалительное действие. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (антихолинэстеразные средства) препятствуют гидролизу ацетилхолина и повышают его содержание в синаптической щели. Препараты этой группы применяют для повышения тонуса гладкомышечных органов (ЖКТ, мочевого пузыря) и скелетных мышц.

# Транспортные системы

- ЛВ могут действовать на транспортные системы (транспортные белки), переносящие молекулы некоторых веществ или ионы через мембраны клеток. Например, трициклические антидепрессанты блокируют транспортные белки, которые переносят норадреналин и серотонин через пресинаптическую мембрану нервного окончания (блокируют обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина). Сердечные гликозиды блокируют  $K^+$ -АТФазу мембран кардиомиоцитов, осуществляющую транспорт  $Na^+$  из клетки в обмен на  $K^+$ .

# Виды действия лекарственных веществ

- ✓ местное и резорбтивное
- ✓ рефлекторное, прямое и косвенное
- ✓ основное и побочное

и некоторые другие

# Местное действие

- оказывает ЛВ при контакте с тканями в месте его нанесения (обычно это кожа или слизистые оболочки). Например, при поверхностной анестезии местный анестетик действует на окончания чувствительных нервов только в месте нанесения на слизистую оболочку.
- для оказания местного действия ЛВ назначают в форме мазей, примочек, полосканий, пластырей. При назначении некоторых ЛВ в виде глазных или ушных капель также рассчитывают на их местное действие. Однако какое-то количество ЛВ обычно всасывается с места нанесения в кровь и оказывает общее (резорбтивное) действие. При местном применении ЛВ возможно также рефлекторное действие.

# Резорбтивное действие

- (от лат. resorbeo - поглощаю) - эффекты, вызываемые ЛВ после всасывания в кровь или непосредственного введения в кровеносный сосуд и распределения в организме.
- При резорбтивном действии, как и при местном, вещество может возбуждать чувствительные рецепторы и вызывать рефлекторные реакции.

# Рефлекторное действие

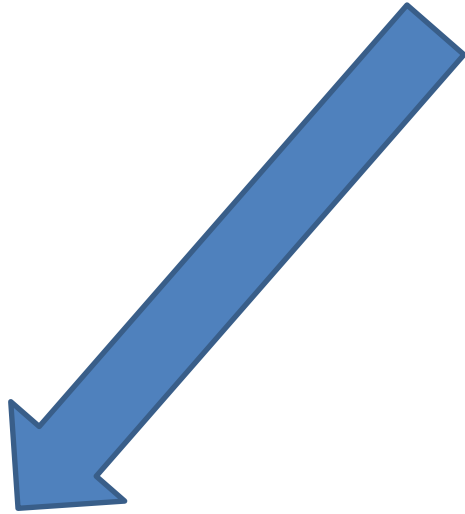
- Способность возбуждать окончания чувствительных нервов кожи, слизистых оболочек (экстерорецепторы), хеморецепторы сосудов (интерорецепторы) и вызывать рефлекторные реакции со стороны органов, расположенных в удалении от места непосредственного контакта вещества с чувствительными рецепторами.
- Примером возбуждения экстерорецепторов кожи эфирным горчичным маслом является действие горчичников. Лобелин при внутривенном введении возбуждает хеморецепторы сосудов, что приводит к рефлекторной стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров.



# Прямое (первичное) действие

- развивается при непосредственном воздействии ЛВ на органы (сердце, сосуды, кишечник и др.)
- Например, сердечные гликозиды вызывают кардиотонический эффект (усиление сокращений миокарда) вследствие их непосредственного влияния на кардиомиоциты. Вызываемое же сердечными гликозидами повышение диуреза у больных с сердечной недостаточностью обусловлено увеличением сердечного выброса и улучшением гемодинамики.
- действие, при котором ЛВ изменяет функцию одних органов, воздействуя на другие органы, обозначают как косвенное (вторичное) действие.

# Виды действия ЛС



**Главное**



**Побочное**

# Основное и побочное действие

- **Основное** - действие, ради которого применяют ЛВ при лечении данного заболевания.
- Например, фенитоин обладает противосудорожными и антиаритмическими свойствами. У больного эпилепсией основное действие фенитоина - противосудорожное, а у больного с сердечной аритмией, вызванной передозировкой сердечных гликозидов, - антиаритмическое.
- Все остальные (кроме основного) эффекты ЛВ, возникающие при его приеме в терапевтических дозах, расценивают как **побочное** действие.

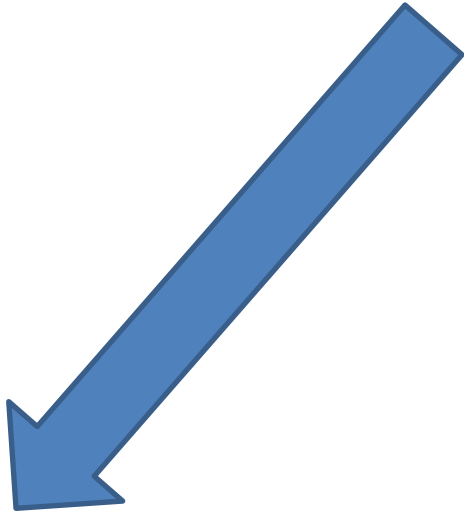
# Центральное действие

- развивается вследствие прямого влияния ЛВ на ЦНС.
- характерно для веществ, проникающих через ГЭБ. Для снотворных средств, антидепрессантов, анксиолитиков, средств для наркоза это основное действие. В то же время центральное действие может быть побочным (нежелательным).
- многие антигистаминные средства вследствие центрального действия вызывают сонливость.

# Периферическое действие

- обусловлено влиянием ЛВ на периферический отдел нервной системы или на органы и ткани.
- Курареподобные средства (миорелаксанты периферического действия) расслабляют скелетные мышцы, блокируя передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах, некоторые периферические вазодилататоры расширяют кровеносные сосуды, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки. Для веществ с основным центральным действием периферические эффекты обычно побочные. Например, антипсихотическое средство хлорпромазин вызывает расширение сосудов и снижение АД (нежелательное действие), блокируя периферические  $\alpha$ -адренорецепторы.

# Виды действия ЛС



**Обратимое**



**Необратимо  
е**

- **Обратимое** действие является следствием обратимого связывания ЛВ с «мишенями» (рецепторами, ферментами). Действие такого вещества можно прекратить путем его вытеснения из связи с «мишенью» другим ЛВ.
- **Необратимое** действие возникает, как правило, в результате прочного (ковалентного) связывания ЛВ с «мишенями». Например, ацетилсалициловая кислота необратимо блокирует циклооксигеназу, поэтому действие препарата прекращается лишь после синтеза нового фермента.

# Аллергические реакции

Возникают независимо от дозы вводимого вещ-ва. Делятся на 4 типа:

- Тип I (немедленная аллергия) связан с вовлечением в реакцию Ig E-антител. Проявляется крапивницей, сосудистым отеком, ринитом, бронхоспазмом, анафилактическим шоком
- Тип II. При этом типе Ig G и Ig M-антитела, активируя систему комплемента, взаимодействуют с циркулирующими клетками крови и вызывают их лизис (пример: метилдофа может вызывать гемолитическую анемию, ряд препаратов-агранулоцитоз).
- Тип III. В развитии данного типа принимают участие Ig G, а также Ig M и Ig E антитела(+комплемент). Комплекс«антиген-антитело-комплемент» взаимодействует с сосудистым эндотелием и повреждает его. Возникает так называемая сывороточная болезнь. Проявляется крапивницей, артралгией, артритом, лимфаденопатией, лихорадкой.
- Тип IV. Реакция опосредуется через клеточные механизмы, включающие T-лимфоциты и макрофаги. Возникает при местном нанесении вещества и проявляется контактным дерматитом.



# Токсические эффекты

- Возникают на дозы веществ, превышающие терапевтические
- Проявляются обычно в виде серьезных нарушений функций органов и систем (снижение слуха, вестибулярные расстройства, нарушение проведения возбуждения по миокарду, поражение печени, кроветворения, угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга)

# Причина возникновения токсических эффектов

- Передозировка-случайное или осознанное превышение максимально переносимых доз
- Накопление токсических концентраций веществ в организме в результате нарушения их метаболизма (например, при патологии печени) или замедленного их выведения( при некоторых заболеваниях почек)

# Тератогенное действие

- Отрицательное влияние на эмбрион и плод при назначении лекарственных средств во время беременности, которое приводит к рождению детей с различными аномалиями (талидомидовая трагедия)

# Эмбриотоксическое действие

- Неблагоприятное воздействие на эмбрион и плод, возникающее до 12 нед беременности, не связанное с нарушением органогенеза. Его можно расценивать как побочное или токсическое действие ЛС.
- От лат embryo- зародыш

# Фетотоксическое действие

- Неблагоприятное воздействие на эмбрион и плод, возникающее после 12 нед беременности, не связанное с нарушением органогенеза. Его можно расценивать как побочное или токсическое действие ЛС.
- От лат fetus- плод

# Мутагенность

- Способность веществ вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, что проявляется в изменении генотипа потомства
- От лат. *mutatio*- изменение
- греч. *genos*- происхождение

# Канцерогенность

- Способность веществ вызывать развитие злокачественных опухолей

# **Фармакокинетику и фармадинамику ЛВ определяют также их физико- химические свойства:**

Липофильность (например, определяет их способность проникать через ГЭБ и оказывать действие на ЦНС)

Гидрофильность

Полярность

Степень ионизации



# Доза

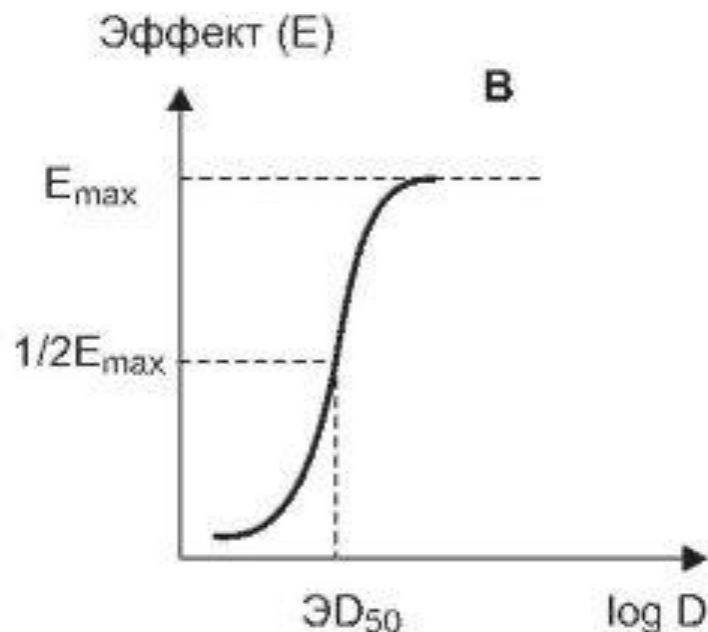
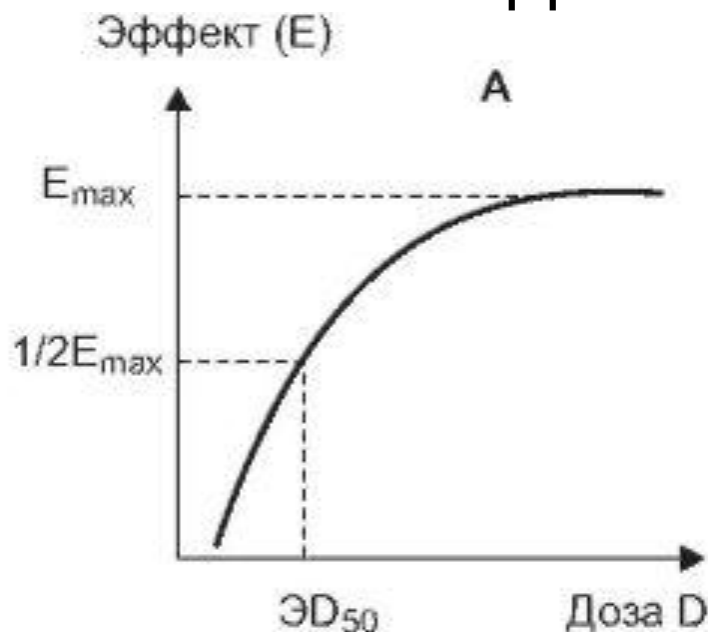
- (от греч. dosis - порция) - количество ЛВ на один прием (обозначается как разовая доза).
- Действие ЛВ (скорость развития фармакологического эффекта, его выраженность, продолжительность и даже характер) зависит от дозы.
- Дозы приводят в весовых или объемных единицах. Дозы можно выражать в виде количества вещества на 1 кг массы тела или на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела (например, 1 мг/кг, 1 мг/м<sup>2</sup>), что позволяет более точно дозировать препарат. Жидкие лекарственные препараты дозируют столовыми, десертными или чайными ложками, а также каплями. Дозы некоторых антибиотиков и гормонов выражают в единицах действия (ЕД).

# Виды доз

- Терапевтические:
  - ✓ минимальные действующие
  - ✓ средние терапевтические
  - ✓ высшие терапевтические.
- Токсические
- Летальные

# Дозы

- Минимальные действующие дозы (пороговые дозы) вызывают минимальный терапевтический эффект. Обычно они в 2-3 раза меньше средней терапевтической дозы.



# Дозы

- **Средние терапевтические дозы** оказывают у большинства больных необходимое фармакотерапевтическое действие.
- **Разовая доза** (pro dosi) - количество ЛВ на один прием
- **Суточная доза** (pro die) - количество ЛВ, которое больной принимает в течение суток.

Поскольку индивидуальная чувствительность больных и тяжесть заболеваний могут варьировать, средние терапевтические дозы обычно выражают в виде диапазона доз (например, разовая доза диклофенака составляет 0,025-0,05 г).

# Дозы

- **Ударная доза** - доза, превышающая среднюю терапевтическую дозу. С нее обычно начинают лечение противомикробными средствами (антибиотиками, сульфаниламидами), чтобы быстро создать высокую концентрацию вещества в крови. После достижения определенного терапевтического эффекта назначают поддерживающие дозы.
- При длительном применении ЛВ указывается его доза на курс лечения (к у р с о в а я д о з а ).

# Дозы

- **Высшие терапевтические дозы** - предельные дозы, превышение которых может привести к развитию токсических эффектов. Их назначают, если применение средних доз не оказывает желаемого действия. Для ядовитых и сильнодействующих веществ в законодательном порядке установлены в ы с ш и е р а з о в ы е и высшие суточные дозы. К назначению ЛС в высших терапевтических дозах нужно относиться с большой осторожностью, поскольку это связано с риском возникновения серьезных побочных эффектов.
- Провизор не имеет права отпускать ЛС с превышением высшей разовой и высшей суточной дозы, если в рецепте нет специального указания врача.
- **Токсические дозы** - дозы, оказывающие токсическое действие на организм.
- **Летальные дозы** (от лат. letum - смерть) - дозы, вызывающие смертельный исход.

- Диапазон доз от минимальной действующей до высшей терапевтической определяется как **широта терапевтического действия**. Чем она больше, тем безопаснее применение ЛС.

- Для веществ, вводимых ингаляционно (например, газообразные и летучие средства для наркоза), основное значение имеет их концентрация во вдыхаемом воздухе (обозначается в объемных процентах)



**Введение  
ЛС**



**Латентный  
период  
действия**

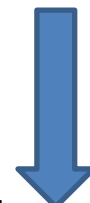


**Период  
максимальног  
о действия**

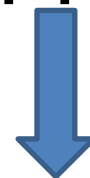
- латентный период может быть равен секундам (сублингвальная форма нитроглицерина), дням и неделям (верошпирон, кризанол).

Длительность латентного периода в одних случаях обусловлена постоянным накоплением препарата (например, резохина, делагила) в месте его воздействия, в других зависит от опосредованного (косвенного, непрямого) действия (например, гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов).

Период удержания эффекта — объективный фактор, определяющий кратность назначения и длительность приёма лекарственных средств.



**Период  
удержания  
эффекта**



**Период  
последств  
ия**

# Повторное применение ЛС

Среди явлений, наблюдаемых при повторных введениях ЛС, различают

- Кумуляцию
- Сенсibilизацию
- Привыкание (толерантность)
- Лекарственную зависимость

# Кумуляция

(от лат. *cumulatio* - увеличение, скопление) - накопление в организме ЛВ или вызываемых им эффектов.

**Материальная кумуляция** - увеличение в крови и/или тканях концентрации ЛВ после каждого нового введения по сравнению с предыдущей концентрацией. Накапливаться при повторных введениях могут ЛВ, медленно инактивируемые и медленно выводимые из организма, а также ЛВ, прочно связывающиеся с белками плазмы крови или депонирующиеся в тканях, например некоторые снотворные средства из группы барбитуратов, препараты наперстянки. Материальная кумуляция может быть причиной токсических эффектов, что нужно учитывать при дозировании подобных препаратов.

**Функциональная кумуляция** - усиление эффекта ЛВ при повторных введениях в отсутствие повышения его концентрации в крови и/или тканях. Этот вид кумуляции возникает при повторных приемах алкоголя. При развитии алкогольного психоза («белая горячка») у восприимчивых лиц бред и галлюцинации развиваются в то время, когда этиловый спирт уже метаболизировался и не

# Сенсибилизация.

- Многие ЛВ образуют комплексы с белками плазмы крови, приобретающие при определенных условиях антигенные свойства. Это сопровождается образованием антител и сенсибилизацией организма. Повторное введение тех же ЛВ вызывает аллергические реакции. Часто такие реакции возникают при повторных введениях пенициллинов, прокаина, водорастворимых витаминов, сульфаниламидов и др.

# Привыкание

- (толерантность, от лат. *tolerantia* - терпение) - уменьшение фармакологического эффекта ЛВ при его повторных введениях в той же дозе. При развитии привыкания для достижения прежнего эффекта необходимо увеличивать дозу ЛВ. Толерантность развивается как к терапевтическим, так и токсическим эффектам ЛВ. Например, при длительном применении морфина возникает толерантность не только к его анальгетическому действию, но и к угнетающему влиянию на дыхательный центр.

# Привыкание

- Наблюдается при использовании анальгетиков, гипотензивных, слабительных средств и др.
- Может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и/или повышением интенсивности выведения
- Может быть обусловлено снижением чувствительности к ним рецепторных образований или уменьшением их плотности в тканях

# Тахифилаксия

(от греч. tachys - быстрый, phylaxis - защита) - быстрое развитие привыкания при повторных введениях препарата через короткие промежутки времени (10-15 мин).

Хорошо известна тахифилаксия к эфедрину, обусловленная истощением запасов норадреналина в окончаниях симпатических нервных волокон. С каждым последующим введением эфедрина количество выделяющегося в синаптическую щель норадреналина уменьшается, и гипертензивный эффект препарата (повышение АД) ослабляется.

# Тахифилаксия в стоматологии

- Тахифилаксия характеризуется прогрессирующим уменьшением продолжительности действия и уменьшением обезболиваемого пространства (несмотря на применение возрастающих доз).
- Тахифилаксия наблюдается практически у всех видов местно-проводниковой анестезии.
- Во время повторных фракционных инъекций отмечается уменьшение, на 30% получаемой анестезии как в продолжительности, так и в степени обезболивания и величине пространства.



# Тахифилаксия в стоматологии

- **ВАЗОКОНСТРИКТОРЫ**

Все местные анестетики обладают сосудорасширяющим действием, которое может быть компенсировано вазоконстрикторами.

Использование вазоконстрикторов позволяет уменьшать скорость резорбции молекул, а следовательно и токсичность.

- Благодаря этому можно использовать меньшие дозы анестезирующего средства для конкретно взятого случая.

- Вазоконстрикторы увеличивают продолжительность анестезии и уменьшают кровоточивость при хирургических операциях.

Особенно важным является их использование в местной верхнечелюстной и нижнечелюстной анестезии

# Лекарственная зависимость

настоятельная потребность (непреодолимое стремление) в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного ЛВ или группы веществ. Вначале вещество принимают для достижения состояния эйфории, благополучия и комфорта, устранения тягостных переживаний, испытания новых ощущений.

Однако через определенное время потребность в повторном приеме становится непреодолимой, что усугубляется **синдромом отмены**:

возникновением при прекращении приема данного вещества тяжелого состояния, связанного с психическими и соматическими нарушениями (нарушениями функции органов и систем организма). Такое состояние обозначают термином «**абстиненция**» (от лат. abstinencia - воздержание) или «явления лишения».

# Лекарственная зависимость

- **Психическая лекарственная зависимость** характеризуется резким ухудшением настроения и эмоциональным дискомфортом, ощущением усталости при лишении препарата. Она возникает при применении кокаина и других психостимуляторов (амфетамина), галлюциногенов (диэтиламид лизергиновой кислоты, LSD-25), никотина, индийской конопли (анаша, гашиш, план, марихуана).
- **Физическая лекарственная зависимость** характеризуется не только эмоциональным дискомфортом, но и возникновением синдрома абстиненции. Физическая лекарственная зависимость развивается к опиоидам (героину, морфину), барбитуратам, бензодиазепинам, алкоголю (этиловому спирту).