

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы  
Фармакология, фармакотерапия және клиникалық  
фармакология кафедрасы

**Дәрілердің метаболизмінің ІІ фазасының  
клиникалық тұрғыдан айрықша маңызды  
ферменттері. Дәрілердің метаболизмі  
ферменттерінің фенотипі және  
клиникалық маңызы**

Орындаған: Құлжабек Қ.  
Тобы: 504 ФК Б  
Қабылдаған: Нематуллаев Б.

# Жоспар

- Кіріспе
- Негізгі бөлім
- Дәрілердің метаболизмінің II фазасының клиникалық тұрғыдан айрықша маңызды ферменттері
- Қорытынды
- Пайдаланылған әдебиеттер

# кіріспе

- **Жалпы фармакология** – дәрілік заттардың ағзадағы фармакокинетикалық және фармакодинамикалық жалпы заңдылықтары мен дәрілердің өз ара қатынастарының әсерін талқылайды. Фармакологияның жалпы әсерлері дәрілердің денеге енгізу жолдарынан бастап, ақырғы тиісті ықпалына дейінгі бірнеше кезеңдерден тұрады:
  - 1. Фармакокинетикалық
  - 2. Фармакодинамикалық
  - 3. Фармакодинамикалық және фармакокинетикалық қарым-қатынастары
  - 4. Дәрі-дәрмектердің жанамалық, қатерлі және т.б. әсерлерін анықтайды.
  - 5. Фармацевтикалық

# 1.1 Фармакокинетикалық кезең

- Жалпы фармакологияның бұл бөлімі дәрілердің адам мен жануарлардың ағзасына түсу жолын (енгізу жолы мен сіңірілуін), олардың мүшелер мен тіндерде таралуын, биотрансформациясы мен шығарылуын зерттейді (Сурет 1.1.). 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.



ЫҚПАЛДЫ

ДЗ

Белсенді емес  
тіндердегі

Ақ уыздармен  
байланысты

Республика

М.С.

Бүйрек

М.С.

М.С.

- Препараттар сіңіріліп және таралғаннан кейін:
- 1) барабар ферменттердің әсерінен метаболизмге ұшырайды;
- 2) ферменттердің әсерісіз шұғыл басқа заттарға айналады;
- 3) немесе ағзадан өзгертілмеген (немесе экскреттелінеді) күйінде шығарылады.

- Кейбір дәрі-дәрмектер (эмбихин) ағзаның қышқылдық орталығының өзгеруінен шұғыл басқа заттарға айналады. Сонымен, тірі ағзада дәрі-дәрмектер белгілі бір өзгерістерге немесе **биотрансформацияға** ұшырайды.
- Биотрансформация дегеніміз (басқа затқа айналу немесе метаболизм) дәрі-дәрмектердің анағұрлым қарапайым, иондалған, полярлы және суда еритін құрылымға ауысатын, ағзадан жеңіл шығарылатын физико-химиялық және биохимиялық өзгеріс жиынтығы.

- Дәрі-дәрмектердің метаболизмі келесі тіндерде және мүшелерде (маңызды мүшелерден бастап, төмендеу кезегімен берілген) жүреді:
- - бауырдың эпителиалды жасушаларында (90%) – микросомалды аппарат
- - бүйректе
- - қан сары суында
- - асқазан ішек жолдарының тіндерінде (ішек қабырғаларында)
- - өкпеде
- - теріде ж.т.б.



**Ағзада дәрі-дәрмектердің  
метаболизм реакцияларын екі  
типке бөледі:**

**СИНТЕТИКАЛЫҚ  
ӘМЕС**

**СИНТЕТИКАЛЫҚ.**

- **Синтетикалық емес реакцияларға тотығу, тотықсыздану және гидролиз** жатады. Барлық синтетикалық емес реакция метаболизмін немесе дәрі-дәрмектердің метаболиттік трансформациясы деп аталатын реакцияны, орналасуына байланысты 2 негізгі биотрансформациялаушы жүйеден тұратын 2 топқа бөледі:
- а) негізгі реакция топтары, бұл реакция, гепатоциттердің эндоплазматикалық ретикулум ферменттерімен катализденеді немесе **микросомалды реакция**;
- б) басқа жерде орналасқан ферменттермен катализденетін реакциялар, **микросомалды емес**.

- Ең басты бауырда жүретін микросомалды биотрансформация үрдісін бөліп айтқан дұрыс. Гепатоциттерде оңтайлы ферменттер жиынтығы бар, олар науқас ағзасы үшін бөгде заттарды, сонымен қатар дәрі-дәрмектердің тотығуына қатысады. Оның ішіндегі ең маңыздысы цитохром жүйесі P<sub>450</sub> (мәселі тотығу жиынтығы) және оксидаз-редуктазды жүйе ферменттері (арадағы тотығу жиынтығы).

## Бауырдың микросомалды ферменттеріне қатысты дәрі-дәрмектер келесі топтарға бөлінеді:

- **Метаболизмді баяулатқыштар** – микросомалды ферменттердің белсенділігін төмендететіндер (хлорпромазин, циметидин, амидарон, индометацин, левомецетин, тетрациклин, эритромицин ж.т.б.).
- **Метаболизм демегіштері** – микросомалды ферменттердің белсенділігін жоғарылатады (үш циклді антидепрессанттар, барбитураттар, нейролептиктер, бутадиион, димедрол, дифенин, карбамазепин, кофеин, рифампицин, этанол ж.т.б.).

- Синтетикалық реакция негіздеріне дәрі-дәрмектердің күкірт, сірке қышқылдарымен сонымен қатар глицин және глутатиондармен қосылып эфир буларын түзеуі жатады, ол жоғары полярлы, суда жақсы еритін, майларда нашар еритін, тіндерге нашар сіңетін және көп мөлшерде фармакологиялық белсенді емес қосылыстар түзеуге көмектеседі. Әрине, бұл метаболиттер ағзадан жақсы шығарлады.

- Сонымен, синтетикалық реакциялар жаңа метаболиттің түзілу синтезіне алып келеді және ол ацетилирлеу, метилирлеу (азот, күкір бойынша) ж.б. реакцияларының көмегімен жүзеге асады. Конъюгация заттардың бір ғана айналу жолы болуы мүмкін немесе метаболиттік трансформациядан кейін жүреді.
- Жеке жағдайларда ағзада дәрі-дәрмектердің химиялық айналуы, түзілетін қосылыстардың белсенділігінің жоғарылауына алып келуі мүмкін.

дәрілік заттардың концентрациясы

Дәрілік зат (дз)

**Биотрансформация:**

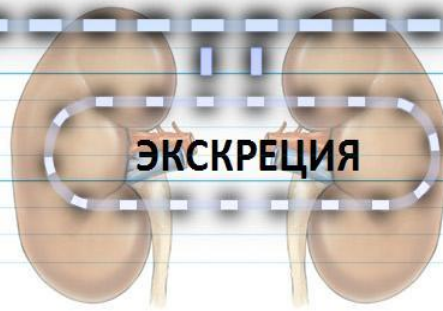
Қышқылдандыру  
Сілтілендіру  
Гидролиз

**Конъюгация:**

ДЗ+глюкурон қышқылы  
ДЗ +сілті қышқылы  
ДЗ +глицин  
ДЗ +глутатион ж.т.б.

Метаболиттер және конъюгаттар

ЭКСКРЕЦИЯ



- Микросомалық ферменттер бауыр жасушаларының микросомасында орналасады және гепатоциттің эндоплазмалық ретикулумының тегіс мембранасын жартылай түзеді. Бұл ферменттердің арасында әртүрлі тотығу және тотықсыздану реакцияларын катализдейтін эстераза, амилаза, глюкуронил трансфераза және басқа да ферменттер бар. Микросомалық ферменттердің жүйесі майлы және сулы ортада бөлінуі жоғары коэффициентті заттарға ғана қолжетімді болады. Бұл ферменттер ДЗ-ың суда ерігіштігін күшейтетін және бүйрек арқылы шығуын тездететін қалыпқа өзгертеді.



- Кейбір ДЗ-ны қайталап қолданғанда бауырдың микросомалық ферменттері белсенеді:
- Микросомалық ферменттердің индуцирленуі - микросомалық ферменттердің белсенділігінің артуы. Микросомалық ферменттердің индукторлары: фенобарбитал, барбитураттар, гексобарбитал, кофеин, этанол, никотин, бутадиион, нейрорептикер, димедрол, хинин, кордиамин, құрамында көптеген хлоры бар пестицидтер және инсектицидтер. Осы заттардың бәрі бауырдағы метаболизм процесін 2-4 есе жылдамдатады. Осыған байланысты, ДЗ-ны жоғарыда айтылған заттармен бірге қолданғанда метаболизмнің жылдамдауына байланысты олардың әсерінің белсенділігі немесе ұзақтылығы кенеттен төмендеуі мүмкін.

- Микросомалық ферменттердің депрессиясы – микросомалық ферменттер белсенділігінің тежелуі. ДЗ микросомалық ферменттерді тежей отырып, мысалы жергілікті анестетиктер, антиаритмиялық заттар, циметицин, левомицетин, бутадион, антихолинэстеразалық заттармен бірге енгізген препараттардың әсерін ұзартады. Ол ДЗ зат алмасу процестерінің төмендеуіне әкеледі. Ал ол препараттармен уланудың себебі де болуы мүмкін.

# Қорытынды

- ДЗ-ның метаболизмі – бұл дәрілік заттардың организмнен жақсы шығарылатын қарапайым, иондалған, полярлы, яғни суда еритін компоненттерге (метаболиттер) ауысуына мүкіндік жасайтын физика-химиялық және биохимиялық алмасулардың жиынтығы. Енгізген дәрілердің метаболизмі көбінесе бауырда, сонымен қатар аз мөлшерде бүйректе, ішек қабырғаларында, өкпеде, бұлшықеттерде және басқа ағзаларда жүреді. Биотрансформация процесі күрделі және бірнеше кезеңдерден тұрады, әр кезең қанның нақты бір ферментімен байланысты болып келеді.

# Пайдаланылған әдебиеттер

- Соловьев В.Н., Фирсов А. А., Филлов В. А., *Фармакокинетика*, М., 1980.
- Лакин К. М., Крылов Ю. *Фармакокинетика. Биотрансформация лекарственных веществ*, М., 1981.
- Холодов Л.Е., Яковлев В. П., *Клиническая фармакокинетика*. М., 1985.
- <https://mbook.kz/media/47/items/4/index.html>