

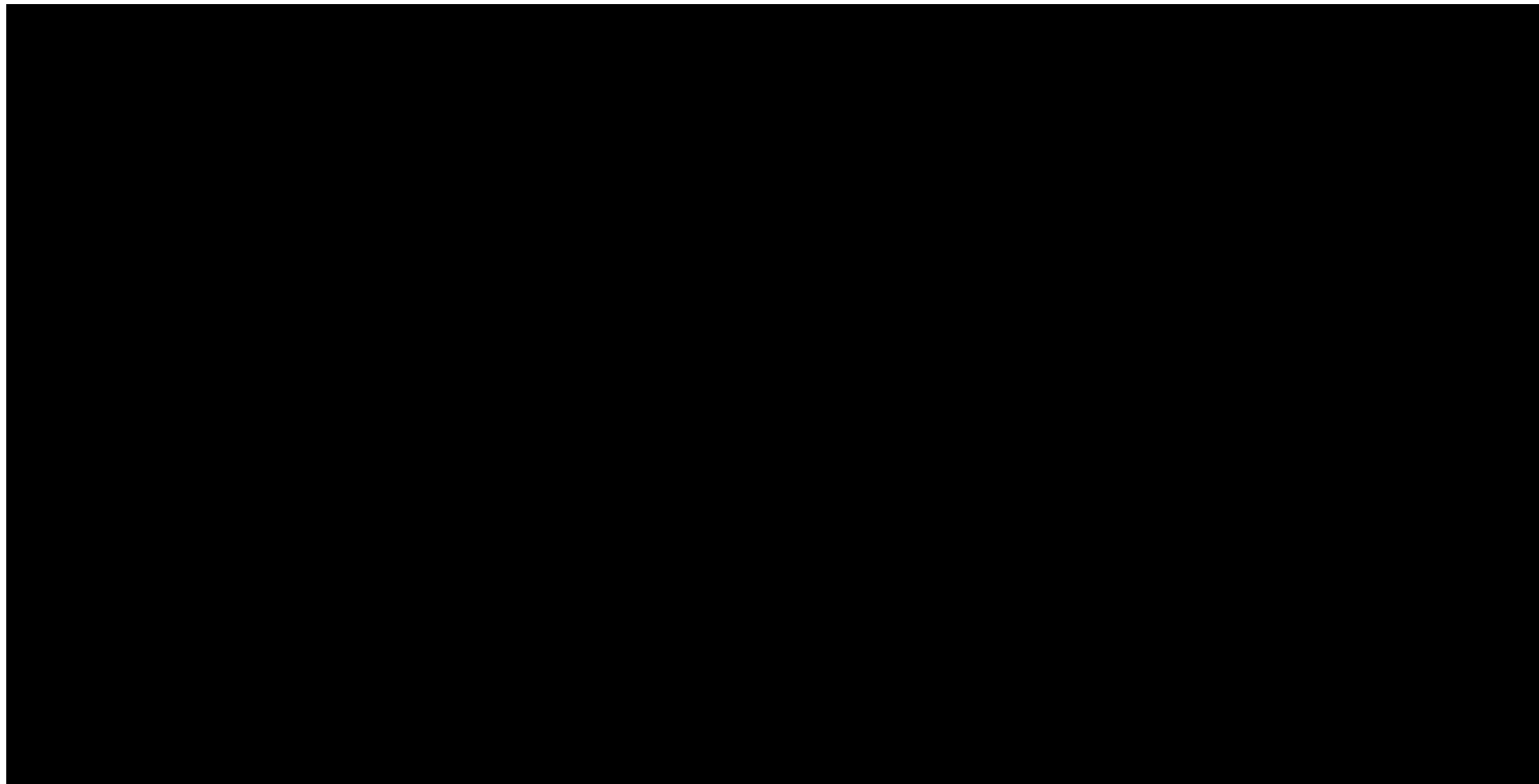
Фармакодинамиканың биохимиялық мәселелері

Дәріс 3

Сұрақтар:

- Дәрілік заттардың әсер ету түрлері
- Дәрілік заттардың физикалық және физико-химиялық қасиеттері
- Фармакологияның молекулалық негізі
- Дәрілік заттар мөлшері
- Микробқа қарсы қолданатын заттар

Дәрілік заттар рецепторлары



Дәрілік заттардың әсері

1. Жергілікті
тікелей (біріншілік, екіншілік)
рефлекторлық

2. Резорбты:
тікелей (біріншілік, екіншілік)
рефлекторлық

3. Негізі әсері

4. Жанама әсері

5. Токсиндік әсері

6. Қайтымды әсері

7. Қайтымсыз әсері

8. Таңдамалы әсері

9. Іріктелмеген әсері

10. Орталық әсері

11. Перифериялық әсері

ДЗ тағайындағанда олардың қасиеті мен табиғаты, оқшаулану орынына байланысты түрлі фармакалогиялық әсер көрсетеді

- **Жергілікті**

- ДЗ организм ұлпаларымен жанасқанда пайда болады. Кеңінен қолданылатындары: тітіркендіргіш, жергілікті анестезиялық, күйдіретін т.б.

- **Резорбты:**

- Организмге енгізілген жолына қарамастан ДЗ қанға сіңірілгеннен кейін пайда болады



Дәрілік заттардың әсері

- **Тікелей әсері**

ДЗ тікелей жанасқан ұлпаларда пайда болады

- **Жанама әсер**

Біріншілік фармакологиялық реакцияға басқа мүшелердің жауабы

- **Рефлекторлық**

Жүйе жүйесі қатысатын жанама әсердің бір түрі



Дәрілік заттардың әсері

- **Басты**
- ДЗ негізгі, мақсатты әсері
- **Жанама**
- ДЗ Қажетсіз, кері әсері



Орфанды препараттар - өте сирек кездесетін ауруларды емдеуге және диагностикасына қолданылатын дәрілер.

Дәрілік заттардың таңдамалы әсері

- Селективтілігі төмен ДЗ
- Селективтілігі төмен дәрілік заттар мүшелер мен тіндерге әсер ете отырып, көптеген жанама әсерлерді тудырады. Әр препарат әсер ету спектріне қарамастан, әр түрлі жағымсыз реакциялар туындатады.
- Мысалы үшін, есірткілік анальгетиктер тобына жататын морфин, ауырсынуды басып қана қоймай, тыныс алуды тежеп, седативті әсер көрсетеді. Ісікке қарсы дәрілік заттар тек ісік жасушаларына әсер етіп қоймай, сүйек тініне, ішек эпителиіне әсер етіп, ауыр жағымсыз реакциялардың туындауына себеп болады.

Дәрілік заттардың таңдамалы әсері

- Селективтілігі жоғары ДЗ
- ДЗ селективтілігі неғұрлым жоғары болса, жағымсыз әсерлері соғұрлым аз болады. ДЗ таңдамалылығы оның мөлшеріне байланысты. ДЗ мөлшерін жоғарылатқан сайын, оның таңдамалылық (селективтілік) қасиеті төмендей түседі.

ДЗ физикалық және физико-химиялық қасиеттері

- ДЗ жасуша мембранасына физико-химиялық әсері, иондардың мембрана арқылы тасмалдануы салдарынан, трансмембраналық электр потенциалдарының өзгеруіне негізделген. Оның жүйке және бұлшық ет жүйелерінің қызметінде маңызы бар, өйткені, синапстар арқылы жүйке импульстарының жүруі бұзылады, жасушалардың электрлік белсенділігі тежеледі. Мұндай әсер ету механизмі аритмияға қарсы ДЗ, жергілікті анестетиктерге, наркозға арналған ДЗ тән.

Дәріні қайта қабылдағанда байқалатын жағдайлар:

1. Дағдылану - үйреншіктік.
2. Кумуляция (жиналу). Мысалы ұзақ әсерлі жүрек гликозидтері бүйрек бауыр қызметі дрыс болмаса ағзадан уақытылы шықпағандықтан жиналып, улану болуы мүмкін.
3. Дәріге тәуелділік. Наркотиктерге болады.
4. Тахифилаксия - улы заттарға ағза сезімталдығының нашарлауы, дәріге тез үйрену (дәріге немесе алкогольге).
5. Сенсibiliзация - тітіркендіргіш дәріге немесе аллергенге ағзаның жүйке ұштарының сезімталдығының күшеюі.

- **Абстиненция синдромы** - тиылу, ұстану, тежелу дегенді білдіреді. Қабылдап жүрген дәріні доғарғанда болатын ағзадағы ауытқулар (шайды ішіп жүріп, ішпей қойса біраз уақыт бас ауруы мүмкін). Доғару синдромы мен психикалық тәуелділік арасындағы ағымды өзгерістер: жайсыздық, физикалық-соматикалық бұзылыстар, өмірге керекті негізгі қызметтің бұзылуы.
- **Идиосинкразия** – ағзаның кейбір дәрілерге, тағамдарға ерекше сезімталдығы, реакциясы.

- **Полипрагмазия**- емделушіге бірнеше дәріні бірмезетте тағайындау.
- **Доғару синдромы**– ұзақ уақыт қабылдап жүрген дәріні кенеттен доғарғанда (наркотикалық дәрілер, кейбір гипотензивті дәрілер) болатын өзгеріс.
Мысалы: гипотензивті дәрі Клофелинді қабылдап жүріп, кенеттен доғарғанда -гипертониялық криз немесе гормондарды беруді кенеттен доғарғанда ішкі бездердің қызметінің бұзылуы болады.

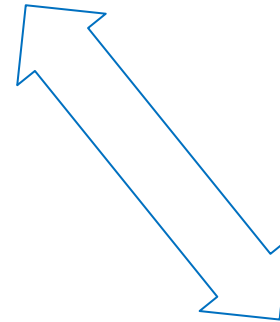
Дәрілерді қиыстырып (біріктіріп) қабылдағандағы әсерлер:

- **Синергизм** – бір дәрі екінші дәрінің әсерін күшейтуі
- **Антагонизм** – бір дәрі екінші дәрінің әсерін әлсіретуі (морфинге антагонист налорфин)
- **Антидотизм** -химиялық немесе физико –химиялық әсермен дәрінің әсерінің жойылуы немесе бейтараптануы

Синергизм түрлері



Сенситизация – бір препарат екіншіің әсерін күшейтеді (мысалы, инсулин мен глюкоза калийдің клеткаға енуін стимулдейді)



Аддитация – ДЗ кешенді түрде фармакологиялық эффект көрсетуі (мысалы, бисопролол мен нитроглицериннің жүректің ишемиялық ауруы кезінде бірге тағайындалуы).

Антагонизм - ДЗ өзара әсерлесіп фармакологиялық эффектiнiң әлсiреуi немесе жоғалуы

- Антагонизм түрлері:

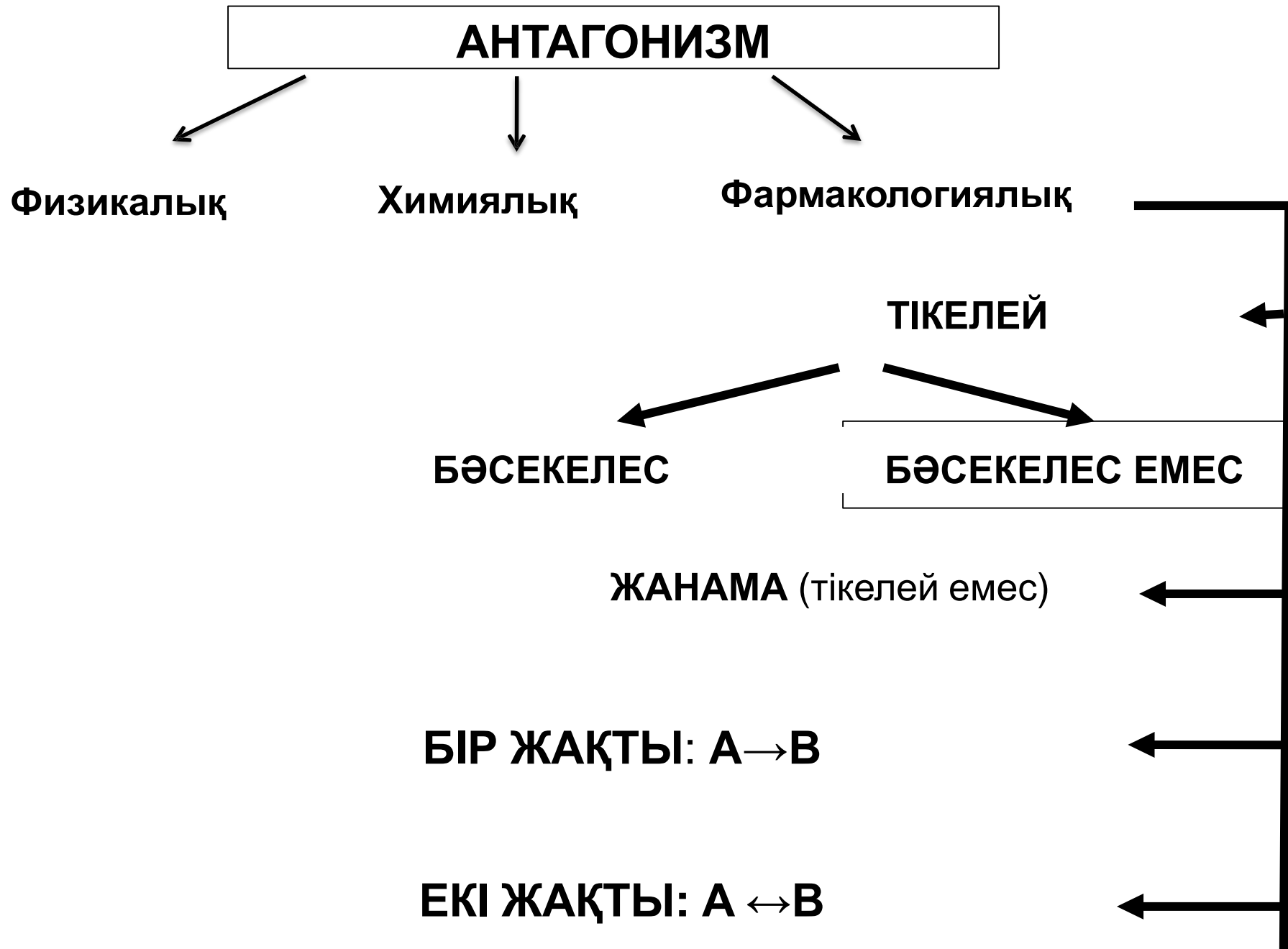
- а) физико-химиялық антагонизм – ДЗ әрекеттесуі физикалық немесе химиялық әсерлесу деңгейінде жүреді.

- **Стрептомицин** + **пенициллин** немесе **гепарин** (бірге) = *Бейтараптану*

- б) физиологиялық - ДЗ белгілі бір қызметке әсер етіп, тек организмде өтеді.

- **Пилокарпин** + **атропин**

- **Анаприлин** + **норадреналин**



Физиологиялық антагонизм варианттары:

Тікелей антагонизм – екі дәрілік зат организмде бір жүйеге, бір рецепторға қарама-қарсы әсер етеді.

Мысалы: М-холиномиметик пилокарпин мен М-холиноблокатор атропин.

Тікелей емес антагонизм - екі зат организмде әртүрлі жүйеге, әртүрлі рецепторға қарама-қарсы әсер етеді.

Мысалы: жүректің жиырылуы ритміне адреналин (адреномиметик) мен атропиннің әсер етуі (холиноблокатор).

Дәрілік заттардың сіңірілуі

- **Абсорбция**- асқазан ішек жолдары арқылы дәрінің сіңірілуі, сорылуы.
- **Реабсорбция**- қайта сіңу.
- **Биотрансформация** немесе метаболизм- дәрінің ағзада химиялық өзгеруі, зат алмасу процесі.
- **Биожетімділік**- қан айналым жүйесіне түскен дәрі көрсеткіші.
- **Элиминация**- дәрілердің өзгеріп ағзадан шығуы. Бүйрек және бауыр арқылы жүреді.
- **Фильтрация**- сүзілу- дәрінің жасуша қуыстары арқылы өтуі.

Дәрілік заттардың сіңірілуі

- Дәрілердің сіңуі олардың суда немесе майда еруіне байланысты. Суда еритін дәрілер ми қабаттарына өтпейтіндіктен олардың сулы ерітінділерін қолдану тиімсіз (гематоэнцефальды барьер). Цитостатикалық дәрілер өте уытты болғандықтан, уытты әсерін азайту үшін көк тамыр арқылы енгізіледі.
- Дәрілерді қалай енгізсек те оның әсері дәрінің қалай сіңетініне (биоусвояемость) және ағзаның қабылдауына (биодоступность) байланысты. Мысалы көк тамырға, артерияға енгізілген дәрінің сіңуі мен қабылдануы 100%, ал басқа жолмен енгізілген дәрінің әсері оның керекті жерге жеткен мөлшеріне байланысты.

Дәрінің керекті жерге жеткенінше арасында бірнеше факторлар әсер етеді.

Олар:

- Асқазан сөлі мен ферменттермен әрекеттесуі
- Ішек микрофлорасымен әрекеттесуі
- Тамақпен әрекеттесуі
- Асқазанда дәрілердің бір-бірімен әрекеттесуі
- Асқазан мен ащы ішектің функциональды жағдайы және т.б.

Дәрілік заттардың сіңірілуі

Дәрі асқазаннан, бауыр тамырлары арқылы жалпы қан айналым шеңберіне өтеді. Сіңірілу барысында дәрінің өзгеріп, жоғалуын **элиминация** деп атайды.

Мысалы энтеральды қабылданған есірткілік анальгетик Морфиннің сіңуі 33%- ға тең.

Дәрілік заттардың сіңірілуі

- ✓ Тіл астына салған дәрі қанға тез сіңеді, элиминациясы аз. Бірақ ұзақ қолданатын болсақ сілекей бөлінуі күшейіп, ауыз қуысында қабынулар, тітіркенулер болуы мүмкін.
- ✓ Тік ішектің төменгі бөлігінде дәрі қанға жақсы сіңеді-биожетімділігі жоғары, ал жоғарғы бөлігінен сіңу бауыр арқылы өтеді.
- ✓ Мұрын шырышты қабатынан майда жақсы еритін дәрілер элиминациясыз жақсы сіңеді. (Кордиамин, фентанил, кетамин).
- ✓ Тері арқылы жапсырмадан дәрі элиминациясыз жақсы сіңеді (нитроглицерин). Жиі қолданса теріде тітіркену, дерматиттер болуы мүмкін. Терлегенде жапсырма түсіп қалады.
- ✓ Ингаляция қолданғанда дәрі өкпе альвеольдары арқалы тікелей қанға сіңеді. Дәрінің сіңуі олардың майдалануына (размері 20мкм-ден жоғары емес) байланысты.

- Кейбір заттардың сіңірілуі (абсорбция) - асқазанда өтеді, бірақ көбінесе дәрі-дәрмектер аш ішекте сіңіріледі.
- **Сіңірілу** дегеніміз дәрілердің жасушалардың липопротеиндік плазмалық мембранасы арқылы өтуі. Ішектегі кедергі бір қабат эпителийден тұрады, тері бетінен сіңірілгенде дәрі бірнеше жасушалық қабаттардан өтеді.
- Мембрана арқылы тасымалданудың механизмдері: *пассивті жай диффузия, белсенді транспорт, пиноцитоз.*

- Жай диффузия жолымен липофильді дәрілік заттар сіңіріледі. Дәрілік заттардың липидте ерігіштігі күшейген сайын жасуша мембранасынан оңай өтіп, тез сіңіріледі.
- Дәрілік заттардың сіңірілуі **сутектік көрсеткіш (рН)** ортаға байланысты. Органың рН жоғарылауы қышқылдардың диссоциациялануына алып келеді. Липидте ерімейтін дәрілік заттар биологиялық мембранадан нашар өтеді. Олар біртіндеп жасуша ішіне жасуша мембранасының саңылаулары арқылы филтрация жолымен өтіп, гидростатикалық және осмотық қысымға тәуелді болады. Бұл жолмен кейбір сұйықтықтар (0,4 нм), иондар және майда гидрофильді молекулалар (мочевина) жеңіл өтеді.

- Белсенді транспорт - дәрілердің концентрациясының градиентіне қарсы, концентрациясы төмен аймақтан жоғары аймаққа өтіп, энергия жұмсалуын қажет етеді. Бұл жолмен суда еритін гидрофильді полярлы молекулалар (бейорганикалық иондар, қант, амин қышқылдар және пиримидин негіздері) жеңіл өтеді.

- Пиноцитоз жолымен жасуша мембранасында көпіршік түзіліп, инвагинацияланады (ішектің бір қабаты екінші қабатына еніп сіңірілу). Көпіршікке дәрілік заттар мен сұйықтықтар еніп, ол көпіршік мембрананың қарсы бетіне өтіп, сол жасуша ішінде көпіршіктен дәрілік заттар мен сұйықтықтар босап шығып сіңіріледі.

- Сіңірілудің маңызды сипаттамасы биосіңімділік.
- Биосіңімділік деп препараттың алғашқы мөлшеріне байланысты өзгерілмеген заттың мөлшерін көрсетеді. Биосіңімділік дәрілердің физико-химиялық ерекшеліктеріне, дәрілік түрлеріне және оның дайындалу технологиясына, енгізу жолдарына, қан айналымының жылдамдығына, сіңіретін беткей ауданына тәуелді.

- Дәрілік заттардың ағзада таралуы. Дәрілер қанға сіңірілгеннен кейін немесе тікелей қанға енгізілгеннен кейін ағзаның сулы фазасында - қанда, жасуша сыртындағы және жасуша ішіндегі (дене салмағының 70%) суда таралады. Ересектерге қарағанда балаларда судың ағзада көп болуынан кейбір дәрілердің таралу көлемі артады, оларға: *жүрек гликозиді- дигоксин, холиноблокатор-атропин, антибиотиктерден—* аминогликозидтер жатады. Ағза сусызданған жағдайда дәрілердің таралу көлемі азаяды және олардың концентрациялары өседі, фармакологиялық әсері күшейеді.

- Көк тамырға енгізгенде дәрілердің басым концентрациясы қанмен жақсы жабдықталған мүшелерде - бас миында, жүректе, бауырда, бүйректе, өкпеде, эндокринді безде пайда болады. 6-10 минут өткеннен соң дәрілер қанмен жабдықталуы аз мүшелер - қаңқа бұлшық еттерінде, май ұлпаларында таралады. Ішке, бұлшық етке және тері астына енгізгенде сіңірілуі мен таралуы қатар жүреді.

Доза және концентрация. Доза түрлері

- Доза организмге енгізілген ДЗ бір реттік мөлшері; салмақтық, көлемдік немесе шартты бірлікпен өрнектеледі.
- Доза түрлері:
 - ✓ бір реттік
 - ✓ Тәуліктік
 - ✓ Курстық
 - ✓ Терапиялық емдік –профилактикалық мақсаттағы ДЗ
 - ✓ Токсиндік немесе өлтіретін доза – токсикалық эффект тудырып, организмді өлімге әкелетін мөлшер.

- **Дәрінің мөлшері** – 1 реттік қабылдауға арналған препараттың мөлшері.
- **Дәрі мөлшер түрлері:** жоғарғы реттік мөлшер, жоғарғы тәуліктік мөлшер, соққы әсерлі (ударная) –қарқынды мөлшер, терапевтикалық мөлшер, улы (токсикалық) мөлшер, курстық мөлшер, ең жоғарғы көтерімді мөлшер, өлімге әкелетін (летальная-смертельная доза) мөлшер.
- **Жоғарғы реттік мөлшер** - дәрі мөлшерін асырғанда уытты әсер көрсететін, 1рет қабылдауға арналған дәрі мөлшері

- **Жоғарғы тәуліктік мөлшер** дәрі мөлшерін асырғанда уытты әсер көрсететін, 1 тәулік ішінде қабылдауға арналған дәрі мөлшері
- **Соққы әсерлі (ударная)** – қарқынды мөлшер- пациент ағзасында инфекция өршіп тұрған уақытта (t жоғарылап, ауыр халде болғанда), микробтарды жылдам азайту үшін 2-4 есе артық берілетін доза.
- **Ең жоғарғы көтерімді мөлшер** - пациенттің кейбір мүшелерін зақымдауға әкелетін, максимальды көтере алатын, өлімнен арашалайтын дәрі мөлшері (өлім мен өмір аралығында жатқан жағдайда қолданылады).
- **Терапевтикалық мөлшер** - емдік әсер көрсететін дәрі мөлшері.
- **Улы (токсикалық) мөлшер**- ағзаға зақым келтіретін дәрі мөлшері

Микробқа қарсы қолданатын заттар

- Микробқа қарсы заттардың әсері:
- **Бактериоцидті әсер** (cido- - өлтіру) - микробтарды өлтіретін әсер.
- **Бактериостатикалық әсер** (stasis - тоқтату) - микробтардың өсуін тоқтататын әсер.
- **Кератолитикалық** (грекшеден keratos- сүйел, мүйіз) әсер- сүйелденген өсімділерді жібітіп, жоятын дәрі әсері.
- **Фунгицидті әсер**- паразит саңырауқұлақтарға қарсы әсер.

- Денатурация- ақуыздардың табиғи қасиеттен жартылай немесе толық айырылуы.
- Микробқа қарсы дәрілердің әсер ету спектрі (микробтарды қамтуы) - кең немесе тар деп белгіленеді. Егер дәрінің әсер ету спектрі кең болса, онда ол дәрілік зат көптеген микроорганизмдерге қарсы әсер етеді. Егер дәрінің әсер ету спектрі тар болса, онда ол дәрілік зат жекелеген микроорганизмдерге ғана қарсы әсер етеді.

Антисептикалық және дезинфициялық заттар

- **Асептика** (a- жоқ, septicas- шіру, ірің) – жарада, денеде микробтардың пайда болуының алдын алу шарасы. Асептикалық жағдай операция жасайтын бөлмелерде, дәрі дайындайтын бөлмелерде жасалады.
- **Антисептика** (anti- қарсы, septicas- шіру, ірің) – жарадағы, денедегі пайда болған микробтардың өсуін тоқтату және жою шарасы.
- **Дезинфекция** - (des-керісінше, inficere- жұқпалану)- қоршаған ортадағы (бөлме, киімдер, науқас күтімінде қолданылатын заттар, аспаптар) өсіп келе жатқан (вегетирующие) микроорганизмдер мен паразиттерді жою шарасы.

Антисептикалық және дезинфекциялық заттар

№	Топтары	Әсері	Заттар
1	Галогендер	Құрамындағы белсенді хлор немесе йод микроб жасушасын денатурациялап, жояды.	Хлор ұнтағы, Хлорамин Б, Хлогексидин 0,02%, Де-хлор табл, Сульфохлорантин, Йодтың спиртті ерітіндісі 2-5%, Йодиол, Люголь ерітіндісі, Бетадин, Повидон-йод, Дезэфект сұйық, Хлорэфект таблетка
2	Фенол туындылары	микроорганизмдердің ферментативті белсенділігін бөгеп, ақуызды денатурациялайды	Фенол 3%, 5%; Қайыңның қара майы (Деготь), Ихтиол, Резорцин 2%, 5%
3	Альдегидтер және спирттер	микроб жасушасы протоплазмасын сусыздандырып, микроб ақуызын коагуляциялап (ұйытып) жояды.	Этил спирті 95% (күйген жара жууға, аспаптарды дезинфекциялауға), 70%-(қол жуу, тері сүртуге), 40%-(компресске), Формальдегид (формалин) 0,5-1%, Лизоформин, Гексаметилентетрамин (Уротропин)

- Антибактериальды табиғи препараттар: бактериостатикалық және бактерицидті әсер көрсетеді. Тұнба, тұндырма, қайнатпа, таблетка, шырын түрінде қолданылады.
- Calendula-Қырмызыгүл препараттары: тұнба, тұндырма түрінде.
- Chamomilla Түймедақ препараттары: ромазулан, тұнба, тұндырма.
- Eucalyptus - Эвкалипт препараттары: хлорофиллипт, эвкалипт майы, тұндырма. Пертуссин, Ингалипт, Эвкамон дәрілерінің құрамына кіреді.
- Salvia - Жалбыз (шалфей) препараттары: Сальвин, тұнба, тұндырма.
- Calanchoe- Каланхоэ шырын, жағылма түрінде қолданылады.
- Hypericum- Шайқурай (зверобой) тұнба, тұндырма түрінде қолданылады.
- Allium sativum- Сарымсақ пен Allium сера- пияз тұнба түрінде және Аллилчеп - пияздан алынған препарат.