

Тақырып: Фармакокинетика және оның биофармацевтикалық маңызы

Жоспар:

Фармакокинетика ұғымына түсініктеме

Клетка мембраналардан дәрілік заттардың тасымалдануы

Дәрілік заттардың элиминация сатысы

Стериофармакинетика

- **Фармакокинетика** – организмнің мүшелері мен биосұйықтықтарында дәрілік заттардың сандық және сапалық өзгерістерін зерттейді. Дәрілік заттың сіңірілуі, таралуы, биотрансформациясы мен элиминациясы сатыларын және процестердің жүру механизмдерін қарастырады.
- **Адсорбция** – дәрілік препараттан негізгі субстанцияның либерациясынан (босап шығуы) кейін қан немесе лимфаға өтуі.

Дәрілік препарат тамыр арқылы ендірілмеген жағдайда екі жағдай қажет:

- ☐ дәрілік зат препараттан босап шығуы,
- ☐ босап шыққан субстанция сіңірілетін аудан бетіне жетуі (абсорбция орнында диффузиялануы).

Осыдан кейінгі дәрілік заттың тасымалдануы пассивті (диффузия, конвекция) және белсенді (организмнің транспорттық белоктарымен ) жолдармен жүзеге асады.

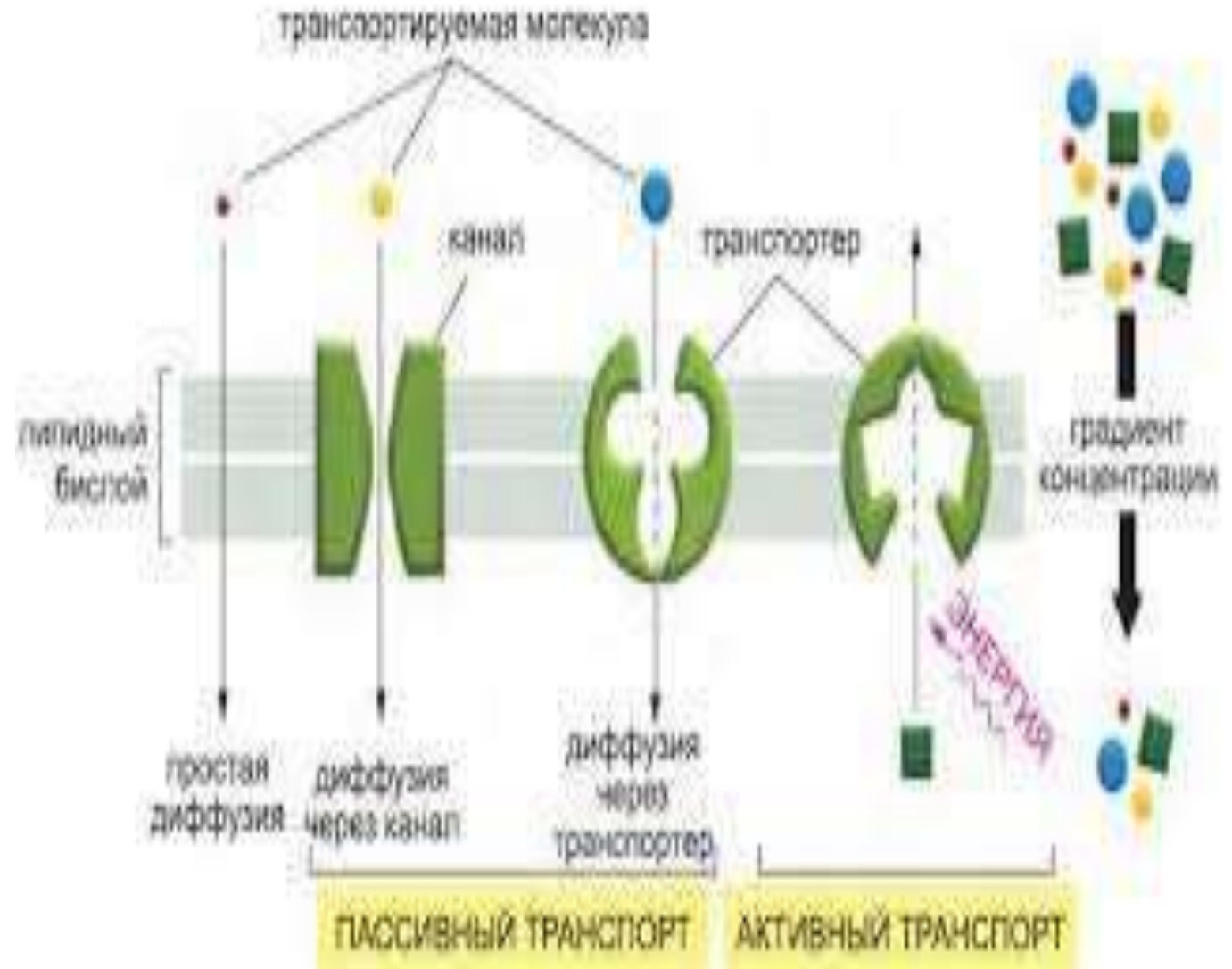
- Дәрілік заттың әсер етуі организм мүшесі немесе ұлпасының клеткаларымен байланысынан басталып, организмге таралуымен аяқталады.

## ***Клетка мембраналардың төрт түрі болады.***

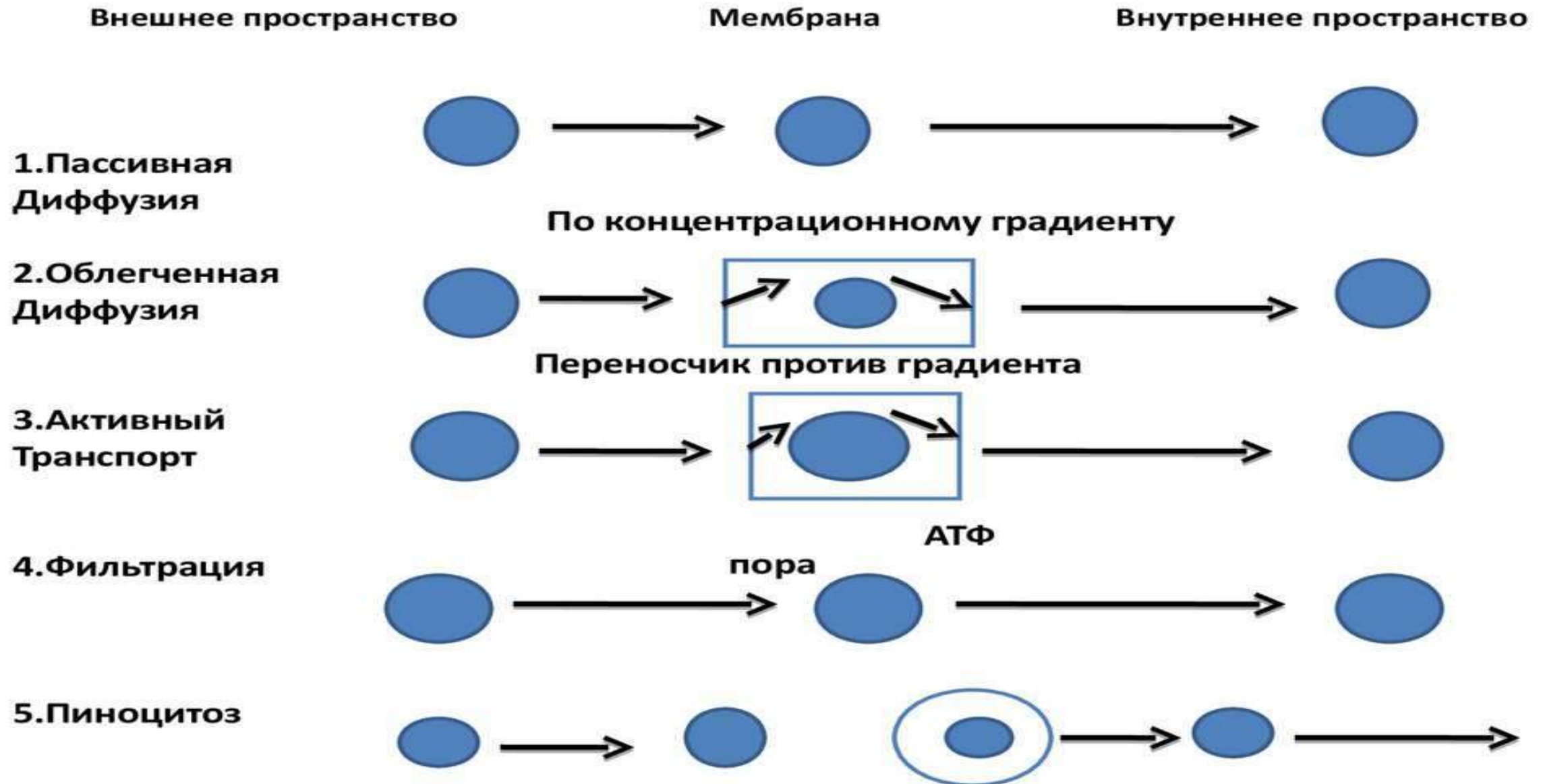
- 1) саңлаулары бар мембраналар, зат молекулалардың сумен мембрана арқылы диффузиялануы немесе конвекциялануы орын алады.
- 2) саңлаулары жоқ мембраналар, олар арқылы липидте еритін иондалмаған зат молекулалардың тасымалдануы жүреді.
- 3) саңылаулары бар және жартылай өткізетін қабаттары бар мембраналар, олар арқылы жоғары молекулалық массасы бар электролит емес заттардың тасымалдануы жүреді.
- 4) саңылаулары жоқ мембрана, тасымалдаушы функциясын жүзеге асыратын бірегей заттардың молекулалары арқылы белсенді транспорт жүзеге асырылады.

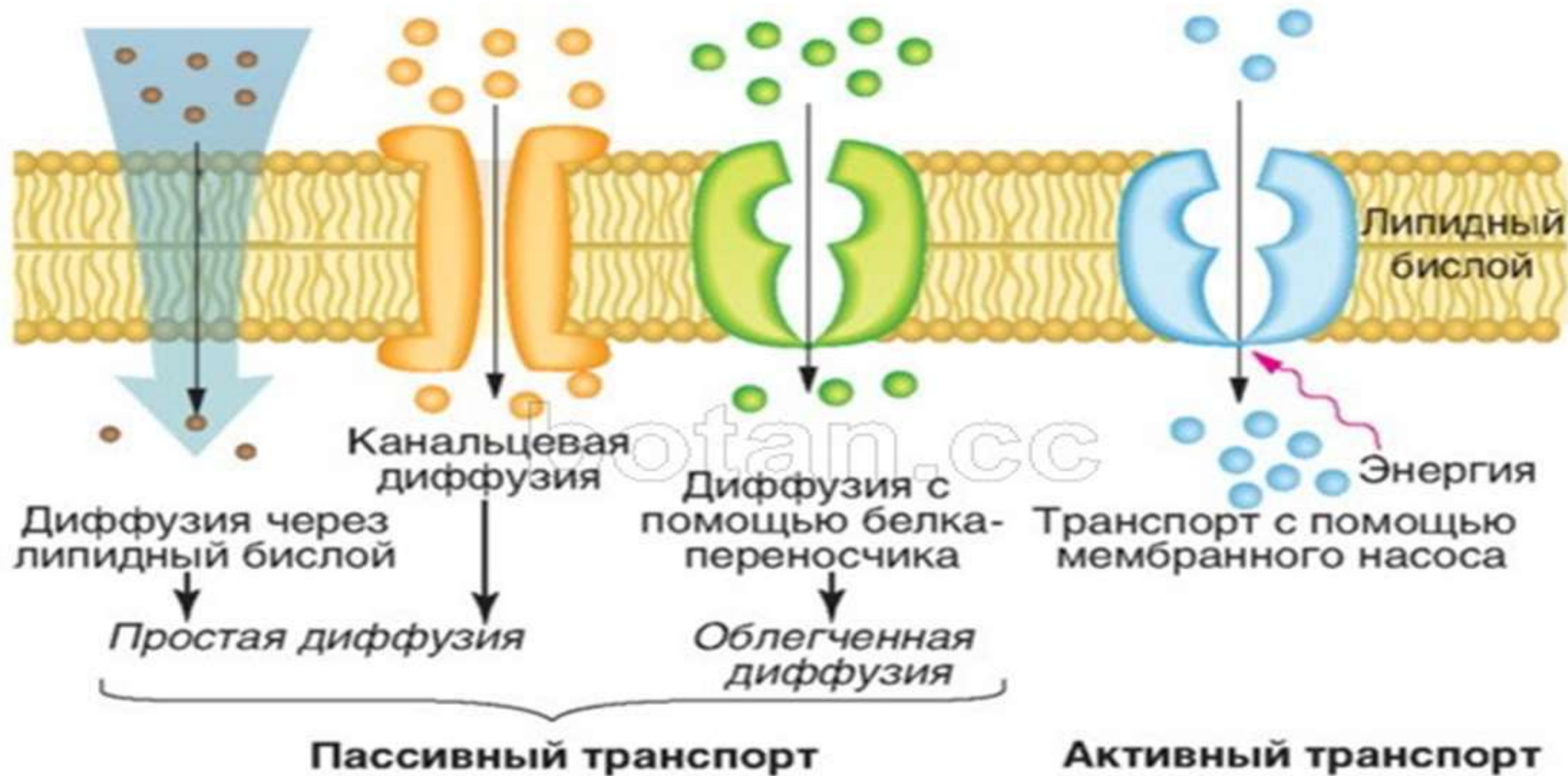
➤ Дәрілік заттардың  
биомембраналар арқылы  
тасымалдану  
механизмдері:

1. Пассивті диффузия
2. Фильтрация
3. Активті транспорт
4. Пинацитоз



# Виды транспорта лекарств через мембранные барьеры

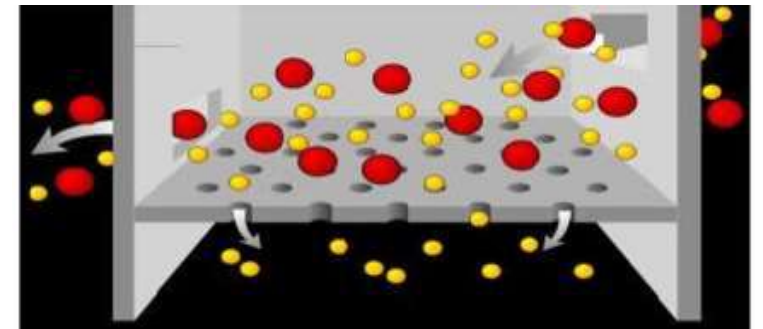
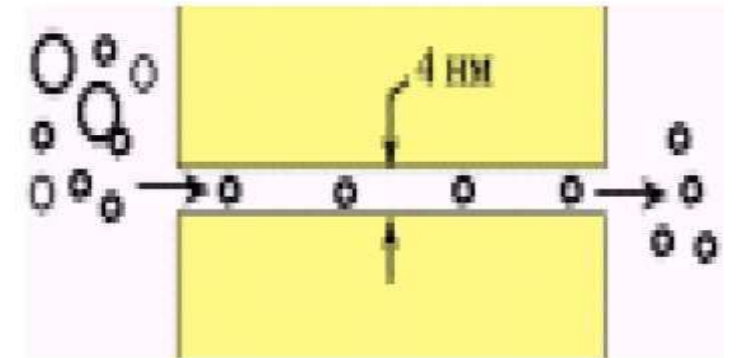
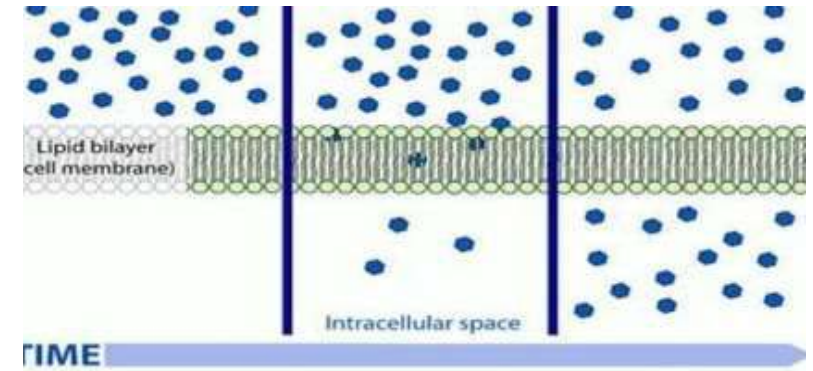




**Фильтрация** – сұйықтық, газ (ауа) кеуекті орта арқылы қозғалуы.

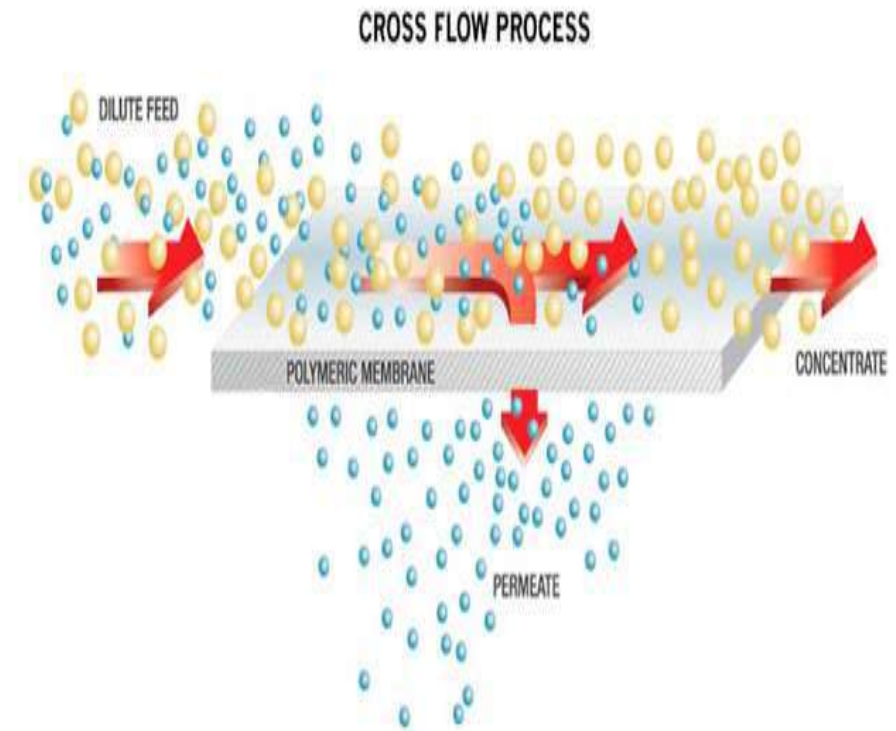
ДЗ мембрана саңылаулары арқылы **градиент концентрациясымен (энергия жұмсамай)** тасымалданады. Суда еритін заттар фильтрация арқылы тасымалданады.

**Фильтрация** клетка сөлінің осмостық қысымы жоғары болғанда орын алады.

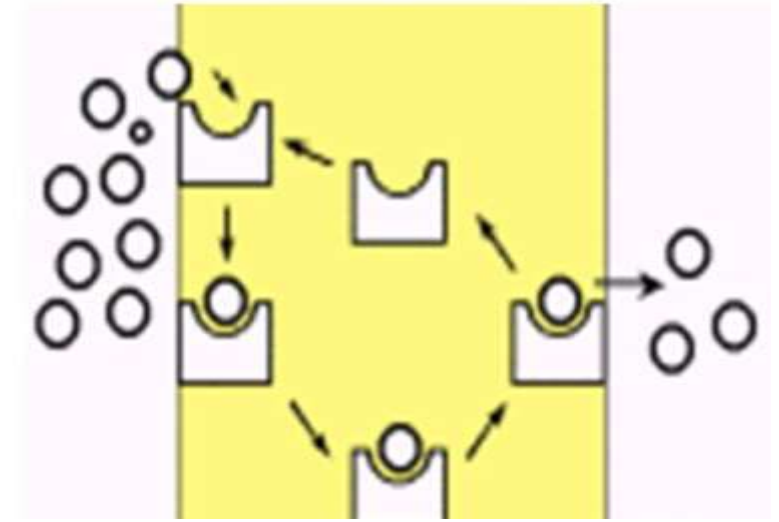


**Фильтрация** нәтижесінде қандағы су және онда еріген заттар капилярлардан клетка аралық сұйықтыққа шығып, **ұлпа сұйықтығын** құрайды, соңғысы қоректік заттарды клеткаға тасымалдау және клеткадан зат алмасу өнімдерін сыртқа шығару қызметін атқарады.

Ұлпа сұйықтығы өзінің жұмысын атқарғаннан кейін лимфа түрінде лимфа сосудтарымен қан айналымына қайта оралады.

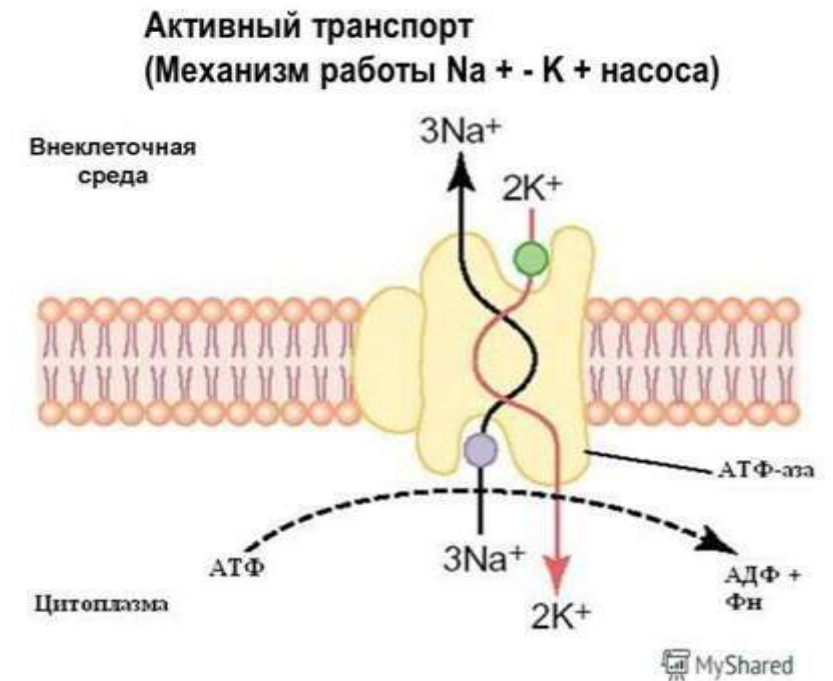


**Белсенді транспорт** - дәрілік заттардың белсенді тасымалдануы арнайы транспортық жүйелер арқылы градиент концентрациясына қарсы, энергия жұмсау арқылы жүзеге асады.

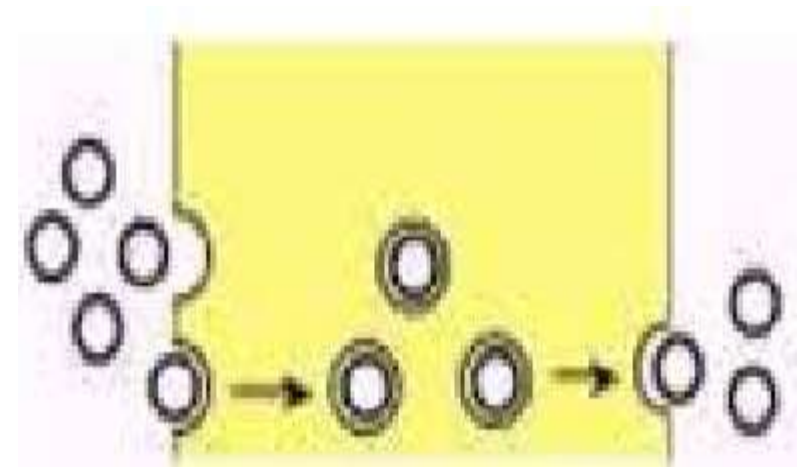


Бұл жағдайда дәрілік заттардың тасымалдағыш - белоктармен байланысы үшін бәсекелестік туындайды.

Мұндай механизмді ДЗ пролонгациялық әсерін тудыру үшін қолдануға болады.



- **Пинацитоз.**
- Нашар еритін, ірі дәрілік заттарды (ферменттер, гормондар, т.б.) белсенді тасымалдануы мембраналардың қозғалысы арқылы белсенді тасымалдануы мүмкін, яғни мембарнасының инвагинациясы арқылы ДЗ сыртын қоршайтын ультрамикро **көпіршіктер (вакуоль)** пайда болып, пиноцитоз орын алады.



➤ Дәрілік препараттың терапевтік эффектісі орын алуы үшін оның белгілі бір мүшелер мен ұлпаларға жеткізілуі тиіс. Патологиялық процестермен зақымдалған мүшеге дәрілік зат **тасымалдау жүйесі - қанмен** жеткізіледі.

- Дәрінің тасымалдау жүйесіне түсу үшін белгілі бір жолдан өтеді, ол дәрінің ендіру түрінен тәуелді болады.

❑ **Тамыр арқылы** құйылған дәрілік зат бірден қан ағымына түседі.

- Ал қалған ендіру жолдарында дәрілік зат бірқатар клетка мембраналарынан өткеннен соң ғана оның белгілі бір мөлшері қанға түседі.

❑ Дәрілік зат ерітінділерін **бұлшық етке** ендіргенде, 5-10 минут аралығында оның жеткілікті концентрациясы қанға өтеді.

- **Тері астына** (тері асты клетчатка) ендірілгенде ондағы қан айналымның баяу болуына байланысты қанға өту жылдамдығы төмен болады.
- **Ингаляция** кезінде дәрінің ауыз қуысы, кеңірдек пен тыныс алу жолдарының шырышты қататтарына да тез таралып, қанға сіңірілуі жылдам болады.
- **ДЗ ректалды** ендіргенде оның қанға өтуі 5-10 минут аралығында минималды концентрацияға жетеді. Бұл тік ішектің шырышты қабаты арқылы суда немесе майда еритін дәрілік заттардың жақсы сіңірілуімен сипатталады, сонымен қатар олардың қан тамырлары арқылы тікелей қан ағымына (бауыр сүзгісінен өтпей) өтуі дәрілік субстанцияның деструкциясын төмендетеді.

➤ Дәрінің **ЖКТ** арқылы сіңірілуі өте күрделі процесс.

- Дәрілік заттың ерігіштік қасиеті мен ЖКТ арқылы сіңірілу процесі арасындағы байланысты алдын ала болжау барлық жағдайда жүзеге аспайды.
- Дәрілік заттың жеткіліксіз мөлшерде абсорбциялануы оның асқазанның қышқыл сөлінде немесе аш ішектің сілтілі ортасындасының тұрақсыздығы, тағам компоненттерімен, сонымен қатар, ондағы т.б. **муцинмен, энзимдермен, протеиндермен, өт қышқылының тұздарымен** өзара әрекеттесуі салдарынан арын алады.

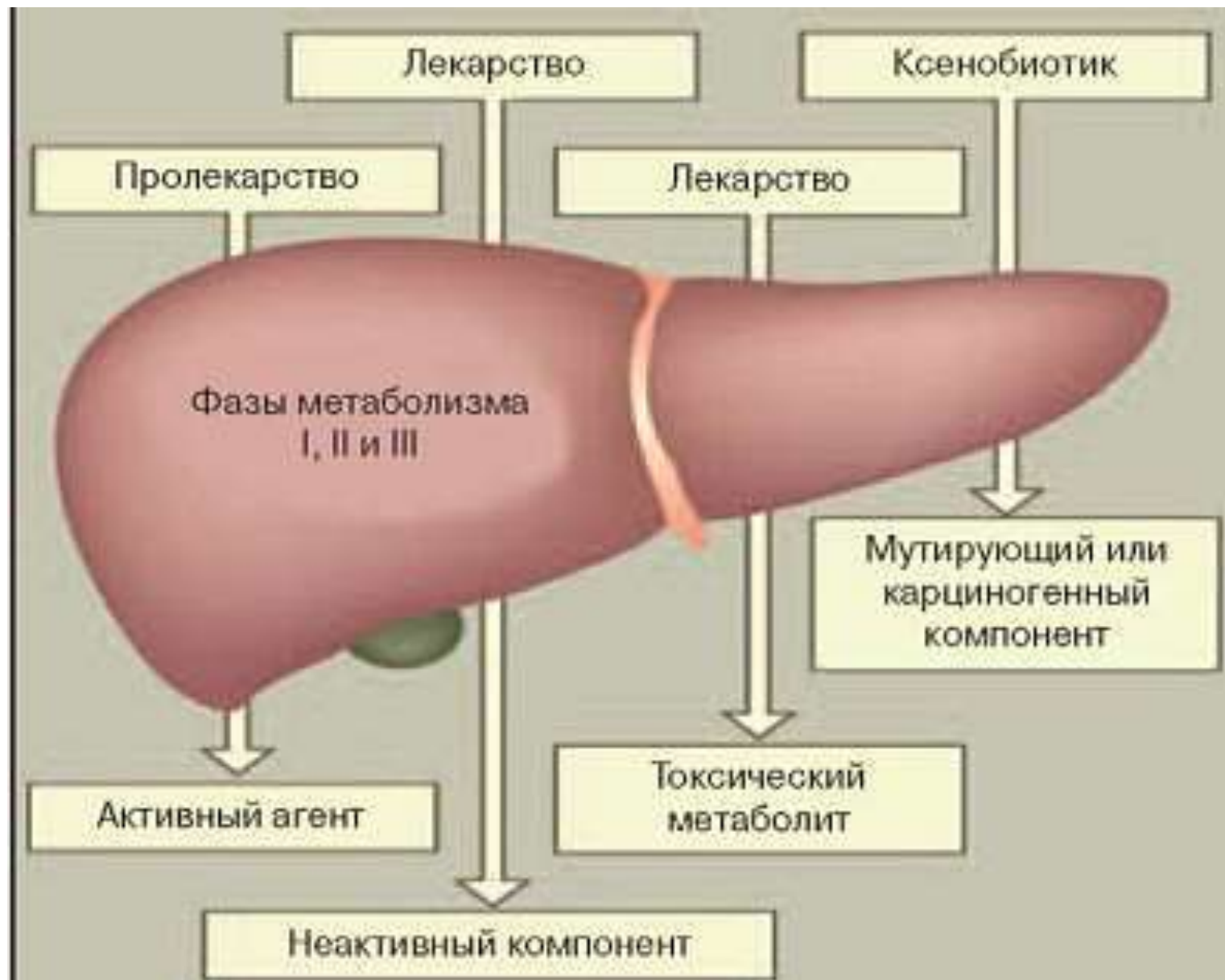
- Мәселен, **муцин** стрептоцинмен және кейбір антихолинэргиялық және гипотензиялық заттармен нашар тасымалданатын комплекстер құрады.
- Энзимдер мен кейбір белоктық белсенді заттардың әсерінен көптеген қоспалардың гидролизі орын алады.
- Өт қышқылдары солюбилизациялық қажетке ие болғандықтан көптеген нашар еритін дәрілік заттарды сіңірілуін күшейтеді. Алайда өт қышқылдары неомицинмен және канамицинмен байланысып нашар еритін комплекстер құрады және нистатин мен полимиксинді инактивациялайды.

- Кезкелген жолмен қанға түскен дәрілік зат организмнің өне бойына барлық мүшелерде қозғалмалы тепе - теңдік күй қалыптасқанша біркелкі тарайды.
- Қан айналымы қарқынды мүшелер (жүрек, өкпе, ми, бауыр) арқылы көп мөлшерде қанмен бірге дәрілік заттар тасымалданады, ал дәрілік заттармен бұлшық ет, шырышты қабаттар, тері, май ұлпалары, буын шеміршектері аз мөлшерде қанығады.
- Дәрілік заттың сипецификалық әсері болуы үшін қанда оның минималды терапевтік концентрациясы болуы қажет.
- Емделу ұзақтығы дәрілік заттың қан плазмасында циркуляциялану ұзақтығынан тәуелді болады.
- Дәрілік заттың қан плазмасындағы белоктармен (альбумин) байланысу салдарынан оның ұлпадағы және әсер ету орындағы мөлшері төмендейді, яғни белокпен байланысқан дәрілік зат өзіндік спецификалық қабілетінен айырылып, мембрналар арқылы өтуге қабілетсіз болады.

- Циркуляцияның алғашқы сатысында дәрілік зат мөлшері ұлпаға қарағанда сарысуда жоғары болады, осыдан кейін зат мөлшері біртіндеп теңеседі, соңында субстанция мөлшері қанда артады.
- Ал, дәрінің мөлшері қанға қарағанда ұлпада жоғары болуы, рН градиентіне, клетка ішілік элементтермен байланысына, май ұлпасында таралуына байланысты болады.
- Дәрілік заттың организмде таралуы тұралы толық ақпарат алу мақсатында таралудың әр түрлі математикалық модельдерін қолданады. Ақпараттың құндылығы таңдалған модел мен тәжірибе жағдайынан тәуелді болады.

- Дәрілік заттар организмге түскеннен кейін физико- химиялық, биохимиялық комплексті өзгерістерден өтеді (биотрансформация, метаболизм) оның салдарынан анағұрлым полярлы, яғни суда еритін компоненттер (метаболиттер) түзіледі, соңғылары бүйрек арқылы элиминацияланады.
- Көбінесе дәрілік заттардың биотрансформациясы бауырда жүреді, алайда осы процеске қатысатын ферменттер қанда немесе басқа да мүшелерде де болуы мүмкін.
- Метаболизм салдарынан белсенділігі төмен немесе мүлдем белсенділігінен айырылған заттар түзілді, сирек жағдайда бастапқы дәрілік препаратпен салыстарғанда токсикалық заттар түзіледі. Мәселен метил спиртінің токсикалық қасиеті (оның организмде тотығуы кезінде) қандай метаболиттердің (формальдигид немесе құмырсқа қышқылы) түзілуіне байланысты айқындалады.

- Организмде дәрілік заттардың биотрансформациясы олардың метаболиттерінің қан, зәр және ұлпалардағы кинетикасынмен сипатталады.
- Дәрілік заттың элиминациясы бауыр сүзгісінен өту және бауырдың қатысуынсыз (кал, жел, тер, сілекей, сүт, жас) жүреді.



# ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Почки



- клубочковая фильтрация
- канальцевая секреция
- канальцевая реабсорбция
- почечная циркуляция ЛС и метаболитов

Печень



- с желчью в неизмененном виде
- с желчью в виде метаболитов
- энтеропеченочная циркуляция ЛС и метаболитов

Легкие



ЖКТ

Другие органы  
(железы)

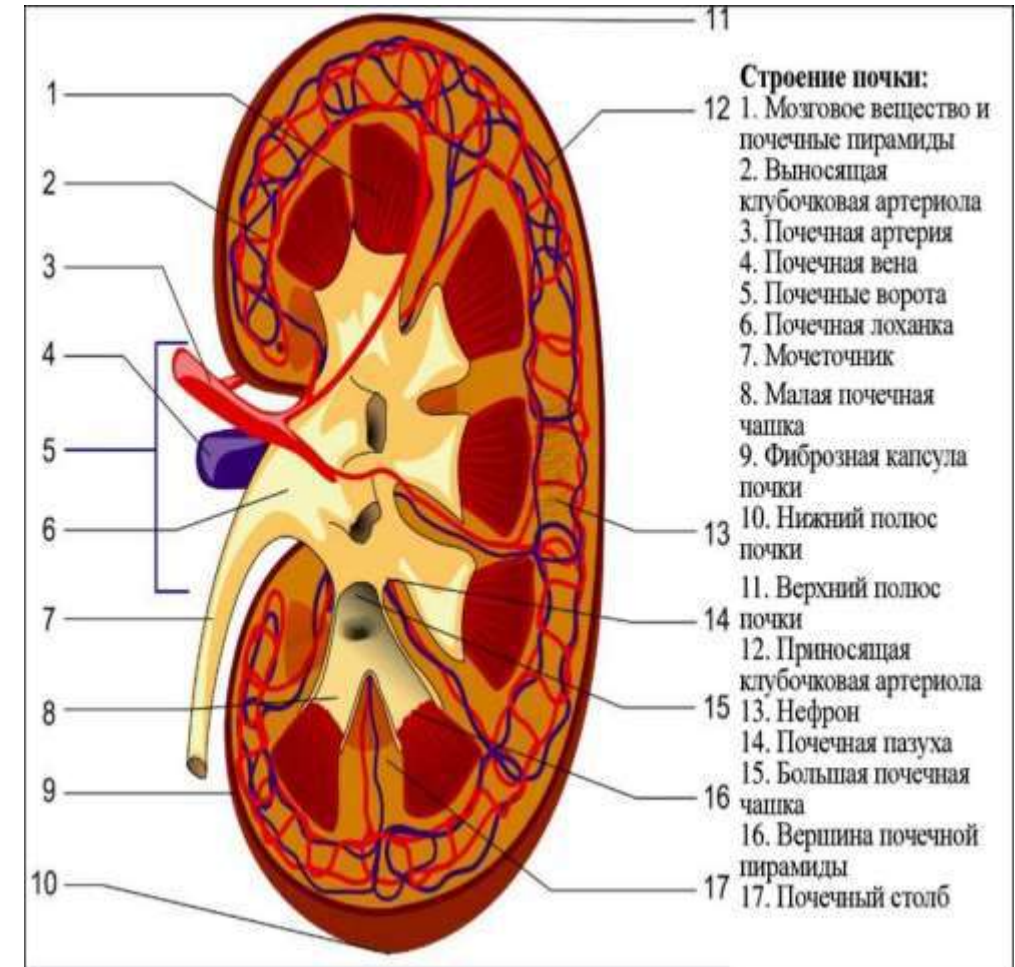


- потовые
- слюнные
- молочные

- Дәрілік заттың зәр арқылы сыртқа шығарылуын анықтауда бүйрек клиренс көрсеткішін қолданады:

$$CL_r = C_{\text{и}} \times V / C_{\text{р}}$$

- $C_{\text{и}}$  – заттың зәр құрамындағы концентрациясы, мкг/мл;
- $C_{\text{р}}$ -плазмада заттың концентарциясы, мкг/мл;
- $V$ -зәр шығарылу жылдамдығы, мл/мин



- Зәрдің рН мәні бүйректен кейбір әлсіз қышқылдар мен негіздердің сыртқа элиминациялануына әсер етеді.
- Мәселен, әлсіз қышқылдар зәрдің сілтілі реакциясында белсенді сыртқа шығарылады, ал әлсіз негіздер қышқыл ортата тез шығарылады.
- Бүйрек клиренсі зәрдің қышқыл ортасында амфетамин, имипрамин, кодеин, морфин, новокаин, хинин үшін артады.
- Ал, аминқышқылдар, барбитураттар, салицилаттар, сульфаниламидтер, налидик қышқылы, нитрофурантоин үшін зәрдің  $\text{pH} > 7$  – болғанда артады.
- Организмнің патологиялық жағдайы да дәрілік заттың элиминациясына теріс әсерін тигізеді, бүйрек арқылы дәрінің шығарылуы бұзылады, оның әсерінен организмге жағымсыз әсер етіп, тіпті уыдты әсерін де тигізуі мүмкін.

- ДЗ бүйректен тыс шығарылуы көмекші роль атқарады. Алайда кейбір дәрілер үшін (антибиотиктер) организмнен өт арқылы шығарылуы плазмалық тазарту механизмінде маңызды болуы мүмкін.
- Бауырға түскен ДЗ метаболихденіп немесе өзгеріссіз күйде пассивті немесе белсенді транспорттық жүйемен өтке өтеді. Соңында заттар немесе олардың метаболиттері калмен сыртқа шығады, алайда ферменттердің әсерінен немесе ЖКТ микрофлорасының қатысуымен басқа қоспаларға айналып, қан плазмасымен реабсорбциялануы мүмкін, соңғылары бауырқа тасымалданып метаболиттік процестің жаңа цикіліне қайта түседі.
- Осында бүйрек - ішек айналымы ДЗ организмде циркуляциялану уақытын ұзартады.

- Кейбір ДЗ сүт, жас, сілекей, тер арқылы сыртқа шығарылады. Алайда бұл жолдар фармаинетикалық сипаттамада маңыздылығы төмен болады, дегенмен кебір жағдайда бұл құбылыстар да ерекше назарға алынады.
- Мысалы сүтпен антибактериялық препараттар (стрептомицин, сульфаниламидтер, нитрофурандар, тетрациклин, левамицин, налидик қышқылы), анальгетиктер (морфин), седативті және ұйқтататын дәрілер (барбитураттар) , транквилизаторлар (фенотизиандар, диазепам), цитостатиктер, оралды антикоагулянттар және контрацептивтер, литий препараттары, іш босататын препараттар, алкоголь балаға қауіп төндіреді. Жүкті әйелдерге осындай препараттарды қолдануда мұқият болуы керек.

# Стериофармакинетика

Құрамында бірнеше оптикалық белсенді орталықтары бар **хиральді** препараттарды (энантиомерлердің қоспалары) қолданғанда, олардың фармакологиялық белсенділіктері өзгеріске ұшырайды.

