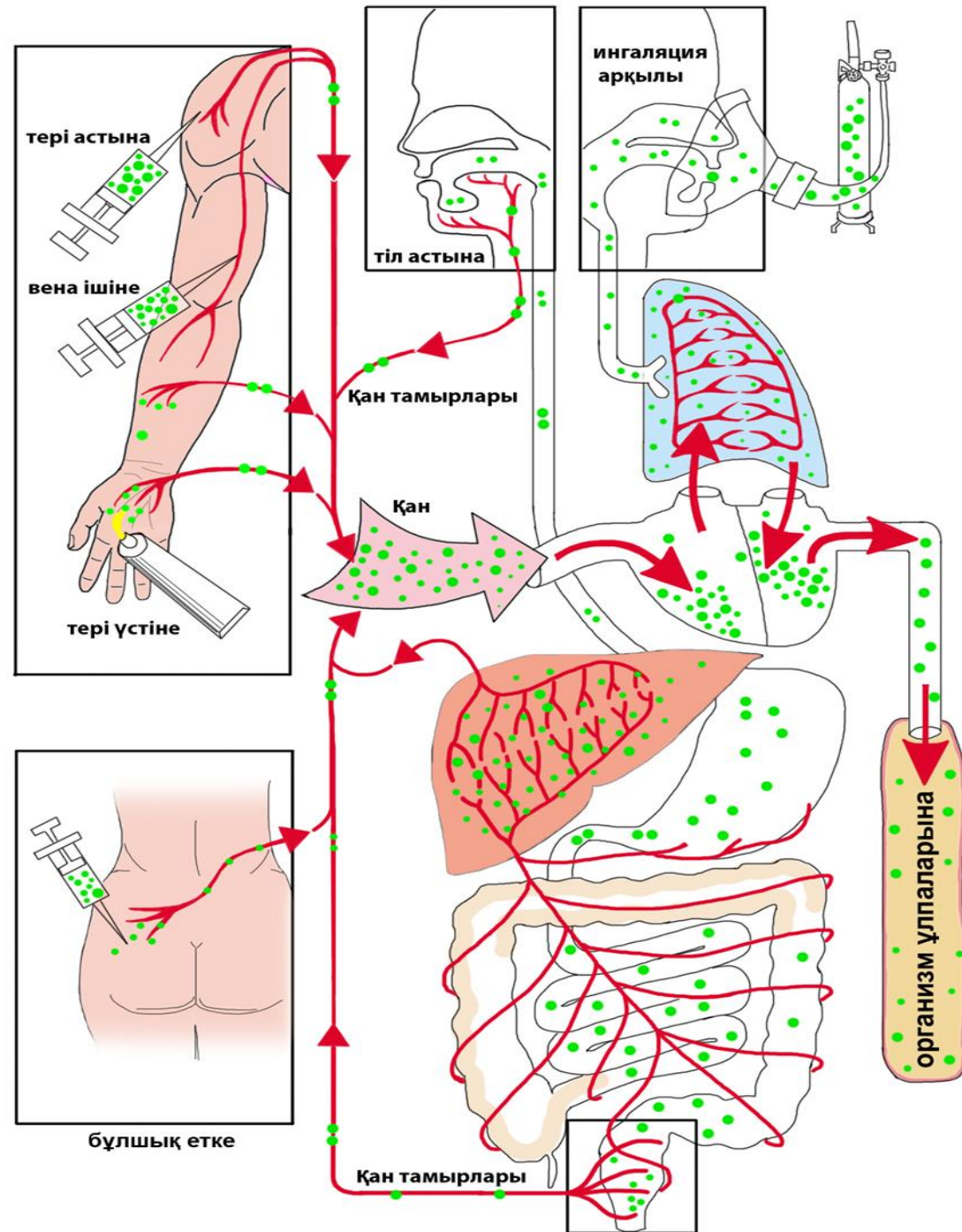


Фармакокинетиканың биохимиялық мәселелері

Дәріс 4

ДЗ заттар организмге:

Ауыз қуысы
тері,
бұлшық ет
қан айналымы және т.б.
жолдармен енгізіледі.



- Одан әрі қарай не болады?
- ДЗ организмде қалай **жылжиды**?
- Организмде соңына дейін сақтала ма әлде денеден шығарылады ма?



Фармакокинетика:

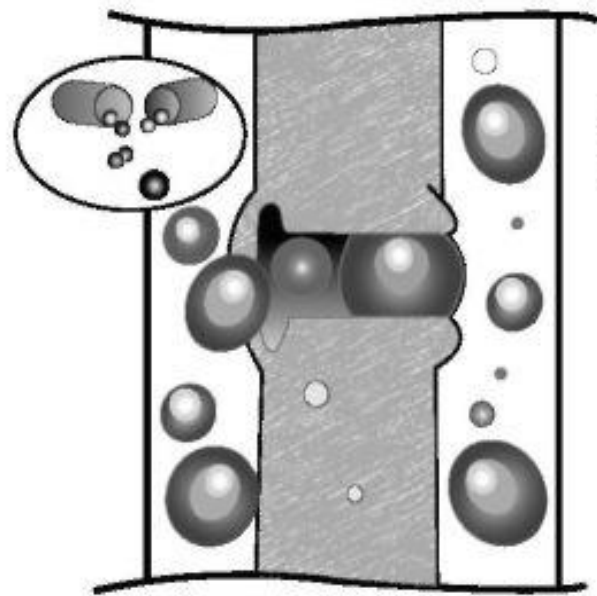
Фармакологияның негізгі бөлімдерінің бірі – фармакокинетика
Дәрілік заттардың тірі организмдегі қозғалысын зерттейтін бөлім.

- Дәрілік заттардың организмге сіңуін,
- таралуын,
- метаболизмін
- Денеден шығуын сипаттайды.

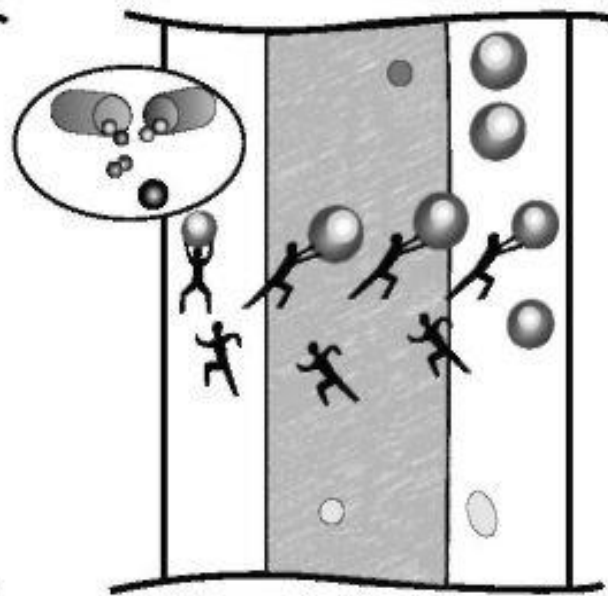
Сонымен, фармакокинетика дәрілік заттардың организмге ену жолдарын және өзгеріске ұшырауын, сондай-ақ осы процестерге тәуелділігін препараттың әсерімен, төзімділігін зерттейді, организмдегі дәрілік заттың концентрациясының динамикасын бағалайды.

ДЗ енгізген жерден сіңірілуі: дәрілік заттардың енгізген жерден қантамыр немесе лимфа жүйесіне түсу процесі.

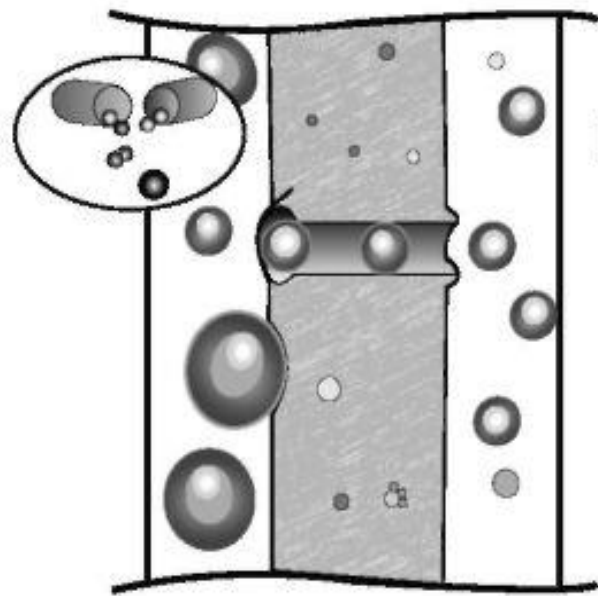
- ДЗ биологиялық мембрана арқылы өтуінің бірнеше механизмі бар:
- **Белсенді емес диффузия** – биологиялық мембраналар арқылы ДЗ тасымалдау концентрацияның градиентіне бағытталуы (яғни ДЗ жоғары концентрация аймағынан төменгі концентрация аймағына қарай өтуі).
- Бұл үдеріс энергияны қажет етпейді. Белсенді емес диффузия жолы арқылы липофилді, иондалмаған заттар сіңіріледі.



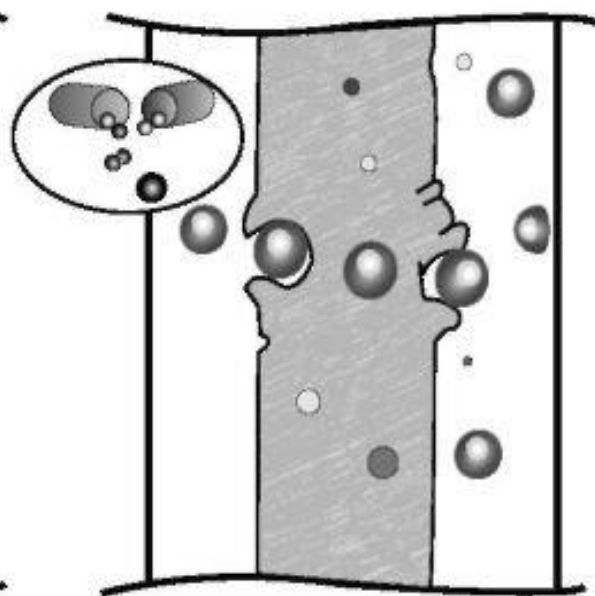
1. Диффузия








3. Активный транспорт



2. Фильтрация



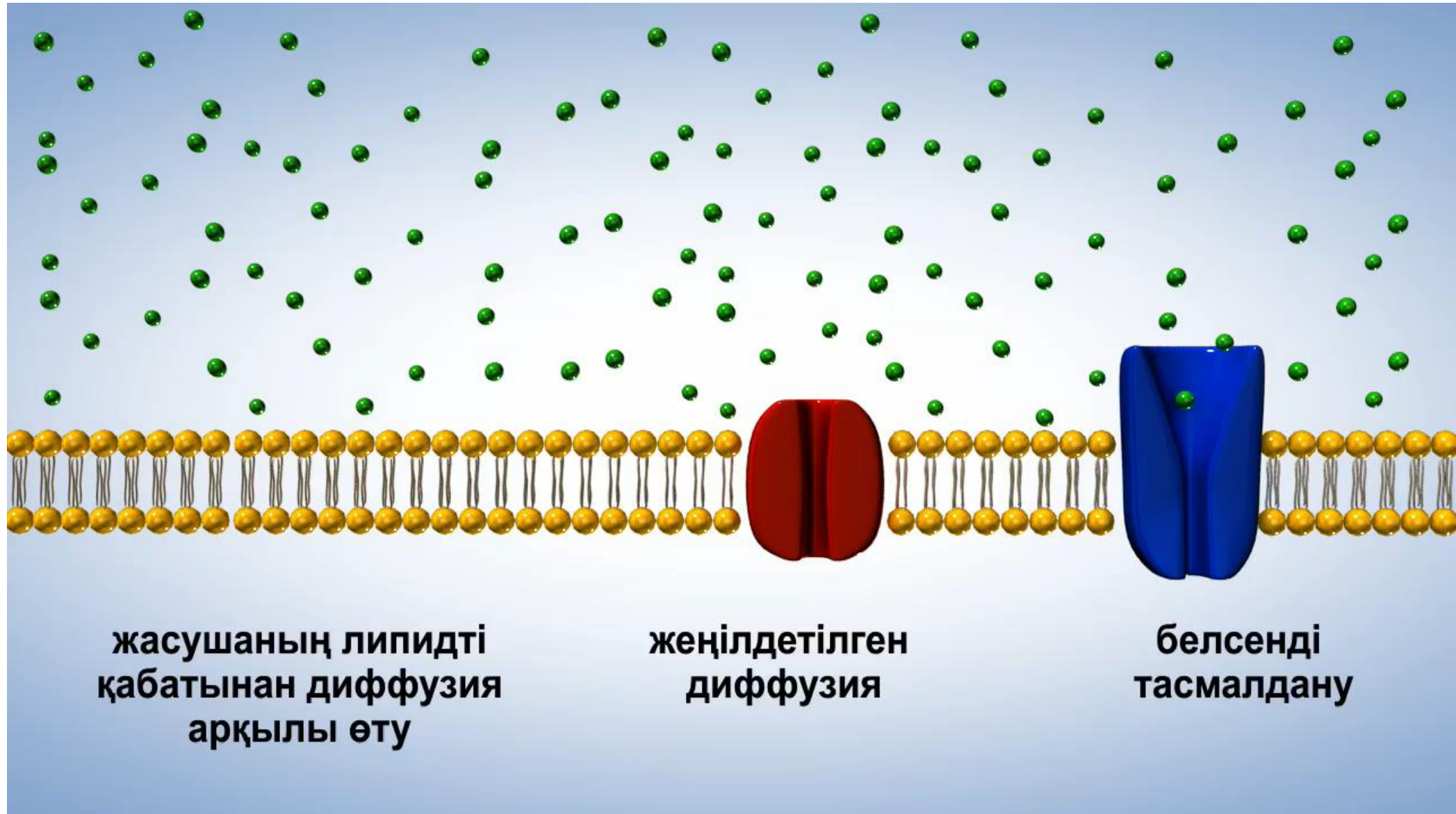
4. Пиноцитоз

-  Молекула лекарственного вещества
-  Клеточная мембрана
-  Внешнее пространство клетки
-  Внутреннее пространство клетки
-  Белок-«переносчик»

- **Фильтрация**— дәрілік заттардың қантамыр қабырғасында және жасушалар мембранасында су өзекшелері арқылы және жасушааралық кеңістік арқылы өтуі.
- Бұл сіңірілу механизмі дәрілік заттардың көлеміне байланысты шектеледі, себебі өзекшелердің диаметрі шамамен 0,4 нм тең ($1\text{ нм} = 1 \cdot 10^{-9}\text{ м}$). Мембранадағы осындай өзекшелерден су, несепнәр, кейбір иондар өтуі мүмкін.
- **Белсенді тасымалдау** – ДЗ-дың мембранадан жасуша мембранысының тасымалдаушы жүйелері арқылы өтуі.
- Бұл жүйе заттардың молекуласымен байланысып, оларды мембрана арқылы өткізеді. Тасымалдаушы жүйелер нақты бір молекулаларға таңдамалы болып келеді, ал екі немесе бірнеше заттар сіңірілу барысында бір тасымалдаушы механизмге бәсекелесуі мүмкін.

- Белсенді тасымалдау АТФ энергиясының шығындалуын қажет етеді.
- Заттардың молекулаларының (гидрофилді полярлық молекулалар, кейбір бейорганикалық иондар, көмірсулар, амин қышқылдар, темір және витаминдер) қозғалысы мембрана арқылы концентрация градиентіне қарама-қарсы жүзеге асады.

- **Пиноцитоз (pino – ішемін).** Заттардың ірі молекуладан тұратын бөлшектері немесе молекула агрегаттары мембрананың сыртқы беткейімен жанасып, онымен қоршалып, көпіршікке айналады, сосын жасуша ішіне еніп, мембрананың екінші жағынан шығады.
- Пиноцитоз арқылы ДЗ макромолекулалардың жасушаларына тасымалданады. Дәрілік заттардың мембрана арқылы өту жолдары әмбебап– ол арқылы дәрілік заттардың тек қана сіңірілуі емес, сонымен қатар тіндерде таралуы және организмнен шығарылуы жүзеге асады.



Дәрілік заттардың организмде таралуы

Дәрілік заттардың қанға сіңгеннен кейін ары қарай тағдыры, оның ағзалар мен тіндерде таралуы көптеген факторлармен анықталады:

- липидте ерігіштігімен (липофилдігі),
- қан плазмасындағы нәруыздармен байланысу қабілетімен,
- ағзалардың қанмен қамтамасыз етілуімен

- Дәрілік заттар қанда бос түрде немесе қан плазмасының белогымен байланысқан түрінде (негізінен альбуминмен) болады. Әртүрлі дәрілік заттардың елокпен байланысу дәрежесі дәрілік заттардың биохимиялық және биофизикалық қасиеттеріне байланысты. Белокпен байланысу – қайтымды үдеріс.
- Дәрілік заттардың белоктармен байланысатын деңгейі әртүрлі болып табылады. Біреулері жоғары деңгейде байланысса (80-95% -ға дейін), олар қанда қор кұрап ұзақ жүре береді. Бұндай дәрілер ұзақ әсер ететін дәрілерге жатады. Басқа дәрілер белоктармен байланыспайтын болса тез және қысқа уақыт әсер етеді.

- Осындай дәрілік заттардың белоктармен байланысатын әсерлері қайтымды процеске жатады. Біраз уақыттан кейін ДЗ пен белоктың арасындағы байланыстар үзіліп, босаған дәрі өзінің фармакологиялық әсерлеріне кірісе бастайды.
- Гидрофилді молекулалар белок-фосфолипидті мембранасы бар тіндердің жасушасы арқылы өтпейді және жасуша ішіне тек қана тасымалдаушы жүйе арқылы енеді. Липофилді және иондалмаған молекулалар липидті жасуша мембранасы арқылы өтеді.
- ДЗ қанмен қарқынды түрде қамтамасыз етілетін ағзаларға (жүрек, бауыр, бүйрек) және тіндерге тез өтеді. Дәрілік заттардың бұлшықетке, сілемейлі қабыққа, теріге және майлы тінге нашар өтеді, себебі бұл жерлерде қан ағысының жылдамдығы төмен.

Биологиялық (гисто-гематикалық) тосқауылдар

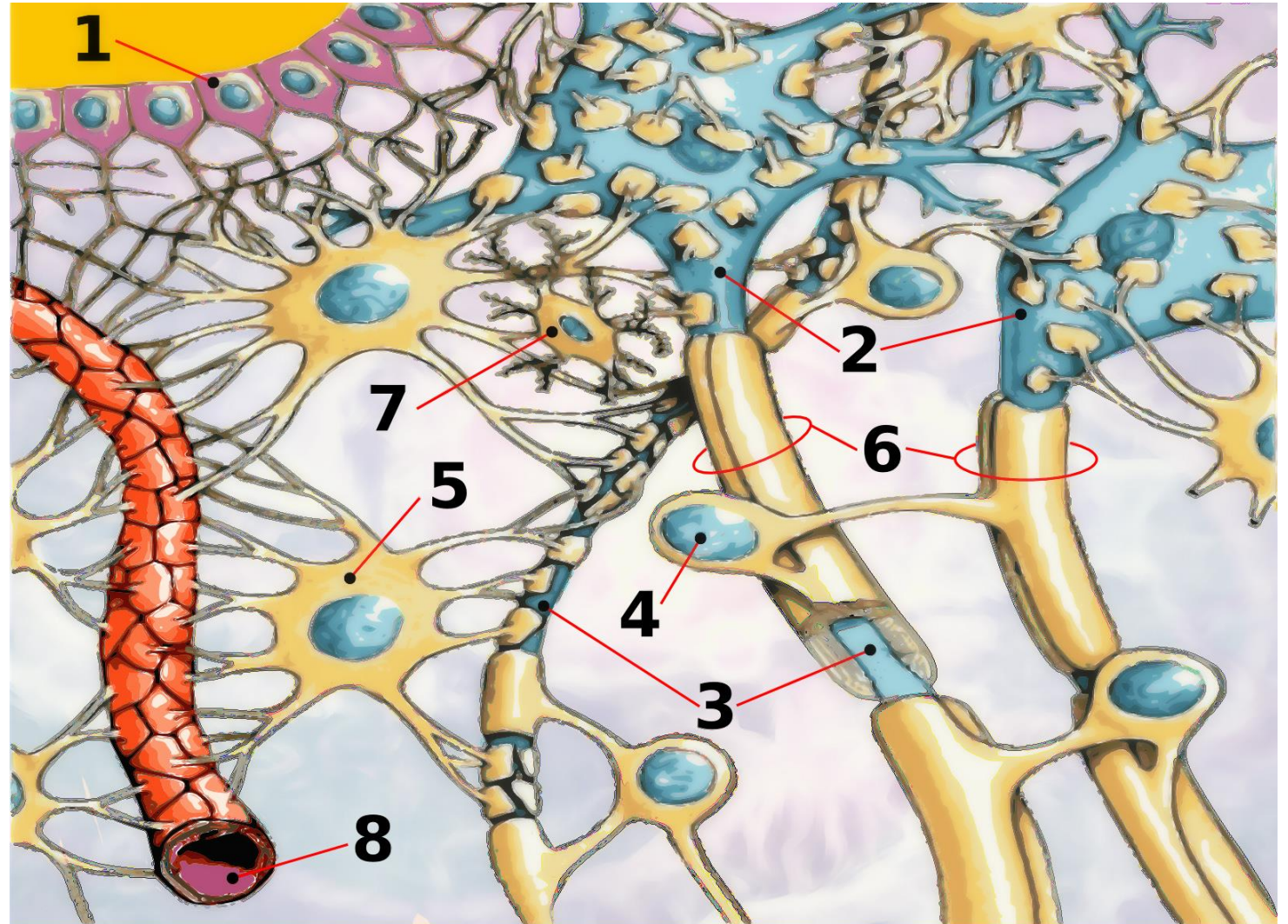
- Олар дәрілік заттардың таралуында маңызды рөл атқарады. Кейбір ағзалармен тіндерді қамтамасыз ететін тамырлар қантамыр ағысы бойынша көптеген заттардың енуіне кедергі жасайтын арнайы жасушаларының қосымша қабаттары болады. Бұлар «тосқауылдан тыс» тіндер: ми, плацента, жыныс бездері, көз, қалқанша безі және басқалары.
- ДЗ қаннан мүшелерге бара жатқан жолда көптеген гисто-гематикалық тосқауылдардан өтеді. Олардың ішінде – капиллярлардың іргесі, гематоэнцефалиялық, гематоофтальмикалық, плаценталық тосқауылдар бар.
- ДЗ капиллярлар іргесінен жеңіл түрде өтіп кетеді. Майларға ергіш ДЗ капиллярлардың эндотелийінен және базальды мембранадан диффузия арқылы өтсе, гидрофильды заттар гиалурон қышқылы арқылы немесе су өтетін қуыстардан сіңеді.

- Гематоэнцефалиялық тосқауыл (ГЭТ) – глиалды нерв жасушаларынан және ми тамырларының эндотелийінің мембранасынан тұрады. Ол қаннан ми тіні мен жұлын сұйықтығын бөліп тұрады.
- ГЭТ арқылы липидтегі ерігіштігіне байланысты пропорционалды жылмадықпен жай диффузия жолы арқылы дәрілік заттар өтеді. Иондалмаған қосылыстар жақсы өтеді.
- Гидрофилді және полярлы қосылыстар бұл тосқауылдан белсенді тасымалдау жолы арқылы өтеді.
- Кейбір патологиялық жағдайларда (ми қабатының қабынуы) гематоэнцефалиялық тосқауылдың дәрілерге деген өткізгіштігі жоғарылайды.

- Плаценталық тосқауыл – ана мен ұрық арасындағы тосқауыл.
- Плацента арқылы липидте жақсы еритін және иондалмаған қосылыстар жай диффузия жолы арқылы өтеді.
- Көптеген дәрілік заттар (ұйықтататын, анальгетиктер, жүрек гликозидтері, кортикостероидтар, гипотензиялы заттар, антибиотиктер, сульфаниламидтер және т.б.) плаценталық тосқауыл арқылы жақсы өтеді, бірақ кейбір майда нашар еритін заттар (инсулин және декстран) плаценталық тосқауыл арқылы өтпейді.

- ✓ ДЗ организмде таралған кезде кейбір органдарда концентрациясы жоғары болуы мүмкін, ал кейбір органдарда өте төмен болады.
- ✓ ДЗ-ның тіндер мен органдарда жиналуы (қорға жиналуы) сол тіндердің құрамына байланысты болып келеді.
- ✓ ДЗ-ның жиналуында негізгі рөлді липидтер, белоктар және мукополисахаридтер атқарады.
- ✓ Липофилді ДЗ әркелкі жиналады – мида, май тiнiнде және бұлшықет тiнiнде аз мөлшерде.

Гематоэнцефалиялық тосқауыл



1. Эпндима
2. Нейрон

3. Аксон
4. Олигодендроцит

5. Астроцит
6. Миелин

7. Микроглия
8. Капилляр

- Липофильды ДЗ ұлпаларға біркелкі тарамайды – олар ми мен майлы тіндерде көп жиналса, бұлшық еттерге таралуы төмен болады. Мысалы наркоз кезінде бас миындағы наркоздық заттардың концентрациясы қанға бұлшықетіндегі концентрациясынан бірнеше есе артық болады. Оларға қарағанда сұға ергіш заттар организмде біркелкі тарайды, себебі олар клетка аралық сұйықтықта еріп тарайды.
- Осымен қатар ДЗ өздерінің спецификалық әсер ететін жерінде жиналуы мүмкін. Мысалы йод - қалқанша безде, жүрек гликозидтері - миокардиоцидтерде, эстрогендер - жатыр мен қынапта жиналып, сол жерлерде қор құратын болады.

Сіңіп, таралғаннан кейін препараттар келесі процестерге ұшырайды:

- адекватты ферменттердің әсерінен метаболизмденеді;

- ферменттердің әсерінсіз басқа заттарға айналады;

- немесе өзгермеген күйде ағзадан шығып кетеді

Дәрілік заттардың метаболизмі

- ДЗ-ның метаболизмі – бұл дәрілік заттардың организмнен жақсы шығарылатын қарапайым, иондалған, полярлы, яғни суда еритін компоненттерге (метаболиттер) ауысуына мүкіндік жасайтын физика-химиялық және биохимиялық алмасулардың жиынтығы.
- Енгізген дәрілердің метаболизмі көбінесе бауырда, сонымен қатар аз мөлшерде бүйректе, ішек қабырғаларында, өкпеде, бұлшықеттерде және басқа ағзаларда жүреді.
- Биотрансформация процесі күрделі және бірнеше кезеңдерден тұрады, әр кезең қанның нақты бір ферментімен байланысты болып келеді.

Дәрілік заттардың метаболизмі реакциясының түрлері:

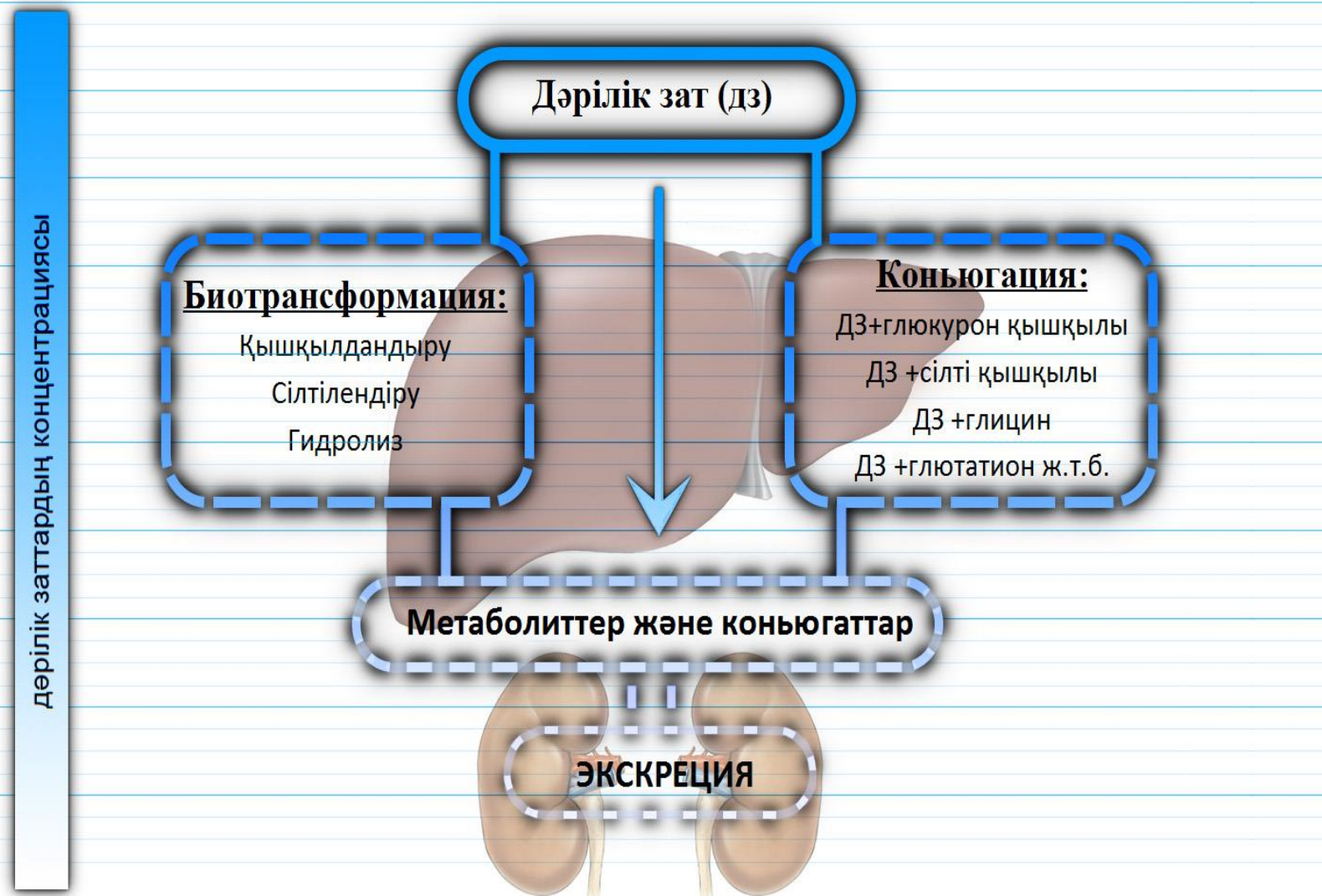
1 Биотрансформацияға тотығу, тотықсыздану және гидролиз реакциялары кіреді. Биотрансформацияның екі түрі бар:

а) микросомалық реакцияларға гепатоциттердің эндоплазматикалық ретикулумының ферменттері (микросомалық ферменттер) қатысады. Бұл реакциялар бауырда өтеді.

б) Микросомалық емес реакциялар - басқа ағзалардағы ферменттермен катализденетін реакциялар, яғни бауырда жүреді, сонымен қатар қан плазмасында және басқа тіндерде (асқазанда, ішекте және өкпеде) жүруі мүмкін.

2 Конъюгация негізінде дәрілік заттар эндогенді заттармен қосылып, жұпты эфирлер түзеді: глюкурон, күкірт, сірке қышқылы, сонымен қатар глицинмен және глутатионмен.

Дәрілік заттардың метаболизмі



- ✓ Микросомалық ферменттер бауыр жасушаларының микросомасында орналасады және гепатоциттің эндоплазмалық ретикулумының тегіс мембранасын жартылай түзеді.
- ✓ Бұл ферменттердің арасында әртүрлі тотығу және тотықсыздану реакцияларын катализдейтін эстераза, амилаза, глюкуронил трансфераза және басқа да ферменттер бар.
- ✓ Микросомалық ферменттердің жүйесі майлы және сулы ортада бөлінуі жоғары коэффициентті заттарға ғана қолжетімді болады. Бұл ферменттер ДЗ-ың суда ерігіштігін күшейтетін және бүйрек арқылы шығуын тездететін қалыпқа өзгертеді.

Кейбір ДЗ-ны қайталап қолданғанда бауырдың микросомалық ферменттері белсенеді:

- ✓ Микросомалық ферменттердің индуцирленуі - микросомалық ферменттердің белсенділігінің артуы.
- ✓ Микросомалық ферменттердің индукторлары: фенобарбитал, барбитураттар, гексобарбитал, кофеин, этанол, никотин, бутадиион, нейролептиктер, димедрол, хинин, кордиамин, құрамында көптеген хлоры бар пестицидтер және инсектицидтер.
- ✓ Осы заттардың бәрі бауырдағы метоболизм процесін 2-4 есе жылдамдатады. Осыған байланысты, ДЗ-ны жоғарыда айтылған заттармен бірге қолданғанда метоболизмнің жылдамдауына байланысты олардың әсерінің белсенділігі немесе ұзақтылығы кенеттен төмендеуі мүмкін.

- Микросомалық ферменттердің депрессиясы дегеніміз – микросомалық ферменттер белсенділігінің тежелуі.
-
- ДЗ микросомалық ферменттерді тежей отырып, мысалы жергілікті анестетиктер, антиаритмиялық заттар, циметицин, левомицетин, бутадион, антихолинэстеразалық заттармен бірге енгізген препараттардың әсерін ұзартады.
- Ол ДЗ зат алмасу процестерінің төмендеуіне әкеледі. Сонымен қатар, препараттармен уланудың себебі де болуы мүмкін.

Дәрілік заттардың экскрециясы

Экскреция – ДЗ-ның және олардың метаболиттерінің организмнен шығарылуы.

Экскрецияның негізгі жолдары:

- ✓ бүйрек,
- ✓ бауыр,
- ✓ АІЖ,
- ✓ сілекей бездері,
- ✓ тер бездері,
- ✓ ана сүті арқылы.

- Элиминация - барлық метаболиттік (биотрансфармация) және экскреторлық процестердің жиынтығы, нәтижесінде белсенді заттар ағзадан жойылады.
- Көп дәрілік заттардың элиминациясы, әр уақыт аралығында енгізілген дәрілік заттың жалпы санынан, тұрақты бір бөлігі жоғалып тұрады.
- Дәрілік заттардың ағзадан жойылу жылдамдығы плазмадағы заттардың жойылу жылдамдығының деңгейіне тәуелді.

- Жартылай элиминация кезеңі - енгізілген препараттан 50%-ны байланысты, қандағы препараттың концентрациясының төмендеуі-50% құрайды.
- Жартылай шығудың бір кезеңінде дәрілік заттың - 50%, екіншілікті кезеңінде - 75%, үшінші кезеңінде - 90%, төртінші кезеңінде - 94% шығады.