

Физиологиялық (жас) ерекшелігі бойынша дәрілік заттардың биотрансформациясы

Дәріс 8

Жас ерекшеліктеріне сай ДЗ әсері

- Балалық шақ, есею, қартаю, жүктілік сияқты құбылыстар тірі ағзаның қалыпты физиологиялық үдістері болып табылады. Бұл үрдістер ДЗ фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына өз әсерін тигізеді.

ДЗ фармакокинетиканың жасқа байланысты ерекшеліктерін анықтайтын бірнеше негізгі факторлар бар:

- есейген сайын дене салмағы да, ДЗ бүйректік клиренсі де өзгеріп отырады, ал балаларда бүйректік клиренс дене салмағына емес, дене ауданына пропорционалды өсіп отырады;
- нәрестелерде, әсіресе, шала туған нәрестелерде бауырдың ферментативті жүйесі жетілмеген болады, сондықтан да кейбір ДЗ метаболизімі ересектермен салыстырғанда өзгеше болады;
- балалардың бүйрегінің нефрондық құрылымы ересектерден өзгеше, соған байланысты ДЗ зәр арқылы ағзадан шығарылу жылдамдығы да өзгеше болады;
- репродуктивті жастағы әйелдер көбіне ұрықтануға қарсы препараттарды қолданады, сол препараттар басқа ДЗ метаболизіміне әсерін тигізеді;
- егде жастағы науқастар көбіне бірнеше аурумен сырқаттанып, комплексті терапияны қажет етеді, сонымен қоса, қосалқы аурулары (бүйрек, бауыр, жүрек жеткіліксіздігі) ДЗ фармакокинетикасын өзгертеді.

Егде адамдардағы дәрілік заттардың клиникалық фармакологиясы

- Соңғы жылдары гериатриялық клиникалық фармакология қарқынды дамып келеді.
- Әлемнің әр елдерінде жүргізілген зерттеу нәтижелеріне қарағанда 60 жастан асқан науқастарда ДЗ қолдану салдарынан пайда болған жанама әсерлер жиілігі 10-25% құрайды. Бұл 30-дан төмен жастағы науқастарға қарағанда 2-3 есе көп.
- Егде науқастарда негізгі фармакокинетикалық көрсеткіштер, атап айтсақ, ДЗ абсорбциясы, таралуы, метаболизмі және ағзадан шығарылуы өзгереді

Егде жастағы адамдардағы фармакокинетиканың ерекшеліктері

Үрдіс	Өзгерістердің сипаты
Сіңірілу	Асқазанда тұз қышқылы түзілуінің төмендеуі, ішектердің босатылу жылдамдығының төмендеуі, АІТ моторикасының төмендеуі, мезентериальды тамырлардағы қан айналымының нашарлауы, сіңірілу беткейінің азаюы
Таралу	Ағзада судың азаюы, бұлшық ет салмағының төмендеуі және майлы тіндер салмағының жоғарылауы, тіндік перфузия өзгерісі.
Белоктармен байланысу	Қан плазмасындағы альбуминдер мөлшерінің азаюы, α_1 -қышқылды гликопротеин деңгейінің жоғарылауы.
Метаболизм	Бауыр салмағының төмендеуі, бауыр қан айналымының нашарлауы, бауырдың метаболикалық белсенділігінің төмендеуі.
Экскреция	Шумақтық фильтрация мен түтікшелік секрецияның төмендеуі.

- **Ұсыныстар:** Бүйрек арқылы шығарылатын ДЗ тағайындап, мөлшерлеген кезде креатинин клиренсі мен препараттың плазмадағы клиренсін қадағалау керек. Әдетте, егде адамдарда бүйрек арқылы шығарылатын ДЗ креатинин клиренсі мен плазмалық клиренсі пропорциональды төмендейді.
- Егде жастағы науқастарда фармакодинамиканың өзгерістері мынаған байланысты: ДЗ тіндерге жеткізілуі нашарлайды, арнайы рецепторлардың саны төмендейді және олардың сезімталдығы қалыптағыдан өзгереді. Осы жағдайларға байланысты егде ағзаның ДЗ фармакологиялық жауабы әр қырлы және болжауға келмейді

Егде жастағы науқастарда кейбір ДЗ фармакодинамикасының өзгеруі

ДЗ тобы	Фармакодинамика ерекшеліктері
β -блокаторлар	Сезімталдықтың өзгеруі (жоғарылауы немесе төмендеуі) Жанама әсерлердің күшеюі: <ul style="list-style-type: none">- ОЖЖ жағынан (липофильды β-блокаторларды қолданғанда сананың бұзылуы)- шеткері артериальды қан айналым бұзылыстарының күшеюі- гипотермия
H ₂ -блокаторлар	ОЖЖ бұзылыстарының (сананың өзгерісінің) күшеюі
Калий ұстаушы диуретиктер	Гиперкалиемияның күшеюі
Ілгекті диуретиктер	Электролитті тепе-теңдіктің өзгерісі мен гипотензивті әсерге сезімталдықтың жоғарылауы. Циркуляторлы коллапс пен тромбоэмболиялық асқынулар болуы мүмкін

Егде жастағы науқастарға ДЗ тағайындаудың негізгі қағидалары:

- емдеу алдында нақты диагноз қою және дәрілік ем қажеттілігін анықтау, себебі егде жастағы науқастардың ауруларының барлығы медикаментозды емді қажет етпейді;
- науқастардың ДЗ қолдану жағдайларын анықтау (науқас емдік ұсыныстарды бірнеше дәрігерлерден алуы мүмкін);
- тағайындалатын препараттың әсер ету механизмін жақсы білу;
- емді ДЗ аз мөлшерінен бастау;
- қажетті әсер алғанша ДЗ мөлшерін титрлеу;
- ДЗ қолдану тәртібін қолайландыру және ем тәртібін сақтауға жағдай жасау.

Жүкті әйелдердегі дәрілік заттардың клиникалық фармакологиясы

- Жүктілік кезінде ДЗ қолдану клиникалық фармакологияның ең аз зерттелген саласы. Өйткені, этикалық себептерге байланысты клиникалық зерттеулер жүктілерге жүргізілмейді.
- Жүкті әйелдің ағзасында жүретін физиологиялық құбылыстар ДЗ сіңірілуіне, таралуына, метаболизіміне, экскрециясына өз әсерін тигізеді. Атап айтар болсақ, асқазан перистальтикасының әлсіреп, асқазан секрециясының төмендеуі ДЗ сіңірілуін баяулатады.

- Жүкті әйел ағзасында сұйық көлемі, онкотикалық қысым, гемодинамикалық өзгерістерге байланысты (жүректің соғу жиілігі 8-15%-ке, қан айналым жылдамдығы 30-50%-ке артады)
- ДЗ таралуы өзгеше болады, әсіресе жүктіліктің соңғы триместрінде.
- ДЗ метаболизімінің өзгерістері жүктіліктің мерзіміне және бауырдағы микросомальды ферменттер жүйесіне әсерін тигізетін, ағзадағы стероидты гормондардың деңгейіне байланысты.
- Мысалы, жүктіліктің екінші жартысындағы прогестеронның жоғары деңгейі метаболизмді тежейді (глюкурозилтрансфераза белсенділігін төмендетіп, тотығу, конъюгация үрдістерін тежейді).
- Бүйректің қан айналымы екі есе күшейеді, шумақтық фильтрация жылдамдығы 70%-ке жоғарылайды, сондықтан да, зәр арқылы шығарылатын препараттардың жартылай шығарылу уақыты қысқарады.

- ДЗ ұрыққа енуі препараттың қандағы концентрациясы мен физико-химиялық сипатына және плацентаның жағдайына байланысты. ДЗ плацента арқылы ұрыққа ену дәрежесі препараттың молекулярлы салмағына, майда ерігіштігіне тәуелді. Молекулярлы салмағы төмен (<600 г/моль) ДЗ плацентарлық барьерден жеңіл өтеді, ал молекулярлы салмағы жоғары (>1000 г/моль) ДЗ плацентарлық барьерден сирек жағдайда өтеді. Мұндай препараттардың қатарына жүктілік кезінде қолдану қауіпсіз болып саналатын, инсулин мен гепаринді жатқызуға болады.

Дәрілік заттардың ұрыққа әсері

- Эмбрион немесе ұрыққа ДЗ қауіптілігі тұрғысынан бес критикалық кезең бар:
- ұрықтанар алдындағы кезең;
- ұрықтанғаннан 11-ші күнге дейін;
- 11-ші күннен 3-ші аптаға дейін;
- 4-ші аптадан 9-шы аптаға дейін;
- 9-шы аптадан босанғанға дейін.
- Ұрықты зақымдаушы әсердің бірнеше түрі бар:
- эмбриолетальды әсер (ұрықтың имплантациядан кейін шетінеуі);
- тератогенді әсер (ұрықтық ақаулардың дамуы);
- эмбриотоксикалық әсер (ұрық мүшелерінің ақаусыз зақымдалуы).

- Ұрық органогенездің 3-9-шы апталарында аса сезімтал болады, сондықтан да, ДЗ абайлап тағайындаған жөн. Көптеген елдерде ДЗ ұрыққа әсер қаупін белгілейтін жіктемелерді қолданады. Алғашқы жіктеу 1978 жылы Швецияда пайда болды (FASS), келесі жіктеу 1979 жылы (FDA), соңғы жіктелу австралиялықтармен 1989 жылы құрастырылып шығарылды (ADEC).
- Әдетте, медициналық тәжірибеде FDA жіктемесінің жеңілдетілген түрін қолданады: А – қауіпсіз; В – препараттың қауіптілігі туралы нақты дәлелдер жоқ; С – препарат қауіпті болуы әбден мүмкін; D – препараттың қауіптілігі туралы нақты дәлелдер бар; Х – қолдануға мүлдем болмайды

FDA ұсынған қауіп категориясы бойынша ДЗ жіктелуі

Қауіп категориясы

Анықтамасы

- A Жүргізілген бақылаулы зерттеулерде жүктіліктің барлық триместрлерінде ұрыққа қауіптілігі анықталмаған. Ұрыққа зақымдаушы әсері өте төмен
- B Жануарларға жүргізілген зерттеулерде ұрыққа қауіптілік дәрежесі дәлелденбеген, ал жүктілерге бақылаулы зерттеулер жүргізілмеген немесе жануарларға зерттеу жүргізген кезде анықталған жағымсыз әсерлер жүктілерге жүргізген бақылаулы зерттеулерде байқалмаған (барлық триместрлерінде ұрыққа қауіптілігі анықталмаған)
- C Жануарларға жүргізілген зерттеулерде ұрыққа қауіптілік дәрежесі дәлелденбеген, ал жүктілерге адекватты, бақылаулы зерттеулер жүргізілмеген, бірақ жүкті әйелдің өміріне қауіп төнген жағдайда қолдануға болады
- D Ұрыққа қауіптілігі дәлелденген, бірақ жүкті әйелдің өміріне қауіп төнген жағдайда қолдануға болады (қауіпсіз препараттар көмектеспеген жағдайда, жүкті әйелде өміріне қауіп төндіретін аурулар болған жағдайда)
- X Жануарларға да, адамдарға да жүргізілген зерттеулерде қауіптілігі анықталған, жүктілікті жоспарлап жүрген әйелдерге қолдануға тиым салынады

Жануарларға да, адамдарға да жүргізілген зерттеулерде қауіптілігі анықталған, жүктілікті жоспарлап жүрген әйелдерге қолдануға болмайтын ДЗ тізімі келесі кестеде көрсетілген

ДЗ	ДЗ қолдану салдарынан туындаған жағдайлар
Андрогендер	Вирилизация, аяқ-қолдың қысқаруы, трахея мен өңештің аномалиясы, жүрек ақаулары
Диэтилстильбестрол	Қынаптың аденокарциномасы, жатыр мойнының ақаулары, аталық бездің гипотрофиясы
Стрептомицин	Саңыраулық
Дисульфирам	Аяқ-қолдың ақаулары
Эрготамин	Жүктіліктің кенеттен үзілуі, ОЖЖ қозуы
Эстрогендер	Жүрек ақаулары, еркек жынысты ұрықтың феминизациясы, тамырлардың аномалиясы
Галотан	Жүктіліктің кенеттен үзілуі
Йод	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Әйел жынысты ұрықтың маскулинизациясы
Прогестиндер	Әйел жынысты ұрықтың маскулинизациясы, клитордың ұлғаюы
Хинин	Психикалық дамудың баяулауы, глаукома, зәр-жыныс мүшелерінің ақаулары, ұрықтың шетінеуі
Талидомид	Аяқ-қолдың ақаулары, жүрек, бүйрек, АІТ ақаулары
Триметадион	Жүрек, көз ақаулары, психикалық дамудың баяулауы

Жүкті әйелдерге ДЗ тағайындаудың негізгі қағидалары:

- ДЗ жүкті әйелге тағайындар алдында, мүмкін болатын қауіп пен пайданы таразыға салу;
- мүмкіндігінше жүктіліктің І-ші триместрінде ДЗ қолданбау;
- бірнеше ДЗ қосарлап қолданбау;
- ДЗ қолдану керек болған жағдайда минимальды эффективті мөлшерді тағайындау;
- мүмкін болса, жергілікті дәрілік формаларды қолдану;
- ДЗ қолдану барысында болашақ анамен ұрықтың жағдайын бақылауға алу.

Дәрілік заттардың биожетімділігі

- **Биожетімділік дегеніміз** – сіңіріліп, пресистемді метаболизм нәтижесінде өзгеріске ұшырамай, белсенді метаболит түрінде жүйелі қан айналымға түскен, ішке қабылданған ДЗ мөлшерінің бір бөлігі.

Биожетімділіктің негізгі көрсеткіштері:

- ✓ абсолютті биожетімділік
- ✓ салыстырмалы биожетімділік

ДЗ биожетімділігіне келесі факторлар әсер етеді:

- ✓ ДЗ ағзаға енгізілу жолы;
- ✓ науқастың ағзасының жеке ерекшеліктері, жүрек, қан-тамыр жүйесі, бауыр, бүйрек жағдайы;
- ✓ биофармацевтік факторлар (дәрілік заттардың формасы, оның құрамы, өндіріс технологиясы және т.б.).

- ✓ ДЗ көктамыр ішіне енгізген кезде оның биожетімділігі **100% құрайды.**
- ✓ Ал басқа жолдармен енгізгенде (пероральды, бұлшық етке, тері астына), ДЗ бір қатар мембраналар арқылы өтіп (асқазанның кілегей қабаты, бауыр, бұлшық ет), оның бір бөлігі ғана жүйелі қан айналымға түсіп, ешқашан биожетімділігі **100% құрамайды**

Дәрілік заттардың таралуы

- **Дәрілік заттардың таралуы** – бұл ДЗ әр түрлі тіндерге, мүшелерге, ағзаның сұйық орталарына өтуі, жинақталуы.

Фармакодинамикалық әсердің қарқындылығын ДЗ тіндерде жинақталу дәрежесі анықтайды.

- **Таралу көрсеткіштері**
- **Алғашқы концентрация (C_0)** – көктамыр ішіне енгізген соң, сол мезетте мүшелер мен тіндерге таралған, қан плазмасындағы препараттың концентрациясы.
- **ДЗ қандағы максимумды концентрациясы (C_{max})** – парентеральды немесе пероральды енгізген соң дамыған қан айналым жүйесіндегі препараттың максимальды концентрациясы.
- **Стационарлы (тұрақты) концентрациясы (C_{ss})** – ағзаға үздіксіз, тұрақты жылдамдықпен түсіп отырғандағы препараттың қан плазмасындағы концентрациясы.

Дәрілік заттардың таралуына әсер ететін факторлар:

- регионарлы қан айналымның қарқындылығы;
- ДЗ қан плазмасындағы белоктармен және тіндік құрылымдармен байланысу дәрежесі;
- ДЗ липидтерде ерігіштігі.
- ДЗ таралу көлемін (V_d) білу – препаратты ағзаға енгізу жолы мен мөлшерін таңдауға көмектеседі.

- ДЗ көп бөлігі сіңірілген соң, қанмен жақсы қамтамасыз етілетін мүшелер мен тіндерге түседі, олар:
- бүйрек, өкпе, ми, бүйрек үсті безі, қалқанша безі (перфузия жылдамдығы - 1мл/мин);
- бауыр, жүрек, көк бауыр (перфузия жылдамдығы - 0,1-1мл/мин);
- Содан кейін, қанмен нашар қамтамасыз етілетін мүшелер мен тіндерге түседі:
- бұлшық ет, шырышты қабаттары, тері және майлы тін, сүйектер (перфузия жылдамдығы - 0,1мл/мин төмен).

Дәрілік заттардың қан және тін белоктарымен байланысуы

- ДЗ қан плазмасындағы әр түрлі белоктармен, әсіресе, альбуминдермен байланысқа түседі. Белоктармен байланысқа түскен ДЗ фармакологиялық белсенділігі болмайды.
- ДЗ бос және байланысқан фракциялары динамикалық тепе-теңдік жағдайында болады: қан плазмасындағы бос фракциялар концентрациясы төмендеген сайын, ДЗ байланысқан фракциялары белоктан босап отырады.

- Плазма белоктарымен препараттың байланысу дәрежесі ДЗ таралу көлемі мен терапевтік эффектiнiң пайда болу жылдамдығына әсер етеді:
 - плазма белктарымен жоғары дәрежеде байланыспайтын ДЗ (<50%), ағзада тез таралып, терапевтік әсерiн көрсетедi, бiрақ, тез элиминацияға ұшырап, әсерi ұзақ уақытқа созылмайды;
 - плазма белоктарымен жоғары дәрежеде байланысатын ДЗ (>90%) керiсiнше, тiндерде баяу жинақталып, әсерi бiрте-бiрте дамиды. Мұндай ДЗ ағзадан баяу шығарылып, терапевтік әсерi ұзаққа созылады.

- **Биотрансформация** (метаболизм) – ДЗ ағзадан шығарылуын қамтамасыз ететін, нәтижесінде суда еритін полярлы заттар (метаболиттер) түзілетін, физико – химиялық, биохимиялық үрдіс. ДЗ биотрансформациясы (метаболизімі) екі жолмен жүреді:
 - синтетикалық емес реакцияларға:
 - микросомальды – эндоплазматикалық ретикулум ферменттері арқылы катализацияланатын реакциялар;
 - микросомальды емес – арқылы катализацияланатын реакциялар. Синтетикалық емес реакцияларға тотығу, қалпына келу реакциялары және гидролиз жатады.
 - синтетикалық реакциялардың негізінде ДЗ эндогенді субстраттармен немесе кейбір химиялық топтармен (глюкоурон қышқылы, сульфаттар, глицин, глутатион, метильды топтар т.б.) конъюгациясы жатады. Конъюгацияға көптеген ферменттер (мысалы: глюкоуронилтрансфераза, метилтрансфераза, сульфотрансферазалар) қатысады. Реакция біткен соң ДЗ молекуласы полярлыға айналып, ағзадан оңай шығарылады.

Микросомальды биотрансформация бауырда өтеді.

- Гепатоциттерде толық ферменттік жүйелер шоғырланған, олар әр түрлі ксенобиотиктерді (грек xenos – басқа, bios - өмір), яғни адам ағзасына түскен бөгде заттарды тотықтырады.
- Микросомальды өзгеріске, көбінесе, липофильді заттар ұшырайды, өйткені, олар эндоплазмалық ретикулумның мембранасы арқылы жеңіл өтіп, цитохромдар жүйесінің P446 - P455 бірімен байланысады (көбінесе цитохром P450 ферменті).
- Бұл цитохромдар тотықтырушы ферменттер жүйесінің алғашқы компоненттері болып табылады. Аралас типті оксидаза жүйесімен препараттардың биотрансформациялану жылдамдығы, P450 концентрациясымен, басқа цитохромдардың санымен және олардың субстратқа ұқсастығымен анықталады.

- ДЗ микросомальды ферменттер белсенділігіне әсер ету қасиетіне байланысты бөлінеді:
метаболизмнің ингибиторлары, олар микросомальды ферменттердің белсенділігін төмендетеді;
метаболизмнің индукторлары, олар микросомальды ферменттердің белсенділігін жоғарылатады.

Метаболизмнің индукторлары мен ингибиторлары

Ингибиторлар	Индукторлар	Индукторлар
Амиодарон	Антидепрессанттар	Карбамазепин
Индометацин	(үшциклды)	Кофеин
Левомецетин	Барбитураттар	Мепробамат
Тетрациклин	Нейролептиктер	Никотин
Хлорпромазин	Амидопирин	Рифампицин
Циметидин	Аминобарбитал	Секобарбитал
Эритромицин	Апобарбитал	Фенилбутазон
	Барбитал	Фенобарбитал
	Бутобарбитал	Хлоримипирамин
	Винбарбитал	Этанол
	Бутадион	
	Гептобарбитал	
	Диазепам	
	Димедрол	
	Дифенин	

- Индукторлар ДЗ бауырдағы метаболизмін жоғарылатып қана қоймайды, сонымен қоса, олардың өтпен шығарылуын жылдамдатады.

Шығарылу жолдары

- Ағзадан ДЗ шығарылуы олардың май мен суда еру қасиетіне байланысты және бірнеше жолмен жүреді:
- бүйректік экскреция – шығарылудың (элиминацияның) негізгі жолы;
- бауырлық экскреция – ДЗ мен олардың метаболиттерінің өтпен шығарылуы;
- басқа жолдар (ДЗ дем шығарғанда ауамен, терлегенде, сілекей және көз жасы арқылы шығарылуы).
- **Бүйректік экскреция** жолымен зәрде жақсы еритін гидрофильді ДЗ өзгермеген күйінде (белсенді күйінде) шығарылады. Липофильді ДЗ бүйрекпен белсенсіз метаболиттер күйінде шығарылады. Бүйректік экскрецияның негізгі механизмдері:
- шумақтық фильтрация;
- түтікшелік секреция;
- түтікшелік реабсорбция.

- **Шумақтық фильтрация** – ДЗ бүйрек арқылы пассивті шығарылуы (экскрециясы). Бүйрекке келген қан шумақтарда фильтрацияланады, оның құрамындағы ДЗ шумақтық фильтр арқылы шеткері түтікшелерге түседі.

Шумақтық фильтрация:

- ДЗ молекулярлы массасына байланысты; препараттың плазма белоктарымен байланысы фильтрацияны төмендетеді – оның тек белоктармен байланыспаған бөлігі ғана фильтрацияланады.
- бүйректің функциональды жағдайына байланысты, оның маркері эндогенді креатинин болып табылады.

- Кейбір ДЗ бүйректің түтікшелік секрециясы арқылы шығарылады. Проксимальды түтікшелердің жасушалары плазмадағы зарядталған бөлшектерді белсенді түрде түтікшелерге тасымалдайды.
- Ол тасымалдайтын арнайы қышқыл қосылыстар мен негіздер жүйелері арқылы іске асырылады.
- Мысалы үшін, фуросемид күшті қышқыл ретінде антибиотиктердің белсенді секрециясын төмендетіп (аминогликозидтердің, карбенициллиннің), олардың қан плазмасындағы концентрациясын жоғарлатып, нефроототоксикалық қасиеттерін күшейтеді.

ДЗ фармацевтикалық өзара әсерлесуі

- ДЗ ағзаға енгізгенге дейінгі байқалатын әсерлесу түрін фармацевтикалық өзара әсерлесу деп атайды. Бұл әсерлесу түрінің негізінде ДЗ бір–бірімен физико–химиялық реакцияларға түсуі жатыр. Оның нәтижесінде ерімейтін қосылыстардың түзілуі, түсінің, иісінің өзгеруі, ДЗ фармацевтикалық қасиеттері өзгеруі мүмкін.

Мысалы: сілтілі ортада жүрек гликозидтері ыдрауға ұшырайды, нәтижесінде оның белсенділігі төмендейді. Әлсіз қышқыл болып табылатын ДЗ негіз ретінде қышқыл ерітінділерді қолдануға болмайды, өйткені олар тұнбаға түседі

ДЗ фармакокинетикалық өзара әсерлесуі

- **Фармакокинетикалық** өзара әсерлесулер дегеніміз – сіңірілу, тасмалдану, биотрансформация және экскрециялану кезеңдерінде ДЗ бір–бірімен өзара әсерлесуі. Фармакокинетикалық өзара әсерлесу салдарынан сезімтал мүшелер мен тіндердегі рецепторларға әсер ету үшін қажетті препараттың концентрациясы өзгереді. Фармакокинетикалық өзара әсерлесу нәтижесінде ДЗ концентрациясы өзгереді, бұл мүшелер мен тіндердегі сезімтал рецепторларға спецификалы әсердің өзгеруіне әкеледі.

Сіңірілу кезіндегі ДЗ өзара әсерлесуі

- ДЗ сіңірілуін тежейтін және керісінше ықпалдандыратын препараттар бар. ДЗ сіңірілу жылдамдығы мен сіңірілу толықтығының клиникалық маңызы өте зор.
- ДЗ **сіңірілу жылдамдығы** препараттың әсерін тез алу керек болған, жедел жағдайларда өте қажет. Созылмалы ауруларды емдеу кезінде сіңірілу жылдамдығының аса маңызы жоқ.

- ДЗ **сіңірілу толықтығының** үлкен маңызы бар, өйткені, ол препараттың енгізілген мөлшері мен оның қандағы концентрациясы арасындағы қатынасына әсер етеді.
- ДЗ сіңірілуі басқа препараттардың әсерінен өзгереді, егер олар:
 - онымен химиялық өзара әсерлесуге түссе;
 - асқазан мен ішектердің қышқылдығын өзгертсе;
 - АІЖ астың жүру уақытына әсер етсе;
 - АІЖ микрофлорасына әсер етсе.
- Әсіресе, ДЗ сіңірілуі басқа препаратпен байланысып, соның салдарынан ерімейтін қосылысқа айналса бұзылады.
Мысалы: тетрациклиндер екі және үш валентті иондармен (Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Mg^{2+}) өзара әсерлескенде сіңірілмейтін комплекстер түзіледі

- **Асқазан мен ішектердің қышқылдығының** жоғарлауы немесе төмендеуі ДЗ молекуласының ионизациясының және олардың липидтерде еру қабілетінің өзгеруіне әкеледі, оның салдарынан олардың сіңірілуі де өзгереді. Ішек қабырғасындағы липидті мембраналар арқылы иондалмаған, майда жақсы еритін заттар жақсы өтеді.
- *Мысалы: антацидтер асқазан рН ортасын жоғарлатып, қышқылды ДЗ ионизациялану дәрежесін арттыра отырып, олардың липидтерде еруін төмендетіп, сіңірілу үрдісін баяулатады. Антацидтер тікелей емес антикоагулянттардың, кейбір сульфаниламидтердің нитрофурантоиннің, салицилаттардың, фенилбутазонның сіңірілуін тежейді*

- ДЗ сіңірілуіне **АІЖ моторикасын** өзгертетін препараттар да әсер етеді.

Мысалы: баяу және толық сіңірілмейтін препараттарды (дигоксин, тетрациклин) холинблокаторлар, антихолинэстеразды және іш жүргізетін препараттармен бір мезгілде қабылдаса.

- Кей кезде препараттың терапевтік әсерінің дамуына, басқа препараттың әсерінен ішек микрофлорасының өзгеруі де маңызды болып табылады.

Мысалы: микробтарға қарсы ДЗ «К» витаминінің ішек микроорганизмдерімен синтезделуін төмендетіп, пероральды антикоагулянттардың әсерін ықпалдандырады.

ДЗ сіңірілуін парентеральды жолмен енгізілген басқа препараттар өзгертеді.

Мысалы: анестезиологиямен хирургиялық тәжірибеде жергілікті анестетиктер мен тамыр тарылтқыш препараттарды (адреналин, норадреналинді) қосарлап қолданады. Олар жергілікті анестетиктердің сіңірілуін тежей отырып, анестезияның ұзақтығын арттырады.

- ДЗ қосарлап қолданғандағы сіңірілу механизмдерінің бұзылыстарының себебін табу барлық жағдайда мүмкін бола бермейді. *Мысалы: гризеофульвиннің әсерінен фенобарбитал сіңірілуінің төмендеуі, ацетилсалицил қышқылының әсерінен индометацин мен диклофенак абсорбциясының төмендеуі, ПАСК және изониазид әсерінен рифампицин абсорбциясының төмендеуі.*

- **Таралу кезіндегі ДЗ өзара әсерлесуі**
- Ішке немесе парентеральды қабылданған ДЗ қанға түсіп, бүкіл ағзаға тарайды. ДЗ ағзада таралу дәрежесі мен жылдамдығы жүректің жиырылу күші мен тамыр тонусына тәуелді қан айналымға байланысты.

Мысалы: жүрек – тамыр жүйесіне әсер ететін препараттар (жүрек гликозидтері, диуретиктер, гипотензивті, тамыр тарылтқыш, аритмияға қарсы ДЗ) басқа ДЗ таралуына, олардың әсерінің қарқындылығы мен ұзақтығына әсер етеді.

- **Тіндер мен қан плазмасындағы белоктармен байланысу кезіндегі ДЗ өзара әсерлесуі**
- Кейбір ДЗ қанға түскеннен соң белоктармен қайтымды байланысады. Байланысқан түрде препарат белсенсіз және фармакологиялық әсер көрсетпейді. *Мысалы: көптеген препараттар плазма белоктарымен 90-98% байланысады: фенилбутазон, индометацин, варфарин, сульфадиметоксин.*

- ДЗ ішінде басқа препараттардың белоктармен байланысын жоғарылататын немесе төмендететіндері де бар. Егер науқас бір мезгілде екі препаратты қабылдаса, екінші препараттың құрылымы қан плазмасындағы белоктарға ұқсас болса, бірінші препарат белокты комплекстан босап шығып, оның қандағы бос фракциясы көбейеді. Оның салдарынан препараттың терапевтік белсенділігі мен токсикалық қасиеті артады.
- *Мысалы: клофибрат, салицилаттар, фенилбутазон, индометацин, варфарин мен фенитоинді қан плазмасындағы белоктардан ажыратады. Сульфаниламидтер, дикумарол мен салицилаттар толбутамидпен метотрексаттың әсерін жоғарлатады*

- Кейде ДЗ өзі ғана емес, олардың **метаболиттері** белокты комплекстен препаратты ығыстырып шығарады. *Мысалы: хлоралгидраттың метаболиті – үшхлоруксус қышқылы.*
- Кейінгі жылдары препараттардың кейбір ДЗ тіндермен байланысуын өзгертіндігі белгілі болды. *Мысалы: хинидин дигоксиннің миокардпен байланысын тежеп, дигоксиннің қандағы деңгейін жоғарылтады.*

Биотрансформация кезіндегі өзара әсерлесулер

- Әдетте ДЗ биотрансформациясы екі кезеңнен өтеді.
- Бірінші кезеңде фармакологиялық белсенділігі жоғары немесе төмен метаболиттер пайда болады.
- Екінші кезеңде олар ағзадан жеңіл шығарылатын, суда еритін конъюгаттарға айналады.
- Метаболизм стимуляциясы қайтымды үрдіс, егер, индуктордың ағзаға енгізілуін тоқтатса, жартылай шығу периоды ($T_{1/2}$) ұзарып, ДЗ қандағы деңгейі қалпына келеді. *Мысалы: фенобарбитал, рифампицин, фенитоиннің индукторлық әсері жақсы зерттелген. Бұл аталған ДЗ қолданған кезде басқа препараттардың фармакологиялық белсенділігі төмендейді.*

ДЗ фармакодинамикалық өзара әсерлесуі

- **Фармакодинамикалық өзара әсерлесулер** дегеніміз – ДЗ әсер ету механизімі, рецепторлар деңгейінде өзара әсерлесуге түсуі. Бұл кезде олардың биожетімділігі өзгермейді.
- Фармакодинамикалық өзара әсерлесудің негізгі механизмдері:
- ДЗ рецепторларға бәсекелесуі;
- ДЗ кинетикасының әсер ету орнындағы өзгерістері;
- ДЗ синаптикалық өткізгіштікке әсері;
- ДЗ эффектілерінің өзара әсерлесуі.

- **ДЗ кинетикасының әсер ету орнындағы өзгерістері**
- ДЗ жергілікті транспорт, биотрансформация және тіндердегі белсенді емес аймақтарымен байланысын өзгертуі мүмкін. Бірақ, аталған кинетикалық өзгерістерді **ДЗ фармакодинамикалық өзара әсерлесу түріне** жатқызады, өйткені бұл өзгерістер арнайы рецепторлар деңгейінде жүріп, ДЗ әсер ету механизмдерімен тікелей байланысты. *Мысалы: гипотензивті препарат гуанетидин белсенділігінің үшциклды антидепрессанттар әсерінен өзгереді, атап айтқанда, гуанетидин адренергиялық нейрондардың талшықтарына еніп, норадреналиннің босап шығуына әкеледі, ал норадреналин моноаминооксидаза (МАО) әсерінен ыдырайды. Оның салдарынан норадреналиннің қоры азайып қан қысымы төмендейді. Үшциклды антидепрессанттар мембрана арқылы тасымалдану жүйесін тежеп, гуанетидиннің адренергиялық талшықтарға енуіне кедергі жасайды.*

- **ДЗ синаптикалық өткізгіштікке әсері**
- Кейбір ДЗ арнайы рецепторларды ықпалдандыра немесе тежей отырып, қозудың әр түрлі кезеңдеріне әсер етеді. Мұндай өзара әсерлесу түрі, егер бір медиаторға әсер ететін екі ДЗ қосарлап қолданғанда байқалады.

Мысалы: резерпин мен МАО ингибиторларының өзара әсерлесуі. Резерпин везикулаларда норадреналиннің қорын азайтады, ал МАО ингибиторлары керісінше катехоламиндердің деңгейін жоғарылатады.

- **ДЗ эффектілерінің өзара әсерлесуі**
- Әсер ету механизмдері әр түрлі ДЗ өзара әсерлесуі клиникалық эффектінің айқындылығын өзгертуі мүмкін. *Мысалы: кальций антагонистері мен ангиотензин айналдырушы ферменттің (ААФ) ингибиторларын бірге қолданғанда тамыр тонусын реттейтін әр түрлі механизмдерге әсер ету арқылы гипотензивті эффект күшейеді (синергизм).*
- Әсер ету механизмі әр түрлі екі немесе одан да көп ДЗ қолданғанда терапевтік эффект төмендеуі де мүмкін. *Мысалы: тамыр қабырғасындағы тамыр кеңейткіш простагландиндер синтезін тежеу арқылы, ААФ ингибиторларының гипотензивті әсерін төмендетеді. Бактериостатикалық және бактерицидті антибиотиктерді қосарлап қолдану, бактерицидті әсердің төмендеуіне әкеледі.*
- Көп жағдайда ДЗ фармакодинамикалық өзара әсерлесуі жағымсыз әсерлердің дамуына әкеледі.

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ЖАНАМА ӘСЕРІ

- Бүкіл дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (БДҰ) анықтамасы бойынша, ДЗ жанама әсері немесе ДЗ жағымсыз әсері дегеніміз – бұл ДЗ ауруларды алдын-алу және емдеу үшін ұсынылған мөлшерде қолданғанда дамыған кері әсерлер.
- ДЗ жанама әсерлерін есепке алу өте күрделі мәселе болып табылады, өйткені, көп реакцияларды жанама әсер деп бағаламайды, бағалаған күннің өзінде тіркеп, тиісті орталықтарға хабарлама жібермейді.
- Көптеген елдерде жанама әсерлерді тіркеп, сараптама жасайтын арнайы орталықтар бар. Бұл аймақтық орталықтардың жұмысын Ұлттық орталықтар бақылап отырады. БДҰ ұйғарымы бойынша Швецияда ДЗ сирек кездесетін жанама әсерлерін тіркейтін біріккен халықаралық орталық бар, бұл орталық әр елдің дәрігерлері жіберген жанама әсерлерді есепке алып, мәліметтер базасын құрастырады.

- ДЗ жанама әсерлерін анықтауда тіркеуге дейінгі зерттеулер негізгі ақпарат көзі болып табылады, бірақ, бұл зерттеулерге қатысатын науқастардың саны аз болғандықтан (бірнеше мыңдаған) және ДЗ қабылдау ұзақтығының қысқалығына байланысты барлық жанама әсерлерді анықтап үлгермейді. Сондықтан да, көптеген ауыр жанама әсерлер ДЗ тіркеген соң, маркетингтен кейінгі кезеңде анықталып жатады. Мұндай жанама әсерлерді тіркеуге алу дәрігерлердің мойнына жүктелген, бірақ көп елдерде дәрігерлер оған қажетті жауапкершілікпен қарамайды.

1976 жылы Вере ДЗ жанама әсерлерінің негізгі аурудың клиникалық көрінісін бұрмалайтындығын дәлелдеп, жанама әсерлердің анықталмауының 5 негізгі себептерін атап көрсетті:

- Жанама әсерлер көбіне кездейсоқ дамиды және ДЗ қабылдаумен байланысын анықтау қиынға соғады.
- Кейбір ДЗ салдарынан туындаған жанама әсерлер негізгі аурудың көрінісін беруі мүмкін.
- Жанама әсерлер ДЗ қабылдауды тоқтатқан соң, уақыт өте дамуы мүмкін.
- ДЗ негізгі аурудың қайталануын (рецидив) тудыруы мүмкін.
- Науқастың негізгі ауруы тым күрделі болса, ДЗ жанама әсерін байқау қиынға соғады.

ДЗ жанама әсерлерінің 4 түрі бар:

- А-типті – ДЗ фармакологиялық белсенділігімен байланысты, кез-келген адамда кездесетін, жиі дамидын, болжамалы реакциялар;
- В-типті – тек сезімтал адамдарда кездесетін сирек, болжауға келмейтін реакциялар.
- С-типті – ұзақ уақытқа созылған терапиямен байланысты реакциялар (ДЗ тәуелділік).
- D-типті – ДЗ канцерогенді, мутогенді және тератогенді әсерлері

А-типті

- ДЗ мөлшерден тыс қолданғандағы дамыған токсикалық әсер (мысалы, парацетамолдың жоғары мөлшерде қабылдағандағы гепатотоксикалық әсері)
- екінші дәрежелі жанама әсер (мысалы, антигистаминді ДЗ седативті әсері)
- екінші реттік жанама әсер (мысалы, антибиотиктерді қолдану салдарынан туындаған дисбактериоз)
- ДЗ өзара әсерлесу салдарынан туындаған жанама әсерлер (мысалы, теofilлиннің эритромицинмен бірге қолданғанда дамидын жанама әсерлері)

В-типті

- ДЗ жақпауы
- идиосинкразия
- ДЗ жоғары сезімталдылық (иммунологиялық)
- жалған аллергиялық реакциялар

С-типті

- ДЗ тәуелділік
- жойылу реакциясы (рикошета)
- толеранттылық

D-типті

- канцерогендік әсер
- мутагендік әсер
- тератогендік әсер

- **А-типті жанама әсерлер**

- ДЗ жанама әсерлерінің 80%-і А-типке жатады. Көптеген ДЗ көпке мәлім жанама әсерлері анықтамалықтарда жазып көрсетілген. Жиі кездесетін ДЗ жанама әсерлері олардың фармакологиялық қасиеттеріне байланысты және терапевтік мөлшерде қолданғанда дамиды. *Мысалы: үшциклды антидепрессанттар немесе хлорпромазин ОЖЖ әсер етіп қана қоймай, сонымен қоса, ауыздың құрғауын тудыртады.*
- Кейбір жағдайларда препараттың жанама әсері пайдалы болуы да мүмкін. *Мысалы: бронхтарды кеңейтетін - изопреналин, жүректің жұмысын ықпалдандырып, тахикардия мен аритмия тудырады. Осы әсерді жүректің асистолиясында ырғақты қалпына келтіру үшін қолдануға болады. ДЗ мөлшерін жоғарылатқан сайын жанама әсерлердің даму қаупі жоғарылайды.*

- **ДЗ мөлшерден тыс қолданғандағы дамыған токсикалық әсерлер**
- Көптеген препараттар, мөлшерден тыс қолданғанда токсикалық реакциялар туындатады. ДЗ токсикалық қасиетін бағалау үшін «терапевтік әсердің кеңдігі» деген ұғым қолданылады. Терапевтік әсері кең препараттарды терапевтік мөлшерде қолданғанда токсикалық асқыныстар сирек кездеседі, ал терапевтік әсері тар препараттарды қолданғанда токсикалық әсер жиі кездеседі. *Мысалы: аминогликозидтерді ұзақ уақытқа тағайындағанда науқастардың 26%-да бүйрек қызметі бұзылады. Бұл қасиеті препараттың бүйректегі проксимальды түтікшелерде жинақталуымен байланысты.*

- **Екінші дәрежелі жанама әсерлер**
- Екінші дәрежедегі жанама әсерлер – бұл ДЗ фармакодинамикасымен байланысты жағымсыз әсерлер. Мұндай жанама әсерлер ДЗ таңдамалық немесе селективтілік қасиетінің жоқтығына байланысты. Мысалы: простогландин синтезін тежеу, АІЖ ульцерогенді әсер етеді.

- **Екінші реттік жанама әсерлер**
- Мұндай жанама әсерлер белсенді антибиотиктер немесе тағы да басқа микробқа қарсы заттарды қолданғанда дамиды, олар ағзаның қалыпты бактериальды флорасын өзгерте отырып, суперинфекция, дисбактериоз, кандидамикоз сияқты асқыныстарды туындатады.
- *Әдетте кандидоз тетрациклин қатарындағы препараттарды қолданғанда дамиды. Өкпенің созылмалы ауруларын ұзақ уақыт антибиотиктермен емдеу стафилококкты инфекциялардың дамуына әкеледі. Трансплантациядан кейінгі науқастарда иммунодепрессанттарды қолдану жиі цитомегаловирусты инфекцияға әкеліп соқтырады және т.б.*

- **ДЗ өзара әсерлесу салдарынан туындаған жанама әсерлер**
- Әдетте бұл ДЗ фармакокинетикалық өзара әсерлесуі салдарынан дамыған токсикалық жанама әсерлер.
Мысалы: терапевтік мөлшерде теофиллинмен эритромицинді қосарлап қолданғанда, теофиллиннің ағзадағы мөлшері жоғарылап, токсикалық қасиеті артады, өйткені эритромицин теофиллиннің бауырдағы метаболизімін тежейді.

- **В-типті жанама әсерлер**
- В-типті реакциялар ДЗ мөлшеріне және фармакологиялық белсенділігіне байланысты емес (ДЗ жақпауынан басқасы). Оның негізінде ағзаның жеке дара ерекшеліктері - аллергия немесе ферментативті жүйелердің генетикалық негізделген бұзылыстары жатыр.
- **ДЗ жақпауы** – ДЗ терапевтік және субтерапевтік мөлшерде қолданғанда дамидын, фармакологиялық қасиеттерімен байланысты жағымсыз реакциялар. Мұндай реакция кез келген препаратқа дамуы мүмкін.

- **Идиосинкразия** – ДЗ фармакологиялық белсенділігімен байланысты емес реакциялар. «Идиосинкразия» - деп белгілі бір препаратқа дамыған, генетикалық негізделген патологиялық реакция. Идиосинкразияның негізінде ферментативтік жүйелердің тұқым қуалайтын ақаулары жатыр. *Мысалы: глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) ферментінің жетіспеушілігі бар науқастарды сульфаниламид немесе примакхинмен емдегенде науқаста гемолитикалық анемия дамиды.*
- **ДЗ жоғары сезімталдылық** немесе аллергиялық реакциялар – бұл иммунологиялық механизмдердің қатысуымен жүретін реакциялар. Жоғары сезімталдық немесе аллергиялық реакциялардың келесі түрлері бар:
 - жылдам дамитын жоғары сезімталдылық немесе анафилаксиялар (I тип);
 - цитотоксикалық реакциялар (II тип);
 - иммунды комплексті реакциялар (III тип);
 - баяу дамитын жоғары сезімталдық реакциялар (IV тип).

- **Жалған аллергиялық реакциялар** – даму механизімі иммунологиялық емес, бірақ клиникалық көрінісі аллергиялық реакцияларға ұқсас жағымсыз әсерлер. Олар І-ші типті аллергиялық реакцияларды имитирлеуі мүмкін (анафилактоидтық реакциялар). *Мысалы: ванкомицинді көк тамырға қолданғанда дамиды.*
- Сонымен қоса, ІІ-ші типті аллергиялық реакцияларды имитирлеп, (цитотоксикалық реакциялар) гемолиз тудыруы да мүмкін. *Мысалы: сульфаниламидтер мен малярияға қарсы ДЗ қолданғанда.*
- Кейбір препараттар ІІІ-ші типті аллергиялық реакцияларды имитирлейді. *Мысалы: пневмонитті туындататын – нитрофурантоин.*

- **С-типті жанама әсерлер**

- ДЗ тәуелділік – бұл препаратты қабылдауды тоқтату салдарынан пайда болған (абстинентті синдром) және ағзаның препаратты қайта қабылдауын талап ететін жағдай. ДЗ тәуелділік физикалық және психикалық болып екіге бөлінеді.

ДЗ тәуелділіктің түрлері:

- токсикомания – психоактивті препаратты (психомиметиктерді) қабылдауға құштарлық;
- наркомания – бұл наркотикалық заттарға жататын (наркотиктер, барбитураттар, эфедрин туындылары) препараттарды қабылдауға құштарлық.

- **Д-типті жанама әсерлер**

- Канцерогенді әсерлер – ДЗ қатерлі ісіктер тудыру қасиеті.
Мысалы: эстерогендерді ұзақ уақыт қолданғанда эндометрий ісігінің пайда болу қаупі артады, циклофосфамидті ұзақ уақыт бойы қолданғанда қуық ісігінің пайда болуы мүмкін.
- Мутагенді әсерлер – бұл ДЗ генетикалық өзгерістерді (генді, хромосомды, геномды мутацияларды) тудыру қасиеті.
- Тератогенді әсерлер – бұл ДЗ ұрық пен ересектердің репродуктивті мүшелеріне тікелей токсикалық әсері.
Тератогенді ДЗ тікелей эмбриотоксикалық әсер көрсетіп, эмбриопатия, фетопатияның дамуына әкеліп соқтырады.
Мұндай ДЗ ісікке қарсы, тырысуға қарсы ДЗ, цитостатиктер, кейбір антибиотиктер мен гормондар жатады.