

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

И.Р.Мавлянов, Р.Қ.Маҳкамова, П.С.Кац

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

Ғафур Ғулом номидаги нашриёт-матбаа ижодий уйи
Тошкент — 2012

УДК 615.03
ББК 52.81
М13

Тақризчилар:

А.А.Гадаев – Тошкент Тиббиёт Академияси 3-УАШ-терапия кафедраси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор;

У.Қ.Қаюмов – Тошкент шифокорлар малакасини ошириш институти терапия ва телемедицина кафедраси мудир, тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Мавлянов, И.Р.

Клиник фармакология: қўлланма/ Мавлянов И.Р., Маҳкамова Р.К., Кац П.С.; Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги, Тошкент тиббиёт академияси. – Тошкент: Фафур Фулом номидаги нашриёт-матбаа ижодий уйи, 2012. – 476 б.

I. Маҳкамова, Р.К

II. Кац, П.С.

ISBN 978-9943-03-444-0

Қўлланмада фаннинг асосий муаммолари ва клиник фармакологиянинг вазифалари, фармако-динамика ва фармакокинетика, ноҳўя таъсирлар, дори воситаларининг ўзаро таъсирларининг асосий йуналишлари батафсил ёритилган. Клиник фармакологиянинг ёшга боғлиқ аспекти, ҳомилдорлик ва эмизикли даврлардаги ўзига хос тамойиллари ҳам ёритиб ўтилган. Хусусий клиник фармакология қисмида қатор дори воситалар гуруҳининг клиник фармакологик хусусиятлари келтирилган. Қўлланма материаллари расм ва жадваллар билан тўлдирилган.

Мазкур қўлланма амалий шифокорлар, умумамалиёт шифокорлари ҳамда УАШ тайёрлаш учун тиббиёт ва фармацевтика олийгоҳлари ўқитувчилари ва талабалари учун мўлжалланган.

УДК 615.03
ББК 52.81

© Фафур Фулом номидаги
нашриёт-матбаа ижодий
уйи, 2012 й.

ISBN 978-9943-03-444-0



*Ўзбекистонда клиник фармакология фани асосчиси профессор
НАДЖИМУТДИНОВ ҚАМАРИДДИН НАДЖИМУТДИНОВИЧ
хотирасига бағишланади*

СЎЗ БОШИ

Клиник фармакология фани — яратилиши ва ривожланишини вақт тақозо этган, нисбатан янги тиббиёт фанидир.

Клиник фармакология кафедраси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги ва институт раҳбарлиги остида 1982 йили Тошкент Тиббиёт институти қошида профессор Қ.Н.Нажмутдинов ташаббускорлигида ташкил топган.

Кафедра собиқ Иттифоқдаги тиббиёт институтлари орасида биринчилар қаторида ташкил топди. Шунини таъкидлаш лозимки, клиник фармакология кафедраси ТошДавТИ бошқа кафедралари орасида тез орада ўз ўрни ва мавқеига эга бўлди.

Профессор В.Г. Кукес таҳрири остидаги клиник фармакология фани бўйича биринчи дарслик фақатгина 1990 йили чоп этилди. Шу сабабли, фан бўйича талабалар билан машғулот ўтказиш учун кафедра ходимларининг ўзлари ўқув-услубий қўлланма ва тавсияномалар ишлаб чиқарди. В.Г. Кукес таҳрири остидаги клиник фармакология бўйича дарсликлар Россия Федерациясида бир неча бор қайта чоп этилди, аммо бу дарсликка эга бўлиш бизнинг республикамиздаги барча талабаларга муаммо бўлиб қолмоқда. Шунинг учун ТТА клиник фармакология кафедраси ходимлари томонидан тайёрланган мазкур «Клиник фармакология фани бўйича қўлланма» айна муддаодир.

Мазкур қўлланмада клиник фармакологиянинг асослари батафсил ёритиб берилган. Шифокорларнинг кундалик амалиётида кенг қўлланадиган дори воситалари гуруҳларининг клиник-фармакологик хусусиятлари ҳақидаги маълумотлар тўлиқ келтирилган. Қўлланма ҳозирги вақтда маълум бўлган замонавий илмий-амалий маълумотларни мужассамлаштирган.

Қўлланмада ҳомиладор аёлларда, эмизикли даврда, янги туғилган чақалоқлар ва кексаларда клиник фармакологиянинг ўзига хос муаммолари алоҳида бобларда кўриб чиқилган. Бундан ташқари, ҳар бир гуруҳ дори воситалари ёритиб ўтилганда, муаллифлар уларнинг таъсир механизми, дозалаш тартиби, бузоришга бўлган кўрсатма ва қарши кўрсатмаларини маълум бир гуруҳ беморларида қўлланишининг ўзига хос хусусиятларини ҳам алоҳида ёритиб ўтишган, бу эса, жуда катта аҳамиятга эга. Мазкур қўлланма УАШ, «оилавий шифокор» тайёрлашдаги замонавий талабаларга жавоб бера олади.

*Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий
терапия ва тиббий реабилитация маркази директори,
тиббиёт фанлари доктори, профессор*

А.Л.Аляви

КИРИШ

Клиник фармакология илмий фан сифатида XX асрнинг иккинчи ярмида яратилди. Фаннинг яратилишига клиник амалиётга кўп миқдордаги дори воситаларининг кириб келиши сабаб бўлди, чунки дори воситаларининг одам организмга кўрсатадиган барча сифатли ва миқдорий кўрсаткичларини ягона тизимини яратиш талаб этилди.

Янги дориларни жадал ишлаб чиқарилиши XX асрнинг 1930–40-йилларида бошланди. Бу даврни «фармакологик инқилоб»нинг бошланиши деб аташади. Умумий илмий-техник ривожланиш, хусусан, биология, физиология, биохимия, микробиология, кимё, фармакология ҳамда бошқа илмий ва амалий фанларнинг кескин ривожланиши бу жараёнга туртки бўлди.

Умуман олганда, XX аср илмий, фармакология ва дорига жуда бой мерос қолдирди. XXI асрга тиббиёт кучли дори моддаларининг захираси билан кириб келди. Дунё фармакологик саноатлари ҳозирги вақтда ўн минглаб дори воситаларини ишлаб чиқармоқда. Ҳозирги кунга келиб, Ўзбекистонда 2012 й. дори воситаларининг 6236 тури қайд этилган. 2004 йилда бу кўрсаткич 3344 ташкил этганди, демак, охириги йилларда бу кўрсаткич 86%га ортган. Бу кўрсаткичга кундалик шифокорлик амалиётида кенг қўлланадиган дори воситалари гуруҳининг намоёндалари ҳам кирган. Бироқ, бу меросни самарали қўллаш осон эмас экан. Шифокор ана шу дори воситалари «ўрмонидан» касалликнинг этиология, патогенези ва клиник кўринишига тўғри келадиган, шу билан бир вақтда, муайян беморни даволаш учун ҳам тўғри келадиган дори воситасини танлай била олиши лозим. Буни амалга ошириш осон эмас. Ҳар бир фармакологик гуруҳга бир нечта дори воситалари кирди, уларнинг фармакодинамикаси ўхшаш бўлса ҳам, бироқ фармакокинетикаси, дорини кўтара олиши ва бошқа белгилари билан фарқланади. Бундан ташқари, турли беморлар маълум бир дорини турлича қабул қилади. Дори воситасини самарали қўллаш учун шифокор қўлланаётган дорининг клиник фармакологик хусусиятларини ҳамда замонавий фармакотерапия тамойиллари ва мазкур муайян ҳолатдаги тиббий вазифани аниқ билиши лозим.

Юқорида айтиб ўтилгандан келиб чиққан ҳолда, мазкур қўлланмада амалий тиббиётда нисбатан кенг қўлланадиган дори воситалари гуруҳи ва алоҳида дори воситалари ҳақида батафсил маълумотлар келтирилган. Дори воситалари кўриб чиқилганда уларнинг таъсир механизмлари ва клиник қўлланишининг ўзига хос томонлари ҳам замонавий илмий нуқтаи назардан қайта кўриб чиқилган. Баъзи ҳолларда аввал мавжуд бўлган, эскириб қолган фикрларга ўзгартиришлар киритилган. Янги, замонавий дори воситалари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Китобда асосий фикр фармакологик билимнинг клиник йўналишларига қаратилган. Шифокор-талаба касалликни даволаш ва олдини олиш нуқтан назаридан дориларнинг таъсир механизминини тушуна олиши лозим. Агар бўлғувчи шифокор дориларни амалиётда қўллай олишни билмаса, у ҳолда турли дори воситалари ҳақидаги маълумотларни билишнинг аҳамияти бўлмайди.

Беморга клиник фармакология фанининг асосчиларидан бири, буюк терапевт Б.Е.Вотчал тиббиётнинг бу соҳасини қуйидагича таърифламаган: «Клиник фармакология – бу бемор тўшаги олдида фармакологик фикрлашдир». Муайян беморга замонавий дори воситалари орасидан керакли дорини танлаб буюриш учун шифокор унинг ижобий ва салбий томонлари, ўхшаш бошқа дори воситасидан (худди шу ёки бошқа фармакологик гуруҳдан) афзаллиги, беморга буюрилаётган бошқа дорилар билан бир вақтда буюрганда ривожланиши мумкин бўлган ўзаро таъсир натижаси, дозалаш тартиби ва бошқалар ҳақида «бош қотириши» керак. Шифокорга ана шу муаммоларни ҳал қилишда мазкур қўлланмада ёритилган дори воситалари ҳақидаги маълумотлар кўмак бера олади.

Маълумотларни ўзлаштирилиши натижасида, шифокорнинг кундалик амлиётида зарур бўлган қуйидаги билим, маҳорат ва кўникмаларга эга бўлиш имкони яратилади:

- Фармакодинамика ва фармакокинетика кўрсаткичларини назарда тутган ҳолда, муайян клиник ҳолатда энг самарали ва хавфсиз дори воситасини танлаш.

- Танланган дори воситаларини зарур бўлган дозалаш тартибини белгилаш: бирламчи, суткалик ва курсли дозалари, юбориш йўли ва сонини аниқлаш.

- Ножўя таъсирларни олдини олиш ва кўра билиш ҳамда улар ривожланганда бартараф қила олиш.

- Дориларни самарали комбинациялаш.

- Ўтказилаётган даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усулларини танлаш.

Клиник фармакология ва клиник фанларнинг билимига асосланган ҳолда фармакотерапияга ёндошиш нафақат самарали ва хавфсиз даволаш ўтказиш, балки соғлиқни сақлашга сарфланадиган иқтисодий сарф-харажатни ҳам камайтириш имконини беради.

ҚИСҚАРТИРИШЛАР РҲЙХАТИ

ААП – антиаритмик дори воситалари
АБ – артериал босим
АПФ – ангиотензиналмаштирувчи фермент
АСК – ацетилсалицил кислота
АТФ – аденозинтрифосфат
в/и – вена ичита
ГК – глюкокортикоидлар
ГЭТ – гематоэнцефалитик тўсиқ
ДАБ – диастолик артериал босим
ДВ – дори воситалари
ДВНТ – дори воситаларининг ноўя таъсирлари
ЖПЗЛП – жуда паст зичликдаг липопротеидлар
КИМ – кислота-ишқорий мувозанат
МАО – моноаминооксидаза
МЗЛП – меърий зичликдаги липопротеидлар
МИЙ – меъда ичак йўли
МНТ – марказий нерв тизими
МОС – монооксигеназа тизими
м/о – мушак орасига
НАДФ – никотинамиддинуклеотидфосфат
ПЗЛП – паст зичликдаги липопротеидлар
РААТ – ренин ангиотензин альдостерон тизими
САБ – систолик артериал босим
САТ – симпатоадrenal тизими
СБЕ – сурункали буйрак етишмовчилиги
СЮЕ – сурункали юрак етишмовчилиги
ТБ – таъсир бирлик
ХБ – халқаро бирлик
ХС – холестерин
цАМФ – циклик аминозинмонофосфат
цГМФ – циклик гуанетидинмонофосфат
ЦОГ – циклооксигеназа
ЭКГ – электрокардиография
ЮЗЛП – юқори зичликдаги липопротеидлар
ЮҚС – юрак қисқаришлар сони
ЯҚНДВ – яллиғланишга қарши дори воситалари
ЎЗЛП – ўрта зичликдаги липопротеидлар
ҳ. – ҳоказо

I ҚИСМ

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ УМУМИЙ МУАММОЛАРИ

1-БОБ. КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ ФАНИ ВА ВАЗИФАЛАРИ

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ ФАНИНИНГ ЯРАТИЛИШ ТАРИХИ

Клиник фармакология мустақил тиббиёт фани сифатида XX асрнинг биринчи ярмида пайдо бўлган. Бироқ, ўзининг замонавий шаклида аввалги асрнинг 60-йиллари бошида шакллана бошлаган. Бу XX асрнинг иккинчи ярмида тиббиёт амалиётига тамоман янги, юқори самарали дори воситаларни яратилиши ва кириб келиши билан боғлиқ «тўполоннинг» бошланиши билан белгиланади. Бу дори воситаларнинг фармакологик фаоллигининг тўлиқ доирасини фақат клиник шароитда баҳолаш мумкин эди. Тиббиётнинг кейинги ривожланиши ҳар бир беморни даволашга шахсий ёндошган ҳолда дориларни танлаш ҳамда қўлланаётган дори воситалар самарадорлигини қулай, ишончли ва информатив усулларини қўлламадан ўтказилиши мумкин эмаслигини кўрсатди. Клиникада аввал қўлланмаган янги дори воситалар самарадорлигини клиник баҳолаш учун ягона ёндошув ташкил этилиши зарурияти туғилди. Бундай муаммоларни аввалдан мавжуд бўлган тиббиёт фанлари ўртасида ҳал этиш қийин бўла бошлади, ва табиий, тиббиёт илмида янги ва тез ривожланадиган йўналиш — клиник фармакология фанининг пайдо бўлишига олиб келди.

Клиник фармакологияни фан сифатида шаклланиши фармакокинетиканинг янада ривожланиши билан ҳам боғлиқ бўлган. Аввалги асрнинг ўрталарида дори воситаларининг одам организмидаги фаолиятини ўрганиш учун математик тенгламалар қўлланади эди (Widmark ва Tandberg, 1924). Йилдан-йилга препаратларнинг фармакокинетикаси ҳақидаги янги маълумотлар йиғила бошлади: транзитнинг ўртача вақти, «қиялик остидаги юза», «концентрация-вақт», тақсимланиш ҳажми (Dominguez, 1934), биосингувчанлик концепцияси (Oser et al., 1945) ва ҳ.

Фармакокинетиканинг кейинги ривожланиши учун фундаментал асос бўлган илмий изланиш натижалари Теорелл томонидан 1937 йилда чоп этилди. Ваҳолаки, «Фармакокинетика» термини анча кейин, 1953 йилда «Қондаги концентрация» (Фридрих Хартмут Дост) монографиясида пайдо бўлди.

Ўтказилган изланишлар натижасида дори воситасининг одам организмидаги фаолиятини белгиловчи янгидан-янги қирралари яратила бошланди. Параллел равишда, турли препаратларнинг таъсир механизми ва одам организмидаги фармакологик таъсирларини ўзига хос хусусиятлари ўрганилди, яъни дори воситаларининг фармакодинамик таъсирлари ҳақидаги маълумотлар йиғилди.

Дори воситаларининг фармакодинамикаси ва фармакокинетикаси ҳақидаги маълумотлар улар орасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш заруриятига олиб келди. Фармакокинетика ва фармакодинамика орасидаги боғлиқлик соҳасидаги изланишлар натижаси 1950 йилда De Jongh, Wijnans, Van Gemert ва Duyff томонидан нашр этилди.

Дори воситалари самарадорлигини баҳолашнинг илмий асосланган усулларини немис шифокори Паул Мартини яратган. У 1932 йили «Терапевтик текшириш услублари» китобини чоп этди ва «клиник фармакология» терминини тақлиф қилди. Дори воситаларини клиник синовларини ўтказиш усуллари, жумладан, «дастлабки

ҳолат», «плацебо», «назорат» гуруҳи тушунчалари, текшириш баённомасига талаблар, танлаб олиш ўлчовлари, дорилар самарадорлигини баҳолаш кўрсаткичлари, рандомизациялашга дастлабки ҳаракатлар Паул Мартини томонидан ёритилган. 1933 йили Паул Мартини Германияда тиббий текширишлар Кенгаши қошида биринчи терапевтик синовлар Қўмитасини ташкил қилди.

1938 йилда АҚШ овқат ва тиббиёт препаратлари сифатини назорат қилиш қўмитаси – Food and Drug Administration – FDA яратилди ва дори воситалари қўлланишининг назорати бўйича биринчи қонун қабул қилинди.

1967 йили швейцариялик шифокор Люциус Деттли (Dettli) томонидан буйрак етишмовчилиги беморларида дориларни дозалашни коррекциялаш усули ишлаб чиқилди. Бир неча йилдан кейин эса, «Мост от фармакокинетики к клинической медицине» номли мақоласи нашр этилди.

Бу вақтга келиб, дориларга нисбатан бўлган жавоб турлича экани ва ўзгарувчан токсик реакциялар кўринишида кечиши ҳақидаги маълумотлар йиғилиб қолди. Шу асосда, дорилар метаболизми бузилиши билан боғлиқ патологик генетик ҳолатлар кўрсатиб берилди. Бу маълумотларнинг таҳлили асосида 1959 йили немис олими F. Fogel «фармакогенетика» терминини таклиф қилди, 1962 йилда эса, W. Kalow томонидан дастлабки изланишлар натижаси – «Pharmacogenetics» чоп этилди.

XX асрнинг ўрталарида дорилар самарадорлигини баҳолаш усуллари; препаратлар фармакодинамикасини ўрганишга янгича ёндошувлар, янги ва эски препаратлар самарадорлигини таққослаб, натижаларини клиникага киритиш жуда тез ривожланди. Б.Е.Вотчал 50–60-йилларда клиникага дори воситалари фармакодинамикасини ўрганиш тизими, ножўя таъсирлар ҳамда самарали фармакотерапия тамойилларини киритди. Собиқ иттифоқда Б.Е.Вотчал клиник фармакологиянинг асосчиси бўлди.

Клиник фармакология марказлари дунёнинг кўпгина етакчи тиббиёт муассасалари Чикаго ва Гарвард университетлари, Кливленд клиникасида очила бошлади. Клиник фармакологиянинг кейинги ривожланиши фақат илмий йўналишда эмас, балки ишлаб чиқарилишда ҳам кенг тарқалиб кетди.

XX асрнинг 70-йиллари охири фармакокинетика ва фармакодинамика бўйича йиғилган билимларни клиник амалиётга фаол киритилиши билан белгиланди. Клиник амалиётга дориларнинг терапевтик мониторинги киритилди. Кўп қўлланадиган дориларнинг кўпчилигини мониторинги учун тавсиялар ишлаб чиқилди. Клиник фармакокинетиканинг ривожланишига россиялик олимлар Л.Е.Холодов, В.П.Яковлев, М.Г.Глезер ва бошқалар катта ҳисса қўшдилар.

80-йилларда В.Г.Кукес ва бошқа олимлар дорилар метаболизмида ацетилланиш ва оксидланишнинг аномал реакцияларини аниқлашди, кейинчалик эса, жигарнинг метаболизмловчи ферментларини генетик полиморфологияси кўрсатиб берилди. 1990 йилдан бошлаб, РГМУ клиник фармакология кафедраси қошидаги фармакокинетика лабораториясида (кафедра мудири профессор Ю.Б.Белоусов) дорининг терапевтик мониторинги асосида популяцион анализ ва метаболизм хусусиятларига асосланиб, дори воситасини шахсий ёндошган ҳолда дозалаш дастури ишлаб чиқилди. 1999 йили Evans ва Rellin томонидан метаболизмловчи ферментларнинг генетик полиморфлигининг аҳамияти таъкидлаб ўтилди.

Клиник фармакология ривожланишига республикамиз олимлари ҳам салмоқли ҳисса қўшди. Биринчи навбатда, профессор Қ.Н.Нажмутдиновни таъкидлаш лозим, чунки у узоқ йиллар давомида жигар монооксигеназ тизими ва ўпка сурфактантининг амалий йўналишларига ҳамда турли патологик ҳолатларда организмни махсус ва махсус бўлмаган ҳимоя фаолиятини ўрганиш ва уни коррекциялаш

йўллари излашга оид илмий муаммоларни ижобий равишда ишлаб чиқди. Тошкент тиббиёт академияси қошидаги клиник фармакология кафедраси ходимлари ана шу муаммолар бўйича илмий изланишлар олиб боришни давом эттирмоқдалар.

1980 йили клиник фармакология мустақил фан сифатида тан олинди. 80-йилларда профессор К.М.Лакин томонидан тиббиёт олийгоҳларида клиник фармакологияни ўқув фани сифатида ўқитилиши йўлга қўйилди. Ана шу вақтдан бошлаб, биринчи кафедралар/курслар пайдо бўла бошлади: 1-Москва тиббиёт институти (мудир – проф. В.Г.Кукес), 2-Москва тиббиёт институти (мудир – проф. Ю.Б.Белоусов), Ростов тиббиёт институти (мудир – проф. Н.Н.Каркищенко) ва Волгоград тиббиёт институтларида (мудир – проф. В.И.Петров).

1980-81 ўқув йилида Тошкент шаҳри, Тошкент тиббиёт институтида ҳам фармакотерапия курси (курс мудир – проф. Н.Т.Тўлаганов), 1982 йилда эса, мустақил клиник фармакология кафедраси ташкил этилди. Ташкилотчи ва биринчи кафедра мудир – профессор Қ.Н.Нажмутдинов – кўп йиллар давомида клиник фармакологиянинг қатор соҳаларини ривожлантиришга қаратилган ишларни олиб борган моҳир педагог ва олим бўлди.

Ҳозирги кунда клиник фармакология фани бошқа тиббиёт фанлари орасида ўзининг алоҳида ўрнига эга. Шунинг таъкидлаб ўтиш керакки, умумий қабул қилинган тиббий усулларга қўшимча равишда, клиник фармакологияда ўрганилаётган дори воситасига хос бўлган фармакокинетик кўрсаткичлар (биосингувчанлик, сўрилиш, плазма оқсиллари билан боғланиш, таъсири бошланиши ва тугаш вақти, ярим чиқарилиш даври ва ҳ.), метаболизм ва бошқа кўрсаткичларни ўрганиш учун махсус усуллар ва жиҳозлардан фойдаланилади. Бу маълумотлар препаратни баҳолаш ва уларни самарали қўллаш имконини беради.

Бироқ, самарали фармакотерапия ўтказиш фақат дори воситасининг хусусиятларига эмас, балки даволаш учун мўлжалланган патология ҳақидаги билимга ҳам боғлиқ. Рус терапия мактабининг асосчиси М.Мудров XIX асрнинг бошидаёқ шундай ўргатган эди: «Шифокорлик фақат касалликни даволашдан иборат эмас. Шифокорлик беморнинг ўзини ҳам даволашдан иборат».

Шундай қилиб, замонавий клиник фармакология самарали фармакотерапия учун дори воситаси ҳақидаги билим билан бир вақтда, бемор организмнинг ўзига хос хусусиятлари, унинг дорига нисбатан реакцияси (ижобий ёки салбий) ҳақидаги билимларни биргаликда қўллаш кераклигини ўргатади. Фармакотерапия натижалари кўпинча, шифокорнинг ортттирган билим ва кўникмаларини «фармакологик фикрлашдан» келиб чиқади.

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ ФАНИ ВА ВАЗИФАЛАРИ

Ҳозирги вақтда клиник фармакология фанига дори воситасининг одам организми билан ўзаро таъсири муаммоларининг хусусиятларини ўрганувчи тиббиёт фанининг бир бўлаги деб қаралмоқда.

Клиник фармакология – турли касаллик билан хасталанган беморларда физиологик ва патологик ҳолатларда дори воситаларининг таъсири, самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганувчи фан бўлиб, фармакотерапияни унумлаштириш имконини беради.

Клиник фармакология тиббиёт фанининг бир бўлаги сифатида бир нечта асосий бўлақлардан иборат бўлиб, қуйидаги муаммоларни ўрганади:

• Дори воситасининг бемор ёки соғлом одам организмига кўрсатадиган таъсири. Клиник фармакологиянинг бу бўлаги **фармакодинамика** деб номланади ва дориларнинг таъсир механизми, уларни дозалаш тамойиллари, дори воситасини танлаб таъсир кўрсатиши ва бошқаларни ўзига мужассамлайди.

• Дори воситасининг сўрилиши, тақсимланиши, биотрансформацияси (ДВ организмда кимёвий ўзгариш йўллари) ва чиқарилиши. Бу бўлак **фармакокинетика** деб номланади.

• Дори воситасига нисбатан одам организмнинг генетик сезгирлиги асослари. ДВ фармакологик таъсирини амалга ошишига наслий омилларни таъсир кўрсатишини **фармакогенетика** ўрганади.

• Дори воситаларининг ноҳўя, салбий таъсирлари.

• Комбинацияланган даволаш ўтказилганда дори воситаларнинг ўзаро таъсирлари ва уларнинг мутаносиблиги.

• ДВнинг фармакологик самарасига турли омилларнинг таъсир кўрсатиши хусусиятлари. Клиник фармакологиянинг бу бўлагига ҳомилдорлик ва эмизикли даврдаги аёлларда, кекса ёшли беморларда, турли ёшдаги болаларда, ҳамда овқат, алкоголь ва чекишни ДВ фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига кўрсатадиган таъсирлари алоҳида ўрганилади.

Бу саволларни ўрганиш турли гуруҳ ёки алоҳида препаратларнинг фармакологик хусусиятлари ҳақида тўлиқ маълумот олиш, ҳамда у ёки бу касалликда самарали ва хавфсиз даволаш ўтказиш имконини беради.

Клиник фармакология фанини ўрганиш натижасида муайян беморни даволамоқчи бўлган тиббиёт ходими ўзи учун қуйидаги саволларга тўғри жавоб бериш имконига эришади:

• Мазкур беморга дори воситаси буюришим керакми ёки йўқми?

• Дори воситаси ёрдамида бемор аҳволида қандай ўзгаришга эришмоқчиман?

• Қайси кўрсаткичлар асосида мен танлаган дори воситаси қўйилган вазифани бажара олишига ишонч ҳосил қилишим мумкин; дори воситаси қўллашдан мақсадга эришдимми?

• Дори воситасини қайси усулда, қаерга юборишим лозим? Қачон ва қандай ораликда буюрилганда максимал миқдор ҳосил бўлади?

• Ривожланиши мумкин бўлган ноҳўя таъсирларни қандай аниқлайман, баҳолайман ва бу ҳақда беморни огоҳлантираман?

• Беморга дори воситасини қачон тўхтатиш кераклигини қандай биламан?

• Дори воситасининг ижобий таъсири келтириб чиқариши мумкин бўлган салбий таъсиридан устун эканига ишончим қомилми? Мен буюраётган даволаш самараси ва хавфи ўртасидаги нисбатни биламанми?

Ана шу саволларга клиник фармакология фани ҳақидаги билимга эга бўлган ҳолдагина тўғри жавоб берилса, беморни даволаш учун энг самарали ва хавфсиз дори воситаси танланган бўлади.

Дори воситаси буюрилишининг турли мақсадлари мавжуд. Дори билан даволаш этиотроп, патогенетик, симптоматик, ўрин босувчи ва профилактика мақсадларида ўтказилади.

Этиотроп терапия касаллик сабабини йўқотишга қаратилган. Масалан, инфекция касалликларда микробга қарши препаратлар, ёки токсик моддалар билан захарланганда — антидотлар қўлланади.

Патогенетик терапия касаллик ривожланиш механизминини сўндириш ёки бартараф этишга қаратилган. Кўпгина ДВ айнан патогенетик таъсир кўрсатади — гипотензив, антиаритмик, яллиғланишга қарши, антацид ДВ ва ҳ.

Симптоматик терапия касалликнинг маълум бир кўринишини камайтириш ёки бартараф этишга қаратилган. Симптоматик воситаларга касаллик ривожланиш механизми ёки сабабига таъсир кўрсатмайдиган оғриқ қслдирувчи препаратларни киритиш мумкин.

Ўрин босувчи терапия табиий биологик фаол моддалар етишмовчилиги бўлганда ўтказилади. Ўрин босувчи моддаларга касаллик сабабини бартараф этмасдан, бир неча йил давомида организмнинг нормал ҳаёт фаолиятини ушлаб туриш хусусиятига эга фермент препаратлари, гормонлар ва унинг аналоглари, витаминларни киритиш мумкин.

Профилактик терапия касаллик ривожланишини олдини олиш учун булорилади. Профилактик воситаларга баъзи вирусга қарши, дезинфекцияловчи препаратлар, вакциналар, зардоблар кирази.

Шуни таъкидлаш керакки, клиник фармакология — динамик равишда ривожланадиган фан бўлиб, ўзини олдига қуйидаги вазифаларни қўяди ва уларни ҳал қилади:

- Янги дори воситаларнинг клиник синовини ўтказиш.
- Яратилган янги дори воситаларнинг клиник синовини ўтказиш.
- Маълум бўлган дори воситаларини уларнинг таъсир механизми ва/ёки маълум бир касалликни даволашдаги ўрнини баҳолаш, ҳамда уларни қўллашга кўрсатмаларни кенгайтириш ёки қайта кўриб чиқиш.
 - Самараси кам бўлган ёки токсик таъсирга эга дорги воситаларини клиник амалиётдан чиқариш.
 - Клиник амалиётда дориларнинг янада самарали ва ханфсиз схемаларини ишлаб чиқиш, текшириш ва татбиқ этиш.
 - Клиник амалиётга маълум препаратларнинг янги шакллларини ишлаб чиқиш, текшириш ва татбиқ этиш.
 - Муайян бемор, клиник ҳолат учун дори воситасини танлаш.
 - Дори воситасини энг самарали юбориш йўлини танлаш.
 - Муайян бемор учун дорининг энг самарали дозалаш тартиби, юбориш йўли ва дори шаклини танлаш.
 - Дори воситаларининг ножўя таъсирларини олдини олиш ва бартараф этиш.
 - Бир нечта дори воситаси бирга қўлланганда ёки овқат билан бир вақтда қабул қилинганда ривожланиши мумкин бўлган салбий таъсирларни олдини олиш.
 - Дори воситаларининг клиник фармакологияси ҳақидаги маълумотларни шифокорлар учун тайёрлаш ва уларга етказиб бериш.

2-БОБ. ДОҒИ ВОСИТАЛАРИ ФАРМАКОДИНАМИКАСИ

Фармакодинамика – клиник фармакология фанининг бир бўлаги бўлиб, дори воситаларининг одам организмдаги фармакологик таъсирлари йиғиндиси ва уларни ривожланиш механизмини ўрганади.

Дори воситаларининг асосий қисми организмни физиологик тизимининг фаолиятини ўзгартириш йўли билан даволовчи таъсир кўрсатади. Организмда ДВ таъсирида турли табиий жараёнларнинг кечиш тезлиги ўзгаради. Бу жараёнларни тормозланиши ёки қўзғалиши орган ва тўқималар фаолиятини пасайиши ёки кучайишига олиб келади. Натижада, организмда касаллик сабаби бўлган патологик жараёнларнинг кечуви ўзгаради; бузилган фаолият нормаллашади, огриқли симптомлар регресси кузатилади.

Дори воситалари таъсир механизмининг қуйидаги турлари фарқланади:

- Махсус рецепторларга таъсири
- Ферментлар фаоллигига таъсири
- Хужайра қобиғига физикавий-кимёвий таъсири
- Тўғридан-тўғри кимёвий (цитотоксик) таъсири

Дори воситаларининг махсус рецепторларга таъсири

Хужайра рецепторлари – макромолекуляр структура бўлиб, маълум бир кимёвий бирикмаларга нисбатан танлаб сезgirлик кўрсатади. Дори воситаларини рецепторлар билан ўзаро таъсири натижасида хужайрада ва умуман, организмда биокимёвий ва физиологик ўзгаришлар келтириб чиқаради ва у ёки бу турдаги фармакологик таъсир кўринишида намоён бўлади.

Рецепторларга кўрсатадиган таъсири бўйича қуйидаги моддалар фарқланади:

– *Агонистлар* – рецепторларнинг функционал фаоллигини тўғридан-тўғри қўзғатувчи ёки оширувчи моддалар.

– *Антагонистлар* – махсус агонистлар таъсирига тўсқинлик қилувчи ёки рецепторларни блокловчи моддалар.

– *Бир вақтда агонист ва антагонистлар таъсирига эга моддалар* – уларнинг таъсир натижаси биринчидан, рецепторларнинг дастлабки функционал фаоллиги, иккинчидан, моддадаги таъсирлар нисбатига боғлиқ.

Рецепторларга нисбатан антагонизм бўлиши мумкин:

• *Конкуренгли* – қачонки, дори воситаси бир хил махсус рецепторлар учун агонистлар билан рақобатлашса. Конкуренгли антагонист чақирган рецептор блокадаси агонистнинг (ДВ ёки табиий медиатор) катта дозаси ёрдамида бартараф этилиши мумкин.

• *Ноконкуренгли* – қачонки, дори воситаси махсус рецепторга тегишли бўлмаган макромолекуланинг бошқа бўлақларини эгалласа. ДВ рецептор билан ковалент (қайталанмайдиган) боғланади. Бундай ҳолатда агонист миқдорини оширилганда ҳам, рецепторни рағбатлантирувчи реакцияни тиклаб бўлмайди. Бундай антагонизм ноконкуренгли деб аталади.

Рецепторлар табиий медиатор ва уларнинг антагонистларига нисбатан сезгирлиги бўйича қуйидагиларга бўлинади:

- *Холинорецепторлар* — ацетилхолинга нисбатан сезгир.

- *M-холинорецепторлар* — мускаринга сезгир. M-холинорецепторлар бир хил эмас, уларнинг бир нечта гуруҳлари мавжуд — M_1 , M_2 ва ҳ. Улар бир-биридан турли антагонистларга нисбатан сезгирлиги билан фарқланади.

- *H-холинорецепторлар* — никотинга сезгир.

- *Адренорецепторлар* — норадреналинга сезгир. Адренорецепторларнинг қуйидаги турлари мавжуд — α ва β , уларнинг эса, ўз ўрнида турчалари бор — α_1 ва α_2 ; β_1 ва β_2 . Бу рецепторлар ҳужайрада турли вазифаларни бажаради.

- *H_1 ва H_2 -рецепторлар* — гистаминга сезгир.

- *AT_1 ва AT_2 -рецепторлар* — ангиотензинга сезгир.

Бундан ташқари, *дофаминли, серотонинли, опиоидли, глюкокортикоидли* ва бошқа рецепторлар ҳам фарқланади.

Рецепторларнинг кўпчилиги дори воситалари таъсири учун нишон бўлади. Бунда нафақат рецептор билан ўзаро таъсир характери (агонизм ёки антагонизм) муҳим, балки уларнинг фармакологик таъсирининг *давомийлиги ва қайталанувчанлигини* белгилловчи боғланиш кучи ҳам аҳамиятга эга.

Моддани рецептор билан боғланиш маҳкамлиги «*аффинитет*» термини билан белгиланади. Бир рецепторга таъсир этувчи моддалар уларга нисбатан турли аффинитетга эга бўлиши мумкин. Бунда, аффинитети юқори бўлган модда рецептор билан боғланган бошқа аффинитети паст бўлган моддани сиқиб чиқариши мумкин.

Баъзи моддалар рецептор билан ўзаро таъсирлашганидан сўнг, ана шу рецепторнинг функционал вазифасига мос келадиган биокимёвий ёки физиологик реакциясини боғлай олиш хусусиятига эга бўлади. Бундай хусусият *ички фаоллик* деб аталади.

Ҳужайра юзасидаги рецепторлар миқдори ва уларнинг сезгирлиги донмий ва бир хил эмас, ҳамда кўпгина омилларга (ёш, патологик жараён, тўқимани шикастланиши ва ҳ.), дори воситасининг ўзини таъсирига ҳам боғлиқ. Масалан, рецепторларнинг миқдори ва/ёки функционал фаоллиги узоқ вақт агонист-препаратлар қўлланганда камайиши мумкин, бу маълум вақтдан кейин уларнинг фармакологик таъсирини сусайишига олиб келади, яъни *толерантлик* ривожланади. Препарат-антагонист таъсирида рецепторларнинг функционал фаоллиги ва/ёки миқдори



ортиши ҳам мумкин, бу препарат берилиши тўсатдан тўхтатилганда «*тўхтатиш*» синдроми клиник кўринишида намоён бўлади.

Баъзи ДВ махсус ҳужайра нчи ёки ҳужайра ташқарисидаги ферментлар фаоллигини оширади ёки сўндиради. Ҳужайра фаолиятини таъминлашда етакчи ролни ҳужайранинг универсал аденилатциклаза тизими ўйнайди. Кўпгина ДВ таъсири ҳужайра ичидаги цАМФ сатҳини бошқарувчи аденилатциклаза ёки фосфодиэстераза ферментлари фаоллигига

кўрсатадиган таъсир билан боғлиқ (1-расм). ДВ ферментларни рағбатлангириши ёки ингибирлаши, турли кучда, қайталанадиган ёки қайталанмайдиган даражада ўзаро таъсирга кириши мумкин, бу фармакологик таъсирнинг даражаси ва давомийлигини таъминлайди.

Дори воситаларининг ҳужайра қобиғига кўрсатадиган физикавий-кимёвий таъсири
Ҳужайра қобиғига кўрсатиладиган физикавий-кимёвий таъсир ионларнинг трансмембран оқимида кўрсатиладиган таъсир натижасида трансмембран электр потенциалининг ўзгаришидан иборат. Бу нерв ва мушак тизими ҳужайралари фаолияти учун аҳамиятга эга: синапслар орқали нерв импульслари ўтказилиши бузилади; ҳужайраларнинг электрик фаоллиги сўнади. Антиаритмик, тутқаноққа қарши препаратлар, умумий ва маҳаллий анестетикларнинг таъсир механизми шу йўл билан амалга ошади.

Дори воситаларнинг тўғридан-тўғри кимёвий (цитотоксик) таъсири

ДВ ҳужайранинг катта бўлмаган молекулалари ёки ҳужайра ичи структуралари билан бевосита ўзаро таъсирлашиб, ҳужайранинг ҳаёт фаолиятини бузилишига олиб келади. Бундай таъсирни антибиотиклар ва баъзи антибактериал препаратлар, вирусга қарши моддалар, цитостатиклар кўрсатади.

ДВ таъсири ҳужайра фаолиятини ўзгариши билан боғлиқ бўлмаслиги мумкин. Масалан, антацидларнинг хлорид кислотани нейтраллаши ёки ёғли бўшаштирувчи препаратларнинг таъсири бунга мисол бўла олади.

Дори воситаларнинг танлаб ёки селектив таъсир кўрсатиши

ДВнинг селектив таъсир кўрсатиши танлаб тақсимланиши, у ёки бу орган, тўқима, ҳужайрада йиғилиши ҳамда уларни танлаб таъсир кўрсатиши йўли билан амалга оширилади.

Кам танлаб таъсир кўрсатадиган ДВ кўпгина тўқима, орган ва тизимларга таъсир кўрсатгани учун, қатор ножўя таъсирларни келиб чиқишига сабаб бўлади. Ҳар бир препарат маълум даражада кенг таъсир доирасига эга ва ножўя таъсирларни ривожлантириши мумкин. У ёки бу рецептор, орган ёки патологик жараёнга абсолют равишда танлаб таъсир кўрсатадиган препаратнинг ўзи деярли йўқ. Масалан, морфин кучли анальгетик фаолликка эга ва наркотик анальгетиклар гуруҳига киради. Шу билан бир вақтда, у нафасни сўндиради, йўтал рефлексини камайтиради, седатив таъсир кўрсатади, қусиш, қабзият, бронхоспазм чақиради, гистамин ажратиб чиқаради, ҳамда антидиуретик таъсир кўрсатади.

ДВ қанчалик кўпроқ танлаб таъсир кўрсатса, у шунчалик яхши кўтарилади ва кам даражада ножўя таъсирлар чақиради. Бунга учинчи авлод H_2 -гистамин рецептори блокаторлари, учинчи авлод H_1 -гистамин рецептори блокаторлари, M_1 -холинорецептор блокаторлари ва K^+ , Na^+ -АТФаза блокаторлари мисол бўла олади.

Бироқ, ДВ танлаб таъсир кўрсатишида препарат дозасининг аҳамияти катта. Препарат дозаси қанчалик кўп бўлса, шунчалик кам даражада танлаб таъсир кўрсатади.

Масалан, селектив β_1 -адренблокаторлар асосан миокарднинг β_1 -адренорецепторларига таъсир кўрсатади, агарда унинг дозаси оширилса, бронхлар, томирлар, меъда ости беши ва бошқа органларда жойлашган β_2 -адренорецепторлар ҳам таъсирланиб, салбий таъсирлар (бронхоспазм, вазоконстрикция) ривожланишига олиб келади.

Вирусга қарши препаратларнинг, масалан ацикловирнинг селективлиги ҳам дозага боғлиқ: вирусли ДНК-полимеразани сўниши одам организмдаги ДНК-полимеразага кўрсатадиган таъсиридан 3000 марта кам дозада ҳам амалга ошади, шунинг учун ацикловир терапевтик дозада зарарли ҳисобланмайди.

ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ДОЗАЛАРИ

Дори воситаларининг таъсири асосан унинг дозасига боғлиқ — яъни бир мартада қабул қилинадиган модда миқдорига (*бирламчи доза*). Препаратнинг дозасига нафақат даволаш самараси, балки унинг хавфсизлиги ҳам боғлиқ. Баъзи беморларга *ўртача терапевтик дозалар* (одатда, амалиётда кўп қўлланадиган дозалар) етарли бўлмайди, ва дозани оширилиши ноҳўя таъсир чақирмасдан, балки керакли самарага эришишга олиб келади.

Дориларга нисбатан бўлган шахсий сезгирлик препаратнинг фармакодинамикаси ва фармакокинетикасига таъсир кўрсатувчи қатор омилларга боғлиқ: беморнинг ёши, жинси, тана вазни, МИЙ ва қон айланиш ҳолати, жигар ва буйрак фаолияти, препаратнинг чиқарилиш шакли, юборилиш йўли, овқатнинг таркиби ва миқдори, метаболизм тезлиги, бир вақтда қабул қилинадиган бошқа ДВ ва ҳ.

Агарда, организмда дори воситасининг терапевтик концентрациясига тезроқ эришиш зарурияти бўлса, у ҳолда биринчи (бошланғич) доза кейинги дозалардан юқори бўлиши керак. Бундай доза *зўриқтирувчи доза* деб ҳам аталади.

Доза лотин харфи D билан белгиланади ва қуйидаги номлар билан фарқланади:

- *Ушлаб турувчи доза* — ДВ қондаги терапевтик концентрациясини ушлаб туриш учун зарур бўлган доза.

- *Суткалик доза* — сутка давомида қабул қилинадиган дори миқдори.

- *Курсли доза* — даволаш курси учун мўлжалланган доза.

- *Минимал таъсир этувчи доза* — фармакотерапевтик фаоллик кўрсатадиган минимал доза.

- *Бир марталик юқори терапевтик доза* — препарат ўртача терапевтик дозада буюрилганда, терапевтик самара бўлмаган ҳолатда қўлланадиган доза.

- *Юқори суткалик терапевтик доза* — препарат ўртача терапевтик дозада буюрилганда, терапевтик самара бўлмаган ҳолатда, сутка давомида қўлланадиган доза.

- *Токсик доза* — организм учун хавфли, зарарли таъсирлар чақирадиган доза.

- *Эффектив (самарали) доза* — токсикологик текширишларда қўлланадиган доза.

- *Летал доза* — ўлим ҳолатига олиб келувчи доза.

ДВ қайта қўлланганда, айниқса, оқсилли табиатга эга препаратларни таъсири кучайиши мумкин, бу уларга нисбатан организмнинг сезгирлигини ортиб кетиши натижаси бўлиб, *сенсублизация* деб номланади.

ДВ қайта қўлланганда, уларнинг таъсирини кучайиши ёки пасайиши мумкин. Препарат таъсирини ортиши уларни организмда *кумуляцияси* (йиғилиши) билан боғлиқ. Кумуляция организмдан секин чиқиб кетадиган, узоқ таъсир этувчи препаратлар, масалан, липофил юрак гликозидлари учун хос.

Узоқ вақт қўлланганда дори воситасини йиғилиши токсик таъсирларни ривожланишига олиб келиши мумкин. Буни олдини олиш учун препарат дозасини камайтириш ва/ёки дори қабул қилиш ораллигини узайтириш, ёки даволашда танаффус қилиш керак.

Дозани ортиб кетиши (передозировка)

Дозани ортиб кетиш хавфи ҳайвонларда ўтказиладиган экспериментда аниқланадиган, препаратнинг хусусиятини белгиловчи иккита кўрсаткичга боғлиқ:

- *терапевтик индекс* — 50% летал ва 50% самарали дозалар нисбатидан иборат;
- *терапевтик таъсир кенглиги (терапевтик кенглик, терапевтик ойна)*, яъни дори воситасининг токсик таъсири бошланадиган минимал миқдори билан таъсир қилаётган минимал миқдор ўртасидаги оралиқ. Терапевтик таъсир кенглиги кўпгина беморларда даволашнинг хавфсизлигини таъминлаб беради, бироқ мазкур препаратга нисбатан сезгир беморлар бундан истисно. Терапевтик кенглик қанчалик кўп бўлса, дори воситаси шунчалик кам токсик таъсир кўрсатади, ва аксинча.

ДВ ноҳўя таъсирини олдини олиш учун бемор организмнинг ўзига хос томонларини назарда тутиш, препаратни иложи борица терапевтик самарага эришиладиган кичик дозада буюриш, унинг таъсири ва кўтарилишини назорат қилиш лозим.

Толерантлик

Баъзи ДВ (гипотензив, оғриқ қолдирувчи, бўшаштирувчи ва ҳ.) қўлланганда уларнинг самарадорлиги пасайиб бориши мумкин — яъни *толерантлик (ўрганиб қолиши)* ривожланади. ДВ нисбатан толерантлик бўлиши мумкин:

- *нисбий* — одатда ДВ фармакокинетикаси ўзгарганда (сўрилишни камайиши, биотрансформация ва чиқарилиш тезлиги ортиб кетиши) препаратнинг қон плазмасидаги миқдори пасайиб кетиши натижасида ривожланади;

- *абсолют* — ДВ қон плазмасидаги миқдорини камайиши билан боғлиқ бўлмадан, балки унинг ҳужайра сатҳидаги таъсирини ўзгариши, масалан, рецепторлар сезгирлигининг камайиши билан боғлиқ бўлади.

Масалан, бронхиал астмалли беморларни узоқ вақт β_2 -адреностимуляторлар билан даволаганда, бронхларнинг β_2 -адренорцепторлари миқдорини камайиши ва сезгирлигини пасайиши кузатилиши мумкин.

Нисбий толерантлик ривожланганда препарат дозасини ошириш мумкин; абсолют толерантликда эса, дозани ошириш таъсирнинг кучайишига олиб келмайди, шунинг учун уни бошқа таъсир механизмига эга бўлган препаратга алмаштириш лозим.

Бирор препаратга нисбатан ўрганиб қолишни тез ривожланиши «*тахифилаксия*» термини билан белгиланади. Бундан ташқари, ДВ қайта-қайта юборилганда «*дориға боғланиб қолиши*» ҳолати ҳам ривожланиши мумкин.

Дори воситалар таъсирини клиник баҳолаш

Дори воситалар таъсири самарадорлиги даволаш ўтказилни муддатига қараб қуйидагича белгиланади:

- *тактик* — препаратнинг бевосита фармакологик таъсирига асосан ривожланадиган кўрсаткичлар билан белгиланади;

- *стратегик* — фармакотерапиянинг кейинги натижалари билан белгиланади.

ДВ самараси ва кўтара олиши, уларнинг дозаси ва қўллаш давомийлиги объектив кўрсаткичлар ёрдамида баҳоланадиган патологик жараён ва унинг кечуви хусусиятларига боғлиқ. Янги инструментал, лаборатор ва морфологик усулларни киритилиши, ҳамда ҳисоблаб чиқиш техникасини қўллаш дори воситалари таъсирини миқдорий баҳолаш имконини кенгайтди.

Препарат буюриладиганда, у мазкур касалликда қандай таъсир кўрсата олиши (этиотроп, патогенетик, симптоматик), субъектив ва объектив белгилар, лаборатор

кўрсаткичлар, функционал параметрлар динамикаси, қачон ва яна қандай қўшимча текширишлар ўтказилиши кераклигини билиш зарур.

ДВ самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усулларини ҳар бир препарат учун қўллаш мумкин бўлган *умумий* ва махсус фармакологик таъсири, ҳамда фармакотерапия мақсадлари билан белгиладиган *махсус* усулларга бўлиш мумкин.

Умумий усулларга киради:

- Беморнинг клиник ҳолатини баҳолаш – субъектив ва объектив, касаллик кечуви динамикасида.

- Касаллик характери ва ДВ кўрсаткичларига кўрсатадиган таъсирлари билан белгиладиган ҳажмдаги клиник-лаборатор текширишлар.

- Динамикада инструментал текширишлар – масалан, рентгеноскопия ва графия, ЭКГ, УЗИ ва ҳ. Танлов касаллик характери ва ДВ таъсири хусусияти билан белгиланади.

- Даволашда юқори самарадорликка эришиш ва ноҳўя таъсирларни олдини олиш учун ДВ қон плазмасидаги миқдорини аниқлаш керак, бу оптимал дозалаш тартибни танлаш имконини беради.

ДВ ноҳўя таъсирларини олдини олиш мақсадида уларнинг фармакокинетик хусусиятларини билиш ва қуйидагиларни аниқлаш лозим:

- қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада (>80%) боғланадиган ДВ қўлланганда, умумий оқсил ва унинг фракциялари миқдори;

- жигарда метаболизмга учрайдиган ДВ қўлланганда, жигарнинг функционал ҳолати, айниқса, унинг фармакометаболизацияловчи фаолиятини акс эттирувчи текширишлар;

- буйрақлар орқали ўзгармаган ҳолда ёки фаол метаболитлар шаклида чиқариладиган ДВ қўлланганда, буйрақларнинг функционал ҳолатини текшириш, Реберг синамаси;

- рН муҳитни аниқлаш, агарда бу кўрсаткич препаратнинг таъсири ёки чиқарилишига таъсир кўрсата олса;

- трансфузион даволаш ўтказилганда, қон плазмасидаги электролитлар миқдори, гематокрит катталиги, организмнинг «сувли муҳити»ни текшириш.

Дори воситалар таъсирини объектив баҳолашнинг мезонлари

Дори воситалар таъсирини объектив баҳолашнинг мезонлари кўпинча касалликнинг кечувига боғлиқ.

Масалан, артериал гипертонияда энг кўп аҳамиятга АБ кўрсаткичи эга. Охириги йилларда артериал босимни портатив аппаратлар ёрдамида суткалик мониторингини ўтказиш, гипотензив ДВ самарадорлигини янада ишончлироқ аниқлаш имконини бермоқда. Бундан ташқари, кўз туби ўзгаришлари, ЭКГ ва марказий гемодинамика кўрсаткичларини ҳам назорат қилиш керак. Диуретик ДВ таъсири ўрганилганда диурез миқдори, электролитларни сийдик билан чиқиб кетиши ва уларнинг қондаги миқдори аниқланади. Юрак етишмовчилиги, стенокардия ва бошқа касалликларда ДВ таъсирини баҳолашнинг кўрсаткичлари аниқ кўрсатилган. Даволаш самарадорлигини аниқлаш учун ДВ таъсирини тахминий бошланиш вақтини билиш ҳам аҳамиятга эга. Масалан, ўткир пневмонияда маълум бир антибиотик юборилганда 48–72с давомида тана ҳароратини пасайиши ва ўпкада нам хириллашларни камайишига олиб келмаса, у ҳолда балғамнинг бактериологик текширувлари натижаси асосида бошқа антибиотикка алмаштирилади.

ДВ бир марта юборилгандан сўнг ДВ клиник самарасини билиш мумкин. Бунда, фақатгина беморнинг препаратга нисбатан сезгирлиги ва уни кўгара олишини

баҳолаш мумкин. Шу билан бирга, ДВ бир марта юборилишини ўзидаёқ, масалан диуретикларни, кейинги бериладиган дозани ошириш зарурияти борми ёки йўқлигини аниқлаш мумкин.

Тўлиқ клиник самарага ДВ қайта-қайта юборилганда эришилади ва ДВ организмдаги стационар миқдорига етиш вақти, таъсир механизмининг ўзига хос томонлари ҳамда таъсир ва миқдор (концентрация) орасидаги ўзаро боғлиқлик билан аниқланади. Масалан, кальций антагонистларининг тўлиқ гипотензив таъсири уларнинг плазмадаги миқдорига етилгандан кейин ривожланади; β-адреноблокаторлар ёки АПФ ингибиторларининг тўлиқ гипотензив таъсири бир мунча кейин, томирлар тонуси бошқарилишининг мураккаб нейрогуморал механизмларига таъсир кўрсатилиши натижасидагина ривожланади.

Турли препаратлар таъсирини узоқ вақт ўрганиш янада муҳим ўрин тутмоқда. Бунда, даволашнинг қуйидаги кечки натижалари (end-point — якуний нуқта) ДВ таъсирини баҳолаш мезонлари бўлиб ҳисобланмоқда:

- касалликни кечуви ва натижасига таъсири;
- асоратларнинг ривожланиши;
- ҳаёт давомийлигини узайиши;
- ўлим ҳолати.

Биринчи ўринда, бу гипотензив ДВ учун, уларни артериал гипертония асоратларига олиб келиши даражаси, ЮИК ривожланиши ва умуман, ўлим ҳолати билан туғашига тегишли.

Масалан, бутунги кунда диуретик ва β-адреноблокаторлар артериал гипертонияли беморларда инсулт ривожланиш хавфи даражасини камайтириши исботланган, бироқ, ЮИК (жумладан, миокард инфаркти) ривожланиш даражаси сезиларли эмас. Бунга сабаб, улар липидлар алмашинувига салбий таъсир кўрсатади: узоқ вақт қўлланганда бу препаратлар қон плазмасида атероген ўзгаришлар чақиради. Гипотензив моддаларнинг нисбатан янги синфлари — кальций антагонистлари ва АПФ ингибиторлари эса, бундай салбий таъсирга эга эмас — улар липидлар алмашинувига салбий таъсир кўрсатмай, балки ижобий таъсир кўрсатади.

Юрак етишмовчилиги беморларида даволашнинг кечиктирилган натижаларини ўрганиш катта аҳамиятга эга. Юрак гликозидлари ва бошқа мусбат инотроп таъсирга эга препаратлар қўлланганда, беморларнинг ҳаёти давомийлигини узайишига олиб келмас экан. АПФ ингибиторлари ва β-адреноблокаторлар эса, аксинча, нафақат касаллик белгиларини «юмшатади», балки ўлим сонини ҳам камайтиради.

Ярага қарши даволашни баҳолашда нафақат ярани битиши ва чандиқланиш тезлиги, балки касалликни қайталаниши муддати — ремиссия давомийлиги ҳам аҳамиятга эга.

Ҳаёт сифати — дори воситалари таъсирини баҳоловчи мезон

Дори воситаларининг таъсирини баҳолашнинг йўналишларидан бири — уни беморларнинг ҳаёт сифатига кўрсатадиган таъсиридир.

Ҳаёт сифати — кўрсаткичлар йиғиндиси бўлиб, ҳаёт кечувидаги ўзгаришлар, жумладан, жисмоний, психологик, иқтисодий ва маънавий баркамоллик, хусусан, одамнинг ижтимоий ва функционал хусусиятларини акс эттиради.

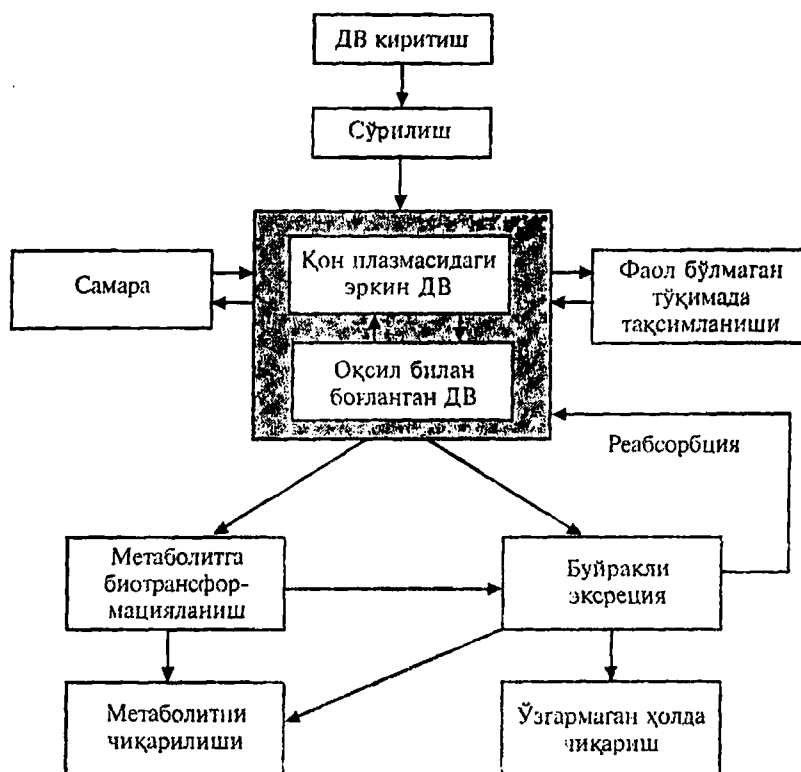
Кўпинча, ҳаёт сифатини ўзгариши катта аҳамиятга эга бўлмаса ҳам, улар ҳам даволаш натижасига таъсир кўрсатар экан. Ҳаёт сифатини аниқлаш узоқ йиллар мобайнида доимий даволанишни талаб қиладиган сурункали касалликларда (артериал гипертония, ревматоид артрит, қандли диабет, ЮИК, бронхиал астма) катта аҳамиятга эга.

3-БОБ. ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ФАРМАКОКИНЕТИКАСИ

Фармакокинетика – клиник фармакология фанининг бўлаги бўлиб, дори воситаларни рецепторларга «етказиб берилиш» жараёнларини, яъни юбориш йўллари, сўрилиши, тақсимланиши, боғланиши, биотрансформацияси ва организмдан чиқиш кетиш йўларини ўрганади.

Фармакокинетика – фармакологиянинг нисбатан янги бўлагидир. Унинг ривожланиши амалиётга биологик муҳитда дори воситалари миқдорини аниқлашнинг ўта сезгир усуллари – газ-суюқлик хроматография, радиоиммун, фермент-кимёвий ҳамда фармакокинетик жараёнларни математик моделлаштириш усулларини кириб келиши билан боғлиқ.

ДВ одам организмидаги фармакокинетик жараёнларини умумий схемаси 2-расмда келтирилган.



Дори моддасининг фармакокинетик жараёнларини умумий схемаси

2-расм. Дори воситалари фармакокинетикасининг умумий схемаси.

У ёки бу препарат фармакокинетикасини ўрганиш препаратни дозаси, юбориш йўли, дозалаш тартиби ва даволаш давомийлигини аниқлаш имконини берди. ДВ биологик сувоқликлардаги миқдорини аниқлаш даволашни ўз вақтида коррекциялаш имконини яратди. Фармакокинетиканинг асосий тамойилларини билиш, улардан амалиётда тўғри фойдалана олиш, ножўя таъсирларни олдини ола билиш даволашдан самара бўлмаган сабабларни топишда ёки бемор дорини кўтара олмаганда, жигар ва буйрак касалликлари билан хасталанган беморларни даволашда, бир вақтда бир нечта ДВ қўлланганда катта аҳамиятга эга.

Янги ДВ ишлаб чиқилганда, дориларнинг янги шакллари яратилганда ҳамда дори воситаларни экспериментал ва клиник синовларида фармакокинетик текширишларни ўтказиш зарур.

Дори воситаларининг юбориш йўллари

Дори воситасини юбориш йўлига кўпинча, уни таъсир жойига (масалан, яллиғланиш ўчоғига) етиб бориши ва умуман даволашнинг самараси боғлиқ (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Турли юбориш йўллари учун мўлжалланган дори шакллари

<p><i>Перорал шакллар</i></p> <p>Оддий таъсирга эга таблеткалар Таъсири узайтирилган таблеткалар Юмшоқ капсула, Қаттиқ капсулалар Суспензия; Сироп; Кукунлар</p>	<p><i>Парентерал шакллар</i></p> <p>Турли юбориш усули учун эритмалар: Вена ичига, Артерия ичига; Мушак орасига; Тери остига; Интратекал</p>
<p><i>Трансдермал шакллар</i></p> <p>Мазь, гель Пластир Дисклар</p>	<p><i>Ингаляцион шакллар</i></p> <p>Оддий ингалятор Дозаланган ингалятор</p>

Юборилиш йўлининг ҳар бири ўзининг афзаллиги ва камчилигига эга, уларни билиш эса, яхши терапевтик самарага эришишда катта аҳамиятга эга.

ДВ кўпинча *энтерал*, яъни МИЙ орқали юборилади:

- ичишга (per os);
- сублингвал;
- буккал;
- ректал (per rectum).

Бу усулнинг афзаллиги унинг қулайлиги (тиббий ходим ёрдами керак эмас), ҳамда парентерал усулда юборилганга қараганда нисбатан хавфсиз ва асоратнинг йўқлигидир. Энтерал усулда юбориладиган ДВ ҳам маҳаллий (баъзи микробга қарши, занбуруғга қарши ва гижжага қарши моддалар), ҳам тизимли таъсирлар кўрсатади.

ДВ *парентерал усулда* юборилганда организмга меъда-ичак йўлига тушмасдан етиб боради:

- вена ичига
- артерия ичига
- мушак орасига
- тери остига
- интратекал (эндолюмбал, интравентрикуляр, қорин парда ичига, плевра ичига, абсцесс бўшлиғига ва ҳ.)
- перидурал

- маҳаллий (тери устига, субконъюнктивал)
- ингаляцион

Имплантацияланадиган дозатор ва помпа ёрдамида организмга узоқ вақт давомида тушиш учун мўлжалланган дори воситаларининг шакллари ҳам ишлаб чиқилган.

Оғиз орқали қабул қилиш (per os)

Меъда ёки ичак шиллиқ қобигида яхши сўриладиган ДВ ичишга буюрилади. Агарда МИЙ юқори концентрация ҳосил қилиш керак бўлса, аксинча, ёмон сўриладиган ДВ қўлланади, бу тизимли ноҳўя таъсирлар (масалан, ичак деконтаминацияси учун аминогликозидлар ёки сўрилмайдиган антацидларни қўллаш) чақирмасдан зарур бўлган маҳаллий самарага эришиш имконини беради.

Дори воситаларни ичишга эритма, кукун, таблетка, капсула, пилула шаклларида берилди. Баъзи ДВ қўзғатувчи таъсирини камайтириш учун қобиқ билан қопланган, меъда ширасига чидамли, аммо ичакнинг ишқорий муҳитида парчаланадиган дори шакллари қўлланади.

ДВ оғиз орқали қабул қилиш энг қулай ва универсал бўлиб, қуйидаги камчиликларга ҳам эга:

- баъзи препаратларнинг таъсири нисбатан секинроқ бошланади;
- сўрилиш тезлиги ва тўлиқлиги беморларда фарқланиши мумкин;
- овқат ва бошқа ДВ сўрилиш, метаболизм ва бошқа жараёнларга таъсир кўрсатиши мумкин;
- меъда ва ичак шиллиқ қобигида ёмон сўриладиган (масалан, стрептомицин), меъда ва ичак бўшлиғида (инсулин, окситоцин ва ҳ.) ёки жигардан ўтганда (гормонлар) парчаланадиган, ҳамда МИЙ кучли таъсир кўрсатадиган баъзи препаратларни қўллаш имкони бўлмайди;
- қусиш, МИЙ қон кетганда ва беморни ҳўшсиз ҳолатларида препаратларни оғиз орқали юбориш имкони бўлмайди.

Ичишга берилганда таъсир этувчи модда МИЙ секин-аста ажралади, бу препаратнинг терапевтик таъсирини узайтириш имконини беради. Бу дориларни яратилиши асосида узоқ вақт давомида бир хил тезликда дори моддасини секин ажратиб берувчи махсус технологиялар (slow release, extended release) ётади.

Таблетка ва капсулаларнинг ретард (таъсири узайтирилган) шакллари кальций антагонистлари, нитратлар, метилксантинлар, ЯҚНДВ, β-адреноблокатор ва бошқа гуруҳнинг кўп препаратлари учун яратилган.

Бундан ташқари, меъда-ичакли терапевтик тизимлар — 24с давомида таъсир этадиган таблетка ва капсулалар чиқарилган. Улар эримайдиган, ярим ўтказувчан қобиқ билан қопланган бўлиб, модда ажралиши тезлиги назорат қилинади: масалан, нифедепин-GITS (gastrointestinal therapeutic system), верапамил-SODAS (spheroidal oral drug-absorbtion system) ва бошқалар.

Сублингвал ва буккал (лунж ортига) усулларда юбориш

Оғиз бўшлиғининг шиллиқ қобигини қон билан таъминланиши жуда кучли, шунинг учун у ердан сўрилган моддалар жуда тез тизимли қон оқимида тушиб, таъсир кўрсата бошлайди. ДВ сублингвал қўлланганда меъда шираси таъсирга учрамайди ва биотрансформацияланмайди, чунки жигарга бормасдан, тизимли қон оқимида тушади. Сублингвал усулда асосан, стенокардия хуружини бартараф этиш учун нитроглицерин ҳамда гипертоник кризда нифедепин ва клофеллин қўлланади.

ДВ сублингвал кўп қўлланса, оғиз бўшлиғи шиллиқ қобигининг таъсирланишига олиб келади.

Оғиз бўшлиғининг шиллиқ қобигидан юбориладиган яна бир усул — буккал (лунж ортига) усул ҳисобланади. Бунинг учун бир томондан, оғиз бўшлиғида тез сўрилишни таъминловчи, бошқа томондан, препарат таъсирини узайтириш мақсадида сўрилишни узайтириш имконини берадиган махсус дори шакллари қўлланади. Масалан, тринитролонг — нитроглицериннинг буккал дори шакли бўлиб, биополимер асосидаги пластинка шаклида бўлади ва у милк ёки лунжнинг шиллиқ қобигига ёпиштирилади.

Ректал усулда юбориш

Тўғри ичакда қон ва лимфа томирлари жуда қуюқ жойлашган. Шунинг учун кўп дорилар (айниқса, ионизацияланмаган ёғда эрувчан бирикмалар) унинг шиллиқ қобиги юзасидан яхши сўрилади. Тўғри ичакнинг пастки қисмида сўриладиган моддалар пастки геморроидал веналар орқали жигарга бормасдан, тизимли қон оқимига тушади. Ректал усулда ҳам маҳаллий (ярали колитда), ҳам тизимли таъсирларга эришиш учун шамчалар (ректал суппозиторийлар) ва клизма ёрдамида суюқлик юборилади.

Бу усулнинг камчилигига препаратлар сўрилиши тезлиги ва тўлиқлигини индивидуал фарқланиши, психологик характердаги ва қўлашдаги ноқулайликлар (ишда, саёҳатда ва ҳ.) киради.

Оғиз орқали юбориш учун монеликлар бўлганда (кўнгил айнаши, қусиш, қизил ўнгач спазми ёки ўтказувчанлигини бузилиши) ректал усул афзалликка эга бўлади.

Вена ичига юбориш

Дори воситаси вена ичига юборилганда таъсирни тез бошланишини таъминлайди; аниқ дозланади; ноҳўя таъсирлар бошланганда препаратни қон оқимига тушиши дарҳол тўхтайди; МИЙ орқали сўрилиши бузилган ёки унинг шиллиқ қобигига таъсир кўрсатадиган моддалар бўлганда қўлланади.

Вена орқали қон оқимини қўллардан тилгача етиб бориш вақти 13 ± 3 секундни ташкил қилади. Кўпчилик ДВ учун юборилиш вақти ана шу вақтнинг 4-5 циклига тенг келса, препаратни қонда тенг тақсимланишига етарли бўлади. Шундай қилиб, вена ичига юбориш натижасида тез терапевтик самарага эришиш мумкин.

Бироқ, узоқ муддат бу усул қўлланганда веноз тромбозлар ривожланиши мумкин. Вена ичига юбориладиган инъекциялар вирусли гепатит В ва ВИЧ-инфекциялари ўтадиган асосий йўллардан бири ҳисобланади.

Артерия ичига юбориш

Баъзи касалликларни (жигар, оёқ-қўл, юрак) даволашда тез метаболизмга учрайдиган ёки тўқималар билан боғланадиган дори воситалар артерия ичига юборилади. Масалан, тромболитиклар интракоронар ёки антибиотиклар интракаротид усулда юборилиши мумкин.

Бунда препаратнинг юқори концентрацияси маълум бир органда йиғилади ва тизимли таъсир кузатилмайди.

Мушак орасига юбориш

Препарат мушак орасига юборилганда таъсири нисбатан тез бошланади (эрийдиган моддалар таъсири 10–30 мин бошланади). Юборилаётган модда ҳажми 10мл ортиқ бўлмаслиги керак.

Препарат мушак орасига юборилган жойида маҳаллий оғриқ, ҳатто абсцесслар ҳам пайдо бўлиши мумкин.

Инъекцияларни нерв тутамлари яқинига қилиш мумкин эмас, чунки таъсирловчи моддалар нерв тутамларини жароҳатлаши, натижада кучли оғриқ, баъзида мушак фалажи ҳам ривожланиши мумкин.

Тери остига юбориш

ДВ тери остига юборилганда уларнинг сўрилиши ва табиий, терапевтик самараси вена ичи ва мушак орасига юборилганга қараганда секин ривожланади. Аммо, таъсири препаратнинг захираси (депо) пайдо бўлиши ҳисобига узоқроқ сақланади.

Тери остига юборилган моддалар периферик қон айланиш етарли бўлмаса, масалан, шок, тери ва тери ости ёғ қатлами шиши, уларнинг яллиғланишида ёмон сўрилади.

Ингаляцион юбориш

ДВ ингаляцион юборилганда тез сўрилиб, ёгда эрувчанлик даражасига қараб ҳам маҳаллий, ҳам тизимли таъсирлар кўрсатади.

Эришиладиган натижа даражаси ДВ бронхиал дарахтга (бронхлар, бронхиола, альвеола) сингиб кириш даражасига боғлиқ. Препаратнинг заррачалари бронхиал дарахтнинг энг дистал қисмларига етиб борса, ингаляцион усул унинг сўрилишини тезлаштириши мумкин, чунки сўрилиш кечадиган альвеолаларнинг деворлари ингичка ва юзаси катта бўлади. Масалан, нитроглицерин ингаляцион юборилганда энтерал усулда юборилгандан фарқли, бевосита тизимли қон оқимига тушади.

ДВ нафас тизимига танлаб таъсир кўрсатиши учун, масалан, бронхиал астмани даволашда, препаратнинг асосий қисми ўрта ва майда калибрдаги бронхларда тақсимланиши керак. Тизимли таъсирлар ривожланишининг даражаси умумий қон оқимига тушган модда миқдорига боғлиқ. ДВ ингаляцион усулда юборилганда сўрилиш вақти тезлашади, нафас йўлига танлаб таъсир кўрсатилиши таъминланади, газсимон ва учувчан моддаларни юбориш имкони яратилади. Ингаляцион ДВ куйидаги кўринишларда юборилади:

- аэрозоль (β -адренотиметиклар, кортикостероидлар, антибиотиклар);
- газсимон модда (учувчан анестетиклар). Ингаляцион усул газсимон моддаларни (наркоз учун эфир, фторатан) юборишнинг ягона усули ҳисобланади;
- кукун (хромогликатлар, кортикостероидлар).

Дориларни ингаляцион юбориш учун махсус қўлланмалардан фойдаланилади:

- газ-пропеллент тутувчи дозаланган аэрозоль ингалятори;
- нафас ёрдамида фаоллашадиган қуруқ кукунсимон моддани юбориш учун мўлжалланган ингалятор (*турбухалер*);
- небулайзер.

Турбухалерлар ДВ нафас йўлларига тушишини енгиллаштиради, чунки нафас координацияси ва ингалятор баллончасини босишни талаб қилмайди; кам куч билан нафас олинганда ҳам ДВ нафас йўлларига етиб боради, буларнинг барчаси даволаш самарадорлигини ошириб беради.

Нафас олиш фракциясини оширишда спейсер ва небулайзер каби мосламалар ёрдам беради.

Спейсерлар дозаланган аэрозол ингаляторлари билан бирга қўлланади. Спейсер беморнинг оғиз бўшлиғи билан ингалятор орасидаги масофани оширади.

Небулайзерлар — препарат эритмаси босими остида ҳаво оқими ёки кислородни кучли ўтказилиши ёки препаратни ультратовушли вибрацияси ҳисобига ишлайдиган

мосламадир. Иккала ҳолатда ҳам, дори воситасининг майда аэрозолли аралашмаси пайдо бўлади ва бемор уни мундштук ёки юздаги ниқоб ёрдамида нафас олади. Препарат дозаси бемор нормал ҳолда нафас олаётган вақтда 10–15 мин давомида етказиб берилади. Небулайзерлар ёрдамида маҳаллий ва тизимли таъсирларнинг энг яхши нисбатида самарали терапевтик таъсир кўрсатилиши; препаратни нафас йўлларига максимал етиб бориши; нафас олиш учун қўшимча куч керак бўлмаслиги; болалар ҳаётининг биринчи кунларидан бошлаб ва касалликни турли оғирлик даражасидаги беморларга ДВ юбориш имконига эришилади. Небулайзерлар ҳам стационар, ҳам уй шароитида қўлланиши мумкин.

Трансдермал юбориш

ДВ тери юзасига ёки шиллик қобикқа суртиш усули локал (маҳаллий) таъсирга эришиш учун қўлланади. Бироқ, баъзи моддалар бурун, кўз шиллик қобиғи ва ҳатто, терига суртилганида ҳам тизимли таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан, глюкокортикоидли мазъларни узоқ муддат қўллаганда, ичишга берилгандаги каби ноҳўя таъсирларни келтириб чиқариши мумкин.

Охирги йилларда ДВ ўзгача трансдермал шакллари ишлаб чиқилган, улар ёпишқоқ модда билан терига ёпиштирилади (пластирь, диск) ва ДВ секин, узоқ вақт сўрилишини таъминлаб беради, натижада унинг таъсир давомийлиги узаяди. Бу трансдермал тизимлар пластирь ёки диск юзасини бошқариш йўли билан ДВ дозасини назорат қилиш имконини беради.

ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ СЎРИЛИШИ

Сўрилиш (абсорбция) — дори воситасини юбориш жойидан қонга сўрилиш жараёнидир. Сўрилиш препаратни юбориш йўли ва чиқарилиш шакли, уларни ёғларда эрувчанлиги ва ионизацияланиш даражасига боғлиқ.

Энг қулай ва кўп қўлланадиган усул бу — оғиз орқали қабул қилиш ҳисобланади. Сўрилиш бевосита оғиз бўшлиғида бошланади. Кейинчалик ДВ меъдага тушади, у ерда препаратнинг сўрилиш даражаси юқори бўлмайди, чунки сўриладиган юза ичакнинг юзасига нисбатан анча кичик. Бундан ташқари, ДВ меъдадан ингичка ичакка тез эвакуацияланади. Ингичка ичак ичишга қабул қилинган ДВ асосий сўриладиган жойи ҳисобланади. Ингичка ичак катта сўрилиш юзасига эга, ичакни қоплаган эпителийдан эса, сувда ва ёғда эрийдиган ДВ осон ўтади. Сўрилиш йўғон ичакда ҳам кечади, у ерда асосан секин ажралиб чиқадиган шаклдги ДВ сўрилади.

Сўрилишнинг юбориш йўлидан қатъий назар, асосий механизмлари (3-расм):

- Суст диффузия — липофил препаратларга хос
- Фильтрация — гидрофил препаратларга хос
- Фаол транспорт — баъзи препаратларга хос
- Пиноцитоз

Суст (пассив) диффузия — биологик мембраналар орқали транспортни билдиради. Суст диффузиянинг йўналиши ва тезлиги мембрананинг иккала томонидаги транспортланаётган моддалар концентрациясининг фарқи билан белгиланади. Суст диффузия ДВ концентрациясининг юқоридан паст томонига қараб кечади ва мембрананинг иккала томонидаги концентрация тенг бўлгунича давом этади. Суст диффузия йўли орқали кучсиз органик кислоталар (масалан, анипирин, резерпин, аминазин, хинин ва ҳ.), ҳамда ноорганик электролитлар (этил спирти, мочевино) транспортланади.

Сусти диффузия жараёнига электролит бұлган дори воситаларининг ионизацияланиш даражаси таъсир кўрсатади. Сусти диффузияга асосан, юқори даражадаги липофил препаратлар учрагани учун, молекуланинг ионизацияланган шакли (органик катион ёки анион) биомембрана орқали ёмонроқ ўтади. Шу сабабли, ДВ транспортти тезлиги кўпинча, препарат жойлашган ва эриган муҳитнинг рН катталиги билан белгиланади. Масалан, рН 7,4 бұлганда кучсиз кислота молекуласининг 99% диссоциацияланади, рН 3,4 бұлганда эса — фақатгина 1%. Худди шунга ўхшаб, рН 7,4 бұлганда кучсиз асос молекуласининг 99% диссоциацияланади, ишқорий муҳитда эса (рН 11,4) — фақатгина 1%.

Шуни таъкидлаш керакки, кучсиз диссоциацияланган дорилар яхшироқ сўрилади, ГЭТ тезроқ ўтади, биологик мембраналар орқали ҳам яхшироқ ўтади.

Муҳитнинг рН пасайиши (нордонлашиш) кучсиз кислоталарнинг диссоциацияланмаган ДВ молекуласининг ионизацияланган миқдорини ортишига олиб келади ва транспорт жараёнини кучайтиради. Масалан, катта одамнинг меъда ширасидаги ацетилсалицил кислотанинг диссоциацияланмаган молекуласини концентрацияси диссоциацияланганга нисбатан 100 баробар кўн бұлгани учун, овқат ҳазм қилиш жараёнининг чўққисида меъда бўшлиғида уларни сўрилишига ёрдам беради.

Меъда ширасининг рН ортиши (ишқорийлаштириш, масалан натрий гидрокарбонат) ацетилсалицил кислотанинг меъдадан сўрилишига тўсқинлик қилади.

Аксинча, кучсиз асосли ДВ (масалан, амидопирин) нордон муҳитда тўлиқ диссоциацияланади ва овқат ҳазм қилиш жараёнининг чўққисида меъдада сўрилмади.

Кичик ёшдаги болаларда меъда шираси кислоталиги кўрсаткичининг наслиги (рН 5,0) меъдада диссоциацияланадиган ДВ сўрилишига таъсир кўрсатиши мумкин: органик асослар сўрилиши тезлашади, органик кислоталарнинг сўрилиши эса, аксинча, катталарга нисбатан секинлашади.

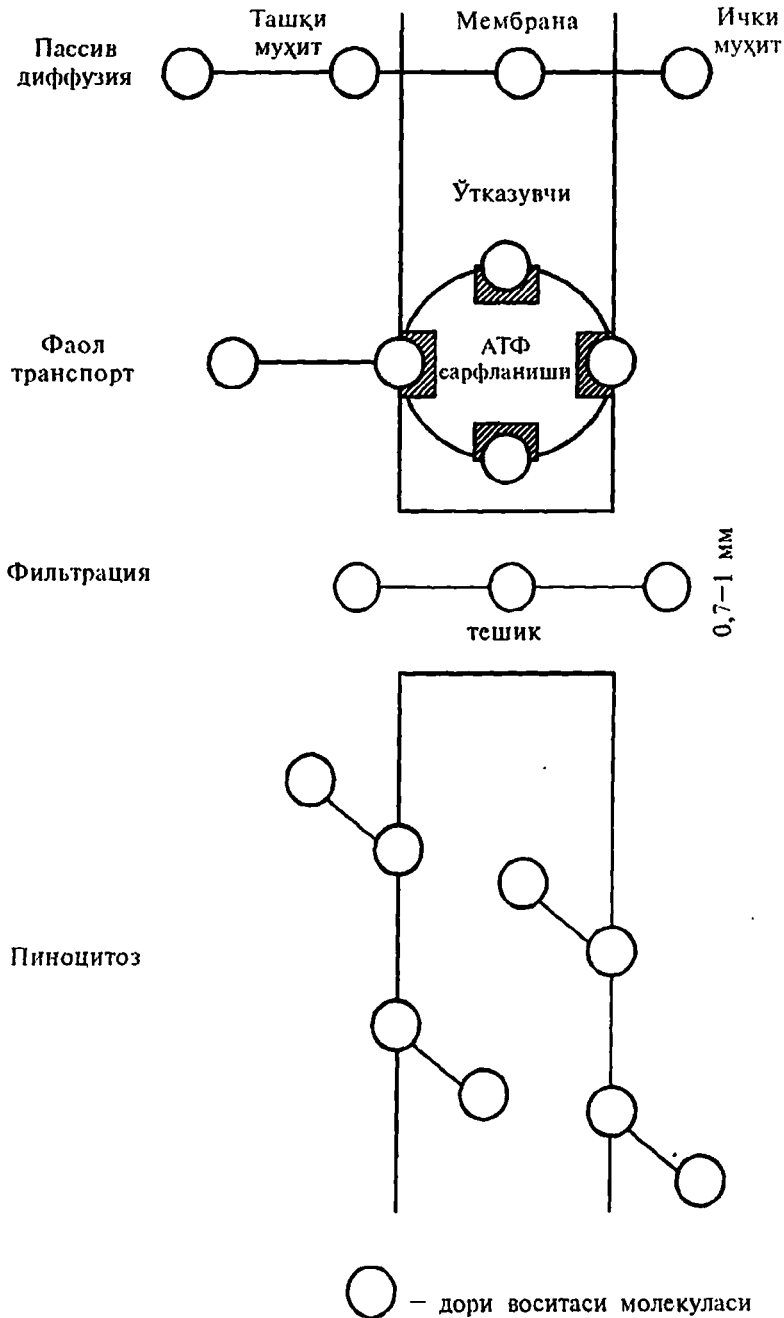
Баъзи моддаларга осонлашган диффузия — яъни, махсус ўтказувчилар молекуласи иштирокида биологик мембраналар орқали транспорт хос (4-расм). Моддаларнинг ўтказилиши концентрацион градиент асосида кечади, аммо унинг тезлиги ўтказувчилар иштирокида кечадиган оддий диффузияга нисбатан юқори бўлади. Осонлаштирилган диффузия усулида глюкоза, аминокислоталар, пуринли асослар, витаминлар транспортти амалга ошади.

Фаол транспорт — дори молекуласини биологик мембрана орқали метаболик энергия билан юкланган концентрация градиентига қарши ўтказилишидир. Бу механизм ёрдамчи МИЙ Na^+ , K^+ , Ca^{2+} паст молекуляр катионлари, глюкоза, аминокислоталар, кучли органик кислота ва асослар, ЮГ, кортикостероид гормонлар, тиамин каби моддаларнинг сўрилиши амалга ошади. Бу моддаларнинг қисман сўрилиши диффузия ёрдамида амалга ошади.

ДВ фаол транспортти оксидланувчи фосфорланиш энергияси ёки махсус транспортли АТФ-аза АТФ гидролизлаши ҳисобига кечади. Бу транспорт тизимлар фаолиятини бузилиши ДВ сўрилиши ва тақсимланишига таъсир кўрсатиши мумкин.

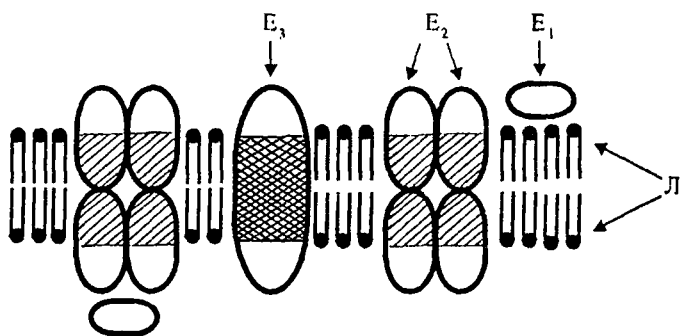
Пиноцитоз — бу сўрилиш бўлиб, биологик мембрана юзасида шиш ҳосил қилиш йўли билан кейинчалик транспортланаётган модда атрофида (худди фагоцитоз каби) везикула ҳосил қилади. Ҳосил бұлган везикула мембрана қалинлиги орқали сингиб ўтади ва ўзининг сақламасини экспрессиялайди. Пиноцитоз йўли билан хужайралар макромолекулалар (диаметри 750 нм катта бўлмаган оқсил ва нуклеин кислоталар), ёғли кислота, ёғда эрувчан витаминлар ҳамда липосома шаклида чиқариладиган дори воситаларни ушлаб қолиши мумкин.

Дори воситаларининг МИЙ сўрилишига уларнинг эрувчанлиги ва ионизацияланиш хусусиятидан ташқари, қатор омиллар ҳам таъсир кўрсатади. Дориларнинг меъда ва ичакда сўрилишига рН муҳит (5-расм) таъсир кўрсатади. МИЙ турли бўлакларида рН турли кўрсаткичларга эга – меъдада тахминан 2; 126. ичакда – 4-



3-расм. Дори воситалар сўрилишининг асосий механизми.

8,5; йўғон ичакнинг пастки бўлақларида – 8. Бу кўрсаткич турли препаратларни МИЙ у ёки бу бўлағида сўрилиш хусусиятини белгилайди. Кислоталар меъдада, асослар эса – ингичка ёки йўғон ичакда осонроқ сўрилади.



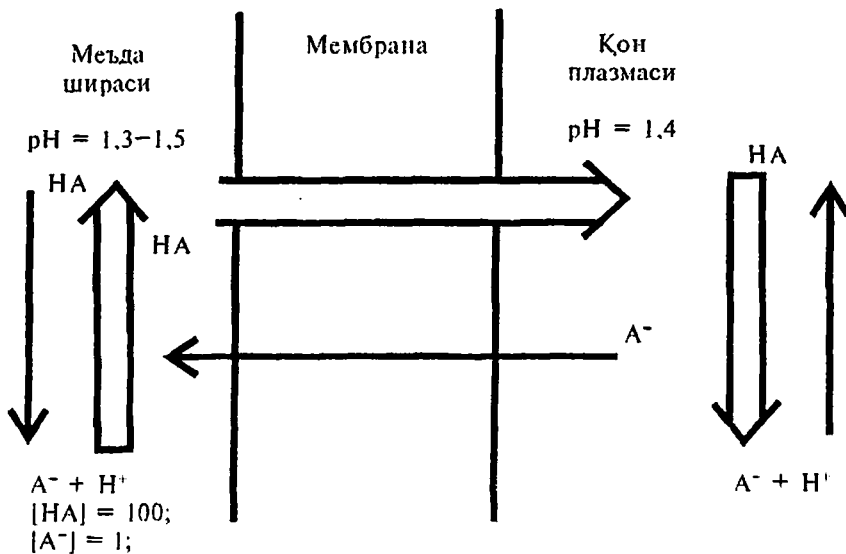
4-расм. Биомембрананинг мозаик модели.

Л – липидлар, E_1 – мембрананинг периферик оқсиллари, E_2 – липид қобигига қисман кирган оқсиллар, E_3 – мембрананинг интеграл оқсиллари.

Меъданинг нордон муҳити баъзи дори воситаларини (масалан, бензилпенициллин, камроқ даражада эритромицин ва ҳ.) парчалаб ташлаши мумкин.

ДВ сўрилишига МИЙ турли жараёнлар (2-жадвал) ҳам таъсир кўрсатиши мумкин: оқсил ва полипептидларни инактивация қилиш қобилиятига эга МИЙ ферментлари (АКТГ, вазопрессин,

инсулин ва ҳ.) ҳамда баъзи бошқа моддалар (прогестерон, тестостерон, альдостерон). Ўт кислота тузлари ўз ўрнида ДВ сўрилишини кучайтириши ёки эримайдиган бирикмалар ҳосил бўлганда уни секинлаштириши мумкин. Сўрилишга яна МИЙ моторикасининг ҳолати (препаратни сўриладиган юза билан мулоқотга кирадиган вақтга таъсир кўрсатувчи перистальтика тезлиги); ичак перистальтикасига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган бошқа ДВ билан бир вақтда қабул қилиниши; МИЙ қон айланиши ҳолати ва бошқалар таъсир кўрсатиши мумкин.



5-расм. Суёт органик кислота бўлган дори воситасини меъда ширасидан сўрилишига pH таъсири.

Дори воситаларни МИЙ сўрилишига овқатнинг ҳажми ва таркиби, қабул қилинаётган суоқлик миқдори, овқат ва препарат қабул қилиниши орасидаги вақтлар (3-жадвал) ҳам таъсир кўрсатади. Бу саволлар кейинги бобларда кўриб ўтилади.

2-жадвал

Дори воситалар сўрилишига МИЙ жараёнларининг таъсири

Дори воситаси	МИЙ жараёнлари	ДВ сўрилишига таъсири
Ацетилсалицил кислота	Кислотали гидролиз	Салицил кислота метаболити ҳосил бўлади
Бензилпенициллин	Кислотали гидролиз	Фаоллик йўқолади
Дигоксин	Адсорбция Кислотали гидролиз	Холестирамин билан боғланади, ҳосил бўлган комплекс сўрилмайди Фаоллик йўқолади
Изопротеринол	Сульфогуруҳ билан конъюгация	Фаоллик йўқолади
Леводопа	Декарбоксилланиш	Фаоллик йўқолади
Пивампицин	Ферментатив гидролиз	Про-дори, ампициллин ҳосил бўлади
Салициламид	Глюкурон кислота билан конъюгация	Фаоллик йўқолади
Сульфасалазин	Микрофлоранинг таъсири	Про-дори, 5-аминосалицил кислота ҳосил бўлади
Тетрациклин	Адсорбция	Ca^{++} , Al^{3+} , Fe^{3+} ионлари билан эримайдиган комплекслар ҳосил бўлади
Циклоспорин	Оксидланиш	Фаоллик йўқолади
Эритромицин	Кислотали гидролиз	Фаоллик йўқолади

3-жадвал

Дори воситаси ва овқат қабул қилиш оралигининг сўрилишга таъсири

Овқат билан бир вақтда қабул қилинганда сўрилиши секвлянайдиган дори воситалар:		
Амоксициллин	Нитрофурантоин	Хинидин
Ацетилсалицил кислота	Калий препаратлари	Цефаклор
Ацетоаминофен	Сульфален	Цефалексин
Дигоксин	Сульфаметопиридазин	Цефрадин
Метронидазол	Сульфадимезин	Эритромицин

Дори воситаларини сўрилишини белгилаш учун клиник фармакологияда куйидаги кўрсаткичлардан фойдаланилади:

- *Сўрилиш тўлиқлиги* – фонзда кўрсатиладиган, сўрилган модда миқдори.
- *Қон плазмасида максимал концентрацияга эришилдиган вақт (T_{max})* – дори моддасининг сўрилиш тезлиги ва терапевтик самарасини бошланиш тезлиги.

• *Сўрилиш тезлиги константаси (Ka)* – юборилиш жойидан дори воситасини қонга етиб бориш тезлиги.

• *Ярим сўрилиш даври ($T_{1/2a}$)* – препарат дозасининг ярмини юборилиш жойидан қон оқимиغا етиб бориши учун зарур бўлган вақт. Бу кўрсаткич сўрилиш тезлиги константасига ($T_{1/2a} = 0,693/ Ka$) тескари пропорционал.

Дори воситаларининг тақсимланиши

Дори воситаси юборилиш жойидан сўрилиб, тизимли қон оқимиغا етиб боргач, турли орган ва тўқималарга тақсимланади.

Дори воситаларини тақсимланиши – бу дори воситаларини турли тўқима, орган ва организмнинг суяқ муҳитларига сингиши ва йиғилишидир.

Дори моддаларини тўқималарда йиғилиш даражаси фармакодинамик таъсир кучини намоён бўлиши билан боғлиқ. ДВ организмда тақсимланиш хусусияти бир қанча омилларга боғлиқ:

• **Регионар қон оқимининг ҳолати (интенсивлиги).** Масалан, димланган юрак етишмовчилиги бўлган беморларда орган ва тўқималардаги қон айланиши бир мунча пасайган бўлади, бу ДВ организмда тақсимланишини бузилишига олиб келади.

• ДВ қон плазмаси оқсиллари ва тўқимали бирикмалар билан боғланиш даражаси.

• ДВ липидларда эрувчанлиги. Липидларни эриш хусусияти уларни ёғ тўқималарида йиғилишига, тўқимали депо яратилиши ва кумуляцияланишига (йиғилишига) олиб келади.

ДВ кўп қисми сўрилишнинг биринчи дақиқаларидан кейин нисбатан фаол қон айланиши билан таъминланган қуйидаги орган ва тўқималарга етиб боради:

• буйрак, ўпка, мия, буйрак усти беши, қалқонсимон без (бу органлардаги перфузия тезлиги 1 мл/мин кўп);

• жигар, юрак, талоқ (перфузия тезлиги – 0,1–1 мл/мин).

Сўнг, ДВ қон айланиши камроқ бўлган органларга тушади:

• мушаклар, шиллиқ қобиқлар, тери ва ёғ тўқимаси, суяқлар, улардаги перфузия тезлиги 0,1 мл/мин паст.

Перфузия тезлиги паст (0,1 мл/мин дан паст) бўлган тўқималарда ДВ терапевтик концентрациясига эришиш учун бир неча дақиқадан бир неча соатгача вақт керак бўлади.

ДВ тақсимланишини белгиловчи зарур омиллардан бири, унинг турли тўқималарга диффузияланиш тезлигидир. Интерстициал тўқимада диффузия осон ва тез кечади. Капиллярлар ҳам гидрофил, ҳам липофил моддалар учун яхши ўтказувчандир, шунинг учун ичакда ёмон сўриладиган, сувда эрувчан дориларни (масалан, стрептомицин) парентерал юборилади.

Гидрофил ДВ (4-жадвал) кичик тақсимланиш ҳажмига эга – 0,2 мл/мин кам, липофиллар эса катта (0,2 мл/кг кўп) ҳажмга эга бўлади.

Гидрофил ДВ (аминогликозидли антибиотиклар, H_2 -гистаминли рецептор блокаторлари) фақат хужайра ташқарисидаги бўшлиқларда яхши тақсимланади, гистогематик тўсиқ билан чекланган мия ва бошқа органларга эса, сингиб ўтмайди.

Липофил ДВ (фторхинолонлар, дигитоксин) бутун организм бўйлаб тез тақсимланади, хужайра ташқариси ва хужайра ичидаги бўшлиқларга бир хил сингиб ўтади.

Бемор организмда катта миқдорда нейтрал ёғ миқдори бўлса (тана вазнининг 50% семизлик бўлганда), ёғ тўқимасининг адипоцитларида дориларнинг йиғилиб қолиши (депо) муҳим фармакокинетик омил бўлиб қолади.

Энг кўп тақсимланиш ҳажмига эга дори воситалар (0,2 мл/кг кам)

Аспирин	Ибупрофен	Пробенецид	Цефамандол
Буметанид	Карбенициллин	Салицил кислота	Цефоницид
Вальпроат кислота	Кетопрофен	Толбутамид	Цефоперазон
Варфарин	Клоксациллин	Фенилбутазон	Цефотаксим
Гипотиазид	Клофибрат	Флурбипрофен	Цефотетан
Диклофенак	Напроксен	Фуросемид	Цефтриаксон
Диклоксациллин	Пиперациллин	Хлорпропамид	Цефуроским
Добутамин	Пироксикам	Цефазолин	

Ёгда ва сувда ҳам эримайдиган ДВ хужайра қобиғига фақатгина қобиғдаги тешиклар ёки алоҳида энергияга боғлиқ трансмембран транспорт тизими, яъни фаол транспорт йўли билан ўтади.

Дори воситаларини тақсимланишини белгиловчи кўрсаткичлар:

Эҳтимолий бошланғич концентрация (C_0) – препаратни вена ичига юборилганда қон плазмасида эришилган ҳамда унинг орган ва тўқималарда дарҳол тақсимлангандаги миқдори.

Дори воситасининг қондаги максимал концентрацияси (C_{max}) – дори воситасини парентерал ёки перорал юборилгандан кейин, тизимли қон оқимида аниқланадиган максимал миқдори.

Стационар ёки мувозанат концентрацияси (C_{ss}) – препаратни организмга доимий тезликда тушгандан кейин қон плазмасида белгиланадиган миқдори. Дори воситаси маълум вақт оралиғида, бир хил дозада, бўлиб-бўлиб юборилганда максимал ($C_{ss\ max}$) ва минимал ($C_{ss\ min}$) мувозанат концентрациялари фарқланади.

Препаратнинг тақсимланиш ҳажми (V_d) – бу қон плазмасидан тўқималарга препаратнинг ўтиб кетган миқдорини даражасидир. Тақсимланиш ҳажми қуйидаги формула ёрдамида аниқланади: $V_d = D/C_0$, бу ерда V_d – суоқликнинг эҳтимолий ҳажми бўлиб, унда организмга тушган препаратнинг дозаси (D) эриб, қон зардобидаги эҳтимолий бошланғич концентрацияга (C_0) тенг бўлган концентрация ҳосил бўлиши керак.

ДВ организмда тақсимланиш ҳажми ҳақидаги билим препаратни юбориш йўли ва дозалаш тартибини танлашда ёрдам беради.

Дори воситаларни қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши

Дори воситаси циркулятор оқимга тушиб, ўзининг кимёвий тузилишига кўра кўпроқ ёки камроқ даражада қон плазмаси оқсиллари ва тўқималар билан ўзаро бирикади. Натижада, улар хужайра мембранасидан ўтиш ва рецепторлар билан ўзаро таъсирлашиш хусусиятини йўқотади, яъни ўзининг фармакологик фаоллигини йўқотади. Дори воситасининг боғланган ва эркин бўлаклари (фракцияси) динамик мувозанат ҳолатида бўлади: қон плазмасида тақсимланиш ҳисобига препаратнинг эркин бўлаклари миқдорини камайиб бориши билан, боғланган бўлақдан модда

ажралиб чиқади. Дори воситасининг фаол шаклини ҳар бир молекуласи циркулятор оқимни тарқ этиб, дарҳол плазма оқсилли билан боғланган ҳолдаги, фаол бўлмаган препаратни диссоциацияси ҳисобига ўрнини тўлдиради. Бундай вазият қон плазмаси оқсиллари ва организм тўқималарига нисбатан бир хил ўхшашликка эга бўлган препаратлар учун мумкин бўлади. Клиник амалиётда ДВ қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш даражаси циркулятор оқимга препаратнинг 80% ва ундан кўп боғланган қисми тушган вазиятлар катта роль ўйнайди. Агарда, ДВ 80% кам даражада плазма оқсиллари билан боғланса, у ҳолда препаратнинг қон плазмаси ва нишон-органлардаги мувозанатли концентрациясини ушлаб туришга бошқа механизмлар жавобгар бўлади. Дори воситасини плазма оқсиллари билан 80% кам боғланишини амалий аҳамиятга эга бўлмаган боғланиш деб аталади.

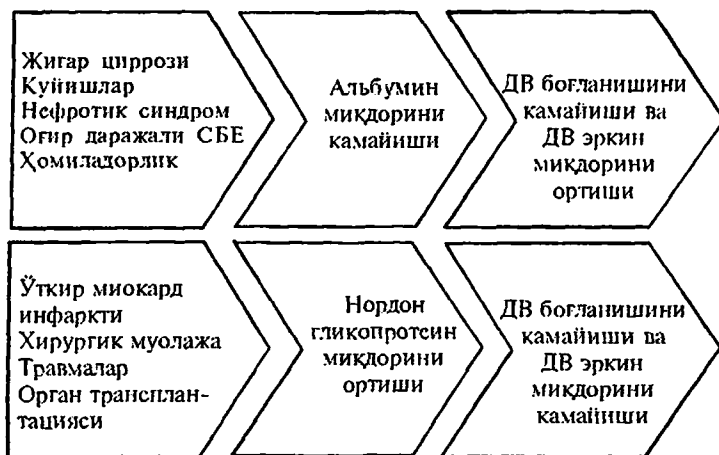
Плазма оқсиллари билан боғланиш даражаси ДВ тақсимланиш ҳажмига, ва табиий, терапевтик самарани бошланиш тезлигига таъсир кўрсатади:

- Плазма оқсиллари билан юқори бўлмаган даражада (<50%) боғланадиган ДВ организмда тез тақсимланади ва жуда тез терапевтик самара беради; аммо, организмдан тез чиқиб кетиши сабабли, таъсир давомийлиги узоқ бўлмайди.

- Плазма оқсиллари билан юқори даражада (>90%) боғланадиган ДВ аксинча, тўқималарда жуда секин тўпланади, терапевтик концентрацияси узоқ йиғилади ва таъсири ҳам секин ривожланади. Бундай ДВ организмдан секин чиқиб кетиши ҳисобига терапевтик таъсирини узоқроқ сақлаб қолади.

Бемор организмда кечадиган қатор патологик жараёнларда ДВ қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши бузилади, масалан, гипоальбуминемия ёки қон оқсиллари ва унинг бўлақларини боғланиш хусусиятини пасайиши (жигар, буйрак касалликлари) кузатилган ҳолатларда (6-расм).

Қондаги альбумин миқдорини 30 г/л гача пасайиши ҳам (нормада 33–55 г/л), баъзи ДВ (масалан, фенитоин) эркин бўлақлари миқдорини жуда ортиб кетишига олиб келиши мумкин. Фуросемиднинг эркин қисми сатҳини клиник аҳамиятга эга даражада кўтарилиши, альбумин миқдори 20 г/л гача пасайганда кузатилади.



6-расм. Баъзи оқсил миқдорини ўзгариши билан кечадиган касалликлар.

Турли патологик ҳолатларда плазма оқсиллари билан боғланиш даражаси ўзгариши мумкин. Қон оқсиллари билан 80% ва айниқса, 90% боғланадиган ДВ учун бу катта аҳамиятга эга, бунда оқсиллар билан боғланишнинг бироз бузилиши ҳам. ДВ эркин қисмини ўзгартириши ва самара даражасига таъсир кўрсатиши мумкин (5-жадвал).

5-жадвал

Қон плазма оқсиллари билан юқори даражада (90% юқори) боғланадиган дори воситалар

ДВ гуруҳлари	ДВ
Кумаринлар; ЯҚНДС; Трициклик антидепрессантлар; Сульфаниламидлар	Аминазин; Верапамил; Диазоксид; Дигитоксин; Лидокаин; Празозин; Толбутамид; Фенитоин; Фуросемид

ДВ қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши носпецифик характерга эга ва мустаҳкам эмас. Табиийки, ДВ боғланиш учун рақобатлашиши мумкин, яъни бир ДВ бошқа препаратни оқсил билан боғламадан сиқиб чиқариши мумкин. Бу қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада боғланадиган ДВ учун катта аҳамиятга эга. Масалан, дори воситасини оқсил билан боғламадан 96%дан 94% гача сиқиб чиқарилиши, қон плазмасидаги ДВ фаол шаклининг миқдорини 1,5 баробарга ортишига олиб келади. Бу эса, ўз ўрнида фармакологик таъсир даражасини ўзгаришига олиб келади. Терапевтик таъсир кенглиги тор бўлган ДВ қўлланганда бу ножўя таъсирларни кўпроқ ривожланишига олиб келади. Масалан, қутбсиз юрак гликозиди дигитоксин қон плазмаси оқсиллари билан 95-97% боғланади. Бир вақтда плазма оқсиллари билан юқори даражада боғланадиган (95% ортиқ) билвосита антикоагулянтлар (неодикумарин, фепромарон ва ҳ.) билан қўлланганда, антикоагулянт дигитоксинни оқсил билан боғидан сиқиб чиқариши мумкин. Оқсиллар билан боғламдан ҳатто, 1% дигитоксин сиқиб чиқарилса ҳам, унинг қон плазмасидаги фаол шаклининг миқдори ортиб кетади ва дигиталис захарланиш ривожланишига олиб келади.

Гипопротеинемия бўлган беморларга плазма оқсиллари билан кўп боғланадиган ДВ кичик дозаларда бўйриш тавсия этилади, чунки уларнинг организмдаги самарали миқдори ортиб кетиши мумкин. Кекса ёшли беморларда альбуминлар миқдори ёшга боғлиқ ҳолда 10-15% пасайган бўлади, демак, плазма оқсиллари билан юқори даражада боғланадиган ДВ бўйрилганда, уларнинг дозаси камайтирилиши керак.

6-жадвал

Оқсиллар билан юқори даражада боғланадиган дори воситалар

Аминазин	Празозин
Варфарин ва бошқа кумаринлар	Пропранолол
Верапамил	Учциклик антидепрессантлар
Диазоксид	ЯҚНДВ
Дигитоксин	Фенитоин
Лидокаин	Фуросемид

Оқсиллар миқдори ўзгариши билан кечадиган касалликлар

Плазма оқсилли	Клиник ҳолат	Натижа
Альбумин	Жигар циррози Куйишлар Нефротик синдром Оғир даражали буйрак етишмовчилиги Ҳомиладорлик	Концентрация пасаяди
α ₁ -Нордон гликопротеин	Ўткир миокард инфаркти Хирургик муолажалар Травмалар Органлар трансплантацияси Ревматоид артрит Крон касаллиги Ўсмалар	Концентрация ортади

ДВ қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш даражасини билиш шошилинич (ургент) ҳолатларда дарҳол самарага эришиш ҳамда терапевтик таъсирни бошланиш вақтини аниқлаш учун препаратни рационал танлашда катта аҳамиятга эга (6, 7-жадваллар).

Дори воситаларининг биотрансформацияси

Организмга тушган дори воситалар «ксенобиотиклар», яъни ёд моддалар ҳисобланади табиий, улар организмдан чиқиб кетиши керак. Чиқарилишнинг асосий йўли — буйрак экскрециясидир. Аммо бу йўл билан асосан гидрофил ДВ чиқиб кетади, чунки улар сийдикда яхши эрийди. Липофил ДВ кейинчалик буйрак орқали экскрецияланиши учун аввал биотрансформацияга учраши керак.

Биотрансформация (метаболизм) — ДВ организмдаги физикавий-кимёвий ва биокимёвий ўзгаришлари йиғиндиси бўлиб, бу жараёнлар натижасида организмдан чиқиб кетиш хусусиятига эга бўлган, сувда эрувчан кутбли моддалар (метаболитлар) ҳосил бўлади. Кўп ҳолатларда ДВ метаболитлари дастлабки бирикмаларга нисбатан камроқ даражада биологик фаол ва токсик бўлади. Бироқ, организмда баъзи моддалар биотрансформацияланиш натижасида ўзига нисбатан фаолроқ бўлган метаболитлар ҳосил қилади.

Жигар дори воситаларининг метаболизи кечадиган асосий орган ҳисобланади. Бундан ташқари, алоҳида моддалар *буйрак* (масалан, имипенем), *қон плазмаси ва бошқа тўқималарда* (масалан, ичак деворида) биотрансформацияга учраши мумкин. Дори воситаларни ичак деворида биотрансформацияланиши «*бирламчи ўтиши таъсирига*» учраганда аҳамиятга эга.

Ичак деворидан бирламчи ўтилганда баъзи препаратлар (циклоспорин А, нифедипин, мидазолам, верапамил ва ҳ.) метаболизмга учрайди. Ичак деворида биотрансформациянинг I ва II фазалари кечиши мумкин. Бироқ, ичак девори ДВ метаболизмида бироз иштирок этишига қарамасдан, метаболит хусусияти бўйича жигардан анча кучсиз ҳисобланади. Баъзи моддалар жигардан бирламчи ўтиш жараёнидаёқ биотрансформацияга учрайди.

ДВ меъда ва/ёки ичак деворидан ўтиши билан портал тизимининг қон оқими билан жигарга тушади. Баъзи моддалар жигарга тушиб, унинг ферментлари таъсирида

бир мунча ўзгаришларга учрайди, бу жараён «*тизим олди метаболизми*» ёки «*бирламчи ўтиш таъсири*» (first pass metabolism) деб аталади. Бу жараённинг намоён бўлиш даражаси жигардаги қон оқимининг тезлигига боғлиқ.

Жигардан бирламчи ўтиш таъсири кўпгина кальций антагонистлари, липофил β-адреноблокаторлар, лидокаин, нитратлар, баъзи АПФ ингибиторларига (8-жадвалга қаранг) хос. Бу жараён муҳим фармакокинетик кўрсаткичлардан бири бўлиб, препаратларнинг биосинтувчанлигини пасайишига олиб келади.

Дори воситаларининг тизим олди метаболизмини бартараф этиш учун дозалаш тартибига қуйидаги ўзгартиришлар киритиш, яъни препаратнинг бирламчи дозасини ошириш ва қабул қилиш оралигини қисқартириш, парентерал юборишга ўтиш лозим.

8-жадвал

Жигардан бирламчи ўтиш таъсирига учрайдиган дори воситалар

Алпренолол	Кортизон	Органик нитратлар
Альдостерон	Лабетолол	Пропранолол
Ацетилсалицил кислота	Лидокаин	Резерпин
Верапамил	Метапролол	Фенацитин
Гидралазин	Морфин	Фторурацил
Изадрин	Метаклопрамид	Этмозин
Имипрамин	Окспренолол	

Про-дорилар (pro-drugs) тизим олди метаболизмига учраб, фармакологик таъсир кўрсата оладиган моддалардир. Уларнинг самараси «бирламчи ўтиш таъсирига» асосланган (9-жадвалга қаранг).

9-жадвал

Дори воситалар — про-дорилар

Про-дори	Фаол метаболит
Азатиоприн	Меркаптопурин
Преднизон	Преднизолон
Сулиндак	Сулиндаксульфид
Циклофосфан	4-Кетоциклофосфан
II синф АПФ ингибиторлари:	
Квинаприл	Квинаприлат
Рамиприл	Рамиприлат
Трандалоприл	Трандалоприлат
Эналаприл	Эналаприлат

Про-дориларни яратилишидан асосий мақсад — препаратнинг фармакокинетик хусусиятларини яхшилаш, ҳамда самарадорлик ва хавфсизлигини ошириш мақсадида уларнинг танлаб таъсир кўрсатиш хусусиятини оширишдан иборат.

Дори воситаларининг организмдаги метаболизми икки турдаги реакция кўринишида кечади.

Носинтетик реакцияга киради:

- Микросомал — эндоплазматик ретикулумнинг ферментлари катализиция-лайдиган реакциялар;

• Номикросомал – бошқа жойда жойлашган ферментлар катализациялайдиган реакциялар. Носинтетик реакцияларга оксидланиш, тикланиш ва гидролиз киради.

Синтетик реакция асосида ДВ эндоген субстратлар ёки баъзи кимёвий гуруҳлар (глюкурон кислота, сульфатлар, глицин, глутатион, метил гуруҳлар ва ҳ.) билан конъюгацияси ётади. Реакция тугагач, препарат молекуласи янада қутблашади ва табиий, организмдан осон чиқиб кетади.

Микросомал биотрансформация жигарда кечади. Гепатоцитларда турли ксенобiotикларнинг (*грек.* xenos – бегона, bios – ҳаёт), яъни одам организми учун бегона бўлган моддаларни оксидланишини амалга оширувчи фермент тизимининг тўпламлари жойлашган. Уларга кўп миқдордаги ДВ киради. Микросомал ўзгаришга аввал эндоплазматик ретикулумга мембраналар орқали осон ўтувчи липофил моддалар учрайди ва $P_{446}-P_{455}$ (одатда, бу тизим ферментларини биринчи учраган цитохроми P-450 кўрсатилади) тизимидаги цитохромлардан бири билан боғланади. Бу цитохромлар оксидланувчи фермент тизимининг биринчи компонентлари бўлиб ҳисобланади. Аралаш турдаги оксидаза тизими томонидан препаратларни биотрансформацияланиш тезлиги цитохром P-450 концентрацияси, цитохром P-450 турли шакллариининг миқдори ва субстратга яқинлиги билан аниқланади.

Цитохром P-450 жуда кўп изоферментларга (1000 ортиқ) эга. Цитохром P-450 изоферментлари аминокислотали таркиби бўйича оилаларга бўлинади. Ҳар бир оила ўз ўрнида оилачаларга бўлинади. Изофермент таснифини белгилаш учун биринчи варақада изоферментга тегишли бўлган араб сони белгиланади (масалан, CYP1 A2). Цитохром P-450 изоферментлари уларнинг махсус субстратлиги ва фаолликни бошқарилишида иштирок этиши билан фарқланади.

ДВ метаболизмида I, II ва III оилаларнинг изоферментлари иштирок этади: улардан энг муҳим ва яхши ўрганилганлари – CYP1 A1, CYP1 A2, CYP2 A ва B6, CYP2 E1, CYP3 A4. Кўп дори воситаларининг аннотациясида метаболизмда иштирок этувчи муайян изофермент кўрсатилган бўлади. Биотрансформация тезлигига фақатгина цитохром P-450 ва унинг изоферментларини миқдори эмас, балки эндоген ва экзоген субстратларнинг ўзаро рақобати ҳам таъсир кўрсатади.

ДВ кейинги оксидланиши оксидаза ва редуктаза таъсири остида НАДФ ва молекуляр кислороднинг доимий иштирокида кечади. Носпецифик оксидазалар бирламчи ва иккиламчи аминларни дезаминлаши, гетероциклик бирикмаларнинг ёндош занжирлари ва ароматик халқаларини гидроксилланиши, сульфоксидлар ҳосил бўлиши ва дезалкилланиш жараёнларини катализациялайди.

ДВ глюкурон кислотаси билан конъюгацияси ҳам микросомал ферментлар таъсирида амалга ошади.

Бу карбон кислота, спирт ва феноллар биотрансформацияланишининг асосий йўллари билан биридир. Организмдан конъюгация йўли билан эстрогенлар, глюкокортикоидлар, прогестерон, опий алкалоиди ва бошқа наркотик анальгетиклар, амидопирин, салицилатлар, барбитуратлар, антибиотик ва кўпгина бошқа моддалар чиқиб кетади.

Дори воситалар микросомал ферментлар фаоллигига таъсир кўрсатиши: уни ошириши ёки пасайтириши мумкин. Жигардаги метаболизмда иштирок этиб, цитохром P-450 фаоллаштирувчи, сўндирувчи ва ҳатто, уларни парчалаб ташловчи ДВ гуруҳи мавжуд.

ДВ микросомал ферментлар фаоллигига кўрсатадиган таъсири бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

• **Метаболизмни ингибирловчи моддалар** – микросомал ферментлар фаоллигини пасайтиради. Уларга циметидин, левомецетин, изониазид, леводопа ва бошқалар киради.

• **Метаболизмни индукцияловчи моддалар** – микросомал ферментлар фаоллигини оширади.

Индукторлар дори воситаларининг жигардаги метаболизмни фақатгина ошириб қолмасдан, балки уларни ўт орқали чиқарилишини ҳам кучайтиради. Бунда нафақат улар билан бирга киритилаётган препаратларни, балки идукторларнинг ўзини метаболизмни ҳам тезлашади (10-жадвалга қаранг).

10-жадвал

Метаболизм индукторлари

Амидопирин Фенобарбитал ва бошқа барбитуратлар Бензонал Диазепам	Димедрол Дифенин Карбамазепин Мепробамат Рифампицин	Учциклик антидепрессантлар Фенилбутазон Хлоримипрамин
--	---	---

Дори воситаларнинг *номикросомал биотрансформацияси* асосан жигарда кечади, ammo қон плазмаси ва бошқа тўқималарда ҳам кечиши мумкин. Номикросомал ферментлар кам миқдордаги ДВ биотрансформациясида иштирок этишига қарамай, метаболизмда муҳим роль ўйнайди. ДВ конъюгация (глюкуронидлидан ташқари), тикланиш ва гидролизнинг барча турларида айнан, номикросомал ферментлар томонидан катализацияланади. Бундай реакциялар кенг қўлланадиган ДВ, жумладан, ацетилсалицил кислота ва сульфаниламидларнинг биотрансформациясига хисса қўшади.

Оғиз орқали қабул қилинганда ичакнинг шиллиқ қобиғидан сўриладиган ДВ юқорида айтилгандек, аввал портал тизимга, сўнг тизимли қон оқимига тушади. Метаболизмнинг кўп сонли интенсив реакциялари (маълум бўлган барча синтетик ва носинтетик реакциялар) ичак деворидаёқ бошланади. Масалан, *изадрин сульфат*лар билан конъюгацияланади, гидралазин – ацетилланади. Баъзи ДВ носпецифик ферментлар (пенициллинлар, аминазин) ёки ичак бактериялари билан (метотрексат, леводопа) метаболизмга учраб, клиник аҳамият касб этади. Масалан, баъзи беморларда аминазиннинг сўрилиши ичакда кўпроқ метаболизмга учрагани сабабли, минимал даражагача пасаяди.

Жигар клиренси

Клиренс – бу маълум вақт бирлигида дори воситасидан тўлиқ халос бўладиган қон плазмасининг ҳажмидир. Қонни дори воситасидан тозаланиш жараёнида жигарни иштирок этиши *жигар клиренси* билан белгиланади.

Жигар клиренсига таъсир этувчи асосий физиологик омиллар қуйидагилар:

- жигар ҳолати;
- оқиб келадиган қон ҳажми;
- жигардаги қон оқими тезлиги;
- ферментларнинг функционал ҳолати.

Масалан, жигар ферментларида кучли метаболизмга учрайдиган лидокаиннинг клиренси аввалам бор, уни жигарга етказиб келиниши тезлиги, яъни оқиб келаётган қон ҳажми ва қон оқими тезлигига боғлиқ. Шунинг учун, димланган қон айланиш

етишмовчилигида жигардаги қон оқимини камайиши сабабли, лидокаиннинг клиренси пасаяди. Бошқа томондан, фенотиазинлар клиренси асосан, ферментларнинг функционал ҳолатига боғлиқ. Шунинг учун, гепатоцитлар жароҳатланганда фенотиазинлар клиренси кескин пасаяди ва уларнинг қондаги миқдори бир мунча ортади.

- *Жигар клиренси юқори ДВ (flow limited drugs)*. Уларга гепатоцитларни қондан юқори даражали экстракцияси хос. Жигарда бу препаратларни метаболизмга учраш даражаси қон оқими тезлигига боғлиқ. Юқори даражали жигар клиренси хос бўлган препаратларга алпренолол, амитриптиллин, верапамил, дилтиазем, изосорбид-динитрат, 6-меркаптопурин, никардипин, нитроглицерин, пропранолол, хлопромазин ва бошқалар киради.

- *Жигар клиренси тазт бўлган ДВ (capacity limited drugs)*. Уларнинг жигардаги клиренси қон оқими тезлигига эмас, балки мазкур препаратларни метаболизловчи жигарнинг ферментли тизимлари ҳажмига боғлиқ. Бу препаратлар плазма оқсиллари билан юқори (дифенин, хинидин, толбутамид) ёки кам даражада (теофиллин, парацетамол, левомецетин) боғланиш хусусиятига эга бўлиши мумкин. Уларнинг метаболизми биринчи навбатда қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш даражасига боғлиқ.

ДВ организмдаги биотрансформациясига беморнинг ёши, жинси, атроф-муҳит, овқат таркиби, касаллик ҳолати ва бошқалар ҳам таъсир кўрсатади.

Бироқ, ДВ метаболизми жараёнида муҳим ролни жигарнинг функционал ҳолати ва жигардаги қон айланишнинг ўзига хос хусусиятлари ўйнайди. Жигарнинг оғир даражали жароҳатланишида ДВ биотрансформациясининг бузилиши уларнинг жигар хужайраларидаги метаболизмини пасайиши билан эмас, балки портал анастомозларнинг борлиги билан ҳам боғлиқ. Дори воситаларининг бир қисми анастомозлар орқали жигарга етиб бормасдан, тизимли қон оқимига тушади, яъни препаратларнинг тизим олди элиминацияси бузилади.

Метаболитларнинг фармакологик фаоллиги

ДВ биотрансформацияси жараёнида ҳосил бўладиган метаболитлар фармакологик фаолликка эга, шу билан бир вақтда асосий дорининг хусусиятларига эга бўлиб, унинг таъсирини ошириши мумкин (II-жадвалга қаранг).

Масалан, новокаинамиднинг метаболити — N-ацетилновокаинамиднинг антиаритмик фаоллиги унинг ўтмишдошини фаоллиги билан баробар. Верапамил (норверапамил), пропранолол (4-гидроксипропранолол), празозин, изосорбид динитратларнинг (изосорбид-5-мононитрат) фаол метаболитлари клиник аҳамиятга эга, чунки улар препаратларнинг асосий фармакологик таъсирларини кучайтиради.

Фаол метаболитларнинг клиник аҳамияти нафақат уларни асосий препаратга нисбатан фаоллиги, балки уларнинг фармакокинетик хусусиятлари, жумладан, клиренс ва ярим чиқарилиш даври кўрсаткичлари билан ҳам боғлиқ.

Метаболитлар бошқа фармакологик таъсирларга ҳам эга бўлиб, турли токсик таъсирларни чақариши мумкин.

Масалан, оғиз орқали қабул қилинганда ҳосил бўладиган лидокаиннинг метаболити антиаритмик фаолликка эга бўлса ҳам, токсик хусусиятларини намоён қилиб, тутқаноқ чақиради.

Баъзида ДВ про-дори бўлади ва метаболизмдан кейин *фаол метаболитга* айланиб, фармакологик таъсир кўрсатиши мумкин. Про-дориларни яратилиши тизим олди метаболизмга юқори даражада учрайдиган препаратларнинг биосингувчанлигини ошириш имконини беради.

Клиник аҳамиятга эга фаол метаболитлар хосил қилувчи дори воситалар

Асосий дори воситалар	Фаол метаболит	Дори восита гуруҳи
<i>Асосий дори восита хусусиятига эга метаболитлар</i>		
Амиодарон	Дезэтиламиодарон	Антиаритмик воситалар
Амитриптилин	Нортриптилин	Антидепрессант
Верапамил	Норверапамил	Кальций антогонисти
Диазепам	Дезметилдiazепам (нордiazепам)	Транквилизатор
Изосорбид динитрат	Изосорбид-5-мононитрат	Антиангинал восита
Имипрамин	Дезипрамин	Антидепрессант
Карбамазепин	10,11-Эпоксид	Эпилепсияга қарши восита
Лидокаин	Дезэтиллидокаин	Антиаритмик восита
Меперидин	Нормеперидин	Опиоид анальгетиклар
Метилпреднизолон сукцинат	Метилпреднизолон	Кортикостероид
Новокаинамид	N-ацетилновокаинамид	Антиаритмик восита
Празозин	O-дезметилпразозин	α-Адренблокатор
Преднизон	Преднизолон	Кортикостероид
Пропранолол	4-Гидроксипропранолол	β-Адренблокатор
Толбутамид	Гидрокситолбутамид	Гипогликемик восита
Фенилбутазон	Оксифенилбутазон	ЯҚНДВ
Флуоксетин	Норфлуоксетин	Антидепрессант
Хлордiazепоксид	Дезметилхлордiazепоксид	Транквилизатор
Цефотаксим	Дезацетилцефотаксим	Антибиотик
<i>Янги хусусиятга эга метаболитлар</i>		
Ацетилсалицил кислота	Салицил кислота	Антиагрегант

Дори воситаларнинг чиқарилиши

Чиқарилиш (элиминация) – дори воситасини организмдан йўқотиш жараёни бўлиб, уни нейтраллаш (биотрансформация ёки метаболизм) ва хусусий экскрециясидан иборат.

Чиқарилиш йўллари

Дори воситаларини организмдан чиқарилиши моддаларни липидлар ва сувда эрувчанлигига кўра бир неча йўл орқали амалга ошади:

- Буйрак экскрецияси – чиқарилишнинг асосий йўли
- Жигар экскрецияси – дори воситаси ва метаболитларини ўт билан чиқарилиши
- Бошқа йўллар (препаратларни ҳаво, тери, сўлак ва кўз ёшлари орқали чиқарилиши)

Чиқарилишнинг бошқа йўллари ёки буйракдан ташқари экскреция амалий аҳамиятга эга эмас ва умумий клиренс ҳисоблаб чиқарилаётганда назарда тутилмайди. Масалан, циметидиннинг буйракли клиренси 600 мл/мин, жигарли клиренси – 200 мл/мин ва ўт орқали чиқадиган қисми эса – 10 мл/мин, демак, умумий клиренс 810 мл/мин ташкил этади.

Дори воситасини организмдан чиқарилиши ярим чиқарилиш даври бўйича баҳоланади: ярим чиқарилиш даврининг биринчи даврида организмдан 50%, иккинчи даврида — 75%, учинчи даврида эса — 90% модда чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври асосан, дори воситасини дозалаш интервалини аниқлаш ва қондаги мувозанатли концентрацияга эришиш учун керак бўлган вақтни ҳисоблашга хизмат қилади.

Буйрак экскрецияси

Буйрак экскрецияси йўли билан асосан гидрофил ДВ чиқарилади, чунки улар сийдиқда яхши эрийди. Бунда ДВ ўзгармаган (фаол) ҳолда экскрецияланади. Липофил ДВ буйраклар орқали фаол бўлмаган шаклда метаболитлар кўринишида (биотрансформациядан кейин сувда эрийдиган шаклга айлангандан сўнг) экскрецияланади. Буйрак экскрециясининг асосий механизмлари:

- коптокча филтрацияси;
- каналча секрецияси;
- каналча реабсорбцияси.

Коптокча филтрацияси — дори воситасини буйраклар орқали суёт чиқарилишидир. Буйракка тушадиган қон коптокчаларда филтрланади, ва ундаги ДВ коптокча филтридан ўтиб, проксимал каналча бўшлиғига тушади. Коптокчалар филтрацияси қуйидагиларга боғлиқ:

- модданинг молекуляр оғирлигига; моддани плазма оқсиллари билан боғланиши филтрацияни секинлаштиради — фақат оқсил билан боғланмаган қисмигина филтрланади;
- буйракнинг функционал ҳолатига; эндоген креатинин клиренси (коптокча филтрацияси тезлиги) унинг маркери бўлиб ҳисобланади.

Организмдан фақат коптокча филтрацияси йўли билан чиқариладиган препаратларнинг клиренси коптокча филтрацияси тезлигини (КФТ), плазмада бирикмаган ҳолда (f) мавжуд бўлган препаратнинг кўпайтмасига тенг:

$$Cl = f \times \text{КФТ}$$

Коптокча филтрацияси тезлигига таъсир кўрсатувчи омиллар клиренсни ўзгартириши мумкин. Масалан, яллиғланиш жараёнида коптокчаларда дори клиренси ошиб, ультрафилтрация жараёни тезлашиши мумкин.

Организмдан дигоксин, гентамицин, новокаинамид, метотрексат препаратлари асосан, коптокчалар филтрацияси йўли билан чиқиб кетади.

Баъзи ДВ буйрак орқали *каналча секрецияси* йўли билан чиқарилади. Проксимал каналча ҳужайралари зарядланган бўлакчаларни плазмадан каналчаларга фаол ўтказиш хусусиятига эга. Бунинг учун нордон бирикма ва асосларни ўтказувчи махсус тизимлар мавжуд. Бунда, ДВ ўртасида ўтказувчилар учун рақобат бўлиши мумкин, бу буйрак экскрецияси сатҳидаги дориларни ўзаро таъсирининг асосини ташкил қилади.

Бундай ўзаро таъсирга пробенецид ва пенициллиннинг ўзаро рақобати мисол бўлади: пробенецид пенициллинни буйрак каналчаларига бўлган фаол секрециясини блоклайди ва шу билан пенициллиннинг таъсирини узайтиради. Яна бир мисол, фуросемид кучлироқ кислота сифатида антибиотикларнинг (аминогликозидлар, карбенициллин) фаол секрециясини бузиб, уларни қондаги миқдорини оширади ва нефро- ва ототоксик таъсирларини кучайтиради.

Каналча секрецияси йўли билан чиқадиган ДВ 12-жадвалда келтирилган.

Каналчалардан фаол транспорт йўли билан чиқадиган дори воситалар

Кучсиз кислоталар		Кучсиз асослар
Ацетозаламид	Индометацин	Ушциклик антидепрессантлар
Этакринов кислота	Клофибрат	Гистамин
Фуросемид	Пенициллинлар	Морфин
Спиринолактон	Сульфаниламидлар	Хинидин
Гипотиазид	Фенobarбитал	
Ацетилсал кислота	Хлорпромазин	
Фенилбутазон	Налидикислота	

Буйрак каналчаси бўшлиғига тушган баъзи моддалар қайта сўрилишга (реабсорбция) учраб, қон плазмасига қайтиши (каналча реабсорбцияси) мумкин. Бунда, препарат экскрецияси секинлашади, ярим чиқарилиш даври эса узаяди.

Каналчаларда фаол реабсорбция жараёнига глюкоза ва аминокислоталар каби эндоген моддалар учрайди, бу уларнинг қондаги миқдорини сақлаб туриши учун зарур.

Кислота ва асосларнинг каналчалардаги реабсорбциясига сийдикнинг рН муҳити катта таъсир кўрсатади: сийдикнинг ишқорий муҳитида нордон моддалар, нордон муҳитда эса — асослар тезроқ чиқарилади.

Сийдик рН ўзгариши ва уни элиминация тезлигига таъсир кўрсатиши эҳтимоли тиббиёт амалиётида кенг қўлланади. Масалан, кучсиз кислота ҳисобланадиган барбитуратларнинг (дозаси ортиб кетганда) чиқарилиши бикарбонатлар буюрилганда тезлашади. Аксинча, сийдик нордонлаштирилганда (масалан, аммоний хлорид билан), асосларнинг экскрецияси кучаяди (13-жадвал).

Сийдикнинг рН боғлиқ ҳолда буйрак орқали чиқариладиган дори воситалар

Ишқорий муҳитда экскреция тезлиги юқори	Нордон муҳитда экскреция тезлиги юқори
Аминокислотлар	Имипрамин
Ацетазоламид	Хлорохин
Стрептомицин	Кодеин
Барбитуратлар	Хинидин
Салицилатлар	Мексилитин
Сульфаниламидлар	Фенфиурамин
Нитрофуранлар	Морфин
Налидикс кислота	Амфетамин
Фенилбутазон	Новокаин
	Новокаинамид

Буйрак орқали чиқарилишнинг клиник аҳамияти

Дори воситаларини буйрак орқали чиқарилишида иштираб этувчи жараёнларнинг бирини бузилиши у ёки бу препаратнинг клиник самарасини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Бу дори воситасини чиқарилишини секинлаштириши ва уларнинг қондаги миқдорини ортиб кетиши билан боғлиқ. Буйрак фаолияти бузилганда буйрак

дисфункциясини назарда тугган ҳолда, ДВ дозалаш тартибини коррекциялаш зарурияти туғилади.

Буйрак экскрецияси тезлигига беморнинг ёши таъсир кўрсатади. Кексаларда коптокчалар фильтрацияси секинлашади ва каналча секрецияси фаоллиги пасаяди. Болаларда, айниқса, бир ёшгача бўлган болаларда, ДВ чиқарилиши катталарга нисбатан паст бўлади. Бу ҳолатларни ДВ танлаганда ва уларни дозалаш тартибини белгилаганда ёдда тутиш керак.

• Жигар оқали циркуляцияланиш

Баъзи дори воситалар ва унинг метаболитларини экскрецияси ўт орқали чиқади. Молекуляр оғирлиги юқори (300Д ортиқ) бўлган моддалар ўт орқали чиқарилади, паст молекуляр оғирликка эга қолган препаратлар эса, буйрак орқали чиқиб кетади.

Ўт орқали чиқариладиган ДВ ва унинг метаболитлари суств ёки фаол транспорт усулида экскрецияланади. Ичакка тушиб, МИЙ ферментлари ёки бактериал микрофлора таъсирида улар бошқа бирикмаларга айланиб ва реабсорбцияланиб, яна жигарга тушиши мумкин. Бундай цикл *жигар орқали* (энтеро-печеночный) *циркуляцияланиш* деб аталади.

Дориларни ўт орқали чиқарилиш йўлининг мавжудлиги жигар етишмовчилиги, ўт чиқариш йўллари касалликлари, холестаза бўлган беморларни даволаганда назарда тутилиши керак.

Ўпка орқали чиқарилиш

Дори воситасини ўпка орқали нафас билан чиқарилиши препаратнинг физикавий-кимёвий хусусияти, қон ва тўқималарда эрувчанлиги, ўпка вентиляцияси ва ўпкада қон оқимининг ҳолатига боғлиқ. Ўпка орқали чиқиб кетадиган препаратларга ингаляцион наркоз учун моддалар, йодидлар, камфора, эфир мойлари, этанол киради.

Сўлак орқали чиқарилиш

Сўлакдаги миқдори унинг қондаги миқдори билан белгиладиган жуда кўп препаратлар учун бу йўл катта аҳамиятга эга. Уларга антипиринини киритиш ва унинг фармакокинетик кўрсаткичларини сўлакда аниқлаш мумкин.

Чиқарилишни белгиловчи асосий кўрсаткичлар

Элиминация тезлиги константаси (K_{el}) – препаратни организмдан биотрансформация ва чиқарилиш йўли билан чиқиб кетиш тезлиги.

Ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) – препаратни қон плазмасидаги миқдорини икки баробар камайиши учун кетган вақт бўлиб, элиминация тезлиги константасига боғлиқ ($T_{1/2} = 0,693 / K_{el}$).

Дори воситасининг умумий клиренси (Cl) – буйрак, жигар ва бошқалар орқали чиқарилиш ҳисобига, маълум вақт (мл/мин) бирлигида дори воситасидан халос бўладиган қон плазмасининг ҳажми. Умумий клиренс жигарли ва буйракли клиренслар йиғиндисидан иборат.

Буйракли клиренс (Cl) – дориларни сийдик билан чиқарилиши.

Буйракдан ташқари клиренс (Cl_{cr}) – дориларни бошқа йўллар орқали чиқарилиши (биринчи навбатда ўт орқали).

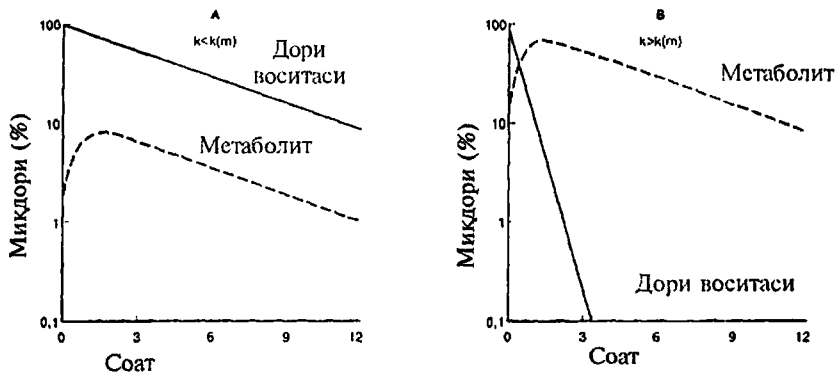
Экскреция тезлиги константаси (K_{ex}) – препаратни сийдик, ахлат, сўлак ва бошқа йўллар орқали чиқарилиши.

Метаболитлар кинетикаси

Дори воситаларни жигарда метаболизмга учраши натижасида ҳосил бўлган метаболитлар кинетикаси ҳам аҳамиятга эга, чунки метаболитлар қуйидаги хусусиятларга эга бўлиши мумкин:

- фаолликка эга бўлиши;
- токсик таъсир кўрсатиши;
- асосий дори воситаси метаболизмини ингибирлаши ва индукциялаши;
- асосий дори моддасининг таъсири ва тақсимланишини бузилиши.

Метаболитлар кинетикасида жигар катта роль ўйнайди. Улар дори воситаси жигардан бирламчи ўтиши билан (*тез метаболизмга учрайдиган ДВ*) ёки қайтадан метаболизмга учрагандан сўнг (*секин метаболизмга учрайдиган ДВ*) пайдо бўлиши мумкин.



7-расм. Метаболит ва асосий препарат кинетикаси нисбати.

А – асосий препаратнинг элиминация тезлиги константаси унинг метаболитидан кам, концентрация қиялиги параллел келган.

В – асосий препаратнинг элиминация тезлиги константаси унинг метаболитига нисбатан кўп яъни метаболит секин чиқарилади.

Метаболитлар кинетикаси қуйидаги иккита схема (7, 8-расм) ёрдамида ёрғитиб берилиши мумкин:

- *Метаболит клиренси асосий модда (А) клиренсидан юқори бўлиши мумкин*, у ҳолда концентрация қиялиги параллел жойлашади, ва клиник натижа метаболитнинг қон плазмасидаги миқдорига боғлиқ бўлади. Масалан, пропранолол, верапамил, толбутамиднинг метаболитлари юқори клиренсга эга ва ярим чиқарилиш даври асосий моддага нисбатан қисқа, шунинг учун улар таъсир кучини ўзгартириб, таъсир давомийлигини ўзгартирмайди.

- *Метаболит клиренси асосий модда (В) клиренсидан анча паст бўлиши мумкин*. Бу ҳолда асосий модда ва унинг метаболитини ярим чиқарилиш давридаги фарқ аниқланади. Масалан, празозин, изосорбид-динитрат, диазепам, метилпреднизолон сукцинатнинг метаболитларини ярим чиқарилиш даври асосий моддага нисбатан анча катта, шу сабабли, улар таъсирни нафақат кучайтиради, балки уни янада узайтиради.

Дори воситаларининг биосингувчанлиги

Биосингувчанлик – ичишга қабул қилинган дори воситасининг тизимли қон оқимига ўзгармаган ҳолда ва сўрилиш жараёни, ҳамда тизим олди метаболизми натижасида ҳосил бўлган фаол метаболитлар шаклида етиб борган қисми ҳисобланади.

Биосингувчанликнинг асосий кўрсаткичлари

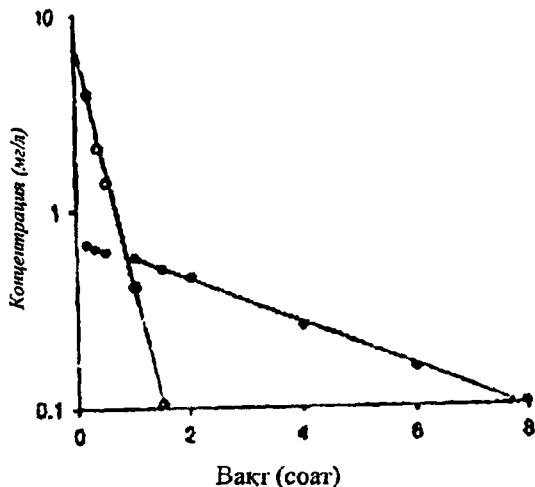
Абсолют биосингувчанлик (f) — томирдан ташқари йўл билан киритилган дори воситасининг тизимли қон оқимиغا етиб борган қисми (%).

Нисбий биосингувчанлик (f) — томирдан ташқари йўл билан киритилган инкита, дори воситасининг биосингувчанлигини таққослаш учун аниқлашди.

Дори воситалари биосингувчанлигига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:

- ДВ юбориш йўли;
- бемор организмнинг индивидуал ҳолати, МИЙ, юрак қон-томир тизими, жигар, буйрак ҳолати;
- биофармацевтик омиллар (ДВ шакли, унинг таркиби, препарат ишлаб чиқарилиш технологияси).

Дори воситаси *вена ичига* юборилганда қон оқимиغا тўлиқ етиб боради ва биосингувчанлиги 100% ташкил этади.



8-расм. Метилпреднизолон (—○—) ва унинг метаболити метилпреднизолонни (—●—) вена ичига юборилгандан сўнгги концентрацияси қиялиги

Бошқа юбориш йўллари (оғиз орқали, мушак оғасига, тери остига ва ҳ.) қўлланганда дори воситаси хужайранинг қатъор қобилқари орқали (меъданини шиллик қобилиги, жигар, мушак ва ҳ.) ўтади, бунда тизимли қон оқимига препаратнинг бир қисми ўтади ва биосингувчанлик ҳеч қачон 100% ташкил этмайди.

Биофармацевтик омиллар таблетка, капсула ва бoғлиқ шаклларда чиқариладиган оғиз оғқали қабул қилинадиган дори шакллари учун муҳим. Дори воситасининг таркибига кирадиган қўшимча моддалар (тўлиқтирувчилар, полимер пленка, қандлар ва ҳ.) одатда индифферент бўлади ва фармакологик таъсир кўрсатмайди, аммо баъзида препаратнинг биосингувчанлигига таъсир кўрсатиши мумкин.

Таблеткаларни пресслаш ва капсулаларни тўлдириш учун қўлланадиган моддалар таъсир этувчи модданинг эриш тезлигига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

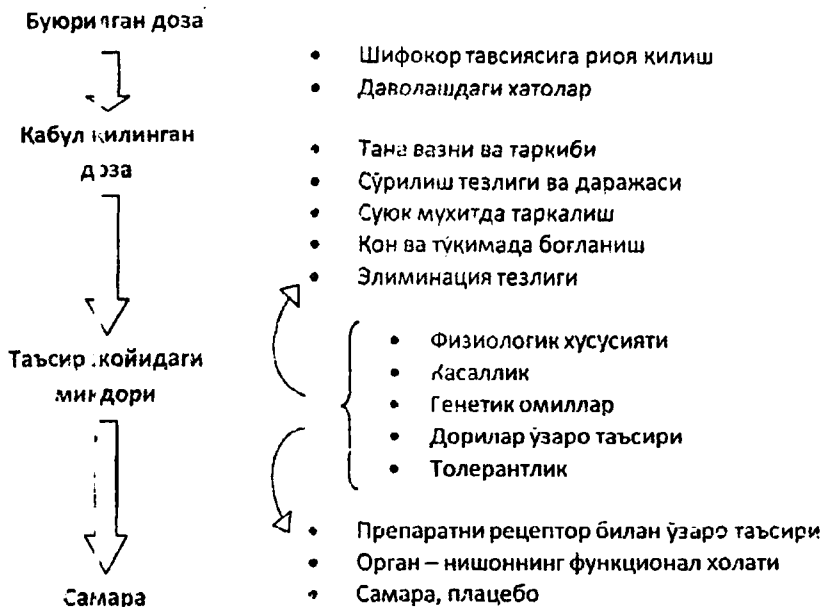
Фармацевтик заводларда кукунларни грануляциялаш технологияси ҳам таъсир этувчи моддани дори шаклидан ажралишига таъсир кўрсатади. Препаратлар биосингувчанлиги учун таблетка ва капсула қопламаларининг таркиби ва хусусияти ҳам аҳамиятга эга.

Фармакокинетиканинг доза ва вақтга бoғлиқлиги

Дори воситасининг қон плазмасидаги концентрацияси ва унинг чиқарилиши одатда киритилаётган дозага бoғлиқ бўлади. Бу ҳолатда *чизиқли ёки дозага бoғлиқ бўлмаган фармакокинетика* ҳақида фикр юритилади (9-расм).

Бироқ, фармакокинетиканинг турли бoғлиқларини тўйинишига олиб келувчи кўпгина омиллар мавжуд. Масалан, ДВ дозаси ошиб кетганда ёки уни юбориш тезлиги

ўзгарганда унинг қон плазмасидаги миқдори ва экскрецияси орасидаги нисбат ўзгариши мумкин. Бундай фармакокинетика чизиқсиз ёки дозага боғлиқ фармакокинетика ҳисобланади.



9-расм. Самарани препарат дозасига боғлиқлигига таъсир этувчи омиллар. Koch-Weser, 1972.
Изоҳ: расм «Клиническа фармакология по Гудману и Гилману», М., 2006, китобидан нусхаланган.

Дозага боғлиқ фармакокинетика

Дори воситаси дозасини ўзгариши фармакокинетиканинг асосий босқичлари — сўрилиш, биосингувчанлик, тақсимланиш ҳажми, буйрак клиренси, метаболизмни ўзгаришига олиб келиши мумкин (14-жадвал).

Дозага боғлиқ сўрилиш дорининг сўрилиш тезлиги ва тўлиқлигини ўзгариши билан кечади, натижада биосингувчанлик ҳам ўзгаради. Дозага боғлиқ сўрилиш учта омил билан белгиланади:

- дори шаклини МИЙ сўрилиши;
- дори моддасини ичак девори қобиғидан олиб ўтилишида шилтирок этувчи механизмларни тўйиниши;
- жигардан бирламчи ўтилганда жигарли метаболизмни тўйиниши.

Дори воситаси шаклини дозага боғлиқ ҳолда эрувчанлиги липидларда кам эрийдиган ДВ учун хос; бунда доза ортгани сари, сўрилиш ортмайди, балки камаяди. Бу хусусият гризеофульвин, ацикловир учун хос.

Дозага боғлиқ кинетикали дори воситалар

Дори воситаси	ДВ кинетикасининг дозага боғлиқлигига таъсир кўрсатувчи омил	Натижа
Аминогликозидлар	Нефротоксиклик	Жигар клиренсини камайиши
Амоксициллин	Ичак девори орқали транспортни тўйиниши	Биосингувчанликни камайиши
Аскорбин кислота	Фаол реабсорбцияни тўйиниши	Буйрак клиренсини ортиши
Ацетаминофен	Гепатотоксиклик	Жигар клиренсини камайиши
Гризеофульвин	Кам эрувчанлик	Биосингувчанликни камайиши
Дизопирамид	Плазма оқсилларини тўйиниши	Буйрак клиренсини ортиши
Карбамазепин	Ферментлар индукцияси	Жигар клиренсини ортиши
Лидокаин	Метаболитлар билан ингибирланиш	Жигар клиренсини камайиши
Напроксен	Плазма оқсилларини тўйиниши	Боғланмаган фракцияни ортиши, V_d ортиши
Никардипин	Тизим олди метаболизмининг тўйиниши	Биосингувчанликни ортиши
Пенициллин	Фаол секрецияни тўйиниши	Буйрак клиренсини камайиши
Преднизолон	Плазма оқсилларини тўйиниши	Жигар клиренсини ортиши
Пропранолол	Жигар орқали қон оқимини камайиши	Жигар клиренсини камайиши
Салицил кислота	Сийдик рН камайиши	Чиқарилишни ушланиб қолиши
Теофиллин	Жигар қон оқимини ортиши	Буйрак клиренсини ортиши
Фенитонн	Тўқималар билан боғланишни тўйиниши	V_d камайиши, эркин фракцияни ортиши

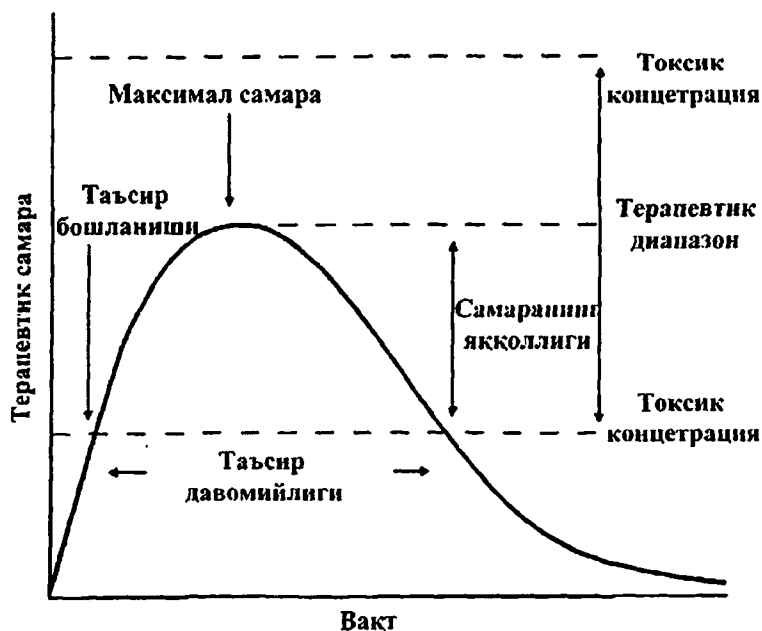
Дори воситаларни МИЙ сўрилишида диффузия ва филтрация жараёнларидан ташқари, фаол транспорт тизимлари иштирок этади. Бироқ, бу тизимларнинг фаоллиги чексиз эмас. Шу сабабли, сўрилиши фаол транспорт йўли билан амалга ошадиган баъзи дориларнинг дозаси оширилганда, уларнинг сўрилишини камайиши кузатилиши мумкин. Масалан, амоксициллин 375 мг дозада энг юқори биосингувчанликка эга, дозасини оширилиши эса, биосингувчанлик ва C_{max} камайишига олиб келади.

Жигар ферментлари тизими тўйинувчандир. Метаболизм тезлиги юқори бўлган ДВ учун бу клиник аҳамиятга эга бўлиши ва алоҳида препаратларнинг биосингувчанлигини дозага боғлиқ ҳолда ортишига олиб келиши мумкин, масалан, алпренолол, верапамил, гидралазин, никардипин, пропоксифен, пропранолол, салициламидлар.

Дори воситаларини плазма оқсиллари ҳамда тўқималар билан боғланиши сатҳида ҳам тўйиниши кузатилади. Плазма оқсиллари ва тўқималар ҳам, дори воситаси билан боғланиш учун чекланган миқдордаги жойга эга. Натижада, дориларнинг концентрацияга боғлиқ таъсири кузатилиши мумкин.

Плазма оқсиллари билан тўйиниб боғланадиган хусусиятга эга препаратларнинг дозаси ортганда, тақсимланиш ҳажмининг ортиши кузатилиши мумкин. Бироқ, тўқималар тўйинганда, бу препаратларнинг дозасини оширилиши V_d кўрсаткичини камайиши билан кечади. Масалан, трандалоприлнинг фаол метаболити — трандолаприлат чизиксиз фармакокинетикани кўрсатади, 0,5–4 мг оралиқдаги дозада унинг AUC пропорционал равишда ортмайди. Бу плазма оқсиллари билан боғланишнинг тўйиниши натижасидир. Боғланмаган модданинг миқдори унинг умумий миқдорини ортиши билан нопропорционал ҳолда ортади.

Дори воситасининг экскрецияси ҳам концентрацияга боғлиқ бўлиши мумкин. Бу суст буйрак экскрециясига (филтрация ва реабсорбция) тегишли бўлмай, модданинг максимал миқдори билан тўйинадиган фаол секреция ва фаол реабсорбцияга хос. Каналчаларнинг фаол секрецияси концентрацияга параллел равишда маълум бир даражагача (транспортнинг максимал тезлигида) ортади. Плазмадаги концентрация ундан кейин ортганда, дори воситасининг буйракли клиренси камаяди. Фаол каналча реабсорбцияси ҳам тўйинувчан бўлади, бироқ бунда концентрацияни ортиши билан дори воситасининг буйракли клиренси кескин ортади, чунки у реабсорбцияланмай қўяди.



10-расм. ДВ бир марта юборганда терапевтик самарани вақтга боғлиқлиги
Изоҳ: расм «Клиническа фармакология по Гудману и Гилману», М., 2006, китобидан нусхаланган.

Вақтга боғлиқ фармакокинетика

Баъзида фармакокинетика сутка, йил, вақт билан белгиланади (10-расм) ва у вақтга боғлиқ фармакокинетика ёки хронофармакокинетика деб аталади. Хронофармакология қисман шунга асосланган. Фармакокинетикани сутка, ой, йил фаслига боғлиқлигининг сабаблари турлича бўлиши мумкин. Бу препарат метаболизмини аутоиндукцияси ёки овқат қабул қилиш вақти, буйрак фаолияти ва сийдикнинг рН муҳитини тунги ўзгариши, гемодинамикани суткалик ўзгаришлари натижаси бўлиши мумкин.

Дори воситаларини дозалаш тартиби

Дори воситаларини дозалаш тартиби катта клиник аҳамиятга эга бўлиб, даволаш самараси кўпинча айнан шу кўрсаткичга боғлиқ бўлади. Дорини тавсия қилиш тартиби беморларни даволаниш мойиллигига жуда кучли таъсир кўрсатади. Тавсия қилиш тартибини бузилишининг энг кўп сабаблари — бу дозани ўтказиб юбориш ёки қабул қилиш оралиғига риоя қилмасликдан иборат. Дори воситаси сутка давомида бир неча марта қабул қилинса, кунига 1-2 марта қабул қилганга нисбатан, навбатдаги дозани қабул қилишни ўтказиб юбориш ҳолати кўп кузатилади. Шу билан бир вақтда, бирламчи дозани ошириш ҳисобига қабул қилиш сони камайтирилса, препаратнинг қондаги доимий миқдорини ушлаб турилишига олиб келмайди.

Шунинг учун ярим чиқарилиш даври узоқ бўлган препаратни кўп марта қабул қилиш тартиби устун ҳисобланади, бу касалликни оғирлик даражаси ва табиати, беморнинг шахсий ҳолати ва препаратнинг фармакокинетик хусусияти билан белгиланади.

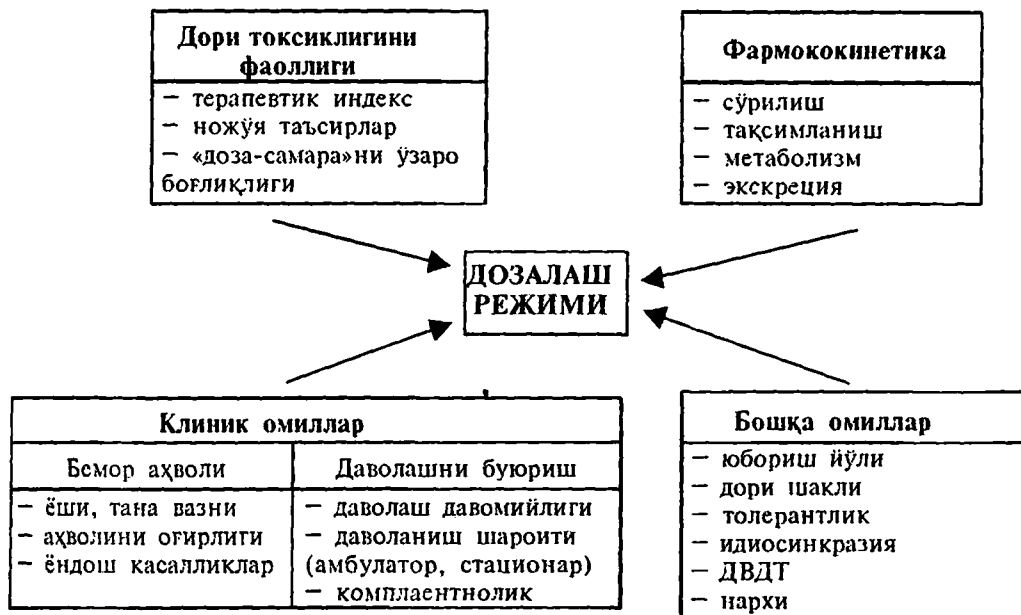
Клиник амалиётда бир хил дозадаги препаратлар бир хил оралиқда қабул қилиниши кенг тарқалган, масалан, 100 мг кунига 3 марта. Бундай тартибда қабул қилинганда, препаратнинг плазмадаги стационар концентрацияси сутка давомида терапевтик миқдор атрофида ўзгариб туради. Препаратнинг плазмадаги миқдорини ўзгариш даражаси ва стационар миқдор ҳосил қилиш тезлиги дориларни дозалаш тартибига боғлиқ бўлади.

Дори воситаларни дозалаш тартиби кўпгина омилларга боғлиқ: фармакокинетика (чиқарилиш тезлиги), терапевтик таъсир кенглиги, беморнинг аҳволи ва ҳ. (11-расм)

Дори воситалар буюрилганда зўриқтирувчи ва ушлаб турувчи дозаларни буюриш мумкин. Зўриқтирувчи ва ушлаб турувчи дозалар бир хил ёки турлича бўлиши мумкин. Бу препаратнинг ярим чиқарилиш даври, терапевтик индекс катталиги, керакли натижага эришиш учун зарур бўлган тезлигига боғлиқ.

Зўриқтирувчи доза ушлаб турувчи доза билан иккита кўрсаткич орқали боғлиқ: дозалаш интервали ва ярим чиқарилиш даври, бу кўрсаткичлар пировард натижада аккумулятор индекси ёки стационар ҳолатга эришиш тезлигини белгилайди.

Ярим чиқарилиш даври 3–24 с бўлган препаратларда дозалаш интервалининг 1–3 та ярим чиқарилиш давлари кенг қўлланади. Бундай препаратлар ушлаб турувчи дозадан буюрилади. Бироқ, таъсирни бошланишига тезроқ эришиш керак бўлса (масалан, юрак гликозидлари, антибиотиклар қўлланганда), иккита ушлаб турувчи дозага тенг бўлган зўриқтирувчи дозани буюриш мумкин. Бунда препаратнинг плазмадаги миқдори биринчи дозани қабул қилгандан кейин терапевтик сатҳга етади, унинг кейинги минимал ва максимал (C_{\min} ва C_{\max}) миқдорлари эса, бир ёки иккиламчи ушлаб турувчи дозаларига тенг бўлади. Масалан, ярим чиқарилиш даври 8 с бўлган тетрациклин одатда 250–500 мг дозада буюрилади. Бунда, аввал зўриқ-



11-расм. Турли омилларни дозалаш тартибига кўрсатадиган таъсири

тирувчи доза — 500 мг, сўнг ҳар 8 соатда 250 мг (яъни, 1 та ярим чиқарилиш давридан кейин) бериш ҳам мумкин. Агарда даволашни ушлаб туривчи доза — 250 мг ҳар 8 соатда беришдан (яъни кунига 3 марта) бошланса, стационар концентрацияга фақатгина 30с ўтгач эришилади (3-4 та ярим чиқарилиш даври).

Шундай қилиб, 1та ярим чиқарилиш давридан кейин зўриқтирувчи дозани қўллаш, ярим чиқарилиш даври 8—24 с бўлган препаратлар учун яхши самара беради, бунда препарат кунига 3 ёки 1 марта буюрилади. Агарда ярим чиқарилиш даври 3 с кам ёки 24 с кўп бўлса, бошқа дозалаш тартиблари қўлланади.

Ярим чиқарилиш даври 30 мин кам бўлган препаратларни дозалаш тартиби

Ярим чиқарилиш даври қисқа бўлган ДВ дозалаш мураккаб бўлиб, кўпинча унинг терапевтик кенглигига боғлиқ бўлади.

Терапевтик кенглиги тор ва ярим чиқарилиш даври қисқа бўлган препаратлар учун, терапевтик миқдорини ортиб кетмаслиги ва токсик таъсирларни олдини олиш мақсадида доимий инфузия кўринишида юбориш лозим. Масалан, гепарин, терапевтик кенглиги тор ва ярим чиқарилиш даври 30 мин атрофида бўлгани учун, доимий тезликда инфузия йўли билан юборилади.

Агарда, дори воситаси кенг терапевтик доира ва қисқа ярим чиқарилиш даврига эга бўлса, у ҳолда қабул қилиш ораллигини узоқ қилиб қўлласа бўлади, аммо бунда ушлаб туривчи дозалар юқори бўлиши керак, чунки дозалар орасидаги ораллиқнинг охирида минимал терапевтик концентрацияни сақлаб туриш керак. Масалан, пенициллин қисқа ярим чиқарилиш даврига эга (30 мин атрофида), аммо кенг терапевтик кенгликка эгаллиги билан ажралиб туради; шунинг учун дозалаш ораллигини 4—6 с қилиб белгилаш мумкин, бунда препарат дозаси асосий микроорганизмларни сўндириш учун зарур бўлган терапевтик миқдордан бир мунча юқори бўлади.

Ярим чиқарилиш даври 30 минутдан 8 соатгача бўлган дори воситаларни дозалаш тартиби

Бу препаратлар учун ҳам дозалаш тартибини белгилашда асосий омил бўлиб, терапевтик доира ва қабул қилиш қулайлиги ҳисобланади. Кенг терапевтик доирага эга ДВ ҳар 1–3та ярим чиқарилиш давридан кейин берилишини талаб этади.

Терапевтик доираси тор препаратларни ҳар бир ярим чиқарилиш давридан кейин ёки баъзида ундан ҳам тезроқ (инфузион усулда ҳам) буюриш лозим. Масалан, лидокаиннинг ярим чиқарилиш даври 90мин атрофида ва кенг бўлмаган терапевтик доирага (антиаритмик таъсир учун зарур миқдори, токсик таъсир учун керак бўлган миқдордан 3 марта кам) эга бўлгани учун инфузия кўринишида буюрилади.

Ярим чиқарилиш даври 24 соатдан ортиқ бўлган дори воситаларни дозалаш тартиби

Бундай препаратлар қўллаш учун жуда қулай ва уларни кунига 1 марта буюрилади, бу эса, беморларни даволашга бўлган ёндошувини янада яхшилайдди.

Уларнинг бошланғич дозалари доим ушлаб турувчи дозаларга тенг бўлади, ammo бунда концентрацияни стационар ҳолатга эришиши бир неча кун давомида амалга ошади.

Баъзида тез самарага эришиш талаб этилади, бунда зўриқтирувчи дозалар қўлланади. Бу ҳолатларда юқори дозаларни қўллаш чекланади, чунки препаратнинг юқори концентрацияга тез эришиши ноҳўя таъсирлар ривожланишига олиб келиши мумкин.

Ажралиб чиқиши назоратланган дори восита шакллари

Баъзан, қон плазмасида препаратнинг терапевтик миқдорни доимий сатҳда таъминлаш мақсадида дори воситани секин ажралиб чиқиб, доимий тезликда қонга тушиб турадиган шакллари қўлланади. Масалан, теофиллиннинг бронхкенгайтирувчи таъсири қондаги миқдорини тор кенглиги – 6–20 мг/л билан белгиланади. Теофиллиннинг ярим чиқарилиш даври 4 с. Препаратнинг оддий шакллари қўлланганда сўрилиш тез кечади, шу сабабли, препаратни қондаги терапевтик миқдорини бир хил сатҳда ушлаб туриш учун уни ҳар 6с қабул қилиш керак. Дори воситасини ажралиши назорат қилиб чиқариладиган дори шакллари худди шундай ораликда қўлланганда, терапевтик оралик ичидаги миқдорини ўзгаришини камайтириш имкони яратилади.

Бундан ташқари, бу шаклдаги ДВ қўлланиши, терапевтик концентрацияни сақлаб қолган ҳолда дори қабул қилиш оралигини 12 с узайтириш имконини беради.

Ярим чиқарилиш даври узок (12 с кўп) бўлган препаратларда, бундай шаклдаги дориларни яратилиши кам аҳамиятга эга, чунки унинг биосингувчанлиги паст бўлади.

Дори воситаларининг биоэквивалентлиги

Дори воситаларининг биоэквивалентлигини (ёки фармакокинетик эквивалентлиги) баҳолаш ҳозирги кунда генериклар (generics) – оригинал препаратларга фармацевтик эквивалент ёки ўхшаш препаратларнинг сифатини тиббий-биологик назорат қилишнинг асосий усулларида ҳисобланади.

Таркибида бир хил фаол субстанция тутиб, айнан бир субъект организмга киритилганда, оригинал препаратнинг аниқланган самараси ва токсиклиги билан бир хил самара ва токсик таъсир кўрсата олса, у оригинал препаратга нисбатан *терапевтик эквивалент* ҳисобланади. Кўпинча, таркибида бир хил дори воситаларни

тутувчи препаратларнинг ноэквивалентлиги уларнинг турли даражадаги биосингувчанлиги билан боғлиқ экани аниқланди. Шу сабабдан, янги — «биоэквивалентлик» тушунчаси пайдо бўлди.

Дори воситаси фармацевтик эквивалент бўлиб, икки препарат бир хил моляр дозада юборилгандан кейин биосингувчанлик кўрсаткичида ҳам фарқланмаса, бу иккита дори воситаси *биоэквивалент* ҳисобланади.

Клиник амалиётдан шу нарса маълумки, турли фармацевтик корхоналар томонидан ишлаб чиқарилган *фармацевтик эквивалент* препаратлар терапевтик самарадорлиги, ноҳўя таъсирларини ривожланиши ва даражаси бўйича яққол фарқланади.

Бу ишлаб чиқариш технологиясини ҳар қандай ўзгариши (пресслаш, намлик шароитлари ва ҳ.) дори воситасининг сифати ва хусусиятларини (одатда, ёмон томонга) ўзгариши билан боғлиқ. Дори воситалари ишлаб чиқарадиган кўпчилик фармацевтик корхоналар қимматбаҳо лицензия сотиб олмайди ва табиий, уларнинг сифати кафолатланмайди. Бундай ҳолларда ўтказиладиган оддий назорат усуллари (эрувчанлик, тақсимланиш, миқдорий тўғри келиши каби текширишлар) текширилаётган препарат самарадорлиги ҳақида ҳеч қандай қўшимча маълумот бера олмайди.

Шунинг учун дори воситаларининг фармацевтик эквивалентлиги биоэквивалентликни билдирмайди, чунки ундаги қўшимча моддалар ёки ишлаб чиқариш технологиясидаги фарқлар фаол модданинг сўрилиши ёки чиқарилишини кескин ўзгаришига олиб келиши мумкин.

Ҳозирги кунда, ўхшаш препаратларнинг биосингувчанлиги турлича бўлгани сабабли, биологик ноэквивалент бўлган препаратлар сони кўп. Амалиёт шифокори беморни бир препаратдан бошқа ўхшаш препаратга ўтказаетганда ана шуларни назарда тутиши лозим.

4-БОБ. ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРИ

Кўпгина ДВ фойдали терапевтик самара кўрсатиши билан бир вақтда, мақсадга мувофиқ бўлмаган реакциялар ҳам чақиритиши мумкин. Бундай реакциялар даражаси турли оғирликдаги асоратларга, ҳатто, ўлим ҳолатларига ҳам олиб келиши мумкин.

Дорилар билан даволаш ўтказилганда кузатилиши мумкин бўлган салбий асоратларни аниқлаш учун тиббиёт адабиётларида жуда кўп қуйидаги терминларни учратиш мумкин: «дориларнинг ножўя таъсирлари», «дориларнинг ножўя самаралари», «дори касаллиги», «медикаментоз патология», «дорини идиосинкразия», «дорилар асорати» ва ҳоказо. Бироқ, «дори воситаларининг ножўя таъсирлари» термини кўпгина олимларнинг (И.С.Чекман, В.Г.Кукес, К.Н.Наджимугдинов ва ҳ.) фикрича, фармакотерапияда учрайдиган, барча мақсадга мувофиқ бўлмаган асоратларни бирлаштириб белгилашда кўпроқ мос келади.

Дори воситаларининг ножўя таъсирлари — даволаш мақсадига жавоб бера олмайдиган барча турдаги функционал ва органик ўзгаришлар бўлиб, ДВ бекор қилиш, дозасини камайтириш ёки ножўя таъсирларни коррекциялашни талаб қилади.

ЖССТ атамасига кўра, ДВ чақирадиган ножўя таъсирлар ёки салбий реакциялар бу — касалликни даволаш ва олдини олиш учун тавсия этилган ДВ дозаси қўллаганда ривожланадиган зарарли, мақсадга мувофиқ бўлмаган таъсирлардир.

Бундан ташқари, ЖССТ тўндирилган атамаси ҳам мавжуд бўлиб, унга асосан, препаратлар ҳамда контаминантлар (масалан, фитопрепаратлар) ва фаол бўлмаган эскипиентларга (масалан, консервантлар) нисбатан ривожланган салбий таъсирларнинг оғирлик даражасини назарда тутувчи ножўя реакциялар ёки дориларга нисбатан салбий — зарарли реакциялардан иборат бўлиб, дори воситасини қабул қилиниши натижасида ривожланади ва уни қабул қилинишини давом эттирилиши хавfli бўлиб, препаратни бекор қилиш ёки дозалаш тарғибини ўзгартириш ҳамда профилактик ва махсус даволаш ўтказилишини талаб қилади. «Дори воситаларининг ножўя таъсири» терминининг синоними бўлиб, дори билан ассоциацияланган, дори билан белгиланган ёки ятроген касалликлар ҳисобланади.

ДВНТ ривожланиши ҳақида турли олимлар томонидан келтирилган маълумотлар турлича ва бу кўрсаткич 4—29% ташкил этади, аммо уларнинг фақатгина 7% мазкур муаммо билан шифокорга мурожаат қилади. Стационар шароитида ДВНТ кўпроқ учрайди ва бу кўрсаткич 10—35% (!) ташкил қилади, улардан 0,24—5% беморларда ривожланган ножўя таъсирлар ўлим ҳолати билан тугайди (В.Г.Кукес, 2004). Бунинг сабаблари турлича бўлиши мумкин — МИЙ қон кетиш ва пептик яра асоратлари (ГК, ЯҚНДВ, антикоагулянтлар қўлланганда); бешқа этиологияли қон кетишлар (цитостатиклар қўлланганда); апластик камқонлик ва агранулоцитоз (хлорамфеникол, цитостатиклар, олтин препаратлари, ЯҚНДВ қўлланганда); жигарнинг жароҳатланиши (кўпинча силга қарши ва психотроп препаратлар, цитостатиклар, тетрациклин қўлланганда); анафилактик шок (айниқса, пенициллинлар ва новокаин қўлланганда); буйраклар жароҳатланиши (ЯҚНДВ, аминогликозидлар фониди); инфекцияларга нисбатан резистентликни пасайиши (цитостатик ва ГК қўлланганда).

Болаларда катталарга нисбатан ДВНТ кўпроқ кузатилиб, ўртача 13%. 3 ёшгача бўлган болаларда эса — деярли 30% (АҚШ бўйича кўрсаткич) ташкил қилади. Госпитализация қилинган болаларнинг тахминан 21% дорилар асоратидан хасталанган.

ДВНТ кўпинча, кекса ёшли беморларда ҳам кузатилиб, бу кўрсаткич 16% ташкил қилади. Бунга организмнинг орган ва тизимларини ёшга боғлиқ ҳолда ўзгариши, тақсимланиш ҳажмини камайиши фонида кўп дориларни узоқ вақт давомида қабул қилиниши сабаб бўлади.

Маълумотларни турлича бўлиши ДВНТ ҳисобга олиш ва статистикасини белгилаш қийин муаммо эканлиги билан боғлиқ, чунки ривожланган реакцияларнинг кўпчилиги аниқланмайди ва/ёки шифокорлар томонидан дориларнинг ноҳўя таъсирини назорат қилиш марказларига хабар берилмайди. Бундай марказлар жуда кўп давлатларда яратилган ва бу маълумотларни йиғиб, ҳисобга олиб боради. Жуда кам учрайдиган ноҳўя реакцияларни ҳисобга олиш учун ЖССТ томонидан Швецияда ДВНТ Бирлашган халқаро мониторинг маркази ташкил этилган бўлиб, у ерда шифокорларнинг ҳисоботлари ва кенг миллатли маълумотлар базаси йиғилади.

Дори воситалар ишлаб чиқарилиши даврида, уларни охириги регистрациядан ўтиб, тарқалган дорихона тизимига тушгунича дориларнинг ноҳўя таъсирлари ҳақидаги маълумотнинг асосий манбааси бўлиб, клиник текширувлар ҳисобланади. Бироқ, бу текширувлар чекланган миқдордаги (бир неча минг беморда) беморларда ўтказилади ва уларни дорини қабул қилиш муддати ҳам узоқ давом этмайди (1 йил ва бироз узоқ вақт давомида). Шунинг учун кўпгина оғир даражани ноҳўя таъсирлар ДВ регистрациядан ўтиб бўлганидан сўнг — яъни регистрациядан кейинги даврда аниқланади. Масалан, левомецитиннинг қон ҳосил бўлишини сўндириши ҳақидаги ноҳўя таъсирини аниқлаш учун 8 йил керак бўлди. Тетрациклинни болаларда суякни ўсиш соҳасига кўрсатадиган салбий таъсири дарҳол аниқланмаган, шу сабабли, препаратни булоринга қарши кўрсатма бир неча марта ўзгартирилди: аввал 2 ёшгача бериш мумкин эмас эди, ҳозирги вақтда эса — 12 ёшгача белгиланган. Бу айниқса, жуда кам учрайдиган (1:10000 — 50000 нисбатда) ноҳўя таъсирларга хос.

Ноҳўя таъсирлар ривожланиши ва уларнинг оғирлик даражаси беморнинг шахсий ҳолати, унинг жинси ва ёши, асосий ва ёндош касалликнинг оғирлик даражаси, ДВ фармакодинамик ва фармакокинетик хусусиятлари, дозаси, даволаш давомийлиги, юбориш йўллари ҳамда дориларнинг ўзаро таъсирига ҳам боғлиқ. Дорилар асоратини ривожланишига олиб келувчи хавфли омилларга қуйидагиларни киритиш мумкин:

- жигар ва/ёки буйрак фаолиятини бузилиши;
- болалик ва кекса ёш даври. Болалик ёшида дориларни организмдаги метаболизми ва чиқарилиши учун жавобгар орган ва тизимлар охиригача етилмаган бўлади. Кекса ёшли беморларда эса аксинча, бу тизимларни ёшга боғлиқ ҳолда функционал-органик ўзгаришлари бузилиб, пасайган бўлади;
- полипрагмазия — 5-6 тадан ортиқ препарат қабул қилиш;
- ўзини ўзи даволаш (охириги вақтда кенг тарқалган);
- ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар. Ҳомиладорлик даврида дорилар билан даволаш ўтказиш учун тератоген таъсирга эга ДВ (ҳаётий кўрсатма асосида) жуда эҳтиёткорлик билан танланиши керак.

Ноҳўя реакциялар сонини ортиб кетишининг сабабларидан бири — ДВ самарасиз ва асоссиз (фақат 13-14% ҳолларда тўғри танланади, 23% — гумон чақиради, 63% — мақсадга мувофиқ бўлмайди) қўлланишидир.

Ножўя таъсир таснифлари:

Дори воситалар ножўя таъсирларининг бир неча таснифлари мавжуд:

• Эҳтимоли бўйича:

– *эҳтимоли бўлган* – ДВ фармакологик таъсирлари асосида ривожланади. Улар нисбатан кўп кузатилиб (барча ножўя таъсирларнинг 89 % ташкил этади), препарат дозасига боғлиқ ва маълум клиник кўринишга (масалан, β -адреноблокаторлар қўлланганда ривожланадиган артериал гипотония; хлорпромазинни курсли қабул қилганда ривожланадиган паркинсонизм, ГК қабул қилганда ривожланадиган артериал гипертензия ва ҳ.) эга бўлади;

– *эҳтимоли бўлмаган ёки кутилмаган* – ДВ фармакологик таъсирлари билан боғлиқ эмас. Улар препаратнинг дозасига боғлиқ эмас, эҳтимоли бўлган ножўя таъсирларга нисбатан кам кузатилади, одатда, иммун тизими бузилишлари ва ташқи муҳит омиллари таъсири билан боғлиқ бўлиб, аниқ клиник кўринишга эга бўлмайди.

• **Ножўя таъсирнинг кўринишини жойлашуви бўйича:** *маҳаллий* ва *тизимли* ножўя таъсирлар.

• Кечуви бўйича:

– *ўткир шакллари* – ножўя таъсир ДВ қабул қилингандан сўнг 60 дақиқа давомида ривожланади (масалан, анафилактик шок, оғир даражали бронхоспазм, ўткир гемолитик камқонлик, қусиш);

– *ўткир ости шакллари* – ножўя таъсир ДВ қабул қилгандан сўнг 1–24с давомида ривожланади (масалан, зардоб касаллиги, аллергик васкулит, диарея);

– *латент шакллари* – ДВ қабул қилингандан 2 сутка ва ундан кўп вақт ўтгач ривожланади (масалан, терида тошмалар, МИЙ кечиккан дискинезия, органотоксик таъсир).

• Клиник кечувининг оғирлиги бўйича:

– *енгил даражали* (масалан, терида тошмалар, таъмини ўзгариши) – бунда препаратни бекор қилиш зарурияти бўлмайди; ножўя таъсирлар препарат дозаси камайтирилганда ёки қисқа муддатга антигистамин дорилар буюрилганда йўқолади;

– *ўрта оғир даражали* (масалан, экзематоз дерматит, токсик-аллергик миокардит, лихорадка, гипокалиемиа) – бунда даволаш коррекцияланиши, препарат бекор қилиниши ва махсус даволаш ўтказилиши, масалан, ГК буюрилиши керак.

– *оғир даражали* – ҳаёт учун хавф туғдирувчи ёки беморни касалхонада ётишини узайтирувчи (масалан, анафилактик шок, эксфолиатив дерматит) ҳолатлар. Бунда препарат бекор қилиниши ва ривожланган асорат даволаниши (ГК, иммуномодуляторлар, антигистамин ДВ) керак.

Қуйида механизми ва ривожланиш вақти ҳамда ножўя таъсирларнинг клиник кўринишларини назарда тутувчи ҳамда ЖССТ тавсия этган, кенг тарқалган таснифлардан бири (15-жадвал) келтирилган.

А Тури – ДВ фармакологик таъсири билан боғлиқ, олдиндан кўра билинган, тез-тез кузатиладиган реакциялар бўлиб, ҳар бир инсонда ривожланиши мумкин:

• Хусусий ножўя таъсирлар (масалан, антигистамин ДВ седатив таъсири).

• Токсик реакциялар ёки ДВ дозасини ортиб кетиши асорати (масалан, парацетамол катта дозаларда буюрилганда жигар етишмовчилиги ривожланиши).

• Иккинчи даражали ножўя таъсирлар.

• Иккиламчи таъсирлар (масалан, антибиотиклар назоратсиз қабул қилингандан ривожланадиган дисбактериоз).

• Дориларнинг ўзаро таъсири натижасида (масалан, теофиллинни эритромицин билан бир вақтда қўлаганда теофиллиннинг кўрсатадиган токсик таъсири).

В Тури – олдиндан кўра билинмайдиган, кўп кузатилмайдиган, фақатгина сезгирлик даражаси юқори бўлган одамларда ривожланадиган реакциялар:

- ДВ шахсий кўтара олмаслик – терапевтик ёки субтерапевтик дозада буюрилганда дорининг фармакологик таъсири натижасида ривожланадиган ножўя (масалан, ацетилсалицил кислота қабул қилинганда кузатиладиган қулоқдаги шовқин) таъсирлар.

- Идиосинкразия (масалан, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бўлган беморлар антиоксидант қабул қилганда гемолитик камқонлик ривожланиши).

- Юқори даражали сезгирлик ёки аллергия (масалан, пенициллинлар қабул қилганда ривожланадиган анафилаксия).

- Псевдоаллергик реакциялар – ташқи кўриниши бўйича аллергияга ўхшаш, бироқ иммун характерга эга (масалан, рентгенконтраст моддалар юборилганда) бўлмайди.

С Тури – узоқ вақт ўтказилган даволаш билан боғлиқ бўлган реакциялар:

- Дорига ўрганиб қолиш (масалан, бензодиазепинли транквилизаторларга боғланиб қолиш; анальгин қабул қилганда нефропатия ривожланиши; тизимли глюкокортикоидлар қабул қилганда иккиламчи буйрак етишмовчилиги ривожланиши).

Д Тури – кечикиб ривожланадиган таъсирлар (масалан, ДВ канцероген, мутаген ва тератоген таъсирлари).

А турдаги реакциялар

Дори воситаларининг ножўя таъсирларини тахминан 80% А турдаги реакцияларга киради. Кўп қўлланадиган ДВНТ кўпчилиги яхши маълум ва қўлланмаларда ёритиб берилган. Препаратни терапевтик дозада қўллаганда, унинг фармакологик хусусияти билан боғлиқ ҳолда ривожланган ножўя таъсирлар энг кўп учрайди. Масалан, учциклик антидепрессантлар ёки хлорпромазин фақатгина МНТ таъсир кўрсатиб қолмасдан, балки оғиз қуриши ва кўришни иккиланишни ҳам чақирishi мумкин.

Баъзи ҳолларда дорининг ножўя таъсири фойдали ҳам бўлиши мумкин. Масалан, бронхкенгайгирувчи восита сифатида қўлланадиган изопреналин юракка рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиб, тахикардия ва аритмия чақиради. Препаратнинг бу салбий таъсирдан асистолияда ритмни тиклаш мақсадида фойдаланиш мумкин.

ДВ дозаси ошиб кетганда ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи ҳам ортади.

Янги ДВ ёки маълум бўлган дориларнинг унумлари ишлаб чиқарилаётганда уларнинг танлаб таъсир қилиш хусусиятини оширишга ва салбий таъсирларини камайтиришга ҳаракат қилинади. Масалан, салбутамол бронхнинг асосан β_2 -адренорецепторларини рағбатлантиради ва юракнинг β_1 -адренорецепторларига камроқ таъсир кўрсатади. Преднизолон ва кортизон яллиғланишга қарши бир хил фаолликка эга, ammo преднизолон организмда камроқ даражада натрийни ушлаб қолади.

ДВНТ кўпинча, асосий касалликнинг хусусиятига боғлиқ бўлади. Масалан, стероидли артериал гипертония буйракни жароҳатланиши билан кечувчи тизимли қизил югурдаксимон касаллигида кўпинча ривожланади. Бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликларида глюкокортикоидларнинг ножўя таъсирлари асосий касаллик асоратлари (масалан, остеопороз, миокардиодистрофия, психозлар, артериал гипертония) билан ўхшаш бўлгани сабабли, ўз вақтида ташхис қўйишни қийинлаштиради.

Дори воситаси дозасини ортиб кетиши билан боғлиқ бўлган токсик реакциялар.

Кўпгина препаратлар катта дозада буюрилганда токсик реакциялар чақирishi мумкин. Масалан, буйрак етишмовчилиги бўлган беморларга пенициллин катта дозада

Дори воситалари ноҳўя таъсирининг асосий хусусиятлари

А турдаги ДВНТ	В турдаги ДВНТ	С турдаги ДВНТ	Д турдаги ДВНТ
Нисбатан кўп ривожланади (100 ҳолатда 1 тадан кўп)	Кам кузатилади (1000 ҳолатда 1 тадан кам)	Кам кузатилади ва препарат узоқ вақт қўлланганда	Препаратнинг кечиккан салбий таъсирлари даволашдан кейин бир неча ой ва йилдан сўнг кузатилади
Фармакологик хусусиятлари ҳақида билим бўлгани учун олдиндан кўра олиш мумкин	Ривожланиши асосида генетик белгиланган, иммунноаллергик механизм ётади	Препаратни «беҳосдан» ривожландирган касаллик сонини ортишига олиб келувчи таъсирлари	Кам ҳолда ривожланади
Доза ортиши билан учраш сони ва оғирлик даражаси ортади	Препарат дозасига боғлиқлиги йўқ	Хос бўлган, муҳим, зўриқиб борувчи	Канцероген, мутаген, тератоген таъсирлар, репродуктив тизим дефектлари киради
Препаратнинг фармакологик хусусиятлари билан боғлиқ	Кўпинча олиб келувчи омиллар мавжуд (масалан, ривожланиш вақтигача) аниқланмаган сенсibiliзация)	Дори табиатни аниқлаш қийин	Бу таъсирларни ташхислаш қийин
Дорини қабул қилиш вақти билан боғлиқлигини аниқлаш мумкин, ammo доим эмас	Кўпинча дорини қабул қилиш вақти билан боғлиқлигини аниқлаш мумкин		
Баъзида танлаб таъсир қилиши мумкин	Олдиндан айтиб бўлмайдиган, хос бўлган, кўпинча муҳим реакциялар		
Экспериментал йўл билан ўрганилиши мумкин			

парентерал юборилганда (суткасига 200 млн. ТБ/сут. ва ундан кўти) уйқучанлик, хушни бузилиши, тутқаноқли хуружлар чақриши мумкин. Бу препаратнинг таркибида катта миқдорда калий бўлгани ёки гипонатриемия билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ДВ токсиклигин баҳолаш учун терапевтик таъсир кенглиги ёки терапевтик кенглик аниқланади. Терапевтик таъсир кенглиги катта бўлган ДВ терапевтик дозаларда қўлланганда камдан-кам ҳолларда токсик асоратлар чақиради. Терапевтик кенглиги кам бўлган ҳолатларда токсик реакцияларни истисно қилиш қийин бўлади, масалан, аминогликозидлар, инсулин, варфарин, юрак гликозидлари, теофиллин, дифенин, карбамазепин каби ДВ қўлланганда. Аминогликозидлар узоқ муддат қўлланганда (26% беморларда) буйрак фаолияти бузилишини чақриши мумкин, аммо бу асорат препарат бекор қилингандан сўнг дарҳол орқага қайтади. Бу препаратни буйракнинг проксимал каналчаларида кўп миқдорда йиғилиб қолиши билан боғлиқ. Даволашнинг бошланғич даврида ферментурия бошланади, бу буйрак каналчаларида, айниқса, нефроннинг дистал қисмида ферментларни ажратиб чиқиши ҳисобига кузатилади. Кейинчалик концентрацион фаолияти пасайиб, протеинурия ва цилиндрурия кузатилади. Буйракнинг оғир ўткир некрози кам ҳолларда ривожланади, аммо бундай ҳолатда қондаги креатинин сатҳини вақтинчалик ортиши кузатилади. Аминогликозидларнинг нефротоксиклиги препаратнинг дозасига боғлиқ бўлиб, суткасига бир марта қўлланганда камайдди. Аминогликозидларнинг нефротоксик таъсирини циклоспорин ва фуросемид кучайтиради. Аминогликозидларнинг яна бир токсик таъсири — бу ототоксик таъсир бўлиб, эшитиш қобилиятини пасайиши билан кечади. Бу антибиотикни ички қулоқ лимфасида йиғилиши натижасида, вестибуляр аппарат ва эшитиш нервининг дисфункцияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ототоксик таъсир одатда, препаратнинг қондаги миқдори узоқ вақт давомида юқори бўлганда, аммо баъзида, тобрамицинни бир марта юборганда ҳам ривожланиши мумкин. Бу сезгир вестибуляр ва кохлеар ҳужайраларининг зўриқиб борувчи деструкцияси натижасидир. Даволашни қайталоғчи курслари карликка олиб келади.

Баъзи ДВ қўлланганда уларнинг токсик таъсирдан умуман қочиб бўлмайди. Масалан, цитостатиклар ўсма ҳужайралари ўсишини сўндириб қолмасдан, балки барча тез бўлинадиган ҳужайраларни бузади ва суяк кўмиги фаолиятини сўндиради.

Иккинчи даражали ножўя таъсирлар — бу ДВ фармакодинамикаси билан боғлиқ бўлиб, ривожланиши муқаррар бўлган ножўя таъсирлардир. Бундай НТ одатда, препаратнинг таълаб ёки селектив таъсир кўрсата олмаслиги билан боғлиқ. Масалан, изадрин фақат бронхлардаги силлиқ мушакларни эмас, балки юракнинг β_2 -адренорецепторларини ҳам рағбатлантириб, аритмия ривожланишига олиб келади. Бунда аритмоген таъсир изадриннинг иккинчи даражали ножўя таъсири ҳисобланади. Яллиғланишга қарши ностеронд препаратлар қўлланганда простагландин Е синтези сўниши натижасида МИЙ шиллиқ қобинида ульцероген таъсир кўринишидаги иккинчи даражали ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин. Антигистамин моддаларнинг I-авлодини седатив таъсири уларни ГЭТ ўта олиши билан боғлиқ.

Иккиламчи ножўя таъсирлар

Организмнинг нормал бактериал микрофлорасини ўзгариши натижасида ривожланадиган суперинфекция, дисбактериоз ва/ёки кандидомикозлар дори қабул қилиниши натижасида ривожланадиган асоратларнинг учинчи тури бўлиб ҳисобланади. Бунда, кўпинча ўпка ва ичак жароҳатланади.

• **Дисбактериоз** — бу микробга қарши препаратлар қўлланиши натижасида чақирилган МИЙ микрофлораси таркибини миқдорий ва сифатли ўзгаришидир. Ана

шу бузилишни чақирган препаратни қабул қилишни тўхтатгандан сўнг, ичак микрофлораси таркиби баъзида тикланади. Бироқ, оқсил алмашинуви, кальций, темир ионлари сўрилишини бузилиши, гиповитаминоз (айниқса, витамин В гуруҳи) ривожланиши билан кечувчи МИЙ фаолиятини турғун ўзгаришлари ҳам кузатилиши мумкин.

- *Суперинфекция* — бу нормал микрофлора ҳаёти фаолиятини сўндирилиши натижасида шартли-патоген микроорганизмларни пайдо бўлиши ва интенсив ривожланишидир. Бундай асоратларни масалан, антибиотиклар ёки иммунодепрессантлар чақирishi мумкин. Суперинфекция эндоген (стафилококк, кўк йиринг ва ичак таёқчаси, протей каби микроорганизмлар чақирган) ва экзоген бўлиши мумкин. Экзоген суперинфекция бирламчи касалликни чақирган янги қўзғатувчи ёки микроорганизмларни чидамли штаммларини иккиламчи инфицирланиши натижасида ривожланади, масалан, кандидомикоз ёки аспиргиллёз. Суперинфекцияда ичакнинг шиллиқ қобиғи жароҳатланади, кам ҳолатларда нотипик клиник кўринишдаги висцерал шакллари ривожланади (масалан, ўпка кандидомикози рентгенологик қийин ташхисланадиган, чўзилиб кечувчи интерстициал пневмония кўринишида кечади).

- *Бактериолиз (Яриш-Херксхаймер реакцияси)* катта дозада бактерицид таъсир кўрсатувчи, микробга қарши препаратлар қўлланганда ривожланиши мумкин. Беморнинг умумий аҳволини тез ёмонлашиши ёки микроб ҳужайраларини (сальмонелла, спирохета, ичак ва кўк йиринг таёқчаси, протей) тез парчаланиши ва катта миқдорда эндотоксинлар ажралиб чиқиши сабабли, мазкур касаллик белгилари қисқа муддатга кучайиб кетиши мумкин.

- Иммуно жараёнларни сўниши — антибактериал препаратлар (масалан, левомецетин) қўлланганда чақирилади ва унинг дозаси, юборилиш йўли ва қўлланиш давомийлигига боғлиқ бўлади.

- *Кандидоз* кўпинча, тетрациклинлар билан даволаш ўтказилганда ривожланади.

Ўпканинг сурункали касалликларида антибиотиклар узоқ муддат қўлланганда стафилококкли инфекцияларни ривожланишига олиб келиши мумкин. Глюкокортикоид ва иммунодепрессантлар иммунитетни сусайтириб, инфекцияни касалликлар ривожланиш хавфини оширади. Буйрак трансплантацияси ўтказган беморлар узоқ муддат иммунодепрессантлар билан даволанганда, ўлим ҳолатигача олиб келувчи цитомегаловирусли ва замбуруғли инфекциялар билан асоратланиши мумкин.

Дориларнинг ўзаро таъсирлашуви натижасида ривожланган токсик реакциялар одатда, фармакокинетик ўзаро таъсири натижасида ривожланадиган дориларнинг ноўя таъсири ҳисобланади. Масалан, оддий терапевтик дозада қабул қилинадиган теofilлин, даволашга эритромицин қўшилганда токсик таъсир чақирishi мумкин, чунки эритромицин теofilлиннинг жигардаги метаболизмини ингибирлаши натижасида теofilлиннинг қондаги миқдорини ортиб кетишига олиб келади.

В турдаги реакциялар

Бу турдаги реакциялар ДВ дозаси ва унинг фармакологик фаоллигига боғлиқ бўлмай, фақатгина мазкур препаратни кўтара олмаслиги билан белгиланади. Бунинг асосида организмнинг шахсий хусусиятлари — аллергия ёки ферментли тизимлардаги генетик бузилишлар ётади. Бу реакцияларни ўзига хос томони шундаки, уларни олдиндан кўриб бўлмайди. Бундай реакциялар кўпинча, дори воситасини рўйхатдан ўтказишдан олдин кўрсатилмаган бўлади ва фақатгина клиник шароитда кенг қўлланганда аниқланиши мумкин.

Дорини кўтара олмаслик – ДВ фармакологик хусусиятлари билан боғлиқ бўлган ножўя таъсирлар бўлиб, терапевтик ва субтерапевтик дозаларда қўлланганда кузатилиши мумкин. Инсон организми ҳоҳлаган бир препаратни индивидуал равишда кўтара олмаслиги ҳам кузатилади.

Идиосинкразия – дори воситасининг фармакологик фаоллиги билан тушунтириб бера олинмайдиган, хос бўлмаган реакциядир.

«Идиосинкразия» термини остида маълум бир препаратга нисбатан генетик белгиланган патологик реакция тушунилади. Бу реакция беморни мазкур препаратга нисбатан жуда кучли ва/ёки узоқ давом этувчи, кескин юқори даражадаги сезгирлиги билан белгиланади. Идиосинкразия асосида ферментли тизимни наслий нуқсонлари билан белгиланадиган реакциялар ётади. Улар аллергия реакцияларга нисбатан кам учрайди. Идиосинкразияга қўплаб мисоллар келтирса бўлади. Масалан, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги беморларида сульфаниламидлар ёки примахин билан даволаш ўтказилса, гемолитик камқонлик ривожланади; ϵ -амино-левулин кислота синтетазасини барбитуратлар ёрдамида индукцияланганда жигар порфирияси хуружлари ривожланиши мумкин. Наркотиклар таъсирида хавфли гипертония ривожланиши ҳам ана шу турдаги реакцияларга киради. Метгемоглобин-редуктаза етишмовчилиги беморларида нитратлар қўлланганида метгемоглобинемия ривожланади (16-жадвал).

16-жадвал

Дори воситаларнинг генетик нуқсонни маълум, наслий белгиланган В турдаги ножўя таъсирлари

Фармакогенетик кўрсаткич	Салбий ножўя реакция	Дори воситалар
Глюкозо-6 фосфат дегидрогеназа етишмовчилиги	Гемолиз	Примахин Сульфаниламидлар Далсон Нитрофурантоин Аспирин Фенацетин
Метгемоглобин редуктаза етишмовчилиги	Метгемоглобинемия	Сульфаниламидлар Фенацетин Дапсон Нитрофурантоин Примахин Маҳаллий анестетиклар (прокаин, прилокаин) Нитратлар, нитритлар Хлоратлар

Гипоксантин-гуанин-фосфорибоксилтрансфераза етишмовчилиги бўлган подаграни аллопуринол билан даволашда пуринларни буйрак орқали экскрецияси кучаяди, баъзида эса, буйрак тошлари пайдо бўлади (19-жадвал).

Жигарни дори воситалари таъсирида жароҳатланишига қатор омиллар сабаб бўлиши мумкин, масалан, сурункали алкоголизм, беморда сушт турдаги ацетилланиш, жинси, ёндош касалликлар ва ҳ. (17, 18-жадваллар).

Дорилар таъсирида жигар жароҳатланишининг клиник кўринишлари

Вариантлар	Дори воситалари
Ўткир гепатит	Изониазид, парацетамол (ацетоминофен), троглитазон
Сурункали гепатит*	Нитрофурантоин, метилдофа, диклофенак, миноциклин
Ўткир холестаз	Амоксицилин-клавулан кислота, эритромицин, сулиндак, хлорпромазин
Аралаш шакллар - гепатит/холестаз ёки нотипик гепатит	Фенитоин, сульфонамид
Сурункали холестаз*	Хлорпромазин
Алкоголсиз стеатогепатит	Амиодарон
Фиброз/ цирроз	Метотрексат
Микровезикуляр ёғли жигар	Вальпрой кислота (вальпроат натрий), қайта транскриптаза ингибитори
Вена-окклюзив синдром	Бусульфан, циклофосфамид

*— жигарнинг сурункали касалликларини чақирувчи ДВ кўпинча жигарнинг ўткир касалликларини индукциялайди

Дорилар таъсирида жигар касалликларни ривожланишига олиб келувчи хавфли омиллар

Дорилар	Хавфли омиллар
Метотрексат	Сурункали алкоголизм, семизлик, қандли диабет, сурункали гепатит, псориаз
Изониазид	Гепатит В, С, ОИТС, алкоголь суъистемол қилиш, аёллар, суст ацетилланиш туридаги одамлар, бир вақтда рифампицин ёки пиразинамид қўллаш
Парацетамол (ацетаминофен)	Алкоголь суъистемол қилиш, озиб кетиш, бир вақтда изониазид қабул қилиш
Вальпроат кислота (вальпроат натрий)	Ёшлик даври, бир вақтда бошқа тутқаноққа қарши ДВ қабул қилиш, митохондрия β-окисланиш ва «нафас» занжири ферментларини генетик нуқсонлари
Диклофенак	Аёл киши, остеоартритлар
Тутқаноққа қарши ДВ	Детоксикацияда генетик нуқсонлар
Сульфонамид	ВИЧ-инфекция, ацетилланишининг суст тури, детоксикацияда генетик нуқсонлар

Кичик ёшдаги болаларни левомецетин (хлорамфеникол) билан даволаганда даволашнинг 2–9 кунларида «кул ранг» ёки Грей синдроми кўринишидаги асорат ривожланиши мумкин: қорин дам бўлиши, диарея, қусиш, цианоз ва кейинчалик қон айланиши бузилиб, ўлим ҳолатига олиб келади. Бу организмда глюкуронил-трансфераза етишмовчилиги билан боғлиқ, шу сабабли ана шу популяциядаги беморларда левомецетинни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Гиперсезгирлик ёки аллергия реакциялар — бу иммунологик механизмларни ишга тушиши билан боғлиқ реакциядир. Бундай реакциялар барча ноўя таъсирларнинг 70% ташкил этади.

ДВ нисбатан аллергик реакция ривожланиши препаратнинг дозасига боғлиқ эмас ва уни олдиндан кўра билиш жуда қийин, аммо аллергик реакцияни ривожланишига олиб келувчи қатор омиллар мавжуд. Аллергик реакция ривожланишига олиб келувчи хавфли омиллар шартли равишда иккита гуруҳга бўлинади:

1. Беморга боғлиқ бўлган:

- оғирлашган аллергик насл ёки «аллергик» конституция;
- кўриш вақтида ва ундан аввал ёндош аллергик касалликлар борлиги;
- турли препаратлар билан назоратсиз ўз-ўзини даволаш;
- касбий зарарлар, айниқса, кимёвий-фармацевтик ишлаб чиқариш корхонаси, аптека, қишлоқ хўжалиги ва бошқа сохаларда;
- узоқ муддатли замбуруғли касалликлар (трихофития, эпидермофития, руброфития);
- пенициллинга нисбатан аллергия хавфи.

2. Шифокорга боғлиқ бўлган:

- антибиотик ва химиотерапевтик воситаларни профилактика ва даволаш мақсадида асосиз буюриш (масалан, вирусли касалликларда);
- даволашни нотўғри ўтказиш (доза, юбориш йўли, эритмаларни нотўғри танлаш);
- ҳаётгий кўрсатмаларсиз (сепсис, перитонит ва ҳ.) антибиотикларни вена ичига юбориш;
- ДВ кўп мартадан ва қайтадан қўллаш;
- полипрагмазия, чунки қатор ДВ бошқа препаратнинг аллергик фаоллигини кучайтириб юбориши мумкин, масалан, бутадиион – кумаринларни, сульфаниламидлар – ичиладиган антибиотикларни ва ҳ.;
- шифокор томонидан аллергологик анамнезни тўлиқ йиғмаслик.

Шуни ёдда тутиш керакки, қўлланаётган ДВ билан бир вақтда антигистамин препаратлар берилганда, улар ривожланаётган аллергияни олдини олмайди, балки фақатгина аллергик реакцияни бошланғич белгилари кўринишини ниқоблайди.

19-жадвал

Буйрак етишмовчилигида буйрак орқали чиқиб кетадиган дори воситалар чақирадиган ножўя таъсирлар

Салбий ножўя реакциялар	Дори воситаси
Ортиқча терапевтик таъсир	Фенобарбитал Хлорпропамид Галламин Неостигмин
Токсикликни	Антибиотик-аминогликозидлар Колистин ва полимиксин В Цефалоридин Неостигмин Р-аминосалицил кислота Дигоксин Прокаинамид Этакрин кислота Пентолин Карбонат литий Фенформин Азатиоприн Метотрексат

Дори воситасига нисбатан аллергия реакция турли ёшдаги беморларда кузатилиши мумкин, бироқ, уларнинг намоён бўлиш даражаси турлича бўлади.

ДВ кўпчилиги кучсиз антиген хусусиятига эга, ammo аллергия реакциялар жуда кўп ДВ нисбатан ривожланади, агарда буюрилган препарат қуйидаги хусусиятларга эга бўлса:

- кимёвий гаптен бўлиб, оқсиллар билан боғланиб кейинчалик антитело ҳосил қилса;
- баъзи тўқималар оқсиллари хусусиятини ўзгартириб, аутоиммун реакция чақирса;
- тўқима оқсиллари билан қарама-қарши таъсирланиб, антитело ишлаб чиқарилишини чақирса.

Гиперсезгирлик реакцияларининг қуйидаги турлари фарқланади:

- Дарҳол кузатиладиган гиперсезгирлик ёки анафилаксия реакцияси (**I тур**)
- Цитотоксик реакциялар (**II тур**)
- Иммуно комплекс реакциялари (**III тур**)
- Кечикиб кузатиладиган гиперсезгирлик реакциялари (**IV тур**)

Баъзи аллергия реакцияларни таснифлаш имкони бўлмайди, чунки уларни ривожланиш механизми маълум эмас ва бу реакцияларни хайвонларда чақириб бўлмайди.

Анафилактик реакциялар (I тур) — дарҳол ривожланадиган гиперсезгирлик реакциясининг тури бўлиб, IgE-антитело ишлаб чиқарилиши, семиз ҳужайра ва базофиллар дегрануляцияси ҳамда гистамин, серотонин, лейкотриенлар каби медиаторларни ажралиши билан боғлиқ. Бу реакцияларга ҳам маҳаллий патологик жараёнлар (масалан, яллиғланиш, томирлар девори ўтказувчанлигининг ортиши, регионар қон айланишининг бузилиши, гипоксия, микротомирлар тромбози, тўқималар шиши) ривожланиши, ҳамда организмнинг ҳаёт фаолиятини кенг қиррали бузилишлари хос. I Турдаги реакцияларга мисол қилиб поллинозлар, экзоген бронхиал астма, анафилактик шок, эшакеми, дерматитлар келтирилиши мумкин. Бундай реакцияларни кўпинча антибиотиклар, сульфаниламидлар, ЯҚНДВ каби ДВ чақиритиши мумкин ва анафилактик шок, эшакеми, бронхоспазм, конъюнктивит, теридаги тошмалар кўринишида намоён бўлади.

Анафилаксия — безовталиқ, бош айланиши, артериал босимни кескин тушиб кетиши, бўғилиш, қориндаги кескин оғриқлар, кўнгил айниши ва қусиш, беҳосдан сийдик тута олмаслик ва дефекация ҳамда анафилактик шок ривожланганда тутқаноқлар тутиши ва хушдан кетиш каби кўринишда кечади.

Атопия ирсий мойиллик бўлганда ривожланиб, бронхиал астма, эшакеми, поллиноз кўринишида кечади.

Аллергия реакциянинг дарҳол ривожланадиган турининг оғир ва хавфли кўриниши дорили анафилактик шок ҳисобланади. Бундай реакция одатда тўсатдан ривожланиб, кўпинча ўлим ҳолати билан яқунланади.

Баъзи олимларнинг кўрсаткичларига асосан, дорили аллергия шок барча бошқа дорили аллергия турларининг 15,5%, ўлим ҳолати эса — 4,5–7,5 % ташкил қилади. Охири йилларда дорили аллергия, жумладан, дорили анафилактик шок ривожланиш сони ортиб бормоқда.

Дорили анафилактик шок кўпинча антибиотиклар билан даволаш ўтказилганда кузатилади. Деярли барча антибиотиклар дорили анафилактик шок чақиритиши мумкин, бироқ пенициллин, бициллин, стрептомицинлар қўлланганда улар кўпроқ ривожланади (20-жадвалга қаранг).

Анафилактик шок чақириши мумкин бўлган дори воситалар

	Дорили анафилактик шок миқдори	
	абс	%
Пенициллин	139	26,73
Бициллин	51	9,8
Аналгии	42	8,07
Стрептомицин	31	5,96
Новокаин	29	5,57
Пенициллин + Стрептомицин	27	5,19
Пенициллин + Стрептомицин + Новокаин	16	3,07
Витамин В ₁	14	2,69
Амидопирин	10	1,92
Олететрин	7	1,34
Пенициллин + Новокаин	6	1,15
Поливитамиинлар	6	1,15
Тетрациклин	6	1,15
Кокарбоксилаза	5	0,96
Питуитрин	5	0,96
Экмоновоциллин	5	0,96
Левомоцитин	4	0,76
Синтомицин	4	0,76
Стрептоцид	4	0,76
Ампициллин	4	0,76
Витамин В ₁₂	4	0,76
Тубазид	4	0,76
Мономицин	3	0,57
Сульфадимезин	3	0,57
Кальций хлор	3	0,57
Этазол	3	0,57
Аминазин	2	0,38
Ацетилсалицил кислота	2	0,38
Билигност	2	0,38
Карбенициллин	2	0,38
Бициллин + Новокаин	2	0,38
Кардиотраст	2	0,38
Морфоциллин	2	0,38

Кўпинча анафилактик ёки анафилактоид реакцияни чақириши мумкин бўлган дори воситалар ва уларни ривожланиш механизми 21-жадвалда келтирилган.

Цитотоксик ва цитолитик реакциялар (II) тур – IgG ва IgM антителоларини ҳосил бўлиши ва комплемент реакцияси билан боғлиқ бўлиб, улар бактерия, вирус, дори воситаси, ҳужайра қобиғининг оқсил-компонентлари ёки ҳужайрадан ташқари бирикмаларни (масалан, жигар, буйрак коптокчаларининг базал қобиғи, коллаген) жароҳатланиши натижасида ўзгаради ва организмнинг хусусий ҳужайралари юзасида жойлашган антигенларга қарши қаратилган бўлади. Буларнинг барчаси фагоцитоз,

**Анафилактик ва анафилактоид реакцияларни чақирувчи дори воситалар
ва уларни ривожланиш механизми**

Ривожланиш механизми	Дори воситаси
IgE – боғлиқ	Пенициллинлар
	Цефалоспоринлар
	Альбумин
	Дори воситага адъювантлар
Комплимент тизимининг фаоллашуви	Бензодиазепинлар
	Рентгеноконтраст моддалар
	Декстранлар
Гистаминолибератор	Протамин сульфат
	Декстранлар
	Рентгеноконтраст моддалар
	Альбумин
	Маннитол
	Морфин
	Полимиксин В
	Тиопентал натрий
	Протамин сульфат
	Тубокурарин хлорид
Бошқа механизмлар	Қон плазмаси оқсиллари
	Маҳаллий анестетиклар (масалан, прокаин)
	ЯҚНДВ

киллер-ҳужайранинг фаоллашуви ёки ҳужайра лизисининг комплемент тизими билан боғлиқлигига олиб келади. II-Турдаги гиперсезгирлик реакцияларининг клиник кўринишига қон тизимининг жароҳатланиши (иммун цитопения, масалан, «дорили» эритро-, лейко-, тромбоцитопениялар), нефрит, миокардитнинг аллергик ёки инфекция-аллергик шакллари, гемолитик камқонлик мисол бўлади.

Ана шу турдаги реакцияларни чақирувчи дориларга метилдопа, хинидин, фенацетин, пиразолон, салицилатлар, сульфаниламидлар, цефалоспоринлар, пенициллинлар, барбитуратлар, фенотиазин ва бошқалар кирилади. Реакциянинг клиник кўринишлари (иситмалаш, тана вазнини камайиши, ҳаракат-таянч, ўпка ва плевра, буйрак, жигар, томир ва қон тизимларининг жароҳатланиши) одатда, кўрсатиб ўтилган препаратлар билан даволаш бошлангандан 1 йил ўтгач ривожланади ва препарат бекор қилингандан 4–6 ҳафтадан сўнг ўз-ўзидан ўтиб кетади.

Иммуно комплекс реакцияси (III тур) – ҳужайра иммунитет ва IgG-тутувчи иммун комплексларни ҳосил бўлишини бузилиши билан белгиланади.

Қон оқимидан чиқиб кетмаган комплекслар организм тўқималари капиллярларида ушланиб қолади, у ерда комплемент тизимини фаоллаштиради ва томирлар ўтказувчанлиги ҳамда нейтрофиллар хемотоксисини оширади. Бир вақтда кинин тизимини фаоллашуви, фаол аминлар ажралиши ва тромбоцитлар агрегациясини ортиши микротромбозли тизимли васкулит, дерматит, альвеолитлар ривожланишига олиб келиши мумкин. Иммун комплекси касалликларига мисол қилиб – зардоб касаллиги (оқсил ва дори препаратлари юборилгандан кейин), новокаинамид ва гидралазин қўллаганда ривожланадиган тизимли қизил югурдаксимон, гломеруло-

нефрит, альвеолит, ревматоид артритларни келтириш мумкин. Бу турдаги реакцияларни чақирувчи дори воситаларга ЯҚНДВ, ретинол, изониазид, метотрексат, хинидин, пенициллин каби препаратларни киритиш мумкин.

Секин ривожланадиган гиперсезгирлик реакциялари (IV тур) — ҳужайрали иммун жавобдан иборат бўлган, кечикиб кузатиладиган аллергия реакциядир. Бундай турдаги реакциялар гаптенлар, микробли ва дорили аллергиялар ҳамда организмнинг ўзгарган ҳужайраларига нисбатан ривожланади. Секин ривожланадиган турдаги гиперсезгирлик бир неча фазада кечади: аввал катта миқдорда Т-лимфоцитлар (эффектор ва киллерлар) ҳосил қилиб, организмнинг сенсibiliзацияси содир бўлади. Сўнг, 24–48с ўтгач, ҳал бўлиш фазаси ривожланади, бунда сенсibiliзацияланган Т-лимфоцитлар антигенларни танлаб, яллиғланиш реакциясини ривожланишига олиб келувчи лимфокинларни ажратиб чиқаради. Ҳужайрага-боғлиқ реакциялар қизамиқсимон тошма ва контактли аллергия дерматитлар асосини ташкил этади. Бу турдаги дорили аллергия ноҳўя таъсирлар дерматопатологиянинг турли шакллари кўринишида — препаратни юбориш жойидаги эритема ва бир жойдаги дорили тошмадан, то тарқалган папуллэз ва везикулэз тошма кўринишларида намоён бўлади. Бу синдромларнинг ривожланишини кўпинча сульфаниламидлар, тутқаноққа қарши ДВ, ЯҚНДВ, аллопуринол, вакцина ва зардоблар чақиради. Тери кўринишида кузатиладиган аллергия реакцияларнинг алоҳида шакллари мавжуд — масалан, Лайелл ва Стивенс-Джонсон (экссудатив полиморф эритеманинг оғир даражаси) синдромлари.

Салбий иммунологик реакцияларнинг ривожланиши кўпинча ДВ кимёвий тузилишига боғлиқ. Молекуляр оғирлиги кам бўлган препаратлар организмда жавоб иммун механизмларни фаоллаштира олмайди, аммо юқори молекуляр оғирликдаги моддалар билан ковалент боғлар ҳосил қилганда гиперсезгирлик реакцияларини чақириши мумкин. Баъзи ДВ метаболизмга учраб, фаол метаболитлар ҳосил қилади. Ҳосил бўлган метаболитлар ўз ўрнида, нуклеин кислоталар билан ўзаро таъсирлашиши ва ген ҳосил бўлишини бузиши натижасида цитотоксик ва гепотоксик реакциялар чақиради.

Масалан, сульфаниламидлар реактив метаболитлар ҳосил қилиб, макробиринк-малар билан ковалент боғлар ҳосил қилиши натижасида цитотоксик ва иммун реакциялар чақиради.

Организмнинг дори воситаларга нисбатан сенсibiliзацияланиш даражасини препаратларнинг юқори дозалари, юбориш интервалини қисқалиги, таркибидаги турли қўшимчалар (эмульгатор, эритувчилар), таъсири узайтирилган препаратларни қабул қилиш кескин оширади. Аллергия реакциялар ривожланишига олиб келувчи қатор омилларга ўспиринлик даври, ҳомиладорлик, хайз даври, климактерик давр, қуёш радиацияси таъсири, эмоционал стрессларни киритиш мумкин. Генетик мойиллик борлиги ҳам ўз тасдиқини топган. Дорили аллергиянинг турли маркерлари, масалан, HLA-B4 ва бошқалар мавжуд.

78–80% беморларда дорили аллергия умуман тузалиб кетиш билан яқунланади, 10–12% ҳолатда — атопик бронхиал астма, қайталанувчи гранулоцитоз, дорили гепатит ва ингерстициал нефрит кўринишидаги сурункали кечув кўринишида қолади. Беморларнинг 0,005% қисмида реакциялар ўлим ҳолати билан яқунланиши мумкин, бунинг асосий сабаблари — анафилактик шок, агранулоцитоз, геморрагик энцефалит, миокардит, апластик камқонликдир.

Псевдоаллергия реакциялар — клиник белгилари бўйича аллергия реакция кўринишида кечиби, бироқ, иммунологик ривожланиш механизмига эга бўлмаган салбий реакциялардир.

Бу реакциялар эндоген биологик фаол моддаларни бевосита ёки билвосита ажралиб чиқиши билан боғлиқ, масалан, ДВ таъсирида семиз хужайралардан гистамин ёки серотонин ажралиб чиқиши. Псевдоаллергик реакциялар I-турдаги (анафилактоид) аллергик реакция кўринишини бериши мумкин. Масалан, ацетилсалицил кислота ва бошқа ЯҚНДВ билан даволаш ўтказилганда, в/и ванкомицин, анестезия моддалари, рентгенконтраст моддалар юборилганда.

Псевдоаллергик реакциялар II-турдаги реакциялар (цитотоксик) кўринишида ҳам кечиб, гемолиз чақириши мумкин. Масалан, безгакка қарши препаратлар, сульфаниламидлар қўлланганда.

III-турдаги реакцияларга (иммун комплекс реакциялари) ўхшаш реакцияларни новокаинамид, нитрофуранлар чақириши мумкин. Масалан, нитрофурантоин пневмонитлар; новокаинамид эса, тизимли қизил югурдаксимон синдромини чақириши мумкин.

С турдаги реакциялар

Дорига боғланиб қолиш — дорини қабул қилиш тўхтагани сабабли, ривожланган симптомларни бартараф этиш учун ана шу дориларни қайтадан қабул қилишни талаб қиладиган ҳолат (*абстинент синдроми*).

Маълум бир дорини қабул қилмаса, хатти-ҳаракатидаги реакцияга, психикасига таъсир кўрсатиб ривожланадиган салбий симптомларни йўқотиш учун ДВ доимий ёки вақти-вақти билан қабул қилиш эҳтиёжи жуда юқори бўлган ҳолат дорига боғланиб қолиш ҳолати деб тушунилади. Дорига боғланиб қолиш бир ёки бир неча препаратга нисбатан ривожланиши мумкин. Дорига боғлиқлик ривожланганда организмнинг реактивлиги қўлланаётган ДВ нисбатан ўзгариб, таъсирлар модификацияланади ва препаратга нисбатан толерантлик ривожланади, бу эса, препаратни янада каттароқ дозада қабул қилишни талаб қилади.

Психик боғлиқлик синдроми — ўрганиб қолган препаратни қабул қилиш тўхтатилганда, организмда турли психик бузилишлар ёки дискомфорт ривожланишини олдини олиш учун маълум бир психотроп воситасини қабул қилишга патологик талаб пайдо бўлиши билан белгиланадиган ҳолатдир. Бу синдром абстиненция белгиларисиз кечади.

Жисмоний боғлиқлик синдроми — ДВ қабул қилиш тўхтатилганда ёки унинг антагонистлари юборилганда абстиненция ривожланиши билан белгиланадиган ҳолат. Бу биринчи навбатда, наркотик таъсирга эга препаратлар учун хос.

Дорига боғланиб қолиш вариантлари қуйидагилардан иборат:

— **токсикомания** — психомиметик препаратлар қабул қилишга талаб бўлган боғлиқлик ҳолатлари;

— **наркомания** — наркотик ДВ гуруҳига кирган препаратларни (наркотиклар, барбитуратлар, эфедрин унумлари) қабул қилишга талаб бўлган боғлиқлик ҳолати.

Д турдаги реакциялар

Канцероген таъсирлар — дори воситаларнинг зарарли ўсмалар ривожланишини чақирувчи ноҳўя таъсирлари. Препаратни қабул қилиш ва ўсма ривожланиши орасидаги оралиқ узоқ бўлгани сабабли, ДВ қўлланиши натижасида ўсма ривожлангани ҳақидаги боғлиқликни аниқлаш жуда қийин. Бу турдаги реакцияларга узоқ муддат эстрогенлар қабул қилиниши натижасида эндометрий ўсмаси, циклофосфамид қабул қилиниши натижасида эса, сийдик қопи ўсмаси ривожланиши мисол бўлади.

Мутаген таъсирлар — дори воситаларни турли генетик бузилишлар ва касалликлар ривожланишига олиб келувчи ножўя таъсирлари (яъни, генли, хромосомали ва геном мутациялар).

Тератоген таъсирлар — ҳомила ва катталарнинг репродуктив органларига тўғридан-тўғри токсик таъсир кўрсатувчи ножўя таъсирлар бўлиб, натижада хромосомали, генли ва бошқа наслий бузилишларни чақиради.

Тератоген таъсирга эга ДВ тўғридан-тўғри эмбриотоксик таъсир кўрсатади ёки оксиллар метаболизмини бузиб, эмбриопатия, фетопатиялар чақиради. Бу гуруҳ ДВ киради: ўсамага қарши, тутқаноққа қарши моддалар, цитостатиклар, баъзи антибиотиклар ва замбуруғга қарши моддалар, гормонлар.

Кўп давлатларда ДВ кўрсатиши мумкин бўлган тератоген таъсирига кўра расмий равишда гуруҳларга бўлинган. Жумладан, овқат махсулотлари ва дориларнинг сифатини назорат қилувчи АҚШ ташкилоти (Food and drug Administration — FDA) дориларни ҳомилага кўрсатадиган таъсирлари бўйича қуйидаги табақаларга бўлади:

- *А категория* — клиника ва эксперимент шароитида тератоген таъсирлари аниқланмаган препаратлар (бироқ, уларни умуман тератоген таъсирга эга эмаслиги истисно қилинмайди);

- *В категория* — экспериментал текширишлар асосида тератоген хусусияти аниқланмаган, аммо бу йўналишда клиник текширувлар ўтказилмаган;

- *С категория* — экспериментда ҳомилага салбий таъсирлар кўрсатган, аммо клиник текширув ўтказилмаган;

- *Д категория* — тератоген таъсир кўрсатувчи препаратлар, аммо зарур ҳолатда қўлланганда келтирадиган фойдаси ҳомилага кўрсатадиган салбий таъсиридан устун; бу препаратлар ҳаётини кўрсатмалар асосида буюрилади; ҳомиладор аёл ҳомила учун кузатилиши мумкин бўлган асоратлардан хабардор қилиниши керак;

- *Х категория* — эксперимент ва клиник текширувларда тератоген хусусияти тасдиқланган ва ҳомиладорлик даврида қўлланиши қатъиян ман қилинадиган препаратлар.

Ножўя таъсир аниқланганда бериладиган тавсиялар

Дори воситасининг ножўя таъсирлари ҳақида маълумотлар бўлса, аммо мазкур препаратни яна буюриши зарурияти туғилса, у ҳолда қуйида келтириладиган баъзи амалларга риоя қилиш лозим.

Бемордан анамнез йиғилганда, аввал ДВ қабул қилганда аллергия реакциялар кузатилгани, уларнинг хусусияти; реакция даволашнинг қайси босқичида ривожлангани; реакция кузатилганда бошқа ДВ қандай дозаларда қабул қилингани; бемор ана шу препаратларни аввал қандай кўтаргани; ДВ бекор қилингандан кейин аллергия реакция ўтиб кетгани ёки йўқлиги аниқланиши лозим. Агарда беморда монотерапия ўтказилаётган бўлса, ДВ ва реакция орасидаги боғлиқликни аниқлаш қийин эмас. Бироқ, ёндош касаллик ҳам даволанаётган бўлса, у ҳолда аллергия реакцияни чақирган аниқ ДВ аниқлаш бироз қийинлашади.

Реакцияни бошланиш вақти ҳам аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Гиперсезгирлик реакцияси одатда ДВ биринчи марта қабул қилингандан кейин ривожланмайди, чунки, агарда бемор аввал ҳам ана шу дорини ёки кимёвий тузилиши бўйича унга яқин бўлган ДВ қабул қилмаган бўлса, дорига боғлиқ IgE-антителоларни ҳосил бўлиши дарҳол кечмайди. Биринчи марта ривожланган реакция иммун механизмлар билан боғлиқ бўлмай, псевдоаллергия бўлиши мумкин. Масалан, ванкомицин, радиоконтраст моддалар, нерв-мушак ўтказувчи блокаторлар қабул қилинганда.

Ножўя таъсирларни тестлаш учун аллергологик анамнез ва тиббий хужжа маълумотлари, физикал ва лаборатор-инструментал текшириш натижаларида фойдаланилади.

А турдаги реакцияларни (токсик, иккинчи даражали ва иккиламчи таъсирлар) ташхислаш қийинчилик туғдирмайди, препаратнинг фармакологик таъсири натижаси бўлгани сабабли, уларни олдиндан кўра билиш мумкин. Ножўя таъсир аниқланганда асосий услубий йўналиш — кичик дозада ДВ буюрилишига қаратилган бўлади, ammo бу ножўя таъсирлар ДВ субтерапевтик дозалари қўлланганда ривожланган бўлса у ҳолда уларни бекор қилиб, альтернатив ДВ буюриш мақсадга мувофиқ бўлади.

Дориларнинг ўзаро таъсири натижасида ривожланган ножўя таъсирлар кузатишса, мазкур препаратларни қайтадан буюрганда унинг дозаси коррекциялангани ёки ёндош терапия ўзгартирилиши керак.

В турдаги реакцияларда, айниқса ДВ кўтара олинмаганда, реакция оғир даражада ўтмаган бўлса, ДВ қайтадан буюриш мумкин.

Идиосинкразия ҳолатларида ДВ қайтадан буюриш масаласига жуда эҳтиёткорлик билан ёндошиш лозим. Реакциянинг оғирлик даражаси тактикани белгилайди. Агарда реакция оғир кечган бўлса, препаратни қайтадан буюриш мақсадга мувофиқ бўлмайди. Жуда оғир кечмаган реакцияларда провокацион синама ўтказиш мумкин, ва у салбий натижа берса, у ҳолда ушбу ДВ қайтадан буюриш мумкин. Баъзида, плацебо-таъсирларни истисно қилиш ва идиосинкразияни тасдиқлаш учун синама плацебо билан ўтказилади.

Аллергик реакция, жумладан дорили анафилактик шокни олдини олишда асосий вазифалардан бири — аллергологик анамнезни тўғри йиғишдан иборат. Аллергологик анамнез йиғилганда қуйидаги саволларга жавоб олиш тавсия этилади:

1) бемор ёки яқин қаринодошлари аллергик касалликлар билан оғриганми? Аллергик касалликлар ўтказган бўлса, аллергик хусусиятлари юқори бўлган препаратларни буюриш мақсадга мувофиқ эмас, чунки аллергик «конституцияли» одамларда дорили анафилактик шок ривожланиш хавфи 3 баробарга ортади;

2) бемор мазкур препаратни аввал ҳам қабул қилганми ва ўша вақтда шу препаратга нисбатан аллергик реакция кузатилганми?

3) бемор қайси ДВ узоқ вақт ва кўп марта қабул қилган, чунки аллергик реакция ДВ ана шундай қабул қилганда кўпроқ кузатилади;

4) дори воситаси қабул қила бошлагандан кейин аллергик реакциялар ёки асосий касаллик белгиларини кучайиб кетиши кузатилганми, айнан қайси белгилари ва дори қабул қила бошлагандан сўнг қанча вақт ўтгач?

5) бемор зардоб ва вакциналар қабул қилганми, уларни юборилганда асоратлар кузатилганми?

6) беморда тери ва тирноқларнинг замбуруғли касалликлари (эпидермофития, трихофития) борми, чунки замбуруғли касаллик билан хасталанган 7-8% беморларда трихофитон ва эпидермофитонни пенициллин билан умумий аллергик хусусиятлари бўлгани ва унга нисбатан латент сенсibiliзация бўлгани учун, пенициллинни биринчи марта юборилишига ўтқир аллергик реакция бериши мумкин;

7) беморни ДВ билан касбий контакти борми, бор бўлса қайси ДВ билан? Препаратга нисбатан касбий аллергия бўлса, у ҳолда бу ДВ мазкур беморда қўллаш мумкин эмас;

8) хайвонлар билан контактда бўлганда касалликни зўриқиши кузатилмайдими? Эпидермал аллергияси бўлган беморларга қоқшолга қарши зардоб юбориш тавсия этилмайди, чунки от зардобини оқсиллари ва бошқа эпидермал аллергенлар умумий аллергик хусусиятларга эга.

Беморда у ёки бу ДВ нисбаган аллергия борлиги аниқланса, бемор бу ҳақида огоҳлантрилиши ва тиббий хужжатларида белги қилиб қўйилиши лозим. Бундай препаратни буюриш мақсадга мувофиқ эмас, чунки сенсibiliзация ҳолати узоқ муддат, баъзида йиллар давомида сақланиб туради.

Гиперсензитив реакцияларида ташхис қўйиш учун барча текшириш усуллари ўтказилиши керак. Аниқ салбий жавоблар олинганда ДВ қайтадан буюриш мумкин, бошқа ҳолатларда эса, ана шу ДВ келтирадиган фойда ва зарарга таққосланган ҳолда ёндошиш керак, ва энг яхшиси, мазкур препаратни буюрмасликка ҳаракат қилиш лозим.

Ножўя таъсирлар синамасини ўтказиш усуллари

Лаборатор-инструментал текширишлар органларни махсус жароҳатланиши (жигар синамалари, қондиқли азот, креатинин, қон ҳужайралари миқдори, сийдик таҳлили, ўпка рентгенографияси ва ҳ.) билан боғлиқ бўлган ножўя таъсирларни ташхислашда ёрдам беради.

Дори воситалар ножўя таъсирини тасдиқловчи махсус синамалар сони қўп эмас. Уларга реакция ривожланишида иммунопатологик механизмларни иштирок этишини тасдиқловчи иммунологик ва биокимёвий маркерлар киради.

Биокимёвий маркерлар

Семиз ҳужайраларнинг грануласидаги *триптаза*-протеаза биокимёвий маркер ҳисобланади. У иккита шаклга эга — α ва β . Қон таркибида α -триптаза миқдори ортиб кетса, семиз ҳужайралар сонини ортиб кетиши, β -триптаза миқдорини ортиб кетиши эса — анафилактик ва анафилактоид реакцияларда кузатиладиган семиз ҳужайраларни фаоллашишидан далолат беради.

Шундай қилиб, β -триптаза миқдорини иммунологик (инсулин, пенициллин) ёки ноиммунологик (опиатлар, мушак релаксантлари) механизмлар орқали семиз ҳужайраларни рағбатлантирувчи ДВ чақиритиш мумкин.

Триптазанинг ярим чиқарилиш даври 2 с ташкил этгани сабабли, унинг миқдори тез парчаланиб кетувчи гистамин миқдорини билишдан олдин аниқланиш мақсадга мувофиқ.

Триптаза миқдорини аниқлаш анафилактик реакция бошланишининг биринчи 1-2 соатларида ўтказилиши лозим. Унинг нормал кўрсаткичи 1-2 мкг/л ташкил этади; ана шу кўрсаткичдан юқори кўрсаткичлар аниқланса, семиз ҳужайралар фаоллашганидан далолат беради; бу кўрсаткичнинг 5 мкг/л ортиб кетиши анафилактик реакциялар учун хос.

Имунологик маркерлар

Имунологик маркерларга анафилактик ва анафилактоид реакцияларни аниқлаш имконини берувчи *радиоаллергосорбент* ва *гистаминни ажралиши* (ёки унинг метаболитини сийдикда аниқловчи) билан ўтказиладиган синамаларни киритиш мумкин.

Гистаминни ажралиши ва базофиллар дегрануляцияси билан ўтказиладиган синамалар IgE билан боғлиқ бўлган ёки боғлиқ бўлмаган анафилактоид реакцияларни ташхислашда радиоаллергосорбентли синамадан устуликка эга, чунки IgE билан боғлиқ анафилактик реакциялар радиоаллергосорбентли синама ёрдамида аниқланиши мумкин.

Комплексни текшириш унинг фаоллашувига олиб келувчи, дорига боғлиқ иммун комплексли реакцияларни аниқлаш имконига эга.

Ядрога қарши антителоларни текшириш дорига боғлиқ ҳолда ривожланадиган кизил югурдаксимон (СКВ) касаллигини ташхислашга имкон беради. Бироқ,

организмда дорига боғлиқ антителоларнинг бўлиши ҳам, касалликни ривожланиш ДВ ноҳўя таъсири билан боғлиқ эканини тасдиқламайди.

Тери ичидаги ва скарификацияцион синамалар (in vivo шароитида) дорига боғлиқ IgE-антитело ҳосил бўлиши орқали ривожланадиган, дарҳол кузатиладиган аллергия реакцияларни ташхислашда қўлланади.

Бундай реакцияларни полипептид табиатга эга бўлган, мультивалент ёки юқор молекуляр оғирликдаги ДВ (дори глобулинлари, инсулин, стрентокиназа), баъз пастмолекуляр антибиотиклар чақирishi мумкин.

Ижобий натижа дорига боғлиқ IgE-антитело борлигидан далолат берса, салбий натижа — уларнинг йўқлиги, ёки уларни мазкур ташхис усули билан аниқлаш мумкин эмаслигини (ДВ ва метаболитларнинг иммункимёвий хусусияти ҳақида маълумот йўқлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин) билдиради.

Тери ичидаги синамалар сезгир ва махсус бўлмаслиги, ҳатто, ҳаёт учун хавфли бўлиши ҳам мумкин. Масалан, пенициллинга нисбатан сезгирликни аниқлаш учун ўтказилган тери ичидаги синамадан сўнг ўлим ҳолати кузатилгани адабиётларда келтирилган.

Контактли дерматитларни ташхислаш учун аввалги йилларда *тери устида* қўйиладиган синамалар ўтказилган. Улар баъзи дорига боғлиқ реакцияларни ривожланишида Т-лимфоцитларнинг иммунологик роли борлигини тасдиқлашнинг назарда тутиб, бундай синамалар кенг кўламда қўлланиши мумкин, масалан, дорига нисбатан ривожланадиган дарҳол ёки секин турдаги гиперсезгирлик реакцияларининг кўринишидаги теридаги турли тошмаларни ташхислашда.

Антибиотикларга нисбатан ўтказиладиган *in vitro синамалари* дорига боғлиқ IgE-антителоларни аниқлашда қўлланади, бироқ уларнинг сезгирлиги тери ичида ўтказиладиган синамаларга нисбатан камроқ. Бу синамалар антибиотикларга нисбатан шахсий аллергия реакция бўлган ҳолатларида қўлланади. IgE-боғлиқ бўлмаган реакцияларни ташхислаш янада чекланган. Бу ана шундай реакцияларнинг ривожланиш механизми ва антигенли детерминантлар ҳақида маълумотлар етарли эмаслиги билан боғлиқ. Маълумки, дорига боғлиқ IgG-АТ ва IgM-антителолар тромбцитопения, гемолитик камқонлик ёки нейтропения ривожланишини чақирishi мумкин.

Ноҳўя таъсирларни аниқлаш учун ДВ *юборishi йўли билан ўтказиладиган синамалар* теридаги синамаларга кўра янада хавфли ҳисобланади. Агарда касалликни даволаш учун мазкур ДВ ягона самарали препарат бўлиб, бошқа альтернатив ўринбосар дори бўлмаган ҳолдагина, шу синамадан фойдаланиш мумкин бўлади. Масалан, мисол қилиб, подаграни даволаш учун фақатгина аллопуринол препаратини буюришини олиш мумкин.

Базофиллар дегрануляцияси, пассив гемагглютинация, лимфоцитлар трансформацияси, лимфоцит/макрофаглар миграциясини ингибирлаш каби бошқа синамалар жуда паст даражадаги сезгирликка эга ва салбий жавоб олинганда ҳам, ятроген реакция кузатилишини истисно қилмайди.

Гистологик усуллар. Ятроген реакцияни тасдиқлашнинг ягона аниқ усули — биопсия материалини гистологик текширишдир. Масалан, ко-амоксиклав қўлланиши ятроген гепатит ривожланишига олиб келиши мумкин. Бундай хабарлар фақатгина 1991 йилдан бошлаб аниқлана бошлади, ваҳоланки, бу препарат 1983 йилдан буюн қўлланади. Бу ноҳўя таъсир реакция кечикиб, 70 % ҳолатда эса, даволаш курси тугагандан сўнг (максимал 6 ҳафта) бошланиши билан боғлиқ. Бироқ, гистологик текширишлар ёрдамида ко-амоксиклав препаратини гепатит табиати билан ассоциациялангани аниқланган.

Дорили аллергия реакция кузатилганда ДВ бекор қилиш ёки унинг дозасини камайтириш ҳамда десенсибилизацияловчи ва симптоматик даволаш ўтказиш тавсия қилинади.

ДВ қўлланганида ривожланадиган аллергия ноҳўя таъсирларни камайтириш мақсадида қўйидагиларга амал қилиш лозим:

1) дори воситасининг барча фармакологик таъсирларини белгиловчи маълум бир фармакологик гуруҳга мансублиги;

2) беморнинг ёши ва антропометрик хусусиятлари;

3) дори воситасининг организмдаги фармакодинамик ва фармакокинетик кўрсаткичларига таъсир кўрсатувчи орган ва тизимларнинг функционал ҳолати;

4) ёндош касалликларнинг мавжудлиги;

5) ҳаёт услуби, овқатланиш хусусияти (вегетариан овқатлар истеъмол қилувчиларда ДВ биотрансформацияси суст кечади), зарarli одатларнинг (чекиш — баъзи ДВ метаболизмни оширади) борлиги.

Охирида шуни айтиб ўтиш лозимки, 2006 йилда Ўзбекистон Республикаси ЖССТ томонидан ташкил этилган Фармназорат марказига (Упсала шаҳри) тўлақонли аъзо бўлиб кирди. ГУККЛС ва МТ Ўзбекистон Республикаси ССВ қошидаги Фармакологик қўмитада Фармназорат гуруҳи яратилди. Бу бўлимнинг асосий фаолияти Ўзбекистон Республикасининг барча даволовчи ва профилактика муассасаларида самарали ва хавфсиз фармакотерапия ўтказилишини ўрганиш, ДВ ноҳўя таъсирларини олдини олиш ва коррекциялаш бўйича самарали усулларни ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этишдан иборат.

Юқорида келтирилган барча маълумотларни билиш дори воситаларининг ноҳўя таъсирларини камайтириш ва ўтказилаётган даволашни янада такомиллаштириш имконини беради.

5-БОБ. ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ЎЗАРО ТАЪСИРЛАРИ

Қатор касалликларни даволаганда, беморларга бир вақтда бир нечта дори воситасини буюриш зарурияти туғилади, чунки:

- кўп касалликларни самарали даволаш учун комбинацияланган даволаш (масалан, гипертония касаллиги, ЮИК, бронхиал астма, меъда яра касаллиги, ревматоид артрит ва ҳ.) ўтказилиши лозим;

- одамларнинг ҳаёт давомийлиги узайиб боргани сабабли, бир вақтда икки, уч ва ундан кўп касаллик билан хасталанган беморлар сони ҳам ортиб бормоқда, бу эса табиий, бир вақтда ва/ёки кетма-кетликда бир нечта ДВ буюрилишини талаб этади.

Бир нечта дори воситасини бир вақтда буюрилиши қуйидаги мақсадда амалга оширилади:

- даволаш самараси ортади;
- препаратларни комбинацияланиши ҳисобига дозаларни камайтириб, препаратларнинг токсик таъсири ҳам камайтирилади;
- ДВ ноҳўя таъсирларининг олди олинади ва коррекцияланади.

Комбинацияланган ДВ патологик жараённинг турли бўлақларига таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан, икки ёки ундан кўп диуретиклар комбинациясини қўлланиши битта патологик механизм — яъни, организмда ушланиб қолган натрий ва тузларга қаратилган.

Дори воситалар комбинацияси кўпинча, бир патологик жараённинг турли патогенетик бўлақларига таъсир кўрсатиши учун қўлланади. Масалан, гипертония касаллигини даволашда — кальций каналлари блокаторлари ва диуретиклар комбинациясини қўлланиши. Кальций каналлари блокаторлари асосан, периферик артериолаларга нисбатан кучли вазодилатацияловчи хусусиятга эга бўлиб, уларнинг тонусини пасайтиради ва артериал босим ҳам пасаяди. Диуретикларнинг кўнчилиги сийдик билан Na^+ ионининг экскрециясини ошириши, айланаётган қон ҳажми ва хужайра ташқарисидаги суюқликни пасайиши ҳамда юрак зарб ҳажминини камайтириши ҳисобига артериал босимни пасайтиради. Шундай қилиб, икки хил гуруҳ препаратлари гипертония касаллиги патогенезининг турли бўлақига таъсир кўрсатиб, антигипертензив самарани оширади.

Ноҳўя таъсирларни олдини олиш мақсадида юрак гликозидларни, диуретиклар ва глюкокортикоидлар қўлланганда ривожланиши мумкин бўлган гипокальциемиyani олдини олиш учун K^+ ионларини тугувчи препаратларни буюриш ДВ комбинациясига мисол бўлиши мумкин.

Дори воситалар бир вақтда қўлланганда ўзаро таъсирлашиши мумкин.

Дори воситаларининг ўзаро таъсири дейилганда, бир ёки бир нечта ДВ бир вақтда ёки кетма-кетликда қўлланганда уларнинг фармакологик таъсирларини ўзгартириши тушунилади.

Фармакотерапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ортишига олиб келувчи ДВ ўзаро таъсирлари *препаратларнинг самарали (рационал) комбинацияланиши* асосини

ташкил этади. Масалан, ампициллиннинг оксациллин билан комбинацияда буюрилганда, таъсир доирасининг кенгайиши ҳисобига антибактериал самарадорлик ошади; фуросемид билан калий сақловчи диуретик (амилорид) бир вақтда берилса, гипокалиемиа ривожланмаслигининг олди олиниб, диуретик даволашнинг хавфсизлиги ортади.

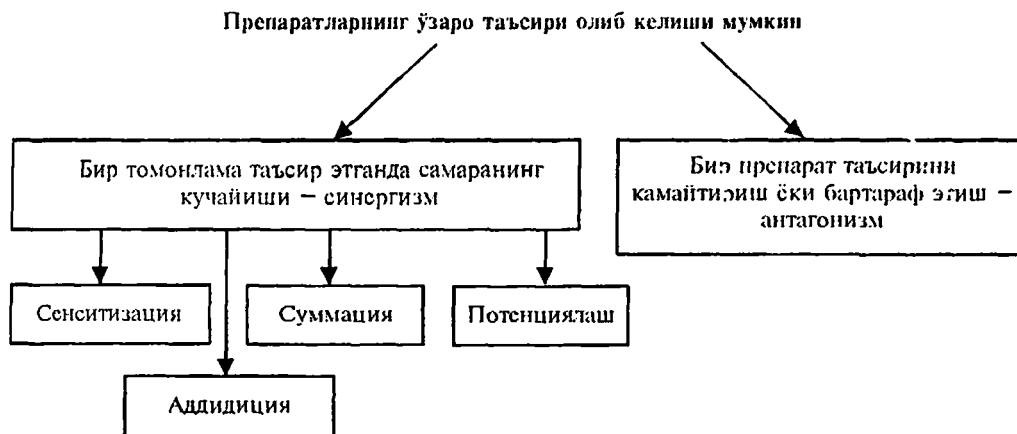
Бироқ, ДВ ўзаро таъсирлари фармакотерапия самарасини пасайишига ҳам олиб келиши мумкин. Бундай ҳолларда дори воситаларнинг нораціонал комбинацияси ҳақида фикр юритилади. Масалан, артериал гипертензия ва сурункали қон айланиш етишмовчилигида барча ЯҚНДВ АПФ ингибиторларининг самарадорлигини пасайтиради.

Препаратларнинг ўзаро таъсирлари қуйидагиларга олиб келиши мумкин:

- Бир йўналишда таъсир этувчи дорилар комбинациясида самаранинг кучайиши – *синергизм*.

- Бир препаратнинг таъсирини тўлиқ йўқолиши ёки камайиши – *антагонизм*.

Синергизм – бу икки ёки кўпроқ ДВ бир йўналишда таъсир кўрсатиб, ҳар бири алоҳида қўлланганига нисбатан юқорироқ самара берадиган таъсирдир. Синергизмнинг 4 та тури фарқланади: сенситизация ёки ДВ сенситизацияловчи таъсир; аддитив таъсир; суммация; таъсирнинг кучайтирилиши (потенцияланиши) (12-расм).



12-расм.

Сенситизацияловчи таъсирда бир препарат турли сабабларга кўра таъсир механизмига аралашмай, бошқа препарат таъсирини кучайтиради (масалан, инсулин+глюкоза калийни ҳужайрага киришни кучайтиради; витамин С бир вақтда темир препаратлари билан буюрилганда унинг қондаги миқдорини оширади).

Аддитив таъсирда дори воситалар комбинациясида фармакологик самара уларни алоҳида қўллаганга нисбатан кучлироқ намоён бўлиб, бироқ қутилаётган таъсирлар йиғиндисидан камроқ бўлади (масалан, фуросемид ва тиазидларни бир вақтда қўллаш; юрак ишемик касаллигида нитроглицеринни β-адреноблокаторлар билан; бронхиал астмада β-адреностимуляторлар ва теофиллинни бир вақтда қўллаш).

Таъсир суммациясида (йиғиндисиди) ДВ комбинациясидаги самара ҳар бир дорининг алоҳида самарасини йиғиндисига тенг бўлади (масалан, юрак иши етишмовчилигида фуросемид ва урегит буюрилиши).

Потенциялашда ДВ комбинациясидаги самаралар йиғиндиси ҳар бир дорининг алоҳида самараси йиғиндисидан юқори бўлади (масалан, шокда преднизолон ва норадреналин комбинацияси; астматик статусда преднизолон ва эуфиллин комбинацияси). Яна бир мисол қилиб, амоксициллиннинг антибактериал таъсирини бета-лактамаза ингибитори – клавулан кислотаси оширишини келтириш мумкин. Потенциялаш натижасида хавфли ноҳўя таъсирлар ҳам қузатилиши мумкин. ДВ хавфли потенциялаш натижалари 22-жадвалда келтирилган.

22-жадвал

Хавфли потенциялаш самарасини чақирувчи препаратлар комбинацияси

Препаратлар	Препаратлар
Юрак гликозидлари	Адреномиметик ДВ Антиаритмик ДВ (кардиомембранотурғунлаштирувчилар)
Глюкокортикоидлар	Диуретиклар Психостимуляторлар Юрак гликозидлари
Хинидин	Бета-адреноблокаторлар Холиномиметик моддалар
Бензогексоний	Промедол Диуретиклар Бензотиазин унумлари
МАО ингибиторлари	Антидиабетик перорал препаратлар Наркоз воситалари Салицил кислота унумлари Антидепрессантлар Наркотик анальгетиклар

Антагонизм – бу ДВ ўзаро таъсири натижасида бир ёки бир неча препаратларнинг фармакологик таъсирларининг бир қисми ёки барчасини сусайиши ёки умуман бартараф этилишидир. Масалан, бактериостатик ва бактерицид антибиотикларни бир вақтда қўлланиши бактерицид препаратларнинг самарасини камайтиради ёки йўқотади. Баъзи ҳолларда антагонистик таъсир клиник аҳамиятга эга бўлади, масалан, вазодилататорлар чақирадиган тахикардияни β-адреноблокаторлар сўндиради; верошпирон тиазидли диуретикларнинг калийуретик таъсирини блоклайди ва ҳ. Баъзи ДВ таъсир механизми бўйича кўрсатадиган антагонистик таъсири 23-жадвалда келтирилган.

Дори воситалар синергизми ва антагонизми терапевтик самарани фақат ошириб қолмасдан, балки бемор организмга салбий таъсир ҳам кўрсатиши мумкин. Масалан, аминогликозид антибиотиклар қовузлогли диуретиклар (фуросемид, этакрин кислота) билан бир вақтда қўлланганда ототоксик таъсир кучайиши мумкин. ДВ ўзаро таъсири натижасида токсик таъсирларни кучайиши мисоллари 24-жадвалда келтирилган.

Дори воситаларининг ўзаро таъсирлари асосида уларнинг турини белгиловчи 4 та асосий механизм ётади: фармацевтик ёки физикавий-кимёвий ўзаро таъсир; фармакодинамик ўзаро таъсир; фармакокинетик ўзаро таъсир; физиологик ўзаро таъсир.

Таъсир механизми бўйича дори воситалар антагонизми

Препаратлар	Антагонист-препаратлар
Адреноми метиклар	Седатив воситалар Транквилизаторлар Нейролептик воситалар (фенотиазинлар) Уйқу воситалари Холиномиметиклар Симпатолитиклар Билвосита таъсир этувчи ДВ Антидиабетик перорал ДВ
Бета-адреноблокаторлар	Бета-адреномиметик воситалар Буйрак усти безининг пўсглоқ қисми гормонлари М-холиноблокаторлар (атропин)
Антацид воситалар	Сульфаниламид препаратлар
Хинидин	Антидиабетик перорал ДВ
Антиаритмик препаратлар	МАО ингибиторлари (ниаламид) Антихолинэстераза препаратлари М-холиномиметиклар Седатив ДВ
Глюкокортикоидлар	МАО ингибиторлари Миорелаксантлар Наркоз воситалари Седатив препаратлар Томир кенгайтирувчи ДВ Диабетга қарши ДВ
Юрак гликозидлари	Психостим уляторлар Тутқалоққа қарши ДВ

Дори воситаларнинг токсик натижага олиб келувчи комбинациялари

Препаратлар	Препаратлар
Урегит, фуросемид	Аминогликозидлар
Аминазин	Атропин, прлатифиллин Юрак гликозидлари (тромбоэмболик асоратлар)
Барбитуратлар	L-допа Ангишвонагул препаратлари Резерпин
Преднизолон	Ацетилсалицил кислота
Олеандомицин	Орал контрацептивлар

Бироқ, кўп муаллифлар дори воситаларининг 3 та ўзаро таъсирларини ажратади, булар:

- фармацевтик — дори воситасини организмга киритилгунича;
- фармакокинетик — препаратлар фармакокинетикасининг турли босқичларида (сўрилиш, оқсиллар билан боғланиш, тақсимланиш, биотрансформацияланиш, чиқарилиш);

• фармакодинамик — дори воситаларини рецепторлар билан ўзаро таъсирлашув босқичларида (рецептор учун рақобат ёки унинг сезгирлигини ўзгариш нейромедиаторларга таъсири).

Фармацевтик ўзаро таъсир

Фармацевтик ўзаро таъсир дори воситаси бемор организм ига киритилгунча (шприц, капельница ва ҳ.) ва/ёки инъекция жойида ёки МИЙ бўшлиқларида ривожланган ўзаро физикавий-кимёвий реакциялари натижасида содир бўлади. Фармацевтик ўзаро таъсир натижасида чўкма ҳосил бўлиши, эрувчанлиги, рағби ҳиди ҳамда препаратларнинг асосий фармакологик таъсирлари ўзгариши мумкин. Бундай ўзаро таъсирлар кўпинча нораціонал кўрсатмалар (масалан, микстура мураккаб кукунлар, мураккаб инфузион эритмалар таркиби ва ҳ.) қўлланганда кузатилади.

Масалан, юрак гликозидлари нордон ва ишқорий муҳитда парчаланадиган ошловчи моддалар билан бирга қўлланганда чўкма ҳосил қилади. Бир шприцда эуфиллинни юрак гликозиди ёки димедрол билан қўллansa, оқ осилма — «сут» ҳосил бўлади. Бу эуфиллин эритмасининг рН муҳити 9,0 — 9,7; димедрол ва строфантинники 5,0 — 5,7, яъни бири ишқорий, бошқаси эса, нордон муҳитта эга эканлиги билан боғлиқ. Препаратларнинг кимёвий ўзаро таъсири натижасида нейтраллаш реакцияси содир бўлиб, аралашаётган препаратларнинг фармакологик таъсирлари йўқолиши мумкин. Препаратларнинг физикавий ва кимёвий номутаносиб ўзаро таъсирлари 25-жадвалда келтирилган.

Фармацевтик ўзаро таъсир натижасида ичишга буюрилган препаратлардан бирининг МИЙ сўрилиши бузилиши мумкин. Бу бир дори воситаси бошқа препарат таъсирида эримайдиган бўлиб ёки боғланиб қолган ҳолатларда содир бўлади. Масалан, алюминий гидрохлорид ва магний учсиликат моддалари дигоксин, аминазин каби препаратларнинг сўрилишига тўсқинлик қилади. Лон алмаштирувчи смолалар (холестирамин) ўзларининг Cl^{-} ионларини бошқа препаратларга (дигоксин, дигитоксин, билвосита антикоагулянтлар, бутадион) беради, натижада улар эримайдиган бўлиб қолиб сўрилмайди ва ичак орқали чиқиб кетди. Холестирамин таъсирида тиреоид гормонларнинг (тироксин ва трийодтиронин) сўрилиши жуда камайиб кетиши натижасида, ана шу препаратларни қабул қилаётган беморларда гипотиреоидизм ривожланиши мумкин.

Фармацевтик ўзаро таъсир асоратларини олдини олиш учун қўйидаги қоидаларга амал қилиш лозим:

1. ДВ инфузион эритмаларга қўшиш керак эмас (натрий хлорид ва глюкозанинг изотоник эритмаси бундан мустасно), ҳатто, бу эритмаларда ҳам баъзи препаратлар турғун эмас.

2. Бир инфузион эритмада бир нечта препаратни эритиб юбормаслик керак, аралаштириш хавфсиз экани ишончли бўлган эритмалардан ташқари (масалан, калий хлориди инсулин ва глюкоза билан аралашмаси).

3. Препаратни қандай ва қайси препарат билан эритиш, қаерга ва қандай эритмада юбориш мумкинлиги кўрсатилган ишлаб чиқарувчи корхона кўрсатмасини яхшилаб ўқиб чиқиш лозим. Масалан, допаминнинг кўрсатмасида уни ишқорий эритмада аралаштириш мумкин эмаслиги; абактални фақат 5% глюкоза эритмасида томчилаб юбориш мумкинлиги кўрсатилган, чунки абактални Cl^{-} иони тутувчи эритувчилар билан аралаштириш мумкин эмас.

Физиқавий ва кимёвий номутаносиб препаратлар

Препаратлар ёти уларнинг гуруҳи	Қуйида келтирилган препаратлар билан номутаносиб	Номутаносиблик сабаблари
Кислотлар	Асослар, карбонатлар, органик кислотлар, гликозидлар	Бузилиш, таркибини ўзгариши, нейтрализация
Асослар	Кислотлар	Нейтрализация
Юрак гликозидлари	Металл тузлари, ошловчи моддалар, кислотлар, асослар, йод препаратлари	Чўкма ҳосил қилиш; таркибини ўзгариши
Тиндирма ва дамламалар	Оғир металл тузлари	Чўкма ҳосил қилиш
Алкалоидлар	Ошловчи ва оқсил моддалари; оғир металл тузлари, калий, перманганат, йодли бирикмалар	Чўкма ҳосил қилиш; таркибини ўзгариши
Эфир мойлари	Йод, хлор, бром, азотли кислота	Таркибини ўзгариши
Салицил кислота ва унинг тузлари	Алкалоидлар, оғир металл тузлари, антипирин, кислотлар	Чўкма ҳосил қилиш, таркибини ўзгариши
Темир тузлари	Асослар, ошловчи моддалар, кислота, органик моддалар	Чўкма ҳосил бўлиши
Антипирин	Нитратлар, йод, хлоралгидрат, тимол, танин, оғир металл тузлари	Чўкма ҳосил қилиш; таркибини ўзгариши
Камфора	Фенол, хлоралгидрат, ментол резорцин	Таркибини ўзгариши (суюлиб кетиш ёки намланиш)

4. ДВ эритма ва бoshқа препаратлар билан аралаштиришга руҳсат бўлган ҳолларда, уларни яхшилаб аралаштириш ва кўзга кўринадиган ўзгаришлар (хираллашиш, рангини ўзгариши ва ҳ.) пайдо бўлмаётганига аҳамият бериш керак.

5. Бир вақтда иккита препарат юбориш зарурияти бўлса, иккита қон томиридан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Фармакокинетик ўзаро таъсир

Фармакокинетик ўзаро таъсир — дори воситаларини бир-бири билан сўрилиш, тақсимланиш, транспорт, биотрансформацияга учраш ва чиқиб кетиш жараёнида ривожланадиган ўзаро таъсирдир. Фармакокинетик ўзаро таъсир натижасида сезгир орган ва тўқималар рецепторларига махсус таъсир кўрсатилиши учун зарур бўлган препаратнинг миқдори ўзгаради.

Сўрилиш босқичидаги ўзаро таъсир

Бир нечта дори воситаси бир вақтда қўлланганда бир-бирининг сўрилишини сўндириши ёки кучайтириши мумкин. ДВ ҳам сўрилиш тезлиги, ҳам тўлиқлиги

клиник аҳамиятга эга. Шошилинч ҳолатларда, препаратнинг максимал таъсири тез эришиш керак бўлганда, сўрилиш тезлигининг ўзгариши муҳим ўрин тутadi. Сурункали касалликларни даволашда эса, сўрилиш тезлиги катта роль ўйнамайди. ДВ сўрилиш тўлиқлиги ҳар доим катта аҳамиятга эга бўлади, чунки бу кўрсаткич препаратнинг организмга киритилаётган дозаси билан унинг қондаги миқдори ўртасидаги нисбатга таъсир кўрсатади.

Дори воситаларининг сўрилиш сатҳидаги ўзаро таъсири уларни бир вақтда ёки 2 соатдан кам оралиқда қабул қилинганда ривожланади. Сўрилишдаги ўзаро таъсир ярим чиқарилиш даври қисқа ҳамда максимал терапевтик концентрацияга тез эришиш керак бўлган препаратлар (бундай ДВ сўрилиши бироз камайса, улар субтерапевтик концентрация ҳосил қилади, табиий, фармакотерапия самарадорлиги пасаяди) учун катта аҳамиятга эга. Ярим чиқарилиш даври узок бўлган бўлган ДВ биосингвчанлигига сўрилишнинг бузилиши деярли таъсир кўрсатмайди. Қуйида дориларни сўрилиш жараёнида аҳамиятга эга бўлган механизмлари келтирилган.

Дори воситасининг МИЙ сўрилиши бошқа препаратлар таъсирида ўзгаради, қачонки улар:

- бир-бир билан кимёвий ўзаро таъсирлашганда;
- меъда ва ичак сақламасининг кислоталиги ўзгарганда;
- сақламани МИЙ ўтиш вақтига таъсир кўрсатганда;
- ичак микрофлорасига таъсир кўрсатганда.

Комплекс ва хелат бирикмалар ҳосил бўлиши. Меъда-ичак йўлида сўрилмайдиган комплекслар ва хелат бирикмалар ҳосил бўлиши мумкин. Масалан, фаоллашган кўмир ва антацидлар деярли барча ДВ сўрилишини бир мунча сўндиради. Фторхинолонлар антацидлар билан бир вақтда қўлланганда, фторхинолонлар МИЙ алюминий, кальций, рух каби моддалар билан сўрилмайдиган хелат бирикмалар ҳосил қилиб, хеликобактерга қарши даволаш самарадорлигини пасайтиришга олиб келади. Тетрациклин алюминий, рух, кальций ва бошқалар билан хелат бирикмалар ҳосил қилади. Гиперлипидемияни даволашда қўлланилган (холестирамин, клестипол ва ҳ.) ион алмаштирувчи смолалар турли ДВ (антикоагулянтлар, дигоксин, тиазидли диуретиклар, қалқонсимон без гормонлари ва ёғда эрувчан витаминлар) сўрилишини пасайтириши мумкин. ДВ бундай салбий ўзаро таъсирлари препаратларни қабул қилиниши орасида 4 с танаффус қилиш йўли билан бартараф этиш мумкин.

Меъда сақламаси рН муҳитини ўзгариши. Ионизацияланмаган ДВ кўпроқ липофил бўлади, шунинг учун ионланганларга нисбатан МИЙ яхшироқ сўрилади. ДВ кўпчилиги кучсиз кислота ёки асос бўлади. Меъда сақламасининг рН муҳитини ортиши кучсиз кислоталарнинг ионизацияланиш даражасини оширади, кучсиз асосларни эса – пасайтиради, ва табиий, кислоталарнинг сўрилиши пасайиб, асосларники ортади. Шундай қилиб, меъда сақламасининг рН муҳитига таъсир этувчи ДВ (антацидлар, H_2 -гистамин рецептори блокаторлари, протон помпаси ингибиторлари) бирга қўлланаётган ДВ сўрилишига таъсир кўрсатиши мумкин. Азол унумлири – кетоконазол ва бошқа замбуруғга қарши препаратлар (кучсиз кислота) H_2 -гистамин рецептори блокаторлари ёки протон помпаси ингибиторлари билан бирга қўлланганда деярли сўрилмайди. Антацидлар қабул қилинганда меъда сақламаси рН муҳитини ортиши гипогликемик препарат – буформин (кучсиз асос) сўрилишини тахминан 25 % кўпайтиради, бу гипогликемия ривожланиш хавфини оширади. Меъда сақламаси рН муҳити ортганда ичакда эрийдиган шаклдаги таблеткалар ичакка етиб боргунча, тезроқ сўрилиши мумкин (чунки таблетка қобиғи тезроқ эрийди). ДВ қабул қилиш оралигини 2 с узайтирилса, бундай салбий ўзаро таъсир натижалари кузатилмайди.

Меъда-ичак йўли нормал микрофлорасининг ўзгариши. Меъда-ичак йўлининг нормал микрофлораси баъзи ДВ (дигоксин, эстрогенлар ва ҳ.) сўрилишида фаол ишғирок этади. Кенг таъсир доирага эга антибактериал препаратлар нормал микрофлорага таъсир қилиб, сўрилишга ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. Ичишга қабул қилинган дигоксиннинг 10 % ичакнинг нормал микрофлораси *Eubacterium lentum* ёрдамида фаол бўлмаган метаболит ҳосил қилиб, метаболизмга учраши мумкин. Дигоксин ва эритромицинни биргаликда қўллаш дигоксинни қондаги миқдорини ортишига олиб келади, бу эса, дигиталис захарланиш ривожланишига сабаб бўлади.

Ичак шиллиқ қобигининг зарарланиши. Зарарли ўсмаларнинг химиотерапиясида қўлланадиган цитостатиклар ичак шиллиқ қобигини зарарлаши мумкин, бу баъзи ДВ сўрилишини пасайишига олиб келади. Циклофосфамид, винкристин, прокарбазинлар дигоксиннинг сўрилишини пасайтириб, унинг самарадорлигини камайтириши мумкин.

Меъда-ичак йўли моторикасининг ўзгариши ДВ сўрилишини кучайиши ёки пасайишига олиб келиши мумкин. Меъданинг сақламасидан тезроқ бўшаши, кўпинча ДВ сўрилишини тезлаштиради, чунки ДВ ингичка ичакдаги катта сўрилиш юзасига тезроқ етиб боради. Циклоспоринни прокинетик – метоклопрамид билан бирга қабул қилинса, циклоспориннинг қондаги миқдори 30% ортади, чунки метоклопрамид меъдани бўшаши тезлаштиради. Метоклопрамид ана шу механизм асосида парацетамол, диазепам, пропранолол ва литий тузлари сўрилишини оширади. Прокинетиклар қийин эрийдиган ДВ билан бир вақтда қўлланганда тесқари таъсир кузатилади. Масалан, прокинетиклар билан дигоксин биргаликда қўлланганда, дигоксиннинг биосингувчанлиги 20% камаяди.

МИЙ моторикаси тезлашса, у ҳолда ДВ тез ўтиб кетиб, сўрилиши бузилади. Моторикани прокинетиклар, эритромицин, бўшаштирувчи ДВ кучайтириши мумкин. Антихолинергик ДВ, наркотик анальгетиклар, Н₁-гистамин рецептори блокаторлари қабул қилинганда, аксинча – дориларни МИЙ ўтиш вақти узайиб кетиши мумкин. Бунда ДВ сўрилиши ва биосингувчанлиги ортиб кетади, натижада ноўй таъсирлар ривожланиш хавфи ҳам ортади.

Дори воситаларнинг гликопротеин Р фаоллигига таъсири. Гликопротеин Р – АТФ-боғлиқ оқсилни ўтказувчи бўлиб, ичак шиллиқ қобиги ҳужайрасининг (энтероцитлар) қобигида жойлашган. Баъзи дори воситалар ҳужайрадан ичак бўшлиғига тортиб чиқарувчи, ўзига хос насос вазифасини бажаради. Гликопротеин Р организмни ксенобиотиклардан ҳимоя қилиш учун эволюция жараёнида пайдо бўлган адаптацион механизмдир. ДВ ўртасида баъзи препаратлар (верапамил, хинидин ва ҳ.) гликопротеин Р ингибитори бўлиб, унинг фаоллигини сўндиради. Гликопротеин Р ингибиторлари унинг субстратлари билан биргаликда қўлланганда, субстратларнинг қондаги миқдорини ортиб кетиши ва натижада, ноўй таъсирлар ривожланиш хавфини ошишига олиб келади.

МИЙ қон билан таъминланиши бузилганида (масалан, ўткир ёки сурункали қон айланиш етишмовчилиги) ҳам ДВ сўрилишининг бузилиши мумкин, шунинг учун гемодинамикани яхшиловчи препаратлар (юрак гликозидлари, диуретиклар) буюрилганда бошқа препаратларнинг сўрилишини ортиши мумкин.

ДВ парентерал юборилганда ҳам бошқа препаратлар таъсирида сўрилишини бузилиши мумкин. Анестезиология ва хирургия амалиётида маҳаллий анестезияловчи моддалар ва томир торайтирувчи препаратлар (адреналин) комбинацияси кенг қўлланади. Томир торайтирувчи воситалар маҳаллий анестетиклар сўрилишини ушлаб қолиб, анестезия давомийлигини узайтиради. Миокард инфарктида қўлланадиган

огриқ қолдирувчи моддалар дигоксин ва дизопирамиднинг сўрилиш тезлиги ва тўлиқлигини камайтиради.

Дори воситалар бирга қўлланганда, уларнинг сўрилишини бузилиши механизми лари ҳар доим ҳам асослаб берилма олмайди. Масалан, ацетилсалицил кислота қабул қилинганда индометацин ва диклофенакнинг сўрилишини бузилиши; ПАСК ва изониазид таъсирида рифампицин сўрилишини сўндирилиши ва ҳ.

Тақсимланиш жараёнида дори воситаларининг ўзаро таъсири.

Орган ва тўқималарнинг қон билан таъминланишига таъсир этувчи ДВ бошқа препаратларни организмда тақсимланишига таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан, димланган юрак етишмовчилиги бўлган беморларда спазмолитиклар кардиотоник препаратлар билан биргаликда буюрилганда, диуретикларнинг таъсири ортади.

Қоннинг реологик хусусиятларини яхшиловчи препаратлар (трентал, ксантинол, никотинат, дипиридамоил) қоннинг қовушқоқлиги, тромбоцит ва эритроцитлар агрегациясини камайтириб, аввал микроциркуляцияни бузилиши сабаб препаратларнинг таъсири етиб бормайдиган орган ва тўқималарда дори воситаларини яхшироқ тақсимланишига ёрдам беради.

Бронхоспазм ҳолатидаги беморларга ДВ интрабронхиал усулда юборилганда, махсус дориларни (масалан, ингал, глюкокортикоидлар) қўлланшдан олдин β-адрено-стимуляторлар бериледи, чунки улар аввал бронхларни кенгайтиради ва махсус препаратларни бронхиал дарахтнинг энг пастки бўлақларигача етиб боришига ёрдам беради.

Дори воситаларининг организмда тақсимланиш тезлиги ва даражасига юрак зарб ҳажми ҳамда қон томирлар тонусига боғлиқ бўлган қон оқими катталиги катта таъсир кўрсатади. Юрак қон-томир тизимига таъсир кўрсатадиган препаратлар (юрак гликозидлари, гипотензив моддалар, прессор, антиаритмик воситалар, диуретиклар) бошқа ДВ тақсимланишига, ва табиий, уларнинг самарасини даражаси ва давомий-лигига таъсир кўрсатиши мумкин.

Шу билан бирга, ДВ ўзаро таъсири дориларнинг тақсимланишини бузиши, уларнинг миқдорини бир жойда камайтириб, бошқа ерда оширишига олиб келиши мумкин, бу эса, дори самарасини фақатгина ошириб қолмасдан, балки ноўй таъсирлар ривожланишига ҳам сабаб бўлиши мумкин. Масалан, спазмолитиклар юборилганда, склерозланган қон томири қон билан таъминловчи соҳада қон оқими қайта тақсимланади ва препаратни етиб келиши камаяди (папаверин узоқ вақт қўлланганда «ўғирлаш» синдроми ривожланади).

Плазма оқсиллари билан боғланиш сатҳида дори воситаларининг ўзаро таъсири. Кўпгина ДВ қон оқимига тушиб, қон плазмаси оқсиллари билан боғланади: фаол бўлмаган ҳолатга ўтади. Дори воситасининг эркин (фармакологик фаол) ва боғланган (фармакологик нофаол) қисмлари қон плазмасида динамик мувозанат ҳолатида бўлади, яъни қонда препаратнинг фаол шакли миқдори камайса, оқсил билан боғланган бўлақдан ДВ ажралиб чиқади ва қонда фаол препарат концентрациясини тиклайди. Клиник нуқтаи назардан буни зарурлиги шундан иборатки, агарда бемор қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада боғланадиган препарат қабул қилаётган вақтда яна оқсиллар билан юқори даражада боғланадиган бошқа бир препарат буюрилса, у ҳолда аввал қабул қилинаётган препарат плазма оқсиллари билан боғланган қисмидан сиқиб чиқарилади, натижада қон плазмасида ушбу препаратнинг фармакологик фаол бўлган эркин қисмининг миқдори ортиб кетади. Биринчи ДВ қон плазмаси оқсиллари билан 98 % боғланган бўлса, у ҳолда иккинчи

препарат биринчи препаратнинг оқсиллар билан боғламидан 2 % сиқиб чиқаради, бу эса, унинг эркин (фаол) қисми миқдорини икки баробар ортиши ва фармакологик таъсирини кескин кучайишига олиб келади.

Масалан, қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада (90 % дан ортиқ) боғланадиган билвосита антикоагулянт (неодикумарин, варфарин, синкумар ва ҳ.) қабул қилаётган беморга ЯҚНДВ – бутацион (99 % боғланади)) буюрилса, у ҳолда антикоагулянтлар плазма оқсиллари билан боғламидан сиқиб чиқарилади, натижада циркулятор қон оқимида антикоагулянтларнинг эркин (фаол) қисми миқдори кескин ортиб кетади ва ички органлардан қон кетиш хавфи ривожланади.

Баъзи препаратлар бошқа ДВ тўқималар билан боғланишини ўзгартириши мумкин. Масалан, хинидин дигоксинни миокардда боғланадиган жойидан сиқиб чиқаради, натижада дигоксинни қондаги миқдори ортади. Шунинг учун хинидинни дигоксин билан бир вақтда қўллаганда, дигоксинни дозаси 2 мартага камайтирилиши керак. Баъзи ДВ биргаликда қўлланганда ГЭТ ўтказувчанлиги ҳам ўзгариши мумкин. Масалан, кофеин ва эуфиллин менингококкли менингитда пенициллинларни орқа мия суюқлигига (ликвор) ўтишини оширади. Пробенецид препарати амоксициллин билан бирга қўлланганда ҳам ана шу самара кузатилади.

Гепарин учглицеридлардан эркин ёғ кислоталари ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи липопротеинлипаза фаоллигини оширади. Ёғ кислоталари эса, ўз ўрнида, оқсиллар билан боғламдан лидокаин, пропранолол, хинидин, фенитоин, верапамил, дигитоксинларни сиқиб чиқаради. Бу ҳолларда дори воситаларини оқсиллар билан боғланиш сатҳидаги ўзаро таъсири мураккаб хусусиятга эга бўлади.

Метаболизм жараёнида дори воситаларининг ўзаро таъсирлари

Жигарда дори воситаларининг метаболизмига таъсир кўрсатиб, микросомал ферментлар фаоллигини сўндирувчи ёки фаоллаштирувчи 300дан зиёд дори воситалари мавжуд. Жигар монооксигеназа тизими (МОС) индукторларига уйқу чақирувчи ДВ (барбитуратлар, хлоралгидрат), транквилизаторлар (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат), нейролептиклар (аминазин, трифтазин), тутқаноққа қарши (дифенин), яллиғланишга қарши (бутацион, амидопирин) воситалар киради. Жигар фермент тизимининг фаол индукторларига яна хлорланган инсектицидлар (дихлордифенилтрихлорэтан – ДДТ, гексахлоран), овқатга қўшиладиган қўшимчалар, алкоголь, кофе киради. Баъзи ДВ, масалан фенобарбитал, бутацион, нитратлар катта бўлмаган дозаларда шахсий метаболизмни рағбатлантириши (аутоиндукция) мумкин.

Бири жигар ферментларини индукциялайдиган, иккинчиси эса, жигарда метаболизмга учрайдиган иккита дори воситаси биргаликда қўлланганда, иккинчисининг дозасини ошириш керак, индуктор бекор қилинганда эса – камайтириш лозим. Бундай ўзаро таъсирга яққол мисол бўлиб, билвосита антикоагулянтларни фенобарбитал билан биргаликда қўлланишини келтириш мумкин. Ўтказилган махсус текширишлар шуни кўрсатдики, антикоагулянтлар билан даволаш ўтказилганда ривожланган қон кетиш ҳолатларининг сабабини 14% жигарнинг микросомал ферментларини индукцияловчи ДВ бекор қилиш ташкил этади.

Жигар ферментлари фаоллигини сўндирувчи дори воситаларига наркотик анальгетиклар, баъзи антибиотиклар (актиномицин, левомецетин), антидепрессантлар, шиметидин ва бошқалар киради. Дорилардан бири жигар ферментларини ингибирловчи ДВ комбинацияси қўлланганда, иккинчи препаратнинг метаболизми

тезлиги секинлашади ва унинг қондаги миқдори ҳамда ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи ортади. Масалан, H_2 -гистамин рецептори антагонисти циметидин дозата боғлиқ ҳолда жигар ферментлари фаоллигини сўндиради ва билвосита антикоагулянтлар метаболизмини секинлаштириб, қон кетиш хавфини оширади; β -адреноблокаторлар метаболизмини ҳам секинлаштириб, кучли брадикардия ва артериал гипотензияга олиб келади. Бундай ўзаро таъсир натижасида ривожланган ножўя таъсирлар оғир даражада кечади. Левомецетин препарати толбутамид, дифенилгидантонин ва неодикумарин алмашинувини сўндиради. Адабиётларда левомецетин ва толбутамид комбинацияси қўлланганда гипогликемик кома ривожланиши ҳолатлари келтирилган. Беморларга азатиоприн ёки меркаптопурин билан бир вақтда ксантиноксидазни ингибирловчи ҳамда иммунносупрессив препаратлар метаболизмини секинлаштирувчи препарат аллопуринол буюрилганда ўлим ҳолатлари ҳам кузатишган.

Тиббиёт амалиётида маълум бир препаратларни бошқа дори воситаларининг метаболизмини ўзгартириши хусусиятидан баъзида атайин фойдаланилади. Масалан, тетурам алкогольизми даволашда қўлланади. Бу препарат ацетальдегид босқичида этил спирти метаболизмини блоклайди ва беморда йиғилиб қолиши натижасида нохуш сезгилар чақиради. Метронидазол ва сульфонилмочевина унумлари гуруҳидан гипогликемик воситалар ҳам шундай таъсир кўрсатади.

Метаболизм саҳҳидаги ДВ ўзаро таъсирлари жигардаги қон оқимини ўзгартириш йўли билан ҳам амалга ошиши мумкин. Жигардаги қон оқими ёмонлашганда жигарда бирламчи ўтиш таъсирига кўп учрайдиган препаратларнинг (пропранолол, верапамил ва ҳ.) метаболизми ўзгаради. Шунинг учун жигарда регионар қон оқимини пасайтирувчи ДВ мазкур гуруҳ препаратларининг метаболизми даражасини камайтиради ва уларнинг қондаги миқдорини оширади.

Дори воситаларининг чиқарилиш жараёнида ўзаро таъсирлари

Чиқарилиш жараёнида ДВ ўзаро таъсири коптокчалар фильтрацияси, каналча секрецияси ёки каналча реабсорбциясидаги ўзгаришларга боғлиқ.

Коптокча фильтрациясининг ўзгариши. Айланаётган қон ҳажми ёки артериал босимни пасайтирувчи ДВ коптокчалардаги фильтрацион босимни пасайишига олиб келади, натижада коптокчалар фильтрацияси тезлиги пасаяди. Коптокчалар фильтрацияси тезлигини пасайтирувчи ДВ билан пассив фильтрация йўли билан чиқиб кетувчи препаратлар комбинацияси қўлланганда, охиргиларнинг қондаги миқдори ортади ва ножўя таъсирлар ривожланишига олиб келади. Масалан, фуросемиднинг коптокчалардаги фильтрация тезлигини пасайиши аминокликозидли антибиотиклар фильтрациясини сўндириб, уларнинг қондаги миқдорини ортиши ва нефротоксик таъсирини кучайишига олиб келади. Аминокликозидларга ўхшаш нефротоксик таъсир кўрсатувчи ДВ фаолият кўрсатаётган нефронлар миқдорини камайтириши ва коптокчалар фильтрацияси тезлигини пасайтириб, организмда баъзи ДВ (масалан, дигоксин) йиғилишига олиб келиши мумкин.

Каналча секрециясини ўзгариши. Баъзи ДВ, айниқса, органик кислоталар нефрон каналчасининг проксимал қисмида фаол секретцияланади. Органик анион ва катионларнинг энергияга боғлиқ фаол транспорти — бу ноёб тизимдир. Бу тизимни ингибирланиши асосий чиқарилиш йўли каналчали секреция усули бўлган ДВ қондаги миқдорини ортишига олиб келиши мумкин. Масалан, хинидин препарати дигоксиннинг каналчали секрециясини ингибирлаши ҳисобига унинг қондаги миқдорини 2 баробар оширади; циклоспорин эса, цитостатик этанолиднинг миқдорини ошириб, унинг токсик таъсири хавфини ҳам оширади.

Каналчали реабсорбциянинг ўзгариши. Фильтрланган ва секрецияланган ДВ реабсорбцияси каналчанинг дистал қисми ва йиғувчи найчаларда кечади, бунда дорининг фақатгина ионизацияланмаган молекулалари реабсорбцияга учрайди. Препаратларни ионизацияланиш даражасига сийдикнинг рН муҳити кучли таъсир кўрсатгани сабабли, реакцияни ўзгариши ДВ реабсорбциясини ўзгартириб юбориши мумкин. Сийдик нордонлашганда (масалан, аскорбин кислота билан) кучсиз асосларнинг реабсорбцияси сўндирилади, ишқорийлашганда эса – кучсиз кислоталарнинг. Масалан, натрий бикарбонат сийдикни ишқорийлаштирилиши, аспирин ёки салицилатлар (кучсиз кислота) эса, чиқарилишни тезлаштириш учун (шу ДВ билан захарланишларда) қўлланади. Сульфаниламидлар (кучсиз кислота) билан даволаш ўтказилганда ножўя таъсирларни (кристаллурия) олдини олиш учун, сийдикни ишқорийлаштириш мақсадида ишқорий минерал сув ичиш тавсия этилади.

Сийдикнинг рН муҳити пасайганда (27-жадвал) амфетамин, имипрамин, кодеин, морфин, новокаин, хинин, хлорохинларнинг; рН ортганда эса – аминокислота, барбитуратлар, налидикс кислота, нитрофурантоин, салицилатлар, сульфаниламидлар, фенилбутазоннинг каналчали реабсорбцияси сўнади.

26-жадвал

Препаратлардан бирининг чиқиб кетиши натижасидаги ўзаро таъсирлар

Самарани кучайтирувчи препарат	Ишон-препарат	Натижа
Фаоллаштирилган кўмир	Учциклик антидепрессантлар Фенобарбитал	Препарат-объект чиқарилиш тезлигини ортиши
Диуретиклар	Литий	Литийни ушланиб қолиши
Қовузлогли диуретиклар	Аминогликозидлар	Нефротоксик таъсир Ототоксик таъсир Вестибулопатия
Фенилбутазон (бутадион)	Хлорпропамид	Гипогликемия
Пробенецид	Пенициллин	Пенициллинни ушланиб қолиши
Хинидин	Дигоксин	Дигоксиннинг токсиклиги

27-жадвал

Сийдикнинг рН муҳити ортган ёки пасайганда, буйракли клирепс ортадиган препаратлар

рН пасайиши (нордон муҳит)	рН ортиши (ишқорий муҳит)
Имипрамин	Аминокислотлар
Кодеин	Ацетазоламид (диакарб)
Меперидин	Барбитуратлар
Морфин	Налидикс кислота
Новокаин	Нитрофуранлар
Хинин, хинидин	Салицилатлар
Хлорохин	Сульфаниламидлар
Цефалоридин	Фенилбутазон (бутадион)

Юкоридә кәйд этилгандек, ДВ күпчилиги Үзәрининт фармакологик тәсирларини респетторлар сәтхидә амалга оширади. Ана шу жарәендә ДВ фармакологик Үзәро тәсирлари һәм солир бұлиши мүмкин. Хозирги вакта ДВ респетторлар сәтхидә 4 турдали асосий фармакологик Үзәро тәсирлари фарктанала

- ДВ респетор билан болғанниш Үзәро рақобати
- ДВ респетор билан болғанганда кинетикасини Үзәриши
- ДВ мелиаторлар сәтхидәги Үзәро тәсирлари
- ДВ комбинацияси тәсирлида респетторлар сезирлигини Үзәриши

Дору өсүмталарни респетор билан болғанниш Үзәро рақобати

Бир томонлама тәсир күрсәтәдигән ДВ (агонист-агонист әки антагонист-антагонист) һәмдә қарама-қарши тәсир күрсәтәдигән ДВ (агонист-антагонист) респетор билан болғанниш Үзәро рақобатлашиши мүмкин. ДВ респетторга нисбатан рақобатлашмик хуҗәсиәти Үзәро нисбатан бұлган аффинитет даражәсиәта болмик.

ДВ респетор билан болғанниш Үзәро рақобати ижобий тәрәпәтик аһәмәиәтә әһ бұлиши, һәмдә бәмор организм Үзәро жудә хәвфли бұлиши һәм мүмкин. Масәлән, холинореактив респетторларини атонистлари бұлиши М-холинореактив дәрәҗә ортб кәтәндә, холинореактив респетторлар блоқатори — атропини күләнәди, Үзәро Үзәринт холинореактив респетторларга нисбатан аффинитетти юқори бұлғанни Үзәро холинореактив респеторлар сәтхидәги Үзәро рақобати самара күрсәтәди.

Бирок, ана шу атропини спазмолитик сифәтидә (масәлән, бұйрақ қоликасиәдә) глаукомани дәрәҗәләш Үзәро М-холинореактив — пилокарпини қабул қиләтән бәморлар бұйригә, күз ичи босқинни кәскин күтәригилб кәтәши ва табиий, күрәш бұйригәти иҗқолиши хәләтәдә олиб кәлши мүмкин. Бунинт асосидә иккитә механизм әтәди: М-холинореактив нисбатан агонист пилокарпиниә нисбатан антагонист атропинини юқори аффинитеттә әһ әкәни ва пилокарпинни М-холинореактив респеторлар сезирлигини ошириб юбориш хуҗәсиәтидир.

Респетор сәтхидә ДВ кинетикасини Үзәриши

ДВ бундай Үзәро тәсирлидә бир респеторни бошқә респеторниң махәлиги тәсирләр жарәенни Үзәриши әки тәсир қилиш жойидә (биофәзәдә) Үзәринт тәсирләрниң махәҗә респеторлар атрофидә кәчәди ва Үзәриниң тәсир механизмини хуҗәсиәти билән бәвоситә болмик. Масәлән, спазмолитик октадизиниң фармакологик фәолигәти Үзәриши антидәрәҗәсәнтлар (масәлән, имипрамин) бұйригәндә Үзәриши. Октадизин тәсир механизмининт асосини әдрәнергик синапсәлардә норәдәләтәни захирәсини қамәйиши ва шуниң нәтижәсидә күтәригән әдрәриәл босқинни пасәйиши тәшқил әтәди. Әдрәнергик синапсәларга октадизиниң махәҗә тәсирләр тизими әдрәмидә қирши мүмкин. Үзәриши антидәрәҗәсәнтлар сәтхидә, октадизини әдрәнергик синапсәларга қиршиши тәминләвчи ферментлар фәолигиниң блоқаб, Үзәринт гипотәзә тәсирини нәмәһ бұлиши тәшқил қиләди.

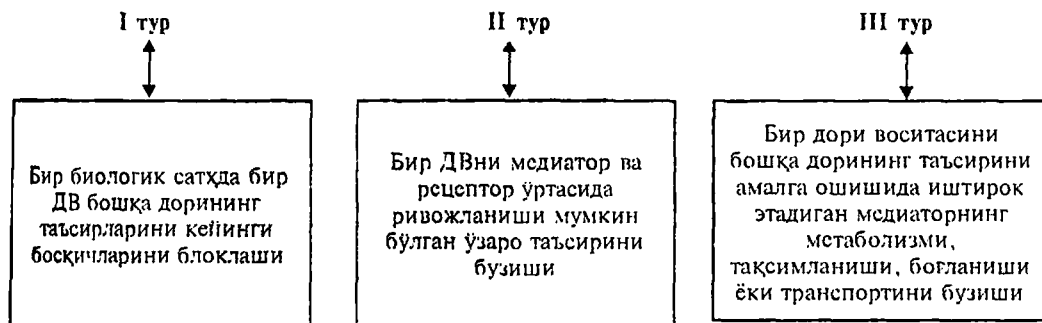
Дору өсүмталарни респеторлар сәтхидәги Үзәро тәсирли

Мелиаторлар — бу биологик фәоли молада бұлиб, нәрә охирларидән әҗәриәл чикәди ва синапсдә нәрә импулсини прәсинәптик охирдан постсинаптик охирла Үзәришини тәминләйди. ДВ мелиатор билән комбинациясиниң тәсир күрсәтишини Үзәро түри (1-дәҗә) фарктанала:

1 түр — бир ДВ бошқә респеторниң кәйинги босқиндәги тәсирларини биттә биологик сәтхидә блоқатилан иборат. Масәлән, марқәзий α₂-адрәнергетор

рағбатлантирувчиси метилдофа ва ганглиоблокатор – пентамин бир вақтда буюрилганда, артериал босим бошқарилиш жараёнининг босқичли блокадаси ривожланади. Метилдофа марказий α_2 -адренореактив рецепторларни рағбатлантириб, МНТ тормозловчи жараёнларни фаоллаштириб, томирларга бўлган симпатик рағбатланишни камайишига олиб келади. Пентамин эса, симпатик ганглийларда импульс ўтказалишини блоклаб, томирларга бўлган симпатик импульсацияни ҳам камайтиради.

Дори воситаларни медиаторлар сатҳидаги ўзаро таъсирлари



13-расм.

II тур – бир дори воситасининг медиатор ва рецептор ўртасида ривожланиши мумкин бўлган ўзаро таъсирини бузишидан иборат. Масалан, холинэстераза ингибитори прозерин ва М-холинорецептор блокатори атропинни биргаликда қўлланиши. Холинэстераза ингибитори прозерин холинэстераза ферментини боғлайди ва фаолсизлантиради, натижада синапслар ораллигида пресинаптик охирдан ажралиб чиқадиган ацетилхолин медиатори йиғилади. М-холинореактив структураларни блокловчи атропин уларни ацетилхолин томонидан қўзғалишига тўсқинлик қилади, яъни медиаторни рецептор билан ўзаро таъсирлашув жараёнини бузади.

III тур – бир дори воситасини бошқа дорининг таъсирини амалга ошишида иштирок этадиган медиаторнинг метаболизми, тақсимланиши, боғланиши ёки транспортини бузишидан иборат. Масалан, симпатомиметик эфедрин ва анти-депрессант – МАО ингибитори ниаламиднинг комбинацияси. Эфедриннинг таъсир механизми синапслар ораллигида МАО ферменти томонидан парчаланиб кетадиган адреналин ва норадреналин медиаторларини пресинаптик охирлардан ажратишдан иборат. МАО ингибиторлари уларни фаолсизлантириб, шу йўл билан эфедриннинг таъсирини кучайтиради ва узайтиради.

ДВ комбинацияси таъсирида рецепторлар сезгирлигининг ўзгариши

Рецепторлар сезгирлигининг ДВ комбинацияси таъсирида ўзгариши механизми ҳозирги вақтда охиригача аниқланмаган. Шунга қарамай, бу феноменнинг клиник аҳамияти жуда катта. Масалан, ингаляцион наркоз воситаси – фторотан, миокард ҳужайраси рецептор аппаратининг функционал ҳолатини шундай ўзгартирадики, фторотанли наркоз фонид адреномиметик адреналин қўллаганда оғир даражали юрак ритми бузилишини чақириши мумкин. Ёки, β -адреноблокаторлар буюрилганда юрак гликозидлари билан даволаш ўтказиш фонид кескин брадикардия ривожланиши мумкин, чунки юрак гликозидлари миокарднинг β -адренорецепторлари сезгирлигини жуда ошириб юборади.

Дори воситалар фақатгина рецептлар ва/ёки бир-бирининг фармакокинетик кўрсаткичларини ўзгартириши сатҳида эмас, балки организмнинг физиологик тизимлари сатҳида ҳам ўзаро таъсирлашиши мумкин. Бу *дори воситаларнинг физиологик ўзаро таъсири* деб аталади. Бунда улар организмнинг турли тўқима ва органларига бир-бирига боғлиқ бўлмаган ҳолда таъсир кўрсатади, аммо бир хил патологик жараён патогенезининг турли бўлакларига комплексли равишда терапевтик таъсир кўрсатади. Масалан, гипертония касаллигини комплексли даволашда одатда диуретиклар, кальций ионлари антагонистлари, АПФ ингибиторлари қўлланади. Диуретиклар буйрак нефронига таъсир этиб, организмдан ортиқча миқдордаги натрий ва сувни чиқариб юборади. Кальций ионлари антагонистлари периферик вазодилататор бўлгани учун артериал оқим томирларини кенгайтиради. АПФ ингибиторлари ангиотензин алмаштирувчи ферментни инактивациялайди ва организмда биологик фаол, вазоспастик агент — ангиотензин II ҳосил бўлишига тўсқинлик қилади. Бу ДВ барчаси юрак қон-томир тизимида томирлар тонусининг турли бўлакларига таъсир кўрсатиб, оғир даражали гипертония касаллиги бўлган беморларда артериал босимни турғун пасайишига олиб келади.

Бронхообструктив синдромни комплексли даволашда бронхолитиклар (β_2 -адреностимуляторлар, М-холинолитиклар, фосфодиэстераза ингибиторлари ва ҳ.); ўпка шиллиқ қобиғи шишини бартараф этувчи препаратлар (семиз хужайра мембранаси турғунлаштирувчилари, глюкокортикоидлар, гипосенсибилизацияловчи препаратлар ва ҳ.) қўлланади. Бу ДВ ҳам бир физиологик тизим ичида бронхообструктив синдром патогенезининг турли бўлакларига таъсир кўрсатиб, бронхоспазмни даволаш ва/ёки самарали олдини олиш имконини беради.

Бир физиологик тизим ичида таъсир кўрсатувчи препаратларни фақатгина алоҳида шаклларда қўлламасдан, балки бир дори воситаси шакли кўринишида чиқарилган ҳолда ҳам қўллаш мумкин. Дозалари аниқ белгиланган, комбинацияланган ДВ ишлаб чиқарилган, масалан, АПФ ингибитори ва кальций иони антагонисти комбинацияси, ангиотензин II рецептори блокаторлари билан диуретиклар комбинацияси ва ҳ. Оғиз орқали қабул қилинадиган ҳомиладорликка қарши ДВ одатда иккита препарат комбинациясидан иборат — эстроген ва гестагенлардан. Эстрогенлар (масалан, этинил эстрадиол) овуляцияни (фолликулдан етилган тухум хужайрасининг чиқиши) сўндиради, гестагенлар (масалан, левоноргестрел) эса, бачадон бўйинчасидаги шиллиқ пробканинг тўсиқ (барьер) функциясини оширади, бу комбинацияланган препаратнинг ҳомиладорликка қарши фаоллигини юқори бўлишини таъминлайди.

Бир физиологик тизим ичида таъсир кўрсатувчи ДВ организмга фақатгина ижобий таъсир кўрсатиб қолмасдан, балки бир-бирининг токсик таъсирларини ҳам кучайтириб юбориши мумкин. Масалан, кальций препаратлари вена ичига юборилганда юрак гликозидларининг токсик таъсири кучайиб кетиши мумкин.

Шундай қилиб, фармакодинамик ўзаро таъсир натижасида терапевтик таъсир фақатгина ортиб кетмасдан, балки у бартараф бўлиб, салбий натижаларга ҳам олиб келиши мумкин. ДВ ўзаро таъсири натижасида салбий таъсирларни кучайиши мумкин бўлган мисоллар 28-жадвалда келтирилган.

Ўзаро таъсирнинг махсус тури — *дориларни лаборатор текширишлар натижасига таъсир кўрсатиши* ҳам мавжуд. Масалан, пропранолол қондаги тироксин (T_4) миқдорини оширади, глюкоза миқдорини эса пасайтириб, инсулин чақирадиган гипогликемияни узайтириши мумкин. Хинин, хинидин, шикотин кислота, рибофлавин, тетрациклин, изопротереноллар катта дозаларда қўлланганда сийдик-

Салбий таъсирни кучайтириши мумкин бўлган ДВ фармакодинамик ўзаро таъсирлари

Бирга буюрилиши мумкин бўлган ДВ	Клиник кўринишлари
Миорелаксантлар антибиотик – аминогликозидлар билан бир вақтда қўлланганда	Курарсимон таъсир кучаяди, чунки иккала модда ҳам нерв-мушак ўтказувчанлигига таъсир кўрсатади.
Опиоидлар (терапевтик дозада) МНТ сўндирувчи бошқа моддалар	Нафас марказини кучли сўндирилиши
Алкоголь ва изониазид ёки парацетамол	Гепатотоксик таъсир кучаяди
Алкоголь ва нитрофурантоин ёки замбуруғга қарши моддалар	Алкоголни кўтара олмаслик
Учциклик антидепрессантлар ва симпатомиметиклар	Гипертоник криз
Учциклик антидепрессантлар ва м-холинблокаторлар	Сийдик ушланиб қолиши кучаяди
β-адреностимуляторлар ва фторотан	Экстрасистолия
Ca ⁺⁺ препаратлари ва ангишвонагул препаратлари	Юрак гликозидлари таъсири кучаяди, дигиталис захарланиш хавфи ортади
Дигитализация фонида АВ-блокада ривожланган беморларда K ⁺ препаратлари	АВ-блокада кучаяди
K ⁺ етишмовчилиги (юрак гликозиди қабул қиладиган беморларда диуретикларни сурункали қўлланиши натижасида)	Юрак гликозидлари таъсири ортади
Қандли диабет беморларда β-адреноблокаторлар қўлланиши	Бошланғич белгилар, масалан, тахикардия сусайганда гипогликемия ривожланади
Дизопирамид, верапамил ёки дилтиазем β-адреноблокаторлар билан биргаликда	Манфий инотропи, хронотроп ва дромотроп таъсирлар кучаяди
Қовузлогли диуретиклар + аминогликозидлар	Ототоксик таъсир кучаяди
Антиагрегантлар+бевосита ва билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар	Қон кетиш

даги катехоламинлар миқдорини оширади. Катехоламинлар чиқарилишини нитроглицерин, кальций каналлари блокаторлари, гидралазин, глюкагон ҳам ошириши мумкин. Карбенициллин ва тикарциллин, цефалоспоринлар қўлланиганида жигар ферментлари миқдорининг ортиши ҳам кузатилиши мумкин.

Дори воситаларининг хавфли ўзаро таъсирлари ривожланиши хавфи бир қанча омилларга боғлиқ, буларга асосан, беморнинг ёши, ёндош касалликлар, полипрагмазия, қўлланаётган препаратларнинг терапевтик таъсир кенлиги киради.

Беморнинг ёши. ДВ ўзаро таъсирининг салбий натижалари кўпинча, кексалар ва янги туғилган чақалоқлар гуруҳида кузатилади. Буни турли гуруҳдаги ДВ фармако-

кинетик хусусиятлари билан тушунтириш мумкин. Янги туғилган чақалоқларда ДВ сўрилиш, метаболизм, тақсимланиш ва чиқарилиш жараёнлари етарлича ривожланмаган бўлса, кексаларда аксинча, МИЙ, жигар ва буйрак органлари фаолияти ёшга боғлиқ ҳолда бир мунча секинлашган ҳолда бўлади. Кексаларнинг марказий нерв тизими анальгетик ва бензодиазепинларга нисбатан бир мунча сезгир бўлади, ичак ва сийдик қопи эса — холиноблокаторларга. Бундан ташқари, кексаларда одатда, ёндош касалликлар ва табиий, буюриладиган ДВ сони кўп бўлади (полипрагмазия). Шу сабабли, кекса ёшли беморлар ва янги туғилган чақалоқларга ДВ буюрилганда жуда эҳтиёткорлик билан ёндошиш лозим.

Ёндош касалликлар. Ёндош касалликлар бўлганда ДВ салбий ўзаро таъсир хавфи қуйидаги ҳолатларда ортиб кетади:

- Баъзи касалликларда ДВ фармакокинетикаси ўзгаради (сурункали юрак етишмовчилиги, жигар ва буйрак касалликлари ва ҳ.), чунки ичак шиллиқ қобиқлари жароҳатланган, жигар ва буйракнинг фаолияти бузилган бўлади, қон плазмаси оқсилларининг синтези пасаяди.

- Метаболизм ферментлари индукторлари ва ингибиторлари ҳамда оқсил билан боғламдан сиқиб чиқарадиган бошқа препаратлар узок муддат давомида қўлланганда.

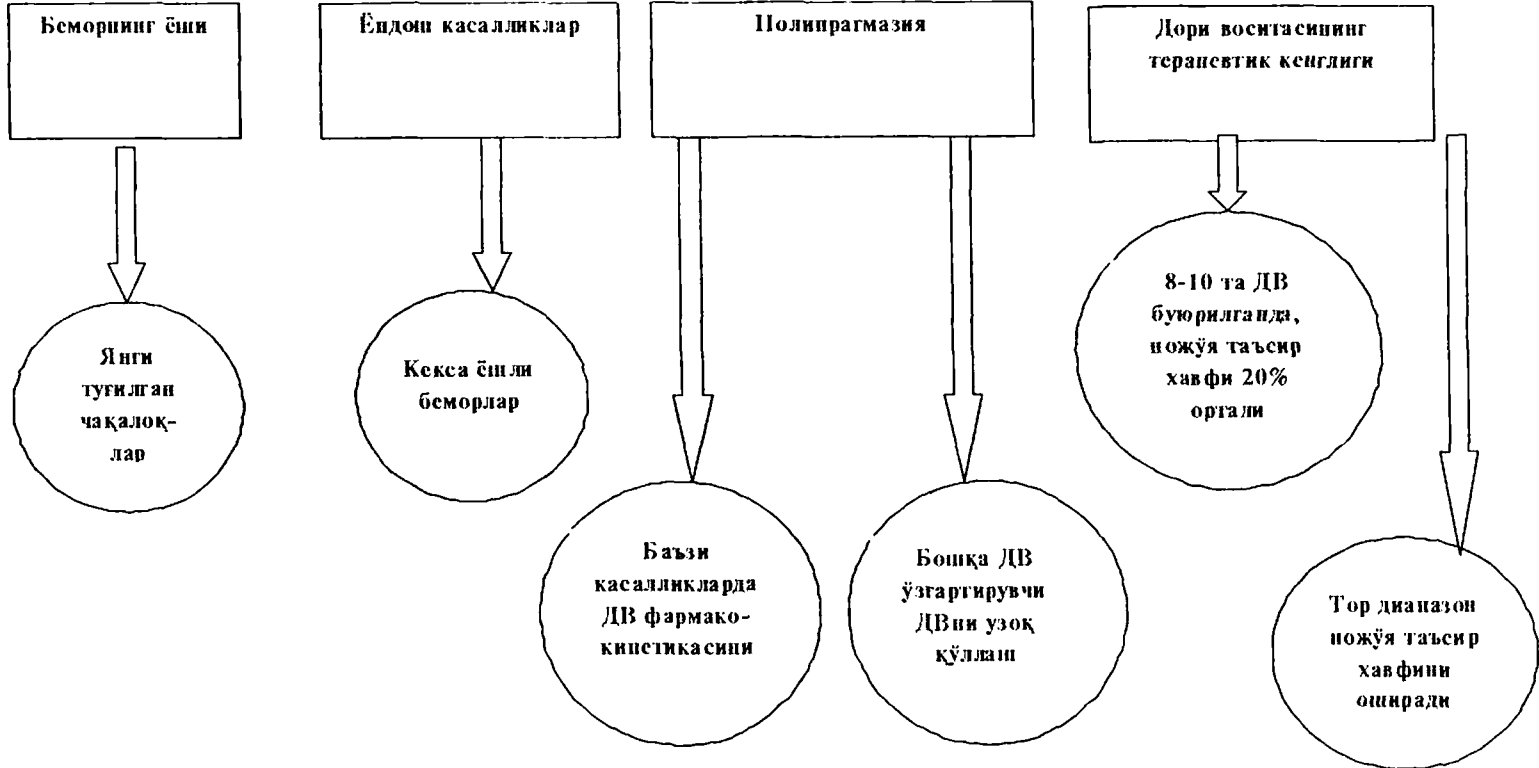
Полипрагмазия. Бир нечта ДВ бирданига қўлланганда хавфли ўзаро таъсир натижаси ривожланиши хавфи ортади. Агарда беморга бир вақтда иккита препарат буюрилса, ўзаро таъсир ривожланиши 3–5%, ўнта дори воситаси буюрилса, у ҳолда бу кўрсаткич камида 20% ташкил этади. Масалан, билвосита антикоагулянт варфарин (цитохром P450 1A2 ва 2C9 изоферментларини биотрансформацияловчи) қабул қилаётган беморга ципрофлоксацин (цитохром P450 1A2 изофермент ингибитори) ёки циметидин (цитохром P450 2C9 изофермент ингибитори) буюрилса, клиник симптомлари ривожланган ўзаро таъсир натижаси кузатилмайди, аммо варфариннинг қондаги миқдори кўпаяди. Агарда, юқорида кўрсатилган препаратларнинг учтаси бир вақтда буюрилса, варфариннинг плазмадаги миқдори кескин ортиб кетади ва табиий, хавфли геморрагик асоратлар ривожланиш хавфи ҳам ортиб кетади.

Дори воситаларнинг терапевтик кенлиги. ДВ фармакокинетик ўзаро таъсири хавфи терапевтик таъсир доира кичик бўлса (тор терапевтик диапазон) ҳам юқори бўлади. Бундай ДВ қондаги миқдори бироз ортиб кетса ҳам, оғир даражали ножўя таъсирларга олиб келиши мумкин.

Тор терапевтик диапазонга эга препаратларга аминокликозидлар, варфарин ва бошқа билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар, юрак гликозидлари, оғиз орқали қабул қилинадиган қанд пасайтирувчи препаратлар, литий тузлари, теофиллин, учшиклик антидепрессантлар, фенитоин ва циклоспорин А киради.

Шундай қилиб, дори воситаларнинг ўзаро таъсирларини асосий механизмларини билиб, хавфли омилларни назарда тутган ҳолда комбинацияланган фармакотерапия ўтказилса, ДВ самарали ва хавфсиз комбинацияси танланади ва табиий, даволаш самарадорлиги ва хавфсизлиги ошади (14-расм).

89



ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ОВҚАТ ВА УНИНГ ТАРКИБИЙ ҚИСМЛАРИ БИЛАН ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Дори воситаларнинг фармакологик фаоллиги фақат бошқа препаратлар билан ўзаро таъсирлашув натижасида ўзгармасдан, балки овқат ва унинг таркибий қисмлари билан ҳам ўзаро таъсирлашиб, ўзгариши мумкин. Бемор учун ДВ ичишга қабул қилиш энг қулай ва табиий усулдир. Бу усул қаттиқ ва суyoқ шаклдаги дориларни турли чиқарилиш шаклларида (эритма, эмульсия, томчи, сироп, таблетка, капсула, драже ва ҳ.) қўллаш имконини беради. Бироқ, ДВ ичишга қабул қилинганда овқат ҳазм қилувчи шира ва ферментлар таъсирига учраши, овқат махсулотлари билан ўзаро таъсирлашиши мумкин.

Дори воситасининг овқат билан ўзаро таъсири кенг қирралидир. В.Г. Кукес таъкидлашича, овқат ва унинг таркибий қисмлари ДВ ҳам фармакокинетик, ҳам фармакодинамик хусусиятларини ўзгартириб юбориши мумкин. Бошқа олимлар, жумладан К.Н.Нажмутдинов, дориларни овқат билан ўзаро таъсирининг асосий 5 та шаклини фарқлашади:

1. ДВ овқат ва овқат ҳазм қилувчи ширалар билан ўзаро таъсири.
2. Овқат ва овқат ҳазм қилишни ДВ сўрилишига таъсири.
3. Овқатланишни дориларнинг метаболизмига таъсири.
4. Овқатнинг фармакологик фаол таркибий қисмларини дори моддалари билан ўзаро таъсири.
5. ДВ овқат моддаларига нисбатан антагонизми.

Дори воситаларни овқат ва овқат ҳазм қилувчи ширалар билан ўзаро таъсирлари
Дори воситалар МИЙ овқатнинг таркибий қисмлари билан бевосита кимёвий ва физикавий ўзаро таъсирга киришиши мумкин. Масалан, сут махсулоти истеъмол қилингандан кейин қабул қилинган тетрациклин қатори антибиотиклари кальций ионлари билан боғланиб, сўрилмайдиган ёки кам сўриладиган хелат бирикмалар ҳосил қилади, натижада, сўрилишни 39,5–52,7 % камайиши ҳисобига антимиқроб таъсири ҳам пасаяди. Тетрациклин ичакда ҳам икки ва уч валентли металл ионлари билан сўрилмайдиган хелат бирикмалар ҳосил қилади. Тетрациклиннинг темир моддаси сўрилишини камайтириб, препаратни қабул қилган беморларда камқонлик ривожланиши мумкинлигининг сабаби шу ҳолат билан тушунтирилади.

Овқатдан кейин қабул қилинган кальций препаратлари меъдада овқатнинг таркибидаги шавель, уксус, кўмир кислоталари билан, ичакда эса — ёғли кислота билан бирикиб, ёмон эрийдиган ва сует сўриладиган чўкмалар ҳосил қилиниши мумкин. Шунинг учун кальций препаратларини овқатдан 30мин ўтгач булориш лозим.

Дорили ўсимликлар таркибидаги кўпгина алкалоидлар (папаверин, кодеин, атропин ва ҳ.), чой ва мевалар таркибидаги танин билан бирикиб, ёмон эрийдиган ва табиий, сўрилмайдиган бирикмалар ҳосил қилади. Бундай препаратларни чой ёки мевали шарбатлар билан қабул қилиш тавсия этилмайди.

Баъзи дориларнинг таркиби, диссоциацияланиш ва сўрилиш даражасига (фақатгина диссоциацияланмайдиганлар сўрилади) қуйидаги омиллар таъсир кўрсатиши мумкин:

- меъданинг хлорид кислотаси;
- овқатнинг киришига жавоб тариқасида, меъда ости беши ва ичак безларидан овқат ҳазм қилувчи шираларни ажралишидан кейин ривожланадиган ингичка ичакнинг ишқорий муҳити;
- овқат ҳазм қилувчи шираларнинг ферментлари.

Эритромицин ва линкомицин каби антибиотиклар кислотага сезгир бўлиб, меъданинг нордон сақламаси таъсирида тез парчаланиб кетади ва микробга қарши фаоллигини йўқотади. Шу сабабли, бу препаратлар овқатдан 1—1,5с олдин ёки ундан 1—2 с ўтгач буюрилади. Ёгда эрувчи препаратларнинг (гризеофульвин, верошпирон, баъзи гельминтга қарши моддалар) эрувчанлиги ўт таъсирида ошади ва уларнинг сўрилиши тезлашади. Бундай препаратларни овқатдан кейин буюриш тавсия этилади, чунки овқат қабул қилиниши натижасида ўт ажрала бошлайди. Шу билан бир вақтда, ўт бошқа ДВ (неомицин, полимиксин, нистатин) билан ўзаро таъсирлашиб, қийин эрийдиган ва сўрилмайдиган бирикмалар ҳосил қилиши мумкин, шунинг учун уларни овқатдан олдин қабул қилиш тавсия этилади.

Овқат ва овқат ҳазм қилишни дори воситалар сўрилишига таъсири

Дори воситаси ичишга қабул қилинганда овқатнинг таркибий қисмлари билан ўзаро таъсирлашуви асосан сўрилиш жараёнида кечади, яъни — фармакокинетик ўзаро таъсир ривожланади (29-жадвал).

Сўрилишнинг тезлиги ва тўлиқлигига, ДВ биосингувчанлигига қатор физиологик ва физикавий-кимёвий омиллар таъсир кўрсатиши мумкин. Бундай аҳамиятга эга бўлган физикавий-кимёвий омилларга киради:

- препаратнинг хусусияти (сувда ва ёгда эрувчанлиги)
- дорининг чиқарилиш шакли
- меъданинг тўлиш даражаси
- овқатнинг таркибий қисмлари билан ўзаро таъсири
- овқат массасининг миқдори ва ҳ.

Физиологик омиллардан қуйидагилар таъсир кўрсатиши мумкин:

- меъдадан эвакуация тезлиги
- ичак перистальтикаси даражаси
- меъда, ичакнинг рН муҳити ва ҳ.

Овқат ДВ сўрилишини *камайтириши, ошириши, секинлаштириши ёки тезлаштириши* мумкин. Овқат ва унинг таркибий қисмларини ДВ сўрилишига кўрсатадиган таъсири турли сабаблар билан боғлиқ бўлиши мумкин:

• Баъзи махсулотлар меъданинг рН сақламасига таъсир кўрсатади. Масалан, меъдада хлорид кислота секретиясини оширувчи махсулотлар (мевали шарбатлар, кофеин тутувчи ичимликлар ва ҳ.) эритромицин ва пенициллинларни сўрилишини секинлаштиради; рН оширувчилар (сут ва сут махсулотлари) эса имидазол унумларининг (клотримазол, кетокеназол ва ҳ.) сўрилишини секинлаштиради.

• Овқатнинг таркибий бўлаклари билан ДВ сўрилмайдиган хелат бирикма ва комплекслар ҳосил қилиши. Масалан, кальций тутувчи махсулотлар (сут, пишлоқ, музқаймоқ, йогуртлар ва ҳ.) тетрациклинлар ва ципрофлоксациннинг сўрилишини сўндиради.

• Овқатнинг таркибида хайвонлардан олинадиган ёғларни кўп бўлиши липофил моддалар, масалан, теофиллинни сўрилишини яхшиланишига олиб келади. Шу билан бир вақтда углеводларнинг кўплиги эса, аксинча, теофиллиннинг сўрилишини пасайтиради.

ДВ максимал дозасини қўлаб, максимал самарадорликка эришиш учун рН муҳит ва бошқа омилларнинг таъсирини олдини олиб, препаратни овқатдан камида 1с олдин қабул қилиш керак, чунки оч қоринда ва овқатдан олдин меъданинг муҳити нейтралга яқин бўлади. Бу вақтда нордон муҳитга чидамсиз бўлган моддаларни бутуриш мақсадга мувофиқ бўлади. Сўрилишга қулай шароитлар овқат қабул қилиш оралигида (овқатдан 1-2 с олдин ёки ундан кейин) яратилади.

Липидларда эрувчи препаратлар овқат қабул қилгандан сўнг, ажралган ўт таъсирида яхши сўрилади. Масалан, гризеофульвин липотроп бирикма бўлиб, ёғли овқатдан кейин яхши сўрилади. Овқат таъсирида нитрофурантоин, метронидазол, дикумарин, фенитоин, дифенин, верошпирон, токоферол никотинат ва бошқаларнинг биосингувчанлиги ортади.

Овқат салицилатларнинг сўрилишини пасайтиради: овқатдан кейин қабул қилинган ацетилсалицил кислотанинг қондаги миқдори оч қоринга қабул қилинганга нисбатан 2 баробар паст бўлади. Ацетилсалицил кислотанинг қондаги терапевтик миқдorigа эришиш учун уни овқатдан 30 мин олдин қабул қилиш тавсия қилинади. Ацетилсалицил кислотани овқатдан кейин буюрилиши унинг меъдани шиллиқ қобиғига кўрсатадиган салбий таъсири билан боғлиқ бўлиб, олдин овқат қабул қилинса, бу таъсир камаяди. Ацетилсалицил кислотанинг меъда шиллиқ қобиғига кўрсатадиган салбий таъсирини камайтириш мақсадида таблеткани майдалаб, кўп миқдордаги сутоқлик (1/3-1/2 стакан) ёки крахмалли эритма билан қабул қилиш тавсия этилади. Бу таъсирни натрий бикарбонатни (0,5-1 гр) бир вақтда қабул қилиш йўли билан ҳам камайтирса бўлади.

Овқат ва унинг таркибий бўлаклари гипотиазид, каптоприл, леводопа, фенацетин, варфарин каби препаратларни сўрилиши ва биосингувчанлигини камайтиради. Антимикотик препарат кетоконазолни овқатдан кейин қабул қилинса, унинг миқдори 40 % дан ортиққа камаяди. Бундан ташқари, овқат цефалексин ва цефрадин каби препаратларнинг сўрилиш тезлигини секинлаштириб, терапевтик таъсирининг бошланиш вақтини узоқлаштириши мумкин. Ярим чиқарилиш даври қисқа бўлган препаратларнинг сўрилишини секинлашиши клиник аҳамиятга эга, чунки сўрилиш секинлашса, улар қонда терапевтик миқдорни ҳосил қилмаслиги мумкин. Янги туғилган чақалоқлар сут билан боқилганда, ДВ ичакдан сўрилиш даражаси катталарга нисбатан анча юқори бўлади. Бу чақалоқларнинг МИЙ функционал ҳолати билан белгиланади.

Овқатнинг таркибида катта миқдорда оқсил бўлса сульфаниламидлар, юрак гликозидлари, билвосита антикоагулянтлар каби препаратларнинг оқсилга боғланиши кучаяди, чунки улар кимёвий жихатдан оқсилга яқин бўлади. Бу препаратларнинг терапевтик миқдорга эришишига тўсқинлик қилади.

Овқат сульфаниламидларнинг биосингувчанлигига таъсир кўрсатади. Масалан, сульфадиметоксинни овқатдан 40-60 мин ўтгач қабул қилинса, овқат вақтида қабул қилинганга нисбатан тезроқ сўрилади. Кўп сульфаниламидларнинг метаболизми МИЙ шиллиқ қобиғидаёқ ацетилланиш йўли билан бошланади, бу уларнинг кимёвий-терапевтик фаолигини пасайишига олиб келади. Шунинг учун сульфаниламидларни оч қоринга, ишқорий эритмалар билан қабул қилиш мақсадга мувофиқ, ана шунда улар меъдadan тезроқ эвакуацияланади.

ДВ нохуш мазасини камайтириш мақсадида турли шарбат ва ичимликларни кўшиш ҳам уларни ўзлаштирилишига салбий таъсир кўрсатади. Олча, смородинали сироплар кальций хлор, амидопирин, тетрациклин, изониазид каби препаратларнинг сўрилишини пасайтиради. Кўп мевали ва сабзавотли соқлар органик кислота тутаяди, шунинг учун кислотага чидамсиз антибиотик (макролидли антибиотиклар, ампициллин, пенициллин) ва бошқа препаратларни (всмут, флюороуроцил, метотрексат, прокаинамид ва ҳ.) нордон соқлар билан қабул қилиш тавсия этилмайди.

Овқат тизим олди метаболик клиренси юқори бўлган препаратларнинг биосингувчанлигини ўзгартиради. Пропранолол, метопролол, лабеталол, гидралазин, амитриптиллин каби препаратларга интенсив метаболик клиренс ҳос. Улар тизим

олди гидроксилланиш, ацетилланиш, глюкуронизация жараёнларига МИЙ деворидеъ учрайди ва овқат қабул қилганда бу жараёнларнинг интенсивлиги сўнади. Овқат пропранолол таблеткасининг биосингувчанлигини оширади: плазмада максимал миқдорга эришиш учун зарур бўлган вақт камаюди, оч қоринга қабул қилинганга нисбатан концентрацияси катталиги 70 % юқори бўлади.

Шундай қилиб, овқатнинг таркиби ва овқат ҳазм қилиниши хусусиятлари ДВ сўрилиши ва биосингувчанлигига турлича таъсир кўрсатади. Бундай ўзаро таъсирнинг турли қирраларини билиш дори воситасини овқат қабул қилинишига нисбатан қачон буюриш мумкинлигини аниқлаш имконини беради.

29-жадвал

Овқатнинг дори воситасини сўрилишига таъсири

Овқат сўрилишини пасайтирадиган препаратлар	Овқат сўрилишини пасайтирадиган препаратлар	Овқат сўрилишини ошириб юборадиган препаратлар
Амоксициллин, капс.	Амоксицилин, капс	Амитриптилин
Ампициллин, капс	Аклофенак, сусп	Гидралазин
Аспирин, табл.	Аспирин, табл	Диазепам, табл
Атенолол, табл.	Диклофенак натрий, табл	Карбамазепин, табл
Антипирин, сир	Дигоксин, табл	Лабеталол, табл
Варфарин, табл.	Метронидазол, табл	Неодикумарин, табл
Гидрохлортиазид, табл	Парацетамол, табл	Нитрофуран тоин, табл
Диметилхлортетрациклин	Сульфайазин, сусп	Пивампициллин, табл
Доксицилин, капс	Сульфодиметоксин, табл	Пропранолол, табл
Изониазид, табл	Теофиллин, табл	Продигиозан, табл
Каптоприл, табл	Фуросемид, табл	Рибофлавин, табл
Кетаконазол, табл	Цефоклор, капс, сусп	Спиролактон
Леводопа, табл	Цефалексин, капс	Сульфаметоксидиазин
Линкомицин, капс	Цефрадин, капс	Токоферол никотинат, капс, табл
Метациклин, табл	Циметидин, табл	Фенитоин, табл
Пенициллин, табл		Фуразолидон
Пивампицин, капс		Хлортиазид, табл
Рифампицин, табл		Хлороин
Соталол, табл		
Теофиллин, табл		
Тетрациклин, табл		
Фенацетин, сусп		
Цефалексин, капс, сусп		

Овқатланишни дори воситаларининг метаболизмига кўрсатадиган таъсири

Овқатланиш характери, айниқса, овқатдаги оқсилнинг миқдорий ва сифатли таркиби ДВ организмдаги биотрансформацияланиш жараёнига таъсир кўрсатиши мумкин, чунки овқат биринчидан, метаболизм тизими компонентларини қуриш учун зарур бўлган моддаларнинг асосий етказиб берувчиси ҳисобланади. Иккинчидан, кўпгина озиқлантирувчи модда ва уларнинг метаболитлари дори воситалари каби

ферментлар иштирокида турли транспорт ва ферментатив ўзгаришларга учрайди. Учинчидан, озиклантирувчи моддалар жигар, ичак, ўпка ва бошқа орган хужайраларининг эндоплазматик ретикулумининг аралаш функцияли оксидазалари (цитохром Р-448, Р-450, фосфатедилхолин, флавопротеинредуктаза ва ҳ.) амалга оширадиган ксенобиотикларнинг оксидланишига таъсир кўрсатади. Масалан, грейпфрут шарбатининг флавоноидлари изофермент цитохром Р-450 3А4 ингибирлайди, шу сабабли шу шарбатнинг бир стакани қабул қилинганда нифедипиннинг метаболизми 2 баробар секинлашади, бу эса кучли артериал гипотония ва тахикардия ривожланишига олиб келиши мумкин.

Оқсил етишмаслиги цитохром Р-450, демитилаза и гидроксилаза фаоллигининг пасайишига олиб келади ва препаратни организмдан секин чиқарилишига сабаб бўлади. Масалан, антипирининг ярим чиқарилиш даври кучли оқсилли пархез тутувчиларга нисбатан 63 %, теофиллинники — 46 % ортади.

ДВ метаболизмини пасайишига овқатда ёғ миқдорини камайиб кетиши ҳам сабаб бўлиши мумкин, чунки гепатоцитлар қобилигида нуқсонлар пайдо бўлади. Ёғнинг етишмовчилиги жигар ва ингичка ичакда баъзи дориларнинг метаболизмида илтирок этувчи 4ДФГ трансфераза фаоллигини пасайишига олиб келади. Липидлар миқдорини ортиб кетиши эса аксинча, микросомал ферментлар фаоллиги ва индукцияланиш даражасини ортиши билан кечиши мумкин. Овқат таркибида витаминларнинг борлиги ҳам аҳамиятга эга. А, В, С гуруҳи витаминларининг етишмовчилиги ДВ жигардаги метаболизмини ёмонлашувига олиб келиши мумкин. Баъзи махсулотлар масалан, баргли ва брүссель карами таркибида катта миқдорда изофермент цитохром Р-450 1А2 индуктори ҳисобланадиган сафрол, флавоон, ксантин, индол ва бошқалар мавжуд. Овқат билан ана шу сабзавотлар кўп истеъмол қилинса, ДВ метаболизмининг тезлашиши кузатилган.

Дорилар метаболизмини кучайтирувчи моддалар овқатда уни қайта ишланганида ҳам пайдо бўлиши мумкин. Масалан, кўмирда пиширилган гўшт кўп миқдорда ароматик полициклик гидрокарбонлар тутиши сабабли, теофиллин ва антипирин метаболизмини кучайтиради. Овқат ва дори воситаларининг баъзи салбий ўзаро таъсирлари 30-жадвалда келтирилган.

Овқатнинг фармакологик фаол таркибий қисмини дори воситалар билан фармакологик ўзаро таъсирлари

Дори ва овқатг ўзаро таъсирининг бу турини фармакодинамик ўзаро таъсирга мисол қилиш мумкин. Фармакодинамик ўзаро таъсирнинг бевосита ва билвосита турлари мавжуд:

- Дори воситасини овқат ва унинг таркибий қисмлари билан бевосита ўзаро таъсири махсус нишон-молекула сатҳида ривожланади, масалан, витамин К ҳосил бўлишини сўндириб таъсир кўрсатадиган билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар билан бир вақтда витамин К катта миқдорда тутувчи сабзавотлар (шпинат, карам, туруп, шолғом, брүссель карами) қабул қилиниши. Бундай ўзаро таъсир натижасида антикоагулянтларнинг таъсири камаяди.

Ўзаро таъсир транспортли медиатор тизимлар сатҳида ҳам ривожланиши мумкин. Антидепрессант — МАО ингибиторлари билан бир вақтда томир торайтирувчи фермент — тирамин тутувчи махсулотлар (пишлоқ, сельдь, дудланган махсулотлар, товуқ жигари, тузланган карам, банан, авокадо, пиво, Херес ва Рислинг туридаги вино ва ҳ.) қабул қилиниши мисол бўлиши мумкин. Оддий шаронтларда овқат таркибидаги тирамин жигарда МАО гомонидан оксидланиш-дезаминланиш йўли

Овқат ва дори воситасини салбий ўзаро таъсир натижалари

Овқат маҳсулоти	Дори воситаси	Организм томонидан реакция
Пишлоқ, жигар, маринадланган ва дудланган сельдь, кофе, томат соки, пиво ва моноаминларга бой, артериал босимни оширувчи бошқа овқат маҳсулотлари	МАО ингибитори – ипразин, ниаламид, паргилин ва ҳ.	Псевдоаллергия, аритмия, инсульт
Сут маҳсулотлари (кальций ва магний ионлари кўп бўлгани сабабли)	Тетрациклинлар	Дори сўрилишига тўсқинлик қилади
Ёғлар	Гризеофульвин, анестетиклар, тугқаноққа қарши, юрак қон-томир тизими препаратлари, баъзи антибиотиклар	Сўрилишни, токсик таъсирни кучайтиради
Салат, болгар гармдориси, шпинат	Билвосита антикоагулянтлар	Терапевтик таъсир пасаяди
Редиска, карам	Тироксин, тироидин, йод препаратлари	Терапевтик таъсир пасаяди
Дудланган маҳсулотлар, нитратлар билан консерваланган овқат маҳсулотлари	Аминазин, тетрациклинлар, диабетга қарши препаратлар, пиперазин	Токсик бирикмалар ҳосил бўлади
Этил спирти	Седатив, уйқучақирувчи, баъзи антигистамин препаратлар, аспирин	Канцероген нитрозаминлар ҳосил бўлади
Углеводлар	Этакрин кислота, индометацин, бўшаштирувчи моддалар	Сўрилиш пасаяди
Нордон соклар	Салицилатлар, уйқучақирувчи, антимиқроб препаратлар	Токсик таъсир
Оқсилга бой бўлмаган маҳсулотлар	Парацетамол, барбитуратлар	Токсиклик ортади
Витамин С бой маҳсулотлар	Новокаин, фенобарбитал	Организмни иккала моддага ҳам сезгирлиги ортади
Темирга бой маҳсулотлар	Неомицин, тетрациклинлар	Дорилар сўрилиши пасаяди
Кальций ва темир ионлари тугувчи маҳсулотлар	Бўшаштирувчи воситалар, глюкокортикоидлар	Кальций ва темир сўрилиши пасаяди
Чеснок	Билвосита антикоагулянтлар, антиагрегантлар	Геморрагик синдром
	Парацетамол	Парацетамолнинг қондаги миқдори камаяди
	Хлорпропамид	Гипогликемия

билан фаолсизлантирилади. Аммо, организмга бир вақтда ипразид, трансамин, фенилзин, нуредал каби дори воситалари тушса, уларнинг ўзи МАОни ингибирайди, овқатдаги тирамин эса парчаланмай қолади ва ўзининг адреномиметик таъсирини кўрсата бошлайди, натижада беморда кучли бош оғриғини чақиради, юрак уриши тезлашади, артериал босим кескин кўтарилиб, то гипертоник криз ривожланишигача боради.

• Билвосита ўзаро таъсир. Масалан, катта миқдорда ош тузи тутувчи маҳсулотлар (қолбаса, гўштли ва балиқли консервалар, тузланган ва дудланган балиқ ва ҳ.) билан биргалликда гипотензив ДВ қўллansa, препаратларнинг самараси пасаяди.

Катта миқдорда ишқорий эквивалентлар (сут, сабзавот, ширин ва резавор мевалар) тутувчи овқат маҳсулотлари нордон ДВ (АСК, фенилбутазон, фенобарбитал ва ҳ.) таъсирини сусайтиради. Нордон эквивалентларга бой маҳсулотлар эса (гўшт, туҳм, ун маҳсулотлари, олхўри) аксинча, нордон ДВ таъсирини кучайтиради. Калийни кўп миқдорда тутувчи пархез (банан, ўрик ва сабзи шарбати, анжир, қовоқ) узоқ вақт давомида ангишвонагул препаратлари ва диуретикларни қабул қиладиган беморларда гипокалиемия ва дигиталис захарланишни олдини олади (31-жадвал).

31-жадвал

Баъзи дори воситалар қабул қилинганда тавсия қилинмайдиган овқат маҳсулотлари

Дори воситаси	Тавсия этилмайдиган овқатлар
Карбоксалин, ниаламид, паргиллин, изониазид	Пишлоқ, табиий кофе, томат соки, банан, дудланган маҳсулотлар, балиқ жигари, алкоголь, пиво
Тироксин, тиреоидин	Карам, редиска
Аминазин, антипирин	Дудланган маҳсулотлар
Глибутид, диакарб, салицилатлар	Нордон мевали шарбатлар
Бета-адреноблокаторлар	Сут маҳсулотлари ва кальций ионларига бой маҳсулотлар

Дори воситаларининг овқат маҳсулотига нисбатан антагонизми

Дори воситалари ўз ўрнида овқат маҳсулотлари сўрилишини сўндириб, уларнинг метаболизми ва утилизациясини бузиб, таъсир жойи учун рақобатлашиб овқатланиш етишмовчилиги, ҳатто, эндоген етишмовчилик синдромини ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин. Бўшаштирувчи ДВ барча озиклантирувчи модда ва витаминлар сўрилишини ёмонлаштириб, ингичка ичакдан химусни, йўғон ичакдан эса ахлат массасини ўтишини тезлаштиради. Бўшаштирувчи моддаларни узоқ муддат қўллаш натижасида гипокалиемия, гипокальциемия ва ҳатто, оқсил етишмовчилиги ҳам ривожланади. Гипохолестеринемик модда — холестериннинг ўт кислоталари билан сўрилмайдиган бирикмалар ҳосил қилиб, метаболизм учун ўт кислотаси зарур бўлган ёғда эрувчи витамин А, Д, Е ва К сўрилишини ёмонлаштиради; сувда эрувчан витаминлар, жумладан В₁₂ витамини ва минералларнинг сўрилишини ҳам ёмонлаштиради.

Силга қарши изониазид, циклосерин препаратлари марказий ва периферик нерв тизмининг жароҳатланиши кўринишидаги витамин В₆ етишмовчилигини ҳамда, никотин кислотасининг иккиламчи етишмовчилиги натижасида пеллагра ривожланишини чақиради. Шу сабабли, изониазид қабул қиладиган беморларга кунига 400

мг ва ундан кўп витамин В₆ ва 150 мг никотинамид тавсия этилади. Организмни витамин В₆ билан таъминланишини гидралазин, пенициллинлар, перорал контрацепция каби моддалар ёмонлаштиради.

Тутқаноққа қарши моддалар витамин Д қабул қиладиган, эпилепсия билан хасталанган 15–25% беморларда остеомалацияга олиб келади, чунки бу витаминнинг гидроксил унуми ҳосил бўлиши бузилади. Тутқаноққа қарши препаратларни узоқ муддат қабул қиладиган беморларга кальций ва витамин Д бой пархез тавсия этилади. Антацидлар узоқ вақт ва кўп миқдорда қабул қилинганда овқатдаги фосфатларнинг сўрилиши секинлашади ва гипофосфатемия, ҳатто остеомалация, анорексия ва деметция ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин.

Дори воситаларини овқатнинг таркибий бўлақларини сўрилишига кўрсатадиган салбий таъсири уларни овқат вақтида ёки дарҳол овқатдан кейин қабул қилганда намоён бўлиши мумкин, чунки ана шу вақтда улар максимал даражада ўзаро таъсирлашади. Овқатдан олдин қабул қилинган ДВ озиклантирувчи моддалар сўрилишига камроқ таъсир кўрсатади. Холестираминни узоқ муддат қабул қилиш тавсия этилмайди; антацидларни эса бўлиб-бўлиб, курсли тартибда қабул қилиш лозим.

Дори воситаларни алкоголь (этил спирти) билан ўзаро таъсири

Алкоголли ичимликларни қабул қилиниши организмда муҳим моддалар алмашинуви, озиклантирувчи моддалар сўрилишини бузилиши, кислота-асос мувозанатини ўзгартириб, ацидоз томонга силжишига олиб келади. Шунинг учун алкогольли ичимлик қабул қилганда кўп дори воситаларининг одам организмга кўрсатадиган таъсирлари ўзгаради.

Дори воситалар алкоголь билан ҳам фармакодинамик, ҳам фармакокинетик даражада ўзаро таъсирлашади.

Дори воситасини алкоголь билан фармакокинетик ўзаро таъсири асосан, метаболизм сатҳида кечади. Алкоголь дориларнинг метаболизми ва аксинча, дори воситаси алкогольнинг метаболизмига таъсир кўрсатиши мумкин. Алкоголнинг асосий (70–80%) биотрансформация йўли – жигарда алкогольдегидрогеназа иштирокида ацетальдегидгача оксидланишидан иборат. Сўнг ацетальдегиддегидрогеназа таъсирида Кребс циклида тез «ёниб» кетувчи (алкоголнинг 5–10% жигарда цитохром Р-450 2Е1 изоферментни иштирокида оксидланади) ацетатга айланади. Қатор ДВ (масалан, метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, цефалоспоринлар, клотримазол, кетокеназол) ацетальдегиддегидрогеназа фаоллигини сўндиради, шунинг учун алкогольли ичимликлар қабул қилганда беморларда «ацетальдегид» синдроми ривожланади. Бу синдром кучли вегетатив реакциялар кўринишида (юзнинг қизариб кетиши, қизиб кетиш, титраш, кўкракда сиқилиш хисси, нафас олишнинг қийинлашуви, юрак уриб кетиши, бошда шовқин ва ҳ.) намоён бўлади. Кўрсатиб ўтилган препаратлар билан даволаш ўтказилаётган ва ундан уч кун кейинги даврида беморларни алкогольли ичимликлар қабул қилиш мумкин эмаслиги ҳақида огоҳлантириш лозим. Алкоголизмни даволашнинг усулларида бири дисульфурам чақирадиган ана шу синдромни ривожлантириш ҳисобланади.

Алкоголни ДВ метаболизмига кўрсатадиган таъсири бир хил эмас. Алкоголни бир марта катта миқдорда истеъмол қилганда цитохром Р-450 изоферментининг носпециффик ингибирланишини чақиради, бу масалан, қондаги варфарин миқдорини ортиши ва унинг антикоагулянт таъсирини кучайиб кетишига олиб келади. Алкоголни узоқ вақт қабул қилиниши аксинча, цитохром Р-450 изоферменти (айниқса,

2E1) индукциясини чақиради, бу қондаги C_{ss} камайишига олиб келади: масалан, варфарин, андроген ДВ, анаболик стероидлар, фенитоин каби препаратлар таъсирини пасайиши ва дозасини оширишни талаб қилади. Алкоголни сурункали қабул қиладиган беморларда цитохром Р-450 2E1 изоферментининг индукцияси натижа-сида парацетамолнинг гепатотоксик таъсири кучаяди, чунки N-ацетилбензохино-нимининг гепатотоксик метаболитини ҳосил бўлиши ортади.

Дори воситаларни алкоголь билан фармакодинамик ўзаро таъсири. Дори препаратлари (наркотик анальгетиклар, учциклик антидепрессантлар, барбитуратлар, бензодиазепинлар, седатив таъсирга эга антигистамин препаратлар, гризеофульвин, кетотифен, метоклорпрамид, нейролептиклар, тутқаноққа қарши препаратлар) чақирадиган МНТ сўндирилиши алкогольни таъсирида янада кучайиши катта клиник аҳамиятга. Кўрсатиб ўтилган препаратлар билан алкоголь бир вақтда қўлланганда организмда оғир даражали захарланишлар, ҳатто, бош миyanинг томир характлан-тирувчи ва нафас марказларининг кескин сўндирилиши натижасида ўлим ҳолатлари ҳам кузатилиши мумкин.

Эфедрин, теофедрин, мезатон, нафтизин, галазолин каби препаратлар қабул қилиниши фонда алкоголь истеъмол қилиниши артериал босимни кескин кўтаришиб кетишига олиб келиши мумкин. Аксинча, агарда беморлар гипотензив ДВ (β-адрено-блокаторлар, кальций антагонистлари, метилдопа ва айниқса, клофеллин) қабул қилса, алкоголь артериал босимни кескин тушиб кетишига олиб келади.

Алкоголь билвосита антикоагулянт ва антиагрегантлар таъсирини кескин кучайтириб юборади, натижада қон кетиш ҳамда орган ва тўқималарга қон қуйилиш хавфи ортади.

Антибиотик, сульфаниламидлар, нитрофуран унумлари, метронидазол қабул қилаётган беморлар алкоголь қабул қилса, даволаш самарадорлигини пасайиши, баъзи ҳолларда – алкогольни кўтара олмаслик (антабуссимон таъсир) симптомларини ривожланишига олиб келади. Алкоголь организмда витамин В₁, В₆, В₁₂, А, Д, С ва фолат кислота сўрилиши ва ўзлаштирилишини пасайтиради.

Шундай қилиб, дори воситалари билан бир вақтда алкогольли ичимликларни истеъмол қилиниши бемор организми учун хавф туғдиради, шунинг учун даволаш ўтказилаётган даврда спиртли ичимликларни қабул қилиш ман этилади.

Дори воситаларни тамаки тутуни компонентлари билан ўзаро таъсири

Тамаки тутуни таркибида баъзи дори воситаларининг фармакодинамик ва фармакокинетик хусусиятларини ўзгартириб юбориш хусусиятига эга бўлган кўплаб турли кимёвий бирикмалар тутади, чекувчи беморларда даволаш ўтказилаётганда буни назарда тутиш керак.

Дори воситалари фармакокинетикасига энг кўп тамаки тутунининг полициклик ароматик углеводородлари таъсир кўрсатади, чунки улар цитохром Р-450 1A1 (ўпкада) ва 1A2 (жигарда) изоферментларининг индуктори ҳисобланади. Полициклик ароматик углеводородлар қуйидаги ДВ жигардаги метаболизмни тезлаштириб юбориши мумкин: теофиллин, кофеин, пропранолол, эстрадиол, баъзи психотроп препаратлар. Натижада, бу препаратларнинг қондаги миқдори камайди ва уларнинг таъсири сусаяди (32-жадвалга қаранг). Чекувчи беморларга буюриладиган теофиллиннинг дозаси ва юборилиш сони бронх кенгайтирувчи таъсирга етарли даражада эришилгунча оширилиши керак.

Дори воситалари фармакодинамикасига тамаки тутунидаги никотин энг кўп таъсир кўрсатади. Масалан, β-адреноблокаторларнинг гипотензив ва антиангинал

Тамаки тутуни компонентлари таъсирида метаболизм
тезлашадиган психотроп дори воситалар

Нейролептиklar	Антидепрессантлар	Транквилизаторлар
Галоперидол Клозапин Флуфеназин Хлопромазин Хлорпротиксен	Имипрамин Кломипрамин	Алпразолам Диазепам Лоразепам

таъсирлари сусаяди, чунки никотин буйрак усти безининг мағиз қисмидаги Н-холинорецепторларни рағбатлангириши натижасида адреналиннинг ажралиб чиқиши ортади.

Шундай қилиб, ичишга буюрилганда ДВ парчаланиб кетишидан сақлаб қолиш, уларнинг фармакологик самараларидан максимал даражада фойдаланиш, ножўя таъсирларини олдини олиш, беморларга ДВ қабул қилаётганда уларни овқат қабул қилинишига нисбатан қачон қабул қилиш кераклиги ҳақида маълумот бериш, спиртли ичимликлар ва чекишни истисно қилиш керак. Буларнинг барчаси ўтказилаётган даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш имконини беради.

6-БОБ. КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ ЁШГА БОҒЛИҚ ХУСУСИЯТЛАРИ

ЯНГИ ТУГИЛГАН ЧАҚАЛОҚ ВА КИЧИК ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ҚЎЛЛАНИШНИНГ ЎЗИГА ХОС ТАМОЙИЛЛАРИ

Янги туғилган чақалоқлар ва айниқса, чала туғилган болаларда ДВ фармакодинамикаси ва фармакокинетикаси фақатгина катталарда эмас, балки неонатал даврдан чиққан эмизикли болаларда ҳам бирмунча фарқланади. Чунки, неонатал давр мобайнида ДВ фармакодинамикаси ва айниқса, фармакокинетикаси ҳар куни ўзгариш мумкин ва охирига келиб, катталарнинг кўрсаткичларига яқин келиб қолиши ёки барибир, фарқланиб туриши мумкин. Янги туғилган чақалоқлар ва кичик ёшдаги болаларга фармакотерапия ўтказилаётганда ана шу ҳолатни назарда тутиш лозим.

Бола ҳаётининг мобайнида дори воситаларининг фармакодинамикаси ва фармакокинетикаси тубдан фарқ қиладиган бир нечта даврлар фарқланади:

- антенатал
- туғиш давридаги интранатал давр
- неонатал давр (4 ҳафтагача)
- 1 ёшгача
- 1 ёшдан 3 ёшгача

Беш ёшдан кейин боларда клиник-фармакологик кўрсаткичлар катталарга нисбатан деярли фарқ қилмайди.

Янги туғилган чақалоқлар, кичик ва каттароқ ёшдаги болалар ҳамда катталарда фармакотерапия ўтказиш ДВ хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда бир-биридан фарқланади. Бу хусусиятлар қуйидаги омилларга боғлиқ:

- Фармацевтик омиллар – дориларни қўллаш усуллари.
- Фармакокинетик омиллар – сўрилиш, тақсимланиш, оқсиллар билан боғланиш, метаболизм ва ДВ чиқарилиши.
- Фармакодинамик омиллар – рецепторлар сезгирлиги ва умуман организмни препаратнинг фармакологик таъсирига нисбатан фарқи.
- Дориларни болаларга кўрсатадиган токсик ва терапевтик хусусиятлари.
- Дозалаш усуллари.

Фармацевтик омилларга янги туғилган чақалоқларга ДВ юбориш йўллариини ўзига хослиги киради. Бу гуруҳдаги болаларга препаратлар вена ичига юборилишини афзал ҳисобланади, бу янги туғилган чақалоқларда ДВ сўрилишини ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ.

Каттароқ ёшдаги болалар гуруҳи «уколдан» кўрқди ва ёқтирмайди, шунинг учун бу гуруҳдаги бемор-болаларга дориларнинг ичишга бериладиган шакллари кўп қўлланади. Бироқ, иситмалаётган беморларда қусиш белгилари бўлса, антибиотикларни парентерал қўллашга мажбур қилади. Кичкина болалар таблетка ва капсулаларни ютишга қийналади, шу сабабли уларга суюқлик шаклидаги дорилар тайёрланади. Бундан ташқари, мазаси нохуш бўлган дориларни болалар туғлаб таштайди. Ширин мазали ДВ кўп қўллаш эса тиш қарисеси ривожланишига олиб келади.

Дори воситалар фармакокинетикаси турли ёшда, айниқса, янги туғилган чақалоқларда тубдан фарқланади.

Маълумки, дори воситалари сўрилишига кўп омиллар таъсир кўрсатади, жумладан, препаратнинг физикавий-кимёвий хусусиятлари ва бемор бола организми ҳолати, меъда шираси рН, овқатни меъдада сақланиб туриш вақти, ўт кислоталари миқдори, МИЙ бактериал флораси ва ёндош касалликлар.

Дори воситасининг эрувчанлиги ва ионизацияланиш даражаси меъда ва 126. ичакнинг рН муҳити билан белгиланади. Муҳитнинг рН кўрсаткичи пасайганда кучсиз кислоталар яхши сўрилади, чунки улар нордон муҳитда кам ионизацияланган, яъни кўпроқ ёғда эрувчан шаклда бўлади. Муҳитнинг рН кўрсаткичини ортиши эса аксинча, кучсиз асослар сўрилишини енгиллаштиради ва кучсиз кислота сўрилишини ушлаб қолади. Туғилишнинг биринчи соатларида меъда шираси рН одатда 6–8 агрофида, яъни нейтралга яқин бўлади, аммо бир неча соатдан кейин 1,5–3гача тушиб кетади. Меъда шираси рН пасайиши жуда ўзгарувчан бўлиб, гестацион ёши, боланинг туғилгандаги вазнига боғлиқ бўлади. Туғилишнинг 6 ҳафтасидан кейин меъда ширасининг рН одатда 4,0 дан ортмайди. Гипохлоргидрия (рН>4,0) бир ҳафталик ёшдаги 19 % янги туғилган чақалоқларда, 16 % эса 2-ҳафталик ва 8 % 3-ҳафталикда кузатилади.

Дори воситалар асосан ингичка ичакда сўрилади, шунинг учун меъдани сақламасидан бўшаш вақти бу жараёнда маълум даражада аҳамиятга эга. Янги туғилган чақалоқларда меъдани сақламасидан бўшаш вақти катталарникидан анча паст бўлади, бироқ 1–8 ой давомида бу кўрсаткич секин-аста кўтарила бошлайди. Меъда моторикаси респиратор дистресс-синдроми, юракнинг туғма нуқсонлари бўлган чала туғилган чақалоқларда пасайиб кетади. Овқатни меъдadan чиқиб кетиши унинг таркибига ҳам боғлиқ. Она сути меъданинг бўшашини тезлигини оширади, шу билан бир вақтда овқатнинг калорияси ва узун занжирли ёғли кислоталар миқдори ортганда бу кўрсаткич пасаяди. Умуман олганда, болаларнинг биринчи 6 ойлигида ДВ сўрилиши катталарга нисбатан сустроқ кечади.

Янги туғилган чақалоқларда синтез тезлиги ва ўт кислотаси тузларининг умумий ҳажми паст бўлади. Бунинг натижасида ёғда эрувчан ДВ, ёғда эрувчан витамин Д ва Е сўрилишининг тезлиги ва даражаси пасаяди. МИЙ бактериал флора миқдори гестацион ёш, туғилиш тури, овқатланиш хусусиятига боғлиқ. Неонатал даврда бактериал флоранинг ўзариши ўт билан чиқиб кетадиган ДВ гидролизига таъсир кўрсатади.

Ҳозирги вақтда шу нарса тасдиқландики, МИЙ шиллиқ қобиги юзасида боғланган сув қатлами мавжуд бўлиб, у маълум даражада сўрилиш тезлигини бошқариб туради, бу қатлам қанчалик қалин бўлса, моддаларнинг фаол ва пассив сўрилиши шунчалик ёмон кечади. Янги туғилган чақалоқлар организмда сув миқдори кўп бўлгани сабабли, ичак шиллиқ қобигининг юзасида боғланган сув қатлами қалинлиги юқори бўлади, бу ДВ сўрилишини секинлаштиради.

Янги туғилган чақалоқларни даволашда кўп препаратларнинг гиперосмоляр эритмалари, ҳатто сахароза ҳам уларда некротик энтероколит ривожланишига олиб келиши мумкинлигини назарда тутиш лозим.

Шундай қилиб, янги туғилган, айниқса, чала туғилган чақалоқларнинг меъда ширасида хлорид кислота ажралиб чиқиши анча камайган бўлади, меъданинг бўшашини одатда секинлашган бўлиб, фақатгина 6–8 ойда меъерига етади. Перистальтика даражаси ва табиий, овқатни ичакдан ўтиш тезлигини кўпинча олдиндан айтиш қийин, фақат баъзи чақалоқларда овқатланиш хусусиятига боғлиқ бўлади. Турли ёшдаги болаларда сўрилиш тезлиги ва даражаси бир-биридан фарқланади. Масалан, 15 кунгача янги туғилган чақалоқларда фенитоин, рифампицин, ампициллин, цефалексинларнинг сўрилиши ушланиб қолади. Шу билан бир вақтда дигоксин ва диазепамнинг сўрилиши ёшга боғлиқ бўлмайди.

Дори воситаларни мушак ораси ва тери остига юборилишининг ўзига хос хусусиятлари. Дори воситасини мушак орасига юборилгандан кейин сўрилиши асосан мушаклардаги қон айланиши ва патологик ҳолатларни (масалан, шишлар) борлигига боғлиқ, шу сабабли сўрилиш турлича бўлиши мумкин. Янги туғилган чақалоқларда дорини мушак орасига юбориш усули кам, фақат вена ичига юбориш имкон бўлмаган ҳолларда қўлланади. Дорилар мушак орасига юборилганда инъекция жойидан йиғилиб, мушакда препарат захирасини ҳосил қилиши мумкин. Бу янги туғилган чақалоқларда, айниқса, юрак қон-томир ва нафас тизими патологияси, гиповолемика бўлган беморларда гемодинамикани турғун бўлмаганлиги билан тушунтирилади. Қон оқими тиклангандан сўнг, препарат захира жойидан чиқиб тарқалади ва қондаги миқдори тез ортиб кетиши ва токсик даражагача бориб қолиши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда дориларни тери остига юборилиш усули янада ҳам кам қўлланади, чунки дори захираси пайдо бўлиш эҳтимоли янада кўпроқ бўлади. Бундан ташқари, препаратлар тери оситга юборилганда болада кучли оғриқ чақириши мумкин, бу чақалоқнинг аҳволига салбий таъсир кўрсатади.

Шундай қилиб, ДВ мушак орасига юборилганда унинг сўрилиш даражаси ва тезлигига инъекция жойидаги қон оқими, мушак массаси ва фаоллиги (қимирлама) ҳолатда ётган чала туғилган чақалоқ ва болаларда) таъсир кўрсатади (33-жадвал). Дори воситалар сонга юборилганда, ён бошга юборилганга нисбатан яхшироқ сўрилади.

33-жадвал

Янги туғилган чақалоқларга мушак орасига юбориш мумкин бўлган препаратлар

Юрак қон-томирга таъсир этувчи ДВ	Антибактериал ДВ
Гидралазин	Амикацин
Прокаинамид	Ампициллин
Пиридоистигмин	Бензилпенициллин
<i>Диуретиклар:</i>	Карбенициллин
Фуросемид	Цефазолин
Буметанид	Цефотаксим
Ацетазоламид	Цефтазидим
<i>Гормонлар:</i>	Цефтриаксон
АКТГ	Клиндамицин
Гидрокортизон	Гентамицин
Дезоксикортикостерон	Канамицин
Глюкагон	Латамоксиф
Вазопрессин	(моксалактам)
<i>Витаминлар:</i>	Метициллин
Витамин К	Оксациллин
Витамин D	Нафциллин
<i>Силга қарши ДВ:</i>	Пиперациллин
Изониазид	Тикарциллин
Стрептомицин	Тобрамицин
<i>Тутқалоққа қарши ДВ:</i>	<i>Наркотик моддалар:</i>
Диазепам	Петидин
Фенобарбитал	(меперидин)
<i>Седатив ДВ:</i>	Морфин
Хлорпромазин	
Прометазин	

Янги туғилган чақалоқларга шошилинич даволаш ўтказиш зарурияти бўлганда препаратларни вена ичига юбориш афзал ҳисобланади. ДВ вена ичига юборилганда, ҳатто болус усули ҳам жуда секин, 1-2 мл/мин тезликдан юқори бўлмасдан юборилиши керак. Шу қоидага амал қилиб юборилса, жигар ва юрак фаолиятига кўрсатиладиган токсик таъсир, қон ивиш тизимини турғунсизлантиришга олиб келувчи гиперволемиа ва плазмада ДВ жуда юқори концентрацияси ҳосил қилинмайди. Янги туғилган чақалоқларга гипертоник эритмаларни вена ичига юбориш мумкин эмас, чунки томирлар эндотелийига салбий таъсир кўрсатиш, гематоэнцефалитик тўсиқ фаолиятини бузиши ва мия ичига қон қуйилиш ҳолатларини ривожлантириши мумкин.

Дори воситаларни трансдермал юборилишининг ўзига хос хусусиятлари. Катталардан фарқли, болаларда, айниқса, янги туғилган чақалоқларда ДВ тери орқали жуда осон сўрилади. Бу янги туғилган чақалоқлар, айниқса, чала туғилган болаларнинг терисидаги қон айланиши бир томондан жуда яхши ривожланганлиги, иккинчи томондан, терининг шох қобиғи жуда ингичка бўлиши билан боғлиқ. Янги туғилган чақалоқларда тери ости ёғ қатлами деярли ривожланмаган бўлади. Буларнинг ҳаммаси чақалоқларда териға суртилган дорини қонга жуда осон ва тез сўрилишига олиб келади ва қон плазмасида бола ҳаёти учун хавфли бўлган концентрация ҳосил қилади. Масалан, янги туғилган, айниқса, чала туғилган чақалоқ терисиға суртиш учун қўлланадиган йоднинг спиртли эритмаси тез сўрилиб, қон плазмасида йоднинг миқдорини кескин ортиб кетиши ва шунинг натижасида қалқонсимон безнинг секретор фаолиятини сўндирилишига олиб келиши мумкин. Чақалоқларда борат кислота кукунини қўллаш ҳам хавфли ҳисобланади. Неонатал даврда боланинг терисини қизарган соҳаларга ана шу кукун сепилганда борат кислота тез сўрилиб, орган ва тўқималарда, айниқса, буйрақда миқдори кескин ортиб кетади.

Борат кислота билан захарланиш ривожланганда кўнгил айниши, қусиш, артериал босимни кескин тушиб кетиши, тутқаноқлар, тепкисимон тошмалар пайдо бўлади. Борат кислота тутувчи кукунлар қўлланида ўлим ҳолатлари ривожлангани ҳақида юздан ортиқ маълумотлар адабиётларда келтирилган. Боланинг терисига тушган глюкокортикоид ва кимёвий моддаларнинг (масалан, кир ювиш кукун таркибидаги пентахлорфенол) токсик таъсири ҳақида ҳам маълумотлар мавжуд. Маҳаллий қўллаш учун энг кам токсик таъсирга эга глюкокортикоид препарати танланади.

Ўз вақтида туғилган чақалоқларнинг тери қоплами туғилиш вақтига келиб ҳимоя тўсиғи фаолиятини бажаради, бироқ тана юзасининг тана вазнига кўра нисбати катталарникидан катта бўлади. Назарий нуқтаи назардан, агарда янги туғилган чақалоқ ва катта одамнинг терисига тана юзасига нисбатан ҳисобланган бир хил дозада дори воситаси суртилса, у ҳолда чақалоқнинг 1кг тана вазни ҳисобига нисбатан суртилган дори дозаси катталарникига нисбатан 2-3 баробар кўп бўлади. Чала туғилган чақалоқларда тери орқали сўрилишни камайтирувчи туғма тўсиқ (барьер) фаолиятини бўлмайди.

Ректал сўрилиш. Агарда, бола дори воситасини оғиз орқали қабул қила олмаса, вена ичига юбориш имкони бўлмаса, у ҳолда дорини ректал усулда юборилади. Пастки ва ўрта ректал веналар бевосита пастки ковак венага тушади, шунинг учун дори воситаси жигарга етиб бормай, тизимли қон оқимига тушади. Бу оғиз орқали қабул қилинганда тизим олди метаболизмга учрайдиган баъзи препаратлар (лидокаин, пропранолол ва ҳ.) учун катта аҳамиятга эга. Ректал сўрилишга ҳам препаратларни оғиз орқали қабул қилгандаги сўрилишига таъсир этувчи омиллар таъсир кўрсатади. Липофил ДВ (барбитуратлар, бензодиазепинлар) ректал усулда

қўлланганда яхши сўрилади, чунки улар ионизацияланмаган шаклда бўлиб, хужайра қобиғи орқали осон ўтади. Вена ичига инфузия қилиш имкони бўлмаганда ва тутқаноқ хуружи бўлган ҳолатларда тез анестезияга эришиш учун тиопентал ва бензодиазепамни ректал усулда қўлланади. Диазепамни ректал усулда юборилганда (0,25 – 0,5 мг/кг) 2 ҳафталикдан 11 ёшгача бўлган болаларда қон зардобидаги миқдори вена ичига юборилгандаги миқдори билан тенг бўлади. Препарат юборилгандан кейин қон зардобидаги миқдори 6 мин чўққисига етади. Тутқаноққа қарши самарали миқдори кўп беморларда 1 соатдан 3 соатгача ушланиб туриши мумкин.

Дориларни ректал усулда юбориш жуда осон ва қулай усул бўлишига қарамай, чақалоқларда ичак бўшлиғида бир хил вақт мобайнида ушлаб турилмайди, бу табиий, препаратнинг сўрилиш ҳажми ва қондаги миқдорига таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, чақалоқлар ичагининг шиллиқ қобиғи жуда нозик бўлиб, ДВ унинг таъсирланиши ва яллиғланишини чақириши мумкин.

Дори воситаларни ингальяцион юборилишининг ўзига хослиги. Янги туғилган чақалоқларда ДВ ингальяцион усулда асосан ўпка касалликларида, масалан, чала туғилган чақалоқларда дистресс-синдромни даволашда қўлланади. Бу ҳолатда одатда экзосурф – альвеолаларни коллапсга мойиллигини камайтирувчи препарат қўлланади. Препарат ўпка тўқимасига бевосита маҳаллий таъсир кўрсатади. Бироқ, ингальяцион усулда резорбтив (тизимли) таъсирга эришиш учун кислород ингальяцияси ёки ингальяцион наркоз ўтказилганда ҳам қўлланади.

Дори воситалар ингальяцион усулда юборилганда чақалоқларда нафас йўллари-нинг шиллиқ қобиғи жуда таъсирчан бўлиши ва нафас ютилганда юборилган препарат уни таъсирлаши, қизартириши, шикастлаши мумкинлигини назарда тутиш керак. Масалан, кислород ингальяцияси юқори концентрацияда берилса, чақалоқларда альвеолалар шикастланиши мумкин.

Дори воситаларни интраназал юборилишининг ўзига хослиги. Охириги вақтларда липофил ДВ болаларга интраназал усулда юборилганда юқори даражада самара бериши ҳақидаги маълумотлар кўплаб келтирилмоқда. Масалан, наркоздан олдин премедикация учун интраназал усулда уйқу чақирувчи препарат – мидозоламни юбориш жуда самарали қўлланилмоқда. Бунда препарат кам дозада берилди, аммо самараси мушак ораси ёки ректал усулда юборилганга нисбатан тезроқ ривожланади.

Дори воситалари тақсимланишининг ўзига хос хусусиятлари

Дори воситаларининг бола организмда тақсимланишига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:

- организмдаги сув миқдори ва уни бўшлиқларга тақсимланиши;
- ёғ тўқимаси миқдори;
- модда алмашинуви даражаси;
- қон айланиш тезлиги;
- қон плазмасидаги оқсиллар миқдори;
- ГЭТ фаолиятининг ҳолати.

Янги туғилган чақалоқлар организмдаги суюқлик миқдори катталарникига нисбатан кўп бўлади, аммо у секин-аста камайиб бориб, пубертант даврга келганда катталарникига тенг бўлиб қолади. Боланинг ёшига боғлиқ ҳолда организмдаги сув ва ёғ миқдори қанча бўлиши 34-жадвалда келтирилган.

Ю.Б.Белоусов ва бошқа олимларнинг маълумотига кўра, 4–12 ойда организмдаги сув миқдори 60% ташкил қилади, ундан 23% хужайра ташқарисидаги, 37% – хужайра ичидаги; пубертант даврда бу нисбат хужайра ичи суюқлиги томонига

Ёшга боғлиқ ҳолда бола организмда сув ва ёғ миқдорининг нисбати
(Д.Г. Грэхам-Смитт, Дж.К. Аронсон, 2000)

Ёш гуруҳи	Сувни организмдаги умумий миқдори, тана вазнидан % ҳисобида	Ҳужайра ташқарисидаги сууюқлик, тана вазнидан % ҳисобида	Ҳужайра ичидаги сууюқлик, тана вазнидан % ҳисобида	Ёғ, тана вазнидан % ҳисобида
Чала туғилган чақалоқлар	85	50	35	1
Янги туғилган чақалоқлар (ўз муддатида туғилган)	70	40	30	15
Чақалоқлар (6 ойлик)	70	35	35	15
Болалар	65	25	40	15
Ёшлар	60	15	45	20
Катта ёшлилар гуруҳи	45	10	35	10

ўзгариб, 40 % ташкил этади, ҳужайра ташқарисидаги эса — худди катталарникидек, 20 %. Сувнинг миқдори нисбатан кўпроқ бўлгани сабабли, янги туғилган чақалоқ ва болаларга асосан сууюқ муҳитда тақсимланадиган ДВ (амлиногликозидлар, атропин) катталарга нисбатан 1 кг тана вазнига кўпроқ дозада буюрилади.

Юқорида келтирилган жадвалдан кўриниб турибдики, янги туғилган чақалоқларда ҳужайра ташқарисидаги сууюқлик миқдори 40–45 %, чала туғилган болаларда эса, ҳатто 50 % ташкил этмоқда. Таққослаб кўрилса, 1 ёшли болаларда бу кўрсаткич 25 % ташкил этади. Янги туғилган чақалоқларда ҳужайра ташқарисидаги сууюқликнинг суткалик алмашинуви тезлиги ҳам юқори бўлиб, 60 % ташкил этади, катталарда эса, бу кўрсаткич 14 % тенг. Шу сабабли, оқсиллар билан кам боғланадиган гидрофил ДВ ҳужайрадан ташқари сууюқликда осон тақсимланади ва ундан тез чиқиб кетади, қон плазмасида ҳам катта концентрация ҳосил қилмайди. Бироқ, болада дегидратация ривожланганда, ҳужайра ташқарисидаги сууюқлик миқдори кескин камайиб кетади, сувда эрувчан дориларнинг қондаги миқдори ортиб кетиб, ноҳўй таъсирлар ривожланишига олиб келиши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда ёғ миқдори кам бўлиб, чала туғилган бола вазнининг тахминан 3 % ташкил қилади, вақтида туғилган болаларда — 12 %; 1 ёшли болаларда ёғ тана вазнининг 30 %, соғлом ёшларда эса — 18 % иборат. ДВ ҳужайра ташқариси сууюқлиги ва ёғ депоси орасида тақсимлангани учун уларнинг тақсимланишида сувда ва ёғда эрувчанлик хусусияти катта аҳамиятга эга бўлади. Юқори даражада гидрофил ва оқсиллар билан кам боғланадиган препаратлар ҳужайра ташқарисидаги сууюқликда самарали тақсимланади ва уларнинг қондаги миқдори паст бўлади. Шунинг учун бундай ДВ (сульфаниламидлар, бензилпенициллин, амоксициллин) тана вазни ҳисобига эмас, балки ҳужайра ташқариси сууюқлиги ҳисобида дозалаш мақсадга мувофиқ бўлади.

Янги туғилган чақалоқларда липофил ДВ учун ГЭТ ўтказувчанлиги юқори бўлади. Шу сабабли, кучли таъсир этувчи ДВ, масалан, наркотик анальгетиклар, морфин,

седатив ва уйқу чақирувчи препаратлар чақалоқларнинг бош миёсида каттароқ ёшдаги болаларга нисбатан кўпроқ миқдорда йиғилади. Бу препаратларнинг токсик таъсирини ривожланиши хавфи ҳам ортади. Шунинг учун янги туғилган чақалоқларни даволашда наркотик анальгетиклар деярли қўлланмайди. Ацидоз, гипоксия ва гипотермия ҳолатлари ҳам дориларни МНТ ўтишини тезлаштиради, шу сабабли, анестезиология амалиётида улар ҳам деярли қўлланмайди, 6 ойдан 1 ёшли болаларда эса, кичик дозаларда қўлланади.

Ацидоз ҳолатида (бемор болаларда) ДВ тақсимланиши жуда ўзгариб кетади: рН муҳит кучсиз электролитларни ионизацияланиш даражасига таъсир кўрсатиши сабабли, нордон препаратларни тўқималарда ўзлаштирилиши ортиб кетади, ишқорий препаратларники эса — камаяди. Ацетилсалицил кислотанинг токсик таъсирлари болаларда катталарга нисбатан кўпроқ намоён бўлади, чунки қоннинг рН муҳити пасайганда салицилатларнинг ионизацияланиш даражаси ҳам пасаяди, бу уларни тўқималар тўсиғидан ўтишини ортишига олиб келади. Кўпгина ДВ (дигоксин, тутқаноққа қарши, седатив препарат-транквилизаторлар) тақсимланиш ҳажми катталарникига нисбатан юқори бўлади. Тақсимланиш ҳажмининг катталиги ярим чиқарилиш даври кўрсаткичларидан фарқли, ёшга бевосита боғлиқ эмас ва катта ёшлиларнинг кўрсаткичларига чиқарилиш тезлиги кўрсаткичига нисбатан тезроқ эришади.

Қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши

Қон плазмаси оқсиллари билан ДВ боғланиш даражаси янги туғилган чақалоқларда каттароқ ёшдаги болалар ва катталарга нисбатан камроқ бўлади. Бу янги туғилган чақалоқ қон плазмаси таркибида қуйидагиларни борлиги билан белгиланади:

- оқсиллар, жумладан альбуминлар камроқ;
- фетал альбумин (ҳомила организмида ҳосил бўлган) ДВ билан боғланишнинг ўзига хос хусусиятига эга;
- эркин ёғ кислоталарининг миқдори кўп бўлиб, улар ДВ оқсил билан боғланишига тўсқинлик қилади.

Буларнинг барчаси чақалоқларни даволаш учун қўлланган ДВ қонда юқорироқ миқдорда эркин ҳолда бўлишига олиб келади, бу эса уларни бола организми учун шикастловчи таъсир кўрсатиш хавфини оширади. Бундан ташқари, ДВ плазма оқсиллари билан кам боғланишига янги туғилган чақалоқлардаги нефротик синдром, уремия, оқсилни овқат билан кам тушиши, ацидоз каби патологик ҳолатларини учраши ҳам сабаб бўлиши мумкин.

Туғилгандан кейин қондаги оқсилнинг миқдори ва альбуминларни ДВ нисбатан аффинитети секин-аста ортиб боради ва 10–12 ойликка келиб, ҳар доим ҳам катталарникидек бўлмайди. Баъзи ДВ оқсиллар билан боғланиши чақалоқ ва катталарда бир-бирдан фарқланади (35-жадвалда юлдузча билан белгиланган). Бунда альбумин ДВ боғловчи ягона плазма оқсиги эмас, чунки бу жараёнда бошқа оқсиллар, жумладан, нордон α -гликопротеин ҳам иштирок этади. Унинг миқдорини камайиши, янги туғилган чақалоқларда оқсилларни боғланиш хусусиятини камайиб кетишининг сабабларидан бири ҳисобланади. Ўз вақтида туғилган соғлом чақалоқларда нордон α -гликопротеин миқдори она плазмасидагига нисбатан 3 баробар кам бўлади.

Қон плазмаси оқсиллари билан боғланадиган кўпгина эндоген моддалар дори воситасини оқсил билан бирикмасидан сиқиб чиқариб, шу йўл билан унинг тақсимланиш ҳажмини оширади. ДВ оқсил билан 80–90% боғланса, бу клиник

Ахмиятта эса булди, унинг киренси эса оксил билан болганишта болтик булади. Препаратни оксил билан болганидан сикиб чикарилиши хисобита конлати эркин булди, бу фармакологик таширни куцайишита олиб келати. Бирок, эркин холлатати ДВ биотрансформацията учраб, организмдан чикиб кетати. Унти тузилган чакалокларда ДВ уз урнида эндоген молдалар болганишинини бузиши мумкин. Масалан, салпизитатлар ва кит сульфаниламидлар плазма оксиллари билан фаол болганиб, билрубунни сикиб чикаради. Кон плазмасида болганиматан, конъюшацияланматан билрубун микдори организмда саркилик ривожланати, гипотермия, апиноз, гипотензия фонди). Шу билан бир вақта, билрубуннинг уз ДВ оксил билан болганидан сикиб чикариб, ДВ фармакологик фаолиги ва унинг тахсимланиши хажминини ошириши мумкин. Унти тузилган чакалокларда билрубун микдори билан фенитоиннинг эркин қисми микдори орасидати туридан-тури болтиклик аникланган.

Препаратларнинг билрубун билан плазма протеинларини болганиши учун рақобати катта ахмиятта эса, чунки конъюшацияланматан, оксил билан болганиматан билрубун ГЭТ утиши ва саркилик чикариши мумкин. Сульфаниламидлар, аспетсалицил кислота, новобиноин, витамин К аналогл ва бошқалар билрубунини албуминнинг оксил билан бирикасидан сикиб чикариб, конлати конъюшацияланматан билрубун микдоринини ошириб юборати ва саркилик ривожлантиради.

Биотрансформациянинг узига хос тамонилари

Препаратлар	Оксиллар билан болганиши %	Препаратлар	Оксиллар билан болганиши %
Ампиллин	7-12*	Фенобарбитал	32-38
Атропин	21	Дигоксин	14-26
Буметанид	97	Гентамицин	45
Кофеин	25	Морфин	31
Цефалотин	72	Фенитон	74-90*
Хлорамфеникол	46	Пропранолол	55-70*
Диазепам	84-98*	Салицил кислота	91-97
Фуроземид	97	Сульфаксазол	65-80
Индометацин	98	Теofilлин	36*
Лидокан	10-50*	Лениллин	65*

Чакалокларда дори воситаларни плазма оксиллари билан болганиши

кейинчалик қон плазмасидаги миқдорини ортиб кетиши сабаб ти, оғир даражали токсик таъсирлар (циркулятор коллапс ёки «қул ранг» синдроми) тақирини мумкин. Налидикс кислота, салицилатлар, индометацин қабул қилинганда ҳам колъюгациянинг бузилишини кузатилиши ҳақидаги маълумотлар бор. Шу билан бирга, парацетамолнинг чиқарилиш тезлиги янги туғилган чақалоқлар ва катталар ўртасида фарқланмайди, чунки препарат сульфатланади.

Янги туғилган чақалоқларда жигардаги оксидланувчи гидроксилланиш жараёни (айниқса, чала туғилганларда) секин кечади, шу сабабли, фенобарбитал, лидокаин, дифенин ва диазепамнинг чиқарилиш тезлиги кескин пасаяди. Масалан, диазепамнинг ярим чиқарилиш даври бола катталашган сари камаяди (чала туғилганларда – 38–120 с, вақтида туғилган чақалоқларда – 22–46 с, 1–2 ёшли болаларда – 15–21 с). Ҳомилдорларга туғишдан олдин диазепам буюрилса, фармакокинетикасининг ана шу хусусиятлари сабабли янги туғилган чақалоқларда препарат ва унинг метаболитларини йиғилиб қолиши аниқланади.

Эфирли гидролиз билан боғлиқ бўлган метаболлик жараёнлар даражаси янги туғилган чақалоқларда пасайган бўлади, чунки эстераза фаоллиги ёшга боғлиқ бўлади. Тугуруқ вақтида маҳаллий анестезия қўлланилганда янги туғилган чақалоқларда брадикардия ва нафас олишни сўниши ҳолатларини кузатилиши шу билан боғлиқ ДВ метаболизмининг кучайиши неонатал даврининг охирига бориб кучая бошлайди.

Ҳаётнинг учинчи ойидан бошлаб уч ёшгача бўлган даврда ДВ жигардаги биотрансформацияланиш жараёни тезлиги катталарникидан ҳам бирмунча фарқланади. Тўрт ёшдан бошлаб ДВ биотрансформация тезлиги катталардаги тезлик сатҳигача пасаяди.

Баъзи ДВ янги туғилган чақалоқлар жигарининг ферментли тизими фаоллигини индукциялаши ва шу билан бирга бошқа ДВ биотрансформациясини тезлаштириб, уларни инактивациялаши мумкин. Янги туғилган чақалоқлар жигарининг ферментли тизими индукторларига уйқу қақирувчи препарат фенобарбитал, тутқаноққа қарши препарат дифенин, ЯҚНДВ бугаднол, амидопирин, транквилизатор мепробамат, аналептик ДВ камфора, психостимулятор кофенин, бронхолитик теофиллин, антибиотик рифампицин ва бошқалар кирати.

Янги туғилган чақалоқларда гипербилирубинемияни даволаш ва олдини олиш учун кўпинча жигар ферментлари индуктори фенобарбитал қўлланади. К.Н.Наджи-мутдинов раҳбарлигида олиб борилган текширишлар натижасида янги туғилган чақалоқлар сариқлигини даволашда жигарнинг МОС бошқа индуктори бензонал нисбатан юқори самарадорлик кўрсатиши тасдиқланган. Янги туғилган чақалоқларни даволашда тинчлантирувчи ва тутқаноққа қарши дори воситаси сифатида бензонал ҳам қўлланади. Унинг фонида рахитни даволаш ва олдини олиш учун витамин Д буюрилса, витаминнинг жигардаги инактивацияси тезланади, бу эса витамин дозасини оширилишини талаб этади.

Баъзи антибиотиклар (левомисетин, тетрациклин, эритромицин) ҳамда нейрелептик аминазин, ЯҚНДВ индометацин, силга қарши препарат ПАСК ҳам янги туғилган чақалоқлар жигарининг ферментлари фаоллигини ингибирлаш хусусиятига эга. Масалан, эритромицин қабул қилиниши фонида жигарда бронходилататор теофиллиннинг инактивацияланиши секинлашади, бу теофиллиннинг қондаги миқдорини ортиб кетиши ва ножўя таъсирларини ривожланишига олиб келади.

Неонатал даврда қўлланиладиган баъзи ДВ янги туғилган чақалоқларда жигарининг ферментли тизимини етарли равишда ривожланмаганлиги учун жигардаги биотрансформация натижасида инактивацияланмайди ва янги биологик фаол бирикмаларга айланади, масалан, теофиллин жигарда кофенига метабولىзланади.

Болаларда метаболизм жараёни натижасида фармакологик фаол метаболитларга айланадиган ДВ Зс-жадвалда келтирилган.

36-жадвал

Болаларда метаболизм жараёни натижасида фармакологик фаол метаболитларга айланадиган дори воситалар

Препарат	Фаол метаболит
Диазепам	Дезметилдiazепам, оксазепам
Лидокаин	Моно- и дидезэтиллидокаин
Прокаинамид (новокаинамид)	N-ацетил-прокаинамид (новокаинамид)
Пропранолол	Гидроксипропранолол
Теofilлин	Кофеин

Бундан ташқари, қатор касалликлар ва патологик ҳолатлар ҳам янги туғилган чақалоқларда ДВ метаболизмига таъсир кўрсатиши ва табиий, самарали фармакотерапия ўтказилишини қийинлаштирадиган фармакодинамик таъсирларнинг хусусияти ва кучини ўзгартириши мумкин.

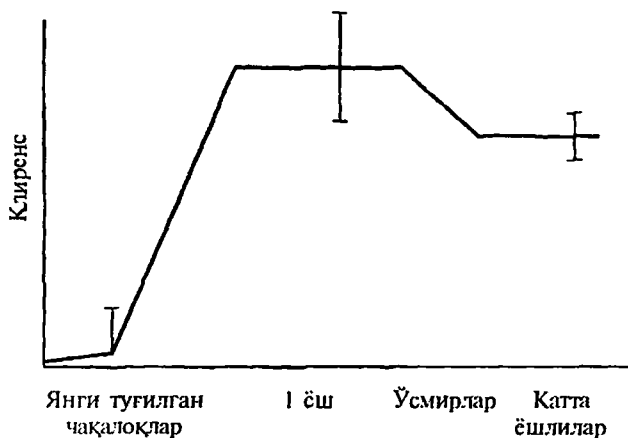
Кўпгина ДВ ярим чиқарилиш даври чақалоқларда узайган бўлади, бу препарат дозасини камайтириш ва юбориш интервалини оширишни талаб қилади. Ярим чиқарилиш даври-нинг максимал даражада узайиб кетиши чала туғилган болаларда кузатилади, бола катталашган сари, бу кўрсаткич камайиб бориб, 1-2 ой ўтгач, катталардаги кўрсаткичнинг 50% ташкил этади.

Дори воситаларнинг чиқарилиши

Дори воситалари ва/ёки унинг метаболитларини кўп қисми буйрақлар орқали чиқарилади. Янги туғилган чақалоқларда буйрак фаолияти пасайган бўлади, шунинг учун кўп молдаларнинг сийдик билан чиқарилиши катталарга нисбатан кучсизроқ кечади. Янги туғилган чақалоқларда буйрак қон оқими юракнинг минутли ҳажминин 5-6% ташкил этади, катталарда эса бу кўрсаткич 15-25 % тенг. Юракнинг минутли ҳажминин ортиб бориши ва умумий периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажминин камайиши натижасида боланинг ёши катталашган сари буйрак қон оқими ортиб боради. Масалан, туғилганда буйрак қон оқими 12 мл/мин ташкил этса, 1 ёшга бориб бу кўрсаткич 140 мл/мин кўрсатади.

Туғилганда қонтоқчалар филтрацияси кўрсаткичи гестацион ёшга тўғридан-тўғри пропорционал бўлади. Ўз вақтида туғилган янги туғилган чақалоқларда қонтоқчалар филтрацияси тезлиги 2-4 мл/мин, чала туғилганларда — 1 мл/мин ташкил қилади. Туғилгандан кейин 2-3 кун ўтгач, бу кўрсаткичлар 8-20 мл/мин ва 2-3мл/мин ташкил этади. Туғилгандан сўнг қонтоқчалар филтрацияси тезлигини ортиши қуйидаги сабабларга боғлиқ бўлиши мумкин: юракнинг минутли ҳажми ва артериал босимини ортиши; умумий периферик қон-томирлар қаршилигини камайиши; филтрацияга қодир юза катталигини ортиши; мембраналар тешиги катталигини катталашини.

Янги туғилган чақалоқларда буйрак каналчалари фаолияти ҳам паст бўлади, чунки уларда каналчалар катталиги кичик ва фаолиятдаги хужайралар миқдори кам, мағиз қисминини ташқари бўлагиди эса қон оқими сует, энергия билан таъминловчи жараёнлар етилмаган бўлади. Каналча секретцияси катталиги 17% ташкил этади. Каналча аппарати қонтоқчаларга нисбатан кечроқ етилади. Масалан, проксимал каналчаларда секретцияланадиган парааминогруппураннинг чиқарилиши бола



15-расм. ДВ клиренсини ёшга боғлиқ ўзгаришлари
Изоҳ: расм «Клиническа фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

ҳаётининг биринчи йилида 10 баробарга ортади ва 8 ойликка бориб, катталарникидек кўрсаткичга эришади. Организмдан каналчалар секрецияси усулида чиқиб кетадиган дориларга аминокликозидлар, цефалоспоринлар, пенициллин, дигоксин, фуросемидлар киради. Неонатал даврнинг бошида уларни жуда эҳтиёткорлик билан қўллаш тавсия этилади.

Юқорида айтиб ўтилгандек, янги туғилган чақалоқларда фаол тубуляр транспорт механизмларини етилиши, хусусан кучсиз органик кислота ва ишқорлар учун секин-аста кузатилади. Электролитлар экскрецияси билан бу жараёни гормонал бошқарилишини постнатал ривожланиши ўртасида боғлиқлик мавжуд. Чақалоқларда сийдикни етарли концентрацияланмаслигининг сабаби антидиуретик гормон етишмаслиги эмас, балки унга нисбатан рецепторлар сезгирлигини пастлиги ҳисобланади. Янги туғилган чақалоқларнинг қони зардобида альдостерон ва ренин миқдорини кўп бўлиши ана шу гормонларга нисбатан рецепторлар сезгирлигини камайиб кетишига жавоб тариқасида ривожланган компенсатор реакциядир.

Неонатал даврда сув ва электролитлар чиқарилишининг хусусиятларини инфузион терапия ўтказилаётганда ва диуретиклар бузорилганда назарда тутиш керак. Электролитлар, айниқса, натрий тутувчиларни қўллаш чекланган бўлиши керак, чунки янги туғилган чақалоқларда унинг экскрецияланиши паст бўлади. Ҳаётининг биринчи 3 кунда натрий юборилиши мақсадга мувофиқ эмас, калийни эса буйрак фаолияти меъёрида бўлган ҳолатда юбориш мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда сув ва электролитларни ушланиб қолишига мойиллик бўлишини назарда тутиб, инфузион терапия ўтказилганда диуретикларни юбориш кўрсатилган. Бироқ, буйракнинг транспорт тизими етилмагани ва ДВ буйрак каналчаларига етарли миқдорда тушмаслигини назарда тутиб, диуретик самарага эришиш учун тиазидлар дозасини (катталарга нисбатан) ошириш лозим. Фуросемид ва бошқа қовузлогли диуретикларнинг таъсири препаратни каналча хужайраларида йиғилиши билан боғлиқ эмас; фильтрация ва каналча секрецияси паст бўлгани сабабли, фуросемиднинг ярим чиқарилиш даври катталарга нисбатан 8 баробар кўп бўлиб, 4–9 с ташкил қилади (катталарда 30–70 мин).

Ўз вақтида туғилган ва чала туғилган болаларда буйрак фаолияти бир хил ривожланмаганлиги кўпгина антибиотиклар фармакокинетикасини бир-бирдан фарқланишининг сабаби бўлиб ҳисобланади.

Дори воситалар янги туғилган чақалоқларнинг буйрак фаолиятига бевосита таъсир кўрсатганда буйрак тўқималарида секин йиғилади (қон айланиши суст бўлгани учун) ва таъсирини намоён бўлиши ҳам секинлашади. Натижада, буйракдан секин чиқиб кетгани учун таъсир давомийлиги ҳам узаяди. Масалан, янги туғилган чақалоқларда фуросемиднинг сийдик хайдовчи таъсири катталарга нисбатан секин бошланиб, узок давом этади. Агарда, катталарда фуросемидни вена ичига юборилганда диуретик таъсири 5–10 мин бошланиб, чўққисига 20 мин чиқиб, 2–4 с давом этса, янги туғилган чақалоқларда таъсири 20 мин бошланиб, 1-2 с чўққисига чиқиб, 5-6 с давом этади. Демак, *буйрак орқали чиқариладиган дори воситаларни янги туғилган чақалоқларга катталарга нисбатан кам миқдорда буюриши керак.*

Бу ёшда каналча секрецияси ҳам етарли ривожланмаган бўлади (катталарга нисбатан 5-6 баробар кам) ва постнатал даврнинг 30-ҳафталарига келиб, функционал етук даражага чиқади. Шунинг учун, каналча секрецияси усули билан чиқиб кетадиган пенициллинлар, салицилатлар, ацетилланган сульфаниламидлар ва бошқа препаратлар фильтрация йўли билан чиқадиган препаратларга нисбатан секинроқ чиқади. Турли патологик ҳолатлар (ич кетиши, сувсизланиш, пневмония) фаол секреция жараёнини коптокча фильтрациясига нисбатан кўпроқ ёмонлаштиради.

Эмизикли ва кичик ёшдаги болаларда буйрак фаолиятининг яна бир хос томони шундаки, ҳатто натрий, калий, магний ва кальций электролитлари ҳам организмдан суст чиқарилади. Турли тузларнинг гипертоник эритмаларини алоҳида эҳтиёткорлик билан юбориш лозим, чунки улар миянинг сувсизланиши, гипертермия ва тутқаноқлар ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Қисқа вақт ичида катта миқдорда суюқлик юборилса — кескин сувли интоксикация, мия шиши, тутқаноқлар кузатилиши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда ДВ фармакокинетикасини катталарга нисбатан ўзариши 37-жадвалда келтирилган.

37-жадвал

Янги туғилган чақалоқларда ДВ фармакокинетикасини катталарга нисбатан фарқи

Тақсимланиш кўрсаткичлари	Катталарга нисбатан чақалоқларда	Фармакокинетик натижалар	Дори воситалар мисоли
Сўрилиш	Камаяди	Концентрация-вақт қиялиги остида юзанинг пасаяди	Пенициллинлар Сульфаниламидлар
Тақсимланиш ҳажми	Ортади	Максимал концентрация пасаяди	Гентамицин Дигоксин
Оқсиллар билан боғланиш	Камаяди	Эркин фракция ортади	Клиндамицин Теофиллин
Метаболизм	Камаяди	Клиренс пасаяди	Хлорамфеникол Теофиллин,
Чиқарилиш	Камаяди	Концентрация-вақт қиялиги остида юзанинг ортади. $T_{1/2}$ узаяди.	Гентамицин Фуросемид

Дори воситаларнинг фармакодинамикаси

Янги туғилган чақалоқларда (жумладан, чала туғилганларда) ва болалар ҳаётининг биринчи йилларида баъзи ДВ таъсир механизми ўзига хос хусусиятларга эга бўлади. Уч-беш ёшдан катта болаларда кўп препаратларнинг фармакодинамикаси катталарникидан деярли фарқ қилмайди. Фармакодинамикада фарқ бўлиши болалар ҳаётининг бошланғич давларида рецепторлар тизимининг секин етилиши билан боғлиқ. Масалан, янги туғилган чақалоқларда ривожланадиган кучли гиперкатехоламинемия салбий натижаларга олиб келмайди, буни β -адренорецепторларни етарли ривожланмаганлиги, уларни аденозин билан блоклагани ёки простагландинларга нисбатан тескари реакция кўрсатиши билан тушунтириш мумкин. Бронхиал астма билан хасталанган болаларда β -адреномиметик моддалар катталарга нисбатан кам самара бериши аниқланган.

Маълумки, баъзи кальций антагонистлари катталарда пароксизмал тахикардия хуружларини бартараф этиш учун кенг қўлланади, янги туғилган чақалоқларда эса, оғир даражали ноҳўя таъсирлар – шок, артериал гипотония, асистолияларни чақириши мумкин. Допамин чап қоринчанинг қисқарувчанлик фаолияти ва артериал босим кўрсаткичига кам таъсир кўрсатади, ammo парадоксал реакция чақириши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда ДВ фармакодинамикасини ўзгартиришга симпатик ва парасимпатик нерв тизимлари мувозанатининг бузилиши ҳам хисса қўшади. Янги туғилган чақалоқларда кўпинча парасимпатик нерв тизими тонуси устун бўлади. Шу сабабли, парасимпатик нерв тизимининг юқори фаоллигини, масалан, брадикардияни сўндириш учун атропин ёки адреналинни катталарга нисбатан каттароқ дозалар қўллаш талаб этилади.

Янги туғилган чақалоқларда рецептор аппаратининг етилмаганлиги ДВ стандарт дозаларини киритилишига нисбатан жавоб реакцияси турлича бўлади. Янги туғилган чақалоқларда олдиндан билиб бўлмайдиган реакциялар 3–5 баробар кўп учрайди.

Шундай қилиб, янги туғилган чақалоқларда организмнинг етилишини тугалланмаганлиги сабабли, ДВ қабул қилинганда ривожланиши мумкин бўлган ноҳўя таъсирлар хавфи катталарга нисбатан бирмунча юқори бўлади.

Ҳозирги вақтда янги туғилган чақалоқларда фармакотерапия ўтказилганда ноҳўя таъсирлар ривожланиши учун жавобгар бўлган қуйидаги механизмлар фарқланади:

- организм детоксикациясини таъминловчи ферментли тизимларни етилмаганлиги билан боғлиқ токсик реакциялар, масалан, эритроцитлардаги глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа ферменти фаоллигини насллиги натижасида ривожланадиган витамин К токсик таъсири;

- янги туғилган чақалоқлар қон плазмаси оқсиллари билан ДВ ўзаро таъсирларини хусусияти билан боғлиқ токсик реакциялар, масалан, нитрофуран унувлари билирубинни оқсил билан боғламидан сиқиб чиқариб, қондаги миқдорини ошириб юборади ва сариқлик ривожланишига олиб келади;

- янги туғилган чақалоқларда буйракнинг чиқариш фаолияти етарли ривожланмаганлиги билан боғлиқ бўлган ДВ токсик таъсирлари;

- янги туғилган чақалоқларда ферментли тизимини генетик камчиликлари томонидан чақирилган токсик таъсирлари;

- янги туғилган чақалоқ организмни препаратга нисбатан тескари реакцияси натижасида ривожланадиган токсик реакциялар. ДВ нисбатан ривожланадиган бундай реакциялар чақалоқларда 24,5 % ташкил этади, катталарда эса – 6–17 %.

ДВ янги туғилган чақалоқларга буюрилганда чақириши мумкин бўлган ножўя таъсирларни даражаси ва оғирлигига кўра фармакологик моддалар 3 та гуруҳга бўлинади (38-жадвал): буюриш кўрсатилган (I гур), эҳтиёткорлик билан буюриладиган (II гур) ва буюриш мумкин бўлмаган (III гур) ДВ.

38-жадвал

I гуруҳ Буюриш кўрсатилган	II гуруҳ Эҳтиёткорлик билан буюриладиган	III гуруҳ Буюриш мумкин бўлмаган
Бензилпенициллин	Атропин	Борат кислота
Мецитиллин натрийли тузи	Аминазин	Левомисетин ¹
Оксациллин натрийли тузи	Анальгин	Тетрациклинлар
Ампициллин	Дигоксин	Канамицин
Эритромицин	Стофантин	Мономицин ²
Олеандомицин фосфат	Д-пеницилламин	Налидикс кислота
Цефалоридин	Теofilлин	Сульфаниламидлар
Цефалексин	Эуфиллин	Салицилатлар
Клафоран	Гентамицин	Наркотик
Нистатин	Амикацин	анальгетиклар
Кофеин	Линкомицин	(морфин гуруҳи)
Метоклопрамид (церукал)	гидрохлорид	
Фенобарбитал		
Викасол		
Седуксен(сибазон)		
Натрий оксидутират		
Пирацетам		

Изоҳ: 1— фақат гемофилия таёқчаси ёки менингококклар чақирган менингитларда буюрилади;

2— ичишга буюриш мумкин.

Болаларда дори воситаларини дозалаш тамойиллари

Болаларда, айниқса, 1 ёшгача бўлган даврда ДВ фармакодинамикаси ва фармакокинетикасида фарқлар кўп бўлгани сабабли, бола учун самарали ва хавфсиз дозани танлашда катталарга нисбатан дозани пропорционал равишда камайтириш мумкин эмас, чунки бу олдиндан айтиб бўлмайдиган асоратларга олиб келиши мумкин.

Дозани болалар учун ҳисоблаб чиқишнинг турли усуллари таклиф этилган. Бола танасининг юзасидан келиб чиққан ҳолда дозани ҳисоблаш усули 39-жадвалда келтирилган. Бироқ, болалар жуссаси турлича — каттароқ ёки кичикроқ бўлиши мумкин, шу сабабли баъзи олимлар бу усулга ҳам салбий қарашади.

Баъзи чет эл олимлари дозани тана вазинининг килограмми ҳисобига ҳисоблашни таклиф қилган. Масалан, Кларк қондасига асосан, бола учун ДВ керак бўлган дозаси катталар учун тенг дозани бола вазни килограммининг 70 бўлигани натижасини кўпайтирмасига тенг:

$$D_{\text{бола}} = D_{\text{катталар}} \times (\text{бола вазни (кг)} : 70)$$

Бироқ, бу ҳам норозиликларни келтириб чиқаради, чунки кўп болаларда, айниқса, кичик ёшдагилар организмидаги суяқлик ҳажми бир хил эмас, бу эса,

$$[K-] = 2 \times E_{\text{ши}} (\text{инг}) + (\text{Тана вазни} - 12)$$

формуласи асосида ҳисобланади:

Болалар организмиде сизирити юқори бўлган ДВ (нархоз молдари, наркотик аналгетиклар, уйку чақирувчи ДВ, транквилизаторлар) учун ДВ дозаси [K-]

$$[K+] = 2 \times E_{\text{ши}} (\text{инг}) + (\text{Тана вазни} + 12)$$

Болалар организмиде баъзи ДВ (ферментлар, витаминлар ва ҳ.) нисбатан камроқ даражада сизир бўлади, бунда дозаси [K+] формуласи асосида ҳисоблаб чиқилади. этиши керак.

Бола, яъни ана шу бола учун ДВ дозаси катталарнинг дозасини 22 % ташкил Масалан, вазни 14 кг бўлган 4 ёшли бола учун ДВ дозаси $K = 2 \times 4 + 14 = 22\%$ бу ерда K – катталарга нисбатан дозанинг фоизи.

$$[K] = 2 \times E_{\text{ши}} (\text{инг}) + \text{Тана вазни},$$

аниқланади:

Тана вазни меърида бўлган болалар учун ДВ дозаси куйидаги формула орқали нечта усули ишлаб чиқилган.

Бир вақтда бир нечта кўрсаткичларни (тана вазни, ёши, функиционал ҳолати ва ҳ.) назарда тутган ҳолда, бола учун керак бўлган ДВ дозасини ҳисоблашни бир

Еши	Тана вазни, кг	Тана юзаси катталиги, м ²	Катталар дозасига нисбатан %
Янги туғилган чакалоқ	3	0.20	1/24
3 ой	6	0.30	1/20
1 ёш	10	0.45	1/12
6 ёш	20	0.80	1/4
9 ёш	30	1.00	60
12 ёш	40	1.30	75
14 ёш	50	1.50	90
Катталар	70	1.76	100

Бола танаси юзасига дори воситаси дозасининг бослиқлиги
(H. K. Silver et al. Handbook of Pediatrics, 1983)

39-жадвал

Тана вазнини ошириб ёки камийтириб қўришни мумкин. Демак, факт тана вазни ҳисобидан келиб чиққан ҳолда ҳисобланган ДВ дозаси ҳам самарасиз, ҳам токсик бўлиб чиқиши мумкин.

Масалан, ана шу формула асосида 1 ёшгача бўлган бола учун наркотик аналгетиклар дозаси ҳисоблаб чиқилса, манфий кўрсаткич чиқади, яъни шу формулага асосан, 1 ёшгача бўлган болаларга наркотик аналгетиклар буюрилмайди, бу мавжуд бўлган метёрларга тўғри келади.

Тана вазни ортиқча бўлган ёки жуда озгин болаларга дозани шахсий ёндошиб, дозис-омилдан фойдаланган ҳолда ҳисоблаб чиқиш керак. Дозис-омилни назарда тутган ҳолда ДВ дозасини ҳисоблаб чиқиш учун, катталарнинг ўртача терапевтик дозасини 70 га бўлиб, сўнг бола тана вазнини (кг) боланинг ёшига мос келадиган дозис-омилга кўпайтирилади (40-жавдалга қаранг).

40-жадвал

Боланинг ёшига боғлиқ ҳолда дозис-омил катталиги

Ёши, йилда	Дозис-омил
0-1	1,8
1-6	1,6
6-10	1,4
10-12	1,2

Тана вазни 22кг бўлган 8 ёшли болага, яъни гипотрофияли болага ацетилсалицил кислотанинг бир марталик дозасини ҳисоблаб чиқиш керак. Ацетилсалицил кислотанинг бир марталик ўртача дозаси 0,5г. Катталар учун 1кг вазнига препаратнинг керакли дозаси $- 0,5 : 70 = 0,0071$ ташкил этади. Юқоридаги жадвалдан кўриниб турибдики, 8 ёшли бола учун дозис-омил: 1,4 тенг. Препаратни ҳисобланган дозасини дозис-омилга кўпайтирамиз: $0,0071 \times 1,4 = 0,0099$ г. Шундай қилиб, тана вазни метёрдан кам бўлган 8 ёшли бола учун ацетилсалицил кислота дозаси кўйидагига тенг бўлади: $0,0099$ г \times 22 кг = 0,22 г.

Турли ёшдаги болаларга А ва Б гуруҳига кирадиган кучли таъсир этувчи ва захарли ДВ буюрилганда, тиббиёт ходими СССР Х Давлат фармакопоеясида жойлашган ДВ дозалаш жадвалига риоя қилиши шарт. А ва Б гуруҳига кирмайдиган бошқа ДВ учун болаларга буюриладиган препаратлар дозаси кўйидаги формула орқали ҳисобланади: 1 ёшгача бўлган болага — катталар дозасининг 1/24—1/12 қисми; 1 ёшга — 1/12; 2-3 ёшга — 1/8; 4—6 ёшга — 1/6; 6 ёшга — 1/4; 7 ёшга — 1/3; 8—14 ёшга — 1/2; 15-16 ёшга — 3/4 қисмлари.

Шуни ёдда тутиш керакки, ҳар бир бола учун ДВ дозаси шахсий ёндошган ҳолда танланиши керак. Бунда бола организмнинг функционал ҳолати ва патологик жараённинг оғирлик даражаси ҳамда қўлланаётган ДВ фармакодинамика ва фармакокинетик хусусиятлари назарда тутилиши керак. Бола учун хоҳлаган усул ёрдамида ҳисобланган ДВ дозаси ҳеч қачон катталарга мўлжалланган дозадан ортиб кетиши керак (агарда аннотацияда махсус кўрсатма бўлмаса) эмас.

КЕКСА ЁШЛИ БЕМОРЛАР ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Шифокорликнинг кенг амалиётида, айниқса, кардиолог, невропатолог каби мутахассислар, айниқса, умумамалиёт шифокорига мурожаат қиладиган беморларнинг ҳар учдан бири кекса ёшли ёки қари одам бўлади ва одатда уларда бир касаллик эмас, балки бир вақтда турли генезли бир неча касаллик мавжуд бўлади. Бундай беморларни даволаш учун гериатрия асослари ҳақида билим, хусусан, гериатрик фармакотерапияни билиш муҳим.

Физиологик қариш ҳамда турли ёндошган касалликларни ривожланиши натижасида ёш катталашган сари орган ва тизимлар фаолияти бузила бошлайди. бу ДВ фармакодинамик ва фармакокинетик хусусиятларини ўзгариши. дориларнинг ноўя таъсирларини ривожланиш хавфини орттиришига олиб келади. Статистик маълумотларга асосан, кекса ёшли беморларда 30–40 ёшли беморларга нисбатан ноўя таъсир ривожланиш хавфи 1,5-2 баробар юқори бўлиб, 15 % ташкил қилади. 75 ёшдан катта беморларда эса, бу кўрсаткич 7 баробарга ортади. Дори воситаларининг ноўя таъсирлари натижасида содир бўладиган ўлим ҳолатларининг энг кўп миқдори 70-80 ёшли беморларга тўғри келади. И.А.Кассирский айтишича, гериаτρик фармакотерапия бошқалардан фарқи — «ўзига бир хил даражада илм ва санъат белгиларини мужассамлаштириши лозим» ва ана шундагина самарали, яъни шахсий фаол ва хавфсиз бўлади.

Кекса ёшлиларда ДВ фармакокинетикасини кўрсатувчи деярли барча кўрсаткичлар — сўрилиш, тақсимланиш, оқсиллар билан боғланиш, метаболизм ва чиқарилиш жараёнлари ўзгаради, бу препаратнинг қондаги миқдори ва фармакологик самарасини жуда ўзгарувчан бўлишига олиб келади.

Абсорбция (сўрилиши)

Кекса одамлар учун МИЙ ҳам секретор, ҳам мотор фаолиятини бузилиши хос. Меъда шираси рН ортади, меъданинг зўриқиб борувчи гипокинезияси ривожланиб, дорининг ингичка ичакка янада секин тушишига ҳамда кислотага чидамсиз препаратларни (масалан, ичиладиган пенициллинлар) меъдада парчаланиб кетишига олиб келади. Ичак гипокинезияси ҳам зўриқиб боради. ДВ сўрилишининг бузилишига меъда ва ичак шиллиқ қобигидаги атрофик жараёнлар, қон оқимининг пасайиши сабаб бўлади.

ДВ сўрилиши уларни тери остига ёки мушак орасига юборилганда қон оқимини секинлашуви ва капиллярлар девори ўтказувчанлигини ўзгариши натижасида ҳам ўзгаради. Шу сабабли, ДВ шу усулларда юборилганда уларнинг биосингувчанлиги пасаяди, таъсирининг бошланиши ёш беморларга нисбатан кечроқ ва сустроқ кечади.

Дори воситаларининг тақсимланиши

Томирларнинг склерозланиши ва юрак зарб ҳажми катталигини пасайиши сабабли, турли орган ва тўқималарнинг қон билан таъминланиши бузилади, натижада ДВ тақсимланиши ҳажми ва тезлиги пасаяди. ДВ тақсимланишига мушак вазнининг камайиши, ёғ миқдорининг ўзгариши, организмда сув миқдорини камайиб кетиши катта таъсир кўрсатади. 25 ёшдан 60 ёшгача бўлган даврда тананинг мушак вазни 20 % камаяди, ёғ миқдори 10–20 % ортади. Сув миқдори 10–15 %, 70 ёшдан кейин эса — 18–20 % камаяди. Буларнинг барчаси ДВ кумуляцияланиши таъсирини орттириши ва турли заҳарланишлар ривожланишига олиб келади.

Плазма оқсиллари билан боғланиш

Кекса ёшда қон плазмасида оқсил миқдори тахминан 10–15% камаяди. Айниқса, асосан ДВ билан боғланадиган альбуминлар миқдори кескин камаяди. Плазмада препаратнинг фармакологик фаол бўлган эркин қисми кўпайиб, стандарт дозалар буюрилганда ҳам ДВ токсик, ноўя таъсирларини ривожланишига олиб келиши мумкин.

Дори воситаларининг метаболизи

ДВ жигардаги метаболизм тезлиги унинг умумий вазнини камайиши, жигардаги қон оқими тезлиги ва ҳажмини пасайиши, монооксигеназа тизими ферментлари фаоллигини камайиши натижасида пасайиб, дорили заҳарланишига олиб келиши хавфи орттириши мумкин. Масалан, жигарда ёшга боғлиқ ўзгаришларга асосан кўп ангидеп-

рессантлар, айниқса, учцикликларнинг (амитриптилин, имипрамин) метаболизми бузилади. Ана шу дориларни нисбатан кўп қўллайдиган гериатрик беморларда постурал гипотензия, сийдик тутилиши, мувозанатни йўқолиши, кучли седатация каби ножўя таъсирлар ривожланади.

Организмдан дори воситаларни чиқарилиши

Кекса ва қари ёшли беморларда буйрак қон оқими, буйракнинг умумий вази ва фаолиятдаги нефронлар миқдорини камайиши натижасида буйракнинг чиқариш фаолияти (ДВ организмдан чиқарилиши) секин-аста пасаяди. 70 ёшдан катта беморларда ўрта ёшлиларга нисбатан буйрак қон оқими (артериолосклероз, буйрак томирлари атеросклерози) 2 баробар паст бўлади; фаолият кўрсатадиган нефронлар сони эса, 65 ёшга келиб 25–30% камаяди. Сийдик орқали чиқиб кетадиган ДВ ярим чиқарилиш даври узаяди. Бу терапевтик таъсир донраси кенг бўлмаган (юрак гликозидлари, мекситил, этаназин, ритмилен, литий препаратлари, аминогликозидлар, цефалоридин ва ҳ.) препаратларни қўлланганда аҳамиятга эга бўлади.

Қуйидаги 41-жадвалда кекса ёшлиларда ДВ фармакокинетикаси ўзгаришининг хусусиятлари келтирилган.

41-жадвал

Кекса ёшлиларда дори воситаларининг фармакокинетик хусусиятлари

Жараён	Ўзгариш хусусияти
Сўрилиш	Меъдада хлорид кислота ҳосил бўлиши камаяди; овқатдан бўшаш тезлиги, МИЙ моторикаси, мезентериал томирлардаги қон оқими, сўрилиш юзаси пасаяди
Тақсимланиш	Тананинг сувли вази, мушак тўқимасини камаяди, ёр тўқимаси ортади, тўқималар перфузиясини ўзгаради
Оқсиллар билан боғланиш	Қон плазмасида альбумин миқдори камаяди, α-нордон гликопротени миқдори ортади
Метаболизм	Жигар вази, жигар қон оқими, ДВ метаболизми учун жавобгар ферментлар фаоллиги пасаяди
Экскреция	Буйрак қон оқими катталиги, коптокча филтрацияси ва каналча секрецияси камаяди

42-жадвалда кекса ёшли беморлар нисбатан кўп қўллайдиган ДВ гуруҳининг фармакокинетик ўзгаришлари келтирилган.

Охириги йилларда баъзи антибиотикларнинг дозасини кекса беморларга буюрилганда коррекция қилиш тавсия этилмоқда (43-жадвалга қаранг).

Жигардаги метаболизм жараёни тўлиқ бўлмагани ва буйракнинг чиқарилиш фаолиятини пасайиши сабабли, кекса ёшли беморларга буюриладиган ДВ бошланғич дозалари 30–50%, яъни 1,5–2 баробарга камайтириб берилиши керак.

Дори воситаларининг фармакодинамик хусусиятлари кексаларда кам ўрганган. Бироқ, гериатрияда фармакотерапиянинг самарасиз, салбий ва парадоксал бўлиши ёки доридан заҳарланиш белгиларини барвақт кузатилиши, организмнинг тўқима ва ҳужайраларининг фаолияти диапозонини қисқариши сабабли, реценторлар сезгирлиги ва уларнинг фаолиятини ўзгаришидан далолат беради.

Тўқималар сезгирлигини фармакологик моддалар таъсирига нисбатан ёшга боғлиқ ҳолда ўзгаришларини ўрганиб, В.В.Фролькис қуйидаги ҳолатларни аниқлаган:

Кекса ёшли беморларда дори воситалар фармакокинетикасининг ўзгариши

Препаратлар	Фармакокинетик хусусиятлари
β-адреноблокаторлар	Биосингувчанлик ортади (липофил БАБЛ), клиренс пасайиши натижасида Смак ва $T_{1/2}$ ортади
H ₂ -блокаторлар	Буйрак клиренси пасайиши натижасида $T_{1/2}$ ортади
Кальций антагонисталари	Биосингувчанлик ортади (тизим олди метаболизми пасайиши сабабли); Смак ва $T_{1/2}$ 2 баробар ортади; буйрак клиренси 1/3 даражада камаяди, жумладан фаол метаболитларни
Диуретиклар	Буйрак клиренси пасайиши натижасида $T_{1/2}$ -30-50% узаяди; спиронолактон – нотипик метаболитлар ҳосил бўлади
АПФ ингибиторлари	Смак ва АUC ортади, буйрак клиренси пасаяди
ЯҚНДВ	Клиренс пасайиши ҳисобига Смак ва $T_{1/2}$ ортади (70 ёшдан кейин 50%)
Юрак гликозидлари	Буйрак клиренси пасайиши ҳисобига Смак ва $T_{1/2}$ ортади (гидрофил ЮГ учун)
Омепразол	Биосингувчанлик ортади, клиренс пасаяди
Теofilлин	клиренс 30% ортгани сабабли Смак ва $T_{1/2}$ ортади

Кексаларда антибактериал дори воситалар фармакокинетикасини ўзгариши

Препарат гуруҳлари	Фармакокинетика хусусиятлари	Буюриш тартибини коррекциялаш
Аминогликозидлар	Чиқарилиш тезлигини пасайиши ҳисобига Смак ва $T_{1/2}$ ортади	Креатинин клиренсини назарда тутган ҳолда доза камайтирилади ва буюриш оралиғи коррекцияланади
Макролидлар	Смак 1,5 баробар ортади, $T_{1/2}$ 2 баробар узаяди	Қабул қилиш оралиғини узайтирилади
Пенициллинлар	70 ёшдан кейин буйрак клиренси 50% ортгани сабабли $T_{1/2}$ узаяди	Қабул қилиш оралиғини узайтирилади
Тетрациклинлар (доксциклин)	Деярли ўзгармайди	Оғир даражали СБЕ доза коррекцияланади
Цефалоспориинлар	70 ёшдан кейин буйрак клиренси 50% ортгани сабабли $T_{1/2}$ узаяди; сўрилиш ўзгариши мумкин	Креатинин клиренси 50 мл/мин пасайиб кетса, қабул қилиш оралиғи узаяди. Доза 50% камайтирилади (цефокор, цефалоридин, цефотетан учун)
Фторхинолонлар	Буйрак клиренси пасайиши мумкин	Доза пасайтирилиши мумкин

1. Кекса ёшга бориб, организмнинг турли моддаларга нисбатан сезgirлигини ўзгариши бир хил бўлмайди.

2. Турли тўқималарни бир хил моддаларга нисбатан сезgirлиги бир хил ўзгармайди.

3. Баъзи моддаларга нисбатан сезgirлик кекса ёшга бориб пасаяди ёки ортиб кетади.

4. Қари ёшга бориб баъзи моддаларга нисбатан бўлган юқори сезgirлик унинг пасайишига алмашади.

Препаратларга нисбатан тескари реакцияларни ривожланишига жисмоний фаолликни пастлиги, овқат ва сувни кам истеъмол қилиниши, қабзиятга мойиллик, витамин етишмовчилиги, тўқималарни қон билан таъминланишини ёмонлашиши ва кексалар нерв тизимида қўзғалиш жараёнларини нисбатан устунлиги сабаб бўлади. Кекса ёшли беморларда баъзи ДВ фармакодинамикасини ўзгариши 44-жадвалда келтирилган.

44-жавдал

Кексаларда баъзи дори воситалар фармакодинамикасини ўзгариши

Препарат гуруҳлари	Фармакодинамик хусусиятлари
β-адреноблокаторлар	Сезgirликни ўзгариши (кучайиши ёки сусайиши) Ножўя таъсирларни кучайиши: – МНТ томонидан (липофил БАБЛ қўлланганда хушнинг бузилиши) – периферик қон айланиши бузилишларининг кучайиши – гипотермия
H ₂ -блокаторлар	МНТ томонидан бузилишларининг кучайиши (хушнинг бузилиши)
АПФ ингибиторлари	РААС фаоллигини пасайиши сабабли препаратларнинг гипотензив таъсирига кексаларда сезgirлик паст бўлади
Калий сақловчи диуретиклар	Гиперкалисемия кучаяди
ЯҚНДВ	Ножўя таъсирлар кучаяди (гастротоксик, нефротоксик, гепатотоксик). Индометацин-МНТ таъсири кучаяди; темаксикам – гиперкалиемия хавфи ортади
Ковузлогли диуретиклар	Гипотензив таъсир ва электролитлар бузилишига сезgirлик ортади. Циркулятор коллапс ва тромбоземболик асоратлар ривожланиши мумкин.

Дори воситаларнинг бошқа таъсирларининг хусусиятлари

Кекса ёшли одамларда турли тизимларнинг компенсатор реакциялари анча сусайган бўлади, шунинг учун ножўя таъсирлар ривожланиши сони ва даражаси юқори бўлгани учун даволаш ўтказилаётганида қуйидагиларни назарда тутиш лозим:

- Гипотензив ДВ буюрилганда барорецептор аппаратининг фаолияти бузилиши натижасида ортостазда гипотоник реакциялар ривожланиш хавфи ортади.
- Психотроп ДВ қўлланганда гипотермик реакциялар кузатилади.
- МНТ таъсир этувчи баъзи ДВ (масалан, учциклик антидепрессантлар) қўлланганда хушнинг бузилиши каби ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин.

Дори воситаларнинг ўзаро таъсирлари

Кекса ёшли даврда комбинацияланган даволаш ўтказилганда хавф юқори бўлади, чунки ДВ фаол ва хавфли таъсирлари орасидаги чегара жуда торайиб кетади. Ножўя таъсирларни кузатилиш даражаси бир томондан бир вақтда қўлланиладиган ДВ сонини қўпайиши, иккинчи томондан, қарийётган одамнинг ёшини катталашishiга пропорционал равишда ортиб боради. Шу сабабдан, полипрагмазияга йўл қўймаслик керак. Бу гуруҳ беморлари ДВ билан кўрсатиладиган зўриқишни захирадаги мослама механизмларни қўллашни талаб этадиган худди жисмоний, эмоционал зўриқишлар каби оғир кўтаради. «ДВ билан зўриқтириш» худди бошқа бир стресс каби турли орган ва тизимлар фаолиятининг оғир даражали бузилишлари ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. ДВ нисбатан реакция кўпинча бехосдан ривожлангани учун гериатрик фармакотерапияни жуда қийинлаштиради, яъни В.Г.Кукес ифодасига кўра «шифокорнинг доимий эксперименти» бўлади.

Бир нечта ДВ ўзаро таъсирлашганда уларни оқсил билан боғланиш хусусиятлари ва боғланиш учун рақобатни назарда тутиш лозим, чунки бу бир препаратнинг фаол қисмини кескин ортиб кетиши ва унинг фармакологик таъсирини кучайиб кетишига олиб келади. Бир препаратни бошқа ДВ таъсири остида чиқарилиш тезлиги ўзгариши мумкин. Масалан, барбитуратлар дигитоксиннинг таъсирини кескин пасайтиради, ҳатто баргараф қилиб юборади.

Дори воситасини алкоголь билан салбий ўзаро таъсирлашуви ножўя, ҳатто ўлим ҳолатларига ҳам олиб келади.

Кекса беморлар ёшининг катталиги сабабли барча тавсияларга доимо амал қилмайди. Шунинг учун ДВ қабул қилиш бўйича уларга қайта-қайта аниқ, лўнда кўрсатмалар берилиб, ёзма тавсиялар кўринишида буюрилиши керак. ДВ идишига ёзиб бериш ёки махсус ўрамларда кўрсатилиши мақсадга мувофиқ. Шунинг ёлда тутиш керакки, беморлар дорининг навбатдаги дозасини қабул қилишни унутиб қўйиши ёки қайтадан қабул қилиб қўйиши мумкин. Кекса ёшли беморлар суюқ шаклдаги дориларни қабул қилишга қийналиши мумкин, чунки кўриш ўткирлигини пасайиши ва қўлни титраши ҳисобига суюқ дорини дозалаш қийин бўлади.

Юқорида кўрсатиб ўтилган ҳолатлардан келиб чиққан ҳолда, кекса ёшли беморларга фармакотерапия ўтказилаётганда қуйидаги қоидаларга амал қилиш тавсия этилади:

1. Кекса ёшли беморларнинг кўп сонли шикоятларини бўлиши ҳар доим ҳам органик ўзгаришлар борлиги билан боғлиқ бўлмайди.

2. Мавжуд бўлган барча сурункали касалликлар ҳар доим бир вақтда даволаш ўтказилишини талаб этмайди. Полипрагмазияга йўл қўймаслик учун асосий касалликни аниқ устун қўйиш керак, чунки кекса ёшли беморларда дориларни организмга кўрсатадиган салбий таъсирлари юқори даражада бўлади.

3. Кекса ёшда зўриқишларни, жумладан дорили зўриқишни кўтариш жуда қийин, шунинг учун енгил даражали заҳарланишлар ҳам бемор ҳаёти учун хавф туғдиради.

4. Беморнинг клиник, иқтисодий ҳолати, яшаш шароити, беморга қарайдиган одам борлигини назарда тутган ҳолда дори воситаларни юборишнинг энг оддий усулларида фойдаланишга ҳаракат қилиш керак.

5. ДВ дозаси шахсий ёндошган ҳолда танланади, бошланғич доза тавсия этилган дозадан 30—50 % камайтирилган ҳолда берилади.

6. Дорилардан заҳарланишларни олдини олиш мақсадида суюқлик старли миқдорда қабул қилиниши, беморнинг сув ва тузли рационни, ажратаётган сийдик миқдори назорат қилиниши керак.

7. Баъзи ДВ, жумладан, тинчлантирувчи, оғриқ қолдирувчи, уйқу чақирувчилар узоқ муддат қабул қилинганда ўрганиб қолиш ривожланади. Буни олдини олиш учун бундай ДВ етарли дозада қисқа муддатга буюрилиши, худди шундай таъсир кўрсатадиган бошқа ДВ билан алмаштириб турилиши, ДВ қабул қилиш орасида танаффус қилиниши керак.

8. Медикаментоз аллергия — кекса ёшли беморларда учрайдиган энг кўп ҳолат.

9. Вақтдан олдин қаришни олдини олиш учун метабolik жараён ва функцияларни ушлаб туришга қаратилган «гериатрик» воситалар, умумий рағбатлантирувчи моддалар, биринчи навбатда — витаминлар (дорили заҳарланиш ва бошқа ножўй таъсирларни камайтирувчи омил сифатида) қўлланади.

ГЕРИАТРИК ВОСИТАЛАР

Витаминлар

Қария одамларда кўпинча, овқат ҳазм қилиш аппаратининг функционал етишмовчилиги натижасида витаминларни овқат билан меъёрида истеъмол қилганда ҳам эндоген гиповитаминоз ҳолати кузатилади. Шунинг учун айниқса, В гуруҳи витаминлари, липотроп моддалар (Г гуруҳига киритилган метионин, холин, инозин препаратлари), А ва Е гуруҳи витаминлари ва аскорбин кислотани қабул қилиш мақсадга мувофиқ.

Микроэлементлар иммуногенез, гемопэтик фаолиятни кучайтиради, витаминлар, гормонлар, нуклеин кислота синтезини рағбатлантиради, модда алмашинувининг барча турларини меъёрлаштиради. Қария одамларга модда алмашинувини меъёрлаштириш мақсадида бериладиган препаратларга мис, рух, кобальт, марганец, калийларнинг биодозалари киритилади. Замонавий илмий маълумотларга асосан, поливитамин ва микроэлементларни сутканинг турли вақтида бериш таъсия этилади. Уларнинг қондаги дозасини ортиб кетишини олдини олиш мақсадида микроэлемент ва минераллар миқдорини текшириб туриш лозим.

Новокаин ўзининг таъсири бўйича витаминларга тенглаштирилади. Бу витамин кексайганда фаолияти кескин камайиб кетадиган ички секретор органлар (жинсий, қалқонсимон, буйрак усти безлари) гормонлари билан боғлиқ ҳолда бўлади. Новокаин нейротрофик, антигептик, гистаминга қарши, антиацетилхолин таъсирларни кўрсатади. А. Аслан схемаси бўйича узоқ муддатли цикли даволаш қўйидагича ўтказилади — кун ора мушак орасига 2% — 5 мл новокаин эритмасидан 12 та инъекция қилинади. Учга цикл орасида 10 кунлик танаффус бўлиб, кейингилари ўртасида эса — 1—3 ойлик танаффус (йилига 6—8 цикл) бўлади. Бундай даволаш ўтказилгандан кейин беморлар тетиклашади, кайфияти кўтарилади, юрак, бош оғриқлари камаяди. Бироқ, баъзи беморларда новокаин салбий таъсир кўрсатади. Агарда, 3-циклдан кейин самара кузатилмаса, у ҳолда кейинги цикллар бекор қилинади. ЭКГда ўзгаришлар, аллергия реакциялар кузатилса ҳам препарат бекор қилинади.

Ёшга боғлиқ физиологик ўзгаришлар натижасида беморнинг аҳволини ёмшашини кузатилса, новокаинотерапия яхши самара беради.

Гормонлар

Анаболик стероидлар умумий рағбатлантириш, оқсил, минерал, углевод алмашинувини меъёрлашини учун ўрин босувчи даволаш омили сифатида қўлланади. Жигарнинг паренхиматоз касалликалари, простата беши ўсмаларида анаболикларни буюриш мумкин эмас.

Тўқимали терапия (алоэ плацентаси экстракти, плазмол ва ҳ.) организмни физиологик фаолиятини рағбатлантириб, унинг умумбиологик реактивлигини оширади.

Апилакотерапия. Апилак — ари сути бўлиб, моддалар атмашинувини метёрлаштиришига мойил кўпгина функционал тизимларни рағбатланишига ёрдам беради. умумий аҳволга ижобий таъсир кўрсатади. Препаратни 20 кун давомида 0,01 г кунга 2 марта тил остига қўйиш тавсия этилади.

Адаптогенлар — биологик фаол моддалар бўлиб, адаптация жараёнларини ривожланишига ёрдам беради, қайтадан юборилганда организмда носпецифик қаршилик ҳолатини ушлаб туради. Уларга Жень-шень илдизидан олинадиган препаратлар, тиканли элеутерококк, дибазол (суткасига 0,01г) ва бошқалар кирди. Стенокардия, бош мия томирлари спазми, қорин бўшлиғи органлари спазмларида бу препаратларни буюриш мумкин эмас.

Ю.Б.Белоусов ва бошқа авторларнинг фикрича, кексалик даврида темир ва кальций препаратларини қабул қилиш шарт. Охирги йилларда гериатрик амалиётда *цитомединлар* қўлланилмоқда, улар пептид биорағбатлантирувчиларнинг янги синфини ташкил этади.

Цитомединлар ҳужайраларда ҳосил бўлади ва таркиби бўйича пептид табиатга эга моддалар комплексидан иборат. Улар ҳужайрани ривожланиши, ўзаро таъсирланиши ва фаолият кўрсатиши учун зарур бўлган маълумотни трансмембран ўтказилишини таъминлайди. Ҳозирги кунга келиб, цитомединлар организмнинг тўқима ва биологик суюқлигини деярли барча ҳужайраларидан ажратилган. Улар бири-биридан таркиби, молекуляр оғирлиги ва компонентларининг электрокимёвий хусусиятлари билан фарқланади. Цитомединлар асосида қатор янги ДВ яратилган, уларнинг бир қисми тиббиётда кенг қўлланилмоқда, бошқалари эса, изланишнинг турли босқичларида.

Геронтологияда цитомединлар XX асрнинг 80-йилларидан бошлаб қўллана бошлади. Цитомединлар қўлланиши натижасида ҳаёт давомийлиги узаяди, гормонал-метаболик, гематологик ва иммунологик бузилишлар ривожланиши секинлашади ҳамда ўсmalar ҳосил бўлишини тўхтатади. Цитомединлардан асосан, тималин (айрисимон бездан олинади) ва эпителиамин (эпифиз-шишқасимон бездан олинади) ҳамда кортексин (бош мия қобиғидан олинади), ретиналамин (кўз шох пардасидан), простатилен (простата безидан) препаратлари қўлланган. Цитомединлар қўлланганда кексаларда, масалан, ўпканинг сурункали яллиғланувчи касалликларида ҳужайра иммунитетини меёрлашгани, организмни носпецифик резистентлигини ортгани ва клиник белгиларни меёрлашуви бўйича аниқ самара кузатишган. Бунда даволаш мuddати давомийлиги тахминан 20 % қисқарган.

Эпителиамин қўлланганда беморларда вегето-томирли реакциялар бартараф бўлган, гемодинамик кўрсаткичлар ва миокарднинг қисқарувчанлик фаолияти, бош мия фаолияти яхшиланган. Тималин ва эпителиамин препаратлари организмда қариш белгилари барвақт кузатилаётган беморларда коррекциялаш учун (10 кун давомида 10 мг м/о) қўлланган. Даволаш ўтказилиши натижасида қонда холестерин ва паст зичликдаги липопротеидлар миқдори турғун қамайган.

Цитомединларни клиник ўрганилиши асосида (Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. ва бошқалар, 2000) уларни геронтологияда қўлланишининг қуйидаги йўналишлари аниқланади:

1. Геропротектор сифатида, бундан мақсад — қариш тезлигини секинлаштириш ва фаол ҳаёт давомийлигини узайтириш.

2. Ёшга боғлиқ патологик жараён ривожланишини олдини олиш.

3. Терапевтик мақсадда — геронтологик беморларда турли касалликларни даволаш учун.

Ҳозирги кунда бу препаратларнинг клиник ва клиникагача бўлган синовларини ўтказиш якунига келиб қолди.

Кекса беморларда фармакокинетик ва фармакодинамик кўрсаткичларни ўзгариши ДВ қўлланганида ривожланиши мумкин бўлган ноўя таъсирлар хавфини янада ошишига олиб келади, бу эса, шифокордан беморни даволаш учун шахсий ёндошган ҳолда препаратни танлаш, дозалаш тартибини белгилаш ва фармакотерапияни янада қаттиқ назорат қилишни талаб қилади.

Гериатрик фармакотерапия ўтказилаётганда юқорида келтирилган тамойилларга амал қилинса, даволаш самарадорлиги ва хавфсизлиги ортади.

7-БОБ. ҲОМИЛАДОР АЁЛ, ҲОМИЛА ВА ЭМИЗИКЛИ АЁЛЛАРДА КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Барча йўналишдаги шифокорларда ҳомиладор аёлларни даволаш учун ДВ қўли муаммоси кузатилади. Ҳеч бир ДВ клиникада унинг эмбриотоксик ва тератогенлигини экспериментал текширувдан ўтказилмасдан қўлланмаслигига қарамай барча туғма нуқсонларнинг 5 % дориларни қўлланиши билан боғлиқ. Замонавий кўрсаткичларга асосан, 60–80 % ҳомиладорлар (буларнинг яна 80 % ўз-ўзини даволаш билан шугулланади) дори воситалар (антибиотик, анальгетик, витамин ва темир препаратлари, седатив воситалар, диуретиклар ва ҳ.) қабул қилад. Ҳомиладорлар қабул қиладиган ДВ жинсий ҳужайраларнинг шаклланиши ва фаолият кўрсатишига таъсир қилибгина қолмай, балки ҳомиладорликнинг кўп босқичли жараёнлари – ҳомиладор бўлиш, имплантация, эмбриогенез, фетогенезларга ҳам таъсир кўрсатиши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларнинг 1/3 қисмида аёлни ҳомиладорлик вақтида даволангани натижасидаги у ёки бу турдаги реакциялар кузатилиши мумкин. ДВ қабул қилинишининг асорати фақатгина препаратни тури, дозаси ва даволаш давомийлигига эмас, балки ҳомиладороликнинг муддатига ҳам боғлиқ бўлади. Кечикиб ривожланадиган салбий асоратлар ҳам кузатилади. Масалан, аёл ҳомиладорлик даврида эстрогенлар қабул қилган бўлса, туғилган қиз болаларнинг жинсий органларида 12–13 ёшига келиб онкологик касалликлар ривожланиши мумкин.

Ҳомилага кўрсатилган таъсирлар натижасида бола тушиши, вақтдан олдин ёки ўтказиб туғиш, туғма нуқсонлар, гипотрофия, геморрагик синдром, нафас олиш ва юрак фаолияти сўндирилиши, қалқонсимон без ва буйрак усти безлари фаолиятини бузилиши, неврологик бузилишлар ҳамда ҳомила ва янги туғилган чақалоқни нобуд бўлиши каби асоратлар ривожланиши мумкин.

Дори воситаларни ҳомилага кўрсатадиган қуйидаги салбий таъсирлари фарқланади:

- *Мутаген таъсир* – соматик ва жинсий ҳужайраларда генли мутация ва хромосомали аберрацияларни ривожланиши.

- *Эмбриотоксик таъсир* – ҳомиладорликнинг биринчи 75 кунда эмбрионни нобуд бўлиши.

- *Тератоген таъсир* – турли нуқсонларни ривожланиши бўлиб, қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- *бластопатия* – ҳомиладорликнинг биринчи 15 кунда нуқсонларни ривожланиши (анэнцефалия);

- *эмбриопатия* – ҳомиладорликнинг 15–75 кунларида ривожланадиган нуқсонлар (юрак нуқсонлари, микроцефалия, катаракта, карлик);

- *фетопатия* – ҳомиладорликнинг 75 кундан кейин ривожланадиган нуқсонлар.

Ҳомиланинг ёши ва дори воситаларнинг токсик таъсирлари

Эмбриогенезнинг *критик давлари* фарқланади, бунда барча салбий омиллар (микроорганизм, алкоголь ва ҳ.) билан бир қаторда дориларнинг таъсири ҳам ўта хавфли бўлади.

I критик давр — ҳомиладорликнинг 7–10 кунлари.

Ҳомиладорликнинг 1-ҳафтасида салбий омиллар эмбрионни побуд бўлишини чақиради ёки ҳомила ўз-ўзидан тушади, ёки эмбрионни юқори даражали регенератор хусусияти ҳисобига ҳеч қандай асорат қолдирмайди. Бу даврнинг охирига келиб, эмбрион хужайраси дифференциацияланади, регенератор хусусияти пасаяди. Бу вақтда хужайралар ДВ таъсиринга жуда сезгир бўлади.

II критик давр — ҳомиладорликнинг 3–8 ҳафталари.

Имплантациядан сўнг органогенез даври бошланиб, ҳомиладорликнинг 3–4 ойларига (12–16 ҳафталик) бориб тугайди. Дори воситалар таъсиринга энг сезгир бўлиб ҳомиладорликнинг 3–8 ҳафталари ҳисобланади, бунда кўпинча препаратлар тератоген ва эмбриотоксик таъсир кўрсатиб, турли нуқсонлар ривожланишига ва/ёки ҳомилани нобуд бўлишига олиб келади. Бунда препаратлар ўзига хос тератоген таъсир кўрсатади, масалан, тубазид сийдик қопи эктопияси, анал тешигини битиб қолиши каби нуқсонларни; метилксантин унумлари эса — юрак қон-томир тизими ривожланиши нуқсонларини чақириши мумкин.

III критик давр — ҳомиладорликнинг 18–22 ҳафталари.

Органогенез тугагандан сўнг ривожланишнинг ҳомилали ёки фетал даври бошланиб, 40-ҳафтагача давом этади. Бу даврда тератоген ва эмбриотоксик асоратлар деярли кузатилмайдди. Бироқ, 18–22 ҳафталарда ҳомиладор аёл қабул қилаётган ДВ ноҳўй таъсирлари ривожланиши ҳавфи юқори бўлади. Чунки бу даврда бош миyaning биозлектрик фаоллиги, гемопоз, гормонлар ишлаб чиқарилишида сезиларли ўзгаришлар содир бўлади.

Туғишдан бевосита олдинги давр ҳам ҳавфли ҳисобланади. Ҳозирги кунда ДВ ҳомилага кўрсатадиган салбий таъсирлари ҳақида кўп миқдорда маълумотлар йиғилиб қолган. Маълум бир шароитда қандай бўлмасин ДВ ҳомилага тератоген ёки бошқа бир зарарли таъсир кўрсатиши мумкин.

Ҳомиладорлик даврида самарали ва хавфсиз даволаш ўтказишга таъсир кўрсатувчи омиллар

Ҳомиладор аёлга фармакотерапия режалаштирилаётганда қуйидаги ҳолатларни назарда тутиш лозим:

1. Ҳеч бир ДВ (ҳатто маҳаллий қўлланадигани ҳам) ҳомила учун умуман хавфсиз деб ҳисобланмайди, чунки йўлдош тўсиғи молекуляр оғирлиги 250–500 Д бўлган препаратларни осон ўтказилади. Молекуляр оғирлиги 500–1000 Д бўлган препаратлар ёгда эрувчанлиги ва ионизацияланиш даражасига кўра йўлдошдан қийинроқ ўтади. Йўлдошнинг ўтказувчанлиги ҳомиладорликнинг 32–35 ҳафтасигача ортиб боради. Стресс ҳолатлари, инфекция касалликлар, гестозлар йўлдошнинг ўтказувчанлигини ошириши мумкин.

2. ДВ қўлланганда олинадиган фойда уни қўлланганида ёки келтирадиган ноҳўй таъсирларидан устун (ҳам ҳомиладор аёлда, ҳам ҳомилада) бўлиши керак.

3. Ҳомиладорлар ва ҳомилада ДВ фармакодинамикаси кескин фарқланиши мумкин.

4. Баъзи ДВ эмбрион ва ҳомилага кечиктирилган салбий таъсирлар кўрсатиши мумкин.

5. Ҳомилада ДВ кўрсатадиган таъсир давомийлиги ҳомиладор аёлга нисбатан бирмунча узоқ давом этади, чунки уларда инактивацияланиш ва чиқарилиш тезлиги паст бўлади.

6. Препаратларни ҳомилага кўрсатадиган таъсири ва йўлдошдан ўтишига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:

- препаратнинг физикавий-кимёвий хусусиятлари
- препаратни йўлдошдан ўтиш тезлиги ва уни ҳомилага етиб борадиган миқдор
- таъсир давомийлиги
- ҳомиланинг турли тўқималарида препаратни тақсимланиши хусусиятлари
- дори таъсир кўрсатиши даврида йўлдош ва ҳомиланинг ривожланиши босқичлари

7. Бола туғиш давридаги аёлларга зарур кўрсатма ва ишончли контрацепцияси кучли тератоген ва эмбриотоксик таъсир кўрсатадиган ДВ буюриш мақсадга мувофиқ эмас.

Она-йўлдош-ҳомила тизимида дори воситаларнинг фармакокинетикаси

Дори воситалар ҳомилага онанинг қонидан йўлдош орқали ўтади. Тушаётган модда миқдори унинг она қонидаги концентрацияси ва йўлдошнинг ҳолатига боғлиқ. Ҳомиладор аёлнинг организмида ДВ тақсимланиши ўзгаради, айниқса, охириги ойлигида. Демак, дорининг қондаги концентрациясига онкотик босим, сувнинг умумий ҳажми ва уни секторлар бўйича тақсимланиши, гемодинамик бузилишлари таъсир кўрсатади.

Ҳомиладорлар токсикозида ҳам ДВ тақсимланиши ўзгариши мумкин, чунки ҳужайра ташқарисида суюқлик ушланиб қолади. Учинчи уч ойликда альбумин миқдорини камайиши ҳам аҳамиятга эга. Ҳомиладорларда буйрақлар фаолиятини бузилиши ДВ чиқарилишига таъсир кўрсатади. Ҳомиладорликнинг охириги ойларида препаратларни буйрак орқали чиқарилишига тананинг ҳолати ҳам таъсир кўрсатади.

Ҳомиладорлик ДВ метаболизмини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Ҳомиладорликнинг охириги уч ойлигида прогестерон ва прегнандиол глюкуронилтрансферазани блоклаб, дорилар конъюгацияси жараёнини сусайтиради. Оксидланишга муҳтож ДВ биотрансформацияси ҳам пасайган бўлади. Сульфатланиши эса, шу билан бир вақтда юқори бўлади.

Ҳомиладорларда ДВ метаболизмини ўзгаришига гемодинамик бузилишлар ҳам сабаб бўлади. Ҳомиладорликнинг охириги уч ойлигида айланаётган қон ҳажми ва юрак зарб ҳажми ортади, буйрак қон оқими эса деярли ўзгармайди.

Ҳомиладорларда коптокчалар филтрациясини пасайиши ва жигарда метаболизмни бузилишлари ДВ фармакокинетикасини ўзгартиради — ДВ ярим чиқарилиш даври узаяди, уларнинг қондаги миқдори, ҳомила ва она организмига кўрсатадиган дозаси ноҳўя таъсирлар ривожланиши хавфи ошади.

Дори воситаларни йўлдошдан ўтиши қўйндагиларга боғлиқ:

- препаратнинг физикавий-кимёвий хусусиятлари
- йўлдошнинг морфофункционал ҳолати
- йўлдошдаги қон оқими

Паст молекуляр оғирликдаги моддалар йўлдошдан осон ўтади. Юқорида айтилгандек, молекуляр оғирлиги юқори бўлган ДВ қийинроқ ўтади ва уларнинг липидларда эрувчанлиги, ионизацияланиш даражаси, молекуланинг конфигурацияси оқсил билан боғланиш хусусиятига боғлиқ бўлади.

Моддалар йўлдошдан диффузия, фаол транспорт, пиноцитоз, қобиллар тешиш орқали йўллар билан ўтади. Йўлдош тўсиғидан оддий диффузия усулида сув, электролитлар ва кўпгина ДВ ўтади. Уларнинг ўтиш тезлигига йўлдош қобил қалинлиги ҳам таъсир кўрсатади, ингичка соҳаларидан алмашинув осонроқ кечади.

Аминокислоталар, сувда эрувчан витаминлар ва иммуноглобулинлар йўлдошда фаол транспорт йўли билан ўтади. Оқсил, вирус, ва антигело каби йирик молекулалар йўлдошдан пиноцитоз усулида ўтади.

Хомиланинг гепатопитларидати оксигланувчи ферментлар фаоллиги биринчи учинчи ўйликнинг охирида аниқланади ва катталарга нисбатан 20—80% ташкил қилади. Бирок, бу ферментларнинг ДВ нисбатан оксигланмиш хусусияти эндоген моддаларга (гормонлар, ёрғи кислоталар) қаратилганда анча паст бўлади.

Жақар	Дори воситалар
Н-деметилянши	Аминазин, амидопирин, этилморфин
Ароматиктидроксимиланиш	Дезметилмипрамин, дифенилгидан
Гидрооксигланши	Тексобарбитал, тесостерон
Эпоксигланши	Карбамазепин

Хомилга жипарда катталарга нисбатан суст кеувчи жарасилар
45-жадвал

Хомилда ДВ метаболизми катталарга нисбатан секинроқ, кечали, чўтки уларда маълум ферментлар сатхи паст бўлади ёки умуман бўлмайди (45-жадвал).
токсик метаболитлар ҳосил бўлиши мўкин.

Ўзидан ривожланаётган, организмга паразитовчи таъсир кўрсатиши мўкин бўлган табиий, захарланмиш шифатли дорини организмга йиғилишини ва ДВ метаболити химия механизми сифатида дорини организмга йиғилишини ва оқини олтириши мўкин.

Хомилга метаболизмга уйрамайди. Хомилга типоксигида бош мияга бўлган қон тушади, яъни метаболизмга уйрамайди. ДВ бир қисми юрак ва бош мияга жипарни айланиб ўтиб оқимининг 20—40% шўлт орқали бевосита пастки ковак венга тушади. Шўннинг қўл қисми (60—80%) дарвоза венга орқали жипарга тушади. Бирок, киндик қоннинг ҳосили уни ДВ билан захарланмиш хавфини оширади. Киндик венасидан қоннинг йўлдошдан ўтиб, ДВ киндик венасига тушади. Хомилда қон айланмишнинг ўзига кўрсатади.

Хомилдор аёлнинг тизими касалликлари (масалан, преэклампсия, қандли диабет) натижасида йўлдошда ҳосил бўлган ўтарилма утказувчи-литини ўтарилмиши мўкин. Молдаларни йўлдошдан ўтказувчи жарасинга баҳолаш қийин, она ёки хомиланинг жойлашмиши, киндик билан сиқилиб қолмиш натижасида ривожланган она ва хомилга қон оқимидати ўтарилма таъсир бориб олтири.

Хомилдорлар микдори ва юзасини ошириб, хомилдорликнинг 32—35 ҳафталарига қариб ўтиши мўкин. Йўлдошнинг ўтказувчи уни ингибиторлиги натижасида қон ва йўлдошда концентратцияни олтиб кетиши натижасида хоҳатан молда хомилга қон ва йўлдошнинг бетона молдаларни ўтказмалиги донмо нисбий бўлади. Она йўлдош ва организмнинг охирига келиб, хомиланинг хужайралари чидамлироқ бўлади.

Хомилдорликнинг олтириги уйида дорини баъра ДВ она қондан эмбронга ўтади. Табиий, хомиланинг хужайралари худди онанинг хужайраларидек, дориларнинг таъсирини олтирибди. Хомилдорликнинг бошланғич давраларда ДВ хомилгага қўриқилган салбий таъсирлар хавфи юқори бўлади. Фақатгина иккинчи уч ойликда йўлдош хомилгага ўтилган молдаларни маълум даржада танлаш фаоллиги эта бўлади ва организмнинг охирига келиб, хомиланинг хужайралари чидамлироқ бўлади.

Дори воситаларни йўлдош орқали ўтишига таъсир кўрсатувчи омиллар
шароит ярали. Йўлдош тешиқлари катталиги жулда қичик, 10 А (1 нм) ва улар орқали фақатгина молекулар олтириги 10 Д қичик бўлган молекулати яра олти.

Ҳомилада пнтохром Р-450 изоферментларининг турлари бир вақтда этиллашу сабабли, ҳомиланинг турли, ҳатто бир гуруҳга кирувчи препаратларга нисбатан оксидланиш хусусияти бир хил бўлмайди. Масалан, теофиллин кофеинга нисбатан биотрансформацияга барвақт ва тез учрайди. Дегидрогеназа фаоллиги (алкогол гидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) паст бўлиб, ҳомиладорлик жараёнида кўрсаткич янада пасаяди. Глюкуронилтрансфераза етишмовчилиги сульфат фаоллигини барвақт пайдо бўлиши ҳисобига компенсацияланади.

Жигардан ташқари, ҳомилада ДВ метаболизмга учрашида буйрак усти бези катта роль ўйнайди. Ҳомиланинг буйрак усти безида пнтохром Р-450 миқдори жигар нисбатан анча кўп бўлади.

Дори воситаларининг тақсимланиш жараёнилари ҳомиланинг ривожланиш даври давомида тақсимланиш бўшлиғи кўрсаткичлари ва муайян препаратнинг хусусиятлари билан боғлиқ бўлади. Ҳомиладорликнинг биринчи ойларида ДВ охириги ойлар нисбатан ҳомила организмда одатда бир текис тақсимланишга мойил бўлади. Ушбу нишон-органга нисбатан махсус яқинликка эга ДВ худди катталарда тақсимланади. Масалан, антитиреонид моддалар қалқонсимон безда йиғилади; баъзи фенотиазинлар — меланин тутувчи тўқималарда; прогестерон — буйрак усти без мағзи, гипофиз, тухумдон, қалқонсимон ва айрисимон безларда; тетрациклин эса — скелетда.

Эмбрион ва она организмда баъзи ДВ тақсимланишини ўхшашлиги хайвонларда ўтказилган экспериментда тасдиқланган. Катталарда кузатиладиган ҳолатга қараганда қарши равишда, препаратлар ҳомиланинг экскретор йўлларида — буйрак, сийдик қопи, ўт йўллари ва ичакларда йиғилмайди.

Фетал даврнинг турли босқичларида дориларнинг тақсимланиши ўзгариши мумкин, чунки тақсимланиш бўшлиғи ва моддалар транспорти механизми ўзгариши. Масалан, ҳомиладорликнинг 3—9 ойларигача бачадон-йўлдош қон айланиши орта борадн. Бундан ташқари, бу даврда ҳомиланинг танаси тузилишида катта ўзгариш содир бўлади. Масалан, ҳомиладорликнинг 20-ҳафтасида сув миқдори 93 % бўлса, 40-ҳафтага бориб 72 % ташкил этади; липидларнинг миқдори ана шу даврларда 0,3 % дан 1 % гача, оқсиллар миқдори эса — 0,4 % дан 9 % гача ортади. Фетал давр мобайнида қон зардобидаги оқсиллар транспорти 1-2 г % дан 5 г % гача ортади. Бироқ, ҳомила плазмаси оқсилларининг баъзи препаратларни боғлаш хусусияти она плазмаси оқсилларидан анча кучсиз бўлади.

Айтиб ўтилгандек, ҳомиланинг қон айланиш тизимидаги қоннинг 60-85% киндик венасидан дарвоза вена орқали жигарга тушади ва қоннинг тахминан 15-40 % веноз оқими орқали бевосита жигарга тушади. Шунга биноан, ҳомилада дори воситаларни жигарда парчаланиши ортади. Ҳомила жигарида баъзи препаратлар концентрацияси она қонидаги концентрациядан ортиб кетиши мумкин. Ҳомиланинг жигари баъзи металлларни йиғиш хусусиятига эга: Ag, Cu, Zn, Mn, Сг ва Со. Ҳомиладорлик муддати ортиб бориши билан, 20-ҳафтадан бошлаб Cu ва Zn концентрацияси катталарникидан юқори бўлади. Шундай қилиб, ҳомилада жигар экзоген моддалар, жумладан ДВ йиғилиш жойи ҳисобланади ва у бошқа органларга нисбатан маълум даражада ҳимоя функциясини бажаради.

Дори воситалар тақсимланишига ҳомила ривожланишининг турли даврларида мембраналар ўтказувчанлиги даражасидаги фарқ ҳам таъсир кўрсатади. Қон/церебротспинал суюқлик тўсиғида юқори даражали ўтказувчанлик аниқланганда, Ҳомилада ГЭТ охиригача ривожланмаган бўлади ва шу сабабли дорининг

цереброспинал суюқлиги ва бош миядаги миқдори препаратни қон плазмасидаги миқдоридек кўрсаткичга тенг бўлади. Она қабул қиладиган кўп ДВ ҳомиланинг МНТ таъсир кўрсатиши мумкин.

Дори воситалар тақсимланишига ҳомила қонининг таркиби ҳам аҳамиятга эга. Масалан, ҳомиланинг қонида катта миқдорда фетал эритроцитлар борлиги сабабли, она қонига нисбатан трихлорэтиленни кўпроқ боғлаши мумкин.

Экскреция. Ҳомилада алмашинув махсулотларини кўпчилиги ва табиий, ДВ чиқарилиши учун ҳам асосий чиқариш органи бўлиб йўлдош ҳисобланади. Уларни йўлдош орқали транспортини амалга оширувчи асосий омиллардан бири — ёғда эрувчанлиги ҳисобланади. Ҳомилани иккинчи ўриндаги чиқариш органи бўлиб буйрак ҳисобланади. Буйракни фаолият кўрсатиши ҳомиладорликнинг 3-ойидан бошланади. Ҳомилада буйрак қон оқими паст бўлгани учун филтрация тезлиги ва фаол каналча секретияси юқори бўлмайди. Ўзининг функционал фаоллигини секин-аста ошириб, ҳомиланинг буйраги ксенобиотик ва унинг метаболитларини чиқариши хусусиятига эга бўла бошлайди. Ҳомиладорликнинг охирига келиб, сийдик ҳосил бўлиш тезлиги 15–20 мл/с ташкил қилади. Сийдик амниотик суюқликка нисбатан мочевино, креатинин ва сийдик кислотасини 2–5 баробар кўп тутади. Ҳомила буйраклари орқали ДВ чиқарилиши уларда фаол каналча транспорти жараёнини етилиши ва шаклланиши билан боғлиқ бўлади.

Ҳомила ўпкаси («донсимон пневмоцитлар») орқали ксенобиотикларни фаол экскрециясининг мавжудлиги ҳам эътироф этилмайди. Бундан ташқари, ички ҳомила-амнионал айланиш (циркуляция) ҳам алоҳида ўрин тутади. Амниотик суюқликка тушадиган ДВ ҳомила ютиб юбориб, ичакда реабсорбцияланиши мумкин. Ҳомила ютиб юборган ДВ миқдори ютиб юборилган амниотик суюқлик ҳажмига боғлиқ бўлади. Ҳомиладорликнинг охирига келиб, бу кўрсаткич 5–70 мл/с ташкил этади. Шунинг учун баъзи препаратлар ҳомила организмда қайтадан айланиб юриб, кўрсатадиган таъсир давомийлигини узайтириши ва токсик таъсир кўрсатиш ҳавфини ошириши мумкин.

Ҳомиладорлик даврида дори воситалар фармакодинамикаси

Клиник фармакологик нуқтаи назардан, ҳомиланинг ривожланиши мобайнида дори воситаларининг фармакодинамикасини ўзгариши содир бўладиган тўртта давр фарқланади:

1. Эмбриогенез, яъни органларнинг ҳосил бўлиш даври.
2. Фетогенез — органларни етилиш даври.
3. Перинатал давр, яъни бола туғилишидан олдинги охириги кунлар ва соатлар (пренатал давр) ва бевосита бола туғилганидан кейинги (постнатал давр) даврлар.
4. Эмизиш даври, бу даврда она ва бола орасида мустақкам метабolik боғлиқлик (лактация) ушлаб турилади.

Ҳомилада дориларнинг кўрсатадиган фармакодинамик таъсирларини деярли ноҳўя таъсир деб ҳисобланади. Улар жуда жиддий бўлмаслиги ва маълум ҳолларда ҳатто, керакли ҳам бўлиши мумкин. Масалан катехоламинлар, айниқса, аналептиклар, транквилизаторлар, атропиннинг юрак ва қон айланишига кўрсатадиган таъсир натижалари.

Бироқ, мақсадга мувофиқ бўлмаган, масалан, стрептомицинни ички қулоқ фаолиятини бузиши, антитиреонд гормонларнинг қалқонсимон безни катталаштириб юбориши ва ўсишни бузиши каби ноҳўя таъсирлар катта аҳамиятга эга.

Ҳомиладор аёлга ҳаётий кўрсатмалар бўйича буюрилган ДВ тўғридан-тўғри билвосита таъсир этиб, турли даражали жиддий асоратлар чақириши мумкин. Са асоратларга мисол қилиб, пренатал даврда ҳомила ўсишини секинлаштириши, асорат орган ёки орган тизимининг гипер-, гипо- ва дисфункцияларини кўрсатиши мумкин. Жиддий асоратларга бола тушиши, вақтидан олдин туғиш, ўлик болани туғилиши болани нуқсон ва генетик бузилишлар билан туғилиши киради.

Дори воситаларининг фармакодинамик таъсирларини токсик таъсирга ўтказиш секин-аста кечади ва бу мураккаб жараёнга кўп омиллар таъсир кўрсатади. Дори воситаси фаоллиги қанчалик юқори бўлса ва ҳомиланинг ривожланиш муддати қанчалик кичик бўлса, токсик таъсирлар шунчалик кучли намоён бўлади. Ҳомиладорликнинг биринчи ҳафталари ва перинатал даврда ДВ жуда эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Бунда ДВ келтирадиган ижобий натижа билан салбий таъсир нисбатан аниқ баҳоланиши керак. Организмни кейинги ривожланишига дори воситаси кўрсатадиган динамик ва токсик таъсирлари орасидаги фарқларни аниқ текшириш кийин.

Дори воситасини рецептор билан ўзаро таъсири органогенез тугашидан сўнра дарҳол ривожланади, аммо жавоб реакцияси ҳомилани ўсиши муддатини ортиқча ва эффектор тизимни ривожланиши билан ортиб бориши мумкин. Масалан, ҳомиладор вегетатив нерв тизимини холинергик фаолияти ҳомиладорликнинг 8-ҳафтасида бошланади. Ферментли тизимлар ҳам дори воситаси рецепторлари каби таъсир кўрсатиши ёки дориларнинг нисбий таъсирига учраши мумкин.

Фетал давр мобайнида икки турдаги таъсир фарқланади:

- ҳомила организмга бевосита таъсир ёки салбий таъсир кўрсатиш;
- ҳомилага асосан, она-йўлдош ўзаро таъсирлашувида ривожланадиган ўзгаришлар ёрдамида нисбий таъсир этиш.

Ҳомила организмга ДВ кўрсатадиган таъсири нишон-органларнинг (яъни буйрақ, ўпка фаолияти, МНТ фаоллиги) функционал етуқлиги билан боғлиқ. Ҳомиладор организмда ДВ катталарни кўрсатадиган таъсирлардан фарқли таъсирларни кўрсатиши мумкин. Масалан, ҳомилада атропин МНТ нисбатан юракка кучли таъсир кўрсатади. Бунда ҳомиланинг муддати ва дориларнинг фармакодинамик таъсирлари ўртасида боғлиқлик мавжуд. 8–40 ҳафталик ҳомила ва янги туғилган чақалоқларда атропин юборилгандан кейин юрак уриши сони кўпаяди.

Яна бир мисол, мепивакиннинг ҳомилага кўрсатадиган ноҳўя таъсирлари фақат она-ҳомила комплексидаги қон айланиши бузилиши натижасида эмас, балки бу препаратни бевосита ҳомила юрагига таъсир кўрсатиши билан ҳам боғлиқ.

Наркотик, уйқу чақирувчи ва эпилепсияга қарши препаратлар ҳомиланинг нерв йўлларида ўтказувчанлик ёки қон айланишини бузилишини чақириши мумкин. Гормонлар ёки ДВ чақирган метаболизмни стероидни бузилишлари тўғрисида муҳим роль ўйнаши мумкин.

Эмбрионал даврда ривожланадиган жиддий ноҳўя таъсирлар кўпинча туғма нуқсонлар пайдо бўлишига олиб келади. Фетал даврда ривожланган бузилишлар кўпинча сезиларли бўлмайди (масалан, регуляцияни бузилиши) ва уларнинг сабабини аниқлаш жуда қийин бўлади. Бундай бузилишларга ҳомила жигарида ферментлар ишлаб чиқарилишини бузилиши, липофил ДВ йиғилиши ва ҳомилада гормонал бошқарувни ўзгариши мисол бўлиши мумкин.

Дори воситасини ҳомилага кўрсатадиган бевосита таъсирларидан ташқари, нисбий таъсирлар ҳам мавжуд. Масалан, ҳомиладор аёлга вазоактив моддалар юборилганда, ДВ ҳомилага бевосита таъсир қилиш йўли билан эмас, балки она-ҳомила комплексида

гомеостазни ўзгариши йўли билан таъсир кўрсатиши мумкин. Она организмидаги сув ва электролитлар мувозанатини ўзгаришида ҳам шунга ўхшаш таъсирлар кузатилиши мумкин.

Эмбриотоксик ва тератоген таъсирлар кўрсатилиши хавфи бўйича ДВ қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

Ута юқори даражали хавфга эга дори воситалар, улар қўлланганда ҳомиладорликни тўхтатиш керак:

1. Цитостатиклар (метотрексат, винкристин, фторурацил, циклофосфамид)
2. Замбуруғ ва ўсмага қарши антибиотиклар (актиномицин, рубомицин)
3. Иммунодепрессантлар (азатиоприн, имуран) жинсий ҳужайраларга ҳам таъсир кўрсатади

Кўрсатилган препаратларнинг таъсири эркакларда 3 ойгача, аёлларда 6–12 ойгача сақланади. Ҳомиладорлик режалаштирилаётганда ана шу препаратларни қабул қилиш кўрсатилган муддатларда тўхтатилиши керак.

Юқори даражали хавфга эга дори воситалар ҳомиладорликнинг биринчи 3–10-ҳафталарида қўлланганда, эмбрионни ўлими ва/ёки ҳомилани ўз-ўзидан тушишига сабаб бўлиши мумкин:

1. Антибиотиклар (аминогликозидлар, тетрациклинлар, рифампицинлар)
2. Протозойга қарши препаратлар — аминохинолин унумлари, хинин препаратлари
3. Тутқаноққа қарши препаратлар (фенитоин, карбамазепин)
4. Паркинсонизмга қарши препаратлар
5. Литий тузлари
6. Глюкокортикоидлар
7. Яллиғланишга қарши ностероид дори воситалар
8. Перорал гипогликемик препаратлар
9. Этил спирти
10. Билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар
11. Антитиреоид препаратлар (мерказолил, йодидлар)

Ўрта даражали хавфга эга препаратлар:

1. Микробга қарши сульфаниламид препаратлар
2. Метронидазол
3. Учциклик ангидепрессантлар
4. Транквилизаторлар
5. Жинсий гормонлар (эстрогенлар)

АҚШда овқат маҳсулоти ва дори воситаларнинг сифатини назорат қилиш қўмитаси (FDA) томонидан, ҳомиладорлик даврида қабул қилинганда, уларнинг хавфлилик даражасини аниқлаш имконини берувчи тасниф қабул қилинган. Бу тасниф Австралия ва Швецияда қабул қилинган (46-жадвал).

Ҳомиладорлик даврида қабул қилиш мумкин бўлмаган дори воситалар
(X категория)

Дори воситаси	Ҳомилада кузатиладиган асорат
Амниоптерин	Кўтлаб нуқсонлар, постнатал ривожланишни ушланиб қолиши, бош миёя чапоғи-юз соҳасида нуқсонлар, ҳомиланинг ўлими
Андрогенлар	Вирилизация, оёқ-қўлларни катта бўлиб қолиши, хиқилдоқ, қизил ўпгачда нуқсонлар, юрак қон-томир тизими нуқсонлари
Диэтилстилбестрол	Қин аденокарциномаси, бачадон бўйинчаси нуқсони, тухумдонлар гипотрофияси
Стрептомицин	Карлик
Дисульфирам	Тўсатдан ривожланадиган абортлар, оёқ-қўлларни кемтикланиши, маймоқлик
Эрготамин	Тўсатдан ривожланадиган абортлар, МНТ таъсирланиши белгилари
Эстрогенлар	Юрак туғма нуқсонлари, эркак ҳомиланинг феминизацияси, томирлар аномалияси
Ингаляцион анестетиклар (галотан)	Тўсатдан ривожланадиган абортлар
Йод ¹³¹	Кретинизм, гипотериоз
Метилтестостерон	Қиз бола ҳомилани мускулинизацияланиши
Прогестинлар	Қиз бола ҳомилани мускулинизацияланиши, клиторни катталаниши, бел-думғаза чақдиқлари
Хинин	Ототоксик таъсир, туғма глаукома, сийдик-жинсий органлар нуқсонлари, ҳомила ўлими, янги туғилган чақалоқни психик ривожланишини ушланиб қолиши
Талидомид	Оёқ-қўллар дефекти, юрак, буйрак, МНТ нуқсонлари
Триметадон	Ўзига хос юз тузлиши (V-симон қош ва кўзни бир-бирига жуда яқин жойлашиши) юрак, кўз нуқсонлари, янги туғилган чақалоқни психик ривожланишини ушланиб қолиши
Ретиноидлар, витамин А препаратлари (изотретиноин-роаккутан, этретинол, тизазон ацитретинол)	Оёқ-қўллар, бош миёя чапоғи-юз соҳалари нуқсони, юрак ва МНТ нуқсонлари, кулоқ раковинасининг этилмаганлиги

АҚШ, Австралия ва Швеция таклиф этган хавфли категорияларнинг белгилари

Хавф категорияси	АҚШ таснифи	Австралия таснифи	Швеция таснифи
А	Одамларда назорат остида ўтказилган текиришларда ҳомиллага учун хавф аниқланмади; ҳомиллага учун таъсир кўрсатилиш хавфи кам	Кўп сонли ҳомилладор аёллар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ ҳомиллада тугма нуқсонлар сонини ошириши, ҳомиллага бевосита ёки инебатан таъсир кўрсатгани ҳақида ҳеч қандай небот йўқ.	Кўп сонли ҳомилладор аёллар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ репродуктив фаолиятга салбий таъсир кўрсатгани, ҳомиллада тугма нуқсонлар сонини ошириши, ҳомиллага бевосита ёки инебатан таъсир кўрсатгани ҳақида ҳеч қандай небот йўқ.
В	Ҳайвонларда ўтказилган текиришларда препаратларнинг ҳомиллага кўрсатган таъсирини аниқланмаган. Бироқ, ҳомилладорларда бу текиришлар ўтказилмаган. Ёки ноҳуя таъсирларини аниқланган, аммо аёлларда ўтказилган текиришларда аниқланмаган.	– Маълум сондаги ҳомилладорлар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ, бу препаратларнинг нуқсонлар сонини оширгани, ҳомиллага тўғридан-тўғри ёки инебий салбий таъсир кўрсатгани ҳақида маълумот йўқ. – Аёлларда ноҳуя таъсирларини ўрганиш бўйича ортирилган тажриба чекланган. – Экспериментал текириш натижаларини 3 гуруҳга бўлилади: В1 – Ҳайвонларда ўтказилган текиришлар ҳомиллага кўрсатиладиган салбий таъсирларини аниқламади В2 – Ҳайвонларда ўтказилган текириш натижаларини бир хил эмас, ҳомиллага салбий таъсир йўқлиги ҳақидаги ишончли тасдиқлар олинмади. В3 – Ҳайвонларда ўтказилган текиришларда ҳомиллага кўрсатилаётган салбий таъсирлар кўпайгани ҳақида маълумот олинган, аммо олинган натижаларнинг клиник аҳамиятини аниқланмаган.	– Маълум сондаги ҳомилладорлар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ, бу препаратларнинг нуқсонлар сонини оширгани, ҳомиллага тўғридан-тўғри ёки инебий салбий таъсир кўрсатгани ҳақида маълумот йўқ. – Аёлларда ноҳуя таъсирларини ўрганиш бўйича ортирилган тажриба чекланган. – Экспериментал текириш натижаларини 3 гуруҳга бўлилади. В1 – Ҳайвонларда ўтказилган текиришлар ҳомиллага ва репродуктив фаолиятга кўрсатиладиган салбий таъсирларини аниқламади. В2 – Ҳайвонларда ўтказилган текириш натижаларини бир хил эмас, ҳомиллага ва репродуктив фаолиятга салбий таъсир йўқлиги ҳақидаги ишончли тасдиқлар олинмади. В3 – Ҳайвонларда ўтказилган текиришларда ҳомиллага кўрсатилаётган салбий таъсирлар кўпайгани ҳақида маълумот олинган, аммо олинган натижаларнинг клиник аҳамиятини аниқланмаган.

С	<p>Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда ҳомила-да ноҳўя таъсирлар аниқланган (тератоген, эмбриотоксик ва ҳ.), аммо бу текширишлар аёлларда ўтказилмаган. Бу гуруҳ препаратлари, уни қўлланишидан олинмаган потенциал фойда ҳомиллага кўрсатилган салбий таъсирдан устун бўлганина, берилиши мумкин.</p>	<p>Узининг фармакологик таъсири ҳисобига ҳомила ва янги тугилган чақалоққа салбий таъсир кўрсатиши (ёки шунга гумон бўлиши) мумкин, аммо туғма нуқсонларнинг сабабчиси бўлмаган ДВ. Бу таъсирлар орқага қайталанмади.</p>	<p>– Узининг фармакологик таъсири ҳисобига ҳомила ва янги тугилган чақалоққа салбий таъсир кўрсатиши (ёки шунга гумон бўлиши) мумкин, аммо тератоген таъсирнинг сабабчиси бўлмаган ДВ. – Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда ҳомила кўрсатилмаган таъсир пайдо бўлган ёки репродуктив фаолиятнинг бошқа бузилишлари кузатилмади.</p>
D	<p>Ҳомила учун хавф борлиги клиник текширишда аниқланган, аммо баъзи клиник ҳолатда берилиши мумкин. Масалан, ҳаётий кўрсатма ёки оғир даражада касалликларда бошқа ДВдан натижа бўлмаган ҳолатларда.</p>	<p>Ҳомиллада нуқсонлар ва қайталанмайдиган ўзгаришлар ривожланишини ошириб юборувчи ДВ. Бу препаратлар ноҳўя фармакологик таъсирлар ҳам чақиритиши мумкин.</p>	<p>Ҳомиллада нуқсонлар ва қайталанмайдиган ўзгаришлар ривожланишини ошириб юборувчи ДВ. Бу категорияга ҳомиллага бевосита салбий таъсир кўрсатувчи, бирламчи тератоген таъсирга эга ДВ кирди.</p>
X	<p>Ҳайвонлар ва одамларда ўтказилган текширишларда ҳомиллада нуқсонлар ривожланиши аниқланган ёки ҳомила учун хавфнинг исботи одамларда қўлланганда олинган синтов натижаларида келтирилган. Ҳомилдорлик даврида қўлланганда хавф келтирадиган фойдасидан юқори бўлади. Ҳомилдорлик ва ҳомилдорлик эҳтимоли бўлган даврда қўллаш мумкин эмас.</p>	<p>Ҳомиллада турғун нуқсонлар чақирадиган препаратлар ҳомилдорлик ва ҳомилдорлик эҳтимоли бўлган даврда қўлланиши мумкин эмас.</p>	

Ҳомилдорликни сақлаб қолувчи ва бўйида бўлишга қарши препаратларни ҳомиллага кўрсатилган таъсирлари

Ҳомилдорликни сақлаш учун қўлланмайдиган эстрогенлар ҳомиллага унинг муддатига қараб турлича таъсир кўрсатади. Ҳомилдорликнинг 8–17 ҳафталари эстроген таъсирчан бўлади. Оналари ҳомилдорлик даврида эстрогенлар қабул қилган ёш

ва қизларда 20 йилдан кейин гениталий ўсамалари, эркакларда эса — мойк кистаси, жинсий ривожланишнинг бузилиши (псевдогермафродитизм) ривожланган. Шу сабабли, ҳомиладорлик даврида катта дозада эстрогенлар қабул қилиш тавсия этилмайди. Эстрогенларга гестагенлар қўшилса ҳам, бу салбий таъсирлар бартараф бўлмайди. Бу препаратларнинг комбинацияси бошқа препаратлар ва алкоголь қақирадиган тератоген таъсирни нисбатан кўпроқ қақиради.

Прогестеронни эҳтиёткорлик билан буюриш мумкин, чунки у йўлдошдан секинроқ ўтади.

Агарда аёл прогестерон тутувчи контрацепция воситаси қабул қилган даврда ҳомиладор бўлганини билмай қолган бўлса, ҳомилада куйидаги салбий ўзгаришлар: жинсий органлар шаклланишининг бузилиши ва янги туғилган қиз бола чақалоқларда псевдогермафродитизм, акне пайдо бўлиши, овозни ўзгариши каби нуқсонлар ривожланиши мумкин. Препарат таъсирида ривожланган симптомлар секин-аста йўқолиб кетади.

Ҳомиладорликнинг 4 ойигача орал гестагенлар қабул қилинса, болани нуқсон билан туғилиши хавфи ортади. Агарда аёл ҳомиладор бўлишигача контрацепция воситалари қабул қилган бўлса, нуқсонлар ривожланиш хавфи 4,3% ташкил этади.

Туғиш вақтида қўлланадиган дори воситаларни ҳомила ва янги туғилган чақалоқ организмига кўрсатадиган таъсирлари

Туғиш вақтида ҳомиланинг 1/3 қисмини организмига она қони орқали 6 тадан ортиқ препарат тушади. Бу даврда дориларни ҳомилага ўтиш тезлиги унинг физикавий-кимёвий хусусияти (липидларда эрувчанлиги, молекуляр оғирлиги ва ҳ.), она ва ҳомилада бачадон-йўлдош ва фетоплацентар қон айланиши ҳўлати, бачадонни қисқариши ва бўшашиши, альбумин ва нордон α_1 -протени миқдори ва бошқа омилларга боғлиқ.

Туғиш вақтида наркотик анальгетиклардан тримеперидин (промедол) қўлланади. Бу препарат ҳам анальгетик, ҳам спазмолитик таъсир кўрсатиб, бачадон бўйинчасини очилишига ёрдам беради. Промедол ва петидин она ва ҳомила учун хавфсиз ҳисобланади, аммо ҳомиладорлар патологияси, туғилиш вақтидаги асфиксия, вақтдан олдин туғишларда ҳомила ва янги туғилаётган чақалоқларда нафас сўндирилишини қақириши мумкин. Буни бартараф этиш учун наркотик анальгетикларнинг антагонисти — 0,1–0,25мг налорфин (0,2–0,5мг — 0,05 % эритма) киндик венасига юборилади.

Акушерликда анестезия воситаси сифатида кўпинча лидокаин ва тримекаин, баъзида — новокаин қўлланади. Ҳомила организмига маҳаллий анестетикларни тушиш даражаси юбориш йўлига боғлиқ; парацервикал анестезияда — кўпроқ, перидурал ва спинал анестезияда эса — камроқ тушади. Амид турдаги маҳаллий анестезияловчи моддалар (масалан, лидокаин) ҳомила организмида метаболизмга учраши мумкин, бироқ, лидокаиннинг фаол метаболитлари салбий таъсир кўрсатиши ҳам мумкин.

Стандарт нонаркотик анальгетиклар янги туғилган чақалоқларда тромбоцитлар агрегациясини бузилишини қақириши мумкин.

Ингаляцион ва ноингаляцион умумий анестезия воситалари йўлдошдан осон ўтиб, ҳомиланинг МНТ сўндирувчи таъсир кўрсатади. Бу препаратларни қўллаш зарурияти бўлганда дозани аниқлаш ва уларни юбориш йўли билан туғиш вақти орасидаги вақтни аниқ ҳисоблаб чиқиш лозим.

Тугиш фаолиятини рағбатлантирувчи препаратлар ва уларни ҳомила ва янги туғилган чақалоқ организмга кўрсатадиган таъсирлари

Тугиш фаолияти суёт бўлганда, вақтдан олдин сув кетиб қолганда туғиш жараёнини рағбатлантириш учун, бачадондан қон кетганда туғиш жараёнини рағбатлантирувчи ДВ қўлланади.

Бундай ҳолатларда қўлланадиган *окситоцин* дардни кескин кучайишини чақириб, фетоплацентар қон оқимини бузилиши ва ҳомила гипоксиясига олиб келади. Препарат янги туғилган чақалоқ қонидаги билирубин миқдорини оширишни ҳам чақиритиши мумкин. Бир вақтда диуретикларни буюриш мумкин эмас, чунки янги туғилган чақалоқларда тутқаноқли тортинишлар кузатилиши мумкин.

Питуитрин — гипофизнинг орқа бўлагини препарати бўлиб, бачадон мускулатурасига рағбатлантирувчи, томбир тораёттирувчи ва антидиуретик таъсирлар кўрсатади. Акушерликда бачадонни бирламчи ёки иккиламчи бўшанишида қисқарувчанлик ҳужусиятини кучайтириш; ҳомиладорлик муддатидан ўтиб кетганда; туғишдан кейинги даврдаги гипотоник қон кетишларда қўлланади. Айниқса, гестозли аёлларга қайтадан юборилганда, питуитрин артериал босимни тушириб юбориши, коронар қон оқими ва юрак фаолиятини ёмонлашувига олиб келади.

Простагландин F₂ α (сизаппрост) — минимал дозаларда буюрилади. Препарат одатда яхши кўтарилади. Простагландинлар қўлланишидан ривожланадиган асоратлар одатда юрак касалликлари, гипертензия касаллиги, қандли диабет, эмблеция, глаукома билан хасталанган аёлларда ривожланиши мумкин. Препарат бачадон ичига юборилганда ҳомила нобуд бўлади.

АЛОҲИДА ГУРУҲ ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ ҲОМИЛА ВА ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚ ОРГАНИЗМИГА КЎРСАТАДИГАН ТАЪСИРЛАРИ

Қуешига қарши ва/ёки седатив таъсирга эга дори воситалар

Ҳомиладорларнинг 80% энг биринчи безовта қиладиган симптомлардан бири — кўнгил айниши ва қуеши (айниқса, эрталаб) ҳисобланади. Бу симптомлар одатда ҳомиладорликнинг 4-ҳафтасидан бошланади ва 12–14 ҳафталарга бориб қолади. Ҳомиладорларнинг тахминан 20% ҳомиладорликнинг бутун даври мобайнида кўнгил айниши ва қуеши безовта қилади. Бу ҳолат кўпинча, дори воситаси ёрдамида даволаш ўтказилишини талаб қилмайди. Агарда қуеши кучли дегидратация, тапа вазини пасайиши, метаболик ацидоз ривожланиши ҳолатигача олиб келса, ҳомиладор аёл ва ҳомила учун фармакотерапия ўтказиш мақсадга мувофиқ бўлади. МНТ ва МИЙ органик касалликлари бекор қилингандан кейин витамин В₆ (50–100 мг/сут), пипольфен, дипразин (10–25 мг/сут), метоклопрамид (10 мг м/о ёки 5 мг в/и ҳар 6 с) ёки бромпрод билан комбинацияда буюрилади. Метоклопрамид ва бромпрод бошқариб бўлмайдиган қуеши ҳолатлари ва ҳомиладорликнинг фақат кечки босқичларида берилади.

Антигипертензив воситалар. Онда артериал босимни ортинчи ҳомилага салбий таъсир кўрсатиб, фетоплацентар қон айланишини ўзгартиради.

Миотроп спазмолитиклар (дибазол, папазол, папаверин гидрохлорид, но-шпа) ҳомилага салбий таъсир кўрсатмайди.

Магний сульфат ҳомила организмда йиғилиб, МНТ сўнишини чақиради.

Гидралазин (апрессин) — туғайтган аёлларда тахикардия, стенокардия хуружи, қуешини чақиради. Ҳомилага бевосита салбий таъсир кўрсатмайди.

Резерпин, раунатин ҳомилани ривожланишини ушлаб қолади. Агар, она туғишдан олдин резерпин қабул қилган бўлса, у ҳолда резерпин ҳомиланинг организмга тушиб, ўзининг метаболизми учун MAO қўллайди. бу гистаминни инактивацияланишини ушланиб қолиши ва ринорея, бронхорея ривожланишига олиб келади.

β-Адреноресептор агонисти метилдона (донегит, альдомет) МНТ ресепторларига таъсир кўрсатади. Ҳомила ҳам препаратни йиғади, бу МНТ кўзгалувчанлигини пасайиши билан кечади. Оғир даражали асоратларига аутоиммун гемолитик сариклик, жигарнинг жароҳатланиши (узоқ қўллаганда) киради.

Клонидин (клофелдин, гемитон, катапрессан) ҳомилага метилдонага ўхшаш таъсирлар кўрсатади.

β-Адреноблокаторлар буйрак қон оқими ва коптокчалар филтрациясини пасайишини чақиради (надололдан ташқари). Адреномиметикларни бачадон мускулатурасига кўрсатадиган тормозловчи таъсирини йўқотиб, вақтдан олдинги туғиш, бола тушишига олиб келади. β-адреноблокаторлар бачадон-йўлдош қон оқимини ёмонлаштиради, натижада ҳомила ривожланиши ушланиб қолади. гипотрофия ҳамда туғиш жараёнини сусайишига олиб келади. Ҳомилага кўрсатадиган таъсирлари брадикардия, нафасни сўндириллиши, сариклик кўринишида намоён бўлади.

β-Адреноблокаторлар қабул қилган аёлларга туғиш вақтида маҳаллий анестезия қилиш ман этилади, чунки артериал гипотония ривожланиш хавфи юқори бўлади. Умуман олганда, ҳомиладорларга β-адреноблокаторларни буюриш мақсадга мувофиқ эмас, аммо қоринча уети артмияси, артериал гипертонияда юқори селектив β-адреноблокаторлар буюрилиши мумкин.

Кальций антагонистлари юрак фаолиятини кескин бузиб юбориши сабабли, ҳомиладорлик даврида қўлланиш мақсадга мувофиқ эмас. Бироқ, охириги йилларда артериал босимни коррекциялаш ва токолитик таъсирга эришиши учун кальций антагонистлари, хусусан дигидропиридин унуми препаратлари (коринфар) кенг қўлланилмоқда.

Ганглиоблокаторлар (бензогексоний, пентамин) акушерликда кўпинча промедол ва пипольфен билан комбинацияда қўлланади. Аммо жуда эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак, чунки улар бачадон-йўлдош қон айланишини бузиши мумкин. Уларнинг таъсирини ҳомилани гипоксия натижасида нобуд бўлган ҳоллари ҳам адабиётда келтирилган. Она ва ҳомилада ичак ўтказувчанлигини динамик бузилишини ривожланиши хавфи ҳам мавжуд.

Нитроглицерин ҳомиланинг артериал босимини пасайтирмай, фетоплацентар қон оқимини яхшилайди. Охириги вақтларда кўпинча, туғиш вақтида вена ичига юбориш усулида қўлланилмоқда.

Юрак гликозидлари йўлдошдан осон ўтади ва ҳомила қони плазмасида худди онадагидек концентрация ҳосил қилади. Янги туғилган чақалоқ юраги юрак гликозидларига нисбатан резистент. Ҳомиланинг юрак ритми бузилишлари дигитоксин ёрдамида даволанади.

Диуретиклар юрак нини етишмовчилигини даволашда оддий дозаларда берилганда хавф туғдирмайди. Нисбатан хавфсиз диуретик бўлиб фуросемид ҳисобланади, аммо узоқ вақт 2 мг/кг дозада буюрилганда буйраклар кальцификациясини чақиради, уни бартараф этиш учун хлортназид қўлланади. Қўлланилганда хавф туғдирадиган диуретикларга ацетазоламид, буметанид, гидрохлортназид, этакрин кислота киради.

Антибактериал препаратлар. Ҳомила учун нисбатан хавфсиз бўлиб пенициллин ва цефалоспориинлар ҳисобланади. *Пенициллин* плацентар тўсиқдан осон ўтади, ҳомиланинг орган ва тўқималарига тез сингийди, бу ҳомиладорлик даврида ҳомила

инфекциясини даволаш имконини беради. Пенициллин тератоген таъсирни деярқ кўрсатмайди. *Ампициллин* йўлдош, амниотик суоқликда юқори концентрацияда йиғилиш хусусиятига эга. Ҳомилага ўтиб, асосан унинг ўпкаси ва буйрақларида йиғилади. Тератоген ва эмбриотоксик таъсирларга эга эмас, ўртача терапевтик дозаларда буюриш лозим. Ампициллин ҳомиладорликнинг охирида буюрилганда янги туғилган чақалоқларда сариқликни кучайишини чақирши мумкин.

Цефалоспоринлар турлича фармакокинетик хусусиятларга эга. Цефалоспоринлар тератоген таъсир кўрсатмайди. Жигарда витамин К алмашинувини пасайиши ҳисобига цефалоспоринлар гипопротромбинемия ва қон кетиш хавфини ортишти олиб келиши мумкин. Буйрак фаолияти бузилганда ўртача суткалик дозалар коррекцияланиши керак.

Тетрациклинлар ҳомиладорликнинг кечки муддатларида катта дозаларда берилганда ҳомила жигарида ўткир сариқ дистрофия чақирши мумкин. Ҳомиладорликнинг кечки муддатларида тетрациклинлар ҳатто, кичик дозаларда қўлланганда ҳам боланинг тишларини сариқ ранга бўялиб қолиши, уларнинг гипоплазияси ҳамда суяк скелети ривожланишини секинлаштириши мумкин. Ҳомиладор аёллар ва 12 ёшгача бўлган болаларга тетрациклинларни буюриш мумкин эмаслигини доимо назарда тутиш лозим.

Аминогликозидлар, хусусан, стрептомицин йўлдошдан тез ўтади ва нейротоксик (жумладан, ототоксик) таъсир кўрсатиши, скелет суяги тузилишида турли бузилишлар чақирши мумкин. Гентамицин ва канамицинни фақат ҳаётин кўрсатмалар асосида буюрилади.

Левомецетин ҳомила организмидан секин чиқиб кетади, тератоген таъсир кўрсатиб, янги туғилган чақалоқларда камқонлик, «кул ранг» синдроми – цианоз, тутқаноқ ва ўлим ҳолатини ривожланишини чақиради.

Макролидлар, жумладан, эритромицинни йўлдошдан ўтиш даражаси юқори эмас (10–12%). Кучли тератоген таъсирларни кўрсатмайди, аммо гепатотоксик таъсир кўрсатиши аниқланган. Олеандомицин ҳомилада лимфод туқима ривожланишини бузади ва шу билан иммунитет шаклланишини бузиши мумкин.

Клиндамицин (диплацин) йўлдош тўсифидан ўтади, ҳомиладорлик вақтида қўлланганда хавфсизлиги ҳақида аниқ маълумотлар йўқ. Эҳтиёткорлик билан буюрилади.

Сульфаниламидларни ҳомиладорлик вақтида қабул қилиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки улар тератоген таъсир кўрсатиб, ҳомиладорликнинг охирида сариқликни кучайтириб, билирубинли энцефалопатия ривожланиш хавфини ошириб юборади. Айниқса, таъсири узайтирилган сульфаниламидлар (сульфадиметоксин, сульфален) ҳамда комбинацияланган препаратлар (бактрим, бисептол) хавfli ҳисобланади.

Нитрофуранли препаратлар (фурадонин, фурагин, фуразолидон) йўлдошдан осон ўтади ва ҳомила олди суоқлигида йиғилади. Ҳомилада гемолиз чақиршиш мумкин. Ҳомиладорликнинг охирларида қўллаш тавсия этилмайди.

Метронидазол ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида қабул қилинганда эмбриотоксик таъсир кўрсатади, иккинчи ва учинчи уч ойликларда ҳаётин кўрсатмалар асосида буюрилади. Шунингдек, бир кунлик даволаш ўтказиш ҳам тавсия этилмайди, чунки бундай ҳолларда она ва ҳомила қонида препарат янада юқори концентрация ҳосил қилади.

Силга қарши препаратлар ҳомилада кучли жароҳатланишлар чақиради. Тубазид, изониазид препаратлари ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида қўлланганида ҳомиланинг ривожланишида қўпол нуқсонлар (анэнцефалия, юрак нуқсонлари, гидроцефалия, сийдик қопи эктопияси, анал тешикнинг битиб қолиши, гипоспадия, маймоқлик, умуртқалар ажралиши) ривожланади. Бу препаратлар

гипогликемия, психомотор ривожланишнинг секинлашиши, туғқаноқли синдромларнинг кўпайиши. Кечиктирилган асоратларга ўсмалар ривожланиши хос.

Глюкокортикостероидлар буюрилганда ҳомиладорликнинг муддати, препарат дозаси ва даволаш давомийлигини назарда тутиш керак. Преднизолон ва бошқа ГК узоқ вақт қўлланганда бириктирувчи тўқима ривожланишининг нуқсонларидан ташқари, ҳомила ривожланишини секинлашишига (суткасига ҳатто, 10 мг преднизолон қабул қилганда) олиб келиши мумкин. Ҳомиладорликнинг охириги уч ойлигида узоқ муддат давомида қўлланганда янги туғилган чақалоқларда гипогликемия, буйрак усти бези кризлари кузатилиши мумкин. Охириги вақтларда, ҳомиладор аёлларга туғишга яқин қолган даврида, айниқса, вақтдан олдин туғиш хавфи бўлганда, чала туғилган чақалоқларда респиратор дистресс-синдром сонини камайтириш мақсадида ГК буюрилади. Бунда буюриладиган ГК дозаси преднизолоннинг 10–15 мг ҳисобида олинади.

Яллиғланишга қарши ностероид дори воситалар. Ўткир яллиғланиш касалликларда, бош оғриганда аёллар кўпинча ацетилсалицил кислота қабул қилади. Ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида аспирилни (ҳатто, ҳафтасига 1 марта) қабул қилиниши ҳомилага салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Салицилатлар қўлланганда қуйидаги ноҳўя таъсирлар ривожланиши мумкин: эмбриотоксик таъсир, ҳомила резорбцияси; тератоген таъсирни туғилгандан кейин юрак қон-томир тизими томонидан нуқсонлар кўринишида (чан қоринча гипоплазияси, қоринчалараро тўсиқ битмаслиги, артериал оқимни вақтдан олдин битиб қолиб, ўпка гипертензиясини ривожланиши) намоён бўлиши; диафрагмал чурра; ҳомила ўсиши тезлигига таъсир кўрсатиб, туғма гипотрофия ривожланиши.

Бундай таъсирларни бошқа ЯҚНДВ — нидометацин, ибупрофен, вольтарен, флуфенам кислота, напроксенлар ҳам кўрсатади. Ҳомиладорликнинг кечки муддатларида ЯҚНДВ, жумладан, аспирин қабул қилинса, ҳомилада тромбозитлар фаолиятини еттишмаслиги натижасида қон кетиш асорати кузатилиши ҳамда ҳомиладорликни муддатидан ўтиб кетишига ҳам олиб келиши мумкин. Шу сабабли, ҳомиладорлик вақтида ЯҚНДВ қабул қилиш тавсия этилмайди.

Антикоагулянтлар. Ҳомиладорлик вақтида гепаринни қўллаш мумкин. Гепарин йўлдошдан ёмон ўтади ва протамин-сульфат ёрдамида осон нейтралланади. Шунинг ёрдамида тугиш керакки, гепарин қўлланганда доимий шифокор назорати ўтказилиши керак. Ҳомиладорлик даврида гепарин билан даволаш ўтказилган аёлларга туғиш вақтида эпидурал анестезия ўтказиш абсолют қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Билвосита антикоагулянтлар йўлдошдан осон ўтади ва ҳомила қонида ивувчанликни пасайтириб (геморрагия, бола тушиши, ҳомилаги нобуд бўлиши) юборади. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида билвосита антикоагулянтлар қўлланганда эмбриотоксик ва тератоген таъсирлар (бурун гипоплазияси, қўлнинг калталаниши, кўз атрофияси, катаракта, суяк ривожланиши нуқсонлари) ривожланиши мумкин.

Гипогликемик препаратлар. Ҳомиладорлик даврида инсулинга боғлиқ беморларни назорат қилиш лозим. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида бундай беморларда одатда, инсулинга бўлган талаб камаяди, иккинчи ва учинчи уч ойликларда эса аксинча, ортади.

Диабетга қарши сульфаниламидли препаратлар перинатал ўлим сони, тератоген таъсирларни (микрофтальмия, анофтальмия, катаракта, анэнцефалия) ошириб юборади. Мантинил препарати қабул қилинганда янги туғилган чақалоқларда узоқ давом этувчи гипогликемия ва гиперинсулинизмнинг сабаби бўлиб, ўлим ҳолатини ортишига олиб келади. Ҳомиладорлик ва эмизикли даврларда глюреинорм препарати

қўлланишининг хавфсизлиги ҳақида маълумотлар йўқ. Диабетон ҳам глиоренорма ўхшаб, ҳомиладорлик даврида буюрилмайди.

Ҳомиладорлик даврида гипогликемик препаратларни буюриш зарурияти бўлганда, инсулин буюрилиши мумкин, чунки у йўлдошдан деярли ўтмайди.

Бронхиал астмани даволаш учун қўлланадиган препаратлар. Бу гуруҳга кирувчи ва нисбатан хавфсиз бўлган препаратлар қуйидагилар ҳисобланади: аминофиллин, бекламетазон, ипратропиум бромид, кромоллин, тербуталин. Альбутерол, изопротеринол, метапротериноллар қўлланганда маълум даражада хавф чақириши мумкин.

Витаминлар. Гипо- ва гипervитаминозлар ҳомила ривожланишини бузилишига олиб келиши мумкин. Витамин В₂ етишмаслиги оёқ-қўллар ривожланиши нуқсонлари, қаттиқ танглай кемтиги; витамин А — қаттиқ танглай кемтиги ва анэишефалия (катта дозаларда тератоген таъсир кўрсатади); фолат кислота — юрак қонтомир тизими, кўриш органи нуқсонлари (микро- ва анофтальмия, катаракта); витамин С (ҳам етишмаслиги, ҳам ортиб кетиши) — ҳомиладорликни тўхташи, бундан ташқари, гипervитаминоз С ҳомиладорларда капиллярлар ўтказувчанлигини кескин ортиб кетиши, тўқималар гипоксиясини кучайтириши мумкин. Гипervитаминоз Е эмбрион ривожланишини бузилиши ва кўпинча, унинг побуд бўлишига олиб келади. Туғилган болаларда бош мия, кўз ва скелет суякларини нуқсонлари кузатилади.

Гормонал препаратлар. Ҳомиладорликнинг 8–17 ҳафталарида аёл киши диэтил-стильбэстрол қабул қилган бўлса, туғилган қиз болаларда қин аденокарциномаси ҳамда жинсий органларнинг анатомик ва функционал нуқсонлари: бачадон бўйинчасида кўндаланг бурмалар ҳосил бўлиши, Т-симон бачадон, бачадон гипоплазияси, тухумдонлар дисфункцияси ривожланиши хавфи ортиб кетади. Ҳомиладорликнинг биринчи ойларида эстроген ва прогестинлар қабул қилиш тавсия этилмайди, чунки туғилган ўғил болаларда псевдогермафродитизм ривожланиш хавфи юқори бўлади. Гормонал контрацепция моддалари чақирадиган тератоген таъсирлар VACTERL синдроми (вертебрал, анал, кардиал, трахеал, ренал нуқсонлар ва оёқ-қўлларнинг нуқсонли тузилишлари) кўринишида келтирилган.

Ҳомиладорлик даврида салбий таъсир кўрсатадиган дорин воситаларининг умумлаштирилган таъсирлари 48, 49, 50, 51 ва 52-жадвалларда келтирилган.

Тератоген ва эмбриотоксик таъсирларга эга дори воситалар
(категория D)

Фармакологик гур.ҳ	Дори воситаси	Ҳомила ва янги туғилган чақалоқларда қузатиладиган асоратлар
Антибиотиклар	Стрептомицин	Ототоксик таъсир
	Тетрациклин	Тишлар дисколорацияси, тиш эмали гипоплазияси
Антидепрессантлар	Литий	Юракнинг туғма касалликлари, буқоқ, гипотония, неонатал цианоз
	Диазепам	Гипотермия, гипотония, оёқ-қўл нуқсонлари
	Имипрамин	Нафас олиш органлари омонидан ўзгаришлар, оёқ-қўл нуқсонлари, тахикардия, сийдик ушланиб қолиши, неонатал дистресс-синдром
	Нортриптилин	Неонатал дистресс-синдром, цианоз, гипертония, титраш, сийдик тугилиши
Анальгетиклар	Аспирин	Неонатал қон кетиши, чала туғилган болаларда бош мия ичдан қон кетиши, ўпка артериясининг турғун гипертензияси
	Индометацин	Ўпка артериясининг неонатал гипертензияси, юрак-ўпка адаптациясининг бузилиши, ҳомила ўлими
	Колхицин	Тўсатдан абортлар, трисомия
Антикоагулянтлар	Варфарин	Эмбриопатия, ривожланишнинг ушланиб қолиши, кўриш нерви атрофияси, тутқалоқлар, ўлимга олиб келувчи қон кетишлар
Гипотензив воситалар	Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
	Резерпин	Бурун шиллик қобиғи гиперемиyasi, летаргия, гипотермия, брадикардия
Тўқанокқа қарши воситалар	Фенобарбитал	Эшитишни ёмонлаштириши, МНТ сўниши, камқонлик, титраш, тўхтатиш синдроми, гипертензия
	Фенитонин	Оёқ-қўллар ва юз-мия қисмлар нуқсонлари, ақлий ривожланишнинг ушланиб қолиши, юрак туғма касалликлари, қон кетишлар
	Вальпроат натрий	Умуриққа кемчилиги
	Этосуксенмид	Монголоид кўриниш, катта буйин, ривожланишнинг тўхтаб қолиши, дермал фистула

Безгакка қарши дорилар Усмага қарши воситалар	Хлорохин	Ототоксик таъсир
	Азатиопирин	Ўпка стенози, полидактилия, юзнинг дисморфогенези
	Бусульфан	Ҳомиладорлик ва туғилгандан кейинги ривожланишни ушланиб қолиши, шох пардани хиралашиши
	Хлорамбуцил	Буйрак фаолиятини бузилиши
	5-фторурацил	Абортлар, мия-юз қисмини дефектлари
	Меркаптопурин	Абортлар, мия-юз қисмини дефектлари
	Метотрексат	Пешона суягини йўқлиги, бош чаноғи суяқларини битиб қолиши, абортлар, туғил- гандан кейинги ривож- ланишни ушланиб қолиши
	Винкристин	Ҳомилани кичкина бўлиши, ҳомиланинг нотўғри жойлашиши
Анти тиреоид гормонлар	Метимазол	Бўқоқ, бошнинг сочли қисмининг ўрта бўлагини яраланиши
Оғиз орқали қабул қилинадиган гипогликемик препаратлар	Хлорпропамид	Ривожланишнинг кўп нуқсонлари, гипогликемия
Седатив воситалар	Хлордиазепоксид	Депрессия, абстиненция синдроми, ўта юқори таъсирчанлик
Уйқу чақирувчи воситалар	Мепробамат	Юракнинг туғма нуқсонлари, абстиненция синдроми, диафрагма нуқсонлари
Витаминлар	Витамин А суткасига 10 000 ХБ дозадан кўп бўлганда	Юрак қон-томири тизими, қулоқ раковинаси ва бошқа нуқсонлар

Ҳомила ва янги туғилган чақалоқларга салбий таъсир кўрсатадиган,
рецептсиз сотиладиган препаратлар

Препаратлар	Ҳомила ва янги туғилган чақалоққа кўрсатадиган таъсирлари
Кодеин (баъзи давлатларда кўп таркибли препаратлар таркибида)	Танглай кемтиги, бўри жағи, тўхтатиш синдроми
Эфедрин	Тахикардия
Темир сульфати	Туғма нуқсонлар, меъда-ичак бузилишлари
Индометацин	Буйрак фаолиятини бузилиши, некрозли энтероколитлар, ductus arteriosus торайиши
Магний сульфат	Гипотония, гипоплексия, МНТ ва нафас тизими сўниши, ҳомиладорлик даврида ҳомила адаптациясининг бузилиши, тутқаноқлар
Магний учсиликат	Буйраклар жароҳатланиши
Парацетамол	Буйраклар жароҳатланиши, буйрак етишмовчилиги, туғма катаракта
Пиридоксин	Тутқаноқлар
Салицилатлар	МИЙдан қон кетиши, петехия, цефалогематома, қон кетишга мойиллик, туғилган чақалоқ вазнининг камлиги, кўп сонли перинатал ўлим, ўпка гипертензияси
Витамин А (ретинол)	Тўсатдан ривожланган абортлар, гидроцефалия, юрак жароҳатланиши
Витамин Д (холекальциферад)	Аортанинг қопқоқча усти стенози, янги туғилган чақалоқнинг психик ривожланишини ушланиб қолиши
Витамин К (менадион)	Сариқлик, гематологик бузилишлар

Тератоген таъсир кўрсатувчи препаратлар

Препаратлар	Кузатиладиган нуқсонлар
АПФ ингибиторлари	Буйрак жароҳатланиши, суяк тўқимаси дефекти, олигогидрамнион, бачадон ичи ривожланишининг ушланиб қолиши (2 ва 3-уч ойликда қўлланганда)
Бензодиазепинлар	Тўхтатиш синдроми, апноэ, гипотония, гипотермия (туғишдан олдин қабул қилинганда)
Карбамазепин	Невронал канал нуқсонлари (1%)
Циклофосфамид	Бола тушиши, қўлнинг катта бармоқларини йўқлиги, кўз нуқсонлари
Кумарин унумлири	Бурун гипоплазияси, нуқталли хондродисплазия, суяк тўқимаси, юз ва МНТ нуқсонлари (10% биринчи уч ойликда қабул қилинганда)
Диетилстильбестрол	Қин ва бачадон бўйинчаси аденокарциномаси, мойк гипотрофияси
Дифенилгидантонин	Юз, скелет нуқсонлари, танглай кемтиги, нейро-бластома, микроцефалия (5-10%)
Эрготамин (катта дозада)	Невронал канал нуқсонлари, интерстициал агрезия
Андроген фаолликка эга гомонлар	Аёлларнинг ташқи жинсий органлари маскулинизацияланиши
Йодидлар вод-131	Буқоқ, кретинизм, гипотиреоз
Канамицин	Эшитишни бузилиши
Литий	Юрак нуқсонлари (2%)
Мизопростол	Оёқ-қўл ривожланишини бузилишлари, бош миёна чаноғи нуқсонлари, Мебиус синдроми, бола тушиши
ЯҚНДВ	Олигогидрамнион, боталлов оқимини вақтдан олдин битиб қолиши, геморрагия, невронал канал дефекти (учинчи уч ойликда қўлланганда)
Пеницилламин	Тери қопламини буриштиб қолиши (1%)
Фенитоин	Юз ва МНТ нуқсонлари
Тизимли қўлланадиган ретиноидлар (изотретиноин, этретинат)	Бола тушиши, юз, бош миёна чаноғи, юрак, оёқ-қўллар, МНТ нуқсонлари. Изотретиноин: нуқсонлар хавфи - 10%, бола тушиши - 40%
Стрептомицин	Эшитишни бузилиши
Талидомид	Оёқ-қўл дефектлари, юрак, буйрак, МИИ нуқсонлари, карлик, кўриш дефектлари (1-2-ойларда қўлланганда хавф 20%)
Тетрациклин	Сут тишлари эмалли дефектлари (у 50%)
Вальпроат кислота (вальпроат натрий)	Невронал канал дефекти

Ишончли контрацепция шароитида қўллаш мумкин бўлган,
X категориядаги препаратлар

Препаратлар	Контрацепция препаратини қабул қилишни бошлаш вақти (1 ой олдин)	Препарат қабул қилиш тўхтагандан сўнг контрацепция давомийлиги	Контрацепциянинг икки тури
Изотретиноин	+	+ 1 ой	+
Лефлюномил (арава)			
Диклофенак + мисопростол (артротек)			
Мизопростол (шитотек)			
Интерферон- α -2 β			
Рибавирин и интерферон- α -2 β		+ 6 ой	+
Ацитретин (сориапан)	+	+ 3 йил	+
Бексаротен (таргретин гель)	+	+ 1 ой	+
Бексаротен (таргретин капсула)	+	+ 1 ой	+
Тазаротен (тазорак гель)			+
Талидомид (таломид)	+	+ 1 ой	+
Рибавирин (виразол)			
Госерелин ацегат имплантат (золадекс)	+ 12 ҳафта		

Ҳомиладорликка синамани қўллаш бўйича тавсиялар

Препаратлар (сотувдаги номи)	Даволашгача	Синама ўтказиш оралиғи	Синама сезгирлиги (камда 50 mIU/ ml)
Изотретиноин (аккутан)	+ (2 негатив синама)	+ Ҳар ойда	+
Лефлюномид (арава)	+ Олдин		
Диклофенак + мизопростол (артротек)	+ (2 ҳафта мобайнида)		
Мизопростол (цитотек)	+ ((2 ҳафта мобайнида)		
Интерферон- α -2 β (интрон А)			
Рибавирин и интерферон- α -2 β	+ Дарҳол олдидан		
Ацитретин (сориатан)	+ (1 ҳафта мобайнида)	+ Мунтазам	+
Бексаротен (таргретин гель)	+ (1 ҳафта мобайнида)	+ Ҳар ойда	+
Бексаротен (таргретин капсулы)	+ (1 ҳафта мобайнида)	+ Ҳар ойда	+
Тазаротен (тазорак гель)	+ (2 ҳафта мобайнида)		+
Талидомид (таломид)	+ (24 с давомида)	+ Биринчи ойда ҳар ҳафта, сўнг ҳар ойда	+
Рибавирин			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	+ Олдин	Дарҳол олдидан	

ЭМИЗИКЛИ АЁЛЛАРДА КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ ЎЗИГА ХОС ТАМОЙИЛЛАРИ

Эмизикли аёллар қабул қиладиган ДВ кўпчилиги сут билан ажралиб чиқади. Она сүтидаги ДВ узоқ вақт таъсир қилганда болага салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Бу айниқса, таъсир доираси тор бўлган ДВ учун хос. Баъзи ДВ (масалан, пролактин секретациясига ёки сут безининг қон айланишига таъсир этувчилар) лактацияга салбий таъсир кўрсатиши – уни камайтириши ёки тўхтатиб қўйиши ҳам мумкин.

Сут секретациясини эстрогенлар, прогестерон, леводопа, перорал қабул қилинадиган контрацептивлар, эфедрин, фуроосемид, адреналин, этаноллар сўндиради. Баъзи ДВ, масалан, окситоцин ва унинг унумлари, никотин, аскорбин, глутамин кислоталар, тиамин, пиридоксин, пирроксан, церукал, теофиллин, токоферол, допегитлар аксинча, сут секретациясини кучайтириши мумкин.

Она сүтига ионизацияланмаган, айниқса, молекуляр оғирлиги 200Д гача бўлган молекулалар осон ўтади. Кучсиз ишқорлар ҳам кучсиз кислоталарга нисбатан она сүтида кўп йиғилади. Сутга фақатгина қон плазмаси оксидлари билан боғланмаган ДВ ўтади. Бола организмига она сүти орқали ДВ тушмаслигини олдини олиш учун дорини қабул қилинган вақт билан эмизish вақти орасида каттароқ танаффус қилиниши керак.

Эмизикли аёл қабул қилаётган баъзи ДВ янги туғилган чақалоқ организмига кам миқдорда сут билан тушади (қабул қилинган дозанинг 1-2%) ва нисбатан ҳавфсиз ҳисобланади.

Бироқ, эмизикли даврда буюриш мақсадга мувофиқ бўлмаган ДВ ҳам мавжуд (53-жадвалга қаранг). Уларни буюриш зарурияти туғилганда, эмизishни вақтинча тўхтатиш тавсия этилади.

53-жадвал

Эмизикли даврда қўллаш мумкин бўлмаган дори воситалар

Дори воситаси	Ножўя таъсирлар
Алкоголь	Бош айланиши, ўсиши тўхтаб қолиши, Кушинг синдроми, сут ишлаб чиқарилишини пасайиши
Амфетаминлар	Таъсирчанлик, уйқунинг бузилиши
Бромокриптин	Лактацияни сўндирилиши
Хлорамфеникол	Мия кўмиги сўндирилиши, кўнгил айниш, овқат емаслик
Циметидин	Болада меъда шираси кислоталигини пасайиши, дорилар алмашишувини бузилиши, МНТ рағбатланиши.
Кокаин	Тўхтатиш синдроми, тутқалоқлар, ўзини тутиш фаолиятини бузилиши
Циклофосфамид	Иммунитетни сўндирилиши
Циклоспорин	Нефротоксик таъсир
Доксорубинин	Кардиотоксик таъсир ва мия кўмигини сўндирилиши
Эрготамин	Кўнгил айниши, қусниш, тутқаноқлар, лактацияни сўндирилиши
Олтин тузлари	Тошмалар, жигар ва буйрак фаолиятини бузилиши
Героин	Янги туғилган чақалоқларда наркотик боғлиқлик ривожланиши

Йод ¹²⁵	Қалқонсимон без фаолиятини сўндирилшини
Йод ¹²¹	Қалқонсимон без ўсмаси ривожланиши хавфи
Литий	МНТ фаолияти бузилиши, юрак қон-томпир тизими бузилишлари
Метадон	Кескин тўхтатилганда — опнатларни тўхтатиш синдроми
Метимазол	Қалқонсимон без фаолиятини сўндирилшини, альтернатива сифатида пропильтиоурацил қўлланади.
Метотрексат	Иммунитетни сўндирилшини
Метронизадол	Она сутида худда она плазмасидагидек миқдорда бўлади, шу сабабли, мутаген ва канцероген таъсирлар кўрсатиши мумкин
Морфин	Ўрганиб қолиш
Фенциклидин	Геморрагия
Радиофармацевтик моддалар (гадлий)	Мия кўмигини сўниши
Салицилаглар	Метаболик ацидоз, тошмалар; альтернатива сифатида ацетаминофен таклиф этилади.
Тинидазол	Она сутида худда она плазмасидагидек миқдорда бўлади, шу сабабли, мутаген ва канцероген таъсирлар кўрсатиши мумкин

54-жадвал

Эмизикли даврда эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак бўлган дори воситалар

Препаратлар	Пожўя таъсирлар
Алюминий тутувчи агентлар	Ривожланишни ушлаиб қолиши
Амангадин	Сийдик тутулиши, кўнгил айниши, терида тошмалар
Атропин	Лактацияни сўниши, антихолинэргик таъсирлар
Хлорпромазин	Бош айланиши, летаргия, ўнгл болаларда гинекомастия, қиз болаларда галакторея
Диазепам	Седатив таъсир
Доксепин	Рангпардик, жавоб реакциясини йўқити
Эстрогенлар	Феминизация
Индометацин	Тутқаноқлар
Изониазид	Пиридоксин (витамин В ₆) етишмовчилици
Нитрофурантонин	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназ етишмовчилици бўлган болаларда гемолиз
Налидикс кислота	Гемолитик камқонлик
Новобиноин	Гинербилнрубнемия
Ичпадаган антикоагулянтлар	Цефалогематома, қон кетиш хавфини орғиб кетиши
Ичпадаган контрацептивлар	Кўкрак безларининг катталаниши, сут ишлаб чиқарилиши ва оқсил миқдорини камайиши, феминизация, тана вазнини камайиши
Фенобарбитал	Седатив таъсир, жавоб реакциясини камайиши, метгемоглобинемия, сўрши рефлекетни пасайиши

Фенитоин	Метгемоглобинемия
Преднизон	Усини сўниши, буйрак усти беги фаолиятини пасайиши
Сульфаниламиды	Склерэ ранини ўзгариб қолиш хавфи, аллергик реакция, сариқлик
Метотрексат	Иммунитетни сўндирилиши
Теофиллин	Таъсирчанлик, уйқунинг бузилиши
Толбутамид	Сариқлик, гипогликемия

II ҚИСМ ХУСУСИЙ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

8-БОБ. КАРДИОТОНИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Юрак етишмовчилиги ёки қон айланиш етишмовчилиги — бу юрак қон-том тизими касалликлари натижасида келиб чиқадиган синдром бўлиб, юрак насос фаолиятини пасайиши ва нейрогормонал тизимнинг фаоллашишига олиб келади.

Қон айланиш етишмовчилиги деярли барча юрак қон-том тизими касалликлари натижасида ривожланиши мумкин, аммо кўпинча, ЮИК, артериял гипертония, турли этнологияли кардиопатия, юрак қонқоқчалари нуқсонлари, перикард касалликлари, узоқ давом этаётган тахикардия ва бошқалар унинг сабаби бўлади. Бу касалликларнинг барчаси миокарднинг қисқарувчанлик хусусиятини пасайишига олиб келади. Юрак зарб ҳажмининг камайиши симпатoadrenal (САТ) ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимларининг (РААТ) компенсатор фаоллашуви билан кечадди. Бу нейрогормонларнинг кўп миқдори вақт ўтгач миокард гипертрофияси, кардиомиоцитлар ишемиyasi ва энергетик захирасини камайишига олиб келади. Натижада сурункали қон айланиши етишмовчилиги беморларида юрак насос фаолиятининг пасайиши ва миокард ҳужайраларининг nobud бўлиши кучаяди. Натрийуретик гормон ва РААТ фаоллашуви организмда натрий ва сувнинг кўп миқдорда ушланиб қолишига олиб келади. Бунда суюқликнинг бир қисми томирлардан ушланиб қолмасдан организмда тарқалади.

Қон айланиши етишмовчилигининг асосий белгилари — нафас сиқилиши, юрак уриб кетиши, тез чарчаш, жисмоний фаолликни чекланиши ва организмда ортиқча суюқлик миқдорда сувнинг ушланиб қолишидан иборат. Симптомларнинг намоён бўлиши даражаси кам даражадан (фақат жисмоний зўриқишда пайдо бўладиган), ҳатто тинч ҳолатда ҳам кузатиладиган нафас сиқилиши ва кўп миқдордаги ишлар билан кечувчи юқори даражагача фарқланади. Сурункали юрак етишмовчилиги зўриқувчи кечувчи эга бўлиб, симптомлар секунда-аста кўпайиб боради, аммо замонавий даволаш усуллари қўлланиши қон айланиши етишмовчилигининг кучайиши ва бемор аҳволининг анча яхшиланишига олиб келади.

Юрак етишмовчилигининг кечувига кўра ўткир ва сурункали турлари фарқланади, бу ДВ танлаш ва юбориш йўллари белгилаш учун аҳамиятга эга. Юрак етишмовчилиги оғирлик даражасининг иккита таснифи мавжуд: Стражеско-Василенко бўйича (I, II ва III, III босқич) ва Нью-Йорк ассоциациясига мувофиқ (I-IV ФС).

Юрак етишмовчилиги фармакотерапияси қуйидагиларни назарда тутати:

- Асосий касалликни даволаш
- Миокарднинг пасайган қисқарувчанлик фаолиятини ошириш
- Миокардга бўлган олдинги ва кейинги зўриқишни камайтириш
- Натрий ва сув ушланиб қолишини бартараф этиш
- САТ фаолигини сундириш

Юрак етишмовчилигини даволашда етакчи ўринлардан бирини миокарднинг қисқарувчанлигини оширувчи ДВ, яъни мусбат инотрон таъсирга эга дорилар эгаллайди. Буларга киради:

- Симпатоадренэргик рецепторларни рағбатлантирувчилар
- Глюкагон
- Метилксантин унумлари (фосфодиэстераза ингибиторлари)
- Юрак гликозидлари

Симпатоадренэргик рецепторларни рағбатлантирувчилар «Томирлар тонусини оширувчи ДВ клиник фармакологияси» бобида батафсил ёритилган.

ГЛЮКАГОН

Глюкагон — меъда ости беzi альфа хужайрасининг гормони. Миокардга махсус глюкагонли рецепторлар орқали кардиорағбатлантирувчи таъсир кўрсатади, юрак ва зарб индекси, юракнинг минутли ҳажмини ошириб, умумий периферик қон томирлар қаршилигини камайтиради. Бундан ташқари, глюкагон САТ фаоллигини сўндиради, қондаги адреналин ва норадреналин миқдорини камайтиради, юракнинг барча бўлақларида импульс ўтказилишини яхшилайдди, диурезни оширади. Глюкагон юрак гликозидларига қараганда кучсиз, аммо бирга қўллаганда уларнинг ножўи таъсирини бартараф қила олади. Глюкагон юрак гликозидларига қарши кўрсатмалар бўлган ёки таъсири кам бўлган ҳўидаги ҳолатларда мустақил равишда қўлланади:

- Брадикардия, ритм ва ўтказувчанликнинг бузилиши билан кечувчи ҚАЕ
- Кардиоген ва септик шок
- Тўлиқ AV-блокада ва қоринчалар фибрилляциясида ҚАЕ бўлганда

ФОСФОДИЭСТЕРАЗА ИНГИБИТОРЛАРИ

Фосфодиэстераза ингибиторлари цАМФаза ферменти фаоллигини сўндирилиши натижасида хужайрада цАМФ миқдорини оширади. Қисқараётган кардиомиоцитларда цАМФ ортиши қатор мураккаб биокимёвий жараёнларни ишлатиб юборади, натижада цитоплазмада эркин кальций ионлари миқдори ортади, бу эса юрак мушаклари қисқарувчанлигини ортишига, яъни мусбат инотроп таъсир ривожланишига олиб келади. Бундан ташқари, бу гуруҳ дорилари тўғридан-тўғри миолитик таъсир кўрсатади, периферик артериола ва веналар тонусини пасайтиради ва шу йўсинда, миокардга бўлган олдинги ва кейинги зўриқишни пасайтиради.

Бу гуруҳ препаратларига амринон, милринон, эноксимон ва бошқалар киради. Бироқ, бу ДВ кенг қўлланмайди, чунки клиник текширувлар ўтказилганда қоринчали аритмия, баъзида эса ўлим ҳолатларини ҳам чақиритиши аниқланган. Шунинг учун, ҳозирги вақтда улар ўткир юрак етишмовчилигини даволашда юрак гликозидлари, диуретиклар, АПФ ингибиторлари, вазодилататорлар қўлланганида натижа бўлмаган ҳолларда қўлланади.

ЮРАК ГЛИКОЗИДЛАРИ

Қон айланиши етишмовчилигини даволашда юрак гликозидлари асосан учта — мусбат инотроп, манфий хронотроп ва нейромодуляцияловчи фармакодинамик таъсирларга эга бўлгани сабабли қўлланади. Бу гуруҳ препаратлари 200 йилдан зиёд қўлланиб келмоқда, ана шу давр мобайнида уларга бўлган қизиқиш гоҳ кучайган, гоҳ пасайган. Ҳозирги вақтгача уларни қўлланишининг клиник томонлари охиригача ўрганилмаган, бироқ ХХI асрни «ренессанс» ёки юрак гликозидлари қўлланишининг тикланиш даври деб атаса ҳам бўлади.

Тарихий маълумотнома

Турли тўқималардан олинадиган, биологик фаол модда ҳисобланган юрак гликозидларининг даволовчи хусусиятлари қадимий мисрликлар давридаёқ маълум

эди. Юрак гликозидлари хусусиятларинин 1875 йилдаёқ Уайтернинг ёритиб берган ишларида буюришини тавсия қилган. Аммо гликозидларин буюришга кўрсатма берган қарши кўрсатмаларни 1875 йили англиялик шифокор Вильям Визернинг тизимлаштирган. Бироқ, юрак гликозидларинин юрак иши етишмовчилигида кенг қўлланиш фақатгина XX асрнинг ўрталаридан бошланган.

Юрак гликозидлари таснифи

ЮГ турлича таснифланади. УАШ амалиёти учун ЮГ эрувчанлиги (дориларнинг фармакокинетикига таъсир кўрсатади) ва таъсир давомийлиги бўйича таснифлаш аҳамиятга эга. Эрувчанлиги бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади: кутбсиз (гидрофил), кутбсиз (липофил) ва аралаш (гидролипофил). Таъсир давомийлиги бўйича қисқа таъсир этувчи (строфантин ва коргликон — 1—3 кун), ўрта давомийликда таъсир этувчи (дигоксин, целанид — 5—8 кун) ва узоқ таъсир этувчи (дигитоксин, ацетилдигитоксин — 14—21 кун) гуруҳларга бўлинади.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

ЮГ кардиомиоцитларининг Na^+ , K^+ , АТФазасинин (натрий насоси) сўндиради. Натижада цитоплазмада натрий ионлари йиғилади, бу эса ўз ўрнида кальций ионлари миқдорини орттириши ва кардиомиоцитларининг саркоплазматик ретикулумдаги кальций ионларининг кўп миқдори тропонин С билан ўзаро таъсирлашади. Бу эса ўз ўрнида кардиомиоцитлар қисқарувчанлигини кучайтиришига олиб келувчи кальций ионларининг ўзаро таъсирини фаолаштиради.

ЮГ асосий фармакодинамик таъсирлари:

- *Мусбат инотрон таъсир* — бу миокард қисқарувчанлиги кучи ва тезлигининг орттиришидир, натижада юракнинг минутли ва зарб ҳажми ортади. Миокарднинг қисқарувчанлигининг орттириши юракнинг охириги-систолик ва охириги-диастолик ҳажмининг камайишига ва миокарднинг кислородга бўлган талабининг камайишига олиб келади.

- *Манфий хронотрон таъсир* — юрак қисқаришлар сонининг камайиши. Аорта ёйи бароресепторлари ва каротид синуси рағбатланиши натижасида қайсар нерв тонуси ортади. Натижада синус тугуни автоматизми пасаяди ва ЮҚС камаяди.

- *Манфий дромотрон таъсир* — АВ-туғундаги рефрактерликнинг узайиши ва ундан импульс ўтказилиши тезлигининг секинлашишидир. ЮГ рефрактерлик даврини оширади ва АВ-туғундан импульслар ўтказилишининг минутига 60—80 гача камайтиради. Шу таъсирга асосан ЮГ хилшилловчи аритмияларда қўлланади. ЮГ қабул қилинганда диастола узаяди ва қоринчаларининг тўзиши яхшиланади ва табиий, юрак зарб ҳажми ортади.

- *Мусбат батмотрон таъсир* — миокард қўзғалувчанлигининг ва ўтказувчан тизимдаги автоматизмнинг орттиришидир. ЮГ катта дозада юборилганда хужайрада кальций ионлари миқдори ортиб кетади, калций эса камаяди ва бу таъсир амалга ошади. Умуман олганда бу таъсир салбий роль ўйнайди, чунки миокард қўзғалувчанлигининг орттириши натижасида аритмияларга (экстрасистолия кўринишида — дигиталис заҳарланишининг биринчи белгиларидан) олиб келиши мумкин.

Охириги йилларда ЮГ *нейромодуляцияловчи таъсирига* ҳам аҳамият берилмоқда. ЮГ кичик дозада қабул қилинганда ҳам симпатик нерв тизими фаоллиги сўнади, қон плазмасида норадреналин миқдори камаяди. Бўйрак каналчалари эпителий хужайраларида Na^+ , K^+ — боғлиқ АТФ-азанинг ингибириланиши натижасида натрий

нони реабсорбцияси пасаяди ва дистал каналчаларда уларнинг миқдори ортади, бу эса ренин секретациясини камайтиради. ЮГ бу механизми диурез ортишига олиб келади. Умумий ва буйрак гемодинамикасининг яхшилангани ҳам аҳамиятга эга.

Фармакокинетика

Барча ЮГ кардиотоник таъсир механизми бўйича бир хил бўлиб, фармакокинетик кўрсаткичлари бўйича бир биридан фарқланади.

Гидрофил (қутблн) юрак гликозидлари МИЙ ёмон сўрилади, жигарда деярли метаболизмга учрамайди, организмдан асосан ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 23–26 соат; қон плазмаси оқсиллари билан кам боғланади. Таъсири вена ичига юборилгандан сўнг 2–10 мин бошланиб, 15–90мин чўққисига етади. Тўйинтирувчи доза 0,6мг, элиминация квотаси 40%.

Липофил (қутбсиз) юрак гликозидлари МИЙ яхши сўрилади, 90–100% жигарда фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилиб метаболизмга учрайди, ҳосил бўлган метаболитлар ўт, ахлат ва буйраклар орқали чиқиб кетади. Қон плазмаси оқсиллари билан 95–97% боғланади. Ярим чиқарилиш даври 6–8 сутка. Ичишга буюрилади, таъсири 2–5 соатдан кейин бошланиб, максимал таъсири 7–12 соатда ривожланади ва 2–3 ҳафта давом этади. Тўйинтирувчи доза 1,5–2мг, элиминация квотаси 7%.

Гидролипофил (аралаш) юрак гликозидлари МИЙ тўлиқ сўрилмайдн: дигоксин 60–85%, изоланид — 15–45%. Бир қисми (20–25%) жигарда метаболизмга учрайди, қолган қисми организмдан ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Қон плазмаси оқсиллари билан 20–25% боғланади, ярим чиқарилиш даври 36 соат. Вена ичига юборилганда таъсири 5–30 мин бошланиб, 45–60 мин чўққисига етади ва 5–8 кун давом этади. Ичишга буюрилганда таъсири 2–3 соатда бошланиб, 4–6 соатда чўққисига етади. Вена ичига юборилганда тўйинтирувчи доза 2 мг, ичишга берилганда — 3 мг ташкил этади. Элиминация коэффициентн — 20%.

Беморларнинг жигар ва буйрак функционал ҳолати, қон плазмасидаги оқсил миқдори, ёши ва бошқа омилларни назарда тутиб, уларнинг фармакокинетик хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда ЮГ татиаб буюриш лозим.

Кўрсатмалар

- ҚАЕ ва хилпилловчи аритмия/бўлмачалар тиграши
- Хилпилловчи аритмиянинг тахисистолик шакли
- Қоринча уети пароксизмал тахикардияси

Дозалаш тартиби

ҚАЕ беморларини ЮГ билан даволашда 2 босқич мавжуд:

1-босқич — *дигитализациялаш*, яъни аниқ терапевтик самара олмагунча организмни (миокардни) гликозидлар билан тўйинтириш.

2-босқич — ушлаб турувчи дозаларни юбориш йўли билан препаратнинг *қондаги миқдорини ушлаб туриш*.

ҚАЕ даражаси ва босқичи, бемор ёши, юрак ритми ва клиник вазиятнинг бошқа ҳолатларидан келиб чиққан ҳолда дигитализациялаш турли тезликда ўтказилади. Дигитализациялашнинг 3 хил усули мавжуд:

1. *Тезкор усул*, бунда ЮГ билан тўйинтириш 1 кун давомида ўтказилади.
2. *Ўртача усул*, бунда ЮГ билан тўйинтириш 3 кун давомида ўтказилади.
3. *Сут усули* — тўйинтириш 7 кун давомида ўтказилади.

Дигитализациялашнинг тезкор усули жуда кам ҳолларда қўлланади: янги Ю синови ўтказилганида ёки препарат дозаси ортиб кетиш хавфи бўлмаган шошилинч ҳолатларда. Аввал тўйинтирувчи дозанинг $1/2$ қисми, сўнг ҳар 8 соатда икки марра дозанинг $1/4$ қисми юборилади.

Тахикардия, қоринча усти аритмияси билан кечувчи сурункали юрак етишмовчиликларида дигитализациялашнинг ўртача усули қўлланади. Биринчи кун тўйинтирувчи дозанинг $1/2$ қисми, иккинчи ва учинчи кунлари эса дозанинг $1/4$ қисми юборилади.

ЮКС нормал бўлган ёки брадикардия билан кечувчи сурункали юрак етишмовчиликларида дигитализациялашнинг суст усули қўлланади. Даволашни ушлаб турувчи дозага тенг бўлган аниқ дозада бошлаб, то терапевтик самарага эришгунча юборилади.

Даволашнинг 2-босқичида терапевтик самарага эришиб бўлгач, ЮГ ушлаб турувчи дозаси буюрилади. Бу доза қуйидаги формула орқали аниқланади:

$$УТД = \frac{ТТД \times \text{элиминация коэффициенти}}{100}$$

бунда УТД – ушлаб турувчи доза; ТТД – тўлиқ терапевтик доза.

Буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда строфантин ва дигоксин юбориш зарурияти бўлганда, препаратнинг зўриқтирувчи ҳамда ушлаб турувчи дозалари креатинин клиренсини назарда тутган ҳолда коррекцияланади.

Клиник фармакология тамойилларига асосан дигитализация ўтказиш ҚАЕ даволашнинг зарурий босқичи ҳисобланар эди. Бироқ, ҳозирги вақтда дигитализациялашни камдан-кам ҳолларда ўтказилмоқда, чунки беморни препаратга нисбатан шахсий сезгирлигини аниқлаш мумкин эмас ва ноҳўя таъсири ривожланиш хавфи юқоридир. Бундан ташқари, ҚАЕ даволашда янги ёндошувлар (АПФ ингибитори, ангиотензин II рецептори антагонистлари, бета-адреноблокаторлар, нитратлар қўлланиши) мавжудлиги, бемор аҳолини ЮГ билан тўйинтириш ўтказмасдан ҳам турғулаштириш имконини бермоқда.

Ҳозирги вақтда бошқа препаратларга нисбатан дигоксин кўпроқ қўлланмоқда. Дигоксин билан даволаш ушлаб турувчи дозаларни бериш йўли билан бошланади.

Ноҳўя таъсирлар

ЮГ таъсир доираси тор бўлгани сабабли 10–20% беморларда *дигиталис* заҳарланиши ривожланади.

Дигиталис заҳарланишига олиб келувчи омиллар: кекса ёки жуда ёш болалик даври, СЮЕ оғир даражалари, юрак бўлақларининг кескин дилатацияси, ўткир миокард инфаркти, миокард ишемияси ва унинг яллиғланувчи касалликлари, турли этиологиядаги гипоксия, электролитлар бузилиши (гипокальцемия, гипомagneмия, гиперкальциемия), қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши, симпатик адренал тизимнинг кескин фаоллашуви, нафас етишмовчилиги, жигар ва буйрак етишмовчиликлари, КИМ бузилишлари, гипопротеннемия ва ҳ.

Дигиталис заҳарланиш белгиларини қуйидаги гуруҳлар бўйича ажратиш мумкин:

1. Кардиал белгилар:

- Экстрасистолия, асосан қоринчали. Экстрасистолия аллоритмия-бигеменния турта ўтиши мумкин; политоп қоринчали экстрасистолия ҳам ривожланиши мумкин.
- Синусли брадикардия.
- Синоаурикуляр, атриовентрикуляр блокадалар. Бўлмачалар титраши ва ҳилпиллаши туридаги ритм бузилишлари ҳам кузатилиши мумкин.

2. Меъда-ичак йўли бузилишлари:

- Анорексия
- Қусиш
- Қоринда оғриқлар
- Диарея

3. Неврологик бузилишлар:

- Уйқунинг бузилиши
- Бош оғриши
- Бош айланиши
- Гиподинамия
- Неврит, радикулит, парестезиялар

4. Кўриш органлари бузилишлари:

• Рангли кўришни бузилиши (нарсаларни сариқ-яшил рангда кўриниши — ксантопсия)

- Кўриш ўткирлигини пасайиши

5. Бошқа симптомлар:

• Қон тизими томонидан ўзгаришлар кузатилиши мумкин (тромбоцитопения, бурундан қон кетиш, петехия)

- Гинекомастия

6. Аллергик реакциялар — кам ҳолларда.

Дигиталис заҳарланиш гумони бўлганда ЮГ бериш тўхтатилади, ЭКГ назорати, қонда калий ионлари ва гликозидлар миқдори аниқланади.

Антидотлар сифатида аввал ЭДТА, унитиол препаратлари кенг қўлланар эди. Уларни қўлланиши бўйича текширувлар етарли бўлмагани учун (тасдиқли тиббиёт) ҳозирда уларни қўллаш чекланган. Агар ЮГ ичишга берилган бўлса, бўшаштирувчи дорилар (масалан, вазелин мойи) буюрилади. Вазелин мойи ЮГ юборилиш йўлидан қатъий назар, ичакдан сўрилишини камайтиради. ЮГ сўрилишини холестирамин, фаоллаштирилган кўмир препаратлари ҳам камайтиради.

Ритм бузилишлари ривожланганда (экстрасистолия) IV гуруҳ антиаритмик ДВ буюрилади, чунки улар бўлмача ва AV-туғунларда ўтказувчанликка таъсир кўрсатмайди. Дозани тез коррекциялаш мумкин бўлгани учун уларни вена ичига юбориш мақсадга мувофиқ.

Қоринча усти аритмияларида бета-адреноблокаторлар ёки сустр кальций каналлари блокаторлари (верапамил) ЭКГ назоратида буюрилади. Даволашдан самара бўлмаса, электрокардиостимуляция кўрсатилган.

Агар, ритм бузилишлари гипокалиемия фонида ривожланса, вена ичига калий препаратлари (панангин, калий хлор) қутбли эритма таркибида юборилади. Калий препаратлари I даражали AV-блокадаси бўлмаган беморларга қондаги калий миқдори меъёрида бўлганда ҳам буюрилади.

Кучли брадикардия ва AV-блокадада M-холинолитиклар (платифиллин, атропин сульфат) буюрилади. Морганьи-Адамс-Стокс хуружи билан кечувчи тўлиқ AV-блокадада вақтинчалик электрокардиостимуляция ўтказиш зарурияти туғилиши мумкин.

Қарши кўрсатмалар

Абсолют қарши кўрсатма — дигиталис заҳарланиш

Нисбий қарши кўрсатмалар:

- ЮҚС минутига 50дан кам бўлган брадикардия

- Синус тугуни бўшашиши синдроми
- I даражадан юқори AV-блокада
- Қоринчали пароксизмал тахикардия
- WPW синдроми
- Чап қоринчанинг систолик фаолияти бузилмаган ҳоллардаги ҚАЕ, артериал гипертония

• Қон оқимиға механик түсиқлик мавжудлиги – синус ритмли аортал ва миён стенозлар

- Гипертрофик кардиомиопатия
- Констриктив перикардит

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Беморнинг клиник аҳволи (субъектив ва объектив)
- ЮҚС, пульс назорати
- ЭКГ назорати
- Нафас олиш сонини аниқлаш
- Диурез миқдорини аниқлаш (қабул қилинган суюқликка нисбатан)
- Тана вазнини ўлчаш
- ЭхоКС
- Кўкрак қафаси рентгеноскопияси
- Қон ва сийдикда электролитлар миқдорини аниқлаш
- Буйрак функционал ҳолатини аниқлаш – Реберг синамаси
- Жигарнинг фармакометаболизацияловчи фаолиятини аниқлаш – антипиринин ёки амидопиринин синамаси
- КИМ аниқлаш
- Қоннинг биохимёвий таҳлили (креатинин, мочевино, АлТ, АсТ, билирубин)
- Қондаги диоксин миқдорини аниқлаш

Юрак гликозидларини бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Физикавий-кимёвий номуносивлик:

- ЮГ + натрий гидрокарбонат, аскорбин кислотаси → бир шприцда юбориш мумкин эмас, ЮГ фаолсизланади.
- ЮГ + глюкозанинг гипертоник эртмаси → бир шприцда юбориш мумкин эмас, ЮГ қисман фаолсизланади ва оксидланади.

• ЮГ + эуфиллин → тури рН муҳитга эга, ЮГ фаолсизланади.

Ижобий натижага олиб келувчи ўзаро таъсирлар:

- ЮГ + калий препаратлари, В, Е гуруҳи витаминлари, анаболик стероидли гормонлар, рибоксин, карнитин → терапевтик самара ортади.
- ЮГ + калий сақловчи диуретиклар → гипокалемия хавфи камаяди.
- ЮГ + верапамил → кардиотоник таъсир ортади.
- ЮГ + АПФ ингибитори → терапевтик таъсир ортади.

• ЮГ + ЭДТА, унитиол, цитрат натрий, трилон Б → токсик таъсир камаяди.

Салбий натижага олиб келувчи ўзаро таъсирлар:

- ЮГ + тиазидли ва ковузлогли диуретиклар → гипокалемия, гиперкальциемия, гипомagneмия хавфи ортади.
- ЮГ + адреномиметиклар (адреналин, норадреналин), метилксантинлар → миокардин ЮГ нисбатан сезгирлиги ва дигиталис заҳарланиш хавфи ортади.

- ЮГ + ЯҚНДВ, IA гуруҳ антиаритмиклари, антикоагулянтлар, сульфаниламидлар → қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш учун рақобат ҳисобига ЮГ қондаги миқдори ортади ва дигиталис заҳарланиш хавфи ортади.

- ЮГ + антагонистлар, холестирамин, аминогликозидлар, тетрациклинлар → ичакда сўрилмайдиган комплекслар ҳосил бўлиб, ЮГ биосингувчанлиги камаяди.

- ЮГ + МОС индукторлари → ЮГ жигардаги биотрансформацияси кучайиб кетиши сабабли терапевтик самара камаяди.

- ЮГ + ГК → метаболик алкалоз ва калийурез кучаяди.

9-БОБ. ТОМИРЛАР ТОНУСИНИ ОШИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Томирлар тонусини оширувчи дори воситалар кўидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Марказга таъсир этувчи ДВ – психостимуляторлар, аналептиклар, тонусни оширувчи препаратлар

2. Периферик нерв тизимини рағбатлантирувчи ДВ:

- Альфа- ва бета-адренорецепторларни рағбатлантирувчилар: эпинефрин (адреналин), эфедрин, дефедрин

- Нисбатан альфа-адренорецепторларни рағбатлантирувчилар: норэпинефрин (норадреналин), фенилэфрин (мезатон), мидодрин, ксилометазолин (ксимелин-спрей)

- Дофамин-, альфа- ва бета-адренорецепторларни рағбатлантирувчилар: дофамин, добутамин ва ҳ.

3. Мнотроп таъсир этувчи ДВ: ангиотензинамид

Марказга таъсир этувчи препаратлар томирларга таъсир кўрсатиб, томирлар тонусини оширади. Асосан ўсимликлардан олинадиган психостимуляторлар (женьшень, элеутерококк, хитой шизандраси ва ҳ.) психик фаолиятни фаоллаштириш хусусиятига эга, жисмоний чарчашни бартараф этади. Психостимуляторлар гуруҳидаги препаратларнинг клиник фармакологик хусусиятлари «Психотроп ДВ клиник фармакологияси» бобида кўриб чиқилади.

АЛЬФА- ВА БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАРНИ РАҒБАТЛАНТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Бу гуруҳ препаратларининг таъсири альфа- ва бета-адренорецепторлар орқали амалга ошади. Бу рецепторлар турли орган ва тўқималарда жойлашган бўлиб, рағбатланганда маълум бир вазифани бажаради (55-жадвал).

Эпинефрин – тўғридан-тўғри адреномиметик (симпатомиметик) бўлиб, альфа- ва бета-адренорецепторларни рағбатлантиради.

Эфедрин ва псевдоэфедрин (дефедрин) – альфа- ва бета-адренорецепторларнинг билвосита рағбатлантирувчисиدير. Улар симпатик нервнинг пресинаптик охириларида норэпинефринни сиқиб чиқариб, унинг қайта ушланиб қолишини тўхтатади, адренорецепторларнинг адреналин ва норадреналинга бўлган сезгирлигини оширади.

Тарихий маълумотнома

Буйрак усти бези экстрактининг прессор таъсири биринчи марта 1895 йили Оливер ва Шеффер томонидан очилган. 1899 йилда Абель ана шу экстрактлар таъсирини бошловчиларини эпинефрин деб номлашни таклиф қилди. Эпинефрин ёки адреналин бир-бирга боғлиқ бўлмаган ҳолда Штольц ва Дейкин томонидан синтезланди. 1910 йили Бергер ва Дейл адреналинга яқин бўлган кўп миқдордаги синтетик аминларни таъсирларини ёритиб беришди ва буларни симпатомиметик таъсирлар деб номлашди. Кейинчалик, кокаинни юборилиши ва сурункали

денервациялаш эфедрин ва тираминга бўлган реакцияни сўндириши, аммо адреналиннинг таъсирини кучайтириши маълум бўлди. Демак, симпатомиметик аминлар ўртасидаги фарқ ҳар доим ҳам миқдорий бўлмас экан. Адреналин эффектор органларга бевосита таъсир кўрсатади, эфедрин ва тирамин эса — адренергик охириларга, деган фикр пайдо бўлди. Кейинчалик, резерпин норадреналин захирасини камайтириши, тирамин ва баъзи бошқа симпатомиметик аминлар эса резерпинлаштириш фониди таъсир кўрсатмаслиги аниқланди. Бундан, ана шу турдаги моддалар таъсири эндоген норадреналин ажралиб чиқишига олиб келиши маълум бўлади.

55-жадвал

α- и β-Адренорецепторларнинг жойлашуви ва уларнинг рағбатлангандаги фармакодинамик таъсирлари

Жойлашган жойи	Рағбатлангандаги таъсирлари		
	α-AP	β ₁ -AP	β ₂ -AP
Катта артериялар	Спазм		
Артериолалар	Спазм (айниқса, тери, буйрак, ичакда)		Дилятация (айниқса, скелет мушаклари, жигарда)
Венулалар	Спазм		
Миокард		Мусбат ино-, хроно-, батмо- и дромотроп таъсирлар	
Бронх мушаклари	Кучсиз бронхоспазм		Бўшашиш
Скелет мушаклари			Титраш Гликогенолиз
Миометрий	Қисқариш		Бўшашиш
МИЙ	Моторика ва тонусни пасайиши	Моторика ва тонусни пасайиши	
Жигар			Гликогенолиз
Сийдик қоғи	Сфинктерлар қисқариши		
Ёғ тўқимаси		Липолиз	
Семиз ҳужайралар	Гистамин, МРС-А ажралиб чиқиши		Гистамина, МРС-А ажралиб чиқиши нинг камайиши
Тромбоцитлар	Агрегация ортади		
Меъда ости безининг оролча аппарати			Инсулин ажралиши
Буйрак		Ренин ажралиши	

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Физиологик концентрацияда адреналин бош мия, юрак (бироз), синапс мушаклари артерияларини кенгайтиради, бу жисмоний ва ақлий фаолликни кучайтганда организмни мослашишига олиб келади. Юқори концентрацияда адреналин тери ва қорин бўшлиғи органларининг артериола ва венуларни тарайтириб, артериал босимни кескин, аммо қисқа муддатга кўтарилиши ва юрак веноз қайтишни орттиришига олиб келади. Адреналин узоқ вақт ва тез-тез қўлланиладиган рецепторлар сезгирлигини қайта ўзгартириши натижасида унга нисбатан толерант ривожланишига олиб келиши мумкин.

Эфедрин адреналинга нисбатан артериал босимни узоқроқ оширади. Эфедрин узоқ вақт (ўртача дозада) қўлланилганда ҳам тахифилаксия чақирмайди.

Бу гуруҳ препаратлари β-адренорецепторларни рағбатлантириб, юракка мушакларнинг, хроно-, дромо- ва батмотроп таъсирлар кўрсатади; бронхлар кенгайтириб, перистальтикаси сусайиб, тонуси пасаяди; гликогенוליз кучаяди, инсулин секретсияси камаيдади; мидриаз ривожланади; сийдик қони тонуси ортади. Адреналин ва адреналиннинг МНТ кўрсатадиган таъсирлари бироз психик зуриқиш, кайфиятнинг кўтарилиши, уйқусизликдан бошлаб, то кучли безовталик, титраш, психомотор реакциягача бориши мумкин. Бу препаратлар гистамин ва анафилактик реакциянинг бош медиаторлари ажралишини тўхтатиб, аллергия реакциялар кўринишини сусайтиради.

Фармакокинетика

Адреналин ичишга қабул қилинганда МИЙ тўлиқ парчаланади; парентерал юборилганда симпатик нерв охиралиги, жигар ва бошқа тўқималарда MAO ингибиторлари таъсирида фаол бўлмаган субстанцияларгача метаболизмга учрайди. Адреналин тери ости ёки мушак орасига юборилгандан 3–10 мин ўтгач бронхлар кенгайтириш максимал таъсири 20 мин сўнг бошланади.

Эфедрин МИЙ яхши сўрилади. MAO таъсирига чидамли, жигарда секин метаболизмга учрайди ва асосан, буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Сийдикнинг нордон муҳитида чиқарилиши тезлашади. Ярим чиқарилиш даври 3–6 соат бу кўрсаткич доза ва сийдикнинг рН муҳитига боғлиқ. Бронхолитик таъсири мушак орасига юборилгандан 10–15 мин ўтгач бошланиб, 3 с давом этади; кардиал ва прессор таъсирлари бир соатдан кейин бошланади. Ичишга қабул қилинганда эфедрин таъсири тахминан 1 с бошланиб, 6 с давом этади; юрак ва томирларга кўрсатадиган таъсири 4 с ортмайди.

Кўрсатмалар

Адреналиннинг буторишга кўрсатмалар:

- Анафилактик шок
- Аллергия реакциялар
- Ҳалқумнинг аллергия шити
- Гипогликемик кома
- Маҳаллий анестезия моддалари таъсирини узайтириш ва қон кетиш даражасини камайтириш

- Очиқ бурчакли глаукома
- Бронхообструктив синдромни олдини олиш ва бартараф этиш

Эфедрин — асосий кўрсатма бўлиб бронхообструктив синдромни бартараф этиш ва олдини олиш ҳисобланади.

Дозалаш тартиби

Адреналин в/и оқим билан ёки томчилаб 0,3–1 мг дозада юборилади. МСД – 5 мг. Эфедрин суткасига бир неча марта в/и томчилаб секин, м/о ёки т/о 25–50 мг юборилади. Ичишга ҳам шу дозада (оғир ҳолатларда 6 мартагача) буюрилади.

Қарши кўрсатмалар

- Артериал гипертония
- Томирлар атеросклерози
- Юрак ишемик касаллиги
- Тиреотоксикоз
- Қандли диабет
- Простата бези аденомаси

Ҳаётий кўрсатма бўйича ана шу ҳолатларда ҳам адреналинни назорат остида қўлаш мумкин.

Эфедрин эмизикли даврда эҳтиётлик билан буюрилади.

Ножўя таъсирлари

Бу препаратлар қабул қилинганда бош айланиши, юзнинг қизариши, юракнинг тез уриши, титраш, уйқунинг бузилиши, терлаш, ҳолсизлик, артериал босим кўтарилиши, юрак соҳасида оғриқлар пайдо бўлиши каби ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин.

Эфедриннинг ножўя таъсирлари адреналинга нисбатан кучсизроқ намоён бўлади. Шу билан бир вақтда, эфедрин кўпроқ хавфсизроқ, безовталик, уйқусизлик, таъсирланиш, кўнгил айнаши, қусиш каби ножўя таъсирларни кўпроқ чақиради.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Адреналинни альфа-адреноблокаторлар билан бир вақтда қўллаганда прессор таъсири пасаяди.

Уциклик антидепрессантлар билан бир вақтда қўллаганда эса, унинг прессор таъсири ортади, MAO ингибиторларини қўллаганда – артериал босим кескин кўтарилиб кетади.

Ингаляцион наркоз моддалари (фтороган, циклопропан) миокардни адреналинга бўлган сезгирлигини ошириб, кучли тахикардия, аритмия чақариши мумкин.

Эфедринни нитратлар билан бир вақтда қўллаганда эфедриннинг прессор таъсири пасаяди.

Сульфаниламидлар, амидопирин, йод препаратлари, қизилмия илдизи дамламаси эфедрин билан бирга қўлланганда эримайдиган бирикмалар ҳосил қилади.

НИСБАТАН АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАРНИ РАҒБАТЛАНТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Тарихий маълумотнома

Нерв импульслари ўтказилишининг кимёвий усулда амалга ошириши биринчи маротаба 1921 йили Отто Леви тажрибаларида тасдиқланди. Леви билан бир вақтда Кеннон ва Уридил (1921 й.) жигарнинг симпатик нервлари таъсирланганда, АБ ва ЮҚС оширувчи адреналинга ўхшаш моддалар ажралиб чиқиши ҳақида маълумот бердилар. Кейинчалик, бу модда симпатик охирлардан ажралиб чиқувчи медиатор экани маълум бўлди. Кеннон бу моддани симпатин деб номлади. Симпатин кўп

жихати бўйича адреналинга ўхшаш, ammo фарқлари ҳам mavжуд. «Симпатин» бу деметилланган адреналин бўлиши мумкинлиги ҳақидаги фикрлар бир неча марта библиририлган эди, ammo бу фикр тўқима экстракти ва биологик суюқликлар симпатомиметик аминларни аниқлаш усуллари пайдо бўлгандан кейин тасдиқланди. Сигирнинг талоқ нервларини юқори даражада тозаланган экстракти ажратилган симпатомиметик модда барча кўрсаткичлари бўйича норадреналинга келаётганини 1946 йили Эйлер кўрсатди. Бугунги кунда биз, айнан норадренал постганглионар симпатик тутамларда кўпроқ учраши ва улар таъсирланганда ажраткичишини яхши биламиз. Норадреналин, унинг бевосита ўтмишдоши дофамин адреналин ҳам МНТ медиатори бўлиб хизмат қилади.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Норэпинефрин (норадреналин) — альфа-адренорецепторларнинг агонисти ва адренорецепторларнинг кучсиз агонистидир. Норэпинефриннинг асосий фармакологик таъсири периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми ва артериал босимни оширувчи артериолалар тонусини ортиши, буйрак ва жигар қон оқими насаёттиришидан иборат. Артериал босимни ошириш учун қўлланадиган дозалар норэпинефрин миокард қисқарувчанлигига таъсир кўрсатмайди ёки уни бироз оширади, ЮҚС камайтиради (артериал босим ортганда рефлектор равишда).

Фенилэфрин (мезатон) ва мидодрин юракнинг β_1 -адренорецепторига деярли таъсир кўрсатмайди. Артериал босимни кўтариб, ўртача ва қисқа вақтли брадикардия чақиритиши мумкин. Таъсир кучи бўйича норадреналиндан кучсиз, бироқ узоқроқ таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Норадреналин ва мезатон МИЙ ёмон сўрилади, фақат парентерал усулда юборилади. Норадреналин жуда қисқа вақт таъсир кўрсатади ва фақат вена ичига томчилаб юборилади. Таъсири дарҳол бошланиб, инфузия тутагач тўхтайдди.

Мезатон бироз узоқ таъсир кўрсатади — вена ичига юборилганда 20 мин, терли остига юборилганда — 1 соатгача.

Мидодрин узоқ таъсир кўрсатади, парентерал ва ичишга кунига 2 марта юборилади.

Кўрсатмалар

- Хирургик муолажаларда артериал гипотонияни бошқариш
- Посттравматик, токсик, инфекциян-токсик, анафилактик шок ҳолатлари
- Гипотензив ДВ чақирган артериал гипотония
- Полиомнелит, спинал анестезия, кардиоген шокдаги (эҳтиётлик билан) артериал гипотензия

Мидодрин идиопатик ва дорили ортостатик гипотензия, коллапс, демпинг-синдром, инфекциян касалликлар билан боғлиқ бўлган симптоматик гипотония каби ҳолатларда қўллаш кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Дозалаш тартиби

Норэпинефрин в/и томчилаб бирламчи 8–12 мкг/мин дозада юборилади, ушлаб турувчи доза — 2–4 мкг/мин.

Мезатон в/и ёки томчилаб 1–5 мг, т/о ёки м/о 2–10 мг юборилади.

Ножўя таъсирлар

- Норэпинефрин тери остига тушса, тери некрозини чақиради
- Аритмия, брадикардия
- Бош оғриши
- Нафас олиш бузилиши

Қарши кўрсатмалар

Норэпинефринни буюришга қарши кўрсатмалар:

- AV-блокада
 - Галоган, циклопропан, хлороформли наркозлар
- Барча пренаратлар учун нисбий қарши кўрсатмалар:
- Кучли атеросклероз
 - Гипертония касаллиги
 - Тиреотоксикоз
 - Кекса ёшлик
 - Простата беzi аденомаси
 - Ёпиқ бурчакли глаукома

Гиповолемия ҳолатларида альфа-адренорағбатлантирувчи ДВ фақат шошилиш ҳолатларда айланаётган қон ҳажми тиклангунча коронар ва мия қон оқимини вақтинча ушлаб туриш учун буюрилади.

АЛЬФА-, БЕТА- ВА ДОФАМИН-РЕЦЕПТОРЛАРНИ РАҒБАТЛАНТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Дофамин альфа-, бета- ва дофамин-рецепторларни рағбатлантиради.

Рецепторларни рағбатланиш даражаси юборилаётган пренаратнинг дозасига боғлиқ ҳолда ривожланади:

– кичик дозаларда (0,5–2 мкг/мин) қўлланганда препарат асосан дофамин-рецепторларни кўзғатади, бу буйрак ва ичак томирларини кенгайтишига олиб келади;

– 2–10 мкг/мин дозада юракнинг β_1 -адренорецепторларини ҳам рағбатлантиради ва миокард қисқарувчанлиги, систолик ҳамда пульсли босимни оширади. Коронар қон оқими ва миокарднинг кислородга бўлган талаби ортади.

– 10 мкг/мин дан юқори дозаларда альфа-адренорецепторларни ҳам кўзғатади, натижада периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми ва артериал босим ортади, буйрак томирлари тораяди, СЮЕ беморларида юрак зарб ҳажми камаяди.

Фармакокинетика

Дофамин жигар ва бошқа органларда фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилиш йўли билан метаболизмга учрайди. Препаратнинг 24 % метаболизм жараёнида норадреналинга айланади. Таъсири юборилгандан сўнг 1–2–5 мин ўтгач бошланади ва юбориш тўхтагандан 10–15 мин ўтгач тўхтайд.

Кўрсатмалар

- Турли этиологияли шок ҳолатлари, жумладан, кардиоген шок
- Септикопиемия
- Юракда ўтказиладиган очиқ операциялар
- Жигар етишмовчилиги
- СЮЕ

Дозалаш тартиби

Допаминни айланаётган қон ҳажми тиклангандан сўнг, гемодинамика кўр-
кичлари назорати остида юборилиш тезлиги ва умумий дозаси танланиб,
томчилаб юборилади. Препарат одатда 0,5–1 мкг/мин тезликда юборилади, зар-
қолларда дозани ҳар 5 мин оширилади. «Тўхтатиш» синдроми ривожланмаслиги уч-
допамин юборилиши секин-аста тўхтатилади.

Қарши кўрсатмалар

- Тиреотоксикоз
- Феохромомптома

Томирларнинг окклюзион касалликлари, Рейно синдроми, юрак рит-
бузилишларининг оғир ҳолларида эҳтиёткорлик билан қўланади.

Ножўя таъсирлар

Допамин қўланганда юрак соҳасида оғриқ, юрак уриб кетиши, нафас олишни
қийинлашиши, безовталик, титраш, бош оғриши, кўнгил айниши, қусиш каби
ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин. Катта дозаларда тахикардия, аритмия
ривожланиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Допамин ингаляцион наркоз моддалари (фторотан, циклопропан) билан бир-
нақтда қўланганда қоринчали аритмиялар ривожланиш хавфи ортади.

Учциклик антидепрессантлар, гуанетидин допаминнинг томир торайтирувчи
таъсирини кучайтиради.

Амалиётда кескин ривожланадиган гипотонияларда Добутамин қўланади. Бу
препарат бета-адренорецепторларга тўғридан-тўғри рағбатлангичувчи таъсир кўрсатади.
Допаминдан фарқли, буйрак қон оқимини ўзгартирмайди (допамин рецепторларига
таъсир кўрсатмайди). 10мкг/кг/мин гача тезликда юборилганда юракнинг минута
ҳажминини оширади, умумий ва ўпка қаршилиги ҳамда чап қоринча тўлиш ҳажминини
камайтиради.

Кўрсатмалар

- Кучли гипотония фонида оғир даражали ритм бузилишлари бўлган беморларда
коронар қон оқимини тез ошириш зарурияти бўлганда
- Ўпка шиши (комплексли даволашда)

Дозалаш тартиби

250 мг препаратни 5 % 250 мл глюкоза ёки физиологик эритмада эритиб
в/и томчилаб, 2–5–10 мкг/кг/мин тезликда артериял босим, пульс, ЭКГ
гемодинамика кўрсаткичлари назоратида юборилади.

Қарши кўрсатмалар

Добутаминни юборишга қарши кўрсатма бўлиб идиопатик гипертрофия
субаортал стеноз ҳисобланади.

НИСБАТАН МИОТРОП ТАЪСИР КЎРСУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Ангиотензинамид ангиотензин Пнинг табиий прессор моддасидир. Тўғридан-тўғри
миотроп таъсир кўрсатади, ички органлар ва тери томирларини торайтиради, ички
ўт ва сийдик қонлари силлиқ мушакли ҳужайралар тонуси ва миометрий қисқарти-
чанлигини оширади. Коронар қон оқими, скелет мушакларидаги қон айланиши ва

веналар тонусига деярли таъсир кўрсатмайди. Прессор таъсирини намоён бўлишига кўра ангиотензинамид порадреналиндан анча устун ҳисобланади.

Фармакокинетика

Ангиотензинамид организмда тез фаолсизланади, шунинг учун кўрсатадиган прессор таъсири жуда қисқа (2-3 мин). Артериал босимни физиологик сатҳда ушлаб туриш учун препаратнинг доимий инфузияси ўтказилиши керак.

Кўрсатмалар

- Посттравматик, операциядан кейинги ва токсик шоклар
- Ўпка артерияси тромбоземболияси
- Кардиоген шокда кучли периферик таъсир кўрсатгани учун эҳтиётлик билан.

Дозалаш тартиби

Артериал босим кўрсаткичи ва инфузия давомийлигига кўра в/и томчилаб юборилади. Инфузия 5 мкг/мин тезликдан бошланиб, зарур ҳолларда 60 мкг/мин оширилади.

Қарши кўрсатмалар

- Гиповолемик шок
- Идиосинкразия

Ножуя таъсирлар

- Брадикардия

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Ангиотензинамид ва альфа-адреноблокаторлар антагонист ҳисобланади. Ганглиоблокаторлар ангиотензинамиднинг вазопрессор таъсирини кучайтиради.

Томирлар тонусини оширувчи дори воситалар самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Тери қолламини, тана ҳарорати, ЮҚС, пульс, нафас, микроциркуляция бузилишлари ва бошқаларнинг назорати
- Артериал босим мониторинги
- ЭКГ, юрак ритмининг суткалик мониторинги
- Марказий ва периферик гемодинамика, марказий веноз босим ва бошқа кўрсаткичлар назорати
- Диурез миқдорини аниқлаш
- Умумий клиник ва биокимёвий текширишлар
- Коагулография
- КИМ аниқлаш

10-БОБ. ТОМИРЛАР ТОНУСИНИ ПАСАЙТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Томирлар тонусини пасайтирувчи дори воситаларга бир нечта гуруҳ препаратлари кирди. Ҳар бир гуруҳ ўз ўрнида бир қанча препаратлардан иборат. Қуйидаги таъсир барча дориларни ўз ичига қамраб олибгина қолмасдан, балки томирлар тонусини турли сатҳларига кўрсатадиган ўзига хос таъсирларини ҳам аке эттиради.

Томирлар тонусини пасайтирувчи дори воситалар таснифи

1. Марказга таъсир этувчи дори воситалар

- Марказий α_2 -адренорецептор ва I_1 -имидазолин рецепторларининг агонистлари

2. Периферик нерв тизимига таъсир этувчи ДВ

- Ганглиоблокаторлар
- Симпатолитиклар
- α -Адреноблокаторлар (носелектив α -адреноблокаторлар, селектив α -адреноблокаторлар)
- β -Адреноблокаторлар (носелектив β -адреноблокаторлар, селектив β -адреноблокаторлар)

- α - ва β -адреноблокаторлар

3. Миотроп таъсир этувчи ДВ (вазодилаторлар)

- Веноз вазодилаторлар (органик нитратлар ва нитритлар, сиднонимлар)
- Аралаш таъсир этувчи вазодилаторлар (натрий нитропруссид)
- Артериал вазодилаторлар (калий каналларни фаоллаштирувчилар, гидралазин)
- Сусти кальций каналлари блокаторлари (фенилалкиламинлар, дигидропиридинлар, бензотиазепинлар, дифенилпиперазинлар)

4. Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими фаоллигини пасайтирувчи ДВ

- АПФ ингибиторлари
- Биринчи турдаги ангиотензин II рецептори антагонистлари

МАРКАЗИЙ α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАР ВА I_1 -ИМИДАЗОЛИН РЕЦЕПТОРЛАРИ АГОНИСТЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Симпатик ўзакларнинг кўкрак қисмини икки томонлама кесиб ташлаш артериал босимни пасайишига олиб келиши 1940 йилда намойиш қилинган эди. Симпатоадренал тизимни блокловчи самарали воситаларни излашга тўртки бўлиб кетди. Биринчи препаратлар кучли ортостатик гипотония, жинсий фаолиятни бузилиш ва бошқа кетиши, сулоқлик ушланиб қолиши каби гипотензив таъсирни сусайтирувчи нохот таъсирларни чақирарди. Бу гуруҳнинг янада такомиллаштирилган препаратлари яратилиши ҳамда уларни диуретиклар ва вазодилаторлар билан биргаликда қўлланиши кўрсатиб ўтилган ноҳў таъсирларнинг кўпчилигини олдinni олиш имконини берди.

XX асрнинг 60-йилларида узунчоқ миyaning вазомотор марказларига таълаб таъсир кўратиши натижасида гипотензив самара берувчи биринчи препаратлар (метилдопа ва гуанфацин) пайдо бўлди. Кейинчалик эса, гуанфацин ва моксонидинлар яратилди.

Таснифи

Таъсир механизми бўйича бу препаратлар қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- α_2 -адренорецептор агонистлари (метилдопа, гуанфацин)
- α_2 -адренорецептор ва I_1 -имидазолин рецептори агонистлари (клонидин)
- I_1 -имидазолин рецептори агонистлари (моксонидин)

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Юқорида кўрсатилган рецепторлар вазомотор марказлар тonusини бошқаради:

• α_2 -Адренорецепторлар асосан катта артерияларнинг баро- ва хеморецепторларидан импульс олувчи бирламчи йўли ядро нейронларида жойлашган. α_2 -Адренорецепторни махсус агонистлар (клонидин, гуанфацин) рағбатлантириши натижасида узунчоқ миyaning омирлар марказига кўрсатадиган таъсири камаяди, бу периферияда симпатик иннервациянинг пасайишига олиб келади. Бу таъсир артериал босим пасайиши ва ЮҚС камайиши билан намоён бўлади.

• Узунчоқ миyaning вентролатерал ядро нейронлари қобиғида I_1 -имидазолин рецепторлари ҳам жойлашган. Моксонидин бу рецепторларни рағбатлантириши натижасида артериал босим ва ЮҚС камаяди.

• Шундай қилиб, узунчоқ миyaning турли соҳаларига таъсир кўрсатиб, α_2 -адренорецептор ва I_1 -имидазолин рецепторларининг агонистлари фаоллашган симпатик нерв тизимини сусайиши ва қайсар нерв тonusини ортиши билан боғлиқ бўлган бир хил юрак-қон томир тизими томонидан таъсирларни кўрсатади.

Шуни айтиш лозимки, α_2 -адренорецептор ва I_1 -имидазолин рецепторлари бошқа орган ва тўқима хужайралари қобиғида ҳам жойлашган.

• Периферик α_2 -адренорецепторларни рағбатлантириши метилдопа, клонидин, гуанфациннинг ноҳўя таъсирларини (масалан, оғиз қуриши) келтириб чиқаради.

• Буйрак хужайраларида жойлашган I_1 -имидазолин рецепторларни рағбатлантириши натижасида натрий реабсорбцияси камаяди, буйрак усти безида эса катехоламинлар ажралиши секинлашади. Меъда ости безидаги I_1 -имидазолин рецепторлари рағбатланганда глюкозага жавобан инсулин секрецияси ортади, ёғ тўқимасида эса — липолиз кучаяди. Артериал гипертония ва метаболик синдромли беморларда бу препаратларнинг кўрсатадиган ижобий таъсири ана шундан иборат.

Марказий α_2 -адренорецептор агонистлари қуйидаги фармакологик таъсирлар кўрсатади:

• Периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми, ЮҚС ва зарб ҳажмларининг пасайиши; қон плазмасида катехоламинлар миқдорини камайиши ҳисобига артериал босим пасаяди. Клонидин ва гуанфацин в/и юборилганда артериал босим пасайишидан олдин (биринчи 5–10 мин) бироз кўтарилади, чунки периферик томирлардаги α_2 -адренорецепторлар бевосита рағбатланиб, препаратлар МНТ сингиди ва кейин гипотензив таъсир ривожланади. Шунинг учун вена ичига томчилаб юбориш тавсия этилади.

• Артериал босим тизимли пасайганда буйрак қон оқими ушлаб турилади.

• Узоқ вақт қўллаганда артериал гипертонияли беморларда чап қоринча ўлчамлари кичраяди.

• Организмда натрий ва сув ушланиб қолади, бу гипотензив таъсирни камайтиради.

- Седатив таъсир, уйкучанлик. оғиз қуриши ривожланиши мумкин.
- Клонидин маҳаллий адреномиметик таъсир кўрсатгани сабабли кўзга томчи буюрилганда (кўз ичи суяқлиги секретцияси камайиб, орқага қайтиши яхшиланади) кўз ичи босими пасаяди.

Кўрсатиб ўтилган препаратлардан энг кучли гипотензив таъсирни клонидин кўрсатади, чунки у бир вақтда I_1 -имидазолин рецепторларни ҳам рағбатлантиради.

Моксонидин томир торайтирувчи марказнинг симпатик таъсирини сўндириб, узунчоқ миёна вентролатерал ядро нейронларининг I_1 -имидазолин рецепторларини рағбатлантиради, натижада артериал босим пасаяди, ЮҚС камаёди. Моксонидин адренорецептор агонистларига нисбатан кўпроқ гипотензив фаолликка эга яхшироқ кўтарилади. Бундан ташқари, моксонидин натрий ва сувни буйрак орқали чиқарилишини оширади, инсулин таъсири ва липолизни кучайтиради, шунинг учун метаболлик синдромли беморларда артериал гипертензияни даволаш қўллаш мақсадга мувофиқ.

Фармакокинетика

Гуанфацин ва клонидин МИЙ яхши сўрилади ва юқори биосингувчанликка эга (клонидин 75 %, гуанфацин 80 % дан ортди). Қон плазмаси оқсиллари билан кам ражада боғланади. Препаратнинг 50–60 % жигарда метаболизмга учрайди, буйрак (60–80 %) ва МИЙ (20–40 %) орқали чиқиб кетади. Клонидиннинг ярим чиқарилиш даври 5–12 с ва оғир даражали буйрак етишмовчилигида 25–42 с узаяди. Ичишга буюрилганда таъсири 30–60 мин бошланиб, 1–2 с чўққисига етади ва 6–8 с давом этади. Тил остига (сублингвал) қабул қилинганда максимал таъсири 20–25 мин гача қисқаради, шунинг учун клонидинни гипертендик кризларни бартараф этиш учун қўллаш мумкин. Вена ичига юборилганда таъсири 2–3 мин бошланиб, 20–25 мин чўққисига етади ва 4 с давом этади. Мушак орасига юборилганда таъсир бироз секинроқ бошланади, таъсир давомийлиги эса 6–8 с узаяди.

Метилдопа (допегит) биосингувчанлиги 8–62 % фарқланади, оқсиллар билан 20 % боғланади. Метилдопа жигар ва ичак деворида сульфат конъюгацияси, метилланиши ва фаол метаболитлар ҳосил қилиш йўли билан метаболизмга учрайди. 70 % буйрак ва 30 % МИЙ орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 1,5–3 с, буйрак етишмовчилигида бу кўрсаткич узаяди. Таъсири 1–2 с бошланиб, 8–12 с давом этади.

Шундай қилиб, клонидин ва метилдопанинг ярим чиқарилиш даври сурутка буйрак етишмовчилигида узаяди ва бундай ҳолларда дозалар тартлиби коррекцияланади.

Моксонидин МИЙ яхши сўрилади, биосингувчанлиги юқори – 80 %, жигарда деярли метаболизмга учрамайди, асосан буйраклар орқали (90 %) чиқарилади ва буйрак етишмовчилигида дозаси коррекцияланади. Таъсири қабул қилингандан 30 мин ўтгач бошланади, 3 с чўққисига етади ва 24 с давом этади.

Қўллашга кўрсатмалар – артериал гипертензиялар.

Бироқ, клонидин кўп ножўя таъсирларга эга бўлгани, таъсир муддати қисқа ва «тўхтатиш» синдромини чақиритиши сабабли, ҳозирги вақтда фақат гипертендик кризларни бартараф этиш учун қўлланмоқда. Узок вақт даволаш учун моксонидини қўллаш мақсадга мувофиқдир, чунки унинг ножўя таъсирлари нисбатан камроқ. Бундан ташқари, моксонидин углевод ва ёғ ашмашиниувига ижобий таъсир кўрсатади, шунинг учун қандли диабет ва семизлик билан хасталанган беморлардаги артериал гипертензияни даволашда тавсия этилади.

Клонидин мигренни даволашда, психиатрия амалиётида опиоид, спиртли ячимликлар, чекиш тўхтатилгандаги обетиненция ва шизофренияни даволашда қўлланади. Кўзга томчи шакли очиқ бурчакли глаукомада кўрсатилган.

Дозалаш тартиби

Клонидин 1 таблеткадан (0,075–0,15 мг) кунига 3–4 марта буюрилади. Максимал суткалик доза — 1,2мг. Таъсири узайтирилган таблеткалар (0,025 мг) суткасига 2 марта буюрилади. Вена ичига юбориш учун препарат дозаси артериал босим назоратида индивидуал танланади. Ўртача доза 0,05–0,015 мг суткасига 3–4 марта (0,01 % эритма) буюрилади.

Гуанфацин 1–3 мг суткасига 1 марта кечқурун буюрилади.

Метилдопа 250 мг суткасига 2–4 марта ичишга буюрилади.

Моксонидин кунига 0,2–0,4 мг 1–2 марта берилди.

Қарши кўрсатмалар

Барча α_2 -адренорецептор агонистлари руҳий тушкунлик, II–III даражали AV-блокадада буюрилмайди. Метилдопа ва гуанфацин жигар касалликларида ҳам тавсия этилмайди.

Моксонидин депрессия, синусли брадикардия, синус тугуни бўшашиши синдроми, II–III даражали AV-блокада, жигарнинг оғир касалликлари, сурункали буйрак етишмовчилигида буюрилмайди. Ҳомиладорлик ва эмизикли даврда ҳам тавсия этилмайди.

Ножўя таъсирлари

α_2 -Адренорецептор агонистлари оғиз қуриши, уйқучанлик, бўшашиш, иш қобилиятини пасайиши, руҳий тушкунлик билан намоён бўладиган седатив таъсир, ортостатик гипотония, организмда туз ва сувни ушланиб қолиши, сексуал бузилишлар каби ножўя таъсирларни чақиради. Метилдопа бундан ташқари, пролактин секретиясини оширади, эркакларда гинекомастия ривожланиши ва аёлларда лактация чақирishi мумкин. Препаратнинг кам учрайдиган ножўя таъсирларига жигар жароҳатланиши, миокардит ва иситма, гемолитик камқонлик, лейкопения ва тромбоцитопениялар кирди.

Клонидин, баъзида гуанфацин ва моксонидин қабул қилинганда ҳам асосий ножўя таъсир — «тўхтатиш» синдроми ривожланади. Бу препарат қабул қилиш тўсатдан тўхтатилганда ёки қабул қилиш ўтказиб юборилганда артериал босимни кескин кўтарилиши, тахикардия, терлаш, титраш, безовталаниш каби клиник кўринишларда намоён бўлади. Тўхтатиш синдромини ривожланиши катехоламинлар миқдорини катта миқдордаги секретияси ва рецепторларни унга бўлган сезгирлигини ортиши билан боғлиқ. Тўхтатиш синдромини олдини олиш учун препарат дозаси секин-аста, 7–10 кун давомида пасайтирилиши керак.

Моксонидин одатда яхши кўтарилади, аммо оғиз қуриши, бош оғриши ва бўшашиш (10–11 %) чақирishi мумкин.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЛАР

Қисқа таъсир этувчи гигроний, имехин ва ўртача давомийликдаги гексаметоний бензосульфонат, азометоний бромид препаратлари фарқланади.

Тарихий маълумотнома

Тетраэтиламмонийни вегетатив ганглийларга кўрсатадиган «никотинга қаратаъсири биринчи марта Маршалл томонидан 1913 йили кўрсатилганига қарамай, бирикмага узоқ вақт аҳамият берилмаган эди. 1946 йилга келиб, Эйксон ва тетраэтиламмонийни юрак қон-томир тизими ва вегетатив ганглийларга кўрсатадиган таъсирлари чуқур таҳлил қилинган ишларини чоп этишди. Бундан ташқари тўртламчи аммонийли асослар бир-бирига боғлиқ бўлмаган ҳолда Барлоу ва Истон томонидан 1948 ҳамда Пейтон ва Зеймс томонидан 1952 йилларда ўрганилди ва ишлаб чиқилди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Ганглиоблокаторлар нерв импульсини симпатик ва парасимпатик нервларни прегангионар тутамдан постгангионар тутамларга ўтишини тўхтатади; буйрак узви беши каротид коптокчалари ва миёна қобигида Н-холинорецепторларни блоклайди. Катта дозаларда марказий нерв тизимининг ана шу рецепторларини сўндиради. Симпатик нерв тугунларда томир торайтирувчи импульслар оқимини тўхтатади. Ганглиоблокаторлар артерияларни кенгайтириши ва қон оқимини пасайишини чақиради. Бу эса микроциркуляцияни бузилишига олиб келиши мумкин. Бу препаратлар таъсирида артериал босимнинг доимий сатҳи ва марказий веноз босим пасаяди. Шунинг учун тананинг турли ҳолатларида артериал босимни бир хил сатҳда ушлаб турувчи рефлектор механизмларни сўндирилиши ортостатик коллапсга олиб келиши мумкин. Ганглиоблокаторлар қўлланганда кенгайган ичактутқич томирлари ва оқ томирларида қон йиғилади, бу кичик қон айланиш доираси ва ўнг қоринчага босимни пасайиши ва айланаётган қон ҳажмини камайишига олиб келади. Веноз қайталаниш, минутли ҳажм ва периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини камайиши натижасида чап қоринчага бўлган зўриқиш камаяди.

Ганглиоблокаторлар Н-холинорецепторларни блоклаши натижасида адреналнинг секрециясини камайиши ва прессор томирлар реакциясини сусайишига олиб келади. Парасимпатик нерв тугунларининг блокадаси ҳисобига эндокрин беши секрециясини камайиши, МИЙ органлари, сийдик қоли тоғуси ва перистальтикасини пасайиши ҳамда бошқа фармакологик таъсирлар ривожланади.

Кўрсатмалар

Қисқа таъсир этувчи препаратлар анестезиологияда операция билан боғлиқ бўлган бошқарилувчи гипотонияга эришиши ва вегетатив рефлексларни олдини олиш, оғир даражали гипертоник кризни бартараф этиш, ҳомиладорлар эклампсиясини даволашда қўлланади.

Ўртача давомийликдаги препаратлар гипертоник криз, гипертоник криз фонидаги ўпка шиши, эклампсияни даволашда қўлланади.

Дозалаш тартиби

Гигроний ва имехин в/и томчилаб юборилади, таъсири 2-3 мин бошланиб, 5-10 мин чўққисига етади ва 20-30 мин давом этади. Ўртача давомийликдаги препаратлар в/и ва м/о юборилади. Вена ичига юборилганда таъсир биринчи дақиқаларда бошланади, 30-60 мин чўққисига етади ва 2-4 с давом этади. Мушак орасига юборилганда таъсир бироз секин ривожланади.

Қарши кўрсатмалар

Абсолют қарши кўрсатма – феохромоцитома.

Ганглиоблокаторларни буюриш мақсадга мувофиқ бўлмаган ҳолатлар:

- Глаукома
- Артериал гипотония
- Коллапс, шок
- Кучли мия ва коронар атеросклерози
- Тромбозлар
- Яқин орада ўтказилган ўтқир миокард инфаркти ва ишемик инсульт
- Оғир даражали буйрак ва жигар етишмовчилиги
- 60 ёшдан катта бўлган беморлар

Ножўя таъсирлар

- Гипотония
- Ортостатик коллапс
- Ичак силлиқ мушаклари тонусини пасайиши (қабзият, ҳатто ичак тутилиши ривожланиши билан)
- Сийдик қопи тонусини пасайиши (сийдик тутилиши билан)
- Оғиз қуриши
- Аккомодациянинг бузилиши

СИМПАТОЛИТИКЛАР

Тарихий маълумотнома

Бу раувольфий илдиэлари алкалоиди (*Rauwolfia serpentina*) – бута бўлиб, Хиндистонда ўсади. Бу ўсимлик илдиэининг даволовчи хусусиятлари Аюрведда ҳам келтирилган. Артериал гипертония ва психозларда раувольфий илдиэини қўлланиши ҳақидаги биринчи замонавий маълумотлар хинд адабиётида 1913 йилда чоп этилган. Фарб мамлакатлари тиббиётида раувольфий алкалоиди 1950-йилларнинг ўрталаридан қўллана бошлади. Резерпин одамнинг симпатик тизимига таъсир кўрсатувчи биринчи восита бўлди, ва айнан шу препаратдан артериал гипертонияни дори воситаси ёрдамида даволашнинг замонавий асри бошланди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу гуруҳ препаратлари постгангионар симпатик тутамлар охирида катехоламинлар захирасини камайтириб, нерв импульси ўтишини сусайтиради ёки тўхтатади.

Резерпин ана шу тутамларнинг пресинапстик охирларига ўтиб, везикулалардан норадреналинни ажратиб чиқаради ва шу вақтнинг ўзида унинг қайта транспортини бузади. Бундан ташқари, резерпин бош миёда норадреналин, дофамин ва серотонин захирасини бузади. Гуанетидин симпатик нерв охирлари грануласида йиғилиб, ундан норадреналинни сиқиб чиқаради. Бундан ташқари, гуанетидин қисқа муддатли ганглийбловчи, томирлар бета-адренорецепторларини биров рағбатлантирувчи таъсирларга ҳам эга. Резерпиндан фарқли, ГЭТ ёмон ўтади.

Резерпин ва гуанетидин периферик симпатолитик таъсир кўрсатиши сабабли систолик ва диастолик артериал босимни пасайтиради; гипотензив таъсир кучи бўйича гуанетидин резерпиндан устун. Гуанетидин, камроқ даражада резерпини коронар, мия ва буйрак қон оқимларини пасайтиради, юрак ўтказувчанлиги ва ЮКС секинлаштиради. Резерпин 1,5 мг ортиқ дозада нейролептик таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Резерпиннинг биосингувчанлиги 40 %, қон плазмаси оқсиллари билан даяр боғланмайди, бироқ, препарат симпатик нерв охирларида узоқ ушланиб туради (узоқ ярим чиқарилиш даврига эга (46–168 с); организмдан МИЙ (62 %) ва буйрак (8 %) орқали секин чиқарилади. Жигарда фаол метаболитлар ҳосил қилиб метаболизмга учрайди. СБЕ охириги босқичларида ярим чиқарилиш даври икки баробар узайиши мумкин.

Гуанетидин жигарда «бирламчи ўтиш таъсирига» учрагани учун биосингувчанлиги 3–50 % фарқланади. Жигарда фаол метаболитлар ҳосил қилмасдан метаболизмга учрайди ва буйрақлар орқали (35 %) чиқарилади.

Резерпиннинг таъсири қабул қилингандан кейин 3-4 кун ўтгач бошланиб, 3-4 ҳафтада чўққисига етади ва 2–4 ҳафта давом этади. Гуанетидиннинг таъсири 2-3 кунда бошланиб, 7-кунги чўққисига етади ва 7–14 кун давом этади.

Ножўя таъсирлари

- Артериал гипотония (даволашнинг биринчи ҳафтасида)
- Ортостатик коллапс (гуанетидин)
- Бурун шиллиқ қобигини шиши
- Натрий ва сув ушланиб қолиши
- Кучли сўлак ажралиши
- Диспептик бузилишлар
- Меъда ва 12-бармоқли ичак яра касаллиги хуружи
- Бронхоспазм
- Брадикардия
- AV-ўтказувчанликнинг секинлашуви
- Рухий тушкунлик (резерпин)
- Эркакларда сексуал бузилишлар (резерпин)
- Аёлларда хайз циклини бузилиши (резерпин)

Қарши кўрсатмалар

- Оғир даражали юрак-қон томир касалликлари (декомпенсация босқичи)
- Атеросклероз
- Бош мия қон айланишининг ўткир бузилиши
- Ўткир миокард инфаркти
- Артериал гипотония
- Брадикардия
- Меъда ва 12-бармоқли ичак яра касаллиги
- СБЕ
- Феохромоцитома
- Ҳомиладорлик (гуанетидин)

Кўтилаб ножўя таъсирлари борлиги, ўртача дозада буюрилганда старли терапевтик самара олмаслик ва янада самарали янги ДВ ишлаб чиқарилишга сабабли симпатолитиклар артериал гипертонияни узоқ вақт даволаш учун тавсия этилмайди.

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЛАР

Альфа-адреноблокаторлар иккита асосий гуруҳга бўлинади:

- носелектив α_1 - ва α_2 -адреноблокаторлар (фентоламин)

• селектив α_1 -адреноблокаторлар (празозин, доксазозин, теразозин), жумладан, простата беzi, сийдик қони бўйичаси ва уретранинг простатик қисмидаги силлиқ мушакларида жойлашган мазкур рецепторларни блокловчи препаратлар (альфузозин, тамсулозин).

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Бу препаратлар постсинаптик α_1 -адренорецепторларни блоклаб, постганглионар симпатик нерв т. тамлари охиридан ажралиб чиқадиган норадреналиннинг томир торайтирувчи таъсирига қаршилиқ қилади. Пресинаптик α_2 -адренорецепторлар норадреналин ажралишини бошқаришда манфий қайта боғланиш механизми бўйича иштирок этади, шунинг учун уларнинг блокадасида медиатор ажралиши ортади. Бу ҳол артериал гипертонияда мақсадга мувофиқ эмас, чунки ажралаётган норадреналин юракнинг бета-адренорецепторларини рағбатлантиради. Шундай қилиб, артериал гипертонияли беморларда α_2 -адренорецепторларни блоклаш ҳатто, зарарли ҳисобланади.

Селектив блокаторлар қўлланганда норадреналин кўп миқдорда ажралмайди. Улар артерия ва веналар тонусини пасайтириб, артериал босимни туширади. Празозин артериолага инебган веналарни кўпроқ кенгайтиради, бу веноз томирлар ҳажминини ортиши, юракка веноз қайталанishi ва ўпканинг қон билан тўлишини камайишига олиб келади. Уларни қўллаганда периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми ҳам камаяди.

Бундан ташқари, α_1 -адреноблокаторлар липид ва углеводлар алмашишуви, тромбоцитлар агрегацияси, уродинамика ва эркакларда жинсий фаолиятга ижобий таъсир кўрсатади. Простата беzi ва сийдик чиқариш органларининг силлиқ мушакларида α_1 -адренорецепторларни блоклаш натижасида қийинлашган сийдик ажралиши осонлашади, артериал босим меъёрида бўлганда эса, унинг кўрсаткичларига таъсир кўрсатмайди. Доксазозин узоқ вақт қўлланганда чап қоринча гипертрофиясининг орқага қайтишини чақиради.

Фармакокинетика

Фентоламин ичишга қабул қилинганда биосингувчанлиги паст бўлади, шунинг учун фақат парентерал юборилади. Қолган препаратлар МИЙ яхши сўрилади, биосингувчанлиги юқори, ичишга буюрилади. Барча «зозинлар» 90 % ортиқ қон плазмаси оқсиллари билан боғланади, шунинг учун гипропротеинемия, жигар циррози ва бошқа беморларга буюрилганда буни назарда тутиш керак. Кўп препаратлар жигарда метаболизмга учрайди ва буйрак ҳамда МИЙ орқали фаол бўлмаган метаболитлар шаклида чиқарилади, шунинг учун буйрак касалликларида дозалаш тартибининг коррекциялаш талаб этилмайди.

Кўрсатмалар

Селектив альфа-адреноблокаторлар артериал гипертонияни узоқ вақт даволаш учун қўлланади. Доксазозин ва бошқа селектив α_1 -адреноблокаторлар простата беzi аденомаси, бовулнинг бузилиши, қандли диабет, гиперлипидемия, оёқларнинг облитерацияловчи атеросклерози билан кечувчи артериал гипертонияни даволашда ташлов препарати бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, артериал босим кўрсаткичидан қатъий назар, простата беzi гиперплазиясининг даволашда ҳам қўлланади.

Носелектив альфа-адреноблокаторлар (фентоламин) феохромоцитома, клонидинни «тўхтатиш» синдромида ривожланадиган гипертоник кризларни бартараф этиш ва олдини олишда қўлланади.

Дозалаш тартиби

Фентоламин парентерал усулда 50–100 мг дозада суткасига 3–4 марта юборилади. Доксазозин суткасига 1 мг буюрилади, дозани ҳар 1–2 ҳафтада артериал босим назорати остида ошириб, суткасига 8–16 мг етказилади.

Празозин 1–20 мг кунига 2–3 марта буюрилади. Доза артериал босим кўрсаткичи ва препаратни кўтара олишга қараб, шахсий ёндошган ҳолда танланади.

Қарши кўрсатмалар

α_1 -Адренореноблокаторларни коронар томирлар ва бош мия артерияларининг кучли склерози, тахикардия (айниқса, носелективлари), аортал стеноз, чап қорин систолик дисфункцияси, кескин гипотония, ортостатик реакцияларга мойил бўлган беморларда буюрилмайди.

Доксазозинни жигарнинг оғир жароҳатланишида буюриши мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ва эмизикли даврларда ҳам препаратларни буюриши мақсадсиз мувофиқ эмас.

Ножўя таъсирлари

- Ортостатик гипотония, баъзида коллапс (фентоламин, празозин)
- «Бирламчи доза» таъсири (α_1 -адренореноблокатор қабул қилинганда). Бу таъсир одатда кекса ёшли, диуретик, кальций антагонистлари, бета-адреноблокаторлар қабул қилаётган беморларда кўпроқ кузатилиши мумкин.
- Препарат курси буюрилганда таъсири сусайиши мумкин (айниқса, носелектив альфа-адреноблокаторлар, празозин қабул қилинганда).
- Препаратлар юқори дозада қўлланганда кескин вазодилатация ва шу билан боғлиқ организмда суяқлик ушланиб қолиши, шишлар, бош оғриши, бурун битиб қолиши, симпатик нерв тизимини рефлектор фаоллашиб, тахикардия ривожланиши, ритм бузилиши, стенокардия хуржларини кўпайиши ҳолатлари кузатилиши мумкин.
- Бўшашиш, тез чарчаш, уйқучанлик, бош айланиши ва артралгия. Празозин ва теразозин сийдик ажралишини тезлаштириши мумкин. Теразозин билан курси даволаш ўтказилганда гематокрит, гемоглобин, умумий оқсил ва альбуминлар миқдорини пасайиши, лейкопения чақариши мумкин.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЛАР

Тарихий маълумотнома

β -Адреноблокаторларни ишлаб чиқарилиши ва ўрганилиши учун Алквинетнинг гипотезаси назарий асос бўлди, унга асосан катехоламинларнинг таъсири икки турдаги — α ва β адренорененторларга кўрсатадиган таъсири билан белгиланади. Биринчи β -адреноблокатор дихлозопреналин бўлди (Powell and Slater, 1958). Бироқ бу бирикма қисман агонистлик хусусиятига эга бўлгани учун хавфсиз деб ҳисобланмайди. 1950-йилларнинг охирида сэр Джеймс Блэк ва олимлар ана шундай янги восита яратиш устида иш олиб боришди. Биринчи бўлиб пронеталол олинди, ammo у кенг тарқалмади, чунки каламушларда ўтказилган тажрибаларда айрисимон без ўсмасини чақирди. Тез орада пропранолол синтезланди (Black and Stephenson, 1962, Black and Prichard, 1973). Бу препарат рақобатдош β -адреноблокатор бўлиб, ҳозирги кунгача эталон препарат сифатида бошқа воситалар билан таққосланади. Кейинчалик кўплаб бошқа β -адреноблокаторлар ишлаб чиқарилди.

Бета-адреноблокаторлар таснифи

β -Адреноблокаторлар носелектив, яъни β_1 - ва β_2 -адренорецепторларни блокловчи (пропранолол, пиндолол, тимолол, надолол, соталол) ва кардиоселектив, яъни асосан β_1 -адренорецепторларни блокловчи (талинолол, атенолол, бисопролол, метопролол) гуруҳларга бўлинади. Баъзи β -адреноблокаторлар (масалан, окспренолол, пиндолол) хусусий (ички) адреномиметик фаолликка эга, бу таъсир симпатик нерв тизимининг базал фаоллиги паст бўлганда намоён бўлади. Симпатик нерв тизими тонуси ортганда, масалан, жисмоний зўриқишда, уларнинг β -адреноблокловчи таъсири намоён бўлади. Бошқа β -адреноблокаторлардан фарқли, камроқ даражада ЮҚС ва тинч ҳолатда миокард қисқарувчанлигини пасайтиради, липидлар алмашинувига деярли таъсир кўрсатмайди, уларда «тўхтатиш» синдроми кучсиз ривожланган.

Бундан ташқари, яна қўшимча вазодилатацияловчи хусусиятга эга β -адреноблокаторлар ҳам фарқланади (масалан, носелектив β -адреноблокатор пиндолол; β_1 -адренореноблокатор — карведилол, небиволол, целипролол).

β -Адреноблокаторларнинг таснифи 56-жадвалда келтирилган.

Кардиоселектив β_1 -адреноблокаторлар носелективлардан фарқли, кичик дозада периферик β_2 -адреноблокаторлар кўрсатадиган физиологик реакцияларга (бронх ва артерия тонуси, инсулин секрецияси, глюкозанинг жигардан ажралиши, ҳомиладор бачадоннинг қисқарувчанлик ҳолати) кам таъсир кўрсатади, шунинг учун ёндош — ўпканинг обструктив касалликлари, қандли диабет, периферик қон айланиши бузилишлари (синдром Рейно), ҳомиладорлик каби касалликларда эҳтиёткорлик билан буюрилади. Бу препаратлар скелет мушаклари томирларини деярли торайтирмайди, шу сабабдан тез чарчаш ва мушаклардаги ҳолсизлик каби ножўя таъсирлар кузатилмайди.

56-жадвал

β -Адреноблокаторлар таснифи

Носелектив бета-адреноблокаторлар			Кардиоселектив бета-адреноблокаторлар		
Хусусий адреномиметик фаоллик бўлмаган	Хусусий адреномиметик фаолликка эга	Вазодилатацияловчи таъсирга эга	Хусусий адреномиметик фаоллик бўлмаган	Хусусий адреномиметик фаолликка эга	Вазодилатацияловчи таъсирга эга
Пропранолол Надолол Соталол Тимолол	Бопиндолол Пиндолол	Пиндолол	Атенолол Бисопролол Метопролол Эсмолол Бетаксолал	Ацебутолол	Карведилол Небиволол (Биволол) Лабетолол

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу гуруҳнинг фармакологик таъсирлари уларни β_1 - ва β_2 -адренорецепторларни блоклаш хусусияти ва бошқа баъзи таъсирлари билан боғлиқ.

Препаратларнинг кардиал таъсирлари β_1 -адренорецепторларнинг блокадаси билан боғлиқ. Рецепторлар билан боғланиб, β -адреноблокаторлар норадреналин ва адреналинни кўрсатадиган таъсирга қаршилик қилади. G-оқсилни аденилатциклазага кўрсатадиган рағбатлангирувчи таъсирини сусайтиради. Аденилатциклаза фаоллигини пасайиши цАМФ ҳосил бўлишини камайтиради, бу эса ўз ўрнида кальций ионларини кардиомиоцитларга тушишини камайишига олиб келади. Саф тропонин С ва актин-миозин комплексларини ҳосил бўлишини секинлашуви натижасида юрак қисқаришлар кучи (манфий инотроп таъсир) камаяди. Юракнинг ўтказувчан тизими ҳужайраларида кальций миқдорини камайиши ЮҚС камайиши (манфий хронотроп таъсир) ва ўтказувчанликни сўндирилиши (манфий дромотроп таъсир) ҳамда автоматизмни пасайишига (манфий батмотроп таъсир) олиб келади. Юрак қисқаришлар кучи ва сонини камайиши натижасида миокарднинг кислород билан бўлган талаби камаяди, шунинг учун бу гуруҳ препаратлари антиангинал дори востаси сифатида ҳам қўлланиши мумкин.

Антиаритмик таъсири препаратларни ўтказувчанлик ва автоматизмни сўндириш хусусияти билан боғлиқ.

Буйракнинг юктагломеруляр аппарати ҳужайраларида β_1 -адренорецепторларнинг блокадаси натижасида кальций миқдорини камайиши ренин секрециясини сўндириш билан кечади ва табиий, ангиотензин II ҳосил бўлиши ҳам камаяди. Бу юрак зарари ҳажмини камайтириб, артериал босим пасайишига ҳам олиб келади ва бу дори восталарнинг антигипертензив таъсирини белгилайди.

Бронх силлиқ мушакларининг β_2 -адренорецепторлари блокадаси ҳам аденилатциклаза фаоллигини пасайиши ва цАМФ синтезини секинлашувига олиб келади, бу эса бронх силлиқ мушаклари тонусини оширади. Ҳомиладор бачадон ва МИЙ қисқарувчанлик фаоллиги ҳам ортади. Периферик артериола ва венулаларнинг торайиши периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини орттириши ва периферик қон айланишини ёмонлашуви, ҳатто Рейно синдроми ривожланишигача олиб келиши мумкин.

β -Адреноблокаторлар, айниқса, β_2 -адреноблокаторлар липид ва углеводлар алмашинувига ҳам таъсир кўрсатади. Улар липолизни тўхтатиб, қон плазмасида эркин ёғ кислоталари миқдорини орттиришига тўсқинлик қилади, буида учглицеридлар ва холестерин, ПЗЛП миқдори ортади. Холестерин, ЮЗЛП миқдорини камайиши ўз ўрнида атерогенлик коэффициентини орттиришига олиб келади.

β -Адреноблокаторлар, айниқса, β_2 -адреноблокаторлар жигарда глюкозада гликоген синтезини фаоллашувини чақиртади ва гликогенолизни сўндиради, бу айниқса, гипогликемик препаратлар қабул қилувчи қандли диабет беморларида гипогликемияга олиб келиши мумкин. Меъда ости безининг β_2 -адренорецепторларини блоклав ва инсулин секрециясини тўхтатиб, гипергликемия ҳам чақиртириши мумкин. Диабетга қарши даволаш назоратсиз ўтказилганда β -адреноблокаторлар буюрлиги фониди гипо- ёки гипергликемик комалар ривожланиши мумкин.

Фармакокинетика

Сувда ва ёнда эрувчанлигига кўра β -адреноблокаторлар 3 гуруҳга бўлинади:

- Липофил β -адреноблокаторлар (бетаксоллол, метопролол (**Метокард**, 50 ва 100 мг таблетка) пропранолол, карведилол, тимолол) меъда-ичак йўлида тез ва тўлиқ (90 %) сўрилади, ГЭТ яхши ўтади. Жигарда метаболизланади, 65–80 % жигарда бирламчи ўтиш таъсирга учрайди. Липофил β -адреноблокаторлар (масалан, пропранолол) жигар қон оқимини камайтириб, жигардаги хусусий метаболизмни сусайтиради ва кейинги ярим чиқарилиш даври узаяди. Масалан, пропранолол узок

вақт қўлланганда ярим чиқарилиш даври 2-3 баробар узаяди. β -Адреноблокаторлар метаболизми тезлиги жигар фаолияти бузилганида — жигар циррози, С.ЮЕ. кекса ёшли беморларда пасаяди, шунинг учун бу беморларга кичик дозаларда буюрилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 80–93 % боғланади.

• Гидрофил β -адреноблокаторлар (атенолол, надолол, соталол) меъда-ичак йўлида тўлиқ сўрилмайди (30–70 %), жигарда оз қисми (0–20 %) метаболизмга учрайди. Асосан буйраклар орқали ўгармаган ҳолда (40–70 %) ёки метаболитлар шаклида чиқарилади. Ярм чиқарилиш даври узоқ (6–24 с), буйрак етишмовчилиги, кекса беморларда бу кўрсаткич узаяди. Бундай ҳолларда препаратнинг суткалик дозаси ва буюрилиш сони камайтиради. Оғир даражали СБЕ липофил β -адреноблокаторлар буюриш мақсадга мувофиқ; жигар касалликлари, айниқса, жигар етишмовчилигида гидрофил β -адреноблокаторлар бериш тавсия этилади. Бундан ташқари, гидрофил β -адреноблокаторлар ГЭТ ўтмайди ва МНТ томонидан кам ноҳўя таъсирлар чақиради, бу депрессив синдромли беморларда препарат танлаб берилганда инобатга олинади.

• Липо- ва гидрофил β -адреноблокаторлар — биспролол (**Конкор, Конкор-кор, Эмкор, ЭмкорН, Бидон** ва ҳ.), пиндолол, целепролол препаратлари қисман жигарда (40–60 %) метаболизмга учрайди, қолган қисми буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Уларни жигар ва буйрак етишмовчилиги бўлган беморларга буюриш мумкин. Бу органлар фаолияти оғир даражада бузилганда препарат дозаси камай-тиради.

Кўрсатмалар

- ЮИК, зўриқиш стенокардияси, миокард инфаркти
- Артериал гипертония (айниқса, симпатик нерв тизими тонуси ортиши бўлган беморларда)
- Қоринчали ва бўлмачали аритмияларни олдини олиш
- Артериал гипертензияли беморларда инсулт ва ЮИК бирламчи олдини олиш мақсадида
- Миокард инфаркти қайталанишини олдини олиш
- Туғма Q-T ораллиги узайган синдромли беморларда тўсатдан ўлим ҳолатини олдини олиш
- Сурункали юрак етишмовчилиги (биспролол, карведилол, метопролол)
- Симпатик нерв тизими таъсир ортиб кетиши билан кечадиган тизимли касалликлар (масалан, тиреотоксикоз, алкоғолли абстиненция, эссенциал титраш)

Ноҳўя таъсирлар

Кардиоселектив β -адреноблокаторлар носелективларга нисбатан кам даражада ноҳўя таъсирлар чақиради ёки уларни ривожланиш даражасини камайтиради.

• Юрак қон-томир тизими томонидан — синусли брадикардия, синус тугунли бўшашиши синдроми белгиларини кучайиши, AV-ўтказувчанликни секинлашувни, артериал гипотония, периферик қон айланиш бузилиши белгиларини кўпайиши, тўхтатиш синдроми.

• Нафас олиш тизими томонидан — бронхоспазм, сурункали ўпка обструктив касалликларининг зўриқиши.

• Овқат ҳазм қилиш органлари томонидан — анорексия, диспептик бузилишлар, қорин дам бўлиши, ич кетиш, меъда ва 12-бармоқли ичак яра касаллигининг авжланиши.

• МНТ томонидан — уйқунинг бузилиши, галлюцинация, руҳий тушқунлик, бош оғриши, бош айланиши.

- Сийдик ажратиш ва жинсий органлар томонидан — сийдик қопи бўшашиш бузилиши ва эркакларда жинсий фаолиятни пасайиши. Ҳомиладор бачадонни қисқарувчанлигини ортиши.

- Аллергик реакциялар — кам ҳолларда.

- Метаболик бузилишлар — қоннинг липидли таркибини бузилиши, гипо- ва гипергликемия.

β-Адреноблокаторларнинг энг хавфли ноҳўя таъсирларидан бири — препарат қабул қилиш тўсатдан тўхтатилганда ривожланадиган «тўхтатиш» синдроми (β-адренорецепторлар зичлигининг сезгирлиги ва/ёки ўзгариши ортиб кетиш натижасида). Тўхтатиш синдроми симпатикомимия учун хос бўлган қатор клиник симптомлар кўринишида кечади — тахикардия, артериал босим кўтарилиши, юрак оғриқлар, ҳатто миокард инфаркти ривожлангунча, безовталиқ, титраш. Шунинг учун β-адреноблокаторларни секин-аста, аввал дозани камайтириб, сўнг қабул қилиш оралигини узайтирган тартибда бекор қилинади.

Қарши кўрсатмалар

Буюришга *абсолют қарши кўрсатма* — ЮҚС 50дан кам бўлган брадикардия, синус тутуни бўшашиши синдроми, II-III даражали AV-блокада, кардиоген шок ўпка шиши, бронхиал астма ва обструктив бронхит (носелектив бета-адреноблокаторлар учун), артериал гипотония (САБ 100 мм.рт.ус. кам).

Нисбий қарши кўрсатмалар — қандли диабет, меъда ва 126. ичак яра касаллигининг авж олиш даври, периферик қон айланиши бузилишлари, рухий тушқунлик ҳолатлари, ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар.

Ҳомиладорлик даврида β-адреноблокаторлар буюрилганда уларни ҳомиладор кўрсатадиган фойдаси ривожланиши мумкин бўлган хавфдан устулигини билиш керак. Баъзи β-адреноблокаторлар (масалан, метопролол, соталол ва ҳ.) ҳомиладорлик даврида артериал гипертония, аритмия, гипертрофик кардиомиопатияларни даволашда қўлланади.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири

β-Адреноблокаторларни резерпин, гуанетидин билан бир вақтда қўллаганда шифокор назорати ҳар қуни ўтказилиши керак. Клонидин билан бир вақтда қўллаганда артериал босимни кескин тушиб кетиши, брадикардия ривожланиши мумкин.

Юрак гликозидлари, верапамил, дилтиазем билан бир вақтда буюрилганда кескин брадикардия ва AV-блокадалар ривожланиши мумкин.

β-Адреноблокаторларни нитратлар ва/ёки кальций антагонистларининг дигидропиридин унумлари билан комбинациясида миокарднинг кислородга бўлган талаби бирмунча камаяди, миокарднинг гемодинамик зўриқиши камаяди ва коронар қон оқими ортади.

ВЕНОЗ ВАЗОДИЛАТАТОРЛАР

Бу гуруҳ препаратларига органик нитратлар ва нитритлар ҳамда сиднониминлар кирлади.

Тарихий маълумотнома

Нитроглицерин биринчи марта Собrero томонидан 1846 йили синтез қилинган. Ана шу моддани тилга қўйилса, кучли бош оғриши пайдо бўлишини қайд этган.

1847 йили Константин Геринг тил остига қабул қилинадиган нитроглицерин таблеткасини тавсия этди. 1857 йили Эденбурглик шифокор Т.Лодер Брантон беморга амилнитрит билан хўлланган пахтаги хидлаб кўришга берди, шундан сўнг беморда стенокардия хуружи 30–60 сек ўтиб кетди. Кейинчалик Уильям Маррелл амилнитрит ўрнига нитроглицерин бериш мумкинлигини тахмин қилиб, стенокардия хуружини баргараф этиш учун ҳамда жисмоний зўриқишдан олдин профилактика мақсадида препаратни тил остига буюра бошлади (Murell, 1879). Шундан сўнг, нитратлар таъсирини белгиловчи азот оксиди (NO) ва томирлар бўшашининг эндотелиал омили — бир хил модда экани аниқланди. NO юрак қон-томири ва бошқа тизимларда сигнал молекуласи ролини ўйнашини Ферчотт, Игнаро ва Мьюреллар аниқлашди, ва 1998 йили ана шу кашфиёт учун Нобель мукофотиغا сазовор бўлишди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу дори воситаларининг томир кенгайтирувчи таъсирни дастлабки молекуладан азот оксид ажралиб чиқиши билан боғлиқ, чунки азот оксиднинг етарли миқдорда ҳосил бўлмаслиги ёки тез парчаланиб кетиши коронар ва бошқа томирларнинг сиқилишига олиб келиши мумкин. Азот оксид гуанилатциклазани фаоллаштиради ва цГМФ миқдорини оширади, бу эса, томирлар силлиқ мушакларини бўшаштиради ва вазодилатацияга ҳамда тромبوцитлар агрегациясини секинлашуви ва уларнинг дезагрегациясига олиб келади.

Хажми ва резистив томирлар нитратларга нисбатан турлича сезгирликка эга. Нитратларни қондаги миқдори минимал бўлганда (масалан, 0,1–0,2 мг нитроглицерин тил остига қўйилганда) веналар бир мунча кенгайди ва йирик артериялар ҳам кенгайиб бошлайди. Артериолалар эса — анча катта дозада (0,4–0,6 мг) кенгайди.

Веноз вазодилататорларнинг антиангинал таъсири қуйидаги механизмлар билан боғлиқ:

- Периферик венаула ва веналар кенгайиши натижасида миокардга бўлган олдинги зўриқиш камаяди, артериола ва артериялар кенгайишида эса — кейинги зўриқиш, натижада диастолада чап қоринча тўлиши камаяди, юрак зарб ҳажми пасаяди ва миокардни кислородга бўлган талаби ҳам камаяди. Стенокардияда бу механизм миокардни кислородга бўлган талаби билан унинг етиб келишини тикланишига ёрдам беради. Олдинги зўриқишни камайиши кичик қон айланиш доирасидаги димланишни камайтиради, шу сабабли нитратлар ўткир чап қоринча етишмовчилигини даволашда кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

- Миокарднинг диастолик зўриқишини камайиши коронар қон оқимини яхшиланишига олиб келади. Нитратлар ва молсидомин қабул қилиш фониди коронар веналар тизимидаги босим ҳам пасаяди, бу ўз ўрнида коронар қон оқимини ортишига олиб келади.

- Бевосита коронар томирларни кенгайтирувчи таъсир кўрсатади. Тўғри, бу антиангинал таъсирни шаклланишида катта аҳамиятга эга эмас, бироқ коронар артериялар тонуси жуда ортиб кетган беморларда нитроглицерин уни пасайишига олиб келиши мумкин.

- Коронар қон оқими ортади.

- Веноз вазодилататорлар қабул қилинганда юрак зарб ҳажми камаяди ва артериялар тонуси пасаяди, бу эса вегетатив нерв тизимининг симпатик бўлагини рефлектор фаоллаштириб, рефлектор тахикардия чақиради ва миокард қисқарувчанлигини кучайтиради, бу таъсирлар уларнинг антиангинал самарасини пасайтиради.

- Стенокардия хурьжгарини бартараф этип ва оидини ошши
- Ностобия стенокардияни даволаш ва коронаросазини бартараф этип
- Уткыр ва сурдункалн юрак иши етшмочувилити
- Хирүрлик муолажааларда гипотонияни бошкарш
- Кичик кон айланшш донрасидати гинергензия (комплексн даволамалта), үтш

Күрсатмалар

ланиб, 30–60 мин чуққисна етапи ва 4–6 с давом этади.

(70 %) хисобланади. Ярим чикарилиш даври 2 с. Ичинтада таъсирл 20 мин болт таъсирни учрайди, шүниңл үчүн ичинта бюритилта биосинтувчанлиги анча юкөр сүрилади, нитроглицеринга нисбатан анча кам даражада житарла бирлакчи үтш

Сиданониниңлар түрүхүнниңт вакили — молисидониниңт. Ипрепарат МИИ ишт сақтанади ва препаратни күнита 1–2 марта кабул килтиши имконини береди.

даври узокрок. Кондлати терепетик самарати микдори 12 ва ундаш күтпөк соо ва юкөри (90%) биосинтувчанлика ета. оутиң шакларга нисбатан ярим чикарлтиш шаклари яратилан. «Ретард» препаратлар конта ихши сүрилади, бир мүнча түрү мононтраларниңт (моносан-ретард, оликард) ретард (таъсирл узайтирилат ярим чикарилиш даври 4,1 с. Хозирги вакта динитратларниңт (кардикет) хам учрамайди ва табини, биосинтувчанлиги юкөри булади. Изосорбид-5-мононтраларни 5-мононтралт изосорбид динитратдан фаркти, житарла бирлакчи үтш таъсирл бюритиланга эса 8 с ташкил килтиди. Ажратиб чикалн фаол метаболит изосорбид динитратни бир марта кабул килтинганда ярим чикарлтиш даври 2 с. күрөк булан метаболитлар узармаган нисбатан препаратга нисбатан секинпөк чикарлтиди. Изосорбид тез ва интенсив метаболизмга учрайди ва фаол метаболитлар хосил килтиди. Хосил мавжуд. Изосорбид динитрат ичинта кабул килтинганда житардан бирлакчи үтш чуққисна етади. Ипрепаратниңт веиа ичинта томчиаб юборилатилан шаклари хам Ичинта кабул килтинганда МИИ тез сүрилади, таъсирл 15–20 мин бошланиб, инталиянсиядан сүнт 2 мин үтат, тиң остига күйилганда эса, 2–5 мин аннктиланан динитрат тиң остига күйилганга тез сүрилади. Кондлати максима микдори азорок бу препаратлар сүстака нисбатан күчпөк антанитилат таъсир күрсатати. Изосорбид изомак ва х) ва изосорбид-5-мононтралар (моносан, мономак ва х) хам кира Итратуүвчи препаратларга яна изосорбид-динитрат (инпросорбид, изоклариниң таъсирл 6–8 с давом этади.

узайтирилан шакларига сүстак, нитронт, тринитролонтар кирати. Бу препарат ланади. Микрокапсулалаш йүзи билаан яратилган нитроглицеринниңт таъсир узайтирилан шаклари — таблетка, капсула, пачека, сүртва дори шаклари хам Стенокардия хурьжгарини оидини ошш үчүн нитроглицеринниңт таъсир томчиаб юборилатилан сүвти ва спиртил эритмалари хам ишлаб чикарлтимокча бартараф этилмайтилан хурьжгарл ва инокард инфарктига күйлаш үчүн веиа ишт (сүртва дори ва пачека) ишлаб чикарлтимокча. Булан ташкари, стенокардия нитроглицеринни күйлаганга МИИ түпмасдан үтатилан транслерма шаклти үтш таъсирга учраганн сабаблн биосинтувчанлиги паст. Шүниңл үчүн (90 %) бирок, ичак дөворид тез ва интенсив метаболизм хамга житарла бирлакчи 1,4 мин) биулан борлик. Ичинта берилганда нитроглицерин МИИ ентга сүрилат бошланиб, 10–15 мин давом этади. Бу ярим чикарилиш давриниңт кискитилти Итратуиңтерин тиң остига берилганда жула тез сүрилади, таъсирл 1 с

- Ўт ва буйрак санчиғи (коликаси)
- Юрак қон-томир тизими ва ўпканинг ҳолатини баҳолаш учун функционал синамалар ўтказиш

Қарши кўрсатмалар

Абсолют қарши кўрсатмалар:

- Аллергик реакциялар, нитратларга нисбатан юқори сезгирлик
- Гипотония ва коррекция қилинмаган гиповолемия (САБ < 100 мм.рт.уст., ДАБ < 60 мм.рт.уст.)
- Ўткир миокард инфаркти ва чап қоринчада охириги диастолик босими паст бўлган ўткир чап қоринча етишимовчилиғи

- Констриктив перикардит ва юрак тампонадаси

Нисбий қарши кўрсатмалар:

- Ортостатик реакцияларга мойиллик
- Бош мия ичи босими ортиши
- Кучли намоён бўлган камқонлик
- Кўз ичи босими юқори бўлган ёпиқ бурчакли глаукома
- Оғир даражали аортал ёки митрал стеноз

Ножўя таъсирлари

Веноз вазодилататорлар ҳозирги вақтда қўлланаётган антиангинал дори воситалардан энг хавфсиз ҳисобланади.

• Энг кўп ривожланадиган ножўя таъсирларидан бири бош оғриғи ҳисобланади, чунки нитратлар буюрилганда юз томирлари ва мия қобиллари артериоллари кенгайиб, қизиш хисси ва бош оғриғини чақиради. Нитратлар мунтазам қабул қилинишининг 3—5 кунларига бориб, одатда бош оғриғи ўтиб кетади. Агарда нитратлар қабул қилинганда кучли бош оғриқлари безовта қилиши тўхтамаса, у ҳолда беморга стенокардия хуружларини бартараф этиш учун Вотчал томчилари тавсия этилади. Бу томчининг таркибига нитроглицериндан ташқари бош мия веналари тонусини оширувчи ментол ҳам кирди. Ёки беморларга молсидомин қабул қилиш тавсия этилади.

• Кейинги энг кўп учрайдиган ножўя таъсири бу — артериал босимни тушиб кетиши, вертикал ҳолатда бу таъсир кўпроқ кузатилади.

• ЮКС ва миокард қисқарувчанлигини ортиши миокардди кислородга бўлган талабини ортишига олиб келади.

• «Тўхтатиш» синдроми — нитратларни қабул қилиш тўсатдан тўхтатилгандан 1-2 кун ўтгач стенокардия хуружлари кучайиши, ҳатто ўлим ҳолатлари ҳам кузатилиши мумкин.

• Нитроглицеринли суртма ёки пластр қўлланганда терининг таъсирланиши мумкин.

• Нитратларнинг барча шаклларига нисбатан толерантлик ривожланиши. Толерантлик ривожланишининг асосида қон-томирлар силлиқ мушаклари эндоген бирикмаларида сульфгидрил гуруҳларни камайиб кетиши ётади. Толерантлик ривожланиш тезлиғи бир неча кундан 2—4 ой ва ундан кўпроқ бўлиши мумкин. Нитратлар билан узоқ муддат даволаш ўтказиш нафақат антиангинал таъсирининг камайишига, балки унинг таъсир давомийлигини қисқаришига ҳам олиб келади. Барча нитратларнинг таъсир механизми бир хил бўлгани сабабли препаратлар ўртасида қарама-қарши толерантлик мавжуд. Нитроглицерин тил остига қабул

қилинганда толерантлик кам ҳолларда ривожланади. Пластирлар қўлланганда толерантлик тез ривожланади. Нитратлар бекор қилинганда томирлар де рецепторлари сезгирлиги ва антиангинал самарадорлик тез тикланади. Нитрат нисбатан толерантликни тиклаш учун 24 соатдан бир неча кунгача вақт қолдирилади. Нитратларга нисбатан толерантлик ривожланмаслигини олдини олиш учун о давомида препаратдан ҳолос бўлган эркин вақт (бир неча соат), яъни «терапев ойна» ҳосил қилиш керак.

- Катта дозаларда нитратлар кўз ичи босимини ошириши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

МОС индукторлари билан бир вақтда қўлланганда нитратлар метаболик тезлашиб, самарадорлиги пасайиши мумкин. МОС ингибиторлари аксинч нитратларнинг таъсирини кучайтириб юбориши мумкин.

Бошқа вазодилататорлар, учциклик антидепрессантлар, спиртли ичимлик нитратларнинг гипотензив таъсирини оширади.

ЮИК комплекс даволашда нитратлар ва молсидомини кальций антагонистлари (верапамил, дилтиазем) ва β-адреноблокаторлар билан бирга қўлланади. Улар реффлектор тахикардияни бартараф этади ёки камайтиради ва веноз вазодилататорларнинг антиангинал таъсирини кучайтиради. Бироқ, артериал босим кескин туш кетиши мумкин, шунинг учун шифокор назорати зарур.

Қисқа таъсир этувчи нифедицинни нитратлар билан комбинацияда қўлдан мақсадга мувофиқ эмас, чунки бунинг фонид тахикардия кучайиб, артериал босим кескин тушиб кетади.

АРАЛАШ ВАЗОДИЛАТАТОРЛАР

Тарихий маълумотнома

Бу модда 1850 йилдан бери маълум бўлиб, одамда кўрсатилган гипотензив таъсирини 1929 йилдаёқ ёритиб берилган. Бироқ, 1950-йилларнинг ўрталаридаги *натрий нитропруссид* оғир даражали артериал гипертензияда АБ самарали, тез хавфсиз тушириши кўрсатилган.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Натрий нитропруссид силлиқ мушакли томирларда цГМФ миқдорини ошириб, йўли билан силлиқ мушак ҳужайрали артерия ва веналарни бўшаштиради. Артерия ва веналарни кенгайтириб, периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми, олдинки кейинги зўриқишни пасайтиради, натижада чап қоринча иши самарадорлиги ортада ва юрак зарб ҳажми ҳам ортади. Периферик қон-томирлар ҳажмининг камайиши ҳам тизимли, ҳам кичик қон айланиш доирасидаги артериал босимни (олдинки зўриқишни камайиши) пасайишига олиб келади.

Фармакокинетика

Натрий нитропруссид эритроцитлар ферментлари билан метаболизмланган тиоцианидлар ажратиб чиқаради, улар эса жигарда тиоцианатларга айланади. Тиоцианидларнинг ярим чиқарилиш даври натрий нитропруссиднинг ўзига нисбатан анча узоқроқ ва 84–156 соатни ташкил этади, шунинг учун қайта қўйилганда йиғилиш метаболик ацидоз ривожлантириши мумкин.

Натрий нитропруссид вена ичига томчилаб юборилганда таъсирини 0,5–1 мин бошланиб, 5 мин чўққисига етади ва инфузия тугагач, таъсирини 5–10 мин тугайди.

Кўрсатмалар

- Оғир даражали гипертоник кризлар, ўпка шиши
- Хирургик муолажаларда бошқарилувчи гипотонияга эришилш учун

Дозалаш тартиби

Препарат вена ичига томчилаб 0,25–0,5 мг/мин тезликда юборилади; зарур ҳолларда дозани 8 мг/мин ошириш мумкин, бунда бемор аҳволи ва артериал босим назорати ўтказилади ва САБ 90–100 мм.рт.уст. кам бўлиши керак эмас. Инфузия давомийлиги 12–24 с давом этиши мумкин.

Қарши кўрсатмалар

- Тиреотоксикоз
- Буйрак ва жигар фаолиятининг оғир даражали бузилиши

Ножўя таъсирлари

• Цианидлар йнгилиши натижасида бўшашилш, ориентациянинг бузилиши, тутқаноқлар ривожланишига олиб келиши мумкин.

• Артериал босимни кескин тушиб кетиши муздек тер босиши, юрак уриб кетиши. кўнгил айниши, қусиш, хушнинг бузилиши, уйқучанликка олиб келиши мумкин.

АРТЕРИАЛ ВАЗОДИЛАТАТОРЛАР

Бу гуруҳга миноксидил, никорандил ва гидралазинлар киради.

Тарихий маълумотнома

Гидралазин АҚШ ичишга қабул қилинадиган гипотензив препаратларни биринчилари қаторида ишлаб чиқаришга киритилган, бироқ рефлексор тахикардия ва ўрганиб қолишни чақиритиш сабабли, препарат аввал кам қўлланди. Артериал вазодилататорлар қабул қилганда ривожланадиган компенсатор реакцияларни яхшироқ тушунила бошлангандан сўнг, гидралазинни диуретик ва симпатолитиклар билан биргаликда қўллай бошланди, бу — яхши самара берди. Кўплаб фталазинлар синтез қилинди, аммо уларнинг орасида томир кенгайтириш хусусиятига фақатгина 1- ва 4-гидразинофталазинлар эга (Reese, 1981). Маълум бўлган ўхшаш препаратларнинг ҳеч бири гидралазин олдида афзалликка эга эмас.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Миноксидил ва никорандилнинг томир кенгайтирувчи таъсири артериолаларнинг силлиқ мушакли ҳужайра қобигида калий каналларини фаоллаштириши билан боғлиқ бўлиб, ҳужайрага кальций тушишини камайтиради. Препаратлар веналар тонусига деярли таъсир кўрсатмайди. Бу ДВ ЮҚС рефлексор оширади, миокард қисқарувчанлигини кучайтиради, минутли ва зарб ҳажмларни оширади. Рефлексор равишда РААТ фаоллашади ва организмда натрий ва сув ушланиб қолади. Миноксидил маҳаллий қўлланганда андрогенга боғлиқ бўлган калликда соч ўсишини кучайтиради.

Гидралазин артериолаларни узоқ вақт бўшаштиради, АТФ транспорти ва йнгилишида иштирок этувчи қатор ферментларни сўндириб, периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини камайтиради. Препарат томирлар актиномиозини билан ўзаро таъсирлашиб, уларнинг реактивлигини пасайтиради. Периферик қон-томирлар

қаршилиги ҳажми пасайиши натижасида юрак зарб ҳажми ва ЮҚС ортади, ю ва буйракнинг қон билан таъминланиши яхшиланади. Кучли вазодилатаци (тахикардия, миокардни кислородга бўлган талабини ортиши ва ҳ.) жаво ривожланадиган компенсатор реакциялар препаратнинг самарадорлигини чекла

Фармакокинетика

Минноксидил МИЙ яхши сўрилади (95 %), қон плазмаси оксиллари билан деп боғланмайди. Ичишга қабул қилинганда максимал миқдори 30–60 мин аниқлана ярим чиқарилиш даври 4 с, аммо препаратнинг фаол метаболитлари организм йиғилган учун таъсири 24–48 с давомида сақланади. Асосан метаболитлар шакл буйраклар орқали (80 %) чиқарилади, шунинг учун СБЕ организмда йиғилмай

Гидралазин ичилаганда тез ва яхши сўрилади, аммо жигарда бирламчи ўт таъсирига учрагани учун паст биосингувчанликка (25–50 %) эга. Препаратни қондаги максимал миқдори 3–5 с аниқланади, ярим чиқарилиш даври 1–4 Гидралазиннинг асосий қисми буйраклар орқали, қолган қисми эса МИЙ орқа чиқиб кетади. Гидралазиннинг фармакокинетик хусусиятига, айниқса, метаболизмига организмнинг жигардаги хусусий ацетиллаиш тезлиги таъсир кўрсата Препарат таъсири ичишга берилганда 20–30 мин бошланиб, 3–8 с давом этади

Қарши кўрсатмалар

Минноксидилни қўлашга қарши кўрсатмалар – феохромоцитнома, митрал стено ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар, бош мия қон айланишининг ўткир бузилиш ўткир миокард инфаркти. СБЕ, оғир даражали СЮЕ, қандли диабет ва кексалар эҳтиётлик билан буюрилади.

Гидралазинни меъда яра касаллиги, қизил югурдаксимон касаллигида буюри мақсадга мувофиқ эмас. Стенокардияда эҳтиётлик билан буюриш керак, чун тахикардия ривожланиши ҳисобига юрак соҳасидаги оғриклар кучайиши мумки

Ножўя таъсирлари

- Тахикардия
- Организмда суюқлик ушланиб қолиши
- Бош оғриши
- Стенокардия хуружлари ривожланиши
- Диспептик бузилишлар

Гидралазин катта дозаларда (200–400 мг) қўлланганда (айниқса, суст ацетилланишда) қизил югурдаксимон синдроми ривожланиши мумкин.

Тўхтатиш синдроми ривожланмаслиги учун препарат секин-аста бекор қилиниш керак.

СУСТ КАЛЬЦИЙ КАНАЛЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ

Бу ДВ потенциал боғлиқ кальций каналларини ташлаб блоклаб, ҳужайра кальций ионлари тушишини чеклайди.

Тарихий маълумотнома

1960-йилларда Флекенштейн, Голфренд ходимлари билан ўтказган текшириш натижаси шуни кўрсатдики, дори воситалар ёрдамида кальций ионларини тушиши блоклаш ҳисобига, силлиқ мушакли ҳужайра ва кардиомиоцитлар қисқариши кучи камайтириши мумкин экан. Голфред ва олимларнинг кўрсатишича, нилеразинни

дифенилли унумлари *цинаризин* ва *лидофлазин* баъзи раббатлантирувчилар чақирган силлиқ мушакли томирларнинг қисқаришини сўндиради, уларнинг таъсири эса, кальцийнинг хужайра ташқарисидати суяқликдаги миқдорини ортиши билан бартараф бўлади. Олимлар бу препаратларни «кальций антагонистлари» деб номлашди. 1962 йилда Хасс ва Хартфеллер, *верапамил* бошқа вазодилаторлардан фарқли, фақатгина коронар томирларни кенгайтириб қолмай, балки манфий инотроп ва хронотроп таъсирларга ҳам эга эканини аниқлашди. Кейинчалик аниқ бўлдики, яна кўпгина турли кимёвий тузилишга эга препаратлар кардиомиоцит ва силлиқ мушакли хужайраларга кальцийни киришини камайтиради ва шу йўл билан уларнинг қисқарувчанлигини сўндиради.

Таснифи

Бу тасниф асосида препаратларни кимёвий тузилиши бўйича бўлиниши ётади. Фармакокинетикасининг хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда ҳар бир гуруҳ препаратлари учта авлодга бўлинади (57-жадвалга қаранг).

57-жадвал

Суст кальций каналларининг таснифи

Гуруҳ	I авлод	II авлод		III авлод
		IIa (таъсири узайтирилган ДВ шакли)	IIb (янги кимёвий бирикмалар)	
Дигидропиридинлар	Нифедипин (Коринфар)	Нифедипин – ретард таблеткаси (Коринфар-ретард), Фелодипин (таблетка-ретард)	Фелодипин Исрадинин Нимодипин Нитрендипин	Амлодипин (Нормодипин, Адипин) Лацидипин
Бензодиазепинлар	Дилтиазем	Дилтиазем (таблетка-ретард)	Клентиазем	–
Фенилалкиламинлар	Верапамил	Верапамил (таблетка-ретард)	Галлопамил	–
Дифенилпиперазинлар	Циннаризин (Стугерон)	–	–	–

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Бу гуруҳ препаратлари таъсир механизмининг асосини L турдаги цитоплазматик потенциалга боғлиқ кальций каналлари орқали хужайра ичига кальций ионлари киришини тўтатиш хусусияти ташкил этади. Блокада деполяризацияга жавоб тариқасида ана шу каналлар орқали хужайри ичига кальций ионлари киришини бузади; шундай қилиб, цитоплазматик қобиг остида кальцийнинг катта миқдори ҳосил бўлмайди. Шунинг учун саркоплазматик ретикулумдан кальций ионлари ажралиб чиқмайди ва бу ионларнинг миқдори тропонин C билан бирикши ва

қисқаришни фаоллашиши учун етарли бўлмай қолади. Бу жараённинг натижа фенилалкиламин унумлари (верапамил) учун хос бўлган миокард қисқарувчан сўнади (манфий инотроп таъсир).

Верапамил синус тугунининг L туридаги кальций каналларини ҳам блоклайди, бу пейсмейкер хужайралари фаоллигини сўнишига (манфий батмотроп таъсир) AV-тугун фаоллигини пасайиб, ўтказувчанликни сўндирилшига (манфий дромотроп таъсир) олиб келади. Бензодиазепин унумлари (дилтиазем) ҳам ана шу механизм орқали таъсир кўрсатади. Дигидропиридин унумлари миокарднинг кальций каналлари ва юракнинг ўтказувчан тизимига деярли таъсир кўрсатмайди.

Барча кальций антагонистлари томирлар силлиқ мушакларида жойлашган кальций каналлар орқали кальций ионларининг киришини бузади, натижада силлиқ мушак томирлар қисқариши учун зарур бўлган моддалар билан кальцийнинг бирикмаган ҳосил бўлмайди ва томирлар кенгайди (жумладан, коронар томирлар).

Фенилалкиламин ва бензодиазепин унумлари миокард қисқарувчанлигини пасайтириши, ЮҚС камайтириши ва бўлмача-қоринча ўтказувчанлигини секинлаштириши мумкин. Шунинг учун бу препаратлар *кардиоселектив брaдикардитик* деб аталади. Улар антиаритмик таъсирга ҳам эга бўлиб, антиаритмик дори воситаларининг IV-синфига киритилади.

Дигидропиридин унумлари томирлар силлиқ мушакларига таъсир кўрсатади, аммо синус тугуни ва AV-ўтказувчанликнинг фаолиятига клиник аҳамиятга эга даражада таъсир кўрсатмайди. Улар *«вазоселектив»* деб аталади. ЮҚС камайтирмайди, бироқ авлод дигидропиридин унумлари (нифедипин) эса аксинча, томирларни яқин кенгайишига жавоб тариқасида симпатoadренал тизимнинг рефлектор фаоллашиши ҳисобига ритми тезлаштиради. Вазоселектив препаратлар коронар қон оқими кучлироқ ижобий таъсир кўрсатади.

Суст кальций каналларининг блокаторлари қатор экстракардиал таъсирларга эга.

- Бу препаратлар антисклеротик таъсир кўрсатади, чунки улар силлиқ мушак хужайралар пролиферациясини секинлаштиради, томирлар ички пардаси (интима) гиперплазиясини ингибировлайди, макрофагларнинг холестерин эфирларини ушлаб олиш қобилиятини камайтиради, антиоксидант таъсир кўрсатади. Бундан ташқари кальций антагонистлари ПЗЛП/МЗЛП нисбатига таъсир кўрсатиб, томир девори эркин холестеринни сингиб киришига тўсқинлик қилувчи қобилларни турғузлаштиради.

- Нефропротектив таъсир буйрак қон оқими ва баъзида коптокчалар филтратсияси тезлигини ошириш хусусияти билан боғлиқ. Бу таъсир верапамилда кучлироқ намоён бўлади.

- Қандли диабет беморларида углеводлар алмашувига ижобий таъсир (верапамил) кўрсатилади — глюкозага нисбатан толерантлик яхшиланади, чунки бу препарат гепатоцитларнинг глюкозани ушлаб қолишини кучайтиради ва меъда ости бези оролча аппаратининг α -хужайраларида глюкагон секрециясини сўндиради.

- Антиагрегантлик фаоллик дигидропиридин унумлари учун кўпроқ хос. Бу механизм тромбоксан A_2 синтезини сўндирилиши ҳамда простагландин ва эндотелиннинг релаксацияловчи омил синтезининг кучайиши билан боғлиқ.

- Дигидропиридин унумларининг иккинчи авлоди нимодипин (нимотоп) ишемик ва геморрагик инсультда бош мия артерияларини танлаб кенгайтириш хусусиятига эга. Циннаризин ва флунаризин ҳам церебрал томирларга танлаб вазодилатацияловчи таъсир кўрсатади, шунинг учун бош мия қон айланиши бузилиши билан боғлиқ касалликларни даволаш ва олдини олишда қўлланади.

Фармакокинетика

Кўп препаратларнинг фармакокинетик хусусиятлари бир-бири билан ўхшаш.

Кальций антагонистлари МИЙ деярли тўлиқ сўрилади. Сўрилиш тезлиги дори воситаси шаклига боғлиқ.

Метаболизм жигарда кечади, бунда жигарда бирламчи ўтиш таъсирига учрайдиган ДВ фаол метаболитлар ҳосил қилмайди.

Жигарда бирламчи ўтиш таъсирига учрагани учун (верапамил, исрадинин, фелодипин, нимодипин) биосингувчанлиги паст (20–35 %). Нифедипин, амлодипин, нитрендипинларнинг биосингувчанлиги юқорироқ (45–90 %), чунки улар жигарда бирламчи ўтиш таъсирига камроқ даражада учрайди.

Қон плазмаси оқсиллари билан 90 % дан ортиқ даражада боғланади, буни гипопротейнемия бўлган беморларга буюрилганда назарда тутиш керак. Қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада боғланадиган бошқа ДВ (лидокаин, диазепам, дизопирамид, дигоксин, билвосита антикоагулянтлар ва ҳ.) билан бир вақтда буюрилганда ҳам шунини назарда тутиш лозим.

Биринчи авлод препаратларининг ярим чиқарилиш даври (4–6 с) ва таъсир давомийлиги қисқа (6–8 с). Иккинчи авлод препаратларининг ярим чиқарилиш даври анча узоқ (12–50 с ва ундан кўп). шунинг учун уларни кунига 1-2 марта буюрилади.

Кўрсатмалар

- Юрак ишемик касаллиги, чунки кальций антагонистлари миокардга бўлган кейинги-зўриқиниш камайтириб, миокардди кислородга бўлган талабини камайтиради ҳамда коронар қон-томирларни кенгайтириб, коронар қон оқимини (дигидропиридин унумлари) оширади. Бу препаратларининг антисклеротик, гиполипидемик ва антиагрегант таъсирлари ҳам юрак ишемик касаллигида ижобий самара беради.

- Вазоспастик стенокардия (Приниметал стенокардияси). Дигидропиридинли кальций антагонистлари юқори даражада коронар артериялар спазминини бартараф этади ва стенокардиянинг ана шу шаклида танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

- Артериал гипертония. Кальций каналлари блокаторлари артерия ва артериола девори силлиқ мушакли каналларини бўшаштириши ва периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажминини пасайтириши сабабли, артериал гипертонияни даволашда қўллашга асос бўлади. Қон айланиш бузилиши, ЮИК ва аритмиялар ривожланишига сабаб бўладиган чап қоринча гипертрофиясининг регрессига олиб келади. Кальций антагонистлари нефропротектив таъсир кўрсатиб, буйрак фаолиятини бузилишига қаршилиқ кўрсатади. Гипотензив таъсири бўйича суэт кальций каналлари блокаторлари бошқа гипотензив гуруҳ ДВ (диуретиклар, бета-адреноблокаторлар, АПФ ингибиторлари, ангиотензин рецептори антагонистлари) билан таққосланганда рақобатдош, шунинг учун артериал гипертонияни даволаш бўйича тавсияларига киритилган. Айниқса, систолик гипертония, кексалар, миокард инфаркти ўтказган беморлар, бета-адреноблокаторларга қарши кўрсатма бўлганда, диабетик нефропатия ҳолларида кальций антагонистлари самарали ҳисобланади.

- Юрак ритми бузилиши (верапамил, дилтиазем)
- Гипертрофик кардиомиопатия
- Бирламчи ва иккиламчи ўпка гипертензияси
- Рейно синдроми
- Ишемик ва геморрагик инсульт (нимодипин)
- Йўғон ичак таъсирланиш синдроми (диарея)

Дозалаш тартиби

Верапамил ичишга ва вена ичига юборишга буюрилади. 40–80 мг таблетка суткасига 3 марта; ретард шакллари 120–240 мг суткасига 1–2 марта буюрилади. Вена ичига оқим билан ёки томчилаб 0.25 % 5–10 мг эритма юборилади.

Нифедипин (**Кордафен**) – таблетка шаклида 10–20 мг суткасига 3–4 марта ретард шакллари 20–40 мг 2 марта берилади.

Амлодипин – 5–10 мг суткасига 1 марта буюрилади.

Фелодипин – 2,5–5–10 мг суткасига 1 марта берилади.

Дилтиазем – 60 мг кунига 3–4 марта, ретард шакллари эса 120–240 мг кунига 2 марта берилади.

Жигар фаолияти бузилганда ва кексаларда дозаларни камайтириб бериш тавсия этилади.

Қарши кўрсатмалар

Абсолют қарши кўрсатмалар:

- Синус тутуни бўшашиши синдроми (верапамил, дилтиазем)
- II-III даражали AV-блокадалар (верапамил, дилтиазем)
- Чап қоринча дисфункцияси
- Кардиоген шок
- Артериал гипотензия (САБ < 90 мм.рт.уст.)
- Вольф-Паркинсон-Уайт синдроми (верапамил, дилтиазем)
- Оғир даражали аортал ва субаортал стеноз (дигидропиридинлар)

Нисбий қарши кўрсатмалар:

- ЮҚС 50 дан кам бўлган синусли брадикардия (верапамил, дилтиазем)
- Ностабил стенокардия
- Ўткир миокард инфаркти

Ножўя таъсирлари

- Тахикардия, юзни қизиб кетиш хисси, бўйин ва юз терисини қизариши (биринчи авлод дигидропиридинлари).
- Қоринча усти аритмиялари, ЮИК беморларида стенокардия хуружларини кўпайиши ва/ёки пайдо бўлиши (биринчи авлод дигидропиридинлари).
- РААТ фаоллашиши (биринчи авлод дигидропиридинлари) – тўпик, кафт, кафтнинг ички томонда шишлар пайдо бўлиши.
- Брадикардия, синуаурикуляр ва AV-блокадалар (верапамил ва дилтиазем).
- Артериал босим пасайиши. Бу ножўя таъсир ривожланишига юқори дозалар, кексаллик, хонадаги юқори харорат, СҚАЕ, бошқа гипотензив ДВ билан бирга қўллаш сабаб бўлиши мумкин.
- МНТ томонидан ўзгаришлар – рухий тушкунлик, уйқучанлик ёки уйқусизлик, тез чарчаш, парестезия.
- МИЙ томонидан – қабзият, диспептик бузилишлар.
- Аллергик реакциялар.
- Узоқ вақт қўллаганда толерантлик ривожланиши.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Сустр кальций каналлари блокаторларининг бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари 58-жадвалда келтирилган.

Кальций антагонистларининг бошқа ДВ билан ўзаро таъсирлари

ДВ	Ўзаро таъсирлашадиган ДВ	Ўзаро таъсир натижалари
Кальций антагонистлари	β-адреноблокаторлар	Гипотензив ва антиангинал таъсирларнинг кучайиши. Манфий хроно-, ино- и дромотроп таъсирнинг кучайиши, шунинг учун бу комбинация хавфли. АБ, ЮҚС, ЭКГ, пульс назорати зарур.
	α-адреноблокаторлар	Гипотензив таъсир кучаяди, ортостатик гипотония хавфи ортади. Бемор аҳволи, АБ назорати зарур.
	АПФ ингибиторлари	Гипотензив таъсир ортади. Препарат дозаси танланганда АБ назорати зарур.
	Тиазидли диуретиклар	Гипотензив таъсир ортади.
	Нитратлар	Гипотензив ва антиангинал таъсирлар кучаяди, нитратлар чақирган рефлектор тахикардия камаяди (нифедипиндан ташқари). Самарали комбинация. АБ назорати.
	Кордарон	Юрак тўхтаб қолиш хавфи. Комбинация мумкин эмас.
	Оқсиллар билан кўп боғланадиган ДВ (билвосита антикоагулянтлар, тутқаноққа қарши ДВ ва ʘ.)	Препаратлардан бирининг миқдорини ортиб кетиши. Доза коррекцияланиши керак.
	МОС ингибиторлари	Кальций антагонистлари миқдорининг ортиб кетиши (амлодипиндан ташқари), фармакологик таъсирлар кучайиб кетиши хавфи юқори. Доза коррекцияси, АБ, ЮҚС, ўтказувчанлик, қисқарувчанлик назорати керак.
МОС индукторлари	Кальций антагонистлари миқдори ва самараси камаяди. Дозани коррекциялаш.	

АНГИОТЕНЗИН АЛМАШТИРУВЧИ ФЕРМЕНТ ИНГИБИТОРЛАРИ

Бу гуруҳга 40 дан ортиқ препаратлар — каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл, транолоприл ва бошқалар қиради. Улар артериал гипертония ва қон айланиш етишмовчилигини даволашда кенг қўлланади ва юрак ишемик касаллигини даволаш стандартларига қиради.

Тарихий маълумотнома

1960 йили Феррейр ҳамкасаблари. «жарарак» ҳайвонни захари брадикининисабатан реакцияни кучайтирувчи модда тутишини аниқлади. Улар кининаза (брадикининни инактивацияловчи фермент) ингибирловчи пептидлар туркумига тегишли экан. Эрлес ҳамкасаблари билан, АПФ ва кининаза II — бир хил фермент эканини аниқлашди. Шундай қилиб, АПФ бир томондан кучли прессор моддаси ангиотензин II моддасини, иккинчи томондан — энг кучли вазодилатор моддаси брадикининни парчаланишини катализ қилади. Кейинги босқичда АПФнинг пептидаза ингибитори тепротид (нонапептид) сингез қилинди ва эркин ҳоҳловчиларда синовлар ўтказилди. Гипертония касалигида препарат ангиотензин рецепторларининг пептидаза блокторларига нисбатан бирмунча самарали гипотензив восита бўлиб чиқди. Буни ташқари, юрак етишмовчилиги беморлари ахволини яхшилади. Ана шу кузатувлар АПФ ингибиторларининг ичишга қабул қилинадиган шаклларини ишлаб чиқаришда ёрдам берди. Бу гуруҳнинг биринчи препарати *каптоприл* бўлди (Cushman et. Al., 1971).

Таъсир механизми ва фармакологик таъсирлари

Бу препаратларнинг таъсир механизми ангиотензин алмаштирувчи фермент ингибирланиши билан боғлиқ. Маълумки, биологик фаол бўлмаган модда ангиотензиноген жигарда ҳосил бўлади. У ренин билан ўзаро таъсирлашиб, фаол кучсиз бўлган декопептид — ангиотензин I айланади. Ангиотензин I ангиотензин алмаштирувчи фермент таъсирида фаол октапептид — ангиотензин II айланади. Ангиотензин II кучли томир тарайтирувчи таъсирга эга ҳамда альдостерон синтези ва секрециясини рағбатлантириб, организмда натрий ва сув ушланиб қолишига оид айланаётган қон ҳажми, калийурезини ортинга олиб келади. Бундан ташқари, АПФ брадикинин (вазодилацияловчи модда) парчаланишини кучайтиради. Олдин шароитда прессор тизимлар, яъни вазоконстрикция чақирувчи РААТ ва СААТ вазодилация чақирувчи депрессор тизим (асосий таъсир этувчи моддаси брадикинин бўлган калликринин-кинин) таъсирини қарши туради. АПФ ингибиторлари ишида: ҳам вазодилация, ҳам вазоконстрикцияда иштиради. Артериал гипертония ва СҚАЕ ана шу тизимларнинг нормал бошқаруви бузилади ва прессор тизимларнинг самараси устул бўлади.

РААТ фақат қон плазмасида эмас, балки бошқа орган ва тўқималарда ҳам аниқланган, у ердаги миқдори плазмадаги миқдоридан анча кўп бўлиб, 90 % : 10 % нисбатини ташкил қилади. Тўқимали ва плазмали РААТ таъсирлари турлича: плазмали тизим тез фаоллашиб, қисқа таъсир кўрсатади. Тўқимали тизим фаоллиги секинроқ фаоллашиб, узоқ вақт сақланиб қолади.

Тўқимали ҳамда плазмали РААТ фаолияти натижасида пайдо бўладиган ангиотензин II кучли вазоконстриктив таъсирга эга. Бу симпатик нерв охириларида норадреналинни кучли ажралиши, яна бир кучли вазоконстриктор — эндотелин I чиқарилишини кучайиши ҳамда ангиотензин рецепторларига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатилиши билан боғлиқ.

РААТ тўқимали бўлаган органларнинг жароҳатланиши — миокард ва периферик томирларда мушакли толаларнинг гипертрофияси ва фиброзига (буйрак, кўз ости) ва бош миёна томирлари жароҳатланиши ва ҳ.) жавобгар.

Баъзи АПФ ингибиторларининг тўқимали ва плазмали АПФ нисбатан яқинлик даражаси (аффинитети) турлича. Энг кучли таъсирини инккала АПФ, айниқса тўқималарга яқин бўлган препаратлар чақиради, чунки ана шу фермент органлар жароҳатланишини белгилайди. Бундай таъсир периндоприл ва рамиприлда яхши ривожланган.

АПФ ингибиторлари ангиотензин II миқдорини камайтиради, брадикинин парчаланишига тўсқинлик қилади ва альдостерон ажралишини камайтиради.

Натижада, ангиотензин II вазопрессор ва антидиуретик таъсирлари сусаяди, брадикининнинг эса, томир кенгайтирувчи ва натрийуретик таъсирлари кучаяди. Томирлар тонусини ошириб, АПФ ингибиторлари периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми, артериал босим ва миокардга бўлган кейинги зўриқишни камайтиради. Альдостерон миқдорининг камайиши натрий концентрациясини камайиши ва калийни ушланиб қолишига олиб келади. АПФ ингибиторлари рефлектор тахикардия чақирмайди, АВ-ўтказувчанлик, синус тутуни автоматизми ва миокард қисқарувчанлигига таъсир кўрсатмайди. Мураккаб механизмлар натижада, АПФ ингибиторлари веноз томирларни ҳам кенгайтириб, қонни юракка қайтиши ва кичик қон айланиш доирасидаги босимни пасайтиради.

АПФ ингибиторлари томирлар эндотелийи фаолиятини яхшилайти, тромбоцитлар агрегациясини камайтиради, атерогенезнинг кўпгина аспектларини сўндиради. Препаратларнинг ишемияга қарши таъсири ана шу билан боғлиқ. Бу ДВ коронар қон оқимининг ҳажмли тезлигини оширади ва қоринчалар деворидаги зўриқишни камайтиради. АПФ ингибиторлари бош мия қон айланишига таъсир кўрсатмайди — артериал босим пасайишининг ўзидаёқ етарли даражада ушланиб туради. Бундан ташқари, улар метаболит нўқтан назардан нейтралдир — липидлар алмашуви, сийдик кислота миқдори ва электролитлар мувозанатига салбий таъсир кўрсатмайди. Препаратлар тўхтатилганда АБ кўтаришмайди, чунки АПФ ингибиторларига тўхтатиш синдроми хос эмас.

АПФ ингибиторлари кучли нефропротектив таъсирга эга бўлиб, буйрак ичи гемодинамикасига ижобий таъсир кўрсатади. Улар қон тоқчалар ичи гипертензияси ва тубулоинтерстициал фиброзни камайтиради, протеинурияни камайтиради, буйрак жароҳатлинишининг зўриқишини секинлаштиради.

Таснифи

АПФ ингибиторлари ангиотензин алмаштирувчи фермент билан боғланидиган молекула бўлагининг кимёвий тузилишига кўра 3 гуруҳга бўлиниши мумкин, ваҳоланки, қабул қилинган умумий тасниф мавжуд эмас:

- Сульфгидрил гуруҳ тутувчи АПФ ингибиторлари (каптоприл)
- Карбоксил гуруҳи тутувчи АПФ ингибиторлари ёки карбоксилкилдипептидлар (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, спираприл, трандолаприл)
- Фосфорил гуруҳи тутувчи АПФ ингибиторлари (фозиноприл)

Клиник фармакология нўқтан назаридан, физикавий-кимёвий ва фармакокинетик хусусиятларни (Орие L., 1994; Сидоренко Б.А., 1998) мужассамлаштирадиган тасниф ҳам аҳамиятга эга. Бунга асосан, АПФ ингибиторлари 3 гуруҳга бўлинади:

I. Липофил препаратлар — каптоприл, алацеприл, альгиоприл, фентиоприл

II. Липофил про-дорила, улар дицид метаболитларга метаболит трансформациялангандан кейин фаол бўлади.

IIА — фаол метаболитлари асосан буйраклар орқали чиқиб кетадиган препаратлар: беназеприл, квинаприл, периндоприл (**Амра, Амра-форте**), цилазаприл и эналаприл (**Эднит, 2,5; 5; 10 ва 20 мг табл.**)

IIВ — фаол метаболитлари ҳам сийдик, ҳам ўт орқали чиқиб кетадиган препаратлар: рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, моэксиприл, спироприл

III. Гидрофил препаратлар — лизиноприл (**Диротон, Ко-Диротон, Лизинокор**), церонаприл.

Мақур тасниф АПФ ингибиторларини танлаб буюришда амалий аҳамиятга эга. Жигар фаолияти бузилганда гидрофил препаратлар, буйрак фаолияти бузилганда эса — липофил ва IIВ гуруҳ препаратларини буюриш мақсадга мувофиқ.

Фармакокинетика

Каптоприл овқатдан 1 соат олдин қабул қилинса, МИЙ тез сўрилади, чунки овқат сўрилишни 30–40 % секинлаштиради. Жигарда метаболизмга учрайди (50 %), метаболитлари яна каптоприлга айланиши мумкин. Биосингувчанлиги 60 %. Каптоприлнинг фаолиги гипертоник кризни бартараф этишда тез ёрдам тариқасида қўллаш имконини беради. Каптоприлнинг ярим чиқарилиш даври қисқа, шунинг учун суткасига 3–4 марта буюрилади. Каптоприл асосан буйраклар оқали чиқарилади, шунинг учун уларнинг фаолияти бузилганда ярим чиқарилиш даври узаяди ва дозани коррекциялаш талаб қилинади. Препарат йўлдош орқали ўтади ва она сўтига аниқланади.

Иккинчи гуруҳ препаратлари каптоприлдан таъсир давомийлиги бўйича устуради, чунки уларнинг ярим чиқарилиш даври узоқ ва суткасига 1–2 марта буюрилади. Улар овқат оқсиллари билан кам боғланади, шунинг учун овқатга боғлиқ бўлмаган ҳолда қабул қилиш мумкин. Бу ДВ барчаси про-дорилар ва фаол метаболитлар ҳосил қилгани учун жигарда биотрансформацияга учрайди, шу сабабли жигар етишмовчилиги беморларига эҳтиёткорлик билан буюрилиши керак. IV гуруҳча препаратлари асосан фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар шаклида буйраклар орқали чиқарилади, шунинг учун буйрак етишмовчилиги бўлган ва кекса ёшли беморларга буюрилганда дозалаш тартиби коррекцияланиши талаб этилади. IV гуруҳча препаратлари ҳам буйрак, ҳам жигар ва МИЙ орқали чиқарилади. Шунинг учун уларни буйрак фаолияти бузилган беморларга кўпроқ буюрилади.

Лизиноприл фармакокинетикасининг ўзига хос хусусияти унинг гидрофиллиги организмда метаболизмга учрамаслиги ва 100 % сийдик билан чиқиб кетиши ҳисобланади. Препаратнинг 30 % организмда сўрилади, овқат сўрилишга таъсир кўрсатмайди, қондаги максимал миқдори 7 с аниқланиб, 24 с давом этади. Оқсиллар билан суст боғланади, ярим чиқарилиш даври 12 с ва оғир даражали буйрак етишмовчилигида узаяди. Лизиноприл ГЭТ ва йўлдошдан бироз ўтади.

Кўрсатмалар

- Турли генездаги, айниқса, буйракли ва вазоренал артериал гипертония. АПФ ингибиторлари диабетик нефропатия, нодиабетик нефропатия, протенурияда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

- Сурункали юрак иши етишмовчилиги (АБ кўрсаткичидан катъий назар), бундан кичик дозани бериб бошлаб, секин-аста оширилади ва АБ назорати остида мақсадли дозагача олиб чиқилади.

- Юрак ишемик касаллиги (АПФ ингибиторлари даволаш стандартларига киритилган).

- Ўткир миокард инфаркти, инфарктдан кейинги кардиосклероз.

- Вена ичига юбориладиган Эналаприлат гипертоник криз ва ўпка шишини комплексли даволашда қўлланади.

Дозалаш тартиби

Артериал гипертонияни даволаш минимал дозалардан бошланиб, АБ назоратида ўртача дозага эришилади. Максимал дозаларда қўллаш ҳозирги вақтда мақсадга мувофиқ эмас деб қаралмоқда ва тиазидли диуретиклар, суст кальций каналлари блокаторлари билан комбинацияда қўллаш афзаллиги кўрсатилмоқда.

СБЕ АПФ ингибиторлари дозаси камайтирилади (59-жадвал).

СБЕ АПФ ингибиторларининг дозалаш тартибини ўзгартирилиши

Препарат	Дозалаш тартибини ўзгартирилиши
Каптоприл	Доза камайтирилади
Эналаприл	Доза камайтирилади
Рамиприл	Доза камайтирилади
Лизиноприл	Доза камайтирилади
Беназеприл*	Ўзгартирилмайди
Периндоприл	Доза камайтирилади
Моэксиприл	Доза камайтирилади
Квинаприл*	Доза камайтирилади
Фозиноприл	Ўзгартирилмайди
Трандолаприл	Ўзгартирилмайди
Цилазаприл	Доза камайтирилади

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик ва эмизликли даврлар
- Болалик даври
- Буйрак фаолияти бузилишининг оғир даражалари
- Гиперкаллемия
- Буйрак трансплантациясидан кейинги ҳолат
- Буйрак артериясининг икки томонлама стенози
- Гипертрофик кардиомнопатия

Ножўя таъсирлари

АПФ ингибиторлари одатда яхши кўтарилади. Ножўя таъсирлари жуда яққол ривожланмаган ва тез йўқолади, булар – бош айланиши, бош оғриши, чарчаш ҳисси, иштаҳанинг пасайиши, кўнгил айнаши. Бироқ, максимал дозаларда қўлланганда оғирроқ ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин:

- Артериал гипотония, ҳатто коллапс, айниқса гипонатриемияли беморларда. Бу ҳолат одатда биринчи дозадан кейин кузатилади.
- Қуруқ йўтал, кам ҳолларда бронхит, бўғилиш, синусит, ринит, бронхоспазм. Қуруқ йўтал энг кўп маълум бўлган ножўя таъсирлардан бўлиб, брадикинин йиғилиши билан боғлиқ деб ҳисобланади. Бундай ҳолатларда беморлар ангиотензин рецептори антагонистларини қабул қилишга ўтказилиши керак.
- Буйрак фаолиятининг бузилиши, протеинурия (диуретиклар билан узоқ вақт қабул қилинганда).
- Диспептик бузилишлар, кўнгил айнаши, қоринда оғриқ, қусиш, диарея ёки қабзият.
- Жигарда метаболизмга учрайдиган препаратлар қабул қилинганда қондаги жигар ферментлари, билирубин миқдорини орғиб кетиши, гепатит, холестаза, жигар этишмовчилиги ривожланиши мумкин.
- Фотосенсибилизация. тошмалар.
- Неврологик бузилишлар – безовталиқ, рухий тушқунлик, уйқунинг бузилиши, невропатия, бош айланиши, титраш ва ҳ.

- Қон тизими томонидан — лейкопения, агранулоцитоз, камқонлик. Бунаж ноҳўя таъсирлар кам ҳолларда, айниқса, аутоиммун касалликларда кузатилади.
- Аллергик реакциялар, Квинке шиши.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Энг кўп кузатиладиган ўзаро таъсир натижалари 60-жадвалда кўрсатилган.

60-жадвал

АПФ ингибиторларининг бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Препарат	Ўзаро таъсирлашувчи препарат	Ўзаро таъсир натижаси
АПФ ингибиторлари	Калий сақловчи диуретик	Гиперкалиемия. Мақсадга мувофиқ бўлмаган комбинация.
	Бета-адреноблокаторлар	Гипотензив таъсирнинг кучайиши
	Кальций антагонистлари	Гипотензив таъсирнинг кучайиши
	Клофеллин	Гипотензив таъсирнинг пасайиши
	Калий тузлари	Гиперкалиемия
	ЯҚНДВ	Гипотензив таъсирнинг камайиши
	Антацидлар	Сўрилишининг пасайиши
	Апестетиклар	Гипотензив таъсирнинг кучайиши
	Эстрогенлар	АБ кўтариледи
	Фаоллаштирилган кўмир	АПФ ингибиторлари сўрилиши камаяди.
	Гипогликемик препаратлар	Инсулин ва сульфонилмочевина препаратларининг қанд пасайтирувчи таъсири камаяди (каптоприл, эналаприлдан ташқари)
	Альфа-адреноблокаторлар	Гипотензив таъсир кучаяди. Самарали комбинация. АБ назорати.
	Наркоз моддалари	АБ тушиб кетиши мумкин. Наркоздан олдин АПФ ингибиторларини бекор қилиш лозим.
Литий препаратлари	Литий токсиклиги ортади.	

Қўланганда гипотензив таъсирни ортиши ва ноҳўя таъсирларни бартараф бўлишига олиб келувчи самарали комбинацияларга АПФ ингибиторларининг тиазидсмон диуретиклар билан комбинацияланган қўйдаги препаратларни кўрсатиш мумкин: Амприлен II ва НД; Амра (периндоприл 2 мг + индапамид 6,275 мг) ва Амра форте (периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг) ва бошқалар.

Кальций антагонистлари билан ҳам самарали комбинацияланган қўйдаги препаратларни келтириш мумкин, масалан, Экватор (амлодинин 5 мг+10 мг лизиноприл).

АНГИОТЕНЗИН II РЕЦЕПТОРИ АНТАГОНИСТЛАРИ

Бу гуруҳ препаратларига лозартан (Сентор, Ко-Сентор, Лозап), эпросартан, кандесартан, валсартан (Норгиван, 40, 80 ва 160 мг табл.), ирбесартан, телмисартан (Мирел, Мирел HL), олмесартан препаратлари киради.

Тарихий маълумотном а

Ангиотензин рецепторлар блокаторларини яратиш ҳаракати 1970-йилларнинг бошида бошланган. Аввал ангиотензиннинг пептидли ўхшамалари сингезланди. Уларнинг барчаси ангиотензинни рецепторларининг анчагина кучли блокатори бўлсада, ammo дори воситаси сифатида келажаги узоқ эмас — МИЙ сўрилмайдиган воситалар эди. Кейинчалик кимёвий тузилишини мақсадли равишда ўзгартириш йўли билан кучли, танлаб таъсир кўрсатадиган, ичишга қабул қилинадиган АТ₁-рецепторнинг нопептидли блокатори — лосартан яратилди. 1995 йили лосартанни клиникада қўлашга FDA томонидан рухсат берилди. Ҳозирги вақтга келиб, FDA яна 5 та ангиотензинли рецептор блокаторларини қўлаш учун рухсат берган.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Бу гуруҳ препаратларининг таъсир механизми ангиотензин II рецепторларини блоклаш хусусияти билан боғлиқ, натижада ангиотензин II ўзининг таъсирини намоён қила олмайди. Ҳозирги вақтда ангиотензин II нисбатан 5 турдаги рецепторлар мавжудлиги аниқланган, ammo икки турдаги рецепторлар — АТ₁ ва АТ₂ яхши ўрганилган. Биринчи турдаги рецепторлар сағҳида амалга ошадиган ангиотензин II физиологик таъсирлари вазоконстрикция ва артериал босимни кўтарилиши, буйрак каналчалари ва ичакда натрий реабсорбцияси, альдостеронни ажралиб чиқиши, томир девори ва миокарднинг «ремоделированнесини» чақиради. АТ₁ рецепторларни танлаб блоклаш фақатгина артериал гипертонияда ошган томирлар тонусини бартараф этиб, томирлар девори ва миокарднинг патологик «ремоделированнесини» олдини олмасдан, балки миокард гипертрофияси регресси ва унинг фаолиятини яхшилаш имконини ҳам беради.

Биринчи турдаги рецепторларни блоклаб, ангиотензин II рецептори антагонистлари бир вақтда асосан бош мия, миокард, буйрак усти бези ва кичик тос органлари тўқималарида жойлашган АТ₂ рецепторларини рағбатлантиради. Бу рецепторларни рағбатланиши вазодилатацияловчи таъсирга олиб келади, альдостерон ҳосил бўлиши ва натрий ушланиб қолишини камайтиради, диурезни оширади.

Фармакокинетика

Фармакокинетик хусусиятларига кўра препаратлар 2 гуруҳга бўлинади:

- фаол препаратлар (эпросартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан)
- про-дорилар (кандесартан, лозартан, олмесартан)

Баъзи препаратлар ва уларнинг фаол метаболитлари АТ, рецепторлар рақобатли (лозартан, эпросартан), бошқалари эса, рақобатсиз (вальсартан, ирбесартан, лозартаннинг фаол метаболити) блоклайди.

Ичишга берилганда препаратлар яхши сўрилади. Овқат препаратлар сўрилиш деярли таъсир кўрсатмайди (вальсартандан ташқари). Биосингувчанлиги 15 %– та шакл этади, энг кўп кўрсаткич ирбесартанга хос. Қондаги максимал миқдор терапевтик таъсири 1–2 с бошланади. Барча препаратлар қон плазмаси оқсил билан юқори даражада (95 % дан ортиқ) боғланади. Препаратлар жигарда қисм метабализмга учрайди, бир қисми буйраклар орқали чиқарилади. Барча препаратнинг ярим чиқарилиш даври бир марта қабул қилинганда 24 соатлик таъсир сақлайдиган вақтни таъминлайди.

Кўрсатмалар

- Артериал гипертония
- Сурункали қон айланиш етишмовчилиги
- Диабетик нефропатия (қандли диабет I ва айниқса, II тури)
- Протеинурия, микроальбуминурия
- Миокард чап қоринчаси гипертрофияси
- Метаболик синдром
- Ҳилпилловчи аритмия

Ножўя таъсирлари

Бу гуруҳ препаратлари бошқа гипотензив дори воситаларига нисбатан энг кам даражада ножўя таъсирлар кўрсатади. Қуйида кўрсатиладиган ножўя таъсирлар камдан-кам ҳолларда кузатилади:

- Ортостатик гипотония, юрак уриб кетиши
- Диспептик бузилишлар
- Бош оғриши, бош айланиши, астенция, рухий тушқунлик
- Нейтропения
- Аллергик реакциялар: ангионевротик шиш, эшакеми, тери қичиши
- Гиперкалиемиа

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик
- Гиперкалиемиа
- Препаратни қўтара олмаслик
- Буйрак артериясининг икки томонлама стенози

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Бошқа гипотензив ДВ, айниқса, диуретиклар (гипотиазид билан фиксацияланган комбинациялар ишлаб чиқарилади, масалан, Лориста Н ва Лориста НД; Косентор; Лозап, Лозап плюс ва ҳ.) билан бир вақтда қўлланганда ангиотензин рецептори антагонистларининг гипотензив таъсири кучаяди.

Калийсاقловчи диуретиклар, калий препаратлари билан бирга қўлланганда гиперкалиемиага олиб келиши мумкин.

Ирбесартанни дигоксин билан бир вақтда қўллаганда дигоксиннинг қондаги миқдори ортади (дигиталис заҳарланиш хавфи ортади).

Томирлар тонусини пасайтирувчи дори воситаларнинг самарадорлиги ва таъсирчанлигини назорат қилиш усуллари

• Препаратни ичишдан олдин ва кейин вертикал ва горизонтал ҳолатларда АБ ўлчаш

- Сутка ва даволаш курси давомида АБ мониторингини ўтказиш
- ЮҚС ва пульс назорати
- Динамикада ЭКГ назорати
- Эхокардиография
- Қабул қилинган суюқликка нисбатан диурез миқдорини ўлчаш
- Бемор вазнини ўлчаш
- Қон плазмаси ва сийдикдаги электролитлар миқдорини аниқлаш
- Буйрак функционал ҳолатини (протеинурия борлиги ва даражаси, қондаги мочевина ва креатинин миқдори, креатинин клиренси) аниқлаш
- Жигар функционал ҳолатини аниқлаш
- Қон умумий таҳлили (лейкоцит, гранулоцит ва тромбоцитлар миқдори) динамикада

• Ташқи нафас фаолиятини аниқлаш

• Веноз босим ва чап қоринча тўлиши босимини аниқлаш

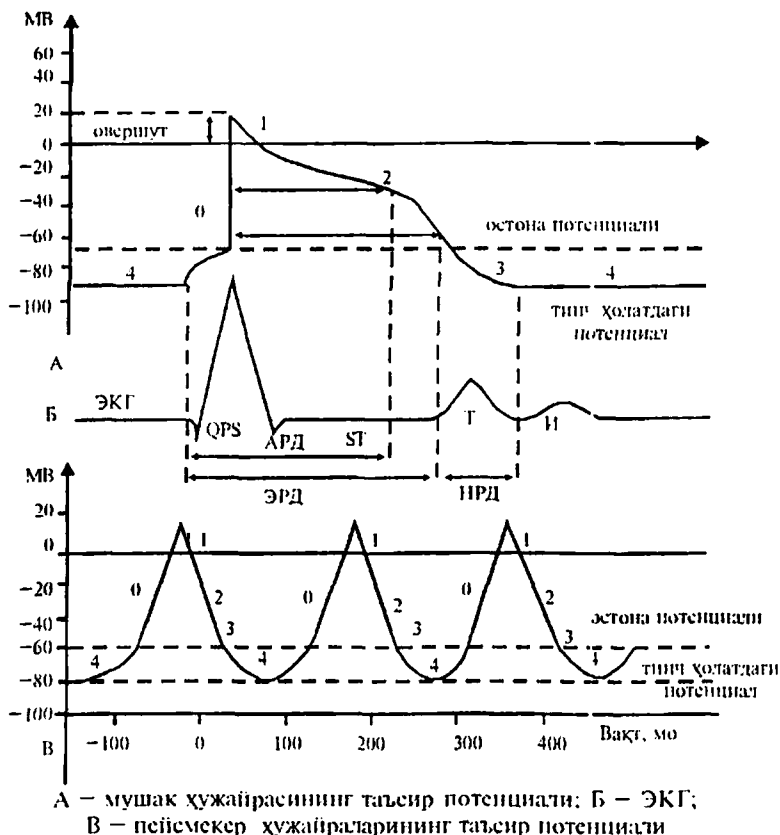
Шундай қилиб, антигипертензив дори воситалар ўзига хос таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлар, фармакокинетик хусусиятлар, алохида кўрсатма ва ҳарши кўрсатмаларга эга.

Бу гуруҳ ва алохида дори воситаларнинг клиник фармакологик хусусиятларини билиш кўп сонли препаратлар орасидан энг самарали ва хавфсиз препарат ёки улар комбинациясини танлаш имконини беради.

11-БОБ. АНТИАРИТМИК ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

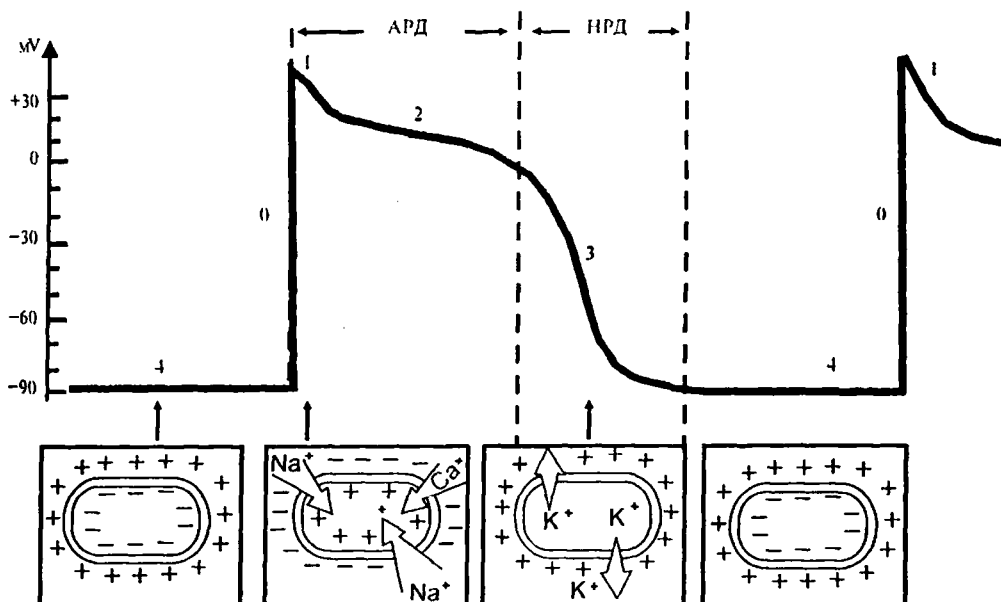
Ритм бузилишлари (аритмиялар) ҳар бир юрак касаллигини асоратлантириши ва/ёки юрак касалликлари билан бирга келиши мумкин. Аритмиялар юрак патологияси бўлган беморларда пайдо бўлиб, касалликни кейинги кечуви, сифати ва энг асосийси, ҳаёт давомийлигига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Аритмиялар айниқса, қоринчалар фибрилляцияси ва қоринчалар тахикардияси тўсатдан ўзини кўрсатиши ривожланишининг сабабларидан бири бўлиши мумкин. Шунинг учун кескин аритмиялар ҳамда юрак ритми бузилишларини олдини олиш учун даволаш ўтказиш зарур. Ана шу мақсадда этиотрон давондан ташқари, антиаритмик препаратлар қўлланади.

Маълумки, аритмиялар одатда миокард ҳужайраларининг электрик хусусиятларини туғма ёки орттирилган бузилишлари билан белгиланади. Барча антиаритмик препаратларнинг таъсир механизми уларни юрак ҳужайраларининг электрофизиологик хусусиятларига кўрсатадиган таъсирига боғлиқ.



16-расм. Ритм бошқарувчиси – пейсемекарларнинг спонтан диастолик деполяризацияси

Юрак ҳужайраларининг электрофизиологик хусусиятларини қисқача кўриб ўтамиз. Юрак ҳужайрасига учта асосий электрофизиологик ҳолат хос: тинч ҳолат (диастола ёки поляризация), фаоллашиш (деполяризация) ва тинч ҳолатга қайтиш (реполяризация). Диастолада (4 фаза) юрак ҳужайраси манфий заряд (-90 мВ) — тинч потенциалга эга бўлади, бу калий ионларининг ҳужайра ичи ва ташқарисидagi миқдорининг нисбати билан белгиланади. Буида ҳужайра ичидаги калий миқдори ташқаридаги калийдан 30 марта кўп бўлади. Тинч ҳолатда ҳужайра қобиғи натрий ионларини ўтказмайди. Фаоллашиш даврида (0 фаза) тинч таъсир потенциали энг паст кўрсаткичгача пасайиб, сўнг ҳужайра ичига натрий ионларини тез тушини ҳисобига тезда мусбат зарядга ($+30$ мВ) айланади. Шундан кейин ҳужайра тинч ҳолатга қайтади. Барвақт кузатиладиган тез реполяризация даврида (1 фаза) ҳужайрага хлор ионлари; сует реполяризация даврида (2 фаза) — натрий ионлари туша бошлайди; кечки реполяризация даврида (3 фаза) эса калий ионлари ҳужайрадан тез чиқиб кета бошлайди (17-расм).

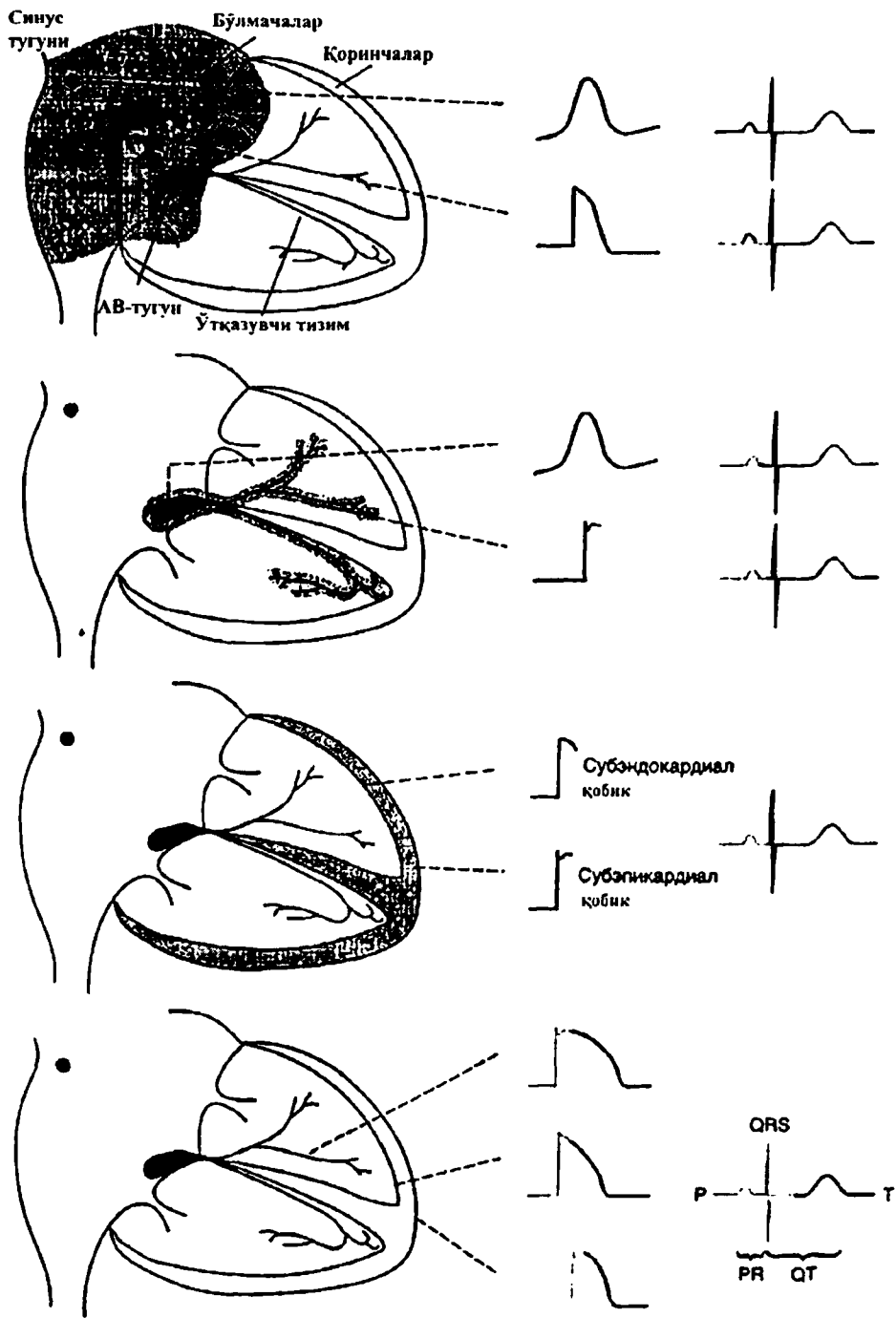


17-расм. Трансмембран таъсир потенциали

ЭКГда 0–3 фазаларга QRST (систола) комплекси, 4 фазага эса — TQ (диастола) бўлак тўғри келади.

Рефрактерлик даврида юрак ҳужайраларининг қўзғалувчанлиги кескин пасайган бўлади. ЭКГда бунга QRST (қоринчалар систоласи) интервали тўғри келади. Умумий рефрактерлик даври самарали ва нисбий рефрактерлик давларининг йиғиндисидан иборат. Самарали рефрактерлик даврида хоҳлаган электр сигнали таъсир потенциални чақира олмайди, нисбий даврда эса — кучли таъсир сигналлари таъсир потенциалини чақира олади.

Юрак қўзғалувчанлиги юқори бўлган яна иккита қисқа даврлар мавжуд. ЭКГда уларга T тишчанинг охириги қисми ва U тишча тўғри келади. Бу даврларда таъсир потенциалини сует сигналлар ҳам чақира олади (18-расм).



18-расм. Қўзғатувчини юракда тарқалиши.

Юракнинг турли бўлақларидаги таъсир потенциали кўрсатилган. Деноляризацияланган тўқим кул ранг, юракнинг қўзғалган бўлагига тўғри келган ЭКГ қисми қора ранг билан кўрсатилган. *Изоҳ:* расм «Клиническа фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Юрак ҳужайрасининг электрофизиологик хусусиятларига кўрсатиладиган таъсир ҳамда *E. Vaughan-Williams* томонидан тавсия этилиб, қабул қилинган умумий таснифга асосан антиаритмик дори воситаларининг қуйидаги синфлари мавжуд:

- **I-синф** — нисбатан натрий каналларига таъсир этувчи ДВ (мембрана турғунлаштирувчи ДВ):

IA — бу синф препаратлари асосан натрий каналларини блоклай, деполяризация (0 фаза) тезлигини секинлаштиради ҳамда калий каналларини бироз блоклай хусусиятига эга, шунинг учун реполяризация узаяди (хинидин, проканнамид, диэпирамид).

IB — бу препаратлар деполяризация тезлигига деярли таъсир кўрсатмайди ва реполяризацияни қисқартиради (лидокаин, мексилитин, токанид).

IC — бу препаратлар деполяризация тезлигини секинлаштиради ва реполяризацияни деярли ўзгартирмайди (пропафенон, флекаинид, энканид, морацзин, этацин).

- **II-синф** — бета-адреноблокаторлар (пропранолол, атенолол, бисопролол, метапролол, надолол, ацебутолол, карведилол).

- **III-синф** — асосан калий каналларига таъсир этувчи ва реполяризацияни узайтирувчи препаратлар (амнодарон, соталол, бретилия тозилат и бутилид).

- **IV-синф** — сустр кальций каналлари блокаторлари (верапамил, дилтиазем).

Баъзи ДВ кўрсатилган таснифга кирмайди, ammo антиаритмик хусусиятга эга:

- Юрак гликозидлари (дигоксин, строфантин) ЮҚС камайтириш учун, айниқса, бўлмачалар хиллашида қўлланади.

- Электролитлар (парентерал қўлландиган калий, магний препаратлари)

- М-холлинблокаторлар (атропин, белладонна препаратлари) брадикардияда, айниқса, синус туғунининг вегетатив дисфункцияси билан боғлиқ бўлган ҳолларда ЮҚС ошириш учун қўлланади.

- Трифосфадинин, аденозин.

- АПФ ингибиторлари қоринчали ритм бузилишларида самарали.

- Ангиотензин II рецептори антагонистлари (бўлмачалар хиллашида)

I СИНФ — МЕМБРАНА ТУРГУНЛАШТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

IA-синф препаратлари натрий каналларини блоклай хусусиятига эга бўлиб, деполяризация тезлигини пасайтиради ҳамда калий каналларини қисман блоклай ҳисобига реполяризацияни узайтиради. Бу препаратлар таъсирида таъсир потенциали ўзгаради, импульс тарқалиш тезлиги секинлашади ва рефрактерлик даври узаяди. Бу таъсирлар ҳам бўлмачаларда, ҳам қоринчаларда ривожланади, шунинг учун бу синф ААП бўлмача ва қоринчалар аритмияларида самарали ҳисобланади.

IA-синф препаратлари юрак ҳужайраси автоматизмининг сўндиради, миокардининг барча сатҳларидаги қўзғалувчанликни камайтиради, импульс ўтиш тезлигини секинлаштиради (таъсир потенциали узайгани сабабли), қисқарувчанликни камайишини (айниқса, парентерал юборилганда ёки дозаси ортиб кетганда) чақиради. Бундан ташқари, баъзи препаратлар (хинидин) холинолитик таъсирга эга.

Хинидин

Тарихий маълумотнома

XVIII асрда «кучли юрак уришларини» хин дарахти пўстлогини билан даволашар эди (Levy and Azoulay, 1994). XX асрнинг бошларида хинна пўстлогидан аритмияга

қарши кучли фаолликка эга булган модда ажратилди. Бу модда хинидин бундан безгакка қарши препарат хинидиннинг диастереомери эди. 1920-йилдан бошлаб хинидин антиаритмик восита сифатида қўллана бошлади (Wenchebach, 1923).

Фармакокинетика

Препарат ичишга буюрилганда 80–90 % сўрилади, овқат сўрилиш тезлиги пасайтиради. Препаратнинг қондаги максимал миқдори 2 с кейин аниқланади, тоқтималаридаги миқдори қондагидан 4–10 баробар кўпни ташкил этади. Қон плазмаси оқсиллари билан 90 % ортинги боғланади. Жигарда 70 % метаболитлар учрайди, қолган қисми буйрақлар орқали чиқарилади. Препаратнинг ярим чиқариш даври 5–8 с. Хинидин йўлдошдан ўтади, она сўти орқали ажралади.

Хинидинни буюришга кўрсатмалар:

• Хилпилловчи аритмия, айниқса, электроимпульс даволаш ўтказилгандан сўнра қайталанганини олдини олиш учун

- Бўлмачалар титраши
- Қоринча усти пароксизмал тахикардияси
- Бўлмача ва қоринча экстрасистолияси
- Қоринчалар тахикардияси

Дозалаш тартиби

Хилпилловчи пароксизмлар, бўлмачалар титрашида синусли ритмни тиклаш мақсадида хуружнинг 1–3 кунларида хинидинни 0,2 г ҳар 2 соатда буюрилади. Кечасига бекор қилинади (суткалик доза 1–2 г). Синусли ритм тиклангандан сўнра ушлаб турувчи даволашга – 0,2–0,3 г кунига 3–4 марта ўғилади.

Бўлмачалар ва қоринчалар экстрасистолиясида 0,2–0,3 г кунига 3–4 марта қоринчалар тахикардияси пароксизмиарида эса – 0,4–0,6 г ҳар 2–3 соатда буюрилади. Стационар шароитида хинидинни вена ичига томчилаб юбориш мумкин (масалан хинидин глюконатнинг 0,8г – 5 % 40 мл глюкоза эритмасида).

Қарши кўрсатмалар:

- Ҳомилдорлик ва эмизикли даврлар
- Бўлмача-қоринча блокадаси (ҳатто, I-даражали AV-блокада)
- Препаратга инсбатан юқори сезгирлик
- Оғир даражали юрак иши етишмовчилиги
- Кучли кардиомегалия
- Кардиоген шок
- Ўпка артерияси ва бошқа томирлар тромбоземболияси
- Оғир даражали буйрак ва жигар етишмовчилиги
- Дигиталис захарланиш
- Гис тутами оёқчаларининг кескин блокадаси

Ножеўя таъсирлари

- Артериал босимни тушиб кетиши
- I – III даражали бўлмача-қоринча блокадаси, ҳатто юрак тўхтаб қоллиши
- Асистолия
- Қоринчалар фибрилляцияси
- Синусли брадикардия ёки бошқариб бўлмайдиган тахикардия
- Диспепсия, кўнгил айниши, қусиш, диарея
- Эшигиш ва кўришнинг бузилиши
- Тромбоцитопения
- Эшакеми

Хинидиннинг токсик таъсирлари ЭКГда қуйидагича намоён бўлади: QRS комплекси кенгайди, Q–T интервал узаяди, ST бўлак депрессияси, T тишча илвер-

сяси ва Гис тутами оёқчалари блокадаси ривожланиши мумкин. QRS комплекс естлабки кўрсаткичидан 25 % кенгайиб кетса, препарат беришни дарҳол тўхтатиш керак.

Прокаинамид (новокаинамид)

Препаратни ичишга, в/и, м/о буюрилади; ичишга қабул қилинганда МИЙ яхши бўлилади. Кам қисми (40 %) жигарда метаболизмга учраб, учинчи синф антиаритмик препарат хусусиятига эга бўлган фаол метаболит — N-ацетилпрокаинамид ҳосил қилади. Метаболизмга учрамаган қисми (60 %) ҳамда метаболитлари буйрақлар орқали чиқарилади. Плазма оқсиллари билан кам даражада боғланади. Ярим чиқарилиш даври 3–5 с. Вена ичига юборилганда прокаинамид дарҳол таъсир кўрсата бошлайди ва шу сабабдан ритми кескин бузилишларини (қоринчалар аритмияси, бўлмачалар титраши ва хилпиллаши пароксизмлари) бартараф этишда қўлланади.

Прокаинамидни қўлашга кўрсатмалар

- Барча турдаги қоринчалар аритмияси (дигиталис захарланишдан ташқари)
- Бўлмачалар титраши ва хилпиллаши пароксизмлари
- Қоринчали экстрасистолия

Қарши кўрсатмалар

- II–III даражали AV-блокада
- Синоаурикуляр блокада
- Гис тутами оёқчалари блокадаси
- Оғир даражали СЮЕ
- Шок ҳолатлари
- Препаратга нисбатан юқори сезгирлик

Ножўя таъсирлари

- Вена ичига юборилганда артериал гипотония
- Биринчи синф ААП хос бўлган проаритмиялар
- МИЙ томонидан бузилишлар
- Агранулоцитоз
- Қизил югурдаксимон синдром (иситма, терида тошмалар, артритлар, плеврит, перикардит)

Дозалаш тартиби

Препарат ҳар 4–6 соатда 0,25–0,5 г ичишга буюрилади. Пароксизмал тахикардияни бартараф этиш учун в/и 0,2–0,5 г препарат 25–50 мг/мин тезликда ёки 10–12 мг/кг ҳисобида 40–60 мин давомнда, сўнг ушлаб турувчи инфузия 2 мг/мин юборилади.

Миокард инфарктида артериал гипотонияни олдини олиш учун препарат мушак орасига юборилади.

Дизопирамид

Хинидинга ўхшаш, аммо сует намоён бўладиган холинolitik хусусиятларга эга. Буюрилганда синусли ритм тезлашиши ва AV-ўтказувчанлик яхшиланиши мумкин.

Ичишга буюрилганда препаратнинг 80–90 % МИЙ сўрилади, қондаги максимал миқдори 2-3с аниқланади. Препаратнинг кўп қисми (60 %) буйрақлар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади, қолган қисми эса жигарда метаболизмга учрайди.

Қўлашга кўрсатмалар

- Моно- ва политоп қоринчалар экстрасистолияси
- Вольф-Паркинсон-Уайт синдромидаги аритмиялар

- Қоринчали тахикардия
- Қариш кўрсатмалар*
- Кардиоген шок
- Оғир даражали СЮЕ
- II– III даражали AV-блокада
- Артериал гипотония
- Глаукома
- Простата бези аденомаси
- СБЕ

Дозалаш тартиби

Дизопирамидни ичига 0,1–0,2 г кунга 4 марта берилади (суткалик доза 1–2 г). Даволашнинг бошида зўриқтирувчи доза – 0,3 г буюриш мумкин, сўнг 0,1–0,15 г ҳар 6 соатда. Миокард инфарктида в/и 0,1–0,15 г препарат 5мин давомида (5 мг/кг) юборилади.

I В-сниф дори воситалари

Бу гуруҳ ДВ нормал юрак ритмида тезкор натрий каналларига суе таъсир кўрсатади. Ўзига хос кинетикага эга экани туфайли, нормал тўқимада деполяризациянинг сусайишини чақирмайди. Бироқ, тахикардия, ишемия, гипокалиемия ва ацидозда тезкор натрий каналларини блоклаб, деполяризация тезлиги ва ўтказувчанликни яққол секинлаштиради. Бу препаратларнинг ўзига хос томони шулардирки, улар таъсир потенциалли давомийлиги ва рефрактерлик даврларини кенейтиради. Бу препаратлар қоринчалар сатҳида қўзғалувчанликни сўндирди, шунинг учун қоринчалар аритмияларни даволашда қўлланади. Оддий дозаларда миокард кенейтувчанлиги таъсир кўрсатмайди.

Лидокаин

Ичига қабул қилинганда яхши сўрилади, аммо жигарда бирламчи ўтиш таъсирини тўлиқ учраб, парчаланиб кетади ва жуда паст биосинтезланганликка эга бўлади. Антиаритмик препарат сифатида лидокаин фақат парентерал усулда қўлланади – в/и ва м/о. Вена ичига юборилганда препаратнинг қондаги миқдори икки фазага ўзгаради. Биринчиси – тезкор фаза препаратнинг қон ва тўқималардаги тарқалиши ва қисман метаболизминини акс эттиради. Бундаги ярим чиқарилиш даври 10мин ташкил этади. Иккинчи фаза лидокаиннинг жигардаги метаболизминини, организмда тарқалиши ҳамда чиқарилишинини акс эттиради. Бу фазадаги ярим чиқарилиш даври 1,5–2 с ташкил қилади. Бу вақт препаратнинг қондаги стационарли миқдорига эришишига тўғри келади. Лидокаиннинг асосий метаболизмга учрайдиган йўли оксидланган сульфатларга конъюгацияланиши ҳисобланади. Жигар микросомаларидаги метаболизм жуда тез кечади ва жигарнинг функционал ҳолатига боғлиқ бўлади. Жигар циррози, СЮЕ ва СБЕ лидокаиннинг фармакокинетик кўрсаткичларини ўзгаради.

Қўлашга кўрсатмалар

- Қоринчали экстрасистолия, айниқса, ўткир миокард инфарктида
- Қоринчали пароксизмал тахикардия
- Қоринчалар фибрилляциясини олдини олиш

Қариш кўрсатмалар

- Синус тугуни бўшашиши синдроми
- II – III даражали AV-блокада
- Хинидин билан бир вақтда қўлаш

Дозалаш тартиби

Лидокаин вена ичига болюс усулда 80–120 мг, сўнг ушлаб турувчи инфузия (базис) инфузиди яна 40–80 мг томчилаб, минутига 17 томчи ҳисобида юборилади. Ана шундай дозалаш тартибида қўлланганида препаратнинг қондаги терапевтик миқдори ушланиб туради. Мушак орасига лидокаин ҳар 3 соатда 400–600 мг юборилади. Препарат комбинацияланган усулда ҳам қўлланиши мумкин, яъни в/и 80 мг юбориб, яна шу заҳоти 400 мг м/о қилинади ва ҳар 3 соатда 400 мг м/о юборилади.

Ножўя таъсирлари

Лидокаин гемодинамикага деярли таъсир кўрсатмайди ва проаритмия чақирмайди. Лидокаиннинг ножўя таъсирларига аенстолия ривожланиш хавфининг ортиши, препарат дозаси ортиб кетганда нафасни тўхтаб қоллиши ва нейротоксик таъсирлар (бош айланиши, парестезия, тилнинг уюшиб қоллиши) киради.

I С-синф дори воситалари

I С-синф ДВ натрий каналларининг фаол блокаторлари ҳисобланади. Улар деполаризация тезлиги ва импульс ўтказилишини секинлаштиради. Реполаризация ва рефрактерликка анча кам таъсир кўрсатади.

Бу препаратлар бўлмача ва қоринчаларининг электрофизиологик хусусиятларига бир хил таъсир кўрсатади, шунинг учун бўлмачали ва қоринчали аритмияларда бир хилда самарали ҳисобланади.

Пропафенон

IC-синф препаратларига хос бўлган мембраногургуллаштирувчи таъсир билан бир қаторда, пропафенон бета-адренертик рецепторлар ва кальций каналларини қисман блоклайди, натижада зўриқишда ЮҚС ортишини камайтириш хусусиятига эга бўлади. Бу синфнинг бошқа препаратлари каби таъсир потенциалли ва самарали рефрактерлик даврини узайтиради, юрак автоматизминини сўндиреди.

Препарат ичишга буюрилади ва вена ичига юборилади. Ичишганда МИЙ яхши сўрилади, қондаги максимал миқдорини 2–3 с аниқланади. Қон плазмаси оқсиллари билан 90 % боғланади, асосан жигарда метаболизмга учрайди. Ярим чиқарилиш даври 6–7 с.

Қўлланишга кўрсатмалар

- AV-ренипрок тахикардия, жумладан бета-адреноблокатор ва кальций антагонистлар билан ўтказилган даволашга резистент ҳолатлар
- WPW синдроми беморларида қоринча усти тахикардиясида
- AV-туғуни ва фокал бўлмача тахикардияси
- Барча турдаги қоринчали ва бўлмачали аритмияларни даволаш ва олдини олиш
- Зўриқиб борувчи хилпидловчи аритмияни бартараф этиш ва юракнинг органик патологияси бўлмаган беморларда синусли ритмини ушлаб туриш

Қарши кўрсатмалар

- Оғир даражали СЮЕ
- Кардиоген шок (аритмия сабабли ривожланган шаклидан ташқари)
- Кучли синусли брадикардия
- Синус туғуни бўшашиши синдроми
- Оғир даражали ўтканинг обструктив касалликлари
- Электролитлар мувозанатини бузилиши
- Артериал гипертония

Ножўя таъсирлари

• Бош айланиши, атаксия, кўнгил айланиши, оғизда металл таъми (энг учрайдиган ножўя таъсирлар)

- Гипотония
- Проаритмик таъсир

Дозалаш тартиби

Препарат дозаси кардиолог назоратида беморга шахсий ёндошган ҳолда танланган ЭКГ ва АБ тез-тез назорат қилиб турилиши тавсия этилади, айниқса, в/и юборилганда. Вена ичига 0,5–10 мг/кг дозада секин, 3–6 мин давомида юборилади. Зарур ҳолларда дозани 90–120 минутда қайтариш мумкин, умумий суткалик доза – 560 мг.

Флекаинид

Юрак қисқаришлар тезлигининг туридан қатъий назар, кўзгаллиш ўтказилиши секинлаштиради.

Флекаинид МИЙ яхши сўрилади, плазмадаги максимал миқдори 2–4 саниқсанади. Қон плазмаси оқсиллари билан 40 % гача боғланади. Препаратнинг асосий қисми (70 %) жигарда метаболизмга учрайди, қолган қисми эса ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 12–24 с.

Қўллашга кўрсатмалар

• Қайталанувчи реципрок тахикардия, жумладан бета-адреноблокатор ва калций антагонистлар билан ўтказилган даволашга резистент ҳолатларда

• WPW синдроми беморларида қоринча усти тахикардияси ва хилпилловчи аритмия

• Кучайиб борувчи хилпилловчи аритмияни бартараф этиш ва юракнинг органик патологияси бўлмаган беморларда синусли ритмни ушлаб туриш

Ножўя таъсирлари

Препарат манфий инотроп таъсирга эга ва проаритмия, айниқса, ге-енгү механизми бўйича ривожланувчи қоринчали аритмияни чақиртириш мумкин. Диспептик бузилишлар ва кўришнинг пасайиши кузатилиши мумкин.

II СИНФ – БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЛАР

β-Адреноблокаторлар катехоламинларнинг синус тугуни ритми бошқарувчисид, яъни ҳужайранинг тўсатдан диастолик деполяризация тезлигига кўрсатадиган таъсирини (трансмембран потенциали 0 фазаси қиялигини камайтиради) бартараф этади, натижада ЮҚС камаяди.

Бу гуруҳ препаратлари бўлмача ва қоринча автоматизмини пасайтиради, бўлмача-қоринча ўтказувчанлиги тезлигини секинлаштиради, миокард қисқарувчанлигининг кучи ва тезлигини камайтиради.

β-Адреноблокаторлар манфий хроно- ва инотроп таъсир кўрсатгани туфайли АБ ва миокарднинг кислородга бўлган талаби пасаяди, бу эса ишемиyani бартараф этиб, уни олдини олишга ёрдам беради. Шунинг учун β-адреноблокаторлар ЮИК беморларида қоринчали аритмияларни олдини олиш мақсадида қўлланганда яхши самара беради. Бошқа антиаритмик препаратлардан фарқли, β-адреноблокаторлар проаритмия ривожланишини чақирмайди.

Баъзи β-адреноблокаторлар (масалан, карведилол) антиоксидант таъсирга эга бўлгани учун «оксидатив» стресс шароитларида кардиомиоцитларнинг электрик турғунчилигини камайтиради. β-Адреноблокаторлар қўлланганда катехоламинларнинг

(норадреналин) билвосита таъсирида кардиомиоцитлар гистертицияси ва аритмоген жараёнлари камаяди. Шундай қилиб, II-синф препаратлари миокарда импульсни айланма харакатини ривожланишига олиб келувчи жараёнларга таъсир кўрсатади ва тўхтатади, шу билан бирга «кўзгалишни орқага қайтиши» механизми асосида ривожланадиган аритмияларни олдини олади.

β -Адреноблокаторлар гуруҳи препаратларининг фармакокинетик хусусиятлари «Томирлар тонусини пасайтирувчи ДВ клиник фармакологияси» бобида батафсил ёритиб ўтилган.

β -Адреноблокаторларни антиаритмик дори воситаси сифатида буюришга кўрсатмалар:

- Синусли тахикардия, айниқса, психозэмоционал стресс фонида ривожланадиган
- Қоринча усти пароксизмал тахикардияси
- Тиреотоксикоздаги аритмиялар
- Қоринчали тахикардия, айниқса, миокард инфаркти ўтказган ёки дилатацион кардиомиопатияли беморларда
- Қоринча усти ва қоринчали экстрасистолия
- Миокард инфаркти ўтказган беморларда қоринчалар фибрилляциясини олдини олишда
- Туғма QT оралиғи узайган беморларда аритмияни даволаш ва олдини олишда

Ножўя таъсирлари

- Брадикардия
- Синноаурикуляр AV-ўтказувчанликни бузилиши
- Бронхоспазм
- Периферик артерия касалликларини кўзгалиши
- Сексуал дисфункция
- Руҳий тушқунлик (липофил препаратлар қабул қилинганда)

Пропранолол — бета-адреноблокловчи фаолликка эга (носелектив) бўлган биринчи препарат бўлиб, шу гуруҳнинг тимсолний вакили ҳисобланади. Липофил препарат бўлиб, МИЙ яхши сўрилади. Жигарда метаболизмга ва бирламчи ўтиш таъсирга учрайди. Биосингувчанлиги 10–30 %. Плазма оқсиллари билан 93% боғланади. Ярим чиқарилиш даври 2-3 с, шунинг учун кунга 4 марта буюрилади. Жигар етишмовчилиги, оғир даражали СЮЕ ва кекса ёшли беморларда ярим чиқарилиш даври узаяди. Пропранололни бошқа β -адреноблокаторлар каби узоқ муддат қабул қилганда, ярим чиқарилиш даври узаяди, бу препаратни қабул қилиш сонини камайтириш имконини беради.

Метопролол — кардиоселектив β_1 -адреноблокатор бўлиб, липофил хусусиятга эга. МИЙ яхши сўрилади, аммо жигарда интенсив тизим олди метаболизмга учрайди. Биосингувчанлиги 50 %; ГЭТ яхши ўтади, она сугида аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 3–7 с, метаболизмни генетик сусайган беморларда бу кўрсаткич узаяди. Жигар патологияси бўлган беморларда метаболизм тезлиги пасаяди.

Атенолол — кардиоселектив, гидрофил препарат. Биосингувчанлиги — 40–50 %. Оқсиллар билан кам даражада (50 %) боғланади. Организмдан буйраклар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 6-7 с ва СБЕ беморларида бу кўрсаткич анча узаяди.

Бисопролол — кардиоселектив β -адреноблокатор бўлиб, β_1 -адренорецепторларга нисбатан юқори селективлик даражаси хос. Гидро- ва липофил хусусиятга эга. Қисман (50 %) жигарда метаболизмга учрайди, қолган қисми ўзгармаган ҳолда буйраклар

орқали чиқиб кетади. Фармакокинетик хусусиялارни кексаларда, буйрак ва жигар етишмовчилиги бўлган беморларда дозалаш тартибига ўзгариш киритмасдан фойдаланиш имконини беради. Ярим чиқарилиш даври узок, шунинг учун суткасига 1 марта буюрилади.

Карведилол — α_1 -, β_1 - ва β_2 -адренорецепторларнинг блокатори бўлиб, липофил хусусиятга эга, МИИ яхши сўрилади. Жигарда метаболизмга ва жигарда бирламчи ўтиш таъсирга учрайди. Биосингувчанлиги 25–35 %. Ярим чиқарилиш даври 7–10 с, суткасига 1-2 марта буюрилади.

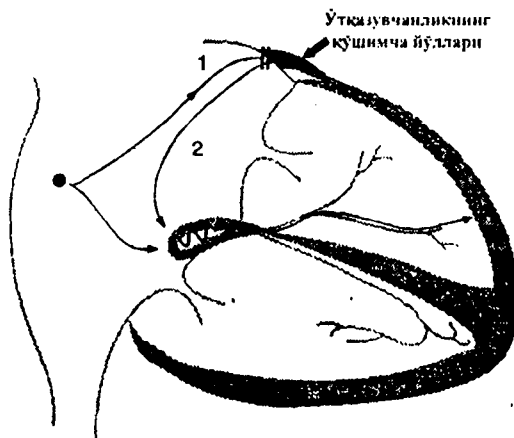
Небиволол — β_1 -адренорецепторларга нисбатан юқори селективликка эга. Препарат томир кенгайтирувчи фаолликка эга бўлиб, эндотелийда оксид азот ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради.

III СИНФ — РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ИНГИБИТОРЛАРИ

Бу препаратлар калий каналларининг фаол блокаторлари бўлиб, реполяризация давомийлигини узайтиради. Бундан ташқари, маълум даражада натрий каналларини, суест кальций каналларини блоклар, бета- ва альфа-адренорецепторлар фаолиятини секинлаштиради. Асосан таъсир потенциалини узайтириб, бўлмача, қоринча, Гис-Пуркинье тизими ҳамда импульс ўтказилишининг қўшимча (Кент) тутамидан рефрактерлик даврларни оширади. Бу синф препаратлари автоматизмни сўндиради, катта дозаларда ўтказувчанликни секинлаштиради, қисқарувчанликка кўрсатадиган таъсирни препаратнинг дозаси ва юбориш йўлига боғлиқ.

Амиодарон (корларон)

Фармакокинетикаси иккита фазали ўзгаради: биринчи фаза препаратни қон томирдаги тарқалиши ва чиқарилиши, ҳамда иккинчи фазаси ёғ тўқимасидан (юқори липофилликка эга бўлгани учун йиғилиши мумкин) чиқарилиши ва тарқалишини аке эйтиради. Биринчи фазада препарат нисбатан тез йиғилиб (3–10 сутка), нисбатан тез чиқиб кетади. Антиаритмик таъсирининг чўққиси зўриктирувчи дозада берилган бўлса ҳам, 2-3 ҳафтадан кейин аниқланади. Қон плазмаси оқсиллари билан 95% ортиги боғланади. Жигарда метаболизмга учраб, асосан ўт билан чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 30–110 сутка (ўртача 50 сутка).



19-расм. WPW синдромида реципрок тахикардия.

Кўрсатмалар

• Қўзғалишни қайтиши билан боғлиқ бўлган қоринча усти аритмиялари, айниқса, WPW синдромида

- Бўлмачалар титраши ва хилпиллаши
- Қоринчали тахикардия
- Қоринчали экстрасистолия

Қарши кўрсатмалар

- Синусли брадикардия
- I даражадан юқори бўлган синусли-бўлмачали ва бўлмача-қоринчали блокадалар
- Пис тутами оёқчалари блокадаси
- Коллапс, шок
- Бронхиал астма
- Гипер- ва гипотиреоз
- Оғир даражали СЮЕ

Дозалаш тартиби

Амиодарон пароксизмал аритмияларда қўлланади. Препарат в/и секин оқим билан 0,3–0,45 г юборилади, сўнг 2 с давомида яна 0,3 г томчилаб юборилади. Препаратни 24 с кейин қайтадан вена ичига томчилаб қуйиш мумкин (0,45–1,2 г).

Ичига 0,4–0,6 г/сут 1-2 ҳафта мобайнида, сўнг ушлаб турувчи дозада (0,2 г/сут) ҳафтасига 2 кун танафус қилиш тартибида буюрилади.

Ножўя таъсирлари

- Қўзнинг шок пардасида пигмент йиғилиши, тери гиперпигментацияси
- Токсик альвеолит (узоқ вақт қўлланганда)
- Қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши

Соталол бу гуруҳнинг бошқа препаратларидан фарқли, β-адренорецепторларни фаолроқ блоклайди (аввал II-синфга киритилган). Манфий инотрон таъсирга эга.

Амиодарондан фарқли, гидрофил препарат бўлиб, жигарда метаболизмга учрамайди, ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқарилади. Қондаги максимал миқдори 2-3 с кейин аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 7-8 с.

Кўрсатмалар

Бета-адреноблокловчи таъсирини кучлироқ намоён бўлгани учун соталолни ЮИК ва/ёки кучли чап қоринча гипертрофияси бўлган беморлар ҳамда юракнинг органик патологияси бўлмаган инсонларга буюриш тавсия этилади.

Ножўя таъсирлари

• Соталол QT оралиқни узайтиради, бу «пирүэт» туридаги тахикардияни ривожланиш хавфини оширади (юқори дозаларда – 240 мг/сут ва кўпроқ берилганда). Аритмия ривожланиш хавфи гипокалнемияда ҳам ортиб кетади (калий миқдори назорати бўлиши керак).

- Брадикардия
- АВ-блокадлар
- Бронхоспазм
- Периферик қон айланишининг ёмонлашуви

Ушбу синфнинг янги препаратлари қаторига вена ичига юбориладиган препарат – **Ибутилид** киради. Ибутилид кучайиб борувчи хилпилловчи аритмияни бартараф этишда қўлланиши билан чекланган.

IV СИИФ – СУСТ КАЛЬЦИЙ КАНАЛЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ

Аритмияларда кардиоселектив таъсиридан келиб чиққан ҳолда асосан верапамил ва камроқ ҳолатларда дилтиазем қўлланади. Улар асосан синоатриал ва AV-туғун деполяризация тезлигини белгиловчи сустр кальций каналлари фаолиятини бузади. Бу препаратлар автоматизмни сўндиради, импульс ўтказилишини секинлаштиради, бўлмача ва AV-туғун сатҳида қўзғалишнинг эктопик ўчоқлари фаоллигини сўндиради. Синус туғуни ҳужайраларининг беҳосдан диастолик деполяризацияси ва бўлмача-қоринча туғундаги ўтказувчанлиги асосан кальций ионларининг ҳаракати билан белгиланади. Бундан ташқари, верапамил қўзғалишнинг қайтиши билан боғлиқ бўлган аритмияларда импульслар айланишини блоклаши мумкин. Бу препаратлар миокард қисқарувчанлиги ва миокарднинг кислородга бўлган талабини камайтиради, артериал босимни пасайтиради.

Верапамилнинг фармакокинетик хусусиятлари «Томирлар тонусини пасайтирувчи ДВ клиник фармакологияси» бобида келтирилган.

Кўрсатмалар

- Қоринча усти экстрасистолияси
- Хилпилловчи аритмияда ЮҚС назорати учун
- Қоринча усти пароксизмал тахикардияси (даволаш ва олдини олишда)
- Артериал гипертония (комплекс даволашда)
- ЮИК (комплекс даволашда, айниқса, бронх-ўпка касалликлари билан кечганда)

Дозалаш тартиби

Верапамил ичишга буюрилади ва вена ичига юборилади. Вена ичига болос 0,15 мг/кг (ўртача 5 мг) ҳисобида 1 мин давомида юборилади. Ушлаб турувчи инфузияни 0,005 мг/кг/мин тезликда юборилади.

Ичишга 80–120 мг суткасига 3-4 марта ЮҚС ва АБ назорати остида буюрилади.

Қарши кўрсатмалар

- II ва III даражали AV-блокадалар
- Синус туғуни бўшашиши синдроми
- Кучли синусли брадикардия
- Артериал гипотония, коллапс, шок
- Оғир даражали СЮЕ
- WPW синдроми (эҳтиёткорлик билан)

Ножўя таъсирлари

- Синоаурикуляр ва AV-блокадалар
- Брадикардия
- АБ пасайиб кетиши
- WPW синдромли беморларга берилганда тахикардиянинг кучайиб кетиши

Препаратни β-адреноблокаторлар ва дигопирамид билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Шундай қилиб, антиаритмик ДВ турли аритмияларда қўлланади. Ҳар бир гуруҳ ДВ қўллашга ўзига хос кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни мавжуд. Қуйидаги жадвалда антиаритмик ДВ қўллашга қарши кўрсатмалар умумлаштирилган ҳолатда келтирилган.

Антиаритмик дори воситаларни буюришга қарши кўрсатмалар
(А.Г.Гилман, 2006)

Ҳолатлар	Абсолют ёки нисбатан қарши кўрсатилган препаратлар
Кардиологик	
Юрак етишимовчилиги	Дизопирамид, флекаинид
Синус ёки АВ-туғун дисфункцияси	Юрак гликозидлари, верапамил, дилтиазем, бета-адреноблокаторлар
WPW синдроми (хилпилловчи аритмия ривожланганда қоринчалар қисқариши тезлигини ортиб кетиш хавфи юқори бўлади)	Юрак гликозидлари, верапамил, дилтиазем
Гис-Пуркинье тизими жароҳатланиши	Тез натрий каналлари блокаторлари, амиодарон
Аортал стеноз, гипертрофик кардиомиопатия	Бретилий тозилат
Анамнезида миокард инфаркти	Флекаинид
QT интервални узайиши	Хинидин, прокаинамид, дизопирамид, соталол, дофетилд, ибутилд
Юрак пересадкаси	Аденозин
Экстракардиал	
Ич кетиши	Хинидин
Простатизм, глаукома	Дизопирамид
Артрит	Прокаинамидни узоқ муддат ичиш
Ўпка касалликлари	Амиодарон
Титраш	Мексилетин, токаирид
Қабзият	Верапамил
Бронхиал астма, периферик томир касалликлари, гипогликемия	Бета-адреноблокаторлар, пропрафенон

12-БОБ. ДИУРЕТИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Диуретиклар — нефроннинг функционал ҳолатига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатиб, организмдан ортиқча миқдордаги натрий ва сувни олиб чиқиб кетади. Ортиқча миқдордаги натрий ва сувни чиқиб кетиши натижасида юрак қоринчалари деворидаги систолик ва диастолик зўриқиш ва миокардни кислородга бўлган талаби камаяди, коронар қон оқими яхшиланади, миокарднинг қисқарувчанлик ҳусусияти ортади, ўпка артерияларида босим пасаяди, артериал гипоксия сусаяди. Натрий экскрециясини ортиши, ҳужайра ташқарисигаги суяқлик ҳажми ва юрак зарб ҳажмининг камайиши ҳамда вазодилатация таъсирини ривожланиши артериал босимни пасайишига олиб келади. Шулардан келиб чиққан ҳолда диуретикларни қўллашга қуйидаги кўрсатмалар мавжуд:

- Барча турдаги ва даражадаги қон айланиш етншмовчилиги
- Турли генездаги артериал гипертония
- Нефротик синдромли буйрак касалликлари
- Портал гипертензия синдроми
- Эндокрин касалликлар (гипотиреоз, микседема, семизлик)
- Турли генездаги мия шиши
- Глаукома
- Аллергик касалликлар
- КИМ ва туз-сув мувозанатлари бузилишлари
- Заҳарланишлар
- Қон айланишининг маҳаллий бузилишлари (маҳаллий шишлар)

Таснифи

Диуретикларнинг жуда кўп таснифлари мавжуд, бироқ клиник фармакология нуқтаи назаридан қуйидаги таснифлар қулай ҳисобланади:

- Нефронга нисбатан кўрсатадиган таъсири бўйича
- Етакчи таъсир механизмига кўра
- Клиник самараси кучи бўйича
- Таъсирнинг бошланиши ва давомийлиги бўйича
- Калий, кальций, магний, сийдик кислотасини чиқарилишига таъсири бўйича
- КИМ таъсири бўйича

Нефронга нисбатан кўрсатадиган таъсири бўйича диуретиклар қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

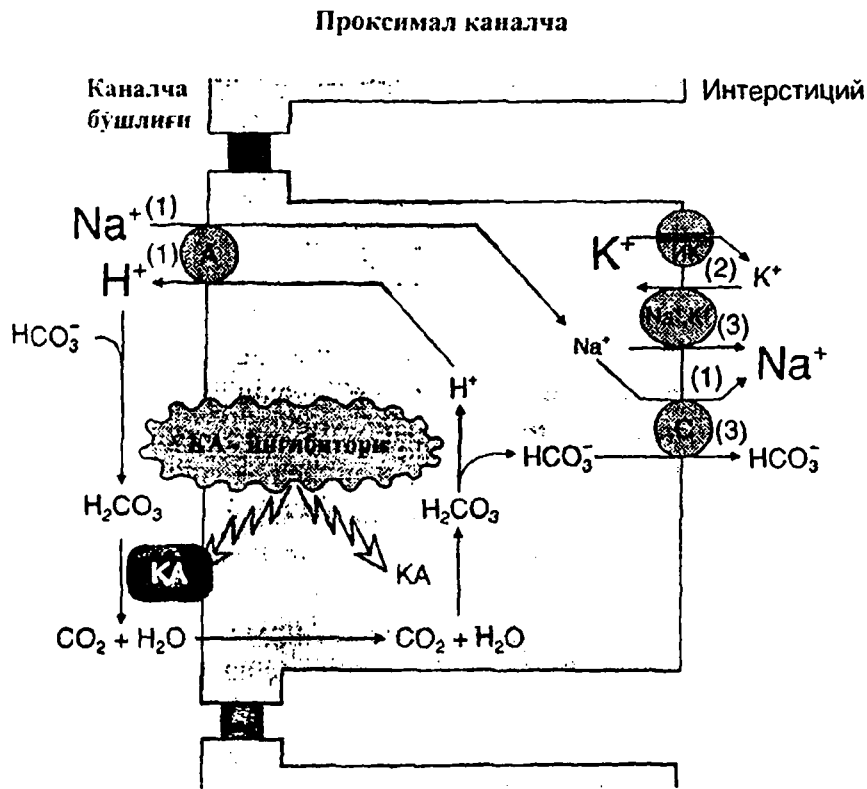
1. Коптокчаларга таъсир этувчи диуретикларга юрак гликозидлари ва метилксантин унувлари киради. Уларнинг таъсир механизми буйрак қон оқимининг яхшиланиши, коптокчалар филтрацияси тезлигини ортиши билан боғлиқ бўлиб, натижада бирламчи сийдик миқдори ортади. Бироқ, кўп ҳолатларда бу таъсир сийдик миқдорини етарли даражада ортишига олиб келмайди, чунки натрийнинг фаол реабсорбцияси нефроннинг иккинчи бўлақларида кечади. Шунинг учун бу препаратлар ҳақиқий диуретик эмас, балки фақатгина факультатив ҳисобланади ва улар боллқа диуретиклар билан комбинацияда ёки махсус кўрсатмалар асосида буюрилади.

2. Асосан проксимал каналчаларга таъсир этувчи препаратлар таъсир механизми бўйича 2 гуруҳчага бўлинади:

1) карбоангидраза ингибиторлари — ацетозаламид (Диакарб, 25 мг таблетка)

2) осмотик диуретиклар — маннитол, мочевина

Диакарб карбоангидразани ингибирлаб, водород ионлари ҳосил бўлишини секинлаттиради ва унинг каналча бўшлиғига ажратиб чиқилиши ҳамда уларни натрий ионларига алмашинувиши камайтиради. Натрий реабсорбциясининг камайиши бикарбонатлар чиқарилишини орттиради (20-расм).



20-расм. Карбоангидраза ингибиторларининг таъсир механизми.

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гильману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Карбоангидраза ингибиторлари кученз натрийуретик ҳисобланади, чунки бу бўлақда реабсорбцияланмаган натрийнинг кўп қисми Генле қовузловида реабсорбцияланади ва дистал каналчаларда калий ионларига алмашади. Шу сабабли диакарб қўлланганда кучли калийуретик таъсир кўрсатади.

Бундан ташқари, карбоангидраза ингибиторлари кнприкенмон тана карбоангидразасини ингибирлаш хусусиятига эга, натижада кўзнинг олдинги бўшлиғида сувли намлик ишлаб чиқарилиши пасаяди. Диакарб орқа мия суюқлиғи ишлаб чиқарилишини ҳам камайтиради. Шунинг учун препарат глаукома ва мия ичи гипертензиясини даволашда қўлланади.

Диакарб организмдан сийдик билан бикарбонатларни чиқарилишини орттириши ҳисобига сийдик ишқорийлашади ва КИМ нордоп томонга сурилади. Бунга клиник вазиятнинг ҳолатидан келиб чиққан ҳолда ДВ танлаб буюришда ва ножўя таъсирлар ривожланишини олдини олишда назарда тутиш лозим.

Осмотик диуретиклардан асосан маннитол қўлланади. Таъсир механизми нефрон бўшлиғида кам ёки умуман реабсорбцияланмайдиган осмотик фаол моддаларнинг ортиб кетиши билан боғлиқ. Бу сувни ушланиб қолиши ва проксимал каналчаларда натрий миқдорини камайиши билан кечади, натижада натрий реабсорбцияси тўхтайдиган ва нефроннинг бошқа бўлақларига катта ҳажмдаги сув ва тузларни тушишига олиб келади. Осмодиуретикларнинг таъсири альдостерон ва диуретик гормон секрециясини камайишига олиб келувчи айланаётган қон ҳажмининг ортиши билан ҳам боғлиқ. Осмодиуретикларни қўллашга асосий кўрсатма бўлиб мия шиши ва ўпканинг рефрактер шиши (қовузлогли диуретиклар билан) ҳисобланади.

Янги тутилган чақалоқларда мия шиши бўлганда осмотик диуретикларни буюриш хавфли ҳисобланади, чунки уларнинг гистогематик тўсиқлари етарли ривожланмаган бўлади.

3. Қовузлогли диуретиклар Генле қовузлогига, айниқса, унинг кўтарилишчи қисмига таъсир этади. Бу гуруҳ фуросемид (лазикс), этакрин кислотаси (урегит), буметанид, торасемид, пиретанид препаратлари кирди.

Таъсир механизми — қовузлогли диуретиклар каналча ҳужайрасининг ташқи мембранаси рецепторлари билан боғланади ва каналча бўшлиғидан базал мембрана орқали хлор ионлари ўтишини таъминловчи энергетик механизмларни блоклайди. Аввал хлор реабсорбциясини пасайтириб, сўнг натрий ва сув реабсорбциясини камайтиради. Бундан ташқари, қовузлогли диуретиклар буйрак перфузиясини яхшиланиши ва буйрак қон оқимини қайта тақсимланишида роль ўйнайди. Бошқа диуретиклардан фарқи, улар коптокчалар филтрацияси 30 мл/мин дан кам бўлганда ҳам ўз таъсирини сақлаб қолади. Фуросемид дозаси орттирилгани сари, диурез миқдори ҳам ортади (21-расм).

Диуретик таъсирдан ташқари, фуросемид айниқса, вена ичига юборилганда, бевосита артерия ва веналар тонусига таъсир кўрсатади. Шунинг учун фуросемид ўпка шишида қўллашга абсолют кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

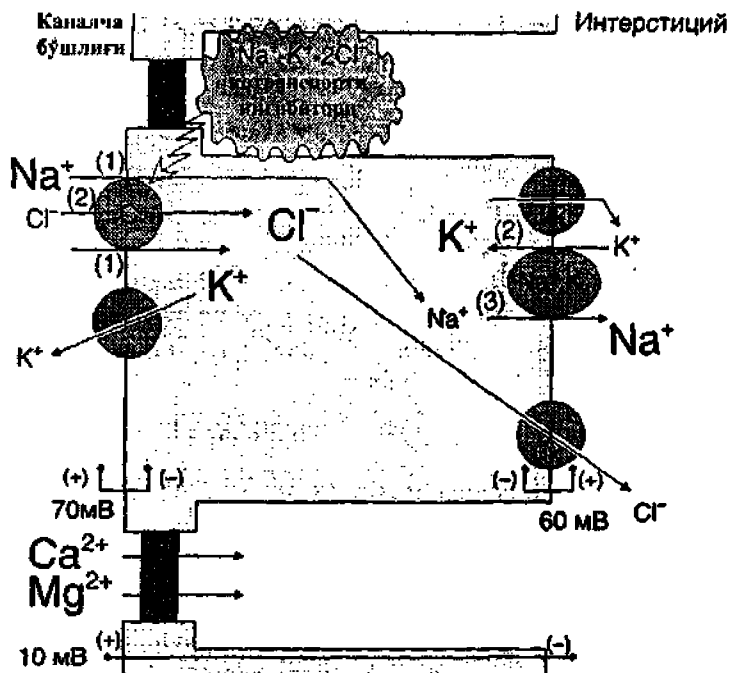
4. Генле қовузлогининг кортикал бўлағи ва дистал каналчанинг бошланғич қисмига таъсир этувчи диуретиклар «тиазидли» (гипотиазид, политиазид, циклометиазид ва ҳ) ва «нотиазидли» ёки «тиазидсимон» — индапамид (**Индапамид SR, 1,5 мг таблетка; Индафон-ретард**) хлорталидон, клопамид, метазолон ва бошқа диуретиклар ҳисобланади.

Баъзи олимларнинг фикрича, бу гуруҳ препаратларининг асосий таъсир механизми — энергетик механизмларни сўндирилиши (натрийли АТФ-азани сўниши) натижасида натрий ва сув реабсорбциясини пасайишидан иборат. Проксимал каналчада диакарбга нисбатан суст даражада карбоангидразани сўндирилиши ҳам маълум аҳамиятга эга. Оғир даражали юрак етишмовчилиги беморларида шунга назарда тутиш лозимки, бу препаратлар натрий реабсорбциясини сўндириб, калий секрецияси ва магний чиқарилишини кескин ошишига олиб келади.

Тиазидли ва нотиазидли препаратларнинг сийдик хайдовчи таъсири коптокчалар филтрацияси тезлиги пасайганда камаяди ва бу кўрсаткич 30 мл/мин ва ундан кам бўлганда умуман тўхтайдиган. Шунинг учун оғир даражали буйрак етишмовчилигида бу ДВ самарасиз ҳисобланади.

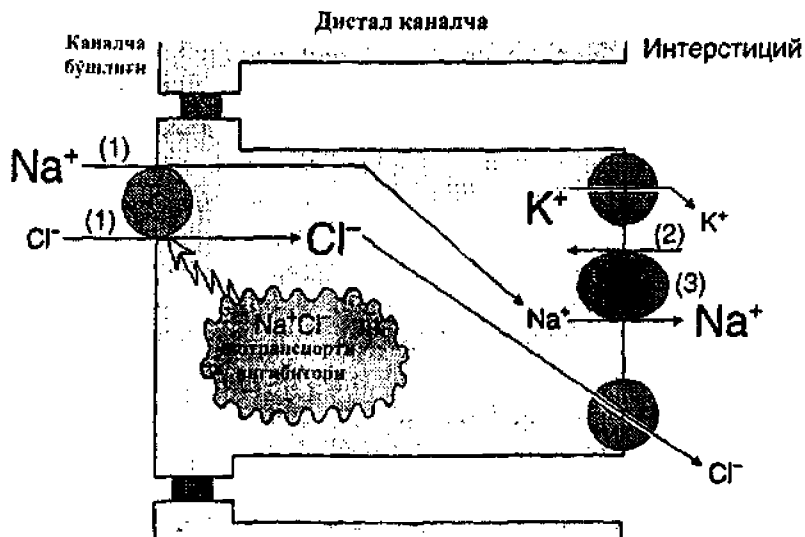
Гуруҳнинг кўп препаратлари гипотензив таъсирга эга, ammo бу механизм охиригача аниқланмаган. Маълум бўлишича, улар резистив томирларнинг силлиқ мушак-

Генле ковузлогининг
кутарилувчи қисмининг
йуғон бўлаги



21-расм. Генле ковузлогининг кутарилувчи бўлагининг йуғон қисмида натрий хлоринг реабсорбцияси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.



22-расм. Дистал каналчада натрий хлоринг реабсорбцияси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

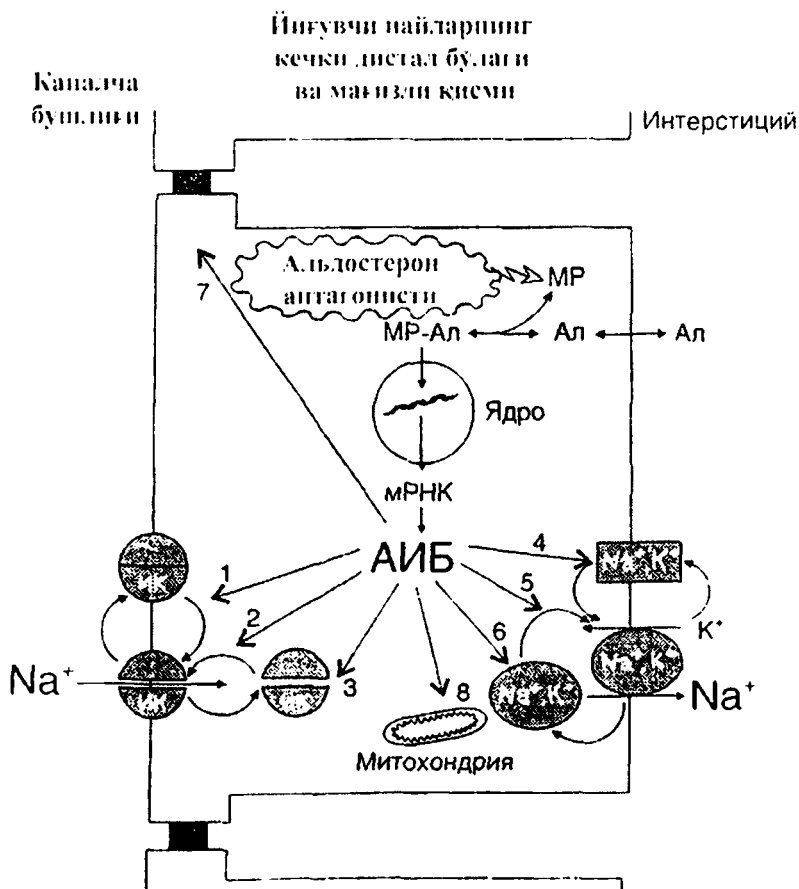
ларига тўғридан-тўғри бўшашигувчи таъсир кўрсатади ва томир торайтирувчи импульслар таъсирини бартараф этади. Бунда гипотензив таъсир натрийуретик таъсирга параллел эмас.

5. Дистал каналчаларга (охирги бўлагига) таъсир этувчи диуретиклар. Таъсир механизмига кўра бу гуруҳ ДВ ўз ўрнида икки гуруҳчага бўлинади:

1) альдостероннинг «конкурентли» ингибитори — спиронолактон (Верошпирол, табл. 25 мг, капсула 50 ва 100 мг), калий канкреонат (сольдактон). Альдостеронга кимёвий яқинлиги бўлгани учун бу препаратлар унинг махсус рецепторлари билан боғланиб, альдостеронга ўзини таъсирини намойён қилишга тўсқинлик қилади.

Натижада дистал каналчани йиғувчи пайларига натрий реабсорбцияси ва калий секрецияси камайди.

2) альдостероннинг «поконкурентли» ингибитори — триамтерен, амилорид, дихлорфенамид. Улар дистал каналчанинг ичидан таъсир қилиб, апикал қобилининг натрий каналларига таъсир кўрсатади ва натрий реабсорбцияси ва калий секрециясини камайттиради.



23-расм. Альдостеронни кечки дистал каналча ва йиғувчи пайларнинг мағзлн қисмига таъсирн ва альдостерон антагонистларнинг таъспр механизми.

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Бу гуруҳ препаратлари каллий секрециясини камайтириб, уни организм учун сақлаб қолиш хусусиятига эга бўлгани сабабли «калийсақловчи» диуретиклар деб аталади.

Альдостероннинг конкурентли ингибиторлари кичик ёшдаги болаларда конституционал гиперальдостеронизмни даволашда ҳам қўлланади.

Диуретик таъсир кучи бўйича тасниф

• *Кучли диуретиклар.* Улар филтрланган натрий экскрециясини 20–25 % ва диурез тезлигини 8 мл/мин ва ундан кўпроқ ошириб беради. Бундай таъсирга қовузлогли ва осмотик диуретиклар эга.

• *Ўртача кучли диуретиклар.* Улар филтрланган натрий экскрециясини 5–10 % ва диурез тезлигини 5 мл/мин гача ошириб беради. Бундай таъсирга тиазидли ва нотиазидли диуретиклар эга.

• *Кучсиз диуретиклар.* Улар филтрланган натрий экскрециясини 2–3 % ва диурез тезлигини 2–3 мл/мин ошириб беради. Бундай таъсирга нефроннинг охириги бўлагига таъсир этувчи калийсақловчи диуретиклар эга.

Диакарбни баъзи олимлар ўртача кучли диуретикларга киритади, кўпчилик олимлар эса, кучсиз гуруҳга.

Таъсирнинг бошланиши ва давомийлиги бўйича тасниф

• *Тез ва нисбатан қисқа таъсир этувчи препаратлар,* бу таъсир «кучли» диуретикларга хос. Вена ичига юборилганда таъсири 5–15 мин бошланиб, 3–5 соат давом этади.

• *Ўртача давомийлик ва тезликда таъсир этувчи препаратлар.* Бу гуруҳга тиазидли ва нотиазидли препаратлар киради. Уларнинг таъсири ичишга берилганда 1–2 соатда бошланиб, 4 соатда чўққисига чиқади ва 12 (масалан, гипотиазид) ёки 24 соат (масалан, индапамид, хлорталидон) сақланади.

• *Кеч ва узоқ таъсир этувчи препаратлар.* Бунга альдостероннинг «конкурентли» ва «ноконкурентли» ингибиторлари киради. Верошпироннинг таъсири 24–72 соатда бошланиб, кучсиз диуретик таъсири 3–5 кун сақланиб қолади.

Калий ионларини чиқарилишига кўрсатадиган таъсири бўйича тасниф

• *Кучли калийуретик таъсирга эга диуретиклар.* Диурез ва калийурезни орттириш нисбати 1:1 ташкил этади ва бу ДВ гипокалиемию чақиради. Бу гуруҳга тиазидли ва нотиазидли диуретиклар киради.

• *Ўртача миқдорда калий ионларини олиб чиқувчи препаратлар.* Бу гуруҳга қовузлогли диуретиклар киради. Бунда диурез ва калийурез нисбатлари 1:0,75 (фуросемид) ва 1:0,5 (урегит) ташкил этади ва гипокалиемию чақиради.

• *Нисбатан кўп бўлмаган миқдорда калий ионларини чиқарувчи препаратлар.* Диурезга таққослаганда бу нисбат 1:0,25 ташкил этади. Бу гуруҳга осмотик диуретиклар киради.

• *Калийсақловчи диуретиклар* (альдостероннинг конкурентли ва ноконкурентли ингибиторлари) калий секрециясини камайтиради ва организм учун калийни сақлаб қолади.

Диуретиклар *кальций ионларини чиқарилишига* ҳам таъсир кўрсатади. Фуросемид ва бошқа қовузлогли диуретиклар магний ва кальцийни сийдик орқали кўп йўқотади. Бироқ, тиазидли диуретиклар қабул қилинганда аксинча, кальций реабсорбциясини орттириш натижасида унинг чиқарилиши камаяди. Альдостерон антагонистлари таъсири остида кальций (калий ва магний ҳам) секрецияси камаяди. Бу таъсир даражаси альдостерон миқдорига боғлиқ. Верошпироннинг буйракдан ташқари кўрсатадиган таъсирларига миокардда альдостерон рағбатлантирувчи фибрознинг сўндирилиши киради.

Қовузлогли ва тиазидли диуретиклар узоқ вақт қўлланганда қон плазмасида сийдик кислота миқдори экскрециясининг камайиши ҳисобига ортади.

Диуретик ДВ таснифини билиш, клиник вазиятнинг ўзига хос хусусиятларини келиб чиққан ҳолда самарали ва хавфсиз диуретик танлаш имконини беради.

Ҳар бир гуруҳ вакиллариининг фармакокинетик хусусиятлари 62-жадвалда келтирилган.

62-жадвал

Диуретик дори воситаларининг фармакокинетик кўрсаткичлари

Дори воситаси	$T_{1/2}$, соат	Экскрецияловчи орган	Оқсил билан боғланиш, %	Сўрилиш, %	Биосингувчанлик, %
Ацетозаламид	10–15	Буйрак (100 %)	90–95	90	95
Маннитол	0,5–2	Буйрак (100 %)	0	0	
Мочевина	1-2	Буйрак	0	0	
Фуросемид	1-1,5	Буйрак (85 %) МИЙ (15 %)	90–97	25–90	64–82
Этакрин кислота	1–3,5	Буйрак (65–70 %) МИЙ (30–35 %)	90–97	90–100	100
Гидрохлор-тиазид	5–15	Буйрак (100 %)	64	60–80	71
Хлорталидон	30–50	Буйрак (65 %) МИЙ (35 %)	75	60–70	64
Индапамид	10–22	Буйрак орқали метаболит шаклида (70 %) ва ўзгармаган ҳолда (7 %), МИЙ	70–80	100	?
Спиронолактон	1-2 (кан-ренон – 10–24)	Буйрак орқали метаболит шаклида (95%) ва ўзгармаган ҳолда (10 %), МИЙ	90	90	90
Триамтерен	1,5–4	Буйрак орқали метаболит шаклида (90%), МИЙ	50–70	30–70	33–72

Препаратларни юбориш йўллари, таъсирининг бошланиши ва давомийлиги 63-жадвалда келтирилган.

Ҳомиладорлик ва эмизикли даврда диуретик буюриш зарурияти бўлганда препаратнинг йўлдош тўсиғидан ўтиши ва сут безлари орқали ажралиши ҳамда ҳомила ва янги туғилган чақалоққа кўрсатадиган салбий таъсирлари назарда тутилади. Ҳомиладорлик вақтида диуретикларни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас деб ҳисобланади, аммо зарур ҳолларда тиазидли ва нотиазидли ҳамда қовузлогли диуретиклар буюрилади.

Диуретик дори воситаларининг дозаси ва вақт кўрсаткичлари

ДВ	Ўбориш йўли	Уртача доза		Таъсир- нинг бош- ланиши	Макси- мал таъсир бош- ланиш вақти	Таъсир даво- мий- лиги
		Бирлам- чи	Суткалик			
Ацето- заламид	Ичишга	0,25–0,5	0,5	1–1,5 с	2–4 с	6–12 с
	Вена ичига	0,25	0,5	2–5 мин	10–15 мин	4–5 с
Фуросе- мид	Ичишга	0,04– 0,24	0,5 гача	30–60 мин	1–2 с	6–8 с
	Вена ичига	0,02– 0,08	1,0 гача	5–10 мин	30 мин гача	2–4 с
Этакрин кислота	Ичишга	0,05–0,2	0,2–0,4	20–40 мин	1–2 с	6–8 с
	Вена ичига	0,05	0,2	5–10 мин	15–30 мин	2–3 с
Гидро- хлор- тиазид	Ичишга	0,025– 0,2	0,1 гача	2 с	4 с	6–12 с
Инда- памид	Ичишга	0,02–0,4	0,02– 0,06	1–3 (3–5 с*)	4–6 с	8–24
Хлор- талидон	Ичишга	0,025– 0,2	0,025– 0,4	2 с	2–4 с	7–9 с
Спиро- нолак тон	Ичишга	0,025– 0,1	0,4 гача	2–3-кунига	4–5- кунига	Тўхтат- гандан кейин 2–3 кун
Ман- нитол	Вена ичига	1–1,5 /кг	140–180 гача	10–20 мин** 1–3 с***	30–60 мин****	4–8 с
Моче- вина	Вена ичига	0,5–1 /кг	140–160 гача	15–25 мин**	30–60 мин****	3–10 с

Изоҳ: * Отир юрак етишмовчилиги; ** Кўз ичи ва мия ичи босимининг пасайиши; *** Диуретик таъсир; **** Кўз ичи босимининг пасайиши

Дозалаш тартиби

Диуретиклар билан даволаш 2 босқичда ўтказилади:

1. Фаол даволаш
2. Ушлаб турувчи даволаш

Кучли шиш синдромида *фаол даволаш* ўтказилиб, организмга тушаётган натрий ва сувни кўпроқ чиқиб кетишига ва бемор тана вазнини камайишига эришилади. Диуретиклар ҳар кўни буюрилади, доза шахсий ёндошган ҳолда шундай танланадики, унда организмдаги натрий миқдорини камайтириб, ажралаётган диурез миқдорини қабул қилинаётган суюқлик миқдорига нисбатан 1,5–2, баъзида 2,5 (анасарка ҳолатида) баробар ошириш керак бўлади.

Ушлаб турувчи даволашда фаол даволаш ўтказилиши натижасида эришилган табиқ вази сақлаб турилган ҳолда натрийурез ва диурез чақиритиш керак. Бу ҳолларда диуретиклар ҳар куни берилмайди (ҳафтасига 2-3 марта ёки ундан кўп ёки кам) ва препарат дозаси шундай танланадиган, ажралаётган сийдик миқдори қабул қилинаётган суюқлик миқдорига тенг ёки ундан биров кўпроқ бўлиши керак. Диуретикларнинг тавсия этиладиган дозалари 63-жадвалда келтирилган.

Бироқ, диуретиклар юқори дозаларда берилганда ҳар доим ҳам керакли самара олинмайди. Бундай ҳолатларда диуретикларга нисбатан ривожланган рефрактерлик ҳақида ўйлаш мумкин. Электрוליитлар мувозанатининг бузилиши (гипонатриемия, гипо- ёки гиперкалиемия), гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гипертальдостеронизм, гипоксемия, гипоксемия, фаол яллиғланиш жараёнининг борлиги, плетора, артериал гипотония, метабolik алкалоз, коптокчалар филтрациясининг кескин пасайиши каби ҳолатлар рефрактерликнинг сабаблари бўлиши мумкин. Ана шу сабабларни бартараф этиб, ривожланган бузилишларни тиклаш йўли билан диуретик даволашга нисбатан ривожланган рефрактерликни йўқотиш мумкин.

Ножўя таъсирлар

- «Тузсизланиш ва сувсизланиш» синдроми жуда катта дозаларда қовузлогли ва/ёки осмотик диуретикларни қўлланиш натижасида ривожланиши мумкин.

- Гипокалиемия — калийни кўп миқдорда олиб чиқиб кетувчи диуретикларни назоратсиз қўлланиши натижасида ривожланиши мумкин. Беморларда мушаклардаги ҳолсизлик, юрак уриб кетиши ва нотекис уриши, тутқаноқли тортишишлар, қорин дам бўлиши ва ЭКГ ўзгаришлар кузатилади.

- Гиперкалиемия — калий сақловчи диуретикларни назоратсиз қўлланиши натижасида, айниқса, яширин буйрак етишмовчилик бўлганда ривожланиши мумкин. Беморларда эпигастрал соҳада нохушлик, оғизда металл таъми, мушаклар тонусининг ортиши, оёқ-қўлларда парестезия, брадикардия, ЭКГ жуда катта (гигантсмон) Т тишча ҳосил бўлади.

- Гипокальциемия — катта дозаларда қовузлогли диуретиклар қўлланганда ривожланиши мумкин ва тутқаноқли тортишишлар, парестезия каби кўринишда кечади.

- КИМ бузилишлари. Диакарб қўлланиши, узок вақт назоратсиз катта дозаларда альдостеронинг ингибиторлари буюрилиши (гиперкалиемик) натижасида метабolik ацидоз ривожланиши мумкин. Метабolik алкалоз (гиперхлоремик) эса катта дозаларда қовузлогли диуретиклар қўлланиши натижасида ривожланиши мумкин.

- Қон ивиш тизимидаги бузилишлар тромбозембolik асоратларга олиб келиши мумкин. Диуретиклар узок вақт қўлланганда организмдан антитромбин— III кўп миқдорда чиқиб кетиши сабабли ривожланиши мумкин.

- Гиперурекимия (диакарб, қовузлогли, тиазидли ва нотиазидли диуретик қабул қилган беморларнинг 1/3 қисмида).

- Аллергик реакциялар.

- Стероидли тузилишга эга диуретиклар (верошпирон) қўлланганда гинекомастия, гирсутизм, дисменорея, диспептик бузилишлар ривожланиши мумкин.

- Бошқа, кам учрайдиган ножўя таъсирларга диспептик бузилишлар, глюкоза метабוליизмининг бузилиши (тиазидлар), дорн лихорадкаси (диакарб), терида тошмалар ва ҳ. киритиш мумкин.

Қарши кўрсатмалар

Диуретикларни қўллашга умумий қарши кўрсатма бўлиб қуйидаги ҳолатлар ҳисобланади:

- Организмда кескин дегидратация ҳолати
- Коллапс, шок

Баъзи диуретик ДВ қўллашга қарши кўрсатмалар:

• Диакарб оғир даражали ўпканинг сурункали обструктив касалликларида буюрилмайди (ацидоз кучайиши мумкин).

• Жигар циррозининг декомпенсация босқичида диакарб буюрилмайди, чунки аммоний ионлари камайиб кетгани сабабли энцефалонатия ривожланиши мумкин.

• Қовузлогли диуретиклар сульфаниламидларга нисбатан аллергияси бўлган беморларга буюрилмайди.

• Ўткир буйрак етишмовчилигидаги анурия (қовузлогли диуретикнинг тест-дозасига нисбатан самара бўлмаганда).

• ЮГ ва I-III синф антиаритмик ДВ қабул қиладиган беморларга тиазидди ва нотиазидди диуретиклар эҳтиётлик билан буюрилади, чунки ривожланиши мумкин бўлган гипокалиемия қоринчали ритм бузилишларини чақиртириши мумкин.

• Гиперкалиемияда альдостерон ингибиторлари қўлланилмайди. Буйрак етишмовчилиги ва АПФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланилганда гиперкалиемия ривожланиши хавфи ортади.

• Осмотик диуретиклар СЮЕ беморларида дастлаб айланаётган қон ҳажминини ошириши сабабли, чап қоринча тўлиш ҳажминини ошириб, кичик қон айланishi доирасидаги димланишини (ўпка шпши) кучайтириши мумкин.

Шпш синдромини даволаш одатда комплексли равишда, яъни асосий касалликни даволаш ва симптоматик ДВ қўллаш йўли билан ўтказилади. Комбинацияланган даволашда диуретиклар бошқа ДВ билан ўзаро таъсирга киришини мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсир

Диуретикларни бошқа ДВ билан ривожланиши мумкин бўлган ўзаро таъсирлари 64-жадвалда келтирилган.

Диуретиклар билан даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Беморнинг клиник аҳволи (субъектив ва объектив)
- Қабул қилинган суюқликка нисбатан ажралган сийдик миқдори
- Бемор тана вазнини ўлчаш
- Қон ва сийдикдаги электролитлар миқдорини аниқлаш
- ЭКГ назорати
- КИМ аниқлаш
- Биокимёвий текширишлар: қондаги қанд миқдори, сийдик кислота, креатинини клиренси, мочевино, жигар ферментлари ва жигарнинг функционал ҳолатини аниқловчи бошқа текширишлар, умумий оқсил ва унинг бўлаклари
- Реберг синамаси
- Коагулография
- Гематокрит, айланаётган қон ҳажми, умумий сув ҳажми ва организмда сув алмашувини белгиловчи мавжуд бошқа текширишлар.

Диуретик дори воситаларининг клиник фармакологик хусусиятлари, қатор нчки ва ташқи омилларнинг таъсирлари ҳақидаги билим шпш синдроми ривожланганда энг самарали ва хавфсиз даволаш ўтказишга ёрдам беради.

Диуретикларни бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Диуретик	Бошқа ДВ	Таъсири	Механизми
Тиазидлар	Дигоксин	Таъсири ортади	Тиазидлар гипокалемия чақиради
	Хинидин	Самараси ва токсиклиги ортади	Сийдик рН муҳити ортиб, хинидин чиқарилиши секинлашади
	Гипотензив препаратлар	Гипотензив таъсир кучаяди	Гипотензив таъсир потенци ланади
Фуросе-мид	Аминогликозидлар	Ототоксик таъсир ривожланиш хавфи ортади	Аддитив токсик таъсир, буйрак секретияси ёмонлашгани сабабли аминогликозидлар миқдори ортиб кетади
	Цефалоспоринлар	Цефалоспоринларнинг нефротоксик таъсири ортади	Аддитив токсик таъсир
	Индометацин	Диуретик таъсир камаяди	Фуросемиднинг каналчалардаги секретияси сўнади ва индометацин сувни ушлаб қолади
	Ацетилсалицил кислота	Диуретик таъсир камаяди	Каналчали транспорт учун рақобат, простагландинлар билан ўзаро таъсир
	Юрак гликозидлари	Дигиталис захарланиш хавфи ортади	Гипокалемия
Спиронолактон	Индометацин, ацетилсалицил кислота	Диуретик таъсир камаяди	Простагландинлар синтези сўнади
	Дигоксин	Дигоксин миқдори ортади	Дигоксиннинг каналчалардаги секретияси камаяди
	Гипотензив ДВ	Гипотензив таъсир ортади	Нагрийуретик таъсир
Этакрин кислота	Аминогликозидлар	Аминогликозидларнинг ото- ва нефротоксик таъсири ортади	Аддитив токсик таъсир
	Цефалоспоринлар	Нефротоксик таъсир ортади	Аддитив токсик таъсир

13-БОБ. ГЕМОСТАЗГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

«Гемостаз» термини асосида қон оқимида қонни сақлаб қолиш, қон кетишини олдини олиш ва томир тромб билан беркилиб қолганда қон оқимини тиклашга қаратилган барча жараёнларни сақлаб туриш тушунилади. Қон ивитувчи, қон ивишига қарши ва фибринолитик тизимлар орасида сақланадиган мувозанат туфайли қон оқимини адекват ушлаб туриш учун зарур бўлган қоннинг меъърий ҳолати таъминланади. Гемостаз қон томири девори, қон ҳужайраси (биринчи навбатда тромбоцитлар) ва плазмали фермент тизимлари (қон ивитувчи, фибринолитик, калликреин-кининли) ўртасидаги ўзаро таъсир йўли билан амалга ошади.

Қоннинг коагуляцион хусусиятларига таъсир этувчи барча препаратлар шартли равишда иккита катта гуруҳга бўлинади:

1. Тромб ҳосил бўлишига таъсир этувчи препаратлар
2. Тромб парчаланишига таъсир этувчи препаратлар

Мазкур бўлимда тромб ҳосил бўлишига таъсир этувчи препаратлар — антикоагулянтлар, антиагрегантлар ва тромболитикларнинг клиник фармакологик хусусиятлари кўриб чиқилади.

БЕВОСИТА ТАЪСИР ЭТУВЧИ АНТИКОАГУЛЯНТЛАР

Маълумки, қоннинг ивувчанлигига кўрсатадиган таъсири бўйича антикоагулянтлар иккита гуруҳга бўлинади: бевосита ва билвосита таъсир кўрсатувчи. Бевосита таъсир этувчи антикоагулянтларга семиз ҳужайраларда ишлаб чиқариладиган, одам организмнинг қон ивишига қарши табиий омилни ҳисобланадиган ва молекуляр оғирлиги 10000—16000Д бўлган гепаринлар ҳамда ярим синтетик паст молекуляр оғирликдаги гепаринлар (4000—6000Д) — дальтепарин натрий, нодропарин, парнапарин, ревмапарин, эноксапарин, уларнинг унумлари ва антиромбин III киради.

Тарихий маълумотнома

1916 йили медик-талаба Маклейн эфирда эрувчан прокоагулянтлар табиатини ўрганаётган вақтида фосфолипидли антикоагулянт кашф этди. Шундан сўнг, тез орада Маклейн меҳнат қиладиган лаборатория раҳбари Говел, сувда эрувчан гликозаминогликанин кашф этди ва бу модда жигарда энг кўп миқдорда учрагани сабабли, *гепарин* деб номлади (Jagues, 1978). Гепарин *in vitro* шароитида қон ивишини самарали олдини олгани сабабли, кейинчалик веноз тромбозларни даволашда қўллана бошланди.

Таъсир механизми ва асосий фармакодинамик таъсирлари

Гепарин натрий қон ивишининг серинли протеазалар билан боғланган деярли барча омилларини блоклайди. Тромбинга қарши кучли фаолликка эга, протромбинини тромбинга ўтишини бузади ва тромбин фаоллигини сўндиради, тромбоцитлар агрегациясини камайтиради, қоннинг фибринолитик хусусиятларини бироқ оширади.

Бошқа жуда кучли табиий антикоагулянт бўлиб антиромбин III ҳисобланади. Гепарин билан бирикканда антиромбин III фаоллиги 700 баробарга ортиб кетади. Фаоллашган модда қон ивишининг XIIa, XIa, Xa, VIIa ва IIa омиллари ҳосил бўлишини сўндиради.

Катта дозаларда гепарин кўп миқдорда ҳосил бўлган тромбинни фаолсизлатади ва шу йўл билан фаол бўлмаган фибриногенни фибринга ўтишини олдира олади, тромбоцитлар агрегациясини бироз пасайтиради. Гепариннинг таъсирлари намоён бўлиш даражаси унинг қон плазмасидаги миқдорига боғлиқ:

- 0,1 ТБ/мл дан кам миқдорда препарат ивувчанликнинг X омилини тўхтатади, қон ивиш вақтини ўзгартирмай гиперкоагуляцияни камайтиради.

- 0,2–0,5 ТБ/мл миқдорда гипокоагуляция чақиради, қон ивиш вақтини камайтиради, тромб катталашишига тўсқинлик қилади. Гепариннинг бу таъсир тромбин ва қон ивишининг бошқа омилларини бириктирувчи антиромбин III миқдори билан белгиланади.

- 0,7–0,8 ТБ/мл миқдоридан ортиб кетганда гепарин протромбин вақтини оширади, 1 ТБ/мл миқдоридан эса (100000 ТБ/сут дозадан ортганда) антиромбин таъсир кўрсатиб, тромбоцитлар агрегациясини блоклайди.

Антикоагулянт таъсирдан ташқари, гепарин организмга қуйидаги қатор ижобий таъсирларни ҳам кўрсатади:

- Ангисклеротик — гепарин липопротеинлипазани фаоллаштириб, қон плазмасида холестерин ва липопротеидлар миқдорини камайтиради.

- Яллиғланишга қарши таъсир

- Аллергияга қарши таъсир

- Иммуносупрессив таъсир

- Гипогликемик таъсир — инсулин ва бошқа қанд пасайтирувчи препаратлар таъсирини кучайтиради.

- Диуретик ва калийсакловчи таъсирлар.

Яллиғланиш, аллергияга қарши ва иммуносупрессив таъсирлар гепаринни гиалуронидазани сўндириши, антиген-антитело реакциясини тўхтатиши, гистамин, серотонин, АКТГ ва альдостеронга нисбатан антагонистик таъсирларни кўрсатиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, гепарин резистив томирларни кенгайтириши ҳисобига қон-томирлар қаршилигини пасайтиради, коронар артериялар спазмининг бартараф этади.

Паст молекуляр оғирликдаги гепаринлар стандарт гепаринни деполимеризациялаш усули билан олинади. Уларнинг кўпчилиги Xa омилга нисбатан кучли фаолликка ва IIa нисбатан эса, кучсиз фаолликка эга. Паст молекуляр оғирликдаги гепаринларнинг антиагрегант фаоллиги қисман фаоллашган тромбопластинли вақтга (АЧТВ) кўрсатадиган таъсирдан кучлироқ бўлганлиги учун оддий гепарин таъсирдан фарқ қилади. Бу препаратлар антиромбинни боғлаб, натижада қон ивишининг баъзи омилларини (айниқса, Xa) сўндиради, тромбинни ҳам бироз сўндиради, тромбоцитлар адгезияси ва фибринолиз тизимига, томирлар девори ҳолатига ижобий таъсир кўрсатади. Қон ивиш тизимига камроқ даражада фармакодинамик таъсир этиб, бу препаратлар ноҳўя таъсирларни кам чақиради.

Фармакокинетика

Гепарин МИЙ деярли сўрилмайди. Вена ичига, мушак орасига, тери остига юборилади ва тери устига сурилади. Асосий қисми жигар, буйрак, бириктирувчи тўқималарда бироз антикоагулянт фаолликка эга бўлган урогенарингача метабо-

лизмга учрайди. Катта дозада вена ичига юборилганда, бир қисми буйрақлар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври дозага боғлиқ бўлиб, 30—150 мин ташкил этади. Чекувчи беморларда ярим чиқарилиш даври қисқаради, ўпка артерияси тромбоемболияси ва веноз тромбозларда эса кескин секинлашади. Жигар ва буйрак фаолиятини кескин бузилишларида бу кўрсаткич узаяди. Қон плазмаси оқсиллари билан кам даражада боғланади. Гепарин йўлдошдан ўтмайди, сут безлари орқали ажралмайди.

65-жадвал

Юбориш йўлига кўра гепариннинг таъсир давомийлиги

Юбориш йўли	Латент даври, мин	Таъсир давомийлиги, с	Таъсир кучи
в/и	0 — 10	2 — 6	++++
м/о	15 — 60	2 — 8	+++
т/о	40 — 90	4 — 12	++

Паст молекуляр оғирликдаги гепаринларнинг максимал миқдори тери остига юборилгандан кейин 3 с ўтгач аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 2—4 с. Қоннинг Ха омилга нисбатан фаоллиги 18 с давомида, ПА нисбатан эса анча кам намоён бўлади.

Гепарин натрийни буюришга кўрсатмалар

- Тромбоз ва эмболия, ўпка артерияси тромбоемболиясини даволаш ва олдини олиш.

- Юрак қопқоқчалари протезлари, стенокардия, миокард инфаркти беморларида тромбоз ва эмболияларни олдини олиш.

- ДВС-синдромининг бошланғич босқичлари.

- Ҳомиладорлик даврида тромбоемболик касалликларни даволаш ва олдини олиш (тантов препарати).

- Янги туғилган чақалоқларда нафас бузилишлари синдромида ривожланган ДВС-синдром.

- Йирингли менингит.

- Янги туғилган чақалоқларни парентерал озиқлантириш (ёғларни ўзлаштиришни яхшилаш мақсадида).

Паст молекуляр оғирликдаги гепаринларни буюришга кўрсатмалар

- Тромбоемболик касалликларни (айниқса, хирургик ва ортопедик амалиётда) даволаш ва олдини олиш

- Гемодиализда қон ивишини олдини олиш

- Ўткир ва сурункали буйрак етишмовчилигини даволаш

Антитромбин III буюришга кўрсатмалар

- Антитромбин III туғма ёки орттирилган етишмовчилиги

- Жигар фаолиятининг оғир бузилишлари, сариклик

- Коагулопатиялар

- Тромбоемболик асоратларни даволаш ва олдини олиш

эндокардит, бош миңа кон айланмиши буйлимиши билан кечувчи бош миңа томпарари ангионатива белгилари кучли ривожланган кангли дилат, сенис, бактериал гепарин кулланганда нокуя тасцир ривожланмиш хавфини опшривчи омилларари

- Препаратни кутара отмаслик
- Аб кўрсаткичи юкори булган хавфин артериал гипертензия

ектазар, сил ва х.)

- Кон кетиш хавфин юкори булган касалликлар (мезла яра касаллиги, бронхо-Житар жароҳатланмиш
- Житар жароҳатланмиш
- Сетимовичлиги

- Коагулопатив, тромболитопатив, конинниг тизимли касалликларни, витамин К
- Орқа миңа каналда кон борлиги
- Қонайдиган бавосил касаллиги
- МИИ, ўпка, сийдик ажратиш тизимининг ўсма касалликларни
- синциром, пчки органлар инфаркти)
- МИИ, ўпка, сийдик ажратиш тизимининг ўсма касалликларни

- Кон кетиши ёки кон куйлимиши билан кечувчи касалликлар (жумладан, ДВС-Қарши кўрсатмалар

рематомалар пайдо булиши.

- Тери ости ва мушак орасига юборилганда (нотўғри юбориш техникаси) кетини мумкин.

- Вена нинга катта доза тез оқим билан юборилганда Аб қисқа мулдатта пассив
- *Кантувчи аллелети*

нвиш тизимининг фаоллашуви билан боғлиқ.

- «*Рикотем*» *сундром* (кайта тромбозлар). Гепарин юборилиши тўсатдан кулларилан кетини ҳам ана шу хотат кузатилиши мумкин.

ришлар кузатилиши мумкин. Препарат кайта буюрилганда, даволашнинг 3-7 кунларидеа теридеа ўзга-Буида бош оғриши, артралгия, миалгия, даволашнинг 3-7 кунларидеа теридеа ўзга-

- *Аллергик реакциялар* кам хотатларда кузатилади ва оқатда енгил шаклда кечидеа булрак усти бези сетимовичлиги хисобланади.

юборишда қарши кўрсатма булдиб, кучли артериал гипотония, тромболитопативия, керак. Кон нвиш вақтининг назорати ўтказилиши мумкин. Протамин сульфидатини фармакокинетик хусусияти ва дозасидан келиб чиққан ҳолида дозасини камайтириши

препаратни гепарин тасцирнинг чўкқисидеа юборилмасе, у ҳолида гепариннинг явини 1-1,5 мг протамин сульфидат 100 ТБ гепаринга нисбатан хисобланади. Артра, 1-2 миң бошланиб, 2 соатдан узокрок давом этади. Доза шаксий ёнилошган ҳолида, кетишларда ҳам куллати мумкин. Препарат фақат вена нинга юборилди, тасцир

сульфидатни кон нвишининг гепаринга ўхшаш бузилтиларари билан боғлиқ булган кон гани сабабли, гепариннинг тасцирнинг неитраллаш хусусияти билан боғлиқ. Протамин

паратинг тасцир механизми гепарин билан фаол булганган комплекслар ҳосил қилди. Препаркитида эра препарат, 1 мг препарат 85-100 ТБ гепаринни нейтралайди. Протамин сульфидат - оқим

ларидеа - *протамин сульфидат* ёки *протамин* кулланади. Протамин сульфидат - оқим патикасида ривожланган кон кетишларни тўхтатиш учун гепариннинг антагонист

Бевосита антикоагулянтларнинг абсолют ёки нисбий дозасини ортга кетиши узулки, вена нинга юборилганда, 2-3 ҳафталаан узок вақт кулланганда ортади.

перосклерози, жигар ва буйрак жароҳатланишининг оғир даражалари, артериал босимнинг тургун юқори кўрсаткичлари (180/100 мм.рт.уст дан юқори), ўпка шиши, 70–80 дан катта ёш, туғиш ва операциядан кейинги барвақт даврлар киради.

Бевосита таъсир этувчи антикоагулянтлар билан даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

Гепаринни даволаш мақсадида қўллаганда унинг самарадорлиги қон ивиш вақти, АЧТВ ва тромбоэластограмма кўрсаткичлари асосида аниқланади. Олдини олувчи (профилактик) дозалар самарадорлиги коагулограмма, хавфсизлиги эса — қон ивиш вақти кўрсаткичлари асосида аниқланади.

Препаратнинг ўртача дозалари қўлланганда қон ивиш вақти суткасига камида 2 марта, ушлаб турувчи (кичик) дозалар қўлланганда эса, назорат 3–4 кунда бир марта аниқланади. Қон кетиш хавфи бўлганда гепарин бўлиб-бўлиб юборилади, бунда қон ивиш вақти назорати ҳар бир инъекциядан олдин ўтказилади. Гепарин қўлланиши хавфсизлигини таъминлаш учун геморрагик синдром белгиларини барвақт аниқлаш лозим. Гепарин даволаш мақсадида қўлланганда қон ивиш вақти дастлабки кўрсаткичдан 2–2,5 баробар узайиши керак, олдини олиш мақсадида қўлланганда эса, норманинг юқори чегараси ёки ундан биров узунроқ бўлиши (гиперкоагуляцияни норма- ёки гипокоагуляцияга ўтишини таъминлаш) керак.

Гепарин даволаш мақсадида қўлланганда даволаш давомийлиги 4–7 кундан ортмаслиги керак. «Рикошет» синдромини олдини олиш учун препаратни секин-аста — яъни препарат дозасини камайтириб, юбориш оралигини сақлаган ҳолда бекор қилинади. Препаратни бутунлай тўхтатмасдан олдин билвосита антикоагулянтлар буюрилади.

Профилактика мақсадида қўлланганда даволаш давомийлиги чекланмаган.

Янги бевосита таъсир этувчи антикоагулянт — **фондапаринкус** препарати яратилган. Бу синф препаратларини яратишдан мақсад — тромбин ҳосил бўлишида иштирок этувчи зарур омиллардан бири — X омилни блоклашга қаратилган ҳаракатдан иборат. Фондапаринкус антиромбин III билан боғланиб, унинг Ха омилни блоклаш хусусиятини 300 баробар кучайтиради. Препаратнинг ўзига хос томони шундаки, антиромбин III ва Ха омилни қайталанмайдиган ўзаро таъсирдан сўнг фондапаринкус молекуласи ажралиб, антиромбин III нинг янги молекуласи билан боғланади.

Препарат тери остига юборилади, қондаги максимал миқдори 2 с аниқланади, ярим чиқарилиш даври 17 с. Метаболизмга учрамайди, сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади.

Буторишга кўрсатма бўлиб чуқур веналар тромбози ва ортопедик операциялардан кейинги тромбоземболияларни олдини олиш ҳисобланади. Оператив муолажадан сўнг кунига 1 марта буторилади. Даволаш давомийлиги 5–11 кун.

Ножўя таъсирлар қаторига қон кетиши (2–3 %), камқонлик, тромбозитопенния, артериал гипотензия, диспептик бузилишлар киради.

Қарши кўрсатма бўлиб турли хилдаги қон кетиш ёки уни ривожланиш хавфи бўлган ҳолатлар ҳисобланади.

Фондапаринкус коагуляциянинг асосий кўрсаткичларига таъсир кўрсатмайди, шунинг учун қон ивиш тизими ҳолатининг назорати зарур эмас. Қондаги гемоглобин, тромбоцитлар миқдори, сийдикда эритроцитларнинг борлиги (микрогематурия) назорат қилинади.

Билвосита таъсир этувчи антикоагулянтларга кумарин унумлари (неодикумарин, кумадин, варфарин, нитрофарин, фефрамарон, синкумар, аценокумарол ва ҳ) пидандион унумлари (фенилин, омефин ва ҳ) киради. Амаллиётда Варфарин таблеткалари (2,5 мг) кенг қўлланади.

Билвосита антикоагулянтларининг таъсири витамин К ва табиий, қон ивишининг витамин К боғлиқ VI, VII, IX ва X омилларини айланишин билан боғлиқ. Шунинг учун «билвосита антикоагулянтлар» термини аниқ деб ҳисобланмайди ва чет адабиётларида улар «витамин К антагонистлари» ёки «перорал антикоагулянтлар» деб кўрсатилади.

Тарихий маълумотнома

XIX ва XX асрларда Джакота штати ва Канаданинг ноҳияларида яхши ўсадилган доривор қашқарбеда (донник) эка бошлашди. Доривор қашқарбеда силос таркибига бугдой ўрнига қўлланган. 1924 йили Скоуфилд қашқарбеда тутувчи, ачиган силос истеъмол қилган қора молда қон кетишинини аниқлаган, Кэмпбелл ва Линк эса, 1938 йилда қон кетишинини чақирган молда — дикумаролни аниқлаган. 1948 йилдан бошлаб кемирувчиларга қарши восита сифатида янада кучлироқ синтетик унум воситаси қўллаб бошланди ва унга *варфарин* (ана шу моддага патент эгаси — ишлаб чиқариш корхонаси номи билан) номи берилди. Тромбоз ва эмболияларни даволаш учун бу препаратни қўллаш ўша вақтларда токсик таъсирга эга бўлгани учун гумон эди. Бироқ, 1951 йилда армия жапписен катта дозада варфаринини қабул қилганда (ўзини ўлдириш мақсадида) ҳеч қандай токсик таъсир кузатилмаганидан сўнг, кумарин унумлари тромбоз, эмболияларни даволаш ва профилактикасида асосий воситалардан бўлиб қолди.

Таъсир механизми ва асосий фармакодинамик таъсирлари

Қон ивишининг II, VII, IX ва X омиллари синтези γ-карбоксилланиш йўли билан амалга ошади, бунда витамин К фаол шаклидан фаол бўлмаган эпоксида шаклига айланиб, иштирок этади. Бундан ташқари, эпоксид-редуктаза ферменти мавжуд бўлиб, унинг таъсирида эпоксид яна фаол витамин К айланади. Агарда ана шу фермент блоклаб қўйилса, у ҳолда қон ивишининг кўрсатиб ўтилган омилларининг синтези учун зарур бўлган фаол витамин К ҳосил бўлмайди. Билвосита антикоагулянтлар таъсирининг асосий механизми ана шундан иборат. Билвосита антикоагулянтларининг қон ивишига қарши таъсири дарҳол ривожланмайди, балки қон ивишининг аввал ҳосил бўлган витамин К боғлиқ омилларининг чиқиб кетганидан кейин, маълум вақт ўтгач ривожланади.

Қон ивишига қарши таъсирдан ташқари, билвосита антикоагулянтлар фетотоксик таъсир асосида ётадиган суяк тўқимасида оқсиллар карбоксилланишининг сўндириш хусусиятига ҳам эга. Болалар ва катталарга бу препаратлар буюрилганда остеогенез бузилимайди.

Фармакокинетика

Билвосита антикоагулянтлар липофил препаратлар бўлиб, МИЙ яхши (90–95%) сўрилади. Жигарда метаболизмга учрайди, метаболитлари ўт билан ичакка экскрецияланади, қайтадан қонга сўрилиб, сийдик орқали ва қисман ахлат билан чиқарилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 90% кўпроқ боғланади. Йўлдошдан ўтади, сўт безлари орқали кам миқдорда ажралади.

Билвосита антикоагулянтларнинг қон ивишига қарши таъсирга қатор туғма (жигарда биотрансформацияланиш фенотипи) ва орттирилган омиллар таъсир кўрсатади. Масалан, препаратлар таъсирини жигарнинг метаболизмловчи фаолиятига таъсир кўрсатадиган омиллар — спиртли ичимликларни сурункали қабул қилиниши, жигар циррози, оғир даражали юрак иши етишмовчилиги, гипертиреоз, сентмалаш ва бошқалар ўзгартириши мумкин. Пархезнинг бузилиши (узоқ вақт очлик сақланиши, кам овқатланиш, анорексия), нотўғри парентерал озиқлантиришлар витамин К организмга тушишини камайтиради. Аксинча, таркибида кўпроқ яшил сазавотлар ва овқатли қўшимчалар тугувчи пархезда эса, витамин К миқдори ортади.

Кўрсатмалар

Билвосита антикоагулянтларни буюришига кўрсатма бўлиб, веноз ва артериал тромбозларни қўйидаги ҳолатларда даволаш ва олдини олиш ҳисобланади:

- Хилпиловчи аритмия
- Чуқур веналар тромбози
- Ўпка артерияси тромбоземболияси
- Юрак қонқоқчаларининг механик протезлари
- Бирламчи ўпка гипертензияси

Дозалаш тартиби

Билвосита антикоагулянтлар шундай буюриладики, буида протромбин вақти 1,5-2 баробар ортиши (нормага нисбатан) керак. протромбин индекси (тромбин вақтига қарши кўрсаткич) эса 1,5—2,5 баробарга камайиши, аммо 45 % пасайиб кетиши керак эмас. Билвосита антикоагулянтларнинг таъсири дарҳол ривожланмаслиги ва организмдан секин чиқарилишини назарада тутган ҳолда, даволашнинг 1-2 кунларида максимал дозада, сўнг секин-аста камайтириб, 5-6 кунларга келиб ушлаб турувчи дозаларга ўтиш тавсия этилади. Бу препаратларни овқатдан кейин, 3—6 ҳафта ҳафта ва ундан кўп, зарур ҳолатларда эса, назорат остида бир неча ой ва йиллар давомида ҳам буюрилади. Билвосита антикоагулянтлар қабул қилиш тугатилгандан кейин антиагрегантлар буюрилиши тавсия этилади. Узоқ вақт даволаш учун кўп кумуляцияланадиган (секин чиқариладиган) билвосита антикоагулянтлар, қисқа муздатга эса — кам кумуляцияланадиган (тез чиқиб кетадиган) препаратларни буюриши мақсадга мувофиқ.

Қарши кўрсатмалар

Гепаринга хос бўлган бўлган ва бундан ташқари, қўйидаги ҳолатлар ҳам киради:

- Ўт хайдалиши бузилган ҳолатлар
- Ҳомиладорлик, эмизикли ва туғишдан кейинги даврлар
- Протромбин индекси кўрсаткичи 35% кам
- Лаборатория назорати ўтказиш имкони йўқлиги
- Буйрак ва жигар етишмовчилигининг оғир ҳолатлари

Ножўя таъсирлар

• *Геморрагик синдром.* Қон кетиши турли жойларда ривожланиши мумкин. Микрогематурия протромбин индекси кўпинча кам (20—30 %) бўлганда, баъзида эса 30—60 % ва ундан кўпроқ бўлганда ҳам ривожланади. Артериал гипертония, парадонтоз, сурункали ринит каби хавф омиллари бўлганда, протромбин индекси бироз камайганида ҳам бурун ва миқдан қон кетиш ҳолатлари қузатилиши мумкин.

Оғир даражали қон кетишларида билвосита антикоагулянтлар бекор қилинад вена ичига 20 мг витамин К₁, қон ёки унинг препаратлари юборилади. Одатда витамин К₁ аналоглари — фитоменадион ва сувда эрувчан натрий менадион бисульфит (витамин К₃ — викасол) қўлланади. Уларни билвосита антикоагулянтлар қўлланиши натижасида протромбин миқдори камайиб кетганда ва қон кетиш ёки ривожланиш хавфи бўлганда буюрилади. Билвосита антикоагулянтларга нисбатан энг кўп самара ва махсус антагонизмга витамин К₃ (викасол) эмас, балки витамин К₁ (конакион) эга.

Викасол болаларга туғилишидан сўнг дарҳол (агарда сариклик бўлмаса) профилактика мақсадида буюрилади. Витамин К₁ ва витамин К₃ яна қуйидаги ҳолатларда буюриш учун кўрсатма бўлиб ҳисобланади:

- Янги туғилган чақалоқларда ҳаётининг I суткаси давомида барвақт ривожланган геморрагик касаллик. Бу касаллик идиопатик бўлиши ёки аёл ҳомиладорлик даврида АСК, неодикумарин, фенобарбитал, дифенин, рифампицин каби препаратларни қабул қилгани натижасида ривожланиши мумкин.

- Геморрагик касаллигининг классик шакли — чақалоқни туғилгандан кейинги 5–7 кун мобайнида ривожланади. Бу она ва боланинг нотўғри овқатланиши, жигар, ўт чиқариш йўллари касалликлари ёки ичак дисбактериози, вақтидан олдин туғилишнинг асорати бўлиши мумкин.

- Бир ойдан катта чақалоқларда геморрагик касалликнинг кечкин шакллари кузатилади. Бу касаллик идиопатик бўлиши ёки овқатда витаминлар етишмаслиги, болада диарея узок вақт кечса, муковисцидоз, ўт йўллари атрезияси, гепатит, целиакция, билвосита антикоагулянтлар, антибиотиклар буюрилиши натижасида ривожланиши мумкин.

- Псевдогомофилия (II ва VII қон ивиш омилларининг туғма етишмовчилиги).

Викасол — витамин К сувда эрувчан синтетик аналоглари бўлиб, қондаги протромбин комплекси омилларининг миқдорини камайиб кетиши натижасида ривожланган қон кетишларни тўхтатиш учун қўлланиладиган махсус дори воситасидир. Бу модда баргли сабзавотлар, исмалоқ, гул карам, наъматак ўсимликларининг таркибида кўп миқдорда тугилади. Препарат жигардан билвосита антикоагулянтни сиқиб чиқаради, витамин К₁ — витамин К-эпоксид мувозанатини бузади, бу жараёнларнинг барчаси протромбин комплекси прокоагулянтлари синтезининг ортишига олиб келади.

Викасол ичишга буюрилади, мушак ораси, вена ичига юборилади. Ичишга қабул қилинганда таъсири секинроқ — 12–24 с кейин ривожланади, мушак орасига юборилганда 2–3 с, вена ичига юборилганда эса, протромбин индекси 30 мин сўнг ўзгаради.

Витамин К₁ ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, сўрилиши учун ўт (сафро) етарли миқдорда бўлиши керак (ёғларда яхши эрийди, сувда эса ёмон). Оғир бўлмаган геморрагик синдромда ёғда эрувчи препарат 20–30 томчидан кунига 2–3 марта, кучли геморрагияларда — сувда эрувчи 20–30 мг препарат вена ичига юборилади.

Кейинги ноҳўя таъсирлар бу:

- *Диспептик бузилишлар* (кўнгил айниши, анорексия, кам ҳолларда қусиш, диарея).

- *Токсик реакциялар* (бош оғриши, бош айланиши), токсик гепатит ривожланиши мумкин. Баъзида нефротик синдромли буйрак жароҳатланиши ҳам кузатилиши мумкин.

- *Аллергик реакциялар* — эшакени, терида геморрагик тошмалар: лейкопения, тромбоцитопения, гемолитик камқонлик ҳам ривожланиши мумкин.

Билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар билан даволаш самарадорлиги ва ҳавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Беморнинг клиник аҳволи (объектив ва субъектив)
- Коагулография
- Протромбинли вақт ёки унинг унуми – протромбин индекси кўрсаткичинини текшириш, бу назорат усули энг асосий ҳисобланади. Маълумки, бу текширишлар коагуляция жараёнининг фаоллаштирувчиси сифатида тромбoplastин ёрдамида ўтказилади. Тромбoplastиннинг турли комплеклари мавжуд бўлиб, улар ўтказилаётган текширишлар натижасига таъсирини кўрсатиши мумкин. Шунинг учун ВОЗ тромбoplastин сезгирлигининг халқаро индексини (СХИ) қўллаб, тромбoplastинни стандартлаштириш, протромбин синамасини эса, халқаро нормалашган муносабатлар (ХНМ) кўрсаткичи билан белгилашни тавсия этган:

$$\text{ХНМ} = (\text{ПВ}_{\text{бемор}} : \text{ПВ}_{\text{норма}})$$

Бунда, ПВ – протромбин вақти; СХИ – сезгирлик халқаро индекси, тромбoplastин партиясининг устида кўрсатилади (1,1 – 1,4).

ХНМ ҳар 3–5 кунда аниқланиб, доза коррекцияланади, сўнг 3–4 ҳафтада 1 марта текшириб турилади. ХНМ мақсадли кўрсаткичи – 2–4. ХНМ 2–3 оралиқдаги кўрсаткичи антикоагуляциянинг паст, 3–4 эса – юқори кўрсаткичи ҳисобланади. Билвосита антикоагулянтлар дозаси шундай танлангани керакки, бунда ХНМ камидан 2 марта узайиши керак. ХНМ 5 мартадан ортиқ узайиб кетса, антикоагулянтлар дозаси камайтирилади, 9 мартадан ортиб кетса – препарат тўхтатилади, прокоагулянтлар буюрилади.

- Сийдикнинг умумий таҳлили эритроцитлар борлигини аниқлаш учун ўтказилади.

ФИБРИНОЛИТИКЛАР – ПЛАЗМИНОГЕН ФАОЛЛАШТИРУВЧИЛАРИ

Нормал қон таркибида ивишга қарши ва тромболитик фаол тизимлар мавжуд: плазминоген фаоллашганда фаол фибринолитик (тромбoplastик) субстанция – плазмин ажратиб чиқаради. Бироқ, патологик шароитда тромбин эритиб юбориш учун плазминнинг миқдори етарли бўлмай қолади. Бундан ташқари, плазмин секин таъсир кўрсатади. Тромболитик даволашнинг асосий мақсади тромб ҳосил бўлган оқимда қон оқимини тиклашдан иборат. Ҳозирги вақтда тромболитик фаолликни ошириш мақсадида қуйидаги ДВ қўлланади:

- Фибринолитик фаолликни фаоллаштирувчилар (стрептокиназа, урокиназа), уларнинг таъсири қондаги плазминогенни фаол плазминга ўтказиши билан белгиланади.
- Тўқимали плазминоген фаоллаштирувчилари – альтеплаза, ретиназа.
- Ацетилланган плазминоген ва стрептокиназа комплекси (анistreплаза).

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Стрептокиназа – β-гемолитик стрептококкнинг С гуруҳидан олинган оқсилдир. Стрептокиназа плазминоген билан эквимолляр комплекс ҳосил қилади. Ҳосил бўлган стрептокиназа + плазминоген комплекси фаол бўлмаган плазминогенни плазминга ўтишини тезлаштиради, бу тромб фибрилларини антикоагулянт хусусиятга эга бўлган «фибрин парчаланиши махсулотлари – фибриногенгача» парчалаб ташлаётган хусусиятга эга.

Стрептодеказа стрептокиназанинг пренарати бўлиб, сувда эрувчан полисахаридли она тўқимага (матрица) стрептокиназани суртиш йўли билан олинади. Шунинг учун, стрептодеказа қонда узоқ муддат айланиб юриб, узоқ вақт фибринолитик таъсир (48–72 с) кўрсатади. Стрептодеказа терапевтик дозада плазминоген фаоллаштирувчиларининг қондаги миқдорини оширади ва қон ивиш тизими кўрсаткичларига деярли таъсир этмасдан кучли тромболитик таъсир кўрсатади. Охириги йилларда препаратнинг таркибида декетран борлиги сабабли, стрептодеказга нисбатан салбий муносабатлар билдиришмоқда.

Плазминогеннинг тўқимали фаоллаштирувчиси (альтеплаза) — судралиб юрувчиларнинг баъзи хужайраларида синтезланадиган фермент бўлиб, плазминогенни плазминга айлантириш қобилиятига эга. Альтеплазадан ташқари, плазминогеннинг тўқимали рекомбинант фаоллаштирувчиси — рептилаза ҳам чиқарилади.

Анизоолланган фаоллаштирувчи комплекс — анистреплаза стрептокиназа ва плазминогендан иборат тайёр комплекс ҳисобланадан. Бу комплекс фаол бўлмай, фақат тромбга етиб боргач, деацелирланиш йўли билан фаолланади. Бу жараёнга 40минутдан бошлаб бир неча соат кетади.

Урокиназа плазминогеннинг тўғридан-тўғри фаоллаштирувчиси бўлиб, таъсирини намоен бўлиши учун плазминоген билан комплекс ҳосил қилиши талаб этилмайди. Урокиназа буйрак хужайраларида ҳосил бўлади, антигенлик хусусиятига эга эмас.

Фармакокиннетика

Стрептокиназа МИЙ ферментлари таъсирида парчаланadi. Фақат вена ичига юборилади, сўнг тизимли қон оқимида тарқилади ва майда тромбларда кўп миқдорда фибрин қолдиқларини тугувчи орган ва тўқималарда йиғилади. Унинг бир қисми ангиострептокиназалар — стрептококкларнинг дастлабки сенсibiliзацияси натижасида ҳосил бўлган антителолар билан бирикadi. Бу комплекслар қисман сийдик билан чиқарилади, қолган қисми жигар ва талоқда аминокислоталаргача парчланиб, улар ҳам буйрак орқали чиқиб кетади. Стрептокиназа томирдан ташқари бўшлиқларга (интерстициал суюқлик ва лимфа), ҳомилдорликнинг биринчи уч ойлигида йўлдошга ҳам сингиди. Иккинчи ва учинчи уч ойликда интакт йўлдош орқали препаратнинг қолдиқлари сингиб ўтиб, ҳомиланинг фибринолитик тизимини бироз фаоллаштиради. Она сутига кам миқдорда ўтади. Ярим чиқарилиш даври 30–90мин. Препаратнинг максимал таъсири 45 мин ривожланади. Инфузия тутагач, таъсири яна бир неча соат сақланиб қолади, тромбинли вақтнинг узайиши эса 24 с ташкил этади. Коронар томирлар ичига юборилганда тромболизис 1 с кейин бошланади.

Кўрсатмалар

- Тос ва оёқ чуқур веналарининг ўткир тромбози
- Ўпка артериясининг ўткир тромбоэмболияси ёки нафас олиш ва юрак қон-томир тизимларининг фаолияти бузилиши фонида ривожланган тромбоэмболия
- Ўткир периферик тромбоэмболия ёки артериал тромбоз (хирургик муолажа ўтказиш имкони бўлмаганда)
- Йўғон артериал томирларининг сурункали (бир неча ҳафта, ой мобайнидаги) стенози
- Ўткир миокард инфарктининг биринчи 6–12 с
- Миокард инфаркти ривожланиш хавфи юқори бўлган ностабил стенокардия

Дозалаш тартиби

Тромболитик даволаш қанчалик барвақт бошланса, ундан олинадиган самара шунчалик юқори бўлади (исботланган тиббиёт натижалари асосида).

Тромболитиклар қўлланишининг турли схемалари мавжуд. Ўткир миокард инфарктида тромболитиклар қўлланишининг энг кенг тарқалган схемаси 65-жадвалда келтирилган.

65-жадвал

Ўткир миокард инфаркти беморларида тромболитикларни қўллаш усуллари

Препарат	Бошланғич даволаш	Гепарин билан даволаш	Махус қарши кўрсатмалар
Стрептокиназа (Ск)	1,5 млн МЕ 5% 100 мл глюкоза ёки натрий хлор эритмасида 30–60 мин давомида	Гепаринсиз ёки т/о 12500ТБ гепарин суспензиясига 2 марта	Даволашдан олдин Ск ёки Аст қабул қилинган бўлса (5 кундан кўп)
Анистреплаза (Аст)	30 ТБ – в/и 3–5 мин давомида	Гепаринсиз	Даволашдан олдин Ск ёки Аст қабул қилинган бўлса (5 кундан кўп). Анамнезида Ск ёки Аст аллергия бўлса.
Плазминогеннинг тўқимали фаоллаштирувчиси (γ-АП)	В/и болюс 15 мг, сўнг в/и инфузия 0,75 мг/кг 30 мин давомида, сўнг в/и 0,5 мг/кг 60 мин давомида. Умумий доза 100 мг ортиқ бўлмаслиги керак.	48 с давомида	
Урокиназа	2 млн МЕ – в/и болюс ёки 1,5 млн МЕ болюс + 1,5 млн МЕ 1 с давомида	48 с давомида	

Қарши кўрсатмалар

- Қон кетиши (жумладан, хайз даврида)
- Қон қўйилиши ёки уларни ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳолатлар
- Ҳомиладорлик
- Туғишдан кейинги ҳолат
- Препаратни кўтара олмаслик

Ножўя таъсирлари

• Геморрагик синдром. Бу ножўя таъсир қон ивишининг бузилиши ва препаратнинг дозасига кўра 10–20 % ҳолатда кузатилади. Бироқ, дозалаш тартибига тўлиқ амал қилиб қўлланганда, бу ножўя таъсир деярли кузатилмайди ёки енгил шаклда ўтади. Тери остига қон қўйилиши, мушак орасига қилинган инъекциялардан кейинги гематомалар кузатилиши мумкин. Қон кетишлар кам кузатилади, одатда унга олиб келувчи омиллар бўлганда ривожланиши мумкин.

Геморрагик асоратлар ривожланганда аминокапрон кислота, антигемофил плазмадан буюрилади. Аминокапрон кислота эндоген плазмин миқдорини оширади. Қон ва тўқимадаги фибринолитик фаолликни бирламчи ортиши билан боғлиқ қон кетишларда аминокапрон кислота кескин гиперкоагуляция чакирмайди, фақатгина фибриноген миқдори, қон ивиш вақти ва тромбинли вақт кўрсаткичларини нормаллаштиради. Қон ва тўқималарнинг фибринолитик фаоллиги нормал ёки паст бўлганда, аминокапрон кислотанинг гемостатик таъсири тромбоцитлар агрегацияси ва адгезиясининг бироз кучайиши ҳамда маҳаллий фибринолитик фаолликни ингибирланиши билан боғлиқ бўлади. Бундан ташқари, аминокапрон кислота кинин ажрлишини ингибирлаб, химотрипсинни сўндиради, препаратнинг десенсибилизацияловчи ва яллиғланишга қарши фаоллигини шу таъсири билан тушунтириш мумкин. Антигелолар титрланиши сабабли, препарат бироз иммуносупрессив таъсир ҳам кўрсатади.

Аминокапрон кислота вена ичига ёки ичинга буюрилади. Ичинга берилганда МИЙ тез (60 % дан ортиқ) сўрилади. Қондаги максимал миқдори бир марта қабул қилингандан сўнг 1-2 с аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 2 с. Препарат қон плазмадан оқсиллари билан деярли боғланмайди. Ичинга берилгандан 2 с ўтгач, 40–60 % ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқиб кетади.

Вена ичига юборилганда максимал миқдори 10–15 мин аниқланади, ярим чиқарилиш даври 1 с. Буйрак фаолияти нормал бўлганда препарат организмдан 4 с давомда чиқиб кетади.

Аминокапрон кислотанинг суткалик дозаси одатда 10–15 г ташкил этади. Тез самарага эришиш учун 5% 100 мл эритма вена ичига томчилаб юборилади. Зарур ҳолатларда, коагулограмма назорати остида ҳар 4 с қайта қўйиш мумкин. Ичинга берилганда бир вақтда 4–5 г, сўнг ҳар 4 соатда 1 г препарат кукуни ширин сувга қўшиб ичилади. Даволаш давомийлиги 6–8 кун, зарур бўлганда 3-4 ҳафтагача.

- Тана ҳароратини кўтарилиши, титраш, бош оғриши
- Бўғимлар, курак соҳасида оғриқлар, терлаш
- Кўнгил айниши, қусиш
- Тахикардия, ҳаво етмаслик хисси, артериал гипотензия
- Таъсирчанлик, кўрқиш хисси
- Эшакеми

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

• Бемор аҳволини қатъий назорат қилиш

• Қон ивиш вақтини аниқлаш, тромбозластография ўтказиш. Аммо, стрептокиназа таъсирининг чўққисиде бу кўрсаткичларни аҳамияти йўқ, чунки бу вақтда қон деярли ивимајди.

- Фибриноген миқдори (энг паст кўрсаткичи 100–200 мг % бўлиши керак)
- Сийдикда эритроцитлар борлигини аниқлаш

АНТИАГРЕГАНТЛАР

Таъсир механизми бўйича антиагрегантлар қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Фосфодиэстераза ингибиторлари (пентоксифиллин, ксантиниол никотинат)
2. Циклооксигеназа ингибиторлари (ацетилсалицил кислотаси)
3. Аденозиндезаминаза ингибиторлари (дипиридамола)
4. АДФ рецептори блокаторлари (тиклопидин, клопидогрель)
5. Гликопротеин IIb/IIIa рецептори ингибиторлари (абиксимаб, тирофибан, эптифибатид)

Фосфодиэстераза ингибиторлари

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин цАМФ ва цГМФ фосфодиэстеразасини блоклайди. натижада томир силлиқ мушаклари, орган ва тўқима, қоннинг шакли элементларидаги миқдори ортади. Тромбоцит ва эритроцитлар агрегацияси тўхтайдди, бу микроциркуляцияни яхшиланиши, қоннинг қовушқоқлигини пасайишига олиб келади. Пентоксифиллин фибринолизни кучайтиради ва плазмадаги фибриноген миқдорини камайтиради.

Пентоксифиллин суёт томир кенгайтирувчи ва мусбат инотрон таъсирларга эга, юрак зарб ҳажминини оширади, периферик қон-томирлар қаршиланган ҳажминини камайтиради, ЮКС ва АБ таъсир кўрсатмайди. Препарат буйракларга бироз таъсир кўрсатиб, диурез, натрийурез ва буйрак қон оқиминини ҳам оширади. Пентоксифиллин таъсирида қон оқимининг энг кўп ортиши оёқ-қўлларда ва МНТ содир бўлади.

Пентоксифиллин МИЙ тез ва яхши сўрилади, жигарда метаболизмга учрайди ва юборилиш йўлидан қатъий назар, буйраклар орқали метаболитлар шаклида чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври қисқа — 1 с.

Пентоксифиллин 100 мг — 15—20 мл натрий хлорининг изотоник эритмасида кунга 1—2 марта вена ичига, оқим билан секин юборилади ёки вена ичига томчилаб, 5% 250—500 мл глюкоза ёки физиологик эритмада минутига 30—60 томчи ҳисобида юбориш мумкин. Зарур ҳолатларда, бемор препаратни яхши кўтарганда, инфузион даволаш ўтказилганда препаратнинг суткалик дозаси 600 мг, ҳатто 900 мг ошириш мумкин, сўнг уштаб турувчи даволашга — 300 мг/сут ўтилади. Даволаш давомийлиги беморнинг аҳволидан келиб чиққан ҳолда 2—3 ҳафтагача бўлиши мумкин. Сўнг, препарат ичишга буюрилади (300—600 мг). Зарур бўлганда дозани 900—1200 мг/сут ошириш мумкин.

Пентоксифиллин одатда узок муддат қўлланганда ҳам яхши кўтарилади ва ноҳўй таъсирлари фақатгина 1% беморларда кузатилади. Буларга — диспнегтик бузилишлар, умумий ҳолсизлик, бош айланиши, бошининг сиқиши ва қизиб кетиш ҳисси, терлаш, нохушлик (в/и юборилганда), тери қаватинининг қисқа муддатли қизариб кетиши киради.

Катта дозалар юборилганда қон кетиши ёки унинг кучайиб кетиш ҳолатлари мойиллиги бўлган беморларда кузатилади. Кексалар ва юрак етишмовчилиги беморларида декомпесация белгиларининг кучайиши мумкин.

Ксантиниол никотинат

Ксантиниол никотинат ўзига теофиллин ва никотин кислотаси гуруҳи препаратлари хусусиятларини жамлаган. Теофиллинга никотин кислотасини қўшилиши унинг томирларга кўрсатадиган таъсирини юмшатади ва линидлар алмашувида кўрсатадиган салбий таъсирини камайтиради, диуретик ва бронхкенгайтирувчи таъсирларинини сусайтиради. Ксантиниол никотинат фибринолизни фаоллаштиради ва пентоксифиллинга нисбатан майда томирларни кўпроқ кенгайтиради. Плазмадаги холестерин ва углецидлар миқдорини камайтиради.

Ксаантинол никотинат тўқималар қон айланиши бузилишининг енгили ва ўрта даражаси ҳамда коллатерал қон айланиши етарли бўлган ҳолатларда пентоксифиллинга нисбатан самаралироқ таъсир кўрсатади. Препарат парентерал юборилганда клиник самараси одатда 2-3 суткада, ичинга берилганда 10-14 кундан кейин бошланади.

Ксаантинол никотинат вена ичига юборилганда иссекилик ҳисси, терининг бироз қизishi ва қичishi, титраш ёки қалтираш, терини қизариб кетиши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин. Коронар томирларнинг оғир даражати органик жароҳатланishi бўлган беморларда «ўғирлаш» (обкрадывание) синдроми ривожланиши мумкин. Теридаги тошмалар каби аллергия реакциялар ҳам кузатилиши мумкин.

Пентоксифиллин ва ксаантинол никотинатни миокард инфарктининг ўтказилган даври, зўриқиш стенокардияси IV ФС, кучли қон кетишлар, юрак нуқсонларининг декомпенсация босқичларида қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Циклооксигеназа ингибиторлари

Ацетилсалицил кислота

Ацетилсалицил кислота тромбоцитлар агрегацияси ва тромб ҳосил бўлишига олди олди келувчи эндоген бирикмалар, яъни тромбоксан A_2 синтезини сўндирувчи ЦОГ ингибиторидир. Бу таъсир қайталанмайди ва тромбоцитлар ҳаётининг охиригача (10 кун) сақланиб қолади. Бундан ташқари, АСК томирлар деворида простагландин синтезини (антиагрегант фаолликка эга) сўндиради. Шундай қилиб, препарат тромбоцитлар агрегациясини кучли ингибиторлайди ва уларнинг адгезиясини камайтиради. Тромбоцитлар ҳаётининг давомийлигига таъсир кўрсатмайди. Препаратнинг қондаги миқдори ортиб борган сари антиагрегант таъсир, сўнг исетма туширувчи ва оғриқ қолдирувчи, кейин эса — урикозурик ва яллиғланишга қарши таъсирлари ривожланади.

Антиагрегант восита сифатида ацетилсалицил кислота Кардиомагнил (75 ва 150 мг табл.); ТромбоАСС (100 мг табл.); Ацекард (100 мг табл.) номлари билан чиқарилади.

АСК ичинга қабул қилинганда ичакда ва кейин жиғарда салицил кислота ҳосил қилиб, тизим олди гидролизига учрайди. Овқат АСК биосинтезчанлигига таъсир кўрсатмайди, аммо сўрилиш тезлигини секинлаштиради. Биосинтезчанлиги 50-68%. Қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада боғланиб, бошқа препаратлар билан боғланиш учун рақобат ҳисобига уларни сиқиб чиқариши ҳам мумкин. Қон плазмасидаги максимал миқдори тез парчаланадиган таблеткалари қабул қилинганда 15-20 мин, ичакда сўриладиган шакллари (масалан, Тромбопол, 75 ва 150 мг таблетка) қабул қилинганда эса, 4-6 саниқланади. Ўзгармаган АСК ярим чиқарилиш даври қисқа — 20 мин, аммо гидролиз натижасида ҳосил бўлган салицил кислота секинроқ чиқарилади ва унинг ярим чиқарилиш даври 2,5 саниқил этади. Асосан эркин салицил кислота ва конъюгацияланган метаболитлар шаклида чиқарилади.

АСК таъсири қўлланаётган дозага боғлиқ. Антиагрегант ДВ сифатида АСК биринчи кун 0,5 г 2 марта, кейинги кунларда 0,25-0,325 г дозада ҳар кун буюрилади. АСК ушлаб турувчи антиагрегант дори воситаси сифатида бир неча ой, баъзида эса, йиллар давомида қабул қилинади.

АСК операциядан кейинги даврда қон кетиш хавфини оширади ва ҳатто, кичик оператив муолажалардан кейин ҳам (масалан, тиш экстракцияси) йўқотиладиган қон ҳажминини ошириб юборади. Энг кўп кузатиладиган нохўя таъсири бу гастропатиядир. АСК шилиқ ажратиши ва гликопротеинлар синтезини камайтириши сабабли

меъда шиллик қобилига сал бий таъсир (диспептик бузилишлар, МИЙ қон кетишлар) кўрсатади. Меъда шиллик қобилининг бузилиши кўнинча витамин С етишмовчилиги, меъда шираси кислоталиги юқори бўлганида, ўт рефлюкси, МИЙ сурункали бузилишлари, овқатланиш ва АСК дозалаш тартибини бузилиши, спиртли ичимликлар истеъмол қилиниши натижасида ривожланади. Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа етишмовчилигида АСК кескин томир ичи гемолизини чақиритиши мумкин. АСК қабул қилинганда тромбозитопе ния, агранулоцитоз, апластик камқонлик, ДВС-синдром ривожланиши мумкин.

Бундан ташқари, АСК аллергия реакция чақиритиб, аспиринли бронхиал астма сабабини ҳам бўлиши мумкин. Ҳомиладорлик даврида АСК қабул қилинганда тератоген таъсир ривожланиши мумкин.

Аденозиндезаминаза ингибиторлари

Дипиридамол

Бу препарат аденозиндезаминазадан ташқари фосфодиэстеразани ҳам ингибирлайди, натижада тұқималарда аденозин ва цАМФ миқдори ортади. Дипиридамол простациклин фаолигини бироз оширади, тромбоцитлар ҳаёти давомийлигини узайтиради ва уларнинг агрегациясини камайтиради. Дипиридамол бироз томир кенгайтирувчи таъсир кўрсатиб, АБ пасайтиради.

Дипиридамол МИЙ тез сўрилади, максимал миқдори 1,5-2 с аниқланади, 6с кейин эса, миқдори кескин камая бошлайди. Препарат жигарда моногликуронидга метаболизланади ва ахлат билан чиқарилади.

Дипиридамол антиагрегант модда сифатида юрак қонқоқлари протези, гемодиализ ва майда томирлар тромбозиди (қисман) кенг қўлланади. ЮИК бирламчи ва иккиламчи олдини олишда қўлланилишининг самараси аниқ эмас. Препарат ичишга 25-50 мг кунига 2-3 марта, овқатдан 0,5-1 с олдин берилади.

Дипиридамол кўнгил айниши, абдоминал соҳада нохушлик (10 %) ва бош оғриши; коронар қон айланишини «ўғирлаш» (ЮИК белгилари кучаяди); тромбоцитопения, қон кетиши, гипотония, брадикардия, бўшашиш, тошма тошиш каби ножўя таъсирларни чақиритиши мумкин.

Препаратга сезгирлиги юқори бўлган беморлар, коронар коллатерал тұқима ривожланганда, гипотонияга мойил беморлар, жигар фаолияти бузилишининг оғир даражалари, ҳомиладорлик ва эмизикли давр ҳамда 12 ёшгача бўлган болаларга (хавфсизлиги ўрганилмаган) бу препаратни буюриш мақсадга мувофиқ эмас.

АДФ рецептори блокаторлари

Тиклопидин (тиклид) ЦОГ ёки фосфодиэстеразага таъсир кўрсатмаган ҳолда тромбоцитлар қобилидаги АДФ рецепторларини блоклаши сабабли тромбоцитлар агрегациясини тормозлайди. АДФ чақирадиган тромбоцитларни фибриноген билан боғлалишини тұхтатиб, тромбоцитлар орасидаги ўзаро таъсир, яъни уларнинг агрегациясига таъсир кўрсатади, қоннинг қовушқоқлигини пасайтиради, қон кетиш вақтини узайтиради. Эндотелиал флюидга ижобий таъсир кўрсатиб, оксид азот ҳосил бўлишини оширади.

Тиклопидин ичишга қабул қилинганда тез сўрилади, 2 с кейин юқори концентрация ҳосил қилади. Биосинтезчанлиги 80 %, овқатдан кейин қабул қилинса, бу кўрсаткич янада ортади. Препаратнинг 90 % ортинги қон плазмаси оқсиллари билан боғланади. Жигарда ингибиров метаболизмга учраб, бир нечта метаболитлар ҳосил қилади. улардан биттаси фаол метаболит ҳисобланади. Ярим чиқарилиш даври

12,6 с, узоқ муддат қўлланганда бу кўрсаткич 4-5 кунга узаяди. Тиклопидиннинг 2/3 қисми метаболитлар шаклида, қолган 1/3 қисми ўт ва ахлат билан чиқиб кетади.

Тиклопидин 250 мг суткасига 2 марта, зарур ҳолатларда 750 мг/сут оширилиши мумкин. Кексаларга дозани камаййтириш шарт эмас. Буйрак етишмовчилигида препарат дозасини камаййтириш тавсия этилади.

Тиклопидин тахминан 50 % беморларда ноҳўя таъсирлар чақиради, улардан 21 % беморларда препаратни бекор қилишга тўғри келади. Энг кўпи (30–40 %) МИЙ томонидан асоратлар ва қон кетишлар кўринишида бўлади, бундан ташқари, даволашнинг биринчи уч ойида нейтропения (1 %); баъзида суюқ кўмигининг сўниши ва панцитопения; терида тошмалар (2 %); ишқорий фосфатаза ва трансминаза фаоллигини ортиб кетиши билан кечувчи жигар фаолиятининг бузилиши, гиперхолестеринемия, бош айланиши, бош оғриши, қулоқ шанғиллаши каби ноҳўя таъсирлар кузатилади.

Препаратни буюриш мақсадга мувофиқ бўлмаган ҳолатларга – препаратни нисбатан юқори сезгирлик; нейтропения ва тромбоцитопения; пептик яра сабабли қон кетишлар ёки миёна ичига қон қўйилиши; жигар фаолияти бузилишининг оғир даражалари, ҳомилдорлик ва эмизикли даврлар киради. Турли жароҳатланишлар (травма), хирургик муолажалардан олдин (одатда 10–14 кун олдин бекор қилинади) тиклопидинни эҳтиёткорлик билан буюриш тавсия этилади.

Исботланган тиббиёт натижалари тиклопидинни ЮИК қўлланишининг самарадорлигини тасдиқламади.

Клопидогрель (Стазекс, Тессирон, Плавикс) – тиклопидинга ўхшаб тромбоцитлар агрегациясига тўсқинлик қилади, АДФ тромбоцитлар қобиғидаги рецепторлари билан боғланишини танилаб ва қайталанмайдиган даражада блоклайди. Адабиётларда кўрсатилганки, клопидогрелнинг тиклопидиндан анча афзалликлари бор, чунки унинг таъсири дарҳол бошланади, ноҳўя таъсирлари кам ва коронар томирларда тери орқали оператив муолажалар ўтказилган беморларни даволашда танлов препарат бўлиб ҳисобланади.

Препарат ичишга берилганда тез сўрилади, жигарда метаболизмга учрайди, спийдик ва ахлат билан чиқарилади.

Клопидогрель 75 мг дозада суткасига 1 марта, овқатга боғлиқ бўлмаган ҳолда буюрилади. Ўткир коронар синдроми, ST кўтарилмаган миокард инфарктида клопидогрель аввал зўриқтирувчи дозада – 300–600 мг берилади, сўнг ушлаб турувчи даволаш учун кунига 75 мг 1 марта буюрилади, даволаш муддати 1 йил, АСК билан бирга қўлланади. ST бўлак кўтарилиб келган ўткир миокард инфарктида (Q тишчали) клопидогрель тромболитик даволаш ўтказилаётганидан қатъий назар, аввал зўриқтирувчи, сўнг ушлаб турувчи дозада буюрилади. Коронар томирларга тери орқали муолажа (стент қўйиш) ўтказилишидан 2–6 с олдин препаратнинг зўриқтирувчи дозаси (300–900 мг) берилади, сўнг ушлаб турувчи доза (75 мг) 1 йил давомида тавсия этилади.

Препаратни буюришга қарши кўрсатмаларга – препаратга нисбатан юқори сезгирлик, ўткир қон кетиши, 18 ёшгача бўлган беморлар киради. Қон кетиш хавфи бўлган жароҳат олган ва хирургик муолажалар ўтказилган беморларда, жигар фаолияти бузилишининг оғир даражаларида (геморрагик диатез хавфи) эҳтиёткорлик билан буюрилади.

IIb/IIIa гликопротеин рецепторлари ингибиторлари

Коронар артерияларнинг тромботик окклюзиясига олиб келувчи тромбоцитлар агрегациясининг охириги йўлига плазманинг адгезив протенилари (фибриноген) ёрдамида тромбоцитларнинг гликопротеинли рецепторларининг қарама-қарши боғланиши кирди. Ўткир коронар синдроми беморлари ва коронар ангиопластика вақтида IIb/IIIa гликопротеинларининг турли ингибиторлари бир хил антитромботик фаолликка эга бўлади.

Абиксимаб (*РеоПро*)

Бу препарат ишемик асоратларни олиш учун ушлаб турувчи даволаш мақсадида транслюминал коронар ангиопластика вақтида ёки ундан 24 с олдин буюрилади. Таъсири IIb/IIIa гликопротеинли рецепторларни ноконкурент блоклаши билан боғлиқ.

Абиксимабнинг тромбоцитар рецепторлар билан боғланган қисми секини диссоциацияланади, қолган қисми протеолиз йўли билан парчаланади. Ярим чиқарилиш даври тахминан 10 мин.

Абиксимаб вена ичига юбориш учун 1 мл – 2 мг фаол модда тутувчи (5 мл флакон) эритма шаклида чиқарилади. Аввал вена ичига болюс 0,25 мг/кг дозада, сўнг 12 соат давомида 10 мкг/мин тезликда инфузия юборилади.

Абиксимабни юборишга қарши кўрсатмалар – юқори сезгирлик, ички органлардан қон кетиши (охириги 6 ҳафта мобайнида), анамнезда МИЙ ёки сийдик чиқариш йўлларида қон кетиш ҳолатлари бўлганда, охириги 2 йил даврида бош мия қон айланиши бузилиши ва неврологик асоратлар қолганда, гемorraгик диатез, охириги 7 кунда билвосита антикоагулянтлар қабул қилинганда, тромбоцитопения, бош мия ўсмаси, вена ва артериялар ривожланиши нуқсонли ва аневризмаси, назорат қилиб бўлмайдиган оғир даражали артериал гипертензия, анамнезда васкулит бўлган ҳолатлардан иборат. Ҳомиладорлик даврида фақат ҳаётий кўрсатмалар асосида буюрилади.

Абиксимаб қўлланганда қуйидаги ноҳўя таъсирлар кузатилиши мумкин – юрак катетеризацияси учун артерияга кириш жойидан қон кетиши, ички органлардан қон кетиши, тромбоцитопения, аллергия реакциялар. Кўрсатилган ноҳўя таъсирлар ривожланганда препарат беришни тўхтатиш ва тромбоцитар масса қўйиш керак.

Тирофибан – IIb/IIIa гликопротеинли рецепторларининг дозага боғлиқ қайталанувчи ингибитори бўлиб, ўткир коронар синдроми даволашда ҳамда транслюминал коронар ангиопластика ўтказиладиган беморларда гепарин билан комбинацияда қўллаш яхши самара беради. Тахминан 40 % препарат буйрақлар орқали чиқарилади, ярим чиқарилиш даври 2,2 с. Буйрак етишмовчилигида ярим чиқарилиш даври узаяди. Препарат қўлланиши натижасида АТФ кучайтирган тромбоцитлар агрегацияси 90% сўнади ва қон кетиш вақти 3 баробарга узаяди. Препарат юборилиши тўхтатилгандан сўнг 4–8 с давомида 90 % тромбоцитларнинг агрегацион хусусиятлари тикланади. Препарат қўлланганда қон кетиш хавфи ортади.

Эптифибатид – IIb/IIIa гликопротеинли рецепторларининг қайталанувчи ингибитори бўлиб, юқоридагидек кўрсатмаларга эга. Плазмада терапевтик миқдор ҳосил қилгандан кейин тромбоцитлар агрегациясини 50–90 % сўндиради. Препарат юборилиши тўхтатилгандан сўнг тромбоцитлар агрегацияси 4 с давомида 70 % тикланади. Эптифибатид қисқа муддатли латент таъсир даврига эга. Препаратнинг бир қисми (50 %) метаболизмга учрайди, ярим чиқарилиш даври – 2,5 с, буйрак етишмовчилигида бу кўрсаткич узаяди.

Антиагрегантларни буюришга кўрсатмалар

- Ўткир ва сурункали бош мия қон айланиши бузилишининг ишемик турда (пентоксифиллин, клопидогрель, АСК)
- Бош мия ишемияси беморларида инсультларни олдини олиш (клопидогрель, АСК)
- Коронар томирларни баллонли ангиопластикаси, аортокоронар шунтлаш операциясидан кейинги ҳолатлар (клопидогрель, кўпинча АСК билан комбинацияда)
- Оёқ-қўлларда ишемик турдаги қон айланишининг органик ва функционал бузилишлари (Рейно, Бюргер касалликлари, облитерацияловчи эндоартериит, атеросклероз, диабетик нефропатия, эритремия)
- Периферик атеросклероз, тромбофлебитдан кейинги синдромнинг кечки босқичларидаги трофик яралар
- Тромбоз ва эмболияларнинг баъзи турларини даволаш ва олдини олиш (бошқа ДВ билан биргаликда)

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Беморнинг клиник аҳволи. Масалан, пентоксифиллиннинг самараси оёқ-қўллардаги оғриқ синдромини камайиши, тери қопламлари ранги ва ҳарорати, томирлар пульсацияси ва бошқа клиник белгиларни камайиши билан белгиланади.
- Антиагрегантлар қўлланишидан олдин тромбоцитлар миқдори ва қоннинг бошқа кўрсаткичларини аниқлаш учун қон таҳлили ўтказилади. Бу текшириш биринчи уч ой давомида ҳар 2 ҳафтада ва даволаш тўхтатилгандан сўнг ўтказилади. Нейтропения (<1500 нейтрофил/мм³) ва тромбоцитопенияда (<100000 тромбоцит/мм³) даволаш тўхтатилади ва қон таҳлили меъёрига келмагунча назорат ўтказилади.
- Тромбоцитларнинг агрегацион фаолиги, қон нивиши кўрсаткичлари (зарур ҳолатларда)
- Плазмадаги фибриноген миқдори, қон қуйқасининг иккиламчи эриш вақти, тромбоэластография (зарур ҳолатларда)
- АБ, диурез, ЭКГ назорати
- Сийдик кислотаси, қондаги қанд миқдори (АСК билан даволашда)

14-БОБ. БРОНХЛАР ЎТКАЗУВЧАНЛИГИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Бронхообструктив синдром ички касалликлар амалиётида учрайдиган энг кўп тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади. Охириги йилларда мазкур касаллик билан хасталанган беморлар сони ортиб бормоқда.

Бронхообструктив синдром — вақти-вақти билан экспиратор нафас сиқиш хужжлари ривожланиши билан кечувчи патологик ҳолат бўлиб, бронхиал дарахт спазми, бронхлар ўтказувчанлигини бузилиши, бронхлар ажралмаси ҳажмини ортиши ва сифатини ўзгариши натижасида ривожланади. Амалиётда бронхообструктив синдром бронхиал астма, сурункали обструктив бронхит, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги билан келтирилган.

Бронхлар ўтказувчанлиги бузилганда ана шу фаолиятларни яхшиланишини таъминлаб бериш хусусиятига эга бўлган қуйидаги препаратлар қўлланади:

1. Бронхкенгайтирувчи моддалар
2. Яллиғланишга қарши антиастматик препаратлар
3. Антигистамин дори воситалар
4. Балғам кўчирувчи, муколитик ва йўғалга қарши дори воситалар

БРОНХ КЕНГАЙТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Бронх кенгайтирувчи ДВ таъсир механизми бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Адренорецепторларни рағбатлантирувчилар:
 - α - ва β -адреностимуляторлар — эпинефрин (адреналин), эфедрин. (бу препаратларнинг клиник-фармакологик хусусиятлари «Томирлар тонусига таъсир этувчи ДВ клиник фармакологияси» бобида келтирилган);
 - β_1 - ва β_2 -адреностимуляторлар (носелектив) — изопреналин, орципреналин;
 - қисқа таъсир этувчи β_2 -адреностимуляторлар (селектив) — (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) ва узоқ таъсир этувчи (формотерол, салметерол).
- м-Холиноблокаторлар:
 - атропиннинг тўртламчи унумлари (ипратропий бромид, тровентол).
- Фосфодиэстераза ингибиторлари (метилксантинлар) — теофиллин.

β -АДРЕНОРЕЦЕПТОРЛАР РАҒБАТЛАНТИРУВЧИЛАРИ

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

β -адренорецепторлар трансмембран рецепторлар бўлиб, бошқариладиган G-протеинлар билан боғланган. Маълумки, икки турдаги — β_1 - ва β_2 -адренорецепторлар мавжуд бўлиб, уларнинг тахминан 50 % бир хил тузилишга эга. Шунинг учун β_2 -адреностимуляторлар қисман β_1 -рецепторларни ҳам рағбатлантириши мумкин.

Биринчи β -адреностимуляторлардан бири — носелектив β -агонист изопреналин (изопротеренол) эди. Бу препарат бронх мушакларини бўшаштириши билан бир вақтда тахикардия чақириб, аритмия ривожланиш хавфини ҳам оширади. Бу гуруҳнинг янги препаратлари яратилаётганда, миокардга кўрсатиладиган ножўй таъсирларини камайитириш мақсадида юқори фаолликка эга ва β_2 -адренорецеп-

торларга нисбатан максимал даражада селектив бўлишига катта аҳамият берилган. Масалан, фенотеролнинг миокардга кўрсатадиган рағбатлантирувчи таъсири 20 марта камроқ, салметеролники эса — 1000 марта.

Бу гуруҳ препаратларининг таъсири аденилатциклазани фаоллашувига олиб келувчи β_2 -адреноресепторларни рағбатланиши билан боғлиқ. Аденилатциклаза ўз ўрнида цАМФ миқдорини оширади, цАМФ эса, кальций насосига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиб, силлиқ мушакли ҳужайраларда кальций миқдорини камайтириши ва бронх мушакларини бўшашига олиб келади.

β_2 -Адреностимуляторлар барча катталикдаги бронх силлиқ мушакларини бўшашини чақиради; бронх бўшлиғига ажралма чиқишини яхшилайди; аллергия медиаторларининг бронхоспастик таъсирларини сўндиради ҳамда семиз ҳужайра, гистамин ва нейтрофиллардан хемотаксис омили ажралаишини камайтиради.

Бронхкенгайтирувчи таъсири бўйича β_2 -адреностимуляторларни қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин: формотерол > салметерол > изопреналин > салбутамол.

Бронхдилатацияловчи таъсиридан ташқари, β_2 -адреностимуляторлар зўриқиш ҳолатларида диафрагма мушаклари қисқарувчанлигини оширади. Бу препаратларнинг ўпкадан ташқари кўрсатадиган таъсирларига — юракка хроно- ва инотрон таъсир кўрсатилиши, миокардни кислородга бўлган талабини ортиши, AV-ўтказувчанликни яхшиланиши, миокард қўзғалувчанлигини ортиши, коронар артерияларнинг кенгайиши киради. Бу таъсирлар асосан, носелектив β -адреностимуляторларга хос.

Фармакокинетика

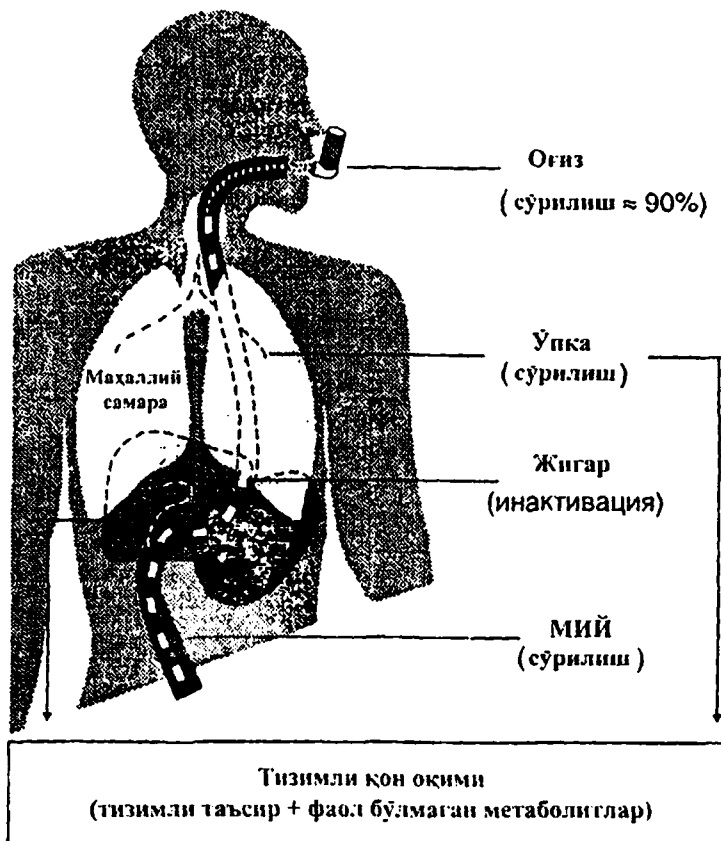
β_2 -Адреностимуляторлар дозаланган аэрозоль шаклида ингалиция, таблетка ва инъекцион эритма кўринишида чиқарилади. Препаратни турлича юбориш йўллари уларни фармакокинетик кўрсаткичларига таъсир кўрсатади. Қўлланишнинг энг кенг тарқалган усули — дозаланган аэрозолни ингалицион юборишдир. Бундай усулда юборилганда препаратнинг 80—85 % ютиб юборилади ва бевосита ўпкага тахминан 7 % ва 3—6 % альвеолаларга тушади. Ингалицияланган препарат хиқилдоқ ва кекирданинг юқори қисмидан бўйинтуруқ (яремная) венасига ўтади, сўнг ўнг қоринчага ўтиб, у ердан ўпкага етиб боради. Натижада β_2 -адреностимуляторлар бирмунча юқори биосингувчанликка эришади, чунки дозанинг кўп қисми (масалан, салбутамол ингалициясида 28 %) тизимли қон оқимида етиб боради.

β_2 -Адреностимуляторларнинг дозаланган аэрозоль ва қуруқ кукунлари турли мосламалар (масалан, турбохаллер, дискхаллер) ёрдамида ингалицияланганда препаратларнинг (айниқса, қисқа таъсир этувчи) бронхкенгайтирувчи таъсири тез ривожланади.

Тез таъсир этувчи β_2 -адреностимуляторлар (салбутамол, фенотерол) гидрофил препаратлар бўлиб, интерстициал суюқликда осон тақсимланади ва ресепторларни жуда тез рағбатлантиради. Таъсири 3—5 с давомида сақланиб қолади. Формотерол гидро- ва липофил препарат бўлгани сабабли, интерстициал тўқимада яхши тақсимланади, аммо, ҳужайра қобиллари орасидаги қатламларда қисман йиғилиб, депо ҳосил қилади, шу сабабли узоқ вақт (12 с) таъсир кўрсатилишини таъминлайди.

Салметерол липофил препарат бўлиб, ҳужайра юзасидан тез сўрилади. Интерстициал суюқликдаги миқдори жуда кам бўлиб, таъсири секинроқ (30 мин) бошланади, таъсир давомийлиги 12 с.

β_2 -Адреностимуляторлар парентерал усулда юборилганда нафас йўлларидаги барча сатҳига етиб боради ва бронхолитик таъсир кўрсатади. Шунинг учун бронхиал



24-расм. Аэрозолларнинг фармакокинетикаси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гурману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган

обструкциянинг оғир даражаларида бу дори воситалар парентерал усулда юборилса, бронх-ўпка аппаратида юқори концентрация ҳосил қилади.

Препаратнинг қондаги миқдори ва бронхкегайтирувчи таъсир давомийлиги орасида боғлиқликнинг умуман йўқлиги β -адреностимуляторлар учун хос. Масалан, салбутамолнинг биологик ярим чиқарилиш даври 15 мин, унинг бронхолитик таъсири эса 3 соатдан ортиқ (плазмада препарат бўлмаса ҳам) давом этади.

β_2 -Адреностимуляторлар ингалицион усулда қўлланганда, уларнинг бронхкегайтирувчи таъсирини бошланиши ва таъсир давомийлигининг кўрсаткичлари бб-жадвалда келтирилган.

Препаратлар қон плазмаси оқсиллари билан кам даражада боғланади ва турли препаратларда бу кўрсаткич 10–65 % (формотерол) атрофида фарқланади. Салметерол бундан мустасно, препарат плазма оқсиллари билан 96 % боғланади.

β_2 -Адреностимуляторлар MAO ферментлари ва катехоламин-O-метилтрансфераза (КОМТ) таъсирида жигар, тўқима ва қон плазмасида метаболизмга учрайди. Баъзи метаболитлар фармакологик фаолликка эга, масалан, салбутамол ва салметеролнинг метаболитларидан бири. Салметеролнинг асосий метаболити ўзининг фаоллиги бўйича препаратнинг фаоллигидан 3–4 баробар устун, ammo таъсир давомийлиги узоқ эмас.

Салметерол ва янги препарат – индакатерол, жигарда ана шу йўл билан метаболизмга учрайдиган бошқа дориларнинг метаболизмига таъсир кўрсатмайди.

Метаболизм махсулотлари организмдан асосан сийдик билан чиқарилади. Кўп β -адреностимуляторлар (масалан, изопреналин, сальбутамол ва тербуталин) йўлдошдан ўтади ва сут безлари оқали чиқарилади.

β_2 -Адреностимуляторларнинг ярим чиқарилиш даври бир неча соатни ташкил қилади (67-жадвалга қаранг):

66-жадвал

Ингаляцион β_2 -адреностимуляторларнинг бронхкенгайтирувчи таъсирини бошланиш вақти

МНН	Доза, мг	Таъсирнинг бошланиши, мин	Максимал таъсир, мин	Таъсир давомийлиги, с
Орципреналин	0,75	4 дан кам	30	2-3
Сальбутамол	0,1	4 дан кам	30	4-6
Фенотерол	0,2	4 дан кам	45	5-6
Формотерол	0,12	4 дан кўп	2	8-10
Салметерол	0,05	> 5-10	2-4	12

67-жадвал

β_2 -Адреностимуляторларнинг ярим чиқарилиш даври

МНН	Изопреналин	Сальбутамол ва унинг фаол метаболити	Орципреналин	Фенотерол	Тербуталин	Формотерол
T _{1/2}	2 мин	5 ч	6ч	7ч	2-5ч	2-3ч

Кўрсатмалар

• Бронхиал астма. Қисқа таъсир этувчи препаратлар бронхиал астма хуружларини бартараф этиш учун, узоқ таъсир этувчилар эса – хуружларни, айниқса, туғи хуружларни олдини олиш учун қўлланади.

- Сурункали обструктив бронхит, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги
- AV-ўтказувчанликни бузилиши (изопреналин ва орципреналин)
- Кардиоген шок кечувининг баъзи турларида кардиотоник воситаси сифатида юрак гликозидларини буторишга қарши кўрсатма бўлган ҳолларда
- Юрак зарб ҳажми паст ва периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми юқори бўлган нормоводемик селтик шок
- Вақтдан олдин тутиш ва болали ўз-ўзидан тушини хавфи бўлганда (токолитик таъсир)

Дозалаш тартиби

Изопреналин (изадрин, изопротеренол) ва орнипреналин (алупентг, астмопентг) таъсир давомийлиги қисқа бўлгани сабабли. 2 нафас олишдан суткасига 4-5 марта буюрилади. Бронхиал астманинг тунги турларида таблетка шаклида 10-20мг дозада кечасига ичига буюрилади. Ритм бузилишлари, блокада ва кардиоген шокда 2мг дозаси 400–500 мл физиологик эритмада в/и томчилаб юборилади.

Сальбутамол дозаланган ингалятор ёрдамида ингаляцион усулда 1-2 нафас олишдан суткасига 4 марта (6 мартадан кўн эмас) буюрилади. Охириги вақтларда 5 мг сальбутамолни физиологик эритмада эритиб, небулайзер ёрдамида 5–15 мин давомда суткасига 4 марта ингаляция қилиш усулида қўлланмоқда. Ичига 8–16 мг препарат буюрилади. Парентерал усулда м/о 500 мкг ҳар 4 соатда ёки в/и болус-базис усулида 250 мкг, инфузияси эса 5–20 мкг/мин ҳисобида юборилади.

Фенотерол (беротек) дозаланган ингаляция шаклида 200–400 мкг (1-2 нафас олишдан) кунига 2-3 марта буюрилади.

Тербуталин (бриканил) кукунсимон ингалятор шаклида чиқарилиб, турбохаллер ёрдамида нафас олинади. Бу усулнинг афзаллиги нафас олиш билан ингаляция орасида жиддий координациянинг йўқлигидан иборат. Ҳар 6 соатда 1-2 нафас олишдан буюрилади.

Формотерол таъсири узайтирилган (8–12 с) янги β_2 -адреностимуляторларга киради. Ингаляция усулида 12–24 мкг ёки таблетка шаклида 20–40 ва 80 мкг суткасига 2 марта буюрилади.

Салметерол ҳам таъсири 12 с давом этадиган янги, таъсири узайтирилган препаратларга киради. Суткасига 2 марта 50 мкг буюрилади, бу доза енгил ва ўрта-оғирлик даражасида кечувчи бронхиал астма беморлари учун самарали ҳисобланади. Касалликнинг оғир даражаларида, кўпинча ингаляцион ГК билан биргаликда дозани 100 мкг ошириш мумкин.

Беш ёшгача бўлган болаларда β -адреностимуляторларни фақат электр аэрозолли ингаляторлар ёрдамида, ниқоб орқали ингаляция усулида юбориш мумкин, чунки улар тўғри нафас олишни билмайди. Бундай ингаляция давомийлиги — 5 мин, ингаляциялар орасидаги минимал оралиқ — 4 с ташкил қилиши лозим.

Қарши кўрсатмалар

Препаратга нисбатан юқори сезгирлик (идиосинкразия) буюришга абсолют қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Нисбий қарши кўрсатмалар:

- Кучли артериал гипертония
- Стенокардия
- Тиреотоксикоз
- Тахикардиялар

Ножўя таъсирлари

Бу гуруҳ препаратларининг энг кўп учрайдиган ножўя таъсирлари — тахикардия, титраш, бош оғриши ҳисобланади. Ножўя таъсирларининг ривожланиш даражаси ва кузатилиши препаратларнинг рецепторларга нисбатан селективлиги, дозаси ва юбориш йўлига боғлиқ. Селектив β_2 -адреностимуляторлар қўлланганда ножўя таъсирлар нисбатан кам кузатилади, носелектив адреностимуляторлар қўлланганда эса, кўпинча тахикардия ва титраш (30 %), баъзида аритмия, гипокалиемиа, стенокардия хуружларининг кўпайиши ривожланади.

β_2 -Адреностимуляторлар қўлланганда диспептик — кўнгил айниши, қусиш, қабзият каби бузилишлар ҳам кузатилиши мумкин.

β_2 -Адреностимуляторлар узоқ вақт қўлланганда уларга нисбатан резистентлик ривожланади. Бундай ҳолларда препаратни қисқа муддатга бекор қилинади, шундан кейин уларнинг бронхкенгайтирувчи таъсири яна тикланади.

Хавфли ноҳўя таъсирлардан бири — «рикошет» синдроми бўлиб, адреностимуляторлар қўлланишига жавоб тариқасида каскин бронхоспазм ривожланиши мумкин. β_2 -Адреностимуляторлар самарасини пасайиши ва бронхлар ўтказувчанлигини ёмонлашуви адренорецепторлар сезгирлигининг пасайиши ва агонистларнинг узоқ вақт таъсир қилиши натижасида, уларнинг зичлигини камайиши билан боғлиқ. β_2 -Адренорецепторларни метаболизм маҳсулотлари билан блоканиши ва «ўпкани тикилиб қолиш» синдроми ривожлангани сабабли, бронхиал дарахтнинг дренаж фаолиятини бузилиши натижасида «рикошет» синдроми ривожланади. Бронхлар ўтказувчанлигини янада ёмонлашуви майда бронх ва бронхиолаларни ёпишқоқ ажралма билан тўлиб қолиши натижасида «соқов ўпка» ривожланишига олиб келиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

- β -Адреностимуляторлар м-холиноблокатор ва теофиллин билан бир вақтда қўлланганда уларнинг бронхкенгайтирувчи таъсирини кучайтиради ва узайтиради. Шу сабабли, ноҳўя таъсирлар хавфи, жумладан, аритмоген таъсирлар ҳам ортади.

- Азитромицин, эритромицин, кларитромицин, дилтиазем, ципрофлоксацин, замбуруғга қарши препаратлар ва баъзи овқат маҳсулотлари (масалан грейпфрут соки) жигар МОС ингибитори бўлгани сабабли, салметеролни қондаги миқдорини ошириб юборади ва табиий, ноҳўя таъсир ривожланиш хавфини оширади.

- Глюкокортикоидлар рецепторларни β -адреностимуляторларга нисбатан сезгирлигини оширади ва уларнинг таъсирини кучайтиради. Шу сабабли, комбинацияланган препаратлар, масалан, салметеролни ингалицион глюкокортикоид флутиказон билан комбинацияси — серетид каби препаратлар яратилган.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЛАР

Бу гуруҳ препаратларига атропин ва унинг тўртламчи аммонийли унумлари ипратропий бромид (атровент), тиотропий бромид ва тровентол киради.

Уларнинг таъсир механизми М-холинорецепторларнинг блокадаси билан боғлиқ. Ҳозирги вақтда М-холинорецепторларнинг бешта тури аниқланган, уларнинг учтаси (M_1 , M_2 ва M_3) бронхлар тонусини бошқарилишида иштирок этади. M_1 -рецепторлар парасимпатик ганглийда, M_2 — постганглионар тутамларда ва M_3 — бронхнинг мушакли ҳужайраларининг юзасида жойлашган. M_1 ва M_3 турдаги рецепторлар блокадаси бронходилатацияга, M_2 эса, бронхоспазм сатҳининг кўтарилишига олиб келади.

Атропин, ипратропий бромид ва тровентол бронхларда барча турдаги М-холинорецепторларни носелектив блоклайди. M_2 -рецепторларни блоклаши ҳисобига бу препаратларнинг самараси кутилгандан паст бўлади. Тиотропий бромид M_2 -рецепторларни M_1 ва M_3 -рецепторларга нисбатан камроқ ва қисқароқ блоклайди. Шу сабабли, бошқа препаратларга нисбатан кучлироқ ва узоқроқ бронх кенгайтирувчи таъсир кўрсатади.

Бронх кенгайтирувчи таъсири бўйича барча тўртламчи унумлар атропиндан анча устун (масалан, ипратропий бромид атропиндан 10 марта кучлироқ) туради.

Бронхкөнгәйитирувчи дозада бу препаратлар атропиндан фарқли, МНТ үтмайди, сұлак безлари секретиясын камроқ сүндиради, хиқилдоқнинг хилшилловчи эпителийнини ҳаракат фаоллиғига таъсир кўрсатмайди ва АБ ҳамда ЮҚС ўзгартирмайди. Трөвентол холиноблокловчи таъсирдан ташқари, күчсиз адреноблокловчи, антигистамин ва антисеротонин таъсирларга эга.

Ипратропий бромиднинг 40 мкг (2 нафас олиш) ёки трөвентолнинг 80 мкг (2 нафас олиш) дозасынинг бир марта ингаляциясыдан кейинги таъсири 20–40 мин бошланиб, 60 мин чўққисига етади ва 5–6 с давом этади. Тиотропий бромид таъсири 24 с давом этади.

Бу препарат аэрозолларининг ютиб юбориладиган қисми МИЙ ёмон сўрилади, шунинг учун тизимли холиноблокловчи таъсирлар ривожланмайди.

Фармакокинетика

Ипратропий бромиднинг бир марталик ингаляциясыдан кейин қон плазмасыдаги максимал миқдори 0,5–2 с; 10 мг препаратни в/и, м/о ва ичишга буюрилганда эса – 5, 15 ва 80 мин аниқланади.

Вена ичига юборилганда препаратнинг биосингувчанлиғи 90 %, ичишга буюрилганда эса 6 % ташкил этади. Препаратнинг ярим чиқарилиш даври 3,2–3,8 с. Ипратропий бромид жигарда метаболизмга учрайди, дозанын ярми 24 с давомда ўт орқали чиқарилади; метаболитлари ва препаратнинг кам қисми ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқарилади. Сут безлари орқали ажралмайди. Тиотропий бромид ингаляцион усулда юборилганда, биосингувчанлиғи бу гуруҳнинг бошқа препаратларига нисбатан анча юқори бўлиб, 19,5 % ташкил қилади. Препаратнинг бироз қисми жигарда метаболизмга учрайди. Асосан буйрақлар орқали (70 %) ўзгармаган ҳолда чиқарилади, ГЭТ үтмайди.

Тиотропий бромиднинг плазмадаги максимал миқдори 5 мин аниқланади ва шундан сўнг секин-аста пасайиб бошлайди. Препарат организмдан секин чиқарилади, шунинг учун кунига бир марта ингаляция қилинади.

Кўрсатмалар

- Сурункали обструктив бронхит
- Ўпканын сурункали обструктив касалликлари
- Бронхиал астма

Дозалаш тартиби

Ипратропий бромид (40–80 мкг) ёки трөвентол (80–160 мкг) аэрозоли 2–4 нафас олишдан суткасига 3–4 марта буюрилади. Бронхиал астма хуружини бартараф этиш учун ипратропий бромид эртмасининг ингаляцияси небулайзер ёрдамида юборилади.

Қарши кўрсатма бўлиб, ёниқ бурчакли глаукома ҳисобланади. Простата бези гиперплазияси бўлган беморларга эҳтиёткорлик билан буюрилади.

Ножўя таъсирлар

- МИЙ тизими – оғиз қуриши, қабзият
- Нафас олиш тизими – йўтал, маҳаллий таъсирланиш, бронхоспазм ривожланиши мумкин (бошқа ингаляцион моддалар қабул қилинганга ўхшаш)

- Юрак қон-томир тизими — тахикардия, баъзида — суправентрикуляр тахикардия, хилшилловчи аритмия
- Сийдик чиқариш тизими — сийдик чиқарилишининг қийинлашуви ёки ушланиб қолиши (простата беги гиперплазияси бўлган эркакларда)
- Аллергик реакциялар, баъзида — ангионевротик шиш
- Кўриш органлари — кўришнинг хиралашуви, ўткир глаукома (препаратларнинг антихолинэргик таъсири билан боғлиқ)

ФОСФОДИЭСТЕРАЗА ИНГИБИТОРЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Теофиллин — метилксантин унуми бўлиб, нисбатан арзон тан нархли бронходиллятатор ҳисобланади, шу сабабли, кўпгина давлатларда ўзининг аҳамиятини сақлаб келмоқда. Теофиллин, кофеин ва теобромин — тузилиши бўйича бир-бирига яқин бўлган алкалоидлар бўлиб, кенг тарқалган ўсимликлар таркибида учрайди. Одамларнинг ярмидан кўпи чой (таркибида кофеин ва камроқ миқдорда теофиллин ва теобромин тутади) истеъмол қилади. Чой хитой чой дарахтидан олинади, бу дарaxт аввал Хитойда ўсар эди, ҳозирда эса, бутун дунёда культивацияланади.

Фармакодинамика

Бу гуруҳ препаратлари кимёвий тузилиши бўйича метилксантин унумлари ҳисобланади. Метилксантинлар (теофиллин) фосфодиэстераза ферменти фаолигини сўндиради. Ҳозирги вақтда шу нарса аниқландики, бронхиал дарахтда фосфодиэстераза ферментининг II та изоформаси орасида III (бронхолитик функция) ва IV (яллиғланишга қарши функция) турдаги ферментлар энг кўп функционал вазифани бажаради. Теофиллин III ва IV турдаги фосфодиэстеразанинг носелектив блокаторидар. Шу сабабли теофиллинга ҳам бронхолитик, ҳам қисман яллиғланишга қарши таъсирлар хос. Фосфодиэстераза фаол АМФ унинг нофаол шакли АТФ ўткази. Натижада мушак ҳужайралари, жумладан, бронхларда цАМФ миқдори ортади ва ўз ўрнида, кальций насоси ишини кучайтиради. Ҳужайра ичидаги кальций миқдори камайгани сабабли, мушак толалари бўшаши — натижада бронхлар кенгайди. Бундан ташқари, метилксантинлар семиз ҳужайраларда яллиғланиш медиаторлари, моноцит ва эозинофиллар ажрალიши ҳамда тромбоцитлар агрегациясини тўхтатади.

Теофиллин кенг доирали фармакологик таъсирлар чақиради:

- Бронхоспазм йўқотилиши натижасида бронхлар ўтказувчанлиги яхшиланади.
- Семиз ҳужайра мембраналари турғунлашади, анафилактик реакция медиаторлари ажрალიши секинлашади, шиллиқнинг мукоцилар транспорти ортади.
- Артериола ва венулаларни кенгайиши натижасида кичик қон айланиш доирасида босим пасаяди ва ўпка томирлари қаршилиги камаяди.
- Гипокалисемия ва Чейн-Стокс туридаги нафас олиш бузилишларида ўпка вентилицияси кучаяди.
- Коронар томирлар кенгайиши сабабли коронар қон оқими ортади.
- Миокардни бевосита рағбатланиши ва айланаётган периферик қон-томирлар ҳажмининг пасайиши рефлектор реакция билан боғлиқ бўлгани сабабли, юрак қисқаришлари сони ва кучи ортади.

• Катта қон айланисн доираси томирлари бир вақтда кенгайди ва узунчоқ миянинг томир харакатланттирувчи маркази кўзгалади. бу артериал босим кўрсаткичига таъсир кўсатади (пасаяди/кўтарилади).

• Буйрак қон оқимини ортиши ва натрийнинг каналчали реабсорбциясини камайиши натижасида кучсиз диуретик таъсир ривожланади.

• Жигардан ташқари ўт йўллари кенгайди.

Фармакокиннетика

Теофиллин сувда ёмон эрийди, бу препаратни парентерал қўлланишини қийин-даштиради, шунинг учун эуфиллин, аминофиллин, днафиллин, дитпрофиллин каби препаратлар қўлланади. Уларнинг таркиби 80–85 % теофиллин. қолган қисми – препаратни эрувчанлигини оширувчи қўшимчалардан иборат. Бизнинг мамлакатимизда кўпинча эуфиллин препарати қўлланади. Препарат ичишга берилганда МИЙ яхши сўрилади. Ректал усулда юборилганда эуфиллин қисман, секин ва нотекис сўрилади. Вена ичига юборилгандан сўнг эуфиллиннинг қондаги миқдори биринчи соат охирига келиб камайиб бошлайди ва 7 с кейин умуман аниқланмайди. Жигарда метаболизмга учрайди, метаболизм тезлиги ва даражаси ҳар бир беморда ўзига хос кўрсаткичларга эга бўлади.

Янги туғилган ва чала туғилган чақалоқлар ҳамда кекса ёшли беморларда препаратнинг фақат 10–20 % биотрансформацияга учрайди. Жумладан, янги ва чала туғилган чақалоқларнинг организмга киритилган эуфиллиннинг 2 % кофеинга айланади, яъни деметилланишга учрамайди, балки аксинча, қўшимча метилланишга учрайди. Ксантинлар метаболизми аксинча, 1 ёшдан 10 ёшгача тезлашади ҳамда баъзи ДВ (ГК, барбитуратлар, рифампицин) қабул қилинганда, чекиш таъсирида ва овқатда оксиллар миқдори ортиб кетган ҳолатларда ҳам бу жараён тезлашади.

Қон плазмаси оксиллари билан 65 % боғланади, жигар циррозида бу кўрсаткич 29–37 % пасаяди. Эуфиллин организмдан асосан метаболитлар шаклида (90 %) ва ўзгармаган ҳолда 10 % чиқарилади. Теофиллиннинг метаболитларидан бири (3-метилксантин) фармакологик фаол ҳисобланади. Бироқ, 1 ойгача бўлган болаларда препаратнинг 90 % буйрак орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Ксантинлар клиренси ўғил болаларда қиз болаларга нисбатан юқори бўлади, шунинг учун қиз болаларда захарланиш ривожланиши хавфи юқори бўлади. Табиий, ярим чиқарилиш даври кўрсаткичлари ҳам бир-биридан фарқланади. Катта ёшли беморларда бу кўрсаткич – 9 с ташкил этади. Жигар, буйрак, юрак касалликлари билан хасталанган беморларда – 24 с ортиқ, чекувчиларда – 5 с атрофида, 1 ёшдан 10 ёшгача бўлган болаларда – 4 с, янги туғилган чақалоқларда эса – 60 с ортиқни ташкил этади. Жигар ва буйрак етишмовчилигида препаратнинг қондаги миқдори ортиши мумкин. Ярим чиқарилиш даври 4 соатдан 16 соатгача бўлиб, ўртача 8,7 с ташкил этади. Ярим чиқарилиш даври кўрсаткичига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатиши мумкин: чекиш, дорини қабул қилиш вақти, ёндош касалликлар ва ҳ.(68-жадвалга қаранг).

Чекувчиларда ярим чиқарилиш даври 4,4 с қисқаради, шу сабабли терапевтик самарага эришиш учун препаратни берилиш сони оширилади. Жигар циррози, юрак етишмовчилиги, ўпка-юрак, пневмонияларда препаратнинг чиқарилиши секин-лашади ва ярим чиқарилиш даври 20–30 с узайиши мумкин, буни дозалаш тартибини танлаётган вақтда назарда тутиш лозим.

Теофиллиннинг терапевтик таъсир доираси кенг эмас: препаратнинг қон плазмасидаги миқдори 10–20 мкг/мл атрофида бўлса, энг кучли самарага эришилади. Кичикроқ дозада бронходилатацияга эришилмайди, препаратнинг миқдори

Теофиллиннинг ярим чиқарилиш даврига таъсир кўрсатадиган омиллар

Теофиллин метаболизмига таъсир кўрсатадиган омиллар	Ярим чиқарилиш даври (T _{1/2}), с
Чекмайдиган соғломлар	4–16 (ўртача 8.7)
Болалар	3.5
Жигар циррози ва юрак етишмовчилиги	20–30
БЦЖ ва гриппга қарши вакцина билан вакцинациялаш, herpes zoster, пневмония, ўпка-юрак, оқсил ва витаминга бой овқат маҳсулотлари	Узаяди
Чекиш	4.4
Кофеинтутувчи ичимликлар, маҳсулотлар	Қисқаради
Гипертиреоз	Қисқаради
Теофиллинни эрталаб қабул қилиш	S _{пкx} 2 с кейин
Теофиллинни кечқурун қабул қилиш	S _{пкx} 6 с кейин

20 мкг/мл ортиб кетса, ноҳўя таъсирлар ривожланиш хавфи ортади. Шунинг учун препаратнинг қондаги миқдорини терапевтик мониторинги ўтказилиб, дозалар шахсий ёндошган ҳолда танланади.

Теофиллин плацентар тўсиқдан ўтади ва ҳомиланинг қониди худди онанинг қонидагидек концентрация ҳосил қилади, тератоген таъсир кўрсатиши мумкин. Су bezлари орқали ажралади.

Ҳозирги вақтда теофиллиннинг таъсири узайтирилган шакллари ишлаб чиқарилган — теопэк, теотард, снофиллин-ретард ва ҳ. Улар қабул қилинганда қондаги максимал миқдори оддий препаратларга нисбатан секинроқ ривожланади ва организмдан чиқарилиши ҳам секинроқ кечади, шунинг учун суткасига 1-2 марта буюрилади.

Кўрсатмалар

- Бронхиал астма
- Сурункали обструктив бронхит, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги
- Ўпка гипертензияси
- Нафас олиш бузилишлари (Чейн-Стокс синдроми)
- Бош миёя қон айланиши бузилишлари
- Мигрень

Дозалаш тартиби

Эуфиллин ўткир, оғир даражали бронхиал обструкцияни бартараф этишда танлов препаратидир. Бу мақсадда эуфиллинни болюс-базис даволаш усулида юборилади. Болюс юбориш учун эуфиллиннинг дозаси 5,6–6 мг/кг бемор тапа вазни ҳисобида танланади. Вена ичига томчилаб, тез, 20 мин давомидида юборилади, сўнра ушлаб турувчи доза — 0,9 мг/кг ҳисобида томчилаб 3,5 с давомидида юборилади.

Эуфиллин таблеткалари кўнига 4 марта овқатдан кейин берилади, чекувчи беморларга берилиш сони 5-6 мартагача оширилиши мумкин. Теофиллиннинг таъсири узайтирилган шакллари (100, 200 ва 300 мг микрокапсулаларни теофиллин тутувчи таблетка ва капсулалар) суткасига 2 марта, эрталаб ва кечқурун буюрилади. Бронхиал обструкциянинг тунги хуружларида кечқурун ҳам берилади. Бу препаратлар оғир даражали бронхиал обструкция ва ўпка гипертензиясини узок вақт даволаш учун қўлланади. Даволашни клиник

дозалардан бошлаб, керакли натижага эришунча секин-аста дозани ошириб бориш тавсия этилади, масалан биринчи 1–3 кунларда 200–400 мг/сут, 4–6 кунларда – 400–600 мг/сут ва 7–9 кунлари – 600–800 мг/сут (1000–1200 мг/сут ортиқ эмас) берилади.

Бир ёшгача бўлган болаларда ҳаёт учун хавфли, оғир даражали бронхообструктив синдром бўлганда препаратнинг максимал суткалик дозаси қуйидаги эмпирик формула ёрдамида ҳисоблаб чиқарилиши мумкин:

1,25 X (0,3 X Боланинг ёши, ҳафтада + 8)

Қарши кўрсатмалар

- Кучли артериал гипотония, коллапс, шок
- Пароксизмал тахикардия
- Қоринчали экстрасистолия
- Ўткир миокард инфаркти
- Тарқалган атеросклероз
- Анамнезида тутқаноқлар бўлиши

Ножўя таъсирлар

• Ўтиб кетувчи қўнғил айниши, юрак уриб кетиши, титраш, бош оғриши, бош айланиши, уйқунинг бузилиши. Бу ножўя таъсирлар даволашнинг бошланғич босқичларида кузатилади; узоқ вақт қўлланганда бу таъсирлар секин-аста камаяди ва ўтиб кетади.

• Агарда препаратнинг қондаги миқдори 20–35 мкг/мл ортиб кетса, у ҳолда кучли тахикардия, тахиаритмия, ўпка гипервентиляцияси, меъда ва 12 б. ичак яра касаллигининг авж олиши, уйқусизлик, безовталиқ, кучли бош оғриши, қўнғил айниши, қусиш (қусиш марказининг таъсирланиши, меъда шиллиқ қобигининг маҳаллий таъсирланиши), тутқаноқ хуружлари ривожланади.

• Қондаги миқдори 35 мкг/мл ортиб кетса, мия гипоксияси белгилари, тормозланиш, тутқаноқлар, юрак аритмияси, юрак-ўпка этишмовчиллиги ривожланади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Фармацевтик — теофиллин кальций тузлари, дибазол, бензилпенициллин, амидопирин, анестезин, никотин ва аскорбин кислоталар билан физикавий-кимёвий номутаносиб ҳисобланади.

Фармакокинетик — теофиллин МОС ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда унинг қондаги миқдори ортиб кетади; МОС индукторлари билан эса — камаяди. Бир вақтда фторхинолонлар билан бирга қўлланганда теофиллиннинг ярим чиқарилиш даври узаяди.

Изопреналин парентерал юборилганда теофиллиннинг тизимли клиренсини оширади, теофиллин эса ўз ўрнида литий препаратларининг умумий клиренсини оширади.

Теофиллин диуретиклар таъсирини (коптоқчалар фильтрацияси ортади ва натрий реабсорбцияси камаяди) оширади, β-адреностимуляторларнинг бронхкейгайтирувчи таъсирини кучайтиради. Эфедрин теофиллиннинг токсиклигини оширади.

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

• Беморнинг клиник ҳолатини баҳолаш: нафас сиқиш хуружларини бартараф этиш, нафас сиқиши, йўтал, балғам ажралиши, физикал кўрсаткичларнинг камайиши.

- Дозалаш тартибини аниқлаш учун теофиллиннинг қондаги миқдорини аниқлаш.
- Ташқи нафас фаолиятини даволашдан олдин ва кейин аниқлаш.

- Бронхкентайтирувчи дори воситасини танлаш учун β -адреностимулятор билан фармакологик синама ўтказиш. Энг оддий усул бўлиб, β -адреностимуляторни бир марталик ингаляциясидан олдин ва кейин форсирланган нафас чиқарилиш ҳажми катталигини 1 секундада аниқлаш ҳисобланади.

- Пикфлоуметрия. Оддий ва ишончли усул бўлиб, беморга мустақил равишда форсирланган нафас чиқарилиш ҳажми чўққисини (ОФВ₁ катталиги билан боғлиқ) назорат қилиш имконини беради.

- Бодилетизмография (тананинг умумий плетизмографияси, яъни ҳажм органининг маълум бир қисми, бутун орган ёки бутун тана ўзгаришларини ўлчаш ва ёзиб олиш). Ўпканинг вентилияцион ҳусусиятини баҳолаш имконини беради.

- Юрак қон-томир тизими ҳолатини баҳолаш: АБ, ЮҚС, ЭКГ назорати; қондаги глюкоза ва калий миқдорини аниқлаш.

ЯЛЛИЕЛНИШГА ҚАРШИ АНТИАСТМАТИК ДОРИ ВОСИТАЛАР

Ҳозирги вақтда бронхиал астма нафас йўллариининг сурункали персистерловчи касаллиги сифатида кўрилмақда, унинг патогенезида семиз ҳужайралар, эозинофиллар ва Т-лимфоцитлар иштирок этади. Шу сабабли, яллиеланиш жараёнининг маълум бўлақларига таъсир этувчи дори воситаларни буюрилиши патогенетик нуқтан назардан асосланган. Юқорида келтирилгандек, бу турух дори воситаларига киради:

- Глюкокортикоидлар
- Семиз ҳужайра мембранаси турғунлаштирувчилари
- Антигистамин препаратлар
- Лейкотриен рецептори блокаторлари

ГЛЮКОКОРТИКОИДЛАР

Глюкокортикоидлар кучли яллиеланишга, аллергияга қарши ва иммунодепрессив таъсирларга эга. Бронхообструктив синдромининг барча босқичларида кўрсатмаларга асосан ГК ичишга, парентерал ёки ингаляцион усулларда қўлланади.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Маҳаллий қўлланадиган ГК худди тизимли ГК ўхшаш, яллиеланишга қарши, аллергияга қарши ва иммунодепрессив таъсирлар кўрсатади. Таъсир механизми арахидон кислота ишлаб чиқарилишининг тормозловчи фосфолипаза А ингибирланиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, ГК арахидон кислота метаболизмининг маҳсулотлари — циклик эндоперекис ва простагландинлар синтезини сўндиради. Натижада яллиеланиш экссудацияси камаяди, семиз ҳужайралардан яллиеланиш медиаторларининг ажралиши тўхтайдди, фаол бета-рецепторлар миқдори ортади, уларнинг десенситизацияси бартараф бўлади (бронходилататорларга реакцияси тикланади), бронхлар шиллиқ қобиғининг шиши ва шиллиқ ажралиши камаяди, мукоцилиар транспорт яхшиланади.

Ингаляция усулида буюриладиган ГК ўпка тўқимасига нисбатан юқори селективликка эга; минералкортикоид фаоллиги минимал бўлганда ҳам, кучли яллиеланишга қарши таъсир кўрсатади.

Қуйидаги дозаланган ингаляцион ГК қўлланади: бекламетазон дипропионат (Беклазон Эко; Беклазон Эко легкое дыхание), будесонид, флунизолд, флютиказон, триамсинолон. Улар бир-бирларидан глюкокортикоид рецепторларга нисбатан аффинитет даражаси ва фармакокинетик кўрсаткичлари билан фарқланади ва табиий,

Катталарда бронхиал астмани даволаш учун ингалицион глюкокортикоидларнинг эквивалент дозалари

ЛС	Уртача суткалик доза, мкг		
	Кичик доза	Уртача доза	Катта доза
Бекламетазон динпропионат	200 – 500	500 – 1000	> 1000
Будесонид	200 – 400	400 – 800	> 800
Флунизолид	500 – 1000	1000 – 2000	> 2000
Флутиказон	100 – 250	250 – 500	> 500
Триамцинолон	400 – 1000	1000 – 2000	> 2000

турлича фаолликка эга бўлади. Шу сабабли бир хил таъсир чақира оладиган препаратларнинг эквивалент дозалари билан белгиланади (69-жадвалга қаранг).

Бронхообструктив касалликларни даволашда ингалицион ГК ҳозирги кунда алоҳида ўрни тутади — улар бронхиал астмани базис ва ушлаб турувчи даволашда энг самарали препаратлардан ҳисобланади. Ингалицион ГК узоқ вақт қўллаш кўпгина биологик фаол моддалар (гистамин ва ҳ.), совуқ ва нам ҳаво ҳамда юқори нафас йўлларининг бошқа қўзғатувчиларининг сиқувчи (спазмоген) таъсирини сусайтириб, нафас йўллари гиперреактивлигини камайишига олиб келади.

Фармакокинетика

Ингалицион ГК аэрозоль, куруқ кукун (қўллашга махсус мосламалар ёрдамида), небулайзер ёрдамида қўллаш учун мосланган эритма ёки суспензия шакларида чиқарилади.

Глюкокортикоидлар ингалициясида ўпкада қўлланаётган дозанинг тахминан 10–30 % тўпланиб қолади, ўпкага тушадиган препаратнинг миқдори препарат молекуласининг тузилиши, унинг катталиги ва юбориш усулига боғлиқ. Глюкокортикоидларнинг қолган қисми ютиб юборилади, МИЙ сўрилади ва жигарда «бирламчи ўтиш» таъсирига учраши сабабли, тез парчаланиб кетади. Шундай қилиб, ютиб юборилиш натижасида қон оқимида етиб борадиган ГК миқдори кўп бўлмайди. Препаратнинг маълум бир қисми нафас йўлларида сўрилиб, жигарда метаболизмга учрамасдан тизимли қон оқимида тушиши ҳам мумкин.

Ингалицион ГК нафас йўлларида сўрилишига ингалицияланган бўлақлар катталиги ва препаратларнинг ёнда эрувчанлик хусусияти таъсир кўрсатади. Энг кўп липофиллик хусусияти флутиказон пропионат, сўнг бекламетазон динпропионат ва камроқ даражада будесонид препаратларига хос. Флунизолид ва триамсинолон сувда эрувчан препарат ҳисобланади. Липофиллиги юқори бўлган ингалицион ГК бронхлар эпителийи ҳужайраларининг юзасида тез ва яхши сўрилади ва нафас йўллари тўқималарида узоқ ушланиб қолади. Липофил препаратлар нафас йўллари шиллиқ қобиғида «микро депо» кўринишида йиғилиши мумкин, бу маҳаллий яллиғланишга қарши таъсир давомийлигини ортишига олиб келади. Масалан, бекламетазон ва флутиказонда бу кўрсаткич 5–8 с, будесонид ва флунизолидда эса, бир неча минутни ташкил этади.

Ингаляцион ГК асосий фармакокинетик кўрсаткичлари

ДВ	$T_{1/2}$, с	Тақсимланиш ҳажми л/кг	Клиренс, л/мин	Биосиғувчанлик, ичилганда %
Бекламетазон дипропионат	Маълумот йўқ	Маълумот йўқ	Маълумот йўқ	Маълумот йўқ
Будесонид	2 – 3	2,7	0,9 – 1,3	3 – 13
Флунизолид	1,6	1,8	1,0	21
Флутиказон пропионат	8 – 14	12,1	0,9 – 1,3	< 2
Триамцинолон	1,5	1,3	0,7	23

Қонга тушган ГК организмдан тез чиқиб кетади, шу сабабли тизимли ноҳў таъсирларни кам миқдорда чақиради. Алоҳида препаратларнинг асосий фармакокинетик кўрсаткичлари қуйидаги жадвалда келтирилган.

Қарши кўрсатмалар

- Идиосинкразия
- Ўпка сили (фаол даври), тери сили
- Нафас олиш органлари ва терининг замбуруғли касалликлари
- Захмининг тери кўринишлари, тери ўсмаси
- Сув чечак
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар

Ноҳў таъсирлар

Ингаляцион ГК тизимли ноҳў таъсирларни деярли чақирмайди. Фақатгина узоқ вақт катта дозаларда қўлланганда гипоталамус-гипофиз-буйрак усти бези тизимини сўндириши мумкин.

Болаларда ўсишни тўхтаб қолиши ва остеопороз ривожланиши мумкин.

Маҳаллий ривожланадиган ноҳў таъсирларга дисфония ва оғиз бўшлиғи кандидози (жуда кам ҳолларда) киради. Кандидоз ривожланишининг хавфли омилларига ингалятордан нотўғри фойдаланиш, кунига 2 мартадан кўп ингаляция қилиш, бир вақтда ГК ичишга қабул қилиш, кекса ёшлик киради. Бу ноҳў таъсирни олдини олиш учун ҳар бир ингаляциядан кейин оғиз бўшлиғи ва томоқни чайқаш, спейсер қўллаш тавсия этилади.

ГК узоқ вақт қўлланиб, тўсатдан тўхтатилса, «тўхтатиш» синдроми ривожланиб, гипоталамус-гипофиз тизими етишмовчилиги ривожланиши мумкин. «Тўхтатиш» синдроми ҳолсизлик, рухий тушқунлик, бош оғриши, артралгия, диспептик бузилишлар, АБ тушиб кетиши, бронхал астма ва бронхообструктив синдромлар кечувининг ёмонлашуви кўринишида кечади. Бу ноҳў таъсир ривожланмаслиги учун баъзи олимлар глюкокортикоидларни альтернативловчи схема бўйича қабул қилишни тавсия этади.

Кўп ҳолатларда кўрсатиб ўтилган ноҳў таъсирларни коррекция қилиш мумкин ва препарат бекор қилинишини талаб этмайди. Бироқ, ўсишни ушланиб қолиши, остеопороз, катаракта каби ноҳў таъсирлар гормонлар бекор қилинганда ҳам орқага қайтмайди.

Ингаляцион глюкокортикоидларнинг ножўя таъсирлари
(А.Г.Гилман, 2006)

Ножўя таъсири	Хавф
Гипоталамо-гипофизар-буйрак усти бези тизимининг сўндирилиши	Будесонид ёки беклометазоннинг <1500 мкг/сут (400 мкг/сут болаларда) дозасида минимал даражада
Остеопороз	Дозаси 500 мкг/сут бўлганда ўртача, ammo статистик аҳамиятга эга даражада
Углевод ва липид алмашинувинининг бузилиши	Бекламетазоннинг >1000 мкг/сут дозасида клиник аҳамиятга эга бузилишлар ривожланади, хавф кам
Катаракта	Алоҳида маълумотлар келтирилган, хавф тасдиқланмаган
Терининг ингичкалашиши	Беклометазон дозаси 400 – 2000 мкг/сут бўлганда хавф ортади
Геморрагик тошмалар	Беклометазон дозаси 400 – 2000 мкг/сут бўлганда хавф ортади
Дисфония	Одатда клиник аҳамиятга эга эмас
Кандидоз	5% кам, буферли насалка қўлланганда пасаяди
Ўсишни тўхтаб қолиши	Текиришлар натижаси ўсишни тўхтаб қолишини кўрсатмади

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

МОС индукторларини (фенобарбитал, фенотонин ва ҳ.) бир вақтда қўлаганда ГК самарадорлиги пасаяди. Бир вақтда салицилатлар ва кумаринли антикоагулянтлар қўланса ҳам ана шундай самара ривожланади.

Эритромицин ГК жигардаги метаболизминини сусайтириб, уларнинг қондаги миқдорини оширади.

СЕМИЗ ХУЖАЙРА МЕМБРАНАСИ ТУРФУНЛАШТИРУВЧИЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Кромолин 1965 йили бензопирин унуми – келлиннинг бронхкенгайтирувчи таъсирини кучайтириш учун изланишлар ўтказилиши жараёнида аниқланди. Бензопирин Қадимги Миерда спазмолитик сифатида қўлланадиган ўсимлик – тишчи келладан ажратилган. Келлиндан фарқли, кромолин бронхларни кенгайтирмайди, ammo каламушларда антиген чақирган бронхопазм ҳамда сенсбилизацияланган семиз хужайралардан яллиғланиш медиаторлари ва гистаминни чиқарилишининг ингибирлайди. Кромолин АҚШда 1973 йилдан буён бронхиал астмани даволашда қўлланиб келади. Унга тузилиши ва хусусиятлари бўйича яқин бўлган *недокромил* 1992 йилдан қўлана бошлади.

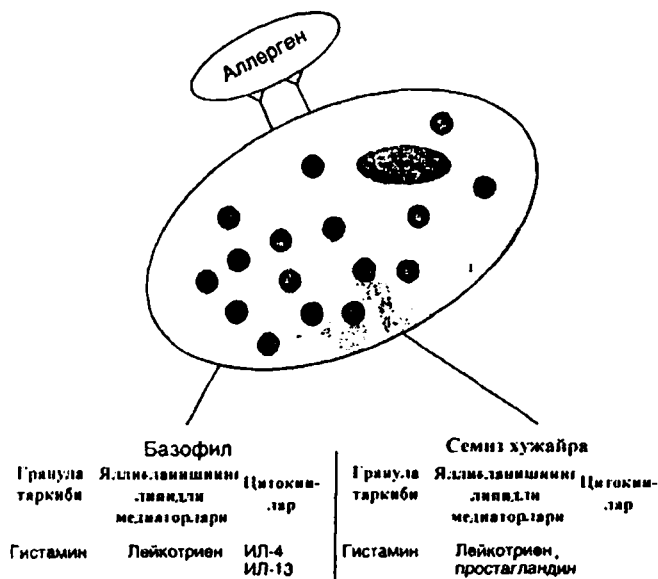
Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Кромогликат натрий (интал), недокромил натрий (тайлед) семиз хужайрага кальций ионлари киришининг блокади, шу билан аллергия медиаторлари (гистамин ва кам даражада лейкотриен) ажралишининг олдини олади, фосфодиэстераза ферментини ингибирлайди. Буларнинг барчаси миофибриллаларда цАМФ йиғилиши ва

уларнинг қисқарувчанлигини камайишига, семиз ҳужайраларни дегрануляция моддалар таъсирига бўлган сезgirлигини камайишига ва улардан анафилаксия медиаторларини ажратиб чиқишини олдини олишига олиб келади. Аллергия медиаторлари ва «ялғизланиш ҳужайралари» чиқишини блоклаб, бу препаратлар дарҳол ривожланган турдаги аллергия реакциялар ҳамда кечки иммунологик реакциялар ривожланишини олдини олади. Бу гуруҳ препаратларининг фармакологик таъсири антигенни антитело билан ўзаро таъсирлашувигача ривожлангани учун, уларни фақат профилактика мақсадида буюриш мақсадга мувофиқ.

Бу препаратларни қўлланиши бронхообструктив синдромнинг клиник белгиларини яхшилайти, хуружлар сонини камайтиради, ОФВ1 ортинга олиб келади. Препаратларнинг самарадорлиги ингаляцион ГК нисбатан кам, аммо турли кимёвий моддалар, совуқ ҳаво ва бошқалар таъсиридаги бронхоспастик реакциялар чақиритишини олдини олади.

Недокромил натрийнинг ялғизланишга қарши фаоллиги кромогликат натрийга нисбатан 4–10 баробар юқори бўлади. Ўпкада деструктив ўзгаришлар бўлмаган ёш беморларда кромогликат натрий самарали ҳисобланади.



25-расм. Фаоллашган базофиллар ва семиз хужайралар ажратиб чиқарадиган ялғизланиш медиаторлари

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гилману и Гудману», М., 2006, китобидан нусхаланган.

Фармакокинетика

Кромогликат натрий (интал) ингаляция учун кукун ёки дозаланган аэрозолли эритма шаклида чиқарилади. Спинхаллер ёрдамида ингаляциялангандан сўнг, препаратнинг тахминан 10 % бронхиола ва альвеолаларда ўтириб қолади, қолган қисми ютиб юборилади, қисман МИЙ сўрилади ва ўзгармаган ҳолда асосан буйрак орқали ва қисман ахлат билан чиқарилади. Препаратнинг қондаги миқдори ингаляциядан кейинг 15 мин аниқланади, сўнг секин-аста камая бошлайти ва 2 с кейин қонда аниқланмайди. Препаратнинг ҳимояловчи таъсири эса, ингаляциядан кейин яна 4–6 с давом этади.

Семиз ҳужайралар ажратадиган яллиғланиш медиаторлари
(А.Г.Гилман 2006)

Гуруҳ	Модда	Таъсири
Гранула таркиби	Гистамин	Томирларни кенгайтиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм, ринорея
	Протеазалар	Томирларни кенгайтиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм
	Гепарин	?
Липидлар метаболизми маҳсулотли	Лейкотриен C ₄	Томирларни кенгайтиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм, қичиниш, йўтал
	Лейкотриен B ₄	Лейкоцитлар хемотаксиси
	Простагландин D ₂	Томирларни кенгайтиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм, шиллиқ секрецияси
	Тромбоцитларни фаоллаштирувчи омил	Бронхоспазм, лейкоцитлар хемотаксиси

Недокромил ингаляциясида препаратнинг қўи қисми ютиб юборилади, фақат 5–10 % МИЙ сўрилади. Ярим чиқарилиш даври тахминан 140 мин. Недокромил жигарда метаболизмга учрамайди ва 96 с давомида организмдан ўзгармаган ҳолда бўйраклар орқали (64 %) ва ўт билан (30 %) чиқарилади.

Препаратларнинг ичишга қабул қилиш учун мўлжалланган, таъсири узайтирилган шакллари ва в/и юбориладиган эритмалари ҳам мавжуд. Вена ичига юборилганда препаратнинг миқдори қонда тез аниқланади ва 20 мин давомида сақланади, сўнг экспоненциал пасаяди, 8 с кейин қонда препаратнинг фақатгина 10 % қолади.

Кўрсатмалар

- Қайталанувчи енгил даражали бронхиал астма
- Жисмоний зўриқиш астмаси
- Аллергик ринит
- Аллергик конъюнктивит
- Овқатга нисбатан аллергия ва МИЙ аллергия касалликлари (ичишга)
- Кимёвий, газсимон моддалар, чанг, совуқ ҳаво чақирадиган бронхоспастик реакцияларни олдини олиш

Дозалаш тартиби

Интал кукунини узоқ муддатга, мунтазам равишда кунига 4 марта 20–40 мг (спинхайлер учун капсула 20 мг препарат тутади) буюрилади ёки бихроматнинг дозаланган аэрозоли (1 та нафас олишда – 5 мг ва 1 мг препарат тутади) 2 та нафас олишдан қабул қилиш тавсия этилади. Недокромил натрийнинг дозаланган аэрозоли 20 мг кунига 4 марта буюрилади. Бронхиал астма хуружлари камайгандан кейин препаратни кунига қабул қилиш сони камайтирилиши мумкин.

Бронхиал астмада, яллиғланиш жараёнида иштирок этувчи хужайралар
(А.Г.Гилман, 2006)

Хужайралар	Яллиғланиш медиаторлари	Таъсири
Эозинофиллар	Асосий, асосли ва катионли оксиллар, эозинофилли нейротоксин, лейкотриен C ₄ , ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ, супероксид радикаллар	Эпителийни қуриши, бронхоспазм, яллиғланишнинг рағбатланиши
Т-лимфоцитлар	Турли цитокинлар	Яллиғланишнинг рағбатланиши
Базофиллар	Гистамин, лейкотриен C ₄ , ИЛ-4	Бронхоспазм
Макрофаглар	ФНОα, супероксид радикаллар, протеазалар, лейкотриен B ₄ , простагландин D ₂	Түқималарни жароҳатланиши, хемотаксис, бронхоспазм, шиллиқ секретцияси

Қарши кўрсатмалар

- Препаратни кўтара олмаслик
- Ҳомиладорликнинг I уч ойлиги
- Астматик статус

Пожўя таъсирлар

- Томоқ, хиқилдоқ шиллиқ қобиларининг таъсирланиши; оғиз қуриши; овознинг бўғилиши (2 % кам ҳолда).
- Даволашнинг бошланишида кукуи қабул қилинганида тез ўтиб кетувчи бронхоспазм пайдо бўлиши мумкин.
- Дерматитлар, миозитлар, гастроэнтеритлар (баъзида).
- Кромогликат натрийга нисбатан аллергия реакциялар.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Агарда кромогликат натрий ва недокромил қўланишидан 5–10 мин олдин ингалацион бронходилататорлар қўлланса, уларнинг таъсири кучаяди.

Кетотифен

Кетотифен (задитен) кромогликатга ўхшаш таъсир механизмига эга бўлиб, гистаминнинг H₁-рецепторини ҳам блоклайди. Препаратнинг асосий таъсири кўзга тувчи омилларнинг таъсирига жавоб тариқасида ривожланадиган бронхлар пиперреактивлигини пасайишидан иборат. Кетотифен нафас йўлларида эозинофиллар йиғилишини, аллергия ва яллиғланиш медиаторлари ажралишини сўндиради ва лейкотриенлар чақирадиган кескин бронхоспазм ривожланишини олдини олади. Препаратнинг клиник самарадорлиги қабул қилинганидан бир неча ҳафта ўтгач ривожланади: йўтал ва нафас сиқиши хуружлари йўқолади, ОФВ ортади. Кетотифен H₁-рецепторларига таъсир кўрсатишидан ташқари, H₂-рецепторларни ҳам узоқ муддат давомида блоклайди.

Препарат ичишга буюрилади, МИЙ яхши сўрналади, жигарда метаболизмга учрайди, биосинтезчанлиги тахминан 50 %. Плазма оксиллари билан 75 % боғланади; ярим чиқарилиш даври – 21 с.

Кетотифен асосан аллергия табиатта эга бўлган бронхиал астма билан хасталанган болларда астматик хужуларни олдини олиш учун буюрилади. Бронхиал астманинг рефлексив шаклида бошқа аллергия касалликлари (ринит, конъюнктивит, дерматит ва ҳ.) бўлган ҳолатлардагина кўрсатилган. Аллергия касалликларни даволаш ва олдини олиш ҳам кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Кетотифен қабул қилинганда баъзида, седатив таъсир ривожланади, кейинчалик эса, бу таъсир камайиб боради. Бундан ташқари, оғиз қуриши, бронхиал безлар секрециясини камайиши, бош айланиши (2%) каби таъсирлар кузатилиши мумкин. Препарат қабул қилинганда иштаҳа ошиши ҳам мумкин.

Бронхиал астма беморларни даволашда кетотифенни теофиллин билан комбинацияда қўллаганда теофиллиннинг самараси ортади, ингалицион бронходилататорларга бўлган талаб камаяди. Кетотифенни седатив ДВ билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

ЛЕЙКОТРИЕН ИНГИБИТОРЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Лейкотриенларга бағишланган биринчи ишлар 1930-йилларнинг охирига олиб пайдо бўлди (Kellaway and Trethewie, 1940). Тухум альбуминига нисбатан сенсибилизацияланган денгиз мушукларида антигенга бўлган реакцияларни ўрганиш натижасида силлиқ мушакларни кечкиб қисқаришини чақирувчи модда яратилди. Муаллифлар уни *секин реакция қилувчи субстанция* деб номлашди ва антигенни фақат сенсибилизацияланган тўқималарга таъсир кўрсатганида ҳосил бўладиган модда, деган фикрга келишди. Кейинчалик уни *анафилаксиянинг секин реакция қилувчи субстанцияси* деб аташди (Brocklehurst, 1960).

Аллергияда бу модданинг аҳамиятини иккита муҳим кашфиёт кўрсатиб берди: 1973 йили «Физонс» фармацевтик компаниясининг олимлари унинг антагонистини олишди ва FPL 55712 (Augstein et al., 1973) деб номлашди; 1979 йилда эса, Б.Самуэльсон ва ҳамкасблари анафилаксиянинг сўғ жавоб берувчи субстанцияси 5-липооксигеназа таъсирида арахидон кислотасидан ҳосил бўлишини аниқлашди ва уни *цистеинли лейкотриен* деб номлашди. Тез орада бронхиал астмада ёрдам берувчи янги лейкотриен ингибиторларини яратиш устида ишлар олиб борилди. 1990-йилларда унга янги препарат — лейкотриенли рецепторларнинг блокаторлари *зофирлукаст* (Krell et al., 1990) ва *монтелукаст* (Jones et al., 1995) ҳамда лейкотриен синтези ингибитори *зилеутон* (Carter et al., 1991) препаратлари ишлаб чиқарилди.

Таъсир механизми

Лейкотриенлар анафилаксиянинг секин жавоб қайтарувчи субстанциясидир. Лейкотриенлар (C4, D4, E4) комплексли яллиғланиш жараёнига жалб этилган медиатор бўлиб, астманинг клиник кўринишларига олиб келади. Лейкотриенларни макрофаг, эозинофил, нейтрофил, мононуклеар семиз ҳужайра ва базофиллар ишлаб чиқаради. Лейкотриен C4, D4 ва E4 бронх силлиқ мушаклари спазми, томчилар спазми ва бронх шиллиқ қобиғи шиллини чақиради, аллергия яллиғланиш ўчоғига эозинофилларни жалб этади, шиллиқ секрециясини оширади, мукоциллар транспортни ёмонлаштиради. Лейкотриенлардан бири — V4 эозинофиллар хемотаксис, нейтрофилларнинг эндотелийга нисбатан адгезиясини чақиради, капиллярлар ўтказувчанлиги ва агрегациясини оширади. Барча лейкотриенлар яллиғланиш жараёни ривожланишида иштирак этувчи ҳужайралар (Т-ҳужайра, семиз ҳужайра, эозино-

филлар) миграциясига кўмаклашади. Бундан ташқари, фосфолиназа фаоллиги ошириб, арахидон кислотаси ажратишига ёрдам беради, простагландин ва тромбоксан ҳосил бўлишини кучайтиради.

Лейкотриен ингибиторлари I-ва II-турдаги лейкотриенларни блоклайди, натижада уларнинг патофизиологик ва клиник таъсирлари камайиб, аллергияли яллиғланишни камайиши ва бронходилатацияга олиб келади. Бироқ, лейкотриен ингибиторлар астманинг ривожланиши барча турларида турли патогенетик механизмга эга бўлган сабабли ҳамда препаратларнинг ўзи ҳам турли таъсир механизмга эга бўлган ушбу самарали бўлавермайди. Бу препаратларнинг самараси аспирилни кўтара олмайди, беморларнинг 50 % намоён бўлади.

Лейкотриен ингибиторлари у ёки бу рецепторга нисбатан кўрсатадиган таъсир бўйича иккита гуруҳга бўлинади:

1. Биринчи турдаги рецепторлар антагонисти – ЛТ1, уларга киради: зафирлукаст (акколат), монтелукаст (сингулар, **Монтеска**, **Синглон 10 мг**), побилукаст, верлукаст ва ҳ.

2. 5-Липооксигеназа ингибитори – zileuton (зифло)

Препаратлар ичиш учун таблетка шаклида чиқарилади. Мий тез ва нисбатан тўлиқ сўрилади, плазма оқсиллари билан яхши боғланади, жигарда метаболизм учрайди, асосан ўт орқали чиқарилади. ярим чиқарилиш даври 10 с. Сут безларида ўтади. Болаларга 7 ёшдан кейин буюриш тавсия этилади.

Кўрсатмалар ва дозалаш тартиби

Препаратлар бронхиал астмани даволашда кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Зофирлукаст (акколат) 20 мг суткасига 2 марта буюрилади; монтелукаст 10 мг суткасига 1 марта бериледи.

Қарши кўрсатма – препаратни кўтара олмаслик.

Ножўя таъсирлари

- Бош оғриши
- Диспептик бузилишлар
- Трансаминаза фаоллигини қисқа муддатли ортиши

БАЛҒАМ КЎЧИРУВЧИ, МУКОЛИТИК ВА ЙЎТАЛГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Бронхлар бўшлиғида ажралмани керагидан ортиқ йиғилиши шиллиқ гиперсекрецияси ёки унинг мукоцилиар транспорти механизмини бузилиши, ёки ҳам у ва бу механизмларнинг биргаликда бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бизларнинг секретор фаолиятини холинергик иннервация бошқаради; бокалсимон ҳужайраларнинг фаолияти эса таъсирланиш механизмига боғлиқ. Самарали мукоцилиар транспорт кинриксимон эпителий фаолияти, шиллиқнинг реологик хусусияти ва ҳажмига (яъни, кинриксимон бажара оладиган зўриқиш ҳажми) боғлиқ. Бронхлар ажралма транспортини таъминлаш учун қўлланидиган дори воситалар бронхлар шиллиқ қобиғини намлаши, фибрино- ва муколизис чақиритиши ҳамда йўтални кучайтира олиши керак.

Балғам ажралишини кучайтирувчи ДВ шартли равишда қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Хусусий балғам кўчирувчи ДВ
- Муколитик (секретолитик) препаратлар

Балғам кўчирувчи дори воситалар

Рефлектор таъсирга эга бўлган балғам кўчирувчи воситаларга ипекакуана, афеонак (термопсис), истод илдизи, қизилмия (солодка), натрий бензоат, терпин-гидрат, ликорин, эфир мойлари (терпен, эвкалипт ва тимол) киради. Ўсимликлардан олинadиган балғам кўчирувчиларнинг бошланиши алкалоид ва сапонинлардир. Бу гуруҳ препаратлари плазма транссуадациясининг кўпайиши натижасида шиллиқни суялишига, бронхлар мотор функциясини кучайиши ва хилпиловчи эпителий фаолиятининг ортишига ёрдам беради. Препаратларнинг таъсир давомийлиги узоқ эмас. Б.Е.Вогчал уларни 1 ош қошиқдан ҳар 2 с беришни тавсия этган.

Афеонак (термопсис) таркибида цитизин (Н-холинмомиметик алкалоид) борлиги туфайли, препаратнинг катта дозалари, айниқса болаларда, нафас олишни бир кучайиб кетиши, бир сўниб қолишини чақиритиши мумкин.

Резорбтив таъсир кўрсатувчи балғам кўчирувчиларга натрий йодид, калий йодид, аммоний хлорид, натрий гидрокарбонатлар киради. Улар бронхиал секрецияни оширади, бронхиал ажралмани суюқлаштиради ва шу билан йўталишни енгиллаштиради. Калий йодиднинг 3 % эритмаси 1 ош қошиқдан суткасига 5-6 марта, кўп миқдордаги суюқлик билан берилади. Препарат 5-6 кун қабул қилингандан кейин 2-3 кунлик танаффус қилинади.

Натрий йодид в/и схема асосида: 1-кун – 3 мл 10% эритма, 2-кун – 5 мл, 3-кун – 7 мл, 4-кун – 10 мл ва 5-кундан бошлаб ҳар кун 10 мл қилинади.

Энг самарали препаратлар бўлиб муколитиклар ҳисобланади, улар шиллиқ тузилишини ўзгартиришни ҳисобига бронхиал ажралмани яхши суялтиради.

Муколитик дори воситалари

Муколитик препаратларга киради:

- Тиолтуғувчи препаратлар: ацетилцистеин, N-ацетилцистеин, месна.
- Карбонцистеин гуруҳи препаратлари: флуидитек, флуифорт, бронкатар, мукапронол, мукодин
- Протеолитик ферментлар: трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза
- Вазииноидлар: бромгексин, амброксол

Тиолтуғувчи препаратлар

Ацетилцистеин цистеиннинг табиий аминокислотасини М-унумидир. Молекула-нинг таркибига кирадиган сульфгидрил гуруҳ шиллиқ макромолекулаларининг дисульфид боғламларини парчалайди. Натижада, бир мунча кам молекуляр оғирликка эга бўлган М-ацетилцистеиннинг дисульфиди ҳосил бўлади, бу эса балғамнинг қовушқоқдигини пасайтиради. Ацетилцистеин фибрин ва қон қуйқасини эритиб юбориш (лизис қилиш) хусусиятига эга бўлган мукоз ҳужайраларни ҳам рағбатлантиради.

Препарат ичишга буюрилади, тез ва яхши сўрилади. Жигарда фаол метаболит – цистеин ҳосил қилиб, метаболизмга учрайди. «Бирламчи ўтиш таъсирига» эга. биосингувчанлиги паст – 10 %. Қон плазмасидаги максимал миқдори 1–3 с аниқланади. Препаратнинг таъсири 30–60 мин бошланиб, 4 с давом этади.

Қўллашга кўрсатмалар

Ацетилцистеин қуюқ, қовушқоқ, қийин ажраладиган балғам билан кечадиган бронхиал касалликларда ёрдамчи восита сифатида қўлланади:

- Сурункали обструктив бронхит
- Бронхиолит
- Бронхоэктатик касаллик
- Муковисцидоз

Бундан ташқари, ацетилцистеин отоларингологияда йирингли синусит ва ўрт қулоқнинг яллиғланишида қўлланади.

Ножўя таъирлар

Баъзида диспептик ўзгаришлар — қўнғил айниши, қусиш, жигилдон қайнаш ривожланиши мумкин; меъда яра касаллиги авж олиши ҳам мумкин.

Қарши кўрсатмалар

- Бронхиал астма хуружи
- Балғам меъёрида ажраладиган бронхиал астма

Ацетилцистеин баъзи ҳолларда қўлланганда (тахминан 1/3 ҳолатда) бронхоспазм кучайиши мумкин, бронхиал обструкция бўлганда эҳтиёткорлик билан буюриш тавсия этилади.

Ўткир бронхитда ҳам эҳтиёткорлик билан буюриш тавсия этилади, чунки препарат лизоцим ва IgA ишлаб чиқарилишини камайтиради ва бронхлар гиперреактивлигини оширади. Ацетилцистеинни узоқ вақт қўллаш ҳам мақсадга мувофиқ эмас, чунки препарат мукоцилиар транспорт ва IgA секрециясини сўндириш хусусиятига эга. Балғамни керагидан ортиқ «суюлтириб юбориш» таъсири ҳам ривожланиб, ўпкани «чўктириш» таъсирига олиб келиши мумкин. Бундай ҳолларда йиғилиб қолган ажралмани сўриб олиш ва уни олиб ташлаш лозим, айниқса, кичик ёшли болаларда.

Дозалаш тартиби

Препарат суткасига 200 мг буюрилади.

Янги туғилган чақалоқларга фақат хаётий кўрсатмалар асосида суткасига 2 марта 10 мг/кг тана вазни ҳисобида берилади.

Хирургик ва эндоскопик амалиётда препарат эндотрахеал йўл билан секин инстилляция усулида юборилади. Эндобронхиал йўл билан юборилганда ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи камаяди. Препаратни в/и ёки м/о юбориш ҳам мумкин.

Месна — ингаляцион ва интратрахеал юбориш учун мўлжалланган препарат бўлиб, ацетилцистеинга хос таъсир кўрсатади.

Нейрохирургик ва торакал операциялардан кейинги ҳолатларда, кўкрак қафаси жароҳатланишида балғам кўчишини яхшилаш мақсадида қўлланади.

Препарат яна бронхообструктив касалликлар, муковисцидоз, бронхоэктаз, бронхларни шиллик билан тўлиб қолгандаги ателектазда қўлланади.

Ингаляция суткасига 2—4 марта 2 кундан 2 ҳафтагача ўтказилади. Бунинг учун 1-2 та ампула ишлатилади.

Интратрахеал трубка орқали 1-2 мл препаратни шу ҳажмдаги дистирланган сувда эритиб, томчилаб ҳар 1-2 с қайта-қайта юборилса, ажралма тўлиқ суюлиб, чиқиб кетади ва яхши натижага эришилади.

Флуимицил таъсир механизми бўйича ацетилцистеинга ўхшаш, аммо бир мунча кучлироқ ва беморлар томонидан яхшироқ кўтарилади. МИЙ таъсир кўрсатмайди. Флуимицил эритмасини небулайзер билан даволашда қўллаш мумкин.

Карбоцистенн гуруҳи препаратлари

Карбоцистенн бронхлар шиллиқ қобиғидаги бокалсимон ҳужайралар ферментини (синал трансфераза) фаоллаштиради, унинг таъсирида нордон муцинлар ишлаб чиқарилиши секинлашади. Бу шиллиқ қобиқ эластиклигини метёрига келишига олиб келади, унинг таркиби тикланади ва шиллиқ ажратувчи бокалсимон ҳужайралар сони камаёди. IgA секретсияси (махсус ҳимоя) ва сульфгидрил гуруҳлар (махсус бўлмаган ҳимоя) миқдори тикланади, киприксимон эпителий фаолияти кучаяди.

Карбоцистенн юқори ва пастки нафас йўллари, бурун бўшлиқлари, ўрта ва ички кулоққа таъсир кўрсатади.

Препарат ичишга буюрилади. Қондаги максимал миқдори 2-3 с аниқланади ва 8 с сақланиб туради.

Кўрсатмалар

• Респиратор тизимда суяқ шиллиқ (йирингли бўлмаган) секретциясини орттириш билан кечувчи ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликлари

• Ўткир ва сурункали экссудатив ўрта отит; қайталанувчи отитлар

• Бир ёшгача бўлган болаларда «нам» бронхитлар (кўп суяқ балғам билан)

• Йўтал рефлексини бузилиши билан кечувчи бронх-ўпка касалликлари (МНТ органик ва функционал касалликлари фонида, бош миянинг ёпиқ жароҳати ва ҳ.)

• «Димланган» бронхит

• Интубациядан кейинги бронхит

Ножўя таъсирлари кам ҳолларда ривожланади, буларга аллергия реакциялар ва диспептик бузилишлар киради.

Қарши кўрсатмалар

• Ҳипокантон қон кетиши

• Меъда ва 12 б. ичак яра касаллигининг авж олиш даври

• Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар

• Бир вақтда йўталга қарши препаратларни қўллаш

Дозалаш тартиби

Препарат 750 мг кунига 3 мартада (капсула, гранула ёки сироп) 8–10 кун давомида буюрилади. Ўпканинг сурункали обструктив касалликларида карбоцистенн узоқ муддат (бир неча ойгача) 1 капсуладан кунига 2 марта буюрилиши мумкин.

Протеолитик ферментлар

Бу гуруҳга трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза препаратлари киради.

Бу гуруҳ препаратлари балғам қовушқоқлигини камайтиради, шиш ва яллиғланишга қарши таъсирлар кўрсатади. Бироқ, улар пульмонология соҳасида деярли кўп қўлланмайди, чунки аллергия реакция, бронхоспазм, ўпкандан қон кетиш каби ножўя таъсирларни чақириши мумкин. Пульмозим препарати рекомбинант α -ДНКазга бўлиб, асосан йирингли қовушқоқ ажралма бўлганда қўланади. Чунки, инфекция ўчоғида парчаланган лейкоцитлардан ажралиб чиқадиган ҳужайрадан ташқари ДНК-қовушқоқ полианион катта миқдорда йирингли ажралма таркибида бўлади. Пульмозим юқори молекулали нуклеинли кислотани эрувчан ва катта бўлмаган молекулаларгача парчалаб, балғам қовушқоқлигини камайтиради. α -ДНКазанинг ўзинга ҳос томонларидан яна бири, баъзи РНК-тутувчи вируслар (герпес, адено-вируслар) кўпайишини ушлаб қолиш хусусиятидан иборат.

Кўрсатмалар

• Муковисцидоз

- Йирингли плеврит
- Бронхоэктатик касаллик
- Упка абсцесси
- Упканинг йирингли касалликлари бўлган беморларда операциядан олдинги ва

кейинги даврлар

Ножўя таъсирлар

• Пульмозим қўлланишининг биринчи кунларида фарингит ёки ларингит белгиларини пайдо бўлиши.

• Қон туфлаш. Агарда даволашга антибактериал ва гемостатик препаратлар қўшилганига қарамадан қон туфлаш давом этса, препаратни бериш тўхтатилади.

• Бемор умумий аҳволининг ёмонлашини, хуружсимон қуруқ йўтал, ташқи нафас кўрсаткичларининг пасайиши кузатилса – препарат дарҳол тўхтатилади.

Дозалаш тартиби

Препаратни маҳаллий, ингалиция учун аэрозоль ҳамда плевра ичи ва мушак орасига юбориладиган шакллари қўлланади.

Ингалиция учун майда дисперс аэрозоль бир муолажада 0,025 г қўлланади. Эндобронхиал ва плевра ичига 0,025–0,05 г юборилади. Мушак орасига юбориладиган максимал доза – 0,01 г ташкил этади.

Даволаш бошланишидан олдин препаратга сезгирликни текшириш тавсия этилади.

Муковисцидозда пульмозим небулайзер ёрдамида юборилади.

Болаларга пульмозим препарати 2 ёшдан бошлаб, ингалицион усулда юборилиши мумкин.

Вазиннондлар

Мукорегуляторлар фақатгина ажралма таркибига эмас, балки бронхлар эпителиида гликопротеидлар синтезига ҳам таъсир кўрсатади. Уларга бромгексин ва бромгексиннинг ўзига исбатан ҳам самарали бўлган фаол метаболити – амброксол (Амбробене, табл. 30 мг, 15 мг/2 мл инъекция учун эригма) киради. Улар муколитик (секретолитик) ва балғам кўчирувчи таъсир кўрсатиб, балғамнинг таркибига кирувчи мукопротеинлар ва мукополисахаридларнинг бузилиши ва деполимеризациясини чақиради. Препаратлар мукоцилинлар транспортни оширади, балғамнинг шиллиқ ва сероз таркибий қисмининг мувозанатини тиклайди. Бироз йўталга қарши таъсир кўрсатади. Бу препаратлар, айниқса, амброксолнинг ўзига хос хусусияти шундаки, улар II турдаги альвеоляр пневмоцитларда сурфактант синтези ва секрециясини кучайтиради ва парчланишини блоклай, сурфактант миқдорини оширади. Бундан ташқари, амброксол яллиғланишга қарши ва иммуномодуляцияловчи таъсирларни ҳам кўрсатади.

Фармакокинетика

Бромгексин МИЙ яхши сўрилади, биосингувчанлиги паст (20 %), чунки препаратнинг кўп қисми жигарда «бирламчи ўтиш» таъсирига учрайди. Жигарда метаболизмга учраб, фаол метаболитлар ҳосил қилади. Қон плазмаси оқинлари билан 99 % боғланади. ГЭТ ва йўлдошдан ўтади. Организмдан буйраклар орқали метаболитлар шаклида чиқарилади. Оғир даражали жигар етишмовчилигида бромгексиннинг клиренси, СБЕ эса – метаболитлар клиренси пасаяди.

Амброксол ичишга буюрилганда тез ва тўлиқ сўрилади; препаратнинг 20–30 % жигарда тез метаболизмга учрайди. Амброксол ёгда эрувчан препарат бўлиб, ичишга қабул қилинганда жигарда «бирламчи ўтиш» таъсирига учрайди. ГЭТ ва йўлдошдан ўтади, сут бе млари орқали ажралади. Таъсир давомийлиги 6–12 с.

Кўрсатмалар

• Нафас йўллариининг ўткир ва сурурункали касалликлари (бронхообструктив синдром, қовушқоқ балғам ажралиши билан кечадиган бронхоэктатик касаллик, пневмониялар)

• Чала туғилган ва янги туғилган чақалоқларда респиратор дистресс-синдромни даволаш ва олдини олиш

Ножўя таъсирлар

• Диспептик бузилишлар

• Аллергик реакциялар

• Артериал гипотензия, тана хароратини кўтарилиши билан боғлиқ титраш (баъзида, вена ичига юборилганда)

Қарши кўрсатмалар

• Препаратни кўтара олмаслик

• Ҳомиладорликнинг I учойлиги

Дозалаш тартиби

Бромгексин 4 мг таблетка (4–8 мг кунига 3 марта буюрилади); т/о, м/о, в/и юбориш учун 4 мг ампула (2 мл кунига 2–3 марта); ингаляция учун эритма (қўллашдан олдин дистирланган сувда 1:1 нисбатда эритилиб, 4 мл дан кунига 2–3 марта қўлланади) кўринишларида чиқарилади.

Амброксол таблетка, ичиш учун эритма, сироп, капсула-ретард, инъекция, ингаляция ва эндобронхиал юбориш учун эритма шаклиларида чиқарилади.

Катталарга 15–30 мг суткасига 2–3 марта, 5 ёшгача болаларга 7,5 мг суткасига 2–3 марта, 5 ёшдан катта болаларга 15 мг суткасига 3 марта буюрилади. Оғир ҳолларда парентерал усулда юборилади. Чала туғилган ва янги туғилган чақалоқларда нафас этишмовчилигини даволаш учун амброксол фақат в/и ёки м/о юборилади, парентерал усулда юборилганда препаратнинг тезроқ кириб боришига эришилади. Препаратни ингаляция ва парентерал усулда юборилиш ҳам яхши самара беради.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Ацетилцистеин пенициллинлар, цефалоспориинлар, тетрациклин, эритромицинларнинг сўрилишини пасайтиради. Шунинг учун препаратларни қабул қилиш орасида 2 соатлик интервални сақлаш мақсадга мувофиқ.

Ацетилцистеин препаратлари ингаляция ва/ёки инстилляциясида антибиотиклар таъсирини кучайтиради. Тиамфеникол антиотики билан комбинацияланган флуимуцил препарати бундан мустасно.

Ацетилцистеин нитроглицериннинг таъсирини кучайтиради — қабул қилиш оралиғи сақланиши керак.

Месна препарати аминогликозидлар билан бир вақтда қўлланиши мақсадга мувофиқ эмас.

Карбоцистеин β_2 -адреностимуляторлар, метилксантин унулари, ГК, антибактериал препаратлар таъсирини кучайтиради.

Карбоцистеинни ацетилцистеинга ўхшаб, бир вақтда йўталга қарши ва I-авлод антигистамин препаратлари билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Амброксол альвеолалар ва бронхлар шиллиқ қобинида антибиотиклар миқдорини ошириб юбориши сабабли, антибактериал препаратлар самарадорлигини оширади. Бундан ташқари, амброксол бронхиал ажралмага амоксициллин, цефуроским, эритромицин ва доксициклинларнинг пепетрациясини оширади.

Небулайзер даволаш ўтказилганда амброксолни β_2 -адреностимуляторлар билан бир эритмада юборилиши мумкин.

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Ажралаётган балғам сифати ва миқдорини аниқлаш
- Балғамнинг умумий таҳлили
- Балғамни флорага экмиси ва антибиотикограмма
- Ташқи нафас фаолиятини аниқлаш
- Муколитик даволаш самарасининг энг самарали кўрсаткичларидан бири-

ОФВ₁ аниқлаш

Бу текширишларнинг барчаси динамикада ўтказилиши лозим.

Йўталга қарши препаратлар

• **Марказий таъсир этувчи препаратлар**, ўз ўрнида қуйидаги гуруҳларга бўлинади:
– *йўталга қарши наркотик препаратлар* (кодеин, декстрометорфан, дионин, морфин) узунчоқ мианинг йўтал марказига тўғридан-тўғри сўндирувчи таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, улар оғриқ қолдирувчи, нафас марказини сўндирувчи таъсир ҳам кўрсатади. Узоқ вақт қўлланганда уларга нисбатан жисмоний боғлиқлик ривожланади.

– *йўталга қарши нонаркотик препаратлар* (глауцин, окселадин, тусупрек, бронхолитин ва ҳ.) йўталга қарши, гипотензив ва спазмолитик таъсирлар кўрсатади. Нафасни сўниши, ичак моторикасини тормозланиши, ўрганиб қолиш ва дориға боғлиқни чақирмайди.

• **Периферик таъсир этувчи йўталга қарши препаратлар** (масалан, преноксдиазин). Преноксдиазин нафас йўллариининг шиллиқ қобиғига анестезияловчи таъсир кўрсатади, йўтал рефлексини камайтиради ҳамда бироз бронхкенгайтирувчи ва яллиланишга қарши таъсирларни кўрсатади.

Кўрсатмалар

- Кучли (шиддатли, «ҳолсизлантирувчи») продуктив йўтал
- Ўткир бронхитда «қийнаб юборадиган» қуруқ йўтал, нафас йўлларига бирор нарса тиқилиши
- Плеврит
- Кичик қон айланиш доирасида димланиш белгилари бўлган ҳолатлар

Қарши кўрсатмалар

- Ўпкадан қон кетиши
- Бронхообструкция
- Трахеобронхиал ажралманинг кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши

Дозалаш тартиби

Нонаркотик йўталга қарши препаратлар кучли продуктив йўталда одатда овқатдан олдин суткасига 1–3 марта буюрилади. Нонаркотик моддалар берилишидан самара бўлмаганда, кечасига кодеин препарати қисқа муддатга — 2-3 сутка давомида берилади.

Агарда, кучли йўтал бронх-ўпка касалликлари билан боғлиқ бўлмаса, йўталга қарши препаратлар балғам кўчирувчи препаратлар билан бирга қўлланиши мақсадга мувофиқ эмас. Бронх-ўпка касалликлари билан боғлиқ бўлмаган кучли йўталда нонаркотик ва наркотик йўталга қарши препаратларни клиник ҳолатдан келиб чиққан ҳолда буюриш кўрсатилган.

**АНТИГИСТАМИН ДОРИ ВОСИТАЛАР
(Н¹-ГИСТАМИН РЕЦЕПТОРЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ)**

Гистамин ўзининг молекуласида аминотўрух тўтувчи, яъни биологик фаол амин модела хисобланади. Гистамин биринчи марта бачадонини фаоллаштирувчи модела сифатида кашф этилган. Кейинчалик шу нарса аниқландики, бу биологик фаол амин даярли барча тўқималарда мавжуд экан, шу билан унинг «гистамин» номи берилди. Бироқ, гистаминнинг асосий қисми фаол бўлмаган шаклларда семиз хужайра грануласида (90%) ва базофилларда (10%) жойлашган. Семиз хужайралар аввалтампор, тўқималарни энг кўп шикастланishi мумкин бўлган жойларда – шиллик қобик, оғиз бўшлиғи, бронхлар, МИИ, сидик нўтар, қон томчиларларнинг ички пардаси (интима), альвеола. МНТ нейронлари ва ҳ. жойлашади. Турли патологик ҳолатларда (шок, гипоксия, жароҳат ва ҳ.) ёки кимёвий биологик моддалар ҳамда дори воситалари чақиралган турли алергик ҳолатларда антиген-антигено реакциясига жавобан, семиз хужайра ёки базофиллардан биологик фаол модела – гистамин ажралиб чиқади. Ажралиб чиққан фаол гистамин маҳсул гистаминли рецетторлар билан ўзаро таъсирга киради. Ҳозирги кунга келиб, унга турдаги гистамин рецетторлари аниқланган – Н¹, Н² ва Н₃. Гистамин рецетторларини одам организмизда жойлашishi 74-жадвалда келтирилган.

74-жадвал

Гистаминли рецетторларни одам организмизда жойлашishi

Н ₁	Силлик мушаклар Томчилар эндотелийс	Бош миё
Н ₂	Меъа шиллик қобили Миокард	Семиз хужайра мембранаси
Н ₃	МНТ пресинаптик мембранаси	

Алергик ҳолатларда ажралиган гистамин маҳсул Н¹-рецетторлар билан ўзаро таъсирга киришади. Гистаминли Н¹-рецетторларнинг рабатланishi силлик мушакни хужайралар ичида, жумлатан, бронхиял даррахт хужайраларида эркин Са⁺⁺ конларини ингилишига оғиб келади, натижада бронх, меъда, ичак силлик мушаклари қисқаради. Гистамин микроширкулатор оқимлар ўтказувчанлигини ошириб, эндотелий даярини «очилишига» кўмаклашади, натижада тўқималарга қон оқимидаган сулук-ликни (транссулдат) сингиб ўтиши кўпаяди, бу бир томондан, тўқималарда шиш пайдо бўлишига, иккинчи томондан – айланаётган сулуклик ҳажминини камайishi ҳамда организмнинг орган ва тўқималарини қон билан таъминланishiини ёмон-лашувига оғиб келади.

Бош миё рецетторларига таъсир кўрсатиб, гистамин селатация, қусиш каби ҳолатларни ривожланishiга оғиб келади (75-жадвалга қараңт).
Гистаминнинг бронхиял даррахт спазминини чақирishi хулусисити бронхообструктив синдромни қомлексе даяволашда Н¹-гистаминли рецеттор блокаторларини қўллаш учун асос бўлади.

Тарихий маълумотнома

Фенол эфири аминларидан бири – 2-изопропил-5-метиленоксиситиленитида-миннинг гистамин таъсирини блоклашини 1937 йили Бове ва Штайб биринчи бўлиб

Гистамин — организмдаги физиологик ва патологик жараёнлар медиатори

Жойлашуви	Таъсирлари	Клиник кўринишлари
Артериялар	Дилатация	АБ пасайиши, ўй казувчанликни ортиши, тўқималар шиши, те рининг қизариши
Бронхлар	Силлиқ мушакли хужайраларнинг қисқариши; Безлар секрециясини кучайиши	Б юнхоспазм Б ўғилиш Нафас етишмовчилиги
МНТ	Седатация Қусиш	Уйқучанлик Қусиш
Меъда, ингичка ичак; Бачадон Сийдик қоли	Силлиқ мушаклар қисқариши	Меъда, қоринда оғриқ, Ичак коликаси Д гарея Бачадон қисқариши
Сезгир нерв охирлари	Таъсирланиш	Брун, томоқ қичиши, Тери қичиши А сириш

аниқлашган. Денгиз мушукларида бу модда силлиқ мушаклар қисқаришини сўндирган, анафилактик шок белгиларини камайтирға 1, ва ўлимга олиб келувчи дозадан бир неча баробар кўп дозада гистамин юборилгандан кейин ҳам, улар тирик қолган. Бироқ, бу модда клиник қўлланиш учун жуда захарли ҳисобланарди ва 1941 йилда Бове ва ҳамкасблари мепипраминни таклиф этишди. Бу препарат ҳозирги кунгача энг самарали ва танлаб таъсир кўрсатувчи H_1 -блокаторлардан бири бўлиб қолмоқда. Тез орада юқори даражада самарадорликка эга дифенгидрамин ва трипеленамин препаратлари яратилди. Ниҳоят, 1980-йилларда H_1 -блокаторларнинг седатив таъсир кўрсатмайдиган иккинчи авлодини яратиш имкони туғилди.

Таснифи

Антигистамин ДВ ёки H_1 -гистамин рецептори блокаторлари I (дифенгидрамин, прометазин, клемастин, хлоропирамин (Супралин), хифенадин, мебгидролин, бикарфен) ва II (цетиризин, лоратадин, эбастин, ципрогептадин, азеластин, акривастин, мебгидролин, диметинден) авлодларга бўлинади. I-авлод препаратлари седатив дори воситалар (асосий ноҳўй таъсирига асосан) деб ҳам аталади. Ҳозирги кунда III-авлод препаратлари (фексофенадин, дезлоратадин) — II авлод препаратларининг фаол метаболити бўлиб, юқори даражали антигистамин фаолликка эга бўлган янги воситалар ҳисобланади. Улар седатив ва II-авлод препаратларига хос бўлган кардиотоксик таъсирларни кўрсатмайди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Антигистамин препаратларининг таъсир механизми асосида уларни H_1 -гистамин рецепторларини блоклаш хусусияти ётади, натижада бу препаратлар гистамин чақирадиган бронхоспазм ва томирлар оқими дилатацияси ривожланишига тўсқинлик

қилади, томирлар девори ўтказувчанлигини пасайтиради, тери қичишини камайтиради ва ҳ. Бундан ташқари, I-авлод антигистамин препаратлари м-холинолитик ва α -адреноблокловчи фасллик, седатив ва маҳаллий анестезияловчи хусусиятларга эга.

Антигистамин препаратларининг гистамин рецепторларига яқинлиги медиаторнинг ўзига нисбатан паст, шунинг учун рецептор билан боғланган гистаминни сиқиб чиқармайди, улар фақат боғланмаган ёки бўшаётган рецепторларни блоклайди. Шу сабабли, H_1 -гистамин рецептори блокаторлари дарҳол ривожланадиган турдаги аллергия реакцияларни олдини олишда самарали бўлади, ривожланган реакцияда эса, гистаминнинг янги қисмини ажралишини олдини олади. Препаратлар рецепторлар билан қайталанадиган даражада боғланади, блокланган рецепторлар сони эса, рецептор соҳасидаги препаратнинг миқдорига тўғридан-тўғри пропорционал бўлади. Шунинг учун бу гуруҳ препаратлари реакция турдаги реакцияларни олдини олишда буюрилади, аллергия реакция ривожланиб бўлганда буюрилса, самара етарли даражада бўлмайди.

II-авлод препаратлари учун H_1 -рецепторларга нисбатан юқори даражали аффинитет хос. Улар рецепторлар билан ноконкурент равишда боғланади, боғламдан қийинлик билан ажралади ва терапевтик дозаларда ацетилхолин, катехоламин ва допамин каби эндоген медиаторларга антагонистик таъсир кўрсатмайди. Табиий, I-авлод препаратларига хос бўлган ноўя таъсирларни кўрсатмайди.

II-авлод препаратлари H_1 -рецепторни I-авлодга препаратларига нисбатан узокроқ (24 с) блоклайди ва аллергия ривожланишининг патогенетик механизмларига қатор қўшимча таъсирлар кўрсатади:

- Мембрано турғунлаштирувчи таъсир (фақат гистаминни эмас, балки барча бошқа аллергия медиаторларини ҳам ингибирлайди).

- Аллергия яллиғланиш асосида ётадиган қатор реакцияларни, жумладан, цитокинлар, яллиғланиш олди хемокинларининг ажралишини сўндириш.

Улар м-холинорецепторларни деярли блокламайди ва табиий, шиллиқ қобиқлар, жумладан, бронхларга салбий таъсир кўрсатмайди. Бронхлар шиллиқ қобиғига «қуритувчи» таъсир кўрсатиши сабабли, II-авлод препаратларини бронхообструктив синдромни комплексли даволашда қўллаш имконини беради.

II-авлод препаратлари ICAM-1 молекуласи адгезияси экспрессиясини камайтириш хусусияти ва эозинофиллар таъсирида эпителий ҳужайраларидан интерлейкин ва лейкотриен ажратишини сўндириш хусусиятига ҳам эга. Шу билан бирга, улар аллергия яллиғланиш даражасини камайтиради, аллергия-индуциялаган бронхоспазмнинг бронхиал гиперреактивлик даражасини камайтиради. Бу гуруҳ препаратлари ГЭТ ўтмайди, седатив ва уйқучан таъсирларни кўрсатмайди. Узок вақт қўлланганда ҳам уларга нисбатан толерантлик ва тахикардия ривожланмайди.

- Цетиризиндан ташқари, II-авлод препаратлари юрак ўтказувчан тизимининг калцийли каналларини блоклаш хусусиятига эга, бу эса, ЭКГда QT оралиқини узайтиши ва ритмин «лируэт» туридаги бузилишларига олиб келиши мумкин.

Терфенодиннинг фаол метаболити — фексофенадин III-авлод препарати ҳисобланади. Бу препарат юқори даражали антигистамин ва аллергияга қарши фаолликка эга. Фексофенадин умуман седатив таъсир ва кардиотоксик таъсирларни чақирмайди.

Фармакокинетика

I- ва II-авлод препаратларининг фармакокинетик кўрсаткичлари бир-бирдан анча фарқланади

I-авлод препаратлари МИЙ яхши сўрилади, ичишга қабул қилинганда биосингувчанлиги 35–45%. Препаратларнинг таъсири 30 мин бошланиб, 1-2 с чўққисига чиқади. Нисбатан қисқа – 4–12 с таъсир давомийлигига эга бўлгани учун, кунини 3-4 марта буюрилади. I-Авлод препаратлари гистогематик тўсиқ, жумладан, ГЭТ яхши ўтади ва марказий гистамин рецепторларни блоклар, седатив таъсир чақирати (бу таъсир асосий камчилик ҳисобланади ва қўллашга бўлган кўрсатмаларни чеклайди). Препаратлар бош мия тўқималаридан ташқари, ўпка, буйрак, жигар ва мушакларда йиғилади. Йўлдошдан ўтади, сут безлари орқали ажралади. Қон плазмаси оксиллари билан 90 % боғланади. Жигарда 70–90 % метаболизмга учрайди. I-Авлод антигистамин препаратлари жигар микросомал ферментларини индукциялаш хусусиятига эга, шунинг учун жигар касалликларида препарат дозасини коррекция қилиш лозим. Бу препаратлар организмдан ўт в сийдик орқали метаболитлар шаклида чиқарилади.

II-авлод антигистамин препаратларининг липофил хусусиятлари бир мунча кам, шунинг учун ГЭТ ўтмайди ва седатив таъсир кўрсатмайди. Бу гуруҳнинг барча препаратлари узоқ (24–48 с) таъсир кўрсатади, самараси эса, нисбатан тез, тахминан 20–60 мин ривожланади.

Лоратадин МИЙ яхши сўрилади. Ичишга қабул қилинганда биосингувчанлиги 90 %. Овқат максимал миқдорга эришишни 1 соатга кечиктиради. Таъсири 30–60 мин бошланиб, максимал таъсирга 8–12 с эришади. Таъсир давомийлиги 24 с. Қон плазмаси оксиллари билан 97 % боғланади. Жигарда метаболизмга учрайди. Препарат организмдан сийдик ва ўт билан чиқарилади. Кексалар ва жигарнинг алко-голли жароҳатланишида препаратнинг қондаги миқдори 50 % ортиши мумкин.

Активастин МИЙ яхши сўрилади. Ичишга қабул қилганда биосингувчанлиги 90 % ортиқ. Қондаги максимал миқдори 90–100 мин ва 8–12 с давомида ушланиб туради. Организмдан асосан сийдик (90 %) ва ўт (10–15 %) орқали чиқиб кетади.

Цетиризин (Алер G, Зиртек, Зодак) – қондаги максимал миқдори 30–60 мин аниқланади. Жигарда метаболизмга учрамайди; ўзгармаган ҳолда буйраklar орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 11 с бўлгани учун узоқ вақт таъсир кўрсатади. Тақсимланиш ҳажми кўп эмас – 0,5 л/кг (лоратадинда эса 119 д/кг), бу рецептор соҳасида кўпроқ концентрация ҳосил қилиш имконини беради.

Кўрсатмалар

• Ўткир аллергия реакциялар (I-авлод препаратлари парентерал усулда I ойлик чақалоқларда ҳам қўлласа бўлади)

• Ташхис қўйиш ёки хирургик муолажалардан олдин премедикация учун (I-авлод)

• Холинергик эшакми (I-авлод)

• Мавсумли ва йил давомидаги аллергия ринит (II-авлод)

• Аллергодерматозлар (I- ва, асосан II-авлод)

• Ўткир ва сурункали эшакми (II-авлод)

• Овқатли аллергия (I- ва II-авлод)

• Бронхиал астманинг атопик шакли, комплекс даволашда (II-авлод)

• Бронхообструктив синдром, комплекс даволашда (фақат II-авлод)

• Ўткир респиратор инфекциялар (II-авлод, 2 ҳафтадан кўп муддатда)

Қарши кўрсатмалар

• Препаратга нисбатан юқори даражали сезгирлик

- Иш фаолияти диққат ва тезкор реакцияни талаб қиладиган беморлар (I-авлод)
- Глаукома, простата беши аденомаси (M-холинолитик фаолликка эга препаратлар)
- Меъда ва 12 б. ичак яраси (супрастин)
- Оғир даражали артериал гипертония (акривастин)
- Гипокалиемия ва QT ораллиқни узайиши (терфенадин)
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар (супрастин, терфенадин, астемизол, пипольфен, акривастин, лоратадин)
- 1 ойгача бўлган болаларга – супрастин; 2 ёшгача – астемизол ва пипольфен; 12 ёшгача – акривастин

Ножўя таъсирлар

I-авлод антигистамин препаратлари қўлланганда оғиз бўшлиғи шиллиқ қобикларининг уюшиб қолиши, уйқучанлик, бўшашиш, диққатнинг пасайиши, ҳаракат координациясининг бузилиши, дезориентация, юқори даражали кўзгалувчанлик (болалар ва кексаларда) каби ножўя таъсирлар, баъзи ҳолларда – бош оғриши, бош айланиши кўзатилиши мумкин. M-холинолитик таъсирга эга препаратлар қабул қилинганда – оғиз, бурун, халқум қуриши, бронхлар ажралмасини қуюқлашиши, қабзият, сийдик чиқарилишининг қийинлашиши каби ҳолатлар ривожланиши мумкин.

II-авлод антигистамин препаратлари қабул қилинганда бош оғриши, бош айланиши, бўшашиш, уйқунинг бузилиши, диспептик ҳолатлар, баъзида шиллиқ қобикларнинг қуриши, иштаҳанинг кучайишини чақирини мумкин. Терфенадин юрак қон-томир тизими томонидан юрак ўтказувчан тизимининг калийли каналларини блоклаши ҳисобига ЭКГда QT ораллиқни узайиши ва ритмин «пирует» туридаги бузилишларига олиб келиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

I-авлод антигистамин препаратлари наркотик анальгетиклар, транквилизаторлар, уйқу ДВ, нейролептик ва бошқаларнинг МНТ Сўндирувчи таъсирини кучайтиради. Антигистамин препаратларининг бу таъсиридан беморларни хирургик муолажаларга тайёрланганида (премедикация) фойдаланилади.

Кучсиз асос, сийдикни нордонлаштирувчи (витамин С, ацетилсалицил кислота) препаратлари билан I-авлод препаратлари комбинациясида антигистамин препаратларнинг организмдан чиқарилиши тезлашади, сийдикни ишқорийлаштирувчи ДВ (натрий гидрoкарбонат) билан эса, аксинча, уларнинг чиқарилиши секинлашади.

Антигистамин препаратлар жигар ферментлари индуктори бўлгани учун билвосита антикоагулянтлар, ГК, бутадиионнинг самарадорлигини пасайтиради.

Астемизол, терфенадин ва лоратадинни макролидлар, H₂-гистамин рецептори блокаторлари, замбуруғга қарши препаратлар билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, чунки бу препаратлар антигистамин препаратларининг жигардаги метаболизмини секинлаштиради ва табиий, уларнинг қондаги концентрациясини оширади ва кардиотоксик ножўя таъсир ривожланиш хавфи ортади.

15-БОБ. МЕЪДА, ҶН НККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ВА ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИДА КЎЛЛАНДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Маълумки, меъда ва 12 б. ичак касалликларининг ривожланиши ва қайталаниши асосида ётган кислота-пептид бузилишлар, инфекция (*Helicobacter pylori*) ва мотор-ҳаракат омилларининг ролига дори воситалар ёрдамида таъсир кўрсатиш мумкин экани аҳамиятга эга. Кислота-пептид омилли — асосий омиллардан биридир. Хлорид кислота пепсиноген фаоллашуви, меъда протеазаларининг фаолият кўрсатиши учун зарур бўлган рН сатҳини таъминлайди, овқат ҳазм бўлишига кўмаклашади, меъда ва ўт қопи секрецияси ҳамда моторикаси бошқарувида иштирок этади, бактериялар хусусиятларга эга. Хлорид кислотаниннг гиперсекрециясига шиллиқ қобилиятнинг жароҳатланишига олиб келувчи асосий омиллардан бири деб қаралади. Водород ионларининг қайта диффузия жараёнини бузилиши шиллиқ қобилиятнинг агрессив омилларини таъсирига нисбатан чидамлигини пасайишига сабаб бўлади. Агрессив омилларга яна пепсин, ўт кислоталари, меъда моторикасини бузилиши, айниқса, уни бўшагини тезлашуви киради. Шу сабабли, кислота ишлаб чиқарилиши бузилишларининг бошқариб тура оладиган дори воситалар меъда ва 12 б. ичакнинг кўп касалликларининг даволашда асосий восита бўлиб ҳисобланади.

АНТАЦИД ДОРИ ВОСИТАЛАР

Антацидлар — хлорид кислота ишлаб чиқарилишига таъсир кўрсатмай, балки, уни ажратиб чиққан миқдорини камайтириш хусусиятига эга бўлган дори воситалардир. Уларга қуйидаги ишқорий-ер металл бирикмалари киради: натрий гидрокарбонат, магний ва кальций карбонат, магний учсиликат, алюмин гидроксиди, висмут препаратлари ва ҳ. Антацидлар хлорид кислотани нейтраллаш хусусиятидан ташқари, қуйидаги таъсирларга ҳам эга:

- Ошқозоннинг кириш қисмининг тезроқ очилиши ва ичак бўшлиғига меъда сақламасининг «ўрта» миқдорини хайдаб киритиши натижасида меъда ва 12 б. ичакнинг мотор фаолиятини меъёрлаштиради, бу эса, меъда ва ичакдаги босимни пасайтиради, патологик рефлексларни бартараф этади. Антацидларнинг оғриқ қолдирувчи таъсири шу механизм билан боғлиқ.

- Простагландинлар ишлаб чиқарилиши, буриштирувчи ва ўраб олувчи таъсирларини (магний учсиликат, висмут препаратлари) рағбатланиши ҳисобига цитопротектор таъсир кўрсатади.

- Абсорбциялаш ёки ишлаб чиқарилишни камайтириш йўли билан пепсинни инактивациялайди (алюминий гидроксид ва висмут препаратлари).

- Маҳаллий гемостазга ижобий таъсир кўрсатади.

Таснифи

Антацидлар қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- *Тизимли* (қон плазмаси ишқорийлигини оширувчи)
- *Тизимсиз* (маҳаллий таъсир кўрсатиб, кислота-асос ҳолатига таъсир кўрсатмайди)

Тизимли антацидларга натрий гидрокарбонат ва натрий цитрат киреди. Улар меъданинг хлорид кислотаси билан реакцияга киришиб, уни нейтраллайди ва меъда ширасининг пептик фаоллигини пасайтиришга олиб келади. Антацидлар хлорид кислотани шиллиқ қобик ва 12 б. ичакка кўрсатадиган тўғридан-тўғри жароҳатловчи таъсирини бартараф этади. Бу препаратлар сўрилади ва қонга тушиб, қоннинг рН муҳитига таъсир кўрсатиши мумкин. Натрий гидрокарбонат тизимли таъсир кўрсатгани учун асосан, жигидон қайнаши ва оғриқ синдромини шошилиш бартараф этиш мақсадида қўлланади.

Тизимсиз антацидларга магний оксид, магний гидроксид, магний карбонат, магний учсиликат, алюминий гидроксид, алюминий фосфат, кальций карбонат, кальций фосфат, висмут карбонатлар киреди. Бу препаратлар сувда эримайди, кам сўрилади ва кислота-инҳорий мувозанатига таъсир кўрсатмайди. Хлорид кислотани нейтраллаш жараёнида хлорводородли тузлар ҳосил қилади, улар меъда ширасининг карбонатлари билан ўзаро таъсирлашиб, гидроксид ёки карбонатнинг дастлабки тузларини ҳосил қилади. Бундай механизм натижасида водород ионлари (H^+) ва карбонат ионлари (HCO_3^-) ҳам йўқолиб кетмайди.

Антацидларнинг фармакологик таъсирини белгиловчи асосий кўрсаткичларга таъсир тезлиги, кучли нейтраллаш қобилияти, кислотага қарши таъсирини нг узоклиги хос.

Антацидлар таъсир тезлиги бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Тез таъсир этувчи (сўриладиган) – натрий гидрокарбонат, магний ва кальций карбонат, магний оксид. Улар меъданинг хлорид кислотаси билан тез реакцияга киришади ва уни нейтраллайди.

- Секин таъсир этувчи (сўриладиган) – магний учсиликат, алюминий гидроксид, кальций фосфат, висмут карбонат ва ҳ. Уларнинг таъсири секинроқ бошланиди, аммо узокроқ давом этади.

Таъсир давомийлиги бўйича қуйидаги гуруҳлар фарқланади:

- Қисқа таъсир этувчи препаратлар – натрий гидрокарбонат, магний ва кальций карбонатлар, магний оксид. Уларнинг таъсири 5–10 минутдан 20–30 минутгача давом этади.

- Узок таъсир этувчи препаратлар – магний учсиликат, алюминий гидроксид. Бу препаратларнинг таъсири ўртача 3-4 с давом этади.

Таъсир кучи бўйича:

Таъсирини камайиши бўйича препаратлар қуйидаги кетма-кетликда жойлашган: магний оксид > алюминий гидроксид > кальций карбонат > магний учсиликат > натрий гидрокарбонат.

Антацидларнинг таъсирини намоён бўлиши овқат билан қандай ораликда қабул қилиниши, дори воситасининг чиқарилиш шакли, бошқа ДВ билан биргаликда қўлланишига ҳам боғлиқ. Масалан, натрий гидрокарбонат оч қоринга қабул қилинганда унинг антацид таъсири 5-6 мин давом этади, овқатдан кейин қабул қилинса – 3 с. Антацидлар одатда овқатдан 1-1,5 с кейин ва кечасига уйқудан олдин қабул қилишга буюрилади. Висмут препаратлари овқатдан 30 мин олдин буюрилади.

Антацид сифатида алюминий тутувчи препаратлар кенг қўлланади, улар антипептик фаолликдан ташқари буруштирувчи, ҳимоя қобилигини ҳосил қилувчи, ўт кислотаси, пепсин, токсин, газ ва бактерияларни адсорбциялаш хусусиятларига ҳам эга. Бундан ташқари, простагландинлар синтезини кучайтиради, моторикани сусайтиради ва қизилўнғачининг пастки сфинктери тонусини оширади.

Магний тутучи антацидлар антипептик ва буруштирувчи таъсирлар кўрсатади ва химоя қобилини ҳосил қилади. Аммо, алюминий тутувчи антацидлардан фарқли, моторикани кучайтириб, шиллиқ ҳосил бўлишини оширади.

Баъзи препаратлар таркибида ҳам алюминий гидроксид, ҳам магний гидроксид тутади. Бундай комбинация жароҳатланган тўқимада химоя плёнкаси ҳосил бўлишига ёрдам беради ва гастродуоденал соҳадаги шиллиқ қобикнинг химоя имкони ва чандиқланиш жараёнининг тезлашувини кучайтиради.

Комбинацияланган препаратлар таркибига магнийнинг кириши фақат таъсир бошланишини тезлаштирибгина қолмай, балки алюминийни ичакка кўрсатадиган салбий таъсирларини (қабзиятга мойиллик) ҳам камайтиради. Алюминий ўз ўрнида пепсин ва ўт кислотасини адсорбциялайди, простагландинлар (PGE_2) секрециясини ошириши йўли орқали цитопротектор таъсир кўрсатади, пастки эзофагеал сфинктер тонусини оширади.

Клиник амалиётда қуйида келтириладиган препаратлар нисбатан кенг қўлланади:

Маалокс – алюминий гидроксид ва магнийнинг комбинациясидан иборат бўлган сабабли, юқори даражада нейтралловчи фаоллик ва цитопротектор таъсирларни кўрсатади. Цитопротектор таъсир алюминий ионларининг шиллиқ ҳосил бўлишини рағбатлантириши билан боғлиқ. Препарат таблетка ва суспензия шаклида чиқарилади.

Альмагель – комплексли препарат бўлиб, таркибида алюминий гидроксид, магний оксид ва Д-сорбит тутади. Антацид, адсорбцияловчи ва ўраб олувчи таъсирларга эга. Д-сорбит ўт ажралиши ва ичак фаолиятини яхшиланишига олиб келади. Препаратни 1-2 дозаланган қошиқдан кунига 4–6 марта овқатдан 30 мин олдин (ёки овқатдан 1,5 с кейин) ва уйкуга кетишдан олдин буюрилади. Альмагель-А таркибида анестезин (ҳар 5 мл гелда 0,1 г) тутади.

Фосфалюгель ўз таркибида алюминий фосфатнинг минерал гели, органик гел, агар-агар тутади. Одатда, бир марталик қабул қилиш учун мўлжалланган пакетчалар (суткасига 8–12 дозагача) кўринишида чиқарилади.

Препаратларни танлаб буюришда замонавий антацидларга бўлган қуйидаги талабларга амал қилиш мақсадга мувофиқ:

– хлорид кислотани бириктириб олиш хусусияти яхши бўлиши ҳамда ўт кислотаси ва пепсинни адсорбциялаш хусусияти юқори бўлиши лозим;

– «кислотали рикошет» феноменининг йўқлиги (масалан, таркибида кальций тутувчи антацидлар ва натрий гидрокарбонат);

– минерал алмашинуви, кислота-ишқор мувозанати, меъда-ичак моторикасига салбий таъсир кўрсатмаслиги;

– алюминий ва магний ионларининг ичакда минимал даражада сўрилиши;

– таъсирини тез бошланиб, узоқ вақт давом этиши, шунинг учун сўрилмайдиган антацидлар афзал ҳисобланади.

Кўрсатмалар

• Меъда ва 12 б. ичак яра касаллиги – касаллик авж олган даврида даволаш ва кузги-бахорги профилактика мақсадида

• Гастрозофагеал рефлюкс касаллиги, қизилўнғач эрозияси ва яраси

• Секретор фаолиги юқори бўлган гастритлар

• Золлингер-Эллисон синдроми

• Эпигастрал соҳада нохушлик ва оғриқ, жигилдон қайнаши, парhez бузилгандан кейинги нордон кекириш, алкоголь истеъмол қилиш

- ЯҚНДВ, ГК ва бошқа препаратлар билан узоқ муддат даволаш ўтказилганда
- Тизимли мастоцитоз ёки полиэндокрин аденоматоз

Дозалаш тартиби

Яра касаллигини антацидлар билан даволашда етарли таъсирларга эришиш учун уларни овқатдан 1-1,5 с кейин ва уйқуга кетишдан олдин буюрилади, чунки шундай усулда қабул қилинганда овқатнинг кислотани нейтралловчи таъсири узаяди. Антацидларни суткасига 6 марта буюриш тавсия этилади.

Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, диафрагмал чурраларда антацидларни овқатдан кейин ва кечасига буюриш тавсия этилади. Антацидларнинг суюқ кўринишда чиқариладиган шакллари қаттиқ шаклдагиларга нисбатан самаралироқ ҳисобланади.

Антацид ДВ билан даволаш 2 ҳафта давомида ўтказилади.

Антацидлар қўлланишининг ўзига хос хусусиятлари

Ҳомиладорлик даврида антацид ДВ узоқ муддат катта дозаларда қўлланмаса, буюрилиши мумкин, деб ҳисобланади.

Алюминий, кальций ва магний сўт безларига ўтади, аммо уларнинг концентрацияси паст бўлади ва янги туғилган чақалоққа салбий таъсир кўрсатмайди. Антацид ДВ кекса ёшли беморларга эҳтиёткорлик билан буюриш лозим. Бу беморларда узоқ муддат алюминий тутувчи антацидлар қўлланганда фосфор етишмаслиги, гиперкальцийурия ва фторидлар сўрилишининг бузилиши ҳолатлари ривожланиши мумкин. Бу эса ўз ўрнида, суякларнинг метабolik касалликларини зўрайишига олиб келади. Кекса ёшлиларда чиқариш органларининг фаолиятини пасайиши эса, организмдан алюминийни чиқарилишини ушланиб қолишига олиб келади.

Ножўя таъсирлари

• Нейротоксик таъсир — кайфиятни ўзгариши, психик бузилишлар. Бу ўзгаришлар сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган беморлар алюминий тутувчи препаратларни узоқ вақт қабул қилганда ривожланиши мумкин.

• Копростаз (узоқ давом этувчи оғир қабзият) алюминий ва/ёки кальций тутувчи препаратларни катта дозаларда қабул қилганда ривожланиши мумкин.

• Болдир ва товонда шиш пайдо бўлиши.

• Метабolik алкалоз (кайфиятни ўзгариши ёки психик бузилишлар; мушакларни тортишиши ва оғриши; асабийлик, нафас олишни секинлаштириши; таъмини ўзгариши; хос бўлмаган тез чарчаш ва бўшашиш) кальций ва/ёки натрий гидрокарбонат тутувчи препаратлар катта дозада қабул қилинганда ва сурункали буйрак етишмовчилиги беморларида ривожланиши мумкин.

• Бернетт синдроми (тез-тез сийиш; узоқ вақт давом этувчи бош оғриги; таъмини тургун йўқолиши; кўнгил айниши, қусиш; бўшашиш) кўринишда кечувчи гиперкальциемия. Катта дозаларда кальций карбонат ва натрий гидрокарбонат қабул қилинганда ҳамда сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда кузатилиши мумкин.

• Фосфатлар етишмовчилиги натижасида ривожланган остеомалация ва остеопороз (суякларда оғриқ, биллак ва тўпиқларда шиш пайдо бўлиши) катта дозада алюминий тутувчи антацидлар қабул қилиниши натижасида ривожланиши мумкин.

• Таркибида кальций тутувчи препаратлар узоқ вақт қабул қилинганда ёки дозаси ортиб кетганда буйракда тошлар пайдо бўлиши (сийдик ажраланиши

қийинлаши ва оғриқли бўлиши); алюминий тугувчи препаратлар қабул қилинганда эса – фосфор етишмовчилиги синдроми (доимий нохушлик хисси, иштаҳани бутунлай йўқолиши, мушакларни бўшашиши, тапа вазинни камайиши) ривожланиши мумкин.

• Тузлар мувозанатини бузилиши, жумладан, гипермагнийемия (бош айланиши, юракни нотекис уриши, кайфиятни ўзгарувчанлиги, ҳатто, психик бузилишларга тез чарчаш, ҳолсизлик) кузатилиши мумкин.

• Кўрсатиб ўтилган ноҳўя таъсирлардан ташқари, оғизда бўр (мел) таъми, бироз қабзият ёки аксинча, диарея, кўнгил айниши ёки қусиш, меъдани сиқиб қолиши, ахлатни оқсимон рангга бўялиши каби асоратлар ҳам кузатилиши мумкин (76-жадвалга қаранг).

76-жадвал

Антацид ва адсорбентларнинг ноҳўя таъсирлари

Ноҳўя таъсирлар	Дори воситаси
Меъда ширасининг гиперсекрецияси	Натрий гидрокарбонат, кальций карбонат, магний карбонат
Алкалоз	Натрий гидрокарбонат
Суюқлик ушланиб қолиши, АБ кўтарилиши	Натрий гидрокарбонат
Қабзият	Кальций карбонат, алюминий гидроксид
Диарея	Магний карбонат, магний оксид
Гиперкальциемия ва нефрокальциноз	Кальций карбонат
Гипофосфатемия ва остеомаляция	Алюминий гидроксид
Энцефалопатия	Алюминий гидроксид, висмут препаратлари
Тилни тўқ рангга бўялиши	Висмут препаратлари
Артралгия	Висмут препаратлари

Ноҳўя таъсирларини олдини олиш учун айниқса, антацидлар узоқ вақт қабул қилинганда меъда ширасини назорат қилиш лозим. Қоннинг микро- ва макро-элементларини ҳам назорат қилиш тавсия этилади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Антацидлар хлорид кислотани нейтраллаб, меъда сақламасини бошқа ДВ билан биргаликда эвакуациясини тезлаштиради.

Антацидлар кучсиз асос ҳисобланган аминазин, анаприлин ва триметопримларнинг сўрилиш тезлигини оширади, чунки улар меъда шираси рН муҳитини ошишига олиб келади.

Антацидлар кучсиз кислота ҳисобланган сульфениламидлар ва барбитуратларнинг сўрилиш тезлигини пасайтиради. Антацидлар яна дигоксин, ЯҚНДВ, хлорпромазин, дифенин, Н₂-гистамин рецептори блокаторлари, бета-адреноблокаторлар, тетрациклинлар, фторхинолонлар, азитромизин, рифампицин, билвосита антикоагулянтлар, урсодезоксикол кислота препаратлари, темир препаратлари, хинидин, мексилетинлар сўрилишини ҳам секинлаштиради.

Ичакда эрийдиган шаклда чиқарилган ДВ билан бир вақтда қабул қилинганда меъда ширасининг ишқорий реакцияси таъсирида бу қобиклар тез парчаланиб кетиши мумкин. Бу ҳолат меъда ва 12 б. ичак шиллиқ қобигини таъсирланишига олиб келади.

М-холинolitikлар меъда сақламасини бўшашини секинлаштириб, сўрилмайдиган антацидлар таъсирини узайтиради.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЛАР

Тарихий маълумотнома

Атропин ва скополамин — оддий белладонна алкалоиди бўлиб, бу ўсимликнинг хусусиятлари Қадимги Ҳиндистонда маълум бўлган ва бир неча юз йиллар давомида шифокорлар томонидан қўлланиб келган. Рим империяси ва асрнинг ўрталарида бу ўсимликдан заҳарлаш учун фойдаланилган. Айнаш шу учун Линней оддий белладоннани *Atropa Belladonna* деб атаган. Атропос грек мифологиясида — ҳаёт ипини маълум вақтга келиб, узиб ташловчи тақдир худосининг каттасидир. Италиялик гўзал аёллар белладонна препаратини кўз қорачигини катталаштириш учун қўллаганлари сабабли, *белладонна* (чиройли, гўзал) номини олган. Бундан ташқари, атропин сассиқ бангидевона, скополамин эса — мингдевона таркибида учрайди. Ҳиндистонда сассиқ бангидевона илдизи ва барглариини ёндириб, исидан бронхиал астмани даволаш учун фойдаланилган. Бриганиялик колониячилар бу урфни фаҳмлаб, 1800-йилларнинг бошидан бошлаб, белладонна алкалоидини ғарб табобатида ҳам қўллай бошлашган.

1831 йилда Мейн биринчи марта атропинни тоза ҳолда олганидан сўнг, бу моддалар чуқурроқ ўрганила бошланди. 1867 йили Бецольд ва Блебаум атропин қайсар нерв таъсирини блоклагини, 5 йил ўтгач эса, Гейденгайн атропинни сўлак секрециясини ҳам сўндириниши аниқлади. Ҳозирги кунга келиб, кўп миқдорда ярим синтетик ва синтетик М-холиноблокаторлар яратилган. Бу препаратлар ишлаб чиқарилишидан асосий мақсад — МИЙ ва сийдик қонига кўрсатиладиган таъсирларни янада кучайтириш, сўлак секрецияси ва кўз қорачигини кенгайтирувчи таъсирларини эса, минимал даражага етказишдан иборат.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Меъда-ичак касалликларини даволашда қўлланадиган м-холиноблокаторларга қуйидаги гуруҳ препаратлари киради:

- Белладонна препаратлари: белладонна экстракти, белладонна тиндирмаси
- Белладоннанинг комбинацияланган препаратлари: бекарбон, беллалгин, беластезин

• Табiiий ва синтетик бирикма препаратлари: атропин, платифиллин, бускапан, метацин, пирензепин (гастроцепин)

М-холинорецепторларга кўрсатадиган таъсири бўйича қуйидаги гуруҳлар фарқланади:

• *Селектив М-холиноблокаторлар* (пирензепин). Улар асосан меъда ва 12 б. ичакда жойлашган M_1 -холинорецепторларга инсбатан танлаб таъсир кўрсатади.

• *Носелектив М-холиноблокаторлар* (атропин, платифиллин, метацин, белладонна препаратлари ва ҳ.). Улар орган ва тўқималарининг парасимпатик нерв тутамларининг охиридаги мускарин рецепторларига таъсир кўрсатади.

Бу рецепторларнинг блоклагиниши натижасида қуйидаги фармакодинамик таъсирлар кузатилади:

• Оғиз бўшлиғи, халқум, меъда ва бронх безларининг секретор фаолияти пасаяди. Катта бўлмаган дозаларда овқат ҳазм қилувчи ва бронхиал безлар, тери безларининг секретациясини блокланади.

- Қизилўнғач, меъда ва ичакларнинг мотор фаолияти тормозланади.
- Бронхлар, сийдик қоғи ва сийдик чиқариш йўллари тонуси пасаяди.
- Тахикардия ривожланади, АВ-ўтказувчанлик яхшиланади.
- Аккомодация спазми, кўз қорачиқларининг кенгайиши, кўз ичи босимини орттири кузатилади.

• Барча орган силлиқ мушакларининг қисқариш кучи ва тонуси пасаяди.

М-холиноблокаторлар асосан, меъда ширасининг базал ва тунги секретациясини пасайтиради, овқат кучайтирган секретацияга эса, камроқ даражада таъсир кўрсатади. Меъда ширасининг ҳажми ва умумий кислоталигини пасайтиради, меъда ширасидagi муцин ва ферментлар миқдорини камайтиради. Ўт ҳосил бўлишини тормозлайди, бироз холеспазмолитик таъсирлар кўрсатади.

М-холиноблокаторлар катта дозада психостимулловчи таъсир кўрсатади. Доза ортиб кетганда тутқаноқли тортишишлар, таъсирчан бўлиб қолиш, галлюцинация, ёш болаларда эса — нафас фалажи ривожланиши мумкин.

М-холиноблокаторлар орасида энг фаол препарат бўлиб, **Атропин** ҳисобланади. Атропиннинг *фармакодинамик самараси* унинг дозаси ва юборилиш йўлига боғлиқ. Препарат ГЭТ осон ўтади, қусиш марказини сўндиради, нафас марказини кўзғатади, титраш ва мушаклар таранглигини камайтиради.

Фармакокинетикаси: атропин ичишга (томчилари) қабул қилингандан сўнг тўлиқ сўрилади, қондаги максимал концентрацияси 1 с аниқланади, мушак орасига юборилганда эса — 15–30 мин. Қон плазмаси оқсиллари билан 40–50 % боғланади. Препарат миқдорининг деярли ярми жигарда метаболизмга учрайди, қолган қисми (35–50 %) ўзгармаган ҳолда сийдик билан буйрақлар орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври — 13–38 с.

Ножўя таъсирлари — оғиз қуриши, ташна бўлиш, кўз қорачиқларини кенгайиб кетиши, аккомодацияни бузилиши, тахикардия, сийдик ажралишини қийинлашуви, ичак атонияси, бош оғриши, бош айланиши, фотофобия. Катта дозада қўлланганда атропин ўткир психоз туридаги кескин психик ва ҳаракат бузилишларини чақирishi мумкин.

Буюришга қарши кўрсатмалар — глаукома, кучли атеросклероз, оғир даражали юрак етишмовчилиги, простата бези аденомаси, ўпка силининг фаол даври, умумий ҳолензлик. Кекса ёшли беморларга атропинни ўта эҳтиёткорлик билан буюриш лозим, чунки у сийдик тўтилиши ва ичак атониясини чақирishi мумкин.

Атропин йўлдошдан ўтади. Ҳомиладор аёлларда қаттиқ назорат қилинган текширишлар ўтказилмаган. Эксперимент шароитида 50 мг/кг дозада атропин юборилганда, ҳомилада салбий таъсирлар кузатилмаган. Ҳомиладор аёлга атропин вена ичига юборилса, ҳомилада кучли тахикардия чақирishi мумкин.

Эмизикли ва кичик ёшли болалар М-холинolitikларнинг токсик таъсирига жуда сезгир бўлади.

Платифиллин ўзининг хусусиятларига кўра атропинга яқин. М-холинореактив бирикмаларни блоклаб, платифиллин ичак, бачадон ва бошқа органларнинг силлиқ мушакларини бўшаштиради, аммо атропинга нисбатан сустроқ таъсир кўрсатади. Платифиллин безлар секретациясини кам даражада сўндиради, аккомодация ва кўз ичи босимига ҳам камроқ таъсир кўрсатади.

Платифиллин кислоталиги юқори бўлган гастритлар, яра касаллигини комплексли даволашда ва спазмолитик модда сифатида қўланади.

Буюрингга қарши кўрсатма — ёшиқ бурчакли глаукома. Буйрак ва жигар фаолияти бузилишининг оғир даражаларида эҳтиёткорлик билан буйриш лозим.

Метацин — самарадорлиги бўйича атропиндан суэт. ГЭТ деярли ўтмайди, шунинг учун асосан меъда, ичак, бронхларнинг М-холинорецепторларига периферик таъсир кўрсатади. Атропинга нисбатан бронхал безлар секрециясини кучлироқ сўндиради, қизилўнгач, меъда, ичак мушакларини бўшаштиради.

Глаукомада қўллаш мумкин эмас.

Беморда рефлюкс-эзофагит бўлса, М-холиноблокаторларни эҳтиёткорлик билан буйриш лозим, чунки улар қизилўнгач ва меъда моториксини пасайтириши, пастки қизилўнгач сфинктерини бўшаштириш таъсирига эга бўлгани учун, гастроэзофагеал рефлюксни кучайишига олиб келиши мумкин. Меъданинг чиқиш қисми стенозида моторикани пасайиши сақламини ушланиб қолиши ва ҳатто, уни тугилишга ҳам олиб келиши мумкин. Рефлюкс-эзофагит билан бирга келувчи қизилўнгач тешиги чуррасида М-холинolitikлар бемор ахволини ёмонлаштириб қўйиши мумкин. Кекса ёшли ёки организм кучсиз бўлиб қолган беморларда ичак гипотонияси бўлса, М-холиноблокаторлар ичак тугилишини чақириниши мумкин.

Гастродуоденал соҳада жойлашган M_1 -холинорецепторларни танлаб (селектив) блокловчи препаратларга **пирензепин** (гастроцепин) кирради. Кимёвий тузилиши бўйича бензодиазепиннинг учинкилик бирикмасидир. Нисбаган паст даражада липофил ва табиий, ГЭТ ёмон ўтади ва МНТ кам таъсир кўрсатади. Пирензепин меъда безларидан хлорид кислота ва пепсиноген секрециясини танлаб сўндиради, сўлак безлари, юрак, кўзнинг силлиқ мушаклари ва бошқа органларга деярли таъсир кўрсатмайди. Препарат гистамин раббатлангирган хлорид кислота секрециясини 25%, овқат таъсиридаги секрецияни — 50% ортиқ, пелсин ва базал секрецияни — 25—50% камайтиради. Пирензепин ҳимоя шиллиги ва ферментлар ишлаб чиқарилишини блокламайди, меъда шиллиқ қобиғи ва 12 б. ичак микрошаркуляциясини яхшилайдди, интрагастрал протеолизни сўндиради, яъни цитопротектор таъсир ҳам кўрсатади. Ножўя таъсирлар сони ва даражаси атропинга нисбатан бирмунча кам, бу препаратни бошқа ДВ нисбатан афзал (препаратни глаукома, простата беши аденомаси бўлган беморларда қўллаш мумкин) қилади.

Пирензепин гидрофил препарат ҳисобланади. ГЭТ ва бошқа гисто-гематик тўсиқлардан бироз ўтади. Препаратнинг биосингувчанлиги паст. Кам қисми жигарда метаболизмга учрайди, қисман ўт орқали ва 70% ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқарилади. Препаратнинг 60% қонда оқсиллар билан боғланган ҳолда айланаб юради. Ярим чиқарилиш даври 10,5 с. Қондаги максимал миқдорини 2 с аниқланади, терапевтик миқдорини 24 с ва ундан кўпроқ сақланиб қолади. Пирензепиннинг чиқарилиш тезлиги пасайганда оғиз қуриши, аккомодациянинг бузилиши, уйқучанлик, вестибуляр бузилишлар каби ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин.

Кўрсатмалар

- Меъда ва 12 б. ичак яра касаллигини даволаш ва олдинги олишда қўшимча восита сифатида
- Меъданинг секретор фаолиги юқори бўлган бўлган сурункали гастрит, эрозияли эзофагит, рефлюкс-эзофагит
- Золлингер-Эллисон синдроми
- МИЙ касалликларида ЯҚНДВ билан даволаш ўтказилиши натижасида эрозия-ярали жароҳатланиши

Дозалаш тартиби

Атропин асосан, клиник кечувга кўра кучли оғриқ синдроми бўлган ҳолларда кунига 3-4 марта 0,5-1 мл юборилади. Даволаш давомийлиги касалликнинг кечувида боғлиқ; яра касаллигида даволаш муддати 2-3 ҳафтагача узайиши мумкин.

Платифиллиннинг 5 мг таблеткаси ёки 0,2% 1-2 мл ампуласи кунига 2-3 марта м/о буюрилади.

Метациннинг 0,2 мг таблеткаси кунига 1-3 марта ёки 0,1% - 0,5-1 мл эритмаси кунига 2 марта буюрилади.

Пирензепин - даволашнинг биринчи 2-3 кунда 50 мг суткасига 3 марта овқатдан 30 мин олдин, сўнг 50 мг суткасига 2 мартадан буюрилади. Даволаш давомийлиги - 4-6 ҳафта. Зарур ҳолатларда вена ичига 5-10 мг кунига 2-3 марта юборилади.

Ҳозирги кунда янада фаол, кам ножўя таъсирларга эга бўлган янги антисекретор препаратларнинг пайдо бўлиши сабабли, меъда ва 12 б. ичак яра касаллигини даволашда селектив ва носелектив М-холиноблокаторлар ўз ўрнини йўқотиб бормоқда.

H₂-ГИСТАМИН РЕЦЕПТОРЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Гистаминга қарши фаолликка эга кўпгина препаратлар амалиётда 1950-йилларнинг бошларидаёқ қўллана бошлаган, ammo уларнинг барчаси гистаминнинг баъзи таъсирларига қаршилиқ қилган, жумладан, меъда секрециясига кўрсатадиган таъсирга. Блек ва ҳамкесблари хлорид кислотанинг меъдада ажралишини сўндирадиган препаратлар яратди ва бу гистаминни организмдаги ролини янада яхшироқ тушуниш имконини берди. Шундай қилиб, янги катта дори воситлар гуруҳи - H₂-гистамин рецептори блокаторлари яратилди.

Таснифи

Ҳозирги вақтда гистаминли рецепторларнинг бир нечта турлари фарқланади, улардан турли орган ва тўқималарда жойлашган H₁- ва H₂-рецепторлар энг кўп ўрганилган. Гастродуоденал соҳада асосан H₂-рецепторлар жойлашаган. Бу рецепторлар кўзгалганда (рағбатлантирилганда) организмда содир бўладиган ўзгаришлар 77-жадвалда келтирилган.

77-жадвал

H₁- ва H₂-рецепторларнинг вазифалари

Рағбатлантирилиш	
H ₁ -рецептор	H ₂ -рецептор
Силлиқ мушак қисқариши: меъда-ичак йўлида	Хлорид кислота секрецияси ортади Бачадон силлиқ мушаги бўшаши
нафас йўлларида	Мусбат ино- ва хронотроп таъсирлар
снийдик чиқариш йўлларида	Манфий дромотроп таъсир
бачадонда	Манфий батмотроп таъсир

Рецепторларнинг, айниқса, H₂-рецепторларнинг кўзгалиши натижасида ажраладиган гистамин сўлак ва меъда безлари, меъда ости безлари, ўт ажралиши ва айниқса, меъданинг хлорид кислота ишлаб чиқарувчи париетал ҳужайраларини рағбатлантиради. H₂-рецепторларни блокловчи препаратлар париетал ҳужайраларда хлорид кислота ҳамда пепсин ишлаб чиқарилишини торmozлайди, яъни антисекретор таъсир кўрсатади.

H_2 -гистаминли рецептор блокаторларига бешта авлод препаратлари киради:

- I авлод — циметидин
- II авлод — ранитидин
- III авлод — фамотидин
- IV авлод — низатидин
- V авлод — роксатидин

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу гуруҳ препаратлари хлорид ксилотанинг меъда базал секретиясининг 80–95 % пайсайдирди, пепсин ишлаб чиқарилишининг сўндиради, турли қўзғатувчилар (овқат, гистамин, коффеин ва ҳ.) кучайтирган меъда секретиясини сўндиради; тунги кислота ажралишининг 70–90 % пасайтиради. Меъданинг мотор фаолиятига деярли таъсир кўрсатмайди. Шу билан бирга, бу препаратлар қўлланганда меъда ва 12 б. ичакнинг мотор фаолиятини меъёрлаштириши ҳақида маълумотлар адабиётларда келтирилган. Бироқ, гастродуоденал тизимнинг ҳаракат фаолиятига бу гуруҳ препаратлари, айниқса циметидиннинг кўрсатадиган таъсири кучи ва давомийлиги бўйича периферик М-холинблокаторлардан кучлидир. Шу сабабли, кучли дискинезияда H_2 -рецептор блокаторларининг М-холинolitikлар билан биргаликда қўллаш мумкин.

H_2 -рецептор блокаторлари меъда ости безининг ташқи секретор фаолиятини ҳам сўндиради, шунинг учун бу препаратлар ўткир панкреатитни даволашда қўлланади. Ранитидин, фамотидин ва камроқ даражада циметидин простагландинларнинг эндоген синтезини кучайтириши йўли билан цитопротектор таъсир ҳам кўрсатади. Препаратлар таъсирида меъда шиллигини ҳосил бўлиши ва унинг ҳимоя хусусиятлари ортачи (таркибида гликопротеинлар миқдорини орттириш ҳисобига), меъданинг шиллиқ қобиғида қон айланishi ва эпителиал хужайраларни янгилашининг тезлиги кучаяди. Меъдада хлорид кислота секретиясини сўндирувчи дозада H_2 -рецептор блокаторлари қўлланганда, юрак ва артериал босимга деярли таъсир кўрсатмайди.

Циметидин, камроқ даражада ранитидин, жигарда цитохром P-450 ва P-448 оксидловчи тизими ферментларини сўндириши ва табиий, кўпгина дори воситалар ва эндоген моддаларнинг метаболизмининг секинлаштириши мумкин.

Фармакокинетика

H_2 -рецептор блокаторлари ичига қабул қилинганда яхши сўрилади. Қисман жигарда метаболизмга учрайди, ammo кўпроқ қисми (70–80 %) ўзгармаган ҳолда буйрақлар орқали чиқиб кетади (78-жадвал). H_2 -рецептор блокаторларининг умумий клиренси буйрак фаолияти бузилганда кескин түшиб кетади. Циметидин ва фамотидиннинг организмда тақсимланиши икки компонентли модель кўринишида кўрсатилган. Қон плазмаси оксиллари билан 15–30 % боғланади. Йўлдошдан ўтади, кўкрак безларига тушади ва сут билан ажралади. Препаратларнинг асосий фармакокинетик кўрсаткичлари 78-жадвалда келтирилган.

H_2 -рецептор блокаторларининг барчаси умумий таъсир механизмига эга, шу билан бир вақтда бир қанча фарқлари ҳам мавжуд:

- тизиллаб таъсир кўрсатиши, яъни фақат иккинчи турдаги рецепторлар билан ўзаро таъсирлашуви ва биринчи турдаги рецепторларга таъсир кўрсатмаслиги бўйича;
- кислота ишлаб чиқарилишининг ингибирлаш қобилияти бўйича;
- гўқималардан ўтиши ва бошқа органларга таъсир кўрсатишининг таъминловчи липидларда эриш даражаси бўйича;
- препаратни кўтара олиши ва ноҳўя таъсирлари бўйича;

- бошқа препаратларни жигардаги метаболизмга таъсир кўрсатувчи ширини Р-450 тизими билан ўзаро таъсирлашуви бўйича;
- «тўхтатиш» синдроми хослиги бўйича.

78-х

H₂-гистаминли рецептор блокаторларининг фармакокинетик кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Циметидин I-авлод	Ранитидин II-авлод	Фамотидин III-авлод	Низатидин IV-авлод
Ўртача бир марталик дозаси, мг	400	150	40	150
Биосингувчанлик, %	70	50	40	
Қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши, %	15-26	20	15-22	35
Ярим чиқарилиш даври, с	1,9	2,6	3,7	
Умумий клиренс, литр/с	80	40	1	
Ўзгармаган ҳолда сийдик орқали чиқарилиши, %	80	70	72	Катта миқдор
Самарали миқдорини сақланиш вақти, с	4	8		

Циметидин гуруҳининг бошқа препаратларидан фарқли, жигарнинг микросом ферментлари фаоллигини кўпроқ сўндиради. Антисекретор таъсир давомийлиги нисбатан қисқа — 6–8 с, шу сабабли, суткасига 3–4 марта буюрилади. Циметидин организмда меъданинг фақатгина H₂-рецепторлари билан боғланмасдан, балки бошқа тўқима рецепторлари билан ҳам боғланади. Баъзи беморларда бундай ўзаро таъсирнинг клиник аҳамиятга эга бўлган ноҳўя таъсирларни келтириб чиқариши мумкин. Катта дозаларда буюрилганда циметидин H₁-рецепторларга ҳам таъсир кўрсатиши мумкин.

Ранитидин циметидиндан фарқли, меъданинг H₂-рецепторлари билан селектив боғланади ва фаоллиги бўйича ундан 4–10 баробар устун ҳисобланади. Янада узоқ давом этувчи антисекретор таъсирга эга: ажралган меъда шираси ҳажми ҳамда уни таркибидаги водород ионлари концентрациясини камайтиради. Ранитидин ва циметидинни қабул қилиш тўхтатишганда «тўхтатиш» синдроми ривожланиши мумкин.

Фамотидин (Квамател 20 ва 40 мг табл.; Квамател-мини, табл. 10 мг; Квамател инъекция учун кукун, 20 мг) нафақат циметидиндан (40 баробар), балки ранитидиндан (8–10 баробар) ҳам фаолроқ препарат ҳисобланади. Аввалги препаратларга нисбатан рецепторларга танлаб кўрсатадиган таъсири янада юқори. «Тўхтатиш» синдроми чакирмайди. Цитохром Р-450 тизими билан деярли ўзаро таъсирлашмайди, бошқа дорилар метаболизмга таъсир кўрсатмайди. Фамотидин ангиандрон таъсир ва пролактин сатҳига таъсир кўрсатмайди, гинкомастия чакирмайди.

Низатидин ва роксатидин клиникада ҳозирча кенг қўллаш йўлга қўйилмаган. H₂-рецептори блокаторларининг самарадорлигидаги фарқлар уларнинг антисекретор таъсирини ривожланиши учун зарур бўлган дозаси билан белгиланади. Бундан

шқари, рецептор билан боғланиш кучи уларнинг таъсир давомийлигини белгилайди. Рецептор билан кучли боғланидиган препарат секин диссоциацияланади, табиий кислота ҳосил бўлишини узокроқ блоклайди. Масалан, базал секретция пайиши циметидин қабул қилингандан сўнг 2–5 с, ранитидинда — 7–8 с, фамотидинда — 10–12 с сақланиб қолади. Липидларда юқори даражада эриш хусусияти циметидинга хос, шу сабабли, бу препарат бошқа орган ва тўқималарга кириш ва кўп шқорда ножўя таъсирлар чақириниш хусусиятига эга. Ранитидин ва фамотидин — гидрофил препарат, тўқималарга ёмон ўтади, асосан, париетал хужайраларнинг H_2 -гистаминини рецепторларига таъсир кўрсатади.

Кўрсатмалар

- 12 б. ичак яра касаллиги (профилактика ва даволаш учун)
- Меъда яра касаллиги — авж олиш даврида қисқа муддатли даволаш учун. Қайталанганини олдини олиш учун камайтирилган дозаларда (кўпинча, ранитидин) бўлланади
- Меъданинг гиперсекретор ҳолатлари (гастритлар)
- Золлингер-Эллисон синдроми
- Меъда ва 12 б. ичакнинг симптоматик яралари
- Стероидли яралар (профилактика ва даволаш учун)
- Гастроэзофагеал рефлюкс, авж олиш даврида
- Гиперхлоргидрия билан боғлиқ жигилдон қайнаши (профилактика ва даволаш учун)
- Меъда ва 12 б. ичак яра касаллигида МИЙ юқори қисмларидан қон кетишлар

Дозалаш тартиби

Циметидин — 12 б. ичак яра касаллиги хуружини даволашда 200–400 мг кунига 3 марта (овқат вақтида) ва кечасига 400–800 мг буюрилади. Кечасига 1 марта 800 мг ёки 400 мг кунига 2 марта буюрилиши ҳам мумкин. Максимал суткалик доза — 2,0 г. Даволаш давомийлиги — 4–6 ҳафта. Хуружларни олдини олиш мақсадида кечасига 400 мг буюрилади.

ЯҚНДВ қабул қилиниши натижасида ривожланган яраларни даволаш учун юқорида кўрсатилган дозаларда 8 ҳафта давомида даволаш ўтказилади.

Рефлюкс-эзофагитда 400 мг суткасига 4 марта овқат вақтида ва кечасига буюрилади. Даволаш давомийлиги — 4–8 ҳафта.

Золлингер-Эллисон синдромида — 400 мг суткасига 4 марта, зарур ҳолатларда дозани ошириш мумкин.

Қон кетишларни олдини олиш ва стресс натижасида МИЙ юқори қисмидаги эрозияли-ярални жароҳатланишларини даволаш учун циметидин парентерал усулда юборилади, беморнинг аҳволи турғунлашгандан сўнг ичинга буюрилади, бунда суткалик дозаси 2,4 г ташкил этади.

Бўйрак фаолияти бузилган ҳолатларда циметидиннинг дозаси камайтирилади. Креатинин клиренси 30–50 мл/мин бўлганда — 800 мг/сут, 15–30 мл/мин — 600 мг/сут, 15 мл/мин кам бўлганда — 400 мг/сут дозаларда берилади.

Ранитидин — 12 б. ичак яраси ва меъда яраси хуружларида 300 мг дозада буюрилади (2 марта 150 мг эрталаб ва кечкурун ёки суткасига 1 марта) ва даволашни 4–8 ҳафта мобайнида давом эттирилади.

Рефлюкс-эзофагитда тавсия этиладиган доза 150 мг суткасига 2 марта, зарур ҳолатларда 150 мг суткасига 4 марта ташкил этади.

Золлингер-Эллисон синдромида ранитидин 600-900 мг/сут бир неча марта буюрилади.

Фамотидин меъда ва 12 б. ичак яраси касаллиги хуружида суткасига 20 марта ёки 40 мг кечасига буюрилади. Даволаш курси – 4–6 ҳафта. Зарур ҳолда препарат дозаси суткасига 80–160 мг оширилади.

Рефлюкс-эзофагитда – 20–40 мг кунига 2 марта 6–12 ҳафта давомида берилди.

Золлингер-Эллисон синдромида препарат дозаси ва даволаш давомийлиги шахс ёндошган ҳолда белгиланади, бошланғич доза одатда ҳар 6 с 20 мг ташкил қилади.

Бўйрак етишмовчилигида креатинин клиренси < 30 мл/мин бўлса, препаратни суткалик дозаси 20 мг камайтирилади ёки қабул қилиш оралиғи 36–48 соат узайтирилади.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар
 - Кичик ёшли болалар (14 ёшгача)
 - Жигар ва бўйрак фаолиятини оғир даражали бузилишлари
 - Юрак ритми бузилишлари
- Кекса ёшли беморлар бу препаратларни эҳтиёткорлик билан қабул қилиши керак.

Ножўя таъсирлар

Бош оғриши, чарчаш хисси, уйқучанлик, қусиш, диарея, миалгия, терида тошмалар.

Трансаминаза миқдорини оғриши, гепатит, цитохром Р-459 фаолигини бузилиши кўринишида кечувчи гепатотоксик таъсир, бу таъсир кўпинча шиметидин учун хос. Жигар фаолияти бузилган беморларга H_2 -рецептор блокаторлари эҳтиёткорлик билан камайтирилган дозаларда буторилади.

Циметидин ва ранитидин қўлланганда қондаги креатинин миқдори ортиб кетиши мумкин.

Нейтро- ва панцитопения, аутоиммун гемолитик камқонлик ривожланиши; узок вақт (6 ҳафтадан кўп) қўлланганда гонадотропин синтезини пасайиши кузатилиши мумкин, айниқса, циметидин қўлланганда.

Циметидин қўлланганда – гиперпролактинемия, импотенция, гинекомастия, галакторея ҳолатлари ривожланиши мумкин. Препаратнинг антиандроген таъсири (потенцияни пасайиши) кўп кузатилмайдди. Бу ножўя таъсир кўпинча Золлингер-Эллисон синдроми беморлари камида 1 йил давомида катта дозаларда (3–10 г/сут) препарат қабул қилганда ривожланади.

Бу гуруҳ препаратлари қабул қилинганда аллергиялар кузатилиши мумкин.

H_2 -гистаминли рецептор блокаторлари бронхоспазм чақириб, бронхообструктив касалликлар кечувчи оғирлаштириши (H_2 -рецепторларга таъсир кўрсатиб) мумкин.

«Гўхтагиш» синдроми – асосан шиметидин ва ранитидинга хос. Буни олдини олиш учун препаратлар дозасини аста-секин камайтириш лозим.

H_2 -гистамин рецептори антагонистлари нисбатан хавфсиз препаратлар бўлиб, камдан-кам ҳолатларда кучли ножўя таъсирлар чақиради. Бу гуруҳ препаратларидан фақат шиметидин энг кўп ножўя таъсирларга эга.

Янги тутилган чақалоқлар ва кекса ёшларда бу гуруҳ препаратлари ГЭТ ўтади ва ориентацияни бузилиши, диплопия, дизартрия, галлюцинация ва тутқалоқларни чақирishi мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

H_2 -гистамин рецепторлари блокаторлари бошқа ДВ билан биргаликда қўлланганда. Циметидин ва ранитидин жигарнинг микросомал ферментларини сўндириб, баъзи ДВ метаболиزمни тезлигини сўндириши ва уларни қондаги миқдорини ортиб кетишига олиб келишини назарда тутиш керак. масалан, теофиллин, эритромицин, билвосита антикоагулянтлар, метронидазол, диазенам каби препаратларни. Айниқса, жигардан «бирламчи ўтиш» таъсирга учрайдиган препаратлар (пропранолол, верапамил, этмозин, лидокаин ва ҳ.) миқдори ортиб кетади.

H_2 -рецептор блокаторлари билан антацидлар бир вақтда (масалан, 12 б. ичак ярасида оғриқ синдромини камайтириш учун) буюрилганда H_2 -рецептор блокаторлари сўрилишини пасайиб кетишига олиб келиши мумкин. Шу сабабли, бундай ҳолларда антацидларни H_2 -рецептор блокаторлари қабул қилгандан камида 1 соат ўтган бериш керак.

H_2 -рецептор блокаторлари сукральфат (вентер) билан бир вақтда қўлланганда ҳам уларнинг сўрилиши камайиши мумкин. Шунинг учун H_2 -рецептор блокаторларини сукральфат қабул қилишдан 2 с олдин бериш керак

Циметидин ёки ранитидин билан даволаш ўтказилганда алкоголь истеъмол қилиш тавсия этилмайди. чунки бундай ҳолларда алкогольни қондаги миқдори ортиб кетиши мумкин

Циметидин ва ранитидин новокаинамид билан бир вақтда қабул қилинганда, фаол каналча секретияси учун рақобат ҳисобига новокаинамидни буйрақлар орқали чиқарилиши пасаяди ва қондаги миқдори ортиб кетади

ПРОТОН НАСОСИ ИНГИБИТОРЛАРИ

Протон помпаси (протон насоси) — ферментли оқсил бўлиб, меъданинг қоплама ҳужайрасидаги секретор каналчаларнинг аникал қобинида жойлашган. Помпанинг асосий таркибий бирикмаларидан бири H^+/K^+ -АТФ-аза бўлиб, хлорид кислота секретиясининг охириги босқичига жавобгар ҳисобланади. Протон насоси иши натижасида H^+ ва Cl^- ионлари ҳужайрани тарк этади, K^+ ионлари эса реабсорбцияланади.

Протон помпаси ингибиторлари H^+/K^+ -АТФ-азани қайталанмайдиган даражада ингибирлайди ва хлорид кислота ишлаб чиқарилишини кескин камайтиради. Кислота ишлаб чиқарилиши H^+/K^+ -АТФ-аза қайтадан синтезланмагунча паст бўлиб туради. Препаратлар қоплама ҳужайралари соҳасида сульфенамил ҳосил қилади. у эса ўз ўрнида помпанинг сульфидрил гуруҳлари билан ўзаро таъсирлашади. Худди шундай таъсирни H^+/K^+ -АТФ-аза, *Helicobacter Pylori* нисбатан кўрсатгани учун омепразол ва лансопрозолнинг бактериостатик таъсири амалга ошади.

Бу гуруҳнинг энг маълум препаратларига киради:

- Омепразол
- Лансопрозол
- Пантопрозол (Контролок, таблетка, инъекция учун эритма)
- Рабепразол

Протон помпаси ингибиторлари хлорид кислотанинг базали, тутиги ва барча бошқа қўзғатувчилар кучайтирган секретиясини сўндириш қобилиятига эга. Меъда секретиси ҳажми, пепсин ва пчки омил маҳсулоти деярли ўзгармайди. Таъсир давомийлиги 2-3 сутка давом этади. Меъда секретиясига кўрсатадиган ингибирловчи таъсир кейинги дозалар юборилганида ортиб боради ва 4-кунга келиб, «плато» ҳосил

қилади. Бунда, хлорид кислота ишлаб чиқарилиши 95 % камаяди. H^+/K^+-ATP -блокаторлари меъданинг антрал қисми ва 12 б. ичакда ишллик ва

Протон помпаси ингибиторлари бекор қилинганда меъданинг секретор фаоли фақатгина 3–5 кундан кейин тикланади. Кўпгина олимларнинг таъкидлаши протон помпаси ингибиторлари энг самарали антисекретор препарат ҳисобланади. Омепрозол билан 4 ҳафталик даволаш ўтказилганда, 12 б. ичак яраси 85–95 ҳолатда чандиқланади. Рабепрозолнинг беморлардаги клиник самараси баъзи маъмолотларга асосан, ундан ҳам юқори. Бу гуруҳ препаратлари жигарда оксидаза ферментининг цитохром P-450 аралаш функциясини ҳам ингибирлайди.

Фармакокинетика

Бу препаратлар кислотага чидаменз бўлгани учун махсус асептик қобилига эга капсулани чайнаш мумкин эмас.

Омепрозол – кучсиз липофил асос бўлиб, сувда ёмон эрийди. Сўрилиши фақатгина 12 б. ичакда кечади. Биосингувчанлиги 35–40 %, кўрсати даволашда бу кўрсаткич 70 % ортади. Кекса ёшли беморлар, жигар етишмовчилигида биосингувчанлик 79–98 % ташкил қилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 95 % боғланади. Ярим чиқарилиш даври – 30–60мин, аммо препарат кучсиз асос бўлгани учун ушбу қолинади ва меъдани қопловчи ҳужайрасининг секретор каналчасини нормал муҳитида йиғилиб, H^+/K^+-ATP -азани қайталанмайдиган даражада инактивациялайди. Таъсири 24 с (4 суткагача) сақланиб қолади. шу сабабли, меъда секретациясини сўндирish мақсадида препаратни эртадан 1 марта буюрилади. Кўрсати қўлланганда «функционал йиғилиш феномени» кузатилади – яъни препарат миқдори эмас, балки антисекретор таъсир йиғилади.

Омепрозолнинг ўзи фармакологик фаол бўлмай, «про-дори» ҳисобланади. Фармакодинамик хусусиятларига меъданинг париетал ҳужайраларида эга бўлади. Улар боғланганида деярли қайталанмайдиган блок ҳосил бўлади, чунки сульфенами рецептордан ёмон диссоциацияланади. Молекуляр помпа фаоллигининг тикланиши унинг синтези билан белгиланади.

Жигардаги иккиламчи (тизимли) биотрансформацияси асосан сийдик орқали чиқиб кетадиган, кам даражада фаол бўлган метаболит ҳосил бўлишига олиб келади.

Протон насосининг бошқа ингибитори рабепрозолнинг (париет) биосингувчанлиги 52 % ташкил қилади, қайта ичилганда бу кўрсаткич ортмайди, балки турмуш бўлиб туради. Овқат ва антацидлар қабул қилиниши биосингувчанликка таъсир кўрсатмайди. Препаратни МИЙ сўрилиши 97 % ташкил эгади. Жигарда цитохром P-450 тизими ёрдамида метаболизмга учрайди. Асосан сийдик орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 0,7–1 с ташкил қилади.

Кўрсатмалар

- 12 б. ичак яра касаллиги
- Секретор фаолияти меъёрида ёки кўп бўлган меъда яраси касаллигининг хуруж даври
- Золлингер-Эллисон синдроми
- Ярали бўлмаган диспепсия
- Пептик ва стрессли яралар
- Рефлюкс-эзофагит
- Полиэндокрин аденоматоз, тизимли мастоцитоз
- *H. pylori* инфекциялари

Дозалаш тартиби

Омепрозолнинг суткалик дозаси касалликнинг оғирлик даражаси ва кечувига боғлиқ. Бу одатда суткасига 20 мг ташкил этади, аммо қайталанувчи кечишда, бошқа марта қарши ДВ нисбатан резистентлик бўлган ҳолатларда омепрозол суткасига камида 40 мг буюрилади. Золлинггер-Эллисон синдромида омепрозол суткасига 1 марта 60 мг (120 мг гача) буюрилади. Омепрозол суткасига 80мг кўп дозада берилса, уни 2 мартага бўлиб қабул қилиш тавсия этилади. Даволаш давоомийлиги — 2–8 ҳафта.

Гастродуоденал яраларни даволашда рабепрозолнинг юқори самараси 20 мг ва 10 мг дозани 1 марта қабул қилганда ҳам кузатилади. Зарур ҳолатларда рабепрозол суткасига 40 мг гача буюрилиши мумкин.

Қарши кўрсатмалар

- Протон помпаси ингибиторларига нисбатан юқори сезгирлик.
- Жигарнинг сурункали касалликларида ярим чиқарилиш даври узайиб кетиши сабабли, дозани камайтириш зарурияти туғилиши мумкин. Жигар етишмовчилигида протон помпаси ингибиторларини буюриш умуман тавсия этилмайди.

Ҳомиладор аёлларда протон помпаси ингибиторларини қўллан бўйича аниқ ва қатъий назорат қилинган текширишлар ўтказилмаган. Ҳомиладор қаламушларда ўтказилган экспериментларда шу нарса аниқландики, омепрозол жуда катта дозаларда ҳам тератоген таъсир кўрсатмаган. Шу билан бирга, қуёнларда ўтказилган экспериментларда, омепрозолнинг юқори дозалари (одамга бериладиган дозадан 17–172 баробар кўп) дозага боғлиқ ҳолда эмбрионнинг ўлими сонини ортиши, ҳомила резорбцияси ва ҳомиладорликни узилиши ҳолатлари кузатилган. Шу сабабли, ҳомилага кўрсатадиган таъсири бўйича омепрозол, қисқа муддатга буюрилганда ҳомиладор аёлга кўрсатадиган потенциал фойдаси юқори бўлган препаратлар гуруҳига киради.

Протон помпаси ингибиторларини сут безлари орқали ажралиши аниқ эмас. Бироқ, ВОЗ ҳар бир ҳолатда эмизишни тўхтатиш ёки ДВ бекор қилиш орасида таъсир ўтказишни тавсия қилади.

Протон помпаси ингибиторларини кекса ёшги беморларда қўлланишининг ўзига хос тамойиллари ҳақида маълумот йўқ. Бироқ, гериатрия беморларида метаболизм интенсивлиги пасайган бўлиши, чиқарилиш тезлиги секинлашган ва препаратлар биосингубчанлиги ортиб кетган бўлиши мумкин.

Ножўя таъсирлар

Протон помпаси ингибиторлари ҳам худди H_2 -блокаторлар каби узоқ вақт қўлланилганда «тўхтатиш» синдромини чақиритиши мумкин. Хлорид кислота ишлаб чиқарилиши пасайиб кетиши натижасида ривожланадиган гипергастринемия қоплама ҳужайралар вазнини ортиб кетишига олиб келади ва препарат бекор қилингандан сўнг, кислота ишлаб чиқарилиши бирмунча ортиб кетиши мумкин. Бироқ, баъзи олимларнинг фикрича, протон помпаси ингибиторлари «қайтариш» феноменини чақирмайди.

Бу гуруҳ препаратлари узоқ вақт қўллаганда, баъзи ҳолатларда шиллиқ ости қобиғида, айниқса, *H. pylori*-инфекцияси фонида ECL-ҳужайраларнинг (карциноидлар) гиперплазияси пайдо бўлиши аниқланган.

Умуман олганда, ножўя таъсирлар жуда кам — 1,5–3% ҳолатларда кузатилади. Протон помпаси ингибиторлари кўнгил айниши, бош оғриши, бош айланиши, диарея, қабзият, қорин дам бўлиши, йўтал, қорин ва елкада оғриқлар, терида

тошмалар, баъзида потенцияни пасайиши, гинекомастия ҳолатларини чақирди мумкин. Жуда камдан-кам ҳолатларда трансaminaза фаоллигини ортиши ривожланади. Ахлоргидрия натижасида аввал, деярли «стерил» бўлган меъда ва 12 б. ичакнинг шиллиқ қобиғи микроорганизмлар билан қопланиши (масалан, *H. pylori* транслокацияси) мумкин. Узоқ вақт қабул қилинганда, суяк-мия қон ҳосил бўлиши тизимнинг сўндирилиши натижасида нейтропения ва агранулоцитоз ривожланиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Антацидлар протон помпаси ингибиторларининг сўрилишини секинлаштиради ва пасайтиради, шунинг учун уларни бир-биридан 1 с олдин ёки 1-2 с кейин (лансопрозол) оралиғида қабул қилиш керак.

Бу гуруҳ препаратлари жигарнинг монооксигеназа тизимини ингибирлаш ҳусуниятига эга, шунинг учун уларни жигарда юқори даражада метаболизмга учрайди. ДВ билан бир вақтда бу юриш мақсадга мувофиқ эмас. Цитохром Р-450 фермент тизимини ингибирлаш бир вақтда қўлланаётган ДВ метаболизмни пасайиши уларнинг чиқарилишини секинлашуви ва қондаги миқдорини ортиб кетишига олиб келади. Пантопрозол ва рабепрозол препаратлари омепрозолга нисбатан цитохром Р-450 фермент тизими фаолиятига камроқ даражада таъсир кўрсатади.

Протон помпаси ингибиторлари рН-боғлиқ нордон (секинлашади) ва асосли (тезлашади) ДВ сўрилишини ўзгартиради.

ГАСТРОЦИТОПРОТЕКТОРЛАР

Бу гуруҳ дори воситаларига меъда ва 12 б. ичак шиллиқ қобиғини агрессив омилар таъсирига нисбатан чидамлигини оширувчи препаратлар кирди.

Шиллиқ қобиғи ҳимоясининг механизмлари қуйидагилардан иборат:

– гастродуоденал соҳа ҳужайраларининг салбий таъсирларга нисбатан чидамлигини кучайтириш – ҳақиқий цитопротекция;

– шиллиқ ҳосил бўлишини ортиши ва унинг сифатини яхшиланиши;

– шиллиқ қобиғ ҳужайраларида бикарбонатлар ишлаб чиқарилишини кучайтириш;

– меъда ва 12 б. ичак шиллиқ қобиғида микроциркуляцияни яхшиланиши;

– шиллиқ қобиғ ҳужайраларида регенерация жараёнларини фаоллаштириш;

– шиллиқ қобиғ нуқсонларини механик ҳимоялаш

Гастроцитопротекторларнинг у ёки бу таъсир механизмни устунлигига кўра, шартли равишда 5 гуруҳга бўлиш мумкин:

1. Плёнка ҳосил қилувчилар – сукральфат, коллоидли висмут препаратлари – денол, трибемол, вентрисол

2. Адсорбцияловчи ва ўраб олувчи ДВ – сималдрат (гелусил, гелусиллак)

3. Цитопротектив простагландинлар – простагландин Е синтетик аналогли мизопростол

4. Регенерациянинг рағбатлантирувчилари (препаратлар) – метилурацил, анаболик стероид гормонлар (ретаболил), биоген рағбатлантирувчилар (алоэ, каланхое ширалари, прополис), чирғаноқ (облепиха) ва наъматак мойлари, солкосерил, гастрофарм ва ҳ.

5. Шиллиқ ҳосил бўлишини рағбатлантирувчилар – қизилмия илдици препаратлари, карбенексолон ва ҳ.

Коллоидли висмут препаратлари

Бу препаратлар меъда ширасининг нордон муҳитида эрозия ва ярали жароҳатлар соҳасида гликопротеин-висмутли комплекс ҳосил қилади. Бунда ҳимоя тўсиғи ҳосил бўлиб, водород ионларининг қайта диффузияланишига тўсқинлик қилади, бу эса — эрозия ёки ярани битишини тезлаштиради.

Де-нол — висмутнинг коллоидли субцитрати бўлиб, МИЙ шиллиқ қобигига кўп қиррали таъсирлар кўрсатади:

- Эрозия-ярали соҳага маҳаллий ҳимоя таъсирини кўрсади.

Де-нол жароҳатланган шиллиқ қобик, нордон муҳитда ($\text{pH} < 4$) протеин билан комплекс ҳосил қилади, шу сабабли эрозия ва яра юзасида ҳимоя тўсиғи пайдо бўлади ва у хлорид кислота ҳамда пепсин таъсирига тўсқинлик қилади. **Де-нол** пепсин ва ўт кислоталарини ($\text{pH}=1,0-2,0$) боғлаб, цитотоксик таъсир ҳам кўрсатади.

• **Де-нол** простагландин E_2 маҳаллий синтезини кучайтиради. Шу сабабли, шиллиқ секрецияси ортади, қовушқоқлиги тикланади, водород ионларининг қайта диффузияланишига қаршилик кучаяди; бикарбонатлар секрецияси ортади, меъда эпителиида микроциркуляция ва регенерация жараёнлари яхшиланади.

• **Де-нол** репаратив регенерация механизмларига ижобий таъсир кўрсатади. Яра соҳасида ўсишнинг эпидермал омили йиғилишини кучайтиради ва пепсин таъсирида парчаланишини ингибиради.

• **Де-нол** *Helicobacter pylori* нисбатан антибактериал таъсир кўрсатади. Висмутнинг коллоидли субцитрати меъда ширасига сингиб киради ва у ерда бактерияларни нобуд қилади (бактерицид таъсир). Препарат бактерия юзасига ўтириб қолади, унинг девори ва цитоплазмасига сингиб, таркибий ўзгаришлар, ферментли тизимларнинг инактивациясини чақиради. Буларнинг барчаси бактериянинг ташқи муҳит омилларига нисбатан бўлган резистентлигини пасайишига олиб келади. **Де-нол**нинг антибактериал таъсири кўпинча нордон муҳитда ($\text{pH}=3,0-3,5$) яхши намоён бўлади. Бундай шароитда висмут шиллиқ қатламлари орқали яхши ўтади ва антибактериал таъсир кўрсатади.

Бироқ, микроорганизмлар тўлиқ нобуд бўлмайди, препарат бекор қилингандан кейин реколонизация кузатилади. Шунинг учун, *Helicobacter pylori* эрадикациялаш схемаларида **де-нол**ни антибактериал препаратлар билан комбинацияда буюриш тавсия этилади.

Фармакокинетика

Де-нол МИЙ ёмон, кўпи билан 5 % сўрилади. Қолган қисми (95 %) сўрилмайди ва висмут сульфид кўринишида организмдан ахлат билан чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври узун — 4-5 сутка; 8 ҳафтада тўлиқ чиқиб кетади. Шу сабабли, даволашнинг қайта курсини 2 ойлик танаффус қилиб ўтказиш тавсия этилади. **Де-нол** тавсия этилган дозалаш тартибида берилганда, висмутнинг қондаги ўртача миқдори курсли даволашдан сўнгги токсик миқдоридан 3-10 баробар кам бўлади.

Дозалаш тартиби

Де-нол 120 мг таблетка ёки 5 мл эритма (сувда эритилади) кўринишида суткасига 4 марта — 3 марта овқатдан 30 мин олдин ва 1 марта кечки овқатдан кейин 2 с ўтгач буюрилади. Даволаш давомийлиги 4-6 ҳафтани ташкил этади.

Ножўя таъсирлари

- Тил ва ахлатни қора рангга бўялиши.
- Диспептик белгилар — кўнгил айниши, қусиш, диарея.
- Узоқ муддат даволаш ўтказилганда «висмутли» энцефалопатия, артропатия ривожланиши мумкин.
- Баъзида — терида тошма ва қичиниш кўринишидаги аллергия реакциялар.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Де-нолнинг таъсири нордон муҳитда намоён бўлгани учун, уни антацидлар билан бир вақтда буюриш мумкин эмас. Зарур ҳолларда антацидларни де-нолни қабул қилишдан 30 мин олдин ёки кейин бериш тавсия этилади.

Сукральфат – сульфурланган дисахаридларнинг алюминийли тузи ҳисобланади.

Сукральфат яра юзасидаги некрозга учраган тўқималарнинг оқсиллари билан танлаб ўзаро таъсирлашади ва ҳимоя қобиги ҳосил қилади, яъни ярани худди «пломбалайди». Пепсин, ўт кислоталари ва ўт тузлари таъсирини шу йўл билан бартараф этади. Препарат кучли антацид таъсирга эга эмас, аммо тахминан 30 % ҳолатда меъда ширасининг пептик фаоллигини тормозлайди. Препарат ўт кислотаси, пепсинни адсорбциялаш ва простагландинлар синтезини ошириш хусусиятига эга.

Сукральфат жуда паст биосингувчанликка эга. Препаратнинг 90 % ортинги организмдан ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. СБЕ қонда алюминий миқдори ошиб кетиши мумкин.

Дозалаш тартиби

Препаратни 1 г (таблетка, гранула ёки пакетчаларда гель кўринишида) кунига 3 марта овқатдан 30–60 мин олдин ва кечасига буюрилади.

Яра касаллигининг даволашда таблетка кўринишида буюриш афзал ҳисобланса, эзофагит ва гастритларда – гель ёки гранула шаклларида буюриш мақсадга мувофиқ. Даволаш давомийлиги – 6–12 ҳафта.

Ножўя таъсирлари

Кам кузатилади, уларга – қабзият (2,3 %), оғиз қуриши (0,7 %), эпигастрага соҳада нохушлик, кўнгил айниши, бош айланиши, терини қичиши киради.

Қарши кўрсатмалар

Қарши кўрсатмаларга препаратга нисбатан юқори сезгирлик ва сукральфат билан бир вақтда тетрациклинларни қўлланиши киради.

СБЕ бўлган беморларда жуда эҳтиёткорлик билан бериш керак.

Ҳомиладорлик даврида ҳаётий кўрсатмалар асосида буюрилади. Эмизикли даврда қўлланганда, болаларда салбий таъсирлар кузатилгани кўрсатилмаган.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Сукральфат тетрациклинлар, ципрофлоксацин, норфлоксацин, дигоксин, рани-тидин, теофиллиннинг ретард шакли, варфарин, дифенилларнинг сўрилишини тормозлайди. Сукральфат билан бир вақтда қабул қилинадиган ДВ берилганда, уларни қабул қилиш орасида 2 соатлик танаффус қилиш тавсия этилади.

Сукральфатни H_2 -блокаторлар билан биргаликдаги (препаратларни қабул қилиш орасида интервални сақлаган ҳолда) комбинацияси 12 б. ичак яра касаллигини даволашда юқори самара бериши кўрсатилган.

Простагландинлар

Простагландинлар ҳужайра қобиги таркибига кирувчи эссенциал ёғ кислота-ларининг унумидир. Кўнгинга простагландинлар (G , A , I_2 ва бошқалар) меъда секретциясини ингибирлаб, меъда ширасининг кислоталиги ва пептик фаоллигини камайтиради, томирлар ўтказувчанлигини пасайтиради, микроциркуляцияни меъёрлаштиради, шиллиқ ва бикарбонатлар секретциясини кучайтиради.

Амалиётда PgE , синтетик ўхшамаси – мизопростол (сайтотек) қўлланади. Мизопростол меъданинг шиллиқ қобигида ишлаб чиқариладиган эндоген PgE_2 ўхшаш таъсир кўрсатади. Препарат меъданинг нариетал ҳужайралари простагландинларининг рецепторлари билан боғланиб, базал, рағбатланган ва тунги секретцияларни сўндиради.

Мизопростол ЯҚНДВ ва ГК қабул қилиш фондида ривожланган яраларни даволаш ва олдини олишда алоҳида ўрин тутади.

Таъсири 30 мин бошланиб, 3 с давом этади. Организмдан асосан, буйраклар орқали чиқиб кетади. Буйрак касалликларида дозани камайтириб бериш тавсия этилади.

Дозалаш тартиби

Мизопростол кунига 3 марта овқат вақтида ва ўйқуга кетишдан олдин буюрилади.

Ножўя таъсирлари

Диспептик ўзгаришлар, қоринда оғриқ, артериал босимни ўзгартириш, хайз циклини бузилиши, теридаги тошмалар, шип, уйқучанлик каби ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин. Ҳомиладорлик вақтида қўлланганда, ҳомилани ўз-ўзидан тушишига олиб келади.

Қарши кўрсатмалар

Ҳомиладорлик, лактация давлари, буйрак фаолияти бузилишининг оғир даражалари, ичакнинг яллиғланувчи касалликларида буюриш тавсия этилмайди.

Регенерацияни рағбатлантирувчилар (репаратлар)

Солкосерил — қора мол қонидан олинган оқсилсиз экстракт бўлиб, таркибида тўқималарда кислород ишлатилишини яхшиловчи (200 %) омилларни тутади. Солкосерил репаратив жараёнларни яхшилайди, тўқималарни гипоксия ва некроздан ҳимоя қилади, яралар жароҳатлар, куйиш, музлаб қолиш, ётоқ яраларда регенерация жараёнларини тезлаштиради.

Меъда ва 12 б. ичак яраси касаллигида яра битгунча м/о кунига 2 мл 2 марта, сўнг 2—4 мл м/о кунига 1 марта яна 2 ҳафта давомида буюрилади.

Метилурацил анаболик ва антикатаболик фаолликка эга, яра касаллигида оқсил синтезини кучайтиради, хужайра регенерацияси жараёнларини тезлаштиради, ярани битишига ёрдам беради.

Препаратни кунига 500 мг 4 марта овқат вақтида ёки овқатдан кейин берилади. Даволаш давомийлиги 30—40 кун.

Анаболик гормонлар — азот мувозанатини кучайтиради, мочевина, калий, фосфор, олтингугурт (сера) ажралишини камайтиради. Беморларда ишгаҳа яхшиланади, тана вазни ортади, баъзи касалликлардан кейинги реконвалесценция даври енгиллашади; яра, куйиш, жароҳатланиш соҳаларини битиши тезлашади. Айниқса, ҳолсизланган беморларни даволашда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

Чирғаноқ ва наъматак мойлари — каротин ва каротиноидлар, токоферол ва глиперидлар, олеин, линолен ва пальмитин кислоталар аралашмасидан иборат. Яра, куйиш соҳаларини битиб кетишига мураккаб таъсир кўрсатиш механизмига эга бўлган репарат ҳисобланади.

Яра касаллиги ва қизилўнгач жароҳатланишида 1 чой қошиқдан кунига 2-3 марта буюрилади.

Таъсир самараси паст бўлгани сабабли, бу препаратлар меъда ва 12б. ичак яраси касаллигини стандарт даволаш схемасига кўмакдош восита сифатида буюрилади.

Кўрсатмалар

- Меъда ва 12б. ичак яра касаллигини даволаш ва олдини олиш
- Гастритлар (эрозияли)
- Рефлюкс-эзофагит
- *Helicobacter pylori* эрадикацияси — висмут препаратларни (эрадикациялаш схемаси таркибига кирди)

Кислотага қарши фаоллиги жуда юқори бўлган препаратларни пайдо бўлиш сабабли, яра касаллигини даволашда ушбу препаратларни терапевтик ўрни камайди, аммо бу препаратларнинг ҳар бирини ўз ўрни ва буюришга маълум бир кўрсатмалари бор. Масалан, ЯҚНДВ-гастропатияларни даволаш ва олдини олиш учун яра ҳосил бўлиш хавфи юқори бўлган беморларга мизопростол буюрилади. Сукральфат гиперфосфатемия (уремия) бўлган беморларда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

МЕЪДА-ИЧАК ЙЎЛИНИНГ ТОНУСИ ВА ПЕРИСТАЛЬТИКАСИНИ МЕЪРЛАШТИРУВЧИ – ҚУСИШГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР

Меъда ва 12 б. ичак моторикасини бошқариш учун ва асосан, кўнгил айнаш ва қусишни тўхтатиш учун меъда-ичак тонуси ва перистальтикасини меъёрлаштирувчи – «прокинетикилар» қўлланади. Улар қусиш марказининг триггер соҳасини сўндиради ва марказий таъсир кўрсатади.

Қусишга қарши препаратлар фармакологик таъсири буйича 3 та гуруҳга бўлинади.

1. Дофамин рецепторларни блокловчи, марказий таъсир кўрсатувчи препаратлар – метоклопрамид, домперидон, цисаприд.
2. Серотонин рецепторларни блокловчи, марказий таъсир кўрсатувчи препаратлар – гранисетрон, ондансетрон, трописетрон.
3. Дофамин ва холинорецепторларни блокловчи, марказий таъсир кўрсатувчи препаратлар – тиэтилперазин.

Биринчи гуруҳ препаратлари марказий дофамин рецепторларни блоклайди. Улар бош мия ўзагининг триггер соҳасига таъсир кўрсатиб, меъда секрециясига таъсир кўрсатмасдан, меъда ва ичакнинг моторикасига бошқарувчи таъсир кўрсатади. Шу йўл билан қусишга қарши самара кўрсатади, хиқичоқни тинчитади, кўнгил айнишини бартараф этади. Улар гастрин ишлаб чиқарилишини тўхтатиб, томир кенгайтирувчи таъсир кўрсатади, қорин бўшлиғи органларидаги қон оқимини яхшилайди, репаратив жараёнларни кучайтиради.

Метоклопрамид (Церукал, 10 мг таблетка ва 0,5 % 2 мл эритма) ГЭТ ўтади ва таламус, гипоталамус ва мия ўзагидаги D_2 -дофамин рецепторларига антагонистик таъсир кўрсатади. Лабиринт аппаратига ҳам тормозловчи таъсир кўрсатади. Меъда перистальтикасининг кучайиши меъда ва 12 б. ичакнинг периферик D_2 -дофамин ва $5HT_3$ -серотонин рецепторларини блокляниши нағижасида амалга ошади.

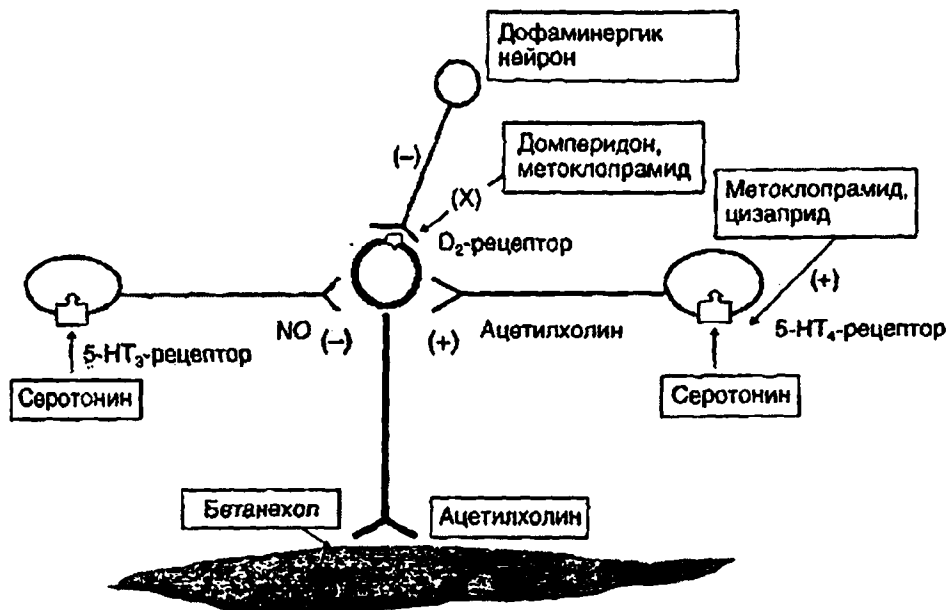
Метоклопрамид қизилўнғачнинг ҳаракат фаоллигини пасайтиради, пастки қизилўнғач сфинктери тонусини оширади, меъдани бўшашини тезлаштиради, меъданинг пилорик қисми фаоллиги ва 12 б. ичак перистальтикасини оширади. Препарат овқатнинг ингичка ичакдаги ҳаракатини тезлаштиради, перистальтикани жуда ҳам кучайтirmайди ва диарея чақирмайди. Гастроэзофагеал ва дуоденогастрал рефлюксни бартараф этади.

Метоклопрамид МИЙ яхши сўрилади. Қондаги максимал миқдори 30–120 мин аниқланади. Жигарда метаболизмга учрайди, организмдан асосан метаболитлар шаклида сийдик орқали (75%) чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври – 24 с. Препаратнинг меъда сақламаси эвакуациясини тезлаштирувчи таъсири тахминан 3 с давом этади, қусишга қарши таъсири эса – 12с.

Препарат 1 таблеткадан кунига 3-4 марта овқатдан 10 мин олдин ёки кўрсатма асосида қабул қилинади. Кучли кўнгил айнаши ёки қайталанаётган қусишларда м/о ёки в/и 1-2 мл кунига 4 мартагача буюрилади.

Домперидон (могилум) худди метоклопрамиддек, МИЙ мотор-эвакуатор функциясига таъсир кўрсатувчи D_2 -дофамин рецепторларини блоклайди, аммо ГЭТ

ўтмайди ва табиий, экстрапирамидал бузилишлар билан боғлиқ бўлган салбий таъсирлар кўрсатмайди. Қизилўнғач, меъда ва 12 б. ичакка метоклопрамидга ўхшаш таъсирлар кўрсатади. Ингичка ва йўғон ичак тонуси ва моторикасини оширади. Препарат меъда шираси секрециясига таъсир кўрсатмайди.



25-расм. Прокинетик воситаларнинг таъсир нуктаси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Препарат оч қоринга қабул қилинганда яхши сўрилади. Овқат сўрилишни камайтиради. Қондаги максимал миқдори 1 с аниқланади. Ярим чиқарилиш даври – 7–9 с.

Домперидон 1 таблеткадан кунига 3–4 марта овқатдан 10–30 мин олдин ва зарур ҳолларда кечасига буюрилади. Оғир ҳолатларда дозани 2 баробарга ошириш мумкин. Бўйрак фаолияти бузилганда препарат дозаси камайтириб берилади.

Цисаприд (координакс) таъсир механизми бўйича домперидондан фарқ қилади. Унинг моторикага кўрсатадиган таъсири МИЙ нерв тутунларида жойлашган 5-НТ₁ серотонинли рецепторларни фаоллаштириш йўли билан ацетилхолин ажралишини кучайтиришдан иборат. Шу билан бир вақтда, цисаприд МИЙ периферик 5-НТ₃ серотонинли рецепторларининг антагонисти бўлиб ҳисобланади. Препарат меъданинг мотор-эвакуатор фаоллигини оширади, гастро-эзофагеал рефлюксни бартараф этади. Ингичка ва йўғон ичакнинг моторикасига кучли рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади.

Цисаприд ичишга қабул қилинганда тез сўрилади ва 30–60 мин таъсири бошланади. Қондаги максимал миқдори 1–2 с аниқланади. Ярим чиқарилиш даври – 10 с, шу сабабли суткасига 2 марта буюрилади. Цисаприд жигарда метаболизмга учрайди, бўйрақлар ва ичак орқали чиқиб кетади.

Цисаприд 5–10 мг суткасига 3 марта овқатдан 15 мин олдин ва 1 марта кечасига буюрилади.

Бўйрак ва жигар етишмовчилигида препарат дозаси 2 баробар камайтирилади.

Сульпирид (эглонил) метоклопрамидга ўхшаб, меъда, унинг чиқиш қисми ва 12 б. ичакнинг ҳаракат фаоллигини меъёрлаштиради. Гастрин ишлаб чиқарилишини секинлаштиради, МИЙ органларида қон айланишини яхшилайти, репаратив жараёнларни кучайтиради. Сульпирид дофаминергик рецепторларни блокшидан ташқари, бироз антисеротонин таъсир ҳам кўрсатади. Нейролептик таъсирга эга. Препаратни 100–200 мг кунига 2 марта буюрилади. Ўртача терапевтик дозаси – 100–800 мг/сут.

Ноҳўя таъсирлари – хавфсираш, безовталиқ, таъсирчанлик, титраш, уйқунинг бузилиши.

Препаратни алкоголизм, постравматик энцефалопатия, диэнцефал синдромли беморларга буюриш мумкин эмас.

Серотонин рецепторларини танлаб блокловчи **иккинчи гуруҳ** препаратларига гранисетрон, ондансетрон, трописетрон препаратлари киради. Дофамин рецепторларини блокловчи препаратлардан фарқли, 5-НТ₂-рецепторларнинг селектив антагонистлари турли этиологияли, жумладан, химиотерапия чақирадиган ҳамда операциядан кейинги меъда диспепсияси синдромидаги қусишларни бартараф этади.

Ондансетрон (Эмертон 8 мг табл. ва инъекция учун эритма 8 мг/4 мл) нейронларнинг серотонинли 5-НТ₂-рецепторларини танлаб блоклайди, серотонин ажралиши билан боғлиқ бўлган кўнгил айнаши ва қусишни бартараф қилади. Цитостатиклар, нури терапия, операциядан кейинги даврда даволаш мақсадида қўлланади.

Ондансетрон МИЙ 60 % сўрилади. Қондаги максимал миқдори ичишга қабул қилинганда 1,5 с., м/о юборилганда эса – 10мин аниқланади. Плазма оқсиллари билан 75 % боғланади. Препаратнинг 85–90 % жигарда метаболизмга учрайди. Ярим чиқарилиш даври – 3 с. Препарат 4–8 мг суткасига 2 марта буюрилади.

Трописетрон ҳам ондансетронга ўхшаб, периферик тўқима ва МНТ жойлашган серотонинли 5-НТ₂-рецепторларнинг конкурентли антагонисти ҳисобланади.

Ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади. Препаратнинг максимал миқдори 3 с аниқланади, қон плазмаси оқсиллари билан 71 % боғланади. Жигарда метаболизмга учрайди, асосан буйраклар орқали метаболитлар шаклида, фақат бироз қисми (8 %) – ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Препарат 5 мг суткасига 1–2 марта ёки в/и 2–5 мг томчилаб юборилади.

Гранисетрон серотонинли рецепторларга нисбатан юқори селектив антагонистик таъсирга эга препарат ҳисобланади.

Препарат 0,002–0,009 г суткасига 2–3 марта буюрилади.

Бу гуруҳ препаратлари қўлланганда бош оғриши, бош айланиши, диарея ёки қабзият каби салбий таъсирлар кўзатилиши мумкин. Ондансетрон қабул қилинганда кўкрак қафасида оғриқлар, аритмия, артериал босимни пасайиб кетиши каби ҳолатлар ривожланиши мумкин.

Кўрсатмалар

- Кўнгил айнаши, қусиш
- Операциядан кейинги ичак атонияси
- Меъда бўшагини бузилиши (гипокинетик)
- Рефлюкс-эзофагит
- Яра касаллигини комплексли даволаш
- Ўт йўллари дискинезияси
- Қорин дам бўлиши, хиқичоқ
- Токсемия, нури терапия, ДВ қабул қилиш, пархезни бузилиши, рентгенологик текширишлар, эндоскопия фонида ривожланган қусишлар

• Эмизикли болаларда қусиш, гастро-эзофагеал рефлюкс, пилороспазм ривожланиш ҳолатлари

Метоклопрамид, сульпирид ва иккинчи гуруҳ препаратларини кўнгил айнини, вестибуляр бузилишлар фонда ривожланган, марказий келиб чиқувчи қусишларда ҳам буюриш тавсия этилади.

Қарши кўрсатмалар

- Препаратга нисбатан юқори сезгирлик
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар (иккинчи гуруҳ препаратлари)
- Болалик даври (трописетрон)
- Ичак тутилиши, ичак перфорацияси, МИЙ қон кетишлар (метоклопрамид, домперидон)
- Пролактинга боғлиқ ўсмалар, эпилепсия, экстрапирамидал ҳаракат бузилишлари (метоклопрамид)

Метоклопрамидни артериал гипертония, бронхиал астма, жигар фаолияти бузилган беморлар ва 2—14 ёшгача бўлган болаларга эҳтиёткорлик билан буюриш тавсия этилади. Жигар етишмовчилиги бўлган беморларга домперидон эҳтиёткорлик билан буюрилади.

Ножўя таъсирлар

Бу гуруҳ препаратларининг энг кўп кузатиладиган ножўя таъсирларига уйқучанлик, ҳаракатни секинлашуви (транспорт ҳайдовчиларига буюриш мумкин эмас), тез чарчаш киради. Узоқ муддат қабул қилинганда, айниқса, кекса ёшли беморларда мушаклар дискинезияси ва паркинсонизм кўринишидаги экстрапирамидал бузилишлар кузатилади. Қон зардобида пролактин миқдорини ортиб кетиб, галакторея, гинекомастия ва аменореяга олиб келиши мумкин.

Болаларда юқори таъсирчанлик ва тутқаноқлар кузатилиши мумкин.

Юқорида кўрсатилган ножўя таъсирлар кузатилгани сабабли, охириги йилларда метоклопрамид узоқ вақтли даволаш учун кам қўлланмоқда, унинг ўрнини янги прокинетиклар — домперидон ва цисаприд эгаллади.

Домперидон ўтиб кетувчи ичак спазмини чақиритиши мумкин. Гиперпролактинемия, галакторея, гинекомастия, аллергик реакциялар ҳам ривожланиши мумкин. Экстрапирамидал бузилишлар метоклопрамид қўлланганига нисбатан кам ривожланади ва улар тўлиқ қайтиб кетади.

Иккинчи гуруҳ препаратлари қўлланганда бош оғриши, бош айланиши, диарея ёки қабзият ривожланиши мумкин.

Ондансетрон кўкрак қафасида оғриқлар, артериал босимни ортиши, аритмия, хиқичоқ, оғиз қуриши, бронхоспазм, беҳосдан ҳаракат бузилишларини чақиритиши мумкин. Аллергик реакциялар кўпинча, ангионевротик Квинке шиши кўринишида кечади.

Трописетрон артериал гипертония касаллигида артериал босимни ортиши, кўриш галлюцинацияларини чақиритиши мумкин.

Гранисетрон қонда жигар ферментлари фаоллигининг транзитор ортиши, бош оғриши, қабзиятлар чақиритиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Метоклопрамид аспирин, парацетамол, этанол, тетрациклин, леводопа, ампициллинларнинг сўрилишини кучайтиради, дигоксиннинг сўрилишини пасайтиради.

Метоклопрамидни бир вақтда фенотиазин ва бутирофенон препаратлари билан қўллаганда, уларнинг экстрапирамидал таъсири кучаяди.

Домперидонни бир вақтда антацид ва антисекретор препаратлар билан қўллаш тавсия этилмайди, чунки улар препаратнинг биосингувчанлигини пасайтириб юборади.

Домперидон ва жигар МОС ингибиторлари қўлланганда препаратнинг қондаги миқдорини ортиб кетиши мумкин.

Ондансетрон цитохром Р-450 фермент тизими таъсирида метаболизмга учрайди, шунинг учун жигарнинг МОС индукторлари (барбитуратлар, гризеофульвин, фенитоин, рифампицин ва ҳ.) ҳамда ингибиторлари – аллпуринол, макролидлар, циметидин ва бошқаларни эҳтиёткорлик билан буториш лозим.

HELICOBAKTER PYLORI – ТАЪСИР КЎРСАТУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

МИЙ бевосита таъсир кўрсатмайдиган, ammo қатор касалликларни комплексли даволашда қўлланадиган яна бир ДВ гуруҳи мавжуд. Булар – яра касаллиги, антрал гастрит каби касалликларни ривожланишида катта роль ўйнайдиган *Helicobacter pylori* таъсир кўрсатувчи антибактериал воситалардир.

Қатор гастроэнтерологик ассоциацияларнинг (Россия, Америка, I, II ва III Маастрихт консенсуси, Ўзб.Респ. гастроэнтерологлар Илмий Маркази) тавсияларига асосан, *H.pylori* инфекциясини даволашга кўрсатма бўлиб қуйидаги ҳолатлар ҳисобланади:

- Сурункали хеликобактерли гастрит
- *H.pylori*-ассоциацияланган яра касаллиги
- *H.pylori*-ассоциацияланган, зарарлиги кам даражали меъда лимфомаси
- Бошланғич ўсма натижасида ўтказилган меъда резекцияси
- Функционал диспепсия, гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, ЯҚНДВ қабул қилиниши – беморларда хеликобактер инфекцияси бўлса (беморнинг ҳоҳишига кўра ўтказилади, чунки *H.pylori* эрадикациясини албатта ўтказиш мавҳум ҳисобланади).
- Хеликобактер инфекцияси бўлган ҳолатда ярадан қон кетишларда самарали консерватив даволаш ўтказилгандан кейинги ҳолатлар. *H.pylori* эрадикацияси қон кетиш ва яра касаллиги хуружини қайталаниш хавфини камайтиради.

Даволашдан олдин *H.pylori* инфекцияси мавжуд бўлган турли усуллар ёрдамида аниқланади. Хеликобактер инфекция мавжудлиги ҳақида хужжатли тасдиқ бўлмаса, қуйидаги ҳолатларга риоя қилинади:

– 12 б. ичак яра касаллиги, айниқса, ёшларда, меъда шираси кислоталиги юқори бўлганда *H.pylori* инфекцияси 90–95 % ҳолатларда бўлади.

– *H.pylori* билан зарарланиш эрозияли гастрит ва гиперацид ҳолатли беморларда ҳам кузатилади. Демак, бундай беморларда хеликобактер инфекцияга қарши даволаш «кўр-кўрона» ўтказилиши мумкин. Бошқа ҳолларда эса, *H.pylori* борлиги текширилиши керак.

H.pylori эрадикацияси ўтказиш учун энг самарали антибактериал препаратлар бўлиб, кларитромицин ва бошқа «янги» макролидлар, амоксициллин, тетрациклин, камроқ даражада – метронидазол ва тинидазол ҳисобланади. Кўрсатиб ўтилган препаратларнинг фармакодинамик, фармакокинетик ва ножўя таъсирлари «Антибактериал дори воситаларнинг клиник фармакологияси» бобида кўриб чиқилган.

Эрадикацион терапияга қўйиладиган талаблардан бири – унинг комбинацияланган хусусиятга эга эканидир. Кўпинча, уч ёки тўрт компонентли терапия

ўтказилади, уларнинг таркибига протон помпаси ингибитори, баъзида H_2 -гистамин рецептори блокаторлари ва иккита хеликобактерга қарши препарат киради.

Охирги вақтларда қуйидаги схема энг кўп қўлланмоқда — рабепрозол (ёки пантопрозол ва омепрозол) ва юқори дозаларда кларитромицин ва амоксициллин, баъзида метронидазол препаратлари 14 кун давомида (аввал қўлланадиган етти кунлик даволаш ўрнига) буюрилади. Бундай усулда даволаш *H. pylori* тўлиқ эрадикациясини таъминлайди.

ИЧАК ДИСПЕПСИЯСИ СИНДРОМИДА ҚўЛЛАНАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Ичак диспепсияси синдроми деганда, қоринда оғриқ ва/ёки нохушлик ҳисси, қорин дам бўлиши, ич бузилиши — диарея ёки қабзият, ёки уларни галма-гал алмашувини жамловчи симптомлар комплексни тушунилади. Ичак диспепсиясини чақирувчи сабаблар турлича бўлиши мумкин — ингичка ёки йўғон ичак касалликлари, таъсирланган ичак синдроми, дисбактериоз, Крон ва Уипл касаллиги ва ҳ. Ичак диспепсияси синдроми ривожланган сабабларга кўра, этиопатогенетик даволаш ўтказилади ҳамда асосий клиник белги — диарея ёки қабзият бартараф қилинади.

Диареяни даволашда қўлланадиган дори воситалар

Диарея (ич кетиши) — суоқ шаклдаги ахлат массаларини чиқарилиши натижасида ичакни тез-тез ёки бир марталик бўшашидир. Диареянинг патогенезида асосан 4 та механизм иштирок этади: ичак гиперсекрецияси, ичак ичида осмотик босимни баланд бўлиши, ичак сақламаси транзитининг бузилиши ва ичак гиперэкссудацияси. Диарея давомийлиги 2-3 ҳафтадан ортиқ бўлмаса — ўткир, агарда 4–6 ҳафта ва ундан кўп бўлса — сурункали бўлиши мумкин.

Диареянинг этиология ва патогенези кўп қиррали бўлишини назарда тутиб, клиник амалиётда бир-биридан кимёвий тузилиши ва таъсир механизми бўйича фарқланадиган кўплаб қуйидаги ДВ қўлланади:

- **Антибактериал препаратлар** — интетрикс, нифуроксазид (эрсифурил), энтеро-седив, дипендал М (бактериал этиологияли диареяда қўлланади).

Антибактериал препаратлардан ташқари, диареяга қарши таъсирга эга **бактериал препаратлар** ҳам қўлланади — бактисубтил, энтерол ва хилак-форте. Масалан, бактисубтил IP-5832 бактерия, кальций карбонат, оқ лой, титан оксиди ва желатиннинг ўсмасидан иборат. **Хилак-форте** — ичак нормал микрофлорасида моддалар алмашинуви маҳсулотларининг (сут кислотаси, лактоза, аминокислота, ёғ кислоталари) стерил концентратидир.

- **Адсорбцияловчи воситалар** — смекта, аттапульгит, таннакомп.

Смекта кучли адсорбцияловчи хусусиятга эга, шиллиқ қобиқни турғунлаштиради, меъда ва ичак шиллиқ қобиқларини водород ионлари, хлорид кислота, ўт тузлари, вируслар, бактерия ва бошқа агрессив омилларнинг салбий таъсиридан ҳимоя қилади. Препарат 3 г суткасига 3 марта буюрилади.

Аттапульгит коллоид шаклдаги алюминий-магнийли силикатдан иборат; диареяга қарши, адсорбцияловчи ва ўраб олувчи шифобахш хусусиятларга эга.

Ичишга қабул қилинганда сўрилмайди, меъда ва ичакнинг шиллиқ қобиғида ўзига хос плёнка ҳосил қилади. Суоқлик, токсик моддалар, бактерияларни адсорбциялайди, яллиғланиш реакциясини камайтиради, ичак микрофлорасини меъёрлаштиради. Ҳар бир суоқ ахлатдан кейин 1,5 г буюрилади. Максимал суткалик дозаси 9 г. Олти ёшгача бўлган болаларга бериш ман этилади. Бошқа ДВ биргаликда буюрилганда уларнинг сўрилишини бузиши мумкин.



Кириш	Сўрилиш	Ионлар миқдори, ммоль/л				Осмолярлик
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	
9	6	60	15	60	15	Турли
3		140	8	100	30	Изотоник
1,5	1,5	140	8	60	70	Изотоник
0,1		40	90	15	30	Изотоник

26-расм. Ичакда сув-электролит мувозанати

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Таннакомп ҳам қовушқоқ, микробга қарши, диареяга қарши ва яллиғланишга қарши таъсирлар кўрсатади. Махсус бўлмаган (носпецифик) диарея (сайёхлар диареяси, овқатланиш хусусиятини ўзгариши ва ҳ.) бўлган беморларни даволаш учун кўрсатилган.

• *Меъда ва ичакнинг ҳаракат фаоллигини бошқарувчилар* — лоперамид (имодиум), октреатид, дорили ўсимликлар (арпабодиён, бўзночи, қора андиз, тоғрайхон, далачай, кашнич уруғи, мойчечак, қизилмия, черника, шумурт ва ҳ.)

Лоперамид — препаратнинг диареяга қарши фаоллиги унинг ичак деворини айлана ва кўндаланг мушакларидаги опиат рецепторлари билан ўзаро таъсирлашиш қобилияти ҳамда ацетилхолин ва простагландинлар ажралишини ингибирланиши билан боғлиқ. Лоперамид перистальтика ва ичак сақламаси ҳаракатини секинлаштиради. Ичишга қабул қилингандан сўнг тахминан 40 % ичакда сўрилади, қондаги максимал миқдори 5 с аниқланади, жигарда метаболизмга учрайди, ахлат ва сийдик билан чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври — 9—14 с.

Лоперамид қўлланганда қоринни дам бўлиши, қабзият, кўнгил айниши, уйқучанлик, оғиз қуриши каби ноҳўя таъсирлар кузатилиши мумкин. Бундай ҳолларда препарат бекор қилинади.

Препаратни буюришга қарши кўрсатмалар — ҳомиладорликнинг биринчи ўйлиги, препаратни кўтара олмаслик, ичак тугилиши, носпецифик ярали колитнинг оғир даражаси, Крон касалиги, псевдомембраноз колит (опиатлар ичакни кескин «токсик» кенгайиб кетишини чақариши мумкин).

Октреатид — соматостатиннинг синтетик ўхшамаси. Секрецияни камайиши ва ичакнинг ҳаракат фаоллигини пасайишига олиб келади. Тери остига юборилади, у ердан тез сўрилади, қондаги максимал миқдори 20—30 мин аниқланади. Таъсир давомийлиги 12 с. Ҳомиладорлик даврида қўллаш мумкин эмас.

Бўшаштирувчи дори воситалар

Қабзият — ичакни баъзида ёки мунтазам тўлиқ бўлмаган, секинлашган, қийинлашган ҳолда қаттиқ ахлат массаси шаклида бўшати. Бунинг энг кўп сабабларидан бири ахлат массаси шаклланиши жараёнлари ва уларнинг йўғон ичакдаги ҳаракатини

бузлешлари — йўгон ичакнинг мотор фаолиятинини (дискинезия) бузмилшари; дефекацияга бўлган тўбни ҳоҳишни пасайиши; ахлатни ичакдан нормал ўтишти; ўткинлик қилувчи йўгон ичакнинг анатомик тузилишини ўзгартири хисобланади. Кабзатни даволаш учун қуйидаги гурӯҳ препаратлари қўлланади:

- Осмотик бўшаштирувчи воситалар — лактулоза (нормаз, дюфалак), макрогол (форлакс)
- Ичакдан сувни сўриштиришни тўхтатувчи воситалар — сано, сабур, ровоч милдиз, тоғ жумрути препаратлари; кастор мой
- Синтетик бўшаштирувчилар — бисакодил (дульколак), натрий пикосульфат (Гүтолак)
- Тузи бўшаштирувчилар — натрий сульфат, магний сульфат, карловар тузи
- Ахлат массаси ҳажминини оширувчи воситалар — сорбитол, ламинарий, метил-шеллюлоза, кепаклар, зенпр пастаси ва Ҳ.
- Ахлат массасини юмшатувчи воситалар — вазелин мойи, миндал, зантул мойлари, норгалек, натрий фосфат (энимакс, энима)
- Ичак транзитини қурайтирувчи дори воситалар — бўғдой кетати, муккофалк Осмотик бўшаштирувчи воситалар таркибда сувни ушланиб қолганига ёрам берувчи юкори молекуляр полимерлар (форлак) ёки ёмон сўриладиган ўтёводалар (лактүлоза) тулади. Бундан ташқари, лактулоза қонда аммоний ионлари микюринини 25–50% камайтиради, гепатоген энцефалопатия белгиларини камайтиради; сулни-нордон бактерияларнинг қўлайиши ва йўгон ичак перистальтикасини раббатлан-тиради, факат бўшаштирувчи таъсир кўрсатади. Таъсири 24–48 с кейин бошланади; қонга кам қисм сўрилади. Препаратнинг 3% сидик орқали чиқиб кетади. Препарат дозаси нотўғри танланса, диарей, электролитлар микюрини кўти микюрда йўқолиши хаталари қурайтилиши мумкин.
- Форлак сўримайди ва метаболизмга уярмамайди, бўшаштирувчи таъсири 24–48 с бошланади. Қориннинг пастки қисмида оғрик ва диарей қурайтилиши мумкин. Сувни ичакдан сўриштиришни пасайтирувчи дори воситалар асосан йўгон ичакдан (антрагликозидлар) шилик қобик хеморрентопларини таъсирлаш йўли билан сеқсияни қурайтиради.
- Сано препаратлари сано баргларидан олинладиган маълум микюрларни антраглико-зитарни тулади, улар ичак дёворда простатланди Е микюрини ошириши хисобита натрий ва сувни сўриштиришни тўхтатади ва ичак бўшлиғига бўлган сеқсиясини оширади. Шу йўл билан ичак сактамаси ҳажми қўнади ва ичак моторикаси қўнади. Бўшаштирувчи таъсири 8–10 с ривожланади. Сано баргларидан ташқари, антрагли-козитлар ровоч милдиз ва оғҳасимон тоғ жумрути маъзида ҳам бўлади. Бу препарат-ларнинг бўшаштирувчи таъсирлари ҳам 8–10 с бошланади. Бу таъсирлар асосан, йўгон ичак шилик қобиклари рецентопларига нисбатан қуратувчан таъсири билан боғлиқ бўлиб, унинг перистальтикасини қурайтиради ва ахлат массаларининг тезроқ ўтишини қайради.
- Антрагликозидлар узок муддат қўлланганда туғри ва йўгон ичак шилик қобик-ларини қора ранга бўғлиб қолиши қурайтилиши мумкин, бу шилик қобик шилик-касида макрофаллардан пилментлар билан бирлиқта антрахинон ва антролар (ичак бактериялари таъсирда ҳосил бўлади) қонсеқсиясининг эринмайиштан маҳсулот-ларини ажратилиши билан боғлиқ. Житарда метаболизмга уярлаш патажасида ҳосил бўлган антрагликозид метаболитлари ичакнинг шилик қобигада йитилди ва йўгон ичакнинг ҳам шилик қобини, ҳам мушакли қатламнинг атрофиясини ривож-ланмишга олиб келиши мумкин. Шу сабабли, антрагликозид туғувчи препаратларни узок вақт қабул қилиш таъсия этилмайди.

Кастор мойи ичишга қабул қилганда ичак бўйлаб рецег торларни таъсирланишини чақирувчи ва перистальтикани кучайтирувчи рицинол кислота ҳосил қилиб, ичгичка ичакда парчаланadi. Бўшаштирувчи таъсири 5-6 с бошланади.

Синтетик бўшаштирувчилар – бисакодил, сульқолакс, гуталакс (натрий пикосульфат) шиллиқ ишлаб чиқарилишини ошириб, перистальтикани кучайтиради ва тезлаштиради, йўғон ичак шиллиқ қобиғи рецептторларнига таъсир кўрсатади. Бўшаштирувчи таъсири 6–12 с бошланади. Комбинацияланган препарат – лаксакодил (лаксебене) фаол модда сифатида бисакодил ва лаксигал тугади, таъсирини бошловчи модда бўлиб, пикосульфат натрий ҳисобланади. Препаратлар қоринда узоқ давом этмайди, хуружсимон оғриқлар чақириши мумкин.

Препаратга нисбатан сезгирлиги юқори ва қорин бўшлиғи органларининг яллиғланувчи касалликлари бўлган беморларга синтетик бўшаштирувчи воситаларни буюриш тавсия этилмайди.

Тузли бўшаштирувчилар (магний сульфат, карловар тузи ва ҳ.) – ичакдан секин сўрилиб, унинг бўшлиғида осмотик босимни оширади, бу сувни йиғилиши. ахлат массасини суюлиши ва унинг ҳаракатини тезлаштиришга олиб келади. Бу препаратларни буюришга асосий кўрсатма бўлиб овқатли токсикол инфекциялар ҳисобланади, чунки бу препаратлар токсинларни қонга тушишини секинлаштиради.

Тузли бўшаштирувчилар кичик ёшдаги болалар ичаида сўрилиши (кам миқдорда) мумкин. Бунда буйрақлар орқали тузлар секин чиқарилади, шу сабабли, препаратни йиғилиши хавфи юзага келади.

Тузли бўшаштирувчиларнинг кичик ёшдаги болаларда (3 ёшгача) чақирадиган ножўя таъсирларига организмнинг ҳужайра ташқарисидagi дегидратацияси киради.

Болалар ва буйрак касалликлари бўлган беморларда тузли бўшаштирувчилардан натрий сульфатни қўллаш мақсадга мувофиқ.

Ахлат массаси ҳажмининг ортишини чақирувчи воситаларнинг (сорбитол, ламинарий, метилцеллюлоза, зигир мағизи) бўшаштирувчи таъсири ичак бўшлиғида шишиб кетиши, ҳажмининг катталаниши ҳамда шиллиқ қобиқ рецептторларини таъсирлаб, ичакни бўшашини тезлаштириш хусусияти билан боғлиқ.

Ахлат массасини юмшатувчи воситалар (вазелин, мандаль, зайтун ва фенхил мойлари) ичакда сўрилмайди, суюқлик сўрилишини камайтиради, сақламани ичгичка ичакдаги ҳаракатини тезлаштиради. Шундай қилиб, ичак сақламасини ичгичка, сўнг йўғон ичакдаги эвакуацияси тезлашади. Бу препаратлар ахлат массасини юмшатиб, уларнинг ичакдаги ҳаракатини енгиллаштиради.

Ичак транзитини кучайтирувчи дори воситалар (бугдой кепаги, мукофальк). Мукофальк зубгурум уруғининг ташқи қобиғидаги гидрофил тутамлардан олинадиган препаратдир. Бу тутамлар сувни кўп миқдорда ушлаб қолиш қобилиятига эга, бу эса ичак сақламасини куюқлашуви ва шу билан бирга, ичакни бўшашини енгиллаштиради.

Ферментли препаратлар

Ферментли препаратларни буюришга кўрсатма бўлиб меъда, ичгичка ичак, жигар, ўт чиқариш йўллари, меъда ости беги касалликларида овқат ҳазм бўлиши ва сўрилишининг бузилишлари (диспептик синдром, мальдигестия ва мальабсорбция синдромлари) ҳисобланади. Диспепсиянинг асосий клиник кўринишлари – қориндаги оғриқ ва оғирлик хисси, кекириш, қоринни дам бўлиши; мальабсорбция синдроми белгилари – диарея, ўт ёки меъда ости беги шираси секрециясини камайиши билан боғлиқ стеаторея, тана вазнининг камайиб кетиши, оқсил ва витамин етишмовчилиги, сувсизланиш белгилари ҳисобланади.

Ферментли препаратлар кўп компонентли ДВ бўлиб, уларнинг асосини тоза ҳолдаги ёки қўшимча воситалар билан комбинациядаги (ўт кислотаси, аминокислота, гемицеллюлоза, адсорбентлар) хайвонлар, ўсимликлар ёки замбуруғли энзимли комплекслар ташкил қилади.

Ферментли препаратлар ўрин босувчи даволаш мақсадида етарли дозада, узоқ муддатга буюрилади. Улар қўлланганда бошқа гуруҳ ДВ буюрилиши мумкин.

Меъда шиллиқ қобиғи ферментларини тутувчи препаратлар

Пепсин протеолитик фермент тутади, у чўчқа меъдасининг шиллиқ қобиғидан олинади. Ацидин-пепсил таблеткалари (бетацид, аципепсол, пепсаид ва ҳ.) пепсинни бир қисми ва бетаиннинг (ацидин) тўрт қисмидан иборат. Меъдага тушиб, ацидин гидролизланади ва эркин хлорид кислотани ажратади.

Пепсин рН муҳит 1,5-4,0 бўлганда фаоллик кўрсатгани учун, 1 ёшгача бўлган болаларда қўллаш мақсадга мувофиқ эмас. Бир ёшдан кейин пепсин дозаси ва хлорид кислота концентрацияси боланинг ёшига қараб танланади, бироқ, танлашнинг аниқ кўрсаткичлари мавжуд эмас.

Пепсидил — чўчқа меъдаси шиллиқ қобиғининг хлорид кислотадаги ферментли гидролизининг махсулотини эритмаси бўлиб, таркибида пепсин тутади.

Абомин бузоқча ва сутли даврдаги қўзичоқларнинг меъдаси шиллиқ қобиғидан олинadиган протеолитик ферментлар йиғиндисидан иборат. Меъда сақламаси рН 4,0 оралиғида бўлганда, абоминнинг таъсири энг юқори даражада намоён бўлади, шу сабабли, эмизикли болаларда (атрофик гастрит, диспепсия ва ҳ.) танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

Табий меъда шираси н 1 ёшгача бўлган болаларга буюрилмайди, чунки уларнинг меъда сақламаси рН 4,0-5,5 орасида фарқланади ва препарат овқат ҳазм бўлиши учун физиологик шароитни яратиб бера олмайди.

Меъда ости беши ферментларини тутувчи препаратлар

Бу гуруҳ ферментатив препаратлари таркибида меъда ости безининг овқат ҳазм қилувчи ферментларини тутади (79-жадвалга қаранг).

Меъда ости беши ферментларини тутувчи ёки уларга ўхшаш ферментларга киради:

- панкреатин (трипсин, амилаза, липаза тутади)
- креон 10000, креон 25000 (панкреатин тутади)
- ораза (амилаза, протеаза, мальтаза, липаза тутади)
- солизим (*Penicillium solitum*дан олинadиган липолитик фермент)
- сомлаза (солизим, амилаза тутади)
- панзинорм форте Н (ўт экстракти, панкреатин, аминокислоталар)
- панкурмен (амилаза, липаза, протеаза, кукурма экстракти)
- фестал (амилаза, липаза, протеаза, гемицеллюлоза ва ўт компонентлари)
- дигестал (панкреатин, ўт экстракти, гемицеллюлоза)
- энзистал (панкреатин, гемицеллюлоза, ўт экстракти)
- мезим-форте (панкреатин, амилаза, липаза, протеаза)

Кўрсатиб ўтилган препаратлар бир-биридан ферментларнинг фаоллиги ва таркиби, чиқарилиш шакллари билан фарқланади (85-жадвалга қаранг). Бундай шаклларга фақат ичкада эрийдиган бир қаватли ва икки қаватли таблеткалар, масалан, панзинорм форте Н киради. Препаратнинг ташқи қобиғи меъда шиллиқ қобиғининг экстракти, аминокислоталарни тутади ва меъдада эрийди; ички қобиғи кислотага чидамли бўлиб, ичкада эрийди. Ички қобиғида панкреатин ва ўт экстракти бўлади.

Меъда ости безининг овқат ҳазм қилувчи ферментлари

Фермент	Нишон
α - Амилаза	Крахмал, гликогеннинг α -1,4-гликозидли боғлари
Липаза	Триглицеридлар (2-моноглицерид ва ёғ кислотаси ҳосил бўлиши)
Фосфолипаза A ₂	Фосфатидилхолин (лизосом фосфатидилхолин ва ёғ кислотаси ҳосил бўлиши)
Карбоксилэстераза	Холестерин эфири, ёғда эрувчан витаминлар эфири, уч-, ди-, моноглицеридлар
Трипсин*	Оқсилнинг ички боғлари (асосий аминокислоталар)
Химотрипсин*	Оқсилнинг ички боғлари (ароматик аминокислоталар, лейцин, глутамин, метионин)
Эластаза*	Оқсилнинг ички боғлари (нейтрал аминокислоталар)
Карбоксипептидаза A ва B*	Оқсилнинг ташқи боғлари, жумладан, карбоксил охиридаги ароматли ва нейтрал алифатик аминокислоталар (A) ва асосий аминокислоталар (B)

Баъзи ферментли препаратларга (масалан, фестал) гемипеллюлоза кирдирилади, ўсимлик қобиғини парчаланишига ёрдам бериб, бижғиш жараёнини пасайтириб, ичакда газлар ҳосил бўлишини камайтиришига олиб келади.

Креон ичакда эрийдиган минимикросфера тутувчи капсулалар шаклида, фаоллиги 10000, 25000 ва 40000 ТБ липаза кўринишида чиқарилади. Улар бир-биридан панкреатин (150–300 мг) тутиши, липаза (10000–25000 ТБ), амилаза ва протеазанинг ферментли фаоллиги билан фарқланади. Препаратнинг таркибига кирувчи панкреатик ферментлар оқсил, ёғ, углеводларнинг ҳазм бўлишини енгиллаштирилади, бу уларнинг ингибича ичакда янада кўпроқ сўрилишига олиб келади. МИЙ функционал ҳолати яхшиланади, овқат ҳазм қилиш жараёнлари меъёрига келади. Кунига 3 марта овқат вақтида қабул қилиш тавсия этилади.

Мезим-форте, мезим-форте 10000, мезим-форте 25000 – ичакда эрийдиган қобиқ билан қопланган таблеткалар бўлиб, турли ферментли фаолликка эга бўлган липаза (3500–10000 ТБ), амилаза (4200–7500 ТБ) ва протеаза тутадн.

Панзинорм форте-Н – плёнка қобиғи билан қопланган таблеткалар бўлиб, минимал фаолликка эга бўлган липаза 20000 ТБ, амилаза 12000 ТБ ва 900 ТБ протеаза панкреатик ферментларини тутадн.

Фестал аввалги препаратлардан фарқли, панкреатик ферментлар билан бир қаторда бузоқ ўти экстракти ва гемицеллюлоза тутадн. Меъда ости бези секретор фаоллиги ва жигарнинг ўт ажратувчи фаолияти етишмовчиликларини компенсациялайди. Панкреатик ферментлар углевод, ёғ ва оқсиллар ҳазм бўлишини енгиллаштирилади. Гемицеллюлоза ферменти ўсимлик клетчаткасини парчаланишига кўмаклашади, бу овқат ҳазм қилиш жараёнларини, ичакда газлар ҳосил бўлишини янада яхшилайди. Ўт экстракти ўт ҳайдовчи таъсир кўрсатиб, ёғлар ва ёғда эрийдиган витаминлар сўрилишини енгиллаштирилади. Препарат ўт ҳайдовчи таъсирга эга бўлгани сабабли, уни гепатит, ўт-тош касаллиги, механик сариқлик, жигар етишмовчилигида қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Препарат 1-2 дражедан суткасига 3 марта буюрилади. Даволаш давомийлиги клиник ҳолатга кўра, бир неча кундан бир неча ойгача давом этиши мумкин.

80-жадвал

Ферментли препаратлар таркиби

Препаратлар	Ферментлар таркиби ва уларнинг фаоллиги
Абомин	Протеолитик ферментлар йиғиндиси (0,2 г 50 000 ТБ)
Ацидин-пепсин	Хлорид кислота ажратиб чиқарувчи пепсин, ацидин
Дигестал	200 мг панкреатин, 50 мг гемицеллюлоза, 25 мг ўт экстракти
Мезим форте	150 мг панкреатин, 4200 ТБ амилаза, 3500 ТБ липаза, 250 ТБ протеаза
Мексаза	50 мг бромелин, 150 мг панкреатин, 25 мг дегидрохол кислота; оксигинолилар
Панзинорм форте Н	600 ХБ липаза, 450 ХБ трипсин, 1500 ХБ химоотрипсин, 7500 ХБ амилаза, аминокислота, ўт экстракти
Панкреатин	Амилаза, трипсин (0,5 г < 197 > 12,5 ТБ)
Фестал	10 ТБ липаза ва амилаза, 17 ТБ пртеаза, 25 мг ўт компонентлари

Ўтли ферментлар тутувчи ферментлар

Бу гуруҳ препаратларига **папаин** (пепфиз, юниэнзим) киради. Папаин қовун дарахтининг (*Carica papaya L.*) латексида учрайдиган протеолитик ферментдир. Препарат деярли барча пептид боғларни гидролизлайди. Мальдигестия ва мальабсорбция ҳамда меъда ости безининг ташқи секретор фаоллиги етишмовчилигини коррекциялашда буюрилади.

Таркибида панкреатин ва ўсимлик энзимларни тутувчи комбинацияланган препаратлар ҳам мавжуд. Бундай препаратларга **вобэнзим** киради. Вобэнзим иммуномодуляцияловчи, яллиғланишга қарши, шишга қарши, фибринолитик ва антиагрегацион таъсирлар кўрсатади.

ИЧАК ДИСБАКТЕРИОЗИДА ҚўЛЛАНАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАР

Дисбактериоз — ингичка ичакда кўп миқдордаги микробларни пайдо бўлиши натижасида ичак микрофлорасининг ҳаракат мувозанатини бузилиши ва йўғон ичакнинг микробли таркибини ўзгариши билан белгиланадиган ҳолат ҳисобланади. Ичак дисбактериозининг охириги даражасида қонда МИЙ бактериялари пайдо бўлади (бактериемия) ёки ҳатто, сепсис ҳам ривожланиши мумкин.

Дисбактериоз мустақил касаллик эмас. Бу ҳолат ичакда овқат ҳазм бўлиш жараёнини бузилиши, меъда ва ичак дискинезияси, маҳаллий иммунитетни ўзгариши, антибиотик ва бошқа ДВ қўлланиши, меъда ва ичакнинг қатор касалликлари, оператив муолажалардан кейинги ҳолатларда ривожланади. Деярли барча сурункали ичак касалликлари бўлган беморларда, овқатланиш рационида маълум бир ўзгаришлар, ташқи муҳитнинг баъзи омиллари таъсирида дисбактериознинг турли кўринишдаги белгилари аниқланади.

Дисбактериозни даволашда куйидаги гуруҳ препаратлари қўлланади:

- Микробга қарши препаратлар — тетрациклинлар, пенициллинлар, цефалоспориинлар, фторхинолонлар, метранидазол, интетрикс, эрсефурил, фуразолидон, сульфаниламид препаратлар (фталазол, сульгин)

- Бактериал препаратлар — бифидум, бифиформ бифидобактериялари, ацидофил лактобактериялар (лактобактерин), бактисубтил, линекс, энтерол; **комбинацияланган препаратлар, масалан, Лакто G.**

- Микроб метаболизми махсулотлари — хилак форте

- Овқат ҳазм қилиш ва ичакнинг ҳаракат фаоллигини бошқарувчилар — ферментли препаратлар ва ўт компонентларини тугувчи препаратлар (панзинорм форте-Н, дигестал, фестал, энзистал ва ҳ.); ичакнинг бузилган пропульсив фаолиятини тикловчи препаратлар (лоперамид, тримебутин)

- Иммуномодуляторлар — тимус экстракти (т-активин, тималин), тимоген, иммунал ва ҳ.

- Доривор ўсимликлар ва табиий ўсимликлардан олинган препаратлар

- Бўшаштирувчи воситалар

- Диареяга қарши воситалар

Кўрсатиб ўтилган дори воситаларнинг клиник-фармакологик хусусиятлари юқорида махсус бобларда келтирилган. Куйида ичак микрофлорасини метёрлаштириш учун қўлланадиган бактериал ва микроб метаболизмининг препаратлари кўриб чиқилади.

Бактисубтил — бир капсуласи IP 5382 штамм бактерияси вегетатив спорасининг камида 1 млрд. тоза қуруқ экмасини тутати. Ичакка тушганда микрофлоранинг физиологик мувозанатини коррекциялашга ёрдам беради. Препарат таркибидаги бактерияларнинг вегетатив шакллари углевод, ёғ, оксиллар ва улар нордон муҳитда яратадиган чириш жараёнига қаршилик қилувчи энзимларни ажратиб чиқаради. Бундан ташқари, бактисубтил ичакда В ва Р гуруҳи витаминларини синтезлаш жараёнини кучайтиради.

Бифидумбактерин — алюминий фольгадаги пакетчаларда чиқарилади. Бир пакетча экма муҳитидан тозаланган, антагонистик фаол *Bifidobacterim bifidum* N 1 штаммининг тирик бифидобактерияларининг лиофил қуритилган 5x10⁸ КОЕ микроб ҳужайралари ва 0,85 лактоза-бифидоген омилини тутати. Шунинг учун бифидумбактерин йўғон ичакдаги кўпгина патоген ва шартли патоген микроорганизмларнинг антагонисти бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, препарат овқат ҳазм бўлиш жараёнини рағбатлантиради, организмнинг носпецифик резистентлигини оширади. Препаратни буюришга кўрсатмаларга антибиотик, гормонлар қўлланиши натижасида ривожланган ичак дисбактериози; нурли ва химиотерапия қабул қилиш даври; операциядан кейинги ҳолатлар; ичакни таъсирланиш синдроми ва йўғон ичакнинг бошқа касалликлари киради. Препарат кагталарга 1-2 пакетчадан суткасига 3 марта берилади, пакетча сақламаси хона ҳароратидаги овқатнинг суюқ қисми билан аралаштирилади.

Бифиформ капсуласи ичакда эриб кетади, таркибида камида 107 бактерия ҳамда 107 энтерококклар тутати. Препарат кунига 1-2 капсуладан овқат вақтида буюрилади.

Хилак форте (ичиш учун томчи кўринишидаги 100мл флакони) *Escherichia coli* DSM 4087, *Streptococcus faecalis* DSM 4086, *Lactobacillus acidophilus* DSM 4149, *Lactobacillus helveticus* DSM 4149 бактерияларнинг модда алмашинуви махсулотини пуштсиз (беззародышевый) сувли субстрати ва бошқа зарур компонентларни тутати. Препарат ичак микрофлорасини нормаллаштиради, шиллиқ қобиқнинг эпителиал

хужайралари синтезига таъсир кўрсатади, йўгон ичакнинг рН муҳити ва сув-электродит мувозанатини тиклайди. Турли сабаблар натижасида ривожланган ичак дисбактериозиди қўлланади.

Линекснинг бир капсуласи $1,2 \times 10^7$ сутли нордон лиофиллашган бактериялар тутати. Препаратнинг таркибига кирадиган сутли нордон бактериялар сут кислотаси ва камроқ даражада уксус ҳамда пропилен кислотаси ишлаб чиқаради. Улар моносахаридлар резорбциясида иштирок этади, ичак эпителийи хужайралари қобиқларини турғунлаштиради, электродитлар сўрилишини бошқаради. Линекс билан курси даволаш ўтказилганда ичак микрофлораси нормаллашади. Катталарга препарат кунига 2 касуладан 3 марта буюрилади.

16-БОБ. ЎТ ХАЙДОВЧИ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАР ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ КАСАЛЛИКЛАРИДА ҚўЛЛАНДИГАН ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Бу гуруҳга ўт ҳосил бўлиши ва унинг эвакуациясига таъсир кўрсатувчи, гепатоцитларнинг ҳимоя функциясини бажарувчи ҳамда холелитиаз ривожланишига қаршилик қилувчи препаратлар киради.

Маълумки, жигарнинг асосий суббирлиги бўлиб гепатоцитлар ҳисобланади. Гепатоцитлар ўт капиллярларидан базолатерал, синусоидлардан эса — синусоидал қобик билан ажралган. Базолатерал қобик ўт капиллярларига ўт ажратиб чиқаради ва терминал ўт йўлларига тушади. У ердан ўт янада каттароқ ва пилоробуляр оқимларга бориб, кейинчалик умумий ўт оқими, ўт қоғи ва 12 б. ичакка тушади. Бу қобик таркибида ишқорний фосфатаза, лейцинамипептидаза ва γ -глутаминтранспептидаза каби ферментларни тутати.

Синусоидал қобик транспорт вазифасини бажаради: аминокислота, глюкоза, ўт ва ўтли кислота, билирубинини кейинги босқичдаги ҳужайра ичи реакциялари учун ушлаб қолади. Бу функцияни махсус транспортерлар — Na^+ , K^+ -АТФаза бажаради ва альбумин, липопротенин ҳамда қоннинг ивиш омилларини ажралиб чиқиш жараёнлари солдир бўлади.

Ўт суоқлигининг осмотик босими қон плазмасига тенг бўлган ва жигарнинг экзокрин секрецияси махсулотидир. Жигар фаолиятининг нормал кечувида ўт 250–1000 мл миқдорда доимо ажралиб чиқарилади. Ўт овқат ҳазм қилиш жараёнида иштирок этадиган қуйидаги компонентларни тутати:

- поорганик моддалар: бикарбонатлар, хлорид ва натрий фосфат, калий, кальций, магний, темир ва бошқа металллар;
- органик бирикмалар: бирламчи ўт кислоталари — холевая ва хенодезоксикхол кислота; иккиламчи ўт кислоталари — дезоксикхол, литохол, холестерин; фосфолипидлар; ёғли кислоталар; оқсил; мочевина ва сийдик кислоталари;
- витаминлар — А, В, С;
- ферментлар; амилаза, фосфатаза, протеаза, каталаза ва бошқалар.

Ўт ҳосил бўлиш жараёни 3 босқичдан иборат:

1. қондаги ўт кислоталарни, билирубин, холестерин ва бошқаларни ушлаб қолиш;
2. ўтнинг янги таркибий бўлақларини метаболизми ва синтези;
3. билиар қобик орқали ўт каналчаларига барча компонентларни чиқариш.

Ўт ичакка тушиб, ёғ гидролизидида иштирок этади ва уларни сўрилишига тайёрлайди. Ўт панкреатик липазани ҳам фаоллаштиради, меъда протеазаси таъсирини сўндиради, ичак перистальтикасини бошқаради. Кучсиз бактерицид таъсир кўрсатади, бироқ, ўтда узоқ вақтгача сальмонелла ва бошқа вируслар сақланиб туради.

Ўт қоғи қатор вазифаларни бажаради, жумладан, ўт қоғида овқат қабул қилиш орасида ўт йиғилади ва концентрацияланади. Холестистокинин билан таъсирланганда, ўт қоғи деворларининг силлиқ мушакли элементларини қисқартириш йўли билан ўтни эвакуация қилади, ўт йўлларида гидростатик босимни ушлаб туради.

ЎТ ХАЙДОВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Ўт ҳосил бўлиши ва ўт хайдалишига таъсир этувчи ДВ учта гуруҳга бўлинади:

1. Жигарнинг ўт ҳосил қилувчи фаолиятини кучайтирувчи препаратлар — холеретиклар.

2. Ўт қопи тонусини оширувчи ва ўт йўллари тонусини пасайтирувчи дори воситалар — холекнишетиклар.

3. Миотроп спазмолитиклар.

Бу тасниф ўт хайдовчи воситаларнинг асосий таъсиринга асосланган бўлиб, уларнинг кўпчилиги ўтни ҳам ҳосил бўлиши, ҳам чиқарилишига комплексли таъсир кўрсатади.

Холеретиклар

Уларнинг таъсири ўт кислотаси ёки эфир тутувчи моддаларнинг таъсирида ингичка ичак шиллиқ қобилигининг рефлектор реакциялари билан белгиланади.

Бу гуруҳга киради:

- Ўт кислотаси тутувчи препаратлар
- Синтетик препаратлар
- Ўсимлик табиатига эга препаратлар
- Минерал сувлар

Ўт кислотаси тутувчи холеретикларга аллохол, лиобил, холензим, панзинорм-форте, фестал, дехолин, ҳолаголар киради. Улар ўт ҳосил бўлишига қўмаклашади, ичак перистальтикасини кучайтиради ва у ердаги чириш ва бижгиш жараёнларини камайтиради.

Аллохол қўйилтирилган ўт, чеснок экстракти, газанда (крапива) ва фаоллашган кўмир тутади. Препаратнинг таъсири жигар ва ичакнинг секретор фаолиятини рағбатлантириш, меъда ва ичак перистальтикасини кучайтириш, йўгон ичакнинг патоген микрофлорасига таъсир кўрсатишига асосланган. Аллохолни жигарнинг ўтқир касалликлари, сариклик ёки препаратни кўтара олмаслик бўлган ҳолатларида буюриш тавсия этилмайди.

Лиобил таркибида лиофизланган буқа ўтини тутади. Ўт ҳосил бўлишини кучайтириш, унинг оқимини рағбатланиши, меъда ости бези шираси секрециясини кучайтириш ва ичак моторикасининг рағбатланишига олиб келади.

Холензим қўшимча трипсин ва амилаза ферментларини ҳам тутади, шу сабабли, ўт хайдовчи таъсирдан ташқари овқат ҳазм қилиш жараёнларига ҳам рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади.

Синтетик препаратларга — гимекромон, осалмид, никодин, цикловалон каби препаратлар киради.

Осалмид сувли компонент ҳисобига ўт ҳосил бўлишини ошириб, унинг қовуш-қоқлигини пасайтиради. Препарат қондаги холестерин ва билирубин миқдорларини камайтириб, спазмолитик таъсир кўрсатади.

Цикловалон қўшимча яллиғланишга қарши таъсирларни ҳам кўрсатади.

Никодин ўт хайдовчи таъсирдан ташқари, микробга қарши фаолликка эга, бу қисман метаболизм жараёнида формальдегид ҳосил бўлиши билан боғлиқ.

Гимекромонга ўт чиқариш йўллари ва уларнинг сфинктерларига нисбатан миотроп, спазмолитик таъсир кўрсатиши хос. Препарат ичак ва томирларнинг шиллиқ мушакларига таъсир кўрсатмайди. Препарат ўт қопи ва ўт чиқариш йўллари дискинезияси, холецистит, асоратланмаган ўт-тош касаллиги ва холестаг билан кечувчи

гепатитларда қўлланади. Буюришга қарши кўрсатма бўлиб меъда ва 12 б. ичак яра касаллигининг авж олиш даври, қон ивишининг бузилишлари, идиосинкразия ҳисобланади.

Ўсимликлардан олинадиган препаратларга дарахтсимон алоӣ, оддий зирк, валериана, оддий тоғрайхон, тешик далачоӣ, календула, жўхори попуғи, наъматак меваси ҳамда флакумин, конвафлавин, бербери́н бисульфат ва бошқалар ки́ради. Ўтдан олинадиган холеретиклар ўзининг таркибида эфир мойлари, смола, фла-вонлар, фитостерин ва бошқа моддаларни тутади. Улар ўт секрециясини оширади, шу билан бир вақтда унинг қовушқоқлигини камайтиради (бўзночи, жўхори попуғи), хелатлар миқдорини оширади (наъматак), микробга қарши, яллиғланишга қарши (наъматак, бўзночи) таъсир кўрсатади, холеспазмолитик ва холекинетик фаолликка эга бўлади. Бербери́н сульфат бербери́н алкалоиди бўлиб, оддий зиркнинг меваси ва илдизида бўлади, кучли ўт хайдовчи таъсир кўрсатади. Сурункали гепатит, холециститда булорилади.

Минерал сувлар — Эссенуки №17 ва №4, Джермук, Славяновская, Смир-новская, Нарзан кисловодский, Нафтуся, Московская, Сочинская, Ростовская, Ташкентская ва бошқалар. Улар таркибида сувли компонент бўлгани сабабли, ўт қопи ва ўт чиқариш йўлларида сув ва электролитларни қайта сўрилишини чекланиши ва секрециясини кучайтириши натижасида ўт миқдорини оширади. Минерал сувларнинг таъсири уларнинг таркибидаги натрий катионлари (ўт хайдовчи таъсир) ва магний (холекинетик таъсир) билан боғланган сульфатнинг миқдорига боғлиқ.

Холекинетиклар

Бу гуруҳга ўт қопи тонусини ошириш ва ўт чиқариш йўллари ҳамда Одди сфинктерининг тонусини пасайтириш йўли билан ўт чиқарилишига ёрдам берувчи ДВ ки́ради. Ун икки бармоқли ичак шиллиқ қобигини таъсирлаб ва холецистокинин ажралишини ошириб, холекинетиклар ўт қопи силлиқ мушакли хужайраларнинг қисқариши ва Одди сфинктерини бўшагини чақиради. Уларга қисман яллиғланишга қарши ва бўшаштирувчи таъсирлар хос.

Ўсимликлардан ва синтетик усулда олинадиган холекинетиклар фарқланади. Ўсимликлардан олинадиган холекинетикларга бербери́н бисульфат ки́ради. Синтетик холекинетикларга осалмид, гидроксиметилникотинамид (никодин), фенипентол (фибихол) ки́ради.

Осалмид ва никодин юқорида айтиб ўтилганидек, ўт ҳосил бўлишини кучай-тиришидан ташқари, уни чиқарилишини ҳам оширади.

Фенипентол асосан холеретик таъсирга эга. Препарат ичак шиллиқ қобиклари рецепторларини таъсирлайди ва рефлектор равишда жигар секрециясини кучайтириб, ажралаётган ўт миқдорини оширади. Ўт йўлларида сув ва электролитларнинг осмотик фильтрациясини кучайтириб, ўтли ва холестеринли тошлар ҳосил бўлишини тўх-татади, меъда ва ичак моторикасини кучайтиради. Препаратни жигар ва ўт қопининг ўткир касалликлари, механик сарикликда булорини мақсадга мувофиқ эмас.

Миотроп спазмолитиклар

Бу гуруҳ препаратларига — пакверин, дроговерин (но-шпа), мебиверин (дюспа-талин), бенциклан (галидор), пинаверий бромид (дицител), тримебутин (дебридат) ва бошқалар ки́ради. Бу препаратларнинг таъсир механизми силлиқ мушакли хужайраларда кальций йиғинишини камайишига олиб келадиган, фосфодиэстеразани ингибирлаш ва аденозин рецепторларини блоклаш хусусияти билан боғлиқ. Бу жараёнлар натижасида силлиқ мушакларнинг ҳаракат фаоллиги пасаяди.

Бенициклан (галидор) кенг таъсир доирасига эга: ички органларнинг силлиқ мушакларига кўрсатадиган таъсирдан ташқари, препарат бироз томир кенгайтирувчи ва седатив таъсир, қисман маҳаллий анестезияловчи фаолликка эга.

Пинаверий бромид (дицител) ичак ва ўт чиқариш йўллари силлиқ мушакларининг ошган тонусини пасайтиради, бироқ, баъзида диспептик ҳолатлар пайдо бўлишига олиб келиши мумкин.

Мебиверин (дюспаталин) ичак ва ўт чиқариш йўллари силлиқ мушакларига селектив спазмолитик таъсир кўрсатадиган препаратдир. Препаратнинг ўзига хос хусусияти шундаки, у ичак атониясини чақирмайди ва тизимли ножўя таъсирлар кўрсатмайди.

Ўт чиқариш йўллари дискинезиясида кучли оғриқларни бартараф этиш учун кўрсатиб ўтилган препаратлардан ташқари, нитратлар ҳам қўлланади. Курсли даволаш учун нитратлар деярли буюрилмайди.

Холелитолитик дори воситалар

Ўтга холестерин катта миқдорда ажралиб чиққанда ёки ўт тузлари секрецияси бузилганида (ёки ана шу бузилишлар биргаликда ривожланганда) холестерин кристаллари ўтириб қолиши ва холестеринли тошлар ҳосил бўлиши мумкин. Маълумки, холестерин нормада ўт кислотаси ва лецитин таъсирида ўтда эриб кетади. Холестерин миқдори ортиб кетган ҳолларда улар холестеринни старлича эритиб бера олмайди, натижада кристаллизация ва тош ҳосил бўлиши содир бўлади. Тош ҳосил бўлишини олдини олиш учун ўтдаги холестерин миқдорини камайтириш зарур. Ижобий холелитолитик таъсирга (ўт тошларини эритиб юбориш) хенодезоксикхол ва урсодезоксикхол кислоталари эга. Бу препаратларнинг таъсир механизми ўтнинг гидрофиллигини ошириш, кристаллизацияланиш ва холестеринни чўкма ҳосил қилишига қаршилик қилишидан иборат.

Хенодезоксикхол кислота (хенофальк) 3-гидроксн-3-метилглутарил КоА-редуктазани сўндириб, холестерин синтези ва унинг ўтдаги миқдорини камайишига олиб келади, бу чўкма ҳосил бўлишини олдини олади ҳамда катта бўлмаган тошларни эришига ёрдам беради. Препаратни 20 мг/кг ҳисобида суткасига 3 марта овқатдан кейин, узоқ муддатга (4 ойдан 2 йилгача) буюрилади.

Урсодезоксикхол кислота (урсофальк) холестеринни суюк кристалл шаклга ўтказди ва шу йўл билан кристалл ҳосил бўлишига тўсқинлик қилади ҳамда майда холестеринли тошларни эритиб юбориш хусусиятига эга. Гепатоцитлар қобилигини турғунлаштириб, гепатотроп таъсир ҳам кўрсатади. Препаратни ўртача 15 мг/кг дозада суткасига 1-2 марта, узоқ муддатга буюрилади.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Жигар организмда содир бўладиган жуда кўп патологик жараёнларга жалб этилгани сабабли, унинг жароҳатланиши метаболизм, иммун жавоб, детоксикация ва микробга қарши ҳимоянинг муҳим бузилишларини чақиради. Жигар касалликларини комплексли даволаш дастури замонавий тамойилларга асосан, иккита асосий йўналишга эга:

- Биринчиси — этиотроп даволаш усули бўлиб, у патологик қўзғатувчинини сўндириш, уни организмдан чиқариб юбориш ва санациялашга қаратилган. Этиотроп даволаш парентерал зарарланиш механизмига эга бўлган вирусли гепатитларни даволашда қўлланади.

• Иккинчи йўналиш – патогенезнинг турли бўғимларига қаратилган патогенетик даволашга тўғри келади. Бунда шуни таъкидлаш лозимки, жигарнинг барча полиетиологик жароҳатланишларининг патогенетик бўғимлари бир-бирига ўхшаш бўлгани учун, нисбатан ўхшаш патогенетик даволаш ўтказиш имкони бўлади.

Жигар касалликларини даволашда қўлланадиган дори воситалар шартли равишда қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Тўқималар алмашинуви жараёнига таъсир кўрсатувчи воситалар: витаминлар, аминокислота ва оқсил гидролизати, пептидлар, стероидли ва ностероидли анаболиклар, адаптогенлар

- Жигарнинг детоксикацион фаолиятини оширувчи воситалар: адсорбентлар, антидотлар

- Ўт хайдовчи воситалар

- Вирус ва микробга қарши воситалар

- Иммуномодуляторлар

- Яллиғланишга қарши стероидли ва ностероидли препаратлар

- Ксенобиотикларнинг метаболизмни амалга оширувчи микросомал тизимнинг ингибитори ва индукторлари

- Гепатопротекторлар

- Антиоксидантлар

Мазкур бўлимда гепатопротекторларнинг клиник фармакологик хусусиятларини кўриб ўтамиз.

Гепатопротекторларнинг таснифи

1. Ўсимликлардан олинадиган препаратлар:

- расторопшанинг табиий ёки яримсинтетик флавоноидларни тутувчи препаратлар;

- бошқа ўсимликларнинг табиий ёки яримсинтетик флавоноидларини тутувчи препаратлар.

2. Хайвонлардан олинадиган органопротекторлар

3. Эссенциал фосфолипидлар тутувчи препаратлар

4. Асосан детоксикацияловчи таъсир кўрсатадиган препаратлар:

- тўғридан-тўғри детоксикацияловчи таъсир кўрсатадиган препаратлар;

- билвосита детоксикацион таъсир кўрсатадиган препаратлар.

5. Турли гуруҳ препаратлари

Ўсимликлардан олинадиган препаратлар

Расторопша флавоноидларининг табиий ёки яримсинтетик флавоноидларини тутувчи препаратларга силибинин (карсил), легалон 70 (силимарин) ҳамда комбинацияланган препаратлар – гепатофальк ва Гепабене киради.

Бу препаратлар ўзининг таркибида доғли расторопша флавоноиди аралашмаси ёки экстрактини тутуди, унинг асосий таркибий бўлаги бўлиб, силимарин флавоноиди ҳисобланади. Силимарин 3 та асосий изомер бирикмалар – силибинин, силикретин ва силидианиннинг аралашмасидан иборат (легалонда масалан, бу нисбат 3:1:1 ташкил қилади). **Силибинин** мембранопротектив, антиоксидант ва метаболик таъсирлар кўрсатади.

Силибининнинг мембранопротектив таъсири жигар ҳужайралари қобигини турғунлаштириши билан боғлиқ. Бунда қобикнинг қаршилиги ортади ва ҳужайра-

нинг таркибий моддаларини йўқолиши камаяди. Бундан ташқари, силибининг фосфодиэстеразани блоклаб, цАМФ парчаланишини секинлаштириши ва табиий гепатоцитларда ҳужайра ичидаги кальций миқдорини камайтириши кучайтиради ҳамда қобиқни жароҳатловчи, кальцийга боғлиқ фосфолипазанинг фаоллашувини камайтиради. Флавоноидларнинг антиоксидант ва метабolik хусусиятлари бу таъсирга қўшимча хисса қўшади. Силибинин қатор токсик моддалар ва уларнинг транспорт тизимларини махсус боғланиш жойларини блоклаш хусусиятига ҳам эга.

Силибининнинг яллиғланишга қарши ва цитопротектор таъсирлари ўсмалар некрози омиллари тарқатадиган баъзи таъсирларни блоклаш ҳисобига амалга ошади.

Силибининнинг антиоксидант таъсири унинг фенолли тузилиши билан боғлиқ, бу кислороднинг ўта фаол шакллари ва бирикмаларини боғлаш ҳамда липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнини тўхтатиш имконини беради.

Силибининнинг метабolik таъсири протеинлар синтезини кучайтириш ва жароҳатланган гепатоцитлар регенерациясини тезлаштиришдан иборат. Препарат ҳужайра ядросида РНК-полимераза-1 рағбатлантиради, РНК ва табиий, жигар ҳужайрасидаги оқсил синтези тезлигини оширади. Жигар циррозида препарат таъсирида органик фиброзланиши секинлашади.

Гепатофальк-планта препаратининг ўзига хослиги шундаки, унинг таркибига доғли расторопша экстракти билан бир қаторда қатта қончўл ва яван турмерикидан олинган моддалар киради. Шу сабабли, гепатопротектор таъсир кўрсатиши билан бир қаторда, антибактериал хусусиятларга эга. Препарат ўт хайдовчи, спазмолитик ва яллиғланишга қарши таъсирлар кўрсатади, ўтни холестерин билан тўйинишини камайтиради. Гепатофальк-планта ўткир ва сурункали гепатит, ёғли гепатоз, жигар циррозида қўлланади. Комбинацияланган препарат – сибектаннинг таркибига расторопша меваси, дастарбош (пизма), қайин ва далачой экстрактлари киради. Худди гепатофальк-плантадек, бу препарат гепатопротектор, ўт хайдовчи, спазмолитик, яллиғланишга қарши таъсирлар кўрсатади ва асосан, жигарнинг сурункали касалликларида қўлланади.

Гепабене препаратининг ўзининг хусусиятлари бўйича яқин бўлиб, доғли расторопша ва аптека шотарасидан (дымянка) таркиб топган. Аптека шотараси спазмолитик таъсир кўрсатади. Препарат сурункали гепатит ва жигар циррози, ёғли дистрофия ва органик токсик-метабolik, жумладан, ксенобиотиклар билан шикастланишларида қўлланади. **Гепато-риц** препарати таркибида доғли расторопша, сариқ қончўл тутати.

Бошқа ўсимликларнинг табиий ва ярим синтетик флавоноидларини тутувчи препаратлар

Бу гуруҳ препаратларига цианиданол-3 (катерген), Лив-52, артишок барги экстракти (хофитол), қовоқ уруғи мойи (тыквеол) киради.

Цианиданол-3 (катерген) ўсимлик табиатига эга яримсинтетик флавоноид унуми бўлиб, кимёвий тузилиши бўйича рутин ҳамда силибининга яқин. Гепатопротектор таъсир механизми токсик эркин радикалларни боғлаш ва цитоплазматик ҳамда лизосомал мембраналарни турғунлаштириши билан белгиланади. Бундан ташқари, цианиданол таъсирида жигарда АТФ биосинтези кучаяди, шунга асосан, энергияни сарфланиши билан боғлиқ биокимёвий реакцияларнинг кечуви ва жигардаги фосфорланиши енгиллашади. Цианиданол ҳужайра қобиғи ўтказувчанлигини камайтириб, мембрана турғунлаштирувчи таъсир кўрсатади.

Хофитол таркибида фенолкислота, флавоноидлар бўлган сабабли, гепатопротектор таъсир кўрсатади. Маълум даражадаги таъсирни фенол бирикмаси – цинарин

ҳам кўрсатиши мумкин. Препаратнинг компонентлари антиоксидант фаолликка эга бўлгани учун хофитол липопероксидация белгилари (жигарнинг вирусли жароҳатланиши, гепатотроп захарлар, жумладан, алкоголь билан захарланишлар) билан кечувчи жигарнинг турли шикастланишларида ижобий таъсир кўрсатади. Оксидредуктаза фаоллигини тикланиши ҳам, ҳужайранинг нафас олишини тикланиши ва липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнини чекланишига ёрдам беради. Хофитол жигар ҳужайраларининг функционал фаоллигига таъсир кўрсатиб, ферментлар ишлаб чиқарилишини кучайтиради, жигарнинг антитоксик фаолиятини оширади. Гепатопротектор таъсири бўйича хофитол силибинин тутувчи препаратларга ўхшаш.

Хофитол таркибида цинарин бўлгани сабабли, ўт хайдовчи таъсирга ҳам эга бўлиб, ҳолагог, холеретик (ўт оқимини оширади) ва холекинетик (ўт чиқариш йўллари қисқарувчанлигини оширади) самараларни кўрсатади.

Бу таъсирлардан ташқари, хофитол гипоазотемик ва диуретик таъсирлар ҳам (полифенол бирикмалар ҳисобига) кўрсатади. Бундан ташқари, антитоксик ва антибактериал самараларга эга.

Лив-52 қатор дорили ўсимликлардан иборат. Лив-52 жигар паренхимасини токсик агентлардан (цитохром Р-450 ва ацетальдегиддегидрогеназани индукциялаши ҳисобига) ҳимоялайди, антиоксидант таъсир (ҳужайра токофероли сатҳини ошириши ҳисобига) кўрсатади, Na^+/K^+ -АТФаза фаоллигини меъёрлаштиради ва гепатоцитлар қобиғидаги алоҳида фосфолипидлар фракцияси нисбатини тиклайди. Препарат жигарнинг оқсилсинтетик фаолиятини тикланишига кўмаклашади, гепатоцитлар цитолизини чеклайди, билирубин миқдорини камайтиради, диспепсия белгилари ва ўнг қовурга остида оғриқ, оғирлик хиссини камайтиради.

Қовоқ уруғи мойининг (тыквеол) гептоцитларни ҳимояловчи таъсири унинг таркибида поли-тўйинмаган ва тўйинмаган ёғ кислоталари, кўп миқдорда линол ва олеин кислоталари, эссенциал фосфолипидлар тутиши билан белгиланади. Таркибида эссенциал фосфолипидларнинг борлиги кўшимча мембрана турғунлаштирувчи таъсирни ривожлантиради, гепатоцитлар қобиғининг шикастланишини секинлашини ва уларнинг тикланишини тезлашишига ёрдам беради. Бундан ташқари, қовоқ уруғи мойи яллиғланиш жараёнларини камайтиради ва шикастланган жигар паренхимаси регенерациясини тезлаштиради.

Кўрсатмалар

- Ўткир ва сурункали гепатитлар
- Жигар циррози
- Жигарнинг алкогольли жароҳатланиши
- Жигарнинг метаболик жароҳатланиши
- Холецистохолангитлар, ўт чиқариш йўллари дискинезияси
- Холецистэктомиядан кейинги давр (тыквеол)
- Сурункали нефритлар, липидлар алмашинуви бузилишлари (хофигол)

Ўсимликлардан олинадиган препаратлар узоқ муддатга, 1–3 ой ва ундан ҳам кўпроққа буюрилади.

Ҳайвонлардан олинадиган органопротекторлар

Бу гуруҳга сирепар ва гепатосан препаратлари киради.

Сирепар қора мол жигари экстрактининг гидролизати бўлиб, 1 млда 10 мг цианокобаламин тутати. Препаратнинг репаратив таъсири унинг таркибида аминокислота, жигарни ўсиш омилларининг баъзи қисмларини борлиги билан белгиланади.

Сирепарнинг антиоксидант таъсири диенли конъюгант ва малонли диальдегид ишлаб чиқарилишини камайиши ҳисобига намоён бўлади. Препарат жигар паренхимасининг регенерациясига олиб келади, детоксикацион таъсир кўрсатади.

Гепатосан донор хайвонлар жигарининг ҳужайраларини сублимацион усулда қуритиш ёрдамида олинган, изоляцияланган гепатоцитлардан иборат. Препаратнинг таъсир механизми 2 фазадан иборат: ичакли, яъни ичакда токсик маҳсулотларни сорбцияси ҳисобига детоксикацион таъсир кўрсатувчи ва *метаболик* (гепатопротектив) фазалар бўлиб, унда гепатоцитлар парчаланadi, деградация маҳсулотлари эса сўрилади ва жигар ҳужайраси сатҳида протекторлар сифатида таъсир кўрсатиб, уларнинг функционал фаолигини тиклайди. Препарат цитолизни чеклайди, жигарнинг протеинсинтетик фаолиятини кучайтиради.

Кўрсатмалар

- Сурункали гепатитлар
- Жигар циррози, жумладан, жигар-ҳужайра етишмовчилиги синдроми (гепатосан)

- Жигарнинг токсик ва дорили шикастланишлари

Жигар касалликларининг фаол даврида сирепарни буюриш тавсия этилмайди, чунки цитолитик, мезенхимал-яллиғланувчи ва иммунопатологик синдром белгилари кучайиб кетиши мумкин.

Эссенциал фосфолипидлар тугувчи дори воситалар

Бу гуруҳга кирадиган препаратлар — эссенциале-Н, фосфоглив ва бошқалар.

Жигарнинг барча касалликларида гепатоцитлар қобиғи шикастланиши аниқ бўлгани учун, ҳужайра қобиғи тузилиши ва фаолияти ҳамда ҳужайрани деструктив жараёнларини тўхтатишини таъминловчи, патогенетик асосланган даволаш ўтказиш лозим. Ана шу йўналишдаги даволашни ўтказиш учун эссенциал фосфолипидлар (ЭФЛ) тугувчи препаратларни буюриш кўрсатилган.

ЭФЛ субстанцияси соянинг юқори даражада тозаланган экстракти бўлиб, фосфотидилхолин молекуласи билан юқори концентрацияли поли-тўйинмаган ёғ кислоталарини тугади. ЭФЛг асосий фаол ингридиенти бўлиб, одам организмида синтез қилинмайдиган 1,2-диглинолеонил-фосфатидилхолин ҳисобланади. Ана шу зарур иккита эссециал ёғ кислотасининг борлиги, уларни эндоген фосфолипидларга нисбатан устунлигини белгилайди.

ЭФЛ мембрана турғунлаштирувчи ва гепатопротектив таъсирлари шикастланган жигар ҳужайраларининг фосфолипидли таркибига ЭФЛ молекуласини бевосита кириб жойлашиш, дефект жойларини ўрнини тўлдириш ва қобиқларнинг липидли би-қатламларининг тўсиқ фаолиятини тиклаш йўллари билан амалга ошади. Фосфолипидларнинг тўйинмаган ёғ кислоталари қобиқлар фаолиги ва ўтказувчанлигини ошиши, фосфолипидли бирикмалар ёғ кислоталари камайиши, ўтказувчанликни нормаллаштишига кўмаклашади. Экзоген ЭФЛ қобиқда жойлашган фосфолипидга боғлиқ ферментлар ва транспорт оксилларини фаолаштиради, бу жигар ҳужайрасидаги алмашинув жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади, унинг детоксикацион ва экскретор потенциалини ортишига ёрдам беради.

ЭФЛ гепатоцитларни ҳимояловчи таъсири жигар шикастланишини бошла-нишининг асосий патогенетик механизмларидан бири бўлган — липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнини ҳам ингибирланиши билан боғлиқ.

Клиник амалиётда ЭФЛ препаратлари 3 та асосий йўналишда: 1) жигар касал-ликлари ва унинг токсик жароҳатланишларида; 2) жигарни шикастланиши билан

асоратланган ички органлар касалликлариди; 3) жигарни шикастланишини чақирувчи дори воситалар (масалан, тетрациклин, рифампицин, индометацин ва ҳ.) буюрилганда «медикаментоз ҳимоя» усули сифатида қўлланади.

Эссенциале-Н таркибига ЭФЛ ва тўйинмаган ёғ кислоталари киради. Препаратнинг самарадорлиги етарлича юқори ҳисобланади, аммо жигарнинг ўткир ва сурункали касалликлариди эссенциаленинг клиник фаоллиги етарли даржада эмаслиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Эссенциале-Н препаратига таркиби ва ва хусусиятлари бўйича яқин бўлган препаратларга эсливер ва ливолин киради, уларнинг таркибиди ЭФЛ субстанцияларидан ташқари, витаминларнинг (V_1 , V_2 , V_6 , V_{12} , E ва PP) даволовчи дозалари ҳам бўлади.

Фосфоглив препарати 0,1 г фосфатидилхолин ва глициррзин кислотанинг 0,05 г учнатрийли тузидан иборат. Препарат таркибиди ЭФЛ бўлгани учун жигар касалликлариди субъектив белгилар меъёрлашади, клиник кечув ва лаборатор кўрсаткичлар яхшиланади ва тезлашади. Яллиғланиш реакциялари, жигар хужайралари некрози ва уларнинг ёғли инфильтрацияси камаяди. Глициррзин кислота иммунитетни рағбатлантирувчи таъсирга эга бўлиб, фагоцитоз ва табиий киллер хужайралар фаоллигини оширади, гамма-интерферон индукциясини кучайтиради. Бундан ташқари, глициррзин кислота вирусга қарши таъсирга ҳам эга.

Кўрсатмалар

- Сурункали гепатитлар
- Жигар циррози
- Жигарнинг ёғли дистрофияси
- Жигар комаси
- Радиацион синдром
- Ҳомиладорлар токсикози
- Ўт-тош касаллиги қайталанишини олдини олиш
- Жигар ва ўт йўлларида хирургик муолажалардан олдин операцияга тайёрлаш ва операциядан кейинги даволаш

Гепатитнинг авж олиш даврида, айниқса, холестаза белгилари яққол намоён бўлган беморларда ЭФЛ туғувчи препаратларни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Детоксикацион таъсир кўрсатувчи дори воситалар

Бевосита детоксикацион таъсир кўрсатувчи препаратларга орнитин-аспарат (гепамерц) ва глутамин-аргинин (глутаргин) киради.

Бу гуруҳ препаратлари эндоген токсинлар билан бевосита ўзаро таъсирлашиши ҳисобига турли генезли жигар-хужайра этишмовчилигида ривожланадиган токсемия белгиларини камайтириш хусусиятига эга.

Орнитин-аспарат (гепамерц) жигар хужайраларидаги моддалар алмашинувини бошқаради. Препарат ичакда унинг таркибий бўлаклари — орнитин ва аспарат аминокислоталарига диссоциацияланади. Улар қатор биокимёвий жараёнларда иштирок этиши туфайли ҳам жигарда, ҳам бош миёда аммиак метаболизмини кучайтиради. Орнитин-аспаратни жигар циррози беморларида гипераммониемия ва энцефалопатия динамикасига ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган. Препарат организмда кислота-ишқор мувозанатини меъёрлашиши, инсулин ва соматотроп гормон ишлаб чиқарилишига ёрдам беради.

Глутамин-аргинин (глутаргин) аргинин ва глутамин кислотадан иборат препаратдир. Глутаргиннинг таъсир механизмида асосий роли уни жигарнинг детоксикацион

фаолияти бузилганида катта миқдорда ҳосил бўладиган эндоген аммиакни боғлаш хусусиятидан иборат. Бу қатор биокимёвий реакцияларда, жумладан, аммиакни путамин кислота билан бирикиб, глутамин ҳосил қилишида иштирок этишининг натижасидир. Шундай қилиб, ўткир ва сурункали жигар патологиясида кузатиладиган интоксикация белгилари камаяди. Сурункали жигар етишмовчилигида жигар энцефалопатияси, хотира ва интеллектнинг бузилиши белгилари ҳам камаяди.

Препаратнинг хусусий гепатопротектор таъсир кўрсатиш кучи (цитолитик синдром белгиларини камайиши, жигарни пигмент алмашинувида иштирок этишини яхшиланиши ва жигарнинг оқсил синтезловчи фаолиятини метёрлашуви) детоксикацион таъсирга кўра кучсизроқ намоён бўлади.

Кўрсатмалар

- Уткир ва сурункали гепатитлар
- Жигар циррози
- Жигарнинг ёғли дистрофияси
- Алкоголизм ва наркоманияда жигарнинг шикастланиши
- Жигар энцефалопатияси

Мазкур препаратлар билан даволаш давомийлиги қондаги аммиак миқдорининг динамикаси ва беморнинг аҳволига кўра белгиланади, даволаш курси ҳар 2-3 ойда қайтарилши мумкин.

Нисбатан билвосита детоксикацион таъсир кўрсатувчи препаратларга кирди:

- Эндоген токсинлар ҳосил бўлишини камайтирувчи препаратлар — лактулоза (дюфалак)
- Эндоген детоксикантлар ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи препаратлар — адеметионин (гептрал), бетанин цитрат (гастрофект)
- Токсикантлар метаболизмини тезлаштирувчи препаратлар — флумецинол (зиксорин), бензобарбитал (бензонал), метадоксин (метадоксил)

Эндоген токсинлар ҳосил бўлишини камайтирувчи препарат лактулоза — табиатда учрамайдиган ва парчаланиши учун одам организмда учрамайдиган гидролизловчи ферментдан иборат (галактоза+фруктоза) дисахариддир. Бу лактулозани МИЙ ўзгармаган ҳолда ўтиш имконини беради. Киритилган дозанинг тахминан 0,25—2 % ингичка ичақда ўзгармаган ҳолда сўрилади, сўрилган модданинг бироз қисми, асосан, буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади.

Жигар энцефалопатиясида препаратнинг даволовчи таъсирини амалга ошиш йўллари 81-жадвалда келтирилган.

Препаратнинг таъсири 24—48 с (препарат МИЙ орқали ўтгани сабабли, таъсири кеч ривожланади) бошланади. Аммиакнинг қондаги миқдори 25—50 % камаяди, бу жигар энцефалопатияси белгиларини камайиши, психик ҳолатни яхшиланиши ва электроэнцефалограммани метёрлашишига олиб келади. Бундан ташқари, лактулоза гипертонотик, гипоаммониемик, бўшаштирувчи таъсирлар кўрсатади, ичак перистальтикасини кучайтиради, фосфат ва кальций тузлари сўрилишини яхшилади.

Бу гуруҳ препаратлари детоксикацион таъсирга эга метаболитлар ҳосил қилиши сабабли, жигар-ҳужайра етишмовчилигида токсемия белгиларини камайтириш қобилиятига эга.

Эндоген детоксикантлар ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи препарат адеметионин (гептрал) — 5-аденозил-метглюционин бўлиб, трансметилланиш, транссульфатланиш ва аминопропилланиш каби биокимёвий реакцияларни амалга ошишида марказий аҳамиятга эга. Адеметионин қўлланганида гепатоцитлардан эркин радикаллар ва

бошқа токсик метаболитлар чиқарилиши ортади. Экспериментда адеметиониннинг антифибротик фаолиги кўрсатилган. Препарат антинейротик ва антидепрессив таъсирларга ҳам эга. Шу сабабли, адеметионин жигар энцефалопатияси билан кечувчи жигар касалликларида юқори самара беради. Адеметиониннинг максимал гепатопротектив таъсирига препаратни фақат парентерал усулда юборилгандагина эришилади. Препарат цитолиз ва холестаз кўрсаткичларига жуда кам таъсир кўрсатади.

81-жадвал

Жигар энцефалопатиясида лактулозанинг таъсирлари

Лактулозанинг таъсирлари	Натижалар
Йўғон ичак сақламасини нордонлаштиради	Бактериялар аммиак ҳосил бўлишини сўндиради
Бактериал метаболизмни модификациялайди	Углеводларнинг кучайган метаболизи оқсил парчаланишини секинлаштиради
Қанд эритувчи бактерияларга углевод манбаасидир	Аминокислоталарни NH_3 гача парчаланишини сўндиради
Қанд эритувчи бактерияларга энергия манбаасидир	Бактерияларнинг ортиб бораётган биооғирлиги аммиак ва азотни бактериал протеин синтезига ишлатади
Бактериялар мочевинани парчалашини ингибирлайди	Аммиак сатҳи пасаяди (парчаланиш маҳсулоти сифатида)
Йўғон ичак сақламаси ҳаракати вақтини қисқартиради	Аммиак ҳосил бўлиш вақти қисқаради, аммиак чиқарилиши тезлашади
Ёнбош ичакда аммиак миқдорини пасайтиради	Глутаминергик аммиак миқдори камаяди, эҳтимол, глутаминаза фаолиги сўниши ёки водород кўприкчалари орқали аммиакнинг бир молекуласини лактулозанинг икки молекуласи билан боғлашиши ёки бошқа номаълум физикавий-кимёвий таъсирлар ҳисобига

Адеметионинга ўхшаш таъсирларни бетаин цитрат (гастрофект) кўрсатади, у холинни оксидланиши натижасида ҳосил бўладиган табиий метаболитга ўхшаш. Бетаин гомоцистеин билан трансметилланиш реакциясига киришиб, метионин ҳосил қилади. Метионин S-аденозилметионин шаклида бўлиб, трансметилланиш (фосфолипидлар биосинтези) реакциясидаги метил гуруҳининг универсал манбааси ҳисобланади. Холин ва метиониннинг метаболизида иштирок этиши сабабли, бетаин фосфолипидлар биосинтези, биомембрана ва нисбатан паст зичликдаги липопротеидлар ҳосил бўлиши ва табиий, гепатоцитлар репарацияси ва ортиқча миқдордаги липидларни йўқотиш жараёнларида муҳим роль ўйнайди.

Токсикантлар метаболизи тезлаштирувчи препаратлар турли генезли жигар-ҳужайра етишмовчилигида ҳосил бўладиган токсинлар билан бевосита ўзаро таъсирлаша олмайдди. Улар эндо- ва экзоген токсикантлар метаболизининг эндоген тизими ишили рағбатлантириши натижасида уларнинг қондаги миқдорини камайишига олиб келади.

Флумецинол (зиксорин) жигарнинг оксидаза ферментли тизимининг нисбатан танлаб таъсир кўрсатадиган индуктори ҳисобланади. Унинг таъсирида жигарда цитохром P-450 миқдори ва қатор ферментларнинг фаоллиги бирмунча ортади. Флумецинол 40 мг/кг дозада буюрилгандан 24–72 с ўтгач, цитохром P-450 фаоллиги максимал даражада ортади. Жигар монооксигеназа тизими фаоллигини оширишдан ташқари, препарат глюкуронидлар ҳосил бўлишини ошириб, қатор ксенобиотиклар инактивациясини тезлаштириши ва организмдан эндоген метаболитларни чиқарилишини орттиришига олиб келади. Флумецинол таъсирида жигарнинг синтетик фаолиятини яхшилланиши ҳақидаги маълумотлар ҳам келтирилган. Препарат паренхиматоз характерига эга бўлган сарикликнинг регрессиясига олиб келди.

Флумецинол тез ва нисбатан тўлиқ сўрилади, плазма оқсиллари билан 96 % боғланади. Жигарда метаболизмга учрайди, метаболитлар эса, сийдик ва ахлат билан чиқарилади. Препаратнинг кенг таъсири курсли даволаш бошланганидан 5 кун ўтгач намойён бўлади.

Даволаш ўтказилганда флумецинол жигарнинг микросомал монооксигеназа тизимини индукциялаши натижасида, бир вақтда буюрилаётган препаратларнинг фармакокинетикаси бирмунча ўзгариб кетишини ёдда тутиш керак.

Флумецинолга ўхшаш таъсирни барбитуратларнинг редуцияланган уйку самарасини берувчи унумларидан бири **бензобарбитал** (бензонал) кўрсатади. Препарат асосан тутқаноққа қарши ДВ сифатида қўлланади, бироқ, бензобарбитал яна функционал гипербилрубинемия ва янги туғилган чақалоқларда гемолитик сарикликни комплексли даволашда қўлланади.

Организмда метаболизмга учраши давомида бензобарбитал фенобарбиталга айланади ва даволовчи таъсир кўрсатиб, микросомал оксидланиш тизими ферментлари фаоллигини оширади.

Препаратнинг ноҳўя таъсирлари кўп кузатилмайди ва одатда, 3-4 кунда ўз-ўзидан ўтиб кетади. Зарур ҳолларда препарат дозасини камайтириш мумкин.

Метадоксин (метадоксил) – гепатопротектор бўлиб, унинг таъсирини жигарнинг маълум ферментлари ва биринчи навбатда, этанол ва ацетальдегиднинг метаболизмига жавобгар ферментларни фаоллаштириш ташкил этади. Организмда метадоксин қуйидаги асосий таъсирларни ривожланишини таъминлаб берувчи фаол метаболитларгача метаболизланади:

- Алкогольдегидрогеназа ва ацетатдегидрогеназа фаоллиги ортади, бу эса, организмдан алкогольни парчаланаш маҳсулотлари метаболизми ва чиқарилишини тезлаштиради.

- Гепатоцитларда тикланган глутатион миқдори ортади, бу кислороднинг юқори фаол шакли ва бирикмаларидан ҳимояланишини таъминлайди.

- Фибронектин ва коллаген ҳосил бўлиши тормозланиб, жигарни бўлакчали тузилишининг бузилишларини камайтиради.

- Холинергик ва ГАМК-ергик нейротрансмиттер тизимлар фаоллашиб, функционал нейрпатологик симптоматиканинг регрессиясига олиб келади.

Кўрсатмалар

- Ўткир ва сурункали гепатитлар
- Жигар циррози
- Жигар прекома ва комаси (лактолоза)
- Ёғли гепатоз ва гепатитлар (айниқса, адеметионин)
- Жигарнинг сурункали диффуз касалликлари бўлган беморларда гипербилрубинемия, жумладан, Жильбер касаллиги (флумецинол)

- Янги туғилган чақалоқлар сариклиги (флумецинол, бензобарбитал)
- Жигарнинг алкоғоғли шикастланиш, ўткир ва сурункали алкоғоғли захарланишлар (метадоксин)
- Химиотерапияда жигарнинг жароҳатланиши (метадоксин)

Дозалаш тартиби

Лактулоза 30–50 мл кунига 2-3 марта буюрилади.

Флумецинол одатда 100–200 мг кунига 3 марта 7–10 кун давомида буюрилади. Даволаш самарали бўлса, даволаш курси йилига 4–6 марта қайтарилиши мумкин.

Бензобарбитал гипобилирубинемик восита сифатида 100 мг суткасига 3 марта 2-3 ҳафта давомида (дозани 800 мг/сут ошириш мумкин) буюрилади, 3–6 ёшли болаларга бирламчи доза 25–50 мг, суткалик дозаси эса – 300–400 мг ташкил қилади.

Турли гуруҳ препаратлари

Бу гуруҳга бемитил, липой кислота (тиоктацид), урсодезоксикхол кислота (урсофальк, урсосан), ностероид анаболиклар (рибоксин, метилурацил, пентоксил, натрий нуклеинат) киради.

Бемитил РНК синтезини, сўнг организмнинг турли ҳужайраларида оқсил синтезини ҳам фаоллаштиради. Препарат таъсирида ферментатив, таркибий ва иммун тизимига тегишли бўлган оқсиллар синтези кучаяди. Бемитил антиоксидант ферментлар синтезини кучайтириб, шу йўл билан иккиламчи антиоксидант фаолликка эга бўлади. Препаратнинг иммунномодуляцияловчи таъсирини иммунитетнинг ҳужайрали (асосан) ва гуморал бўғимларини меъёрлаштиришдан иборат бўлиб, унинг гепатопротектив таъсирини кучайтиради.

Бемитил цитолитик ва мезенхимал-яллиғланиш синдромлари кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади. Бемитилнинг асосий хусусиятларидан бири шундаки, у жигарнинг протеинсинтетик ва глюкостатик фаолиятларига кучли таъсир кўрсатади.

Урсодезоксикхол кислота (УДХК) – гидрофил, токсик бўлмаган, учламчи ўт кислотаси бўлиб, одамнинг ўт кислотасини табиий ўқида кўпи билан 4 % ташкил қилади. УДХК қабул қилиниши натижасида, гепатотоксик таъсирга эга бўлган гидрофоб ўт кислоталарнинг энтерогенатик айланиши камайиб, гепатоцитлар қобиғи ва ўт йўллари эпителийига кўрсатадиган токсик таъсирларининг олди олинади. Имуноглобулинлар ишлаб чиқарилишини сўндириб, холеретик таъсир кўрсатади ва ўт чиқарилишини ортиши натижасида, жигардан токсик моддалар чиқарилишининг тезлашишини таъминлайди. УДХК антиоксидант таъсирга ҳам эга бўлиб, гидрофоб ўт кислоталари юлдузчасимон ретикулоэндотелиоцитларнинг (Купфер ҳужайралари) фаоллашувини секциялаштиради.

Ҳозирги вақтда этиологиясидан катъий назар, холестаза билан кечувчи жигар касалликларида УДХК буюрилиши асосли ҳисобланади.

Альфа-липой кислота (липамид, тиоктацид) – пирозум кислота ва альфа-кетокислотанинг оксидланувчи декарбоксилланишида иштирок этадиган ферментдир. Препарат углевод, оқсил, липидлар аламинувининг бошқарилишида иштирок этади ва липотроп таъсир кўрсатади.

Экспериментал текширишлар шуни кўрсатдики, липой кислота иммунрағбатлантирувчи таъсирга эга. Препаратни қисман антиоксидант таъсирга эга экани ҳам аниқланган.

Ҳозирги вақтда ностероид анаболикларнинг (метилурацил, пентоксил, калий оротат, натрий нуклеинат, рибоксин) гепатопротектор сифатида жуда катта самара

бермаслиги аниқ, бироқ, жигарнинг турли касалликларида токсик таъсири кам ва нархи арзон бўлгани учун қўлланиб келмоқда.

Рибоксин — пурин унумидир. Хужайра қобигидан ўтиб, фосфорланади ва аденин, гуанил нуклеотидларнинг умумий ўтмишдоши бўлмиш инозин кислотага айланади. Шу сабабли, рибоксин куйидаги ҳолатларни таъминлаб беради:

— оксидланувчи ва субстратли фосфорланиш давомида асосий макроэргларнинг ҳосил бўлиши учун асосни яратади (энергияга боғлиқ ва синтез реакцияларининг кечуви яхшиланади, тўқималар нафас олиши фаоллашади, лактат ва пируват утилизацияси ортади);

— РНК ва ДНК синтезида қўлланидиган пуринли нуклеозидлар оқими шаклланади (регенерация ва адаптив синтез жараёнлари тезлашади).

Жигар касалликларини даволашда рибоксин қўлланганда, бузилган метаболик ва антиоксик фаолиятлар камаяди, жигар тўқималари регенерацияси тезлашади.

Калий оротат нуклеин кислоталарининг барча пиримидин асосларини ягона биокимёвий ўтмишдоши ҳисобланади. Калий оротат РНК синтези (табиий, оқсилни ҳам) ва ДНК редупликацияси учун зарур бўлган барча жараёнлар кечувиини енгиллаштиради. Жигар касалликларида препарат протеинсинтетик фаолиятга энг кўп таъсир кўрсатиб, органининг пигмент алмашинувида иштирок этишини тезроқ тикланишига ёрдам беради, сариқлик даврини қисқартиради. Препаратнинг дезинтоксикацион самараси етарлича эмас. Калий оротат холестаза жараёнига деярли таъсир кўрсатмайди. Препарат асосан, ўткир вирусли гепатитларда комплексли даволаш таркибида қўлланади.

Метилурацил ва пентоксил пиримидинли нуклеотидларнинг ўхшашларидир, бироқ, улар нуклеотидлар синтезига ўтмишдош сифатида деярли қўшилмайди.

Жигар касалликларида даволашга метилурацил ва пентоксил қўшилганда жигарнинг протеинсинтетик фаолиятини тикланиши тезлашади, захарланиш белгилари ва диспепсик ҳолатлар камаяди, сариқлик даври қисқаради ва жигарнинг пигментлар алмашинувидаги иштироки яхшиланади. Организмнинг носпецифик резистентлик кўрсаткичлари ортади. Гепатопротектор таъсирининг кучи бўйича метилурацил пентоксилдан устун, аммо рибоксин ва калий оротатга нисбатан кучсиз ҳисобланади.

Натрий нуклеинат — ачитқи гидролизидан олинадиган нуклеин кислоталарнинг натрийли тузидир. Препарат жигарнинг протеинсинтетик фаолиятини фаоллаштиради. Метилурацилга ўхшаб, гранулоцитоз ва организмнинг носпецифик резистентлигини рағбатлантиради. Препаратнинг токсиклиги кам ва жуда кам ҳолатларда ножўя таъсирларни (аллергик характердаги) чақиради.

Кўрсатмалар

- Ўткир ва сурункали, жумладан, аутоиммун гепатитлар
- Вирусли гепатит А (альфа-липой кислота)
- Жигарнинг алкоғолли жароҳатланиши
- Стеатогепатитлар
- Жигар циррози
- Жигарнинг биллиар циррози, циррозли трансформация шакллангунгача

(УДХК)

- Жигарнинг реперфузион шикастланишлари, қандли диабет, катаракта, жигарнинг радиацион жароҳатланиши (липой кислота)
- Холестестэктомиядан олдин ва кейинги даврлар

Шундай қилиб, турли этиологияли жигар касалликларида гепатопротекторларни қўлланиши, мазкур патологиянинг патогенези нуқтаи назаридан асосланган ҳисоб-

ланади. Асосий омил шундан иборатки, бу гуруҳ препаратлари токсик таъсир кўрсатмайди ва ҳатто, жигар паренхимасининг оғир жароҳатланишларида ҳам кам миқдорда ножўя таъсирлар чақиради.

ПРОТЕОЛИЗ ИНГИБИТОРЛАРИ

Баъзи патологик ҳолатларда – ўткир панкреатит, сурункали панкреатитнинг авж олиш даврида юқорида кўрсатилган препаратлардан ташқари протеолиз ингибиторлари қўлланади. Бу гуруҳнинг асосий намоёндаси бўлиб **апротинин** (**Гордокс**, **Контрикал**, **трасилол**) ҳисобланади. Апротинин трипсин, плазмин ва бошқа протеазалар фаоллигини сўндириб, Хагеман омилли фаоллигини сўниши ва калликреиногенни калликреинга ўгишини блокранишига олиб келади. Бу моддалар меъда ости безининг ўткир яллиғланишида оғир даражали некротик ўзгаришлар ривожланишига олиб келади. Ферментга қарши моддалар микроциркуляция ва вазодилатация бузилишлари, томирлар ўтказувчанлигини оширишини чақирувчи кининлар (тўқималарда калликреин) ҳосил бўлишини сўндиради.

Апротинин полипептид табиатга эга бўлган модда бўлиб, трипсиннинг панкреатик ингибитори ҳисобланади. Препарат қора молнинг ўпкасидан олинади. Апротинин протеолитик ферментлар – трипсин, химотрипсин, калликреин, жумладан, фибринолизни фаоллаштирувчи плазминни ингибирлайди.

Препарат в/и юбрилади, юборилгандан сўнг ҳужайрадан ташқари барча бўшиқда тақсимланади, қисқа муддатга жигарда йиғилади. Ярим чиқарилиш даври 150 мин, терминал фазада эса – 7–10 мин. Препарат буйракнинг лизосомал ферментлари таъсирида парчланади ва сийдик билан чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Ўткир панкреатит ёки сурункали панкреатитнинг авж олиш даври
- Гиперфибринолитик қон кетишлар
- Турли шаклдаги шокларни даволаш ва олдини олиш
- Тўқималарни кенг ва чуқур травматик шикастланишлари ва ҳ.

Дозалаш тартиби

Дозалаш тартиби шахсий ёндошган ҳолда, кўрсатма ва клиник ҳолатга қараб танланади. Препарат в/и қисқа ёки узоқ муддатли инфузия кўринишида юборилади. Ўртача бошланғич дозаси 50000 КТБ, ушлаб турувчи доза эса – 50000 КТБ/ташқил этади.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорликнинг I ва III учойликлари
- Қора мол оқсиллига нисбатан идиосинкразия
- ДВС-синдром

Ножўя таъсирлар

- Юрак қон-томир тизими томонидан – артериал гипотония, тахикардия
- Аллергик реакциялар – терида тошмалар, эшакеми, бронхоспазм, анафилактик реакция симптомлари, ҳатто анафилактик шок ҳолати (кўпинча қайта қуйишдан кейин кузатилади)
- Марказий нерв тизими томонидан – психотик реакциялар, галлюцинация, кушни бузилиши

- Меъда-ичак йўли томонидан – кўнгил айнаши, қусиш (препарат тез юборилганда)
- Узоқ инфузияда тромбофлебитлар ривожланиши

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Апротинин бир вақтда стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза билан қўлланганда, уларнинг таъсирини ингибирлайди.

Гепаринизацияланган қонга апротинин қўшилганда, қоннинг ивиш вақтини ортишига олиб келади.

Апротинин зардобли псевдохолинэстеразининг кучсиз ингибитори ҳисобланади. Шу сабабли, бир вақтда қўлланганда суксаметоний хлориднинг метаболизмини секинлаштиради ва миорелаксацияни кучайтиради.

17-БОБ. МИКРОБГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Барча мутахассисликдаги шифокорларнинг амалиётида инфекциян жараёнла учрайди. Уларнинг қўзғатувчиси бактерия, вирус, замбуруғ, содда хайвонлар ва бош қалар бўлиши мумкин. Инфекцияни йўқотиш учун қўзғатувчини ҳаёт фаолиятини тўхтатиш ёки уни сусайтиришга қаратилган этиотроп даво ўтказиш зарур. Инфекцияга қарши ДВ барча бошқа препаратлардан фарқли, айнан қўзғатувчиларни тўғридан-тўғри таъсир кўрсатиб, уларни яшаши ва кўпайишини тўхтатади. Б препаратлар инфекция қўзғатувчисига нисбатан танлаб таъсир кўрсатгани учун замонавий тиббиётда уларни «микробга қарши», даволашни эса — «микробга қарши химиотерапия» термини билан белгиланади. Макроорганизмга зарар келтирмасдан микроорганизмларни ўсиши ва кўпайишини сўндирувчи моддалар «антибиотиклар» деб аталади.

Тарихий маълумотнома

Микроорганизмлар ҳаёти фаолияти махсулотларини даволаш мақсадида қўллаш имкони мавжудлигига биринчилар қаторида Пастер ва Жубер аҳамият бердилар. Улар сийдикдаги *Bacillus anthracis*X (қўйдирги қўзғатувчиси) бошқа микроорганизмлар билан зарарланса, уларнинг ўсиши тўхташи ҳақидаги маълумотни 1877 йилда чоп этишди. 1936 йилда клиник амалиётга сульфаниламидлар кириб келганда, микробга қарши воситалар даври бошланди. Клиник қўллаш учун етарли миқдордаги пенициллинлар 1941 йили олинди. Иккинчи Улуғ Ватан уруши охирида стрептомицин, хлорамфеникол ва клортетрациклинлар пайдо бўлди. Шундан буён микробга қарши препаратларнинг кўп сонли гуруҳлари ихтиро этилди, препаратлар миқдори эса, юздан ортиб кетди. Бу дори воситалар энг кенг тарқалган воситалардан биридир. Шу билан бир вақтда, микробга қарши воситаларни бошқа дориларга нисбатан кўпинча асосиз буюрилади. Чидамли қўзғатувчиларни пайдо бўлишига сабаб — микробга қарши воситаларни жуда кенг қўлланишидир, бу эса, янги препаратларни излаш ва тиббий ёрдамни янада қимматлашувига олиб келмоқда. Бироқ, охириги 10 йилда микробга қарши воситаларни яратилиш тезлиги кескин қисқарди, ҳар йили жуда кўп бўлмаган миқдордаги янги препаратлар пайдо бўлмоқда, жумладан уларнинг орасида ҳақиқатан янги препаратлар сони кўп эмас.

Таснифи

Ана шу катта миқдордаги ДВ орасида ориентация олиш учун химиотерапевтик ДВ кимёвий тузилиши, келиб чиқиши (табiiй, синтетик ва яримсинтетик), таъсир қилиши, организмга юборилиш йўллари ва бошқа кўрсаткичлари бўйича турлича таснифланган. Аммо қуйида келтирилган тасниф энг қулай тасниф ҳисобланади:

А. Гуруҳларга мансублиги бўйича:

1. Антибактериал моддалар:

1. Антибиотиклар
2. Сульфаниламидлар

3. Хинолонлар
4. Фторхинолонлар
5. Нитрофуранлар
6. 8-оксихинолинлар
7. Нитроимидазоллар

II. Вирусга қарши моддалар

III. Замбуруғга қарши моддалар:

1. Полиенлар
2. Имидазоллар
3. Триазоллар
4. Бошқалар

Б. Микроб ҳужайрасига кўрсатадиган таъсири ва таъсир механизми бўйича:

1. Бактерицид препаратлар (охирода микроб ҳужайраси лизисини чақирадиган)
2. Бактериостатик (кўпайишни тўхтатадиган) препаратлар

Бактерицид препаратларга пенициллинлар, цефалоспориинлар ва бошқа бета-лактамлар (карбапенемлар, монобактамлар); аминогликозидлар, фторхинолонлар ва хинолонлар, ванкомицин, ко-тримоксазол, нитроимидазоллар, рифампицин, полимиксинлар, фосфамицин киради.

Бактериостатик препаратларга тетрациклинлар, хлорамфеникол (левомецетин) ва бошқа фениколлар, макролидлар, линкозамидлар, сульфаниламидлар, нитрофуранлар киради. Баъзи бактериостатик антибиотиклар юқори концентрацияларда баъзи микробларга нисбатан бактерицид таъсир кўрсатади (янги макролидлар, клинмикс, азитромицин; нитрофуранлар, клиндомицин, хлорамфеникол).

Бактерицид антибиотиклар таъсирини бошланиши ва кучи бўйича радикал таъсир кўрсатади. Оғир инфекцияларда – сепсис, эндокардит, менингит, остеомиелит, иммуноетишмовчилиги синдромли беморларда бактерицид таъсир кўрсатувчи антибиотикларни қўллаш мақсадга мувофиқ.

Микроб ҳужайрасига нисбатан кўрсатадиган таъсир тури ва механизмига кўра микробга қарши препаратлар бир нечта гуруҳга бўлинади. Препаратларнинг таъсир механизми бўйича таснифи 82-жадвалда келтирилган.

Инфекцион-яллиғланиш касалликлари фармакотерапиясининг умумий тамойиллари

Микробга қарши ДВ этиологиясида асосий ўринни бактериал флора тутадиган яллиғланиш касалликларида; бактерия тутувчилар ва операциядан олдинги таёргарликда буюрилади.

Микробга қарши даволаш *этиотрон*, яъни инфекция жараённинг аниқ кўзгатувчисига қарши қаратилган ва *эмпирик* ёки бошланғич, яъни кўзгатувчи ҳақида маълумот бўлмаган ва уни у ёки бу препаратга нисбатан сезгирлиги аниқланмасдан олдин антибиотиклар буюрилиши йўли билан ўтказилади. Бунда эмпирик даволаш мазкур патологияни чақиритиши мумкин бўлган ва бу кўзгатувчилар мавжуд препаратга нисбатан сезгир бўлиши мумкин бўлган антибактериал препаратларни буюриш йўли билан ўтказилади.

Бактериал инфекцияларни даволаш самарадорлигини ошириш учун қуйидаги қолатларга амал қилиш тавсия этилади:

- Бактериал кўзгатувчи чақирган маҳаллий ёки умумий яллиғланиш белгиларининг борлигини белгиловчи аниқ ташхис қўйиш.
- Бактериологик ва иммунологик текшириш ўтказиш учун экма олиш.
- Гумон қилинаётган кўзгатувчини аниқлаш.

Микроб ҳужайрасига кўрсатадиган таъсири бўйича антибиотикларнинг таснифи

Микроб ҳужайрасига кўрсатадиган таъсир механизми бўйича антибиотиклар гуруҳи	Антибактериал препаратларнинг кимёвий гуруҳи
Ҳужайра девори биосинтези ингибиторлари	Барча бета-лактамлар Гликопептидлар
Рибосомалар сатҳида оқсил биосинтези ингибиторлари	Макролидлар Линкозамидлар Тетрациклинлар Амфениколлар Фузид кислотаси Аминогликозидлар
РНК-полимераза ферменти сатҳида РНК синтези ингибиторлари	Рифампицинлар
ДНК-гираза (топоизомераза II) сатҳида ДНК синтези ингибиторлари	Хинолонлар Фторхинолонлар
Бактериал ҳужайра молекуляр тузилишини бузувчи ДВ	Полимиксинлар
Фолат кислотасининг бактериал метаболизми ингибиторлари	Сульфаниламидлар Триметоприм
ДНК синтезини бузувчи препаратлар	Нитрофуранлар Нитроимидазол ва 8-оксихинолин унумлари

• Инфекцион-яллиғланиш жараёни, унинг жойлашуви ва оғирлик даражасидан келиб чиққан ҳолда танлов препаратини белгилаш.

• Оптимал доза (препаратларни дозалаш тартибидан келиб чиққан ҳолда), қабул қилиш сони (эксекрецияловчи органлар ҳолатини назарда тутиб) ва юбориш йўллари (бемор ахволининг оғирлик даражасига кўра) танлаш.

• Танланган препаратнинг фармакокинетик хусусиятларини аниқлаш (биосингувчанлиги, тарқалиш ҳажми, физиологик тўсиқлардан ўтиши, организм тўқимаси ва суюқликларида тарқалиши, метаболизми, чиқарилиш тезлиги).

• Касалликнинг оғир бўлмаган ва ўрта оғирлик даражаларида эмпирик даволаш учун тор таъсир доирасидаги препаратларни қўллаш; оғир кечувида эса, кенг таъсир доирали препаратлар ёки уларнинг комбинациясидан фойдаланиш.

• Эмпирик даволашдан самара бўлмаса (48 соат мобайнида), антибиотикларни алмаштириш ва даволаш схемасини коррекциялаш (қўзғатувчи ҳақидаги маълумот асосида).

• Ўтказилаётган даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари танлаш.

Буида беморнинг шахсий ҳолатлари — ёши, тана вазни, ёндош касалликлари, элиминация органлари (буйрак, жигар) ҳолати, бир вақтда бошқа ДВ билан бирга қабул қилиниши, ҳомиладорлик ва эмизикли даврларни назарда тутиш керак.

препарат танланганда дори анамнези, яъни аввал қабул қилган антибактериал препаратлари, уларни қандай кўтара олгани ва самараси ҳақидаги маълумотларни эътиборга олиш тавсия этилади.

Иммунитети пасайган оғир беморларга (янги туғилган чақалоқлар, кўп касал бўладиган болалар, қариялар, иммунодепрессив препарат қабул қилувчи беморлар) биринчи қатор препаратлари танланганда бактерицид таъсир кўрсатувчи препаратларни буюриш мақсадга мувофиқ.

Чала туғилган ва янги туғилган чақалоқлар ҳамда кичик ёшдаги болаларга (1 ёшгача) буюриладиган биринчи навбатдаги антибиотикларга пенициллинлар (бензилпенициллин, оксациллин, ампициллин, амоксициллин), I— III авлод цефалоспориинлари, эритромицин, линкомицинлар киради.

Ўтказиладиган антибактериал даволаш самарали бўлиши учун танланган препаратнинг микробга қарши таъсир доираси, фармакокинетик хусусиятлари, дозалаш тартиби ва ўтказиладиган назорат усуллари ҳақидаги билимга эга бўлиш керак. Бу маълумотларнинг барчаси антибактериал препаратларнинг алоҳида гуруҳларини клиник фармакологик хусусиятлари ёритилган бобларда кўриб ўтилади.

АНТИБИОТИКЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ ПЕНИЦИЛЛИНЛАР

Пенициллинлар бир нечта гуруҳга бўлинади:

- Табiiй пенициллинлар — бензилпенициллин (калий, натрий ва новокаинли тузли), бензатин бензилпенициллин (бициллин).

- Ярим синтетик пеницилиназага чидамли пенициллинлар — оксациллин, оксаксациллин.

- Кенг таъсир доирали ярим синтетик пенициллинлар:

- а) аминопенициллинлар — ампициллин, амоксициллин

- б) уреидопенициллинлар — азлоциллин, карфециллин, пиперациллин

- в) карбоксипенициллинлар — карбенициллин, тикарциллин

Комбинацияланган пенициллинлар — ампициллин+оксациллин, ампициллин+сульбактам, амоксициллин+клавулан кислота, тикарциллин+клавулан кислота.

Тарихий маълумотнома

Юксак илмий текшириш иши тарихи — пенициллинни очилиши ва ўрганилишини иштирокчиларнинг ўзлари ёритиб беришган (Fleming, 1946, Florey, 1946, 1949., Abraham, 1949, Chain, 1954). 1928 йили Лондондаги св.Мария госпиталида жойлашган лабораторияда Александр Флеминг стафилококкларнинг турли турларини ўрганаётганда, экмалардан бири моғор замбуруғи билан зарарлангани ва унинг атрофидаги колониялар эса, нобуд бўлганини сезиб қолди. Замбуруғлар ўсаётган озиқлантирувчи муҳит кўпгина микроорганизмларнинг ҳаёт фаолиятини сезиларли даражада сўндирганди. Моғор замбуруғи *Penicillium* оиласига мансуб бўлгани сабабли, Флеминг бу антибактериал моддани *пенициллин* деб атади.

10 йил ўтгач, Оксфорд университетида Флори, Чейн ва Эйбрехем раҳбарлигидаги изланувчилар тизимли қўллаш учун пенициллин препаратини олишди. 1940 йилнинг май ойида тозаланмаган пенициллинни стрептококк билан зарарланган каламушларга юборилганда кучли даволовчи самара бергани аниқланди. Пенициллинни лаборатория шароитида олиш осон эмаслигига қарамай, 1941 йили олимлар етарли миқдордаги моддаларни йиғишга муяссар бўлди ва ўша даврда маълум бўлган дори воситалар ёрдамида даволаб бўлмаган, оғир даражали стафилококк ва стрептококкли

инфекция билан жарахатланган беморларда синов ўткази бошлашди. Препарат қабул қилган беморлар сийдигидан ажратилган пенициллиннинг бир қисми бошқа беморларда қўлланарди.

1942 йили 122 млн.ТБ пенициллин олинди ҳамда Йельск университети ва Мейо клиникасида ўтказилган биринчи синовлар ижобий натижаларни берди. 1943 йилининг баҳорига келиб, пенициллин ёрдамида 200 та бемор даволанди.

Таъсир доираси

Табиий пенициллинлар граммуқбат ва грамманфий кокклар (эпидермал ва тилла ранг стафилококк, энтерококкнинг пенициллиназа ҳосил қилувчи штаммларидан ташқари); спирохета — ранглар спирохета, лептоспира, борелия; спора ҳосил қилувчи анаэроблар — клостридияларга нисбатан фаол ҳисобланади. Грамманфий флора табиий пенициллинларга нисбатан сезгир эмас, фақат кокклар — гонококк, менингококкдан ташқари. Пенициллинлар ҳозирги вақтгача стрептококкли ва менингококкнинг инфекцияларга нисбатан юқори фаолликни сақлаб келмоқда. Табиий пенициллинлар узоқ вақт ва жуда кўп қўллангани сабабли, уларнинг таъсир доираси охириги вақтларда анча торайди, аммо 10 % стафилококклар уларга нисбатан сезгирлигини сақлаб қолган.

Пенициллиназага чидамли пенициллинлар ҳам табиий пенициллинлар фаол бўлган микроорганизмларга ҳамда пенициллиназа ҳосил қилувчи стафилококкга нисбатан фаол.

Аминопенициллинлар кенг таъсир доирасига эга ва граммуқбат микроорганизмлардан ташқари, энтерококк, сальмонелла, шигелла, протей, ичак ва гемофилия таёқчасига нисбатан ҳам фаолдир.

Карбокси- ва уреидопенициллинлар аминопенициллинларга хос бўлган фаолликдан ташқари, бактерицидлар ва кўк йиринг таёқчасининг бир қисм штаммларига нисбатан фаол самара кўрсатади. Улар ҳатто, «кўк йирингга қарши пенициллинлар» деб ҳам аталади. Кўк йиринг таёқчасига нисбатан фаоллигининг кучи бўйича препаратларни қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин: пиперациллин > азлоциллин > карбенициллин.

Фармакокинетика

Бензилпенициллин меъданинг нордон муҳитида парчаланиб кетади, шунинг учун фақат парентерал усулда — м/о, в/и; менингитда эса — эндолюмбал қўлланади. Бензилпенициллин прокаин ва бензатин бензилпенициллин фақат мушак орасига юборилади. Улар инъекция жойидан секин сўрилади ва узоқ таъсир кўрсатади: прокаинли тузнинг терапевтик сатхи 24 с, бензатинники эса — 3-4 ҳафта сақланиб қолади.

Бензилпенициллин плазма оқсиллари билан 35–60 % боғланади. Препарат ўпка, жигар, буйрак, миоэтрийга тез ва яхши; миокард, суяк тўқимасига эса, бироқ ёмонроқ сингиди. Бензилпенициллин сероз ва синовиал бўшлиқларга секин ўтади ва кам миқдорда аниқланади. ГЭТ ўртача ўтади, аммо менингитли беморларда ГЭТ ўтказувчанлиги ортиб кетади. Йўлдошдан яхши ўтади, ҳомила қонидаги миқдорини она қонидаги миқдорнинг 10–50 % ташкил этади.

Бензилпенициллин жигарда метаболизмга учрамайди ва организмдан ўзгармаган ҳолда (филтрация ва секреция йўли билан) буйраклар орқали чиқарилади. Буйраклар орқали чиқарилишига қарамай, буйрак етишмовчилигининг енгил ва ўрта оғирлик даражаларида препаратнинг дозалаш тартиби ўзгартирилмайди. Креатинин клиренси 30 мл/мин пасайиб кетса, юбориш орасидаги вақтни узайтириш тавсия этилади (инъекция сонини 4 марта эмас, балки 3 мартага камайтирилади).

Бензилпенициллиннинг дозаси микроорганизмларнинг сезgirлиги ва касалликнинг оғирлик даражасидан келиб чиққан ҳолда танланади. Граммусбат микроорганизмларнинг кўп штаммларининг сезgirлигини иккиламчи камайишини бартараф этиш учун пенициллинларнинг қондаги миқдори ўртача терапевтик концентрациясидан 5–10 баробар юқори бўлиши керак. Бунга препаратни юқори дозаларда (5–50 млн.ТБ/сут) юбориш йўли билан эришилади.

Оксациллин кислотага чидамли, шунинг учун ҳам парентерал, ҳам оғиз орқали буюрилиши мумкин. Қондаги максимал миқдори ичишга қабул қилингандан 1 с ўтгач аниқланади. Плазма оқсиллари билан 88–95 % боғланади. Препарат ГЭТ ва сероз бўшлиқлардан ёмон ўтади. Оксациллин 2 йўл билан организмдан чиқиб кетади — буйрак ва билиар тизим орқали. Буйрак фаолияти бузилганда ярим чиқарилиш даври кам ўзгаради.

Ампициллин кислотага чидамли препарат, МИЙ яхши сўрилади, аммо сўрилиши турғун эмас (40 %) ва овқат билан қабул қилишга боғлиқ. Парентерал юборилганда қондаги миқдори ичишга қабул қилинганга нисбатан 2–3 баробар юқори бўлади. Препарат парентерал юборилганда тўқималарга яхши сингийди, текис ва старли миқдорда тақсимланади. Плазма оқсиллари билан кам — 10–30 % боғланади.

Амоксициллин ампициллинга нисбатан яхши сўрилади ва унинг биосингувчанлиги 95 % ташкил этади. Препарат йўгон ичакда кам миқдор ҳосил қилади, шунинг учун ичак инфекцияларида уни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас. Плазма оқсиллари билан кам миқдорда (ампициллинга ўхшаб) боғланади. Препарат жигарда метаболизмга учрамайди, организмдан буйраklar орқали чиқарилади.

Уреидопенициллинлар. Бу гуруҳ препаратлари кислотага чидамли ва меъдада осон парчланади, шунинг учун фақат парентерал юборилади. Юбориш йўли — вена ичига. Деярли барча препаратлар жигарда қисман (30 %) метаболизмга учрайди, қолган қисми буйраklar орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Плазма оқсиллари билан 30–50 % боғланади. Орган ва тўқималарга яхши сингийди, айниқса, ўт ва бронхлар ажралмасига, пиперациллин эса — суяк тўқимасига.

Кўрсатмалар

Табиий пенициллинлар:

- S. Pyogenes-тонзиллофарингит чақирган инфекциялар, қизилча, сарамас; ревматизмни йил давомида профилактика қилиш.

- Пневмококкли инфекциялар — ўпка яллиғланиши (пневмония), менингит, сепсис.

- Бошқа стрептококklar чақирган инфекциялар — инфекцион эндокардит, эндокардитни олдини олиш; менингококкли инфекциялар.

- Захм, лептоспироз, борелиоз.

Оксациллин — турли жойда жойлашган стафилококкли инфекцияларда: тери, юмшоқ тўқима, суяк ва бўғимлар ҳамда ўпка яллиғланишида қўлланади.

Аминопенициллинлар ва ингибиторли ҳимояланган аминопенициллинлар:

- Юқори ва пастки нафас йўллариининг бактериал инфекциялари (отит, синусит, сурункали бронхит, ўпканинг сурункали обструктив касалликларининг хуружи, касалхонадан ташқари пневмония).

- Сийдик чиқариш йўллари инфекциялари (цистит, пиелонефрит).

- Гемофилия таёқчаси чақирган менингит, эндокардит ва уни олдини олиш.

- Ичак инфекциялари — сальмонеллез (ампициллин); *H. pylori* эрадикацияси.

- Тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияси; интраабдоминал инфекциялар; кичик тос органлари инфекциялари; хирургияда операциядан олдинги профилактика.

Карбоксипенициллинлар, уреидопенициллинлар ва уларнинг ингибиторли ҳимояланган бирикмалари

Карбоксипенициллинлар охириги йилларда ўзининг аҳамиятини йўқотиб бормоқда, уреидопенициллинлар ёки комбинацияланган препаратлар (тикарциллин/клавуланат, пеперациллин/тазобактам) эса уларнинг ўрнини деярли эгаллаган.

Уреидопенициллинлар ва айниқса, уларни аминокликозидлар билан комбинацияси кўк йиринг таёқчаси чақирган инфекцияларни даволашда қўлланади.

Юқорида кўрсатилган комбинацияланган препаратлар оғир нозокомиал, турли жойда жойлашган аралаш (аэроб- ва анаэроб) инфекциялар — нозокомиал пневмония, жумладан, вентиляцияцион пневмония; интраабдоминал ва тос инфекциялари; йирингли септик ҳолатлар, ўтли перитонит, жигар абсцесси, сийдик чиқариш йўллариининг асоратланган инфекцияларини даволашда қўлланади.

Ножўя таъсирлари

Пенициллинлар одатда яхши кўтарилади ва энг кам токсик таъсир кўрсатадиган антибактериал моддалардан бири ҳисобланади. Бироқ, улар қўлланганда қатор ножўя таъсирлар ривожланиши ҳам мумкин.

Пенициллинларнинг энг кўп кузатиладиган ножўя таъсири — дарҳол ва секин турдаги *аллергик реакциялар*, яъни эшакми, топмалар, Квинке шиши, иситмалаш, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактик шок ҳисобланади. Жумладан, пенициллинлар туруҳидаги барча антибиотикларга нисбатан қарама-қарши аллергия ҳам ривожланиши мумкин. Беморларнинг 15–18 % цефалоспоринларга нисбатан аллергия бўлса, пенициллинларга нисбатан ҳам аллергия ривожланиши мумкин. Ампициллин қўлланганда 5–10 % ҳолатларда елка ва соннинг ички томонида макулали тошма кўринишидаги псевдоаллергик реакциялар пайдо бўлиши мумкин, кейинчалик препарат тўхтатилмаса ҳам, бу тошма ўз-ўзидан йўқолади.

Табиий пенициллинлар катта дозаларда қўлланганда ГЭТ ўтказувчанлиги ортиб кетиб (янги туғилган чақалоқларда, токсикоз, менингит, гипоксия ҳолатида), *нейротоксик таъсир* ривожланиши мумкин.

Баъзи беморларда *неврологик симптоматика* — бош оғриши, титраш, тутқаноқли тортишишлар (кўпинча, болаларда, оғир даражали буйрак етишмовчилигида) кузатилади.

МИЙ томонидан қоринда оғриқлар, кўнгил айнаши, баъзида қусиш, диарея, псевдомембраноз колит (кўпинча ампициллин ва ингибиторли ҳимояланган пенициллинлар қўлланганда) ривожланиши мумкин.

Депо-пенициллинлар юборилганда (юбориш техникаси бузилганда) томирлар томонидан асоратлар ривожланиши мумкин. Уларни олдини олиш учун юбориш қондасига қатъий риоя қилиш керак.

Буйрақлар томонидан транзитор гематурия, интерстициал нефрит жуда кам ҳолатларда кузатилиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Уреидопенициллинларни аминокликозидлар ва ципрофлоксацин билан биргаликда қўллаганда кўк йиринг таёқчасига нисбатан синергизм ривожланади.

Оксациллинни рифампицин билан бирга қўллаб бўлмайдди, чунки антагонизм ривожланади.

Ампициллин аллопуринол билан бирга қўлланса, «ампициллинли» тошма тошиш хавфи ортади.

Кўк йиринга қарши пенициллинларни антикоагулянт ва антиагрегантлар билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, чунки қон кетиш хавфи ортади.

ЦЕФАЛОСПОРИНЛАР

Цефалоспоринларнинг турли таснифлари мавжуд, аммо уларни у ёки бу авлодга мансублиги бўйича таснифи кенг тарқалган (67-жадвалга қаранг). Ҳар бир авлоднинг ичида парентерал ва оғиз орқали юбориладиган, кўк йиринг таёқчасига нисбатан, анаэробга қарши фаолликка эга ҳамда бир вақтда ҳам кўк йиринг таёқча, ҳам анаэробга қарши фаолликка эга препаратлар фарқланади.

Тарихий маълумотнома

Могорли замбуруғ *Cephalosporium acremonium* — италиялик олим Бротцу томонидан 1948 йилда Сардиния соҳилларида оқиб тушган сувлардан ифлосланган денгиз сувидан олинган. Ана шу замбуруғ колониясининг тозаланмаган филтратлари таъсирида *in vitro* шароитида *Staphylococcus aureus* ўсиши секинлашган, стафилококкли инфекция ва қорин тифи билан хасталанган беморлар эса, тузалиб бошлаган.

Таъсир доираси

I авлод цефалоспоринлари тор доирадаги микробга қарши фаолликка эга. Уларга нисбатан асосан метициллинга сезгир стафилококклар ва стрептококклар сезгир ҳисобланади.

II авлод цефалоспоринлари грамманфий микроорганизмларга (гонококк, менингококк, моракселла катаралис, ичак таёқчаси, сальмонелла, клебсиелла) нисбатан ҳамда пневмококка қарши биров юқори фаолликка эга. Стафилококк ва стрептококка нисбатан улар I авлод препаратларига хос таъсирни кўрсатади. Ичак флорасига нисбатан *in vitro* фаолликка эга бўлса ҳам, бу гуруҳ препаратлари ичак инфекцияларини даволаш учун қўлланмайди.

III авлод цефалоспоринлари Цефиксим (Супракс, капсул. 400 мг; суспензия учун гранула) ва Цефибутин аввалги авлод препаратларига нисбатан грамманфий микроорганизмларга (гонококк, менингококк, моракселла катаралис, энтеробактер), пневмококк ва бошқа стрептококкларга нисбатан анча юқори фаолликка эга. Бироқ, стафилококкларга нисбатан кўрсатадиган таъсири бўйича улардан биров орқада қолади.

83-жадвал

Цефалоспоринларнинг таснифи

Юбориш йўли	I авлод	II авлод	III авлод	IV авлод
Парентерал	Цефалотин Цефазолин	Цефуросим Цефамандол	Цефотаксим Цефтриаксон (ПЕО) Цефтазидим Цефеперазон Цефеперазон+ сульбактам	Цефепим
Оғиз орқали	Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефуросим аксетил	Цефиксим Цефибутен	

III авлод цефалоспориноларидан 2 препарат — цефазидим ва цефтазидим кўк йиринг таёқчасига нисбатан фаолликка эга. Бироқ, стрептококк ва пневмококкларга нисбатан фаоллиги бўйича цефуросим, цефотаксим ва цефтриаксондан кучсиз.

Комбинацияланган препарат цефоперазон/сульбактам лактамаза ишлаб чиқарувчи микроорганизмлар: энтеробактернинг грамманфий оиласи, ацинетобактер, *B. fragilis* ва бошқа спора ҳосил қилмайдиган анаэробларга нисбатан юқори фаолликка эга.

IV авлод цефалоспоринолари (цефепим) энтеробактер, цитробактер, сerratия, кўк йиринг таёқчаси ва стафилококкларга нисбатан (III авлод препаратларига нисбатан) бирмунча фаол. Пневмококк ва бошқа стрептококкларга кўрсатадиган таъсири бўйича III авлод препаратларига яқин.

Фармакокинетика

Парентерал ва оғиз орқали юбориладиган препаратлар фармакокинетик кўрсаткичлари бўйича фарқланади.

Оғиз орқали юбориладиган цефалоспоринолар тез ва яхши сўрилади. Уларнинг биосингувчанлиги 40–50 % (цефексим) ва ҳатто, 95 % (цефалексин, цефаклор) ташкил этади. Овқат уларнинг сўрилиш тезлигини пасайтиради, аммо биосингувчанлигига таъсир кўрсатмайди. Цефуросим аксетил бундан мустасно, чунки у продори бўлиб, МИЙ метаболизмга учрайди ва фаол цефуросим ажратиб чиқаради. Бунда овқат препаратни тез ажралишига ёрдам беради.

Цефалоспоринолар кўп орган, тўқима ва ажралмаларга (ўпка, буйрак, жигар, мушак, тери ва юмшоқ тўқима, суяк, синовиал, плевра, перикард ва перитоннал суюқлик) тарқалади. Йўлдошдан ўтади. Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим ва цефепим ГЭТ яхши ўтади ва менингитларни даволашда танлов препарати бўлиб ҳисобланади. Цефуросим ўзгармаган ГЭТ ўтмайди, аммо мия қобиллари яллиланганда ўтказувчан бўлиб қолади. Цефалоспоринолар абсцесс капсуласидан ҳам яхши ўтади, тўқималар парчаланиши махсулотлари эса, уларнинг самарадорлигига таъсир кўрсатмайди. Зарур бўлганда, цефалоспориноларни инфекция ўчоғига бевосита юбориш мумкин.

Цефалоспорин қатори препаратларининг кўпи жигарда метаболизмга учрамайди. Цефотаксим бундан мустасно, чунки препаратнинг 50% биотрансформацияга учраб, узоқ ярим чиқарилиш даврига эга бўлган фаол метаболит ҳосил қилади.

Кўпгина цефалоспориноларнинг ярим чиқарилиш даври нисбатан қисқа (2 соатгача), шунинг учун кунига 3–4 марта буюрилади (масалан, цефазолин). Цефексим ва цефтибутен узоқроқ ярим чиқарилиш даврига эга (3–4 с), уларни кунига 1 марта буюрилади; цефтриаксон эса — 5–7 с, бу препарат ҳам кўп инфекцияларда суткасига 1 марта, менингитда эса — суткасига 2 марта буюрилади.

Цефалоспориноларнинг кўпчилиги буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади ва сийдикда юқори концентрация ҳосил қилади. Шунинг учун цефалоридин нефротоксик таъсирга эга ва креатини клиренси 80мл/мин паст бўлганда дозалаш тартибини ўзгартириш тавсия этилади. Бошқа цефалоспориноларнинг дозалаш тартиби креатинин клиренси 30 мл/мин ва ундан кўп бўлганда ўзгартирилиши тавсия этилади.

Кўрсатмалар

Турли авлод цефалоспориноларининг таъсир доираси турлича бўлгани учун, клиник ҳолатга боғлиқ ҳолда препаратлар танлаб буюрилади.

I авлод цефалоспоринолари — стрептококк ва метициллинга сезгир стафилококклар (тери ва юмшоқ тўқималар, суяк ва бўғимлар, хирургияда операциядан олдинги профилактика учун) чақирган инфекцияларда қўллашга кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Ичишга буюриш учун асосий кўрсатма бўлиб стафилококкли тонзилофарингит, сийдик чиқариш йўллари инфекциялари ҳисобланади.

II авлод цефалоспоринлари — юқорида кўрсатилган барча клиник ҳолатларда ҳамда юқори ва пастки нафас йўллари, сийдик чиқариш йўллари инфекцияларида қўллаш кўрсатилган. Цефуроксим ва цефуроксим аксетил босқичли даволаш ўтказилганда кенг қўлланади.

III авлод цефалоспоринлари — оғир даражали касалхонадан ташқари ва нозокомиал инфекцияларни (пневмония, ўпка абсцесси, плевра эмпиемаси, пиелонефрит, тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияси, интраабдоминал ва тос инфекциялари, тарқалган сальмонеллез, менингит, сепсис) даволашда буюрилади. Кўк йиринг таёқчага қарши фаолликка эга препаратлар (цефопиразон, цефтазидим) *P. aeruginosa* чақирган инфекцияларда қўлланади. Цефепиразон/сульбактам ҳам оғир даражали нозокомиал инфекцияларда қўлланади ва юқори анаэробга қарши фалликка эга бўлгани учун ўпка абсцесси, плевра эмпиемаси, интраабдоминал ва тос инфекцияларида афзал ҳисобланади.

IV авлод цефалоспоринлари — асосан резистент кўзгатувчи (энтеробактер, цитробактер, сerratия, цефалоспоринларнинг олдинги авлодларига сезгир бўлмаган ҳамда кўк йиринг таёқчаси) чақирган оғир, нозокомиал инфекцияларни даволашда қўлланади.

Янги туғилган чақалоқларда интенсив даволаш ўтказилганда таъсир доирасини кенгайтириш мақсадида, препаратларни кўпинча аминопенициллинлар билан комбинацияда буюрилади.

Ножўя таъсирлари

Умуман, цефалоспоринлар яхши кўтарилади. Энг кўп учрайдиган ножўя таъсирларига киради:

- Аллергик реакциялар — эшакеми, қизамиқсимон тошма, дорили иситмалаш, эозинофилия, зардоб касаллиги, анафилактик шок. Цефалоспоринлар ва пенициллинлар ўртасида қарама-қарши аллергияция ривожланиши (15—18 %) мумкин.
- Гематологик реакциялар — лейкопения, гемолитик камқонлик ва ҳ. Цефепиразон қўланганда қон кетишига мойиллиги бўлган гипопротромбинемия ва «сульфирамсимон» (спиртли ичимликка сезгирликни ортиб кетиши) синдром ривожланиши мумкин.
- МИЙ томонидан ўзгаришлар — қоринда оғриқлар, диспептик бузилишлар, кам ҳолларда — псевдомембранозли колит кузатилади.
- Жигар томонидан — қон плазмасида трансaminaза миқдорини ортиб кетиши, холестаз ривожланиши.
- Парентерал юборилганда оғриқ кўринишидаги маҳаллий реакция ва м/о юборилганда инфилтратлар, в/и юборилганда эса, флебитлар ривожланиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Цефалоспоринлар аминогликозидлар ва/ёки қовузлогли диуретиклар билан бир вақтда қўлланса, нефротоксик таъсир ривожланиш хавфи ортади.

Цефопиразон антикоагулянтлар, антиагрегантлар ва тромболитиклар билан бир вақтда қўлланса, қон кетиш хавфи ортади.

Цефопиразон дисульфирамсимон таъсирга эга, шунинг учун препарат билан даволаш ўтказилаётган вақтда спиртли ичимлик истеъмол қилиш ман этилади.

Оғиз орқали қабул қилинадиган цефалоспоринларнинг сўрилишига овқат ва антицидлар таъсир кўрсатиши мумкин.

Инъекцион цефалоспоринларни бир шприцда ёки инфузион тизимда бошқа препаратлар билан аралаштириш тавсия этилмайди.

КАРБАПЕНЕМЛАР

Карбапенемларга имипенем, мерапенем, эртапенемлар киради. Бундан ташқари, имипенемнинг комбинацияланган препарати тиенам ҳам қўлланади.

Таъсир доираси

Бу гуруҳ препаратлари учун хос:

- Барча бета-лактамлар орасида энг кенг таъсир доирасига эга
- Бета-лактамазалар таъсирига чидамли
- Резистентлик ривожланиш даражаси паст ҳамда пенициллинлар ва цефалоспориинлар билан қарама-қарши резистентлик йўқ.

Препаратлар граммусбат ва грамманфий аэроб ва анаэроб бактериал қўзғатувчилар, кўк йиринг таёқчаси, бактероид, метициллин-резистент стафилококклар ҳамда ҳужайра ичи микроорганизмлари — микоплазма, хламидийларга нисбатан фаол.

Фармакокинетика

Карбапенемлар ичилганда сўрилмайди. Парентерал юборилгандан сўнг организмнинг тўқима ва суюқлигида юқори концентрацияда тарқалади, орқа мия суюқлигига сингиб ўтади. Ярим чиқарилиш даври 1 с. Организмдан гломеруляр фильтрация йўли билан чиқарилади. Имипенемнинг ўзига хос хусусияти шундаки, буйракда гидролизга учраб, юборилган дозанинг 60—95 % парчаланиб кетади, сийдикдаги концентрацияси эса, сийдик чиқариш йўллари инфекцияси қўзғатувчиларини эрадикация қилиш учун етарли бўлмай қолади. Имипенемнинг буйракдаги метаболизми даражасини камайтириш учун 1:1 нисбатда целастин қўшилади.

Кўрсатмалар

- Ҳаёт учун хавф туғдирадиган оғир инфекцияларда эмпирик монотерапия.
- Нозокомиал инфекциялар.
- Полимикроб этиологияли оғир инфекциялар: юмшоқ тўқима, суяк, нафас йўллари, қорин бўшлиғи ва кичик тос органлари, сийдик чиқариш йўллариининг асоратланган инфекциялари, бактериал менингит.
- Янги туғилган чақалоқларда интенсив даволаш ўтказиш. Бундай беморлар алоҳида контингент ҳисобланади, чунки бу беморлар организмнинг инфекцияга қаршилиги паст бўлади; ҳамда кўпинча инвазив усуллар — ўпканинг сунъий вентилияцияси, катетерлар қўйишдан фойдаланилади. Инфекцион касалликка гумон бўлса, даволаш битта асосий кўрсаткич (ҳомила қавати туғишдан 24 с олдин ёрилиб кетса, хориоамниотонит, асфиксия, хирургик муолажа, респиратор дистресс-синдром, ўпканинг сунъий вентилияцияси) ёки иккита иккинчи даражали кўрсаткич (инфекцияни гумон қилиш учун керак бўлган клиник белгилар — тана ҳарорати 38°C ортиқ бўлиши; юрак қон-томир тизими ҳолатини турғун бўлмаслиги; нафас сиқиши; апноэ; С-реактив оксилнинг миқдори 2 лп/дц ортиқ бўлиши; менингитга гумон бўлиши) асосида ўтказилади.

Ножўя таъсирлари

Карбапенемлар одатда яхши кўтарилади ва ножўя таъсирларни кам даражада чақиради.

Бу препаратлар қўлланганда қуйидаги ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин:

- МИЙ томонидан реакциялар — диарея, кўнгил айниши, қусиш. Кўнгил айниши ва қусиш одатда имипенем қўллаганда кузатилади, шунинг учун уни 0,5 г

томчилаб, 20–30 мин давомида юбориш тавсия этилади. Меропинемни в/и оқим билан юбориш мумкин.

- Дарҳол ривожланадиган турдаги аллергия реакциялар – анафилактик шок, эшакеми, Квинке шиши ва ҳ.

- Тутқаноқли тортишишлар ривожланиш хавфи ортади. Имипенем билан даволаш ўтказилганда баъзи ҳолатларда анамнезида бош мия жароҳати, инсульт, эпилепсия, СБЕ бўлган ва кекса ёшли беморларда бу ножўя таъсир ривожланиши мумкин.

- Лаборатория кўрсаткичларининг ўзгариши – эозинофилия, нейтропения, лейкопения, камқонлик.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Карбапенемларни бошқа препаратлар билан бир инфузион тизимда аралаштириш мумкин эмас. Бунда фақат ишлаб чиқарувчи томонидан тавсия этилган эритмани қўллаш лозим.

Карбапенемларни бошқа бета-лактамлар (пенициллинлар, цефалоспоринлар ва азтреонам) билан антагонизм ривожланиши сабабли комбинациялаш мумкин эмас.

Тиенамни циклоспорин ва теофиллин билан бир вақтда қўлланса, айниқса кекса ва СБЕ бўлган беморларда, тутқаноқли тортишишлар ривожланиш хавфи ортади.

МОНОБАКТАМЛАР

Бу антибиотиклар грамманфий флора, жумладан, кўк йиринг таёқчасига нисбатан махсус (тор) таъсир доирали антибактериал фаолликка эга. Бета-лактамазалар таъсирида парчаланмайди. Кўк йиринг таёқча чақирган инфекцияларда фақат парентерал усулда буюрилади. Гурухнинг клиник амалиётда қўлланадиган ягона намоёндаси азтреонам хансобланади.

Азтреонам организмга киргандан кейин орган ва суюқликларда яхши тарқалади, ҳомила олди суюқлиги ва сутга ёмон ўтади. ГЭТ яхши ўтади. Организмдан асосан буйраклар орқали чиқиб, сийдиқда юқори концентрация ҳосил қилади.

Катталарга одатда касалликнинг оғирлик даражасига қараб, 0,5–2 г ҳар 8 соатда в/и оқим билан ёки томчилаб ҳамда м/о юборилади. СБЕ ва кекса беморларга дозалаш тартибини ўзгартириш тавсия этилади.

АМИНОГЛИКОЗИДЛАР

Аминогликозидлар – старлича кенг таъсир доирасига эга бўлган бактерицид антибиотик ҳисобланади. Ҳозирги вақтга келиб, аминогликозидларнинг 3 авлоди фарқланади:

I авлод – стрептомицин, канамицин, неомицин

II авлод – гентамицин, тобрамицин, сизомицин, нетилмицин

III авлод – амикацин (Амикацин сульфат)

Тарихий маълумотнома

Стрептомицин муқамал режалаштирилган илмий изланишлар натижасида олинган. Пенициллин кашф этилиши Ваксман ва унинг ҳамкасбларини ердаги актиномицетларни ўрганишга ундади (1939–1943 й.). 1943 йили жуда кучли микробга қарши восита ишлаб чиқарувчи *Streptomyces griseus* штамми ажратилди ва *streptomycin* деб номланди. Стрептомицин сил микобактерияси, қатор аэроб граммусбат ва грамманфий бактериялар ўсишини сўндирди. Икки йилдан кам муддатда стрептомициннинг микробга қарши, кимёвий ва фармакологик хусусиятлари ҳар томнлама ўрганиб чиқилди ва унинг клиник самарадорлиги тасдиқланди.

1949 йилда Ваксман ва Лешевалье *неомицин* деб номланган микробга қарши моддаларни ишлаб чиқарувчи *Streptomyces fradiae* микроорганизмини ажратди. Ана шу моддалардан бири неомицин В, ҳозирги кунда ҳам терининг юза инфекцияларини маҳаллий даволаш ёки ичак микрофлорасини сўндириш учун ичишга буюрилади. Нефротоксик таъсири яққол намоён бўлгани сабабли, препарат парентерал усулда қўлланмайди.

Канамицин — *Streptomyces kanamyceticus* ишлаб чиқарувчи антибиотикдир. Япония саломатлик миллий институтида 1957 йили Умэдзано ва ҳамкасблари томонидан бу препарат биринчи марта олинган эди. Ҳозирги кунда токсик таъсири юқори бўлгани ва чидамли микроорганизмларни кўпайиб кетгани сабабли, неомицин қўлланмайди, унинг ўрнига замонавий аминокликозидлар қўлланмоқда.

Гентамицин ва нетилмицин — кенг таъсир доирали антибиотиклар бўлиб, бошқа аминокликозидлардан фарқли, *Streptomyces* эмас, балки *Micromonospora* авлоди акциномицетлари томонидан ишлаб чиқарилади. Гентамицин биринчи марта 1963 йили Вайнштейн ва унинг ҳамкасблари томонидан ўрганилган. *Тобрамицин* ва *амикацин* клиник амалиётга 1970 йилда киритилган.

Таъсир доираси

I авлод препаратлари сил микобактериясига нисбатан фаол. Стрептомицин ўлат, туляремия, қора оқсоқ кўзгатувчиларига нисбатан фаол, энтерококкларга ҳам таъсир кўрсатади. Неомицин стрептомицинга яқин таъсир доирасига эга.

II ва III авлод аминокликозидлари энтеробактер (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* ва ҳ.) оиласидаги грамманфий микроорганизмларга ҳамда ферментламайдиган грамманфий таёқчаларга (*P.aeruginosa*, *Acinetobakter spp.*) қарши дозага боғлиқ, бактерицид фаолликка эга. Аминокликозидлар метициллин резистент штаммлардан ташқари стафилококкларга нисбатан ҳам фаол.

Фармакокинетика

Аминокликозидлар МИЙ деярли сўрилмайди, чунки кислотага чидамсиз ва меъдада хлорид кислота таъсирида парчаланиб кетади. Гурухнинг фақат битта препарати — неомицин ичишга буюрилади. Мушак орасига юборилганда тез ва тўлиқ сўрилади. Қондаги максимал миқдори 0,5–1,5с ривожланади. Вена ичига юборилганда максимал миқдори инфузия тугагач, 30мин кейин аниқланади. Препаратларни эндобронхиал усулда зардобли бўшлиқларга, ҳаётий кўрсатма бўйича эса — эндолюмбал ҳам юбориш мумкин.

Аминокликозидлар метаболизмга учрамайди ва сийдикда юқори концентрация ҳосил қилиб, ўзгармаган ҳолда коптокчалар филтрацияси ва тубуляр секретция йўли билан чиқиб кетади. Фақат канамицин қисман ўт орқали чиқади — унинг ўтдаги миқдори қон плазмасидаги миқдорининг 50 % ташкил этади. Аминокликозидларнинг организмдан чиқарилиш тезлиги беморнинг ёши, буйракнинг функционал ҳолати ва ёндош касалликка боғлиқ. Буйрак фаолияти пасайганда ярим чиқарилиш даври узаяди, препаратнинг қондаги миқдори эса ортади.

Буйрак фаолияти нормал бўлган катталарда аминокликозидларнинг ярим чиқарилиш даври 2–4 с, янги туғилган чақалоқларда — 5–8 с, болаларда — 2,5–4 с ташкил этади. Буйрак етишмовчилигида ярим чиқарилиш даври 70 с ва ундан кўпгача узайиб кетиши мумкин, бу эса дозалаш тартибини ўзгартиришни талаб этади.

Аминокликозидлар ҳужайра ташқариси суюқлигида, жумладан, қон зардобии, абсцесслар экссудати, асцитик, перикардиал, плеврал, синовиал, лимфатик ва пери-

тонеал суюқликларда тақсимланади. Аминогликозидлар йўлдошдан ўтади, ГЭТ ёмон ўтади. Мия қобиглари яллигланганда ўтказувчанлик бироз ортади. Янги туғилган чақалоқлар ликворидида катталарга нисбатан юқори концентрация ҳосил қилади.

Кўрсатмалар

- Сил касаллиги (стрептомицин ва канамицин)
- Грамманфий кўзгатувчилар чақирган нозокомиал инфекциялар

Дозалаш тартиби

Аминогликозидлар самарадорлиги бир томондан унинг қондаги миқдорига, иккинчи томондан, юқори токсик таъсирга эга бўлгани учун, ҳар бир муайян ҳолатда препаратни дозаси алоҳида ҳисоблаб чиқилиши керак. Бунда беморнинг тана вазни ҳамда ёши, буйрак фаолияти, инфекция ўчоғини назарда тутиш керак.

Стрептомицин, канамицин ва амикациннинг дозаси катталар ва 1 ойдан катта болаларда 15–20 мг/кг/сут ҳисобида 1-2 марта; гентамицин ва тобрамицин – 3–5 мг/кг/сут ҳисобида 1-2 марта; нетилмицин – 4-6,5 мг/кг/сут ҳисобида аниқланади.

Тана вазни юқори бўлган беморларда аминогликозидлар ёғли тўқимада тақсимланмагани учун, дозасини 25 % камайтириш керак. Тана вазни жуда кам беморларда эса, аксинча, дозани 25 % ошириш тавсия этилади.

Янги туғилган чақалоқларга нисбатан юқори дозаларда (тана вазнининг кг ҳисобида) буюрилади. Кексаларга коптокчалар фильтрацияси пасайиши сабабли, препарат дозаси камайтириб берилди. Буйрак фаолияти бузилганда аминогликозидларнинг суткалик дозаси эндоген креатинин клиренси кўрсаткичининг пасайишига қараб камайтирилади. Креатинин клиренси 25% камайса, аминогликозидларнинг токсиклиги бирмунча ортади, 50% ортиқ камайса, препаратни дарҳол бекор қилиш кўрсатилган. Буйрак етишмовчилигида дозалаш тартибини коррекциялаш бирламчи дозани камайтириш ва/ёки юбориш ораллиғини узайтириш йўли билан амалга оширилади.

Оғир инфекцияларда (менингит, сепсис, нозокомиал пневмония) аминогликозидлар максимал дозаларда буюрилади.

Аминогликозидларни стафилококкли инфекцияларни даволашда қўллаш тавсия этилмайди, чунки стафилококка қарши самаралироқ ва хавфсизроқ препаратлар мавжуд. Касалхонадан ташқари пневмонияларни кўпинча пневмококк чақиргани сабабли, бу ҳолатда ҳам аминогликозидларни тавсия этиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки даволаш самара бермайди. Шигеллез ва сальмонеллезларни даволашда ҳам шу фикр мавжуд. Сийдик чиқариш йўлларининг асоратланмаган инфекцияларида ҳам аминогликозидларни буюриш кўрсатилмаган. Агарда кўзгатувчи бошқа кам токсик таъсир кўрсатадиган антибиотикларга нисбатан турғун бўлса, бундан мустасно бўлади.

Ножўя таъсирлари

• Нефротоксик таъсир – дизурик ўзгаришлар, ажралаётган сийдик миқдорининг ўзгариши, коптокчалар фильтрациясининг пасайиши, қондаги креатинин миқдорининг ортиши. Нефротоксикликнинг хавфли омилларига кириди: буйракнинг дастлабки фаолиятини бузилиши, кекса ёшлик, даволаш муддатининг узоқлиги ва юқори дозалар қўлланиши; бир вақтда бошқа нефротоксик таъсирга эга препаратларни (қовузлоғли диуретиклар, циклоспорин, ванкомицин, полмиксин В) қўлланиши.

• Ототоксик таъсир – эшитишни пасайиши, қулоқда шангиллаш ва шовқин пайдо бўлиши, қулоқни «битиб қолиш» ҳисси. Ривожланишнинг хавфли омилларига

киради: кекса ёшлик, эшитиш қобилиятининг дастлабки бузилишлари, юқори дозалар қўлланиши ёки узоқ муддат даволаш ўтказилиши, бир вақтда бошқа ототоксик таъсирга эга препаратларни (қовузлоғли диуретиклар ва ҳ.) қўлланиши. Бундан ташқари, ҳаракат координациясининг бузилиши, бош айланиши билан намоен бўладиган вестибуляр бузилишлар кузатилиши мумкин.

• Нерв-мушакли блокадалар — нафаснинг сўндирилиши, ҳатто нафас мушаклари фалажигача кўринишида кузатилади. Хавfli омилларга неврологик касаликларнинг мавжудлиги (паркинсонизм, миастения), қора оқсоқ, бир вақтда ёки олдин миорелаксантлар қўлланиши, буйрак фаолиятининг бузилиши киради. Юқорида кўрсатилган блокадалар ривожланса, вена ичига кальций хлор ёки антихолинэстераза препаратлари юборилиши кўрсатилган.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Аминогликозидларни физикавий-кимёвий номутаносиблик сабабли, бир шприцда ёки инфузион эритмада бета-лактамли антибиотиклар ва гепарин билан аралаштириш мумкин эмас.

Аминогликозидлар карбенициллин билан бирга қўлланганда кўк йиринг таёқчаси чақирган инфекцияларни даволашда юқори самара беради.

Синергизм аминогликозидларни бензилпенициллин ва цефалоспориинлар билан биргаликда қўлланганда кузатилади.

Цефалоридин, сульфаниламидлар, қовузлоғли диуретиклар, ванкомицин, полимиксин В билан бирга қўлланганда аминогликозидларнинг токсик таъсири ортади.

Ингаляцион наркоз моддалари, опиоидли анальгетиклар, магний сульфат, цитратли консервантлар билан қон қуйилишида биргаликда қўллаш нерв-мушакли блокадани кучайтиради.

Аминогликозидларни ЯҚНДВ билан бир вақтда қўлланганда аминогликозидларнинг чиқарилиши секинлашади.

ТЕТРАЦИКЛИНЛАР

Ҳозирги вақтда тетрациклинлар гуруҳига кирадиган препаратлар: тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин, метациклин ва миноциклин.

Бу гуруҳ антибиотиклари қуйидаги умумий хусусиятларга эга:

- Бактериостатик таъсир
- Кенг таъсир доираси
- Гуруҳнинг барча препаратларига нисбатан қарама-қарши чидамлилиқ
- Ножўя таъсирларнинг кўп кузатилиши

Тарихий маълумотнома

Тетрациклинлар дунёнинг турли ерларида антибиотик ишлаб чиқарувчи микроорганизмларни ер қаъриси намуналаридан ахтариш даврида топилган. Бу гуруҳнинг биринчи препарати хлортетрациклин 1948 йилда пайдо бўлди. Тетрациклинлар грам-мусбат ва грамманфий бактерия, риккетсий ва хламидийларга нисбатан фаол бўлди. Улар кенг таъсир доирасига эга бўлган антибиотиклар орасида тез орада ўз ўрнини топди. Тетрациклинларнинг микробга қарши фаоллиги *in vitro* шароитида аниқлангандан, самарадорлиги ва фармакологик хусусиятлари хайвонларда ўтказилган тажрибаларда тасдиқлангандан сўнг, клиник амалиётда кенг қўллана бошланди.

Таъсир доираси

Препаратлар граммулбат ва грамманфий кокклар, листерия, куйдирги кўзгатувчиси, иерсиния, хламидий, микоплазма, кампилобактер, бруцелла, гемофилия таёқчаси, вабо вибриони, ўлат кўзгатувчиси, туляремия, риккетсия, рангпар спирохета, клостридийга нисбатан фаол. Бироқ, ҳозирги вақтда пневмококк, стрептококк ва кўпгина стафилококкларнинг тетрациклинлар таъсирига нисбатан етарлича юқори чидамлилиқ кўрсатаётгани аниқланган. Гемолитик стрептококкнинг 50 % ва энтерококкнинг 70 % ҳам, тетрациклинлар таъсирига нисбатан чидамли.

Фармакокинетика

Тетрациклин ва окситетрациклин ичилганда яхши (70–80 %) сўрилади, овқат сўрилишни секинлаштиради ва камайтиради, шунинг учун уларни овқатдан 2–3 с олдин ёки овқатдан кейин буюрилади. Доксациклин деярли тўлиқ сўрилади, унинг биосингувчанлиги 90–95 % ташкил этади. Овқат доксациклиннинг сўрилишига таъсир кўрсатмайди. Максимал миқдори 1–3 с аниқланади ва 12–24 с давомида сақланиб туради.

Қон плазмаси оқсиллари билан амалий аҳамиятга эга даражада боғланади.

Доксациклин жигарда тетрациклин ва окситетрациклинга нисбатан кўпроқ метаболизмга учрайди. Асосан буйрак ва ахлат билан чиқарилади. Тетрациклинлар буйраклар орқали коптокчалар фильтрацияси усулида чиқарилади. Буйрак фаолияти бузилганда тетрациклинларнинг чиқарилиш тезлиги пасайгани сабабли, қондаги миқдори кескин ортиб кетади. Тетрациклин ва окситетрациклиндан фарқли, доксациклин кўпроқ липофил хусусиятга эга, асосан МИЙ орқали чиқарилади, шунинг учун СБЕ беморларига буюриш мумкин, жигар фаолияти бузилган беморларга эса, эҳтиёткорлик билан буюрилади.

Тетрациклинлар ўпка, жигар, буйрак, талоқ, бачадон, бодомча беzi, простата беziга яхши сингиб ўтади, яллиғланган ва ўсмали тўқималарда йиғилади. Организм тўқималарида нисбатан тўлиқ тарқалиши доксациклин учун хос. Кальций билан бир вақтда қўлланганда тетрациклинлар суяк тўқимаси ва тиш эмалида йиғилиши мумкин. Ўпка тўқимасидаги миқдори қондаги миқдоридан 10–15 марта кўп бўлиши мумкин, ўтда эса – 5–10 марта. Плевра суюқлигида тетрациклинларнинг концентрацияси плазмадагининг 25–75 %, асцитик суюқликда эса 50–100 % ташкил этади. Тетрациклинлар ГЭТ яхши ўтади. Йўлдошдан ҳам яхши ўтади ва кўкрак сутида йиғилади. Тетрациклинларнинг ҳомила қонидаги миқдори плазмадагининг 10–50 %, она сутида эса 50–100 % ташкил этади.

Кўрсатмалар

• Юқори ва пастки нафас йўллари инфекциялари – ўткир синусит, сурункали бронхитнинг авж олиш даври, касалхонадан ташқари пневмония (асосан доксациклин)

- Ўт чиқариш йўллари инфекциялари
- Ородентал инфекциялар – периодонтит
- Иерсиниоз ((доксациклин)
- Захм
- Риккетсиозлар
- Ўта хавфли инфекциялар – ўлат (стрептомицин комбинациясида), вабо
- Зооноз инфекциялар – қора оқсоқ, лептоспироз, туляремия (стрептомицин билан комбинацияда)

- *Helicobacter pylori* эрадикацияси
- Хламидий, микоплазма, уреоплазма (доксациклин) чақирган сийдик чиқариш йўллари инфекциялари
- Угрили тошмалар — маҳаллий даволаш самара бермаганда (доксациклин)

Қарши кўрсатмалар

- 8 ёшгача бўлган болаларга ҳаётий кўрсатмалар асосида буюрилади
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар
- Жигарнинг оғир даражали касалликлари
- Буйрак етишмовчилиги (доксидоциклиндан ташқари)

Ножўя таъсирлари

Тетрациклинлар катаболик таъсир кўрсатиб, гипотрофия, гиповитаминоз, жигар жароҳатланиши (некрóz), буйрак жароҳатланиши (тубуляр некрóz), оқсил алмашинувининг сўндирилиши, МИЙ улцероген таъсир кўрсатиши, тери фотосенсибилизацияси, диспептик бузилишлар чақириши мумкин.

Ичак сапрофит флорасини сўндириши натижасида тетрациклинлар иккиламчи инфекция — кандидоз, стафилококкли энтероколит чақириши мумкин.

Лаборатория кўрсаткичларида ҳам — ишқорий фосфатаза, амилаза, билирубин, қолдиқли азот миқдорларини ортиши кузатилади.

Аллергик реакциялар кузатилиши мумкин. Тетрациклинлар ўртасида қарама-қарши аллергия мавжуд.

Болаларда тетрациклинлар таъсирида суяк ва тиш тўқимаси ҳосил бўлишини бузилиши, эмаль дефекти, тишлар рангининг ўзгариши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Тетрациклинлар (доксидоциклиндан ташқари) овқат ва антацидлар таркибидаги кальций, магний ва алюминий катионлари билан ўзаро таъсирлашиб, сўрилмайдиган хелат комплекслар ҳосил қилади. Овқат ва антацидлар тетрациклинларнинг биосингувчанлигини бирмунча камайтиради, шунинг учун уларни қабул қилиш оралигини 3 с суриш тавсия этилади.

Доксациклиннинг жигардаги метаболизмни МОС индукторлари (карбамазепин, дифенин, барбитуратлар ва ҳ.) оширади, натижада уларнинг ярим чиқарилиш даври деярли 2 баробарга қисқаради. Спиртли ичимликлар ҳам худди шундай таъсир кўрсатади.

МАКРОЛИДЛАР

Макролидларнинг кимёвий тузилиши асосида макроциклик лактонли халқа ётади. Ана шу халқадаги углерод атомлари миқдорига кўра 14-, 15- ва 16-бўғинли макролидлар фарқланади. 14-бўғинли макролидларга эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин киради. Ягона 15-бўғинли препарат бўлиб азитромицин ҳисобланади. 16-бўғинли макролидларга — спиromoцин, мидекамицин, джозамицин киради. Бундан ташқари, макролидлар шартли равишда табиий ёки «эски» макролидларга — эритромицин, олеандомицин, джозамицин ва ҳ. бўлинади. Ярим синтетик ёки «янги» макролидларга эса азитромицин (Сумамед капс. 250; табл. 500 мг; суспензия тайёрлаш учун кукун 200 мг/5 мл, 15 мл, 30 мл); Азимак; Азимицин), кларитромицин, рокситромицин, Дротамицин киради.

Макролидлар бактериостатик антибиотик ҳисобланади, бироқ, «янги» макролидлар инфекция ўчоғида юқори концентрация ҳосил қилганда бактерицид таъсир кўрсатади. Макролидларнинг таъсир механизми микроб ҳужайрасининг рибосомаларида оқсил синтезини ингибирулаши билан боғлиқ.

Тарихий маълумотнома

Эритромицин 1952 йили Мак-Грим ва ҳамкасблари томонидан *Streptomyces erythreus* метаболизми маҳсулотларида топилган. Бу микроорганизм Филиппин ерларидан олинган синамалардан ажратилган. Кларитромицин ва азитромицин — эритромициннинг ярим синтетик унумларидир (Alvares-Elcoro and Enzler, 1999).

Таъсир доираси

Макролидлар граммуқбат коккларга нисбатан юқори фаолликка эга.

Кўк йўтал кўзгатувчиси, дифтерия таёқчаси, листерия, моракселла катаралис, гемофилия таёқчасига таъсир кўрсатади. Гемофилия таёқчасига нисбатан кўрсатадиган таъсири бўйича азитромицин барча бошқа макролидлардан устун туради.

Макролидлар ҳужайра ичи кўзгатувчилари — легионелла, хламидий, микоплазма, уреоплазмага нисбатан фаол.

Макролидлар, айниқса, кларитромицин хеликобактерга нисбатан фаол.

Шуни ёдда тутиш керакки, худди бошқа антибактериал препаратларга ўхшаб, макролидларга нисбатан ҳам рибосомалардаги нишонни модификацияланиши йўли билан ва/ёки микроб ҳужайрасидан фаол чиқарилиб юборилиши ёрдамида (эффлюкс) резистентлик ривожланиши мумкин. Бунда макролидларга нисбатан резистентлик 14- ва 15-бўғинли макролидларга қарама-қарши бўлади, 16-бўғинли макролидлар бундан мустасно.

Фармакокинетика

Макролидларни МИЙ сўрилиш даражаси препаратнинг тури, унинг чиқарилиш шакли ва овқат қабул қилинишига боғлиқ. Овқат эритромициннинг биосингүвчанлигини бирмунча камайтиради, азитромициннинг сўрилиш тезлигини секинлаштиради; кларитромицин ва спиروهмициннинг биосингүвчанлигига таъсир кўрсатмайди. Макролидлар плазма оқсиллари билан кам миқдорда боғланади.

Макролидлар жигарда цитохром Р-450 иштирокида метаболизмга учраб, фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилади.

Макролидлар орган ва тўқималарда яхши тарқатади, шунинг учун уларнинг қон зардобидаги юқори концентрацияси тўқималардагидан анча паст бўлиб, турли препаратларда бу кўрсаткич бир-биридан фарқланади. Макролидлар бодомча бези, бурун бўшлиғи ортиқлари, ўпка, простата бези ва ҳ. яхши йнгилади, ҳужайра ичига яхши сингиб ўтиб, у ерда юқори концентрация ҳосил қилади. Тўқималардаги миқдори табиий, қон плазмасига қараганда бирмунча юқори бўлади. Масалан, азитромицин қон плазмасида паст концентрацияга эга бўлса ҳам, ўпка тўқимасида бир марта қабул қилингандан кейин ҳам, юқори концентрацияда 96 соатгача сақланиб қолади. Макролидлар ГЭТ ва гематофтальмик тўсиқдан ёмон ўтади. Йўлдошдан осон ўтади ва сут безлари орқали ажралади.

Макролидларнинг метаболитлари асосан ўт орқали чиқарилади. Буйракли экскрецияси 5–10 % ташкил этади. Турли препаратларнинг ярим чиқарилиш даври бир-биридан кескин фарқланади — 1,5 с дан (эритромицин, джозамицин, мидекамицин) 65 с гача (азитромицин). Буйрак етишмовчилигида кўп макролидларнинг

ярим чиқарилиш даври ўзгармайди ва дозаларни коррекциялаш талаб этилмайди, фақат кларитромицин ва рокситромициндан ташқари, чунки уларнинг чиқарилиши секинлашиши мумкин. Жигар циррозида макролидларнинг ярим чиқарилиш даври бироз узаяди.

Кўрсатмалар

• Юқори ва пастки нафас йўллари инфекцияси; тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияси

• Жинсий йўл билан ўтадиган инфекциялар (хламидиоз, уреоплазмоз)

• Токсоплазмоз (спирамицин)

• *H. pylori* эрадикацияси (кларитромицин)

• Ородентал инфекциялар

• ВИЧ-инфекцияли беморларда *M. avium* чақирган микобактериозни даволаш ва олдини олиш (кларитромицин, азитромицин)

• Янги тутилган чақалоқларда хламидийли инфекциялар. Бу инфекция чақалоқ ҳаётининг биринчи 3–16 ҳафтасида ривожланганда даволанади. Зарарланиш онанинг туғиш йўлларида ўтаётганида содир бўлади. Клиник белгилари – кўк йўталсимон йўтал (қусмасдан), тана ҳарорати меърида, тахипноз, тахикардия, оғиз атрофи қўқариши; аускультацияда – қуруқ хириллашлар; рентгенологик текширувда – ин-терстициал пневмония кўринишида намоён бўлади.

Профилактика мақсадида макролидлар қуйидаги касалликларда қўлланади:

• Кўк йўтал (бемор билан мулоқотда бўлганлар учун – эритромицин)

• Менингококкли менингит (спиромицин)

• Ревматизм (пенициллинга аллергия бўлганда)

• Безгак (азитромицин)

• Йўғон ичакда операциядан олдин ичак деконтаминацияси учун (эритромицин билан канамицин)

Ҳомиладорлик даврида макролидларни эҳтиёткорлик билан (ФДА бўйича В ва С гуруҳлар) қўллаш тавсия этилади. Бу даврда кларитромицин, рокситромицин, мидекамицин ва джозамицинни буюриш тавсия этилмайди. Спиромицин ва мидекамицин кўкрак сутига яхши ўтгани учун, эмизикли даврда қўллаш тавсия этилмайди.

Оғир даражали буйрак етишмовчилигида (креатинин клиренси < 30 мл/мин) кларитромицин ва рокситромициннинг ярим чиқарилиш даври узаяди. Жигар касалликларида эритромицин, рокситромицин ва джозамицинни эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

Ножўя таъсирлари

Макролидлар антибиотиклар орасида энг хавфсиз гуруҳлардан ҳисобланади. Бироқ, қуйидаги ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин:

• Эритромицин, кларитромицин ва азитромицин қўлланганда диспептик бузилишлар кузатилиши мумкин. Чунки, бу препаратлар силлиқ мушакларнинг мотилинли рецепторларига таъсир кўрсатиб, МИЙ мотор фаолиятини оширади. Бошқа препаратлар МИЙ томонидан деярли реакция чақирмайди.

• Жигар ферментлари фаоллигини транзитор ортиб кетиши (эритромицин). Эритромицин узок вақт қўлланганда холестаза ривожланиши мумкин.

• Аллергик реакциялар жуда кам ҳолларда кузатилади. Бета-лактамли антибиотиклар билан қарама-қарши аллергия йўқ, шунинг учун бета-лактамли антибиотикларга аллергия бўлганда, макролидлар танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

• Макролидлар вена ичига юборилганда флебитлар ривожланиши мумкин, шунинг учун кўпроқ эритмада эритиб, секин юбориш лозим.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Макролидларни бошқа дори воситалари билан бир вақтда қўллаганда шуни ёдда тутиш керакки, улар жигар МОС ингибитори ҳисобланади. Ингибиторлик даражаси бўйича макролидларни қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин.

Эритромицин ва кларитромицинни бир вақтда билвосита антикоагулянтлар, теофиллин, тутқаноққа қарши препаратлар (карбамазепин, вальпроат кислота), кортикостероидлар, дигоксин ва бошқалар билан қўллаганда ноҳўя таъсирлар ривожланиши хавфи ортади.

Макролидлар кальций каналлари блокаторлари, баъзи ўсмага қарши препаратлар (тамоксифен, винбластин), статинлар, наркотик анальгетиклар ва бошқаларнинг метаболизмини пасайтиради, шунинг учун дори мониторинги ва дозаларни коррекциялаш ўтказилиши шарт.

Макролидларни цисаприд билан бирга қўллаш хавфли, чунки қоринчали аритмиялар ривожланиши мумкин.

Эритромицин ва кларитромицин QT ораллигини узайтиради ва II авлод антигистамин препаратлари (терфинадин, астемизол) билан бир вақтда қўллаганда аритмия ривожланиш хавфи ортади.

Антацидлар макролидларни МИЙ сўрилишини секинлаштиради.

ЛИНКОЗАМИДЛАР

Линкозамидлар гуруҳига табиий антибиотик линкомицин ва унинг ярим синтетик аналоги клиндамицин киради. Таъсир механизми бўйича макролидларга яқин. Препаратнинг бактериостатик таъсири бактериял рибосоманинг 50S-субъединичасига кўрсатадиган таъсири билан белгиланади, бу ҳужайра ичида оқсил синтезини бузилишига олиб келади. Юқори концентрацияда қўлланганда бактерицид таъсир ривожланиши мумкин.

Таъсир доираси

- Граммусбат коккларнинг кўпчилик қисми.
 - Клиндамицин қатор оддийларга — токсоплазма, *B. fragilis*, пневмоцистга нисбатан бироз фаол.
 - Линкозамидлар стафилококкли ва стрептококкли инфекциялар ҳамда спора ҳосил қилмайдиган анаэроблар чақирган касалликларда захира препарати ҳисобланади.
- Қатор механизмлар иштирокида линкозамидларга нисбатан кўпинча, резистентлик ривожланади.

Фармакокинетика

Линкомицин МИЙ ёмон сўрилади, овқатдан кейин қабул қилинганда унинг биосингувчанлиги 50 % ташкил этади. Клиндамициннинг биосингувчанлиги анча юқори (90 %) ва овқат қабул қилинишига боғлиқ эмас. Линкозамидлар балғам, ўт, плевра суюқлиги, суяк ва бўғимларда юқори концентрация ҳосил қилади. ГЭТ ёмон ўтади. Жигарда метаболизмга учраб, асосан МИЙ орқали чиқиб кетади. Линкамициннинг ярим чиқарилиш даври 4–6 с, клиндамицинники эса — 2,5–3 с, жигарнинг оғир касалликларида бу кўрсаткич узаяди.

Кўрсатмалар

- Граммусбат кокклар чақирган инфекциялар (ўрин босар препарат сифатида)
- Суяк, бўғим, тери, юмшоқ тўқима. қорин бўшлиғи ва тос органлари инфекциялари
- Некрозли фасциит (юқори дозада пенициллинлар билан), тропик безгак (хишн билан), токсоплазмоз (клиндамицин)

Ножўя таъсирлари

- Аллергик реакциялар
- Қоринда оғриқлар, кўнгил айниши, қусиш, диарея
- Трансаминазалар фаоллигини ортиши
- Псевдомембраноз колит – энг оғир асорат бўлиб, спора ҳосил қилмайдиган анаэроб ичак микрофлорасини сўниши ва кластридийларни кўпайиши билан боғлиқ.

ГЛИКОПЕПТИДЛАР

Бу гуруҳга ванкомицин ва тейкопламин киради.

Ванкомицин бактериостатик препарат бўлиб, граммусбат кокклар чақирган ва бошқа антибактериал препаратларга чидамли бўлган инфекцияларни даволашда қўлланади.

Таъсир доираси

Ванкомицин стафилококк, пневмококк (полирезистентлар ҳам) ҳамда кластридийларга нисбатан фаол. Энтерококклар препаратга нисбатан бироз сезгир.

Фармакокинетика

Ванкомицин МИЙ сўрилмайди, вена ичига юборилади. Юборилгандан сўнг орган ва тўқималарда яхши тарқалади. ГЭТ фақат мия қобиглари яллиғланганида ўтади. Препарат метаболизмга учрамайди, буйраклар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 6–8 с, янги туғилган чақалоқлар, кексалар ва буйрак етишмовчилигида бу кўрсаткич узаяди.

Кўрсатмалар

Стафилококк, антибиотикка резистент пневмококк, энтерококклар чақирган инфекциялар.

Ножўя таъсирлари

• Флебитлар – олдини олиш учун препаратни иложи борица кўпроқ эритмада эритиб юбориш керак.

• «Қизил бўйин» синдроми (ёки «қизил одам») – тери, кўкрак, бўйин гиперемиyasi. Бир вақтда кўнгил айниши пайдо бўлади, АБ пасаяди. Бу синдромнинг ривожланиши препаратни в/и тез юборилганда гистаминни ажралиб чиқиши натижасидаги анафилактоид реакция билан боғлиқ.

• Ото- ва нефротоксиклик. Бу ножўя таъсирнинг ривожланишига кекса ёш, буйрак фаолиятининг бузилиши, узоқ муддат (3 ҳафтадан кўп) қўлланиши, аминокликозидлар билан биргаликда қўллаш сабаб бўлади.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Хлорамфеникол (левомисетин) бактериостатик препарат бўлиб, таъсир механизми рибосомаларда хужайра ичидаги оқсил синтезини бузилиши билан боғлиқ.

Жуда кўп ножўя таъсирларга эга бўлгани ҳамда кўпгина микроорганизмларда иккиламчи резистентлик ривожлангани сабабли, охириги йилларда бу препаратнинг қўлланиши чекланган.

Тарихий маълумотнома

Хлорамфеникол — *Streptomyces venezuelae* ишлаб чиқарадиган антибиотик ҳисобланади. Бу микроорганизм 1947 йилда Венесуэладан олинган ерлар синамасидан ажратилган. Хлорамфениколнинг кимёвий тузилиши бироз оддий бўлгани сабабли, тез орада сунъий усулда синтезлашга эришилди. 1947 йилнинг ўзида кам миқдорда олинган хлорамфеникол Боливияда тарқалган тошмали тифни даволашда қўлланди ва жуда яхши натижаларга эришилди. Кейинчалик препарат Малакка ярим оролида цуцутамушни даволашда ҳам самарали қўлланди. 1948 йилдан хлорамфеникол кенг қўллана бошлади, бироқ 1950 йилдаёқ, бу препарат қон ҳосил бўлиши тизими томонидан оғир даражали асоратлар, ҳатто, ўлим ҳолатларини ҳам чақиритиши мумкин экани аниқланди. Шу сабабли, препаратни фақат оғир даражали инфекцияларни (менингит, тошмали ва ич терлама) инфекцияларни даволашда қўллана бошланди, чунки бу касалликларда бошқа хавфсиз антибиотиклар қўзғувчига нисбатан чидамли бўлиши ёки аллергия чақиритиши мумкин. Бундан ташқари, хлорамфеникол Тошли тоғларнинг доғли лихорадкасида қўлланади.

Таъсир доираси

Препарат пневмококк (пенициллинрезистентлидан ташқари), менингококк, гемофилия таёқчаси, сальмонелла (кўп штамлари резистент), риккетсияларга нисбатан фаолликни сақлаб қолган.

Клостридий, анаэробли кокклар ва бактероидларга нисбатан юқори фаолликка эга.

Фармакокинетика

Ичишга қабул қилинганда МИЙ яхши сўрилади, биосингвчанлиги 70—80 % ва овқат қабул қилинишига боғлиқ эмас. Препарат орган ва тўқималарда яхши тақсимланади, ГЭТ ўтади. Хлорамфеникол мия тўқималари, бронхиал ажралма, плевра ва синовиал суюқлик, ўтда юқори концентрация ҳосил қилади. Жигарда метаболизмга учрайди, асосан буйраклар орқали фаол бўлмаган метаболитлар шаклида чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Бактериал менингит
- Мия абсцесси
- Қорин бўшлиғи ва тос органлари инфекцияси
- Қорин тифи
- Сальмонеллез
- Риккетсиоз
- Газли гангрена

Бу инфекцияларни даволашда хлорамфеникол захира препарати сифатида қўлланади.

Ножўя таъсирлари

• Гематотоксик таъсир — препаратнинг суткалик ва курсли дозасига боғлиқ бўлган қайтувчи ретикулоцитопения, тромбоцитопения, камқонлик. Баъзида

қайтмайдиган апластик камқонлик ривожланиши мумкин. Шу сабабли, тромбоцитлар ва ретикулоцитлар миқдорини аниқлаш учун қон таҳлили тез-тез назорат қилиб турилиши керак.

- «Кул ранг синдроми» — янги туғилган чақалоқларда метаболизмга учрамаган хлорамфеникол билан захарланиш натижасида ривожланиши мумкин. Клиник белгилари — қусиш, гипотермия, кескин артериал гипотония, терини кул рангга айланиши, ацидоз ривожланиши.

- Нейротоксик таъсир — бош оғриши, кўз олмачаларида оғриқ, периферик полиневропатия, кўриш нерви неврити.

- МИЙ томонидан белгилар — глоссит, стоматит, қоринда оғриқ, кўнгил айланиши, қусиш, диарея.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Хлорамфеникол жигар МОС ҳақиқий ингибитори бўлиб ҳисобланади. Шунинг учун сульфонилмочевина, билвосита антикоагулянтлар метаболизмини сўндириб, уларнинг ярим чиқарилиш даврини узайтиради.

МОС индукторлари билан бир вақтда қўлланганда (масалан, рифампицин, фенобарбитал, дифенин) хлорамфениколнинг жигардаги метаболизми тезлиги ва даражаси кучайиб кетиб, қондаги миқдори камайиб кетади.

БОШҚА ГУРУҲ АНТИБИОТИКЛАРИ РИФАМИЦИНЛАР

Бу гуруҳга рифампицин, рифамицин, рифаксимин ва рифабутинлар киради. Гуруҳнинг асосий вакили — рифампицин ҳисобланади.

Таъсир доираси

Рифампицин граммусбат ва грамманфий коккларга нисбатан фаол. Препаратта куйдирги бацилласи, сил ва мохов кўзгатувчиларининг граммусбат таёқчалари ҳам сезгир. Грамманфий аэроб кўзгатувчилардан протейнинг кўп турлари, ичак ва гемофилия таёқчаси, кўк йўтал кўзгатувчиси ва ҳ. бу препаратта сезгир ҳисобланади. Шуни таъкидлаш керакки, рифампицин ҳужайра ичи кўзгатувчилари — хламидий, легионелла, микоплазма, риккетсий, бруцеллага нисбатан ҳам фаол. Препарат сил микобактерияларига нисбатан юқори фаолликка эга бўлгани сабабли, силга қарши препаратлар гуруҳига киритилган.

Рифампициннинг таъсир механизми бактерияларнинг РНК синтезини бузилишига олиб келувчи ДНК-боғлиқ РНК-полимеразани ингибирланишидан иборат. Рифампицин кўпайиш босқичида ҳам ҳужайра ичи, ҳам ҳужайра ташқарисидаги патоген микроорганизмларга бактерицид таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Рифампицин ичишга, айниқса, оч қоринга қабул қилинганда, тез сўрилади. Биосингувчанлиги юқори — 90—95 %. Қондаги максимал миқдори 2 с кейин аниқланади. Жигарда метаболизмга учрайди, катта дозаларда узоқ муддат қўлланганда гепатотоксик таъсир кўрсатиши мумкин. Шу билан бирга препарат жигар МОС индуктори ҳисобланади ва узоқ вақт қўлланганда препаратнинг ярим чиқарилиш даври камаяди. Рифампициннинг метаболитлари антибактериал фаолликни сақлаб қолади.

Рифампицин орган ва тўқималарда тенг тақсимланади: юрак мушаги, скелет мускулатураси, буйрак, меъда ости беши, суяк тўқимаси, мия, жигар тўқималари,

ўт, кўз ёши беши, асцитик ва плевра суюқликлариди аниқланади. ГЭТ яхши ўтади, айниқса, мия қобиллари яллиғланганда. Йўлдошдан ҳам яхши ўтади ва амниотик суюқликда терапевтик доза ҳосил қилади.

Рифампициннинг 60–90 % организмдан асосан ўт орқали чиқиб кетади. Ўтдаги концентрацияси қондаги миқдоридан 1000 марта кўп. Препаратнинг қолган қисми сийдик, сўлак ва кўз ёши орқали чиқарилади ва улар қизил рангга бўялиши мумкин. Рифампициннинг чиқарилиши янги туғилган ва 3-4 ойлик чақалоқларда жигарнинг ферментли тизимини старли ривожланмаганлиги сабабли ҳамда жигар фаолияти бузилган беморларда сскинлашади.

Кўрсатмалар

• Рифампицин сил касаллигини даволашда бошқа силга қарши препаратлар билан комбинацияда кенг қўлланади. Сил касаллигида қўллаш давомийлиги 6 ой. Бир ой танаффусдан сўнг даволаш қайтарилиши мумкин.

• Оғир ёки қайталанувчи энтерококк, стрептококк ва стафилококкли инфекцияларда (остеомиелит, эндокардит, сепсис, тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияси, пневмония) гликопептидлар, фузид кислота, аминогликозидлар билан комбинацияда қўлланади. Рифампицинга нисбатан тез чидамлик ривожланиб қолиши мумкин бўлгани учун, бошқа препаратлар гуруҳи билан комбинациялаш мақсадга мувофиқ. Даволашнинг ўртача давомийлиги 2 ҳафта, оғир ҳолларда бир неча ҳафта, ойгача давом эттириш мумкин.

• Бошқа этиологияли, турли антибиотиклар комбинациясига чидамли оғир инфекциялар. Бу ҳолатда рифампицин захира антибиотиғи ҳисобланади.

• Мохов (кўпинча допсон билан комбинацияда) — 6 ой ва ундан кўп.

• Менингит, пневмония ва бошқа касалликлар ўтказган болаларнинг бурун-халқум соҳасида гемофилия таёқчаси ва менингококкларни ташиб юришни бартараф этиш учун.

Дозалаш тартиби

Сил ва мохов касаллигида рифампицинни тана вазни 50 кг кам бўлган беморларга 0,45 г кунига 1 марта буюрилади. Агар бемор тана вазни 60 кг ортиқ бўлса, дозани суткасига 0,6 г ошириш мумкин. Рифампицин сил ва моховга қарши бошқа препаратлар билан комбинацияда қўлланади.

Сил этиологиясига эга бўлмаган нафас йўллариининг бошқа инфекцияларида катталарга 0,6–0,9 г/сут, бошқа ўчоқда жойлашган инфекцияларда 0,45–0,9 г/сут дозада буюрилади. Препаратнинг суткалик дозаси 2-3 мартага бўлиб, овқатдан 1 с олдин қабул қилинади.

Болаларга 8–10 мг/кг/сут ҳисобида 2-3 марта берилади.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик
- Эмизикли давр
- Кичик ёшдаги болалар
- Гепатит, жигар циррози
- Сурункали буйрак етишмовчилиги

Ножўя таъсирлари

• Диспептик бузилишлар — иштаҳанинги пасайиши, кўнгил айнаиши, баъзида қусиш, ич кетиши. Бу симптомлар препарат бекор қилинмаса ҳам, мустақил ўтиб кетади.

• Сийдик, сўлак, ахлат ва терини қизғиш-олов рангга бўялиши (80–88 %).

• Гепатотоксик таъсир. Гептотоксик таъсирни ортиши хавфи бошқа силга қарши препаратлар, айниқса, изониазид билан бирга қўлланганда кучаяди. Жигар фаолиятини алкоголизм, жигар циррози, гепатит ўтказган беморларда ҳар 10 кунда назорат қилиш тавсия этилади.

- Лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения.
- Аллергик реакциялар.

Рифамицин барча хусусиятлари, қўллашга кўрсатмалари ва ножўя таъсирлари бўйича рифампицинга жуда яқин, бироқ, фақат парентерал усулда қўлланади. Катталар ва вазни 25 кг оғир болаларга вена ичига томчилаб суткасига 500мг (2–4 мартада) ёки мушак орасига 500–750 мг ҳар 8 соатда, болаларга эса ҳар 12 соатда буюрилади. Вазни 25 кг кам бўлган болаларга 10–30 мг/кг дозани 2–4 мартада юборилади.

Рифаксимин – микробга қарши фаоллиги бўйича рифампицинга тенг. Фақат ичишга буюрилади, чунки рифампициннинг МИЙ сўрилмайдиган шакли ҳисобланади. Оғир ичак инфекциялари, МИЙ органларида хирургик операциялардан олдин ва кейинги даволашда қўланади. Катталар ва 12 ёшдан катта болаларга бирламчи доза – 200–400 мг, суткалик доза эса – 10–15 мг/кг/сут ташкил қилади, 12 ёшгача бўлган болаларга суткалик доза 20–30 мг/кг ҳисобида аниқланади. Юбориш оралиғи клиник ҳолатдан келиб чиққан ҳолда ҳар 6–8 соат ёки 12 соатдан иборат. Даволаш давомийлиги ўртача 7 кун.

СУЛЬФАНИЛАМИДЛАР

Барча сульфаниламидлар сульфанил кислота унумлари бўлиб, бир хил таъсир доираси ва механизмига эга. Препаратлар бир-биридан фармакокинетик кўрсаткичлари билан фарқланади.

Тарихий маълумотнома

Германиялик «Фербениндустри» компанияси томонидан ўтказилган текширишлар натижасида, Кларер ва Митч пронтозил ва сульфгидрил гуруҳ тутувчи бошқа баъзи азобўёқларга патент олишди. Корпорациянинг текшириш бўлимини бошқарувчиси ва Кларер, Митч билан бирга хизмат қилувчи Домагк, синтезланган моддаларни текшириб чиқди ва тез орада стрептококкли ва бошқа инфекциялар билан зарарланган каламушларни пронтозил ёрдамида даволаш мумкин эканини аниқлади. Пронтозилнинг антибактериал хусусиятларини очгани учун Домагк 1939 йили Нобель мукофотига сазовор бўлди. Стафилококкли сепсис билан хасталанган ўн ойлик чақалоқ болада пронтозил клиник қўлланганида, натижа жуда ижобий бўлганини қайд қилди. Бироқ, бу даврда очилган янгиликларга тиббиёт жамоаси деярли эътибор қилмади. Бу кашфиётга биринчи бўлиб англиялик олимлар Коулбрук ва Кенни (1936) ҳамда Батлл ва ҳамкасблари (1936) қизиқиш билдирдилар: улар пронтозил ва унинг фаол метаболити сульфаниламид, туғишдан кейинги сепсис ва менингококкли инфекцияда самарали қўлланаётгани ҳақида хабар қилишди. Айнан ана шу иккита хабар дунёнинг тиббиёт жамоасида қизиқиш уйғотди ва кетма-кет экспериментал ва клиник ишлар ўтказила бошланди. Сульфаниламидларни ўрганиш жараёнида диуретиклар (карбоангидраза ингибиторлари) ва қанд пасайтирувчи воситалар (сульфонилмочевина унумлари) ишлаб чиқарилди.

Таъсир механизми

Кўп микроорганизмларга фолат кислотани синтезланиши учун парааминобензой кислота (ПАБК) бўлиши керак. Фолат кислота микроб ҳужайраси нуклеин кислотани

ҳосил қилиши учун қўлланади. Сульфаниламидлар тузилиши бўйича ўхшаш бўлиб, ПАБК рақобатдоши ҳисобланади. Сульфаниламидларнинг микробга қарши таъсири микроб ҳужайрасининг ПАБК рецепторлари учун рақобатланиш хусусияти билан боғлиқ. Микроб ҳужайрасининг парааминобензой кислотасини бузиб, сульфаниламидлар макроорганизм ҳужайрасига парчаловчи таъсир кўрсатмайди, чунки уларда фолат кислотаси синтези содир бўлмайди. Одам организмига фолат кислота фақат овқат орқали тушади. Кўп микроорганизмлар фолат кислотани атроф-муҳитдан утилизация қила олмайди, шунинг учун сульфаниламидлар қатор инфекция кўзгатувчиларига нисбатан фаол, яъни кенг таъсир доирали антимикроб препарат ҳисобланади.

Сульфаниламидлар кўпинча триметоприм билан комбинацияда қўлланади. Триметоприм оқсил алмашинуви ва микроб ҳужайраси бўлинишига жавобгар бўлган фолат кислотасининг фаол шаклга айланиши жараёнига аралашувчи нуклеин кислота синтезини бузади ва шу йўл билан сульфаниламидлар таъсирини кучайтиради. Триметопримнинг сульфаниламидлар билан қуйидаги комбинациялари қўлланади:

Сульфаметоксазол + триметоприм (котримоксазол, **Дисепт**, бисептол);

Сульфаметрол + триметоприм (лидоприм);

Сульфомонометоксим + триметоприм (сульфатон).

Сульфаниламидлардан фарқи, комбинацияланган препаратлар бактериостатик эмас, балки бактерицид таъсир ҳам кўрсатади.

Таъсир доираси

Сульфаниламидлар кенг доирали микробга қарши фаолликка эга бўлиб, қуйидаги микроорганизмларга таъсир кўрсатади:

– микроорганизмлар – стрептококк, пневмококк, стафилококк, менингококк, гонококк, ичак таёқчаси, сальмонелла, вабо вибриони, куйдирги таёқчаси, гемофилия таёқчаси;

– йирик вируслар – трахома, пситтакоз, орнитоз, лимфогранулематоз кўзгатувчилари;

– содда хайвонлар – безгак плазмодийси, токсоплазма, патоген замбуруғлар, гистоплазма ва ҳ.

Сульфаниламидлар таъсирига энтерококк, яшил ранг стрептококк, клебсиелла, протей, бруцелла, мохов микобактерияси, лейшмания ўртача даражада сезгирликка эга.

Сульфаниламидларнинг триметоприм билан комбинацияланган препаратлари (масалан, ичишга қабул қилинадиган суспензия **Бисептол**) граммусбат ва грамманфий аэробли кокклар – стафилококк, пневмококк, менингококк, моракселла, энтеробактер, *H. influenzae*, пневмоцист, токсоплазма ва қатор бошқа микроорганизмларга нисбатан фаол ҳисобланади.

Охирги вақтларда микроорганизмларнинг кўп штамлари сульфаниламидларга нисбатан чидамли бўлиб бораётгани сабабли, уларни қўлланиши чекланиб бормоқда. Чидамли микроорганизмларга – энтерококклар, кўк йиринг, кўк йўтал, дифтерия таёқчалари, сил микобактерияси, рангпар спирохета, лептоспира ва анаэроблар киритиш мумкин.

Фармакокинетика

Сульфаниламидлар асосан ичишга буюрилади; ко-тримоксазолнинг вена ичига ва мушак орасига юбориш учун мўлжалланган шакллари ҳам мавжуд. Ташқарида қўллаш учун мўлжалланган шакллари – мазь, кўз томчилари ҳам мавжуд.

Ичишга қабул қилинганда сульфаниламидлар асосан ингичка ичакда сўрилади. Сўрилиш тезлиги ва тўлиқлигига препаратнинг липофиллиги таъсир кўрсатади. Фақат маҳаллий микробга қарши таъсир кўрсатувчи «оғир» препаратлар (сульгин, фталазол, фтазин) ёмон сўрилади.

Сульфаниламидларни қон плазмаси оқсиллари билан сўрилиш даражаси турли препаратларда турличадир. Оқсиллар билан қанчалик кўп даражада боғланса, шунчалик узоқ муддат таъсир кўрсатади, масалан, сульфамонетоксин, сульфадиметоксин. Баъзи сульфаниламидларни буйрак каналчаларида реабсорбцияланиш хусусияти ҳам таъсир давомийлигига катта таъсир кўрсатади.

Чиқарилиш тезлиги ва таъсир давомийлиги бўйича сульфаниламидлар шартли равишда қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Қисқа таъсир этувчи препаратлар ($T_{1/2} < 10$ с): стрептоцид, норсульфазол, этазол, сульфадимезин, фталазол, сульгин ва бошқалар, улар суткасига 4 марта буюрилади.

- Ўртача давомийликдаги препаратлар ($T_{1/2} = 10-24$ с): сульфаметоксазол, сульфапиридазин. Бу препаратлар суткасига 2 марта буюрилади.

- Узоқ таъсир этувчи препаратлар ($T_{1/2} = 24-48$ с): сульфадиметоксин, сульфамонетоксин, бу препаратлар суткасига 1 марта буюрилади.

- Ўта узоқ таъсир этувчи препаратлар ($T_{1/2} > 48$ с): сульфален, сульфадоксин. Бу препаратлар бир неча кунда 1 марта буюрилади.

Барча сульфаниламидлар тўқималарга яхши сингиди. Бунда қисқа таъсир этувчи препаратлар узоқ таъсир этувчиларга нисбатан тезроқ сингиди. Сульфаниламидларнинг терапевтик дозалари ўпка, жигар ва буйрак тўқималарида бактериостатик концентрация ҳосил қилади. Барча сульфаниламидлар (сульфадиметоксиндан ташқари) ГЭТ яхши ўтади, орқа мия суюқлигида юқори концентрация ҳосил қилади.

Сульфаниламидларнинг метаболизми асосан жигарда, бир қисми эса — меъда, ичак, буйракда кечади. Бунда ацетилланиш даражаси препаратнинг ўзини хусусиятигагина эмас, балки организмнинг ферментли тизимини генетик хусусиятига («тезор» ва «суст» ацетилаторлар) ҳам боғлиқ бўлади. Баъзи препаратлар метаболизмнинг иккинчи усули — глюкуронизацияланиш йўли билан биотрансформацияга учрайди. Ҳосил бўлган глюкуронли метаболитлар сувда яхши эрийди, буйрақлар орқали сийдик билан чиқарилади, фақат буйракда реабсорбцияланмайди. Бундай препаратларда (хусусан, сульфадиметоксин учун) кристаллурия ривожланиш хавфи бўлмайди. Препаратларнинг метаболизмга учрамаган қисми организмдан буйрақлар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Бу ҳолат сийдик чиқариш йўллари инфекцияларини даволаш учун препаратларни танлаб буюришда катта аҳамиятга эга, чунки ўзгармаган ҳолда чиқариладиган ва буйрак каналчаларида кам реабсорбцияланадиган препаратлар танлов препарати бўлиб ҳисобланади. Буларга асосан қисқа таъсир этувчи сульфаниламидлар киради.

Сульфаниламидларни ишқорий эригмалар билан ичиш тавсия этилади, чунки улар биринчидан, ацетилланиш даражасини камайтиради, иккинчидан — сийдикни ишқорийлаштиради, бу эса, препаратни эрувчанлигини оширади, реабсорбциясини пасайтиради ва кристаллурия хавфини камайтиради. Шу мақсадда натрий гидрокарбонат суткасига 5–10 г буюрилади. Даволаш вақтида нордон махсулотлар исғъмол қилиш тавсия этилмайди, чунки улар ёмон эрийдиган, ацетилланган метаболитлар ҳосил қилади.

Буйрак фаолияти бузилганда сульфаниламидларнинг суткалик дозасини камайтириш ва қабул қилиш оралигини узайтириш керак. Креатинин клиренси 20 мл/мин паст бўлганда сульфаниламидларни буюриш тавсия этилмайди.

Сульфамиридиннинг салицил кислота билан азобирикмаси бўлган салазосульфаниламидлар (салазосульфамиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин) ҳам мавжуд. Бириктирувчи тўқимада (жумладан, ичак тўқимасида) йиғилгандан сўнг, яллиғланишга қарши таъсир кўрсатувчи 5-аминосалицил кислота ва микробга қарши таъсир кўрсатувчи сульфамиридин секин-аста ажралади. Салазосульфаниламидлар носпецифик ярали колитни даволаш учун синтезланган.

Салазопиридазин (салофальк, месалазин) таблетка, суспензия, шамча кўринишида чиқарилади. Қўлланидиган дори воситасининг шакли патологик жараён жойлашган жойи ва давомийлигига боғлиқ ҳолда танланади. Касалликни кенг тарқалган шаклларида таблеткалардан фойдаланилади, ичишга овқатдан кейин 400–800 мг кунига 3 марта, узоқ муддатга буюрилади. Жараён дистал жойлашганда (проктит, проктосигмоидит), ректал шакллари (шамча, даволовчи клизмалар учун суспензия) қўлланади.

Икки ёшдан катта бўлган болаларга 20–30 мг/кг/сут ҳисобида буюрилади. Носпецифик ярали колитнинг оғир даражаларида суткалик доза 3–4 г оширилади, даволаш давомийлиги 8–12 ҳафтадан ортиши керак эмас.

Кўрсатмалар

- ОИТС беморларида пневмоцистли пневмонияни даволаш ва олдини олиш учун
- Сийдик чиқариш йўллари инфекцияси (сурункали циститнинг авж олиши даври, пиелонефрит, оғир бўлмаган стафилококкли инфекциялар)

- Токсоплазмоз, бруцеллез

- Носпецифик ярали колит, Крон касаллиги (салазосульфаниламидлар)

Бундан ташқари, сульфаниламидлар ичак инфекцияларида (сальмонеллез, шегеллез, сайёҳлар диареяси) қўлланилади. Бироқ, шигелла ва сальмонеллаларнинг кўпчилиги ҳозирги вақтда ко-тримаксозолга нисбатан резистент.

Қарши кўрсатмалар

- Сульфаниламидлар, фуросемид, тиазидли диуретиклар, диакарб, сульфанил-мочевина препаратларига нисбатан аллергия бўлган ҳолатлар.

- Ҳомиладорлик (айниқса, биринчи ва учинчи учойлик) даври, 2 ойгача бўлган болаларга (ядроли сариқлик ривожланиш хавфи юқори) буюриш.

- Эмизикли давр (сульфаметоксазол ядроли сариқлик ҳамда глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бўлган болаларда гемолитик камқонлик чақириши мумкин).

- Буйрак фаолияти бузилишининг оғир даражалари

- Жигар фаолияти бузилишининг оғир даражалари

Ножўя таъсирлари

- Ацетилланган метаболитларни буйрак ва сийдик чиқариш йўлларида кристаллизацияланиши.

- Метгемоглобинемия – янги туғилган чақалоқ ва эмизикли болаларда фетал гемоглобинни оксидланиши натижасида ривожланиши мумкин.

- Аллергик реакциялар – тошма, эксфолиатив дерматит, лейкопения ва ҳ.

- Фолат кислота етишмовчилиги (ко-тримоксазол узоқ қўлланаганда) – қон ҳосил бўлиши бузилганда, гипотрофия, МИЙ жароҳатланганда.

- Сульфаниламидларни гипербилирубинемияда қўллаш хавфли, чунки билирубинни оқсил билан боғидан сиқиб чиқариб, унинг токсик таъсирини намоён бўлишига олиб келади.

- Диспептик ҳолатлар — кўнгил айнаши, қусиш, диарея.
- Янги туғилган чақалоқларда жуда кам ҳолларда қўлланади, чунки гипербилирубинемия, эритроцитлар гемолизи ва метгемоглобинемия ривожланиши хавфи жуда юқори бўлади. Агарда она ана шу препаратларни қабул қилаётган бўлса, болани эмизishi тўхтатиши лозим.

Кичик ёшдаги болаларга (1 ёшгача) сульфаниламидлар буюрилганда қуйидаги назоратни амалга ошириш лозим:

- қон плазмасида билвосита билирубин миқдори 20 мг % ошмаслиги керак;
- эритроцитларнинг осмотик турғунлиги; нейтрофиллар, лейкоцитлар, тромбоцитлар, эозинофиллар сонини аниқлаш;
- сийдикнинг клиник таҳлили.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Сульфаниламидлар билвосита антикоагулянтлар, оғиз орқали қабул қилинадиган гипогликемик препаратлар (сульфонилмочевина унумлари) ва метотрексатни қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш учун рақобати ҳисобига қондаги миқдорини ошириб юборади.

Яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари сульфаниламидларни қон плазмаси оқиллари билан боғламидан сиқиб чиқариши мумкин.

ХИНОЛОНЛАР ВА ФТОРХИНОЛОНЛАР

Хинолонлар синтетик антибактериал препаратлар бўлиб, 4 та авлодга бўлинади, уларнинг охириги 3таси фторланган унумлар — фторхинолонлардир. Бу гуруҳнинг таснифи 84-жадвалда келтирилган.

84-жадвал

Хинолонлар ва фторхинолонларнинг таснифи

Авлод	Препаратлар
I авлод (хинолонлар)	Налидикс кислота Оксалин кислота Пипемид кислота
II авлод	Норфлоксацин Ломефлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин
III авлод	Левовфлоксацин Спарфлоксацин Гагифлоксацин Моксифлоксацин
IV авлод	Тровафлоксацин

Хинолонлар

Биринчи авлод хинолонлари (налидикс, оксолин ва пипемид кислоталари, нисбатан тор таъсир доирасига эга ва секин-аста ўз мавқеини (оксолин ва пипемид кислоталар) йўқотиб бормоқда.

Налидикс кислота бактерицид таъсир кўрсатади. Унга грамманфий бактериялар (кўк йиринг таёқчасидан ташқари) юқори даражада сезгир.

Препарат ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, гидроксилланиш жараёнида жигарда фаол шакли – гидроксиналидикс кислота ҳосил бўлади. 80–90 % плазма оқсиллари билан боғланади, шунинг учун тўқималарга тўлиқ сингиб ўтмайди. Фақат эркин қисми микробга қарши таъсирга эга бўлиб, сийдик йўлларида етарли миқдорда йиғилади. Налидикс кислота фаоллиги сийдик ишқорийлашганда ортади. Терапевтик таъсири 4–6 с давом этади, шунинг учун кунига 4 марта буюрилади.

Налидикс кислота узоқ муддат қўлланганда гепатотоксик таъсир, диспептик бузилишлар, МНТ жароҳатланиши белгилари (бош айланиши, бош оғриши, тутқаноқли тортишишлар фаоллиги ортиши), баъзида аллергия реакциялар ривожланиши мумкин.

Налидикс кислотани янги туғилган чақалоқ ва биринчи ойлардаги болалар ҳамда жигар касалликлари бўлган беморларга буюриш тавсия этилмайди.

Фторхинолонлар

Фторхинолонлар – хинолон халқасига фтор атомларини юбориш йўли билан олинган тамоман янги бирикмалар ҳисобланади. Молекуласида фтор атомининг борлиги (бир ёки бир нечта) фторланмаган хинолонлардан фарқли, уларнинг кенг таъсир доирали микробга қарши фаоллиги ва кучини ҳамда алоҳида препаратларнинг фармакокинетик хусусиятларини белгилаб беради. Фтор атомларининг сонига қараб моно-, ди- ва трифторхинолонлар фарқланади. Монофторхинолонларга норфлосацин, эноксацин, пefлоксацин, цiproфлoксацин, офлoксацин (**Никофлoкс; Кафра**), левофлoксацин, моксифлoксацинлар киради. Дифторхинолонларга ломифлoксацин ва спарфлoксацин киради.

Фторхинолонларнинг таъсир механизми барча препаратларда деярли бир хил бўлиб, бактериал ҳужайранинг ДНК-гираза ферментини ингибирланиши билан боғлиқ.

Бу гуруҳ препаратларига хос бўлган хусусиятлар:

а) грамманфий ва грамусбат аэробли микроорганизмлар ҳамда ҳужайра ичи қўзғатувчиларни (хламидий, микоплазма, легионелла) қамраб олувчи кенг таъсир доираси;

б) юқори бактерицид фаоллик;

в) бактерияларга резистентлик риводжланиш даражаси паст;

г) фармакокинетик хусусиятлари юқори даражада (биосингувчанлиги, организм муҳит ва тўқималарига сингиш даражаси юқори, ярим чиқарилиш даври узоқ);

д) препаратлар яхши кўтарилади.

Фторхинолонларнинг бу хусусиятлари оғир даражали турли инфекцияларни даволашда уларнинг клиник самарадорлигини юқорилигини белгилайди.

Таъсир доираси

Фторхинолонларга грамманфий бактериялар – ичак таёқчаси, шигелла, сальмонелла, протей, клебсиеллага таъсир кўрсатиши хос. Уларга стафилококклар (жумладан, пенициллинга резистент), грамманфий кокклар (гонококк, менингококк, моракселла катаралис), энтеробактер ва кўк йиринг таёқчаси оиласининг грамманфий бактериялари ҳамда кампилобактер, легионелла ва *M. Tuberculosis* сезгир.

Иккинчи авлод хинолонларига кўпгина стрептококк, энтерококклар, хламидий, микоплазма ва анаэроблар кам даражада сезгирлик кўрсатади.

Учинчи авлод хинолонлари пневмококк ва барча нотипик қўзғатувчиларга (хламидий, микоплазма, легионелла) нисбатан юқори фаолликка эга.

Тўртинчи авлод хинолонлари пневмококка қарши фаоллиги ва нотипик қўзғатувчиларга кўрсатадиган таъсири бўйича аввалги авлод хинолонларидан анча устун туради.

Учинчи авлод препаратлари «респираторли фторхинолонлар» деб аталади ва уларга киради: **левофлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин (мофацин), гатифлоксацин**. Улар энг кўп учрайдиган касалхона ичи пневмонияси қўзғатувчиларига нисбатан кенг таъсир доирали ва юқори фаолликка эга бўлгани учун, касалхонадан ташқари пневмонияларни даволашда тавсия этилади масалан, левофлоксацин (**Лефлоциннинг 100 ва 150 мл эритмаси**). Бундан ташқари, ҳозирча, бу препаратларга нисбатан пневмококк ва пневмониянинг бошқа қўзғатувчиларида резистентлик ривожлангани аниқланмади. Бундан кейин ҳам, микроорганизмларда бу препаратларга нисбатан резистентлик ривожланмайди деган фикр бор, чунки уларнинг таъсир механизми ДНК ҳосил бўлишини сўндиришидан иборат. Яна бир ижобий томони шундаки, кўп респиратор фторхинолонлар ҳам инъекция шаклида, ҳам ичишга қабул қилинадиган шаклларда чиқарилади, бу босқичли даволаш ўтказиш имконини беради.



27-расм. ДНК-гиразанинг таъсир схемаси. СогҗеШ. 1980.

Фармакокинетика

Барча фторхинолонлар ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, биосингучанлиги 90 %. Овқат сўрилиш тўлиқлигига таъсир кўрсатмайди. Препаратлар сўрилгач, плазмада юқори концентрация ҳосил қилади, барча орган ва тўқималарга яхши сингийди (ГЭТ ташқари), ўпка, сиғдик йўллари, простата бези, суякларда юқори концентрация ҳосил қилади. Фторхинолонлар ҳужайра ичига сингиб кириш хусусиятига эга: баъзи препаратларнинг (пефлоксацин, ципроофлоксацин) ҳужайра ичидаги миқдори ҳужайра ташқарисидаги миқдоридан ортиб кетиши мумкин. Шу сабабли, «нотипик» пневмонияларни даволашда, жумладан легионелла қўзғатувчиси чақирган ҳолатда, самарадорлик юқори бўлади. Фторхинолонлар организмдан асосан буйрак орқали ва қисман — ўт билан чиқарилади. Фторхинолонларга узоқ ярим чиқарилиш даври хос, шунинг учун уларни кунига 1-2 марта буюриш кифоя. Буйрак фаолияти бузилганда препаратларнинг чиқарилиши секинлашади, айниқса, офлоксацин ва номифлоксациннинг. Оғир даражали буйрак етишмовчилигида барча фторхинолонларнинг дозасини коррекциялаш талаб этилади.

Алоҳида препаратларнинг фармакокинетик хусусиятлари 85-жадвалда келтирилган.

Гурух препаратларининг жигарда метаболизмга учраш даражаси препаратга боғлиқ: жигарда энг кўп метаболизмга учрайдиган препарат бу — пефлоксацин, энг кам метаболизланадиганлар — офлоксацин ва номифлоксацин.

Фторхинолонларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари

Антибактериал препарат	Тенг ҳолат учун	Оқсиллар билан боғланиши, %	T _{1/2} , с	Буйракли клиренс, %	
Ципрофлосацин 750 мг кунига 2 марта, ичишга	AUC 24 ч/мг/(лхч) 31,6	C _{мах} , мг/л 3,6	30	3,3	50
Левофлоксацин 500 мг кунига 1 марта, ичишга	47,5 ± 6,7	5,7 ± 1,4	40	6–8	65
Гатифлоксацин 400 мг кунига 1 марта, ичишга	34,4 ± 5,7	4,2 ± 1,3	20	7,8	80
Моксифлокса- цин 400 мг ку- нига 1 марта, ичишга	48,6 ± 2,7	4,5 ± 0,5	40	13	22

Фторхинолонлар теофиллиннинг метаболизмида иштирок этувчи цитохром P-1A2 ингибирайди ва шу сабабли теофиллиннинг қондаги миқдорини ортишига олиб келади.

Кўрсатмалар

- Пастки нафас йўллари инфекцияси, жумладан, ўпканинг сурункали обструктив касалликларини авж олиш даври, нозокомиал пневмония
- Ўт чиқариш йўллари инфекцияси
- Сийдик чиқариш йўллари инфекцияси, простатит
- Интраабдоминал ва тос органлари инфекцияси (анаэробга қарши препаратлар билан биргаликда)
- Ичак инфекциялари (шигеллез, сальмонеллез)
- Тери, юмшоқ тўқима, суяк, бўғимларнинг оғир инфекциялари
- Гонорея (сўзак)
- Сил касаллиги (ципрофлосацин, офлоксацин ва номифлосацин)

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик
- Эмизикли давр
- 18 ёшгача бўлган болалар
- Жигар ва буйрак фаолияти бузилишининг оғир даражаси
- Кексалар, тутқаноқли, МНТ оғир даражада жароҳатланган беморлар

Ножўя таъсирлар

- Тоғай тўқимаси ривожланишининг секинлашиши (шу сабабли фторхинолонларни ҳомиладорлик, эмизикли аёллар ва болаларга бериш тавсия этилмайди)

- Тенденитлар (пайларнинг яллиғланиши, айниқса, ахиллов пайи)
- ЭКГда QT ораллиғни узайиши, бу қоринчалар аритмиясини ривожланишига олиб келиши мумкин.
- Фотодерматоз, терида аллергия реакциялар, миалгия, артралгия
- МНС таъсирланиши (баъзида тутқаноқлар, галлюцинация, психозлар чақириши мумкин). Шу сабабли тутқаноқли синдром ва кучли цереброваскуляар етишмовчилик бўлган беморларга бериш тавсия этилмайди.
- Узоқ муддат қўлланганда – транзитор гиперферментемия, лейкопения, эозинофилия ривожланиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

- Фторхинолонларнинг сўрилиши бир вақтда антацидлар, кальций ёки алюминий тутувчи препаратлар, темир препаратлари, сукральфат билан қўлланганда ёмонлашади.
- Ципрофлоксациннинг сўрилиши ва самараси H_2 -гистамин рецептори блокаторлари (циметидин, ранитидин), метронидазол, клиндамицин билан бир вақтда қўлланганда ўзгармайди.
- Фторхинолонлар (айниқса, ципрофлоксацин, норфлоксацин ва пефлоксацин) теофиллиннинг жигардаги метаболизмини ингибирлаб, унинг қондаги миқдорини ошириб юбориши мумкин.
- ЯҚНДВ билан бир вақтда қўлланганда нейротоксик таъсир ривожланиш хавфи ортади (ҳатто, тутқаноқлар ривожланиши мумкин).
- Урикозурик препаратлар билан бир вақтда қўлланганда фторхинолонларнинг чиқарилиши секинлашади ва қондаги миқдори ортади.
- Ципрофлоксацин спиртли ичимликлар билан бир вақтда қабул қилинса, диққат-эътибор пасаяди.

НИТРОФУРАНЛАР

Нитрофуранлар кўпинча, антибактериал дори сифатида сийдик чиқариш йўллари ва ичак инфекциялари ҳамда протозой инфекцияларни (лямблиоз ва трихомоноз) даволашда қўлланади. Энг кўп қўлланадиган нитрофуранларга киради: фуразидин (фурагин), нитрофурал (фурациллин), нитрофурантоин (фурадонин), нифуроксазид (Нифуроксазид-Рихтер, таблетка ва суспензия; эрсефурил), фуразолидон.

Таъсир доираси

Нитрофуранлар граммусбат (стрептококк, энтерококк ва стафилококкларнинг баъзи штаммлари) ва грамманфий кўзгатувчилар (ичак таёқчаси, шингелла, сальмонелла, нейсерия, вабо вибриони), протейининг баъзи штаммлари, клебсиелла, энтеробактерга нисбатан фаол.

Нитрофуранларга баъзи содда хайвонлар сезгир. Улар замбуруғга қарши фаолликка ҳам эга, дисбактериоз ва кандидозни кам ҳолатларда чақиради.

Таъсир механизми

Нитрофуранлар ичишга қабул қилингандан сўнг, ичакда бактериал ферментлар таъсирида нитрогуруҳ тикланади, натижада улар фаол унумларга айланади. Улар рибосомал макромолекулаларни бузиб, РНК ва ДНК синтезини ингибирланиши, микроб девори ва цитоплазматик қобиғни парчаланишига олиб келади. Нитрофуранлар асосан

бактериостатик, катта дозада қўлланганда эса, бактерицид таъсир кўрсатади. Сийдикнинг нордон муҳитида нитрофуранлар таъсири ортади.

Нитрофуранлар иммунитетга ижобий таъсир кўрсатади: ретикулоэндотелиал тизимнинг ютиб олиш хусусиятини оширади, фагоцитозни кучайтиради. Узоқ вақт қўлланса ҳам, нитрофуранларга резистентлик ривожланмайди. Бошқа гуруҳ антибиотикларига нисбатан қарама-қарши резистентлик кузатилмаган.

Фармакокинетика

Нитрофуранларни МИЙ сўрилиш даражаси турли препаратларда турличадир, бу уларнинг биосингувчанлигига таъсир кўрсатади. Энг юқори биосингувчанлик нитрофурантоин ва фуразидин (90–95 %) учун хос, бироз камроғи — фуразолидон, ва энг ками — нифурооксазидга хос. Антацидлар нитрофуранларнинг сўрилишини ва табиий, уларнинг биосингувчанлигини пасайтиради. Препаратнинг сўрилган қисми организмнинг турли муҳити ва суяқликларига тез сингиб ўтади ва у ерда кўпинча етарли терапевтик миқдор ҳосил қилмайди. Препаратнинг ярим чиқарилиш даври қисқа ва ўртача 1 с ташкил этади.

Нитрофуранлар жигар ва ичак деворида фаол амин унумларини ҳосил қилиб, метаболизмга учрайди. Гепатотоксик таъсир ҳам ривожланиши мумкин, айниқса, жигар фаолияти бузилган беморларда. Нитрофуранлар ва уларнинг метаболитлари асосан буйрак орқали, қисман — ўт билан ичак бўшлиғига чиқарилади. МИЙ яхши сўриладиган нитрофуранлар (нитрофурантоин ва фуразидин) сийдикда юқори ва терапевтик концентрация ҳосил қилади, шунинг учун улар уросептик дори воситаларига киритилади. Буйрак етишмовчилигида нитрофуранларни қўллаш тавсия этилмайди.

Кўрсатмалар

- Циститлар
- Сийдик чиқариш йўлларидаги сурункали инфекциялари (нитрофурантоин ва фуразидин) ҳамда урологик операциялар асоратларини олдини олиш, цистоскопия, сийдик қопи катетеризацияси.
- Лямблиоз (фуразолидон)
- Ўткир бактериал ичак инфекциялари (нифурооксазид)
- Терн. яра ва куйган хирургик инфекцияларда бўйлиқ ва яраларни маҳаллий ювиги; оғиз ва халқумни чайғиш учун.

Баъзи нитрофуранлар маъ (нитрофураз) ва вагинал шамчалар (нифуротел) кўришида қўлланади.

Ножўя таъсирлар

- Диспептик бузилишлар — қўйил айниши, қусиш, қоринда оғриқлар (кўпинча нитрофурантоин) Диспептик бузилишларни олдини олиш учун нитрофуранларни оёқатдан кейин, ишқорин сув билан қабул қилиш тавсия этилади.
- Неврологик (моно- ва полиневритлар) ва гематологик (гемолитик ва мегалобласт камқонлик) асоратлар — диспептик асоратларга нисбатан кам кузатилади.
- Аллергик реакциялар асосан алергоанамнезли беморларда — эшакми ёки кичик шакли эритема. Қвинке шишида кузатилади.
- Бронх-ўпка кўринишидаги — 60 ёшдан катта эссларда иситмалаш ва эозинофилия кўринишида намоён бўлувчи пневмонитлар: бронхоспазм, баъзида ўпка шиши.

- Янги туғилган ва эмизикли чақалоқларда метгемоглобинемия ҳосил бўлиши мумкин.

- Гепатотоксик ножўя таъсирлар — гепатозлар, гепатитлар, сариқлик.

Нитрофуранларнинг ўзига хос хусусиятига алкохолга нисбатан толерантликни пасайтириши (антабуссимон таъсир) хос. Бу таъсир нитрофуранлар бекор қилингандан кейин яна 5–7 кун сақланиб туради.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Нитрофуранларни нордон препаратлар — витамин С, кальций хлор, аммоний хлорид билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Фуразолидон MAO ингибирлайди, шунинг учун ана шу ферментни ингибирловчи бошқа препаратлар (ниаламид) билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди. Бундай комбинация эндоген катехоламинлар фаоллигини ортиб кетиши ҳисобиға артериал гипертония ривожланишиға олиб келади.

8-ОКСИХИНОЛИНЛАР

8-оксихинолинлар унумидан ҳозирги вақтда асосан нитроксолин қўлланади. Нитроксолин микроорганизмларнинг ферментли тизимини фаоллаштириш учун зарур бўлган метал ионларига таъсир қилиб, бактерицид таъсир кўрсатади. Бактериал ДНК синтезини танлаб ингибирлайди. Препарат грамманфий бактерия, амеба, кандидоз замбуруғларга нисбатан фаол.

Фармакокинетика

Нитроксолин МИЙ яхши сўрилади. Метаболизмға учрамайди, организмдан тез чиқиб кетади, шунинг учун қон плазмасида кам, сийдикда эса — юқори концентрация ҳосил қилади.

Кўрсатмалар — грамманфий микрофлора чақирган сийдик чиқариш йўллари инфекцияси. Бундан ташқари, дизентерия, сальмонеллез, стафилококк ва энтеробактерия чақирган овқатли токсикоинфекция, энтероколит, дисбактериоз, вагинит, трихомониазни даволашда қўлланади.

Нитроксолинни янги туғилган чақалоқ ва СБЕ беморларига буюриш қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Нитроксолиннинг таъсирини сульфаниламидлар ва замбуруғға қарши антибиотиклар кучайтиради.

НИТРОИМИДАЗОЛЛАР

Бу гуруҳ антибактериал дори воситаларига метронидазол (Трихопол 250 мг таблетка; 500 мг вагинал таблетка ва 0,5 % 100 мл эритма; Клион, инфузия учун эритма 100 мл; Клион-Д 100, вагинал таблетка), тинидазол, орнидазол киради.

Нитроимидазоллар фермент тизимининг нитрогуруҳини тиклай оладиган микроорганизмларга нисбатан фаол. Препаратларнинг фаол, тикланган шакллари ДНК репликацияси ва микроб ҳужайрасида оқсил синтезини бузади, тўқимали нафасни ингибирлайди.

Бу гуруҳ препаратлари анаэроб бактерия ва содда ҳайвонлар (трихомонада, лямблия, амеба ва ҳ.), *Helicobacter pylori* нисбатан юқори фаолликка эға. Бу препаратларға бошқа дори воситаларига нисбатан резистент бўлган бактериоидлар сезгир.

Фармакокинетика

Препаратлар ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади. Биосингувчанлиги 80 % ортиқ (метронидазол, орнидазол) ва ҳатто 100 % (тинидазол) ташкил этади. Овқат препаратларнинг сўрилишига таъсир кўрсатмайди.

Гуруҳнинг асосий препарати — метронидазол ҳисобланади. Ичишга ва вена ичига юборилади. Вена ичига юборилгандан сўнг максимал миқдори 30–60 мин аниқланади, 6–8 с давомида терапевтик сатҳда ушланиб туради. Препарат организмда яхши тақсимланади, ГЭТ ўтиб, бош мия тўқимасида юқори концентрация ҳосил қилади. Йўлдошдан ўтади, сут безларида аниқланади. Жигарда метаболизмга учраб, фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилади, буйрак ва ичак орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 6–8 с (12 с гача), буйрак етишмовчилигида бу кўрсаткич ўзгармайди. Жигарнинг алкоғолли жароҳатланишида ярим чиқарилиш даври 10–30 с узаяди.

Кўрсатмалар

• Анаэробли инфекциялар (қорин бўшлиғи, тос органлари, тери, юмшоқ тўқима ва суякда, мия абсцесси, сепсис)

• *Helicobacter pylori* эрадикацияси (бошқа микробга қарши ва антисекретор ДВ билан)

• Протозойли инфекциялар (трихомоноз, лямблиоз, амебиаз)

• Псевдомембраноз колит

• Қорин бўшлиғи ва гинекологик амалиётда ўтказиладиган оператив муолажаларда инфекцияларни олдини олиш мақсадида

Қарши кўрсатмалар

• Нитримидазолларга нисбатан юқори сезгирлик

• МНТ органик касалликлари

• Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги

Эмизикли даврда нитроимидазолни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Ножўя таъсирлари

Препарат қўлланганда оғизда металл таъми, глоссит, стоматит, қоринда оғриқ, кўнгил айниши, анорексия кузатилиши мумкин.

Узоқ муддат қўлланганда қон ивиш тизими томонидан қуйидаги ўзгаришлар — нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; МНТ жароҳатланиши (бош оғриши, бош айланиши, атаксия) ривожланиши мумкин. МНТ органик касалликлари бўлган беморларда тутқаноқ ва эпилепсия хуружларини ривожланиш хавфи ортади. Метронидазол дисульфирамсимон таъсир кўрсатади. Аллергик реакциялар — қичиниш, тошмалар тошиши мумкин.

Метронидазол мутаген ва канцероген (экспериментда) таъсирлар ҳам кўрсатади. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида буюриш мумкин эмас, иккинчи ва учинчи уч ойликларида эса — фақат ҳаётини кўрсатма бўйича буюриш мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Метронидазол жигарда билвосита антикоагулянтларнинг метаболизмини секинлаштиради, бу уларнинг таъсирини ошишига олиб келиши мумкин.

Фенобарбитал, дифенин, рифампицин метронидазолнинг қондаги миқдорини камайтиради ва таъсирини сусайтиради.

Тинидазол (қобиқ билан қопланган таблетка, 500 мг) таъсир доираси, ноҳайти таъсирлари ва кўрсатмалари бўйича метронидазолга ўхшаш. Ундан фарқли, тинидазолнинг ярим чиқарилиш даври узоқ, кунига 1-2 марта буюрилади.

Орнидазол ҳам метронидазолдан ярим чиқарилиш даври узоқлиги билан фарқланади, бу препаратта дисульфирамсимон таъсирнинг йўқлиги хос.

ВИРУСГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР

Вирусга қарши даволаш ҳозирги вақтгача етарлича самарали эмас. Бу вирусларни организм ҳужайраси ичида мавжудлиги ва уларнинг метаболизмида иштирок этиши билан боғлиқ. Уларга кўрсатиладиган таъсир вирусни фақат ҳужайра ичига тушгунча ёки ҳужайрадан ҳужайрага ўтаётган вақтдагина амалга ошиши мумкин. Охири йилларда ҳужайранинг ичида ҳам вирусларга нисбатан таъсир кўрсатиш имкони пайдо бўлди. Муаммо шундаки, касаллик белгилари вируснинг максимал кўпаядиган босқичи тутагач пайдо бўлади, шунинг учун вирусга қарши даволаш касалликнинг инкубацион даврида контактда бўладиган беморларни даволаш ва олдини олиш мақсадида ўтказилади. Даволашнинг муаммоси шундаки, вируслар макроорганизм ҳужайралари билан бевосита метаболик ўзаро таъсирда бўлади.

Ҳозирги вақтда клиник самараси тасдиқланган вирусга қарши препаратларнинг миқдори чекланган.

У ёки бу вирусларга нисбатан кўрсатадиган таъсири асосида вирусга қарши препаратларнинг қуйидаги таснифи мавжуд:

- Герпесга қарши – ацикловир, валацикловир, пенцикловир, фамцикловир
- Цитомегаловирусга қарши – ганцикловир, фоскарнет натрий
- Гриппга қарши:
 - M_2 – канал блокаторлари – амантадин, ремантадин
 - Нейроаминидаза ингибиторлари – занамивир, озельтамивир
- Таъсир доираси кенгайтирилган препаратлар – рибовирин, ламивудин, интерферонлар

ВИЧ-инфекциясини даволашда қўлландиган ретровирусга қарши препаратлар бу бўлимда кўрилмайди.

Герпесга қарши препаратлар

Тарихий маълумотнома

Герпес вирусларига таъсир этувчи ва уларни қўллаш учун рухсат берилган препаратлардан биринчиси *видарабин* препарати (1977) бўлди. Бироқ, бу препаратнинг токсик таъсирлари жуда кучли бўлгани сабабли, оддий герпес ва *varicella-zoster* чақирган инфекцияларда фақатгина ҳаётини кўрсатмалар бўлган ҳолатдагина буюрилди. 1982 йилдан бошлаб, ана шу инфекциялар чақирган, оғирлик даражаси бирмунча енгил бўлган беморларни амбулатория шароитида даволаш учун *ацикловир* препарати қўллана бошланди. Вирусга қарши препаратлар орасида ацикловир зарарланган ҳужайра ичида вирусли тимидинкиназани фосфорланишидан кейин вирусли ДНК синтезини сўндирувчи биринчи препарат бўлди. *Пенцикловир*, *ганцикловир* ва уларнинг унумлари ана шу гуруҳга киради.

Ацикловир – нуклеозид 2-дезоксигуаназиннинг синтетик ўхшаши, вирусли ДНК-полимераза ингибиторлари гуруҳи авлодининг боши ҳисобланади.

Фармакодинамика

Ацикловир про-дори ҳисобланади. Унинг метаболизмга учраган қисмини шакли – ацикловир учфосфат вирусга қарши таъсирга эга. Ацикловир учфосфат герпесли

Герпес вирусларига таъсир этувчи баъзи препаратларнинг фармакокинетикаси
(А.Г.Гилман, 2006)

Кўрсаткич	Ацикловир	Фамцикловир (пенцикловир)	Ганцикловир	Цидофовир	Фоскарнет
Биосингувчанлик, ичишга қабул қилганда, %	10-30	65-77	< 10	< 5	9-17
Овқатни фармакокинетикага кўрсатадиган таъсири	Кама яди (овқат кўп қабул қилганда - 18 %)	Кам даражада	Ортади (20 %)	-	Аниқланмаган
Плазмадаги $T_{1/2}$, с	2,5-3	2	2-4	2-3	4-8 бошлангич
Хужайра ичидаги учфосфатнинг $T_{1/2}$, с	Тахминан 1	7-20	> 24	17-65	-
Концентрация (ўртача)	0,5	Аниқланмаган	0,2-0,7	Аниқланмаган	0,7
Плазма оқсиллари билан боғланиш, %	9-33	< 20	1-2	< 6	15
Метаболизм	Тахминан 15%	Тахминан 5%	Кам даражада	Кам даражада	Кам даражада
Буйрак орқали чиқарилиш (ўзгармаган ҳолда), %	60-90	70	> 90	> 90	> 80
Дозани коррекциялаш	СКФ<50 (в/и) СКФ<25 (ичишга)	СКФ<60	СКФ<80	$C_{кр} > 1,5$ СКФ<55 ^a	СКФ<58-67

Изоҳ: Скр - креатининнинг зардобли концентрацияси, мг %
^a Буйрак етишмовчилигида қарши кўрсатма

вируслар, жумладан цитомегаловирус билан шикастланган ҳужайраларда ҳосил бўлади. Препарат ДНК-полимеразани ингибирлаб, вирусли ДНК синтезини тўхтатиб қўяди. Интакт ҳужайраларда ацикловир учфосфатнинг кам қисми ҳосил бўлади (вирус билан шикастланган ҳужайрага нисбатан миқдори 100 баробар кам), бу препаратнинг энг кам даражадаги зарарини белгилайди. Ацикловирга нисбатан оддий герпес вирусига жуда сезгир, *Varicella zoster* камроқ даражада, цитомегаловирус эса - энг кам даражада сезгир ҳисобланади.

Фармакокинетика

Препарат ичишга буюрилганда биосингувчанлиги паст – 15–20 %; қондаги миқдори доимий эмас. Турли орган ва тўқималар, МНТ ўтади. Организмдан асосан буйраклар орқали (60–90 %) ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 2-3 с, буйрак етишмовчилигида 20 с узайиб кетади.

Кўрсатмалар

- Генитал герпес
- Тери-шиллик қавати герпеси
- Неонатал герпес
- Герпетик энцефалит
- *Varicella zoster* чақирган ўраб олувчи лишай (темиракчи), сув чечак, пневмония,

энцефалит

Ножўя таъсирлари

Препарат одатда яхши кўтарилади, ножўя таъсирлари – диспептик бузилишлар, уйқучанлик, титраш, тутқаноқли тортишишлар кўпинча вена ичига юборилганда ривожланади. Нефротик ножўя таъсирлар – кристаллурия, обструктив нефронатия ҳам ривожланиши мумкин. Ножўя таъсир ривожланишига сабаб бўлувчи омилларга препаратни тез юборилиши, юқори дозаларни қўллаш, буйрак етишмовчилиги ёки беморда сувсизланиш белгиларининг борлиги, бир вақтда интерферон, метотрексат қабул қилиш киради.

Валацикловир ацикловирнинг тури бўлиб, ичишга қабул қилиш учун мўлжалланган. Ацикловирдан фарқли, бу препаратнинг биосингувчанлиги анча юқори (55 % ортиқ). Препарат оддий герпес чақирган инфекция, ўраб олувчи лишайни даволаш ҳамда буйрак трансплантациясидан кейинги цитомегаловирусли инфекцияни олдини олиш мақсадида қўлланади.

Пенцикловир кимёвий тузилиши ва таъсир доираси бўйича ацикловирга яқин, ammo *Herpes labialis* (папуло визикула) касаллигининг кечки босқичларида самарали ҳисобланади. Оддий герпес чақирган тери ва шиллик қобикларнинг герпетик жароҳатланишида, иммунитетни сақланган беморларда фақат маҳаллий қўлланади.

Цитомегаловирусга қарши препаратлар

Гурухнинг асосий вакили **ганцикловир** ҳисобланади. Ацикловирга ўхшаш, ганцикловир ҳам про-дори бўлиб, цитомегаловирус ёки герпетик вирус билан жароҳатланган хужайраларда ганцикловир учфосфатга айланиб, вирусли ДНК-полимеразани ингибирлайди. Ичишга қабул қилинганда препаратнинг биосингувчанлиги паст. Кўп органларга, жумладан кўз шохпардаси ва МНТ яхши сингиб ўтади. Организмдан буйраклар орқали чиқарилади, қондаги ярим чиқарилиш даври 2–4 с, хужайрадапи эса – 12 с.

Ножўя таъсирлари нисбатан кўп кузатилади ва шунинг учун беморларнинг учдан бир қисмида тез бекор қилинади. Препаратнинг ножўя таъсирларига гематотоксик, нефротоксик, нейротоксик таъсирлар, МИЙ фаолиятини бузилиши каби ҳолатлар хос.

Гурухнинг яна бир препарати – **фоскарнет** бўлиб, герпетик вирусларнинг цитомегаловирус ва ацикловиррезистент штамmlарига таъсир кўрсатади. Фақат вена ичига юборилади. Препарат буйрак жароҳатланиши, электролитлар мувозанатининг бузилишини чақирishi, нейро- ва гематотоксик таъсирлар кўрсатиши мумкин. Оғир даражали цитомегаловирусли инфекцияларда ганцикловирдан самара бўлмаган ҳолларда қўлланади.

Грипп вирусига таъсир этувчи препаратларнинг фармакологик хусусиятлари
(А.Г.Гилман, 2006)

Кўрсаткич	Амантадин	Римантадин	Занамивир	Озельтамивир
Таъсир спектри (грипп вируси тури)	А	А	А, В	А, В
Ўбориш йўли ва дори шакли	Ичишга (таблетка, капсула, сироп)	Ичишга (таблетка, сироп)	Ингаляция (кукун) в/и ^а	Ичишга (капсула, сироп)
Биос ингувчанлик %	50–90	> 90	< 5 ^б	? 80 ^в
Фармакокинетикага овқатни таъсири	Бироз	Бироз	–	Бироз
T 1/2, с	12–18	24–36	2,5–5	6–10 ^и
Плазма оқсиллари бовланиши, %	67	40	< 10	3 ^н
Метаболизм	< 10 %	? 75 %	Бироз	Бироз ^н
Ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилиши, %	50–90	? 75 %	100	95 ^н
Дозани коррекциялаш	СКФ < 80 Бемор ёши > 65 ёш	СКФ < 10 Бемор ёши > 65 ёш	Керак эмас	СКФ < 30

Изоҳ: а синов ўтказилганда б ингаляцион усулда юборилганда препаратнинг 4–17 % сўрилади в фаол шаклига ҳисобланганда (озельтамивиркарбоксилат)

Гриппга қарши препаратлар

М₂-канал блокаторлари

Бу гуруҳга амантадин ва римантадин препаратлари киради. Ионли М₂-каналларни блоклаб, ҳужайрага кириш хусусияти ва рибонуклеопротеидларни ажралишини бузади. Шу йўл билан вирус репликациясининг (грипп А вируси) муҳим босқичи ингибирланади. Ҳозирги вақтда кўпроқ римантадин препарати қўлланади. Препарат МИЙ яхши сўрилади, вирус билан бирламчи контактда бўладиган тўқима ва ажралмаларда (бурун йўллари шилиғи, сўлак, кўз ёши) юқори концентрация ҳосил қилади. ГЭТ яхши ўтади. Препаратнинг кўп қисми (75 %) жигарда метаболизмга учрайди. Буйраклар орқали чиқарилади, ярим чиқарилиш даври 1–1,5 сутка.

Римантадин вирус А чақирган гриппни даволаш ва олдини олишда қўлланади. Препаратни гриппнинг биринчи белгилари пайдо бўлганидан кейин 18–24 с давомда қабул қила бошлаш керак. Гриппга қарши вакцинация ўтказмаган беморларга касалликни олдини олиш мақсадида буюрилади. Препарат одатда яхши кўтарилади. Баъзида бош оғриши, бош айланиши, диққат-эътиборни бузилиши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин.

Нейраминидаза ингибиторлари

Нейраминидаза грипп вируси репликациясида иштирок этувчи асосий ферментлардан бири ҳисобланади. У блокланганда вирусларни соғлом ҳужайрага

кириш хусусияти бузилади ва нафас йўллари шиллиқ ажралмасини инактивацияловчи таъсирга нисбатан чидамлилиги пасаяди. Нейраминидаза ингибиторлари M_2 -канал блокаторларидан фарқли, фақат грипп А эмас, балки грипп В вирусига нисбатан ҳам фаол. **Занамивир** асосан ингальяция усулида қўлланади, чунки ичишга қабул қилинганда биосингувчанлиги жуда паст. Вирус А ва В чақирган гриппларни даволашда қўлланади. Препарат қўлланганда бош оғриши, бош айланиши, бронхоспазм каби ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин.

Озельтамивир про-дори ҳисобланади. Ичишга қабул қилингандан сўнг, МИЙ ва жигарда метаболизмга учраб, фаол метаболит — озельтамивир карбоксилатга айланади. Бу метаболит юқори биосингувчанликка (75–80 %) эга. Препарат нафас йўлларида юқори концентрация ҳосил қилади. Асосан буйраклар оқали чиқарилади; ярим чиқарилиш даври 7–8 с.

Гриппни даволаш ва олдини олиш учун қўлланади. Баъзида қуйидаги ножўя таъсирлари— диспептик белгилар, бош оғриши, бош айланиши, бурун битиб қолиш хисси ривожланиши мумкин.

Таъсир доираси кенгайтирилган препаратлар

Рибовирин рибонуклеопротеид, иРНК синтезини бузади, РНК-полимеразани ингибирлайди, бу кўп вирусларнинг вирусли транскрипциясининг бошланғич босқичларини сўнишига олиб келади.

Фармакокинетика

Ичишга ва ингальяция усулида буюрилади. Ичилганда биосингувчанлиги 35–45 % ташкил этади. Ингальяция усулида буюрилганда нафас йўлларида юқори концентрация ҳосил қилади. Жигарда метаболизмга учраб, асосан буйраклар орқали чиқарилади. Препарат эритроцитлардан секин чиқарилгани сабабли, узоқ ярим чиқарилиш даврига (30–60 с) эга.

Кўрсатмалар

- Вирусли гепатит С (интерферон-альфа билан бирга), ичишга буюрилади.
- Ласса иситмалаши (лихорадкаси) ва буйрак синдроми билан кечувчи геморрагик иситмалаш, вена ичига юборилади.
- Янги тугилган чақалоқ ва кичкина болалардаги респиратор-синцитиал инфекция (bronхиолит, пневмония), ингальяция усулида қўлланади.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик
- Оғир даражали буйрак етишмовчилиги
- Оғир даражали юрак етишмовчилиги
- Камқонлик

Ножўя таъсирлари

Препарат юқори токсикликка эга бўлгани сабабли кўп ножўя таъсирлар чақиради. Ингальяция усулида юборилганда тошмалар, қичиниш, тери ҳамда кўзнинг шиллиқ қобиғи ва нафас йўлларининг таъсирланиши, бронхоспазм кузатилиши мумкин. Бу ножўя таъсирлар ҳатто, тиббиёт ҳамшираларида ҳам кузатилиши мумкин, шунинг учун препарат фақат махсус небулайзер ёрдамида юборилади.

Бундан ташқари, гематотоксик (камқонлик, лимфоцитопения), нейротоксик (бош оғриши, чарчаш, таъсирчанлик, уйқусизлик), МИЙ томонидан салбий белгилар (оғизда металл таъми, қоринда оғриқлар, кўнгил айниши), тератоген таъсирлар ҳам кузатилиши мумкин.

Ламивудин вирус билан жароҳатланган ҳужайраларда фаоллашиб, ламивудин учфосфатга айланади, у гепатит В вирусининг ДНК-полимеразаси ва ВИЧ қайта

транскриптазасини ингибирлайди. Препарат МИЙ яхши сўрилади, овқат сўрилишга таъсир кўрсатмайди. Биосингувчанлиги — 86–88 %. Препарат қисман жигарда метаболизмга учраб, буйрақлар оқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 5–7 с ва буйрақ етишмовчилигида бу кўрсаткич узаяди.

Кўрсатмалар

- Сурункали гепатит В
- ВИЧ инфекцияси (бошқа антиретровирус ДВ билан бирга)

Ножўя таъсирлари

Ламивудин қабул қилинганда диспептик бузилишлар кузатилиши мумкин. Бундан ташқари, гепатотоксик (трансаминаза фаоллигини ортиши, гепатомегалия), панкреатотоксик, нейротоксик (бош оғриши, уйқусизлик, нейропатия), гематотоксик (нейтропения, камқонлик) таъсирлар ҳам ривожланиши мумкин.

Интерферонлар

α -, β - ва γ -Интерферонлар (ИФ) фаол оқсил бўлиб, ҳимоя реакцияси жараёнида ҳужайрада синтезланади ва уларни ҳужайра ичи микроорганизмлари, биринчи навбатда, вирусларга қарши чидамлилигини оширади. Ишлаб чиқарилишига кўра лейкоцитар, лимфобластид ва рекомбинант ИФ фарқланади. Вирусга қарши ДВ сифатида рекомбинант α -ИФ кенг қўлланади.

Интерферонларнинг вирусга қарши асосий таъсир механизми бўлиб, уларни вирусли оқсил синтезини сўндириш хусусияти ҳисобланади. α -ИФ махсус таъсирга эга эмас ва турли вируслар, жумладан гепатит В, С ва Д вируслар репликациясини сўндиради. Охириги йилларда петилирланган ИФ (пег-ИФ) ишлаб чиқарилган ва кенг қўлланмоқда, улар интерферонга полиэтиленгликол молекуласини бириктириш йўли билан олинади. Бу препаратларнинг ярим чиқарилиш даври узоқ бўлиб, кўрсатадиган клиник самараси яхшироқ ҳисобланади.

Фармакокинетика

Оқсилли тузилишга эга бўлгани учун интерферонлар МИЙ парчланади шунинг учун уларни фақат парентерал (тери остига ва мушак орасига) юборилади. Иккала усулда юборилганда ҳам биосингувчанлиги 80 % ташкил этади. Буйрақда тез, жигарда эса камроқ даражада инактивацияланади. α -ИФ ярим чиқарилиш даври — 2–4 с, пег-ИФ эса — 40 с. Пег-ИФ оддий α -ИФ қўлланганга нисбатан қонда 10 баробар кўп концентрация ҳосил қилади.

Кўрсатмалар

- Ўткир гепатит С
- Сурункали гепатит В, С (монотерапия ёки рибоверин билан бирга) ва Д.

Қарши кўрстамалар

- Оғир даражали рухий тушкунлик, психоз
- Нейтропения ёки тромбоцитопения
- Декомпенсацияланган юрак қон-томир касалликлари
- Декомпенсацияланган жигар циррози
- Назорат қилинмайдиган тутқаноқлар
- Органлар трансплантацияси
- Ҳомиладорлик

Ножўя таъсирлари

Даволашнинг биринчи ҳафтасида кузатиладиган ножўя таъсирлар шартли равишда — барвақт ва даволашнинг 2–6 ҳафтасида ривожланадиган — кечиктирилган ножўя таъсирларга бўлинади. Барвақт ривожланган ножўя таъсирларга гриппсимон

синдром (иситмалаш, миалгия, кўз олмачаларидаги оғриқ) хос. ИФ юборилишидан олдин парацетамол буюрилса, бу белгилар кузатилмайди. Эки кучсизроқ намоён бўлади. Кечиктирилган ноҳўя таъсирлар (камқонлик, агранулоцитоз, депрессия ва ҳ.) бирмунча хавфли бўлиб, кўпинча дорини бекор қилишга ҳам олиб келади.

88-жадвал

Вирусга қарши янги воситала

Вируслар	Препарат	Гуруҳи, таъсир механизми	Юбориш йўли
Гепатит вируси В	Адефовир	Нуклеозид, аденозиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
	Клевудин (L-FMAN)	Нуклеозид, уридиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
	Энтеклавир (BMS-200475)	Нуклеозид, гуанозиннинг циклопентили ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
	Эмтрицитабин (FTC)	Нуклеозид, цитидиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
	Бета-L-дезокситимидин (L-dT)	Нуклеозид, тимидиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
Цитомегаловирус	Меривавир	Бензимидазолли рибонуклеозид; геном UL97 кодлайдиган вирусли протеинкиназани сўндиради	Ичишга
	BDCRB (2-бром-5,6-дихлор-1-(β-D-рибофура-нозил) бензимидазол)	Бензимидазолли рибонуклеозид; геном UL98 кодлайдиган протеинкиназани сўндиради	Ичишга
	Лобукавир	Нуклеозид, гуанозиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
Одам папилломаси вируси	Афовирсен	Мантиқа қарши олигонуклеотид	Кандидломага
Риновируслар	sICAM-1	Эрувчан сохта рецептор	Интраназал
	Плеконарил	Пикорнавирус капсиди билан боғланади	Ичишга
	AG-7088	3С риновирус протсазаси ингибитори	Интраназал
Синтициал респиратор вируси	VP-14637	Вирус ташқи қобиғининг хужайра қобиғи билан бирикшишининг ингибитори	Маҳаллий (интраназал, ингаляция)
	R-170591	Вирус ташқи қобиғининг хужайра қобиғи билан бирикшишининг ингибитори	Маҳаллий (интраназал, ингаляция)
Энтеровируслар	Плеконарил	Пикорнавирус капсиди билан боғланади	Ичишга
Грипп вируси	RWJ-270701	Нейроаминидаза ингибитори	Ичишга

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсири

α-ИФ жигарнинг МОС (шитохром Р-450) ингибитори бўлгани сабабли, кўпгина ДВ метаболизмини бузиб, уларнинг қондаги миқдорини ошириб юбориши мумкин.

Уйқу ва седатив дори воситалари, алкоголь, наркотик препаратлар билан бир вақтда эҳтиёткорлик билан буюрилиши керак.

Вирусга қарши янги воситалар

Қуйида келтирилган жадвалда ишлаб чиқарилаётган босқичдаги (88-жадвал) вирусга қарши воситалар (ВИЧ-инфекциясини даволашда қўлланадиган препаратлардан ташқари) кўрсатиб ан.

Янги авлод вирусга қарши препаратлари янада юқори фаолликка эга бўлиб, камроқ даражада ноўя таъсирлар чақиради. Юбориш усулларини такомиллаштирилиши натижасида, препаратларнинг фармакокинетикаси яхшиланади ва нишон-органларга аниқ етиб боришни таъминлайди. Организмга ўтмишдош кўринишида тушиб, метаболизм жараёнида таъсир этувчи воситани ажратиб чиқарадиган ДВ ишлаб чиқарилишига алоҳида эътибор берилмоқда. Бундай препаратлар ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади ва шу билан бир вақтда, улардаги фаол моддани тез парчаланиб кетишидан ҳимоя қилади.

Бошқа микробга қарши воситаларга ўхшаб, самарадорлигини ошириш, дозаси ва ноўя таъсирларини келтириш ҳамда чидамли штаммлар пайдо бўлишини олдини олиш мақсадида вирусга қарши препаратларни ҳам бир-бири билан биргаликда қўллашга ҳаракат қилинмоқда.

Вирусли инфекцияларнинг молекула сатҳидаги механизмларини тушуниш, балки янада янги вирусга қарши воситаларни яратиш учун йўлларни очиб берар. Вируслар геномига таъсир этувчи препаратлар (олигонуклеотидлар, рибозимлар ва ҳ.) алоҳида қизиқиш уйғотмоқда, бундай препаратлар вирус репродукциясини сўндирибгина қолмай, балки латент вирусли инфекцияни нобуд қилиш имконига ҳам эга бўлиши мумкин. Генотерапия ўзида жуда қизиқарли ва муҳим омилларни тутади. Масалан, ҳужайрага мутант генларни киритиб, уни «беркитиб» қўйиб, вируслар репродукциясини бузувчи дефектли оқсилларни синтезлаш; ана шу ҳужайраларда вируснинг зарур оқсилларига нисбатан антитело фрагментларини ишлаб чиқишга эришиш мумкин. Патологик иммун реакция ва иммуномодуляторларни сўндириш учун керак бўлган воситалар яратилиши ҳамда моноклонал антитело, вакцина ва бошқалар билан иммунотерапия ўтказиш ҳам келажакда аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

ЗАМБУРУҒГА ҚАРШИ ВОСИТАЛАР

Охириги ўн йилликда антибактериал ва иммуносупрессив ДВ кўп қўлланиши замбуруғли асоратларни кўпайиши ва табиий, замбуруғга қарши моддаларга бўлган талабни орттишига олиб келди. Маълумки, кўпгина замбуруғлар антибактериал препаратлар таъсирига нисбатан чидамли. Шу сабабли, бир-биридан кимёвий тузилиши бўйича фарқланувчи, замбуруғларга нисбатан фаол бўлган янги препарат гуруҳлари яратилмоқда. Бу препаратларнинг барчаси одам организми учун патоген бўлган замбуруғларнинг ўсиши ва кўпайишини сўндирди. Клиник аҳамияти бўйича улар 3 та асосий гуруҳга бўлинади:

1. Чўқур тизимли микозларни даволаш учун қўлланадиган препаратлар.
2. Эпидермофития ва трихофитияларни даволаш учун қўлланадиган препаратлар.
3. Кандидозларни даволаш учун қўлланадиган препаратлар.

Замбуруғга қарши препаратларнинг кўпчилиги кенг таъсир доирасига эга бўлгани сабабли, бир вақтда турли замбуруғли касалликларни даволашда қўлланиши мумкин. Замбуруғга қарши препаратлар билан даволаш этиологик даволаш турларига киради ва уни ўтказиш тамойиллари антибактериал даволаш тамойиллари билан бир хил. Чуқур ва тизимли микозларни даволаш учун замбуруғга қарши препаратлар жароҳатланган ўчоқда фунгистик ва ҳатто, фунгицид концентрация ҳосил қила оладиган махсус ва фармакокинетик хусусиятларга эга бўлиши керак. Охириги йилларда замбуруғларни замбуруғга қарши препаратларга нисбатан резистентлиги аниқлана бошлади. Шунинг учун ҳар бир муайян ҳолатда замбуруғга қарши препарат ёки унинг комбинациясини танлаб буюриш лозим.

Чуқур тизимли микозларни даволашда қўлланадиган препаратлар кимёвий тузилиши ва фармакокинетик кўрсаткичлари билан қуйидагича фарқланади:

- Полиенли антибиотиклар: амфотерицин В, амфоглюкамин (амфотерицин В+метилглукамин), микогеитин

- Имидазол унумлари: кетоконазол (низорал), миконазол

- Триазолли бирикмалар: флуконазол (дифлюкан), флукорик, итраконазол (споранокс)

Кандидозларни даволашда қўлланадиган препаратларга киради:

- Полиенли антибиотиклар: нистатин, леворин, микогеитин, натамицин (пимофуцин)

- Имидазол унумлари: кетоконазол (низорал), миконазол (дакторин)

- Ўсимликдан олинадиган моддалар: оласкар (шувоқ), календула, мойчечак, бўймодарон ва ҳ.

Эпидермофития ва трихофитияни даволаш учун қўлланадиган ДВ:

- Маҳаллий қўллаш учун имидазол унумлари: клотримазол (канестен), бифоназол (микоспор), тенонитрозол (атрикан). Кетоконазол ва миконазол ҳам маҳаллий, ҳам тизимли қўллаш учун буюрилади.

- Триазол унумлари: флуканозол (дифлюкан), итраконазол (споранокс)

- Тербинафин (ламизил)

- Бошқалар: гризеофульвин, нитрофунгин ва ҳ.

Бундан ташқари, ундецин, цинкундан каби мазлар, йод эритмаси, салицил кислота, бензой каби эритмалар қўлланади.

Полиенлар

Полиенлар — табиий антибиотик бўлиб, фунгицид таъсирга эга. Полиенлар замбуруғ қобиғининг эргостероли билан боғланиб, унинг бутунлигини бузилиши ва ҳужайрани побуд бўлишига олиб келади.

Нистатин — биринчи табиий замбуруғга қарши антибиотик бўлиб, маҳаллий қўллаш ва ичишга (фақат *Candida* замбуруғига таъсир кўрсатади) буюрилади. Препарат МИЙ, тери усти ва интравагинал усулларда юборилганда деярли сўрилмайди. Препарат одатда яхши кўтарилади ва баъзида диспептик бузилишлар чақиради. Қўллашга кўрсатмалар — оғиз бўшлиғи кандидози, қизил ўнгач, ичак, тери ва шиллиқ қобикларни маҳаллий даволаш. Бир вақтда антибиотиклар билан олдини олиш (профилактика) мақсадида қўллаш тиббиёт ва иқтисодий нуқтаи назардан асосланмаган.

Натамицин кандидозни даволаш учун ичишга буюрилди ва маҳаллий қўлланади.

Амфотерицин В — вена ичига юбориладиган, кенг доирали фунгицид фаолликка эга полиенли антибиотик ҳисобланади. Тизимли микозларнинг кўпчилигини даволашда қўлланади. Амфотерицин В кандида, аспергилла, бластомицетлар, гисто-

плазма, криптококк, кокцидиодид ва бошқаларга нисбатан сезгир. Препарат организмнинг кўп орган ва тўқималарига сингиб ўтади, жигар ва бошқа органларда йиғилади, ГЭТ ёмон ўтади. Организмдан ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилади; ярим чиқарилиш даври 24–48 с, кўп марта юборилганда тўқималарда йиғилиши сабабли, бу кўрсаткич икки ҳафтагача ўзайиши мумкин.

Юқори даражада токсик таъсир кўрсатади. Токсик таъсирини камайтириш мақсадида липосомал амфотерицин В ишлаб чиқарилган. Бу препарат амфотерицин В ёмон кўтарилганда ва ёндош буйрак етишмовчилиги бўлган ҳолларда буюрилади. Амфотерицин В юборилишининг биринчи 30–40 дақиқасида ўткир ножўя таъсирлар (титраш, иситмалаш, хансираш, бош оғриши, артериал босимни тушиб кетиши, аритмия) ривожланиши мумкин. Уларни олдини олиш учун анальгетиклар, антигистамин ДВ, глюкокортикоидлар қўлланади. Баъзида нефро- ва гематотоксик таъсирлар ҳам кузатилади. Нефротоксик ножўя таъсир ривожланиши хавфи препаратни аминогликозидлар, циклоспорин, диуретиклар билан бир вақтда қўллаганда ортади.

Имидазоллар

Бу гуруҳ препаратлари замбуруғ қобиғининг липидлар таркибини ўзгартиради, натижада ҳужайра қобиғи ўтказувчанлиги бузилади. Асосан крем, мазь, гель кўринишида чиқарилади, фақат кетоконазол ва миконазол ичишга буюрилади.

Кетоконазол амфотерицин В яқин, замбуруғга қарши кенг доирали фаолликка эга, аспирогеллаларга нисбатан таъсир кўрсатишидан ташқари, стафилококк ва стрептококкларга нисбатан ҳам фаол препарат ҳисобланади.

МИЙ яхши (нордон муҳитда яхшироқ) сўрилади, қондаги максимал миқдори 2 с аниқланади. Жигарда метаболизмга учрайди, ярим чиқарилиш даври 2–4 с. Кўпгина орган ва тўқималарга сингиб ўтади, ГЭТ эса ёмон ўтади. Организмдан асосан ўт ва фақат 5–10 % сийдик билан чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Гистоплазмоз
- Кокцидиоидомикоз
- Бластомикоз
- Турли жойда жойлашган кандидозлар
- Дерматомикоз
- Тери ва қўл тирноқларининг резистент дерматофитози

Ножўя таъсирлари

- Бош оғриши, уйқусизлик
- Фотофобия
- Парестезия
- Тромбоцитопения
- Аллергик реакциялар
- Иситмалаш
- Жигар трансaminaза миқдорининг ортиши
- Диспептик бузилишлар
- Тестостерон ишлаб чиқарилиши камайиши ҳисобига антиандроген таъсир (гинекомастия, олигоспермия, жинсий мойилликни (либидо) пасайиши, импотенция)

- Баъзида, оғир даражали жигар жароҳатланиши

Препаратлар билан даволаш ўтказилганда периферик қон ҳолати, жигар ва буйракнинг функционал ҳолатлари мунтазам назорат қилиниши тавсия этилади.

Клотримазол ҳам кенг доирали замбуруғга қарши таъсирга эга, стафилококк, стрептококк ва трихомонадаларга таъсир кўрсатади. Маҳаллий қўлланади; паст концентрацияда фунгистик, катта дозада эса — фунгицид таъсир кўрсатади.

Препарат тери ва шиллиқ қобикдан ёмон сўрилади, тирноқ кератинига ёмон сингиб ўтади. Дерматофит, моғор ва ачитқисимон замбуруғлар чақирган: рангбаранг лишай, кандидозли вульвовагинит, трихомониаз ҳамда иккиламчи пиодермия билан асоратланган микозларни даволашда қўлланади. Офтальмологияда қўлланмайди.

Ножўя таъсирлари — енгил эритема, қизиш, қичиниш, тошмалар пайдо бўлиши.

Миконазол фаоллик доираси бўйича клотримазолга яқин ҳамда ачитқисимон замбуруғ ва граммусбат микроорганизмларга нисбатан фаол. Таъсир механизми қобикларнинг липидли таркибини ўзгартириши билан боғлиқ.

Маҳаллий қўллаш учун ва ичишга буюрилади. МИЙ ёмон сўрилади, жигарда метаболизмга учрайди ва тўлиқ ўт орқали чиқарилади. Замбуруғли инфекция чақирадиган тери қичиши тез бартараф бўлади. Қўллашга кўрсатмалар — тери, қиннинг шиллиқ қобиғи, ташқи жинсий органларнинг замбуруғли каслликлари. Ташқарига суртилганда баъзида қизиб кетиш, тери ва шиллиқ қобикнинг таъсирланиши каби маҳаллий реакциялар, ичишга қабул қилинганда — кўнгил айниши, узоқ вақт қўлланганда эса — диарея кузатилиши мумкин.

Триазоллар

Триазоллар имидазоллардан беш халқали азол халқасидаги азот атомларининг миқдори билан фарқланади. Имидазолларга ўхшаб, триазоллар ҳам замбуруғга қарши кенг доирали фаолликка эга, бу кўрсаткич турли препаратларда турличадир. Таъсир механизми замбуруғли қобикни тузилишида иштирок этувчи асосий таркибий бирикмани ингибирланиши билан боғлиқ.

Флуканозол (Флуконазол[®] 50 ва 100 мл; Микофлю; Микосист капсула 50, 100 ва 150 мг; Микосист 100 мл (2 мг/мл) инфузия учун эритма) кандида ва криптококкоз қўзғатувчиларига нисбатан фаол. Ичишга ва вена ичига юбориш учун буюрилади. Ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, овқат ва меъда сақламаси кислоталигига боғлиқ эмас, биосингувчанлиги 75 %. Препаратнинг юқори концентрацияси балғам, синовиал ва перитонеал суюқлик, вагинал ажралмада аниқланади. ГЭТ ўтади. Препарат метаболизмга учрамайди ва ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 30 с, буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда бу кўрсаткич 5 суткагача узайиши мумкин. Флуканозол сугкасига 1 марта буюрилади.

Кўрсатмалар

- Кандидознинг барча турлари
- Кандидозли менингит
- Кандидозли вагинит
- Дерматофитозлар
- ОИТС беморларида криптококкли менингит

Ножўя таъсирлари (асосан, диспептик бузилишлар) кам ҳолларда ривожланади.

Флуканозол жигар МОС (цитохром Р-450) ингибитори ҳисобланади, шунинг учун бир вақтда қўлланганда дифенин, теофиллин ва билвосита антикоагулянтларнинг метаболизмни секинлаштириши мумкин.

Итраконазол замбуруғга қарши доираси бўйича флуканозолдан устун, чунки аспирагеллаларга ҳам таъсир кўрсатади. Итраконазол меъдадаги хлорид кислотанинг нормал секрециясида МИЙ яхши сўрилади, шунинг учун препаратни овқат (биосин-

гувчанлиги 80 %, оч қоринга эса — 55 %) билан қабул қилиш тавсия этилади. ГЭТ ўтмайди, жигарда метаболизмга учрайди ва асосан ичакдан чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 30–45 с.

Интраконазол аспирегеллез, турли жойда жойлашган кандидоз, дерматомикоз, онихомикоз каби касалликларда қўлланади.

Интраконазол қўлланганда диспептик бузилишлар ривожланиши, трансaminaза фаоллигини ортиши, катта дозаларда қўлланганда эса — сув-электролитли бузилишлар ва артериал гипертензия кузатилиши мумкин.

Итраконазол ҳам жигар МОС ингибитори ҳисобланади, жигарли метаболизмни секинлаштиради ва билвосита антикоагулянтлар, оғиз орқали қабул қилинадиган диабетга қарши препаратларнинг таъсирини кучайтиради, циклоспорииннинг токсиклигини оширади. Статинлар билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, чунки рабдомиолиз ривожланиши мумкин. Интраконазолнинг қондаги миқдорини H_2 -гистаминли рецептор блокаторлари, протон помпаси ингибиторлари, антацидлар, рифампицин, фенобарбитал, дифенин ва бошқа МОС индукторлари камайтиради.

Бошқа замбуруғга қарши препаратлар

Гризеофульвин — табиий антибиотик бўлиб, *Penicillium* оиласига мансуб замбуруғлар ишлаб чиқаради. Таъсир механизми замбуруғларнинг митотик фаоллигини сўндириши ва ДНК синтезини бузиши билан боғлиқ. Препарат дерматомикозларни даволашда қўлланади. Клиник самараси секин ривожланади. Препарат ичишга буюрилади, ёғли овқат препаратни яхши сўрилишига кўмаклашади. Сўрилгандан кейин гризеофульвин эпидермис ҳужайраси, тирноқ ва сочларда йиғилади. Жигарда метаболизмга учрайди, буйраклар орқали чиқарилади, ярим чиқарилиш даври 10–20 с.

Ножуя таъсирлари — бош оғриши, бош айланиши, анорексия, кўнгил айнаши, диарея, уйқусизлик, фотосенсибилизация, аллергия реакция, қизил югурдаксимон синдром.

Гризеофульвин жигар МОС индуктори ҳисобланади ва билвосита антикоагулянтлар, перорал контрацептивлар метаболизмни тезлаштиради, алкоголь таъсирини кучайтиради. Жигар МОС бошқа индукторлари, масалан, барбитуратлар гризеофульвиннинг таъсирини пасайтиради.

18-БОБ. ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Яллиғланиш — кўпгина касалликларни белгиловчи патологик ҳолатлардан биридир. Биологик нуқтаи назардан, яллиғланиш организмнинг ҳимоя-мослашув реакцияси ҳисобланади, бироқ клиник амалиётда унга фармакологик коррекцияни талаб этадиган патологик симптомлар йиғиндиси сифатида қаралади. Яллиғланиш жараёнини фармакологик бошқариш замонавий клиник фармакологиянинг қийин муаммоларидан бири ҳисобланади. Самарали фармакотерапия режаси тузилганда, яллиғланиш жараёнига комплексли таъсир кўрсатиш хусусиятига эга бўлган ҳар бир фармакологик гуруҳнинг таъсир механизмини ўзига хос томонлари назарда тутилади. Шу нуқтаи назардан, яллиғланишга қарши дори воситалар иккита катта гуруҳга бўлинади: биринчи гуруҳга яллиғланишнинг турли махсус омилларини сўндирадиган, тез таъсир этувчи яллиғланишга қарши дори воситалар киради. Иккинчи гуруҳга — патологик жараённинг асосий иммун бўғимларига тўғридан-тўғри ёки қисман таъсир этувчи препаратлар киради.

Биринчи гуруҳ препаратларига стероидли ва ностероидли яллиғланишга қарши дори воситалар киради. Иккинчи гуруҳни эса, базис, секин таъсир этувчи яллиғланишга қарши дори воситалар ташкил этади.

ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ НОСТЕРОИД ДОРИ ВОСИТАЛАР

Тарихий маълумотнома

Тол дарахти пўстлогининг шифобахш хусусиятлари азалдан кўп миллатли халқларга маълум бўлган. XVIII асрнинг ўрталарида Эдмунд Стоун Лондоннинг қироллар жамоаси президентига «тол дарахти пўстлогини иситмани тузатиши» ҳақида ҳисобот берди. Тол дарахти ботқоқ жойларда ўсгани сабабли, шу ерлардаги аҳоли иситмалашга мойил бўлиши учун, тол ана шу касалликка нисбатан шифобахш хусусиятга эга эканини Стоун тахмин қилган.

Тол пўстлогининг таъсир этувчи моддаси аччиқ таъмли гликозид бўлиб, салицин деб номланган ва 1829 йилда Леру томонидан тоза кўринишда ажратилган шакли иситма тушурувчи хусусиятга эга бўлиб, гидролизланганда глюкоза ва салицил кислота ажратиб чиқарган. 1875 йилда ревматизмни даволашда иситма тушириш учун натрий салицилат қўлланган, тез орада унинг урикозурик таъсири аниқланган ва препарат подагра хуружида қўллай бошланган. Салицилат натрий жуда катта қизиқиш чақиргани сабабли, «Байер» компаниясидаги хизматчи Гофман, Герхардтнинг 1853 йилларда ўтказган, барчага кам маълум бўлган ишлари асосида анистилсалицил кислотасини синтезлади. Бу препарат яллиғланишга қарши фаол самарани яхши кўрсатди, 1899 йилда эса, Дрезер уни *аспирин* номи билан киритди. Табиий салицилатлар тез орада арзон синтетик препаратлар билан сиқиб чиқарилди. XIX асрнинг бошларига келиб, аспириининг асосий шифобахш хусусиятлари маълум бўлди. XIX асрнинг охирларида аспириинга ўхшаш хусусиятга эга бўлган бошқа бирикмалар ҳам ишлаб чиқарилди, аммо бугунги кунда ана шу воситалардан фақат парацетамол қўлланмоқда. 1963 йилдан бошлаб, ревматоидли артритни даволаш учун индометацин

қўлана бошлангандан сўнг, ЯҚНДВ сони янада ортиб борди ва ниҳоят, яқин орада ЦОГ-2 ингибиторлари ҳам пайдо бўлди.

Таснифи

Бу гуруҳ препаратларининг кимёвий тузилиши бўйича таснифи — 89-жадвалда келтирилган.

89-жадвал

ЯҚНДВ таснифи (А.Г.Гилман, 2006)

ЦОГ носелектив ингибиторлари	ЦОГ-2 ингибиторлари
Салицил кислота унумлари: аспирин, салицилат натрий, холин салицилат, салсалат, дифлунизал, сульфасалазин, олсалазин	Дифенилфуранон унумлари: рофекоксиб
Параамниофенол унумлари: парацетомол	Дифенилпиразон унумлари: целекоксиб
Индолуксус ва инденуксус кислота унумлари: индометацин, сулиндак	Индолуксус кислота унумлари: этодолак
Арилуксус кислота унумлари: толметин, диклофенак, кеторолак	Сульфонанилидлар: Нимесулид (Суарон)
Пропион кислота унумлари: ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, фенпрофен, оксапрозин	
Антранил кислота (фенаматлар) унумлари: мефенам кислота, меклофенам кислота	
Енол унумлари (оксикамлар): пироксикам, мелоксикам (Меларт), лорноксикам (Ксефокам инъекция ва табл; Ксефокам-рапирд)	
Нафтилалканонлар: набуметон	

Клиник ҳолатнинг кечувига кўра препарат танлаб бутурилганда, ЯҚНДВ цикло-оксигеназа изоформаларига (ЦОГ-1 ва ЦОГ-2) нисбатан танлаб таъсир кўрсатиши бўйича қуйидагича бўлинади:

- ЦОГ-1 селектив ингибиторлари — ацетилсалицил кислота (кичик дозада)
- ЦОГ-1 носелектив ингибиторлари — ЯҚНДВ кўпчилиги
- Нисбатан ЦОГ-2 селектив ингибиторлари — нимесулид (Суарон), мелоксикам
- ЦОГ-2 махсус ингибиторлари — целекоксиб, рофекоксиб, вальдоксиб, это-рикоксиб ва бошқа коксиблар

Таъсир механизми ва фармакологик таъсирлари

Яллиғланишга қарши ностеронд дори воситалар катта гуруҳ препаратларидан иборат бўлиб, кучсиз органик кислота унуми ҳисобланади ва ўхшаш фармакологик таъсирларга эга.

ЯҚНДВ асосий фармакологик таъсирлари:

- Яллиғланишга қарши
- Оғриқ қолдирувчи (анальгетик)
- Иситма туширувчи (антипиретик)

ЯҚНДВ фармакологик таъсир механизми асосан, арахидон кислота метаболизмининг асосий ферменти — ЦОГ ингибирланиши билан боғлиқ простагландинлар синтезининг сундирилиши билан белгиланади. ЯҚНДВ асосий таъсир механизми (ЦОГ ингибирланиши) 1972 йида *J. Vane* бошчилигидаги бир гуруҳ олимлар томонидан аниқланган. Кейинчалик, 1982 йилда ана шу изланишлари учун улар физиология ва тиббиёт соҳасида Нобель мукофотига сазовор бўлган. ЯҚНДВ айнан простагландинга қарши фаолиги уларнинг яллиғланишга қарши, иситма туширувчи ва оғриқ қолдирувчи таъсирлари билан боғлиқ. ЯҚНДВ билан даволаш ўтказилганда ривожланадиган ноҳўя таъсирлари МИЙ ва буйрак қон айланишининг физиологик бошқарувида муҳим роль ўйнайдиган простагландинлар синтези билан боғлиқлиги ҳам шу вақтда аниқланган.

Арахидон кислота фосфолипаза A_2 ферменти таъсирида фосфолипидли қобикдан ҳосил бўлади. Арахидон кислота бир томондан яллиғланиш медиаторлари — яллиғланиш олди простагландинлари ва лейкотриенлар манбаеси бўлса, иккинчи томондан — организмнинг физиологик жараёнларида иштираётган биологик фаол моддалар (простаглицин, тромбоксан A_2 , гастропротектор ва вазодилатацияловчи простагландинлар ва ҳ.) синтезининг манбаеси ҳисобланади. Арахидон кислота метаболизми икки йўл билан амалга ошади:

1. Циклооксигеназали йўл натижасида арахидон кислотадан циклооксигеназа таъсирида простагландинлар (простаглицин, тромбоксан A_2 ва ҳ.) ҳосил бўлади.

2. Липооксигеназали йўл натижасида арахидон кислотадан липооксигеназа таъсирида лейкотриенлар ҳосил бўлади.

Простагландинлар яллиғланишнинг асосий медиаторлари бўлиб, қуйидаги биологик таъсирларни чақиради:

- Оғриқ медиаторларига (гистамин, брадикинин) нисбатан рецепторлар сезгирлигини оширади ва оғриқ сезгирлиги даражасини пасайтиради.

- Яллиғланиш медиаторларига (гистамин, серотонин) нисбатан томирлар девори сезгирлигини ошириб, томирларни маҳаллий кенгайтириш (гиперемия) ва томирлар ўтказувчанлигини (шиши) оширади.

- Микроорганизмлар (бактерия, вирус, замбуруғ, содда ҳайвонлар) ва уларнинг токсинлари таъсирида ҳосил бўладиган иккиламчи пирогенлар таъсиринга нисбатан терморегуляциянинг гипоталамик марказлари сезгирлигини оширади.

XX асрнинг 90-йиллари бошида шу нарса аниқ бўлдики, простагландинлар одам организмда кечадиган муҳим жараёнларнинг (эмбриогенез, овуляция ва ҳомилдорлик, суяк метаболизми, нерв тизими ҳужайраларининг ўсиши ва ривожланиши, тўқималар репарацияси, буйрак ва МИЙ фаолияти, томирлар тонуси ва қон ивиш тизими, иммун жавоб ва яллиғланиш, ҳужайрани апоптоз ва ҳ.) марказий медиаторлари фаолиятини бажаради. Шу вақтда ЦОГ иккита изоформаси мавжудлиги кашф этилди:

1. Структурали изофермент — ЦОГ-1. нормал шароитда ажралиб чиқиб, организмнинг физиологик фаолиятида (гастропротекция, буйрак қон оқими ҳолати, тромбоцитлар агрегацияси, бачадон тонуси ва ҳ.) иштираётган простагландинлар ишлаб чиқарилишини бошқаради.

2. Индуцияланувчи изофермент — ЦОГ-2 ва унинг чиқарилиши ҳаракатдаги ва бошқа ҳужайралардаги яллиғланиш медиаторлари — иммун жавоб ва яллиғланишда иштираётган цитокинлар томонидан кўчатирилади.

1994 йилда эълон қилинган гипотезага кўра, ЯҚНДВ яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва иситма туширувчи таъсирлари ЦОГ-2 ингибирланиши билан, кўп

учрайдиган нождў таъсирлари (МИЙ, буйрак жароҳатланиши, тромбоцитлар агрегациясини бузиллиши) эса, ЦОГ-1 сўндирилиши билан боғлиқ экани белгиланди.

ЦОГ-1 ва ЦОГ-2 тузилиши деярли бир хил, ammo бироз фарқланади. ЦОГ-1 ҳам «гидрофил», ҳам «гидрофоб», ЦОГ-2 эса — фақат «гидрофоб» каналларга эга. Бу ҳолат ҳам гидрофил, ҳам гидрофоб қисмлар билан боғланадиган ва табиий, фақат ЦОГ-2 ингибирлайдиган (юқори селектив) дори воситаларни ишлаб чиқиш имконини берди.

ЯҚНДВ бир-биридан яллиғланишга қарши кўрсатадиган таъсирлари буйича фарқланади. Индометацин, флупрофен, диклофенак, Ациклофенак (Аэргал) пироксикам энг юқори; метамизол, ацетилсалицил кислота эса, энг кам фаолликка эга. Препаратлар бир-биридан оғриқ қолдирувчи таъсирга кўра ҳам фарқланади. Яллиғланишга қарши таъсирга кўра оғриқ қолдирувчи таъсири юқори бўлган препаратлар яллиғланган тўқималарда кам йиғилади, ГЭТ тез ўтади ва МНТ циклооксигеназани сўндиради ҳамда оғриқ сезгирлигининг таламик марказларига таъсир кўрсатади. Марказий оғриқ қолдирувчи таъсирдан ташқари, ЯҚНДВ периферик таъсир ҳам кўрсатади, чунки оғриқ рецепторлари соҳасида оғриқ медиаторларининг йиғилиши камаяди ва уларга бўлган механик босим ҳам пасаяди.

ЯҚНДВ оғриқ қолдирувчи таъсирини кучайтириш мақсадида баъзи ҳолларда марказий миорелаксант Мидокалм (50 ва 150 мг табл.; инъекция учун эритма 100 мг/мл) препарати буюрилади.

ЯҚНДВ антиагрегацион таъсири тромбоксан A_2 синтезини блоклаш хусусияти билан боғлиқ. Масалан, ацетилсалицил кислотаси тромбоцитларда ЦОГ-1 қайталанмайдиган даражада ингибирлайди. Агрегацион хусусиятнинг тикланиши қон оқимида тромбоцитларнинг янги турларини (популяцияси) пайдо бўлиши ҳисобига содир бўлади. Бошқа ЯҚНДВ ЦОГ-1 қайталанадиган даражада ингибирлайди, шунинг учун уларнинг қондаги миқдорини камайиб бориши билан қон оқимида айланиб юрган тромбоцитларнинг агрегацион хусусияти тиклана бошлайди.

ЯҚНДВ иситма туширувчи таъсири МНТ простагландин E_1 синтезини сўндирилиши ва унинг терморегуляция марказига кўрсатадиган таъсирининг камайиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, улар эндоген пирогенлар синтезига ҳам ингибирловчи таъсир кўрсатади.

ЯҚНДВ кўрсатадиган десенсибилизацияловчи таъсири қуйидаги механизмлар билан боғлиқ:

- Яллиғланиш ўчоғи ва лейкоцитларда простагландинлар ингибирланиб, моноцитлар хемотаксисини камайишига олиб келади.

- Яллиғланиш ўчоғида Т-лимфоцит, эозинофил ва полиморф ядроли лейкоцитлар хемотаксиси камаяди.

- Простагландинлар блокадаси натижасида лимфоцитлар бўлиниши секинлашади.

Десенсибилизацияловчи таъсир индометацин, мефенам ва ацетилсалицил кислота, диклофенакда энг кўп ривожланган.

Мазь, гель (масалан, Фебофид) кўринишидаги суртма шакллари қўлланганда, ЯҚНДВ яхши сўрилади ва маҳаллий оғриқ қолдирувчи таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

ЯҚНДВ МИЙ яхши ва тўлиқ сўрилади, юқори биосингувчанликка эга, фақат ацетилсалицил кислота ва диклофенакнинг биосингувчанлиги пастроқ (30–70 %). Кўп ЯҚНДВ ярим чиқарилиш даври 2–4 с, фенилбутазон ва пироксикам бундан

мустансно, чунки улар организмдан секин чиқарилади. Ацетилсалицил кислотадан ташқари, барча ЯҚНДВ қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада (90–99 %) боғланади, бу бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлашганда қон плазмасида уларнинг эркин қисмини кўпайиб кетишига (оқсил билан боғланиш учун рақобат) олиб келади (91-жадвал).

Бу гуруҳ препаратлари жигарда метаболизмга учрайди ва организмдан фаол бўлмаган метаболитлар шаклида буйраклар оқали чиқиб кетади. ЯҚНДВ фармакокинетикаси икки камерали бўлиб, камералардан бири – тўқима ва синовиал суюқлик ҳисобланади. Бўғимли синдромда ЯҚНДВ терапевтик самараси бу препаратларнинг синовиал суюқликдаги миқдорининг кўплиги ва йиғилиш тезлигига боғлиқ, бу кўрсаткич секин-аста ортиб бориб, препарат қабул қилиниши тўхта-тилгандан кейин қон плазмасига қараганда бирмунча узоқ муддат сақланади.

Катталарда парацетамол катта дозаларда қўлланганида, унинг глюкуронида-цияланиш йўли билан метаболизмга учраши натижасида гепато- ва нефротоксик таъсирга эга бўлган метаболитлар ҳосил бўлиши мумкин. Ун икки ёшгача бўлган болаларда парацетамол асосан, токсик бўлмаган махсулотларни ҳосил қиладиган сульфатация жараёнига учрайди.

Болаларда ацетилсалицил кислота метаболизм жараёнида токсик метаболитларга айланиши мумкин, улар вирусли инфекция фониди (грипп, ОРВИ, сувчечак, қизамик) даволаш бошланганидан 3–7 кун кейин Рейе синдромини (токсик энцефалопатия, жигар, мия, буйракларнинг ўткир ёғли дистрофияси) чақиритиши мумкин.

Кўрсатмалар

- Ревматик касалликлар
- Нөрвматик этиологияли ҳаракат-таянч тизими касалликлари
- Неврологик касалликлар
- Жигар ва буйрак санчиғи (колика)
- Турли этиологияли оғриқ синдроми (бош, тиш, операциядан кейинги ва бошқа оғриқлар)
- Юмшоқ тўқималарнинг яллиғланувчи касалликлари
- Миокард, ўпка, паренхиматоз органларнинг носпецифик жароҳатланиши
- Иситмалаш ҳолатлари
- Артериал тромбозларни олдини олиш
- Бирламчи дисменорея
- ЯҚНДВ фармакологик таъсирларидан бири – уларни очик артериал оқимининг силлиқ мушакларининг қисқаришини чақира олишидир. Чала тутилган чақалоқларда ана шу патология кўп учрайди, бундай ҳолларда индометацин оғиз орқали ёки в/и юборилади. Асосий кўрсатма бўлиб, янги тутилган чақалоқда бошқа патологияси бўлмаган ва фақат чап-ўнг шунт (яъни, қон оқими аортадан ўпка артериясига оқади) бўлган ҳолат ҳисобланади.

Қарши кўрсатмалар

- Идиосинкразия
- Меъда ва 12 б. ичак яра касллигининг авж олиш даври
- Меъда-ичак йўлидан қон кетишлар
- Лейкопения, гранулоцитопения
- Буйрак фаолиятининг оғир даражали бузилишлари
- Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги, эмизикли давр

• Ацетилсалицил кислотани 12 ёшдан кичик болаларга буюриш мумкин эмас

Ножўя таъсирлари

ЯҚНДВ ножўя таъсирлари шартли равишда бир неча гуруҳларга бўлинади (Lichtenstein D.R. et all., 1995).

Гастроэнтерологик ножўя таъсирлар, уларни ўз ўрнида учта гуруҳга бўлиш мумкин:

• *Симптомастик* — кўнгил айниши, қусиш, қабзият, диарея, жигилдон қайнаши, эпигастрал соҳада оғриқ.

• *ЯҚНДВ-гастропатия* — субэпителиал геморрагия, меъда яраси ва эрозияси (кам ҳолда 12 б.ичак), 60 % фақат эндоскопик текширувда аниқланади; меъда-ичак йўлидан қон кетишлар (10–25 %)

• *ЯҚНДВ-энтеропатия* — ичакнинг яллиғланиши

Симптомастик ножўя таъсирлар 30–40 % беморларда, кўпинча бу препаратларни узоқ муддат қўлаганда кузатилади. Одатда улар оғир кечмайди, аммо 5–10 % ҳолларда препаратни биринчи 6 ой давомида бекор қилиниши талаб этилади. Эндоскопик текширувда диспептик симптомлар МИЙ шиллиқ қобигида эрозив-яралли ўзгаришлар билан кечмайди.

ЯҚНДВ-гастропатиялар ЦОГ-1 ферменти фаоллигини ингибирланиши натижасида ривожланиб, меъда шиллиқ қобигида простагландинлар синтезини пасайишига олиб келади. Простагландинлар маълумки, гастропротектив фаолиятни бажаради. Меъданинг эрозив-яралли жароҳатланиши ЯҚНДВ парентерал усулда юборилганда ҳам, ҳатто, шамча кўринишида ичак орқали юборилганда ҳам ривожланиши мумкин. Бу ҳолат простагландинлар ишлаб чиқарилишининг тизимли сўндирилишидан далолат беради.

Меъданинг эрозив-яралли жароҳатланишининг бошқа механизми ҳам мавжудлиги инкор этилмайди. ЯҚНДВ қисқа муддат қўлангандан сўнг меъда шиллиқ қобигини водород ва натрий ионлари учун ўтказувчанлигини оширади. ЯҚНДВ (бевосита ёки яллиғланиш олди цитокинлари орқали) эпителиал ҳужайраларнинг апоптозини чақириши мумкинлиги тахмин қилинади. Бу механизмнинг тасдиқи — ичакда эрийдиган қобик билан қопланган препаратлар даволашнинг биринчи ҳафталарида меъда шиллиқ қобигидаги ўзгаришларни бирмунча кам ва кучсизроқ чақиришидан иборат. Узоқ вақт қўланганда ривожланадиган простагландинлар синтезининг тизимли супрессияси меъдада эрозия ва яралар ҳосил бўлишига олиб келади.

ЯҚНДВ-гастропатиялар ривожланишига қатор омиллар таъсир кўрсатади:

• 65 ёшдан катта ёш

• Анмнезида МИЙ касаллиги бўлган ҳолатлар

• Ёндош касалликлар (сурункали қон айланиш етишмовчилиги, артериал гипертония, буйрак ва жигар етишмовчилиги)

• Ёндош касалликларни даволаш учун бир вақтда қўлланадиган баъзи ДВ (диуретиклар, билвосита антикоагулянтлар, АПФ ингибиторлари, ацетилсалицил кислотанинг кичик дозаси ва ҳ.)

• ЯҚНДВ катта дозасини қўллаш ва/ёки шу гуруҳнинг бир нечта препарати ҳамда глюкокортикондларни бир вақтда қабул қилиш

ЯҚНДВ қабул қилиниши билан боғлиқ бўлган меъда ва 12 б. ичак эрозияси ва яраси кўпинча клиник белгиларга эга бўлмайди ёки беморлар вақти-вақти билан безовта қилиб турадиган фақат эпигастрал соҳадаги оғриқ ва/ёки диспептик бузилишларга шикоят қилади. Беморларнинг ўзлари бу белгиларга аҳамият беришмайди ва шифокорга ҳам айтишмайди. ЯҚНДВ оғриқ қолдирувчи таъсирга эга бўлгани учун

бу оғриқлар ҳам ўтади, деган фикрда бўладилар. Баъзи ҳолларда меъда ва 12 б. ичакнинг эрозия-ярали жароҳатланиши бўшашиш, терлаш, тери қопламларининг рангпарлиги, бироз қон кетиши ва қусиш ҳамда милена пайдо бўлиши билан кечади. Қон кетишига ЯҚНДВ антиагрегацион хусусияти ҳам сабаб бўлиши мумкин.

Кўп текширишлар натижаси шуни кўрсатдики, ЯҚНДВ-гастропатия ривожланиш хавфи даволашнинг биринчи ойида юқори бўлади. Кейинчалик ЯҚНДВ-гастропатия хавфи пасайиши ҳам мумкин. Узоқ муддатга ЯҚНДВ буюрилганда даволашнинг 1-2 ойларида бемор қатъий назоратда бўлиши керак, зарур бўлганда меъда эндоскопияси ўтказилиши ҳамда гастроцитопротектив таъсирга эга препаратлар буюрилиши керак.

ЯҚНДВ чақирган гастропатияни олдини олувчи ва таъсири энг кучли намоён бўладиган препарат — мизопростол (MUCOSA кўп марказли текширишлар натижаси, 1993-1994 й.й.) ҳисобланади. Бироқ, мизопростолнинг ўзи қатор ножўя таъсирларга эга ва нархи жуда юқори, шунинг учун препаратнинг кенг қўлланиши чекланган. МИЙ шиллиқ қобилиги ҳимоялашда протон помпаси ингибиторлари қўлланади, уларнинг самарадорлиги OMNIUM клиник текширувларида тасдиқланган.

Сўрилмайдиган антацидлар (маалокс) ва сукральфат билан ўтказиладиган монотерапия ЯҚНДВ-гастропатиясини даволаш ва олдини олишда самарали ҳисобланмайди.

Гастропатияларнинг ривожланиши асосан ЯҚНДВ простагландинларни (ЦОГ-1) ингибирлаши билан боғлиқ бўлгани сабабли, ЯҚНДВ чақирган гастропатиялар кўпинча ЦОГ-1 ингибиторлари қўлланганда, кам ҳолларда эса, ЦОГ-2 ингибиторлари буюрилганда ривожланади.

Кейинги ножўя таъсирларга ЯҚНДВ, айниқса, ЦОГ-1 ингибиторларининг артериал босимни ошириши киради. ВОЗ кўрсатмаларига асосан, артериал гипертония билан хасталанган беморларнинг 1/3 қисми бир вақтда ЯҚНДВ ҳам қабул қилади. ЯҚНДВ простагландинлар синтезини тизимли ва маҳаллий (буйрак ичи) ингибирлаб, фақат артериал гипертонияли беморларда эмас, балки артериал босими нормал бўлган одамларда ҳам артериал босимни ошириши мумкин. Бундан ташқари, ЯҚНДВ, айниқса, индометацин, пироксикам ва напроксен гипотензив препаратлар таъсирини пасайтириш хусусиятига эга, чунки уларнинг таъсирида простагландинга боғлиқ механизмлар (α - ва β -адреноблокаторлар, диуретиклар, АПФ ингибиторлари) устун.

Буйрак томонидан ножўя таъсирлар — НПВС-нефропатиялар, буйрак фаолиятининг бузилиши. Бу ножўя таъсирлар ЯҚНДВ (асосан ЦОГ-1 ингибиторлари) буйракда вазодилатацияловчи простагландинлар ҳосил бўлишини сўндириши ҳамда буйрак тўқимасига тўғридан-тўғри токсик таъсир кўрсатиши билан боғлиқ. Маълумки, простагландинлар буйрак қон оқими, коптокчалар филтрацияси, антидиуретик гормон ва альдостерон синтези, натрийнинг чиқарилишини бошқарувида иштирок этади. Простагландинларнинг ингибирланиши натижасида бу фаолият бошқарилувининг бузилиши буйракка жароҳатловчи таъсир кўрсатади. Буйрак фаолиятининг бузилиши даражаси қон плазмасида креатинин миқдорини ортишдан, то анурия ривожланишигача бориши мумкин. Бундай функционал бузилишлар одатда ЯҚНДВ қабул қилинишининг биринчи ҳафталарида, органик бузилишлар эса, препаратларни узоқ вақт қабул қилганда (3—6 ойдан ортик) кузатилади. Препаратлар бекор қилингандан сўнг, буйрак томонидан ривожланган патологик ўзгаришлар регресси ривожланади.

Фенилбутазон, индометацин, ибупрофен ва напроксен қабул қилинганда нефротик синдромли интерстициал нефропатия ривожланиши ҳолатлари ҳам кузатилаган. Бу препаратлар қабул қилинганда натрий ва сувнинг ушлашиб қолиши ҳам мумкин.

ЯҚНДВ фармакокинетик кўрсаткичлари

90-жақовал

МНН	Доза, г/сут	Сўрилиши	Биосингувчанлик	Метаболизм	T _{1/2} , ч	Элиминация
Ацетилсалицил кислота	3-4	80 % ипичка ичакнинг юқори қисмида. рН муҳитга боғлиқ. овқат сўрилишини секинлаштиради	Сўрилишга боғлиқ, одатда 70 %	Биринчи соатда 90 % препарат метаболизмга учрайди	0,5	80 % буйрак орқали (10-60 % ўзгармаган ҳолда), 20 % МИЙ ва ўпка орқали
Фенилбутазон Бутадион крем	0,6	90 %	85-90 %, узоқ қабул қилганда пасаяди	95 % жигарда метаболизмга учрайди	24	70 % буйрак орқали (5 % ўзгармаган ҳолда), 30 % МИЙ орқали метаболитлар шаклида
Индометацин	0,1-0,15	100 %	96-98 % ичмишга берилганда 85 % - ичак орқали юборилганда	80 % жигарда метаболизмга учрайди	4-9	70 % буйрак орқали (20 % ўзгармаган ҳолда), 30 % МИЙ орқали метаболитлар шаклида
Ибупрофен Ибуфен; Ибуфен Д (табл., мазь)	0,6-1,2	95-100 %, овқат сўрилиши тезлигини пасайтиради	95-100 %	90% жигарда метаболизмга учрайди	2-3	80 % буйрак орқали (10 % ўзгармаган ҳолда), 20% МИЙ орқали метаболитлар шаклида
Напроксен	0,5-1,0	100 %	100 %	90 % жигарда метаболизмга учрайди	2-3	98 % буйрак орқали (10 % ўзгармаган ҳолда), 2 % МИЙ орқали
Диклофенак (ортофен) Ацеклофенак (Аэртал, табл. 100 мг)	0,1	100 %	60-79 %	99 % жигарда	1,5-3,5	75 % буйрак орқали (1 % ўзгармаган ҳолда), МИЙ орқали 25%
Пироксикам	0,02-0,03	100 %	100 %	95 % жигарда метаболизмга учрайди	40 %	100 % буйрак орқали (5 % ўзгармаган ҳолда)

Гематотоксик таъсир — пиразолон унумлари (метамизол, фенилбутазон) қўлланганда кузатиладиган хавfli ноjўя таъсир ҳисобланади. Метамизолнинг (анальгин) асосий гематологик ноjўя таъсири — агранулоцитоз ривожланишидир. Агранулоцитоз ўз ўрнида иммунитетнинг пасайиб кетиши ва инфекция асоратларнинг (сепсис ва ҳ.) келиб чиқиши натижасида ўлим сонини орттишига олиб келиши мумкин.

Метгемоглобинемия — эритроцитлар гемолизи, кичик ёшдаги болаларда (1 ёшгача) парацетамол қўлланганида ёки генетик мойиллиги бўлган катталарда ривожланиши мумкин.

Гепатотоксик таъсир. Иммуноаллергик гепатитлар кўпинча даволашнинг бошида; токсик гепатит эса — ЯҚНДВ узоқ муддат қўлланганда кузатилади.

Тери ва шиллиқ қобикларнинг жароҳатланиши ЯҚНДВ чақирадиган барча ноjўя таъсирларнинг 12–15 % ташкил этади. Бу ноjўя таъсир препарат қабул қилинишининг 1–3 ҳафталарида ривожланиб, қичийдиган тошма, фотосенсибилизация ёки эшак еми кўринишида кечади ва нисбатан хавфсиз ҳисобланади. Пирозолон унумлари препаратлари пигментли эритема ривожлантириши мумкин. Ибупрофен узоқ вақт қабул қилинганда аллопеция ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин.

Неврологик ноjўя таъсирлар 1–6 % ҳолатда ривожланиб, бош айланиши, бош оғриши, тез чарчаш, уйқунинг бузилиши кўринишида кузатилади. Ибупрофен узоқ муддат қўлланганда кўз нервининг невритига олиб келиши мумкин. Эшитиш қобилиятининг транзитор пасайиши ҳам мумкин. Тахминан 1,5 % ҳолатда галлюцинация, хушнинг бузилиши (индометацин) ривожланиши мумкин.

Тератоген таъсир. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида ацетилсалицил кислота қабул қилинганда болаларни юқори танглай битмаслиги нуқсони билан туғилиш хавфи ортади. ЯҚНДВ ҳомиладорликнинг охириги ҳафталарида қабул қилинганда, простагландин F_{2a} синтезининг ингибирланиши билан боғлиқ бўлган туғуруқ фаолиятини секинлашишига олиб келади.

Охириги йилларда шу нарса аниқландики, юқори селектив ЦОГ-2 ингибиторлари (коксиблар) узоқ муддат қўлланганда юрак қон-томир тизими томонидан асоратлар (сурункали юрак етишмовчилиги, миокард инфаркти) ривожланиши хавфи ортади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Юқорида айтиб ўтилгандек, ЯҚНДВ қон плазмаси оқсиллари, асосан альбумин билан юқори даражада боғланади. ЯҚНДВ органик кислота бўлгани сабабли, бошқа препаратларни (органик кислота бўлган) оқсиллар билан боғламдан сиқиб чиқаради ва уларнинг ўрнини эгаллайди. Бундай препаратларга билвосита антикоагулянтлар, гипогликемик препаратлар, ёғда эрувчи β-адреноблокаторлар ва бошқалар киради. Масалан, салицилатлар метотрексатни альбумин билан боғламдан сиқиб чиқариб, унинг токсик таъсирини янада кўпроқ намоеън бўлишига сабаб бўлади.

ЯҚНДВ диуретик ва гипотензив препаратларнинг таъсирини сусайтиради.

Сурункали юрак етишмовчилиги беморларида ЯҚНДВ АПФ ингибиторлари ва диуретик препаратларнинг даволовчи таъсирларини бартараф этиб, декомпенсация тезлигини ошириши мумкин.

ЯҚНДВ баъзи дори воситаларнинг буйракли клиренсини камайтириб, уларнинг чиқарилишига таъсир кўрсатиши мумкин. Бундай препаратларга пенициллин, фуросемид, гипотиазидлар киради. Дигоксин ва аминокликозидларнинг чиқарилиши асосан буйрак орқали бўлади ва коптокчалар филтрацияси тезлигига боғлиқ. Индометацин билан бу препаратлар бир вақтда буюрилганда, уларнинг чиқарилиши секинлашади ва қондаги миқдорини ортиб кетиш хавфи ортади.

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Бўғим соҳасининг шиш индекси
- Проксимал фалангалараро бўғимларнинг айланаси (ўнг ва чап кафт учун бирга ҳисобланади)
- Кафт сиқиш кучи
- Беморни маълум масофани босиб ўтган вақти (оёқ бўғимлари жароҳатланганда)
- Кейтель синамаси (бўғимлардаги ҳаракат ҳажми)
- Лаборатор синамалар: РОЭ аниқлаш, ревматоид омил, С-реактив оқсил, серомукоид, IgA, IgM, IgG, умумий комплемент титри, АсТ, АлТ, сиал ва тимол синамалари.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЛАР

Бу гуруҳ препаратлари кучли яллиғланишга қарши ва иммунодепрессив хусусиятларга эга бўлгани сабабли, инфекция-аллергик касалликларда иммунопатологик жараёнларга турли томондан таъсирлар кўрсатади.

Барча ГК ўхшаш базали тузилишга эга. Табиий (кортизон ва гидрокортизон) ва синтетик усулда олинadиган — преднизолон (**Преднизолон Никомед амп. 25 мг ва 5 мг табл.**), преднизон, метилпреднизолон, флудрокортизон, дексаметазон, бетаметазон, триамсинолон каби ГК бир-биридан фарқланади. Ярим синтетик гормонлар кортизол молекуласига турли кимёвий гуруҳни қўшилиши билан бир-биридан фарқланади, бу препаратларнинг хусусиятларини ўзгаришига олиб келади.

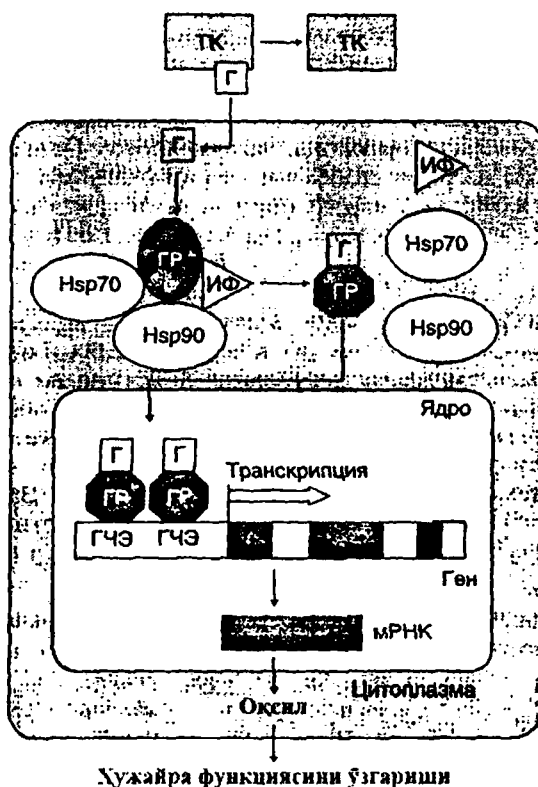
Тарихий маълумотнома

1849 йили Жанубий Лондоннинг Тиббиёт жамоасига Аддисон одамнинг буйрак усти бези жароҳатланганида ўлим билан тугалланadиган касалликни ёритиб берди ва буйрак усти безининг муҳим роль тутишини биринчи бўлиб кўрсатди. Ана шу маълумотлар чоп этилгандан сўнг (*Addison, 1855*), тез орада икки томонлама адреналэктомиядан кейин лаборатория хайвонлари нобуд бўлишини Броун-Секр аниқлади. Кейинчалик шу нарса аниқ бўлдики, организм тирик қолиши учун буйрак усти безининг мағизли моддаси эмас, балки, айнан пўстлоқли қисми зарур экан. Буйрак усти бези пўстлоғи ҳам углевод алмашинуви, ҳам сув-электролит мувозанатини бошқаради. Буйрак усти бези пўстлогидан жуда кўп турдаги стероидлар ажратиб чиқарилган. ГК тузилишини ўрганиш натижасида глюкокортикоидларнинг биринчи фармакологик фаол метаболити — кортизонни синтезлаш ва катта миқдорда олиш имкони яратилди. Кейинчалик, Тейт ва ҳамкасblари бошқа кортикостероид — альдостеронни ажратиб, унинг хусусиятларини аниқлади. Альдостерон сув-электролит мувозанатига кучли таъсир кўрсатади ва шу сабабли, минералокортикоид деб аталади. Углевод алмашинуви ва сув-электролит мувозанатини бошқарувчи, бир-биридаги фарқ қилувчи иккита кортикостериодни ажратиб чиқарилиши натижасида шундай хулосага келинди: буйрак усти бези пўстлоғи бир-бирига деярли боғлиқ бўлмаган бўлаклардан — минералокортикоидлар ишлаб чиқарувчи ташқи соҳа ҳамда ГК ва кучсиз андрогенлар ишлаб чиқарувчи иккита ички соҳадан иборат.

Синтетик кортизон пайдо бўлганидан сўнг, тез орада глюкокортикоидларни ревматоидли артритда кўрсатадиган кучли даволовчи таъсири аниқланди (*Hench et al., 1949*). Ана шундан сўнг кортикостериодли терапия асри бошланди, унинг муаллифлари эса, глюкокортикоидларнинг даволовчи самарасини очгани ҳамда уларни клиник қўллашга киритгани учун Нобель мукофотига сазовор бўлишди.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

ГК таъсир механизми кенг қиррали бўлиб, уларнинг ҳужайра қобигидан цитоплазмага ўтиши ва махсус рецепторлар билан боғланиш қобилиятига боғлиқ. Бунинг натижасида фаол комплекс ҳосил бўлади, у ядрога сингиб ўтиб, иРНК ҳосил бўлишини кучайтиради ва ўз ўрнида қатор бошқарувчи оқсилларнинг синтезланишига олиб келади.



28-расм. Глюкокортикоидларнинг ҳужайра ичи таъсир механизми

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

ГК простагландинлар, жумладан, яллиғланиш олди цитокинлари ва лейкотриенлар синтезини сўндиради; капиллярлар ўтказувчанлигини камайтиради (антиэкссудатив таъсир ривожланишига олиб келувчи биологик қобиқларни турғунлаштиради). Бундан ташқари, ГК лизосомал қобиқларни турғунлаштириб, лизосомалардан протеолитик энзимлар чиқишини камайтиради ва тўқималарда деструктив жараёнлар ривожланишини олдини олади. ГК иммунокомпетент ҳужайралар хемотаксисини камайтиради ва фибробластлар фаоллигини сўндиради.

Глюкокортикоидли рецепторлар деярли барча ҳужайраларда жойлаштани сабабли, ГК организмга кенг қиррали биологик таъсир кўрсата олади.

Сув-электрлит алмашинувига таъсири

ГК организмда натрий ионлари ва сувни ушлаб қолади, чунки буйрак каналчаларининг дистал қисмида уларнинг реабсорбцияси ортади; калий ионлари фаол чиқиб кетади; тана вазни ортади. Бу таъсирларнинг ривожланиш даражаси турли препарат-

ларда турличадир. Бу таъсирлар табиий ГК кучлироқ намоён бўлади, синтетикларида эса — кучсизроқ. Бундан ташқари, ГК кальций ионларини овқат билан сўрилишини камайтириб, суяк тўқимасидаги миқдорини камайтиради (остеопороз) ва уларни сийдик билан чиқарилишини оширади.

Моддалар алмашинувига кўрсатадиган таъсири

ГК организмнинг орган ва тўқималаридаги катаболик жараёнларни рағбатлантириб (то мушак дистрофияси ривожлангунча), оқсил алмашинувига таъсир кўрсатади ва қон плазмасидаги глобулин миқдорини камайишига олиб келади. Жигарда аксинча, анаболик жараёнлар кучаяди.

Бундан ташқари, ГК жигарда глюконеогенезни рағбатлантиради ва хужайра қобиғи ўтказувчанлигини глюкоза учун камайтиради. Шу йўл билан организмда углеводлар алмашинувига таъсир кўрсатади ва ҳатто, стероидли диабет ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин.

ГК ёғ тўқимасининг қайта тақсимланишини чақиради — юз, бўйин, елка, қорин соҳасида ёғ йиғилиши ортади, оёқ-қўлларда эса камаяди, бу Кушинг синдроми учун хос. ГК гиперхолестеринемия ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин.

Юрак қон-томир тизимида таъсири

ГК артериал босимни кўтарилишини чақиради, артериал гипертония (стероидли гипертония) ривожланишига олиб келиши мумкин. Бунга организмда натрий ва сувни ушланиб қолиши ҳамда юрак ва томирлардаги адреноресепторлар сезгирлиги ва зичлигини ортиши, ангиотензин II прессор таъсирини кучайиши сабаб бўлади.

Гипоталамо-гипофизар-буйрак усти бези тизимида таъсири

ГК қабул қилинганда қайта салбий боғланиш механизми бўйича бу тизим сўндирилади. Бу таъсир анча узоқ вақт, ҳатто ГК бекор қилинганидан кейин ҳам сақланади.

Қон яратилиши тизимида таъсири

ГК қабул қилинганда лимфоцитопения, моноцитопения ва эозинопения ривожланиши мумкин. Шу билан бир вақтда ГК эритроцитлар пролиферациясини рағбатлантиради, нейтрофил ва тромбоцитларнинг умумий миқдорини оширади. Қоннинг хужайрали таркибидаги ўзгаришлар дори қабул қилингандан кейин 6—12 с пайдо бўлиши мумкин ва ГК узоқ вақт қабул қилинганда бир неча ҳафта давомида сақланиб қолади.

Фармакокинетика

ГК таблетка, инъекцион шакл, майда кристалли суспензия (**Гидрокортизон-Рихтер**), дозаланган аэрозоль ҳамда ташқарига суртиш учун мазь (**масалан, Ауробин крем; Фторокорт мазь; Дайвовет мазь**) кўринишларида чиқарилади.

Таблеткали шакллари сувда ёмон, ёғда эса яхши эрийди. МИЙ яхши сўрилади, қондаги максимал миқдори 0,5—1,5 с аниқланади; овқат сўрилиш тезлигини секинлаштиради, аммо биосингувчанликка таъсир кўрсатмайди. Қон плазмаси оқсиллари билан 60—70 % боғланади ва қонда оқсил билан боғланган ҳолда айланади. Оқсил миқдори кам бўлган беморларда (жигар циррози, нефротик синдром, мальабсорбция синдроми ва ҳ.) ГК қондаги миқдори ортиб кетади ва ноҳўя таъсирлар ривожланиш хавфи ортади. Кортизон ва гидрокортизондан фарқли, барча синтетик ГК тўқималарга тўлиқ сингиб ўтади, шунинг учун кичик дозаларда ҳам самарали бўлади.

ГК жигарда оксидланиш, тикланиш, конъюгация йўли билан метаболизмга учрайди ва организмдан сийдик орқали чиқиб кетади. Кортизон ва преднизон тизим олди метаболизмга учраб, уларнинг фаол шакли — гидрокортизон ва преднизолонга айланади.

ГК йўлдошдан ўтади ва ҳомила қонида юқори концентрация (дексаметазон, бетаметазон) ҳосил қилиб, гипоталамо-гипофизар-буйрак усти бези тизимининг сўндирилишига олиб келади. Зарур ҳолларда ҳомиладорлик даврида преднизолон буюриш мақсадга мувофиқ.

Синтетик ГК ярим чиқарилиш даври 12–36 с. Шу сабабли, ГК ўртача давомийликда (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон) ва узоқ таъсир этувчи (триамсинолон, дексаметазон ва бетаметазон) препаратларга бўлинади. Табиий ГК (гидрокортизон ва кортизон) қисқароқ ярим чиқарилиш даврига эга бўлгани учун қисқа таъсир этувчи препарат ҳисобланади.

Инъекцион шакллар глюкокортикоидли препаратларнинг эфери ёки тузи бўлиб, сукцинат, гемисукцинат ва фосфатлардан иборат бўлади. Улар сувда эрийди, шунинг учун парентерал юборилганда таъсири тез бошланади. Жигарда кам метаболизмга учрайди, ярим чиқарилиш даври оғиз орқали қабул қилинадиган препаратларга нисбатан қисқа. Организмда йиғилмайди (кумуляцияланмайди), буйраклар орқали чиқарилади.

Маида кристалли суспензияли ГК таъсири секин бошланади ва узоқ вақт – 0,5–1 ой давом этади. Бу шакллари асосан, бўғим ичи инъекциялари учун қўлланади.

ГК маҳаллий қўлланганда жароҳат ўчоғида препаратнинг юқори концентрацияси ҳосил бўлади ва тизимли ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи камаёди. Маҳаллий таъсир кўрсатиш учун ГК ингаляцион шакллари, бўғим олди инъекцияси, бўшлиқ ичи инъекциялари, ректал шакллари қўлланади. Тери ва тери ости ёғ қатламининг инфекция-аллергик касалликларида препаратлар мазь кўрinishида буюрилади.

Маҳаллий қўлланадиган ГК яллиғланиш жойларидан жароҳатланмаган тўқималарга нисбатан яхши сўрилади. Терини олдиндан намлаш сўрилишини яхшилайди.

Кўрсатмалар

• Яллиғланувчи, аллергия ва аутоиммун касалликлар (бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, гемолитик камқонлик, дерматит, аллергия дерматозлар, бронхиал астма, органлар трансплантацияси ва ҳ.)

• Буйрак усти бези етишмовчилиги (ўрин босувчи даволаш сифатида)

• Турли этиологияли шошилиш ҳолатлар (анафилактик шок, турли этиологияли шоклар, ўпка шиши, астматик статус ва ҳ.)

Дозалаш тартиби

Энг кўп қўлланадиган усул бу – *узлуксиз усул* ҳисобланади, бунда препаратлар ҳар кун қабул қилинади. Препаратларнинг дозаси патологик жараёни назарда тутиб, ҳар бир беморга шахсий ёндошган ҳолда танланади ва дозалаш тартиби тавсия этилади. Масалан, қизил югурдаксимон синдромини даволаш учун гормонларнинг катта дозалари кўрсатилган, бошқа диффуз касалликларда эса – ўртача ёки кичик дозалар. Даволаш одатда юқори дозаларни буюришдан (касалликни фаоллик даражасига қараб) бошланади ва терапевтик самарага эришилгач, доза секин-аста камайтирилади.

ГК буюрилганда эндоген гормонларнинг суткалик ритми назарда тутилиши керак. Суткалик дозанинг 2/3 қисми эрталабки вақтда ва 1/3 қисми – кундузи буюрилади. Фақат терминал ҳолатларда, шахсий гормонлар ишлаб чиқарилиш биоритми бузилганда гормонлар сутка давомида баробар бўлиниб буюрилиши мумкин.

Узлуксиз усулдан ташқари, *альтернацияловчи усул* ҳам қўлланади. Бунда икки суткалик доза кун ора бир мартада қабул қилинади. Препаратларни узлуксиз усулга

нисбатан бундай усулда қўллаш гипоталамо-гипофизар-буйрак усти бези тизими томонидан кузатиладиган ноҳўя таъсирлар даражасини камайтириш имконини беради.

Интермиттирловчи усул ҳам қўлланади, бунда ГК 3-4 кун берилиб, 4 кун танффус қилиш тартибида буюрилади. Бу усулда ҳам ноҳўя таъсирлар ривожланиш даражаси кам бўлади.

Оғир даражали ва бемор ҳаёти учун хавф туғдирадиган касаллик ёки ҳолатларда (масалан, тизимли коллагенозлар, васкулит, оғир даражали гломерулонефрит ва ҳ.) **пульс-терапия** усули қўлланади. Бу мақсадда кўпинча метилпреднизолон (солло-медрол) вена ичига 3 кун давомида суткасига 1 г юборилади. Пульс-терапия курслари одатда 1 ойда бир марта қайтарилади. Пульс-терапия ГК оғиз орқали қабул қилишни ўрнини босмайди, аммо уларни кичикроқ дозада буюриш ва асоратларни ривожлантирмасдан, дозани тезроқ ушлаб турувчи дозага тушуриш имконини беради.

ГК билан даволаш ўтказилганда терапевтик самарага эришилгач, препарат дозаси самарали минимал дозагача камайтирилади, баъзида эса, умуман бекор ҳам қилинади. ГК дозаси секин-аста, ҳар 5-7-10 кунда 0,5-1 таблеткадан даволовчи доза ва даволаш муддатига қараб камайтирилади. Даволаш давомийлиги қанчалик узоқ ва доза қанчалик кўп бўлса, ГК шунчалик секин бекор қилинади ва, аксинча.

Қарши кўрсатмалар

ГК буюришга абсолют қарши кўрсатмалар йўқ – шошилинч ҳолатларда (масалан, шокларда) ГК қарши кўрсатмалар борлигига қарамасдан буюрилади.

Нисбий қарши кўрсатмаларга киради:

- Қандли диабет (айниқса, фторланган ГК)
- Психик касалликлар, эпилепсия
- Меъда ва 12 б. ичак яра касаллиги
- Кучли остеопороз
- Оғир даражали артериал гипертония

Ноҳўя таъсирлари

Глюкокортикоидли даволашнинг қисқа курсларида ноҳўя таъсирлар деярли кузатилмайди; баъзида иштаханинг кучайиши, тана вазнини ортиши, юз шаклини ойсимон бўлиши, таъсирчанликни ортиши ва уйқунинг бузилиши каби ҳолатлар кузатилади. Эпигастрал соҳада оғирлик хисси ёки оғриқ, жигилдон қайнаши ҳам ривожланиши мумкин. Баъзида артериал босим кўтарилади.

Узоқ вақт айнақса, юқори дозаларда (30-40 мг ва юқори) қўлланганда, бу ноҳўя таъсирлар кўпроқ ва оғирроқ даражада кузатилади.

Энг кўп учрайдиган ноҳўя таъсирларга киради:

• Остеопороз. Патологик суяк синишлари, умуртқанинг компрессион синишлари, сон суяги бошчасининг асептик некрозини ривожланиши

- Қон қуйилиши, тошма тошиши, тери ва тери ости ёғ қатлами атрофияси
- Натрий ва сув ушланиб қолиши натижасида шиш ривожланиши
- Артериал гипертония
- Стероидли диабет
- Инфекцион асоратлар (бактериал, вирусли, паразитар, замбуруғли)
- Сил касаллиги
- Болаларнинг ўсиши ва жинсий ривожланишини ушланиб қолиши
- Кайфиятни беқарорлиги, катта дозалар қабул қилинганда психоз ривожланиши
- Глаукома

• Организмда модда алмашувининг бузилишлари — гипергликемия, гиперлипидемия, иштаҳани кучайиши, Кушинг синдроми

• Ульцероген таъсир — меъда ва 12 б. ичакда стероидли яралар ривожланиб, МИЙ қон кетиш ҳолатига олиб келиши мумкин

• Буйрак усти безининг иккиламчи етишмовчилиги (узоқ муддат қабул қилингандан кейин ГК бекор қилганда)

• «Тўхтатиш» синдроми — ГК қабул қилиниши тўсатдан тўхтатилган ёки дозаси тез камайтирилган ҳолатларда

Яна ноҳўя таъсирлардан бири — ГК узоқ вақт қўлланганда, иммунитетни сўндирилиши натижасида организмни инфекцион касалликларга нисбатан резистентлиги пасайиб кетади. Сурункали инфекцион касалликларни (сил, замбуругли ва вирусли касалликлар) авж олиш хавфи ортиб кетади.

Болалар ва катталарга бу даврда тирик вакциналарни (БЦЖ, полимиелит, чечак ва ҳ.) юбориш мумкин эмас.

Ножўя таъсирлар кўпинча, қуйидаги хавфли омиллар бўлганда ривожланиши мумкин:

— сугкасига 5мг кўп доза (преднизолон ҳисобида) буюрилганда;

— даволаш давомийлиги 2 ҳафтадан узоқ бўлганда;

— препарат кечки вақтда қабул қилинганда;

— фторланган ГК (флудрокортизон) қабул қилинганда.

Кўп ҳолатларда ноҳўя таъсирларни бартараф этса бўлади ва препаратни бекор қилиш талаб этилмайди. Бу ҳолатларда кўрсатмалар бўйича гипотензив ёки седатив ДВ, калий препаратлари, диуретиклар; сурункали инфекциялар авж олганида эса, антибиотиклар буюрилади. Стероидларнинг катаболик таъсирини анаболик моддалар ва кальций препаратлари камайтириши мумкин. Гастроэнтерологик ноҳўя таъсирлар ривожланганда антацид ДВ (маалокс, альмагель), протон помпаси ингибиторлари буюрилиши тавсия этилади.

Ножўя таъсирлар бартараф этилмаса, ГК бекор қилинади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Жигарнинг МОС индукторлари (барбитуратлар, дифенин, рифампицин ва ҳ.) ГК жигардаги метаболизмини кучайтиради ва ГК қондаги миқдорини камайишига олиб келади.

Жигарнинг МОС ингибиторлари (макролидлар, хлорамфеникол, циметидин ва ҳ.) ГК жигардаги метаболизми тезлиги ва даражасини пасайтиради ва уларнинг қондаги миқдорини кўпайтириб, таъсирини оширади.

ГК антикоагулянтлар, диабетга қарши ва гипотензив ДВ таъсирини сусайтиради. ГК билвосита антикоагулянтлар билан бирга қўлланганда меъда яраси пайдо бўлиши ва ярадан қон кетиш асоратларини ривожланиш хавфи ортади.

Диуретиклар ва бўшаштирувчи ДВ билан бир вақтда қўлланганда, калий ионларининг чиқарилиши кучайиб кетиб, гипокалиемия ривожланиши хавфи ортади.

Юрак гликозидлари ГК билан бир вақтда қўлланганда кальций ионларининг чиқарилиши ортади. Гипокальциемия юрак гликозидларининг фармакодинамик таъсирларини ошириб, дигиталис захарланишгача олиб келиши мумкин.

ГК катехоламинларга нисбатан β_2 -адренорцепторлар сезgirлиги ва зичлигини оширади. Натижада, β_2 -адреностимуляторлар ва теофиллиннинг бронхкенгайтирувчи таъсири кучаяди.

ГК катехоламинлар таъсирига нисбатан α -адренорецепторлар сезгирлигини оширади ва α -адреномиметиклар билан бир вақтда қўлланганда, артериал босимни ошириб, то гипертоник криз ривожланишига ҳам олиб бориши мумкин.

ГК ва ЯҚНДВ бирга қўлланганда простагландинлар синтезининг блокадаси, натрий ва сувнинг ушланиб қолиши ортади. Натижада стероидли яралар, шиш ва артериал гипертензия ривожланиш хавфи ортади.

Психостимуляторлар, резерпин, изониазид ГК билан бир вақтда қўлланганда, β -адренорецепторларнинг сезгирлиги ортади ва сув-электродит бузилишлари (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия) ривожланишига олиб келади. Шу сабабли, уйқусизлик, қўрқиш хисси, таъсирчанлик, эйфория ёки депрессия, ҳатто психоз ҳолатлари ҳам ривожланиши мумкин.

БАЗИС, СЕКИН ТАЪСИР ЭТУВЧИ ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Бу гуруҳга бириктирувчи тўқиманинг диффуз яллиғланувчи касалликларида узоқ вақт даволаш учун қўлланадиган, кимёвий тузилиши ва таъсир механизми турлича бўлган препаратлар киради. Бу препаратлар шартли равишда икки гуруҳга бўлинади:

1. *Носпецифик иммуномодуляцияловчи таъсирга эга бўлган, секин таъсир этувчи яллиғланишга қарши ДВ:*

- олтин препаратлари – ауриотиопрол, ауранофин
- Д-пеницилламин
- хинблин унумлари – хлорохин, гидроксихлорохин

2. *Бириктирувчи тўқиманинг яллиғланувчи ўзгаришларини бартараф этувчи иммуноотроп ДВ:*

– иммунодепрессантлар – циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин

– сульфаниламид препаратлар – сульфасалазин, месалазин

Юқорида кўрсатиб ўтилган препаратларнинг умумий фармакологик таъсирлари қуйидагилардан иборат:

• Носпецифик яллиғланувчи касалликларда суяк эрозияси ва тоғай бўғимлари деструкциясини тўхтатади.

• Яллиғланишнинг иммун бўғимларини патогенетик омилларига таъсир этиш йўли билан маҳаллий яллиғланиш жараёнига билвосита таъсир кўрсатади.

• Терапевтик таъсири секин ривожланади (кўп препаратларнинг латент даври 10–12 ҳафта).

• Препаратлар бекор қилингандан кейин бир неча ой давомида бемор аҳволининг яхшиланиш белгилари, баъзида, ҳатто ремиссия даври ҳам сақланиб қолади.

ОЛТИН ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Тарихий маълумотнома

Олтин тоза шаклида кафт қичишини бартараф этиш мақсадида асрлар давомида қўлланиб келган. Олтин *Mycobacterium tuberculosis in vitro* шароитида ўсишини секинлаштиришини 1890 йилда Роберт Кох аниқлади, шундан сўнг силнинг кўриниши деб ҳисобланган артритларда олтиннинг самарадорлиги клиник текширувларда аниқланди. Олтин билан даволаш (кризотерапия) сурункали артритларда яхши самара берди ва кенг тарқалди. Ҳозирги кунларда олтин препаратлари ревматоидли артритда ЯҚНДВ билан даволаш етарли самара бермаган ҳолларда қўлланади.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Олтин препаратлари моноцитларнинг фагоцитар фаоллигини пасайтиради, антиген ушланиб қолиши ва улардан интерлейкин-1 ажралиб чиқишини бузади. Буларни барчаси Т-лимфоцитлар пролиферациясини сўндирилиши ва Т-хелперлар фаоллигини пасайишига олиб келади. Бундан ташқари, В-лимфоцитлардан иммуноглобулинлар ишлаб чиқарилиши, жумладан, ревматоид омил ва иммун комплекслар ҳосил бўлиши камаяди.

Фармакокинетика

Ауротионрол (кризанол) олтиннинг ёғли осилмаси (взвесь) бўлиб, 33,6 % олтин металлани тутади. Мушак орасига юборилгандан сўнг қон плазмасидаги максимал миқдори 4 с аниқланади. Бир марта юборилгандан кейин биринчи икки кун давомида қон плазмасидаги олтин миқдори тез камаяди (50 % гача), кейинги 7–10 кун давомида миқдори бир меъёрда ушланиб туради ва кейинчалик камаё бошлайди. Инъекцияларни ҳафтасига 1 марта қилинади. Инъекцияларнинг қайтарилишидан кейин олтин миқдори секин-аста ортиб боради ва 6–8 ҳафтадан кейин чўққисига чиқади. Кризанол буйраклар орқали сийдик (70 %) ва ахлат (30 %) билан чиқарилади.

Ауронофин (миокризин) ичишга буюрилади, биосингувчанлиги 25 %. Ҳар куни қабул қилинганда қон плазмасидаги максимал миқдори 3 ойда аниқланади. Препарат асосан МИЙ орқали ахлат (9 5%) ва фақат 5 % буйрак орқали сийдик билан чиқарилади.

Олтин препаратлари плазма оқсиллари билан 90 % боғланади. Организмда потекис тақсимланади: олтин буйрак, буйрак усти беши ва ретикулоэндотелиал тизим органларида энг кўп йиғилади. Ревматоидли артрит беморларида олтиннинг юқори концентрацияси синовиал қобик, жигар, тери ва суяқларда аниқланади.

Олтин препаратлари йўлдош орқали кам ўтади.

Кўрсатмалар

• Огир, зўриқиб кечувчи ревматоид артрит, жумладан Фелти ва Шегрен синдромлари

- Ювенил ревматоид артрит, полиартикуляр шакли
- Псориадик артрит
- Дискоид қизил югурдаксимон (ауронофин)

Олтин препаратларининг дозалаш тартиби 92-жадвалда келтирилган.

Қарши кўрсатмалар

- Ўткир инфекцион касалликлар
- Ҳомиладорлик
- Қон яратилишининг бузилиши
- Буйракнинг диффуз касалликлари, буйрак етишмовчилиги
- Жигарнинг паренхиматоз касалликлари
- Қандли диабет
- Юракнинг декомпенсацияланган нуқсонлари
- Милиар сил касаллиги
- Кахексия

Ножўя таъсирлар ва уларни бартараф этиш усуллари

Олтин препаратлари қўлланганда ривожланадиган ножўя таъсирлар 11–50 % ташкил этади:

• Тери жароҳатланиши — дерматит, тери кичиши, эшакми, баъзида стоматит ва конъюктивит билан бирга ривожланади. Бу ҳолларда препарат бекор қилинади ва антигистамин ДВ, оғир ҳолларда эса — глюкокортикоидлар буюрилади.

• Буйрак жароҳатланиши — протеинурия. Кучли протеинурияда (1 г/сут кўп) нефротик синдром ва ёки СБЕ ривожланиш хавфи бўлгани сабабли препарат бекор қилинади.

• Қон тизимида ўзгаришлар — тромбоцитопения, панцитопения, аглиастик камқонлик. Бу белгилар пайдо бўлганда препарат бекор қилинади ва ГК, симптоматик воситалар буюрилади.

• МИЙ жароҳатланиши — кўнгил айниши, қусиш, қоринда оғриқлар, энтероколит ривожланиши, иситмалаш ва ҳ. Бундай ҳолатларда олтин препаратлари бекор қилинади ва ГК, хелат бирикмалар буюрилади.

• Холестатик сариқлик, панкреатит, энцефалопатия, ўпка тўқимаси инфилтратсияси («олтин ўпка»). Бунда ҳам препарат бекор қилинади.

• Миалгия ривожланиши мумкин; олтин кўз шох пардаси ва кўз гавҳарида йиғилиши мумкин. Шифокор назорати ўтказилиши лозим.

Олтин препаратлари буюрилганда доимий шифокор назорати ўтказилиши шарт.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Олтин препаратлари иммунодепрессантлар билан бир вақтда қўлланганда иккала гуруҳ препаратларининг ҳам токсик таъсири ривожланиши хавфи ортади.

Олтин препаратлари Д-пеницилламин билан комбинацияда қўлланганда сўрилмайдиган хелат комплекслар ҳосил бўлиши мумкин, натижада уларнинг самарадорлиги камаяди.

Олтин препаратларининг клиник самарадорлиги бир вақтда ЯҚНДВ ва ГК билан қўлланганда кузатилади. Бундай комбинацияда ЯҚНДВ ёки ГК дозасини камайтириш имкони пайдо бўлади.

Д-ПЕНИЦИЛЛАМИН

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Д-пеницилламин мис ионлари билан комплексли бирикмалар ҳосил қилиб, Т-хелперлар фаоллигини сўндиради ва В-лимфоцитлардан иммуноглобулинлар, жумладан, ревматоид омил ишлаб чиқарилишини камайтиради. Препарат иммун комплекслар ҳосил бўлишини камайтиради; коллаген синтези ва таркибига таъсир кўрсатиб, альдегид гуруҳи миқдорини оширади; баъча комплемент тизимини патологик жараёнга киришини камайтиради. Д-пеницилламин фибрилляр коллагеннинг сувда эрийдиган қисмининг миқдорини оширади ва унинг синтезини тўхтатади.

Фармакокинетика

Ичишга қабул қилинганда Д-пеницилламин МИЙ 40–60 % сўрилади. Жигарда метаболизмга учраб, иккита фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилади, улар буйраклар орқали чиқиб кетади. Плазма оқсиллари билан юқори даражада боғланади. Ярим чиқарилиш даври 2,1 с, ревматоидли артрит беморларида бу кўрсаткич 2,5 баробар узаяди.

Кўрсатмалар

• Фаол серонегатив ва серопозитив ревматоидли артрит

- Палиндром ревматизм
- Ювенил ревматоидли артрит ва тизимли склеродермиянинг баъзи турлари
- Сурункали фаол гепатит, биллиар жигар циррози (кўрсатмалар аниқланмаган)
- Ретролентал фиброплазия. Нафас етишмовчилиги бузилишлари синдроми бўлган чала туғилган чақалоқларга кислород билан даволаш ўтказилганида Д-пеницилламин профилактика мақсадида буюрилади. Препарат хужайра қобиғига шикастловчи таъсир кўрсатадиган катта миқдордаги кислороднинг эркин радикалларини ҳосил бўлишига олиб келади.

Д-пеницилламиннинг дозалаш тартиби 92-жадвалда келтирилган.

Қарши кўрсатмалар

- Ўткир инфекцион касалликлар
- Ҳомиладорлик
- Қон яратилишининг бузилиши
- Буйрак жароҳатланиши ва СБЕ
- Бронхиал астма

Ножўя таъсирлари

- Қон тизимида ўзгаришлар — лейкопения, тромбоцитопения, апластик камқонлик. Бу ўзгаришлар ривожланса, препарат бекор қилинади.
- Аутоиммун синдромлар ривожланиши (пуфакли яра, СКВ — синдроми, миастения ва полимиозит, Гудпасчер синдроми, тиреоидит). Бундай ҳолатларда Д-пеницилламин бекор қилинади ва ГК, иммунодепрессантлар буюрилади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Д-пеницилламин хинолонли ва ўсмага қарши препаратлар, левомизол, фенил-бутазонлар билан бир вақтда қўлланганда ножўя таъсир ривожланиши хавфи ортади.

Д-пеницилламин алюминий, магний ва темир препаратлари билан бир вақтда буюрилганда сўрилмайдиган комплекслар ҳосил қилиб, даволаш самарадорлигини камайишига олиб келади.

ГК бир вақтда мис препаратлари билан қўлланганда Д-пеницилламиннинг таъсири кучаяди.

ХИНОЛИН УНУМЛАРИ

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Хинолин унумлари нуклеин алмашинувини бузилиши билан боғлиқ юмшоқ иммунодепрессив таъсир кўрсатиб, хужайранинг нобуд бўлишига олиб келади.

Хинолин унумлари хужайрали ва субхужайрали қобиқларни тургунлаштиради, лизосомал ферментлар ажралишини камайтиради ва жароҳатланиш ўчоғини чеклайди.

Яллиғланишга қарши, иммуномодуляцияловчи, микробга қарши, гипополипидемик ва гипогликемик таъсирлар кўрсатади.

Фармакокинетика

Хинолин унумлари — хлорохин ва гидроксихлорохин ичишга буюрилади, МИЙ яхши сўрилади. Қон плазмасидаги тенг миқдори секин, 1-2-5 ҳафта мобайнида ривожланади. Қон плазмаси оқсиллари билан кам — 55 % атрофида боғланади. Препаратнинг тахминан 1/3 қисми жигарда метаболизмга учрайди, қолган қисми ўзгармаган ҳолда сийдик орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври — 3,5-12

қун. Препарат тўхтатилгандан кейин унинг чиқарилиши секинлашади ва препарат йиғилган жойларда 1-2 ой давомида сақланиб туради. Препаратнинг миқдори қон плазмасига қараганда жигар, буйрак, ўпка, лейкоцитларда 400–700 баробар, мия тўқимаси ва кўзда эса, 30 баробар кўп аниқланади.

Кўрсатмалар

- Дискоидли ва тизимли қизил югурдаксимон
- Ревматоид артрит
- Серонегатив спондилоартропатия
- Палндромли ревматизм
- Ювенил дерматомиозит

Дозалаш тартиби 92-жадвалда келтирилган.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик
- Цитопения
- Буйрак жароҳатланиши ва СБЕ
- Жигар жароҳатланиши
- Юрак мушакларининг оғир жароҳатланиши
- Кўз тўр пардаси касалликлари
- Психозлар

Ножўя таъсирлари

Препаратнинг ножўя таъсирлари одатда кўп кузатилмайди, улар қуйидагилардан иборат:

- Токсик ретинопатия ривожланганда препарат бекор қилинади.
- Диспептик ўзгаришлар — анорексия, кўнгил айнаши, қорин дам бўлиши, баъзида — диарея.
- МНТ томонидан ўзгаришлар — бош оғриши, бош айланиши, уйқусизлик, эшитиш қобилиятини пасайиши; токсик психоз, тутқаноқлар.
- Миопатия, кардиомиопатия.
- Узоқ вақт, назоратсиз қўлланганда қон тизими томонидан лейкопения, тромбоцитопения, гемолитик камқонлик кузатилиши мумкин.
- Тери, соч пигментациясининг бузилиши; кўз шох пардаси инфльтрацияси.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Хинолонлар бир вақтда олгин препаратлари, Д-пеницилламин билан қўлланганда ҳам терапевтик, ҳам токсик таъсирлари ортади.

Хинолонлар қабул қилган вақтда спиртли ичимликлар қабул қилинса, гепатотоксик таъсир ривожланиш хавфи кучаяди.

Хинолонлар ва ЯҚНДВ бир вақтда қўлланганда меъда секрециясига қарама-қарши таъсир кўрсатилади. Носелектив антацидлар буюрилганда МИЙ сўрилмайдиган хелат комплекслар ҳосил бўлади ва бу хинолонларнинг таъсирини камайишига олиб келади.

Комплексли даволашга калий оротат ва рибоксин қўшилганда хинолонлар чақириши мумкин бўлган оғир миопатиялар ривожланиши бартараф этилади.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЛАР

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Иммунодепрессантлар (*циклофосфамид, азатиоприн ва метотрексат*) тўқималарда, айниқса, иммун тизими, қон яратилиши тизими, зарарли ўсмалар, МИЙ шиллиқ қобиғи, жинсий без тўқималарида нуклеин кислота ва оқсил синтезини бузади. Бу препаратларнинг иммунодепрессив таъсири, Т-лимфоцитларнинг бўлиниши ва уларни хелперларга айланиши, супрессорлар ва цитостатик ҳужайраларни сўндирилиши билан боғлиқ. Уларнинг таъсирида Т- ва В-лимфоцитлар кооперацияси ёмонлашади, иммуноглобулинлар, ревматоид омил, цитотоксинлар ва иммун комплекслар ҳосил бўлиши тўхтади.

Циклофосфамид ва азатиоприн метотрексатга нисбатан кучлироқ лимфоцитлар бласттрансформацияси ва антитело синтезини сўндиради, гамма- ва иммуноглобулинлар сатҳини камайтиради.

Метотрексат яллиғланиш ривожланишида роль ўйнайдиган интерлейкин-1 ажралишини сўндириб, гуморал иммунитет ва ферментлар кўрсаткичига фаол таъсир кўрсатади.

Циклоспорин интерлейкин-2 ишлаб чиқарилиши ва Т-ҳужайра ўсиши омилини танлаб, қайталанадиган равишда сўндиради; Т-лимфоцитлар пролиферацияси ва дифференциациясини тўхтатади. Циклоспориннинг асосий таъсир нуқтаси бўлиб CD4⁺ Т ҳисобланади.

Фармакокинетика

Циклофосфамид МИЙ яхши сўрилади. Препаратнинг 80 % жигарда (жигар фаолияти номал бўлганда) метаболизмга учрайди ва фаол метаболитларга айланади. Буйраклар орқали фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар ҳамда ўзгармаган (20 %) ҳолда чиқарилади. Буйрак фаолияти бузилганда циклофосфамиднинг қондаги миқдори ортиб кетади, натижада терапевтик ва ножўя таъсирлари кучайиб кетиши мумкин. Ярим чиқарилиш даври — 7 с. Препарат буйрак, жигар ва талоқда йнғилиши мумкин.

Азатиоприн МИЙ сўрилганидан кейин организмнинг тўқималарида (энг кўпи лимфоид тўқимада) фаол метаболит — 6-меркаптопурин ҳосил қилиб, биотрансформацияга учрайди. Метаболитнинг ярим чиқарилиш даври 90 мин, азатиоприннинг эса — 24 с. Препаратнинг метаболизи жараёнида ксантиноксидаза таъсирида S-метилланган махсулот ва 6-тиосийдик кислотаси ҳосил бўлади. Препарат организмдан бир қисми ўзгармаган ҳолда сийдик орқали, бир қисми эса, юқорида кўрсатилган метаболитлар шаклида чиқиб кетади, шунинг учун гиперурикемия ва гиперурикурия ривожланади.

Метотрексат МИЙ бир текис сўрилмайди (25–100 %, ўртача 60–70 %). Биосингувчанлиги ҳам 28–94 % оралиғида фарқланади. Ичак флораси таъсирида қисман метаболизмга учрайди. Қон плазмаси оқсиллари билан 50–90 % боғланади; ГЭТ ўтмайди. Коптокчалар филтрацияси ва каналчалар серецияси йўли билан 90 %, ўг орқали 10 % чиқарилади. Препаратнинг ярим чиқарилиш даври 2–6 с, баъзи метаболитларнинг эса — 7 кунни ташкил этади. Препарат жигар ва буйракда йнғилиши мумкин.

Циклоспориннинг сўрилиши турлича бўлиб, унинг биосингувчанлиги 10–57 % ташкил қилади. Препарат 90 % плазма оқсиллари билан фаол боғланади. Жигарда метаболизмга учрайди, асосан МИЙ орқали метаболитлар шаклида чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 10–27 с.

Иммунодепрессантларни танлаб буюришга **кўрсатмалар** 91-жадвалда келтирилган. **Дозалаш тартиби** 92-жадвалда келтирилган.

Қарши кўрсатмалар

- Ўткир инфекцион касалликлар
- Ҳомиладорлик
- Буйракнинг диффуз жароҳатланиши ва СБЕ (метотрексат, циклоспорин).

Циклофосфамиднинг дозаси СБЕ камайтирилади.

• Циклофосфамид юракнинг оғир касалликлари, касалликнинг терминал босқичлари ва кахексияда буюрилмайди.

• Гастродуоденал яралар метотрексатни буюришга нисбий қарши кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

• Циклоспорин назорат қилинмайдиган артериал гипертония, зарарли ўсма бўлган ҳолатларда буюрилмайди.

91-жадвал

Базис яллиғланишга қарши дори воситаларни танлаб буюришга кўрсатмалар

Препарат	Касаллик ва синдромлар
Циклофосфамид	Тизимли васкулитлар: Вегенер гранулематози, тугунили периаартериит, Такаясу касаллиги, Чердж-Стросс синдроми, эссенциал аралаш криоглобулинемия, Бехчет касаллиги, геморрагик васкулит, ревматоидли васкулит. Ревматоидартрит Полимиозит/дерматомиозит Гудпасчер синдроми Тизимли склеродермия
Азатиоприн	РематOID артрит Тизимли қизид югурдаксимон Полимиозит/дерматомиозит
Метотрексат	Ревматик касалликлар: ревматоид артрит, Фелти синдроми, псориадик артрит, Рейтер синдроми, ювенил ревматоид артрит, катталарда Стилл касаллиги, полимиозит/дерматомиозит, тизимли склеродермия, тизимли васкулитлар Бошқа иммунопатологик ва пролифератив касалликлар: склерозловчи холангит, бирламчи биллиар жигар циррози, ичакнинг яллиғланувчи касалликлари, псориаз, саркоидоз, бронхиал астма
Циклоспорин	Ревматоид артрит Полимиозит/дерматомиозит Тизимли склеродермиянинг баъзи турлари Тизимли қизид югурдаксимон

Ножўя таъсирлари

Иммунодепрессантлар мазкур гуруҳнинг хоҳлаган препаратига хос бўлган умумий ножўя таъсирларга эга; аммо шу билан бир вақтда, уларнинг ўзига хос хусусиятлари мавжуд.

• Гематологик — тромбоцитопения, панцитопения. Одатда бу ножўя таъсирлар секин ривожланади (азатиопридан ташқари) ва препарат бекор қилингандан сўнг орқага қайтади.

• МИЙ томонидан ўзгаришлар — кўнгил айниши, қусиш, анорексия, қоринда оғриқлар. Бу ножўя таъсирлар дозага боғлиқ ҳолда ривожланиб, кўпинча азатиоприн қўлланганда кузатилади.

Циклофосфамид чақирадиган ножўя таъсирлар даражаси даволаниш муддатига боғлиқ. Геморрагик цистит, баъзида — сийдик қопи ўсмаси ривожланиши мумкин. Цистит ривожланганда препарат бекор қилинади. Баъзи ҳолларда аллюнеция, соч ва тирноқда қайтиб кетадиган дистрофик ўзгаришлар кузатилиши мумкин.

Циклофосфамид ва метотрексат қўлланганда интерстициал ўпка фибрози кўринишидаги токсик таъсирлар ривожланиши мумкин. Метотрексат хотиранинг ёмонлашуви, стоматит, дерматит, тез чарчаш каби ножўя таъсирларни чақиритиши мумкин, бунда препарат дозаси коррекцияланади ёки умуман бекор қилинади.

Циклоспорин гуруҳининг бошқа препаратларига нисбатан кам ножўя таъсирлар чақиради. Артериал гипотония, ўтиб кетувчи азотемия, парестезия, титраш, бироз гипербилирубинемия ва ферментемия, гипертрихоз каби ножўя таъсирлар чақиритиши мумкин. Бу ножўя таъсирлар кўпинча даволанишнинг бошида кузатилиши мумкин, кейинчалик улар ўзидан-ўзи ўтиб кетади. Турғун асоратлар ривожланган ҳолларда препарат бекор қилинади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Иммунодепрессантларни цитостатиклар, қон яратилиши тизими ингибиторлари, сульфаниламидлар, левомецетин, пирозолон унумлари билан бир вақтда буюрилганда, санаб ўтилган препаратларнинг эркин қисмини миқдори ортиб кетади (оқсил билан рақобат ҳисобига) ва қон яратилиши, МИЙ, жигар, МНТ, репродуктив фаолиятга кўрсатиладиган салбий таъсирлари ортиб кетади.

Иммунодепрессантлар ва ГК биргаликда қўлланганда иммунодепрессив таъсирлар кучаяди.

Циклофосфамидни сульфаниламочевина гуруҳидаги гипогликемик препаратлар билан бир вақтда қўлланганда гипогликемик таъсир кучаяди.

Азатиоприн билан даволаш ўтказилганда даволашга аллопуринол қўшилса, гиперурикемия камайиб, азатиоприннинг самарадорлиги ва токсиклиги ортади. Шунинг учун, бундай ҳолларда азатиоприннинг дозаси 25-50% камайтирилиши тавсия этилади.

Метотрексат билан бир вақтда ЯҚНДВ, сульфаниламидлар, тетрациклинлар буюрилганда барча препаратларнинг ножўя таъсирларини ривожланиши хавфи ортади.

Метотрексат антикоагулянтлар таъсирини оширади.

Метотрексатга резистентлик бўлганда даволашга сульфасалазин қўшилса, синергизм кузатилади.

Хужайралар томонидан метотрексатни ютиб юборишини бузилиши натижасида, ГК (гидрокортизон, метилпреднизолон) ва баъзи антибиотиклар (пенициллин, канамицин, цефалотин) препаратнинг клиник ва токсик таъсирларини камайтиради.

Этил спирти қабул қилинганди метотрексатнинг гепатотоксик таъсири ортади.

Жигар МОС ингибиторлари (замбуруғга қарши препаратлар, макролидлар, перорал контрацепция моддалари, баъзи кальций антагонистлари) жигардаги цитохромларнинг функционал фаоллигини сўндириб, метотрексатнинг қондаги миқдорини ошириб юбориши натижасида ножўя таъсирлар ривожланиши хавфини оширади.

Базис яллиғланишга қарши дори воситаларининг дозалари ва уларни дозалаш тартиби

Препарат, юбориш йўли	Чиқарилиш шакли	Суткалик доза		Қабул қилиш сови	Дозани ўзгартириш
		бошланғич	даволовчи		
Ауротинол, м/о	2 мл 5 % ёғли эритмалли ампула	0,5–1 мл (1-3 инъекция)	2 мл	7 кунда 1 марта	Яхши самара бўлса 3-4 ойда – 2 ҳафтада 1 марта, 3-4 ойдан кейин – 3 ҳафтада
Аураофлин, ичишга	Таблетка 3 мг	6 мг	6 мг	2 марта овқат вақ- тида	Таъсир бўлмаса, доза 9 мг гача оширилади
Несидилламин, ичишга	Капсула 150 мг	150–300 мг (16 ҳафта)	150–300дан 450–600 мг гача	2 марта овқатдан 2-3 с оядин	Бошланғич дозада самара бўлмаса, 150 мг/ой гача ошириш мумкин
Гидроксихлорохин, ичишга	Таблетка 200 мг	200–400 мг	200–400 мг	1-2 марта	Самарага эришилгач ёки дори ёмон кўтарилса, дозаси 2 мартага камай- тирилади
Циклофосфамид в/в ичишга	Ампула 100 ва 200 мг	500– 1000 мг/м ²	500–1000 мг/м ²	Бошланғич доза – ойинга 1 марта, даво- ловчи – 3 ойда 1 марта	
	Таблетка 50 мг	100–150 мг	50–25 мг	2-3 марта овқатдан кейин	
Азатиоприн, ичишга	Таблетка 50 мг	25–50 мг (1 ҳафта)	1–3 мг/кг	2-3 марта овқатдан кейин	Бошланғич доза 0,5 мг/кг ҳисобида ҳар 4–8 ҳафтада оширилади
Метотрексат, в/в, м/о	Ампула 5 мг	5–7,5 мг	5–7,5 мг дан 15 мг гача	Ҳафтасига 1 марта	Бошланғич доза 2,5 мг/ой ҳисобида оширилади
Метотрексат, ичишга	Таблетка 2,5 мг	5–7,5 мг	5–7,5 мг дан 25 мг гача	Ҳафтасига 1 марта ҳар 12 с	
Циклоспорин, ичишга	Капсула 5,25 ва 100 мг ва 100 мг/мл эритма ичиш учун	1,5–3 мг/кг	5 мг/кг гача	2 марта	Бошланғич доза 0,5–1 мг/кг дан оширилади
Сулфасалазин ва месалазин, ичишга	Таблетка 0,5 г	0,5 г (1 ҳафта)	1,5–2 г	3-4 марта	Бошланғич доза 0,5 г/ҳафта ҳисобидан оширилади

Жигар МОС индукторлари (барбитуратлар, карбамазепин, дифенин, рифампицин ва ҳ.) жигар цитохромлари фаоллигини ошириб, метотрексатнинг плазмадаги миқдорини камайтиради ва иммунодепрессив таъсирни ҳам камайтиради.

Циклоспорин аминогликозидлар, ЯҚНДВ, триметоприм, ципрофлоксацинлар билан биргаликда буюрилганда нефротоксик таъсир ортади. Статинлар билан комбинацияланганда миопатия ва мушаклар бўшашиши, ҳатто, рабдомиолиз ҳам кузатилиши мумкин.

Циклоспорин антибиотиклар билан бирга қўлланганда, уларнинг антибактериал фаоллиги ортади.

СУЛЬФАНИЛАМИД ПРЕПАРАТЛАР

Аутоиммун касалликларда, жумладан, ичакнинг яллиғланувчи касалликларида (носпецифик ярали колит, Крон касаллиги ва ҳ.) узоқ таъсир этувчи сульфаниламидлар билан аминосалицил кислота унумлари — салазосульфопиридин (сульфасалазин), салазодиметоксин, месалазин (салазопиридазин, салофальк) препаратларининг комбинацияси қўлланади. Бу препаратлар МИЙ деярли сўрилмайди, йўғон ичак бўшлиғида сульфаниламидли қисм ва аминосалицил кислота қолдигигача парчаланadi. Сульфаниламидли қисми микробга қарши, аминосалицил унумлари эса — яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади.

Бу препаратларнинг таъсир механизми охиригача ўрганилмаган. Препаратни бириктирувчи тўқима, жумладан, ичакда йиғилиш хусусияти маълум бир роль ўйнайди. Носпецифик ярали колит ва бириктирувчи тўқиманинг қатор диффуз касалликларида салазопиридазин ва салазодиметоксиннинг терапевтик самарадорлигини асоси ана шу механизмдан иборат.

Юқорида кўрсатиб ўтилган препаратлар деярли сўрилмагани учун, организмдан ўзгармаган ҳолда ахлат билан ва кам қисми (1,7–10 %) сийдик орқали чиқарилади.

Кўрсатмалар

- Носпецифик ярали колит
- Крон касаллиги
- Ревматоид артрит
- Анкилозловчи спондилоартрит
- Реактив артритлар
- ВИЧ-инфекция билан боғлиқ Рейтер синдроми
- Псориатик артрит

Сульфаниламид препаратларнинг дозалаш тартиби ҳам 92-жадвалда келтирилган.

Қарши кўрсатмалар

- Препаратга нисбатан юқори сезгирлик
- Қон тизими касалликлари
- Меъда ва 12 б. ичак яра касаллиги
- Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги
- Геморрагик диатез
- Эмизикли давр
- Ҳомиладорликнинг охириги 2–4 ҳафтаси, биринчи уч ойлигида эҳтиёткорлик билан

Ножўя таъсирлари

Ножўя таъсирлар кўпинча суэт ацетилатор фенотипига мансуб беморларда кузатилади. Бу беморлар қонида кўп миқдорда ўзгармаган сульфапиридин ва кам

миқдорда — унинг метаболитлари (ацетилсульфапиридин, глюкуронизланган сульфопиридин ва ҳ.) аниқланади. Суст ацетилляторларда салазосульфопиридин, сульфопиридин ва уларнинг метаболитларини сийдик билан чиқарилиши камаяди.

Беморларда қорин/меъдада кучли оғриқлар, кўнгил айланиши, диарея, баъзида қусиш; бош оғриши, бош айланиши, умумий ҳолсизлик каби белгилар кузатилиши мумкин. Баъзи ҳолатларда гепатит, панкреатит, перикардит, елка ёки бўғимларда оғриқлар ривожланиши мумкин.

Шундай қилиб, ҳозирги кунда шифокорлар эҳтиёжда бир-биридан таъсир механизми, таъсир нуқтаси, фармакокинетик ва бошқа кўрсаткичлари билан фарқланадиган яллиғланишга қарши бир нечта гуруҳ препаратлари мавжуд. Бу препаратларнинг клиник-фармакологик хусусиятлари ҳақидаги билим даражаси муайян клиник ҳолатда бир препарат ёки уларнинг комбинациясини тўғри танлаб, самарали ва хавфсиз даволаш ўтказиш имконини беради.

19-БОБ. ГОМЕОСТАЗГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

СУВ-ЭЛЕКТРОЛИТ МУВОЗАНАТИ БУЗИЛИШИДА ҚўЛЛАНДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАР

Маълумки, ҳужайрадаги барча биокимёвий ва алмашинув жараёнлари сувли муҳитда кечади. Сув ҳужайра ичидаги зарур моддаларнинг транспорти учун универсал эритувчи ва индифферент асос бўлиб ҳамда ҳужайрадан алмашинув маҳсулотларини чиқариб юбориш учун хизмат қилади. Бу жараёнлар организмда сув-электродитлар мувозанати меъёрида бўлган ҳолдагина амалга ошиши мумкин.

Катта одам организмдаги суюқликнинг умумий миқдори таппа вазнининг 40–70 % ташкил этади. Бунда у иккита асосий функционал қисмга бўлинади: ҳужайра ичи ва ҳужайра ташқарисидagi муҳит. Ҳужайра ташқарисидagi суюқлик ўз ўрнида томир ичидаги ва интерстициал суюқликлардан иборат. Бу муҳитларнинг ҳар биридаги суюқлик маълум бир электродитларга эга. Ҳужайра ичидаги суюқликнинг асосий катиони — калий, асосий аниони эса — фосфат ҳисобланади. Қон плазмаси ва интерстициал суюқликнинг асосий катиони — натрий, аниони эса — хлориддан иборат. Кальций ва магний катионлари, бикарбонат, сульфат ва органик кислоталар анионлари организм суюқликларида турли миқдорда тугилади.

Сув-электродитлар мувозанати бузилишлари турли касалликлар сабабли ривожланиши мумкин, масалан, буйрак касалликлари. СБЕ, жигар циррози, гипотиреоз ва бошқа эндокрин касалликлар, оғир инфекциялар, сепсис, МИЙ касалликлари, нотўғри ўтказилган инфузион даволаш ва бошқалар мисол бўлиши мумкин. Организмда сув алмашинувининг бузилиши *дисгидрия* деб номланади ва у организмда суюқлик миқдорини ортиб кетиши (*гипергидратация*) ёки етишмаслиги (*гипогидратация* ёки *дегидратация*) кўринишида намоён бўлади. Бунда суюқликнинг йиғилиши ёки етишмаслиги ҳужайра ичи — ёки ташқарисидa, жумладан, бошқа муҳитларда ҳам кузатилиши мумкин. Одатда бу бузилишлар электродитлар миқдорининг бузилиши билан бирга кузатилади. Гипергидратация ва уни даволаш усуллари «Диуретик ДВ клиник фармакологияси» бобида кўриб чиқилган. Мазкур бобда биз дегидратацион синдромни даволаш муаммоларини кўриб чиқамиз.

Гипертоник дегидратация асосан, организмда электродитлар йўқотилмасдан, кўпроқ миқдорда суюқлик йўқотилганда ривожланади, шунинг учун қон плазмасидa электродитлар миқдори, айниқса, натрий ионлари миқдори ортиб кетади. Бунга сабаб кўп терлаш, иситмалаш, ўпка гипервентиляцияси, «қандсиз» кўп сийиш (полиурия) бўлиши мумкин. Клиник белгилари дегидратациянинг бошқа турлари билан ўхшаш бўлиб, оғиз қуриши, ташна бўлиш, тери ва шиллиқ қопламларининг қуриб кетиши, тери таранглигини пасайиши, АБ пасайиб кетиши, тахикардия, диспнегтик бузилишлар, олигоурия, кома ҳолати кўринишида намоён бўлиши мумкин. Гипертоник дегидратацияни даволаш учун электродитлар миқдори кам, аммо старли миқдорда суюқлик тугувчи эритмалар — 5 % глюкоза ёки фруктоза қўлланади. Инфузион даволаш ўтказиш учун керак бўлган суюқлик ҳажми беморнинг клиник аҳволи, сув-электродит мувозанати кўрсаткичлари асосида аниқланади.

Изотоник дегидратация организмда бир вақтда ҳам сув, ҳам электродитлар кескин йўқотилганда ривожланади. Электродитларнинг миқдори одатда меъёрида, аммо

унинг пастки чегарасида бўлиши мумкин. Изотоник дегидратациянинг сабаблари МИЙ орқали суюқлик ва электролитларнинг йўқотилиши (қусиш, диарея, оқма бўлиши, перитонит ва ҳ.), асцитда тез-тез пункция ўтказилиши ва бошқалар бўлиши мумкин. Даволаш учун электролитли изотоник эритмалар — натрий хлорнинг изотоник эритмаси, Рингер эритмаси, полиионли эритмалар қуйиш кўрсатилган. Охирги йилларда сув-электролитлар йўқотилишини препаратларни (глюкосалан, цитраглюкосалан ва ҳ.) оғиз орқали юбориш йўли билан бартараф этиш имконлари ҳам пайдо бўлди.

Гипотоник дегидратация СБЕ ва буйрак усти беши етишмовчилиги беморлар, натрий миқдори паст бўлган парҳезлар, МИЙ сурункали касалликларида организмдан кўп миқдорда тузлар йўқотилиши натижасида ривожланади. Бу турдаги дегидратацияда хужайра ташқарисидаги муҳит камаяди, хужайралар эса сувга тўлиб кетади. Электролитлар, айниқса, натрий миқдори меъеридан паст бўлади. Даволашни натрий хлорнинг гипертоник эритмасини (5–10 %) кўп бўлмаган миқдорда юборишдан бошланади, сўнг натрий хлорнинг изотоник эритмаси, Рингер эритмаси, полиионли эритмалар инфузияси ўтказилади. Нормал диурез тиклангандан сўнг (соатига камида 60 мл) даволашга калий эритмалари ва зарур бўлганда кальций, магний эритмалари ҳам қўшилади.

Шундай қилиб, дегидратацион синдромни коррекциялаш учун оддий (кристаллоидли) тузли эритмалар қўлланади, улар томирлар оқимида ёмон ушланиб қолади, улардаги сув эса, интерстициал суюқлик етишмовчилигини тўлдириш учун кетади. Бу эритмаларни томир оқимида узоқроқ ушлаб қолиш учун даволашга коллоидли эритма ёки оқсил препаратларини қўшиш тавсия этилади. Масалан, қуйилган суюқликнинг ҳар бир литрига 20 % 100 мл альбумин эритмасини юбориш лозим.

ЭЛЕКТРОЛИТЛАР МУВОЗАНАТИНИНГ БУЗИЛИШИДА ҚўЛЛАНАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАР

Калий алмашинуви бузклишларини даволаш

Гипокалиемия

Гипокалиемия ривожланишининг сабаблари ич кетиши, қусиш, узоқ муддат диуретиклар ёки ГК. гипотензив препаратлар қабул қилиш, диабетик ацидоз, гипотоник дегидратация ва бошқалар бўлиши мумкин. Калий етишмовчилигини бартараф этиш буйрак фаолияти сақланган ҳолатда ва албатта, секин ўтказилиши керак. Ичига аспаркам, панангин, калий опотат, калий-нормин (1 таблетка калий-нормин 1г калий хлор тутуди) буюрилади. Етишмовчиликнинг оғир даражаларида вена ичига калий хлор, калий лактат, **Панангин — 10 мл инъекция учун эритма концентрати (магний аспаргинат + калий аспаргинат)** эритмалари юборилади. Калий препаратини хужайра томонидан яхши ўзлаштирилиши учун глюкоза ва инсулиннинг ҳисобланган дозаси билан юбориш (томчилаб) тавсия этилади. Даволаш калийга бой бўлган парҳез фонида ўтказилади.

Гиперкалиемия

Буйракнинг оғир касалликлари, буйрак усти беши етишмовчилиги, альдостерон антагонистлари назоратсиз қўлланиши, муддати ўтган қон консервантлари қуйилиши ва бошқа ҳолатларда гиперкалиемия ривожланиши мумкин. Гиперкалиемия эпигастрал соҳада ноҳушлик, оғизда металл таъми, мушаклар тонусини ортиб кетиши (гипертонус), брадикардия, ҳолсизлик каби белгилар кўринишида кузатилиши мумкин. ЭКГда PQ ва RR оралиқ узаяди, ўткир учли гигантсимон Т тишча пайдо бўлади. Гиперкалиемия ривожланганда юракнинг тўсатдан тўхтаб қолиш асорати энг хавфли ҳисобланади. Гиперкалиемиyani коррекциялаш учун инсулин қўшилган 10-

20% глюкоза эритмаси, натрий гидрокарбонатнинг бирмолярли эритмаси, кальций хлор ёки глюконат, ректал усулда ёки ичшга ионалмаштирувчи препаратлар (холестирамин, ковалитин), дезоксикортикостерон, маннитнинг юқори фоизли эритмалари буюрилади.

Кальций алмашинуви бузилишларини даволаш

Гипокальциемия

Гипокальциемия ривожланишига сабаб гипопаратиреоз, витамин Д етишмаслиги, буйрак касалликлари, қон қуйиш, қовузлогли диуретикларни назоратсиз қўллаш бўлиши мумкин. Гипокальциемиянинг клиник белгиларига – тутқаноқли тортишишлар, тирноқ ва сочнинг синувчан бўлиб қолиши, остеопороз белгилари ривожланиши хос. Бу ҳолатни даволаш учун кальций хлор ёки глюконатнинг 10 % эритмаси парентерал усулда юборилади. Узоқ муддат даволаш учун кальций препаратлари витамин Д билан биргаликда (кальций глюконат, **Кальций Д₂-Никомед** ва ҳ.), дегидротахистерол, кальцитриоллар ичишга буюрилади. Кальцитриол минерал алмашинуви бошқарувчиларига мансуб бўлган, витамин Дга ўхшаш моддадир. Бу препарат кальцийни ичакдан сўрилатилади, суяк минерализациясини бошқаради, остеобластларни рағбатлантиради.

Гиперкальциемия

Гиперкальциемия бирламчи гиперпаратиреоз, суякларни тез парчаланиши, витамин Д билан заҳарланишлар, кальций препаратлари миқдори ортиб кетган ҳолатларда ривожланади. Симптоматик даво сифатида глюкоза, фруктоза ёки инвертостерил, натрий хлорнинг изотоник эритмалари қўйилади. Ортиқча миқдордаги кальцийни боғлаш мақсадида биофосфонатлар (ксидифон), трилонг Б, кальцитрин қўлланади.

Инфузион эритмалар

Гипо- ва дегидратацияни коррекциялаш учун турли инфузион эритмалардан фойдаланилади. Мавжуд инфузион эритмалар В.Хартиг (1982), В.Д.Мальшева (1985) таснифига кўра қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Ҳажм-тўлдирувчи эритмалар (плазма ўринбосарлари ва қон). Уларни қўллашдан асосий мақсад – айланаётган плазма ҳажмини тез тиклашдир. Бу гуруҳга кирадиган препаратлар: гидроксипропилкрахмалнинг плазма ўрнини босувчи эритмалари (стабизол, рефортан, **Гекодез**), сорбитол эритмалари (**комплексли, кўн функционал препаратлар – реосорбилакт, сорбилакт**), желатин (желатинол), аутоген плазма ўринбосарлари (плазма, альбумин, протеин ва ҳ.) ва қон.

2. Глюкоза ва электролитларнинг базис инфузион эритмалари организмда зарур муддат давомида сув-электролит мувозанатини ушлаб туриш мақсадида қўлланади. Улар бузилган туз-сув мувозанати ва КИМ коррекциялаш учун қўлланади. Гуруҳга кирадиган препаратлар – лактосоль, Рингер ва Рингер-Локк эритмалари, глюкозанинг 5% ва 10% эритмалари, фруктозанинг 5% эритмаси.

3. Коррекцияловчи инфузион эритмалар: электролитларнинг моляр эритмалари, натрий гидрокарбонат ва ҳ. Улар сув-электролит мувозанати, КИМ бузилишларида қўлланади. Бу гуруҳга мансуб препаратлар: натрий хлорнинг изотоник ва гипертоник эритмалари, полиион эритмалар (ацесоль, дисоль, трисоль); кальций глюконат ва хлорнинг 10 % эритмалари, магний сульфатнинг 25 % эритмаси, калий хлор (4, 7,5 ва 10 %) эритмалари, натрий бикарбонатнинг 4 % эритмаси, **Реосорбилакт** ва ҳ.

Базисли ва корекцияловчи эритмалар асосан, тузларнинг оддий, кристаллоидли эритмалари бўлиб, томир оқимидан осон чиқиб кетади, шунинг учун плазма ўрнини босувчи рольни бажара олмайди. Ҳажм-тўлдирувчи эритмалар ўзининг таркибида

суюқликни томир оқимида ушлаб турувчи модда тутади ва табиий, йўқотилган ҳажми тўлдира олади (масалан, коллоидлар, табиий оқсил, аминокислотанинг ўрнини босувчи ва ўрнини боса олмайдиган, мувозанатлаштирилган комплекс – Аминол; крахмални қайта ишланган маҳсулотлари, сорбит, декстранлар). Онкотик ва/ёки осмотик босими юқори бўлгани сабабли, бу эритмалар суюқликни тўқималардан томирларга оқиб ўтиши натижасида қон оқимида узоқ вақт айланиб юради ва гемодинамикани метёрлаштиради. Натижада АБ кўтарилади, тўқималардаги шиш камаяди. Айланаётган плазма ҳажмини ошириб, бу эритмалар дезинтоксикацион таъсир ҳам кўрсатади. Эритмалар юборилганда қоннинг оқими, формали элементлар агрегацияси яхшиланади. Диурез осмотик механизм асосида ортади.

Ҳажм-тўлдирувчи эритмаларни буюришга кўрсатмалар:

- Қон кетишлар, турли генездеги шоклар, захарланишлар натижасида айланаётган қон ҳажмини тўлдириш
- Шок ҳолати, куйиш, панкреатитларда микроциркуляциянинг бузилишлари
- Тромбофлебит ва тромбоемболияларни даволаш ва олдини олиш

Қарши кўрсатмалар:

- Олигоанурия, оғир даражали СБЕ
- Бош мия ичи босими ортиши билан кечувчи бош мия жароҳати
- Геморрагик инсульт
- Тромбоцитопения ва у билан боғлиқ бўлган қон кетишлар

КИСЛОТА-ИШҚОРИЙ МУВОЗАНАТ БУЗИЛИШЛАРИНИ ДАВОЛАШ

Барча ҳаётий зарур бўлган жараёнларни тўлиқ кечиши учун кислота ва ишқорлар орасида мувозанат бўлиши, яъни тўқима ва суюқликларда КИМ белгиловчи водородли ва гидроксилли ионларнинг фаол оғирлигининг нисбати бўлиши зарур. Маълумки, муҳитнинг фаол реакцияси водород ионлари миқдори билан баҳоланади ва амалиётда манфий белгили ($-pH$) ўнли логарифмларда бериледи. Қоннинг нормадаги фарқланиши жуда катта эмас – 7,36 – 7,44 (ўртача 7,40), бу аввалам бор, ферментли тизимларнинг нормал фаолияти учун муҳим. Патология шароитида pH муҳит камайиш томонига (ацидоз) ва ортиб кетиш томонларига (алкалоз) ўзгариши мумкин.

КИМ бузилишларини келиб чиқиш сабаблари, йўналиши, компенсация даражаси ва ўзгаришларнинг чуқурлиги билан фарқланади. КИМ бузилишларининг (ацидоз ва алкалоз) келиб чиқиш сабабларига кўра қуйидаги турлари мавжуд:

- респиратор генезли;
- организмдаги метаболик ўзгаришлар билан боғлиқ;
- аралаш сабабларга асосланган.

Оғир даражали нафас олиш бузилишлари уни ривожланишига олиб келган сабабни бартараф этгандан сўнг, ўпканинг сунъий вентилицияси кўрсаткичларини тўғри танлаш ёрдамида коррекцияланади.

Метаболик ва аралаш КИМ бузилишларини бартараф этиш учун биринчи ўринда, уларни келиб чиқарган сабабларини йўқотиш, зарурий парҳезни (нордонлаштирувчи ва ишқорийлаштирувчи) танлаш лозим. Самара бўлмаса, ривожланган бузилишларни бартараф этувчи ДВ буюрилади.

Клиник фармакология нуқтаи назаридан, КИМ бузилишларни коррекцияловчи препаратлар қуйидаги талабларга жавоб бериши керак:

- токсик таъсирини йўқлиги;
- орган ва тўқималарда осон тарқала олиш хусусиятига эга бўлиши;
- организмдан осон чиқиб кета олиши.

Бу талабларга ацидозга қарши дори воситалардан натрий гидрокарбонат, таркибида натрий лактат тутувчи Реосорбилакт ва трисамин жавоб беради.

Метаболик ацидозни даволаш

Натрий гидрокарбонат (натрий бикарбонат). Таъсир механизми учмайдиган кислота водороди билан боғланиб, кўмирли ва нейтралланган органик кислота ҳосил қилиши билан боғлиқ. Кўмир кислотаси ўпкада карбоангидраза ферменти таъсирида CO_2 ва H_2O га парчаланади; бўйрақда H^+ ва HCO_3 га диссоциацияланади. Водородли ион сийдик орқали чиқиб кетади. Ишқорийлашиш жараёнида кўмир кислотасининг ҳосил бўлиши ортади, буни йўқотиш учун ўпканинг вентилияцияси етарли бўлиши керак, акс ҳолда, ис газининг парциал босими ортиб кетади.

Натрий гидрокарбонатнинг 4 ва 5 ҳамда 8,4 % эритмалари вена ичига томчилаб юборилади. Ҳар бир ҳолатда препаратнинг дозаси шахсий ёндошган ҳолда ацидоз даражаси (асослар етишмовчилиги белгиси – BE), беморнинг тана вазни оғирлиги (Ркг) ва эритманинг процентли кўрсаткичини назарда тутган ҳолда танланади. Препаратнинг юбориладиган дозаси қуйидаги формула асосида ҳисобланади:

$$\text{Хмэкв}(4 \text{ ёки } 5 \% \text{ эритма}) = \frac{\text{Ркг} \times (-\text{BE})}{2}$$

ёки

$$\text{Хмэкв}(8,4 \% \text{ эритма}) = \text{Ркг} \times (-\text{BE}) \times 0,3$$

Юрак тўхтаб қолиши сабабли ривожланган ацидозни даволаш учун натрий гидрокарбонатни дозалаш тамойили юқорида кўрсатилганидан фарқланади. Дозани ҳисоблаш учун бемор тана вазнини (кг) юрак тўхтаб қолган вақтдан бошлаб ўтган давр оралиғини минут ҳисобида кўпайтириш лозим.

Натрий гидрокарбонат метаболик ацидозни одатда тез бартараф этади, аммо унинг таркибидаги натрий иони ҳужайра ташқарисидagi суюқликнинг осмолярлигини оширади. Буни катта миқдорда суюқлик юбориш мақсадга мувофиқ бўлмаган ҳолатларда (оғир даражали СЮЕ, ўпка шиши, юқори АБ, эклампсия) қўллаганда назарда тутиш керак. Ҳаётий зарур ҳолатларда, натрий гидрокарбонат диуретиклар ҳамда қон реологиясини яхшиловчи ДВ фонидa юборилади.

Натрий гидрокарбонат кўп миқдорда юборилганда, метаболик алкалоз ва тетаник тутқаноқлар ривожланиш хавфи юқори бўлади.

Натрий лактат (11 % эритма)

Бу препарат мустақил ҳолда ёки натрий лактат ва Рингер эритмасининг комбинацияси – Лактосоль кўринишида қўлланиши мумкин. Таъсир механизми натрий лактатнинг кўмир кислотаси билан боғланиб, натрий ионларини водород ионларига алмашинувидан иборат. Натижада, тўқималарда сутли кислота ҳосил бўлади, у кейинчалик учкарбонли кислоталар циклида CO_2 ва H_2O оксидланади. Оксидланиш натижасида АТФ ресинтезига сарфланадиган энергия ҳосил бўлади. Натрий лактатнинг бошқа эритмалардан афзаллиги ана шундан иборат. Сутли кислотанинг оксидланиши учун нафас катализаторлари тизими меъёрида фаолият кўрсатиши керак, шунинг

учун натрий лактатни кучли тўқималар гипоксияси ва микроциркуляция бузилишлари бўлган ҳолатларда буюриш мумкин эмас.

Препарат вена ичига томчилаб юборилади, дозаси қуйидаги формула орқали ҳисобланади:

$$\text{Хмэкв} 1\% \text{ р-ра} = (-\text{ВЕ}) \times 0,3 \times \text{Ркг}$$

Натрий лактат натрий гидрокарбонатга нисбатан секинроқ ва юмшоқроқ таъсир кўрсатади. Гиббиёт амалиётида жуда кам ҳолатларда қўлланади.

Трисамин (буфер-трис) адсорбент ҳисобланади ва организмга тушганда ҳужайра ичи (30 %) ва ташқариси бўшлиғидаги водород ионларини ўзига боғлаб олади. Водород билан боғланган трисамин буйраклар орқали чиқарилади: 1 соатда киритилган препаратнинг 20 %, 24 соатда эса, 60 % ортиги чиқиб кетади. Шундай қилиб, трисаминнинг таъсири самарали бўлиши учун буйраклар фаолияти меъёрида бўлиши керак. Шунини таъкидлаш керакки, трисамин карбонат кислотани буйраклар орқали чиқартиради, шунинг учун респиратор ацидозни даволашда трисамин препаратини қўллаш кўрсатилган.

Препарат натрий тутмайди ва ацидозга қарши препаратлар орасида алоҳида ўрин тутади. Препаратни қўллашга асосий кўрсатма бўлиб натрийни ушланиб қолиши билан кечувчи ацидоз ҳисобланади. Трисаминнинг 3,6 % эритмаси 1 мл/мин/кг тезликда, тахминан 0,12–0,5 г/кг дозада юборилади.

Эритманинг зарур миқдори қуйидаги формула орқали ҳисобланади:

$$\text{Хмэкв} = (-\text{ВЕ}) \times \text{Ркг}$$

Трисамин юборилганда, қоннинг ишқорий захираси натрий гидрокарбонат қўлланишига нисбатан анча секин меъёрига келади. Трисамин натрий гидрокарбонат билан биргаликда 1:1 (50 %: 50 %) нисбатда қўлланса, самараси янада яхшироқ бўлади.

Трисамин буйраклар орқали чиқарилгани учун олиго- ва анурия, оғир даражали буйрак етишмовчилиги, гиперкалиемиа, нафаснинг марказий бузилишлари бўлган ҳолатларда қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Юқорида кўрсатилган препаратларнинг дозалари клиник шароитда ҳисоблаб чиққан ҳолда юборилса ҳам, метаболик ацидозни ҳар доим ҳам аниқ коррекциялаб бўлмайди. Шунинг учун, КИМ назорати остида ҳисобланган дозанинг аввал 2/3 қисмини юбориш тавсия этилади. Агарда КИМ тикланмаган бўлса, зарур доза яна ҳисобланади ва препаратнинг қолган қисми юборилади.

Метаболик алкалозни даволаш

Маълумки, алкалоз ривожланишининг энг кўп учрайдиган сабабларидан, организмдан хлор ва у билан биргаликда водород ионларини йўқотилиши натижасида ривожланадиган гипохлоремия ҳамда ҳужайра ичидаги мусбат потенциални сақлаш учун ҳужайра бўшлиғига водородни компенсатор ўгиши натижасида ривожланган гипокалиемиа ҳисобланади. Хлор, калий ва натрий етишмовчилиги формула ёрдамида ҳисоблаш йўли билан коррекцияланади. Метаболик алкалозда вена ичига натрий хлор, калий хлор, аргинин гидрохлорид эритмалари юборилади. Хлор тутувчи эритмалардан ташқари, катта дозада аскорбин кислота (5 % 5–10 мл эритма) парентерал ҳамда диакарб ичишга буюрилади. Ўтказилаётган даволашдан самара бўлмаса, вена ичига 1 н. хлорид кислота эритмаси юборилади. Доза қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланади:

$$\text{Хмэкв} = (+\text{ВЕ}) \times \text{Ркг} \times 0,3$$

Даволаш давомида электролитлар мувозанати ва КИМ назорати (ҳар 8–12 соатда) ўтказилиши лозим.

Шундай қилиб, сув-электролит ва кислота-ишқорий мувозанатлар бузилишни даволаш мураккаб масалалардан бири ҳисобланади. Шунинг учун ўтказилаётган коррекцияловчи даволашни самарадорлиги ва хавфсизлигини ошириш учун, бу бузилишлар асосида ётган механизмлар ва қўлланаётган дори воситаларнинг клиник фармакологик хусусиятларини чуқур тушуна билиш лозим.

20-БОБ. МЕТАБОЛИЗМГА ТАЪСИР КЎРСАТУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Бу гуруҳ ДВ фармакологик хусусияти ва терапевтик самараси нуклеотидлар, фосфатлар, аминокислота ва бошқа субстратлар, метаболик реакцияларни бошқарувчи ва фаоллаштирувчиларнинг биологик роли билан белгиланади. Уларнинг баъзилари кучли антиоксидант таъсирга эга, бошқалари — тўқималарни метаболизми ва энергия билан таъминланишини яхшилайти, трофикани тиклайди ва регенерация жараёнларини кучайтиради, гипоксияни камайтиради, тўқималарда моддалар алмашувини фаоллаштиради.

Тизимли қўллашга мўлжалланган метаболик препаратларга биогеин рағбатлантирувчиларни ҳам киритиш мумкин: женьшень, пантокрин, элеутерококк илдизи, дарактсимон алой барги, гумизоль, асалари она суги (апилак), мелатонин ва ҳ.

Аденозин фосфат

Аденозин фосфат (АМФ) — аденил тизимининг таркибига киради ва қуйидаги биологик вазифаларни бажаради:

- Анаэроб шароитида Кребс циклидаги қатор ферментларни фаоллаштиради, АТФ ресинтезини кучайтириб, шу вақтнинг ўзида гликолизни тўхтатади.

- Пуринли нуклеотид сифатида нуклеинли кислоталар ва табиий, оқсиллар синтезига қўмаклашади.

- Муҳим нафас коферментлари — тўқимали нафас занжирининг бошланғич бўлакларида электрон ва протонларни олиб ўтувчилар (НАД, НАДФ ва ФАД) таркибига киради.

- Синтез жараёни — макроэргик бирикмаларнинг ўтмишдошини энергия билан таъминлайди (FLA ва АТФ ҳосил бўлиши АМФ фосфорланиши натижасида кечади).

- Углеводлар алмашувининг бошқарилишида иштирок этади.

Аденозин фосфат ҳужайрага кириш хусусиятига ҳам эга. Организмга тушиб, бу препарат макроэргик пулга дарҳол кириша олмайди, аввал аденозингача парчланади. Аденозин биологик фаолликка эга бўлгани сабабли артериал капиллярлар кенгайди, натижада кислород оқимининг ортиши ҳисобига алмашинув фаоллашади, АТФ синтези ортади. Бундан ташқари, аденозин макрофаглар синтезида ҳам иштирок этиши мумкин.

Шу билан бир вақтда, ҳужайрада АТФ миқдори етарли бўлганда, аденозин фосфатни аденозинга эмас, балки, инозинмонофосфатга ўтиши содир бўлади. Аденозиннинг хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда, уни анаболик моддаларга киритиш мумкин.

Қўллашга кўрсатмалар

Препарат периферик қон айланишини яхшилаш ҳамда миокарднинг ўткир ва сурункали касалликларида анаболик жараёнлар ҳамда микроциркуляцияни тиклаш мақсадида қўлланади.

Дозалаш тартиби

Препарат таблеткалари бирламчи 25–50 мг дозада ичишга бутурилади, суткалик дозаси 300 мг ташкил этади. Даволаш давомийлиги 15–30 кун (зарур бўлганда, даволашни 5–7 кундан кейин қайтариш мумкин).

Инозин

Инозин (рибоксин; инозин-пронабекс-Гроприносил, табл. 500 мг) – пуринли асос сифатида гипосантин тутувчи нуклеотиддир. Организмга тушганда рибоза ва гипосантинга парчаланadi. Гипосантин широк фосфорланган рибоза билан таъсирлашиб, инозинмонофосфат нуклеогидини ҳосил қилади. Инозинмонофосфат тўғридан-тўғри инозинни фосфорланиши йўли билан ҳам ҳосил бўлиши мумкин (ваҳоланки, реакция учун зарур фермент ҳозиргача аниқланмаган).

Инозинмонофосфат организмда пуринли нуклеотидлар биосинтези жараёнида алоҳида ўрин тутadi: биринчи бўлиб ҳосил бўлади ва бошқа пуринли нуклеотидлар (АМФ, гуанил ва ксантил кислота) синтезининг ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади.

Инозин қон плазмасига тушиб, гипосантингача парчаланishi мумкин. Инозин эритроцитлар томонидан қуршаб олиниб, ўзларидаги 2,3-ДФГ миқдорини оширади ва шу йўл билан оксигемоглобиндан кислород диссоциацияланишини енгилаштиради, натижада организмда кислород алмашинуви яхшиланади. Хужайрада сорбиг миқдори етарли бўлмаган ҳолатларда, инозин унинг синтезини манбааси бўлиб хизмат қилиши мумкин. Жигарда гипосантингача парчаланиб, инозин энергия пулига субстрат бўлиб киради ва гепатоцитлар фаолиятини яхшилайди.

Қўллашига кўрсатмалар ва дозалаш тартиби

Инозин аденозин фосфат каби миокарднинг ўткир ва сурункали касалликларида анаболик жараёнларни коррекциялаш учун қўлланади.

Ичкисга суткасига 0,2–0,4 г 3 марта буюрилади. кўпинча, калий оротат билан комбинацияда қўлланади. Зарур ҳолатларда 2 % ампула эригмасининг 10–20 мл вена ичига секин ёки томчилаб юборилади.

Трифосадинин

Трифосадинин (аденозинучфосфор кислотаси, АТФ) – аденозиннинг учфосфорли эфири бўлиб, аденин, рибоза ва фосфор кислотасининг учқолдигини тутади. Экзоген АТФ организмни биоэнергетик жараёнларига киритиш йўллари жуда қийин ва турличадир. АТФаза ферментининг кўп миқдори уни дарҳол парчалайди. Сўнг, организмни ферментли тизимига боғлиқ бўлган биотрансформациянинг кейинги жараёнларига киритилган экзоген АТФ метаболитлари аденозин фосфат ёки инозин йўли орқали кира бошлайди. АТФ стандарт дозасининг (20 мг) самараси юқорида кўрсатилган нуклеотидлардан паст. Чунки, метаболизм жараёнида кам фаол махсулотлар ҳосил бўлади, АТФ эса, ноҳўя таъсирлари ривожланишининг хаёфи ортиб кетиши сабабли, катта дозада юбориш мумкин эмас. АТФ коферментлар ва витаминлар комплекс билан қўлланганда самараси янада ортади.

Кўрсатмалар – ЮИК, астеник ҳолатлар, нейроциркулятор дистония.

Дозалаш тартиби – препаратнинг 1 % эригмаси мушак орасига 1–2 мл 2–4 ҳафта мобайнида юборилади.

Триметазидин

Триметазидин (Предуктал, Предуктал МВ; Тремикор, Тремикор МР; Кордал, Кордал МВ) ишемия вақтида энергетик потенциални сақлаб қолиши, бузилган ионлар транспортини коррекциялаши, эркин радикаллар таъсирига қаршилиқ қилиши ҳисобига хужайра метаболизмни сақлаб туради. Митохондриларда энергетик потенциални сақланишига кўмаклашади, гипоксия натижасида ривожланган хужайра ичидаги ацидозни камайтиради, хужайра ичидаги калцийни сақлаб қолиб, унинг цитолиздаги миқдорини ортишига қаршилиқ қилади. Мембранали липидларнинг перекисли оксидланишини бирмунча камайтиради. Фақат патологик жараёнда ишгирок этаётган хужайраларга таъсир кўрсатади. Физиологик шароитда

тўқималарга нисбатан кўрсатадиган таъсири аниқланмаган. Триметазидин терапевтик дозада ишемияланган миокарднинг электр потенциалини оширади ва креатинфосфокиназанинг чиқиб кетишига тўсқинлик қилади. Препарат некроз соҳасининг катталиги ва инфильтрацион шишда кучли гипоксиядан ривожланадиган тўқималарнинг таркибий ўзгаришлари даражасини камайтиради.

Фармакокинетика

Қондаги максимал миқдори 5 соатда аниқланади. Қон плазмасидаги миқдори максимал миқдордан 15 % юқори даражада 24 соатдан ортиқ ушланиб туради. Овқат триметазидиннинг сўрилиш тезлигига таъсир кўрсатмайди. Плазма оксиллари билан кам миқдорда боғланади. Организмдан асосан буйрақлар, кам даражада — жигар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври — 7–12 с.

Кўрсатмалар

Юқорида кўрсатилган препаратлардан фарқли, зўриқиш стенокардиясида триметазидиннинг ангиангинал таъсир кўрсатиши аниқланган.

- ЮИК узоқ муддат давомида даволаш; стенокардия хуружларини монотерапия ёки бошқа ДВ комбинацияси усулида олдини олиш

- Ишемик генезли кохлеар-вестибуляр бузилишларни (бош айланиши, қулоқ шангилаши, гипакузия)

- Хориоретинал бузилишлар (ишемия белгилари билан)

Дозалаш тартиби — препаратни 20 мг кунига 3 марта буюрилади. Триметазидиннинг таъсири узайтирилган шакли — предуктал МВ препарати мавжуд бўлиб, уни 35 мг кунига 2 марта буюрилади. Препаратни узоқ вақт қабул қилиш тавсия этилади.

Препарат одатда яхши кўтарилади, *ножўя таъсирлари* жуда кам ҳолатларда кузатилган ва кучсиз намоён бўлади.

Қарши кўрсатмалар аниқланмаган. Триметазидинни бошқа ДВ салбий ўзаро таъсирлари аниқланмаган. Ҳомиладорлик ва эмизикли даврларда триметазидинни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас (таъсири ўрганилмаган).

Фосфокреатин (неотон) кардиомиоцитларда энергиянинг ҳужайра ичидаги транспортини таъминлайди. Маълумки, ўткир миокард инфаркти, ишемия ва гипоксия ҳолатларида ҳужайраларда фосфокреатин миқдори камайиб кетади. Препарат в/и юборилганда кардиомиоцитларга цитопротектив таъсир кўрсатади, уларнинг қобикларини турғунлаштиради, энергия алмашинувини кучайтиради, ишемик жароҳатланишни камайишига олиб келади, АТФ ва фосфакреатин миқдорини тиклайди. Препарат некроз ва ишемия соҳаларининг катталигини камайтиради; қоринчаларнинг эктопик фаоллигини камайтириш ва Пуркинье тутамларининг физиологик фаолиятини сақлаш йўли билан антиаритмик таъсир кўрсатади. Бу самара аритмоген таъсирга эга бўлган фосфолипидлар парчаланиши махсулотлари миқдорини камайиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, неотон ўткир миокард инфарктида креатинкиназа иштирокида АДФ-индуциялаган тромбоцитлар агрегациясини ингибирлаш хусусиятига эга. Фосфокреатин ЭКГда ST бўлакни тезроқ пасайишига олиб келади, постинфаркт даврида сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши даражасини камайтиради. Ўткир миокард инфарктида биринчи 3 кун давомида қўллаганда миокардни ёрилиш даражасини камайтиради.

Фармакокинетика

Фосфокреатин вена ичига юборилганда юрак, мия ва скелет мушаклари тўқималарида йиғилади. Қондан икки фазали чиқиб кетади: биринчи фазада ярим чиқарилиш даври 5 мин, иккинчи фазада эса — 50 мин ташкил қилади.

Кўрсатмалар

- Ҳтқир миокард инфаркти
- Интраоперацион миокард ишемияси
- Бош мия қон айланишининг Ҳтқир бузилишлари
- Сурункали юрак етишмовчилиги
- Спортменларда жисмоний зўриқиш натижасидаги зўриқишларни олидини олиш
- Экстремал жисмоний зўриқишларга нисбатан ўрганишни яхшилаш

Ножўя таъсирлар

Вена ичига катта дозада (4 г ортиқ) тез юборилса, артериал босим пасайиши кузатилади.

Қарши кўрсатмалар

Идиосинкразия, фосфокреатинга нисбатан юқори сезгирлик.

Дозалаш тартиби

Ҳтқир миокард инфарктининг биринчи суткаларида в/и оқим билан 2–4 г, сўнг 200 мл 5 % глюкоза эритмасида 8–16 г томчилаб, 4 г/с тезликдаги инфузия юборилади.

Кейинги 5 сутка давомида 4–8 г в/и томчилаб ҳар куни юборилади.

Касалликни асоратланган кечувида препаратнинг дозаси ва инфузия давомийлиги оширилиши мумкин.

Сурункали юрак етишмовчилигида 1-2 г препарат в/и томчилаб 10–14 кун давомида юборилади.

Операция вақтида (миокардни интраоперацион ҳимояси учун) кардиоплегик эритма таркибида 1 литрга 3 г ҳисобида юборилади. Операциядан олдин 3 кун ва ундан кейин 1-2 кун мобайнида фосфокреатинни профилактика мақсадида буюриш тавсия этилади.

Кокарбоксилаза – коферментнинг тайёр шакли бўлиб, тиаминни организмда парчаланиши натижасида ҳосил бўлади. Оқсил ва магний ионлари билан бирикиб, альфа-кетокислоталарни карбоксилланиши ва декарбоксилланишини катализицияловчи карбоксилаза ферменти таркибига киради. Организмда суг ва пироузум кислота миқдорини камайтиради, глюкозани ўзлаштирилиши, нерв тўқималари трофикасини яхшилайдди. Углевод ва ёғ алмашинувида иштирок этади.

Кўрсатмалар

- Метаболик, респиратор ва диабетик ацидоз
- Гипергликемик кома
- Ҳпка ва Ҳпка-юрак етишмовчилигида ривожланган нафас ацидоз
- Сурункали юрак етишмовчилиги
- ЮИК, Ҳтқир миокард инфаркти, постинфаркт кардиосклероз
- Буйрак ва жигар етишмовчилиги
- Ҳтқир ва сурункали алкоголизм
- Инфекцион касалликларда интоксикация
- Периферик невритлар

Ножўя таъсирлар

- Аллергик реакциялар, эшакеми, тери қичиниши
- Мушак орасига юбориш жойида қизариш, қичиниш, шиш пайдо бўлиши

Қарши кўрсатмалар

Препаратга нисбатан юқори сезгирлик.

Дозалаш тартиби

Препарат в/и, м/о ёки тери остига юборилади. Катталар учун доза 50–100 мг/сут; болаларга эса – 25 мг/сут ташкил этади. Даволаш давомийлиги 15–30 кун.

Метаболизмга таъсир кўрсатувчи препаратлар гуруҳига шартли равишда **Актовегин** препаратини киритиш мумкин. Чунки бу препарат глюкозанинг утилизацияси ва транспортига ижобий, инсулинга боғлиқ бўлмаган ҳолда таъсир кўрсатади; кислородни ишлатилишини кучайтириб, ишемияда ҳужайранинг плазматик қобиқларини турғунлашиши ва лактат ҳосил бўлишини камайишига олиб келади. Ацидоз ривожланишининг олди олинади ва липидларнинг перекисли оксидланиши, яъни «антигипоксик» таъсир блокланади. Бу таъсир препарат парентерал юборилгандан 30 мин ўтгач бошланади ва 2-3 с чўққисига етади. Актовегиннинг таркибига кирувчи инозитол-фосфоолигосахаридлар фракцияси глюкозанинг ҳужайра ичидаги транспортини 5 баробарга ошириб юборади. Аденозинди- ва учфосфат, фосфокреатин ҳамда баъзи аминокислоталар синтези ортади.

Актовегин супероксиддисмутаза фаоллигин оширади, кислороднинг фаол шаклларини нейтраллайди ва шу йўл билан антиоксидант таъсир кўрсатади. Бу жараёнларнинг барчаси ҳужайра ичи тизимининг ишини яхшиланиши, ҳужайранинг оқсил синтезловчи фаолияти ва иммуномодуляцияловчи таъсирларни кучайишига олиб келади.

Кўрсатмалар

- Бош миянинг томирли ва метаболик бузилишлари
- Периферик (артериал ва веноз) қон-томир бузилишлари ва уларнинг асоратлари; диабетик невропатия
- Яраларни битиши
- Нурли даволашда (лучевая терапия) нурли жароҳатланишларни олдини олиш ва даволаш

Қарши кўрсатмалар

- Идиосинкразия
- Оғир даражали юрак етишмовчилиги
- Ўпка шиши
- Олигоанурия

Ножўя таъсирлар — аллергия реакциялар.

Актовегин артерия ичига, вена ичига оқим билан ва томчилаб, мушак орасига, ичишга ва тери устига суртиш усулида қўлланади.

Даволаш давомийлиги беморга шахсий ёндошган ҳолда танланади.

21-БОБ. ВИТАМИН ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Одам овқат таркибида камида 40 хил модда қабул қилиши керак. Бу моддалар энергия манбаалари — углевод, ёғ ва оқсиллар, ўрин босувчи ва ўрин боса олмайдиган аминокислоталар (оқсиллар), ўрин боса олмайдиган ёғлар ҳамда минерал модда (жумладан микроэлементлар) ва витаминлардан иборат.

Витаминлар турли кимёвий тузилишга эга бўлишига қарамай, *органик модда* сифатида белгиланиши мумкин, уларнинг кўп бўлмаган қисми ташқаридан тушиши керак, чунки одам организмида улар умуман синтезланмайди ёки уларнинг синтез тезлиги (масалан, никотин кислотанинг триптофандан ҳосил бўлиши) етарли бўлмайди. Ана шу ҳолат витаминларни микроэлементлардан — катта миқдорда зарур бўлган овқатнинг *ноорганик* таркибий бўлаклари ва ўрин боса олмайдиган аминокислоталардан ажратиб туради. Биз, сут эмизувчилар учун зарур бўлган органик моддаларнигина *витаминлар* деб атаёмиз. Микроорганизм ва ҳужайраларни экмада ўсиши учун зарур бўлган моддалар эса, *ўсиш омиллари* (одамга витамин сифатида асоссиз буюрмаслик учун) деб белгиланади. Агарда, битта витамин турли кимёвий (масалан, пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин) ёки ўтмишдош (масалан, витамин А учун каротин) шаклларида мавжуд бўлса, у ҳолда бундай ўхшаш моддалар *витомерлар* деб аталади.

Витаминлар кимёвий тузилиши жиҳати ва вазифаси бўйича фарқланса ҳам, улар учун умумий ҳолатлар хос. *Сувда эрувчан витаминларнинг* организмдаги захираси кўп эмас, шу сабабли, уни тез-тез тўлдириб туриш лозим. *Ёғда эрувчан витаминлар* эса, тўқималарда жуда кўп миқдорда йиғилиши ва шу сабабли, кўпроқ токсик таъсир кўрсатиш хусусиятига эга бўлиши мумкин.

Тарихий маълумотнома

Тиамин (витамин В1) — В гуруҳи витаминлари орасида биринчи бўлиб аниқланган. Унинг етишмовчилиги натижасида полинейропатиянинг тури — бери-бери ривожланади. XIX асрда витаминларга бой бўлган кепаклардан тозаланган гуруч ишлаб чиқарилиши ривожланиб кетиши сабабли, Шарқий Осиё давлатларида ана шу касаллик кенг тарқалиб кетди. Бери-бери касаллигини овқатланиш билан боғлиқлиги 1880 йилда, адмирал Такаки томонидан япон денгизчилари орасида ана шу касалликни уларнинг овқатига балиқ, гўшт, ячмен кепаги ва сабзавотларни қўшиб бериш йўли билан кескин камайтиргани орқали аниқланди. Гуруч кепаги ҳам, одамда бери-бери касаллигини даволашда самара берди.

1911 йили Функ бу фаол омилнинг концентрацияланган шаклини олишга эришди ва уни овқатнинг таркибий бўлақларини янги синфига киритди ва *витамин* деб номлади. Кейинчалик витамин В1 номини олган бу фаол омилнинг кристалл шакли Янсен ва Донат томонидан 1926 йили ажратиб чиқарди, 1936 йилда эса, Уильямс унинг тузилишини аниқлади. Фармация ва кимё бўйича Кенгаш бу витаминга *тиамин* номини беришни таклиф қилди.

1879 йилдан бошлаб турли тўқималардан бир нечта сариқ пигментлар ажратилди ва улар флавинолар деб аталди. 1932 йили Вирбург ва Кристиан қўзиқорин ачитқисиди сариқ рангли нафас олиш ферментини топди, 1933 йилда эса, унинг таркибига кирувчи пигмент *витамин В₂* экани аниқланди. Бу витаминнинг таркибида рибоза борлиги сабабли, *рибофлавин* деб номланди.

Маккажўхори жуда кўп истеъмол қилинадиган давлатлар, айниқса, Италия ва Шимолий Америка давлатларида юз йиллар давомида *пеллагра* деб номланган касаллик маълум эди. 1914 йилда Функ ана шу касалликни қандайдир овқат қўшимчаларининг етишмовчилиги билан боғлиқлиги боралиги ҳақидаги фикрни билдирди. 1935 йили Вирбург ва ҳамкасблари отнинг эритроцитларидан ажратилган коферментдан *никотин кислота* амидини (никотинамид) олди. Одамда пеллагра ва итлардаги «қора тил» жигар экстракти ёрдамида даволаниши маълум эди. 1937 йилда Эльвегейм ана шу экстрактларни таҳлил қилиши натижасида уларда никотинамид борлигини аниқлади ва даволаш самарасини айнан ана шу модда беришини кўрсатиб берди.

Каламушларда ўтказилган тажрибаларда уларнинг овқати таркибида витамин В₂ етишмаслиги натижасида дерматит ривожланиши 1926 йили аниқланди. Бироқ, 1936 йили Дьердь витамин В₂ дан сувда эрувчан омилни ажратди ва унинг етишмовчилиги натижасида дерматит ривожланишини кўрсатди. Дьердь бу моддани витамин В₆ деб номлади. 1939 йили ана шу витаминнинг тузилиши ҳамда пиридоксин, пиридоксаль ва пиридоксамин каби тузилиши бўйича яқин бўлган бир нечта табиий бирикмалар бир хил биологик хусусиятга эга эканини аниқлаш имконига эришилди. Шу сабабли бу учта модда витамин В₆ деб номланиши керак эди. Шунга қарамай, фармацевти ва кимё бўйича Кенгаш витамин В₆ *пиридоксин* деб номлади.

С витамини етишмовчилигининг кўриниши — зангила (цилга, скорбут) касаллиги хожли (крестовый) юриш даврлариданоқ маълум эди. 1535 йилдаёқ, Жан Картье командасида зангилани даволаш учун овқатга арча дамламасини қўйиш кераклигини канадалик хиндулардан ўрганган эди. Кейинчалик эса, команда сардорлари экипаж аъзоларига лимон шарбатини бера бошлашди. 1880 йилдан бошлаб, Британия флотиди лимон шарбатини истеъмол қилиш зарурурий мажбурият сифатида қабул қилинди, бу эса зангила касаллигини кескин камайишига олиб келди. 1928 йили Сент Дьердь карам ва буйрак усти безидан тиклантириш хусусиятига эга бўлган кристалл шаклдаги моддани ажратиб чиқарди. 1932 йили Во ва Кинг, айнан ана шу модда лимон шарбатиди даволовчи омил вазифасини бажаришини аниқлашди. Тез орада бир қанча лабораторияларда шу модданинг кимёвий тузилиши аниқланди ва унга *аскорбин кислота* (зангилани олдини олиш хусусиятига эга бўлгани сабабли) деган кимёвий ном берилди.

Гемералопия (шабкўрлик) қадимги Мисрда (эрамиздан 1500 йил аввал) кўрсатилган эди. Гемералопиянинг овқатланиш билан боғлиқлиги 1800-йилларда аниқланди, бироқ *витамин А* очилишига клиник кузатувлар эмас, балки экспериментал текширишлар олиб келди. 1913 йили иккита гуруҳ изланувчилари (Мак-Коллум ва Дейвис, Осборн ва Мендель) бир-биридан билмаган ҳолда, сунбий парhez берилган хайвонларда патологик ҳолат ривожланганини кўрсатдилар.

1929 йили Дам, товуқлар овқатининг таркиби тўлиқ бўлмаганда, уларда тўсатдан қон кетиб қолиш синдроми ривожланишини аниқлади. Овқатига *витамин К* деган ёғда эрувчан модда қўшиб берилса, қон кетиши тез орада тўхташи аниқланди.

Каламушларда ўтказилган текширишларда аниқландики, ҳомилдорликни сақлаб қолиш учун уларнинг овқатни таркибида қандайдир номаълум модда бўлишига талаб

борлиги натижасида *витами́н Е* мавжудлиги аниқланди (Evans and Bishop, 1922). Бу омил бўлмаса, овуляция ва уруғланиш меъёрида кечарди, аммо ҳомиллада нуқсонлар ривожланарди, улар нобуд бўлиб, сўрилиб кетар эди. Маълум муддат бу омилни «кўпайиш витамини» деб аташди. Кейинчалик бу модданинг жуда кенг таъсирларга эга экани аниқланди.

Витаминларнинг замонавий таснифи

• Монокомпонентли:

- Сувда эрувчан (В, С, РР гуруҳ витаминлари)
- Ёғда эрувчан (А, Д, Е, К гуруҳ витаминлари)

• Поликомпонентли:

- Сувда эрувчан витаминлар комплекси
- Ёғда эрувчан витаминлар комплекси
- Сувда ва ёғда эрувчан витаминлар комплекси
- Макро- ва/ёки микроэлементлар тутувчи витаминли препаратлар

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Витаминлар организмда кечадиган биокимёвий жараёнларда иштирок этади. Уларнинг кўпчилиги коферментларни яратишда қўлланади ёки ўзи таёр кофермент шаклида бўлади. Масалан, тиамин-пирофосфат (витами́н В₁) – α-кетокислота, декарбоксилланиш реакциясини катализаторловчи кофермент альдегид гуруҳининг фаол ўтказувчисидир. Флавин коферментлари (витами́н В₂, РР, никотин кислота) оксидланиш-тикланиш жараёнида иштирок этади. Кофермент А (витами́н В₃, пантотен кислота) гликолизни таъминлаш, ёғ кислотаси синтези ва парчланиши учун зарур бўлган ацетил гуруҳларини ўтказилишида иштирок этади. Пиридоксальфосфат (витами́н В₆, пиридоксин) α-аминокислота иштирокида реакцияларни катализациялайди, аминогуруҳлар ўтказувчиси ҳисобланади. Тетрагидрофолат (витами́н В₉, В₁₂, фолат кислота) метил гуруҳи ўтказувчиси бўлиб, нуклеин кислота синтезида иштирок этади. Кобамидли ферментлар (витами́н В₁₂, цианкобаламин) дезоксирибоза ва нуклеотидлар синтезида иштирок этади. Цианокобаламин коэнзим бўлиб, фолат кислота метаболизмида муҳим роль ўйнайди ва унинг ҳужайрадаги транспортида иштирок этади. Пантогам кислота (витами́н В₁₃) метил гуруҳи донатори, трансметилланиш реакциясида иштирок этади, тўқималарни кислородга тўйинишини оширади. Аскорбин кислота (витами́н С) фақат биокимёвий – гидроксилланиш, оксидланиш ва тикланиш жараёнларида иштирок этади; ДНК синтезини тезлаштиради.

Трансретиналь (витами́н А, ретинол) эпителиал ҳужайралар ўсишига ижобий таъсир кўрсатади; кўз шох пардаси таёқчаларини кўзғатади. Токофероллар (витами́н Е, токоферол ацетат) молекуляр кислородни яримтўйинмаган ёғ кислоталарининг оксиданишида иштирок этишини блоклайди, фосфорилланиш жараёнида иштирок этади. Кальцитриол (витами́н Д) кальцийни ичакдан сўрилишини оширади, уни суяк ва мўшак тўқималарига тушиши ва тўйинишини рағбатлантиради. Қалқонсимон без ёнидаги безлар, марказий ва периферик нерв тизими, иммун тизимларга таъсир кўрсатади.

Витами́н К жигар ҳужайраларидаги «К-боғлиқ» деб номланган ивиш – II, V, VII, IX, X омиллари синтезининг кофактори ҳисобланади. Кофермент сифатида витамин К электронлар транспорти ва оксидланувчи фосфорланиш жараёнларида иштирок этади. Витамин К суткалик миқдори кўп эмас – кунига 30–50 мкг ташкил этади. Бундай талаб пархез ва ичак синтези ҳисобига таъминланади.

Витамин Е (токоферол ацетат) хромосомали протеинлар билан ўзаро таъсирлашиб, генлар экспрессиясини бошқаради, оқсил ва гем синтезини инициирлайди. Бундан ташқари, яримтўйинмаган ёғ кислоталарининг пероксидли радикаларини боғлайди ва шу йўл билан эркин-радикал реакцияси занжирини узати, липидларнинг перекисли оксидланишини олдини олади. α -Токоферол таъсирида тери ости ёғ қатлами ва суякларда коллаген синтези, мушакларнинг қисқарувчан оқсиллари, йўлдош, жигар ферментлари, гонадотроп гормон ва бошқалар синтези содир бўлади. α -Токоферол антиоксидант хусусиятларга эга.

Витаминлар организмдаги барча оқсил (V_{12} , V_c , V_6 , А, Е, К, V_5 витаминлари); углевод (V_1 , V_2 , С, V_5 ва А витаминлари); ёғ (V_6 , V_{12} , РР, V_5 витаминлари) алмашинуви жараёнларига бевосита таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Витамин В₁ ичишга буюрилади ва парентерал юборилади. Ичишга қабул қилинганда ичакда фаол транспорт ва диффузия йўли билан яхши сўрилади. 15 мин сўнг препарат қонда аниқланади, 30 мин – тўқималарда. Тиамин бош мия, юрак, буйрак, буйрак усти бези, жигар, скелет мушакларида (мушак тўқимасида 50 % аниқланади) йиғилади. Витамин V_1 жигарда метаболизмга учрайди ва фаол метаболитлар – дифосфо- ва трифосфотиамин ҳосил қилади. Ярим чиқарилиш даври – 4–4,5 с.

Витамин В₂ ичишга буюрилганда парчаланиш ва дефосфорилланишдан сўнг ингичка ичакнинг проксимал қисмида фаол транспорт йўли билан сўрилади. Сўрилиш жараёнига бошқа витамин ва микроэлементлар таъсир кўрсатмайди. Сўрилгандан кейин рибофлавиннинг кўп бўлмаган қисми миокард, жигар, буйрак, мияда аниқланади. Рибофлавин ичак деворидаёқ фосфорилланиб, метаболизмга учраб бошлайди. Сўнг, метаболизм флавинадениндинуклеотид ҳосил бўлгунча жигарда давом этади. Метаболитлар буйрак орқали сийдик билан суткасига 10 % гача ажралади.

Витамин В₆ ичишга буюрилади ва парентерал юборилади. Ичишга қабул қилинганда МИЙ оддий диффузия йўли билан яхши ва тез сўрилади. Тўқималарда пиридоксин фосфорилланиш йўли билан фаол метаболитларга – пиридоксин фосфат, пиридоксальфосфат ва придоксаминофосфатга айланади. Организмдан буйрак орқали сийдик билан чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври ўртача 3,6 с ташкил этади. Витамин V_6 энг юқори концентрацияси жигар ва миокардда аниқланади, чунки улар препаратнинг депоси ҳисобланади; препаратнинг бироз қисми буйракларда ҳам аниқланади.

Макро- ва микроэлементли витаминли комплекслар ичишга қабул қилинганда, витамин V_6 монопрепарат кўринишида қабул қилинганга нисбатан қон ва тўқималарда кам концентрация ҳосил қилади.

Витамин В₁₂ мураккаб молекуладан иборат бўлиб, кобальт атомини тугади. Меъдага тушиб, ички омил – гликопротеин билан боғланади, сўнг ингичка ичакда сўрилади. Кейинчалик уни турли тўқималар ҳужайрасига оқсилни етказиб берувчи – транскобаламин билан бирикади. Витамин V_{12} ичак-жигар рециркуляциясига учрайди. Цианокобаламин кумуляцияланиш хусусиятига эга бўлган ягона сувда эрийдиган витамин ҳисобланади.

Витамин С энтерал ва парентерал қўлланади, ичишга қабул қилинганда ингичка ичакда яхши сўрилади. Сўрилиш тезлиги ва тўлиқлигига препаратнинг моно- ёки поликомпонентлиги таъсир кўрсатади. Препаратнинг компонентлиги қанчалик кам бўлса, аскорбин кислота шунчалик яхши сўрилади. Кўп компонентли шакллари қўлланганда аскорбин кислота дозасини ошириш тавсия этилади.

Тўқималарни тўйиниши учун аскорбин кислота энтероцитлар қобинидан энергия сарф қилмасдан ўта оладиган дегидроаскорбин шаклга ўтиши керак. Хужайрага ўтгач, дегидроаскорбин кислота тиол ва дисульфид гуруҳлар иштирокида тез аскорбин кислотатага тикланади. Витамин С метаболизми асосан жигарда 5–20 мг/сут тезликда содир бўлади. Препарат жуда катта дозаларда қўлланганда буйраклар орқали ўзгармаган шаклда дарҳол чиқарилади. Қондаги максимал миқдори 1,5–4 с (ўртача 1,9 с) аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 2 с кўп. Кичик ёшдаги болалар учун аскорбин кислота ичишга, суюқ шаклда чиқарилади, масалан, **Цевикап** профилактика мақсадида 1 ёшгача бўлган болаларга 5–8 томчи/суткасига ва 12–17 ёшгача бўлган ўсмирларга 15–20 томчи/суткасига берилади. Даволовчи дозани 2–5 баробарга ошириб буюрилади. Препаратнинг 1 томчиси 5 мг аскорбин кислота тугади.

Витамин В₆ гидролизатлар шаклида сўрилади. Гидролизни амалга оширувчи ферментларнинг энг кўп миқдори 12 б. ва ингичка ичакда аниқланади. Фолат кислота ичишга қабул қилингандан 30 мин ўтгач қонда аниқланиб, организмнинг барча тўқималарига тақсимланади. Препарат 24 с давомида буйраклар орқали юборилган дозага пропорционал миқдорда чиқарилади.

Витамин А меъда ости беши ва ингичка ичак шиллиқ қобинининг махсус гидролазаси иштирокида ҳазм бўлади. Олти ойгача бўлган болаларда гидралаза етарли даражада фаолият кўрсатмаслигини назарда тутиш лозим. Препарат яхши сўрилиши учун овқат таркибиде етарли миқдорда ёғ ва ўт бўлиши керак. Мушак орасига юборилганда мушаклардан фақат ретинол ацетат сўрилади. Витамин А метаболизми жигарда фаол метаболитлар ҳосил қилиб, кейинчалик фаол бўлмаган маҳсулотларга айланиши билан амалга ошади. Бу маҳсулотлар буйрак ва ичак орқали чиқарилади. Витамин А биосингувчанлиги юқори эмас, ўртача 12 % ташкил қилади. Препаратнинг тахминан 30 % секин – 21 кун давомиде чиқиб кетади. Шу сабабли, препарат қайта юборилганда кумуляцияланиш хавфини чақиритиши мумкин.

Витамин Д₃ – Вигантол + Кальций Д₃ (холекальцеферол билан кальций карбонат, чайналадиган таблетка ва таблетка-форте шакллари); **Аквдетрим** – ичишга мўлжалланган томчи; **Аквдетрим плюс** – холекальцеферолнинг ретинол билан комбинацияси. Бу препаратлар ингичка ичакда сўрилади ва жигарда 25-гидралаза ферменти таъсирида фаол бўлмаган метаболит 25-ОН-витамин Д₃ (кальцийдиол) ҳосил қилиб метаболизмга учрайди. Кейин буйракда 1,25 α-гидроксилаза таъсирида кальцийдолдан 100-1000 баробар фаол бўлган ва физиологик вазифаларни бажарувчи фаол метаболит 1,25-дигидроксихолекальцийферол-кальцийтриолга айланади. Бу витамин Д «ишчи шакли» бўлиб, қонда орган-нишонларга транспортини амалга оширувчи махсус глобулинлар билан боғланади. Витамин Д ўт билан ичакка (24–48 с юборилган дозанинг 30 %) чиқарилади ва шу ердан қисман сўрилади (энтерогепатик циркуляция). Сийдик орқали 1-2 кун давомиде препаратнинг фақатгина 1-2 % чиқарилади. Витамин Д ярим чиқарилиш даври 18–31 кун ва ундан кўп, синтетик препаратларда масалан, кальцийтриолда анча қисқа – 10–12 с.

Витамин Е ичакда сўрилиши учун ёғ кислоталарини бўлиши зарур. Витамин Е қонга лимфа орқали ўтади, аввал хиломикронлар, сўнг плазманинг β-липопротеидлари билан боғланади. Организмдан чиқарилаётган витаминнинг бир қисми ўтга, қолган қисми – глюкуронидлар шаклида сийдикка ажралади. Витамин Е бир қисми энтерогепатик циркуляцияда иштирок этиб, яна ичакдан сўрилади. Препарат айниқса, чала туғилган ва янги туғилган чақалоқлар организмдан (кумуляцияланиши мумкин) секин чиқарилади. Организмда гипофиз, буйрак усти беши, мойк ва бошқа органларда витаминнинг депоси ҳосил бўлади.

Витамин К — клиник амалиётда метилнафтохиноннинг икки хил ушуми, яъни витамин К₁ (конакион) ва К₂ (викасол) қўлланади. Витамин К сўрилиши ўтнинг иштирокида ичакда кечади. Диарея, айниқса, сурункали шакли ва ўтнинг ичакка тушишини сурункали бузилишларида сўрилиш ёмонлашади. Витамин К₃, викасол сувда эрувчан витамин бўлгани учун ўт иштирокисиз ҳам сўрилади. Витамин К житарда метаболизмга учрайди, ичак орқали ўт билан ва қисман буйраклар орқали чиқарилади.

Кўрсатмалар

- Гипо- и авитаминозлар
- Организмда турли даражали моддалар алмашинуви бузилишлари, реабилитация даврида анаболик ва тикланиш жараёнларига аниқ таъсир кўрсатиш зарурияти бўлган ҳолатлар

Кўпгина касалликлар, айниқса инфекция касалликлар ҳамда химиотерапевтик ДВ қўлланганда витаминларга бўлган талаб ортади. Витаминларга бўлган суткалик талаб соғлом одамларда ҳам иқлимли ва бошқа шароитлар, жисмоний ва ақлий меҳнат даражаси, асаб-психик зўриқиш, овқатланиш ҳолатларига қараб ортиб кетиши мумкин.

Умумий кўрсатмалардан ташқари, фармакологик таъсирига кўра ҳар бир витаминнинг қўлланиши учун ўзига хос кўрсатмалар мавжуд (93, 94, 95-жадвалларга қаранг).

93-жадвал

Юрак қон-томир касалликларида витаминларнинг таъсири

Витаминлар	Фармакологик таъсири
	Атеросклероз, ЮИК, артериал гипертензия
Витамин В ₆	ПЗЛП ва НПЗЛП миқдори камаяди ва фосфолипидлар сони ортади. жигарнинг холестерин чиқарувчи фаолияти яхшиланади, гипоксияга қарши таъсир кўрсатади
Витамин В ₁₂	Қондаги холестерин миқдори камаяди
Витамин С ва Р	Антиатеросклеротик таъсир. АБ пасаяди
Витамин РР	Томир кенгайтирувчи таъсир кўрсатади
Витамин А	Органларда холестерин миқдори камаяди
Витамин Е	Холестерин синтези тормозланади, миокардни кислородга бўлган талаби камаяди, тўқималарда (жумладан миокардда) қон айланиши яхшиланади, антиоксидант таъсир кўрсатади
Витамин U	Қондаги ПЗЛП, НПЗЛП ва холестерин миқдори пасаяди
Сурункали юрак етишмовчилиги	
Витамин В ₁	Миокардни энергия билан таъминланиши яхшиланади, ЮГ таъсири кучаяди, диурез ортади
Витамины С	Миокардда оксидланиш-тикланиш жараёнлари меърашлашади
Витамин В ₁₂	Оқсил ва нуклеин кислота синтези кучайиши натижасида миокарднинг қисқарувчанлик хусусияти яхшиланади
Витамин В ₆	Антигипоксик таъсир, миокард қисқарувчанлиги ортади
Витамин РР	Томир кенгайтирувчи таъсир, микроциркуляция яхшиланади, колтокчалар филтрацияси ва диурез ортади

Инфекцион ва аллергия касалликларда витаминларнинг таъсири

Витаминлар	Даволовчи таъсир
Витамин С	Микробга қарши таъсир (баъзи бактериялар ўсишини секинлаштириш ва уларнинг лизиси), инфекцияга нисбатан резистентликнинг ортиши (фагоцитоз кучаяди, АТ синтези ортади, интерферон синтези ортади) Десенсибилизацияловчи таъсир (гистамин инактивацияси) Детоксикацияловчи таъсир. Яллигъланишга қарши таъсир (простагландинлар синтезига таъсир кўрсатади).
Витамин А	Иммуноглобулинлар синтези меъёрлашади
Витамин Е	Антиоксидант ва яллигъланишга қарши таъсирлар
Витамин В ₆	Жигарнинг синтетик ва детоксикацияловчи фаолиятини кучайиши
Витамин РР	Қонда лейкоцитлар миқдори ортади, жигарнинг детоксикацияловчи фаолияти кучаяди, иммунитет ортади

Меъда-ичак йўли касалликларини даволашда витаминларнинг қўлланиши

Витаминлар	Фармакологик таъсирлари	Кўрсатмалар
Витамин РР	Хлорид кислота ишлаб чиқарилиш ортади, меъда ости беги ферментлари фаоллиги ортади ва ичак фаолияти меъёрлашади	Секретор фаолиги паст сурункали гастрит
Витамин С, В ₆ , В ₁₂	Меъданинг секретор ва кислота ҳосил қилувчи фаолиятини кучайиши	--
Витамин U	Ярага қарши таъсир (меъда шираси секрецияси меъёрлашади, меъда ва 12 б. ичак яралари эпителизацияланади)	Яра касаллиги
Витамин С	Жигарда оксидланиш-тикланиш жараёнлари меъёрланиши	Жигар касалликлари
Витамин В ₂	Жигарда гликоген миқдори ортади, жигарнинг антиоксик таъсири яхшиланади	Жигар касалликлари
Витамин В ₆	Жигарда оқсил алмашинуви меъёрлашади, ўт ҳайдовчи таъсир кўрсатади, жигарнинг синтетик ва детоксикацияловчи таъсирлари рағбатланади	Жигар касалликлари
Витамин В ₁₂	Жигарда гликоген, оқсил, холестерин миқдори ортади, антиоксик, экскретор фаолият яхшиланади, липотроп таъсир кузатилади	Жигар касалликлари
Витамин А	Жигарда гликоген миқдори ортади	Жигар касалликлари
Витамин Е	Антиоксидант таъсир, углевод ва оқсил алмашинуви меъёрлашади	Жигар касалликлари
Витамин К	Гликоген синтези бошқарилади	Жигар касалликлари
Витамин РР	Жигарнинг детоксикацияловчи фаолияти рағбатланади	Жигар касалликлари

Қарши кўрсатмалар

- Препаратни кўтара олмаслик (барча витаминлар учун)
- Идиопатик гиперкальциемия, саркоидоз – витамин Д
- Ҳомиладорлик даврида:
 - витамин К₁ катта дозаси (ҳомилада функционал бузилишлар чақиради);
 - витамин А ва Д – тератоген таъсир кўрсатади;
 - витамин С катта дозаси – эстрогенлар синтезини ортиб кетиши натижасида ҳомиладорлик узилиб қолиши мумкин.

Дозалаш тартиби турли препаратларда ўзига хос бўлгани сабабли, бу маълумотлар – 96-жадвалда келтирилган.

96-жадвал

Катталарда витаминларнинг ўртача суткалик дозаси

Витаминлар	Профилактик дозалар	Даволовчи дозалар
Тиамин (В ₁)	2–5 мг/сут	10–30 мг/сут м/о, 25–100 мг/сут ичишга
Рибофлавин (В ₂)	1,5–3 мг/сут	5–10 мг/сут
Никотин кислота (В ₃ , РР)	15–50 мг/сут	50–500 мг/сут
Кальций пантотенат (В ₅)	10–30 мг/сут	10–50 мг/сут м/о, 400–800 мг/сут ичишга
Пиридоксин (В ₆)	2–10 мг/сут	50–500 мг/сут ичишга
Цианокобаламин (В ₁₂)	100 мкг/сут 1–2 ой	200–1000 мкг/сут Ҳафтасига 1–2 марта
Аскорбин кислота (С)	70–100 мг/сут	200–500 мг/сут
Фолат кислота	300–500 мг/сут	10–20 мг/сут м/о ва ичишга
Кальций пангамат (В ₁₅)	50–150 мг/сут ичишга	200–300 мг/сут ичишга
Витамин Д	5000 ЕД ҳар куни, 600000 ЕД ойига 1 марта	5000–25000 ЕД ҳар куни
Витамин К	Буюрилмайди	10–15 мг/сут м/о, 15–30 мг/сут ичишга
Витамин А	1,5–2 мг	2–10 мг

Ножўя таъсирлар

Витамин В₁ (тиамин)

• Аллергик реакциялар (баъзида) – бўшашиш, юрак соҳасида оғрик, тахикардия, АБ пасайиши, эпигастрал соҳада оғрик, кўнгил айниши, қусиш, терида тошмалар, юзни қизариб кетиши, эритема.

• Синаптоплегия – вена ичига тез юборилганда кузатилиши мумкин (кам кузатилади, аммо жуда оғир даражали). Бунда скелет мушаклари фаолияти бузилади, АБ тушиб кетади, МНТ фаолияти пасаяди, аритмия, нафас етишмовчилиги ривожланиши мумкин.

Витамин В₂ (рибофлавин) – аллергия реакциялар (баъзида)

Витамин В₃ (РР, никотин кислота)

Ножўя таъсирларнинг кўпи никотин кислота гистаминни ажратиб чиқариши ва кинин тизимини фаоллаштириш хусусияти билан боғлиқ;

• Теридаги реакциялар. Кўпинча — томир кенгайтирувчи таъсир кўрсатиши натижасида юз кескин қизариб кетади. Кейинчалик қўлланганда бу реакциялар одатда камаяди. Терида тошмалар пайдо бўлиши, қичиниш, қавариши, баъзида эпидермисни пўст ташлаши ва қуриши ва дерматоз ривожланиши.

• Сийдик ажралаётганда «куйиш» ҳисси.

• Меъда шираси секрециясини ортиши, эпигастрал соҳада нохуш сезгилар ва «сўрувчи» оғриқлар пайдо бўлиши.

• Диабетоген таъсир (қандли диабет ривожланади ёки касаллик декомпенсацияси бошланади). Никотин кислота ичишга қабул қилинадиган препаратлар таъсирини камайтиради.

• Қондаги сийдик кислотаси миқдори ортади (узоқ вақт қўлланганда).

• Узоқ вақт қўлланганда ёки дозаси ортиб кетганда диарея, анорексия, қусиш, гипергликемия, гиперурикемия, меъда шиллиқ қобиғи ульцерацияси, жигар фаолиятининг бузилиши, хилпилловчи аритмия ривожланиши мумкин.

Витамин В6 (пиридоксин)

• Диспептик реакциялар — кўнгил айнаши, қусиш, қоринда оғриқлар, ишгаҳанинг пасайиши, меъда шираси кислоталигининг ортиб кетиши.

• Фотосезгирлик, фотосенсибилизация (баъзида).

• Катта дозалари бошқа В гуруҳ витаминларининг организмдан чиқарилиб юборилишига олиб келиши мумкин. Масалан, пиридоксин катта дозада қўлланганда витамин В₂ етишмовчилиги белгилари — кўзга «қум тушиши» ҳисси, глоссит, ангуляр стоматит пайдо бўлиши мумкин.

• Вена ичига тез юборилганда тунқаноқлар ривожланиши (баъзида).

• Сут безлари секрецияси пасайиши (катта доза қўлланганда).

• Аллергик реакциялар — терида қичиш, тошмалар.

• Оёқ-қўллари уюшиши, «босилиб қолиш» ҳисси — «пайпоқ ва қўлқоп» симптоми.

Витамин В₁₅ (пантотен кислота)

• Диспептик ҳолатлар (баъзида) — жигадон қайнаши, кўнгил айнаши, қусиш. Бу белгилар тез ўтиб кетади ва препаратни бекор қилиш талаб этилмайди.

• Маҳаллий қўлланганда контактли дерматит ривожланиши.

Витамин С (аскорбин кислота)

Соғлом одамларда ноҳўя таъсирлар жуда кам ҳолатларда кузатилади. Жуда катта дозаларда қўлланганда қуйидаги ноҳўя таъсирлар ривожланиши мумкин:

• Диспептик бузилишлар, қоринда оғриқ, кўнгил айнаши, диарея ва ҳ.

• Аскорбин кислота метаболизмининг ўрта маҳсулоти — шавел кислота билан буйракда тошлар ҳосил бўлиши (4–12 г/сут дозада қўлланганда).

• Сурункали буйрак касалликларида ацидоз ривожланиши (катта доза қўлланганда).

• Темирнинг токсиклигини ортиши.

• Ўсмага қарши даволашда химиопрепаратлар самарасининг пасайиши.

• Чала туғилган ва янги туғилган чақалоқларда эритроцитлар гемолизи ва эритроцитларда Гейнц таначалари пайдо бўлиши.

• Аскорбин кислотани глюкозанинг ҳужайрага тушишини таъминловчи транспорт механизмлари билан рақобати натижасида гипергликемия ва урикозурия ривожланиши мумкин.

• Витамин С катта дозада буюрилганда эстрогенлар синтезининг ортиб кетиши натижасида ҳомиладорликни узилиши.

Витамин А (ретинол)

- Иштахани пасайиши, то анорексиягача.
- Терининг жароҳатланиши.
- Гепатоспленомегалия.
- Бўғимларда шиш ва оғриқ пайдо бўлиши.
- Ҳолсизлик, соч тўкилиши, қондаги липидлар миқдорини ортиб кетиши.
- Болалик даврида тана хароратини кўтарилиши, мия ичи босимини ортиши (орқа мия суюқлиги ишлаб чиқарилишининг ортиб кетиши натижасида).

Витамин Д (кальциферол)

- Диспептик ҳолатлар: иштахани йўқолиши, кўнгил айниши, қабзият, баъзида — қоринда оғриқлар.
- Фосфатлар миқдорини ортиб кетиши, айниқса, буйрак тўқималарида (катта дозада).

• Болалар ва катталарда гипервитаминоз Д кам кузатилади. Катта дозалар буюрилганда кальцийни ичакдан интенсив сўрилиши ва суякларда сўрилишини бузилиши бошланади, натижада гиперкальциемия пайдо бўлади ва юмшоқ тўқималар, юрак қопқоқчаларининг кальцификацияси ривожланади. Жигар, буйрак ва бошқа органлар жароҳатланади, кучли диспептик ўзгаришлар кузатилади.

Витамин Е (токоферол)

- Тез чарчаш, сут безларида оғриқ пайдо бўлиши, эмоционал бузилишлар, тромбофлебит ва ҳатто, тромбозлар (катта дозаларда) кузатилади.
- Диспептик ҳолатлар — қоринда оғриқ, диарея.
- Тиреоид гормонлар миқдорини ўзгариши, узоқ вақт қўлланганда — қондаги холестерин миқдорини ортиб кетиши.

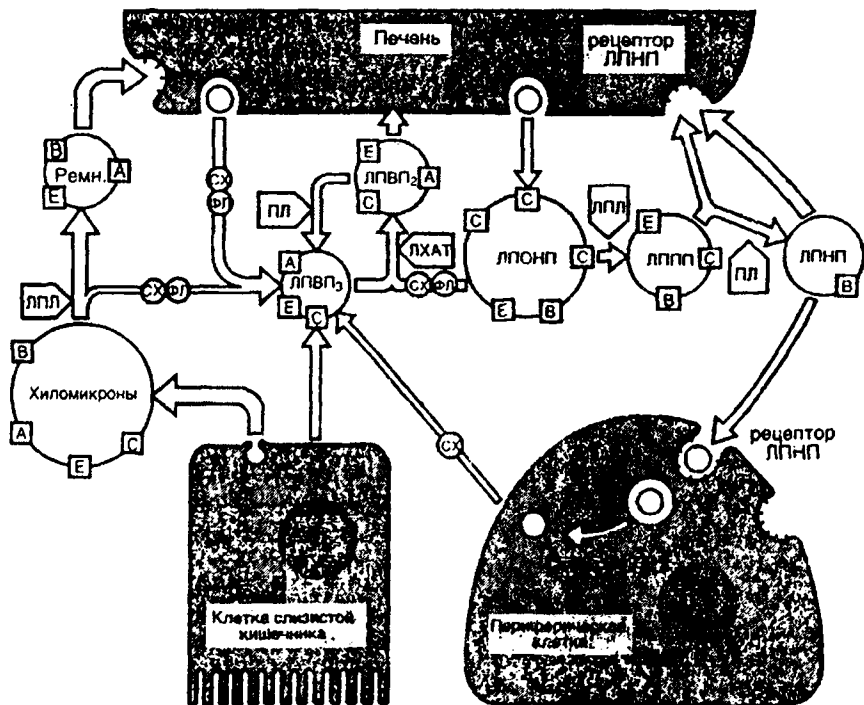
Витамин К

- Витамин К₁ ва унинг синтетик ўхшашлари вена ичига юборилганда — анафилактик реакциялар.
- Гемолитик камқонлик, гипербилирубинемия, сариқлик — янги туғилган, айниқса, чала туғилган чақалоқларга парентерал юборилганда.
- Эритроцитларнинг глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бўлган болаларда гемолиз ривожланиши мумкин.

22-БОБ. ГИПОЛИПИДЕМИК ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

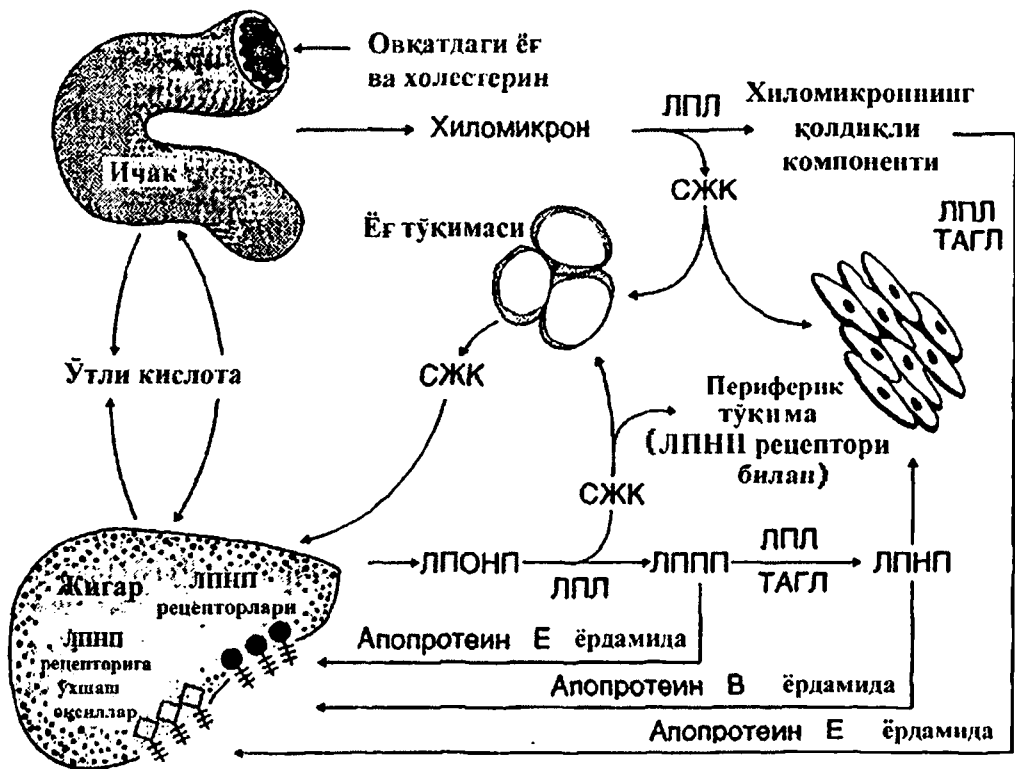
Бу гуруҳга турли кимёвий тузилишга эга бўлган, атеросклеротик бляшка ҳосил бўлишига тўсқинлик қилувчи воситалар киради. Уларнинг таъсири атеросклеротик жараёнинг хавфли асорати — тромбоз ривожланишининг учта асосий компонентига қаратилган:

- Томир деворининг (эндотелий) функционал ҳолати
- Липидлар миқдори
- Тромбоцитлар ва тромб ҳосил бўлишида иштирок этувчи қон ивишининг бошқа омилларини ҳолати



29-расм. Турли синф липопротеинларини томир ичи ва тўқималардаги метаболизмни схемаси

Атеросклерозни ривожланиши ва зўриқишига олиб келувчи асосий омиллардан бири липидлар алмашинувининг бузилиши — дис- ва гиперлипидемия ҳисобланади. Плазма липидларининг кўпчилиги (учглицеридлар, фосфолипидлар, холестерин) оқсил билан боғланган шаклда бўлади ва липопротеидлар деб аталади. Фақат эркин ёғ кислоталари бундан мустасно (30-расмга қаранг).



30-расм. Липопротеидлар алмашинуви

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Липопротеидлар орасида бир неча бирикмалар синфи — хиломикронлар, ЖПЗЛП, ПЗЛП, ЮЗЛП фарқланади. Бундан ташқари, «флотацияловчи» липопротеидлар ҳам мавжуд. Улар ЎЗЛП бўлиб, катта миқдорда холестерин тутади. Улар ЖПЗЛПни ПЗЛПга алмашиниши жараёнида ҳосил бўлади ва атеросклероз ривожланишида аҳамиятга эга. ЖПЗЛП, ПЗЛП, ва ЎЗЛП атероген синф, ЮЗЛП эса антиатероген ҳисобланади. Липопротеидларнинг оқсилли қисми аполипопротеинлардан иборат бўлиб, транспорт вазифасини бажаради, аммо липопротеидли комплексларни турғунлашувида ҳам муҳим роль ўйнайди, ўзида бир қанча антигенли бирикмаларни тутади ва яна қатор вазифаларни бажаради. Қон плазмаси липопротеидлари метаболизмида AI, AII, AIV, B100, B48, CI, CII, CIII, E апопротеинларнинг роли яхши ўрганилган.

Дис-ва гиперлипидемиялар липопротеидларнинг у ёки бу синфлари нисбати ва миқдори орасидаги бузилишларнинг турли шакллари билан белгиланади. Ана шу ҳолат гиперлипидемиянинг ВОЗ томонидан таклиф қилинган таснифининг асосини ташкил қилади (97-жадвалга қаранг).

У ёки бу синф липопротеидлари устун бўлган липидлар алмашинувининг бузилишлари ҳар бир тур учун ўзига хос.

Гиполипидемия хусусиятлари

Гиперлипидемия тури	Миқдори ортиқ бўлган	Холестерин миқдори	Учглицеридлар миқдори	Атерогенлик	Тарқалгани
I	ХМ	Нормада	↑↑↑↑	Тасдиқланмаган	< 1 %
IIА	ЛПНП	↑↑	Нормада	+ + +	10 %
IIБ	ЛПНП ва ЛПОНП	↑↑	↑↑	+ + +	40 %
III	ЛППП	↑↑	↑↑	+ + +	< 1 %
IV	ЛПОНП	Нормада ёки ↑↑	↑↑	+	45 %
V	ЛПОНП ва ХМ	↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Изоҳ: (↑↑) – биров ортган; (↑↑↑↑) – кескин ортган; (+) – юқори эмас; (+++) – жуда юқори.

Бироқ, бу тасниф қатор камчиликларга эга:

- Гиперлипидемия ривожланишининг этиологик омилларини акс эттирмайди.

- Организмдаги антиатероген ЮЗЛП миқдори назарда тутилмайди.

- Даволаш жараёни давомида дислипидемиянинг бир тури бошқа турга ўтиб кетиши мумкин.

- Шифокорнинг амалиётида қўллаш ноқулай.

Шунга қарамай, бу тасниф липидлар алмашинуви бузилишининг турига қараб гиполлипидемик воситасини танлаш имконини беради.

Антиатеросклеротик воситаларнинг асосий гуруҳини гиполлипидемик препаратлар ташкил қилади. Улар қонда холестерин ва учглицеридлар миқдорини камайтиради, атероген ва антиатероген липопротеидлар орасидаги нисбатни меъёрлаштиради.

Гиполлипидемик ДВ таъсир механизми бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Статинлар – ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари – ловастатин, флувостатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувостатин

- Фибратлар – фибрат кислота унумлари – гемфиброзил, беафибрат, фенофибрат, ципрофибрат

- Ўт кислотаси секвестрантлари – анионалмашинувчи смолалар – холестерамин, колестипал

- Никотин кислота

- Полиомега-уч-тўйинмаган ёғ кислоталар – омакор

- Турли препаратлар – пробукал, ёғда эрувчи витаминлар

- Холестеринни ичакда сўрилишини тормозловчи препаратлар – эзетимиб

СТАТИНЛАР

Статинлар – гиполлипидемик препаратлар орасидаги энг кўп ўрганилган гуруҳ бўлиб, ЮИК ва атеросклерозни бошқа кўринишларини олдини олиш ва даволашда юқори самара бериши тасдиқланган. Айнан статинлар юрак қон-томир касалликларини олдини олиш ва даволаш бўйича мавжуд бўлган барча тавсияларга (Европа

кардиологлари жамоаси Тавсиялари, атеросклероз бўйича Америка ассоциацияси 2006, 2007 й.й. ва ҳ.) киритилган.

Тарихий маълумот

Кейинчалик ГМГ-Ко-редуктаза ингибитори бўлиб чиққан моддалар биринчи марта могор замбуруғи *Penicillium citrinum*дан ажратиб олинган ва уларни холестерин синтезини сўндириши кўрсатилган. Тез орада улар ГМГ-Ко-редуктазага ингибирловчи таъсир кўрсатиши аниқланди. Клиник текширишларда ўрганилган биринчи ана шу ингибиторлардан бири *компактин* бўлиб, кейинчалик у мевастатин деб номланган; унинг мисолида биринчи марта одам организмда ГМГ-Ко-редуктаза ингибиторларининг самарадорлиги тасдиқланган. Бироқ, FDA (1987) томонидан клиник қўлланишга рухсат берилган ГМГ-Ко-редуктазанинг биринчи ингибитори бўлиб, «Мерк» компанияси олимлари томонидан *Aspergillus terreus* дан олинган ловастатин препарати (аввал мевинолин номи билан маълум бўлган) ҳисобланади. Ҳозирги вақтда яна 5 та ГМГ-КоА-редуктаза ингибитори учун клиник қўлланишга рухсат берилган. Улардан икkitаси провастатин ва симвастатин (Симгал, табл. 10, 20 ва 40 мг) — ловастатиннинг модификацияланган кимёвий унуми, қолган учтаси аторвастатин, флувастатин ва церивастатинлар — нисбатан янги синтетик бирикмалардир.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Маълумки, холестериннинг асосий қисми организмга ташқи манбаалардан тушмай, балки организмнинг ўзида, асосан жигарда (80 %) синтезланади. Статинлар жигарда холестерин синтезини холестериннинг ўтмишдоши — мевалонатни ҳосил бўлиши учун зарур бўлган 3-гидрокси-3-метилглутарил-ферментини ингибирланиши йўли билан блоклайди. Натижада ЖПЗЛП ва ПЗЛП, умумий холестерин ва учглицеридлар ҳосил бўлиши камаяди. Қон плазмасида В ва Е аполипопротеинлар миқдори ҳам (10—15 %) камаяди.

Холестерин ҳосил бўлиши сўниб, унинг жигардаги миқдори камайганда, улар қонда айланиб юрган ПЗЛП ва камроқ даражада, ЖПЗЛП ушлаб қолиш қобилиятига эга бўлган гепатоцитлардаги ПЗЛП бўлган рецепторлар фаоллиги ортади. Натижада ПЗЛП ва умумий холестерин миқдори анча камаяди, қон зардобидаги ЖПЗЛП ва учглицеридлар миқдори эса биров камаяди. ГМГ-Ко-редуктаза ферменти фаоллигининг пасайиши биологик фаол моддалар — изопреноидлар синтезини камайишига олиб келади. Ана шу таъсир статинларнинг кўп сонли таъсирлари — уларнинг «плейотроп» таъсири билан боғлиқ.

Статинлар қўлланганда миокардда қон айланиш яхшиланади ва юракка бўлган кейинги зўриқиш камаяди, бу уларни эндотелий, тромбоцит ва қон ивиш жараёнларига кўрсатадиган ижобий таъсирлари билан боғлиқ. Статинлар узоқ вақт қўлланганида томир деворидаги атеросклеротик жараён регресси кузатилади, атерома катталиги (аторвастатин 40—80 мг дозада берилганда тасдиқланган, REVERSAL 1999 й. текширишлари, *Establish* 2006 й.) камаяди.

Статинлар қабул қилинганда умумий холестерин ва ПЗЛП ХС 30—50 %, учглицеридлар 10—25 % ва ундан кўп камайиши аниқланган. ЮЗЛП ХС 6—8, ҳатто 12 % (симвастатин) ортади. Статинларнинг гиполлипидемик ва ижобий «плейотроп» таъсирлари ЮИК касаллиги натижасидаги ўлим сонини ўртача 40—42 % ва умумий ўлим сонини 30 % (аторвастатин, симвастатин) камайишига олиб келади.

Фармакокинетика

Ловастатин ва симвастатинлар про-дори бўлиб, жигарда қисман гидролизга учрагандан сўнг биологик фаолликка эга бўлади. Лова-, симва-, флува- ва аторвастатинлар липофил бўлиб, жигарда СУР ЗА4 иштирокида метаболизмга учрайди ва фаол метаболитлар ҳосил қилади. Метаболитлар асосан МИЙ орқали (ахлат билан 90 %) ва бироз қисми сийдик орқали чиқарилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 95–98 % ортиқ боғланади; правастатин – 50 %. Кўп препаратларнинг ярим чиқарилиш даври 2-3 с, фақатгина аторвастатиннинг ярим чиқарилиш даври 15 с ташкил этади.

Кўрсатмалар

- Этиологияси атеросклероз билан боғлиқ бўлган касалликларни даволаш
- Атеросклерозни бирламчи ва иккиламчи олдини олиш
- Бирламчи ва иккиламчи дис- ва гиперлипидемия

Дозалаш тартиби

Препаратларни кунига бир маҳал кечки овқатланиш вақтида буюрилади. Препарат шу вақтда қабул қилинганда холестериннинг тундаги синтези сўндирилади, чунки айнан тунда бу жараён жуда фаол бўлади. Препаратларнинг кўпчилигини бошланғич дозаси 10–20 мг, максимал – 80 мг (правастатин – 40 мг) ташкил этади. Дозаларни титрлаш ҳар 4 ҳафтада ўтказилиб, умумий холестерин ва липопротеидлар миқдориغا кўра дозалар оширилади ёки камайгирилади. Замонавий талабларга (ВОЗ, ЕОК, Россия тавсиялар) асосан, бирламчи профилактикада умумий холестерин миқдори < 5 ммоль/л, ПЗЛП ХС < 3 ммоль/л, учглицидлар < 2 ммоль/л. ЮЗЛП ХС эркаларда > 1 ммоль/л, аёлларда > 1,2 бўлиши керак. Юрак қон-томир тизими касалликлари (ЮИК, АГ, ПИКС, периферик томирлар атеросклерози, иккинчи турдаги қандли диабет) бўлганда умумий холестерин миқдорини < 4 ммоль/л, ПЗЛП ХС < 2,5 ммоль/л, энг яхшиси < 2 ммоль/л, учглицидлар < 1,7 ммоль/л бўлиши мақсадга мувофиқ.

Ножўя таъсирлари

- Диспептик бузилишлар – метеоризм, кўнгил айниши, оғиз қуриши, таъмин бузилиши, диарея ёки аксинча, қабзият. Кам, тахминан 1–2 % ҳолларда кузатилади.
- Терида тошмалар, қичиниш, бош айланиши, уйқунинг бузилиши (0,1–1 %), гиперестезия, тутқаноқлар, эшакеми, Квинке шпши.
- Жигар ферментлари (АлТ, АсТ) ва билирубин миқдорини кўтарилиб кетиши. Бу ножўя таъсирлар 0,4–2,5% ҳолатларда кузатилади. Агарда бу кўрсаткичлар дастлабки кўрсаткичлардан 3 баробар юқори бўлмаса ва жигар томонидан клиник белгилар бўлмаса, статинларни бекор қилиш талаб этилмайди. Препарат бекор қилинганда бу кўрсаткичлар меъерий ҳолатига қайтади.
- Миопатиялар (диффуз миалгия, мушакларни бўшашиши, то рабдомнолиз ривожлангунча). Креатинфосфокиназа миқдори ортади. Бу кўрсаткич юқори чегарадан 3–5 баробар ортиб кетса, препарат бекор қилиниши керак. Бу статинларнинг жуда кам учрайдиган ножўя таъсири (0,01–0,1%) ҳисобланади.

Даволашда хавфсизликни таъминлаш учун кўрсатиб ўтилган кўрсаткичлар статинларни буюришдан олдин ва ҳар ой доза танланганда (биринчи 2-3 ой) назорат қилиб турилиши лозим. Ушлаб тутувчи дозага ўтилганда биокимёвий текширишлар ҳар 3–6 ойда ўтказилади.

Барча ножўя таъсирлар доза камайгирилганда ёки препарат бекор қилинганда ўтиб кетади.

Қарши кўрсатмалар

- Идиосинкразия
 - Ферментлар кўрсаткичи юқори чегарадан 3 баробар юқори бўлиб кечадиган жигарнинг ўткир касалликлари (ўткир гепатит, жигар циррози)
 - Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар
 - Болалар ёшида (назоратли текширишлар ўтказилмаган)
 - Дастлабки миопатиялар
- Алкоголь истеъмол қилувчи, анамнезида жигар касалликлари ўтказган беморларга эҳтиёткорлик билан буюрилади.

ФИБРАТ КИСЛОТА УНУМЛАРИ – ФИБРАТЛАР

Бу гуруҳга кирадиган препаратлар: клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, фенофибрат.

Тарихий маълумот

1962 йилда этилхлорфеноксиизоёғ кислота каламушларда липидлар миқдорини камайтириши ҳақида маълумот пайдо бўлди. FDA Америка Қўшма Штатларида ана шу бирикманинг эфирини (клофибрат) қўллашга рухсат берди ва бир неча йиллар давомида айнан ана шу препаратни гиполипидемик ДВ сифатида буюришди. Бироқ, 1978 йили ВОЗ томонидан ўтказилган текширишлар натижаси чоп этилгандан сўнг, клофибратни камроқ қўллаш бошлашди. Бу текширишлар натижасига кўра, клофибрат билан даволаш ўтказилганда холестерин миқдори 9 % камайса ҳам, юрак қон-томир касалликлари асорати натижасидаги ўлим хавфи камаймас экан, аммо миокард инфарктидан кейинги ўлим сони камаяди, деган хулосага келинди. Умуман олганда эса, клофибрат қабул қилаётган беморларда турли сабабларга кўра ўлим сони ортиб борди (жумладан, ўт-тш касаллиги натижасида). 1978 йилдан бошлаб клофибрат препарати деярли қўлланмади, ваҳоланки, АҚШда уни ҳозиргача бошқа фибрат кислота унумлари препаратлари – *гемфиброзил* ва *фенофибрат* билан бир қаторда ишлаб чиқариш давом этмоқда.

Кейинги иккита текширишларда, Хельсинкидаги ЮИК бирламчи профилактикаси ва VA НІТ проспектив текширишларида гемфиброзил қабул қилинганда умумий касаллик ва ўлим сони ортмасдан ЮИК асоратларини камайиши (жумладан, ўлим ҳолати билан) намоён этилди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Фибрат кислота препаратлари ЖПЗЛП катаболизмига ёрдам берувчи липопротеинлипаза фаоллигини оширади, ўт секрециясини кучайтиради ва жигарда учглицеридлар ишлаб чиқарилишини камайтиради. Бу воситаларнинг ҳар бирини қондаги липидлар миқдорига кўрсатадиган таъсири гиперлипидемия тури ва препаратнинг хусусиятига боғлиқ. Фибратлар қон плазмасидаги учглицеридлар миқдорини 20–25 %, умумий холестерин ва ПЗЛП ХС миқдорини 10–15 % камайтиради, ЮЗЛП миқдорини эса бироз оширади. Фенофибрат ва ципрофибрат бошқа препаратларга нисбатан ПЗЛП ХС миқдорини самаралироқ камайтиради. Фенофибрат қондаги сийдик кислотаси миқдорини 10–28 % камайтириш қобилиятига эга, шу сабабли, гиперлипидемия ва гиперурикемия билан касалланган беморларни даволашда устун ҳисобланади. Бундан ташқари, фибратлар қон ивишига ижобий таъсир кўрсатади. Улар қўлланилганда фибриноген миқдори ва тромбоцитлар агрегацияси камаяди, қоннинг фибринолитик фаоллиги ортади.

Фибратлар липопротеинлипаза фаоллигини ошириши, плазмадаги учглицеридлар миқдорини камайтириши, ЮЗЛП ХС миқдорини орттириши ва гипогликемик ДВ таъсирини кучайтириши сабабли, қандли диабет беморларида танлов препарати бўлади.

Фармакокинетика

Бу гуруҳга турли кимёвий тузилиш ва турли фармакокинетик кўрсаткичларга эга препаратлар кирди.

Гемфибозил ичишга қабул қилинганда МИЙ тўлиқ сўрилади. Унинг биосингувчанлиги 97 %. Жигарда метаболизмга учраб, тўртта метаболит ҳосил қилади. Метаболитлар организмдан буйраклар (70 %) ва ахлат (6 %) орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври — 1,5 с; буйрак фаолияти бузилишларида бу кўрсаткич узаяди. Кекса ёшли беморлар ва буйрак етишмовчилигида гемфибозил кумуляцияланиш хусусиятига эга. Жигар фаолияти бузилганда препаратнинг метаболизми тезлиги ва интенсивлиги пасаяди.

Фенофибрат (липантил) про-дори бўлиб, метаболизмга учрагандан сўнг фенофибрат кислотага айланади. Қондаги максимал миқдори 5 мин аниқланади. Плазма оқсиллари билан юқори даражада боғланади. Ярим чиқарилиш даври 20 с. Буйраклар ва ичак орқали чиқарилади, кумуляцияланмайди.

Ципрофибрат организмдан секин чиқарилади, ярим чиқарилиш даври 48–80 с, ҳатто 120 с атрофида фарқланади. Буйрак етишмовчилиги ва кексаларда бу кўрсаткич янада узаяди. Препарат мунтазам қабул қилинганда қондаги доимий концентрацияси бир ойдан кейин аниқланади.

Кўрсатмалар

Фибратлар — III- ҳамда учглицеридлар миқдори юқори бўлган IV-турдаги гиполипопротеинемияда танлов препарати, IIA ва IIB-турларида эса — захира препарати бўлиб ҳисобланади.

Дозалаш тартиби

Гемфибозил 600 мг суткасига 2 марта, безофибрат — 200 мг суткасига 3 марта буюрилади. Микронизирланган фенофибрат қўллашга қулай бўлиб, 200 мг дозада суткасига I марта буюрилади.

Ножўя таъсирлар

Умуман олганда, бу гуруҳ препаратлари яхши кўтарилади.

Гемфибозил қабул қилинганда диспептик ножўя таъсирлар — қоринда оғриқ, диарея, камқонлик ҳамда қон тизими томонидан ўзгаришлар — лейкопения, эозинофилия ривожланши мумкин.

Фенофибрат қабул қилинганда МИЙ томонидан бузилишлар, қичиниш, терида тошмалар пайдо бўлиб, препарат бекор қилинганда ўтиб кетади. Баъзи ҳолларда миалгия, умумий ҳолсизлик, бош оғриши, бош айланиши, уйқусизлик, қондаги трансаминаза миқдорини ортиб кетиши, импотенция қузатилиши мумкин. Кўпинча, ўтнинг липогенлиги ортиб кетади, бироқ, фенофибрат билан даволаш ўтказиш фонидида ўт тошларини ҳосил бўлиши сонини кўпайиши ҳақида маълумотлар йўқ.

Қарши кўрсатмалар

- Препаратга нисбатан юқори сезгирлик
- Буйрак ва жигар етишмовчилиги
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар
- 18 ёшгача бўлган болалар

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсири

Фибратлар билвосита антикоагулянтлар таъсирини оширади. Бир вақтда қўлланганда антикоагулянтлар дозаси 2 баробарга камайтирилиши лозим.

Бошқа фибратлар билан бирга қўллаш тавсия этилмайди. Статинлар билан эҳтиёткорлик билан буюриш керак.

НИКОТИН КИСЛОТА

Никотин кислота (ниацин, витамин РР, пиридин-3-карбон кислота) — энг эски ва универсал гиполлипидемик дори воситаларидан бири. Препарат липидлар алмашинувининг деярли барча кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади. Никотин кислота — витамин В гуруҳининг сувда эрийдиган витамини бўлиб, организмда НАД айланади.

Гиполлипидемик восита сифатида никотин кислотани витамин сифатида қўлланганга нисбатан каттароқ дозада буюрилади.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Никотин кислота холестерин миқдорини ўртача 10–25 % ва учглицеридлар миқдорини эса бирмунча кўпроқ — 30–50 % пасайтиради. Бир вақтда ЮЗЛП катаболизми, айниқса, уларнинг таркибига кирувчи апопротеид А-1 камайиши натижасида ЮЗЛП ХС миқдори 15–30 % ортади. Бу ўзгаришлар ЖПЗЛП синтези тезлигини камайиши билан белгиланади, бунда ЖПЗЛПни ПЗЛПга айланиши тезлашмайди. ЖПЗЛП синтезининг тезлиги ёғ тўқималаридан тушадиган ёғ кислота миқдорини камайиши натижасида пасаяди ва препаратнинг антилипидитик таъсирини намоён қилади. Натижада ПЗЛП ХС миқдори камаяди. Бундан ташқари, никотин кислота ЮЗЛП парчаланиш тезлигини секинлаштиради.

Фармакокинетика

Ичишга қабул қилинганда никотин кислота тез сўрилади, овқат сўрилиш тезлигига таъсир кўрсатмайди. Препарат жигарда фармакологик фаол метаболит — никогинамидга, кейинчалик фаол бўлмаган шакли — метилникотинамидга айланади. Плазма оқсиллари билан кам даражада (20 % кам) боғланади. Никотин кислотанинг 80 % ортиги организмдан буйраклар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври қисқа — 45 мин.

Никотин кислота катта дозада қўлланганда фармакокинетикаси ўзгаради: жигардаги биогрансформацияланиш тезлиги ҳамда интенсивлиги пасаяди ва препаратнинг асосий қисми буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Никотин кислота клиренси буйрак етишмовчилиги, кекса беморларда пасаяди. Бундай ҳолларда препарат кумуляцияланиб, артериал босимни кўтарилишига олиб келиши мумкин.

Кўрсатмалар

Никотин кислота IIА, IIБ ва IV турдаги гиперлиппротеинемияда буюрилади.

Дозалаш тартиби

Никотин кислота гиполлипидемик восита сифатида қўлланганда ичишга катта — 1,5–3 г/сут дозаларда буюрилади, баъзида — 6 г/сут. Бироқ, даволашни юқори бўлмаган дозалардан — 0,25 г суткәсига 3 мартадан буюриш тавсия этилади. Ана шундай дозаларда буюрилганда препаратни томир кенгайтирувчи таъсири билан боғлиқ бўлган ножўя таъсирларининг олди олинади ва секин-аста толерантлик ривожланади. Сўнг, асталик билан 3–4 ҳафта давомида дозани терапевтик миқдоргача ошириб борилади.

Толерантлик ривожланганда препарат қабул қилишда 1-2 кунлик танаффус қилинади, шундан сўнг препаратга нисбатан сезгирлик тикланади. Никотин кислотанинг томир кенгайтирувчи таъсири («алангаланиш» синдроми) овқатдан кейин ёки ацетилсалицил кислотанинг кичик дозалари билан биргаликда қабул қилинса камроқ ривожланади.

Никотин кислотанинг таъсири узайтирилган шакллари мавжуд, масалан эндурацин. У ичакдан бир текис ва секин сўрилади. Эндурацин қабул қилинганда ножўя таъсирлар бир мунча камроқ кузатилади.

Ножўя таъсирлари

• Тери томирларининг кенгайиши («алангаланиш» синдроми), даволашнинг биринчи ҳафталарида кўпроқ кузатилади

- Толерантлик ривожланиши
- Терида тошмалар, қичиниш
- Диспептик бузилишлар, қориндаги оғриқ
- Гиперурикемия ва подагранинг авж олиши
- Гипергликемия
- Жигар дисфункцияси – жигар ферментлари фаоллигини ортиб кетиши
- Гинекомастия

Қарши кўрсатмалар

- Подагра, симптомсиз кечувчи гиперурикемия
- Меъда ва 12 б. ичак касаллигининг авж олиш даври
- Жигар касалликлари
- Қандли диабет
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Никотин кислота куйидаги дори воситаларининг таъсирларини кучайтиради:

• Спазмолитик воситалар, шу сабабли никошпан, никоведин, нигоксин, ксантинол никотинат каби комбинацияланган препаратлар чиқарилади.

- Фибринолитик препаратлар
- Атеросклерозга қарши бошқа препаратлар

Никотин кислота этанолни жигарга кўрсатадиган салбий таъсирини кучайтиради ва гиполлипидемик воситаларнинг қанд пасайтирувчи таъсирларини камайтиради.

Никотин кислотани бошқа ДВ билан бир шприцда юбориш мумкин эмас, чунки кислота бўлгани сабабли, бошқа препаратларнинг фаоллиги ва физикавий-кимёвий хусусиятларини ўзгартириб юборади.

ЎТ КИСЛОТА СЕКВЕСТРАНТЛАРИ – АНИОНАЛМАШТИРУВЧИ СМОЛАЛАР

Анионалмаштирувчи смолалар – холестирамин ва колестипол энг эски гиполлипидемик воситалардан бири ҳисобланади. Улар энг хавфсиз бўлиб, ичакдан умуман сўрилмайди. Шунинг учун 11 ёшдан 20 ёшгача бўлган беморларга айнан ана шу гиполлипидемик воситалар буюрилади, ваҳоланки, бу даврда ГМГ-Коредуктаза ингибиторлари билан даволаш ҳам хавфсиз ҳисобланади, деган маълумотлар ҳам мавжуд.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Холестирамин — аммоний гуруҳини тутувчи полимердир. Ичакда хлор ионлари ўт кислота анионларига алмашади. Бу препаратлар сувда эримайди ва ичакда сўрилмайди. Ичак бўшлиғида ўт кислотаси билан боғланади ва уларнинг реабсорбциясига қаршилик кўрсатади, бу жигарда холестериндан ўт кислоталари ҳосил бўлишига олиб келади. Жигар рецепторларининг ПЗЛП нисбатан фаоллиги кўпаяди ва қонда ПЗЛП ушланиб қолиши ортади. Шундай қилиб, қондаги ПЗЛП ХС миқдори камаяди.

Кўрсатмалар

- Пархез ва бошқа муолажалар етарли самара бермаган ҳолатлардаги гиперлипидемия

- Ўт чиқариш йўллариининг қисман обструкцияси ёки жигарнинг бирламчи биллиар циррози натижасида ривожланадиган теридаги қичинишлар

Дозалаш тартиби

Холестираминнинг 8–24 г кунига 2-3 мартада буюрилади. Кукуни нохуш таъмга эга бўлгани учун кенг қўлланмайди.

Ножўя таъсирлар

- Қабзият, баъзида — диарея

- Диспептик бузилишлар — қўнғил айниши, қусиш

- Қонда учглицеридлар миқдорини ортиб кетиши

- Ёғда эрувчи витаминлар А, Д ва К етишмовчилиги

Қарши кўрсатмалар

- Ўт чиқариш йўллариининг тўлиқ обструкцияси

- Ҳомиладорлик

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Холестирамин ва колестипол бошқа ДВ ичакдан сўрилишини бузади. Шу сабабли, бошқа ДВ ўт кислота секвестрантларини қабул қилишдан 1 с олдин ёки 6–8 с кейин буюриш лозим.

Барча ёғда эрувчи витаминлар сўрилишини сўндиради.

ОМЕГА – 3 – ТҶЙИНМАГАН ЁҒ КИСЛОТА ПРЕПАРАТЛАРИ

Бу гуруҳ препаратлари (асосан эйкозапентаен ва докозагексаен кислота унумлари) комбинацияланган гиперлипидемияда статинлар билан ўтказилаётган монотерапия самара бермаган ҳолатларда учглицеридлар миқдорини камайтириш мақсадида, фибратларга альтернатив ёки статинларга қўшимча равишда буюрилади.

Бу гуруҳ препаратлари қабул қилинганда (асосан Омакор препарати қўлланади) диспептик бузилишлар, бош оғриши, бош айланиши, гипергликемия, жигар жароҳатланиши, баъзида — артериал гипертония кузатилиши мумкин.

Эмизикли даврда препаратни қабул қилиш мумкин эмас. Антикоагулянтлар қабул қиладиган беморлар ёки геморрагик диатезда, жигар касалликлари ва ҳомиладорлик даврида эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

ЭЗЕТИМИБ

Эзетимиб таъсир механизми бўйича — холестеринни ингибитор ичакда сўрилишининг селектив ингибитори ҳисобланади.

Эзетимиб про-дори ҳисобланади. Ичакда сўрилгандан сўнг жигарда метаболизмга учрайди ва фармакологик фаол эзетимиб — глюкоронид ҳосил қилади. Қон плазма-сида препаратнинг кўп қисми (90 %) ва унинг метаболити оқсиллар билан боғлана-ди. Асосий чиқарилиш йўли — ичак орқали.

Буюришга кўрсатма бўлиб гиперхолестеринемия (пархез ва статинларга қўшимча) ҳамда статинларни буюришга қарши кўрсатма бўлган ҳолатлар ҳисобланади.

Препарат қўлланганда диспепсия, бош оғриши, миалгия, миопатия, тушкун-ликка тушиш (4,5 %), баъзи ҳолларда — аллергия реакциялар, токсик гепатит, панкреатит каби ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин.

Эзетимиб эмизикли даврда, 10 ёшгача бўлган болаларга берилмайди. Жигар касалликлари беморлари, ҳомиладорлик даврларида эҳтиёткорлик билан буюрилади.

Гиперлипидемияни дори воситалари билан даволаш пархез тутиш фониди ўтказилади. Гиполипидемик дори воситаси гиперлипидемия турига қараб танланади.

Гиперхолестеринемияда статинларни буюриш мақсадга мувофиқ (ҳаёт сифати ва шаклини яхшилашда кўпроқ тасдиқловчи базага эга). Статинларни максимал дозаларгача титрлангандан кейин ҳам яхши самарага эришилмаса, даволашга анионалмаштирувчи смола ёки эзетимиб қўшилади. Учглицеридлар сони жуда юқори бўлганда фибратлар ва ёки омега-3-ёғ кислоталари танлов препарати ҳисобланади. Гиполипидемик воситанинг ҳар бирига никотин кислота қўшиш мумкин. Гиполипидемик воситалар дозаси шахсий ёндошган ҳолда шундай танланадики, бунда холестерин ва ПЗЛП миқдори «мақсадли» сатҳгача камайиши керак. Даволаш табиий, узоқ муддат давомида ўтказилади.

23-БОБ. ТЕМИР ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Қон ҳажми бирлигида эритроцитлар ва/ёки гемоглобин миқдорининг камайиши натижасида организмда кислород транспортини бузилишига олиб келувчи касалликлар камқонлик қаторига киради. Камқонлик ривожланишининг энг асосий сабабларидан бири — темир танқислигидир (темир танқислиги камқонлиги). Бу касаллик қуйидаги ҳолатларда ривожланади:

- Қон кетиши; бунинг сабаби хайз вақтида кўп қон йўқотилиши; эндометриоз; бачадон миомаси; яраларни бўлиши; МИЙ яраси ва эрозиялари ҳамда кенгайган геморроидал веналардан қон кетиш ва бошқа ҳолатлар бўлиши мумкин.

- Темир моддасини овқат билан етарли миқдорда тушмаслиги ёки уларнинг сўрилишини бузилиши (гастрэктомия, мальдигестия ва мальабсорбция синдромлари ва ҳ.).

- Организмни темир моддасига бўлган талабини ортиб кетиш ҳолатлари (ҳомиладорлик, эмизикли давр, болаларни тез ўсиш даври, сурункали яллиғланувчи касалликлар, ўсмалар ва ҳ.).

Темир танқислиги камқонлиги микроциттар гипохром хусусиятига эга. Унинг клиник белгиларига турли даражада ривожланган умумий ҳолсизлик, бош айланиши, тахикардия, нафас сиқиши ва бошқалар киради.

Бироқ, темир танқислиги камқонлиги темир етишмаслигининг ягона кўриниши ҳисобланмайди. Темир миоглобин каби оксиллар, гемтутувчи ферментлар (цитохром, каталаза, пероксидаза ва металофлавопротеидлар) таркибига киради. Шунинг учун темир танқислигида мушак тўқималарининг метаболизми фақат кислород етиб келишининг пасайиши натижасида эмас, балки митохондриял хужайралар фаоллигини пасайиши сабабли ҳам бузилади. Бундан ташқари, иссиқлик алмашинуви, катехоламинлар метаболизми бузилади, болаларда эса — ўзини тутишида ўзгаришлар, ўқийшга бўлган қобилиятни пасайиши каби ҳолатлар кузатилади. Шу сабабли, темир танқислиги, жумладан, яширин танқислик ташхиси барвақт қўйилиши ва темир препаратлари билан даволаш ўтказилиши зарур.

Тарихий маълумотнома

Даволаш мақсадида темир моддаси ўрта асрларда ва XVI асрда қиз болаларда хлорозни даволашда қўлланилган. XIX асрда камқонликни даволашда француз терапевти Пьер Блю яратган, таркибида темир моддаси бўлган «Блю пилюлаларидан» фойдаланилган. Бироқ, темир моддасининг алмашинувига Мак-Канс ва Уиддоусон (1937) ҳамда плазмада темир миқдорини аниқлаган Гельмейер ва Плотнер ишларида замонавий назар ташланган. 1947 йилда Лорелл плазмада темир ўтказувчи оксилни ихтиро қилди ва уни трансферринол деб номлади. Радиоизотоплар ёрдамида 50-йилларда темирни организмдаги алмашинуви янада чуқур ўрганилди.

Темир алмашинуви

Темир гемоглобиннинг зарур таркибий қисмининг бири ҳисобланади. Унинг организмда етишмаслиги эритроцитларда гемоглобин миқдорини камайиб кетиши ва камқонлик ривожланишига олиб келади.

Организмдаги темирнинг умумий миқдори 4–5 г таъкил қилади. Унинг учдан икки қисми эритроцитларда, қолган қисми эса, захира сифатида жигар, мушак ва суяк кўмигида жойлашган бўлади. Темирнинг тахминан 30 мг доимо плазмада оқсил-ўтказувчи – трансферрин билан қисман боғланган ҳолда айланиб юради,

Организмдаги темирнинг барча миқдорини ишлатиладиган ва захирадаги (депо) темирга ажратиш мумкин. Ишлатиладиган темирнинг кўп қисми гемоглобин таркибига – 1 мл эритроцитда 1,1 мг (20 ммоль/л) киради. Бундан ташқари, темир миоглобин, гемтутувчи ва бошқа ферментлар таркибида тугилади (98-жадвалга қаранг).

98-жадвал

Темирнинг организмдаги миқдори, мг/кг

Ишлатиладиган темир	Эркаклар	Аёллар
Гемоглобин	31	28
Миоглобин ва ферментлар	6	5
Захирадаги темир	13	4
Умумий қисми	50	37

Темир захираси апоферритиннинг темир билан комплексидан иборат бўлган ферритин шаклида сақланади. Ферритиннинг учдан бир қисми гемосидерин номли агрегатлар таркибига киради; захира кўпайиши билан айнан шу фракция ортиб боради. Темир захираси асосан, макрофаг ва гепатоцитларда, бироз қисми – мушакларда сақланади.

Темир транспорти учун плазма оқсили трансферрин жавобгар. Трансферрин махсус қобилият рецептор билан боғланади ва эндоцитоз усулида ҳужайрага тушади. Нордон муҳитда темир бу комплексдан диссоциацияланади ва ҳужайра ичида қолади. Организмда ферритин гени экспрессияси ва трансферрин рецептори темирни тушишига қараб бошқарилади. Темир миқдори ортиб кетганда трансферрин рецептори синтези камаяди, ферритин ишлаб чиқарилиши эса аксинча, ортади. Темир етишмовчилигида ҳужайралар трансферрин рецепторлари синтезини катта миқдорда экспрессиялайди ва ферритин миқдорини камайтиради, чунки, айнан шунда темирни ишлатилиши ортади ва уни захирага ўтиб кетишини олди олинади.

Катталарда плазмага ҳар куни 30–40 мг ёки тахминан 0,46 мг/кг темир ўтади. Темир алмашинуви асосан макрофаг ва эритроцитларда кечади. Плазманинг тахминан 80 % темири суяк кўмигига тушади ва ҳосил бўлаётган эритроцитларга айланади. Бу эритроцитлар қонда тахминан 120 сутка давомида айланиб юради ва макрофаглар таъсирида парчаланadi. Парчаланган эритроцитлардаги темирнинг бир қисми трансферрин билан бирикиб, плазмага қайтади; қолган қисми ферритин билан боғланиб, темир захирасини тўлдирadi.

Темир алмашинуви учун захиранинг юқори даражада сақланиб туриши хос. Соғлом эркакнинг меъда-ичак йўлидан ўт орқали, қуриган эпителиал ҳужайра, чиқиб кетган эритроцитлар ва сийдик орқали суткасига тахминан 1 мг темир йўқолади. Аёллар кўшимча равишда яна хайз вақтида йўқотади. Бола туғиш қобилиятидаги даврдаги аёллар суткасига 0,5 мг темир йўқотади, 10 % аёлларда эса, бу кўрсаткич 2 мг/суткани ташкил этади. Ҳомиладорлик даврида темирга бўлган талаб янада кўпроқ ортади (99-жадвалга қаранг).

Темирга бўлган суткалик талаб ва унинг овқатдаги миқдори, мкг/кг

	Талаб	Овқатдаги миқдори	Нисбати бори/талаби
Эмизикли болалар	67	33-66	0,5-1
1-12 ёшгача болалар	22	48-96	2-4
Ўсмирлар	21	30-60	1,5-3
Қизлар	20	30-60	1,5-3
Катта ёшли эркеклар	13	26-52	2-4
Катта ёшли аёллар	21	18-36	1-2
Ҳомилдорлар (II ва III учойлик)	80	18-36	0,22-0,45

Шундай қилиб, организмни темирга бўлган талаби деярли катта эмас, табиий, организмдаги темирнинг умумий миқдори унинг сўрилишини белгилайди. Темирни МИЙ сўрилиши иккита йўл билан амалга ошади:

- Тез тўйинувчи ферритинли фаол транспорт физиологик механизм бўлиб, овқат таркибдаги кўп бўлмаган, органик темирни (3-4 г/сут) тушишини таъминлайди. Бунда, учвалентли темирнинг Fe^{3+} сўрилиши тикланган икки валентли темирга Fe^{2+} нисбатан ёмонроқ кечади.

- Пассив транспорт – концентрация градиенти бўйича оддий диффузия усулидир (одатда, катта дозада темир препарати қабул қилинганда кечади).

Физиологик сўрилиш ферритинли механизм ҳисобига 12 б. ичак ва ингичка ичакнинг юқори қисмида кечади. МИЙ шиллиқ қобигидаги апоферритин оқсили сўрилган Fe^{2+} бир қисмини боғлаб, Fe^{3+} + ферритин комплекси ҳосил қилади. Ичак тўсигидан ўтиб, бу комплекс трансферрин билан боғланади ва турли тўқималарга етиб бориб, яна ажралади. Пассив сўрилиш ичак бўйлаб амалга ошади.

Сўрилиш жараёнига молекуляр темирни хлорид кислота (дорили темирдан ташқари), аминокислота, фруктоза ва бошқалар таъсирида ионизацияланиши ижобий таъсир кўрсатади.

Темирга бўлган суткалик талаб ўсиш даври мобайнида унинг физиологик йўқотилиши ва ишлатилиши билан белгиланади. Агарда, катта ёшдаги эркекка ҳар кўни 1 мг атрофида темир керак бўлса, аёл кишига – 1,4 мг, ҳомилдорликнинг иккинчи ва учинчи учойлигида эса – 5-6 мг, эмизикли болага ҳам худди шу миқдорда темир моддаси керак бўлади. Темирга бўлган суткалик талаб ва унинг овқатдаги миқдори (100-жадвалда келтирилган).

Темир танқислиги камқонлигини даволашда номедикаментоз воситалардан ташқари, ичишга ва парентерал усулда юбориладиган темир препаратлари қўлланади.

Ичишга қабул қилинадиган темир препаратларининг фармакокинетикаси

Темирни МИЙ сўрилиш механизми юқорида ёритиб ўтилди. Сўрилишнинг тўлиқлиги ва тезлигига қатор омиллар таъсир кўрсатади, буларга кимёвий тузилиши (Fe^{2+} 3-4 баробар тезроқ сўрилади), қобикларнинг борлиги ва хусусияти, таъсирни узайтирувчи қобиклар тури, бошқа бирикмаларнинг борлиги (юқори жойлашган фаол моддалар, ноорганик тузлар, аминокислоталар, витамин ва ҳ.), овқатни борлиги ҳамда препарат дозаси ва бемордаги темир миқдорининг кўрсаткичи киради. Fe^{2+} сўрилиши препаратнинг дозасига боғлиқ: бирламчи доза 40 дан 400 мг оширилса, унинг сўрилиши 30-35 % дан 5-7 % гача камаяди. Бирламчи ва суткалик

дозалар 130–150 мг ва 400–450 мг кўпга оширилса, организмга тушадиган тикланган Fe^{2+} миқдорини айтарли даражада ортиши кузатилмайди. Сутка давомида сўрилла оладиган темир миқдори 100 мг ташкил этади. Организмдаги темир захираси нормага яқин бўлса, киритилган темирнинг 3–7 % кўп бўлмаган қисми сўрилади; латент етишмовчиликда бу кўрсаткич 15–17 %, темир танқислиги камқонлигида эса – 25–30 % ортади. Темир препарати оч қоринга қабул қилинганда яхшироқ сўрилади.

Темир препаратларининг таснифи

- Монокомпонент препаратлар таркибида фақат темир тузини тутади:
 - Fe^{3+} -FeOH тутувчи полимальтозли комплекс (мальтофер);
 - Fe^{2+} -глюконат (ферронал); сульфат (**Гемофер – вена ичига юбориш учун 10, 30 мл эритма**; гемофер пролангатум, актиферрин, тардиферон, ферроградумент); фумарат (хеферол); хлорид тутувчи (гемофер) препаратлар.

- Комбинацияланган препаратлар таркибига темирдан ташқари киради:
 - аскорбин кислота (витамин С Fe^{3+} ни Fe^{2+} га ўтказди) – сорбифер дурулес;
 - фолат кислота – Мальтофер Фол, гинотардиферон, ферретаб.

Олти ёшдан кичик бўлган болаларга темир препаратларини сироп (актиферрин), томчи (гемофер), суспензия кўринишида бериш мақсадга мувофиқ.

Куйидаги 100-жадвалда таъсири узайтирилган ва узайтирилмаган препаратлардаги темир миқдори келтирилган.

100-жадвал

Ичишга қабул қилинадиган, таъсири узайтирилган препаратлардаги темир миқдори
(Кукес В.Г., 2008)

Препарат	Элементар темир миқдори, мг
Гемофер пролангатум	105
Тардиферон	80
Ферроградумент	105

101-жадвал

Ичишга қабул қилинадиган препаратлардаги темир миқдори
(Кукес В.Г., 2008)

Препарат номи	Таркибига кирувчи туз	Туз миқдори, мг	Элементар темир миқдори, мг
Актиферрин	Сульфат	113,85	34,5
Ферронал	Глюконат	300	50
Хеферол	Фумарат	350	100

Баъзи ҳолларда темир препаратларини парентерал усулда юбориш афзал ҳисобланади, бундай ҳолатларга киради:

- Камқонлик (ҳомиладорликнинг III убойлигида операциядан олдин)
- Ичишга қабул қилинадиган препаратларни кўтара олмаслик (яра касаллигини авж олиш даври, ярали колитлар, энтеритлар)
- Сўрилишни бузилиши (узоқ муддат, тез-тез ривожланадиган ич кетиши, мальабсорбция синдроми)
- Сурункали, бутунлай бартараф бўлмайдиган қон кетишлар
- Организмда темир захирасини бутунлай тугаши

Вена ичига юбориш учун қўлланади:

– чидамлиги жуда юқори бўлган, юқори молекуляр декстранли FeOH_3 , турғун комплекси;

– организм 90 % ўзлаштирадиган Fe^{3+} сахарат (феррум-лек, ферковен). Феррум лек паст молекуляр декстран-темир кўринишида мушак орасига ҳам юборилади. Препаратлар юборилгандан 12–24 с ўтгач, темирнинг биринчи бўлаклари эритроцитларда аниқлана бошлайди, аммо гемоглобиннинг синтези учун темирнинг кўп қисми жигарни эндоплазматик ретикулуми, талоқ ва суяк кўмигида йиғиладиган ферритинли комплексдан (Fe^{2+} -аппоферритин) тушади.

Мушак орасига юбориш учун қўлланади:

– қисман гидролизланган паст молекуляр декстранли FeOH_3 комплекси (КосмоФер). Препарат секин сўрилади – 72 соатда 50 %; инъекция соҳасида 3-ҳафтагача 25 %, қолган қисми ундан ҳам кўп муддат сақланиб қолади.

– темир-сорбитолли комплекс (фербитол, эктофер – темир сорбитолли комплекснинг молекуляр оғирлиги 3000–5000 Д).

Мушак орасига юборилганда биринчи 12 соат мобайнида юборилган дозанинг 85 % сўрилади. Қондаги максимал миқдори 2–8 с; 12–24 с кейин биринчи қисмлари эритроцитларда аниқлана бошлайди. Препаратнинг юборилган дозасини 20–40 % сутка давомида сийдик орқали чиқарилади; организмдан эктофер 10 с, фербитол препарати эса 20 кун давомида тўлиқ чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Темир танқислиги камқонлиги.
- Камқонлик бўлмаган ҳолатда темирни кўп йўқотилиши (қон кетиши, доимий донорлик) ёки талаб катта бўлган ҳолатлар (ҳомиладорлик, эмизикли давр, тез ўсиш даври), B_{12} -етишмовчилиги камқонлигининг маълум бир босқичларида ривожланадиган темирнинг латент танқислиги.

Дозалаш тартиби ва суткалик дозани ҳисоблаш

Организмга киритиладиган темирнинг суткалик миқдори 20–30 мг Fe^{2+} ташкил (100 мг Fe^{2+} ичиш билан таъминланади) қилиши керак. Бу кўрсаткич тананинг вазни, жинси, организмдаги темир танқислигининг даражасига қараб кўпроқ ёки камроқ бўлиши мумкин. Препарат яхши кўтарилса, унинг суткалик дозаси секин-аста оширилиб, 75–100 мг/сут (яъни, 300–400 мг препарат) етказилади. Темирнинг дозасини 300–400 мг/сут ошириб юбориш мақсадга мувофиқ эмас, чунки бу сўрилишни орттиришига олиб келмайди. Шундай қилиб, темирнинг суткалик дозаси катталарда 100–300–400 мг/сут ташкил қилади. Юборилиш йўлига қараб зарур бўлган темирнинг суткалик дозаси 102-жадвалда келтирилган.

Темир препаратлари буюрилганда суткалик доза 3–4 мартада қабул қилинади. Уни овқатдан 1 с олдин ёки овқатдан 2 с кейин қабул қилиш тавсия этилади. Даволанишнинг умумий давомийлиги – 2-3 ой, темир танқислигининг оғир даражаларида – 4–6 ойни ташкил этади. Гемоглобин миқдори 120 мг/л ташкил этгандан кейин, темир захирасини ҳосил қилиш мақсадида яна 1-2 ой мобайнида темир препаратларини қабул қилиш тавсия этилади.

Темир препаратлари парентерал қўлланганда организмга юборилаётган темирнинг миқдори 100 мг ортиб кетмаслиги керак. Ундан юқори дозалар юборилса, темирнинг токсик таъсирлари ривожланиши мумкин. Бирламчи дозани аста-секинлик билан – ҳар кун и ёки 1-2 кун оралатиб, 25 дан 100 мг ошириб бериш тавсия этилади. Мушак орасига юборишга мўлжалланган препаратларни вена ичига юбориш мумкин эмас.

Юборилиш йўлига қараб темирнинг суткалик дозаси
(Кукес В.Г., 2008)

Юбориш йўли	Минимал самарали суткалик дозаси		Максимал самарали суткалик дозаси		Юборилиш сонн
	элементар Fe ²⁺ , мг	препаратнинг	элементар Fe ²⁺ , мг	препаратнинг	
Ичишга	20-30	100 мг	75-100	300-400 мг	3-4, препарат яхши кўтарилса, суткалик доза 6-8 мартада қабул қилиниши мумкин
Парентерал	25	0,5 мг	100	2-5 мл	Ҳар куни ёки ҳафтасига 3 марта

Ножўя таъсирлар

Темир препаратлари 180-200 мг/сут дозада ичишга қабул қилинганда 10% беморларда препаратни қабул қилмасликка олиб келадиган қуйидаги ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин:

- Тери қопламларини қизариб кетиши
- Кўнгил айниши, иштаҳани пасайиши, анорексия
- Қабзият (темир ионлари ичак моторикасининг физиологик рағбатлангирувчиси бўлган олтингугуртни боғлайди), баъзида — ич кетиши
- Эпигастрал соҳада оғриқ, хиқчоқ, ичак коликаси
- Ахлатни, баъзида сийдикни қора рангга бўялиши (темир сульфид ҳосил бўлиши ҳисобига)

• Темир препаратларини катта дозада узоқ вақт қўлланганда болаларда оғир даражали рахит (фосфорнинг ассимиляциясига таъсири) ривожланиши мумкин.

Темир препаратларини 300 мг/сут ва ундан кўп дозада қабул қилганда 25 % ҳолатларда бошқа ножўя таъсирлар ҳам ривожланиши мумкин. Яра касаллиги, энтеритлар, ярали колитнинг авж олиши мумкин.

Енгил даражадаги ножўя таъсирлар (кучсиз ривожланган диспептик бузилишлар) ривожланганда дозани камайтириш, овқат қабул қилиш вақтида ёки овқатдан кейин дарҳол қабул қилиш, бошқа тузли препаратга ўтиш, таъсири узайтирилган дори шаклига ўтиш тавсия этилади. Агарда ножўя таъсирлар кучлироқ ривожланган бўлса, у ҳолда парентерал усулга ўтиш мақсадга мувофиқ. Ножўя таъсирларнинг оғир даражаларида темир препаратлари бекор қилинади.

Парентерал усулда юборилганда:

• Локал оғриқлар, инфилтратлар, лимфоаденопатия билан маҳаллий яллиғланувчи реакциялар

- Инъекция соҳасидаги терини жигар рангга бўялиши
- Вена бўйлаб оғриқ, флебитлар (в/и юборилганда)
- Нефротик таъсир, лейкоцитурия, сийдик инфекцияларини авж олиши

Ножўя таъсирлар ривожланишига кўра кўп (5 %) ва кам учрайдиган турлари фарқланади. Кўп учрайдиган ножўя таъсирларга юзга қон қуолиш хисси, бош айланиши, кўнгил айниши, кескин ҳолсизлик, веналар окклюзияси, маҳаллий оғриқ ва инфилтрациялар киради. Темир препаратлари парентерал юборилганда ножўя таъсир ривожланиш хавфи юқори бўлади.

Ножўя таъсирларнинг намоён бўлиш даражаси ҳам турлича бўлади — энгил, оғир ва ўта оғир даражали. Энгил даражали реакцияларга ҳолсизлик, бироз бош оғриши, бош айланиши, тахикардия хос. Ножўя таъсир симптомлари ўртача ривожланганда мушакларда нохуш сезгилар, бел соҳасида оғриқ, диспептик бузилишлар ривожланади. Бундан ташқари, титраш, лихорадка, терлаш, кўкрак қафасида сиқувчи оғриқлар, уртикар тошмалар ҳам кузатилиши мумкин. Оғир даражали ножўя таъсирлар нафас сиқиши, кўкрак қафасида оғриқлар, тахикардияни кучайиб кетиши, терлаш каби белгилар билан намоён бўлади. Баъзи ҳолларда анафилактик шок, тутқаноқ синдромли энцефалопатиялар ҳам ривожланиши мумкин.

Ножўя таъсирлар одатда биринчи юборишларда ривожланади. Улар барвақт (инъекциядан сўнг 10–30 мин давомида) ва кечиккан (1–24 с) бўлиши мумкин. Кечиккан ножўя таъсирларга титраш, лихорадка, оғриқли синдромлар, лимфоаденопатия киради.

Темир-сорбитолли комплекс (фербитол, эктофер) қўлланганда оғизда металл таъми пайдо бўлиши, таъмни билиш хиссини ўзгариши мумкин. Декстранли комплекслар юборилгандан сўнг, билирубинга нисбатан сохта ижобий реакция ривожланиши мумкин.

Темир дозасини ортиб кетганининг биринчи симптомларига қориндаги оғриқ, умумий ҳолсизлик киради. Катталарда темир моддаси билан ўткир захарланиш деярли кузатилмайди, бироқ болалар ва чақалоқларда 1 г ортиқ темир сульфат моддаси токсик таъсир кўрсатиши мумкин. Темир моддалари билан захарланишларда ичишга дефероксамин (десферал) буюрилади, унинг 5–10 г (10–20 та ампуласи олдиндан сувда эритиб олинади) МИЙ сўрилиб улгурмаган темир ионларини боғлаб олади. Сўрилган темир моддасини организмдан чиқариб юбориш учун препаратни ҳар 3–12 с м/о 1–2 г юборилади.

Қарши кўрсатмалар

- Организмда темир моддасининг миқдори меъёрида бўлган ёки ортиб кетган ҳолатлардаги гипохром камқонлик
- Аллергик касалликлар
- Оғир даражали коронар етишмовчилик, артериал гипертензия (парентерал усул)
- Ўткир гломерулонефрит
- Фаол яллиғланиш давридаги пиелонефрит
- Гепатит, фаол даври
- Жигар ва буйрак етишмовчилиги

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

• Клиник ҳолати — ҳолсизлик, бош айланиши, соч ва тирноқларда дистрофик ўзгаришларни камайиши, мушак тонусини ортиши, умумий ахволни яхшиланиши, ножўя таъсирларни ривожланмагани.

• Ретикулоцитлар миқдорини аниқлаш (даволаш бошлангандан 3–7 сутки ўтгач). Ретикулоцитлар миқдорини ортиши даволашни самарадорлигини кўрсатади. Максимал ретикулоцитар реакция 7–14 суткада ривожланади.

• Темир моддаси дозаси аниқ танланганда гемоглобин миқдори 5–14 кундан кейин аниқланади. Гемоглобин миқдорининг пастки чегарасига 3–4 ҳафтада эришилади. Гемоглобин кўрсакичи 2–3 ойда тўлиқ меъёрига келади.

- Эритроцитлар миқдори ва «сифатини» назорат қилиш.
- Қон зардобиди темир, плазмада ферритин ва трансферрин миқдорини аниқлаш.

- Организмда темир захирасини меъёрлашиши, суяк кўмигида гемосидерин пайдо бўлиши.

- Темир сўрилиши даражасини радиоактив усулда аниқлаш.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсири

- Темир тетрациклинлар билан сўрилмайдиган хелат бирикмалар ҳосил қилади, шу сабабли, ҳам темир, ҳам тетрациклинларнинг сўрилиши бузилади. Агарда бу икки препаратни бир вақтда буюриш зарурияти тугилса, у ҳолда уларни қабул қилиш орасида 2 с интервал қилиш тавсия этилади.

- Алюминий, магний ва кальций тутувчи антацидлар темирни сўрилишини ёмонлаштиради.

- Аскорбин ва янтар кислоталар, лактоза, фруктоза, декстрозаларни бир вақтда икки валентли темир тутувчи темир препаратлари билан қўлланса, уни уч валентлига оксидланишига тўсқинлик қилади ва сўрилишини оширади.

- Алкоголь, айниқса, катта миқдорда, темир препаратлари билан бирга истеъмол қилинса, темир моддаси билан захарланиш хавфи ортади, чунки унинг сўрилишини ошади.

- Левомецетин суяк кўмиги реакциясини секинлаштириб, темир препаратларининг терапевтик таъсирини сусайтиради.

- Темир препаратларини чой билан ичиш мумкин эмас, чунки танин темир билан сўрилмайдиган бирикмалар ҳосил қилади.

- Нон, сут ва сут махсулотлари, тухум, оксалатларга бой сабзавотлар темир моддасини сўрилишини камайтиради. Шунинг учун темир препаратларини овқатдан 1 с олдин ёки 2 с кейин буюриш керак.

- Меъда ости беши ферментлари 1-2 с мобайнида темир сўрилишини сўндиради. Холестирамин ҳам ана шундай хусусиятга эга.

- Фторхинолонли антибиотиклар (ципрофлоксацин, ломефлоксацин) ҳам темир билан ёмон сўриладиган хелат бирикмалар ҳосил қилади. Бундай комбинациядаги даволаш ўтказиш зарурияти бўлганда темир препаратлари шундай ораликда буюрилиши керакки, унда антибиотик қонда максимал концентрация ҳосил қилиб бўлган бўлиши керак.

24-БОБ. ПСИХОТРОП ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Психотроп дори воситаларни (одамнинг ҳаракати ва фикрлаши, эмоционал ҳолатига таъсир кўрсатувчи препаратлар, масалан, тинчлантирувчи ёки рағбатлантирувчи) кенг қўлланиши 1950-йилларнинг ўртасидан бошланиб, ҳозирги вақтга келиб, шифокорларнинг беморларга берадиган тавсиясини 10–15 % ташкил этади. Бу воситларнинг оммабоплиги биринчидан, бирламчи психик бузилишларни кенг тарқалганлиги ва иккинчидан, соматик касалликларни даволашда қўлланадиган кўп дори воситалар кайфият ва фикрлашга таъсир кўрсатиши билан боғлиқ.

Психик бузилишларни даволашда қўлланадиган дори воситалар хусусий психотроп таъсирга эга бўлиб, одамнинг аффектив ҳолатига таъсир кўрсатиши бўйича баъзи препаратларга (ёки гуруҳга) хосдир. Бу препаратлар одам психикасига тормозловчи (психолептик) ёки фаоллаштирувчи (психоаналептик) таъсирлар кўрсатиши мумкин.

Психотроп дори воситалар таснифи

Юқорида айтиб ўтилгандек, бу гуруҳ ДВ кўрсатадиган асосий психотроп таъсири бўйича психолептик ва психоаналептик гуруҳларига бўлинади. Психолептик дори воситалари МНТ тинчлантирувчи, тормозловчи ва депремирловчи таъсирларни кўрсатади. Психоаналептик моддалар эса аксинча, кўзгатувчи, рағбатлантирувчи, фаоллаштирувчи ва психоэнергезияловчи таъсирларни кўрсатади. Баъзи олимларнинг фикрича, психоаналептикларга нейрометаболик рағбатлантирувчи воситалар (ноотроплар, церебропротекторлар, адаптогенлар) ҳам киради. Психотроп ДВ таснифи 103-жадвалда келтирилган.

103-жадвал

Психотроп дори воситаларнинг таснифи

Психолептик воситалар	Психоаналептик воситалар
Антипсихотиклар (нейролептиклар)	Антидепрессантлар (тимоаналептиклар)
Анксиолитиклар (транквилизаторлар) ва уйқу чақирувчилар (гипнотиклар)	Психостимуляторлар (психотониклар)
Нормотимиклар (тимоизолептиклар)	Нейрометаболик рағбатлантирувчилар (ноотроп воситалар, церебропротекторлар ва адаптогенлар)*

* Бу гуруҳ препаратлари психоаналептикларга шартли равишда киритилган

Шуни таъкидлаш лозимки, мазкур тасниф шартли характерга эга, чунки алоҳида гуруҳлар орасида иккала гуруҳ хусусиятларига эга бўлган кўплаб аралаш хусусиятли препаратлар мавжуд. Масалан, тимонейролептик сульпиридтитомтранквилизаторлар — алпразолам ва транквилоноотроплар — мексидол* бунга мисол бўлади.

ПСИХОЛЕПТИК ДОРИ ВОСИТАЛАР

Психолептик воситалар тинчлантирувчи, одам психикасига сўндирувчи таъсирлар кўрсатади ва қуйидаги гуруҳ препаратларини ўзига мужассамлаштиради:

- Антипсихотиклар (нейролептиклар) – психик симптоматика ва психомотор таъсирчанликни қайтарувчи ДВ.
- Анксиолитиклар (транквилизаторлар) – невротик синдромли беморлар ҳамда соғлом одамларга тинчлантирувчи, ҳаяжонга қарши ва антифобик таъсирлар кўрсатувчи ДВ.
- Гипнотиклар – уйқу чақирувчи ёки уни келишини осонлаштирувчи ДВ.
- Нормотимиклар (тимоизолептиклар) – аффектив ҳолат (кайфиятни ўзгартирувчанлиги) бузилишларини енгилаштирувчи, профилактика мақсадида қўлланганда эса, депрессив ва маниакал симптоматика ривожланишини олдини олувчи ДВ.

АНТИПСИХОТИК ДОРИ ВОСИТАЛАР (НЕЙРОЛЕПТИКЛАР, КАТТА ТРАНКВИЛИЗАТОРЛАР)

Нейролептикларга сульпирид, галоперидол (Галоперидол Рихтер табл. 5 мг; инъекция эритма 5 мг/1 мл; Галоперидол Деканоат м/о юбориш учун 50 мг/мл), флупентиксол, флуфеназин, перфеназин, хлопротиксен, тиоридазин, левомепромазин, рисперидон (Ридонекс, табл. 1,2,4 мг; Седарекс), клозапин, оланзапин каби препаратлар киради. Бу препаратлар психогик соматика ва психомотор таъсирчанликни орқага қайтариш (редукция) хусусиятига эга.

Тарихий маълумотнома

Фенотиазин унумлари XX асрнинг охирларида Европада анилинли бўёқлар, хусусан метилени кўк ишлаб чиқарилаётганида синтезланган. 1930-йилларнинг охирларида ана шу унумларнинг бири – прометазин воситаси антигистамин ва седатив таъсирга эга экани аниқланган. Бироқ, 1940-йилларда психик бузилиш бўлган беморларда прометазин таъсирчанликни баргараф этиш учун қўлланганда, кутилган натижалар олинмади.

Шу билан бир вақтда, кемирувчиларда прометазин барбитуратларнинг таъсирини кучайтириши ҳам аниқланган. Бу ўхшаш хусусиятларга эга бошқа фенотиазин унумларини излашга ундади ва натижада. 1949-1950 йилларда Шарпантье *хлорпромазинни* синтезлади. Лабори ва ҳамкасблари бу модда умумий анестезия воситалар таъсирини кучайтириш қобилиятига эга экани ва «сунъий гипбернация» (гипотермия билан сунъий уйқу) чақирилишини ёритиб беришди. Хлорпромазин хушни йўқотмасдан, психомотор тормозланиш ва уйқучанликни чақирарди. Кейинчалик бундай таъсир *атарактик ёки нейролептик* номини олди.

Психик бузилиши бўлган беморларни хлорпромазин билан даволашга биринчи бўлиб, 1951-1952 йили Парижда Парер ва Сигвальд ҳаракат қилди. 1952 йили Делей ва Деникер шуни аниқлашдики, хлорпромазин фақтгина таъсирчанлик ва кўрқиш хиссини сўндириб қолмай, балки психозларнинг кечувини ҳам яхшилар экан. Америка қитъасида, 1954 йили Монреалда Леманн ва Ханракен, сўнг Филадельфияда Уинкелман хлорпромазинни психомотор таъсирчанлик, мания ва шизофренияни даволашда биринчи бўлиб қўллашди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Нейролептикларнинг фармакодинамик таъсирларини махсус таъсирлар ривожланиши учун маъсул, умумий фрагментга эга бўлган кимёвий тузилиши белгилайди. Молекула ва ён занжирининг тузилишини хусусиятларига боғлиқ бўлган нейролептикларнинг қуйидаги турли гуруҳчалари — фенотиазинлар, тиоксантлар, бутирофенонлар, пиперазин унумлари, бензамидлар ҳамда индол, пиримидин ва раувольфий унумлари фарқланади. Фенотиазинлар ўз ўрнида алифатик, пиперазин ва пиперидин унумларига бўлинади.

Фенотиазиннинг алифатик унумлари кучли адрено- ва холиноблокловчи фаолликка эга бўлгани учун кучли седатив таъсир ва экстрапирамидал тизимга эса, камроқ намоён бўладиган таъсирларни кўрсатади. Фенотиазиннинг пиперазин унумлари кучсиз адрено- ва холиноблокловчи таъсирларни кўрсатади, ammo кучли дофаминблокловчи таъсирга эга бўлгани сабабли, экстрапирамидал бузилишлар жуда яққол намоён бўлиб кечадиган кучли антипсихотик таъсирларни ривожланади. Фенотиазиннинг пиперидин унумлари ва бензамидлар ўртада жойлашган бўлиб, дофаминблокловчи таъсири кам намоён бўлгани учун антипсихотик таъсири ўртача намоён бўлади.

Антипсихотик воситалар допаминнинг нейромедиаторлари таъсирига нисбатан ривожланадиган антагонистик таъсири бош мияда аниқланган бир нечта турдаги постсинаптик рецепторлар сатҳида амалга ошади.

Хақиқий нейролептиклар ёки биринчи авлод нейролептиклари (аминазин ва галоперидол) допаминни D_2 -рецептор ва камроқ даражада, D_1 -рецепторларга мансуб бўлган постсинаптик допамин рецепторларига кўрсатадиган таъсирларини ингибирлайди. Турли «классик» антипсихотик воситалар кенг доирали фармакологик таъсир (масалан, α -адренорецепторлар, гистамин ва холинорецепторлар блокадаси ва қобикларга нисбатан тўғридан-тўғри таъсир) кўрсатса ҳам, уларнинг умумий хусусияти дофамин рецепторларини блоклашдан иборатдир. Клиник белгилари паркинсонизмга ўхшаш ривожланган экстрапирамидал ножўя таъсирларнинг асосида айнан ана шу механизм ётади.

Нотипик нейролептиклар ёки иккинчи авлод нейролептиклари (клозапин, рисперидон, zipразидин ва ҳ.) D_1 -рецепторларнинг антагонисти ҳисобланади. Уларнинг антипсихотик фаолиги биринчи авлод нейролептикларининг кучи билан ўхшаш, ammo улар D_2 -рецепторларга камроқ даражада таъсир қилиб, D_3 -рецепторларга ҳам маълум даражада таъсир кўрсатиши хусусиятига эга. Бу препаратлар экстрапирамидал ножўя таъсирлари кам намоён бўладиган, самарали антипсихотик воситалар ҳисобланади.

Нейролептиклар яна серотонинли C_1 -, C_2 - ва C_3 -рецепторларга ҳам таъсир кўрсатади. Улар C_{1a} -рецепторга рабатлангирувчи таъсир кўрсатади, натижада антипсихотик таъсир кучаяди, когнитив бузилишларнинг намоён бўлиши даражаси пасаяди, негатив симптоматика, тимоланлептик таъсирлар камаяди ва экстрапирамидал ножўя таъсирларнинг ривожланиши даражаси пасаяди. Иккинчи авлод нейролептиклари C_{2a} -рецепторларни блоклаб, негатив симптоматикани қайтаради, когнитив фаолиятни яхшилайди, уйқунни бошқаради, агрессивликни камайтиради, депрессив симптоматика ва мигренли оғриқларни сусайтиради. C_3 -рецепторлар асосан лимбик соҳада жойлашган бўлиб, уларнинг блокадаси қусинга қарши таъсирини белгилайди ҳамда антипсихотик ва анксиолитик таъсирларни кучайишига олиб кетади.

Паркинсонсимон симптоматикани намоён бўлиш даражаси уларни М-холинорецепторларни блоклаш хусусиятига боғлиқ. Холинергик ва дофаминергик тизимлар экстрапирамидал тизим ядролари фаолиятига қарама-қарши таъсир кўрсатади. Тиоридазин, хлорпрогиксен, клозапин ва оланзапин препаратлари кучли марказий м-холиноблокловчи таъсир кўрсатади ва экстрапирамидал ножўя таъсир-

ларни деярли чақирмайди. Галоперидол ва пиперазинли фенотиазинлар дофаминли рецепторларни кучли, холинорецепторларни эса, кучсиз даражада блоклайди. Ана шу ҳолат уларнинг экстрапирамидал бузилишларни чақиришини белгилайди. Бу ўзгаришлар препаратлар жуда катта дозада қўлланганида ва уларнинг холино-блокловчи таъсири сезиларли бўлганида камайиши мумкин.

Нейролептикларни H_1 -гистамин рецепторларига кўрсатадиган блокловчи самараси седатив таъсирни ривожланиши, иштаҳа ва тана вазнининг ортиши, аллергия ва кичинишга қарши таъсирлар кўринишида намоён бўлади.

Кўпгина нейролептиклар α_1 -адренорецепторларга ҳам блокловчи таъсир кўрсатгани сабабли, улар қўлланганида артериал гипотензия, тахикардия каби нохўя таъсирлар ривожланиши мумкин.

Фармакокинетика

Кўп бирикмаларни юқори даражада липофил бўлишига қарамай, кўпгина препаратлар МИЙ нотекис сўрилади. Бу препаратларни меъда ва ичак моторикасини пасайишини чақирувчи ангихолинергик таъсирга эга экани ва сўрилиш даражасини камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Препаратлар ичишга қабул қилинганда биосингвчанлиги 60–80 % ташкил қилади.

Нейролептиклар қон плазмаси оқсиллари (88–99 %) ҳамда бошқа тўқималар қобиғига нисбатан юқори даражада яқинликка эга. Ана шу хусусиятларига асосан, препаратлар мия, ўпка тўқималари ва бошқа яхши перфузияланадиган органларда йиғилади. Нейролептиклар йўлдошдан осон ўтади ва катта дозаларда қўлланганда янги туғилган чақалоқларда экстрапирамидал бузилишлар чақириши мумкин.

Препаратлар фаол биотрансформацияга учрайди, биотрансформация фақатгина жигарда эмас, балки ўпка, мия, буйрак ва ичакда ҳам кечади. Нейролептикларнинг метаболизми мураккаб биокимёвий жараёнлар – оксидланиш, деметилланиш, гидроксилланиш, глюкурон кислота билан конъюгацияланиш ва дезгалогенизацияланиш билан боғлиқ бўлиши натижасида кўп миқдорда фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил бўлади.

Нейролептикларнинг кўпчилиги организмда деярли тўлиқ метаболизмга учрайди, шунинг учун буйрақлар ва ўт орқали асосан, фаол бўлмаган метаболитлар шаклида чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Турли этиологияли ўткир ва сурункали психозлар
- Психомотор таъсирланиш синдроми (масалан, психотик, маниакал, қўркувл, психопатик)
- Шизофренияда хуружларни бартараф этиш ва олдини олиш, салбий бузилишларни коррекциялаш, прогрессивлик тезлигини ушлаб туриш
- Баъзи абсессив-компульсив бузилишлар
- Туретт синдроми (21 ёшгача пайдо бўладиган кўп сонли ҳаракат ва вокал қалтирашлар) ва бошқа гиперкинетик ҳаракат бузилишлари (масалан, Хангтингтон хорейси, гемибаллизм)
- Психопатия ва психопатиксимон синдромларда ҳатти-ҳаракат ва қизиқишларни бузилиши, жумладан, болаларда
- Кучли даражадаги уйқусизлик
- Тўхтатиб бўлмайдиган қусиш
- Наркоздан олдин премедикация, нейролептоанальгезия (дроперидол)

Юқорида келтирилган кўп сонли кўрсатмаларга қармай, нейролептиклар асосан психиатрик амалиётда шизофрения ёки маниакал синдромни (80–90 %) бартараф этишда қўлланади.

Қарши кўрсатмалар

- Препаратни кўтара олмаслик
- Анамнезида токсик агранулоцитоз ўтказиши
- Ёпиқ бурчакли глаукома ва простата беши аденомаси (холиноблокловчи таъсирга эга препаратлар)
- Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (бензамидлар)
- Анамнезида нейролептикларга нисбатан аллергия бўлиши
- Жигар ва буйракнинг оғир даражали бузилишлари
- Юрак қон-томир касалиklarининг декомпенсация даври
- Ўткир лихорадка ҳолатлари
- МНТ депрессивроқчи таъсир кўрсатувчи моддалар билан заҳарланиш, коматоз ҳолатлар
- Ҳомиладорлик ва лактация давлари

Ножўя таъсирлар

Нейролептикларнинг ножўя таъсирлари дистония (окуломотор криз, оёқ-қўллар дистонияси), акатазия (иккиламчи экстрапирамидал таъсир), дорили паркинсонизм, суэт дискинезия ва уйқучанлик кўринишида намоён бўлади. Фенотиазинлар атриовентрикуляр ва қоринчалар ўтказувчанлигининг бузилишлари, нафас марказининг сўндирилишини чақиритиши мумкин. Бу гуруҳнинг баъзи препаратлари гепатотоксик таъсирга эга, меъда ва ичакнинг мотор фаолияти, меъда ости беши секрециясининг сўндирилиши, сийдик қопи сфинктери дисфункциясини ҳам чақиритиши мумкин. Фенотиазинлар ва тиоксантенлар йўлдошдан ўтади ва ҳомила тўқималарида кўп миқдорда йиғилади.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Нейролептикларни баъзи ДВ билан биргаликда қўллаш мумкин, аммо шуни назарда тутиш керакки, улар ГАМК-, α -адрено-, H_1 - ва M_1 -рецепторларга конкурентли таъсир кўрсатиб, МНТ сўндирувчи воситалар (масалан алкоголь, барбитуратлар, бензодиазепинлар), гипотензив препаратлар (метилдопа, резерпин, фентоламин), антигистамин ва холиноблокловчи воситаларнинг (делирий ривожланиши мумкин) таъсирини кучайтиради.

Нейролептикларнинг биотрансформацияси цитохром Р-450 иштирокида кечади, нейролептиклар билан бир хил йўналишда метаболизмга учрайдиган препаратлар билан биргаликда буюрилганда шуни назарда тутиш лозим. Масалан, нейролептикларни (айниқса, фенотиазинлар ва галоперидол) учциклик антидепрессантлар билан бир вақтда қўлланганда, антидепрессантларнинг қон плазмасидаги миқдорини ортиб кетиши ҳисобига аритмия, ортостатик гипотензия, тутқаноқли синдром, холиноблокловчи таъсирлар ривожланиши хавфи ортади.

Нейролептикларни MAO ингибиторлари ва литий тузлари билан бир вақтда буюрилганда, охириги препаратларни катта дозада буюрмаслик лозим, чунки MAO блокадаси натижасида синаптик тешиқда нейромедиаторлар миқдорини ортиб кетиши сабабли, артериал гипотензия ва нейротоксик реакциялар ривожланиши мумкин. Баъзи антикоагулянтлар нейролептиклар самарасини пасайитириши ва аксинча, ошириши мумкин. Антацидлар нейролептикларни меъдада сўрилишини пасайтиради. Циметидин клозапиннинг метаболизмидини секинлаштиради ва токсик реакциялар

ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Кучли холиноблокловчи таъсирга эга нейролептиклар парацетамол, леводопа, дигоксин ва литий тузларининг сўрилишини пасайтириши мумкин.

АНКСИОЛИТИКЛАР (КИЧИК ТРАНКВИЛИЗАТОРЛАР)

Анксиолитиклар ёки транквилизаторлар тинчланиш, безовталиқ ва фаолликни камайишини чақиради, соғлом одамларда ва невротик, неврозсимон бузилишларни бўлган беморларда психик зўриқиш ва/ёки кўрқувни йўқотади.

Анксиолитикларнинг таснифи

Кимёвий тузилиши бўйича анксиолитиклар қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Бензодиазепин унумлари — адиназолам, алпразолам, бромазепам, диазепам, клобазам, клоназепам, клотиазепин, лоразепам, нитразепам, оксазепам, темазепам, триозалам, феназепам, эстазолам, хлордиазепоксид ва ҳ.
- Алмашган пропандиол эфири унумлари — мепробамат
- Учметоксibenзой кислота унумлари — триоксазин
- Азаспиродекандион унумлари — буспирон
- 2-Меркаптобензимидазол унумлари — афобазол
- Дифенилметан унумлари — бенактизин (амизил)
- Турли кимёвий тузилишдаги унумлар — альпидем, гидроксизин, глутетимид, мебикар, мексидол, метилпентинол, оксилдин ва ҳ.

Клиник амалиётда «кундузги транквилизаторлар» гуруҳи фарқланади, уларда анксиолитик таъсирга хос седатив, уйқу чақирувчи, миорелаксант таъсирлар кам даражада кузатилади. Бу гуруҳга мезапам, триоксазин, тофизопам (грандаксин), гизазепам препаратлари киради. Барча кундузги транквилизаторлар, жумладан, янги анксиолитик — афобазолни амбулатор шароитида ва кундузи ҳам буюриш мумкин.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бензодиазепинларнинг кўп таъсири ГАМК тормозловчи медиаторини рецепторларига нисбатан кўрсатиладиган таъсирлари билан боғлиқ. Бу қобилият рецепторлар иккита асосий турга бўлинади: ГАМК_A ва ГАМК_B. ГАМК_A-рецепторлар — хемосезгир хлорли каналлар бўлиб, ҳужайра қобилиятини тешиб ўтувчи бешта суббирликдан иборат. Бу рецепторлар МНТ тормоз сигналларининг кўп қисмидан ўтади. ГАМК_B-рецепторлар G-оқсил билан юкланган бўлиб, улар еттита трансмембран доменли ягона оқсилдан иборат. Бензодиазепинлар ГАМК боғланадиган соҳадан фарқли, рецепторнинг алоҳида соҳаси билан боғланиб, фақат ГАМК_A-рецепторларга таъсир кўрсатади. Барбитуратлардан фарқли, улар рецепторни фаоллаштирамайди ва ГАМК иштирок этишини талаб қилади, яъни унинг таъсирини модуллайди. Бензодиазепинлар ва ГАМК ўхшашлари рецепторлар билан наномоляр миқдорда боғланади ва бир-бирини боғлашда аллостерик бошқарувчи сифатида таъсир кўрсатади. Бензодиазепинли рецепторларнинг лигандалари рағбатлантирувчи, қайталовчи агонист ва блокаторлар сифатида таъсир кўрсатиши мумкин: уларнинг биринчилари ГАМК_A-рецепторларни фаоллашишга жавоб тариқасида пайдо бўладиган хлор ионлари оқимиши оширади, иккинчилари эса — камайтиради. Биринчи ҳолатда таъсир қиялиги ГАМК миқдорига боғлиқ ҳолда чап томонга сурилади, иккинчисида эса — ўнг томонга. Бензодиазепин рецептори блокаторлари ана шу иккала таъсирни бартараф этади, бироқ рағбатлантирувчи ва қайталовчи агонист бўлмаса, ҳеч қандай таъсир

кўрсатмайди. Ана шу моддалардан бири флумазенил препарати, бензодиазепинлар дозаси ортиб кетганида антидот сифатида қўлланади.

Бензодиазепинларнинг деярли барча самаралари МНТ кўрсатадиган таъсири билан боғлиқ; биринчи навбатда бу — седатив, уйқу чақирувчи, тутқаноққа қарши, анксиолитик, миорелаксацияловчи таъсирлар ва антероград амнезиядир. Бензодиазепинларнинг фақат иккита таъсири периферик тўқималарга нисбатан кўрсатадиган таъсири: коронар артерияларни кенгайтиши (в/и оддий дозада юборилганда) ва нерв-мушак ўтказилишининг блокадаси (жуда катта дозалар фонида) билан боғлиқ. Анксиолитиклар вегетотроп таъсирга эга бўлгани сабабли, турли дистонияларни даволашда ҳам қўлланади.

Бу гуруҳ препаратлари юрак қон-томир тизимига ҳам маълум даражада таъсир кўрсатади. Улар артериал гипотензия, коронар дилатация чақиради, антиаритмик хусусиятга эга, бош мия қон айланишини яхшилайди.

Фармакокинетика

Бензодиазепинларнинг физикавий-кимёвий хусусиялари ва фармакокинетикаси уларни клиник қўлланишига таъсир кўрсатади. Ионизацияланмаган шаклда улғур етарли даражада липофиллик хусусиятига эга. Барча бензодиазепинлар ичишга қабул қилинганда МИЙ деярли тўлиқ сўрилади. Баъзи препаратлар (празепам ва флуразепам) тизимли қон оқимида фақат фаол метаболит шаклида тушади.

Препаратларни таъсир давомийлиги бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлиш мумкин:

- жуда қисқа вақт таъсир этувчилар;
- қисқа вақт таъсир этувчи ($T_{1/2} < 6$ ч), буларга триазолам ва нобензодиазепинли препаратлар — золпидем ва зопиклон киради;
- ўртача давомийликдаги ($T_{1/2} = 6-24$ ч), буларга эстазолам ва темазепам киради;
- узоқ таъсир этувчилар ($T_{1/2} > 24$ ч), уларга флуразепам, диазепам, квазепамлар киради.

Бензодиазепинлар ва уларнинг фаол метаболитлари плазма оқсиллари билан боғланади. Боғланиш даражаси препаратнинг липидларда эрувчанлигига боғлиқ бўлиб, 70 % (алпрозолам) — 99 % (диазепам) ташкил қилади.

Бу препаратлар жигарнинг бир нечта турли ферментли тизимлари ёрдамида фаол метаболизмга учрайди. Хлоразепам, празепам ва флуразепам бундан мустасно, чунки уларнинг бирламчи метаболизи ингичка ичакда кечади. Бу препаратларнинг ичакда ҳосил бўлган фаол метаболитлари жигарда қайтадан метаболизмга учрайди ва кейинчалик метаболитларнинг таркибини ўзгартиради.

Бензодиазепинларнинг кўнгиллиги буйрақлар орқали метаболизмнинг фаол бўлмаган маҳсулотлари (глюкуронидлар) кўринишида чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Турли чегарали ҳолатларда ривожланадиган нопсихотик хусусиятли ўткир ва сурункали хавфсираш синдроми
- Уйқунинг бузилиши
- Сурункали алкоголизм ва наркоманияда абстинент синдромини баргараф этиш
- Эпилепсия ва қоқшол (клоназепам ва диазепам)
- Премедикация мақсадида анестезиология амалиётида
- Премедикация ва туғиш вақтида бачадон бўйинчасини очилишини тезлаштириш учун акушерлик амалиётида
- Нейроциркулятор дистония (диазепам, тофизопам)

Қарши кўрсатмалар

- Препаратни кўтара олмаслик ёки бензодиазепинларга нисбатан юқори сезгирлик
- Миастения
- Порфирия
- Ўпка етишмовчилигининг декомпенсация босқичи
- Алкоголь истеъмол қилиш
- Жигар ва буйрак фаолиятининг оғир бузилишлари
- Ҳомиладорликнинг I-учойлиги

Ножўя таъсирлари

Нейролептик ва антидепрессантлардан фарқли, анксиолитиклар оғир даражали ножўя таъсирларни чақирмайди ва беморлар бу препаратларни одатда яхши кўтаради.

Узоқ таъсир этувчи бензодиазепинлар кундузги уйқучанлик, бўшашиш каби гиперседациянинг бошқа симптомларини чақирishi мумкин. Баъзи препарат метаболитларининг ярим чиқарилиш даври узоқлиги кумуляция ҳолатини ривожланишига олиб келиб, эътибор ва хотирани пасайиши, янги маълумотларни эслаб қолиш қийинлиги, тетиклик даражасини камайиши ва ҳатто, хушни бузилиши ҳолатларига олиб келиши мумкин. Бу белгилар препаратга ўрганиб бориш билан камайиб бошлайди. Шунинг учун анксиолитиклар қабул қилинганда машина хайдаш ва эътиборни талаб қиладиган бошқа мураккаб механизмлар билан ишлаш тавсия этилмайди.

Баъзи беморлар анксиолитиклар қабул қилганида агрессив мойилликни кучайиши, уйқуни бузилиши каби парадоксал ҳолатларни чақирishi мумкин.

Сурункали бронхит ёки ўпка эмфиземаси бўлган беморларга диазепам в/и юборилганда, нафас марказининг карбонад ангидрид миқдорига бўлган сезгирлиги пасаяди, бу клиник ҳолатни қийинлаштириши мумкин.

Баъзида яна бошқа ножўя таъсирлар – мушаклар гипотонияси, жисмоний қувватсизлик, атаксия, бош айланиши, бош оғриши, кўнгил айнаши, қориндаги оғриқлар, қабзият, дизартрия, тана вазнини ортиши, терида тошмалар тошиши, сийдик ва ахлатни ушлаб тура олмаслик, жинсий фаолиятни бузилиши, жумладан, дисменорея ва камдан-кам ҳолларда агранулоцитоз кузатилади. Диазепам қўлланилганда глаукоманинг авж олиши мумкин.

Анксиолитиклар узоқ вақт қўлланилганда психик ва жисмоний ўрганиб қолиш кузатилиши мумкин. Дорига ўрганиб қолишни кўпинча мепробамат, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам ва қисқа таъсир этувчи бензодиазепинлар чақирishi мумкин. Дорига ўрганиб қолиш хавфи алкогольни суистеъмол қилувчи беморларда, ўз-ўзидан дозани оширишда ва айниқса, икки ойдан кўп вақт препаратни қабул қилганда янада ортади. Даволаш тўсатдан тўхтатилса, абстинентлик симптомлари ривожланади.

Бошқа дорн воситалар билан ўзаро таъсирлари

Анксиолитиклар нейролептикларнинг седатив ва анксиолитик таъсирларини кучайтиради, шунинг учун уларни дозасини камайтириб бериш мақсадга мувофиқ. MAO ингибиторлари, кофеин, стрихнин ва коразол бензодиазепин унумларининг терапевтик самарадорлигини камайтиради. Бензодиазепинлар жигар ферментларининг индукциясига барбитуратларга нисбатан кам таъсир кўрсатади. Улар барбитуратларнинг қондаги миқдорини камайтиради. Циметидин ва омепрозол жигар ферментларининг рақобатли блокадаси натижасида, диазепам ва хлордиазепоксиднинг қон

плазмасидаги миқдорини 50 % ошириши ва седатив таъсирларини кучайтириши мумкин. Бу препаратлар нитразепам, альпрозолам ва триазолам метаболизмини бузади, аммо оксазепам, лоразепам ва темазепам метаболизмига аралашмайди.

Анксиолитиклар организмни алкогольга нисбатан толерантлигини пасайтириши сабабли, кам миқдорда спиртли ичимлик истеъмол қилинганда ҳам интоксикацияга олиб келиши мумкин. Бензодиазепинларни МНТ сўндирувчи воситалар (нейролептиклар, наркотик анальгетиклар, барбитуратлар, антигистамин препаратлар ва ҳ.), алкоголь ва бошқа моддалар билан биргаликда қабул қилганда, седатив таъсир кескин кучайиб кетиб, ҳатто нафасни сўндиришигача бориши мумкин. Диазепам ва бошқа бензодиазепинларнинг клиренсини рифампицин оширади, изониазид эса камайтиради. Дисульфирам (тетурам) деметилланиш ва гидроксилланиш йўли билан парчаланадиган диазепам, хлордиазепоксид ва бошқа бензодиазепинларнинг метаболизмини бузади, аммо лоразепам ва оксазепам метаболизмини ўзгартирмайди. Перорал контрацепция моддалари қўлланганда диазепам, хлордиазепоксид ва альпрозоламнинг клиренсини камайтиради. β-Адреноблокаторлар диазепам клиренсини камайтиради. Глюкагон ва бошқа гипертгликемик моддалар барча бензодиазепинларнинг (хлордиазепоксиддан ташқари) қондаги миқдорини пасайтиради.

Афобазол этанолнинг наркотик ва тиопентал натрийнинг гипнотик самарасига таъсир кўрсатмайди. Карбамазепиннинг тутқаноққа қарши таъсирини кучайтиради; диазепамнинг анксиолитик таъсирини кучайишини чақиради.

УЙҚУ ЧАҚИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР (ГИПНОТИК ВОСИТАЛАР)

Тарихий маълумотнома

Қадимги вақтларда уйқусизликда спиртли ичимликлар, опий ва турли ўсимлик дамламалари қўлланар эди. Транквилизаторлар, тез орада уйқу воситалари сифатида биринчи бўлиб бромидлар (XIX-асрнинг ўрталари) қўлланган, сўнг *хлоралгидрат*, *паральдегид*, *уретан* ва *сульфонал* препаратлари, улардан кейин эса — *барбитал* ва *фенобарбитал* (1903 ва 1912-й.й.) қўлланди. Охириги препаратлар берган ижобий натижалар 2500 зиёд барбитуратларни синтезланиши ва синовдан ўтказилишига олиб келди, улардан 50 таси сотувга чиқди. Барбитуратлар жуда кенг қўллангани сабабли, 1960-йилгача транквилизатор ва уйқу воситаларидан фақатгина бир нечта ўнтаси қўлланди.

1950-йилнинг ўрталарида хлорпромазин ва метробамат пайдо бўлди ва уларни хайвонларда кўрсатаётган ўргатувчан таъсири аниқланди. Бунинг натижасида янада мукамаллаштирилган ҳаракат моделлари ишлаб чиқарилди ва натижада *хлордиазепоксид* препарати 1954 йили Штернбах томонидан синтезланди, сўнг Рэндалл унинг ноёб хусусиятларини ёритиб берди. 1961 йилдан бу препарат клиник амалиётда қўлланиб, бензодиазепинлар даври бошланди.

Таснифи

Уйқу чақирувчи ДВ уйқу чақиради ёки уни келишини осонлаштиради. Уйқу чақирувчи препаратлар шартли равишда алоҳида гуруҳга ажратилган, чунки гипнотик таъсир психотроп ДВ турли гуруҳ препаратларига ҳам хос. Барча уйқу чақирувчи воситалар уйқуга кетиш вақтини қисқартиради ва уйқуни узайтиради.

Уйқу чақирувчи дори воситаларининг таъсир давомийлигини назарда тутган таснифи 104-жадвалда келтирилган.

Уйқу чақирувчи дори воситаларининг таъсир давомийлигига кўра таснифи

Кимёвий гуруҳ ёки препаратлар синфи	Дори воситалари		
	Қисқа таъсир этувчи (1–5 с)	Уртача давомийликда таъсир этувчи (5–8 с)	Узоқ таъсир этувчи (> 8 с)
Барбитуратлар			Фенobarбитал Амobarбитал Барбитал
Бензодиазепинлар	Триазолам Мидазолам	Темазепам	Флунизепам Этазолам Нигразепам Диазепам
Циклопирролонлар	Зопиклон		
Имидазопиридинлар	Золпидем		
Глицерол унумлари			Метпробамат
Альдегидлар		Хлоралгидрат	
Седатив нейрорегуляторлар			Хлопромазин Клозапин Хлорпротиксен Промазин, Тиоридазин Алимемазин
Седатив антидепрессантлар		Тримипрамин Азафен Опирамол, Тразодон Ксилидин	Амитриптилин Фторазин Доксепин Амоксапин
Антигистамин препаратлар			Дифенилгидрамин (димедрол) Гидроксизин (атаракс) Доксиламин (донормил) Прометазин (пипольфен)
Бромурелар			Бромизовал (бромурал) Ацекарбомал Карбомал
Порфириногенлар	Пентенамид		
Тиазол унумлари	Хлорметиазол (геминефрин)		

Барбитуратлар уйқусизликнинг оғир даражаларида ҳам тез уйқу чақириб самарасини беради, ammo парадоксал фазани сўндирилиши ҳисобига уйқунинг физиологик тузилишини бузади. Барбитуратлар ГАМК-рецепторли комплексни аллостерик соҳаси билан ўзаро таъсирлашиб, ГАМК нисбатан бўлган рецепторлар сезгирлигини оширади. Барбитуратларнинг уйқу чақирувчи, тутқаноққа қарши ва транквилизацияловчи самаралари ГАМК-ергик таъсири билан боғлиқ.

Пирозол-пирилидин туридаги препарат — золеплан (Анданте) ҳам кенг қўлланади. Уйқу чақирувчи воситалари сифатида марказий нерв тизимида рецепторлар сезгирлигини ошириш ҳисобига ГАМК тормозловчи таъсирини кучайтирувчи бензодиазепин унумлари қатори препаратлари ҳозирги вақтда кенг қўлланмоқда. Барбитуратлардан фарқли, улар уйқунинг нормал тузилишини камроқ даражада ўзгартиради, дориға боғланиб қолиш ва оғир даражали ноҳўя таъсирларни ривожланишини камроқ даражада чақиради.

Кимёвий бирикмаларининг янги синфига зопиклон (имован) ва золпидем (ивадал) препаратлари киради. Бу препаратларнинг таъсир механизми бензодиазепинлардан фарқланади. Золпидем ГАМК-А рецепторларнинг супрамолекуляр комплекси бўлиб, W1-бензодиазепинли рецепторларға танлаб таъсир кўрсатади. Натижада, ГАМК-ергик нейрорўтказувчанлик енгиллашади. Зопиклон ГАМК бошқарадиган макромолекуляр хлор ионли комплекс билан бевосита боғланади. Тушаётган хлор ионлари миқдорининг ортиши қобиклар нинг гиперполяризацияси ва ассоциацияланган нейронларнинг кучли тормозланишини чақиради. Бензодиазепинлардан фарқли, янги препаратлар фақат марказий рецепторлар билан боғланади ва периферик бензодиазепинли рецепторлар билан яқинликка эға эмас.

Уйқу чақирувчи дори сифатида ҳозирги кунда ҳам кўпинча антигистамин — дифенилгидрамин (димедрол), прометазин (пипольфен), гидроксизин (атаракс), доксиламин (донормил) воситалари қўлланади. Улар уйқунинг парадоксал фазасини сўндиради, салбий асоратлари кўп ва холиноблокловчи хусусиятларға эға. Антигистамин препаратларнинг асосий хусусияти шундаки, улар узоқ муддат қўлланганда ҳам дориға боғланиб қолиш ривожланмайди.

Фармакокинетика

Барбитуратлар тез сўрилади, ёғда яхши эрийди ва плазма альбуминлари билан қисман боғланади. Барбитуратлар цитохром СYP фаол индуктори бўлиб, микросомал оксидланишини рағбатлантиради. Микросомал ферментларнинг индукцияланиши барбитуратлар юборилганда 10 с ўтгач кузатилади ва ферментатив реакциялар тезлиги бир неча баробарға ортади. Шунинг учун барбитуратлар билвосита антикоагулянтлар, хинидин, хлорпромазин, фенилбутазон, стероидли гормонлар, уччиклик антидепрессантлар, перорал контрацепция воситалари ҳамда баъзи антибиотик ва сульфаниламидларнинг самарадорлигини пасайтириши мумкин.

Зопиклон ва золпидем МИЙ тез сўрилади. Қон плазмасидаги юқори концентрацияси 1,5–2 с аниқланади. уйқу чақирувчи таъсири препарат қабул қилгандан 30 мин ўтгач бошланади. Препаратлар фаол метаболитларға эға эмас. Зопиклоннинг организмдан ярим чиқарилиш даври 3,5–6 с, золпидемники эса — 1,5–4 с, шу сабабли улар тез ва қисқа муддатли уйқу чақирив хусусиятиға эға. Зопиклонининг биосингувчанлиги 80 %, золпидемники эса — 66 %. Буйрак етишмовчилигининг оғир даражаларида зопиклоннинг ярим чиқарилиш даври узаяди ва жигар циррози беморларида ўртача 11 с ташкил этади.

Кўрсатмалар

- Ухлаш қийинлашган ҳолатлар
- Тунда ёки барвақт уйғониб кетиш
- Психик бузилишларда уйқунинг иккиламчи бузилишлари

Қарши кўрсатмалар

- 15 ёшгача бўлган болалар

- Ҳомиладорлик ва лактация даврлари
- Уйқу чақирувчи препаратларга нисбатан юқори сезгирлик

Ножўя таъсирлари

Уйқу чақирувчи воситалар узоқ вақт қўлланганда ножўя таъсирлар кузатилади. Қўпинча, кейинги таъсирнинг асоратлари ёки симптомлари — кун давомида уйқучанлик, иш қобилияти, диққат-эътиборнинг пасайиши, кайфиятнинг ёмонлашиши каби белгилар кузатилади. Бу симптомлар одатда, эътибор ва тез реакциянинг талаб этадиган маълум бир ишни бажарилишини қийинлаштирувчи «препаратнинг хатти-ҳаракатга кўрсатадиган токсик таъсири» деб аталади. Бу токсик таъсир узоқ таъсир этувчи препаратларга хос. Хлоралгидрат МИЙ шиллиқ қобилига кучли кўзгатувчи таъсир кўрсатади ва қўпинча терида аллергия реакцияларни чақиради.

Уйқу чақирувчи препаратлар, асосан бензодиазепин унумлари қабул қилинганда баъзи ҳолатларда антероград амнезия кўринишидаги хотира бузилишлари кузатилиши мумкин. Кекса ёшли беморларга уйқу чақирувчи воситалар буюрилганда, препаратга нисбатан сезгирлик ҳамда уларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари ўзгарган бўлишини назарда тутиб, даволашни катта бўлмаган дозалардан бошлаб, бемор аҳолини назорати остида дозани секин-аста ошириб бориш керак.

Уйқу чақирувчи препаратларни нафас фаолияти бузилган, нафас йўлларида сурункали касалликлари ва тунги апноэ синдроми бўлган беморларда эҳтиёткорлик билан буюриш лозим. Уйқу чақирувчи препаратларнинг кўпчилиги нафас марказининг сўндирилишини (зопиклонда бу таъсир энг кам) чақиради.

Бу препаратларни узоқ муддатга буюрилганда уларга нисбатан толерантлик ва дорига ўрганиб қолиш ривожланиши мумкин. Ўрганиб қолишни олдини олиш учун препаратларни алмаштириб, даволаш курслари орасида танаффуслар қилиш, бемор аҳоли ва қабул қилинаётган препарат дозасини доимий назорат қилиб туриш тавсия этилади.

Кенг тарқалган уйқу чақирувчи ДВ нисбатан зопиклон ва золпидем кўпроқ физиологик таъсир кўрсатади. Улар миорелаксацияловчи, тутқаноққа қарши, седатив таъсир ва беморнинг кундузги фаолиятига таъсир кўрсатмайди. Ўрганиб қолиш ва толерантлик ривожланиш хавфини энг кам даражада чақиради. Беморлар препаратларни одатда яхши кўради. Баъзи беморларда зопиклон оғиз қуриши ва аччиқ таъм хисси, золпидем эса — хотира ва психомотор координацияни бироз бузилишини чақирishi мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Шифокор замонавий уйқу чақирувчи ДВ билан даволаш ўтказганида уларнинг самарадорлиги ва чақирishi мумкин бўлган ножўя таъсирларини назарда тутиши керак. Кундалик ҳаётда уйқу чақирувчи ДВ алкоголь билан ўзаро таъсирлашиши натижасида МНТ кескин сўндирилиши ва жиддий асоратларга олиб келishi кузатилади.

НОРМОТИМИКЛАР (ТИМОИЗОЛЕПТИКЛАР)

Тарихий маълумотнома

Литий урати сувда эрувчан бўлгани учун литийни XIX-асрда подаграни даволашда қўллашган. Литий бромидни тинчлантирувчи восита сифатида ҳам қўллашган. Кейинчалик, 1940-йилнинг охиригача литий деярли қўлланмади,

чунки бу вақтда литий кардиологик ва бошқа сурункали касалликларда ош тузини ўрин босари сифатида қўлланган. Бундай амалиёт қатор захарланиш ва салбий асоратларга олиб келди. Литийнинг нормотимик хусусиятни очилиши тўсатдан бўлди. Австралиялик изланувчи Кейд денгиз мушукларига психик беморларнинг сийдигида гўеки учрайдиган гипотетик азотли токсик воситаларни юбориб, уларнинг таъсирини ўрганди. Уратларни эрувчанлигини ошириш мақсадида Кейд бир вақтда хайвонларга литий ҳам юборди. Литий таъсирида денгиз мушуклари уйқучан ва бўшашиб қолишгани тўсатдан аниқланди. Бу ҳолат Кейдни кейинги қадамга унлади: у литий карбонатни психик беморларга буюрди. 1949 йили литий эҳтимол, махсус антиманиакал таъсирга эга бўлиши мумкинлиги ҳақида маълумот берди (Cade, 1949).

Таснифи

Аффектив соҳанинг циркулятор бузилишларини (кайфиятнинг ўзгарувчанлиги) бартараф этувчи ва профилактика мақсадида қўлланганида депрессив ва маниакал симптоматика ривожланишини олдини оладиган препаратларга киради:

- литий тузлари (карбонат, глюконат, сульфат, хлорид, цитрат, оксид-бутират, литийнинг таъсири узайтирилган препаратлар);

- карбазепин унумлари:

- карбамазепин (**Финлепсин, Финлепсин-ретард, тегретол**)

- окскарбазепин (трилептал)

- вальпроат кислота унумлари (қуйида келтирилган барча бирикмалар қон плазмасидаги вальпроат сатҳи билан боғлиқ бўлгани учун, умумий таъсир механизмига эга):

- вальпроат кислота тузлари:

- а) натрийли (депакин, конвулекс, вальпарин, ацедипрол, эверидин, энкорат, апилепсин);

- б) кальцийли (конвульсофин);

- в) магнийли (дипромал);

- дипропилацетамид (депамид);

- дивальпроекс натрий (депакот);

- кальций каналлари блокаторлари – верапамил, нифедипин, дилтиазем.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу препаратларнинг нормотимик таъсирлари ГАМК-ергик тизимга кўрсатадиган таъсири билан боғлиқ. Периферик ГАМК-ергик рецепторлар кальций каналларининг фаоллиги ва хужайра қобиғининг функционал турғунлаштирувчиларини бошқарилишида иштирок этади. Катта дозаларда карбамазепин ва вальпроат кислотаси литий тузларига ўхшаб гиппокампа, базал ганглийлар ва бош мия мағзида трансаминазаларни ингибирлаш йўли билан ГАМК метаболизмини пасайтиради. ГАМК ўз ўрнида дофаминергик нейронларнинг пресинаптик модулятори бўлгани сабабли, циркулятор фазаларининг гипотетик бошловчи механизмларини тормозлайди.

Нормотимиклар холинергик тизимга ҳам таъсир кўрсатади. Бу препаратлар хужайра қобиғи сатҳида Na^+ иони учун ўтказувчанлик ва улар орқали моновалент катионлар ўтказилишини бошқарилишини сўндирилиши ҳисобига нейронал ўтказувчанликни тўхтатади. Бу препаратларнинг марказий самараси бензодиазепинли ва опиятли рецепторларга кўрсатадиган таъсири ҳамда аденилатциклаза, цАМФ, цГМФ ва қатор бошқа механизмларни сўндирилиши билан боғлиқ. Шунинг учун литий тузлари ва нормотимик фаолликка эга тутқаноққа қарши ДВ қўллаш доираси жуда кенг.

Нормотимик ДВ кучли антимианикал таъсирга эга, антидепрессив таъсири эса, кучсизроқ намоён бўлади.

Кўрсатмалар

Бу гуруҳ препаратлари фазали кечувчи аффектив бузилишларда (кайфиятни психотик бузилишларида) профилактика мақсадида қўлланади.

Литий тузлари

Литий тузлари юборилиш йўлларида қатъий назар тез диссоциацияланади ва қонда ионлар кўринишида айланиб юради. Ичишга қабул қилинганда МИЙ яхши сўрилади. Литий ионлари қон плазмаси оқсиллари билан боғланмайди, шунинг учун организмнинг барча тўқималарига сингийди. Препаратнинг 95 % организмдан буйраклар орқали чиқиб кетади. Препарат организмдан 10–14 кунда тўлиқ чиқиб кетади, аммо препарат дозасининг ярми сутка давомида чиқарилади.

Қарши кўрсатмалар

Препаратларни буюришга абсолют қарши кўрсатма бўлиб, буйрак фаолиятининг бузилишлари ҳисобланади.

Нисбий қарши кўрсатмаларга эу- ва гипотиреоз, микседема, шох пардани хиралашиши, остеопороз, тана ҳароратини юқори бўлиши ва кучли терлаш билан кечувчи касалликлар, ҳомиладорликнинг биринчи учойлиги ва эмизикли давр, тузсиз пархез тутиш ҳолатлари киради.

Ножўя таъсирлари

Литий карбонат билан даволаш ўтказилиш жараёнида кўпинча ҳолсизлик, бўшашиш, тез чарчаш, титраш, қандсиз диабет симптомлари, иштаҳани ортиши, тана вазнини ортиши ҳамда жинсий фаолиятни пасайиши, хотира, интеллектуал қобилият ва эътиборни ортишини ёмонлашиши каби ҳолатлар кузатилади. Литий узоқ муддат қўлланганида интерстициал нефрит ривожланади. Юрак ритми бузилишлари (экстрасистолия, блокадалар), ЭКГда Т тишга инверсияси ва депрессияси кузатилиши мумкин.

Дозалаш тартиби

Литий тузларининг таъсири организмда литийнинг маълум миқдорда доимо учраши билан белгиланади. Самарали даволаш ўтказиш учун препаратнинг қондаги миқдори 0,5 дан паст ва 1,2 ммоль/лдан кўп бўлмаслиги лозим. Антимианикал терапевтик таъсирга эришиш учун энг юқори доза 0,8 ммоль/л, профилактика мақсадида эса – 0,4–0,8 ммоль/л ташкил этади.

Ҳозирги вақтда литий карбонатни қўллаш кенг тарқалган. Маниакал синдромни даволашда 900 мг/сут (1 таблеткадан 3 марта) бошлаб, 4-5 кун давомида доза секин-аста оширилиб, 1500–2100 мг/сут етказилади. Литий карбонат билан профилактика мақсадида даволаш ўтказилганда, минимал суткалик дозадан (300–600 мг) бошланади. Зарур ҳолатларда доза секинлик билан оширилади ва қондаги концентрацияси 0,4–0,6 ммоль/л ташкил этадиган препарат миқдори танланади.

Профилактик даволаш ўтказилганда таъсири узайтирилган литий препаратларини (микалит ва бошқалар) қўллаш мақсадга мувофиқ, чунки уларни суткасига 1 марта буюриш мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири

Барча нормотимик препаратлар бошқа психотроп воситалар – нейролептиклар, антидепрессантлар ва анксиолитиклар билан биргаликда қўлланиши мумкин. Бундай комбинацияларда ножўя таъсирларни олдини олиш учун нормотимикларни кичикроқ дозада бериш тавсия этилади. Масалан, литий тузлари антидепрессантларнинг

серотонинергик таъсирини кучайтириши ва МИЙ томонидан ҳамда неврологик бузилишларни чақиритиши мумкин.

Литий тузларини диуретиклар (осмотик ва карбоангидраза ингибиторларидан ташқари) билан қўллаш мумкин эмас. Литий тузлари билан суств кальций каналлари блокторларини биргаликда қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, чунки ножўя таъсирлар (кўнгил айнаиши, атаксия, мушакларнинг тортишиши ва ҳ.) ривожланиш хавфи кучайиб кетиши мумкин.

Карбамазепин

Карбамазепин (**Финлепсин, Финлепсин-ретард, Тебантин, табл. 300 мг**) ичишга қабул қилинганда секин сўрилади, биосингувчанлиги – 70–95 % ташкил қилади, плазма оқсиллари билан 80% боғланади. Жигарда фаол метаболитлар ҳосил қилиб биотрансформацияга учрайди. Карбамазепин жигар МОС индуктори ҳисобланади, жумладан, ўзининг биотрансформациясини ҳам тезлаштиради. Даволашнинг биринчи ҳафталарида ярим чиқарилиш даври 35 соатдан 15–20 соатгача пасаяди. Қабул қилинган препаратнинг 25 % кам миқдори сийдик орқали чиқарилади.

Қарши кўрсатмалар

Карбамазепинни буюришга абсолют қарши кўрсатма бўлиб атриовентрикуляр блокадалар ва юрак ритминини бошқа бузилишлари, аллергик реакциялар, МАО ингибиторлари билан биргаликда қўллаш, жигарнинг оғир даражали касалликлари ҳисобланади.

Нисбий қарши кўрсатмаларга – глаукома, простата бези касалликлари, юрак қон-томир етишмовчилиги, жигар ва буйрак етишмовчилиги, кеса ёшлик, қон тизими касалликлари, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги ва эмизикли даврлар қиради.

Ножўя таъсирлари

Препарат билан захарланишнинг биринчи белгилари – диплопия, мувозанат ва координациянинг бузилиши, МНТ сўндирилиши, МИЙ фаолиятини бузилишлари, терида тошмалар пайдо бўлиши, суяк кўмигининг қон ҳосил қилиш фаолиятини бузилишлари, жигар ва буйрак фаолиятининг бузилишлари ҳисобланади.

Дозалаш тартиби

Карбамазепин овқатдан кейин 200 мг дозада буюрилади. Карбамазепиннинг таъсири узайтирилган шакллари (тегретол СР*, финлепсин-ретард) мавжуд бўлиб, улар қабул қилинганда 24 с давомда бир текис сўрилади ва сугка давомда плазмада нисбатан бир хил концентрацияни таъминлайди.

Карбамазепин дозаси секин-аста: биринчи ҳафтада 1-2 таблеткадан, ҳар кейинги ҳафтасига 1 таблеткадан оширилади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Карбамазепин жигар ферментларининг индуктори бўлгани сабабли, кўпгина бошқа ДВ метаболизминини ўзгартириб, уларнинг самарадорлигини пасайтиради ёки токсик ҳолатлар ривожланишини оширади.

МАО ингибиторларини карбамазепин билан биргаликда қўллаш тавсия этилмайди. Кальций антагонистлари (дилтиазем, верапамил) карбамазепиннинг қондаги миқдорини 30–50 % ошириши мумкин. Макролидлар (эритромицин), изониазид каби антибиотиклар ҳам ана шундай самара бериши мумкин. Карбамазепин ГК метаболизминини тезлаштиради; перорал контрацепция воситалари самарадорлигини пасайтиради; теофиллин, билвосита антикоагулянтлар ва бошқа тутқаноққа қарши ДВ қондаги миқдорини камайтиради. Карбамазепин имипраминнинг метаболизминини тезлаштиради. Карбамазепинни флуоксетин ёки умумий наркоз воситалари билан

биргаликда қўллаганда токсик таъсир ривожланиш хавфи ортади ёки кутилмаган парадоксал реакциялар ривожланиши мумкин.

Вальпроат натрий

Препарат МИЙ яхши сўрилади, биосингувчанлиги 100 %. Қон плазмаси оқсиллари билан препарат 90 % боғланади. Жигарда метаболизмга учрайди, ярим чиқарилиш даври ўртача 10 с.

Қарши кўрсатмалар

Абсолют қарши кўрсатмаларга препаратга нисбатан юқори сезгирлик, жигарнинг оғир даражали касалликлари, геморрагик диатез киради.

Нисбий қарши кўрсатмалар — юрак қон-томир касалликлари, буйрак ва жигар етишмовчилиги, қон тизими касалликлари, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги ва эмизикли даврлар.

Ножўя таъсирлар

Вальпроат натрий билан захарланишнинг белгиларига нистагм, мувозанат ва координациянинг бузилиши, ЭКГ белгилар — суест тўлқинларнинг ортиши киради.

Препарат қабул қилинганда жигарнинг шикастланиши, панкреатит, тромбоцитлар агрегациясининг пасайиши, қўзғалувчанлик ва иштаҳанинг ортиши, вақтинча ривожланган соч тўкилиши ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Дозалаш тартиби

Вальпроат натрий меъда шиллиқ қобиғига шикастловчи таъсир кўрсатиши сабабли, овқатдан кейин минимал дозаларда (150–300 мг) буюрилади. Зарур ҳолатларда препарат дозаси ҳар 2–3 кунда бир таблеткага кўпайтириб буюрилади. Самарали профилактик дозаси 600–1400 мг/сут ташкил этади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Вальпроат кислота тузлари жигар ферментларининг индуктори бўлгани сабабли, бошқа ДВ билан бир вақтда қўлланганда уларнинг самарадорлигини пасайтириши ёки зарарли таъсирлар ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

Вальпроат кислота қондаги диазепам ва бошқа бензодиазепинларнинг эркин фракцияларини икки баробар оширади, аммо клоназепам метаболизмини ўзгартирмайди. Флуоксетин, хлорпромазин ва айниқса, ацетилсалицил кислота вальпроат метаболизмини секинлаштиради ва қондаги эркин фракцияси миқдорини оширади. Вальпроат кислота бошқа антиконвульсантлар (этосусимид, фенитоин) метаболизмини ҳам пасайтириши мумкин, аммо фенобарбиталнинг ярим чиқарилиш даврини узайтиради. Фенобарбитал вальпроат натрийнинг қондаги миқдорини камайтириш хусусиятига эга.

ПСИХОАНАЛЕПТИК ВОСИТАЛАР АНТИДЕПРЕССАНТЛАР

Депрессия — энг кўп учрайдиган психик касалликлардан бири. Вақтнинг ҳар бир дақиқасида 5–6 % одамлар депрессия ҳолатида бўлар экан, 10 % эса, ҳаётининг қайсидир бир даврида депрессия кузатилар экан. Депрессия симптомлари сезиларли бўлмагани учун, инсонлар ҳам, шифокорлар ҳам бу белгиларни ўтказиб юбориши мумкин. Шикоятлари мужмал бўлиб, соматик бузилишлар билан белгилаб бўлмайдиган беморлар ҳамда ҳаётда «невротик» деб номланадиган инсонлар дарҳақиқатда, депрессия ҳолатида бўлиши мумкин экан.

Депрессияни даволашда турли хилдаги антидепрессантлардан фойдаланилади. Бу депрессияни оғирлик даражаси бўйича турлича бўлган, бир хил бўлмаган гуруҳлар

ҳолати бўлганлиги билан қисман боғлиқ. Депрессияни даволашда 1960-йилларнинг бошларидан кенг қўлланиб келаётган биринчи препаратлар — *учциклик антидепрессантлар* (имипрамин, амитриптиллин, доксепин, кломипрамин, тримипрамин) қўлланади.

Ана шу даврдан бошлаб депрессияни даволашда MAO ингибиторлари (фенелзин, транилципромин, моклобемид) ҳам қўлланиб келмоқда.

Тарихий маълумотнома

1951 йили силга қарши янги препаратлар — изониазид ва *ипрониазиднинг* изопропил унумлари яратилди. Сил касали беморларида ипрониазид кайфиятини кўтарар эди. 1952 йили Зеллер ва ҳамкасблари ипрониазид MAO ингибирирашини (изониазид бундай таъсир кўрсатмайди) аниқлашди. 1950-йилларнинг ўрталарига келиб, Клайн ва Крейн текширишларидан сўнг ипрониазид депрессияни даволашда қўллана бошланди. Шундай қилиб, бу препарат биринчи замонавий антидепрессант бўлди (Healy, 1997).

1940-йилларнинг охирларида Хафлигер ва Шиндлер 40 ортиқ дифениламин унумларини синтезлашди. Ана шу моддалардан бири имипрамин — дибензетинин эди. Унинг фенотиазинлардан фарқи шундаки, олтингурут атоми этиленли кўприкчага алмашиб, дибензетинларга ўхшаш, етти аъзоли марказий халқа ҳосил қилади. Кейинчалик имипраминнинг самарадорлиги қайтадан исботланди.

Бир неча ўн йиллар ўтиб, қатор янги антидепрессантлар пайдо бўлди. Уларнинг кўпчилигини *серотонинни қайта ушлаб қолувчиларининг ингибиторлари* (циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пироксетин, сертралин, венлафаксин) ташкил этади. Бошқа янги *антидепрессантларга* амфепутамон, нефазодон, мirtазалин, ребрксетин, тразодонлар киради. Самарадорлиги бўйича янги антидепрессантлар классик препаратлардан устун эмас, ammo уларни нисбатан хавфсизлиги ва яхши кўгарилиши, бу гуруҳ препаратлари орасидан кўпроқ буюриладиган препаратлар қаторига олиб чиқди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Учциклик антидепрессантлар ва норадреналинни қайта ушлаб қолинишининг бошқа ингибиторлари. Антидепрессантларнинг таъсир механизми ҳақидаги билимимиз чекланган. Маълум бўлган исботларни кетма-кет таҳлил қилишни эса, аффектив бузилишларнинг келиб чиқишини ишончли психобиологик теориясига йўқлиги қийинлаштиради. Ёнбош занжир тузилишининг иккиламчи аминлари ва учламчи аминларнинг N-деметирилланган метаболитлари кўринишидаги учциклик антидепрессантлар норадреналинни қайта ушлаб қолинишини танлаб сўндиради. Учламчи аминлар гуруҳидаги учциклик антидепрессантларнинг кўпчилиги серотонинни қайта ушланиб қолинишини ҳам блоклайди. Антидепрессантларнинг аминларни қайта ушланиб қолинишини сўндириши таъсири препаратни қабул қилгандан сўнг дарҳол бошланади ва уни бекор қилгунча сақланиб туради. Учциклик антидепрессантларнинг таъсир механизми бирламчи таъсирлардан ташқари, қатор иккиламчи компенсатор реакцияларни ҳам ўзига мужасаммлайди.

Норадреналинни қайта ушланиб қолинишини сўндирувчи учциклик ва бошқа антидепрессантлар дофамин транспортига таъсир кўрсатмайди. Ана шу жихатдан улар кокаин, метилфенидат ва амфетамин каби психостимуляторлардан фарқ қилади. Шу билан бирга, бу антидепрессантлар дофаминергик ўтказувчанликка билвосита энгиллаштирувчи таъсир кўрсатиб, дофаминергик охирларда норадреналин миқдорини аввалам бор, бош миёда (адренергик охирлар дофаминергик охирларга нисбатан

кўп) оширади. Бундан ташқари, учциклик антидепрессантлар олдинги мияда дофаминергик ўтказишни билвосита енгиллаштириш йўли билан D_2 -ауторецепторлар десенситизациясини чақиритиш мумкин. Бу таъсир натижасида кайфиятни яхши-ланиши ва тормозланиш ҳолатларини камайишига олиб келади.

Медиаторларни қайта ушланиб қолишига кўрсатадиган таъсирларидан ташқари, учциклик антидепрессантлар адренорецепторлар билан ҳам ўзаро таъсирлашиши мумкин. Учциклик антидепрессантларнинг кўпчилиги α_1 -адренорецепторларга нисбатан ўртача фаолликка эга бўлса, α_2 -адренорецепторларга камроқ даражада фаол; β -адренорецепторларга деярли таъсир кўрстмайди.

Антидепрессив таъсир кўрсатилишига яна бошқа қўшимча механизмлар ҳам таъсир кўрсатиши мумкин. Уларга бошқа моноаминергик нейронларнинг кўзгатувчи α_1 -адренорецепторларини фаоллаштириш ва тормозловчи α_2 -адренорецептор ва D_2 -ауторецепторларни десенситизацияланиши натижасида серотонинергик ва балки, дофаминергик ўтказувчанликни билвосита енгиллаштириши киради.

Учциклик антидепрессантларни узоқ муддат қабул қилинишига жавоб тариқасида бошқа адаптив ўзгаришлар ҳам кузатилади. М-холинорецепторлар сезгирлигини ўзгариши ҳамда ГАМК рецепторлари зичлигини камайиши шулар жумласидандир. Бошқа ўзгаришлар эҳтимол, антидепрессантлар билан даволашнинг билвосита асоратлари ёки депрессиядан тузалиш билан боғлиқдир. Улар глюкокортикоидларни ишлаб чиқарилиши ва глюкокортикоидли рецепторлар сезгирлигини меъёрлашуви ҳамда простагландинлар ва цитокинлар ҳосил бўлиши ва лимфоцитлар фаоллигидаги ўзгаришларни ўзига мужассамлаштиради.

Серотонинни қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари. Бу кенг тарқалган воситаларнинг кечиктирилган ва билвосита таъсирлари учциклик антидепрессантлар таъсирига нисбатан кам ўрганилган. Шу билан бирга, бу иккала гуруҳ препаратлари таъсирида кузатиладиган ўзгаришларнинг кўпи ўхшаш. Серотонинни қайта ушланиб қолиниши блокадаси худди, учциклик антидепрессантларнинг адренергик ўтказувчанликка кўрсатадиган таъсирига ўхшаб, ингибитор қабул қилиниб бошланиши билан дарҳол бошланади ва препарат бекор қилингунча сақланиб қолиб, иккиламчи реакцияларнинг мураккаб занжирини ривожланишига олиб келади.

Синаптик тешиқда серотонин миқдорини ортиши постсинаптик 5-НТ-рецепторларнинг кўп сонли турларини фаоллашуви билан кечади. Бу рецепторларни рағбатланиши натижасида гуруҳ препаратларига хос бўлган ноҳўя таъсирларни, жумладан, меъда-ичак (кўнгил айниши, қусиш) ва жинсий бузилишлар (оргазмни бузилиши) ривожланишида эҳтимол, муҳим роль ўйнайди. Бундан ташқари, 5-НТ_{2c}-рецепторларни рағбатланиши серотонинни қайта ушланиб қолинишининг ингибиторлари чақирадиган безовталиқ ва таъсирчанлик ривожланишида аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Бу гуруҳ препаратлари билан узоқ муддатли даволаш ўтказилганда қатор кечиктирилган механизмлар ишга тушади. Бундай механизмларга 5-НТ-рецепторларни токсик тормозловчи таъсирларни бўшаштириш йўли билан адренергик ўтказувчанликни билвосита кучайтириш киради.

МАО ингибиторлари

МАО — флавин тутувчи митохондриял фермент. Бу фермент нерв охирилари, жигар, ичак шиллиқ қобиғи ва бошқа органларда аниқланган. МАО МНТ ва периферик тўқималарда катехоламин ва серотонин парчаланишини амалга оширади. Жигарли МАО муҳим ҳимоя фаолиятини бажариб, қонда, жумладан, овқат билан тушадиган ёки ичакда ҳосил бўладиган ва портал қон оқимига тушадиган моно-

аминларни парчалайди. MAO иккита асосий тури — асосан серотонинга таъсир этувчи ва *клогелин* билан танлаб ингибирланувчи MAO A ҳамда асосан фенил-этиламинларга таъсир этувчи ва *селегилин* билан танлаб ингибирланувчи MAO B фарқланади. Иккала тур ҳам кўпгина хайвонларнинг жигар ва бош миясида аниқланган. Одамнинг серотонинергик ва адренергик нерв охирилари ва ичагида асосан MAO A, тромбоцитларда эса — MAO B аниқланган.

MAO A ингибиторлари MAO B ингибиторларига кўра, антидепрессант сифатида самаралироқ. MAO B ингибитори — селегилин Паркинсон касаллигининг дастлабки босқичларида қўлланади. Препарат қора субстанциядаги нейронлар охирида дофаминни парчаланишини олдини олади ҳамда нейротоксинлар, жумладан, дофаминни оксидланган метаболизми махсулотлари ҳосил бўлишини камайтириб, нейронларга ҳимояловчи таъсир кўрсатади. Селегелин (катта дозада) MAO A блоклаб ёки амфетаминсимон метаболитлар ҳосил бўлишига олиб келиб, антидепрессив таъсир ҳам кўрсатиши мумкин.

MAO A танлаб таъсир этувчи қайталовчи ингибиторлари қисқа вақт таъсир кўрсатади, танлаб таъсир кўрсатмайдиган ингибиторларга нисбатан тирамин ва бошқа симпатомиметикларнинг гипертензив таъсирини камроқ кучайтиради.

Ҳозирги вақтда қўлланаётган MAO ингибиторларининг барчаси қайталанмайдиган даражада таъсир кўрсатади, фермент захирасини тўлдириш ва аминлар метаболизмини дастлабки ҳолатига қайтиши учун препарат бекор қилингандан кейин 2 ҳафта ўтиши керак. Препаратлар ҳар куни қабул қилинса, самара жуда яхши бўлади. MAO ингибиторларининг антидепрессив таъсири MHT ва симпатик нерв тизими синпасларида медиатор-моноаминлар миқдорини ортиши билан боғлиқ деб ҳисобланади, бироқ, бу фикр тасдиқланмаган.

Фармакокинетика

Антидепрессантларнинг кўпчилиги ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади. Даволашнинг бошида ДВ суткасига бир неча марта буюрилишига қарамай, уларнинг ярим чиқарилиш даври узоқлиги ва терапевтик диапазони кенг бўлгани учун препаратни бир марта қабул қилишга ўтказиш имконини беради. Баъзи препаратлар (жумладан, амитриптилин ва кломитрамин) м/о юборилиши мумкин. Бу усул оғир даражали депрессияларни даволашда, қачонки, бемор препаратни ичишга қабул қилиш ва электртутқаноқ даволашдан бош тортган ҳолатларда қўлланади. Учциклик антидепрессантлар липофил хусусиятга эга бўлгани сабабли, организмда сўрилгандан сўнг кенг тақсимланади.

Учциклик антидепрессантлар жигарнинг микросомал ферментлари таъсирида оксидланади ва кейин глюкурон кислота билан конъюгацияланади. Гидроксиланган метаболитлар биологик фаолликдан халос бўлади.

Серотонинни қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари N-деметилланишга учрайди. Учламчи аминлар гуруҳидаги учциклик антидепрессантларнинг метаболитларидек, N-деметилланган метаболитлар секин инактивацияланади, уларнинг баъзилари фармакологик фаол бўлади.

Серотонинни қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари ва учциклик антидепрессантларнинг N-деметилланган метаболитлари дастлабки препаратларга нисбатан икки баробар секин чиқарилади. Шунга қарамай, бу препаратларнинг кўпчилиги 7–10 сутка давомида инактивацияланади. Бироқ, протриптилин жуда узоқ ($T_{1/2} = 80$ с) таъсирга эга. Флуоксетиннинг ярим чиқарилиш даври 50 с, аммо унинг N-деметилланган метаболити бир неча ҳафта давомидагина чиқиб кетади. MAO

ингибиторларининг кўпчилиги ҳам узоқ вақт таъсир кўрсатади. Шу билан бирга, MAO A қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари (масалан, брофаромин, моклобемид) қисқа вақтли таъсир кўрсатади.

Кўпчилик антидепрессантларнинг метаболизми жигарнинг микросомал ферментлари — цитохром P-450 изоферментларининг фаоллигига боғлиқ. Баъзи антидепрессантлар жигар микросомал ферментлари учун субстрат бўлибгина қолмасдан, балки бошқа препаратларнинг метаболизмини ҳам секинлаштириши мумкин.

Кўрсатмалар

• *Депрессия.* Бу кўрсатма атайин кенгайтириб берилади, ваҳоланки, клиник текширишлар шуни кўрсатдики, антидепрессантлар фақатгина катта депрессия хуружларида фойда кўрсатади. Катта депрессия оғирлик даражаси бўйичагина эмас, балки сифатли хусусияларига кўра ҳам ташхисланади. Катта депрессияни аниқлаш баъзида қийин бўлади, шу сабабли, у кўпинча ташхисланмайди ва беморларда даволаш ўтказилмайди.

• *Ваҳимали ҳолатлар.* 1962 йилда биринчи марта имипраминнинг кўрқувни ўткир эпизодларида ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган, кейинчалик улар «ваҳима хуружлари» деб атала бошланди. Ўтказилган текширишлар шуни кўрсатдики, MAO ингибиторлари ва бензодиазепинларларга ўхшаб, антидепрессантлар ҳам шундай самарали ҳисобланади. Бироқ, бензодиазепинлар амалиётда кўпроқ қўлланади, чунки беморлар бу препаратларни яхши кўтаради, самараси эса тезроқ ривожланади.

• *Обсессив-компульсив бузилишлар.* Бу ҳолатларни даволаш учун серотонинни қайта ушланиб қолиниши блокаторлари қўлланади. Охирги изланишлар натижаси бу ҳолатларда флуоксетин ва бошқа селектив моддалар қўлланиши самарали эканини кўрсатмоқда.

• *Энурез.* Энурез — учциклик антидепрессантларни қўллаш учун кўрсатма бўлиб ҳисобланади. Бу ҳолатларни даволашда уларнинг самарадорлиги ҳақидаги далиллар жуда кўп, бироқ бу ҳолатларда фармакотерапия ўтказиш даволашнинг танлов усули бўлиб ҳисобланмайди. Даволаш самараси препаратлар қабул қилиниши давридагина қузатилади.

• *Сурункали оғриқ синдромлари.* Сабаби аниқ бўлмаган оғриқли синдромларни даволашда антидепрессантлар катта роль ўйнайди. Бу ҳолатлар депрессиянинг оғриқли эквивалентими ёки оғриқ бўлгани учун депрессия иккиламчи ривожланадими, деган саволга ҳозирча аниқ жавоб бера олинмайди. Учциклик антидепрессантларнинг оғриқ сезгирлигини ўтказилиши йўлига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатиши ҳам истисно қилинмайди.

• *Бошқа кўрсатмалар.* Энг кам асосланган кўрсатмаларга иштаҳа бузилишлари (булимия ва асабли анорексия), нарколепсиядаги катаплексия, мактаб фобияси ва эътиборни бузилиши билан кечадиган гиперкинетик синдромлар киради.

Қарши кўрсатмалар

- Препаратни кўтара олмаслик
- Таъсирчанлик ҳолатлари
- Тутқаноқли тортишишлар
- Хушни ўткир бузилиши ҳолатлари
- Жигар ва буйрак етишмовчилигининг декомпенсация босқичи
- Турғун гипотензия

- Қон айланиши бузилишлари
- Ҳомиладорлик

Ножўя таъсирлари

Антидепрессантлар билан даволаш ўтказилганда кўпинча жиддий ножўя таъсирлар кузатилади. Учциклик антидепрессантлар кучли м-холиноблокловчи таъсир кўрсатиши сабабли, вегетатив ножўя таъсирлар — оғиз қуриши ва оғизда нордон ёки металл таъми, эпигастрал соҳада нохуш сезгилар, қабзият, ўзини ёмон хис этиш, тахикардия, кўришни хиралашиши, глаукома ривожланиши ва сийдик ушланиб қолиш хавфлари хос. Бундан ташқари, юрак қон-томир тизими томонидан ортостатик гипотония, синусли тахикардия ва турли даражали юрак ўтказувчанлигининг секинлашиши каби ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин.

Учциклик антидепрессантлар ва миртазапин кучли марказий антигистамин таъсир кўрсатгани учун умумий ҳолсизлик ва тез чарчаб қолиш каби ҳолатлар кузатилади. Бошқа марказий ножўя таъсирларга м-холиноблокловчи таъсир натижасида ривожланиши мумкин бўлган ҳушни бузилиши ва делирий ҳолатлари киради. Баъзида эпилептик хуружлар кузатилиши мумкин. Бу гуруҳ препаратлари, уларнинг метаболизмини сўндирувчи баъзи серотонинни қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари билан биргаликда буюрилганда, неврологик ва юрак қон-томири тизими томонидан ривожланадиган ножўя таъсирлар хавфи ҳам ортади.

МАО ингибиторлари буюрилганда баъзи ҳолларда седатив таъсир, баъзи ҳолларда эса, аксинча, қўзғалувчанлик, таъсирчанликка олиб келади. Бундан ташқари, бу препаратлар кўпинча, ортостатик гипотония ривожланишига олиб келиши мумкин.

Янги антидепрессантлар биринчи авлод антидепрессантлари ва МАО ингибиторларига нисбатан кам даражада ножўя таъсирлар чақиради. Серотонинни қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари кўпинча қўнғил айниши, қусиш, бош оғриши ва жинсий бузилишларни (эркакларда эякуляция ва аёлларда оргазмни бузилиши) чақиради. Баъзи препаратлар — биринчи навбатда флуоксетин, акатизияни эслатувчи қўзғалувчанлик ва безовталиқ ривожланишига олиб келиши мумкин.

Мойиллиги бўлган беморларда (биринчи навбатда аниқланмаган маниакал-депрессив психозда) антидепрессантлар депрессияни тўсатдан гипомания, мания ёки таъсирчанлик ва дисфорияли аралаш ҳолатга алмашиб қолишига олиб келиши мумкин. Бу таъсир юқорида кўрсатиб ўтилган препаратлардан учциклик антидепрессантлар қўлланганида кўпроқ кузатилади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Антидепрессантлар бошқа препаратлар билан клиник аҳамиятга эга бўлган ўзаро таъсирларга кириши мумкин. Фенитоин, фенилбутазон, аспириин, аминафеназон, скополамин ва фенотиазин каби препаратлар учциклик антидепрессантлар билан қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш учун рақобатлашади. Натижада, антидепрессантларнинг зардобдаги эркин, фармакологик фаол шакллариининг миқдори ошади. Барбитуратлар ва бошқа тутқаноққа қарши препаратлар ҳамда тамаки тутуни аксинча, жигарнинг микросомал ферментлари фаоллигини кучайтириб, антидепрессантларнинг қондаги миқдорини камайишига олиб келиши мумкин.

Серотонинни қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари цитохром Р-450 изоферментлари томонидан метаболизмга учрайдиган препаратларнинг (масалан, бета-адреноблокаторлар, кофеин, баъзи нейролептиклар, кўпгина учциклик антидепрессантлар, карбамазепин, барбитуратлар, имипрамин ва ҳ.) қондаги миқдорини ортишига олиб келади.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЛАР

Бу гуруҳ препаратларига психик фаолиятни фаоллаштирадиган, жисмоний чарчашни бартараф эта оладиган ДВ киради. Психостимулловчи таъсир механизми асосида пресинаптик дилодан эндоген катехоламинлар ажралиши билан белгиланган марказий симпатомиметик таъсир кўрсатиши; уни синаптик тешикдаги миқдорини ошириб, медиаторни қайта ушланиб қолинишини сўндирилиши; постсинаптик адренорецепторларга тўғридан-тўғри таъсир кўрсатиши ва моноаминооксидазани тормозланиши ётади.

Психостимуляторлар вақтинчалик иш қобилияти, эътиборни оширади ва тетик ҳолатни ушлаб туради, иштаҳа ва тана вазнини пасайтиради. Уларнинг баъзилари эйфория таъсирини кўрсатади ва дорига боғланиб қолиш ҳолатларига олиб келиши мумкин.

Психостимуляторларга амфетаминлар (фенамин, первитин), фенилалкилпиперидин ((метилфенидат, пемолин), фенилалкилсиднонимин (сиднокарб, сиднофен), метилксангин (кофеин) киради.

Кўрсатмалар

Соғлом одамларда психостимуляторлар чарчаш, уйқучанликни бартараф этиш, вақтинчалик жисмоний ва ақлий қобилиятни ошириш мақсадида қўлланади. Бунда психостимуляторлар организм захирасини ишлатади, бироқ нормал дам олиш ва кучни тиклашга бўлган талабни бартараф этмайди.

Синдониминлар тормозланиш билан кечувчи барча турдаги астеник ҳолатлар, уйқучанлик, бўшашиш, апатия, иш қобилиятини пасайиши ва нарколепсияда қўлланади.

Қарши кўрсатмалар

Баъзи ҳолатларда психостимуляторларни буюриш мақсадга мувофиқ эмас. Бундай ҳолатларга препаратларга нисбатан юқори даражали қарама-қарши сезгирлик; кучли ривожланган атеросклероз ва юрак қон-томир тизими касалликлари; ажитация, безовталик ва безовталаниш бузилишлари; артериал гипертензия; гипотиреоз; психозлар; эпилепсия ва бошқа тутқаноқли бузилишлар; жигар ва буйрак фаолиятини бузилишлари; алкоголизм; глаукома киради.

Ножўя таъсирлар

Психостимуляторларни катта дозада, узоқ вақт қўллаганда дорига боғланиб қолиш ҳолати; миокардиопатия, артериал босимни ортиши, психотик реакция ёки токсик психозлар, жинсий мойиллик ва потенциални пасайиши, тана вазнини камайиши, хушни бузилиши ёки делирий, тактил ва оғриқ сезгирлигини ортиб кетиши, титраш, мушаклар тортишиши, кулоқ шанғиллаши, кўз олдида нур пайдо бўлиши, тутқаноқли синдромлар ривожланиши мумкин.

Соматик ножўя таъсирларга аритмия, кўриш аккомодациясининг бузилишлари, қабзият, иштаҳанинг йўқолиши, кўнгил айниши, қусиш, оғиз қуриши ёки ноҳуш таъм, терлаш, аллергия реакциялар ва гипертермия киради.

Амфетаминлар

МНТ амфетаминлар пўстлоқли ва ўзакли структуралар ҳамда таламус ва ўрта мия ядросини рағбатлантиради. Бу соҳада ретикуляр формацияни рағбатланиши тетиклик ҳолатини ушлаб туришга олиб келади, структураларни рағбатланиши кайфиятни яхшилади ва иштаҳани пасайтиради, пўстлоқли нейронларни фаоллаш-

тириш психомотор реакцияларни ортиши ва когнитив фаолиятни яхшиланишига олиб келади. Амфетаминлар МНТ кемирувчи таъсир кўрсатади ва рағбатлантирувчи таъсир кетидан (дозани оширмасдан) ауторегуляция механизми (пресинапстик дофаминли рецепторларни фаоллаштириш) асосида тормозлаштириш ва чарчаш ривожланади. Дориға ўрганиб қолишни тез шаклланиши ана шу билан боғлиқ. Амфетамин кичик дозаларда бошидан парадоксал тормозловчи таъсир кўрсатиши мумкин. Айнан ана шу таъсири бўлгани учун болалар ва ўсмирларда гиперкинетик бузлишларни коррекциялашда қўлланади.

Периферик нерв тизими (α - и β -адренорецепторлар) рағбатланишининг клиник самараси тахикардия, тахиаритмия ва гипертензия кўринишида намоён бўлади. Баъзи беморларда артериал босим ортганда, барорецепторларни фаоллаштириш натижасида амфетамин парадоксал равишда брадикардия чақириши мумкин.

Амфетамин кўз қорчиғларини кенгайтиради ва шиллиқ қобикларни қон билан тўлишини (шиш) камайтиради, яъни симпатомиметик таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Амфетамин МИЙ тез сўрилади ва организмнинг турли тўқималарида бир текис тақсимланади, юқори даражада липофил бўлгани сабабли, ГЭТ осон ўтади. Қондаги максимал миқдори ва асосий клиник самараси препарат қабул қилингандан 30–60 мин ўтгач бошланади. Амфетамин жигарда метаболизмга учрамайди ва ўзгармаган ҳолда сийдик билан чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври сийдикнинг рН муҳитига боғлиқ: $\text{pH} < 5,6$ бўлганда 7 с ташкил этади, ишқорийлик ортиши билан бу кўрсаткич 30 с ортиши мумкин. Амфетаминнинг ярим чиқарилиш даври ўртача 12 с ташкил қилади.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

МАО ингибиторлари, жумладан, фуразолидон, селегилин ва прокарбазин нейронал депода йиғилиб ётган катехоламинларни чиқарилиши натижасида амфетаминнинг прессор таъсири ва юрак фаолиятини рағбатлантиришини кучайтириши ва узайтириши мумкин. Шунинг учун амфетаминни МАО ингибиторлари бекор қилингандан кейин камида 14 кун ўтказиб буюриш керак.

Симпатомиметиклар ва леводопани амфетамин билан бир вақтда қўллаганда МНТ кўзгалувчанлигини ортиб кетишига олиб келади. Психостимуляторлар нейролептикларнинг антипсихотик фаоллигини пасайтиради.

Амфетаминни бир вақтда β -адреноблокаторлар (лабетололдан ташқари) билан қўллаганда гипертензия ва кучли брадикардия, ҳатто ўтказучанликни блокадасигача бўлган ҳолат ривожланиши хавфи ортади. Юрак гликозидлари аритмиялар ривожланиши хавфини оширади. Амфетамин меперидиннинг оғриқ қолдирувчи таъсирини кучайтириши мумкин, чунки бу гипотензия, нафасни сўндирилиши, тутқаноқлар ва гипертермияга олиб келиши мумкин.

Қалқонсимон без гормонлари ва амфетаминнинг таъсирлари кучайиб кетиб, коронар етишмовчиликка олиб келиши мумкин. Пропоксифеннинг таъсири ортиб кетса, амфетаминнинг марказий рағбатлантирувчи таъсири кучайиб кетади, тутқаноқли синдром ривожланиб, то ўлим ҳолатига ҳам олиб келиши мумкин. Амфетамин баъзи гипотензив ДВ, жумладан диуретикларнинг гипотензив таъсирини пасайтириши мумкин. Меъда ширасининг кислоталигини оширувчи воситалар (аскорбин кислота, мева шарбатлари, глютамин кислота ва бошқалар) ҳамда сийдикнинг кислоталигини оширувчи воситалар (аммоний хлорид, фосфонордон натрий) амфетаминни сўрилишини пасайтириши ва чиқарилишини тезлаштириши натижасида унинг самарадорлигини пасайтириши мумкин. Сийдикни

ишқорийлаштирувчи воситалар (кальций ва магний тутувчи антацидлар, карбоангидраза ингибиторлари, цитратлар ва ҳ.) амфетаминни организмдан чиқарилишини тезлаштириши натижасида унинг таъсирини кучайтиради.

Кофеин — дунёда энг кенг тарқалган психостимулятор бўлиб, аҳолининг кўп қисми уни кофе, чай ёки алкогольсиз ичимлик — «Кола» ичимлиги кўринишида истеъмол қилади. Кофеин бош мия нўстлоғида кўзгалувчанлик жараёнларини кучайтиради ва бошқаради, натижада иш қобилияти ортади, қабул қилиш енгиллашади, ҳаракат реакциялари тезлашади, чарчаш ва уйқучанлик камаяди. Бундан ташқари, кофеин нафас ва томир ҳаракатлантирувчи марказни кўзғатади, орқа мия кўзгалувчанлигини ортиши ҳисобига скелет мушакларининг иш қобилияти ортади. Коллагеноид ва шок ҳолатлари, МНТ сўндирувчи моддалар билан заҳарланишларда узунчоқ мия марказлари фаолиятини пасайиши фонида кофеин терапевтик дозада артериал босимни оширади, нафас олишни тезлаштиради ва чуқурлаштиради. Кофеиннинг кўп таъсирлари фосфодиэстераза фаоллигини ортиши ва цАМФ парчаланишини секинлаштириши билан белгиланади. Бундан ташқари, препарат аденозин рецепторларининг антагонисти ҳисобланади. Кофеин бронхкенгайтирувчи, мусбат ино-, хроно-, дромо- ва батмотроп, ҳамда томир торайтирувчи таъсирларни кўрсатади. Кофеин тизимли томирлар қаршилигини ошириб, артериал босимни ортишига олиб келади.

Соғлом одамларда кофеиннинг кам дозалари таъсирида қайсар нерв марказини кўзғалиши натижасида юрак қисқаришлар сони камаяди, катта дозаларда эса аксинча, периферик таъсир устун бўлиши сабабли тахикардия ривожланади.

Натрийнинг каналчали реабсорбциясини камайиши ва келтирувчи артериола-ларнинг кенгайиши ҳисобига кофеин таъсирида диурез бир неча баробар ортади. Кофеин меъда шираси секрециясини рағбатлантиради ва плазмадаги ёғ кислоталари сатҳини оширади. Бундан ташқари, кофеин қон плазмаси ва бош миёдаги катехоламинлар миқдорини оширади, гликогенолиз ва липолизни рағбатланиши ҳисобига плазмадаги глюкоза миқдорини қисқа муддатга оширади.

Фармакокинетика

Кофеин МИЙ тез сўрилади, рН ортганда препаратни меъдада сўрилиши ортади. Препарат юқори даражада липофил бўлгани учун ГЭТ осон ўтади ва организмнинг тўқималарида бир текис тақсимланади. Кофеиннинг кўп қисми жигарда оксидланиш ва деметилланиш йўли билан метаболизмга учрайди ва сийдик орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 2,5—12 с (ўртача 3—7 с) ташкил қилади.

Янги туғилган чақалоқларда ярим чиқарилиш даври 65—130 с ташкил этади. Кофеин йўлдошдан осон ўтади ва ҳомиланинг қони ва тўқималарида она қонидаги миқдорга яқин концентрацияларни ҳосил қилади. Кофеин тутувчи махсулотлар кўп миқдорда қабул қилинганда тўсатдан бола тушиши (аборт) ва ҳомиланинг ривожланишини ушланиб қолиши ҳолатлари ҳамда ҳомилада аритмиялар ривожланишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун ҳомиладор аёлларга суткасига 300 мг органик (3 чашка кофе) кофеин истеъмол қилиш тавсия этилмайди. Суг безларига кофеин кам миқдорда ўтади. Она сутнидаги кофеин миқдори она қонидаги кофеиннинг 1 % ташкил этса ҳам, бола организмда кофеин йиғилиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Кофеинни ксантинлар (эуфиллин, теофиллин ва ҳ.), бронхкенгайтирувчи адренергик воситалар билан бир вақтда қўллаганда аддитив фармакологик ва токсик таъсирлар ривожланиш хавфи ортади. Циметидин, макролидлар (эритромицин), ципрофлоксацин ва перорал контрацептивлар ҳамда дисульфирам (тетурам)

кофеинни метаболизмини секинлаштириб, унинг қондаги миқдорини оширади. Фенитоин, примидон, барбитуратлар кофеин клиренсини оширади. Кофеинни β -адреноблокаторлар билан бир вақтда қўллаганда иккала препаратнинг терапевтик самарасини камайишига олиб келади. Кофеин литийни организмдан чиқарилишини кучайтиради ва унинг қондаги миқдорини камайириши мумкин ҳамда кальцийни МИЙ сўрилишига тўсқинлик қилади.

Сиднониминлар

Сиднониминлар гуруҳидаги психостимуляторларнинг фармакологик таъсири асосан, адреноресепторларни фаоллашуви ва MAO қисқа муддатга ингибирланиши билан боғлиқ. Бу препаратлар амфетаминга хос бўлган периферик таъсирларни деярли чақирмайди. Сиднофенда MAO кучлироқ блокадаланиши билан боғлиқ бўлган аниқ тимоаналептик компоненти мавжуд. Шунинг учун препарат астено-депрессив ва депрессив-ипохондрик ҳолатларни даволашда ҳам буюрилади.

Сиднокарбни асосан, турли генезли астеник ҳолатларда 5–60 мг/сут дозада буюрилади, баъзида операторлик ишида ишлайдиган одамларда тетикликни ошириш мақсадида ҳам буюрилади.

Сиднокарб ва сиднофен дозалари тўғри танлаб буюрилганда чарчаш белгиларини камайтиради, тетиклик, куч ва энергия кўпайиши хиссини чақиради, нishлаш қобилятини оширади, уйқуга бўлган талабни камайтиради.

Метилфенидат

Препарат кимёвий тузилиши ва таъсир механизми бўйича амфетаминга яқин, бироқ пўстлоқ фаоллиги ва психомотор соҳани кучсизроқ рағбатлантиради ва ўрганиб қолишни камроқ чақиради.

Метилфенидат МИЙ яхши сўрилади. Ярим чиқарилиш даври 1–3 с, аммо клиник самараси 6 с давомида кузатилиши мумкин. Препарат жигарда фаол метаболизмга учрайди ва ҳосил бўлган метаболитлари сийдик орқали чиқарилади.

Метилфенидат 5–60 мг/сут дозада кунига 2–3 марта, овқатдан 30–45 мин олдин буюрилади.

Иккиламчи антихолинергик таъсирларга эга бўлгани сабабли, метилфенидат холинблокловчи воситалар таъсирини кучайтириб юбориши мумкин. Метилфенидат қон плазмасидаги фенитоин, фенобарбитал ва билвосита антикоагулянтлар миқдорини оширади.

НЕЙРОМЕТАБОЛИК РАҒБАТЛАНТИРУВЧИЛАР (НООТРОПЛАР, ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЛАР ВА АДАПТОГЕНЛАР)

Бош мия қоннинг минутли ҳажмини 15–20 % қабул қилади. Тизимли артериал босим ўзгарганида қоннинг доимий оқимини сақланиб туриши магистрал артериялар, асосан, ички уйқу ва умуртқа артериялар тизимидаги қаршилиқни ўзгариши ҳисобига амалга ошади. Мия тўқималаридаги қон айланишини унинг метаболик талабига мос равишда адекват бошқарилиши ва маҳаллий қон оқимини функционал қайта тақсимланиши майда томирлар қаршилигини ўзгариши ҳисобига амалга ошади. Мия тўқимасини кислородга бўлган талаби ва уни етказиб берилиши орасидаги номутаносиблик турли шаклдаги бош мия қон айланиши бузилишларига олиб келади. Ана шу бузилишларни даволаш учун қуйидаги препаратлардан фойдаланилади – шоҳқуя (споринья) алкалоиди унумлари (дигидроэрготоксин, ницерголин); кичик бўригул (барвинка) унумлари (винкамин, винпоцетин); кальций антагонистлари (циннаризин, флунаризин, нимодипин); метилксантинлар (пентоксифиллин) ва ноотроп препаратлар (пирацетам, Ноацин, аминолон, пантогам, пиридитол, натрий оксибутират, церебролизин, цитиколин-церксон, холин-альфсцерат – медотилин).

Шохкуя алкалоиди унумлари

Бу гуруҳ препаратларининг таъсир механизми марказий вазомотор марказлар кўзгалувчанлигини сўндирилиши, периферик α -адренорецепторлар блокадаси, фосфодиэстеразани ингибирланиши ҳисобига томирлар силлиқ мушакларига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатиши, марказий нерв тизимида катехоламинларни қайта ушланиб қолинишини камайиши билан боғлиқ. Шохкуянинг дигидрирланган алкалоидлари МНТ допаминли ва серотонинли рецепторларига нисбатан яқинликка эга; кислород ва глюкозага бўлган талабни, мияда оқсиллар биосинтезини оширади. нейромедиаторлар мувозанатини меъёрлаштиради. Препаратлар вазодилатацияловчи таъсир кўрсатиб, мия қон оқимини оширади, тромбоцитлар агрегациясини камайтиради, метаболизмни яхшилайди, антидепрессив таъсир кўрсатади.

Шохкуя алкалоиди унумлари бош мия қон айланиши етишмовчилигининг клиник белгилари – бош оғриши, қулоқ шанғиллаши, бош айланиши, англаш фаолияти бузилишлари, эмоционал лабиллик, уйқусизлик, хотира ва иш қобилиятини бузилишлари, депрессия, кўрқув хисларини камайтиради.

Дигидроэрготоксин (гидерин) асосан геронтологик амалиётда қўлланади. Церебрал томирлар етишмовчилиги фонида қарияларда ақлий заифликни даволашда самарали ҳисобланади. Тизимли мия қон оқимига деярли таъсир кўрсатмайди.

Препарат ичишга берилганда ёмон сўрилади. Фармакокинетик кўрсаткичлари клиник самараси билан суст корреляцияланади. Препаратнинг суткалик дозаси 1,5–6 мг ташкил қилади.

Беморлар препаратни одатда яхши кўтаради. Асосий ножўя таъсири – синусли брадикардия.

Ницерголин (сермион) ҳам бош мия, ҳам периферик қон айланишини яхшилайди. Тизимли артериал босим ва юрак қисқаришлар сонини клиник аҳамиятга эга даражада ўзгариши кузатилмайди. Препаратнинг антиагрегацион таъсири α -адренергик фаолиги билан боғлиқ. Клиник самарадорлиги бўйича таққосланганда, ницерголин дигидроэрготоксиндан бир неча баробар устун туради. Бош мия қон айланиши бузилишлари симптомлари ёш беморларда тезроқ орқага қайтади, дисциркулятор энцефалопатияси бўлган беморларда эса, бу симптомлар бирмунча секин камаяди.

Ичишга қабул қилинганда тез, деярли тўлиқ сўрилади. Ичакда метаболизмга учрайди, 70 % сийдик орқали, 20 % МИЙ орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 10–12 с. Ницерголин ва унинг метаболитлари ГЭТ ўтади.

Препаратни аввал парентерал усулда юбориб, сўнг 8–10 ҳафта мобайнида ичишга буюрилса, самара яхшироқ бўлади. Парентерал юбориладиган доза 4–8 мг/сут, ичишга эса – 30–60 мг/сут (овқатдан кейин) ташкил этади.

Баъзи ҳолатларда, айниқса, парентерал юборилганда артериал гипотензия, бош айланиши, қизиб кетиш, тери қопламларининг қизариб кетиши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин. Эпигастрал соҳада оғриқ, уйқучанлик ёки уйқусизлик ҳам кузатилиши мумкин.

Кичик бўригул унумлари

Бу препаратларнинг таъсир механизми фосфодиэстеразани ингибирланиши, тўқималарда цАМФ миқдорини ортиши билан боғлиқ. Винкамин ва винпоцетин МНТ катехоламинлар миқдорини ошириши мумкин. Уларга томирли ва метаболит таъсир хос, тромбоцитлар агрегациясига таъсир кўрсатади, бош мия томирлари қаршилигини пасайиши фонида веноз оқимини қайғиши меъёрлашади. Бош мия қон оқими

асосан ишемия соҳасида ортади. Бу гуруҳ препаратларини инсулътнинг ўткир даврида қўллаш мумкин. Даволаш натижасида бош мия ва ўчоқли симптомлари камаяди, хотира, диққат-эътибор, интеллектуал қобилият яхшиланади. Препаратлар қўлланганда антигипертензив препаратлар дозасини камайтириш имконини беради.

Винпоцетин (Кавинтон) – бош мия қон айланишини яхшилайди, МНТ метаболик жараёнларни фаоллаштиради.

Винпоцетин (кавинтон) 5 мг кунига 3 марта ёки кавинтон-форте 10 мг кунига 2 марта 2 ой давомида буюрилади. Кавинтон в/и томчилаб, 0,5 % – 2 мл эритмани 50–100мл натрий хлорнинг изотоник эритмасида эритиб юборилади.

Кардиал касалликлар бўлган беморларга препаратни в/и юбориш мақсадга мувофиқ эмас, чунки бундай беморларда аритмия, ҳатто қоринчалар фибрилляцияси каби ноҳўя таъсирлар чақиритиши мумкин. Парентерал юборилганда бош айланиши, «қизиб» кетиш хисси, юзни қизариб кетиши, юбориш жойида тромбозфлебитлар ривожланиши мумкин. Препаратни ичишга қабул қилганда бундай ноҳўя таъсирлар кузатилмайди.

Кальций антагонистлари

Суст кальций каналлари гуруҳидаги препаратларни қўллаганда бош миядаги ишемик жараёнларга ижобий таъсир кўрсатилади. Хужайрага кальций ионлари киришини камайитириши натижасида улар томирлар тонусини бошқаради, патологик вазоконстрикцияни олдини олади, суммар ва регионар бош мия қон айланишини оширади, жумладан, сиқилган томирларга танлаб таъсир кўрсатади ва «ўғирлаш» синдромини чақирмайди, қондаги шаклли элементлар реактивлигини пасайтиради, ишемияга қарши ҳимояловчи таъсир кўрсатади.

Циннаризин ва флунаризин антигистамин, антиаритмик ва тутқаноққа қарши фаолликка эга, антивазоконстриктор ва ишемияга қарши таъсирлар кўрсатади, вестибуляр аппаратнинг қўзғалувчанлигини камайтиради. Периферик ва церебрал томирларда қон айланиш бузилишлари, вестибуляр бузилишлар, мигрень хуружларини олдини олишда қўлланади.

Циннаризиннинг ярим чиқарилиш даври 3–24 с, флунаризинники эса – 14–19 сут ташкил этади.

Даволаш давомийлиги бир неча ҳафтадан бир неча ойни ташкил қилади. Циннаризин 50 дан 150 мг/сут дозагача буюрилади. Флунаризин суткасига 10 мг, одатда бир марта берилади.

Препаратларни беморлар яхши кўтаради. Баъзи ҳолларда қуйидаги ноҳўя таъсирлар: оғиз қуриши, уйқучанлик, МИЙ томонидан бузилишлар, бош айланиши кузатилиши мумкин. Катта дозаларда буюрилганда экстрапирамидал бузилишлар ривожланиши, паркинсонизм синдромли беморларда умумий ҳолатини ёмонлашуви кузатилиши мумкин.

Нимодипин (нимотоп) бош мия томирларига танлаб таъсир кўрсатади, кучли ишемияга қарши, антивазоконстриктор таъсирларга эга. Серотонин, катехоламинлар, гистамин, тромбоксанлар кучайтирган томирлар сиқилишини (спазми) ингибирлайди. Препарат кўпроқ гипоперфузия соҳасидаги бош мия қон оқимини оширади, ишемияда нерв хужайраларига ҳимояловчи таъсир кўрсатади. Бош мия ичи босимини ўзгартирмайди ва мия тўқимаси шишини чақирмайди, шу сабабли, препарат инсулътнинг ўткир даврида ҳамда бош мия қон айланишининг сурункали етишмовчилигида кенг қўлланади.

Препарат организмдан икки фазали ҳолатда чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври 0,6 ва 5,6 с ташкил қилади. Препаратнинг биосингувчанлиги 12 %. Қабул қилинган

дозанинг кўп қисми (90 %) жигарда бирламчи ўтиш таъсирига учрайди, асосан (78 %) ўт билан чиқарилади.

Ножўя таъсирлари жуда кам. Юзни қизариб кетиши, қизиб кетиш, бош айланиши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин.

Метилксантинлар

Таъсир механизми фосфодиэстеразани конкурентли ингибирланиши, хужайрада цАМФ миқдорини ортиши билан боғлиқ. Шу сабабли, препаратлар спазмолитик хусусиятга эга, тромбоцитлар агрегациясини тормозлайди, қоннинг қовушқоқлигини пасайтиради, плазманинг фибринолитик фаоллигини оширади. Препаратнинг бош мия қон айланишига кўрсатадиган ижобий таъсири бош мия тегишларининг торайиши ҳисобига қон оқимини ишемия соҳасида қайта тақсимланиши ва жароҳатланмаган соҳаларда церебрал қон оқимини камайиши билан боғлиқ.

Пентоксифиллин (трентал) — фаол гемореологик восита. МИЙ тез сўрилади. Плазмадаги максимал миқдори 1,5 с аниқланади ва 400 мг препаратни бир марта буюрилгандан сўнг 1,8 с сақланиб қолади. Буйраклар орқали чиқарилади, ярим чиқарилиш даври 1,8–3,4 с. Препарат 400мг суткасига 3 марта буюрилади. Клиник самара даволаш бошланганидан 2–4 ҳафта ўтгач бошланади, даволаш давомийлиги камида 8 ҳафта бўлиши керак. Вена ичига 200–1200 мг/сут юборилади.

Пентоксифиллин периферик ва бош мия қон айланиши бузилишларида қўлланади. Ножўя таъсирлари препаратнинг вазоактив таъсири билан боғлиқ. Бош оғриши, бош айланиши, юзни қизариб кетиши, артериал босимни пасайиб кетиши (парентерал юборилганда), баъзида аритмиялар кузатилиши мумкин.

Ноотроп препаратлар

Бу гуруҳ ДВ нейрометаболик таъсирга эга бўлган, нерв хужайраси биоэнергетикасини кучайтирувчи ва мияни гипоксия таъсиридан ҳимоя қила оладиган препаратлар киради. Бу хусусиятлар модда алмашинуви жараёнларини рағбатлантиради, мия қон оқими ва мияни кислородга бўлган талабини кучайтиради, нерв импульслари ўтказилишини енгилаштиради. Бундан ташқари, ана шу гуруҳга мансуб препарат — пирацетам бош миянинг интегратив фаолиятига таъсир кўрсатиб, ярим шарлар орасидаги боғни яхшилайти ва неокортикал ўсмаларга ижобий таъсир кўрсатади.

Ноотроплар — нейрометаболик рағбатлантирувчи бўлиб, гипоксияга қарши, нейрометаболизмни рағбатлантирувчи таъсирларни кўрсатади. Бу мияда энергетик жараёнларни кучайиши, фикрлаш, диққат-эътибор, хотира, нутқ, ўқишга бўлган қобилиятни яхшиланиши билан намоён бўлади. Шу сабабли, нейрометаболик рағбатлантирувчиларни буюришга асосий кўрсатма бўлиб, резидуал цереброорганик етишмовчилик ҳисобланади. Ноотроплар турли касалликларида қўлланади, жумладан, бош миянинг органик жароҳатланишларида патогенетик таъсир кўрсатади.

Пирацетам (ноотропил) — нўстлоққа таъсир кўрсатувчи ГАМК-ергик модда ҳисобланади. Препарат оксидланувчи-тикланувчи жараёнларни фаоллаштиради, гипоксияга бўлган чидамлиликини оширади, бош мия қон оқимини яхшилайти, нейронларда РНК синтезини кучайтиради. Пирацетам ярим шарлар орасидаги боғни ва неокортикал бирикмалардаги синаптик ўтказувчанликни яхшилайти. Препарат церебрал фаолиятни тиклайди ва турғунлаштиради, айниқса, онг, хотира, нутқ, ақлий иш қобилиятни оширади. Пирацетам бироз психостимуловчи таъсир кўрсатади.

Пирацетам МИЙ яхши сўрилади. ГЭТ ўтади, мия тўқималари, ички органларда йиғилади. Жигарда кам миқдорда биотрансформацияга учрайди, сийдик билан чиқарилади.

Ўткир инсультларни даволашда 12 г препарат в/и юборилади; 12 г/сут дозада в/и ва ичишга буюрилади, ўткир белгилар ўтгач – 4,8 г/сут ичишга буюрилади. Терапевтик самара 2-3 ҳафтадан сўнг аниқланади. Даволаш давомийлиги бир неча ойгача давом эттирилиши мумкин. Пирацетам билан даволаш ўтказилиши фонида уйқуни бузилиши, таъсирчанлик ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Пиридитол (Энцефобол, 100мг табл. ва суспензия) бош мияда энергия алмашинувини фаоллаштириши, лимбик тизим фаоллигини ошириши мумкин. Пиридитол седатив ва антидепрессив таъсир кўрсатиши мумкин, ҳаракат фаоллигини пасайтиради.

Барбитуратлар, фенамин, эпилепсияга қарши воситалар таъсирини оширади. Препаратни МНТ сўндирувчи, нейротроп воситалар билан биргаликда қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Препаратни куннинг биринчи ярмида, овқатдан кейин 0,025–1 г 2-3 марта, 6–8 ой мобайнида буюрилади.

Препарат кам даражада токсик таъсир кўрсатади. Узоқ вақт қўллаганда уйқусизлик, безовталиқ, кўнгил айниши, таъсирчанлик, бош оғриши кузатилиши мумкин.

Препаратни буюришга қарши кўрсатмалар – психомотор безовталиқ, тутқаноқлар, эпилепсия.

Церебролизин – замонавий зарур стандартларга амал қилган ҳолда олинадиган, юқори даражада тозаланган мия моддасининг гидролизати ҳисобланади. Препаратнинг табиий, мувозанатлаштирилган аралашмаси таркиби қуйидагилардан иборат: асосий аминокислоталар тўплами, паст молекуляр оғирликдаги (1000 Д) пептидлар, микроэлемент ва витаминлар.

Молекуляр оғирлиги паст бўлгани учун церебролизин моддаси ГЭТ осон ўтади, марказий нерв тизимининг зарур бўлган у ёки бу соҳаларида тақсимланади.

Церебролизин бош мияга органоспецифик ва мультимодал таъсир кўрсатиб, қуйидаги вазифаларни бажаради:

– *Метаболик бошқарув* – бош мияда аэроб энергетик самарани ортиши, ривожланаётган ва қариб бораётган бош мияда оқсилнинг ҳужайра ичидаги синтезини яхшиланиши.

– *Нейропротекция* – нейронларни лактатацидознинг зарарли таъсиридан ҳимоя қилиш; эркин радикаллар ҳосил бўлишини олдини олиш; гипоксия ва ишемия ҳолатларида нейронларни нобуд бўлишини олдини олиш ва уларни сақлаб қолиниш даражасини ошириш; глутамат ва бошқа қўзғатувчи аминокислоталарни нейротоксик таъсирини камайтириш.

– *Функционал нейромодуляция* – когнитив фаолият, эслаб қолиш ва маълумотни етказиб бериш жараёнларига ижобий таъсир кўрсатиш; ақлий фаолият жараёнларини фаоллаштириш; кайфиятни яхшиланиши ва ижобий эмоцияларни шаклланиши.

– *Нейротрофик фаоллик* – кучли даражада нейротрофик фаоллик кўрсатиши тасдиқланган.

Церебролизин 1, 5 ва 10 мл ампула кўринишидаги инъекция учун (в/и, м/о) эритма шаклида чиқарилади.

Кўрсатмалар:

- Альцгеймер касаллиги
- Турли генезли деменция синдроми
- Сурункали цереброваскуляар етишмовчилик
- Ишемик инсульт

- Бош ва орқа мианинг травматик жароҳатланишлари
- Болаларда ақлий ривожланишини ушланиб қолиши
- Болаларда диққатни етишмовчилиги билан боғлиқ бўлган бузилишлар
- Антидепрессантлар таъсирига резистент бўлган эндоген депрессияни комплексли

даволаш

Ножўя таъсирлари:

• Препарат тез юборилганда қизиб кетиш хисси, терлаш, бош айланиши, юрак уриб кетиши.

• Диспептик бузилишлар — иштаҳани пасайиши, эпигастрал соҳада нохушлик, диарея ёки қабзият, кўнгил айнаши.

• МНТ томонидан баъзида қўзғалувчанликни ортиб кетиши ҳолати (агрессив ҳолат, уйқусизлик, хушни бузилиши) кузатилиши мумкин.

• Баъзида (< 0,01 %) даволаш вақтида тутқаноқ ва катта эпилептик тутқаноқлар ривожланиши.

• Аллергик реакциялар (кам ҳолда); коллаптоид ҳолат ривожланиши мумкин.

• Инъекция соҳасида терини қизариб кетиши, қичиш ва ачишиш.

Қарши кўрсатмалар:

• Препаратни кўтара олмаслик

• Ўткир буйрак еишмовчилиги

• Эпилептик статус

Бошқа ДВ билан ўзаро таъсирлари:

• Антидепрессантлар ва аминокислота эритмалари билан биргаликда қўлланганда, уларнинг таъсири ортади (аддитив таъсир).

• Церебролизин рН муҳитни ўзгартирадиган эритмалар билан номутаносиб.

Охириги йилларда бош миё қон айланишининг ўткир бузилишларида юқорнда ўтилган препаратлардан ташқари, марказий холиномиметик таъсир кўрсатувчи — холин альфосцерат (медотилин) препарати қўлланмоқда.

Ўткир ишемик инсультда холинергик тизимнинг яққол етишмовчилиги ва альфосцерат холин миқдорини камайиши аниқланади. Бу етишмовчиликлар натижасида кучли вазоспазм, парез ва параличлар, ҳамда ишемик инсультда мушак тонусини ўзгаришлари келиб чиқади. Холин альфосцерат (медотилин) таркибида 40,5 % ҳимояланган холин тутади. Холин альфосцерат организмда бош миё ферментлари таъсирида холин ва альфосцератга парчаланади, улар эса, глицерофосфатгача биотрансформацияланади. Холин ацетилхолин синтезида иштирок этиб, нерв импульсларини ўтказиши ва бош миё фаолиятини яхшилаши, глицерофосфат эса, нейрон қобиғларидаги фосфатидилхолиннинг ўтмишдоши ҳисобланади.

Медотилин церебрал қон оқимини яхшилаши, бош миёда метаболик жараёнларни кучайтиради, бош миёнинг ретикуляр формацияси таркибини фаоллаштиради ва бош миёни травматик жароҳатланишида хушни тиклайди.

Холин альфосцерат парентерал усулда (в/и, м/о) юборилганда инсульт кечувининг давомийлиги ва оғирлик даражаси қисқаради, хушни бузилиш даражаси камаяди, ўлим даражаси ҳам камаяди. Сопор ва кома ҳолатларида хушнинг сатҳи ортади, амнестик бузилишлар тез регрессияга учрайди, самарали фикрлаш, ҳаракат ва нутқ тикланади.

Медотилин 1000 мг/4 мл инъекция учун эритма шаклида чиқарилади.

Цитиколлин (Цераксон) — цитидин ва холиннинг табиий эндоген бирикмасидир. Хужайра қобиғининг асосий таркибий компоненти — фосфатидилхолиннинг синтезидаги оралиқ метаболитдир.

Организмга киритилган экзоген цитиколин ичак девори ва жигарда гидролизланиб, цитидин ва холинга парчаланadi. Тизимли қон оқимиға тушиб, ГЭТ ўтади ва мия ҳужайраларида яна цитиколин ҳосил қилиб бирикади. Препаратнинг биосингувчанлиги парентерал ва оғиз орқали юборилганда ҳам 100 % ташкил қилади.

Цитиколин ҳужайра қобиғи фосфолипидларининг ресинтезини кучайтириб (мембранопротектив таъсир), нейрон қобиғларининг репарацияси ва турғунлашишиға кўмаклашади. Нерв ҳужайраларида Na^+/K^+ -насос фаоллигини тикланишиға, антиоксидант тизим фаоллиги сатҳини ортишиға ёрдам беради. Цитиколин инсультларда холинергик, дофаминергик ва норадренергик тизимлар фаоллигини оширади, натижада, тикланиш функцияси босқичида пластиклик жараёнлари кучаяди ва нейропсихологик бузилишлар даражаси камаяди.

Клиник синовлар ўтказилганда шу нарса аниқландики, цитиколин таъсирида неврологик бузилишларнинг тикланиш даражаси ортади, ишемик инсулт беморларида мия инфаркти ҳажми камаяди. Сурункали қон-томир етишмовчилиги жараёнлари билан боғлиқ когнитив етишмовчиликнинг ўрта даражаларида цитиколин препарати когнитив фаолиятни яхшилаш хусусиятиға эға экани тасдиқланган.

Препарат ичишға қабул қилиш учун суюқлик (**Цераксон 100 мг/мл-30 мл**) ва инъекция учун (**Цераксон 1000 мг/4 мл**) эритма шаклларида чиқарилади.

Фойдалиланган адабиётлар руйхати

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Ленахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей, М., 1993.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Ленахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей, М., 2000.
3. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.Л. Антибактериальная химиотерапия, М., 2001.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию, М., 2002.
5. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии, М., 2002.
6. Бертрам Г., Катцунг П. Базисная и клиническая фармакология в 2-х томах, 1998.
7. Вотчал В.Е. Очерки клинической фармакологии, М., 1965.
8. Вудли М., Узлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского Университета, М., 1995.
9. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии, М., 2000.
10. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии, С-Петербург, 1989.
11. Кац П.С., Махкамова Р.К. Клиническая фармакология диуретических лекарственных средств. Учебно-методическая разработка, Ташкент, 2000.
12. Кац П.С., Мавлянов И.Р., Махкамова Р.К., Даминова Л.Т. Клиническая фармакология (вопросы рациональной фармакотерапии). Руководство, Ташкент, 2004.
13. Кац П.С., Махкамова Р.К., Мавлянов И.Р., Музрабеков Ш.М., Даминова Л.Т. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Принципы фармакотерапии (учебно-методическое пособие), Т., 2004.
14. Кирющенко А.Н., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод, 1990.
15. Клиническая фармакология в акушерстве и гинекологии, в 2 томах, пер. с англ., М., 1989.
16. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Пер. с англ., М., 2006.
17. Крыжановский С.А. Клиническая фармакология, М., 2003.
18. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 1991.
19. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 2000.
20. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 2004.
21. Кукес В.Г. Клиническая фармакология, Учебник для ВУЗов, М., 2008.
22. Ленахин В.К. и соавт. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств, М., 1988.
23. Лоуренс Д.Р., Беккет П.Н. Клиническая фармакология в 2 томах, перевод с англ., М., 1992.
24. Мавлянов И.Р. Основы клинической фармакологии (вопросы общей фармакологии в таблицах и схемах), Т., 2007.
25. Мавлянов И.Р., Музрабеков Ш.М. Психотроп дори воситалари клиник фармакологияси (ўқув-услугий қўлланма), Т., 1996.
26. Махкамова Р.К. Гемостазга таъсир этувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси (ўқув-услугий қўлланма), Т., 2000.

27. *Махкамова Р.К., Кац П.С., Азимова К.С.* Замонавий антибактериал дори воситаларнинг клиник фармакологик хусусиятлари. Фармакотерапия муаммолари (услубий қўлланма), Т., 2004.

28. *Машковский М.Д.*, Лекарственные средства, Т., 1994.

29. *Метелица В.И.* Справочник кардиолога по клинической фармакологии, М., 2000.

30. *Михайлов И.Б.* Клиническая фармакология, С-Петербург, 2000.

31. *Наджимутдинов К.Н., Кац П.С.* Проведение фармакотерапии с учетом взаимодействия лекарственных средств и пищи (методические рекомендации), Т., 1986.

32. *Наджимутдинов К.Н., Кац П.С., Бабаева Н.Г.* Учебно-методические разработки по клинической фармакологии, 1988.

33. *Наджимутдинов К.Н., Кац П.С., Бабаева Н.Г.* Учебно-методическая разработка по клинической фармакологии, 1998.

34. *Наджимутдинов К.Н., Усманов Р.И.* Побочные действия лекарственных средств. Методическая рекомендация, Т., 1987.

35. Основы клинической фармакологии экстремальных состояний. Учебное пособие под редакцией Н.Н.Каркищенко, Ростов-на-Дону, 1983.

36. Побочные действия лекарственных средств (пособие для врачей). Составители: *Мавлянов И.Р., Кац П.С., Махкамова Р.К., Касымов А.Ш.*, Т., 2007.

37. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. *И.С.Чекмана*, Киев, «Здоровье». 1986.

38. *Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц.* Лекарственные взаимодействия, Т., 1990.

39. *Холодов Л.Е., Яковлев В.Я.* Клиническая фармакокинетика, М., 1985.

МУНДАРИЖА

СЎЗ БОШИ	4
КИРИШ	5
ҚИСҚАРТИРИШЛАР РЎЙХАТИ	7

I-қисм. КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ УМУМИЙ МУАММОЛАРИ

1-боб. Клиник фармакология фани ва вазифалари	8
Клиник фармакология фанининг яратилиш тарихи	8
Клиник фармакология фани ва вазифалари	10
2-боб. Дори воситалари фармакодинамикаси	13
Дори воситаларининг дозалари	16
3-боб. Дори воситалари фармакокинетикаси	20
Дори воситаларининг юборилиш йўллари	21
Дори воситаларининг сўрилиши	25
Дори воситаларининг тақсимланиши	30
Дори воситаларининг биотрансформацияси	34
Дори воситаларининг чиқарилиши	39
Дори воситаларини дозалаш тартиби	48
4-боб. Дори воситаларининг ноҳўя таъсирлари	52
5-боб. Дори воситаларининг ўзаро таъсирлари	72
Фармацевтик ўзаро таъсир	76
Фармакокинетик ўзаро таъсир	77
Фармакодинамик ўзаро таъсир	84
Дори воситаларининг овқат ва унинг таркибий қисмлари билан ўзаро таъсири	90
6-боб. Клиник фармакологиянинг ёшга боғлиқ хусусиятлари	100
Янги туғилган чақалоқ ва кичик ёшдаги болаларда дори воситаларини қўлланишининг ўзига хос тамойиллари	100
Кекса ёшли беморлар фармакотерапиясининг ўзига хос хусусиятлари	115
Гериатрик воситалар	121
7-боб. Ҳомиладорлар, ҳомила ва эмизикли аёлларда клиник фармакологиянинг хусусиятлари	124
Алоҳида гуруҳ препаратларининг ҳомила ва янги туғилган чақалоқ организмга кўрсатадиган таъсирлари	136
Эмизикли аёлларда клиник фармакологиянинг ўзига хос тамойиллари	147

II-қисм. ХУСУСИЙ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

8-боб. Кардиотоник дори воситаларининг клиник фармакологияси	150
Глюкагон	151
Фосфодиэстераза ингибиторлари	151
Юрак гликозидлари	151
9-боб. Томирлар тонусини оширувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси	158
Алфа- ва бета-адренорецепторларни рағбатлантирувчи дори воситалар	158
Нисбатан альфа-адренорецепторларни рағбатлантирувчи дори воситалар	161
Алфа-, бета- ва дофамин-рецепторларни рағбатлантирувчи дори воситалар	163
Нисбатан миотроп таъсир кўрсатувчи дори воситалар	164
10-боб. Томирлар тонусини пасайтирувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси	166
Марказий α_2 -адренорецепторлар ва I_1 -имидазолин рецепторлари агонистлари	166
Ганглиоблокаторлар	169
Симпатолитиклар	171
Алфа-адреноблокаторлар	172
Бета-адреноблокаторлар	174
Веноз вазодилататорлар	178
Аралаш вазодилататорлар	182
Артериал вазодилататорлар	183
Суст кальций каналлари блокаторлари	184
Ангиотензин алмаштирувчи фермент ингибиторлари	189
Ангиотензин II рецептори антагонистлари	195
11-боб. Антиаритмик дори воситаларининг клиник фармакологияси	198
I-синф — мембрана турғунлаштирувчи дори воситалар	201
II-синф — бета-адреноблокаторлар	206
III-синф — реполяризация ингибиторлари	208
IV-синф — суст кальций каналлари блокаторлари	210
12-боб. Диуретик дори воситаларининг клиник фармакологияси	212
13-боб. Гемостазга таъсир этувчи дори воситаларининг клиник фармакологияси	223
Бевосита таъсир этувчи антикоагулянтлар	223
Билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар	228
Фибринолитиклар — плазминоген фаоллаштирувчилари	231
Антиагрегантлар	235
Фосфодиэстераза ингибиторлари	235
Циклооксигеназа ингибиторлари	236
Аденозиндезаминаза ингибиторлари	237
АДФ рецептори блокаторлари	237
IIb/IIIa гликопротеин рецепторлари ингибиторлари	239
14-боб. Бронхлар ўтказувчанлигига таъсир этувчи дори воситаларининг клиник фармакологияси	241
Бета-адренорецепторлар рағбатлантирувчилари	241

М-холиноблокаторлар	246
Фосфодиэстераза ингибиторлари	248
Глюкокортикоидлар	252
Семиз хужайра мембранаси турғунлаштирувчилари	255
Лейкотриен ингибиторлари	259
Балғам кўчирувчи, муколитик ва йўталга қарши дори воситалар	260
Антигистамин дори воситалар (H_1 -гистамин рецепторлари блокаторлари)	267
15-боб. Меъда, ўн икки бармоқли ичак ва ичак касалликларида қўлланадиган дори воситаларнинг клиник фармакологияси	272
Антацид препаратлар	272
М-холинолблокаторлар	277
H_2 -Гистамин рецептори блокаторлари	280
Протон насоси ингибиторлари	285
Гастроцитопротекторлар	288
МИЙ тонуси ва перистальтикасини меъёрлаштирувчи препаратлар	292
Хеликобактер пилорига таъсир кўрсатувчи воситалар	296
Ичак диспепсиясида қўлланадиган дори воситалар	297
Бўшаштирувчи дори воситалар	298
Фермент препаратлари	300
Ичак дисбактериозидида қўлланадиган дори воситалар	303
16-боб. Ўт хайдовчи ва гепатопротекторлар, меъда ости бези касалликларида қўлланадиган дори воситалар клиник фармакологияси	306
Ўт хайдовчи воситалар	307
Гепатопротекторлар	309
Протеолиз ингибиторлари	320
17-боб. Микробга қарши дори воситаларнинг клиник фармакологияси	322
Антибиотиклар	325
Пенициллинлар	325
Цефалоспоринлар	329
Карбапенемлар	332
Монобактамлар	333
Аминогликозидлар	333
Тетрациклинлар	336
Макролидлар	338
Линкозамидлар	341
Гликопептидлар	342
Хлорамфеникол	342
Бошқа гуруҳ антибиотиклари. Рифамицинлар	344
Сульфаниламидлар	346
Хинолонлар ва фторхинолонлар	350
Нитрофуранлар	354
8-Оксихинолинлар	356
Нитроимидазоллар	356
Вирусга қарши воситалар	358

Замбуругга қарши воситалар	365
18-боб. Яллиғланишга қарши таъсир этувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси	370
Яллиғланишга қарши ностероид дори воситалар	370
Глюкокортикоидлар	379
Базис, суст таъсир кўрсатувчи дори воситалар	385
Олтин препаратларининг клиник фармакологияси	385
Д-пеницилламин	387
Хинолин унумлари	388
Иммуннодепрессантлар	390
Сульфаниламид препаратлар	394
19-боб. Гомеостазга таъсир кўрсатувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси	396
Сув-электролит мувозанати бузилишларида қўлланадиган дори воситалар	396
Электролитлар мувозанати бузилишларида қўлланадиган дори воситлар	397
Кислота-ишқорий мувозанат бузилишларини даволаш	399
20-боб. Метаболизмга таъсир кўрсатувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси	403
21-боб. Витамин препаратларининг клиник фармакологияси	408
22-боб. Гиполипидемик воситаларнинг клиник фармакологияси	418
23-боб. Темир препаратларининг клиник фармакологияси	429
24-боб. Психотроп воситаларнинг клиник фармакологияси	437
Нейролептиклар	438
Анксиолитиклар	442
Уйқу воситалари	445
Нормотимиклар	448
Антидепрессантлар	452
Психостимуляторлар	458
Нейрометаболик воситалар	461
Адабиётлар рўйхати	468

НАШР ҲОМИЙЛАРИ

Бош ҳомий:

«Гедеон Рихтер» ОАЖ Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси

Ҳомийлар:

«Nisa Фарм» ДХО

«Никомед» (Nicomedia: a Takeda Company) фармацевтик компаниясининг
Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси

«Юрия-Фарм» ООЖ Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси

«Польфарма» фармацевтик заводи­нинг Ўзбекистон Республикасидаги
ваколатхонаси

GMP ООЖ Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси

«TEVA» фармацевтик компаниясининг Ўзбекистон Республикасидаги
ваколатхонаси

Нашрнинг бош хомийси «Геден Рихтер» ОАЖ арсеналида мазкур қўлланмада кўрсатиб ўтилмаган, аммо, клиник амалиётда кенг қўлланадиган қуйидаги дори воситалар мавжуд:

Ардуан (пипекуроний бромид)
Бромкриптин-Рихтер (бромкрептин мезилат)
Вермокс (мебендазол)
Винбластин – инъекция учун эритма (винбластин сульфат)
Гинфорт – вагинал крем (бутоконазол)
Декарис (леваamisол)
Долфорин – терапевтик трансдермал тизим
Калипсол – инъекция учун эритма (кетофен)
Калумид (бикалутамид)
Куриозин – гел ва эритма
Лактинет (дезогестрел)
Ленуксин (escitalopram)
Линдинет (этинилэстрадиол ва гестоден)
Мидлана (дроспиренон ва этинилэстрадиол)
Новинет (этинилэстрадиол ва дезогестрел)
Норколут (норэтистерон)
Окситоцин – инъекция учун эритма
Осталон (алендрон кислота)
Простерид (финастерид)
Регулон (этинилэстрадиол ва дезогестрел)
Ретаболил (нандралон)
Ригевидон (этинилэстрадиол 0,03 мг ва левоногестрел 0,15 мг)
Три-Регол (этинилэстрадиол 0,03 мг ва левогестрел 0,05 мг)
Эскапел (левоногестрел)

И.Р.МАВЛЯНОВ, Р.Қ.МАҲКАМОВА, П.С.КАЦ

**КЛИНИК
ФАРМАКОЛОГИЯ**

Муҳаррир *А.Ш.Қосимов*
Бадий муҳаррир *Ш.Х. Мирфайёзов*
Техник муҳаррир *Т.И. Смирнова*
Компьютерда саҳифаловчи *А.Т. Сулаймонов*

Нашр. лиц. № 154. 14.08.09. Босишга 06.06.2012 й.да рухсат этилди.
Бичими 70x100¹/₁₆. Офсет босма. 38,38 шартли босма тобоқ. 38,0 нашр тобоғи.
Адади 2300 нусха. 222 рақамли буюртма.

Ўзбекистон Матбуот ва ахборот агентлигининг
Ғафур Гулом номидаги нашриёт-матбаа ижодий уйида чоп этилди.
100128, Тошкент, Шайхонтоҳур кўчаси, 86.

**Интернет манзилимиз: www.iptdgulom.uz
E-mail: iptdgulom@sarkor.uz**