

## *Лекция № 10.*

### **Зависимость фарм.эффекта от свойств ЛС**

#### **1. Химическое строение**

I. Химическое строение, физико-химические и физические свойства лекарственных средств. Для эффективного взаимодействия вещества с рецептором необходима такая структура лекарственного средства, которая обеспечивает наиболее тесный контакт его с рецептором. От степени сближения вещества с рецептором зависит прочность межмолекулярных связей. Для взаимодействия вещества с рецептором особенно важно их пространственное соответствие, т. е. комплементарность. Это подтверждается различиями в активности стереоизомеров. Если вещество имеет несколько функционально активных группировок, то необходимо учитывать расстояние между ними.

Многие количественные и качественные характеристики действия вещества зависят также от таких физических и физико-химических свойств, как растворимость в воде и липидах; для порошкообразных соединений очень важна степень их измельчения, для летучих веществ - степень летучести и т. д.

#### **2. Дозы и концентрации**

II. В зависимости от дозы (концентрации) меняются скорость развития эффекта, его выраженность, продолжительность, а иногда и характер действия. Обычно с повышением дозы уменьшается латентный период и увеличиваются выраженность и длительность эффекта.

Дозой называют количество вещества на один прием (разовая доза). Обозначают дозу в граммах или долях грамма. Минимальные дозы, в которых лекарственные средства вызывают начальный биологический эффект, называют пороговыми, или минимальными, действующими дозами.

В практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, в которых препараты у подавляющего большинства больных оказывают необходимое фармакотерапевтическое действие. Если при их назначении эффект недостаточно выражен, дозу увеличивают до высшей терапевтической. Кроме того, выделяют токсические дозы, в которых вещества вызывают опасные для организма токсические эффекты, и смертельные дозы. В некоторых случаях указывается доза препарата на курс лечения (курсовая доза). Если возникает необходимость быстро создать высокую концентрацию лекарственного вещества в организме, то первая доза (ударная) превышает последующие.

### **3. Повторное применение лекарственных средств**

III. Увеличение эффекта ряда веществ связано с их способностью к кумуляции. Под материальной кумуляцией имеют в виду накопление в организме фармакологического вещества. Это типично для длительно действующих препаратов, которые медленно выводятся или прочно связываются в организме (например, некоторые сердечные гликозиды из группы наперстянки). Накопление вещества при его повторном употреблении может быть причиной развития токсических эффектов. В связи с этим дозировать такие препараты нужно с учетом кумуляции, постепенно уменьшая дозу или увеличивая интервалы между приемами препарата.

Известны примеры функциональной кумуляции, при которой накапливается эффект, а не вещество. Так, при алкоголизме нарастающие изменения ЦНС приводят к возникновению белой горячки. В данном случае вещество (этиловый спирт) быстро окисляется и в тканях не задерживается.

Суммируются при этом лишь нейротропные эффекты.

Снижение эффективности веществ при их повторном применении - привыкание (толерантность) - наблюдается при использовании различных

препаратов (анальгетики, гипотензивные и слабительные вещества). Оно может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и (или) повышением выведения, снижением чувствительности к нему рецепторов или уменьшением их плотности в тканях. В случае привыкания для получения исходного эффекта дозу препарата надо повышать или одно вещество заменить другим. При последнем варианте следует учитывать, что существует перекрестное привыкание к веществам, взаимодействующим с теми же рецепторами. Особым видом привыкания является тахифилаксия - привыкание, возникающее очень быстро, иногда после однократного приема препарата.

По отношению к некоторым веществам (обычно нейротропным) при их повторном введении развивается лекарственная зависимость. Она проявляется непреодолимым стремлением к приему вещества, обычно с целью повышения настроения, улучшения самочувствия, устранения неприятных переживаний и ощущений, в том числе возникающих при отмене веществ, вызывающих лекарственную зависимость. В случае психической зависимости прекращение введения препарата (кокаин, галлюциногены) вызывает лишь эмоциональный дискомфорт. При приеме некоторых веществ (морфин, героин) развивается физическая зависимость. Отмена препарата в данном случае вызывает тяжелое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется разнообразными, часто тяжелыми соматическими нарушениями, связанными с расстройством функции многих систем организма вплоть до смертельного исхода. Это так называемый синдром абстиненции.