

Қ.А. Ясауи атындағы халқаралық қазақ-түрік университеті



Тақырыбы: *Организмнің биоритміне байланысты дәрілік заттардың көрсететін әсерлері*

Қабылдаған : *Байзақова Б.Ү*
Орындаған: *Жамал А*

Тобы: *ЖМ-311*

Түркістан 2015ж



Жоспар

1. Кіріспе.

2. Негізі бөлім

2.1 Хронофармакология туралы түсінік

2.2 Биологиялық ырғаққа байланысты ағзаға
дәрілік заттың әсері

2.3. Дәрілік заттардың әсер ету механизмдерінің
түрлері

2.4 Дәрілік заттардың жанама әсері

III.Қорытынды

IV.Қолданылған әдебиеттер

Кіріспе.

Физиологиялық қызмет үшін тәуліктік ырғақтың маңызды мәні бар. Сергектік пен ұйқының ауысуы жүйке жүйесі мен эндокриндік бездердің белсенділігіне және оған сәйкес басқа мүшелер мен жүйелердің жағдайына айтарлықтай ықпалын тигізеді. Бұл өз кезегінде ағзаның әртүрлі заттарға сезімталдығымен көрінеді. Фармакологиялық әсердің тәуліктік ырғаққа тәуелділігін зерттеу-хронофармакологияның міндеті.

Хронофармакология туралы түсінік

Хронофармакологияға хронофармакодинамиканы да және хронофармакокинетиканы да жатқызады. Хронофармакодинамика және хронофармакокинетиканың орнына маңызы бойынша ұқсас екі термин - «хронестезия» -тәуліктің әрбір уақытында затқа сезімталдық және «хронокинетика» -тәулік ырғағынан фармакокинетикалық сипатының тәуелділігі, ұсынылған

Биологиялық ырғақ немесе «циркадтық (тәулікке жуық) ырғақ» (латын тілінен *circa* - жуық, *dies* - күн). Биологиялық процестердің 20-28 сағат аралығында циклдік ауытқуы туралы айтылады. Әсері максималды белсенділік кезінде байқалады, адамдарда -күндізгі уақытта, түнгі жануарларда - қараңғы уақытында. Атап айтқанда, адамдарда ауыру сезімін басатын зат морфин таңертеңге немесе түнге қарағанда күннің екінші жартысының басында көбіне белсенді болады.

- * Тәулік уақытына байланысты заттың әсері сандық өзгеріп қана қоймай, сондай-ақ сапалық та өзгереді. Көпшілік жағдайларда олардың айқындығы басым
- * Анальгетикалық белсенділігі бар эндогенді пептидтердің (энкефалиндер, эндорфиндер) өндірілуінің де тәуліктік ауытқуы байқалған.
- * Стенокардия кезінде нитроглицерин күннің екінші жартысына қарағанда көбіне таңертең тиімді. Тәуліктік ырғаққа байланысты заттың уыттылығы да айтарлықтай өзгереді

* Фармакокинетикалық параметрлер де тәуліктік ырғаққа тәуелді болады. Мысалы, адамдарда саңырауқұлақтарға қарсы гризеофульвин препаратының көбірек сіңуі шамамен күндіз сағат 12-де жүреді. Тәулік ішінде заттардың (мысалы, гексобарбиталдың) метаболизмінің қарқыны да өзгереді. Тәулік уақытына байланысты бүйрек қызметі және олардың фармакологиялық заттарды шығару қабілеті де айтарлықтай өзгереді. Адамдарда фенамин, әсіресе оның жоғарғы мөлшері таңертең ертемен бүйрек арқылы бөлінетіні көрсетілген, бұл зәрдің рН-ның ауытқуына байланысты болуы керек. Литий препаратын ішке енгізгенде күндізгі уақытқа қарағанда түнде аз мөлшерде бөлінеді.

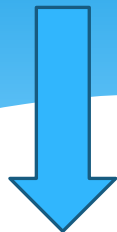
* **Фармакокинетика** дәрілердің адам мен жануарлардың ағзасына түсу жолын (енгізу жолы мен сіңірілуін), олардың мүшелер мен тіндерде таралуын, биотрансформациясы мен шығарылуын зерттейді. Бұл кезіңнің мақсаты дәрілердің тиімділігін жоғарылату және жанама әсерлерін төмендету болып табылады. Фармакологиялық ықпалды анықтауда негізгі көрсеткіш – бұл дәрілік заттардың рецептор аймағында құнарлығының жоғары болуы.

- * **Фармакодинамика** белгілі бір дәрінің ағзаға қалай әсер ететінін және қандай механизм арқылы, мүше мен жүйе жұмысында қандай пайдалы және жағымсыз ығысулардың болуы, зат алмасуларда қандай ықпалдар болатынын, медицинада не үшін қолданылатынын, осы жолда қандай жағымсыз ықпалдарды күтуге болатынын суреттейді.
- * Дәрі-дәрмектер мүше тіндерінің жасушаларымен байланысып, нысана-молекула қызметтерін түрлендіреді: рецепторлардың, эффекторлардың, ферменттердің, ионды түтікшелердің, тасымалдау жүйесін және басқаларын. Нәтижесінде ағзада жауапты реакциялар болады: мүшенің және жүйенің күшеюі, әлсіреуі немесе қызметінің қалыптануы. Нысана-молекулаға гормондардың, нейромедиаторлардың, нейромодуляторлардың көптеген арнамалы рецепторлар саны жатады.

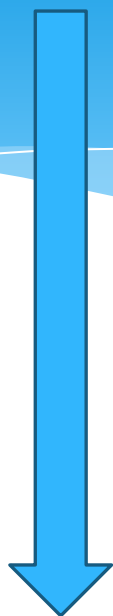
Дәрік заттардың әсерлесу түрлері.

Жергілікті әсері – қолданған жердегі дәрілік заттардың әсерлері: жүйке ұштарының сезімталдығын тежейді. Олар әр түрлі хирургиялық араласуларды орындауда, ауыратын және диагностикалық ем шараларда тек ауыру ықпалын тежеп қана қоймай, сонмен қатар температура, жанасу, және басқа да сезімталдық түрлерін басады. Олардың кейбіреулері аритмияға қарсы әсер де көрсетеді (лидокаин).

Дәрілік заттардың әсер ету механизмдерінің келесі түрлері бар:



•арнайы рецепторларға әсері;



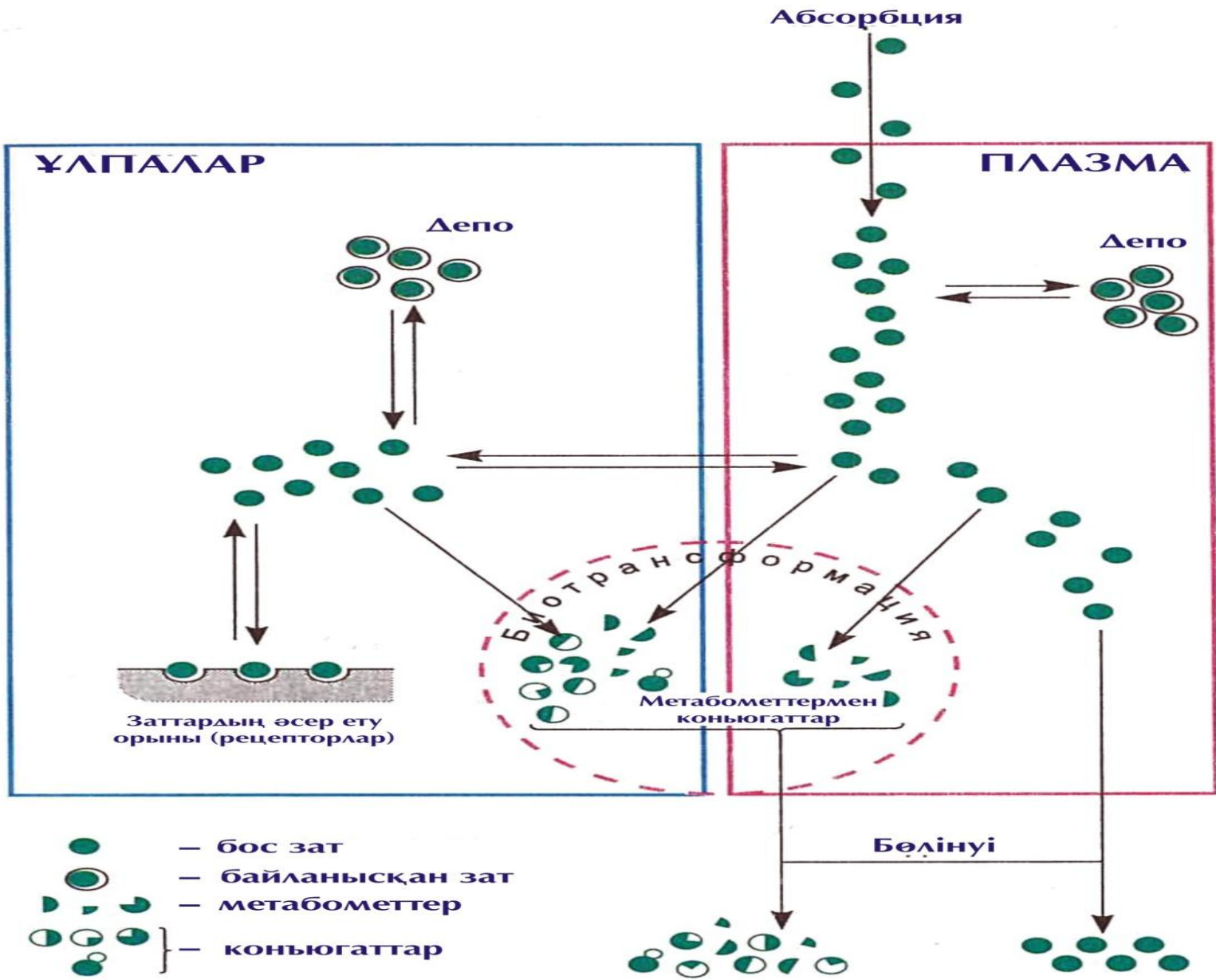
•ферменттер белсенділігіне әсері;



жасуша мембранасына физико-химиялық әсері

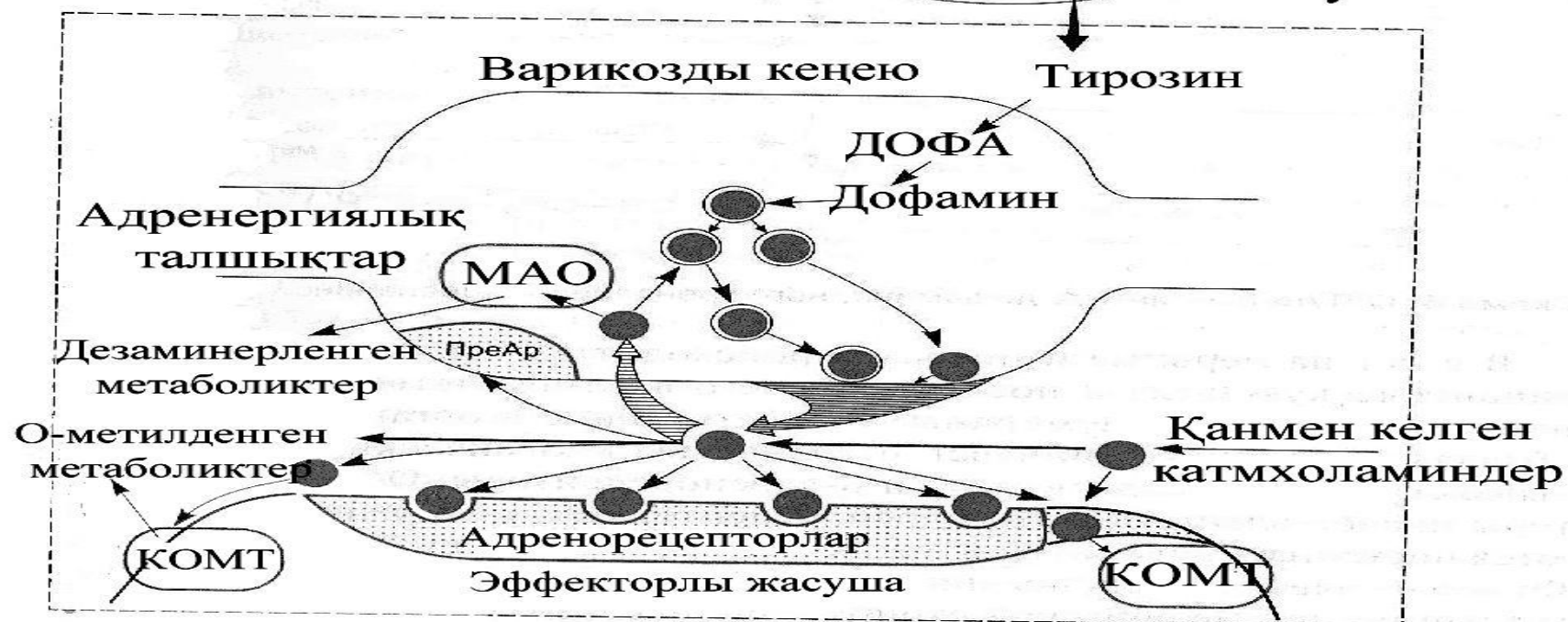
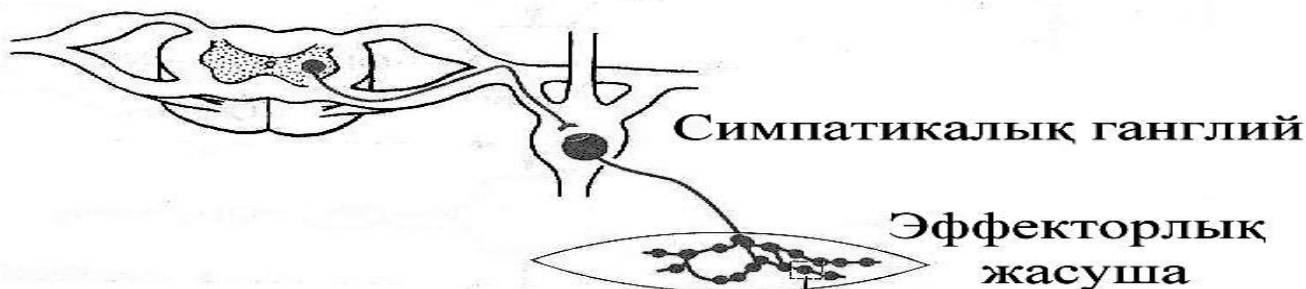


тікелей химиялық (цитотоксикалық) әсері



Дәрілік заттардың арнайы рецепторларға әсері

- * **Жасуша рецепторлары** – белгілі бір химиялық қосылыстарға таңдамалы сезімтал болып келетін, макромолекулярлы құрылымдар. ДЗ рецепторлармен әсерлесуі, жасушалар мен бүкіл ағзадағы физиологиялық өзгерістерге әкеліп, белгілі бір фармакологиялық эффект көрсетеді



-  — Холинергиялық нейрон
-  — Адренергиялық нейрон
-  — Бос порадрепалип
-  — Визикюладағы порадрепалип

Дәрілік заттардың арнайы рецепторларға әсері

Рецепторлар	Патогенетикалық маңызы	Рецепторлардың регуляторлары
α_1 -адренорецепторлар	Артериалды гипертензия (АГ)	α_1 -адреноблокаторлар (доксазозин, празозин)
	Ұрық асты безінің қатерсіз гиперплазиясы	α_1 -адреноблокаторлар (альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)
β_1 -адренорецепторлар	АГ, стенокардия, жүрек жеткіліксіздігі	β_1 -адреноблокаторлар (атенолол, бетаксоллол, бисопролол, метопролол)
β_2 -адренорецепторлар	Бронх демікпесі	β_2 -адреномиметиктер (сальбутамол, фенотерол, формотерол)
m_1 -холинорецепторлар	Асқазан және 12-елі ішектің ойық жаралы ауруы	m_1 -холиноблокаторлар (пирензепин)

Дәрілік заттарға ферменттердің әсері

- * Кейбір ДЗ жасуша ішіндегі және жасуша сыртындағы арнайы ферменттердің белсенділігін жоғарылатады немесе тежейді. Жасушаның қызметін қамтамасыз ететін жасушаның аденилатциклаза жүйесі өте маңызды болып табылады, өйткені, көптеген ДЗ әсері, жасушаішілік циклды аднозинмонофосфаттың (цАМФ) деңгейін реттейтін, фосфодиэстераза, аденилатциклаза сияқты ферменттердің белсенділігімен байланысты.
- * ДЗ ферменттермен әр түрлі дәрежеде, қайтымды, қайтымсыз түрде өзара әсерлесіп, фармакологиялық әсердің ұзақтығы мен қарқындылығы сипаттайды.

Жанама әсерлердің ДЗ қабылдаған уақыт пен мөлшеріне байланысты жіктелуі

Реакция типі	Сипаттамасы	Мысалдар	Науқастарды жүргізу тактикасы
Мөлшерге тәуелді (dose-related)	<ul style="list-style-type: none"> • жиі кездеседі • ДЗ фармакология-лық әсерімен байланысты • болжанады • өлімге сирек ұшыратады 	<ul style="list-style-type: none"> • дигоксиннің токсикалық қасиеті • МАО қайтып ұсталынуын тежейтін препараттарды тағайындағанда дамитын серотонинді синдром • үшциклды антидепрессанттардың антихолинэстеразды әсерлері 	<ul style="list-style-type: none"> • мөлшерін төмендету немесе препаратты енгізуді тоқтату • қосалқы терапияның әсерлерін қайта қарастыру
Мөлшерге тәуелсіз (non-dose-related)	<ul style="list-style-type: none"> • сирек кездеседі • ДЗ фармакология-лық әсерімен байланы емес • болжанбайды • өлімге жиі ұшыратады 	<ul style="list-style-type: none"> • пенициллинге дамыған аллергиялық реакция • жалған аллергиялық реакциялар • идиосинкразия 	<ul style="list-style-type: none"> • болашақта бұл ДЗ қолданудан бас тарту
Мөлшерге және уақытқа тәуелді (dose-related and time-related)	<ul style="list-style-type: none"> • сирек кездеседі • ДЗ кумуляция-лануы мен мөлшеріне байланысты 	<ul style="list-style-type: none"> • глюкокортикоид-тардың гипоталамо-гипофизарлы жүйені тежеуі 	<ul style="list-style-type: none"> • мөлшерін төмендету немесе препаратты енгізуді тоқтату • терапияны біртіндеп тоқтату

Жанама әсерлердің жіктелуі

А-типті	<ul style="list-style-type: none">• ДЗ мөлшерден тыс қолданғандағы дамыған токсикалық әсер (мысалы, парацетамолдың жоғары мөлшерде қабылдағандағы гепатотоксикалық әсері)• екінші дәрежелі жанама әсер (мысалы, антигистаминді ДЗ седативті әсері)• екінші реттік жанама әсер (мысалы, антибиотиктерді қолдану салдарынан туындаған дисбактериоз)• ДЗ өзара әсерлесу салдарынан туындаған жанама әсерлер (мысалы, теофиллиннің эритромицинмен бірге қолданғанда дамитын жанама әсерлері)
В-типті	<ul style="list-style-type: none">• ДЗ жақпауы• идиосинкразия• ДЗ жоғары сезімталдылық (иммунологиялық)• жалған аллергиялық реакциялар
С-типті	<ul style="list-style-type: none">• ДЗ тәуелділік• жойылу реакциясы (рикошета)• толеранттылық
D-типті	<ul style="list-style-type: none">• канцерогендік әсер• мутагендік әсер• тератогендік әсер

* Дәрілік заттардың жасуша мембранасына физико-химиялық әсері

- * 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 механизімі аритмияға қарсы ДЗ, жергілікті анестетиктерге, наркозға арналған ДЗ тән.

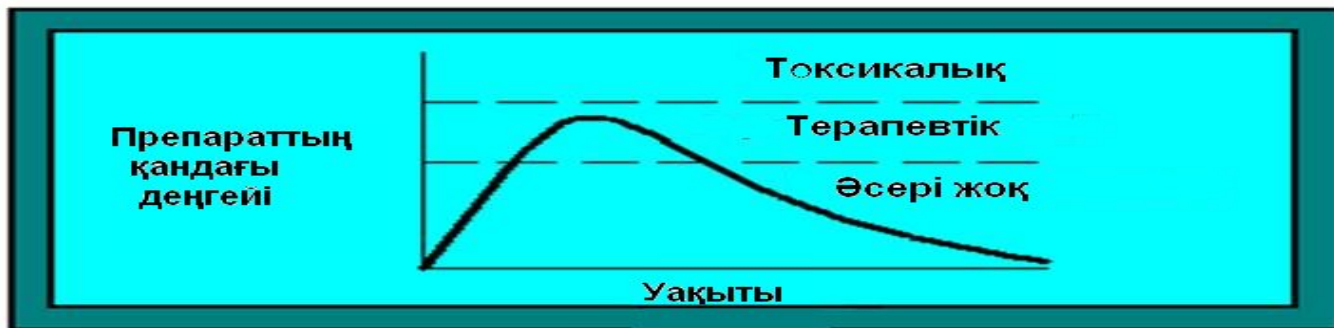
* Дәрілік заттардың тікелей химиялық (цитотоксикалық) әсері

- * ДЗ жасуша ішіндегі молекулалармен немесе жасушаішілік құрылымдармен тікелей әсерлесіп, жасушаның тіршілігін жоюға әкеледі. Мұндай әсер ету механизімі антибиотиктерге, вирусқа қарсы ДЗ, цитостатиктерге **тән**.

Дәрінің ағзаға әсері

Абсорбция

Таралуы



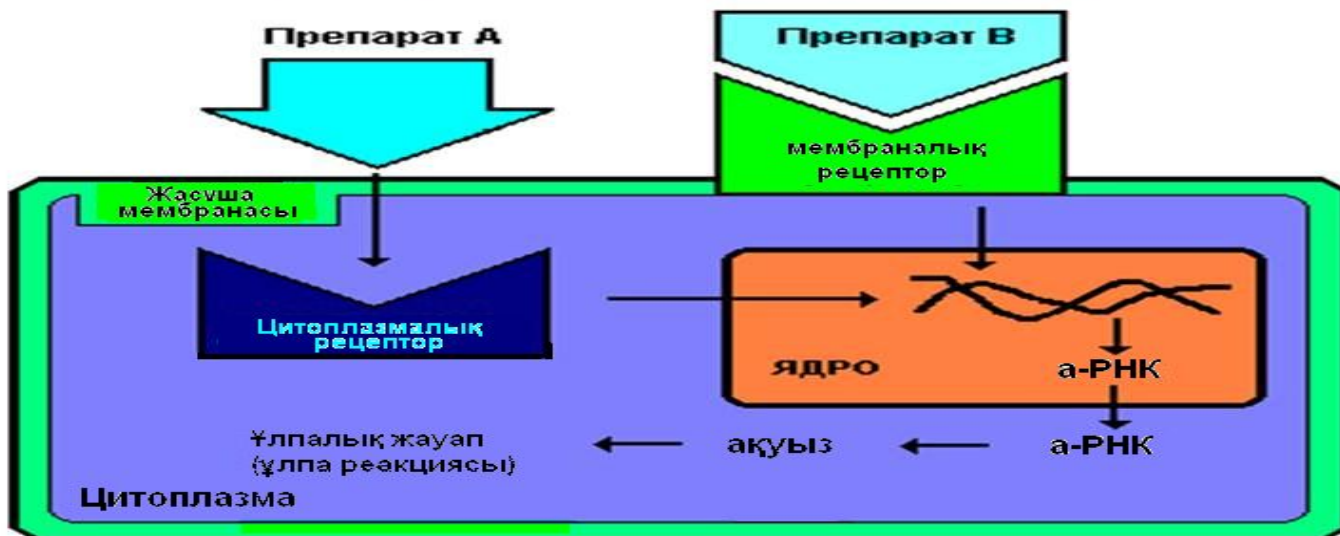
Метаболизм

Шығарылуы

нысана жасуша

Препарат А

Препарат В



* ЖАС ЕРЕКШЕЛІКТЕРІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ДЗ ҚОЛДАНУ

- * Балалық шақ, есею, қартаю, жүктілік сияқты құбылыстар тірі ағзаның қалыпты физиологиялық үдістері болып табылады. Бұл үрдістер ДЗ фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына өз әсерін тигізеді. ДЗ фармакокинетиканың жасқа байланысты ерекшеліктерін анықтайтын бірнеше негізгі факторлар бар:
- * есейген сайын дене салмағы да, ДЗ бүйректік клиренсі де өзгеріп отырады, ал балаларда бүйректік клиренс дене салмағына емес, дене ауданына пропорционалды өсіп отырады;
- * нәрестелерде, әсіресе, шала туған нәрестелерде бауырдың ферментативті жүйесі жетілмеген болады, сондықтан да кейбір ДЗ метаболизімі ересектермен салыстырғанда өзгеше болады;
- * балалардың бүйрегiнiң нефрондық құрылымы ересектерден өзгеше, соған байланысты ДЗ зәр арқылы ағзадан шығарылу жылдамдығы да өзгеше болады;
- * репродуктивті жастағы әйелдер көбіне ұрықтануға қарсы препараттарды қолданады, сол препараттар басқа ДЗ метаболизіміне әсерін тигізеді;
- * егде жастағы науқастар көбіне бірнеше аурумен сырқаттанып, комплексті терапияны қажет етеді, сонымен қоса, қосалқы аурулары (бүйрек, бауыр, жүрек жеткіліксіздігі) ДЗ фармакокинетикасын өзгертеді.

* Егде адамдардағы дәрілік заттардың клиникалық * фармакологиясы

- * Кейінгі жылдары гериатриялық клиникалық фармакология қарқынды дамып келеді.
- * Әлемнің әр елдерінде жүргізілген зерттеу нәтижелеріне қарағанда 60 жастан асқан науқастарда ДЗ қолдану салдарынан пайда болған жанама әсерлер жиілігі 10-25% құрайды. Бұл 30-дан төмен жастағы науқастарға қарағанда 2-3 есе көп.
- * Егде науқастарда негізгі фармакокинетикалық көрсеткіштер, атап айтсақ, ДЗ абсорбциясы, таралуы, метаболизмі және ағзадан шығарылуы өзгереді

Егде жастағы адамдардағы фармакокинетиканың ерекшеліктері

Үрдіс	Өзгерістердің сипаты
Сіңірілу	Асқазанда тұз қышқылы түзілуінің төмендеуі, ішектердің босатылу жылдамдығының төмендеуі, АІТ моторикасының төмендеуі, мезентериальды тамырлардағы қан айналымының нашарлауы, сіңірілу беткейінің азаюы
Таралу	Ағзада судың азаюы, бұлшық ет салмағының төмендеуі және майлы тіндер салмағының жоғарылауы, тіндік перфузия өзгерісі.
Белоктармен байланысу	Қан плазмасындағы альбуминдер мөлшерінің азаюы, α_1 -қышқылды гликопротеин деңгейінің жоғарылауы.
Метаболизм	Бауыр салмағының төмендеуі, бауыр қан айналымының нашарлауы, бауырдың метаболикалық белсенділігінің төмендеуі.
Экскреция	Шумақтық фильтрация мен түтікшелік секрецияның төмендеуі.

Резорбтивті дәрілердің әсері – (латынша *resorbeo*) – жұту – қанға сорылғаннан кейін және гестогематикалық қорғанысқа енгеннен соң дәрілік заттардың әсері.

Тікелей (біріншілік) әсері – дәрілік заттың мүшенің жасушасына тікелей әсер етуі нәтижесінде мүшенің атқаратын жұмысының өзгеруі.

Жанама (екіншілік) әсері – дәрілік заттардың алғашқы мүшелермен функционалды байланыстағы өзге мүшелердің жасушаларына әсер етуі.

Мысалы: жүрек гликолиздері зәр айдаушы әсер көрсетеді, себебі жүрек жиырылысын күшейтеді – бүйректе қан ағысын жақсартады – зәрдің түзілуі мен фильтрацияны жоғарлатады.

Дәрілік заттардың әсерімен болатын ағзадағы функционалды өзгерістер.

Қозу – қызметінің қалыптыдан жоғары күшеюі: оң мәнді қозу – қара күйге препараттарымен жатырдан қан кетуін тоқтатудағы миометрийдің жиырылуы, теріс қозу – стрихининмен камфорамен уланған кездегі қалтырау.

Тынышталу – қозған мүше қызметінің қалпына келуі, ыстықты түсіруші дәрілердің көмегімен қызба кезінде дене температурасының төмендеуі, анальгетиктер әсерімен ауырсынудың басылуы.

Басылу, өшу – функцияның қалыптағы жағдайдан әлдеқайда төмендеуі: оң мәнді басылу – есті жоғалту, наркоз кезіндегі қаңқа бұлшық еттерінің тонусының төмедеуі және рефлексстердің жойылуы немесе төмендеуі, теріс мәнді басылу – наркозды, ұйқы шақырушы, наркотикалық анальгетиктердің әсерінен тыныс орталығының тежелуі.

Дәрілік заттардың жанама әсері

- * Дәрілік заттар тек қана емдеп қана қоймай, сонымен қоса ағзаға кері әсерлерін тигізетіндігін өкінішке орай барлық адамдар біле білмейді. Дәрілік заттарды қолдану бойынша нұсқамада мүмкін болатын жанама әсерлер жекелеп көрсетіледі.
- * Дәрілік заттардың жағымсыз әсерлері көбіне полипрагмазия, өз-өзін емдеу, дәрілік затты мөлшерден тыс қолдану салдарынан күшті фармакологиялық әсердің дамуынан (мысалы, қан қысымын төмендететін препараттарды мөлшерден тыс қолдану салдарынан гипотензияның дамуы), бір-бірінің әсерін күшейтетін бір бағытта әсер ететін дәрілік затты бірге қабылдау, туа біткен сезімталдылық, генетикалық бейімділік салдарынан дамуы мүмкін.

- * 1976 жылы Вере ДЗ жанама әсерлерінің негізгі аурудың клиникалық көрінісін бұрмалайтындығын дәлелдеп, жанама әсерлердің анықталмауының 5 негізгі себептерін атап көрсетті:
- * Жанама әсерлер көбіне кездейсоқ дамиды және ДЗ қабылдаумен байланысын анықтау қиынға соғады.
- * Кейбір ДЗ салдарынан туындаған жанама әсерлер негізгі аурудың көрінісін беруі мүмкін.
- * Жанама әсерлер ДЗ қабылдауды тоқтатқан соң, уақыт өте дамуы мүмкін.
- * ДЗ негізгі аурудың қайталануын (рецидив) тудыруы мүмкін.
- * Науқастың негізгі ауруы тым күрделі болса, ДЗ жанама әсерін байқау қиынға соғады.
- * Көптеген жанама әсерлер ДЗ қабылдаған уақыт пен мөлшеріне байланысты дамиды

Қорытынды

Сонымен, заттардың фармакодинамикасы және фармакокинетикасы тәуліктік ырғаққа тәуелді болады. Бұған тәуліктік ырғақтың фазасына және амплитудасына дәрілік заттардың өзі ықпал ететінін қосу керек. Әртүрлі патологиялық жағдайлар мен аурулар кезінде тәуліктің әрбір уақытында олардың ағзамен өзара әсерлесуінің нәтижесі өзгеретіндігін де ескерген жөн. Хронофармакология саласында мәліметтердің көлемі шектеулі болғанымен, оларды қабылдау уақытына байланысты препараттарды рационалды мөлшерлеу үшін бұл мәліметтердің маңыздылығы күдік туғызбайды.

Әдебиеттер тізімі

1. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник для вузов- 9-е, изд., перераб., доп., испр.-М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006.-736б.
2. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник для вузов- 10-е, изд., перераб., доп., испр.-М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008, 2009.-752 б.
3. Аляутдин Р.Н. Фармакология : учебник для вузов / ред. Р. Н. Аляутдин. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008 832б.
4. Харкевич Д.А. Фармакология: Рук-во к лабораторным занятиям / ред. Д. А. Харкевич. - 5-е изд., испр и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 б.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание шестнадцатое. - М.: Новая волна, 2012. -1432 с.
6. Аляутдин Р.Н. Фармакология. Учебник. Москва. Изд. дом «ГЭОТАР-МЕД». 2007.-516 с.
7. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. 2-е изд., переработанное и дополненное. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.

Қазак тілінде

негізгі:

1. Харкевич Д.А. Фармакология. Жоғары оқу орындарына арналған оқулық. Мемлекеттік тілдегі аудармасы. – Алматы, 2008.- 608 бет.