

Дәрілік заттар метаболизміне әсер ететін факторлар

Дәріс 7

Cor Medicale

перевод видео с ресурса osmosis.org

Дәрілік заттар шығу тегі бойынша:

- 1) Биогенді (өсімдіктер, жануарлар, микроорганизмдер негізін)
- 2) Синтетикалық дәрілік заттар

Дәрілік заттар метаболизмі – ағзда препараттардың химиялық өзгеріске ұшырауы.

Метаболизм нәтижесінде пайда метаболиттер:

- Белсенді емес күйде;
- Терапевтік белсенді күйде.

Дәрілік заттардың организмде өзгеріске ұшырау схемасы



Дәрілік заттардың биотрансформациясы организмде түрлі жолдармен өзгеріске ұшырайды:

- Асқазан ішек жолдарында асқазан және ұйқы безі ферменттері мен ішек сөлі әсерінен, ішек микрофлорасының ферменттерінің әсерінен.
- Клеткадан тыс сұйықтарда – қанда, лимфада, клеткааралық және жұлын-ми сұйықтарында.
- Клеткада

Метаболизм барысында дәрілік заттардың өзгеріске ұшырауы

Уыттылықтың пайда болуы;

Уыттылықтың жоғарылауы;

Фармокологиялық белсенділіктің пайда болуы;

Белсенділіктің жоғарылауы;

Белсенділіктің өзгеруі;

Толық инактивациялануы.

Дәрілік заттар
метаболизміне әсер ететін
факторлар:

Генетикалық

Физиологиялық

Сыртқы орта

Генетикалық факторлар

Дәрілердің биотрансформациясы ферменттеріндегі генетикалық ақаулар, дәрілік заттардың метаболизмі жылдамдығының төмендеуіне және олардың белсенділігі мен уытты қасиеттерінің жоғарылауына әкеледі.

Мысалы, ацетил конъюгатының түзілу кезеңінде изониазидті инактивациялайтын ариламин-N-ацетилтрансфераза ферментіндегі туа біткен ақау осы препараттың уыттылығының жоғарылауына әкеледі.

Мұны туберкулезбен ауыратын науқастарға изониазид тағайындағанда ескеру қажет.

- Бірқатар дәрілік заттардың метаболизміндегі және организмнің препаратқа реакцияларындағы жеке айырмашылықтарды гендік полиморфизммен түсіндіруге болады, яғни популяциядағы кейбір биотрансформациялық ферменттердің изоформаларының болуы

Бірқатар зерттеулер биотрансформациялық ферменттер гендерінің полиморфизмі мен онкологиялық аурулардың кеңінен дамуы, ауырлық дәрежесі, бронх демікпесі, паркинсон ауруы, созылмалы панкреатит және басқа көптеген мультифакторлы патологиялар арасындағы байланысты көрсетті.

Биотрансформациялық ферменттер гендерінің полиморфизмін зерттеу нәтижесінде:

- ксенобиотиктер,
- генетикалық қауіп маркерлері,
- спортшылардың мамандануын алдын-ала анықтауға мүмкіндік беретін маркерлер,
- полициклдік хош иісті көмірсутектердің
- проканцерогендердің әсеріне төзімділік маркерлері **анықталды**.

Физиологиялық факторлар

- ✓ Адамның жас ерекшелігі;
- ✓ жынысы,
- ✓ организмнің физиологиялық жағдайы,
- ✓ гормондық жүйесінің жағдайы,
- ✓ тамақтану жағдайы,
- ✓ түрлі аурулардың болуы.



Жаңа туған нәрестеде дәрілік заттарды бейтараптандыруға арналған ферменттік жүйелер нашар жұмыс істейді:

- ✓ бауыр жасушалары аз мөлшерде ферменттер шығарады,
- ✓ бүйрек жеткіліксіз жұмыс істейді,
- ✓ гематоэнцефалдық бөгеттің өткізгіштігі жоғарылайды,
- ✓ орталық жүйке жүйесі дамымаған.

Мысалы, жаңа туған нәрестелердегі глюкуронидті конъюгацияның төмен деңгейі -

- ✓ билирубин клиренсінің бұзылуына әкеліп соғады
- ✓ физиологиялық сарғаюдың дамуын тудырады.
- Левомецетин өте улы, өйткені оның биотрансформациясының ферменттері бауырда белсенді емес.

- ✓ Қартайған кезде экзогендік химиялық қосылыстардың метаболизмін катализдейтін ферменттік жүйелердің белсенділігі төмендейді;
- ✓ Бауырдың функционалдық белсенділігі төмендейді, дәрі-дәрмектің бүйрек арқылы шығарылу жылдамдығы нашарлайды;
- ✓ Көптеген дәрі-дәрмектерге сезімталдық жоғарылайды, сондықтан олардың дозасын азайту керек.



- Қарт адамдарда:
- Гипоксия
- Гиповитаминоз
- Ұлпалардың атеросклероздық және дистрофиялық зақымдануы байқалады
- Ферменттер активтілігі төмендейді
- Нысана-клеткалардың саны азаяды
- Тосқауылдардан зат тасымалы өзгереді
- ДЗ қан белоктарымен байланысы өзгереді
- Биотрансформацияның жаңа жолы пайда болуы мүмкін

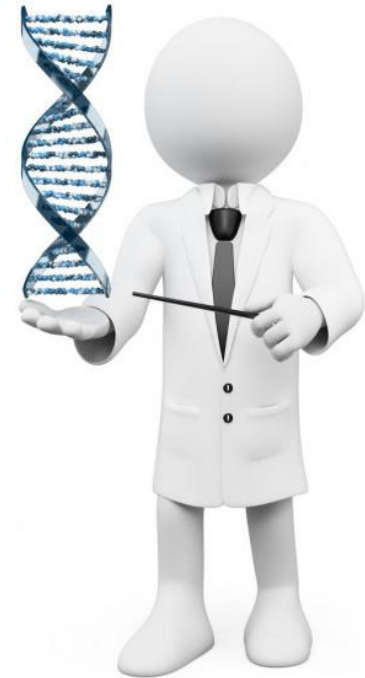
Диеталық (ашығу) факторы

- Ақуыздың ашығуы эндоплазмалық тор ферменттерінің синтезінің бұзылуына және ксенобиотиктердің микросомалық тотығу және конъюгация жылдамдығының төмендеуіне әкеледі.
- Диетада ақуыздың жетіспеушілігімен дәрілік заттардың интоксикациясы байқалуы мүмкін.
- Гиповитаминоз
- Витамин В1, В2 ксенобиотиктердің метаболизмін арттырады
- Моноаминоксидаза ингибиторларымен бірге ірімшік, брынза, май, қаймақ, кофе, т.б. Тағамдарды пайдалану гипертониялық криз, инсульт тудырады
- Антикоагулянттармен бірге К витаминіне бай тағамдарды пайдалану препараттарды эффективтілігін төмендетеді.



микросомалық фермент белсенділігі
төмендейді, ДЗ сезімталдық артады

- Ер адамдарда ксенобиотиктер
метаболизмі 2-2,5 есе жылдам



- Органдардың ауруы кезінде (әсіресе бауыр, бүйрек) ДЗ метаболизмі бұзылады, ДЗ әсері күшейеді, токсикалық эффект көрсетеді;
- Гормондар микросомалық ферменттер белсенділігіне әсер етеді. Андрогендер, АКТГ, глюкокортикоидтар метаболизмді жылдамдатады;
- Эстрогендер, пргестерон, йодтирониндер, адреналин ксенобиотиктер алмасуын тежейді;
- ДЗ метаболизміне тәуліктік ритм әсер етеді: түнгі уақытта күшейеді, күндіз, жарық тежейді.

Сыртқы орта факторлары

Организмдегі дәрілік заттардың алмасуына айтарлықтай әсер етеді:

- ✓ химиялық заттар (ксенобиотиктер)
- ✓ дәрілік заттар
- ✓ иондаушы сәулелер,
- ✓ температура,
- ✓ тамақ құрамы,

- Микросомалық ферменттер белсенділігіне әсер ететін 250-ден астам химиялық қосылыстар бар.

Индукторлар қатарында:

- ✓ Барбитураттар,
- ✓ Антигистаминді препараттар,
- ✓ Бутадион,
- ✓ Анальгетиктер,
- ✓ Туберкулезге қарсы препараттар (рафампицин),
- ✓ Стероидтар (тестостерон, преднизалон, гидрокортизон)
- ✓ Диабетке қарсы препараттар
- ✓ Полициклді қосылыстар мен хлорлы көмірсутектер,
- ✓ Бифенилдер,
- ✓ Спирттер,
- ✓ Кетондар

- Индукторлар химиялық құрылымы әртүрлі, барлығына ортақ қасиет – липофильдігі.
- Индукторлар – микросомалық ферменттердің субстраты;
- Кең спектрлі индукторлар – фенобарбитал және басқа барбитураттар, хлорлы көмірсутектер, цитохром – P450 құрылымын арттырып, биотрансформацияны күшейтеді. Әсер ету интенсивтілігі организмнің ерекшелігіне, химиялық құрылымына және мөлшеріне байланысты.
- Барбитураттардың бұл қасиеті антикоагулянттар дозасы арқан жағдайда тиімді.

- Аталған ДЗ – индукторлары қатар тағайындалған кейбір препараттардың эффективтілігін төмендетеді: левомецетин, дигоксин, эстрогендер, витамин Д.
- Микросомалық ферменттер ингибиторлары түрлі химиялық құрылымға ие. Әсер ету механизмі бойынша жіктеледі:
 - қайтымды тікелей әсерлі (эфирлер, спирттер, лактондар, хинондар, фенолдар, антиоксиданттар)
 - қайтымды тікелей емес әсерлі (бензол туындысы, ароматты аминдер, гидразиндер, алкиламиндер)
 - қайтымсыз, цитохром –Р450 ыдыратушы (полигалогенді алкандар, төртхлорлы көмірсу, күкіртті қосылыстар)
 - синтезді тежеушілер (металл иондары, гем синтезіне әсер етуші органикалық қосылыстар, антибиотиктер)

- Микросомалық тотығу жүйесіне иондаушы сәулелер, стресс әсер етеді;
- иондаушы сәулелер – монооксигеназды тотығу жүйесінің белсенділігін төмендетеді;
- Стресс – ДЗ метаболизмі ферменттерінің белсенділігін күшейтетін глюкокортикоидтар өнімін арттырады.

- ✓ ДЗ метаболизміне әсер етеін факторлар – никотин және алкоголь.
- ✓ Алкоголь бауырдағы микросомалық тотығуды стимулдап, ДЗ алмасуын күшейтеді.
- ✓ Алкогольді ұзақ уақыт тұтынғанда бауырдың прогрессивті зақымдануын тудырады, нәтижесінде микросомалық ферменттер белсенділігі төмендейді, ДЗ ағзада жиналады.
- ✓ Алкоголь әсеріне препараттың АІЖ сіңірілу жылдамдығы өзгереді.
- ✓ Никотин ДЗ биотрансформациясын күшейтеді.

- Көрнекті орыс ғалымы Александр Леонидович Чижевскийдің (1897-1964) еңбектерінде магнит өрістерінің организмде болып жатқан процестерге әсері туралы эксперименталды және клиникалық мәліметтер жеткілікті зерттелген.
- Препарат әсеріне сыртқы факторлардың әсерін ескеру қажет.
- Магнит өрісінің препарат әсеріне тікелей әсерін дәлелдейтін жұмыстар бар. Эксперимент барысында тұрақты магнит өрістерінің әсерінен кейбір стероидты емес қабынуға қарсы дәрілердің, мысалы, бутадиеннің, қабынуға қарсы әсері күшейетіні дәлелденген.



Дәрілік заттардың сәйкессіздігі

Сәйкессіздік орын алуы мүмкін:

Асқазан-ішек жолында бір-бірімен, сондай-ақ тағамның, асқорыту шырындарының және ішек микрофлорасының құрамдас бөліктерімен физикалық немесе химиялық өзара әрекеттесу кезінде;

Кейбір дәрілік заттардың сіңуіне, тіндерге таралуына және басқа дәрілік заттардың жойылуына әсері нәтижесінде;

Толық антагонизммен - басқа дәрілердің әсерінен дәрінің барлық әсерін әлсірету немесе толық жою;

Бірнеше дәрілік заттарды бір мезгілде немесе дәйекті қолдану әсерінен - биотрансформацияның сәйкессіздігі;

Шығару кезеңінде.



Қорытынды:

Дәрілік заттардың метаболизмі мен оған әсер ететін факторлардың негізін білу препараттардың дәрілік қасиеттері мен уыттылығын анықтау әрі сипаттау мақсатында міндетті. Сонымен қатар, жаңа әрі эффективті фармакологиялық препараттар жасауда маңызды болып саналады.