

Дәрілік формалардың технологиясы

Дәріс №3

Тақырып: Фармакодинамика жайлы негізгі түсініктемелер.

Дәріс 3. Фармакодинамика жайлы негізгі түсініктемелер.

Фармакодинамика - бұл дәрілік заттың ағзаға әсерін зерттеу. Бұған оның әсер ету механизмін және дозаның арақатынасын және оның биохимиялық және физиологиялық әсерлерін талдау кіреді.

Фармакодинамиканың зерттеу нысанын түсіну үшін, мына ұғымды білу өте қажет-**мақсат**: бұл дәрілік зат ағзадағы өз қызметін атқара алатындай етіп селективті әсер ететін жасушалық құрылымға баруы.

Басқаша айтқанда, рецепторлар - бұл белгілі бір функциялары бар макромолекулалар, олар дәрі-дәрмектермен бірге ағзада осы реакциялардың кейбірін тудырады:

Ферменттер белсенділігінің өзгеруі. Мысалы: инсулин деңгейін бақылауға арналған дәрілер.

Иондық каналдардағы модификация.

Мысалы: жергілікті әсерлі анестетиктер. Рецепторлардың ашылуы - британдық фармаколог Джон Ньюпорт Лэнглидің қосқан үлесі, ол 19 ғасырдың соңында жасуша ішіндегі есірткімен байланысатын белгілі бір құрылымдардың болуын айтты.

Ақуыздардың құрылымы немесе өндірісіндегі өзгерістер. Мысалы: эстрогендермен есірткіге әсер ету.

Дәрілердің әсер ету механизмдері. Негізгі түсініктемелер.

Әсер ету механизмі (ӘЕМ) - бұл дәрілік заттың ағзада түзілетін барлық көріністері немесе реакциялары. Бұл тұрғыда әсер ету механизмдері дәрі-дәрмектерді қабылдаумен түсіндіріледі әр түрлі факторларға байланысты, мысалы:

Таңдау. Селективтілік дегеніміз – дәрілік заттың тек нақты рецепторлармен байланысуы. Ол байланыстыра алатын рецепторлардың спектрі неғұрлым тар болса, соғұрлым селективтілік жоғарылайды, сондықтан фармакологиялық эффект нақтырақ болады.

Жақындық. Бұл рецептор мен препарат арасында болатын тарту деңгейі, яғни олардың тұрақты одақ құру қабілеті. Жақындық неғұрлым жоғары болса, соғұрлым препарат қажетті әсерді береді.

Қайтымдылық. Қайтымдылық - дәрі-дәрмектің рецептордан бөліну қабілетін түсіндіреді. Бұл сипат жақындықпен байланысты. Жақындық неғұрлым жоғары болса, қайтымдылық соғұрлым төмен болады, демек, препараттың әсері ұзаққа созылады.

Ішкі белсенділік. Бұл дәрі-дәрмек рецепторының қажетті эффект беру қабілеттілігі.

Қуат. Бұл қажетті әсерге жету үшін керек болатын дәрі-дәрмектің мөлшері. Бұл мөлшер миллиграмммен (мг) көрсетілген және доза ретінде белгілі.

Тиімділік. Бұл препарат ұсына алатын терапиялық реакцияның максималды деңгейі. Яғни, бұл дәрі-дәрмектің қандай үлкен нәтиже беретінін білуге болатын шара.

Фармакологиялық әсері. Фармакодинамика жанама әсерлердің төмендеу жиілігімен тиімді дәрілерді немесе қауіпсіз дозаларды құру мақсатында дәрілік заттардың әрекетін де, әсерін де зерттейді.

Фармакологиялық әрекет. Фармакологиялық әрекет - бұл дәрілік зат ағзада субмолекулалық, молекулалық, жасушалық немесе биохимиялық деңгейлерде түзілетін өзгерістер немесе модификация.

Фармакологиялық әрекеттің мысалы терморегуляциялау функцияларының температураны төмендетуге қарсы дәрілік заттар шығаратын, антипиретиктер деп аталатын өзгерістер болып табылады.

Фармакологиялық әсердің мысалы дене температурасының төмендеуі температураға қарсы дәрі болады. Өз кезегінде фармакологиялық әсер бірнеше түрге ие болуы мүмкін:

Бастапқы әсер: бұл препарат үшін күтілетін әсерлер.

Плацебо әсері: Бұл препаратпен байланысты емес әсерлер.

Жанама әсері: олар препараттың қажетті көріністерінен пайда болатын әсерлер (алғашқы әсер)

Уытты әсер: бұл препараттың ұсынылған дозасынан асып кететін әсерлер.

Өлім әсері: олар науқастың өліміне әкелуі мүмкін препарат шығаратын биологиялық көріністер.

Дәрілік заттар дегеніміз - химиялық және физикалық құрылымнан құралған, емдік мақсатта қолдануға болатын, адам ағзасына енгізуге болатын дәрілік сипаты бар заттарды атайды.

Фармакокинетика — дәрілік заттың ағзаға енгізілуі, сіңірілуі, таралуы, байланысуы, биотрансформациясы және ағзадан шығарылуын зерттейтін клиникалық фармакологияның бір саласы.

Дәрілік заттарды ағзаға енгізу жолдары.

Дәрілік зат әсер ету орнына түсуі (мысалы: қабыну ошағына), жалпы емнің тиімділігі оның енгізу жолына байланысты. Барлық енгізу жолдарының өзіндік артықшылықтары мен кемшіліктері бар.

Көбінесе дәрілік зат ағзаға энтеральды жолмен енгізеді:

* ішке (per os);

* сублингвальды – тілдің астына салынатын дәрі;

* буккальды - дәрілік заттың ауыздағы сілекеймен еруі;

* ректальды - тік шекке жіберілетін дәрі (per rectum). Бұл енгізу жолдарының парентеральды енгізу жолымен салыстырғанда өзіндік артықшылықтары бар.

Атап айтқанда, қолдануға ыңғайлы (медициналық персоналдың көмегін қажет етпейді), салыстырмалы қауіпсіз, дәрілік затты парентеральды қолданғанда дамиды асқынулардың болмауы. Энтеральды жолмен енгізілетін дәрілік зат жергілікті (кейбір микробқа қарсы, саңырауқұлақтарға қарсы ДЗ) және жүйелі әсер көрсетеді.

Ағзаға парентеральды жолмен енгізілетін дәрілік зат ас қорыту трактысын айналып өтеді, атап айтсақ:

* көктамыр ішілік; * артерия ішілік; * бұлшық етке; * тері астына;

* интрарекальды (эндолюмбальды- омыртқаға жасалатын дәрілер, іш құрлы-сына, плевра ішіне т.б);

* перидуральды - ауыз арқылы қабылдайтын дәрі;

* трансдермальды – пластырь, пленка, оларды теріге жапсыратын дәрік түрлер;

- * интраназальды мұрынға пайдаланатын дәрілік түр;
- * ингаляционды түрлері.

Дәрілік заттардың сіңірілуі.

Сіңірілу дегеніміз — бұл дәрілік заттың енгізілген жерінен қанға түсуі. Сіңірілу үрдісі ДЗ енгізу жолына, липидтерде ерігіштігіне, енгізген жердің қан айналымына байланысты. ДЗ артерия немесе вена ішіне енгізген кезде, әрине, сіңірілу туралы сөз болмайды, өйткені, препарат тікелей қанға түседі. Сіңірілудің механизмдері:

- * пассивті диффузия — липофильдік (липидтерде еритін) дәрілік затқа тән;
 - * фильтрация — гидрофильдік қасиетті суда еритін дәрілік затқа тән;
 - * кейбір дәрілік зат белсенді тасымалдану жолымен сорылады.
- Сіңірілудің көрсеткіштері.

Сіңірілу толықтығы — сіңірілген ДЗ пайызбен (%) алғандағы мөлшері. Максимальды концентрацияға қол жеткізу үшін қажетті уақыт (T_{max}) ол — ДЗ-тың сіңірілу жылдамдығы мен терапевтік әсердің даму жылдамдығы. Абсорбция жылдамдығының константасы (K_a) — дәрілік заттың енгізген жерден қанға түсуі. Жартылай абсорбциялану кезеңі (ЖАК) — дәрілік зат енгізген жерден препарат мөлшерінің жартысының қанға тусуі.

Дәрілік заттың сіңірілуіне әсер ететін факторлар

Әлсіз электролит болып табылатын дәрілік заттың сіңірілуі олардың иондану дәрежесіне байланысты: диффузия жолымен диссоциацияланбаған молекулалар сіңіріледі; препараттың иондарға диссоциациялануы диффузия үрдісін тоқтатады, бірақ мұндай жағдайда препарат фильтрация жолымен сіңірілуі мүмкін. Дәрілік заттың сіңірілуіне - тағамның көлемі мен құрамы, препарат пен тағам қабылдау арасындағы интервал әсер етеді.

Дәрілік заттардың таралуы

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

Фармакодинамикалық әсердің қарқындылығын дәрілік заттың тіндерде жинақталу дәрежесі анықтайды.

Таралу көрсеткіштері

- Алғашқы концентрация (C_0) — көктамыр ішіне енгізген соң, сол мезетте мүшелер мен тіндерге таралған, қан плазмасындағы препараттың концентрациясы.
- Дәрілік заттың қандағы максимумды концентрациясы (C_{max}) — парентеральды немесе пероральды енгізген соң дамыған қан айналым жүйесіндегі препараттың максимальды концентрациясы болып есептеледі
- Стационарлы (тұрақты) концентрациясы (C_{ss}) — ағзаға үздіксіз, тұрақты жылдамдықпен түсіп отырғандағы препараттың қан плазмасындағы концентрациясы.
- Дәрілік заттың таралу көлемі (V_d) — бұл қан плазмасынан препараттың тіндермен ұсталыну дәрежесі.

Таралу көлемін $V_d = D/C_0$ формуласымен есептейді, мұнда V_d — қан сарысуындағы препараттың бастапқы концентрациясына тең (C_0) концентрацияны

алу үшін, ағзаға түскен дәрілік зат мөлшерін (D) ерітуге қажетті, сұйықтықтың салыстырмалы көлемі.

Дәрілік заттардың таралуына әсер ететін факторлар:

* регионарлы қан айналымның қарқындылығы;
* Дәрілік заттың қан плазмасындағы ақуыздармен және тіндік құрылымдармен байланысу дәрежесі;

* Дәрілік заттың липидтерде ерігіштігі.

* Дәрілік заттың таралу көлемін (Vd) білу — препаратты ағзаға енгізу жолы мен мөлшерін таңдауға көмектеседі.

* Дәрілік заттың 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, кілегей қабаттары, тері және майлы тін, сүйектер (перфузия жылдамдығы — 0,1мл/мин төмен). Дәрілік заттардың қан және тін ақуыздарымен байланысуы.

Дәрілік заттың қан плазмасындағы әр түрлі ақуыздармен, әсіресе, альбуминдермен байланысқа түсуі. Ақуыздармен байланысқа түскен дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігі болмайды.

Дәрілік заттың бос және байланысқан фракциялар динамикалық тепе-теңдік жағдайында болады:

- қан плазмасындағы бос фракциялар концентрациясы төмендеген сайын, дәрілік заттың байланысқан фракциялары ақуыздан босап отырады.

Плазма ақуыздарымен препараттың байланысу дәрежесі дәрілік заттың таралу көлемі мен терапевтік эффектінің пайда болу жылдамдығына әсер етеді:

* плазма ақуыздармен жоғары дәрежеде байланыспайтын дәрілік заттың (50%), ағзада тез таралып, терапевтік әсерін көрсетеді, бірақ, тез элиминацияға ұшырап, әсері ұзақ уақытқа созылмайды;

* плазма ақуыздарымен жоғары дәрежеде байланысатын дәрілік заттың (90%) керісінше, тіндерде баяу жинақталып, әсері бірте-бірте дамиды. Мұндай дәрілік зат ағзадан баяу шығарылып, терапевтік әсері ұзаққа созылады.

Дәрілік заттардың ағзадан шығарылуы.

Шығарылу (элиминация) — дәрілік заттар биотрансформация немесе метаболизм салдарынан бейтараптанып, ағзадан шығарылу үрдісі.

Шығарылу (элиминация) көрсеткіштері:

- Элиминация жылдамдығының константасы (ЭлК) — биотрансформация және экскреция жолдарымен препараттың ағзадан шығарылу жылдамдығы.

- Жартылай шығарылу периоды — қан плазмасында дәрілік зат концентрациясының екі есе азаюына қажетті уақыт мөлшері, ол элиминация жылдамдығының константасына тәуелді ($T_{1/2} = 0,639 \text{ ЭлК}$).

- Дәрілік заттың жалпы клиренсі (Cl_t) — бүйрек, бауыр арқылы, уақыт бірлігінде қан плазмасының препараттан тазару көлемі (мл/мин).

Жалпы клиренс бүйрек және бауыр клиренсінің жалпы қосындысынан тұрады.

Бүйректік клиренс (Cl_r) — дәрілік заттың зәрмен шығарылуы. Бүйрек сырттылық клиренс (Cl_{er}) — дәрілік заттың басқа жолдармен (өтпен) шығарылуы.

Экскреция жылдамдығының константасы (ЭксК) — дәрілік зат зәрмен, нәжіспен, сілекей т.б. жолдарымен шығарылу жылдамдығы.

Биожетімділік

Биожетімділік - адам немесе жануар ағзасындағы негізгі әсер ету орнына жеткен дәрі - дәрмектің көлемі. Бұл термин денеге пайдалы әсер ететін жоғалған және сақталған қоректік заттардың мөлшерін білдіреді. Осылайша, биожетімділіктің жоғары деңгейімен кез-келген препараттың жоғалған емдік қасиеттерінің аз мөлшерін бағалауға болады.

Зерттеудің стандартты формаларында дәрілік заттардың биожетімділігі қандағы дәрі - дәрмектің көлемін, яғни қан айналым жүйесіне жеткен мөлшерін анықтау арқылы анықталады.

Әр түрлі енгізу әдістерімен ол әртүрлі көрсеткіштерге ие. Сонымен, тамыр ішілік әдіспен биожетімділік 100% жетеді. Егер ауызша биожетімділік болса, онда дәрі - дәрмектің жеке компоненттерге толық сіңуіне және ыдырауына байланысты көлем айтарлықтай төмендейді.

Бұл термин фармакокинетикада препаратты ағзаға енгізудің әртүрлі әдістерінде пациент ұстануы керек дұрыс дозаны есептеу үшін де қолданылады. Биожетімділіктің екі кезеңі бар: ***абсолютті. салыстырмалы.***

Абсолютті биожетімділік - бұл көктамыр ішіне енгізілген жол.

Препараттың биологиялық қол жетімділігін және көктамыр ішіне енгізілген препараттың қол жетімділігін салыстырмалы талдау нәтижесінде пайда болатын көрсеткіш. Ол "көлем – уақыт" қисығының астындағы аудан түрінде, қысқартылған "ППК" түрінде көрінеді. Мұндай процедураны ағзаға енгізудің әртүрлі әдістерімен әртүрлі дозаларды қолдану сияқты шарт орындалған кезде ғана жүзеге асыруға болады.

Абсолютті биологиялық қол жетімділіктің мөлшерін анықтау үшін фармакокинетикалық зерттеу жүргізіледі, оның мақсаты көктамыр ішіне және басқа енгізу әдісі үшін "уақыттың дәрі-дәрмек көлеміне қатысына" салыстырмалы талдау жасау болып табылады.

Осылайша, дәрі - дәрмектердің абсолютті биожетімділігі - бұл басқа енгізу әдісі мен көктамыр ішіне ППК бөлу кезінде алынған өзгертілген дозаға арналған ДК.

Салыстырмалы биологиялық қол жетімділік ұғымы салыстырмалы биожетімділік дегеніміз - негіз ретінде қабылданған немесе басқа жолмен енгізілген сол препараттың басқа түрімен салыстыру.

Негіз - абсолютті биожетімділікпен сипатталатын көктамыр ішіне енгізу әдісі. Денедегі салыстырмалы биологиялық қол жетімділіктің мөлшері туралы мәліметтер алу үшін қан айналымы жүйесіндегі дәрі - дәрмектің көлемін сипаттайтын немесе оны бір немесе бірнеше рет қолданғаннан кейін несеппен бірге ағзадан шығарған кезде көрсеткіштер қолданылады.

Биожетімділікті анықтауда қандай әдістер қолданылады?

Препараттағы биожетімділіктің төмен немесе жоғары екенін анықтау үшін ғалымдар әдістердің келесі түрлерін қолданады: зерттелетін және плазмадағы немесе зәрдегі препараттың негізгі формасы арасындағы препараттың өзгертілген көлемін салыстырмалы талдау.

Мұндай зерттеу абсолютті биожетімділіктің көлемін барынша толық анықтауға мүмкіндік береді. Денеге бірдей жолмен енгізілген әртүрлі препараттардың мөлшерін өлшеу. Бұл әдіс салыстырмалы биологиялық қол жетімділікті анықтауға мүмкіндік береді.

Дәрі - дәрмектерді әртүрлі тәсілдермен енгізу арқылы салыстырмалы биожетімділіктің көлемін анықтау. Қандағы немесе зәрдегі дәрі көлемінің нәтижелерін зерттеу. Салыстырмалы биожетімділік көрсеткішін анықтау үшін орындалады.

HPLC қолданудың артықшылығы неде? HPLC – бұл биожетімділікті анықтаудың тағы бір әдісі - күрделі заттарды қарапайым заттарға бөлу қажет болған жағдайда қолданылатын хроматография.

Ол биожетімділікті зерттеуде жиі қолданылады, өйткені оның келесі оң қасиеттері бар: осылайша зерттелген үлгілерде температураға төзімділік шектерінің болмауы. Бұл су ерітінділерімен жұмыс істеуге мүмкіндік береді, талдау ұзақтығын едәуір азайтады және биологиялық сынамаларды дайындау кезеңін жақсартады.

Зерттелетін препараттың туындыларын алудың қажеті жоқ.

Зерттеудің осы әдісінде қолданылатын жабдық өте жақсы өнімділікке және тиімділікке ие.

Биожетімділіктің жалпы көлеміне не әсер етуі мүмкін?

Стандартты түрде, ішілік емес ағзаға түсетін препараттың көлемі 1-ден аз. Алайда, кейбір қосымша жағдайларға байланысты ол одан да аз болуы мүмкін.

Сонымен, биожетімділікке әсер ететін факторлар:

1. Препараттың физикалық қасиеттері.
2. Препараттың нысаны және оның ағзаға әсер ету ұзақтығы.
3. Қабылдау уақыты - тамақтану алдында немесе тамақтан кейін.
4. Асқазан - ішек жолын тазарту жылдамдығы.
5. Басқа препараттардың осы препаратқа әсері.
6. Өнімнің кейбір тағамдарға реакциясы.

Биожетімділік - адам немесе жануар ағзасындағы негізгі әсер ету орнына жеткен дәрі - дәрмектің көлемі.

Бұл термин денеге пайдалы әсер ететін жоғалған және сақталған негізгі дәрілік заттардың мөлшерін білдіреді. Осылайша, биожетімділіктің жоғары деңгейімен кез-келген препараттың жоғалған емдік қасиеттерінің аз мөлшерін бағалауға болады.

Зерттеудің стандартты формаларында дәрілік заттардың биожетімділігі қандағы дәрі - дәрмектің көлемін, яғни қан айналым жүйесіне жеткен мөлшерін белгілеу арқылы анықталады.

Әр түрлі енгізу әдістерімен ол әртүрлі көрсеткіштерге ие. Сонымен, тамыр ішілік әдіспен биожетімділік 100% жетеді. Егер ауызша биожетімділік болса, онда дәрі - дәрмектің жеке компоненттерге толық сіңуіне және ыдырауына байланысты көлем айтарлықтай төмендейді

Дәрілердің биологиялық қолжетімділігіне әсер ететін фактолар

Тамырсыз жолмен енгізілген препараттың биожетімділігіне химиялық-фармацевтикалық және медициналық - биологиялық факторлар әсер етеді: дәрілік зат дәрілік түрден босатылуы тиіс (таблеткалар, капсулалар, суппозиторийлер және т.б.); мысалы, бұл ретте таблеткалардың немесе капсулалардың қабықтарының бұзылуы орын алады және дәрілік зат ерітіндіге өтеді.

1) дәрілік заттың еритін түрі капиллярлық деңгейге еніп, жүйелік қан ағымына енбес бұрын бірқатар жасуша мембраналарын еңсеруі керек.

Ауызша немесе тік ішекке енгізілген препарат асқазан-ішек капиллярларымен сіңеді, содан кейін мезентериялық тамырлар арқылы портал венасы мен бауырға енеді.

Бірқатар препараттар жүйеге дейінгі метаболизмнің немесе бірінші өту әсерінің (-БӨӨ), эффекта **первого прохождения** -ЭПП әсерімен сипатталады – заттың белгілі бір бөлігі жүйелік қанға түскенге дейін метаболиттерге айналады.

2) дәрілік заттың миға, көзге, емшек сүтіне және басқа да бірқатар мүшелер мен тіндерге енуі үшін оған гематоэнцефалдық, гематофтальмиялық, плацентарлық және т. б. сияқты арнайы биологиялық кедергілерді еңсеру қажет.

Дәріні енгізу жолы және биожетімділік.

Ауыз арқылы енгізу кезінде дәрі - дәрмектердің әсері олардың қашан қабылданатынына байланысты: тамақтанар алдында, тамақтану кезінде немесе одан кейін, бұл асқазан мен ішектегі ортаның рН өзгеруімен, ас қорыту үрдісін қамтамасыз ететін әр түрлі ферменттердің болуымен түсіндіріледі. Тамақтану кезінде және одан кейін асқазанның қышқыл ортасы $\text{pH} = 2,9$ жетеді... $3,0$, ал аш ішекте $8,0 \dots 8,4$, бұл иондануға, дәрі-дәрмектердің тұрақтылығына, олардың ас қорыту жолдары арқылы өту жылдамдығына және қанға енуіне әсер етеді.

Мысалы, асқазанның pH 1-ден 3-ке дейін болғанда ацетилсалицил қышқылы иондалмаған күйде болады және нәтижесінде (липидтерде жақсы ерігіштікке байланысты) қанға толығымен енеді.

Тамақ қабылдаудың кейбір дәрілік заттардың асқазан-ішек жолына сіңу деңгейінде сіңуіне әсері тағамның әсері мыналарға байланысты болуы мүмкін: - дәрілік препараттармен кешендердің пайда болуы, асқазанның және/немесе он екі елі ішектің pH өзгеруі;

- дәрілік препараттардың химия мен асқазан-ішек жолдарының химусы мен просвет арасында қайта бөлінуі;

- ішектің просветінен қанға бірдей тасымалдану жүйелеріне байланысты бәсекелестік.

Жалпы биожетімділік.

Жалпы биожетімділігі - препараттың ішке қабылданған дозасының бөлігі, ол жүйелік қан ағымына өзгермеген түрде және жүйеге дейінгі метаболизм нәтижесінде сіңу үрдісінде пайда болған метаболиттер түрінде қол жеткізеді ("бірінші өту әсері").

Ауыз арқылы қабылдаған кезде бауырда метаболизмге ұшырайтын препараттар үшін жалпы биожетімділік ұғымы қолданылады.

Дәрілік препараттардың биожетімділік параметрлері

* қандағы дәрілік заттың ең жоғары концентрациясы (C_{max});

• ең жоғары концентрацияға жету уақыты (t_{max});

• уақыт бойынша плазмадағы немесе қан сарысуындағы дәрілік зат концентрациясының өзгеру қисығының астындағы аудан (AUC).

Қандағы дәрілік зат концентрациясының максимумы (C_{max}) дәрілік заттың қанға түсуінің толықтығын көрсетеді.

Қандағы максималды концентрацияға жету уақыты (T_{max}) заттың сіңу жылдамдығын және сәйкесінше терапевтік әсердің басталу жылдамдығын көрсетеді.

Дәрілік затты әртүрлі дәрілік формаларда қолданған кезде минималды тиімді концентрацияға және терапевтік әсерге әр түрлі уақыт аралығында қол жеткізуге болады.

Мысал. Мысалы дәрілік зат ұйықтататын дәрі деп елестетіп көрейік. Бұл жағдайда зат ең аз терапевтік концентрацияға жетеді және А дәрілік түрін 30 минуттан кейін, ал В дәрілік түрін қолданғанда ұйықтататын таблетка әсерін тудырады — тек 2 сағаттан кейін. А формасын қолданғанда заттың әсері 5-6 сағатқа созылады, ал В формасы 8-10 сағатқа созылады. сондықтан оларды қолдану көрсеткіштері әр түрлі болады: А дәрілік формасы бұзылған жағдайда ұйқының ұзақтығы бұзылған кезде ұйықтап кету, ал В — ның дәрілік түрі.

1-дәрілік түрі А, 2-дәрілік түрі Б;

Дәрілік заттардың биожетімділігіне әсер ететін факторлар - пациент денесінің жеке параметрлеріне байланысты факторлар (жас, жыныс, қатар жүретін аурулар, органдар мен жүйелердің жұмыс істеу ерекшеліктері, физиологиялық процестердің ритм ырғағы және т. б.).

Биожетімділікке әсер ететін тағам компоненттері.

Дәрілердің биожетімділігіне әсер ететін тағам компоненттері: ақуыздар, майлар, көмірсулар, амин қышқылдары, май қышқылдары, глицерин, таниндер (шай, құрма), кофеин (шай, кофе), серотонин (қалақай, жержаңғақ, банан, ананас), тирамин (ірімшік, банан, бұршақ, майшабақ, кофе, сыра, шарап, тауық бауыры), оксалаттар (ревень, балдыркөк, қымыздық, шпинат), стеролдар, фитостеролдар, ауыр металл иондары және басқа да химиялық заттар.

Сонымен қатар, тағамға әртүрлі тағамдық қоспалар енгізіледі: консерванттар (сорбин, сірке қышқылы, лимон қышқылы), антиоксиданттар, эмульгаторлар, бояғыштар, тәттілендіргіштер.

Дәрілік заттар мен тағамдардың өзара әрекеттесу нәтижесіне тағамның химиялық құрамы ғана емес, сонымен қатар дәрілік заттардың дозасы мен ұзақтығы да әсер етеді. Мысалы, кетоконазол мен коксты бір мезгілде қолдану препараттың қандағы концентрациясының жоғарылауына әкеледі.

Препарат концентрациясының бір реттік жоғарылауы айтарлықтай клиникалық мәнге ие емес, алайда концентрацияның ұзақ мерзімді жоғарылауы жағымсыз реакциялардың даму қаупін болдырмау үшін кетоконазолдың дозаларын бақылауды қажет етеді.

Куркумин

Куркумин-табиғи гидрофобты полифенолды қосылыс. Куркумин фармакологиялық әсердің кең спектріне ие.

Табиғаты бойынша полифенол ауыз арқылы қабылдаған кезде нашар сіңеді және биожетімділігі төмен, ішінара ішекте сіңу жылдамдығы төмен және ішінара жылдам метаболизм (глюкурондау) арқылы, бұл оның клиникалық қолданылуын шектейді. Маңызды міндеттердің бірі-бұл қосылыстың биожетімділігін арттыру мақсатында куркуминнің тиімді түрлерін жасау.

Бұған куркуминді липосомалар, нанобөлшектер, мицеллалар және т.б. сияқты жүйелерге қосу, циклодекстриндермен кешендер құру, сондай-ақ **биоэнхансерлерді** қолдану арқылы қол жеткізіледі.

Атап айтқанда, бауыр мен ішектегі глюкуронизация процесінің белгілі тежегіші пиперинмен куркумин кешенін қолдану куркуминнің биожетімділігін бірнеше есе арттырды. Куркуминнің фосфолипидтермен үйлесуі оны липофильді мембраналарға енгізу арқылы оның жеке куркуминмен салыстырғанда максималды концентрациясын арттырады. Нанобөлшектер түріндегі Куркумин кәдімгі куркуминге қарағанда төмен - 15 есе концентрацияда фармакологиялық әсер етті.

Дәрумендердің әсері. Дене температурасы мен қоршанған ортаның әсері.

Көптеген дәрумендер, атап айтқанда B6 дәрумені, дәрілік заттарды метаболиздейтін ферменттердің кофакторлары болып табылады.

Осыған байланысты соңғысы тиісті дәрі-дәрмектердің метаболизмінің қарқындылығын арттырады. Сонымен, B6 дәруменіне бай тағамдар леводопаның ыдырау жылдамдығын арттырады, қандағы допамин концентрациясын төмендетеді және препараттың паркинсонға қарсы әсерінің ауырлығын төмендетеді.

"Байкал", "Пепси-кола" тоник сусындарының құрамына линкомицин гидрохлориді, олеандомицин фосфаты, тетрациклин гидрохлориді, натрий тиосульфаты, унитиолмен ерімейтін кешендер түзетін темір иондары кіреді, соңғысының сіңуін баяулатады.

Температураның жоғарылауы жағдайында жылу берудің қиындауы байқалады, бұл дененің қызып кетуіне әкеледі. Дене температурасының жоғарылауы: ОНЖ қозуымен, тыныс алу мен қан айналымының белсендірілуімен, метаболизмнің жоғарылауымен бірге жүреді.

Шамадан тыс терлеу дегидратацияға, тромбоциттердің гиперагрегациясына, айналымдағы сұйықтық көлемінің төмендеуіне, электролит тепе - теңдігінің бұзылуына әкеледі, бұл өз кезегінде дәрілік заттардың сіңу, таралу және метаболизм үрдістеріне, бауырдағы ақуыздардың синтезіне, гепатоциттердегі биохимиялық процестердің жылдамдығына, жалпы дәрілердің биожетімділігіне әсер етеді.

Биоритм әсері.

Адамға күндізгі уақытта физиологиялық функциялар жоғарлап, ал түнгі уақытта төмендеуі тән. Көптеген дәрілік заттардың метаболизміне қатысатын бауырдың ферменттік жүйелерінің күнделікті ритмі анықталған. Дәрілік заттардың ағзаға әсер ету мәселелерін тәулік уақытына, жыл мезгілдеріне байланысты хронофармакология зерттейді, ол дәрі-дәрмектерді ұтымды қабылдау принциптері мен ережелерін белгілейді.

Хронофармакология хроноterapiaмен тығыз байланысты, ол жеке биоритмологиялық мәртебені есепке алуға және оны қазіргі заманғы медицинада бар барлық әдістердің көмегімен түзетуге негізделген емдеу процесін ұйымдастыруды анықтайды. Күнделікті биоритмдер дәрі-дәрмектерді қабылдаудың оңтайлы уақытын анықтайды.

Тәуліктің белгілі бір уақытында дәрі-дәрмектерді тағайындауды анықтайтын принциптер:

1. Препараттардың әсер етуінің ағзадағы ұқсас заттарды өндірудің табиғи ритміне сәйкестігі (мысалы, глюкокортикоидтар тобындағы бүйрек үсті безінің гормоналды препараты – преднизолон – таңертеңгі уақытта тағайындалады, эндогендік гормонның синтезі).

2. Дәрі-дәрмекті күтілетін әл-ауқаттың нашарлауына дейін белгілі бір уақыт бұрын қабылдау (мысалы, коронарлық және цереброваскулярлық қан айналымының бұзылуы жиі дамиды таңертеңгі уақытта максималды белсенділігі бар жүрек-қан тамырлары препараттарын қолдану) тәулік бойы ағзаның оңтайлы және улы дозаларына бірдей сезімталдығы жоқ.

Мысалы, транквилизаторлар тәуліктің белсенді кезеңінде максималды уыттылықты көрсетеді; олардың ең аз уыттылығы қалыпты ұйқы кезінде байқалады.

Ал стоматологиядағы анестетиктерге үлкен сезімталдық - тәулігіне 14-15 (осы уақытта тістерді алып тастау ұсынылады)

Биоэквиваленттілік.

Биоэквиваленттілік дегеніміз не?

Биоэквиваленттілік - тұжырымдама фармакокинетикалық және биофармациялық зерттеулерге байланысты пайда болды, оның барысында бірдей заттар бар дәрілердің терапевтік теңсіздігі биожетімділіктің айырмашылығымен тікелей байланысты екендігі анықталады.

Препараттардағы биоэквиваленттілікті анықтау үшін мынадай көрсеткіштер қолданылады:

- қан айналым жүйесіндегі таблеткалардың жоғары немесе неғұрлым толық биожетімділігі.

Препараттың жоғары құрамының әсер ету ұзақтығы, бұл көрсеткіш ағзаға сіңу жылдамдығы мен емдік әсерін көрсетеді.

Көрсеткіштің мәнін гипнозды препараттың мысалында түсінуге болады. Ол препараттың формасына байланысты жарты сағаттан немесе 2 сағаттан кейін аз терапиялық әсер етеді.

Ұйықтайтын таблетканың емдік функциясы сол пішінге байланысты 5-тен 8 сағатқа дейін орындалады. Осылайша, оның әсеріндегі ұқсастыққа қарамастан, бір форма ұйқының бұзылуын болдырмауға қызмет етеді, ал екіншісі – қысқа демалу кезінде. Белгілі бір уақыттан кейін қандағы дәрі мөлшері өзгереді.

Дәрі-дәрмекті іске қосу. Препаратты сатылымға шығармас бұрын, дәрі-дәрмектердің биоэквиваленттілігі мен биожетімділігін зерттеу керек, бұл өте маңызды. Осы мақсатта мынадай іс-қимыл тәртібі жүзеге асырылады:

Өндіруші фармакологиялық мемлекеттік комитетке өзінің дәрі-дәрмегін сатуға шығару ниеті туралы өтініш береді.

Ведомство өз кезегінде екі үлгіні қолдана отырып, биоэквиваленттілік бойынша зерттеулер жүргізуге рұқсат береді: бұрыннан бар және жаңа дәріге.

Зерттеу қарапайым немесе ауруы бар еріктілерде бірдей мөлшерде жүзеге асырылады. Сонымен қатар, әр зерттеуді өндірушінің өзі төлейді. Мұндай рәсім арнайы медициналық мекемелерде немесе зертханаларда үшінші тарап мамандарының қатысуымен жүзеге асырылады. Тәжірибе жүргізуге үміткерлерді іріктеу кезінде мынадай талаптар ескерілуі тиіс: олардың жалпы саны 12-ден кем болмауы тиіс.

Еріктілер саны 25-ке дейін өсетін жағдайлар жиі кездеседі. Бұл негізінен фармакокинетикалық параметрлерде жоғары жеке таралу жағдайында болады. Еріктілердің жасы 18 жасқа жетуі керек және 60 жастан аспауы керек. Әр адамның салмағы берілген жыныс, жас және биіктік үшін идеалды салмақтың 20% - ынан аз немесе көп болмауы керек. Жүрек - қан тамырлары немесе созылмалы аурулармен ауыратын адамдарға зерттеулер жүргізуге жол берілмейді.

Биологиялық белсенді заттар – ағзада каталитикалық, биотикалық, абиотикалық және басқа да функцияларды орындайтын және белсенділігі мен ерекшелігі жоғары органикалық қосылыстар.

Биологиялық белсенді заттар (қысқаша – биологиялық белсенді заттар) - бұл ағзаның белгілі бір топтарына (адамдар, өсімдіктер, жануарлар, саңырауқұлақтар) немесе жасушалардың белгілі бір топтарына жоғары белсенділігі бар арнайы химиялық заттар.

Биологиялық белсенді заттар медицинада және аурудың алдын - алу үшін, сондай-ақ толыққанды өмір сүру үшін қолданылады.

Алкалоидтар – органикалық сипаттағы азотты қосылыстар. Әдетте, өсімдік тектес, олардың негізгі қасиеттері бар, суда ерімейді, қышқылдармен түрлі тұздар түзеді. Олардың жақсы физиологиялық белсенділігі бар. Үлкен дозаларда - бұл ең күшті улар, аз мөлшерде - дәрі - дәрмектер (Атропин, Папаверин, Морфин, Кодеин, Эфедрин дәрі - дәрмектері).

Дәрумендер - жануарлар мен адамдар үшін жақсы метаболизм мен толық өмір сүру үшін өте маңызды органикалық қосылыстардың арнайы тобы. Көптеген дәрумендер қажетті ферменттердің пайда болуына қатысады, белгілі бір ферменттік жүйелердің белсенділігін тежейді немесе жеделдетеді. Дәрумендер сонымен қатар диеталық қоспалар ретінде қолданылады (олардың құрамына кіреді).

Кейбір дәрумендер ағзаға тамақпен бірге енеді, басқалары ішекте микробтар түзеді, ал басқалары ультракүлгін сәулеленудің әсерінен май тәрізді заттардың синтезі нәтижесінде пайда болады. Дәрумендердің болмауы метаболизмнің әртүрлі бұзылуына әкелуі мүмкін. Денедегі дәрумендердің аз мөлшері нәтижесінде пайда болған ауру дәрумен тапшылығы деп аталады. Кемшілігі - гиповитаминоз, ал артық мөлшері - гипервитаминоз.

Гликозидтер - органикалық табиғаттың қосылыстары. Олар әртүрлі әсерге ие. Гликозид молекулалары екі маңызды бөліктен тұрады: қантсыз (агликон немесе Генин) және қант (гликон).

Медицинада жүрек және қан тамырлары ауруларын емдеу үшін микробқа қарсы және спекторант ретінде қолданылады.

Сондай-ақ, гликозидтер психикалық және физикалық шаршауды жеңілдетеді, зәр шығару жолдарын зарарсыздандырады, орталық жүйке жүйесін тыныштандырады, ас қорытуды жақсартады және тәбетті арттырады.

Гликоалкалоидтар – гликозидтерге ұқсас биологиялық белсенді заттар. Олардан сіз келесі дәрі-дәрмектерді ала аласыз: Кортизон, Гидрокортизон және басқалар.

Тері илегіш заттар - таниндер (басқа атау - танидтер) ақуыздарды, шырышты, жабысқақ заттарды, алкалоидтарды тұндыруға қабілетті. Осы себепті олар дәрі-дәрмектердегі осы заттармен үйлеспейді. Ақуыздармен олар альбуминаттар түзеді (қабынуға қарсы).

Жоғарғы май қышқылдар - бұл май қышқылдарының немесе үшатомды алкогольдің эфирлері. Кейбір май қышқылдары метаболизмге қатысады, ағзаға дан холестеринді жоюды тездетеді.

Кумариндер - изокумарин немесе кумаринге негізделген биологиялық белсенді заттар. Сол топқа пиранокумариндер мен фурукумариндер кіреді. Кейбір кумариндер антиспазматикалық әсерге ие, ал басқалары капиллярларды күшейтетін белсенділікті көрсетеді. Сондай-ақ, антигельминтикалық, диуретикалық, кураре тәрізді, антимикробтық, анальгетикалық және басқа да әрекеттердің кумариндері бар.

Микроэлементтер, дәрумендер сияқты, биологиялық белсенді тағамдық қоспаларға қосылады. Олар дәрумендер, гормондар, пигменттер, ферменттер құрамына кіреді, ақуыздармен химиялық қосылыстар түзеді, ұлпалар мен ағзаларда, эндокриндік бездерде жиналады.

Адамдар үшін келесі микроэлементтер маңызды: бор, никель, мырыш, кобальт, молибден, фтор, селен, мыс, марганец.

Басқа биологиялық белсенді заттар бар: органикалық қышқылдар (Ұшпа және ұшпайтын), пектинді заттар, пигменттер (басқа атау - бояғыш заттар), стероидтар, каротиноидтар, флавоноидтар, ұшпа экдизондар, эфир майлары.

Фармацевтикалық заттардан дәрілік формаларды жасау талаптары.

Фармацевтикалық заттардан дәрілік формаларды өндіру, әдетте, оларға белгілі бір геометриялық пішіндер берумен бірге жүреді. Мысалы, таблеткалар дискілер, таблеткалар конустар және т.б. түрінде болады, сонымен қатар геометриялық пішін дәрілік заттың максималды терапиялық әсерін және қолданудың ыңғайлылығын қамтамасыз ететіндей етіп таңдалады. Кейде "дәрілік түр", "дәрілік зат" және "фармацевтикалық субстанция" ұғымдарының арасында, әсіресе дәрілік түрлерді дайындау кезінде әсер етуші заттар ұшыраған технологиялық операциялар қарапайым болған жағдайларда, күрт шекара салу қиын болады.

Мысалы, бір үлкен пакеттегі стрептоцид (ауыр атлас, пакет) дәрілік зат, атап айтқанда фармацевтикалық зат болып табылады. Бірақ 0,3 г жеке дозаларға бөлінген және қағаз капсулаларына оралған сол стрептоцид белгілі бір қолдану әдісі бар дәрілік түрі болып табылады. Сонымен қатар, стрептоцидті басқа формалар (жақпа май, свеча және т.б.) жасау үшін қолдануға болады.

Тағы бір мысал: Валериан тұнбалары, сыйымдылығы 10 литр болатын цилиндрде, фармацевтикалық зат, атап айтқанда галендік дәрі. 30 мл бөтелкеге құйылған

валерианның сол тұнбалары, науқасқа ішкі қолдануға арналған тамшылар ретінде тағайындалады, дәрілік түрі болып табылады.

"Дәрілік зат" және "дәрілік түр" ұғымдары бір-бірімен тығыз байланысты. Дәрілік зат пен дәрілік түрдің арасында ортақ нәрсе-олардың құрамында бірдей дәрілік зат (субстанция) бар.

Айырмашылығы-олардың көмекші заттарды енгізу арқылы алынған әртүрлі геометриялық пішіні бар. Дәрілік түрі науқасқа қолдану үшін таңдалады. Дәрілік зат фармакологиялық әсеріне сәйкес қабылдау тәсілін анықтайды.

Мысалы, анальгин келесі дәрілік формаларда болады: ұнтақтар, таблеткалар, ерітінділер және т.б. алайда, анальгин дәрілік зат ретінде құрамында оның дәрілік түріне қарамастан ауырсынуды басатын құрал ретінде қолданылады. Айта кету керек, бір дәрілік формада әртүрлі фармацевтикалық заттар болуы мүмкін. Мысалы, "Цитрамон" таблеткаларында ацетилсалицил қышқылы, парацетамол және кофеин бар.

Хирургиялық және басқа әдістермен салыстырғанда, дәрі-дәрмекпен емдеудің экономикалық орындылығының мысалдары

Дәрі - дәрмекпен қамтамасыз ету-қазіргі қоғам өмірінің негізі. Қазіргі уақытта дәрі - дәрмектерді жасау, өндіру және өндіру - әлемдік экономиканың саласы, оның көлемі барлық химиялық заттарды өндіру көлеміне тең.

Дәрі-дәрмектер мен дәрі-дәрмектерді өндірудің экономикалық орындылығының кейбір мысалдарын қарастырайық.

1. **Туберкулез.** Антибиотиктер пайда болғанға дейін туберкулезбен ауыратын әр науқас мамандандырылған санаторийде 3-4 жыл өткізеді (жыл сайынғы құны 70 мың доллардан асады. 1993 жылғы бағамен). 1947 жылдан бері 10 млрд. туберкулезді изониазид және рифампицин дәрілік препараттарымен емдеу нәтижесінде құтқарылды.

2. **Шизофрения.** Дәрі-дәрмекпен емдеудің жылдық құны-4500 доллар.; стационарда емделу кезінде бір науқасты емдеу құны 73 мың доллардан асады. Тиімді препараттар 400 мың пациентке психиатриялық клиникаларсыз емделуге мүмкіндік берді, осылайша ел бюджеті үшін шамамен 25 млрд. Болды.

3. **Асқазан жарасы.** Асқазанды резекциялау операциясы шамамен 30 мың долларды құрайды.

Заманауи H2 блокаторларын әзірлеу және енгізу нәтижесінде асқазан жарасын емдеу құны төмендеді 900 доллар. жылына. 1977-1987 жылдар аралығында асқазан жарасын хирургиялық емдеу жағдайларының 80% - ға төмендеуі байқалды, бұл 224 миллион долларды үнемдеді. (Бостон консалтингтік тобы, Inc.мәліметтері бойынша), 1993 ж. Қыркүйек.

Дәрі-дәрмектерді экстенпоральді өндірудің мәселелері мен болашағы

Жыл сайын әлемде өнеркәсіп шығаратын препараттар көмектеспейтін адамдардың саны өсуде. Олар үшін жеке дәрі - дәрмектерге негізделген емдеу әдісі - қалпына келтірудің жалғыз үміті.

Сонымен, егер сіз терапияға табиғи шыққан химиялық заттарды, сондай-ақ ескі немесе халықтық рецепттерді қоссаңыз, онда дәрі - дәрмектерді жеке өндірудің артықшылықтары айқын болады.

Сонымен қатар, фармацевтер дәрігерлерге қарағанда кешенде дәрілік препараттардың химиялық және физиологиялық үйлесімсіздігін анықтай алады; дәрілік нысандардың тұрақтылығын, тиімділігі мен қауіпсіздігін, қабылдау режимінің дәрілік түрдің түрімен, науқастың денесінің жай-күйімен, тамақтану, ұйқы, демалу жағдайларымен және т. б. байланысын бағалай алады. Барлық ұнтақтар мен қоспалар өнеркәсіптік ауыстыруды таба алмайды, әсіресе егер олар жаңа туған нәрестелерге тағайындалса.

Біріншіден, оларды жасау үшін ингредиенттердің шамалы дозалары алынады, екіншіден, пациенттің жеке ерекшеліктері ескеріледі, бұл зауыттық нұсқада мүмкін емес. Сонымен қатар, кейбір аурулар үшін жақпа, балалар қоспалары, суспензиялар мен препараттарда арнайы заттар болуы керек, ал өнеркәсіп мұндай дәрі - дәрмектерді шығармайды.

Дәріхана өндірісі жағдайында сақтау кезінде тұрақсыз дәрілік препараттар дайындалады, бұл оларды өнеркәсіптік кәсіпорындарда жаппай өндіруге мүмкіндік бермейді. Зауытта дайындалған препараттар ұзақ сақтауға арналған (кемінде 2 жыл). Ең бастысы, дәрі-дәрмектерді дәрігердің рецептеріне сәйкес жасау керек, өйткені дәрі-дәрмек терапиясының жетістігі аурудың ерекшелігі мен ауырлығына сәйкес пациентке жеке көзқарас болып табылады. Әлемдік медицинаның бүкіл тәжірибесі көрсеткендей, емдеуді дараландыруды дәріханалардың рецептуралық - өндірістік бөлімдері жағдайында дозалардың бірнеше нұсқалары бар препараттарды дайындау арқылы ғана сәтті жүзеге асыруға болады.

Ережелер

Дәріханада дайындалған препараттар өнеркәсіпте шығарылғаннан ерекшеленеді, өйткені олар:

- науқастың жеке ерекшеліктерін ескере отырып жазылған және дайындалған, ал өнеркәсіптік препараттар дене салмағы 70 кг болатын орташа науқасқа арналған;
- тиімдірек, өйткені емдеуші дәрігер емдеу барысында препараттың құрамына және дозасына өзгерістер енгізе алады;
- қауіпсіз, өйткені әр капсула мен әр ерітіндіні кім және қашан жасағанын анықтауға болады. Өнеркәсіптік өндірісте бақылау сериялы түрде жүзеге асырылады және әр таблетка немесе капсула немесе ерітінді ешқашан бақыланбайды.

Бүгінгі таңдағы медицинаның ұраны: әрбір емдеуші - сауатты дәрігер және жауапты фармацевт. Медицина мен Фармацияның күш-жігерін біріктіру арқылы ғана қалпына келтіруге қол жеткізуге болады.

Осылайша, дәрілік формалардың технологиясы: медицина, химия, физика, биохимия жетістіктеріне негізделген ғылым;

- фармакологиялық белсенді дәрілік заттарды қолдануға дайын практикалық медицина өніміне айналдырудың соңғы сатысы;
- әлемдік экономиканың әлеуметтік маңызы бар және жоғары табысты саласы