

25. Токсикологични аспекти на явления при многократно прилагане на лекарствата – поносимост (толерантност), тахифилаксия, кумулиране

Доц. д-р М. Мичева дм

25.1.

Явления при многократното прилагане

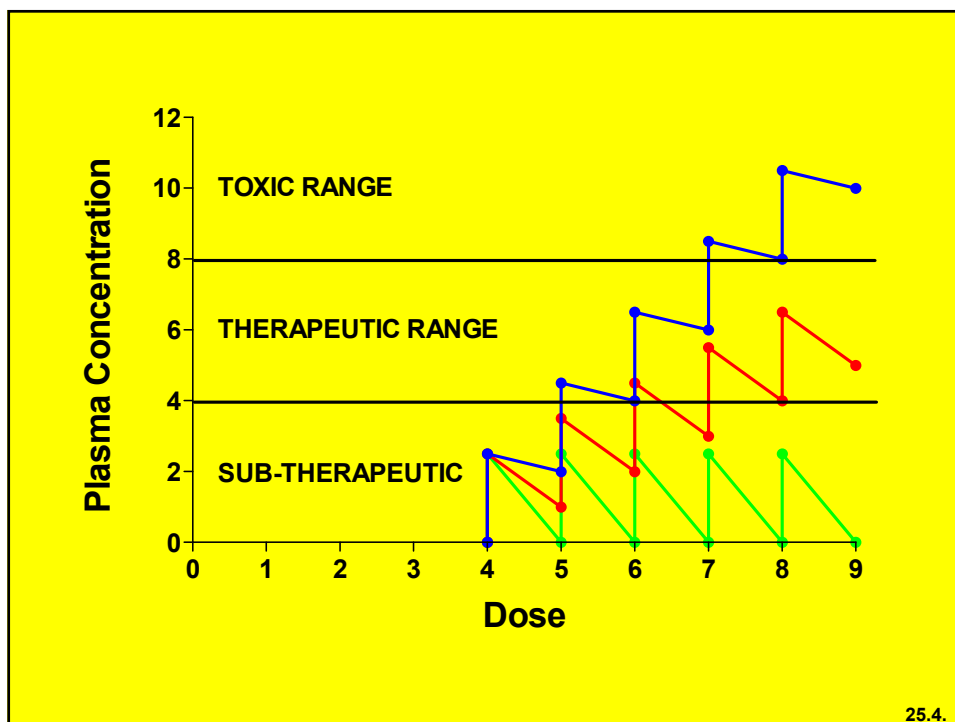
- Промените, на които са подложени лекарствата в организма, водят до обратимост на техните действия и ефекти. За да се получи терапевтичен ефект е необходимо тяхното многократно прилагане. Многократното експозиране на токсични агенти води до специфична характеристика на тяхното действие.
Например: Независимо от токсичният механизъм на As (блокиране на –SH групи на ензимни системи и парализа на чревните капилляри), клиничната картина при остра и хронична интоксикация се различава.
Остра интоксикация:
 - ГИТ форма: болки в стомаха, повръщания, упорити тенезми, диарии с холериформени изпражнения
 - Паралитична форма: парализа на ЦНС, СС колапс, поради увреждане на мозъчните капилляри – смъртта настъпва бързо, преди да са се развили стомашно-чревни прояви.Хронична интоксикация (при хронично експозиране):
 - Характеризира се с дегенеративни промени и пигментации по кожата, лигавици, нокти, полиневрити, чернодробна цироза, рак на черния дроб, кожа и бели дробове

25.2.

- Многократното прилагане може да доведе до промяна на техните действия – в количествено и качествено отношение, поради адаптивни реакции на организма към тях.

При многократното прилагане на лекарствата, под действието на различни ендогенни и екзогенни фактори, може да настъпят токсични ефекти.

25.3.

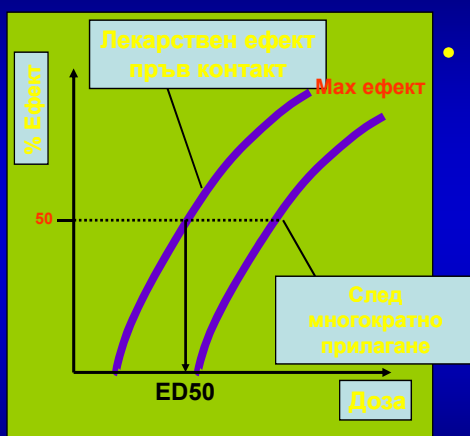


25.4.

- Явления, развиващи се след многократно прилагане на лекарствата – толерантност, лекарствена зависимост, кумулация, алергия (виж тема 18).

25.5.

Лекарствена поносимост (толерантност)



- Толерантност
 - Намалява се ефектът при многократна употреба
 - необходими са по-високи дози за получаване на първоначалния ефект

При многократна употреба:

ED50 се измества в дясно

Максималният ефект е намален

25.6.

Толерантност - нива и механизми

Фармакодинамично (клетъчно) ниво

- намаляване броя на рецепторите
- повишаване плътността на рецепторите

Фармакокинетично ниво

- резорбция (забавена)
- разпределение (отлагане в неактивна форма)
- екскреция (ускорена)
- метаболизъм - ензимна индукция, която води до по-бързо разграждане на веществото във времето и намаляване на неговия ефект

25.7.

- **Комбиниран тип толерантност**
- включват се различни нива
- **Кръстосан тип толерантност**
- при сродни по структура и/или действие вещества

25.8.

КУМУЛАЦИЯ

Настъпва по два начина:

Кумулиране на веществото (Материална кумулация)
– постепенно натрупване на малки количества от веществото.

Наблюдава се в случаите, когато елиминирането от организма става бавно и веществото е с продължителен $t_{1/2}$. Ако следващото експозиране е в интервал, в който не е настъпило пълно елиминиране, то настъпва натрупване в организма и токсичен ефект.

При увредени бъбреци или увреден черен дроб се нарушава елиминирането и се улеснява материалната кумулация.

Например: експозиция на тежки метали (Pb, Hg и др.) с продължителен $t_{1/2}$ – водещи до заболявания, свързани с кумулирането на металите. Дигиталисови препарати, фенотербитал.

25.9.

Кумулиране на ефекта (Функционална кумулация) –
сумиране на предизвиканите от веществото изменения.

Например: при многократно експозиция със субтоксични дози пестициди от групата ФОС, се подтиква активността на холинестеразата до ниво, което води до симптоми на интоксикация.

Функционалното кумулиране е причина за предозиране на някои лекарства, което води до токсични прояви. За да се избегнат тези ефекти, дори при правилно подбрани дози и интервал, се налага (след няколкодневен курс на лечение) да се направи пауза.

Например: дигиталисови гликозиди

В някои случаи се препоръчват по-големи начални дози, за да се получи желаната терапевтична концентрация в кръвта, след това се продължава с по-малки, поддържащи дози, които да отговарят на количеството на елиминираното вещество за интервала на прилагане.

Например: антибиотици

25.10.

ТАХИФИЛАКСИЯ

- Бързо развива се поносимост (толерантност).
Например: при непреките симпатомиметици,
кофеин, атропин.
Тя се свързва с механизми, развили се на
фармакодинамично ниво.

25.11.