11 дәріс

# ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ЖӘНЕ ІСІККЕ ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАР

Олардың әсерін ұзартудың (пролонгациялаудың) қажеттілігі

Дәріскер: х.ғ.д., профессор Жумагалиева Ш.Н.

# Дәрістің жоспары

## I. Туберкулезге қарсы препараттар

- Қоздырғыш және фармакотерапия қағидалары
- Негізгі және резервтік дәрілер
- Стандартты емдеу режимдері
- Ұзақ әсерлі жүйелерге қойылатын талаптар

## II. Ісікке қарсы препараттар

- Антинеопластикалық дәрілердің топтары
- Әсер ету механизмі және уыттылық
- Липосомалар, нанобөлшектер, depot жүйелер
- Пролонгация: тиімділік және сапа бақылауы

# Туберкулез: емдеудегі негізгі мәселе

## Mycobacterium tuberculosis

- Ауа-тамшылы жолмен таралатын микобактерия
- Баяу көбейеді, жасуша ішінде сақтала алады
- Инфекция ошағында дәрінің енуі әркелкі
- Емді мерзімінен бұрын тоқтату резистенттілікті арттырады

## Емнің мақсаты

- Белсенді бактерия популяциясын жою
- Персистерлеуші жасушаларға әсер ету
- Қайталануды және төзімділікті болдырмау
- Науқасқа ыңғайлы, үздіксіз режим құру

Дереккөз: WHO, Module 4: Treatment and care (2025)

# Туберкулезге қарсы препараттардың жіктелуі

| Топ | Препараттар | Негізгі ерекшелік |
|---|---|---|
| **Бірінші қатар** | Изониазид (H), рифампицин (R) | Бактерицидтік негізгі компоненттер |
| **Бірінші қатар** | Пиразинамид (Z), этамбутол (E) | Комбинация құрамында қолданылады |
| **Дәріге төзімді ТБ** | Бедаквилин, линезолид, фторхинолондар | Сезімталдыққа негізделген режимдер |
| **Резерв / арнайы жағдай** | Циклосерин, ПАСҚ, амикацин | Уыттылығы мен көрсетілімі ескеріледі |

Дереккөз: WHO TB treatment guidelines (2025)

# Негізгі препараттардың әсер ету механизмі

| Препарат | Нысана / механизм | Маңызды жағымсыз әсер |
|---|---|---|
| **Изониазид** | Микол қышқылы синтезін тежейді | Гепатоуыттылық, нейропатия |
| **Рифампицин** | ДНҚ-тәуелді РНҚ-полимеразаны тежейді | Гепатоуыттылық, дәрілік өзара әрекет |
| **Пиразинамид** | Қышқыл ортадағы микобактерияға белсенді | Гепатоуыттылық, гиперурикемия |
| **Этамбутол** | Арабиногалактан түзілуін тежейді | Көру жүйкесінің зақымдануы |

# Неліктен әсерді ұзарту қажет?

## Фармакокинетикалық себеп

- Плазмадағы концентрацияның ауытқуын азайту
- Тиімді концентрацияны ұзақ сақтау
- Дозалау аралығын ықтимал ұлғайту

## Клиникалық себеп

- Ұзақ терапияда емге бейілділікті қолдау
- Дозаны өткізіп алу ықтималдығын азайту
- Жанама әсерлерді басқаруды жеңілдету

## Шектеулер

- Барлық дәріге жарамайды
- Бірнеше препаратты бірге беру керек
- Доза төмен болса – резистенттілік қаупі

# Пролонгация және ем ұзақтығы — екі бөлек ұғым

## Ем курсын ұзарту

Емдеу бірнеше айға созылады, себебі инфекция толық жойылуы керек.

Бұл дәрінің әр дозасы ұзақ әсер етеді дегенді білдірмейді.

## Дәрінің әсерін пролонгациялау

Фармацевтикалық форма белсенді заттың босап шығуын, таралуын немесе шығарылуын өзгертеді.

Мақсат — қажетті экспозицияны басқару.

# Туберкулезге қарсы ұзақ әсерлі тасымалдаушылар

| Платформа | Әсер ұзарту жолы | Даму мәртебесі |
|---|---|---|
| **PLGA микросфералары** | Полимер диффузиясы + гидролизі | Зерттелетін дәрі жеткізу технологиясы |
| **Липосома / нанобөлшек** | Дәріні қорғау, таралуды өзгерту | Негізінен тәжірибелік зерттеулер |
| **Имплант немесе depot инъекция** | Ұзақ уақыт біртіндеп босату | ТБ-ға арналған көптеген тәсілдер зерттеу сатысында |
| **Өкпеге бағытталған бөлшек** | Өкпедегі жергілікті жеткізуді өзгерту | Рутиналық стандарт емес |

# PLGA микросферасының жұмыс принципі

Препарат + PLGA → Микросфера түзілуі → Сұйықтықтың енуі → Диффузия / гидролиз → Препараттың босап шығуы

## Маңызды технологиялық тәуекел

Бастапқы тез босау (burst release) және кейінгі төмен концентрация тәуекелі арнайы бағаланады.

# Қатерлі ісік және дәрі жеткізудің күрделілігі

## Қатерлі ісіктің ерекшелігі

- Жасушалардың реттелмей көбеюі
- Инвазия және метастаз беруі
- Ісік ішіндегі қанайналым біркелкі емес
- Дәріге төзімді клондардың қалыптасуы

## Дәрі жеткізудің мәселесі

- Сау тіндерге уытты әсер
- Қысқа немесе өзгермелі экспозиция
- Ісікке ену деңгейінің айырмашылығы
- Емдік әсер және қауіпсіздік теңгерімі

# Ісікке қарсы дәрілердің негізгі топтары

| Топ | Мысал | Әсер ету тетігі |
|---|---|---|
| **Алкилдеуші** | Циклофосфамид, бусульфан | ДНҚ-ның химиялық зақымдануы |
| **Платина препараттары** | Цисплатин, карбоплатин | ДНҚ айқаспалы байланыстары |
| **Антиметаболиттер** | Метотрексат, 5-фторурацил | Нуклеин қышқылы синтезін бұзу |
| **Антрациклиндер** | Доксорубицин | Топоизомераза II / ДНҚ зақымы |
| **Таксандар** | Паклитаксел | Микротүтікшелерді тұрақтандыру |

# Алкилдеуші заттар және платина қосылыстары

## Алкилдеуші препараттар

Циклофосфамид белсенді метаболиттерге айналып, ДНҚ-мен ковалентті байланыс түзеді.

Нәтижесі: репликацияның бұзылуы, жасушалық циклдің тоқтауы және жасуша өлімі.

## Платина қосылыстары

Цисплатин ДНҚ негіздері арасында айқаспалы байланыс түзілуіне әкеледі.

Бақылау: нефроуыттылық, нейроуыттылық және есту қабілетіне әсері.

# Ісікке қарсы препараттарды ұзартудың мақсаты

## Экспозиция

Препараттың ісікке қолжетімді уақытын өзгерту; плазмадан тым жылдам шығарылуды баяулату.

## Таралу

Тіндер арасында таралуды және тасымалдағышпен дәрінің қорғалуын басқару.

## Қауіпсіздік

Кейбір формаларда белгілі уытты әсерлерді төмендету; алайда жаңа жағымсыз әсерлер пайда болуы мүмкін.

# Липосомалық доксорубицин — нақты мысал

## Кәдімгі доксорубицин

Антрациклин; ДНҚ-ға интеркаляция жасайды және топоизомераза II-ге әсер етеді.

Жүйелік экспозиция мен кардиоуыттылық маңызды.

## ПЭГ-липосомалық доксорубицин

Липидті көпіршік дәріні қоршайды; шығарылу және таралу сипаты өзгереді.

Кейбір көрсеткіштерде қолданылады; қол-аяқ синдромы және инфузиялық реакциялар сақталады.

Дереккөз: NCI Drug Dictionary, Liposomal Doxorubicin (2025)

# Липосоманың құрылымы: дәріні инкапсуляциялау

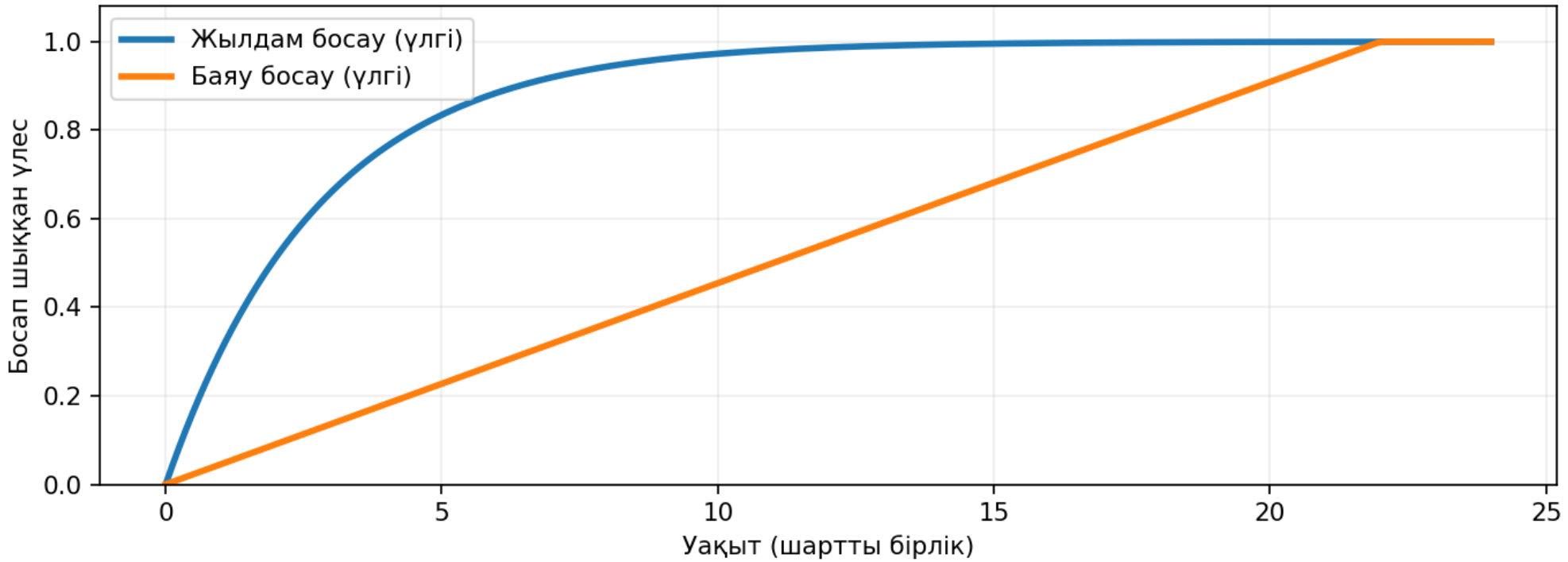


## Фосфолипидті қабаттар

Гидрофильді дәрі су фазасына енгізіледі; липофильді дәрі мембранада орналасуы мүмкін.

ПЭГ-қабат кейбір липосомалардың қанайналымнан тез шығарылуын азайтады. Босап шығу профилі формулаға тәуелді.

# Босап шығу жылдамдықтары: салыстырмалы мысал



# Сапаны бақылау және спецификация

| Көрсеткіш | Талдау мақсаты |
|---|---|
| **Сәйкестендіру және сандық анықтау** | Әсер етуші затты растау, мөлшерін өлшеу (мысалы, ЖХСХ) |
| **Босап шығу / еріту профилі** | Уақыт бойынша бөлінген дәрі үлесін анықтау |
| **Бөлшек өлшемі / PDI** | Дисперстік жүйенің өлшемдік біркелкілігін бағалау |
| **Инкапсуляция тиімділігі** | Қамалған дәрі массасының бастапқы массаға қатынасы |
| **Тұрақтылық / қоспалар** | Сақтау кезінде ыдырау өнімдерін бақылау |
| **Стерильдік / эндотоксин** | Парентералды формалардың қауіпсіздігін бағалау |

# Пролонгацияның шектеулері мен тәуекелдері

## Туберкулез кезінде

- Ұзақ төмен концентрация резистенттілікке ықпал етуі мүмкін
- Бірнеше дәрінің әсерін үйлестіру күрделі
- Тоқтатуды немесе дозаны жедел өзгертуді қиындатуы мүмкін

## Онкология кезінде

- Тасымалдағыш ісіктің барлық бөлігіне біркелкі түспейді
- Формаға тән жаңа уыттылық болуы мүмкін
- Тиімділік әрбір препарат пен көрсетілім үшін дәлелденеді

# Туберкулез қоздырғышының морфологиясы

*Mycobacterium tuberculosis* — қышқылға төзімді, таяқша тәрізді бактерия.

• Липидтерге бай жасуша қабырғасы дәрілердің енуін қиындатады.

• Ағзада макрофаг ішінде сақталуы мүмкін.

• Өсу қарқыны баяу болуы емді ұзақ жүргізуге ықпал етеді.




Сурет: туберкулез диагностикасы мен микобактерияның көріністері (алғашқы дәріс материалынан).

# Туберкулездің клиникалық ерекшеліктері

Негізгі белгілер:

• Ұзаққа созылатын жөтел;

• Дене қызуының көтерілуі, түнгі терлеу;

• Салмақ жоғалту және әлсіздік.

Диагноз микробиологиялық тест, сәулелік диагностика және клиникалық деректермен қойылады.




Емдеуде дәріге сезімталдық нәтижесі мен пациенттің клиникалық жағдайы есепке алынады.

# Изониазид: химиялық-фармакологиялық сипаттама

Изониазид (H) — микол қышқылдары синтезін тежейтін бірінші қатардағы препарат.

• Туберкулез микобактериясына белсенді.

• Бауыр қызметін бақылау қажет.

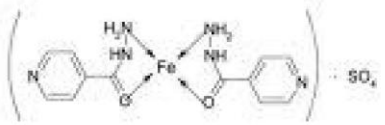
• Перифериялық нейропатияның алдын алу үшін белгілі науқастарға пиридоксин тағайындалады.

ИНҚГ (изоникотин қышқылының гидразиді) - Изониазид

Микобактерияға жоғары бактериостатикалық белсенділігі бар ең тиімді препарат

- ***Әсер ету механизмі*** микол қышқылының түзілуіне қажет көптеген ферменттерді (каталаза, дегидрогеназа, дезоксирибонуклеаза және т.б.) тежеп микобактерияның зат алмасуын бұзады ⇒ ТМБ-ның жасушалық қабырғасы бұзылады.
- ***Қолданылуы*** ересек адамдар және балалардың белсенді тбс-тың барлық түрлері.
- *Жанама әсерлері*: диспепсиялық көріністер, бас ауыруы, перифериялық невриттер, эйфория, ұйқының бұзылуы, жүректің ауыруы, дерматиттер. Кейде гепатит, гинекомастия, меноррагии дамиды.
- Көптеген жағымсыз әсерлер В тобының витаминдерінің, әсіресе пиридоксиннің жеткіліксіздігінен болады, себебі бұл препарат осы топтың витаминдерінің алмасуын бұзады.





# Рифампицин: белсенділік және өзара әсерлесу

Рифампицин (R) микобактерияның ДНҚ-тәуелді РНҚ-полимеразасын тежейді.

- Біріктірілген терапияның негізгі компоненті.
- Бауыр ферменттерін индукциялайды.
- Бірқатар дәрілермен клиникалық маңызды өзара әрекеттеседі.




## Рифампицин препараттары

- **Рифампицин** – кең спектрлі жартылай синтетикалық антибиотик. Туберкулез микобактериясына және лепраға,
- сонымен қатар грам оң бактерияларға айқын белсенді әсерін көрсетеді.
- Жоғары мөлшерде қолданғанда грам теріс бактерияларға және протейдің кейбір түрлеріне әсер етеді.

*Әсер ету механизмі* Рифампицин ДНҚ-тәуелді РНҚ-полимеразамен байланысады ⇒ ТМБ және хламидияның РНҚ түзілуін тежейді ⇒ бактерияның көбеюі шектеледі.

Монотерапия кезінде тұрақтылық дамиды, сондықтан оны изониазидпен, этамбутолмен бірге қосып қолдану қажет.

- **Рифабутин** (микобутин) рифампициннің туындысы, тіндерге жақсы өтеді, әсері өте жоғары, микобактерияның атипті түріне және спецификалық емес микробты флораға әсер ете алатын қасиеті бар, сонымен қатар бұл препаратты науқастар жақсы көтереді.
- *Жанама әсерлері* – диспепс. көріністер, бауыр және ұйқы безінің дисфункциясы, лейкопения, геморрагиялық синдром, несептің, тердің, жастың, контактты линзаның сарғыш түске боялуы.

Төзімділіктің алдын алу үшін белсенді туберкулезде жалғыз қолданылмайды.

# Этамбутол және ем қауіпсіздігі

Этамбутол (Е) — арабиногалактан синтезін тежейтін препарат.

• Көру өткірлігі мен түсті ажырату қабілеті бақыланады.

• Доза бүйрек қызметіне байланысты түзетілуі мүмкін.

• Көздегі өзгерістер пайда болса дәрігерлік бағалау қажет.

## Этамбутол

- Тек қана бөлініп жатқан микобактерияларды тежейді, басқа дәрілік заттарға тұрақты туберкулездің әр түрлі түрлерінде қолданады.
- ***Әсер ету механизмі***: РНҚ және ақуыз түзілуін тоқтатады, сонымен қатар екі валентты металдармен ( медь, магний) байланысу қабілетін тежейді және рибосома құрылымын бұзады.
- ***Жанама әсерлері:*** көздің көру қабілетінің нашарлауы, түсті қабылдау қабілетінің бұзылуы.



# Қатерлі ісік: жасушалық өзгерістер

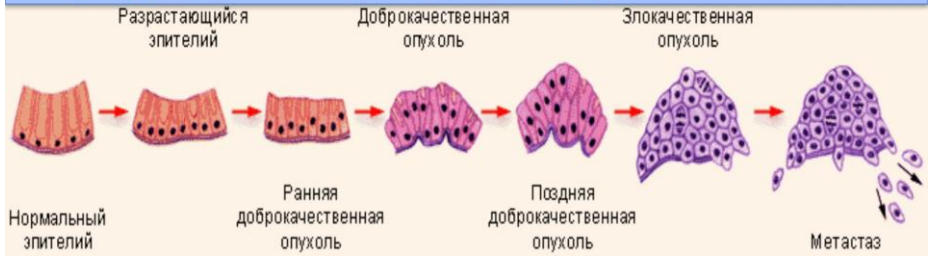
Қатерлі ісік — генетикалық және эпигенетикалық өзгерістердің нәтижесінде жасушалардың ретсіз өсуі.

- Апоптоздан жалтаруы мүмкін.
- Ангиогенезді белсендіреді.
- Қоршаған тінге инвазия жасайды және метастаз беруі ықтимал.

Кіріспе

**Қатерлі ісік (Бластома)** – бұл ісік өмірге қауіпті қасиеттерімен бағаланады. Сол себептен оны «қатерлі» деп атайды. Қатерлі ісік қатерлі ісік жасушаларынан тұрады.

Қатерлі ісік қалыпты жасуша қатерлі трансформация нәтижесінде пайда болады, ол бақылаусыз көбейеді, апоптозға қабілеттілігін жоғалтады. Қатерлі трансформация бір немесе бірнеше мутация кесірінен пайда болады, жасушалардың шекарасы анықталмаған жағдайда апоптоз механизімі бұзылуына алып келеді. Егер де ағзаның иммундық жүйесі мұндай трансформацияны анықтамаса, ісік ары қарай өсіп сонында *метастаз* береді.




Ісікке қарсы дәрілік ем ісіктің гистологиялық және молекулалық ерекшеліктеріне тәуелді.

# Алкилдеуші препараттардың әсер ету механизмі

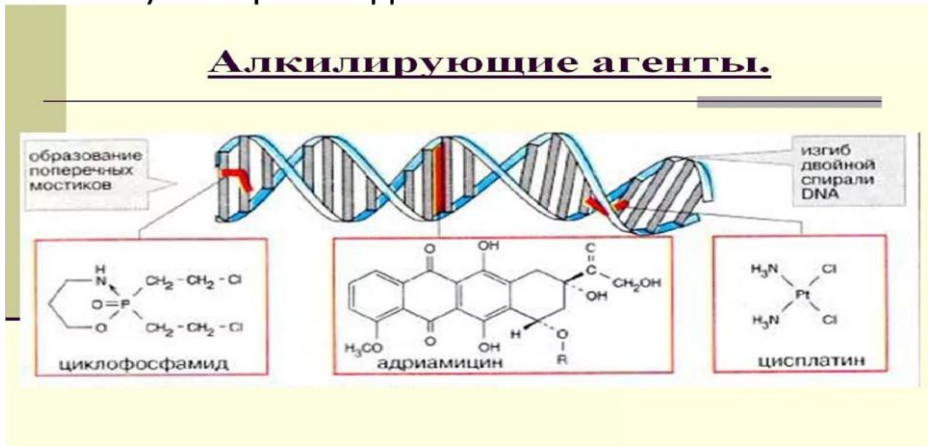
Алкилдеуші агенттер ДНҚ-ға ковалентті топтарды қосады.

• ДНҚ тізбектерінің айқаспалы байланысы түзіледі.

• Репликация және транскрипция бұзылады.

• Жасушалық зақымдану апоптозға әкелуі мүмкін.

ДНҚ молекуласының алкилденуі тігілуінің және жыртылуының түзілуі репликация және транскрипция процесінде матрицалық қызм еттің бұзылуына әкеледі, соңында митотикалық тежеліп ісік жасушалары өледі.




Көрнекі сурет: бастапқы дәрістің ДНҚ-ға әсер ету сызбасы.

# Циклофосфамид: қолданылуы мен қауіптері

Циклофосфамид — бауырда белсендірілетін алкилдеуші дәрі.

• Әртүрлі онкологиялық және кейбір иммунологиялық көрсеткіштерде қолданылады.

• Миелосупрессия, жүрек айну, геморрагиялық цистит болуы мүмкін.

• Емге байланысты қан талдаулары бақыланады.

## Хлорэтиламиндер

Алкилдеуші заттардың ішінде гемобластозда және шынайы ісіктерде, мысалы, сүт безінің және жұмыртқа жасушасының қатерлі ісіктерінде әсері тиімді препараттар бар (диклофосфан, тиотепа).




Препарат мөлшері мен емдеу сызбасын тек онколог анықтайды.

# Платина туындылары: әсері мен бақылауы

Цисплатин, карбоплатин және оксалиплатин ДНҚ-да кросс-байланыстар түзу арқылы әсер етеді.

• Цисплатин: нефроуыттылық, отоуыттылық, жүрек айну.

• Карбоплатин: миелосупрессия айқынырақ болуы мүмкін.

• Оксалиплатин: сенсорлық нейропатия тән.




Сурет: платина препараттарының оқу материалындағы бейнелері.

# Туберкулезде пролонгация не үшін қажет?

Мақсаты — дәрінің ағзада жеткілікті деңгейін ұзағырақ сақтау және қабылдау жиілігін ықтимал азайту.

• Ұзақ курста емге бейілділікті арттыруға бағытталады.

• Концентрацияның күрт ауытқуын төмендетуі мүмкін.

• Макрофагтарға жеткізу жүйелері зерттелуде.

Маңызды шектеу: туберкулездің ұзақ әсерлі депо-формаларының көбі зерттеу сатысында; стандартты көпкомпонентті емнің орнына өздігінен қолданылмайды.

# Онкологияда пролонгация және нанотасымалдаушылар

Липосомалық доксорубицин — дәрінің таралуы мен фармакокинетикасын өзгертетін тіркелген форма мысалы.

• ПЭГ-қапталған липосомалар айналымдағы уақытқа әсер етеді.

• Классикалық доксорубициннен уыттылық бейіні өзгеше.

• Нысаналы жеткізілу ісік түрі мен микросредаға тәуелді.

Ұзақ айналымда болу ≠ барлық жағдайда әсердің міндетті түрде ұзақ болуы. Нақты клиникалық нәтиже зерттеулермен дәлелденуі керек.

# Қорытынды

- Туберкулезді емдеуде бірнеше препараттан тұратын толық курс қажет; әсерді ұзарту ем курсын автоматты түрде қысқартпайды.
- Ұзақ босап шығатын жүйелер дәрілік экспозицияны басқаруы мүмкін, бірақ туберкулездегі көптеген depot-нұсқалар әлі зерттелуде.
- Ісікке қарсы липосомалық препараттар клиникада қолданылады және дәрінің таралуы мен фармакокинетикасын өзгертеді.
- Пролонгацияның артықшылықтары қауіпсіздік, босап шығу және клиникалық тиімділік деректерімен расталуы тиіс.

# Бақылау сұрақтары

**Тақырып: «Туберкулезге қарсы және ісікке қарсы препараттар, олардың әсерін ұзартудың қажеттілігі»**

1.Туберкулезге қарсы дәрілік препараттардың негізгі топтары қандай және олар қалай жіктеледі?
2.Туберкулезге қарсы препараттардың әсер ету механизмдері қандай?
3.Туберкулезді емдеуде бірнеше препаратты біріктіріп қолданудың маңызы неде?
4.Ісікке қарсы препараттар қандай негізгі топтарға бөлінеді?
5.Ісікке қарсы алкилдеуші препараттардың әсер ету механизмі қандай?
6.Дәрілік препараттардың әсерін пролонгациялау дегеніміз не және оның негізгі мақсаты қандай?
7.Туберкулезге қарсы препараттардың әсерін ұзарту неліктен қажет?
8.Ісікке қарсы препараттарды пролонгациялаудың қандай артықшылықтары бар?
9.Дәрілік препараттардың әсерін ұзарту үшін қандай заманауи дәрілік тасымалдау жүйелері қолданылады?
10.Пролонгацияланған дәрілік түрлердің сапасын бағалау кезінде қандай негізгі көрсеткіштер анықталады?

# Пайдаланылған әдебиеттер


1. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment and care. Geneva, 2025. who.int/publications/i/item/9789240107243

2. CDC. Treatment for Drug-Susceptible Tuberculosis Disease, 2025. cdc.gov/tb/hcp/treatment/tuberculosis-disease.html

3. NCI. Doxorubicin Hydrochloride Liposome. Updated 2025. cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/doxorubicin-hydrochloride-liposome

4. NCI. Cancer Nano-Therapies in the Clinic and Clinical Trials. dctd.cancer.gov/research/research-areas/nanotech/cancer-nano/current-therapies

5. FDA. ABRAXANE (paclitaxel) Prescribing Information, 2020. accessdata.fda.gov

6. DailyMed. ONIVYDE (irinotecan liposome injection), prescribing information. dailymed.nlm.nih.gov

7. Aulton M.E., Taylor K.M.G. Aulton’s Pharmaceutics. Elsevier.

8. Siepmann J., Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. Int J Pharm.