

Дәрістің тақырыбы

“Кіріспе. Жалпы фармакология. Дәрілік заттардың фармакокинетикасы және фармакодинамикасы”

Құрастырған:
фармакология кафедрасының
меңгерушісі, м.ғ.к. Сатбаева Э.М.

Алматы 2016

Фармакология

(грек тілінде *pharmakon* – дәрі, у; *logos* – білім)

1. Фармакология -
ХИМИЯЛЫҚ ЗАТТЫҢ
ағзамен өзара
әсерлесуі жөніндегі
ҒЫЛЫМ.

2. Тиімді және қауіпсіз
жаңа дәрілік
заттарды іздестіру



Фармакологияның бөлімдері



Теориялық фармакология



Эксперименталды фармакология

- физиологиялық, биохимиялық, морфологиялық әдістемелік амалдар қолданылады



Клиникалық фармакология



Dostavkana123.ru

Дәрілік зат

- Тірі ағзамен әсерлескенде белгілі биологиялық әсер тудыратын, табиғи немесе синтетикалық немесе гендік инженерия әдісімен алынған, емдік, алдын алу және диагностикалық әсер алу үшін қолданылатын зат.



Жаңа дәрілерді алудың көздері және жаңа дәрілік заттарды іздеп табудың жолдары

1

• Эмпириялық (грек тілінде *empeiria*– тәжірибе)

2

• Бағытталған синтез

3

• Мақсатты түрде бағытталған синтез

4

• Компьютерлік моделдеу жолы

5

• Дәрілік заттарды табиғи қордан алу жолы

6

• Дәрілік заттарды микроорганизмдерден алу

7

• Дәрілік заттар биотехнологиясы

Дәрілік заттарды клиникаға дейін зерттеу



1. Дәрілік заттардың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеу:

- *Жалпы уытты әсер;*
- *Аллергия туындатушы әсер*
- *Иммунотоксикалық әсер*
- *Мутагенді әсер*
- *Канцерогенді әсер*



2. Дәрілік заттардың арнайы фармакологиялық белсенділігін зерттеулер

Клиникалық зерттеулер

1 кезең

- Салауатты, ерікті (волонтерлар) адамдарға жүргізіледі (4-24 адам)

2 кезең

- Белгілі аурулары бар науқастарға (100-200) тағайындалады, бақылауға алынады, зерттеу қатаң бақылаумен жүргізіледі

3 кезең

- Зерттеуді көптеген науқастарға (1000-3000) жүргізіледі. Сыналатын дәрі сол топтағы әйгілі дәрілермен салыстырылуы тиіс.

4 кезең

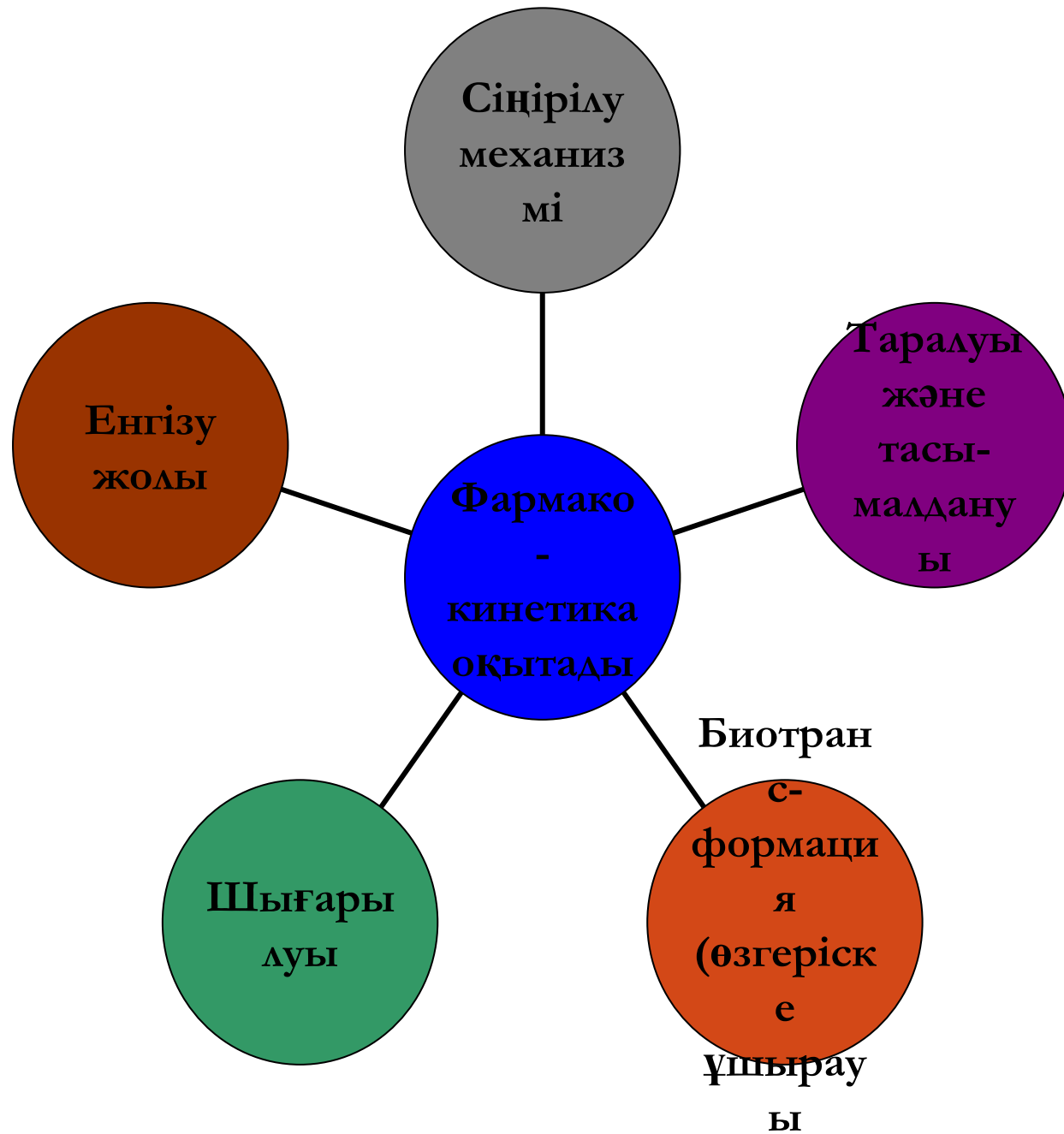
- “Постмаркетингтік зерттеу” препарат сатыла бастаған кезден бастап жүргізіледі. Бұрын белгісіз болған және сирек кездесетін жағымсыз әсерлерін анықтауға мүмкіндік береді.

Жалпы фармакология

Бөлімдері

Фармако-
кинетика

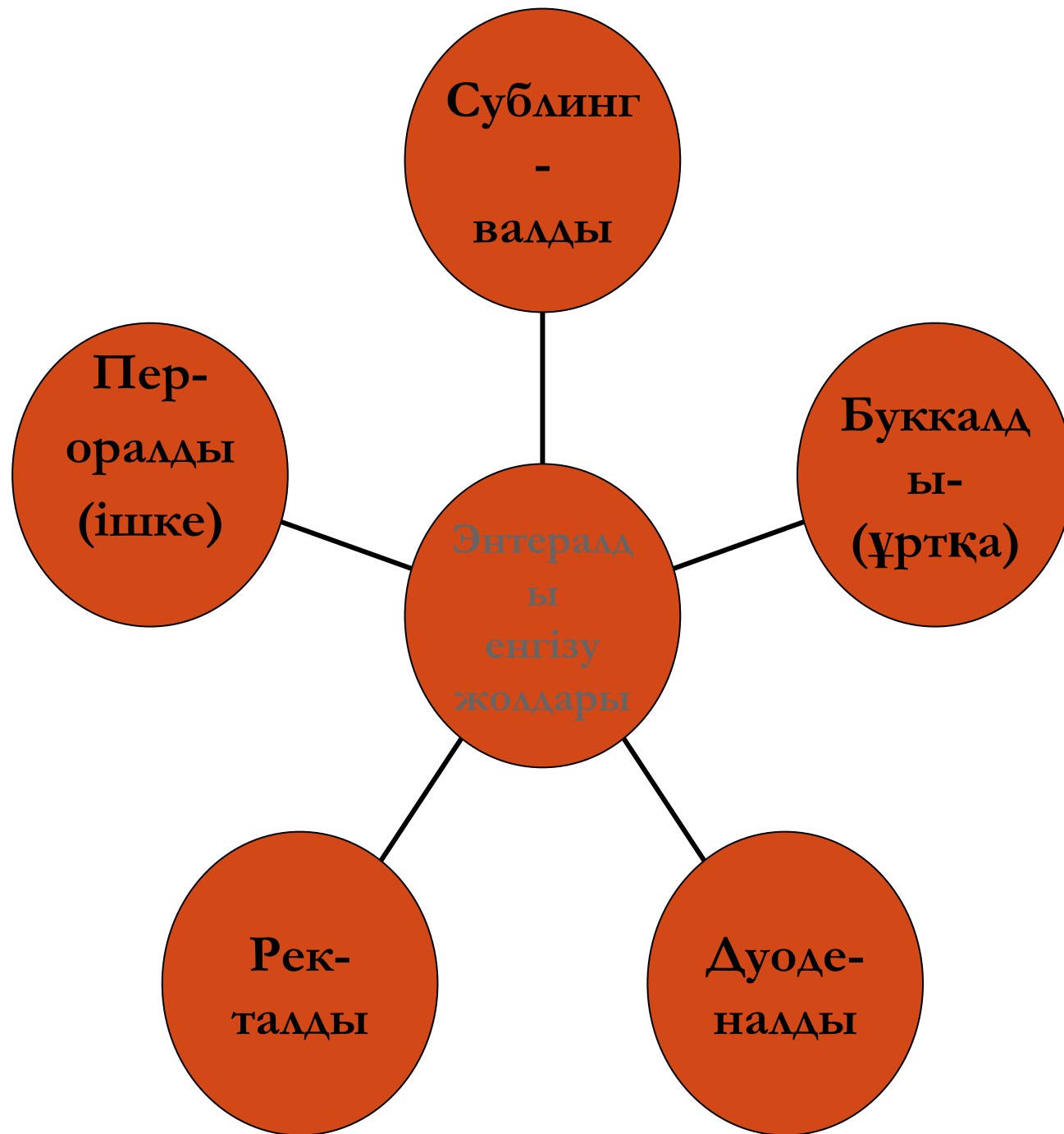
Фармако-
динамика



Дәрілік заттардың
енгізу жолдары

Энтералды –
АІЖ арқылы

Парентералды –
АІЖ-нан тыс жолдар
арқылы



Парентералды енгізу жолдары

а) инъекциялық

- тері астына
- тері ішіне
- Бұлшық етке
- көктамырға
- артерияға
- Іш пердесіне
- сүйек ішіне
- жұлын-ми сұйықтыққа: субарахноидалды, субдуралды, эпидуралды
- шырышты қабық астына

б) ингаляциялық

в) дене қуыстарына

г) электрофорез тәсілі арқылы (зақымдалмаған тері және шырышты қабық арқылы)

д) теріге және шырышты қабыққа қолдану арқылы

Пероралды енгізу жолы

Артықшылығы:

- ыңғайлы, мед. қызметкердің көмегі қажет емес
- қарапайым
- қауіпсіз
- препараттың стерилдігін қажет етпейді
- препараттар жергілікті және жүйелік әсер етеді

Кемшіліктері:

- Емдік әсері баяу дамиды (60-90 минут)
- Жедел жағдайда қолдануға тиімсіз
- Д.з. сіңірілуіне тағам, ортаның рН әсер етеді
- Барлығы бауырлық тосқауылдан өтеді, аш ішек арқылы барлық заттар бауырдың қақпа венасына түседі, бұл жерде аздап бұзылысқа ұшырайды, содан соң – жүйелік қанға түседі
- АІЖ бұзылысқа ұшырайтын және айқын тітіркендіргіш әсер шақыратын д.з. қолданылмайды
- Құсуда, диареяда және науқас естүссіз жатқанда қолдануға болмайды

Сублингвалды және буккалды

Артықшылығы:

- қолдануға оңай және қарапайым
- сіңірілуі тез басталады және әсері жылдам дамиды
- Д.з. асқазан сөлінің әсеріне ұшырамайды және жүйелік қанға бауырға бармай түседі, биотрансформацияға ұшырамайды
- Биожеткіліктігі жоғары
- Енгізуді бірден тоқтатуға болады

Кемшіліктері:

- сіңірілу алаңы кішкентай, сондықтан белсенділігі жоғары, мөлшері аз заттар енгізіледі
- жиі қолданғанда ауыздың шырышты қабатының тітіркенуі байқалуы мүмкін

Ректалды

Артықшылығы

- Д.з. жүйелік қанға төменгі геморроидалды веналар арқылы түседі, 50% бауырға бармай
- Ауыз арқылы енгізгенге қарағанда мөлшерлеу нақтырақ
- АІЖ ферменттерінің әсерінен және қышқыл ортада бұзылысқа ұшырамайды
- Д.з. ауыз арқылы енгізу мүмкін болмағанда немесе қиындағанда

Кемшіліктері:

- сіңірілу алаңы аз
- сіңірілу жылдамдығы науқастың ішегінің жағдайына (моторикасына, нәжістің болуы) байланысты әртүрлі болады
- Қолдануға қолайсыз, ыңғайсыз (жұмыста, саяхатта)
- Тоқ ішекте сіңірілмейтін жоғары молекулалы белокты, майлы және полисахаридті құрылысты заттарды қолдануға болмайды

Көктамырға енгізу

Артықшылығы:

- Әсер жылдам дамиды және нақты мөлшерлеу
- Биожеткіліктігі 100%
- Үлкен көлемде енгізуге болады
- Жанама әсерлер дамығанда препаратты көктамырға енгізуді бірден тоқтатуға болады
- АІЖ сіңірілмейтін және шырышты қабатты тітіркендіретін дәрілік заттарды енгізу мүмкін

Кемшілігі:

- Енгізуге болмайды:
 - Ерімейтін заттарды;
 - Майлы ерітінділерді (эмболия шақыруы мүмкін);
 - Айқын тітіркендіргіш әсері бар заттарды (тромбоз, тромбофлебит дамуы мүмкін);
 - Қанның ұюын немесе гемолиз шақыратын препараттар

Бұлшық етке енгізу

- Көктамырға енгізгенге қарағанда әсері баяу дамиды (10-30 минут)
- Әлсіз тітіркендіргіш әсер көрсететін дәрілік заттарды, сонымен қатар депо-препараттарды енгізуге болады
- Енгізілетін заттың көлемі 10 мл-ден аспауы керек
- Айқын тітіркендіргіш әсер көрсететін заттарды, сонымен қатар жүйке бағанасына жақын енгізуге болмайды, себебі қатты ауыру сезімі, қабыну үрдістері, инфилтраттар, бұлшық еттің салдануы байқалуы мүмкін

Тері астына

- Сіңірілуі, сәйкес емдік әсерлерінің көріністері бұлшық етке және көктамырға енгізгенге қарағанда баяу дамиды, бірақ ұзағырақ әсер етеді
- Үлкен көлемде, тітіркендіргіш әсері бар препараттарды енгізуге болмайды

Инъекциялық енгізу жолдарының кемшіліктері

- Салыстырмалы түрде күрделі
- Ауыру сезімін дамытады
- Препараттар, құралдар стерильді болуы керек
- Аурудың жұғу қаупі жоғары
- Медициналық персоналдың қатысуы қажет
- Салыстырмалы түрде қымбат

Ингаляциялық жол

Артықшылығы:

- Заттар тез сіңіріледі, жергілікті және жүйелік әсер көрсетеді;
- Газ тәрізді заттарды енгізгенде дәрілік затты енгізуді бірден тоқтатуға болады;
- Аэрозолды енгізгенде бронхта жоғары концентрациясы дамиды, жүйелік әсері минималды болады.

Кемшіліктері:

- Аэрозолдарды, газдарды, ұнтақтарды енгізеді;
- Тітіркендіргіш заттарды қолдануға болмайды;
- Ингаляцияланған препараттар қасындағы адамдарға да әсер етеді
- Заттар бірден сол жақ қарыншаға түсіп кардиотоксикалық әсер көрсетуі мүмкін

Негізгі
сіңірілу
механизмд
ері

Жай
диффузия

Жеңілде-
тілген
диффузия

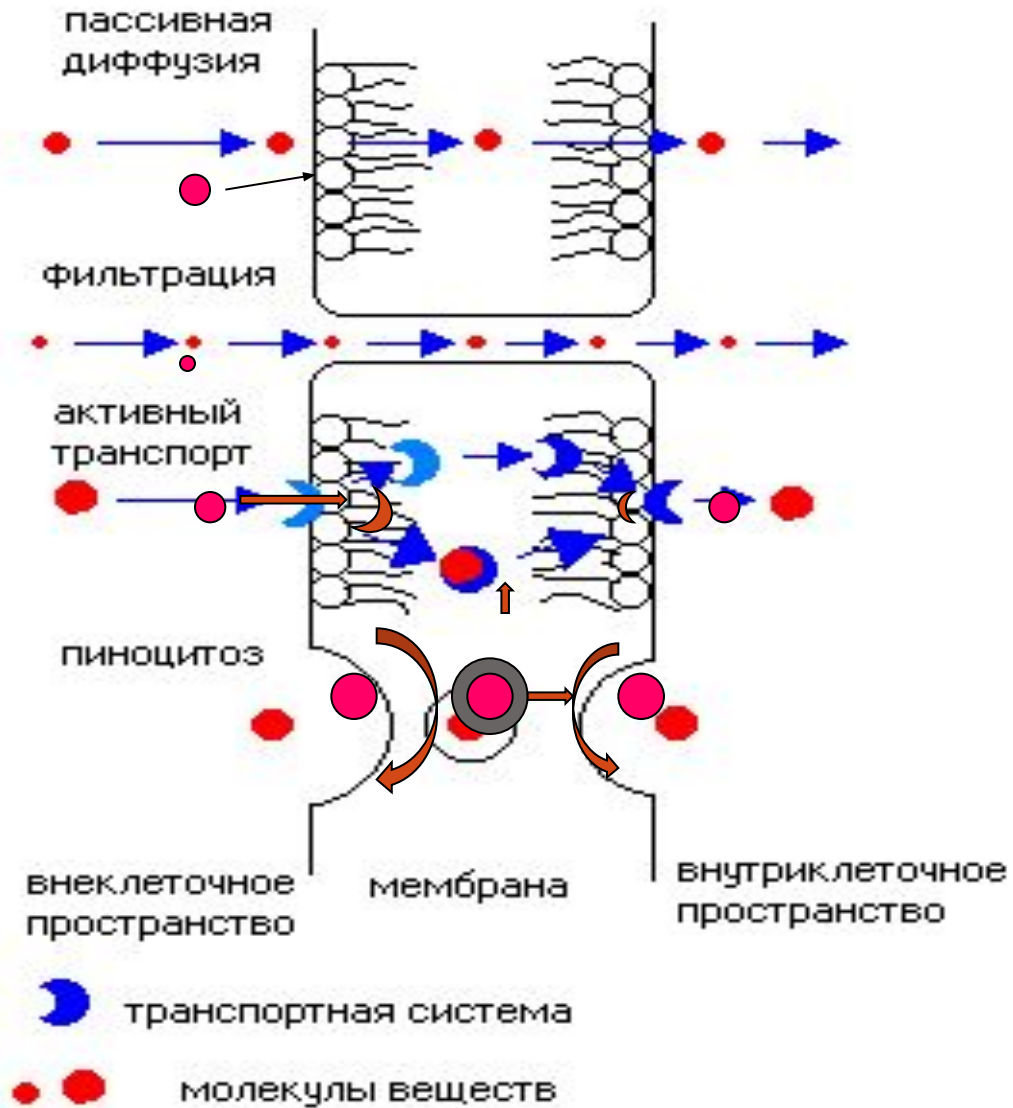
Активті
транспорт

Пиноцито
з

Пассивті
диффузия

Филь-
трация

механизмы всасывания веществ



Биологиялық тосқауылдар

- Қан тамырлары қабырғасы
- Жасуша мембранасы
- Гематоэнцефалдық тосқауыл (ГЭТ)
- Плаценталық тосқауыл
- Гематоофтальмологиялық тосқауыл
- Гематотестикулярлық тосқауыл

**Дәрілік заттардың
өзгеру
механизмдері**

**Метаболиттік
трансформация**

Конъюгация

Метаболиттік трансформация

- Тотығу
- Тотықсыздану
- Гидролиз

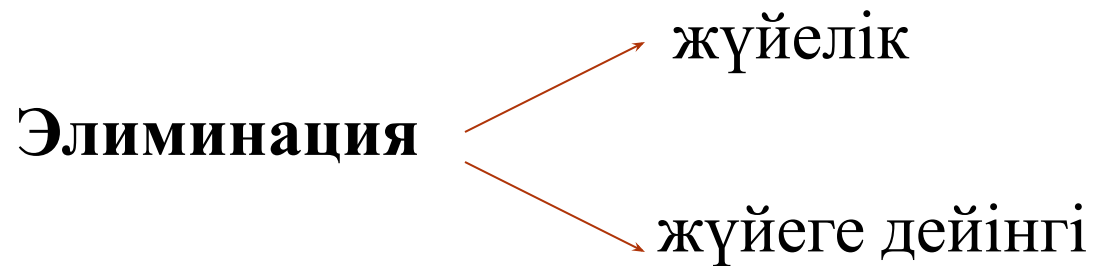
КОНЪЮГАЦИЯ - дәрілік затқа немесе оның метаболитіне химиялық топтамалар немесе эндогенді қосылыстардың молекуласының қосылуымен жүретін биосинтездік процесс

Негізгі шығу жолдары (экскреция)

- Бүйрек
- АІЖ
- Өкпе
- Бездермен: сілекей, тер, асқазан, ішек, көз жасы
- сүтпен

Элиминация

- Ағзадан дәрілік заттың алынуы (биотрасформация + экскреция)



Фармакокинетиканың параметрлері

- **Жалпы клиренс** - белгілі бір уақыт ішінде дәрілік заттан тазаратын қан сарысуының және қанның шартты көлемі
- **Жартылай өмір сүру кезеңі (жартылай шығарылу кезеңі, $T_{1/2}$)** - дәрілік зат концентрациясының қан сарысуында 50% төмендейтін уақыты

Фармакокинетиканың параметрлері

- **Биожеткіліктік** - дәрілік заттың бастапқы дозамен салыстырғанда қан сарысуына өзгермей түскен мөлшері.
- **Элиминация жылдамдығының константы (элиминация коэффициенті)** - белгілі бір уақыт ішінде дәрілік зат концентрациясының қанда төмендеуі
- **Биоэквиваленттілік** – дәрілік заттың референттік затқа сәйкестігінің дәрежесі (сіңірілу жылдамдығы және дәрежесі, қанда максималды концентрациясы, шығарылу жылдамдығы)

**Фармако-
динамика
оқытады**

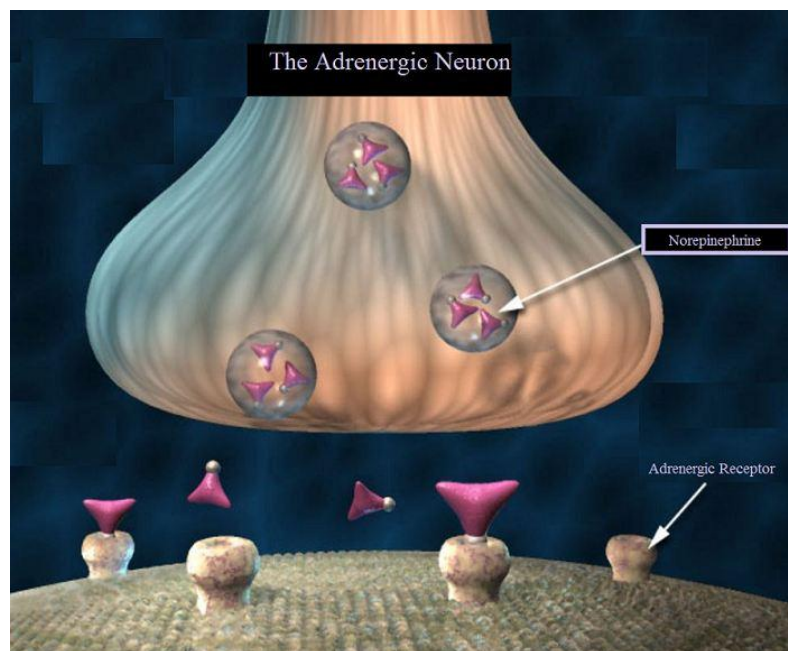
**Фармако-
логиялық
әсерлері**

**Әсерінің
орналасуы**

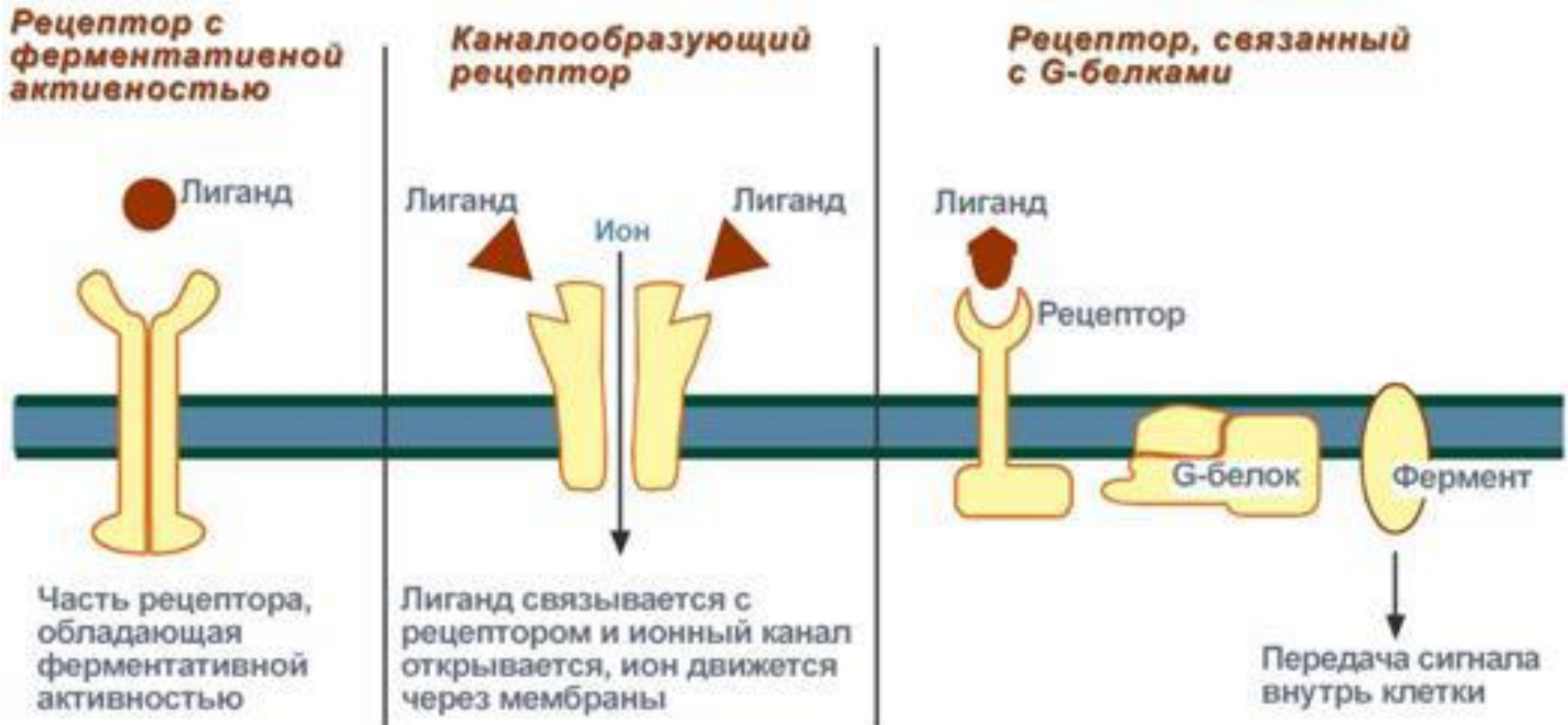
**Әсер ету
механизмі**

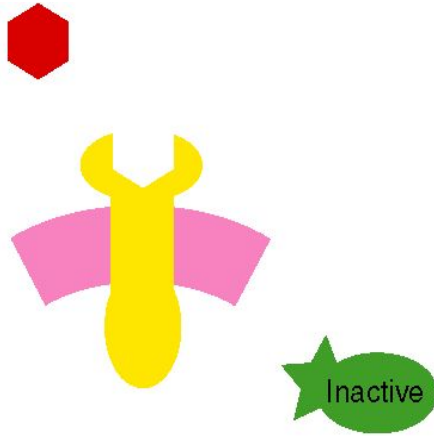
Рецепторлардың түрлері

- **РЕЦЕПТОР** - дәрілік зат әрекеттесетін субстрат макромолекуласының активті топтамасы
- **АРНАЙЫ РЕЦЕПТОРЛАР** - дәрілік заттың негізгі әсерін жүзеге асыратын рецепторлар
- **АРНАЙЫ ЕМЕС РЕЦЕПТОРЛАР** – қан сарысуының белоктары, дәнекер тінінің мукополисахаридтері жатады



Рецепторлар





Аффинитет - «дәрілік зат+рецептор» кешенінің түзілуін қамтамасыз ететін дәрілік заттың рецепторға туыстығы

- **Ішкі белсенділік** - дәрілік зат рецептормен әрекеттесе отырып, оны ынталандыруы және белгілі бір әсер шақыруы

Агонистер

- арнайы рецептормен байланысып, биологиялық әсер дамытады;
- аффинитет тән;
- ішкі белсенділік тән;

Толық агонистер – рецептормен байланысып, барынша айқын әсер шақырады

Жартылай агонистер – рецептормен байланысады, бірақ барынша айқын әсер шақырмайды

Антагонисттер

- Рецептормен байланысқанда әсер тудырмайды, бірақ агонистердің әсерін төмендетеді немесе жояды;
- Аффинитет тән;
- Ішкі белсенділік тән емес.

Бәсекелес антагонистер – агонистердің рецептормен әрекеттесуіне кедергі жасайды

Бәсекелес емес антагонистер – арнайы рецепторлармен емес басқа макромолекуламен байланысады

Агонистер – антагонистер

- **Аффинитет тән**
- **Басқа агонистермен әрекеттесуге кедергі жасайды**
- **Айқын емес ішкі белсенділік тән**

А
Г
О
Н
И
С
Т
Ы

Пентазоцин

Морфин
Фентанил
Кодеин

А
Н
Т
А
Г
О
Н
И
С
Т
Ы

μ опиодные рецепторы

κ опиодные рецепторы

σ опиодные рецепторы

Налтрексон
Налоксон



(+) (-)

(+)

(+)

(-) (-)

(-)

(-)

Әсердің түрлері

Фармакологиялық әсерлердің орналасуына байланысты:

ЖЕРГІЛІКТІ
(локалды) әсер

РЕЗОРБТИВТІ
(жүйелік) әсер

Әсер ету механизмі бойынша:

ТІКЕЛЕЙ
(біріншілік)

РЕФЛЕКТОРЛЫ

Әсердің түрлері

Молекулаарлық
байланыстың
тұрақтылығы бойынша

ҚАЙТЫМДЫ
(көптеген заттарға
тән)

ҚАЙТЫМСЫЗ
(негізінен ковалентті
байланыс жағдайында)

Дамытатын әсерінің
түріне байланысты

ЖАСУШАЛЫҚ

ТАҢДАМАЛЫ

Әсердің түрлері

Клиникалық
әсеріне байланысты

НЕГІЗГІ

ЖАНАМА ӘСЕРЛЕР:

- а) қажетті
- б) қажетті емес

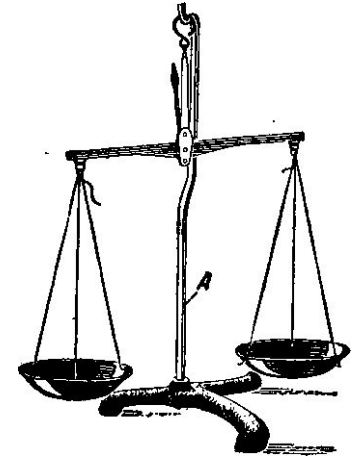
Дамытатын
әсерлердің түріне
байланысты

ЕМДІК (емдік
мөлшерде
байқалады)

УЫТТЫ (емдік
мөлшерден жоғары
мөлшерде)

Дозаның түрлері

(қабылдау жиілігіне және мөлшерлеу үлгісіне сәйкес)



- **БІР РЕТТІК ДОЗА** – дәрілік заттың бір рет қабылдауға арналған дозасы
- **ТӘУЛІКТІК ДОЗА** – дәрілік заттың бір тәулік ішінде қолданылатын дозасы
- **КУРСТЫҚ ДОЗА**– дәрілік заттың бір курстық емге арналған дозасы
- **СОҚҚЫ ДОЗА** – бірінші дозаның келесілерден жоғары болуы, ағзада жоғары концентрациясын түзу үшін

Дозаның түрлері (көрсететін әсерлердің түріне байланысты)

- *Емдік доза:*

- а) минималды

- б) орташа

- в) максималды

- *Уытты доза*

- *Өлімге соқтыратын доза*

- *Емдік әсер кеңдігі* - бұл минималды уытты және минималды емдік мөлшер арасындағы аралық

Орташа емдік доза (ЕД50) - 50% науқаста қажетті терапевтік әсерді алу үшін қолданылатын дәрілік заттың дозасы

Емдік индекс - бұл өлім шақыратын орташа дозаның орташа тиімді емдік мөлшерге қатынасы

LD50/ED50

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ТҮРЛЕРІ

- **ЭТИОТРОПТЫ** - аурудың себебін жоюға бағытталған ем
- **ПАТОГЕНЕТИКАЛЫҚ** – аурудың патогенезіне, даму механизміне әсер ететін ем
- **СИМПТОМАТИКАЛЫҚ** – жеке синдромын немесе симптомдарын жоятын ем
- **ПРОФИЛАКТИКАЛЫҚ** – жедел үрдістің дамуының немесе созылмалы үрдістің өршуінің алдын алу
- **ОРЫН БАСУШЫ ЕМ** – ағзада өмірге қажетті маңызды заттардың орнын толтыру (компенсация) үшін қолданылатын ем

ФАРМАКОКИНЕТИКАҒА ЖӘНЕ ФАРМАКОДИНАМИКАҒА ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР

- Дәрілік заттардың қасиеттері және оларды қолдану ерекшеліктері бойынша факторлар
- Ағзаның функционалды жағдайы және физиологиялық ерекшеліктеріне байланысты факторлар (ішкі факторлар)
- Сыртқы орта факторлары

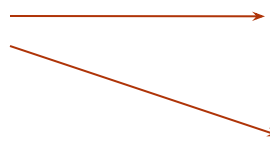
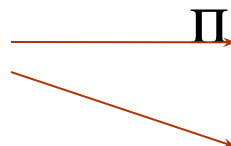
Дәрілік заттардың қасиеттері және оларды қолдану ерекшеліктері бойынша факторлар

- **Химиялық құрылысы**
- **Дәрілік заттардың физикалық және физика-химиялық қасиеттері**
- **Дәрілік заттардың мөлшері және концентрациясы**
- **Енгізу ерекшеліктері:**
 - **Қайталап енгізу**
 - **Жұптастырып енгізу**

Физикалық және физика-химиялық қасиеттері

- **Суда және майда ерігіштігі**
- **Диссоциациялану дәрежесі**
- **Ұнтақтарға – түйіршіктердің дәрежесі**
- **Ұшпалық дәрежесі және т.б.**

Дәрілік заттарды қайталап енгізгенде дамитын әсерлер

- **Кумуляция**  материалды
функционалды
- **Сенсибилизация**
- **Бейімделу**
- **Дәріге тәуелділік**  психикалық
физикалық
(*абстиненттік
синдромы*)

Өзара әсерлесу түрлері

Фармацев- тикалық

- дәрілік затты ағзаға енгізгенге дейін бірге қолданылуы нәтижесінде дәрілік заттар арасында дамитын физика-химиялық реакциялар

Фармаколо- гиялық

- Фармакокинетикалық
- Фармакодинамикалық
- Физико-химиялық

Дәрілік заттардың сәйкессіздігі

Фармацев- тикалық

- Тұнбаның түзілуі
- Ерігіштігінің, түсінің, иісінің өзгеруі

Фармаколо- гиялық

- Дәрілік заттардың негізгі фармакологиялық қасиеттерінің өзгеруі

Фармакодинамикалық әрекеттесу

Фармако-кинтикалық

- *сіңірілу*
- *- таралу*
- *- тасымалдану*
- *- биотрансформация*
- *- қорға жиналу*
- *- шығарылу*

Фармако-динамикалық

- *Фармакологиялық әсерлер даму барысында дәрілік заттың рецепторлар немесе медиаторлар деңгейінде әрекеттесуі*

Фармако-
динамикалық
әрекеттесу

```
graph TD; A[Фармако-динамикалық әрекеттесу] --- B[Синергизм]; A --- C[Антагонизм]; A --- D[Синерго-антагонизм];
```

Синергизм

Антагонизм

Синерго-
антагонизм

Синергизм

```
graph LR; A[Синергизм] --- B[Аддитивті]; A --- C[Күшейтілгін]; B --- D[Дәрілік заттардың жалпы әсерлері әрбір дәрілік заттың әсерлерінің қосындысына тең]; C --- E[дәрілік заттарды жұптастырып қолданғандағы олардың жалпы әсері әрбір дәрілік заттың әсерлерінің қосындысынан артық болуы];
```

Аддитивті

Дәрілік заттардың жалпы әсерлері әрбір дәрілік заттың әсерлерінің қосындысына тең

Күшейтілгін

дәрілік заттарды жұптастырып қолданғандағы олардың жалпы әсері әрбір дәрілік заттың әсерлерінің қосындысынан артық болуы

Антагонизм

1

- **Физикалық**

2

- **Химиялық**

3

- **Функционалды**

АҒЗАНЫҢ ФУНКЦИОНАЛДЫ ЖАҒДАЙЫНА, ФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ФАКТОРЛАР

- ағза сезімталдығы
- жынысы
- жасы
- салмағы
- жеке сезімталдығы
- физиологиялық ерекшелігі
- ағзаның функционалдық және патологиялық ерекшеліктері
- генетикалық ерекшеліктері

● **Перинаталды фармакология**

дәрілік заттардың жүктіліктің 24 аптасынан босанғанға дейін және жаңа туған нәрестеге 4 аптаға дейін әсер етуін зерттейді

● **Педиатриялық фармакология**

дәрілік заттардың бала ағзасына әсерінің ерекшелігін зерттейді

● **Гериатриялық фармакология**

дәрілік заттардың егде және кәрі кісілерге әсерінің ерекшелігін және қолдану ерекшеліктерін зерттейді

Идиосинкразия

Кейбір дәрілік заттарға және тағам өнімдеріне ағзаның генетикалық энзимопатияға байланысты дәріге тән емес әсерлер

Идиосинкразия

Туа біткен
(генетикалық)

Жүре пайда болған
(белгілі бір аурудың
нәтижесінде)

Дәрілік заттардың ұрыққа әсерлері

Эмбриотоксикалық әсер – имплантацияланбаған бластоциттер зақымдалып, оның өліміне әкеледі (1-2 апта)

Фетотоксикалық әсер - дәрілік заттың толық дамыған ұрыққа органогенезді бұзбай (12 аптадан кейін) жағымсыз әсер етуі

Тератогенді әсер - дәрілік заттың эмбриогенезді бұза отырып ұрықтың дамуының аномалияларын шақыратын қасиеттері (кемтарлықтармен туу)

- *Мутагенді әсер* - дәрілік заттардың ұрықтың генетикалық аппараттының тұрақты бұзылыстарын дамытуы және өзгерген қасиеттерінің тұқым қуалаушылық жолымен берілуі
- *Канцерогенді әсер* - дәрілік заттың қатерлі ісік дамытатын қасиеті

СЫРТҚЫ ОРТАҒА БАЙЛАНЫСТЫ ДАМИТЫН ФАКТОРЛАР

- метеофакторлар
- сәулелік энергия
- магниттік өріс
- гипоксия
- биологиялық ритм
- тамақтану ерекшелігі