И. Р. Мавлянов, Р. Қ. Маҳкамова,
П. С. Кац

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

И.Р.Мавлянов, Р.Қ.Маҳкамова, П.С.Кац

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

TOSHKENT TIBBIYOT
AKADEMIYASI KUTUBXONASI
№ _____

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 мудири, тиббиёт фанлари доктори, профессор;

У.Қ.Қаюмов – Тошкент шифокорлар малакасини ошириш институти терапия ва телемедицина кафедраси мудири, 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: Ғафур Ғулом 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, фармакодинамика ва фармакокинетика, ножўя таъсирлар, дори воситаларининг ўзаро таъсирларининг асосий йўналишлари батафсил ёритилган. Клиник фармакологиянинг ёшга боғлиқ аспектлари, ҳомиладорлик 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

© Ғафур Ғулом 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. Шуни 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» айни муддаодир.

Мазкур қўлланмада клиник фармакологиянинг асослари батафсил ёритиб берилган. Шифокороларнинг 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, буюришга 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 талабларга 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 организмига 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, охирги 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 киради, 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 нуқтаи назаридан дориларнинг таъсир механизмини тушуна олиши лозим. Агар бўлғувчи шифокор дориларни амалиётда қўллай олишни билмаса, у ҳолда турли дори воситалари ҳақидаги маълумотларни билишнинг аҳамияти бўлмайди.

Бекорга 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 амалиётида 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 РЎЙХАТИ

ААП – антиаритмик дори воситалари
АБ – артериал босим
АПФ – ангиотензиналмаштирувчи фермент
АСК – ацетилсалицил кислота
АТФ – аденозинтрифосфат
в/и – вена ичига
ГК – глюкокортикоидлар
ГЭТ – гематоэнцефалитик тўсиқ
ДАБ – диастолик артериал босим
ДВ – дори воситалари
ДВНТ – дори воситаларининг ножўя таъсирлари
ЖПЗЛП – жуда паст зичликдаг липопротеидлар
КИМ – кислота-ишқорий мувозанат
МАО – моноаминооксидаза
МЗЛП – меъёрий 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 – симпатоадренал 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 қўлламасдан ўтказилиши мумкин эмаслигини кўрсатди. Клиникада аввал қўлланмаган янги дори воситалар самарадорлигини клиник баҳолаш учун ягона ёндошув ташкил этилиши зарурияти тугилди. 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 қўлланар 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 Teorell томонидан 1937 йилда чоп этилди. Ваҳоланки, «Фармакокинетика» терминини 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 зарурияти̇га олиб келди. Фармакокинетика ва фармакодинамика орасидаги боғлиқлик сохасидаги 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 таклиф 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 Drag 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 метаболизловчи 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 метаболизловчи 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

йўлларини 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 шахри, Тошкент тиббиёт институтида ҳам фармакотерапия курси (курс мудири – проф. Н.Т.Тўлаганов), 1982 йилда эса, мустақил клиник фармакология кафедраси ташкил этилди. Ташкилотчи ва биринчи кафедра мудири 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. Шуни 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, таъсирни 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 организмининг ўзига хос хусусиятлари, унинг дорига нисбатан реакцияси (ижобий ёки салбий) ҳақидаги билимларни биргаликда қўллаш кераклигини ўргатади. Фармакотерапия натижалари кўпинча, шифокорнинг орттирган билим ва кўникмаларини «фармакологик фикрлашидан» 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 бўлаклардан 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 организмининг генетик сезгирлиги асослари, ДВ фармакологик таъсирини амалга оширишга наслий омилларни таъсир кўрсатишини ***фармакогенетика*** ўрганади.

• Дори воситаларининг ножўя, салбий таъсирлари.

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

• ДВнинг фармакологик самарасига турли омилларнинг таъсир кўрсатиши хусусиятлари. Клиник фармакологиянинг бу бўлагида ҳомиладорлик 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 оралиқда буюрилганда максимал миқдор ҳосил бўлади?

• Ривожланиши мумкин бўлган ножўя 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 комилми? 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, инфекцион касалликларда микробга қарши препаратлар, ёки токсик моддалар билан заҳарланганда – антидотлар қўлланади.

Патогенетик терапия касаллик ривожланиш механизмини 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 қолдирувчи 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 буюрилади. Профилактик воситаларга баъзи вирусга қарши, дезинфекцияловчи препаратлар, вакциналар, зардоблар киради.

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 дори воситаларини клиник амалиётдан чиқариш.
- Клиник амалиётда дориларнинг янада самарали ва хавфсиз схемаларини ишлаб чиқиш, текшириш ва татбиқ этиш.
- Клиник амалиётга маълум препаратларнинг янги шаклларини 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. ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ФАРМАКОДИНАМИКАСИ

Фармакодинамика – клиник фармакология фанининг бир бўлаги бўлиб, дори воситаларининг одам организмидаги 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, оғриқли симптомлар регресси кузатилади.

Дори воситалари таъсир механизмининг қуйидаги турлари фарқланади:

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

Дори воситаларининг махсус рецепторларга таъсири

Ҳужайра рецепторлари – макромолекуляр структура бўлиб, маълум бир кимёвий бирикмаларга нисбатан танлаб сезгирлик кўрсатади. Дори воситаларини рецепторлар билан ўзаро таъсири натижасида ҳужайрада 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:

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

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

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

• *Холинорецепторлар* – ацетилхолинга нисбатан сезгир.

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

– *Н-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.

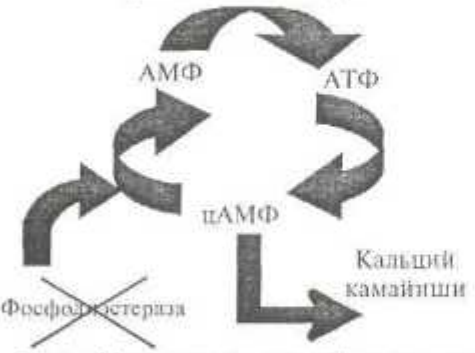
Рецепторларнинг кўпчилиги дори воситалари таъсири учун нишон бўлади. Бунда нафақат рецептор билан ўзаро таъсир характери (агонизм ёки антагонизм) муҳим, балки уларнинг фармакологик таъсирининг *давомийлиги ва қайталанувчанлигини* белгиловчи боғланиш кучи ҳам аҳамиятга эга.

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 доимий 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.

Дори воситаларнинг ферментлар фаоллигига таъсири



1-расм. Микоплазмада кальций ионларини камайишига цАМФ ва гАМФ олиб келади.

Баъзи ДВ махсус ҳужайра ичи 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 рағбатлантириши 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 оқимига 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 воситаларининг 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_1-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-адреноблокаторлар асосан миокарднинг β_1-адренорецепторларига таъсир кўрсатади, агарда унинг дозаси оширилса, бронхлар, томирлар, меъда ости бези 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 организмидаги 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 ножўя 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 теравпевтик дозада буюрилганда, терапевтик самара бўлмаган ҳолатда қўлланадиган доза.
- *Юқори суткалик терапевтик доза* – препарат ўртача теравпевтик 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, *сенсибилизация* 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 оралиғини 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 ножўя таъсирини олдини олиш учун бемор организмининг ўзига хос томонларини назарда тутиш, препаратни иложи борича 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 қолиш)* 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 бўлмасдан, балки унинг ҳужайра сатҳидаги таъсирини ўзгариши, масалан, рецепторлар сезгирлигининг камайиши билан боғлиқ бўлади.

Масалан, бронхиал астмали беморларни узоқ вақт β_2-адреностимуляторлар билан даволаганда, бронхларнинг β_2-адренорецепторлари 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 *«дорига боғланиб қолиш»* ҳолати ҳам ривожланиши мумкин.

Дори воситалар таъсирини клиник баҳолаш

Дори воситалар таъсири самарадорлиги даволаш ўтказилиши 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 кенгайтирди.

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

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI KUTUBXONASI №

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 белгиланадиган *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 белгиланадиган 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 ножўя таъсирларни олдини олиш учун ДВ қон плазмасидаги миқдорини аниқлаш керак, бу оптимал дозалаш тартибини танлаш имконини беради.

ДВ ножўя 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;

– буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда ёки фаол метаболитлар шаклида чиқариладиган ДВ қўлланганда, буйракларнинг функционал ҳолатини текшириш, Реберг синамаси;

– pH 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. Охирги 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 кўтара 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 тугашига тегишли.

Масалан, бугунги кунда диуретик ва β-адреноблокаторлар артериал гипертонияли беморларда инсульт 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 сальбий 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 чиқиб кетиш йўларини ўрганади.

Фармакокинетика — фармакологиянинг нисбатан янги бўлагидир. Унинг ривожланиши амалиётга биологик муҳитда дори воситалари миқдорини аниқлашнинг ўта сезгир усуллари — газ-суюқлик хромотография, 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 суюқликлардаги 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, яллиқланиш ўчогига) етиб бориши ва умуман даволашнинг самараси боғлиқ (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Турли юбориш йўллари учун мўлжалланган дори шакллари

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

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, субконъюктивал)
• 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 қобиғида яхши сўриладиган ДВ ичишга буюрилади. Агарда МИЙ юқори концентрация ҳосил қилиш керак бўлса, аксинча, ёмон сўриладиган ДВ қўлланади, бу тизимли ножўя 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, пилюла шаклларида берилади. 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 қобиғида 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 ҳушсиз 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 қобиғини қон билан таъминланиши жуда кучли, шунинг учун у ердан сўрилган моддалар жуда тез тизимли қон оқимига тушиб, таъсир кўрсата бошлайди. ДВ сублингвал қўлланганда меъда шираси таъсирига учрамайди ва биотрансформацияланмайди, чунки жигарга бормасдан, тизимли қон оқимига тушади. Сублингвал усулда асосан, стенокардия хуружини бартараф этиш учун нитроглицерин ҳамда гипертоник кризда нифедипин ва клофеллин қўлланади.

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

Оғиз бўшлиғининг шиллиқ қобиғидан 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 қобиғига ёпиштирилади.

Ректал усулда юбориш

Тўғри ичакда қон ва лимфа томирлари жуда қуюқ жойлашган. Шунинг учун кўп дорилар (айниқса, ионизацияланмаган ёғда эрувчан бирикмалар) унинг шиллиқ қобиғи 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 қўллашдаги ноқулайликлар (ишда, саёҳатда ва ҳ.) киради.

Оғиз орқали юбориш учун монеликлар бўлганда (кўнгил айниши, 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 дозаланади; ножўя таъсирлар бошланганда препаратни қон оқимига тушиши дарҳол тўхтайди; МИЙ орқали сўрилиши бузилган ёки унинг шиллиқ қобиғига 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, ёғда 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 қуйидаги кўринишларда юборилади:

- аэрозоль (β-адреномиметиклар, 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 10–15мин 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 шиллиқ қобиққа суртиш усули *локал* (маҳаллий) таъсирга эришиш учун қўлланади. Бироқ, баъзи моддалар бурун, кўз шиллиқ қобиғи ва ҳатто, терига суртилганида ҳам тизимли таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан, глюкокортикоидли мазьларни узоқ муддат қўллаганда, ичишга берилгандаги каби ножўя 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, антипирин, резерпин, аминазин, хинин ва ҳ.), ҳамда ноорганик электролитлар (этил спирти, мочевина) транспортланади.

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

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

Мухитнинг pH 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 кўп бўлгани учун, овқат ҳазм қилиш жараёнининг чўққисида меъда бўшлиғида уларни сўрилишига ёрдам беради.

Меъда ширасининг pH 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 сўрилмайди.

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

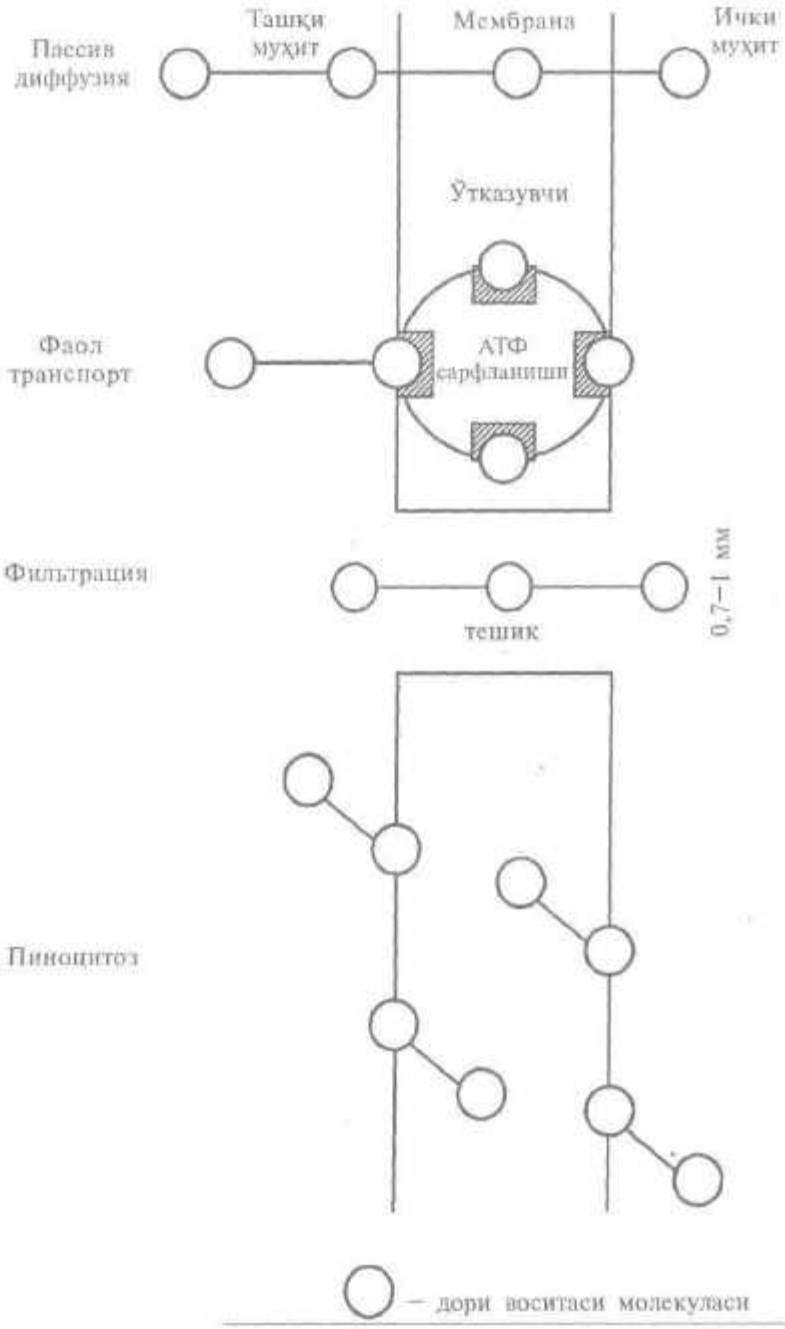
Баъзи моддаларга осонлашган диффузия – яъни, махсус ўтказувчилар молекуласи иштирокида биологик мембраналар орқали транспорт хос (4-расм). Моддаларнинг ўтказилиши концентрацион градиент асосида кечади, аммо унинг тезлиги ўтказувчилар иштирокида кечадиган оддий диффузияга нисбатан юқори бўлади. Осонлаштирилган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

Фаол транспорт – дори молекуласини биологик мембрана орқали метаболик энергия билан юкланган концентрация градиентига қарши ўтказилишидир. Бу механизм ёрдамида 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 транспорти оксидланувчи фосфорланиш энергияси ёки махсус транспортли АТФ-аза АТФ гидролизлаши ҳисобига кечади. Бу транспорт тизимлар фаолиятини бузилиши ДВ сўрилиши ва тақсимланишига таъсир кўрсатиши мумкин.

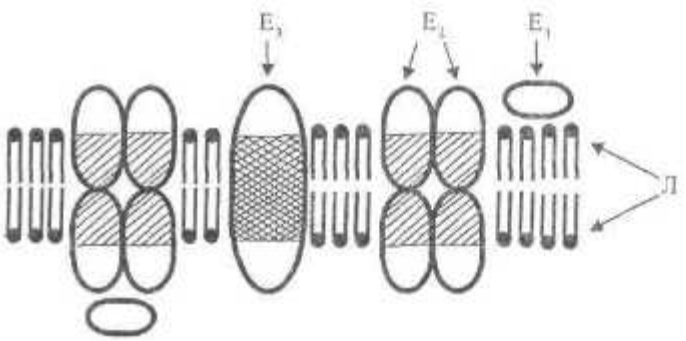
Пиноцитоз – бу сўрилиш бўлиб, биологик мембрана юзасида шиш ҳосил қилиш йўли билан кейинчалик транспортланаётган модда атрофида (худди фагоцитоз каби) везикула ҳосил қилади. Ҳосил бўлган везикула мембрана қалинлиги орқали сингиб ўтади ва ўзининг сақламасини экспрессиялайди. Пиноцитоз йўли билан ҳужайралар 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 pH муҳит (5-расм) таъсир кўрсатади. МИЙ турли бўлакларида pH турли кўрсаткичларга эга – меъдада тахминан 2; 12б. ичакда – 4-



3-расм. Дори воситалар сўрилишининг асосий механизми.

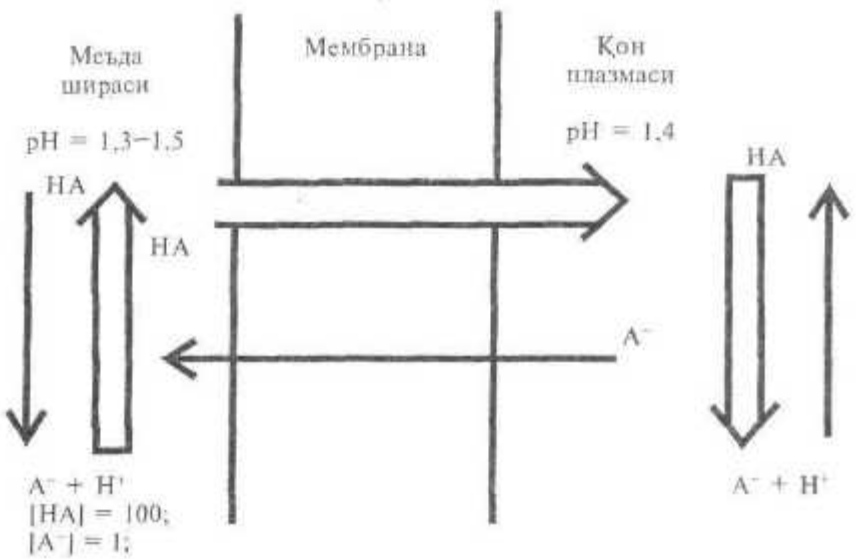
8,5; йўғон ичакнинг пастки бўлакларида – 8. Бу кўрсаткич турли препаратларни МИЙ у ёки бу бўлагида сўрилиш хусусиятини белгилайди. Кислоталар меъдада, асослар эса – ингичка ёки йўғон ичакда осонроқ сўрилади.



4-расм. Биомембрананинг мозаик модели.
Л–липидлар, E_1–мембрананинг периферик оқсиллари, E_2–липид қобиғига 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 киradиган 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. Сувт органик кислота бўлган дори воситасини меъда ширасидан сўрилишига pH таъсири.

Дори воситаларни МИЙ сўрилишига овқатнинг ҳажми ва таркиби, қабул қилинаётган суюқлик 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 коньюгация	Фаоллик йўқолади
Леводопа	Декарбоксилланиш	Фаоллик йўқолади
Пивампицин	Ферментатив гидролиз	Про-дори, ампициллин ҳосил бўлади
Салициламид	Глюкурон кислота билан коньюгация	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 оралиғининг сўрилишга таъсири

Овқат билан бир вақтда қабул қилинганда сўрилиши сезиларлидаги 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 қуйидаги кўрсаткичлардан фойдаланилади:

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

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

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

Дори воситаларининг тақсимланиши

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

Дори воситаларини тақсимланиши – бу дори воситаларини турли тўқима, орган ва организмнинг суюқ 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 бези, 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, суяклар, 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 соаттача 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 ҳужайра ташқарисидаги бўшлиқларда яхши тақсимланади, гистогематик тўсиқ билан чекланган мия ва бошқа органларга эса, сингиб ўтмайди.

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

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

4-жадвал

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	Хлорпропрамид	Цефуроксим
Добутамин	Пироксикам	Цефазолин	

Ёғда ва сувда ҳам эримайдиган ДВ ҳужайра 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 (Vd) – бу қон плазмасидан тўқималарга препаратнинг ўтиб кетган миқдорини даражасидир. Тақсимланиш ҳажми қуйидаги формула ёрдамида аниқланади: $V_d=D/C_0$, бу ерда V_d – суюқликнинг 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 ҳужайра 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 бўлакдан модда

ажралиб чиқади. Дори воситасининг фаол шаклини ҳар бир молекуласи циркулятор оқимни тарк этиб, дарҳол плазма оқсили 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 организмида кечадиган қатор патологик жараёнларда ДВ қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши бузилади, масалан, гипоальбуминемия ёки қон оқсиллари ва унинг бўлакларини 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 бўлаклари 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 боғланишининг 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; ЯКНДС; 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 боғламидан сиқиб чиқариши мумкин. Бу қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада боғланадиган ДВ учун катта аҳамиятга эга. Масалан, дори воситасини оқсил билан боғламидан 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 дигитоксини 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 буюриш 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 буюрилганда, 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

7-жадвал

Оқсиллар миқдори ўзгариши билан кечадиган касалликлар

Плазма оқсили	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 шошилинч (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 қутбли 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 метаболизми 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 ўтиш 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, метаболик 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 биосингувчанлигини пасайишига олиб келади.

Дори воситаларининг тизим олди метаболизмини бартараф этиш учун дозалаш тартибига қуйидаги ўзгартиришлар киритиш, яъни препаратнинг бирламчи дозасини ошириш ва қабул қилиш оралиғини 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 катализациялайдиган 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 ксенобиотикларнинг (*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 Р-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 Р-450 концентрацияси, цитохром Р-450 турли шаклларининг миқдори ва субстратга яқинлиги билан аниқланади.

Цитохром Р-450 жуда кўп изоферментларга (1000 ортиқ) эга. Цитохром Р-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 Р-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 Р-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 конъгацияси ҳам микросомал ферментлар таъсирида амалга ошади.

Бу карбон кислота, спирт ва феноллар биотрансформацияланишининг асосий йўлларидан биридир. Организмдан конъюгация йўли билан эстрогенлар, глюкокортикоидлар, прогестерон, опий алкалоиди ва бошқа наркотик аналгетиклар, 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 Р-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, левомицетин, изониазид, леводопа ва бошқалар киради.

• Метаболизмни индукцияловчи моддалар — микросомал ферментлар фаоллигини оширади.

Индукторлар дори воситаларининг жигардаги метаболизмини фақатгина ошириб қолмасдан, балки уларни ўт орқали чиқарилишини ҳам кучайтиради. Бунда нафақат улар билан бирга киритилаётган препаратларни, балки индукторларнинг ўзини метаболизми 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, аммо 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, *изадрит сульфатлар* 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 паст 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, левомицетин) 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 ҳужайраларидаги 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 (11-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 чақириши 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 метаболизмига юқори даражада учрайдиган препаратларнинг биосингувчанлигини ошириш имконини беради.

11-жадвал

Клиник аҳамиятга эга фаол метоболитлар хосил қилувчи дори воситалар

Асосий дори воситалар	Фаол метаболит	Дори восита гуруҳи
Асосий дори восита хусусиятига эга метаболитлар		
Амиодарон	Дезэтиламиодарон	Антиаритмик воситалар
Амитриптиллин	Нортриптилин	Антидепрессант
Верапамил	Норверапамил	Кальций антогонисти
Диазепам	Дезметилдиазепам (нордиазепам)	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	О-дезметилпразозин	α-Адреноблокатор
Преднизон	Преднизолон	Кортикостероид
Пропранолол	4-Гидроксипропранолол	β-Адреноблокатор
Толбутамид	Гидрокситолбутамид	Гипогликемик восита
Фенилбутазон	Оксифенилбутазон	ЯҚНДВ
Флуоксетин	Норфлуоксетин	Антидепрессант
Хлордиазепоксид	Дезметилхлордиазепоксид	Транквилизатор
Цефотаксим	Дезацетилцефотаксим	Антибиотик
Янги хусусиятга эга метаболитлар		
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 сийдикда 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 фильтрацияси;
- каналча секрецияси;
- каналча реабсорбцияси.

Коптокча фильтрацияси – дори воситасини буйраклар орқали суст чиқарилишидир. Буйракка тушадиган қон коптокчаларда фильтрланади, ва ундаги ДВ коптокча фильтридан ўтиб, проксимал каналча бўшлиғига тушади. Коптокчалар фильтрацияси қуйидагиларга боғлиқ:

- модданинг молекуляр оғирлигига; моддани плазма оқсиллари билан боғланиши фильтрацияни секинлаштиради – фақат оқсил билан боғланмаган қисмигина фильтрланади;
- буйракнинг функционал ҳолатига; эндоген креатинин клиренси (коптокча фильтрацияси тезлиги) унинг маркери бўлиб ҳисобланади.

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

$$Cl = f \times КФТ$$

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

Организмдан дигоксин, гентамицин, новокаинамид, метотрексат препаратлари асосан, коптокчалар фильтрацияси 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.

12-жадвал

Каналчалардан фаол транспорт йўли билан чиқадиган дори воситалар

Кучсиз кислоталар		Кучсиз асослар
Ацетозаламид	Индометацин	Учциклик антидепрессантлар
Этакринов кислота	Клофибрат	Гистамин
Фуросемид	Пенициллинлар	Морфин
Спиронолактон	Сульфаниламидлар	Хинидин
Гипотиазид	Фенобарбитал	
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 pH муҳити катта таъсир кўрсатади: сийдикнинг ишқорий муҳитида нордон моддалар, нордон муҳитда эса – асослар тезроқ чиқарилади.

Сийдик pH 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).

13-жадвал

Сийдикнинг pH боғлиқ ҳолда буйрак орқали чиқариладиган дори воситалар

Ишқорий муҳитда экскреция тезлиги юқори	Нордон муҳитда экскрешя 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 иштирок этувчи жараёнларнинг бирини бузилиши у ёки бу препаратнинг клиник самарасини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Бу дори воситасини чиқарилишини секинлашиши ва уларнинг қондаги миқдорини ортиб кетиши билан боғлиқ. Буйрак фаолияти бузилганда буйрак

дисфункциясини назарда тутган ҳолда, ДВ дозалаш тартибини коррекциялаш зарурияти тугилади.

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 сувст 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, холестаз 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 белгиланадиган жуда кўп препаратлар учун бу йўл катта аҳамиятга эга. Уларга антипиринни 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_r) – 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_r) – дориларни сийдик билан чиқарилиши.

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

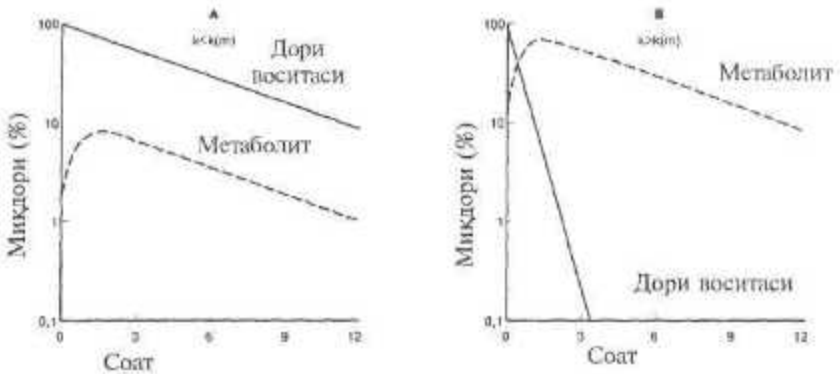
Экскреция тезлиги константаси (K_{ex}) – препаратни сийдик, ахлат, сўлак ва бошқа йўллар орқали чиқарилиши.

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 индуциялаши;
- 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 ёритиб 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

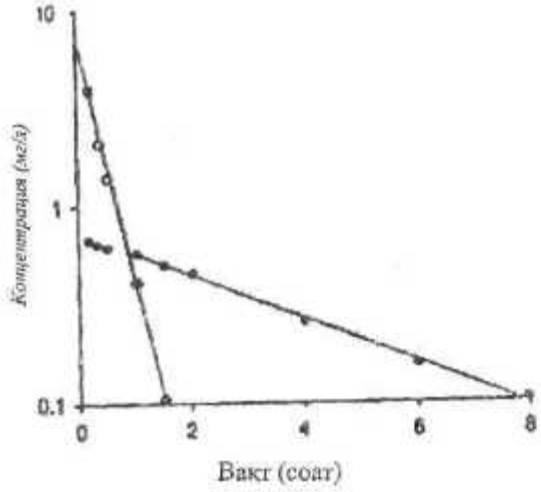
Абсолют биосингувчанлик (f) – томирдан ташқари йўл билан киритилган дори воситасининг тизимли қон оқимига етиб борган қисми (%).

Нисбий биосингувчанлик (f) – томирдан ташқари йўл билан киритиладиган иккита дори воситасининг биосингувчанлигини таққослаш учун аниқланади.

Дори воситалари биосингувчанлигига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:

- ДВ юбориш йўли;
- бемор организмининг 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 оқимига тўлиқ етиб боради ва биосингувчанлиги 100% ташкил этади.



8-расм. Метилпреднизолон (-0-) ва унинг метаболити метилпреднизолонни (—●—) вена ичига юборгандан сўнгги концентрацияси қиялиги

Бошқа юбориш йўллари (оғиз орқали, мушак орасига, тери остига ва ҳ.) қўлланганда дори воситаси ҳужайранинг қатор қобиқлари орқали (меъданинг шиллиқ қобиғи, жигар, мушак ва ҳ.) ўтади, бунда тизимли қон оқимига препаратнинг бир қисми ўтади ва биосингувчанлик ҳеч қачон 100% ташкил этмайди.

Биофармацевтик омиллар таблетка, капсула каби шаклларда чиқариладиган оғиз орқали қабул қилинадиган дори шакллари учун муҳим. Дори воситасининг таркибига кирадиган қўшимча моддалар (тўлиқтирувчилар, полимер пленка, қандлар ва ҳ.) одатда индиффирент 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 боғлиқлиги

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

Бироқ, фармакокинетиканинг турли босқичларини 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 «Клиническая 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 иштирок 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 pH камайиши	Чиқарилишни ушланиб қолиши
Теофиллин	Жигар қон оқимини ортиши	Буйрак клиренсини ортиши
Фенитоин	Тўқималар билан боғланишни тўйиниши	V_d камайиши, эркин фракцияни ортиши

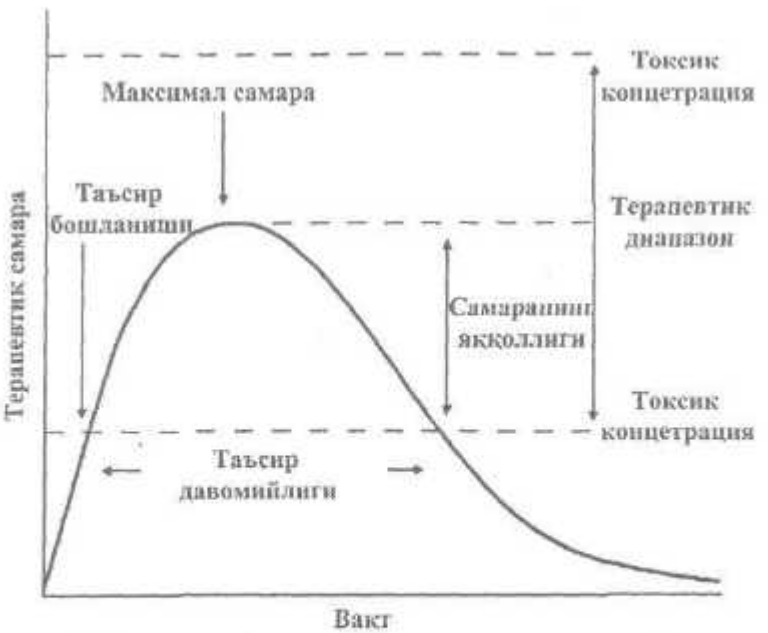
Дори воситаларни МИЙ сўрилишида диффузия ва фильтрация жараёнларидан ташқари, фаол транспорт тизимлари иштирок этади. Бироқ, бу тизимларнинг фаоллиги чексиз эмас. Шу сабабли, сўрилиши фаол транспорт йўли билан амалга ошадиган баъзи дориларнинг дозаси оширилганда, уларнинг сўрилишини камайиши кузатилиши 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 алохида 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 препартларнинг дозасини оширилиши V_d кўрсаткичини камайиши билан кечади. Масалан, трандалоприлнинг фаол метаболити – трандолаприлат чизиқсиз 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 попропорционал ҳолда ортади.

Дори воситасининг экскрецияси ҳам концентрацияга боғлиқ бўлиши мумкин. Бу суст буйрак экскрециясига (фильтрация 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 орттанда, 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 «Клиническая 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 pH 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 индекси 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 даврлари 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 турувчи доза – 250 мг ҳар 8 соатда беришдан (яъни кунига 3 марта) бошланса, стационар концентрацияга фақатгина 30с ўттач 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 оралиғини узоқ қилиб қўлласа бўлади, аммо бунда ушлаб турувчи дозалар юқори бўлиши керак, чунки дозалар орасидаги оралиқнинг охирида минимал терапевтик концентрацияни сақлаб туриш керак. Масалан, пенициллин қисқа ярим чиқарилиш даврига эга (30 мин атрофида), аммо кенг терапевтик кенгликка эгалиги билан ажралиб туради; шунинг учун дозалаш оралиғини 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 яхшилайди.

Уларнинг бошланғич дозалари доим ушлаб турувчи дозаларга тенг бўлади, аммо 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 ножўя 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 оралиқда қўлланганда, терапевтик оралиқ ичидаги миқдорини ўзгаришини камайтириш имкони яратилади.

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

Ярим чиқарилиш даври узоқ (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 жениклар (generics) – оригинал препаратларга фармацевтик эквивалент ёки ўхшаш препаратларнинг сифатини тиббий-биологик назорат қилишнинг асосий усулларидан ҳисобланади.

Таркибида бир хил фаол субстанция тутиб, айнан бир субъект организмига 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, ножўя 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 хеч 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 ўтказаётганда 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 чақириши 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», «дорили идиосинкразия», «дорилар асорати» ва ҳоказо. Бироқ, «дори воситаларининг ножўя таъсирлари» термини кўпгина олимларнинг (И.С.Чекман, В.Г.Кукес, К.Н.Наджимутдинов 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 чақиралиган ножўя таъсирлар ёки салбий реакциялар бу – касалликни даволаш ва олдини олиш учун тавсия этилган ДВ дозаси қўлланганда ривожланадиган зарарли, мақсадга мувофиқ бўлмаган таъсирлардир.

Бундан ташқари, ЖССТ тўлдирилган атамаси ҳам мавжуд бўлиб, унга асосан, препаратлар ҳамда контаминантлар (масалан, фитопрепаратлар) ва фаол бўлмаган эксципиентларга (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 хавфли бўлиб, препаратни бекор қилиш ёки дозалаш тартибини ўзгартириш ҳамда профилактик ва маъсус 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); бошқа 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 фонида); 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 ножўя таъсирини назорат қилиш марказларига хабар берилмайди. Бундай марказлар жуда кўп давлатларда яратилган ва бу маълумотларни йиғиб, ҳисобга олиб боради. Жуда кам учрайдиган ножўя 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 охирги регистрациядан ўтиб, тарқалган дорихона тизимига тушгунича дориларнинг ножўя таъсирлари ҳақидаги маълумотнинг асосий манбаси 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 даражали ножўя таъсирлар ДВ регистациядан ўтиб бўлганидан сўнг – яъни регистрациядан кейинги даврда аниқланади. Масалан, левомицетиннинг қон ҳосил бўлишини сўндириши ҳақидаги ножўя таъсирини аниқлаш учун 8 йил керак бўлди. Тетрациклинни болаларда суякни ўсиш соҳасига кўрсатадиган салбий таъсири дарҳол аниқланмаган, шу сабабли, препаратни буюришга 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) ножўя таъсирларга хос.

Ножўя 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 (охирги 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.

Ножўя 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 нечта 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, таъмни 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, гипокалиемия) – 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 қилинганда ривожланадиган дисбактериоз).

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

B 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.

C 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).

D 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 иккиланишини ҳам чақириши мумкин.

Баъзи ҳолларда дорининг ножўя таъсири фойдали ҳам бўлиши мумкин. Масалан, бронхкенгайтирувчи восита сифатида қўлланадиган изопреналин юракка рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиб, тахикардия ва аритмия чақиради. Препаратнинг бу салбий таъсиридан 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, сальбутамол бронхнинг асосан β_2-адренорецепторларини рағбатлантиради ва юракнинг β_1-адренорецепторларига камроқ таъсир кўрсатади. Преднизолон ва кортизон яллиғланишга қарши бир хил фаолликка эга, аммо 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 глюкоокртикоидларнинг 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 чақириши мумкин. Масалан, буйрак етишмовчилиги бўлган беморларга пенициллин катта дозада

15-жадвал

Дори воситалари ножўя таъсирининг асосий хусусиятлари

А турдаги ДВНТ	В турдаги ДВНТ	С турдаги ДВНТ	D 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 «бехосдан» ривожланадиган 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 сенсибилизация)	Дорили табиатни аниқлаш қийин	Бу таъсирларни ташхислаш қийин
Дорини қабул қилиш вақти билан боғлиқлигини аниқлаш мумкин, аммо доим эмас	Кўпинча дорини қабул қилиш вақти билан боғлиқлигини аниқлаш мумкин		
Баъзида танлаб таъсир қилиши мумкин	Олдиндан айтиб бўлмайдиган, хос бўлган, кўпинча муҳим реакциялар		
Эксперимент йўл билан ўрганилиши мумкин			

парентерал юборилганда (суткасига 200 млн. ТБ/сут. ва ундан кўп) уйқучанлик, хушни бузилиши, тутқаноқли хуружлар чақириши 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 чақириши 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 ажралиб 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 камаяди. 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 қайталовчи курслари карликка олиб келади.

Баъзи ДВ қўлланганда уларнинг токсик таъсиридан 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 танлаб 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 ностероид препаратлар қўлланганда простагландин Е синтези сўниши натижасида МИЙ шиллиқ қобиғида ульшероген таъсир кўринишидаги иккинчи даражали ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин. Антигистамин моддаларнинг 1-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 чақириши 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.

• Иммун жараёнларни сўниши – антибактериал препаратлар (масалан, левомицетин) 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, инфекцион 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 ножўя таъсири ҳисобланади. Масалан, олдий терапевтик дозада қабул қилинадиган теофиллин, даволашга эритромицин қўшилганда токсик таъсир чақириши мумкин, чунки эритромицин теофиллиннинг жигардаги метаболизмини ингибирлаши натижасида теофиллиннинг 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 қўлланганида аниқланиши мумкин.

Дорини кўтара олмаслик — ДВ фармакологик хусусиятлари билан боғлиқ бўлган ножўя таъсирлар бўлиб, терапевтик ва субтерапевтик *дозаларда қўлланганда кузатилиши мумкин. Инсон организми ҳохлаган 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 аллергик реакцияларга нисбатан кам учрайди. Идиосинкразияга кўплаб мисоллар келтирса бўлади. Масалан, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги беморларида сульфаниламидлар ёки примахин билан даволаш ўтказилса, гемолитик камқонлик ривожланади; ε-аминолевулин кислота синтетазасини барбитуратлар ёрдамида индукцияланганда жигар порфирияси хуружлари ривожланиши мумкин. Наркотиклар таъсирида хавфли *гипертония ривожланиши ҳам ана шу турдаги реакцияларга киради.* Метгемоглобинредуктаза етишмовчилиги беморларида нитратлар қўлланганида метгемоглобинемия ривожланади (16-жадвал).

16-жадвал

Дори воситаларининг генетик нуқсони маълум, наслий белгиланган В турдаги ножўя таъсирлари

Фармакогенетик кўрсаткич	Салбий ножўя реакция	Дори воситалар
Глюкозо-6 фосфат дегидрогеназа етишмовчилиги	Гемолиз	Примахин Сульфаниламидлар Дапсон 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 суст турдаги ацетилланиш, жинси, ёндош касалликлар ва ҳ. (17, 18-жадваллар).

17-жадвал

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	Валпрой кислота (вальпроат натрий), қайта транскриптаза ингибитори
Вена-окклюзив синдром	Бусульфан, циклофосфамид

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

18-жадвал

Дорилар таъсирида жигар касалликлари ривожланишига олиб келувчи хавфли омиллар

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

Кичик ёшдаги болаларни левомицетин (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 левомицетинни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Гиперсезгирлик ёки аллергик реакциялар — бу иммунологик механизмларни ишга тушиши билан боғлиқ реакциядир. Бундай реакциялар барча ножўя 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 асоссиз буюриш (масалан, вирусли касалликларда);
- даволашни нотўғри ўтказиш (доза, юбориш йўли, эритмаларни нотўғри танлаш);
- ҳаётий 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, бутадион — 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 аллергик реакция турли ёшдаги беморларда кузатилиши мумкин, бироқ, уларнинг намоён бўлиш даражаси турлича бўлади.

ДВ кўпчилиги кучсиз антиген хусусиятига эга, аммо аллергик 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)**
- Иммун комплекс реакциялари **(III тур)**
- Кечикиб кузатиладиган гиперсезгирлик реакциялари **(IV тур)**

Баъзи аллергик 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 чақириши мумкин ва анафилактик шок, эшакеми, бронхоспазм, конъюнктивит, теридаги тошмалар кўринишида намоён бўлади.

Анафилаксия – безовталик, бош айланиши, артериал босимни кескин тушиб кетиши, бўғилиш, қориндаги кескин оғриқлар, кўнгил айниши ва қусиш, бехосдан 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.

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

Баъзи олимларнинг кўрсаткичларига асосан, дорили аллергик шок барча бошқа дорили аллергия турларининг 15,5%, ўлим ҳолати эса – 4,5–7,5 % ташкил қилади. Охирги 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 чақириши мумкин, бироқ пенициллин, бициллин, стрептомицинлар қўлланганда улар кўпроқ ривожланади (20-жадвалга қаранг).

20-жадвал

Анафилактик шок чақириши мумкин бўлган дори воситалар

	Дорили анафилактик шок миқдори	
	абс	%
Пенициллин	139	26,73
Бициллин	51	9,8
Аналгин	42	8,07
Стрептомицин	31	5,96
Новокаин	29	5,57
Пенициллин + Стрептомицин	27	5,19
Пенициллин + Стрептомицин + Новокаин	16	3,07
Витамин B_1	14	2,69
Амидопирин	10	1,92
Олететрин	7	1,34
Пенициллин + Новокаин	6	1,15
Поливитаминлар	6	1,15
Тетрациклин	6	1,15
Кокарбоксилаза	5	0,96
Питуитрин	5	0,96
Экмоновоциллин	5	0,96
Левомицитин	4	0,76
Синтомицин	4	0,76
Стрептоцид	4	0,76
Ампициллин	4	0,76
Витамин B_{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 канальцаларининг 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
	Бензодиазепинлар
Комплимент тизимининг фаоллашуви	Рентгеноконтраст моддалар
	Декстранлар
	Протамин сульфат
Гистаминолибератор	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 инфекцион-аллергик шакллари, гемолитик камқонлик мисол бўлади.

Ана шу турдаги реакцияларни чақирувчи дориларга метилдопа, хинидин, фенацетин, пиразолон, салицилатлар, сульфаниламидлар, цефалоспоринлар, пенициллинлар, барбитуратлар, фенотиазин ва бошқалар киради. 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.

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

Қон оқимидан чиқиб кетмаган комплекслар организм тўқималари капилляларида ушланиб қолади, у ерда комплемент тизимини фаоллаштиради ва томирлар ўтказувчанлиги ҳамда нейтрофиллар хемотаксисини 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 аллергик реакциядир. Бундай турдаги реакциялар гаптенлар, микробли ва дорили аллергенлар 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 сенсибилизацияси содир бўлади. Сўнг, 24–48с ўтгач, ҳал бўлиш фазаси ривожланади, бунда сенсибилизацияланган Т-лимфоцитлар антигенларни танлаб, яллиғланиш реакциясини ривожланишига олиб келувчи лимфокинларни ажратиб чиқаради. Ҳужайрага-боғлиқ реакциялар қизамиқсимон тошма ва контактли аллергик дерматитлар асосини ташкил этади. Бу турдаги дорили аллергик ножўя таъсирлар дерматопатологиянинг турли шакллари кўринишида – препаратни юбориш жойидаги эритема ва бир жойдаги дорили тошмадан, то тарқалган папуллёз ва везикулёз тошма кўринишларида намоён бўлади. Бу синдромларнинг ривожланишини кўпинча сульфаниламидлар, тутқаноққа қарши ДВ, ЯҚНДВ, аллопуринол, вакцина ва зардоблар чақиради. Тери кўринишида кузатиладиган аллергик 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 генотоксик реакциялар чақиради.

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

Организмнинг дори воситаларга нисбатан сенсибилизацияланиш даражасини препаратларнинг юқори дозалари, юбориш интервалини қисқалиги, таркибидаги турли қўшимчалар (эмульгатор, эритувчилар), таъсири узайтирилган препаратларни қабул қилиш кескин оширади. Аллергик 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 якунланади, 10–12% ҳолатда – атопик бронхиал астма, қайталанувчи гранулоцитоз, дорили гепатит ва интерстициал нефрит кўринишидаги сурункали кечув кўринишида қолади. Беморларнинг 0,005% қисмида реакциялар ўлим ҳолати билан якунланиши мумкин, бунинг асосий сабаблари – анафилактик шок, агранулоцитоз, геморрагик энцефалит, миокардит, апластик камқонликдир.

Псевдоаллергик реакциялар – клиник белгилари бўйича аллергик реакция кўринишида кечиб, 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 ҳужайралардан 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 тўхтатани 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 нечта 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.

D турдаги реакциялар

Канцероген таъсирлар – дори воситаларнинг зарарли ўсмалар ривожланишини чақирувчи ножўя таъсирлари. Препаратни қабул қилиш ва ўсма ривожланиши орасидаги оралиқ узоқ бўлгани сабабли, ДВ қўлланиши натижасида ўсма ривожланган 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 оқсиллар метаболизмини бузиб, эмбриопатия, фетопатиялар чақиради. Бу гуруҳ ДВ киради: ўсмага қарши, тутканоққа қарши моддалар, цитостатиклар, баъзи антибиотиклар ва замбуругга 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;
- *D категория* – тератоген таъсир кўрсатувчи препаратлар, аммо зарур ҳолатда қўлланганда келтирадиган фойдаси ҳомилага кўрсатадиган салбий таъсиридан устун; бу препаратлар ҳаётий 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 буюриш зарурияти туғилса, у ҳолда қуйида келтириладиган баъзи амалларга риоя қилиш лозим.

Бемордан анамнез йигилганда, аввал ДВ қабул қилганда аллергик реакциялар кузатилганми, уларнинг хусусияти; реакция даволашнинг қайси босқичида ривожланган; реакция кузатилганда бошқа ДВ қандай дозаларда қабул қилингани; бемор ана шу препаратларни аввал қандай кўтаргани; ДВ бекор қилингандан кейин аллергик 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 аллергик 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, псевдоаллергик бўлиши мумкин. Масалан, ванкомицин, радиоконтраст моддалар, нерв-мушак ўтказувчи блокаторлар қабул қилинганда.

Ножўя таъсирларни тестлаш учун аллергологик анамнез ва тиббий хужжат маълумотлари, физикал ва лаборатор-инструментал текшириш натижаларидан 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, аммо 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 кузатилса, мазкур препаратларни қайтадан буюрганда унинг дозаси коррекцияланиши 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 эҳтиётқорлик 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 қариндошлари 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 сенсибилизация бўлгани учун, пенициллинни биринчи марта юборилишига ўткир 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 зардоби оқсиллари ва бошқа эпидермал аллергенлар умумий аллергик хусусиятларга эга.

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

Гиперсезгирлик 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, қолдиқли 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 кўп 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 чақириши мумкин.

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

Иммунологик маркерлар

Иммунологик 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 устунликка эга, чунки IgE билан боғлиқ анафилактик реакциялар радиоаллергосорбентли синама ёрдамида аниқланиши мумкин.

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

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

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

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

Бундай реакцияларни полипептид табиатга эга бўлган, мультивалент ёки юқори молекуляр оғирликдаги ДВ (дори глобулинлари, инсулин, стрептокиназа), баъзи пастмолекуляр антибиотиклар чақириши 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 устига* қўйиладиган синамалар ўтказилган. Улар баъзи дорига боғлиқ реакцияларнинг ривожланишида Т-лимфоцитларнинг иммунологик роли борлигини тасдиқлашини 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 аллергик 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 тромбоцитопения, гемолитик камқонлик ёки нейтропения ривожланишига чақириши мумкин.

Ножўя таъсирларни аниқлаш учун ДВ *юборши йўли билан ўтказиладиган синамалар* теридаги синамаларга кўра янада хавфли ҳисобланади. Агарда касалликни даволаш учун мазкур ДВ ягона самарали препарат бўлиб, бошқа альтернатив ўринбосар дорилар бўлмаган ҳолдагина, шу синамадан фойдаланиш мумкин бўлади. Масалан, мисол қилиб, подаграни даволаш учун фақатгина аллопуринол препаратини буюришни 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 буён қўлланади. Бу ножўя 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 ассоциацияланган аниқланган.

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

ДВ қўлланганида ривожланадиган аллергик ножўя таъсирларни камайтириш мақсадида қуйидагиларга 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 сусг кечади), зарарли одатларнинг (чекиш – баъзи ДВ метаболизмини 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 ножўя таъсирларини олдини олиш ва коррекциялаш бўйича самарали усулларни ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этишдан иборат.

Юқорида келтирилган барча маълумотларни билиш дори воситаларининг ножўя 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 ножўя таъсирларининг олди олинади ва коррекцияланади.

Комбинацияланган ДВ патологик жараённинг турли бўлакларига 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 бўлакларига 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 кўпчилиги сийдик билан Na^+ ионининг экскрециясини оширишн, айланаётган қон ҳажми ва ҳужайра ташқарисидаги суюқликни пасайиши ҳамда юрак зарб ҳажмини камайиши ҳисобига артериал босимни пасайтиради. Шундай қилиб, икки хил гуруҳ препаратлари гипертония касаллиги патогенезининг турли бўлагига таъсир кўрсатиб, антигипертензив самарани оширади.

Ножўя таъсирларни олдини олиш мақсадида юрак гликозидлари, диуретиклар ва глюкокортикоидлар қўлланганда ривожланиши мумкин бўлган гипокалиемиянн олдини олиш учун K^+ ионларини тутувчи 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 ўзгариши 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, гипокалиемия ривожланмаслигининг олди олиниб, диуретик даволашнинг хавфсизлиги ортади.

Бироқ, ДВ ўзаро таъсирлари фармакотерапия самарасини пасайишига ҳам олиб келиши мумкин. Бундай ҳолларда дори воситаларнинг норационал 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 таъсири; 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 киришини 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 кутилаётган 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 (йиғиндиси) 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 дорини алоҳида самараси йиғиндисидан юқори бўлади (масалан, шокда преднизолон в норадреналин комбинацияси; астматик статусда преднизолон ва эуфилл комбинацияси). Яна бир мисол қилиб, амоксициллиннинг антибактериал таъсири бета-лактамаза ингибитори – клавулан кислотаси оширишини келтириш мумкин Потенциялаш натижасида хавфли ножўя таъсирлар ҳам кузатилиши мумкин. ДВ хавфли потенциялаш натижалари 22-жадвалда келтирилган.

22-жадва

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 нечта 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 организмига салбий таъсир ҳам кўрсатиши мумкин. Масалан, аминогликозид антибиотиклар қовузлоғли 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.

23-жадвал

Таъсир механизми бўйича дори воситалар антагонизми

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

24-жадвал

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 таъсирлашу босқичларида (рецептор учун рақобат ёки унинг сезгирлигини ўзгариш нейромедиаторларга таъсири).

Фармацевтик ўзаро таъсир

Фармацевтик ўзаро таъсир дори воситаси бемор организмига киритилгунч (шприц, капельница ва ҳ.) ва/ёки инъекция жойида ёки МИЙ бўшлиқларид ривожланадиган ўзаро физикавий-кимёвий реакциялари натижасида содир бўлади Фармацевтик ўзаро таъсир натижасида чўкма ҳосил бўлиши, эгувчанлиги, ранг ҳиди ҳамда препаратларнинг асосий фармакологик таъсирлари ўзгариши мумкин Бундай ўзаро таъсирлар кўпинча норационал 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 қўлланса, оқ осилма – «сут» ҳосил бўлади. Бу эуфиллин эритмасининг pH муҳити 9,0 – 9,7; димедрол ва строфантин-ники 5,0 – 5,7, яъни бири ишқорий, бошқаси эса, нордон муҳитга 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 ҳолатларида содир бўлади. Масалан, алюминий гидрохлорид ва магний учсиликат моддалари дигоксин, аминазин каби препаратларнинг сўрилишига тўсқинлик қилади. Ион алмаштирувчи смолалар (холестирамин) ўзларининг Cl^- ионларини бошқа препаратларга (дигоксин, дигитоксин, билвосита антикоагулянтлар, бутадион) беради, натижада улар эримайдиган бўлиб қолиб сўрилмайди ва ичак орқали чиқиб кетади. 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 қуйидаги қоидаларга амал қилиш лозим:

1. ДВ инфузион эритмаларга қўшиш керак эмас (натрий хлор 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 хлорни 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^- ионини тутувчи эритувчилар билан аралаштириш мумкин эмас.

25-жадвал

Физикавий ва кимёвий номутаносиб препаратлар

Препаратлар ёки 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 бошқа препаратлар билан аралаштиришга рухсат бўлган ҳолларда, уларни яхшилаб аралаштириш ва кўзга кўринадиган ўзгаришлар (хиралашиш, 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 жараёнларида ривожланадиган ўзаро таъсиридир. 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 таъсирга тез эришиш керак бўлганда, сўрилиш тезлигининг ўзгариши муҳим ўрин тутади. 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 самарадорлигини пасаяди) учун катта аҳамиятга эга. Ярим чиқарилиш даври узоқ бўлган бўлган ДВ биосингувчанлигига 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, фаоллаштан 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 пасайишига олиб келади. Тетрациклин алюминий, рух, кальций ва бошқалар билан хелат бирикмалар ҳосил қилади. Гиперлипидемияни даволашда қўлланадиган (холестирамин, колестипол 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 pH муҳитини ўзгариши. Ионизацияланмаган ДВ кўпроқ липофил бўлади, шунинг учун ионланганларга нисбатан МИЙ яхшироқ сўрилади. ДВ кўтчилиги кучсиз кислота ёки асос бўлади. Меъда сақламасининг pH муҳитини ортиши кучсиз кислоталарнинг ионизацияланиш даражасини оширади, кучсиз асосларни эса – пасайтиради, ва табиий, кислоталарнинг сўрилиши пасайиб, асосларники ортади. Шундай қилиб, меъда сақламасининг pH муҳитига таъсир этувчи ДВ (антацидлар, H_2-гистамин рецептори блокаторлари, протон помпаси ингибиторлари) бирга қўлланаётган ДВ сўрилишига таъсир кўрсатиши мумкин. Азол унумлари – 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 pH муҳитини ортиши гипогликемик препарат – буформин (кучсиз асос) сўрилишини тахминан 25 % кўпайтиради, бу гипогликемия ривожланиш хавфини оширади. Меъда сақламаси pH муҳити орттанда ичакда эрийдиган шаклдаги таблеткалар ичакка етиб боргунча, тезроқ сўрилиши мумкин (чунки таблетка қобиғи тезроқ эрийди). ДВ қабул қилиш оралиғини 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 иштирок 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 қобиғининг зарарланиши. Зарарли ўсмаларнинг химиотерапиясида қўлланадиган цитостатиклар ичак шиллиқ қобиғини 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 бўшашини тезлаштиради. Метоклопрамид ана шу механизм асосида парацетамол, диазепам, пропранолол ва литий тузлари сўрилишини оширади. Прокинетиклар қийин эрийдиган ДВ билан бир вақтда қўлланганда тескари 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, H_1-гистамин рецептори блокаторлари қабул қилинганда, аксинча – дориларни МИЙ ўтиш вақти узайиб кетиши мумкин. Бунда ДВ сўрилиши ва биосингувчанлиги ортиб кетади, натижада ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи ҳам ортади.

Дори воситаларнинг гликопротеин Р фаоллигига таъсири. Гликопротеин Р – АТФ-боғлиқ оқсилни ўтказувчи бўлиб, ичак шиллиқ қобиғи ҳужайрасининг (энтероцитлар) қобиғида 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, ножўя 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

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

Дори воситалар бирга қўлланганда, уларнинг сўрилишини бузилиши механизмлари ҳар доим ҳам асослаб берила 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, дипиридамол) қоннинг қовушқоқлиги, тромбоцит ва эритроцитлар агрегациясини камайтириб, аввал микроциркуляцияни бузилиши сабабли препаратларнинг таъсири етиб бормайдиган орган ва тўқималарда дори воситаларни яхшироқ тақсимланишига ёрдам беради.

Бронхоспазм ҳолатидаги беморларга ДВ интрабронхиал усулда юборилганда махсус дориларни (масалан, интал, глюкокортикоидлар) қўллашдан олдин β-адреностимуляторлар берилади, чунки улар аввал бронхларни кенгайтиради ва махсус препаратларни бронхиал дарахтнинг энг пастки бўлакларигача 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 давомийлигига 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 ножўя 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 ва 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 бўлакдан 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 – бутадион (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 (бутадион, амидопирин) воситалар киради. Жигар фермент тизимининг фаол индукторларига яна хлорланган инсектицидлар (дихлордифенилтрихлорэтан – ДДТ, гексахлоран), овқатга қўшиладиган қўшимчалар, алкоголь, кофе киради. Баъзи ДВ, масалан фенобарбитал, бутадион, нитратлар катта бўлмаган дозаларда шахсий метаболизмни рағбатлантириши (аутоиндукция) мумкин.

Бири жигар ферментларини индуциялайдиган, 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 индуцияловчи ДВ бекор қилиш ташкил этади.

Жигар ферментлари фаоллигини сўндирувчи дори воситаларига наркотик аналгетиклар, баъзи антибиотиклар (актиномицин, левомицетин), антидепрессантлар, циметидин 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 дозаси 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. Левомицетин препарати толбутамид, дифенилгидантоин ва неодикумарин алмашинувини сўндиради. Адабиётларда левомицетин ва толбутамид комбинацияси қўлланганда гипогликемик кома ривожланиши ҳолатлари келтирилган. Беморларга азатиоприн ёки меркаптопурин билан бир вақтда ксантиноксидазни ингибирловчи ҳамда иммунодепрессив препаратлар метаболизмини секинлаштирувчи препарат аллопуринол буюрилганда ўлим ҳолатлари ҳам кузатилган.

Тиббиёт амалиётида маълум бир препаратларни бошқа дори воситаларининг метаболизмини ўзгартириши хусусиятидан баъзида атайин фойдаланилади. Масалан, тетурам алкоголизмни 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 сатҳидаги ДВ ўзаро таъсирлари жигардаги қон оқимини ўзгариши 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, оҳиргиларнинг қондаги миқдори ортади ва ножўя таъсирлар ривожланишига олиб келади. Масалан, фуросемиднинг коптокчалардаги фильтрация тезлигини пасайиши аминогликозидли антибиотиклар фильтрациясини сўндириб, уларнинг қондаги миқдорини ортиши ва нефротоксик таъсирини кучайишига олиб келади. Аминогликозидларга 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 секрецияланади. 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 этопозиднинг 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 pH 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 pH муҳити пасайганда (27-жадвал) амфетамин, имипрамин, кодеин, морфин, новокаин, хинин, хлорохинларнинг; pH 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	Нишон-препарат	Натижа
Фаоллаштирилган кўмир	Учциклик антидепрессантлар Фенобарбитал	Препарат-объект чиқарилиш тезлигини ортиши
Диуретиклар	Литий	Литийни ушланиб қолиши
Қовузлоғли диуретиклар	Аминогликозидлар	Нефротоксик таъсир Ототоксик таъсир Вестибулопатия
Фенилбутазон (бутадион)	Хлорпропамид	Гипогликемия
Пробенецид	Пенициллин	Пенициллинни ушланиб қолиши
Хинидин	Дигоксин	Дигоксиннинг токсиклиги

27-жадвал

Сийдикнинг pH муҳити ортган ёки пасайганда, буйракли клиренси ортадиган препаратлар

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

Фармакодинамик ўзаро таъсир

Юқорида қайд этилгандек, ДВ кўпчилиги ўзларининг фармакологик таъсирларини рецепторлар сатҳида амалга оширади. Ана шу жараёнда ДВ фармакологик ўзаро таъсирлари ҳам содир бўлиши мумкин. Ҳозирги вақтда ДВ рецепторлар сатҳида 4 турдаги асосий фармакологик ўзаро таъсирлари фарқланади:

- ДВ рецептор билан боғланиш учун рақобати
- ДВ рецептор билан боғланганда кинетикасини ўзгариши
- ДВ медиаторлар сатҳидаги ўзаро таъсирлари
- ДВ комбинацияси таъсирида рецепторлар сезгирлигини ўзгариши

Дори воситасини рецептор билан боғланиш учун рақобати

Бир томонлама таъсир кўрсатадиган ДВ (агонист-агонист ёки антагонист-антагонист) ҳамда қарама-қарши таъсир кўрсатадиган ДВ (агонист-антагонист) рецептор билан боғланиш учун рақобатлашиши мумкин. ДВ рецепторга нисбатан рақобатдошлик хусусияти унга нисбатан бўлган аффинитет даражасига боғлиқ.

ДВ рецептор билан боғланиш учун рақобати ижобий терапевтик аҳамиятга эга бўлиши, ҳамда бемор организми учун жуда хавфли бўлиши ҳам мумкин. Масалан, холинореактив рецепторларнинг агонистлари бўлмиш М-холиномиметиклар дозаси ортиб кетганда, холинореактив рецепторлар блокатори – атропин қўлланади, чунки унинг холинергик рецепторларга нисбатан аффинитети юқори бўлгани учун холиномиметикларни сиқиб чиқаради ва шу билан уларнинг таъсирини тўхтатади, яъни ижобий терапевтик самара кўрсатади.

Бироқ, ана шу атропин спазмолитик сифатида (масалан, буйрак коликасида) глаукомани даволаш учун М-холиномиметик – пилокарпин қабул қилаётган беморга буюрилса, кўз ичи босимини кескин кўтарилиб кетиши ва табиий, кўриш қобилиятини йўқолиши ҳолатигача олиб келиши мумкин. Бунинг асосида иккита механизм ётади: М-холинорецепторга нисбатан агонист пилокарпинга нисбатан антагонист атропиннинг юқори аффинитетга эга экани ва пилокарпинни М-холинорецепторлар сезгирлигини ошириб юбориш хусусиятидир.

Рецептор сатҳида ДВ кинетикасини ўзгариши

ДВ бундай ўзаро таъсирида бир препаратни бошқа препаратнинг маҳаллий транспорт жараёнини ўзгартириши ёки таъсир қилиш жойида (биофазада) унинг тақсимланишини ўзгариши тушунилади. Бу жараёнлар одатда, мазкур ДВ учун хос бўлган махсус рецепторлар атрофида кечади ва уларнинг таъсир механизмини хусусияти билан бевосита боғлиқ. Масалан, спазмолитик октадинининг фармакологик фаоллигини учциклик антидепрессантлар (масалан, имипрамин) буюрилганда ўзгариши. Октадин таъсир механизмининг асосини адренергик синапсларда норадреналин захирасини камайиши ва шунинг натижасида кўтарилган артериал босимни пасайиши ташкил этади. Адренергик синапсларга октадин фақатгина махсус транспорт тизими ёрдамида кириши мумкин. Учциклик антидепрессантлар эса, октадинни адренергик синапсларга киришини таъминловчи ферментлар фаоллигини блоклаб, унинг гипотензив таъсирини намоён бўлишига тўсқинлик қилади.

Дори воситаларни медиаторлар сатҳидаги ўзаро таъсири.

Медиаторлар – бу биологик фаол модда бўлиб, нерв охирларидан ажралиб чиқади ва синапсда нерв импульсини пресинаптик охирдан постсинаптик охирга ўтказилишини таъминлайди. ДВ медиатор билан комбинациясининг таъсир кўрсатишини учта тури (13-расм) фарқланади:

1 тур – бир ДВ бошқа препаратнинг кейинги босқичдаги таъсирларини битта биологик сатҳда блоклашидан иборат. Масалан, марказий α_2-адренорецептор

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 оралиғида 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 антидепрессант – МАО ингибитори ниаламиднинг комбинацияси. Эфедриннинг таъсир механизми синапслар оралиғида 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 фонида адреномиметик адреналин қўллаганда оғир даражали юрак ритми бузилишини чақириши мумкин. Ёки, β-адреноблокаторлар буюрилганда юрак гликозидлари билан даволаш ўтказиш фонида кескин брадикардия ривожланиши мумкин, чунки юрак гликозидлари миокарднинг β-адренорецепторлари сезгирлигини жуда ошириб юборади.

Дори воситалар фақатгина рецепторлар 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 ҳужайра 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 (фолликуладан етилган тухум ҳужайрасининг 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, никотин кислота, рибофлавин, тетрациклин, изопротереноллар катта дозаларда қўлланганда сийдик-

28-жадвал

Салбий таъсирни кучайтириши мумкин бўлган ДВ фармакодинамик ўзаро таъсирлари

Бирга буюрилиши мумкин бўлган ДВ	Клиник кўринишлари
Миорелаксантлар антибиотик – аминонгликозидлар 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-холиноблокаторлар	Сийдик ушланиб қолиши кучаяди
β-адреностимуляторлар ва фторотан	Экстрасистолия
Ca^{++} препаратлари ва ангиошвонагул 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	Бошлангич белгилар, масалан, тахикардия сусайганда гипогликемия ривожланади
Дизопирамид, верапамил ёки дилтиазем β-адреноблокаторлар билан биргаликда	Манфий инотропи, хронотроп ва дромотроп таъсирлар кучаяди
Қовузлоғли 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 қўлланганида 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 кенглиги 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 аналгетик 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 узоқ 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.

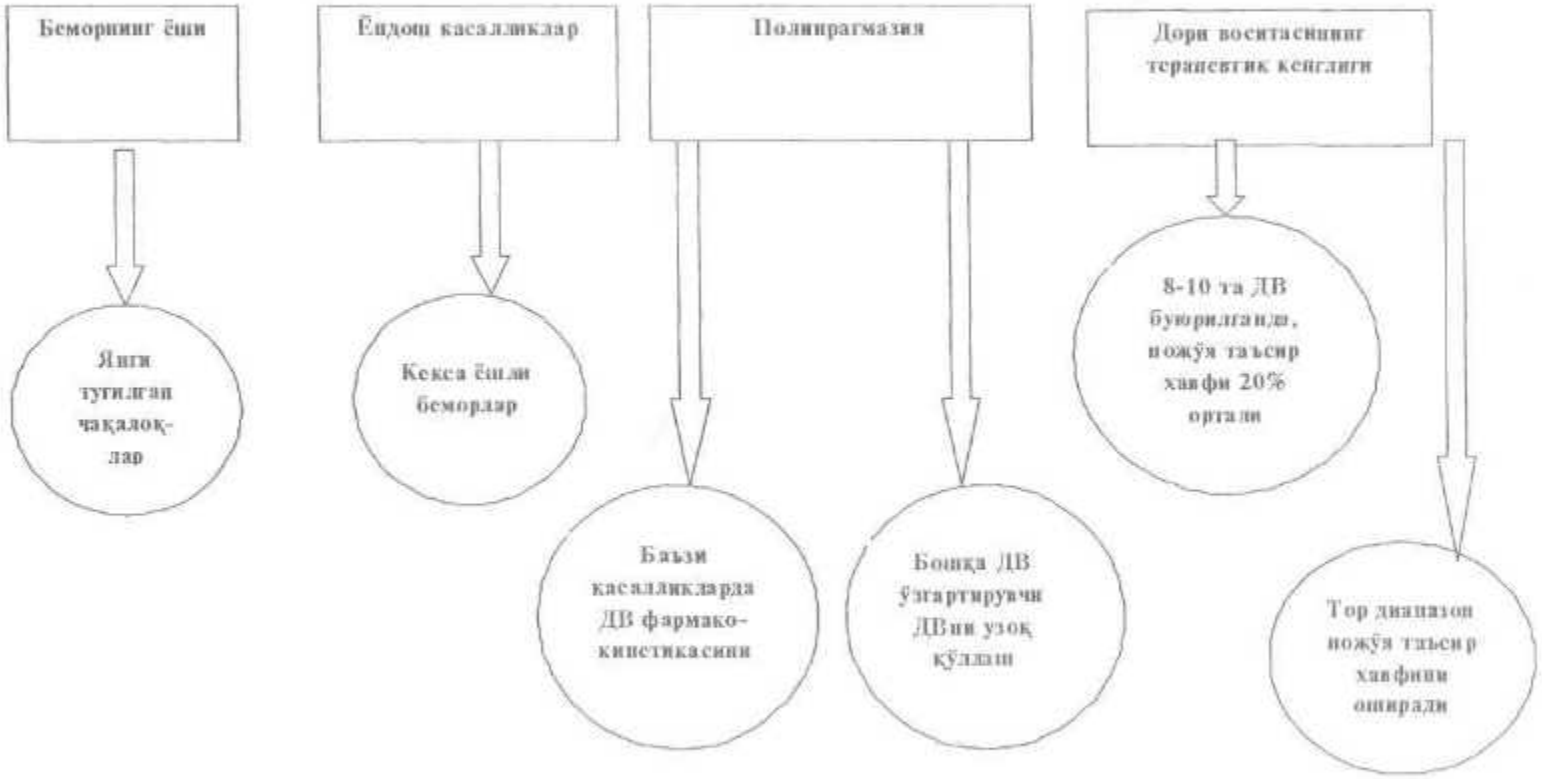
Дори воситаларнинг терапевтик кенглиги. ДВ фармакокинетик ўзаро таъсири хавфи терапевтик таъсир доира кичик бўлса (тор терапевтик диапазон) ҳам юқори бўлади. Бундай ДВ қондаги миқдори бироз ортиб кетса ҳам, оғир даражали ножўя таъсирларга олиб келиши мумкин.

Тор терапевтик диапазонга эга препаратларга аминогликозидлар, варфарин ва бошқа билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар, юрак гликозидлари, оғиз орқали қабул қилинадиган қанд пасайтирувчи препаратлар, литий тузлари, теофиллин, учиклик 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).

14-расм

Дори воситаларининг хавфли ўзаро таъсирини оширувчи омиллар



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 суюқ 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 антимикроб 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 суст сўриладиган чўкмалар ҳосил қилиши мумкин. Шунинг учун кальций препаратларини овқатдан 30мин ўтгач буюриш 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 бези ва ичак безларидан овқат ҳазм қилувчи ширалари ажралишидан кейин ривожланадиган ингичка ичакнинг ишқорий муҳити;
- овқат ҳазм қилувчи ширалар нинг 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. Ёғда 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 ёғда 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 pH 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 pH сақламасига таъсир кўрсатади. Масалан, меъдада хлорид кислота секрециясини оширувчи махсулотлар (мевали шарбатлар, кофеин тутувчи ичимликлар ва ҳ.) эритромицин ва пенициллинларни сўрилишини секинлаштиради; pH оширувчилар (сут ва сут махсулотлари) эса имидазол унумларининг (клотримазол, кетоконазол 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 қўллаб, максимал самарадорликка эришиш учун pH 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 буюриш мақсадга мувофиқ бўлади. Сўрилишга қулай шароитлар овқат қабул қилиш оралиғида (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 қорнига қабул қилинганга нисбатан 2 баробар паст бўлади. Ацетилсалицил кислотанинг қондаги терапевтик миқдорига 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 суюқлик (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 фаоллигини пасайишига олиб келади. Шунинг учун сульфаниламидларни оч қорнига, ишқорий эритмалар билан қабул қилиш мақсадга мувофиқ, ана шунда улар меъдадан тезроқ эвакуацияланади.

ДВ нохуш мазасини камайтириш мақсадида турли шарбат ва ичимликларни қўшиш ҳам уларни ўзлаштирилишига салбий таъсир кўрсатади. Олча, смородинали сироплар кальций хлор, амидопирин, тетрациклин, изониазид каби препаратларнинг сўрилишини пасайтиради. Кўп мевали ва сабзавотли соклар органик кислота тутади, шунинг учун кислотага чидамсиз антибиотик (макролидли антибиотиклар, ампициллин, пенициллин) ва бошқа препаратларни (висмут, флюороурошил, метотрексат, прокаинамид ва ҳ.) нордон соклар 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 хос. Улар тизим

олди гидроксилланиш, ацетилланиш, глюкуронизация жараёнларига МИЙ деворидаёқ учрайди ва овқат қабул қилганда бу жараёнларнинг интенсивлиги сўнади. Овқат пропранолол таблеткасининг биосингувчанлигини оширади: плазмада максимал миқдорга эришиш учун зарур бўлган вақт камаяди, оч қорнига 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.	Амоксициклин, капс	Амитриптиллин
Ампициллин, капс	Аклофенак, суп	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	Нитрофурантоин, табл
Диметилхлортетрациклин	Сульфаиазин, суп	Пивампициллин, табл
Доксициклин, капс	Сульфодиметоксин, табл	Пропранолол, табл
Изониазид, табл	Теофилин, табл	Продигиозан, табл
Каптоприл, табл	Фуросемид, табл	Рибофлавин, табл
Кетаконазол, табл	Цефоклор, капс, суп	Спиронолактон
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, суп		
Цефалексин, капс, суп		

Овқатланишни дори воситаларининг метаболизмга 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, озиқлантирувчи моддалар жигар, ичак, ўпка ва бошқа орган ҳужайраларининг 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, антипириннинг ярим чиқарилиш даври кучли оқсилли парҳез тутувчиларга нисбатан 63 %, теофиллиннiки – 46 % ортади.

ДВ метаболизмини пасайишига овқатда ёғ миқдорини камайиб кетиши ҳам сабаб бўлиши мумкин, чунки гепатоцитлар қобиғида нуқсонлар пайдо бўлади. Ёғнинг етишмовчилиги жигар ва ингичка ичакда баъзи дориларнинг метаболизмида иштирок 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, брюссель карами таркибида катта миқдорда изофермент цитохром Р-450 1А2 индуктори ҳисобланадиган сафрол, флавон, 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, брюссель 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 шароитларда овқат таркибидаги тирамин жигарда МАО томонидан оксидланиш-дезаминланиш йўли

30-жадвал

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 моноаминлдарга 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, тутқаноққа 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, уйқу чақирувчи, антимикроб препаратлар	Токсик таъсир
Оқсилга бой бўлмаган маҳсулотлар	Парацетамол, барбитуратлар	Токсиклик ортади
Витамин С бой маҳсулотлар	Новокаин, фенобарбитал	Организмни ишкала моддага ҳам сезгирлиги ортади
Темирга бой маҳсулотлар	Неомицин, тетрациклинлар	Дорилар сўрилиши пасаяди
Кальций ва темир ионлари тутувчи 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 инги-бирлайди, 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 кри-ривожланишигача боради.

• Билвосита ўзаро таъсир. Масалан, катта миқдорда ош тузи тутувчи махсулотлар (колбаса, гўштли ва балиқли консервалар, тузланган ва дудланган балиқ ва ҳ.) билан биргаликда гипотензив ДВ қўлланса, препаратларнинг самараси пасаяди.

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

31-жадвал

Баъзи дори воситалар қабул қилинганда тавсия қилинмайдиган овқат маҳсулотлари

Дори воситаси	Тавсия этилмайдиган овқатлар
Карбоксалин, ниаламид, паргилин, 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 махсулотига нисбатан антагонизми

Дори воситалари ўз ўрнида овқат махсулотлари 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 озиқлантирувчи 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 — холестирамин ўт кислоталари билан сўрилмайдиган бирикмалар ҳосил қилиб, метаболизми учун ўт кислотаси зарур бўлган ёғда эрувчи витамин А, Д, Е ва К сўрилишини ёмонлаштиради; сувда эрувчан витаминлар, жумладан B_{12} витамини ва минералларнинг сўрилишини ҳам ёмонлаштиради.

Силга қарши изониазид, циклосерин препаратлари марказий ва периферик нерв тизимини жароҳатланиши кўринишидаги витамин B_6 етишмовчилигини ҳамда никотин кислотасининг иккиламчи етишмовчилиги натижасида пеллагра ривожланишини чақиради. Шу сабабли, изониазид қабул қиладиган беморларга кунига 400

мг ва ундан кўп витамин B_6 ва 150 мг никотинамид тавсия этилади. Организмни витамин B_6 билан таъминланишини гидралазин, пенициллинлар, перорал контрацепция каби моддалар ёмонлаштиради.

Тутқаноққа қарши моддалар витамин Д қабул қиладиган, эпилепсия билан хасталанган 15–25% беморларда остеомаляцияга 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 остеомаляция, анорексия ва деменция ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин.

Дори воситаларини овқатнинг таркибий бўлакларини 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 озиқлантирувчи моддалар сўрилишига камроқ таъсир кўрсатади. Холестираминни узоқ муддат қабул қилиш тавсия этилмайди; антацидларни эса бўлиб-бўлиб, курели тартибда қабул қилиш лозим.

Дори воситаларни алкоголь (этил спирти) билан ўзаро таъсири

Алкоголли ичимликларни қабул қилиниши организмда муҳим моддалар алмашинуви, озиқлантирувчи моддалар сўрилишини бузилиши, кислота-асос мувозанатини ўзгартириб, ацидоз томонга силжишига олиб келади. Шунинг учун алкоголли ичимлик қабул қилганда кўп дори воситаларининг одам организмига 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 алкоголнинг 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 изоферменти иштирокида оксидланади) ацетатга айланади. Қатор ДВ (масалан, метронидазол, хлорамфеникол, фуразолидон, цефалоспоринлар, клотримазол, кетоконазол) ацетальдегиддегидрогеназа фаоллигини сўндиради, шунинг учун алкоголли 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 алкоголли ичимликлар қабул қилиш мумкин эмаслиги ҳақида огоҳлантириш лозим. Алкоголизмни даволашнинг усулларидан 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 носпецифик 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 Css 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 2Е1 изоферментининг индукцияси натижасида парацетамолнинг гепатотоксик таъсири кучаяди, чунки N-ацетилбензохинониминнинг гепатотоксик метаболитини ҳосил бўлиши ортади.

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

Эфедрин, теофедрин, мезатон, нафтизин, галазолин каби препаратлар қабул қилиниши фонида алкоголь истеъмол қилиниши артериал босимни кескин кўтарилиб кетишига олиб келиши мумкин. Аксинча, агарда беморлар гипотензив ДВ (β-адреноблокаторлар, 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 – алкоголни кўтара олмаслик (антабуссимон таъсир) симптомларини ривожланишига олиб келади. Алкоголь организмда витамин B_1, B_6, B_{12}, А, Д, С ва фолат кислота сўрилиши ва ўзлаштирилишини пасайтиради.

Шундай қилиб, дори воситалари билан бир вақтда алкоголли 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 1А1 (ўпкада) ва 1А2 (жигарда) изоферментларининг индуктори ҳисобланади. Полициклик ароматик углеводородлар қуйидаги ДВ жигардаги метаболизмини тезлаштириб юбориши мумкин: теофиллин, кофеин, пропранолол, эстрадиол, баъзи психотроп препаратлар. Натижада, бу препаратларнинг қондаги миқдори камаяди 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

32-жадвал

Тамаки тутуни компонентлари таъсирида метаболизми тезлашадиган психотроп дори воситалар

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

таъсирлари сусаяди, чунки никотин буйрак усти безининг магиз қисмидаги Н-холинорецепторларни рағбатлантириши 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 ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚ ВА КИЧИК ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ҚЎЛЛАНИШИНИНГ 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 ўзгариши 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
- тугиш давридаги интранатал давр
- неонатал давр (4 ҳафтагача)
- 1 ёшгача
- 1 ёшдан 3 ёшгача

Беш ёшдан кейин болада 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 йўлларини ўзига хослиги киради. Бу гуруҳдаги болаларга препаратлар вена ичига юборилиши афзал ҳисобланади, бу янги туғилган чақалоқларда ДВ сўрилишини ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ.

Каттароқ ёшдаги болалар гуруҳи «уколдан» қўрқади 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 ноҳуш бўлган дориларни болалар туфлаб ташлайди. Ширин мазали ДВ кўп қўллаш эса тиш кариеси 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 pH, овқатни меъдада сақланиб туриш вақти, ўт кислоталари миқдори, МИЙ бактериал флораси ва ёндош касалликлар.

Дори воситасининг эрувчанлиги ва ионизацияланиш даражаси меъда ва 12б. ичакнинг pH муҳити билан белгиланади. Мухитнинг pH кўрсаткичи пасайганда кучсиз кислоталар яхши сўрилади, чунки улар нордон муҳитда кам ионизацияланган, яъни кўпроқ ёғда эрувчан шаклда бўлади. Мухитнинг pH кўрсаткичини ортиши эса аксинча, кучсиз асослар сўрилишини енгиллаштиради ва кучсиз кислота сўрилишини ушлаб қолади. Туғилишнинг биринчи соатларида меъда шираси pH одатда 6–8 атрофида, яъни нейтралга яқин бўлади, аммо бир неча соатдан кейин 1,5–3гача тушиб кетади. Меъда шираси pH пасайиши жуда ўзгарувчан бўлиб, гестацион ёши, боланинг туғилгандаги вазнига боғлиқ бўлади. Туғилишининг 6 ҳафтасидан кейин меъда ширасининг pH одатда 4,0 дан ортмайди. Гипохлоргидрия (pH>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 меъдадан чиқиб кетиши унинг таркибига ҳам боғлиқ. Она сути меъданинг бўшашиш 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, туғиш тури, овқатланиш хусусиятига боғлиқ. Неонатал даврда бактериал флоранинг ўзгариши ўт билан чиқиб кетадиган ДВ гидролизига таъсир кўрсатади.

Ҳозирги вақтда шу нарса тасдиқландики, МИЙ шиллиқ қобиғи юзасида боғланган сув қатлами мавжуд бўлиб, у маълум даражада сўрилиш тезлигини бошқариб туради, бу қатлам қанчалик қалин бўлса, моддларнинг фаол ва пассив сўрилиши шунчалик ёмон кечади. Янги туғилган чақалоқлар организмида сув миқдори кўп бўлгани сабабли, ичак шиллиқ қобиғининг 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 бўшаши одатда секинлашган бўлиб, фақатгина 6–8 ойда меъёрига 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 хо хусусиятлари. Дори воситасини мушак орасига юборилгандан кейин сўрилиши асосан мушаклардаги қон айланиши ва патологик ҳолатларни (масалан, шишлар) борлиги боғлиқ, шу сабабли сўрилиш турлича бўлиши мумкин. Янги туғилган чақалоқлар дорини мушак орасига юбориш усули кам, фақат вена ичига юбориш имкони бўлмаган ҳолларда қўлланади. Дорилар мушак орасига юборилганда инъекция жойид йигилиб, мушакда препарат захирасини ҳосил қилиши мумкин. Бу янги туғилга чақалоқларда, айниқса, юрак қон-томир ва нафас тизими патологияси, гиповолеми бўлган беморларда гемодинамикани турғун бўлмаганлиги билан тушунтирилади. Қо оқими тикланганидан сўнг, препарат захира жойидан чиқиб тарқалади ва қондаг миқдори тез ортиб кетиши ва токсик даражагача бориб қолиши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда дориларни тери остига юборилиш усули янада ҳа кам қўлланади, чунки дори захираси пайдо бўлиш эҳтимоли янада кўпроқ бўлади Бундан ташқари, препаратлар тери остига юборилганда болада кучли оғриқ чақириш 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 (қимирламай 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 орсига юбориш мумкин бўлган препаратлар

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

Янги туғилган чақалоқларга шошилинч даволаш ўтказиш зарурияти бўлганда препаратларни вена ичига юбориш афзал ҳисобланади. ДВ вена ичига юборилганда, ҳатто болюс 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 гиперволемия ва плазмада ДВ жуда юқори концентрацияси ҳосил қилинмайди. Янги туғилган чақалоқларга гипертоник эритмаларни вена ичига юбориш мумкин эмас, чунки томирлар эндотелийига салбий таъсир кўрсатиши, 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 терига 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 терисига 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, буйракда 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 қўлланганида ўлим ҳолатлари ривожланган ҳақида юздан ортиқ маълумотлар адабиётларда келтирилган. Боланинг терисига тушган глюкокортикоид ва кимёвий моддаларнинг (масалан, кир ювиш кукуни 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) фаолияти 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 метаболизмига 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, ҳужайра 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 ингаляцион юборилишининг ўзига хослиги. Янги туғилган чақалоқларда ДВ ингаляцион 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, ингаляцион усулда резорбтив (тизимли) таъсирга эришиш учун кислород ингаляцияси ёки ингаляцион наркоз ўтказилганда ҳам қўлланади.

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

Дори воситаларни интраназал юборилишининг ўзига хослиги. Охирги 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 берилади, аммо самараси мушак ораси ёки ректал усулда юборилганга нисбатан тезроқ ривожланади.

Дори воситалари тақсимланишининг ўзига хос хусусиятлари

Дори воситаларининг бола организмида 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 организмидаги суюқлик миқдори катталарникига нисбатан кўп бўлади, аммо у секин-аста камайиб бориб, пубертант даврга келганда катталарникига тенг бўлиб қолади. Боланинг ёшига боғлиқ ҳолда организмидаги 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% ҳужайра ташқарисидаги, 37% – ҳужайра ичидаги; пубертант даврда бу нисбат ҳужайра ичи суюқлиги томонига

34-жадвал

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

Ёш гуруҳи	Сувни организмдаги умумий миқдори, тана вазнидан % ҳисобида	Ҳужайра ташқарисидаги суюқлик, тана вазнидан % ҳисобида	Ҳужайра ичидаги суюқлик, 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 суюқ муҳитда тақсимланадиган ДВ (аминогликозидлар, атропин) катталарга нисбатан 1 кг тана вазнига кўпроқ дозада буюрилади.

Юқорида келтирилган жадвалдан кўриниб турибдики, янги туғилган чақалоқларда ҳужайра ташқарисидаги суюқлик 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 суюқликнинг 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 суюқликда осон тақсимланади ва ундан тез чиқиб кетади, қон плазмасида ҳам катта концентрация ҳосил қилмайди. Бироқ, болада дегидратация ривожланганда, ҳужайра ташқарисидаги суюқлик миқдори кескин камайиб кетади, сувда эрувчан дориларнинг қондаги миқдори ортиб кетиб, ножўя 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 %, семиз ёшларда эса – 18 % иборат. ДВ ҳужайра ташқариси суюқлиги ва ёғ депоси орасида тақсимланган учун уларнинг тақсимланишида сувда ва ёғда эрувчанлик хусусияти катта аҳамиятга эга бўлади. Юқори даражада гидрофил ва оқсиллар билан кам боғланадиган препаратлар ҳужайра ташқарисидаги суюқликда самарали тақсимланади ва уларнинг қондаги миқдори паст бўлади. Шунинг учун бундай ДВ (сульфаниламидлар, бензилпенициллин, амоксициллин) тана вазни ҳисобига эмас, балки ҳужайра ташқариси суюқлиги ҳисобида дозалаш мақсадга мувофиқ бўлади.

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

седатив ва уйқу чақирувчи препаратлар чақалоқларнинг бош миясида 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 ёшли болаларда эса, кичик дозаларда қўлланади.

Ацидоз ҳолатида (бемор болаларда) ДВ тақсимланиши жуда ўзгариб кетади: pH 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 pH 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-биридан фарқланади (35-жадвалда юлдузча билан белгиланган). Бунда альбумин ДВ боғловчи ягона плазма оқсили 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

35-жадвал

Чақалоқларда дори воситаларни плазма оқсиллари билан боғланиши

Препаратлар	Оқсиллар билан боғланиши %	Препаратлар	Оқсиллар билан боғланиши %
Ампициллин	7-12*	Фенобарбитал	32-38
Атропин	21	Дигоксин	14-26
Буметанид	97	Гентамицин	45
Кофеин	25	Морфин	31
Цефалотин	72	Фенитоин	74-90*
Хлорамфеникол	46	Пропранолол	55-70*
Диазепам	84-98*	Салицил кислота	91-97
Фуросемид	97	Сульфаксазол	65-80
Индометацин	98	Теофиллин	36*
Лидокаин	10-50*	Пенициллин	65*

аҳамиятга эга бўлади, унинг клиренси эса оқсил билан боғланишига боғлиқ бўлади. Препаратни оқсил билан боғламидан сиқиб чиқарилиши ҳисобига қондаги эркин ДВ миқдори ҳам ортади, бу фармакологик таъсирни кучайишига олиб келади. Бироқ, эркин ҳолатдаги ДВ биотрансформацияга учраб, организмдан чиқиб кетади.

Янги туғилган чақалоқларда ДВ ўз ўрнида эндоген моддалар боғланишини бузиши мумкин. Масалан, салицилатлар ва кўп сульфаниламидлар плазма оқсиллари билан фаол боғланиб, билирубинни сиқиб чиқаради. Қон плазмасида боғланмаган, конъюгацияланмаган билирубин миқдори ортганда сариқлик ривожланади, билирубин ГЭТ осон ўтади (айниқса, ацидоз, гипотермия, гипогликемия фонида).

Шу билан бир вақтда, билирубиннинг ўзи ДВ оқсил билан боғламидан сиқиб чиқариб, ДВ фармакологик фаоллиги ва унинг тақсимланиш ҳажмини ошириши мумкин. Янги туғилган чақалоқларда билирубин миқдори билан фенитоиннинг эркин қисми миқдори орасидаги тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланган.

Препаратларнинг билирубин билан плазма протеинларини боғланиши учун рақобати катта аҳамиятга эга, чунки конъюгацияланмаган, оқсил билан боғланмаган билирубин ГЭТ ўтиши ва сариқлик чақириши мумкин. Сульфаниламидлар, ацетилсалицил кислота, новобиоцин, витамин К аналоги ва бошқалар билирубинни альбуминнинг оқсил билан бирикмасидан сиқиб чиқариб, қондаги конъюгацияланмаган билирубин миқдорини ошириб юборади ва сариқлик ривожлантиради.

Биотрансформациянинг ўзига хос тамойиллари

Янги туғилган чақалоқларда ДВ биотрансформацияси асосан жигарда кечади. Бироқ, баъзи препаратлар буйрак, ичак девори, ўпка, қон плазмаси ва кам миқдорда юрак ва мия тўқималарида ҳам биотрансформацияга учраши мумкин. Янги туғилган, айниқса, чала туғилган чақалоқ организмида дори воситаларнинг биотрансформация самараси кам, чунки уларда каттароқ ёшдаги болаларга нисбатан жигарнинг баъзи ферментли тизимларининг фаоллиги бирмунча паст бўлади, баъзи ферментлар эса, умуман бўлмаслиги мумкин. Турли ДВ жигардаги биотрансформацияси турличадир, масалан, янги туғилган чақалоқларда конъюгация ва оксидланиш жараёнлари нисбатан кучлироқ кечади. Глюкурон кислота билан конъюгацияланиш жараёнининг бузилиши глюкуронилтрансфераза, уридиндифосфатдегидрогеназа, глюкурон кислота миқдори кам бўлган болаларда кузатилади. Масалан, левомицетин конъюгациянинг бузилиши, буйраклар орқали чиқарилишини етарли бўлмаслиги ва

кейинчалик қон плазмасидаги миқдорини ортиб кетиши сабаби, оғир даражали токсик таъсирлар (циркулятор коллапс ёки «кул ранг» синдроми) чақириши мумкин. Налидикс кислота, салицилатлар, индометацин қабул қилинганда ҳам конъюгациянинг 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). Ҳомиладорларга туғишдан олдин диазепам буюрилса, фармакокинетикасининг ана шу хусусиятлари сабабли янги туғилган чақалоқларда препарат ва унинг метаболитларини йиғилиб қолиши аниқланади.

Эфирли гидролиз билан боғлиқ бўлган метаболик жараёнлар даражаси янги туғилган чақалоқларда пасайган бўлади, чунки эстераза фаоллиги ёшга боғлиқ бўлади. Тутуруқ вақтида маҳаллий анестезия қўлланганда янги туғилган чақалоқларда брадикардия ва нафас олишни сўниши ҳолатларини кузатилиши шу билан боғлиқ. ДВ метаболизмини кучайиши неонатал даврнинг охирига бориб кучая бошлайди.

Ҳаётнинг учинчи ойидан бошлаб уч ёшгача бўлган даврда ДВ жигардаги биотрнаеформацияланиш 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 индуциялаши ва шу билан бирга бошқа ДВ биотрансформациясини тезлаштириб, уларни инактивациялаши мумкин. Янги туғилган чақалоқлар жигарининг ферментли тизими индукторларига уйқу чақирувчи препарат фенобарбитал, тутқаноққа қарши препарат дифенин, ЯҚНДВ бутадион, амидопирин, транквилизатор мепробамат, аналептик ДВ камфора, психостимулятор кофеин, бронхолитик теофиллин, антибиотик рифампицин ва бошқалар киради.

Янги туғилган чақалоқларда гипербилирубинемияни даволаш ва олдини олиш учун кўпинча жигар ферментлари индуктори фенобарбитал қўлланади. К.Н.Наджимутдинов 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 тезлашади, бу эса витамин дозасини оширилишини талаб этади.

Баъзи антибиотиклар (левомицетин, тетрациклин, эритромицин) ҳамда нейролептик 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 қўлланадиган баъзи ДВ янги туғилган чақалоқларда жигарнинг ферментли тизимини етарли равишда ривожланмаганлиги учун жигардаги биотрансформация натижасида инактивацияланмайди ва янги биологик фаол бирикмаларга айланади, масалан, теофиллин жигарда кофеинга метаболизланади.

Болаларда метаболизм жараёни натижасида фармакологик фаол метаболитларга айланадиган ДВ 36-жадвалда келтирилган.

36-жадвал

Болаларда метаболизм жараёни натижасида фармакологик фаол метаболитларга айланадиган дори воситалар

Препарат	Фаол метаболит
Диазепам	Дезметилдиазепам, оксазепам
Лидокаин	Моно- и дидезэтиллидокаин
Прокаинамид (новокаинамид)	N-ацетил-прокаинамид (новокаинамид)
Пропранолол	Гидроксипропранолол
Теофиллин	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.

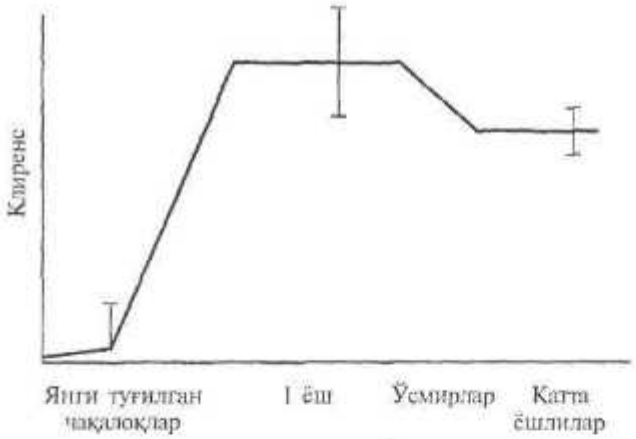
Кўпгина ДВ ярим чиқарилиш даври чақалоқларда узайган бўлади, бу препарат дозасини камайтириш ва юбориш интервалини оширишни талаб қилади. Ярим чиқарилиш даврининг максимал даражада узайиб кетиши чала туғилган болаларда кузатилади, бола катталашган сари, бу кўрсаткич камайиб бориб, 1-2 ой ўтгач, катталардаги кўрсаткичнинг 50% ташкил этади.

Дори воситаларнинг чиқарилиши

Дори воситалари ва/ёки унинг метаболитларини кўп қисми буйраклар орқали чиқарилади. Янги туғилган чақалоқларда буйрак фаолияти пасайган бўлади, шунинг учун кўп моддаларнинг сийдик билан чиқарилиши катталарга нисбатан кучсизроқ кечади. Янги туғилган чақалоқларда буйрак қон оқими юракнинг минутли ҳажмини 5-6% ташкил этади, катталарда эса бу кўрсаткич 15–25 % тенг. Юракнинг минутли ҳажмини ортиб бориши ва умумий периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини 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 контокчалар фильтрацияси кўрсаткичи гестацион ёшга тўғридан-тўғри пропорционал бўлади. Ўз вақтида туғилган янги туғилган чақалоқларда контокчалар фильтрацияси 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 контокчалар фильтрацияси тезлигини ортиши қуйидаги сабабларга боғлиқ бўлиши мумкин: юракнинг минутли ҳажми ва артериал босимни ортиши; умумий периферик қон-томирлар қаршилигини камайиши; фильтрацияга қодир юза катталигини ортиши; мембраналар тешиги катталигини катталашиши.

Янги туғилган чақалоқларда буйрак каналчалари фаолияти ҳам паст бўлади, чунки уларда каналчалар катталиги кичик ва фаолиятдаги ҳужайралар миқдори кам, магиз қисмининг ташқари бўлагида эса қон оқими суст, энергия билан таъминловчи жараёнлар етилмаган бўлади. Каналча секрецияси катталиги 17% ташкил этади. Каналча аппарати контокчаларга нисбатан кечроқ етилади. Масалан, проксимал каналчаларда секрецияланадиган парааминогиппураннинг чиқарилиши бола



15-расм. ДВ клиренсини ёшга боғлиқ ўзгаришлари
Изоҳ: расм «Клиническая 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 аминогликозидлар, 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 секинаста кузатилади. Электролитлар экскрецияси билан бу жараённи 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 буюрилганда назарда тутиш керак. Электролитлар, айниқса, натрий тутувчиларни қўллаш чекланган бўлиши керак, чунки янги туғилган чақалоқларда унинг экскрецияланиши паст бўлади. Ҳаётининг биринчи 3 кунида 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 қовузлоғли диуретикларнинг таъсири препаратни каналча ҳужайраларида 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-биридан 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, узоқ 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 буюриш 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 ўзгариши 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 даврларида 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 блокланганлиги 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 ножўя таъсирлар – шок, артериал гипотония, асистолияларни чақириши мумкин. Допамин чап қоринчанинг қисқарувчанлик фаолияти ва артериал босим кўрсаткичига кам таъсир кўрсатади, аммо парадоксал реакция чақириши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларда ДВ фармакодинамикасини ўзгаришига симпатик ва парасимпатик нерв тизимлари мувозанатининг бузилиши ҳам ҳисса 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 дозада 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 ножўя таъсирлар хавфи катталарга нисбатан бирмунча юқори бўлади.

Ҳозирги вақтда янги туғилган чақалоқларда фармакотерапия ўтказилганда ножўя 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 пастлиги натижасида ривожланадиган витамин К токсик таъсири;
- янги туғилган чақалоқлар қон плазмаси оқсиллари билан ДВ ўзаро таъсирларини хусусияти билан боғлиқ токсик реакциялар, масалан, нитрофуран унумлари 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 организмини препаратга нисбатан тескари реакцияси натижасида ривожланадиган токсик реакциялар. ДВ нисбатан ривожланадиган бундай реакциялар чақалоқларда 24,5 % ташкил этади, катталарда эса – 6–17 %.

ДВ янги тугилган чақалоқларга буюрилганда чақириши мумкин бўлган ножўя таъсирларни даражаси ва оғирлигига кўра фармакологик модлалар 3 та гуруҳга бўлинади (38-жадвал): буюриш кўрсатилган (I гур), эҳтиётқорлик билан буюриладиган (II гур) ва буюриш мумкин бўлмаган (III гур) ДВ.

38-жадвал

I гуруҳ Буюриш кўрсатилган	II гуруҳ Эҳтиётқорлик билан буюриладиган	III гуруҳ Буюриш мумкин бўлмаган
Бензилпенициллин	Атропин	Борат кислота
Мецитиллин натрийли тузи	Аминазин	Левомицетин[1]
Оксациллин натрийли тузи	Анальгин	Тетрациклинлар
Ампициллин	Дигоксин	Канамицин
Эритромицин	Стофантин	Мономицин[2]
Олеандомицин фосфат	Д-пеницилламин	Налидикс кислота
Цефалоридин	Теофиллин	Сульфаниламидлар
Цефалексин	Эуфиллин	Салицилатлар
Клафоран	Гентамицин	Наркотик
Нистатин	Амикацин	анальгетиклар
Кофеин	Линкомицин	(морфин гуруҳи)
Метоклопрамид (церукал)	гидрохлорид	
Фенобарбитал		
Виказол		
Седуксен(сибазон)		
Натрий оксибутират		
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 вазнининг килограмми ҳисобига ҳисоблашни таклиф қилган. Масалан, Кларк қоидасига асосан, бола учун ДВ керак бўлган дозаси катталар учун тенг дозани бола вазни килограммининг 70 бўлингани натижасини кўпайтирмасига тенг:

$$Д_{бола} = Д_{катталар} \times (\text{бола вазни (кг)} : 70)$$

Бироқ, бу ҳам норозиликларни келтириб чиқаради, чунки кўп болаларда, айниқса, кичик ёшдагилар организмидаги суюқлик ҳажми бир хил эмас, бу эса,

тана вазнини ошириб ёки камайтириб кўрсатиши мумкин. Демак, фақат тана вазни ҳисобидан келиб чиққан ҳолда ҳисобланган ДВ дозаси ҳам самарасиз, ҳам токсик бўлиб чиқиши мумкин.

39-жадвал

Бола танаси юзасига дори воситаси дозасининг боғлиқлиги
(H. K. Sliver et al. Handbook of Pediatries, 1983)

Ёши	Тана вазни, кг	Тана юзаси катталиги, $м^2$	Катталар дозасига нисбатан %
Янги туғилган чақалоқ	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

Бир вақтда бир нечта кўрсаткичларни (тана вазни, ёши, функционал ҳолати ва ҳ.) назарда тутган ҳолда, бола учун керак бўлган ДВ дозасини ҳисоблашни бир нечта усули ишлаб чиқилган.

Тана вазни меъёрида бўлган болалар учун ДВ дозаси қуйидаги формула орқали аниқланади:

$$[К] = 2 \times Ёши \text{ (йилда)} + Тана вазни,$$

бу ерда К – катталарга нисбатан дозанинг фоизи.

Масалан, вазни 14 кг бўлган 4 ёшли бола учун ДВ дозаси К= 2 х 4 + 14 = 22% бўлади, яъни ана шу бола учун ДВ дозаси катталарнинг дозасини 22 % ташкил этиши керак.

Болалар организми баъзи ДВ (ферментлар, витаминлар ва ҳ.) нисбатан камроқ даражада сезгир бўлади, бунда дозани [К+] формуласи асосида ҳисоблаб чиқилади:

$$[К+] = 2 \times Ёши \text{ (йилда)} + (Тана вазни + 12)$$

Болалар организми сезгирлиги юқори бўладиган ДВ (наркоз моддалари, наркотик анальгетиклар, уйқу чақирувчи ДВ, транквилизаторлар) учун ДВ дозаси [К-] формуласи асосида ҳисобланади:

$$[К-] = 2 \times Ёши \text{ (йил)} + (Тана вазни - 12)$$

Масалан, ана шу формула асосида 1 ёшгача бўлган бола учун наркотик анальгетиклар дозаси ҳисоблаб чиқилса, манфий кўрсаткич чиқади, яъни шу формулага асосан, 1 ёшгача бўлган болаларга наркотик анальгетиклар буюрилмайди, бу мавжуд бўлган меъёрларга тўғри келади.

Тана вазни ортиқча бўлган ёки жуда озғин болаларга дозани шахсий ёндошиб, *дозис-омил*дан 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: 0,0071х1,4 = 0,0099 г. Шундай қилиб, тана вазни меъёридан кам бўлган 8 ёшли бола учун ацетилсалицил кислота дозаси қуйидагига тенг бўлади: 0,0099 г х 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 фармакопеясида жойлашган ДВ дозалаш жадвалига риоя қилиши шарт. А ва Б гуруҳига кирмайдиган бошқа ДВ учун болаларга буюриладиган препаратлар дозаси қуйидаги 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 организмининг функционал ҳолати ва патологик жараённинг оғирлик даражаси ҳамда қўлланаётган ДВ фармакодинамик ва фармакокинетик хусусиятлари назарда тутилиши керак. Бола учун хохлаган 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 ножўя таъсирларини ривожланиш хавфини ортишига олиб келади. Статистик маълумотларга асосан, кекса ёшли беморларда 30–40 ёшли беморларга нисбатан ножўя таъсир ривожланиш хавфи 1,5-2 баробар юқори бўлиб, 15 % ташкил қилади. 75 ёшдан катта беморларда эса, бу кўрсаткич 7 баробарга ортади. Дори воситаларининг ножўя таъсирлари натижасида содир бўладиган ўлим ҳолатларининг энг кўп миқдори 70-80 ёшли беморларга тўғри келади. И.А.Кассирский айтишича, гериатрик фармакотерапия бошқалардан фарқли – «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 (сўрилиш)

Кекса одамлар учун МИЙ ҳам секретор, ҳам мотор фаолиятини бузилиши хос. Меъда шираси pH 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 суструқ 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 миқдорини 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 кумуляцияланиш таъсирини ортиши 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, ножўя таъсирларини ривожланишига олиб келиши мумкин.

Дори воситаларининг метаболизми

ДВ жигардаги метаболизм тезлиги унинг умумий вазнини камайиши, жигардаги қон оқими тезлиги ва ҳажмини пасайиши, монооксигеназа тизими ферментлари фаоллигини камайиши натижасида пасайиб, дорили заҳарланишга олиб келиш хавфи ортиши мумкин. Масалан, жигарда ёшга боғлиқ ўзгаришларга асосан кўп антидеп-

рессантлар, айниқса, учтсикликларнинг (амитриптилин, имипрамин) метаболизми бузилади. Ана шу дориларни нисбатан кўп қўллайдиган гериатрик беморларда ортостатик 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 вазни 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 доираси кенг бўлмаган (юрак гликозидлари, мекситил, этацизин, 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 фармкокинетик 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 вазни, мушак тўқимасини камаяди, ёғ тўқимаси ортади, тўқималар перфузиясини ўзгаради
Оқсиллар билан боғланиш	Қон плазмасида альбумин миқдори камаяди, α-нордон гликопротеин миқдори ортади
Метаболизм	Жигар вазни, жигар қон оқими, ДВ метаболизми учун жавобгар ферментлар фаоллиги пасаяди
Экскреция	Буйрак қон оқими катталиги, клиренси ва канальча секрецияси камаяди

42-жадвалда кекса ёшли беморлар нисбатан кўп қўллайдиган ДВ гуруҳининг фармакокинетик ўзгаришлари келтирилган.

Охирги йилларда баъзи антибиотикларнинг дозасини кекса беморларга буюрилганда коррекция қилиш тавсия этилмоқда (43-жавдалга 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 ўрганилган. Бироқ, гериатрияда фармакотерапиянинг самарасиз, салбий ва парадоксал бўлиши ёки доридан заҳарланиш белгиларини бараварт кузатилиши, организмнинг тўқима ва ҳужайраларининг фаолияти диапазонини қисқариши сабабли, рецепторлар сезгирлиги ва уларнинг фаолиятини ўзгаришидан далолат беради.

Тўқималар сезгирлигини фармакологик моддалар таъсирига нисбатан ёшга боғлиқ ҳолда ўзгаришларини ўрганиб, В.В.Фролькис қуйидаги ҳолатларни аниқлаган:

42-жадвал

Кекса ёшли беморларда дори воситалар фармакокинетикасининг ўзгариши

Препаратлар	Фармакокинетик хусусиятлари
β-адреноблокаторлар	Биосингувчанлик ортади (липофил БАБЛ), клиренс пасайиши натижасида Cmax 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); Cmax 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	Cmax ва AUCортади, буйрак клиренси пасаяди
ЯҚНДВ	Клиренс пасайиши хисобига Cmax ва $T_{1/2}$ ортади (70 ёшдан кейин 50 %)
Юрак гликозидлари	Буйрак клиренси пасайиши ҳисобига Cmax ва $T_{1/2}$ ортади (гидрофил ЮГ учун)
Омепразол	Биосингувчанлик ортади, клиренс пасаяди
Теофиллин	клиренс 30 % ортгани сабабли Cmax ва $T_{1/2}$ ортади

43-жадвал

Кексаларда антибактериал дори воситалар фармакокинетикасини ўзгариши

Препарат гуруҳлари	Фармакокинетика хусусиятлари	Буюриш тартибини коррекциялаш
Аминогликозидлар	Чиқарилиш тезлигини пасайиши ҳисобига Cmax ва $T_{1/2}$ ортади	Креатинин клиренсини назарда тутган ҳолда доза камайтирилади ва буюриш оралиғи коррекцияланади
Макролидлар	Cmax 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 (доксициклин)	Деярли ўзгармайди	Оғир даражали СБЕ доза коррекцияланади
Цефалоспоринлар	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 сезгирлигини ўзгариши бир хил бўлмайди.

2. Турли тўқималарни бир хил моддаларга нисбатан сезгирлиги бир хил ўзгармайди.

3. Баъзи моддаларга нисбатан сезгирлик кекса ёшга бориб пасаяди ёки ортиб кетади.

4. Қари ёшга бориб баъзи моддаларга нисбатан бўлган юқори сезгирлик 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	Сезгирликни 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 бузилишларнинг кучайиши (хушнинг бузилиши)
АПФ ингибиторлари	РААС фаоллигини пасайиши сабабли препаратларнинг гипотензив таъсирига кексаларда сезгирлик паст бўлади
Калий сақловчи диуретиклар	Гиперкалиемия кучаяди
ЯҚНДВ	Ножўя таъсирлар кучаяди (гастротоксик, нефротоксик, гепатотоксик). Индометацин-МНТ таъсири кучаяди; темаксикам – гиперкалиемия хавфи ортади
Қовузлоғли диуретиклар	Гипотензив таъсир ва электролитлар бузилишига сезгирлик ортади. Циркулятор коллапс ва тромбоэмболик 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 қўлланадиган ДВ сонини кўпайиши, иккинчи томондан, қариётган одамнинг ёшини катталашишига 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 ривожланган 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 бартараф 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. Шуни ёдда 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 усулларидан 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 етарли миқдорда қабул қилиниши, беморнинг сув ва тузли рациони, ажратаётган сийдик миқдори назорат қилиниши керак.

7. Баъзи ДВ, жумладан, типчлантирувчи, 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 метаболик жараён ва функцияларни ушлаб туришга қаратилган «гериатрик» воситалар, умумий рағбатлантирувчи моддалар, биринчи навбатда – витаминлар (дорили заҳарланиш ва бошқа ножўя 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, гемопоэтик 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 тавсия 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, антисептик, гистаминга қарши, антиацетилхолин таъсирларни кўрсатади. А. Аслан схемаси бўйича узоқ муддатли циклли даволаш қуйидагича ўтказилади – кун ора мушак орасига 2% – 5 мл новокаин эритмасидан 12 та инъекция қилинади. Учта 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 циклар бекор қилинади. ЭКГда ўзгаришлар, аллергик реакциялар кузатилса ҳам препарат бекор қилинади.

Ёшга боғлиқ физиологик ўзгаришлар натижасида беморнинг аҳволини ёмонлашиши кузатилса, новокаинотерапия яхши самара беради.

Гормонлар

Анаболик стероидлар умумий рағбатлантириш, оқсил, минерал, утлевод алмашинувини меъёрлашиши учун ўрин босувчи даволаш омили сифатида қўлланади. Жигарнинг паренхиматоз касалликалри, простата бези ўсмаларида анаболикларни буюриш мумкин эмас.

Тўқимали терапия (алоэ плацентаси экстракти, плазмол ва ҳ.) организмнинг физиологик фаолиятини рағбатлантириб, унинг умумбиологик реактивлигини оширади.

Апилакотерапия. Апилак – ари сути бўлиб, моддалар алмашинувини меъёрлаштиришга мойил кўпгина функционал тизимларни рағбатланишига ёрдам беради, умумий аҳволга ижобий таъсир кўрсатади. Препаратни 20 кун давомида 0,01 г кунига 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 киради. 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 таъсирлашиши ва фаолият кўрсатиши учун зарур бўлган маълумотни трансмембран ўтказилишини таъминлайди. Ҳозирги кунга келиб, цитомединлар организмнинг тўқима ва биологик суюқлигини деярли барча ҳужайраларидан ажратилган. Улар бир-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 ўсмалар ҳосил бўлишини тўхтатади. Цитомединлардан асосан, тималин (айрисимон бездан олинади) ва эпиталамин (эпифиз-шишкасимон бездан олинади) ҳамда кортексин (бош мия қобиғидан олинади), ретиналамин (кўз шох пардасидан), простатилен (простата безидан) препаратлари қўлланган. Цитомединлар қўлланганда кексаларда, масалан, ўпканинг сурункали яллигланувчи касалликларида ҳужайра иммунитетини меъёрлашгани, организмни носпецифик резистентлигини ортгани ва клиник белгиларни меъёрлашуви бўйича аниқ самара кузатилган. Бунда даволаш муддати давомийлиги тахминан 20 % қисқарган.

Эпиталамин қўлланганда беморларда вегето-томирли реакциялар бартараф бўлган, гемодинамик кўрсаткичлар ва миокарднинг қисқарувчанлик фаолияти, бош мия фаолияти яхшиланган. Тималин ва эпиталамин 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 камайган.

Цитомединларни клиник ўрганилиши асосида (Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. ва бошқалар, 2000) уларни геронтологияда қўлланишининг қуйидаги йўналишлари аниқланди:

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 кўрсткичларни ўзгариши ДВ қўлланганида ривожланиши мумкин бўлган ножўя 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 қўлла муаммоси кузатилади. Ҳеч бир ДВ клиникада унинг эмбриотоксик ва тера генлигини экспериментал текширувдан ўтказилмасдан қўлланмаслигига қарам барча туғма нуқсонларнинг 5 % дориларни қўлланиши билан боғлиқ. Замонав кўрсаткичларга асосан, 60–80 % ҳомиладорлар (буларнинг яна 80 % ўз-ўзи даволаш билан шуғулланади) дори воситалар (антибиотик, аналъгетик, витами темир препаратлари, седатив воситалар, диуретиклар ва ҳ.) қабул қилад Ҳомиладорлар қабул қиладиган ДВ жинсий ҳужайраларнинг шаклланиши ва фаоли кўрсатишига таъсир қилибгина қолмай, балки ҳомиладорликнинг кўп босқич жараёнлари – ҳомиладор бўлиш, имплантация, эмбриогенез, фетогенезларга т таъсир кўрсатиши мумкин.

Янги туғилган чақалоқларнинг 1/3 қисмида аёлни ҳомиладорлик вақтид даволангани натижасидаги у ёки бу турдаги реакциялар кузатилиши мумкин. Д қабул қилинишининг асорати фақатгина препаратни тури, дозаси ва даволани 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 кунида эмбрионни нобуд бўлиши.

• *Тератоген таъсир* – турли нуқсонларни ривожланиши бўлиб, қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

– *бластопатия* – ҳомиладорликнинг биринчи 15 кунида нуқсонларни ривожланиши (анэнцефалия);

– *эмбриопатия* – ҳомиладорликнинг 15–75 кунларида ривожланадиган нуқсонлар (юрак нуқсонлари, микроцефалия, катаракта, карлик);

– *фетопатия* – ҳомиладорликнинг 75 кунидан кейин ривожланадиган нуқсонлар.

Ҳомиланинг ёши ва дори воситаларнинг токсик таъсирлари

Эмбриогенезнинг *критик даврлари* 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 нобуд бўлишини чақиради ёки ҳомила ўз-ўзидан тушади, ёки эмбрионни юқори даражали регенератор хусусияти ҳисобига хеч қандай асорат қолдирмайди. Бу даврнинг охирига келиб, эмбрион ҳужайраси дифференциацияланади, регенератор хусусияти пасаяди. Бу вақтда ҳужайралар ДВ таъсирига 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 таъсирига 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 кузатилмайди. Бироқ, 18–22 ҳафталарда ҳомиладор аёл қабул қилаётган ДВ нозўя таъсирлари ривожланиши ҳавфи юқори бўлади. Чунки бу даврда бош миянинг биоэлектрик фаоллиги, гемопоэз, 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 йигилиб 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. Хеч бир ДВ (ҳатто маҳаллий қўлланадигани ҳам) ҳомила учун умуман хавфсиз деб ҳисобланмайди, чунки йўлдош тўсиғи молекуляр оғирлиги 250–500 Д бўлган препаратларни осон ўтказади. Молекуляр оғирлиги 500–1000 Д бўлган препаратлар ёғда эрувчанлиги ва ионизацияланиш даражасига кўра йўлдошдан қийинроқ ўтади. Йўлдошнинг ўтказувчанлиги ҳомиладорликнинг 32–35 ҳафтасигача ортиб боради. Стресс ҳолатлари, инфекцион касалликлар, гестозлар йўлдошнинг ўтказувчанлигини ошириши мумкин.

2. ДВ қўлланганда олинадиган фойда уни қўлланганида ёки келтирадиган нозўя 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 миқдо
• таъсир давомийлиги
• ҳомиланинг турли тўқималарида препаратни тақсимланиш хусусиятлари
• дори таъсир кўрсатиши даврида йўлдош ва ҳомиланинг ривожланиш босқи

7. Бола туғиш давридаги аёлларга зарур кўрсатма ва ишончли контрацепция кучли тератоген ва эмбриотоксик таъсир кўрсатадиган ДВ буюриш мақсадга мувоф эмас.

Она-йўлдош-ҳомила тизимида дори воситаларнинг фармакокинетикаси

Дори воситалар ҳомилага онанинг қонидан йўлдош орқали ўтади. Тушаётган мод миқдори унинг она қонидаги концентрацияси ва йўлдошнинг ҳолатига боғлиқ. Ҳомиладор аёлнинг организмида ДВ тақсимланиши ўзгаради, айниқса, охирги у ойлигида. Демак, дорининг қондаги концентрациясига онкотик босим, сувнинг умумий ҳажми ва уни секторлар бўйича тақсимланиши, гемодинамик бузилиш 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 буйраклар фаолиятини бузилиши ДВ чиқарилишига таъсир кўрсатади. Ҳомиладорликнинг охирги ойларид препаратларни буйрак орқали чиқарилишига тананинг ҳолати ҳам таъсир кўрсатади.

Ҳомиладорлик ДВ метаболизмини ўзгаришига олиб келиши мумкин. Ҳомиладорликнинг охирги уч ойлигида прогестерон ва прегнандиол глюкуронилтранс феразани блоклаб, дорилар конъюгацияси жараёнини сусайтиради. Оксидланиш муҳтож ДВ биотрансформацияси ҳам пасайган бўлади. Сульфатланиш эса, шу билан бир вақтда юқори бўлади.

Ҳомиладорларда ДВ метаболизмини ўзгаришига гемодинамик бузилишлар ҳам сабаб бўлади. Ҳомиладорликнинг охирги уч ойлигида айланаётган қон ҳажми ва юрак зарб ҳажми ортади, буйрак қон оқими эса деярли ўзгармайди.

Ҳомиладорларда коптокчалар фильтрациясини пасайиши ва жигарда метаболизмни бузилишлари ДВ фармакокинетикасини ўзгартиради – ДВ ярим чиқарилиш даври узаяди, уларнинг қондаги миқдори, ҳомила ва она организмига кўрсатадиган ножўя таъсирлар ривожланиши хавфи ошади.

Дори воситаларни йўлдошдан ўтиши қуйидагиларга боғлиқ:
• препаратнинг физикавий-кимёвий хусусиятлари
• йўлдошнинг морфофункционал ҳолати
• йўлдошдаги қон оқими

Паст молекуляр оғирликдаги модлалар йўлдошдан осон ўтади. Юқорида айтиб ўтилгандек, 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, қобиғлар тешиги орқали йўллар билан ўтади. Йўлдош тўсиғидан оддий диффузия усулида сув электролитлар ва кўпгина ДВ ўтади. Уларнинг ўтиш тезлигига йўлдош қобиғи қалинлиги ҳам таъсир кўрсатади, ингичка соҳаларидан алмашинув осонроқ кечади.

Аминокислоталар, сувда эрувчан витаминлар ва иммуноглобулинлар йўлдошда фаол транспорт йўли билан ўтади. Оқсил, вирус, ва антитело каби йирик молекулалар йўлдошдан пиноцитоз усулида ўтади.

Йўлдош қобиғи ҳам тешикларга эга бўлгани сабабли, баъзи моддаларни ўтишига шароит яратади. Йўлдош тешиклари катталиги жуда кичик, 10 Å (1 нм) ва улар орқали фақатгина молекуляр оғирлиги 10 Д кичик бўлган молекулагина ўта олади.

Дори воситаларни йўлдош орқали ўтишига таъсир кўрсатувчи омиллар

Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида деярли барча ДВ она қонидан эмбрионга ўтади. Табиий, ҳомиланинг ҳужайралари худди онанинг ҳужайраларидек, дорилар-нинг таъсирига учрайди. Ҳомиладорликнинг бошлангич даврларида ДВ ҳомилага кўрсатадиган салбий таъсирлар хавфи юқори бўлади. Фақатгина иккинчи уч ойликда йўлдош ҳомилага ўтадиган моддаларни маълум даражада танлаш фаолиятига эга бўлади ва органогенезнинг охирига келиб, ҳомиланинг ҳужайралари чидамлироқ бўлади.

Бироқ, йўлдошнинг бегона моддаларни ўтказмаслиги доимо нисбий бўлади. Она қони ва йўлдошда концентрацияни ортиб кетиши натижасида хоҳлаган модда ҳомилага ўтиши мумкин. Йўлдошнинг *ўтказувчанлиги* уни ингичкалашиши натижасида киприкчалар миқдори ва юзасини ошириб, ҳомиладорликнинг 32–35 ҳафталарига бориб ортади.

Ҳомиладор аёлнинг тизимли касалликлари (масалан, преэклампсия, қандли диабет) натижасида йўлдошда ҳосил бўлган ўзгаришлар йўлдошнинг ўтказувчанлигини ўзгартириши мумкин. Моддаларни йўлдошдан ўтказилиш жараёнига бачадонни қисқариши, она ёки ҳомиланинг жойлашиши, киндик билан сиқилиб қолиш натижасида ривожланган она ва ҳомила қон оқимидаги ўзгаришлар таъсир кўрсатади.

Йўлдошдан ўтиб, ДВ киндик венасига тушади. Ҳомилада қон айланишининг ўзига хослиги уни ДВ билан заҳарланиш хавфини оширади. Киндик венасидан қоннинг кўп қисми (60–80 %) дарвоза вена орқали жигарга тушади. Бироқ, киндикли қон оқимининг 20–40 % шунт орқали бевосита пастки ковак венага тушади. Шунинг учун, йўлдошдан ўтган ДВ бир қисми юрак ва бош мияга жигарни айланиб ўтиб тушади, яъни метаболизмга учрамайди. Ҳомила гипоксиясида бош мияга бўлган қон оқими ортиши мумкин.

ДВ *метаболизми* ҳимоя механизми сифатида дорини организмда йиғилишини ва табиий, заҳарланишини олдини олади. Тўғри, метаболизм жараёни натижасида ўз-ўзидан ривожланаётган, организмга парчаловчи таъсир кўрсатиши мумкин бўлган токсик метаболитлар ҳосил бўлиши мумкин.

Ҳомилада ДВ метаболизми катталарга нисбатан секинроқ кечади, чунки уларда маълум ферментлар сатхи паст бўлади ёки умуман бўлмайди (45-жадвал).

45-жадвал

Ҳомила жигарида катталарга нисбатан сust кечувчи жараёнлар

Жараён	Дори воситалар
N-деметилланиш	Аминазин, амидопирин, этилморфин
Ароматикгидроксилланиш	Дезметилимипрамин, дифенилгидан
Гидроксилланиш	Гексобарбитал, тестостерон
Эпоксилланиш	Карбамазепин

Ҳомиланинг гепатоцитларидаги оксидланувчи ферментлар фаоллиги биринчи уч ойликнинг охирида аниқланади ва катталарга нисбатан 20–80 % ташкил қилади. Бироқ, бу ферментларнинг ДВ нисбатан оксидланиш хусусияти эндоген моддаларга (гормонлар, ёғли кислоталар) қараганда анча паст бўлади.

Ҳомилада цитохром Р-450 изоферментларининг турлари бир вақтда етилма шу сабабли, ҳомиланинг турли, ҳатто бир гуруҳга кирувчи препаратларга нисба оксидланиш хусусияти бир хил бўлмайди. Масалан, теофиллин кофеинга нисба биотрансформацияга барвақт ва тез учрайди. Дегидрогеназа фаоллиги (алкого гидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) паст бўлиб, ҳомиладорлик жараёнид кўрсаткич янада пасаяди. Глюкуронилтрансфераза етишмовчилиги сульфат фаоллигини барвақт пайдо бўлиши ҳисобига компенсацияланади.

Жигардан ташқари, ҳомилада ДВ метаболизмга учрашида буйрак усти бези ка роль ўйнайди. Ҳомиланинг буйрак усти безида цитохром Р-450 миқдори жига нисбатан анча кўп бўлади.

Дори воситаларнинг *тақсимланиш жараёнлари* ҳомиланинг ривожланиш дав давомида тақсимланиш бўшлиғи кўрсаткичлари ва муайян препаратнинг хусусия лари билан боғлиқ бўлади. Ҳомиладорликнинг биринчи ойларида ДВ охирги ойлар нисбатан ҳомила организмида одатда бир текис тақсимланишга мойил бўлади. У ёк бу нишон-органга нисбатан махсус яқинликка эга ДВ худди катталардагид тақсимланади. Масалан, антитиреоид моддалар қалқонсимон безда йиғилади; бута фенотиазинлар – меланин тутувчи тўқималарда; прогестерон – буйрак усти без мағзи, гипофиз, тухумдон, қалқонсимон ва айрисимон безларда; тетрациклинла эса – скелетда.

Эмбрион ва она организмида баъзи ДВ тақсимланишини ўхшашлиги хайвонлар ўтказилган экспериментда тасдиқланган. Катталарда кузатиладиган ҳолатга қарам-қарши равишда, препаратлар ҳомиланинг экскретор йўлларида – буйрак, сийдик қопи, ўт йўллари ва ичакларда йиғилмайди.

Фетал даврнинг турли босқичларида дориларнинг тақсимланиши ўзгариш мумкин, чунки тақсимланиш бўшлиғи ва моддалар транспорти механизми ўзгаради. Масалан, ҳомиладорликнинг 3–9 ойларигача бачадон-йўлдош қон айланиши ортиб боради. Бундан ташқари, бу даврда ҳомиланинг танаси тузилишида катта ўзгаришлар 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 металларни йиғиш хусусиятига эга: Ag, Cu, Zn, Mn, Cr ва Co. 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-цереброспинал суюқлик тўсиғида юқори даражали ўтказувчанлик аниқланган. Ҳомилада ГЭТ охиригача ривожланмаган бўлади ва шу сабабли дорининг

цереброспинал суюқлиги ва бош миядаги миқдори препаратни қон плазмасидаги миқдоридек кўрсатгичга 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 фильтрация тезлиги ва фаол каналча секрецияси юқори бўлмайди. Ўзининг функционал фаоллигини секин-аста ошириб, ҳомиланинг буйраги кеенобиотик ва унинг метаболитларини чиқариш хусусиятига эга бўла бошлайди. Ҳомиладорликнинг охирига келиб, сийдик ҳосил бўлиш тезлиги 15—20 мл/с ташкил қилади. Сийдик амниотик суюқликка нисбатан мочевина, 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 кеенобиотикларни 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 организмида қайтадан айланиб юриб, кўрсатадиган таъсир давомийлигини узайтириши ва токсик таъсир кўрсатиш хавфини 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 охирги кунлар ва соатлар (пренатал давр) ва бевосита бола туғилганидан кейинги (постнатал давр) даврлар.
4. Эмизиш даври, бу даврда она ва бола орасида мустаҳкам метаболик боғлиқлик (лактация) ушлаб турилади.

Ҳомилада дориларнинг кўрсатадиган фармакодинамик таъсирларини деярли ножўя таъсир деб ҳисоблашади. 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, антитиреоид гормонларнинг қалқонсимон безни катталаштириб юбориши ва ўсишни бузиши каби ножўя таъсирлар катта аҳамиятга эга.

Ҳомиладор аёлга ҳаётий кўрсатмалар бўйича буюрилган ДВ тўғридан-тўғ
билвосита таъсир этиб, турли даражали жиддий асоратлар чақириши мумкин. Са
асоратларга мисол қилиб, пренатал даврда ҳомила ўсишини секинлашиши, ам
орган ёки орган тизимининг гипер-, гипо- ва дисфункцияларини кўрсатиш мум
Жиддий асоратларга бола тушиши, вақтидан олдин туғиш, ўлик болани туғили
болани нуқсон ва генетик бузилишлар билан туғилиши киради.

Дори воситаларининг фармакодинамик таъсирларини токсик таъсирга ўти
секин-аста кечади ва бу мураккаб жараёнга кўп омиллар таъсир кўрсатади. Д
воситаси фаоллиги қанчалик юқори бўлса ва ҳомиланинг ривожланиш мудд
қанчалик кичик бўлса, токсик таъсирлар шунчалик кучли намоён бўлади. Ҳом
дорликнинг биринчи ҳафталари ва перинатал даврда ДВ жуда эҳтиёткорлик бил
буюриш керак. Бунда ДВ келтирадиган ижобий натижа билан салбий таъсир нисб
аниқ баҳоланиши керак. Организмни кейинги ривожланишига дори воситасин
кўрсатадиган динамик ва токсик таъсирлари орасидаги фарқларни аниқ чекл
қийин.

Дори воситасини рецептор билан ўзаро таъсири органогенез тугашидан сў
дарҳол ривожланади, аммо жавоб реакцияси ҳомилани ўсиши муддатини орти
ва эффектор тизимни ривожланиши билан ортиб бориши мумкин. Масалан, ҳомил
вегетатив нерв тизимини холинергик фаолияти ҳомиладорликнинг 8-хафтасид
бошланади. Ферментли тизимлар ҳам дори воситаси рецепторлари каби таъсир
кўрсатиши ёки дориларнинг нисбий таъсирига учраши мумкин.

Фетал давр мобайнида икки турдаги таъсир фарқланади:

- ҳомила организмига бевосита таъсир ёки салбий таъсир кўрсатиш;
- ҳомилага асосан, она-йўлдош ўзаро таъсирлашувида ривожланадиган ўзгаришлар ёрдамида нисбий таъсир этиш,.

Ҳомила организмига ДВ кўрсатадиган таъсири нишон-органларнинг (яъни буйрак, ўпка фаолияти, МНТ фаоллиги) функционал етуклиги билан боғлиқ. Ҳомила организмида ДВ катталарникига кўрсатадиган таъсирлардан фарқли таъсирларни кўрсатиши мумкин. Масалан, ҳомилада атропин МНТ нисбатан юракка кучлироқ 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, мепивакаиннинг ҳомилага кўрсатадиган ножўя 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 жи йўлларида ўтказувчанлик ёки қон айланишини бузилишини чақириши мумкин. Гормонлар ёки ДВ чақирган метаболизмни стероидли бузилишлари туғма нуқсонлар генезида муҳим роль ўйнаши мумкин.

Эмбрионал даврда ривожланадиган жиддий ножўя 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 комплекси

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:

Ўта 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 антидепрессантлар
4. Транквилизаторлар
5. Жинсий гормонлар (эстрогенлар)

АҚШда овқат махсулоти ва дори воситаларнинг сифатини назорат қилиш қўмитаси (FDA) томонидан, ҳомиладорлик даврида қабул қилинганда, уларнинг хавфлилик даражасини аниқлаш имконини берувчи таснифи қабул қилинган. Бу таснифи Австралия ва Швецияда қабул қилинган (46-жадвал).

Ҳомиладорлик даврида қабул қилиш мумкин бўлмаган дори воситалар (X категория)

Дори воситаси	Ҳомилада кузатиладиган асорат
Аминоптерин	Кўплаб нуқсонлар, постнатал ривожланишни ушланиб қолиши, бош мия чаноғи-юз соҳасида нуқсонлар, ҳомиланинг ўлими
Андрогенлар	Вирилизация, оёқ-қўлларни калта бўлиб қолиш хиқилдоқ, қизил ўнгачда нуқсонлар, юрак қон томир тизими нуқсонлари
Диэтилстилбестрол	Қин аденокарциномаси, бачадон бўйинчаси нуқсони, тухумдонлар гипотрофияси
Стрептомицин	Карлик
Дисульфирам	Тўсатдан ривожланадиган абортлар, оёқ-қўлларни кемтикланиши, майиқлик
Эрготамин	Тўсатдан ривожланадиган абортлар, МНТ таъсирланиши белгилари
Эстрогенлар	Юрак туғма нуқсонлари, эркак ҳомиланинг феминизацияси, томирлар аномалияси
Ингаляцион анестетиклар (галотан)	Тўсатдан ривожланадиган абортлар
Йод[13]	Кретинизм, гипотериоз
Метилтестостерон	Қиз бола ҳомилани мускулинизацияланиши
Прогестинлар	Қиз бола ҳомилани мускулинизацияланиши, клитории катталашиши, бел-думғаза чандиқлар
Хинин	Ототоксик таъсир, туғма глаукома, сийдик-жинсий органлар нуқсонлари, ҳомила ўлими, янги туғилган чақалоқни психик ривожланишини ушланиб қолиши
Талидомид	Оёқ-қўллар дефекти, юрак, буйрак, МИЙ нуқсонлари
Триметадон	Ўзига хос юз тузилиши (V-симон қош ва кўзи бир-бирига жуда яқин жойлашиши) юрак, кўз нуқсонлари, янги туғилган чақалоқни психик ривожланишини ушланиб қолиши
Ретиноидлар, витамин А препаратлари (изотретиноин-роаккутан, этретинат, тигазон ацитретин)	Оёқ-қўллар, бош мия чаноғи-юз соҳалари нуқсони, юрак ва МНТ нуқсонлари, қулоқ раковинасининг етилмаганлиги

47-жадвал

АҚШ, Австралия ва Швеция таклиф этган хавфли категорияларнинг белгилари

Хавф категорияси	АҚШ таснифи	Австралия таснифи	Швеция таснифи
A	Одамларда назорат остида ўтказилган текширишларда ҳомила учун хавф аниқланмади; ҳомила учун таъсир кўрсатилиш хавфи кам	Кўп сонли ҳомиладор аёллар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ ҳомилада туғма нуқсонлар сонини оширган, ҳомилага бевосита ёки нисбатан таъсир кўрсатгани ҳақида ҳеч қандай исбот йўқ.	Кўп сонли ҳомиладор аёллар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ репродуктив фаолиятга салбий таъсир кўрсатгани, ҳомилада туғма нуқсонлар сонини оширган, ҳомилага бевосита ёки нисбатан таъсир кўрсатгани ҳақида ҳеч қандай исбот йўқ.
B	Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда препаратларни ҳомилага кўрсатган таъсири аниқланмаган. Бироқ ҳомиладорларда бу текширишлар ўтказилтмаган. Ёки ножўя таъсирлари аниқланган, аммо аёлларда ўтказилган текширишларда аниқланмаган.	– Маълум сондаги ҳомиладорлар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ, бу препаратларни нуқсонлар сонини оширгани, ҳомилага тўғридан-тўғри ёки нисбий салбий таъсир кўрсатгани ҳақида маълумот йўқ. – Аёлларда ножўя таъсирларнинг ўрганиш бўйича орттирилган тажриба чекланган. – Эксперимент ал текшириш натижалари 3 гуруҳга бўлинади: **B1** – Ҳайвонларда ўтказилган текширишлар ҳомилага кўрсатиладиган салбий таъсирларни аниқламади **B2** – Ҳайвонларда ўтказилган текшириш натижалари бир хил эмас, ҳомилага салбий таъсир йўқлиги ҳақидаги *ишончли тасдиқлар* олинмади. **B3** – Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда ҳомилага кўрсатилаётган салбий таъсирлар кўпайгани ҳақида маълумот олинган, аммо олинган натижаларнинг клиник аҳамияти аниқланмаган.	– Маълум сондаги ҳомиладорлар ва бола туғиш давридаги аёллар қабул қилган ДВ, бу препаратларни нуқсонлар сонини оширгани, ҳомилага тўғридан-тўғри ёки нисбий салбий таъсир кўрсатгани ҳақида маълумот йўқ. – Аёлларда ножўя таъсирларнинг ўрганиш бўйича орттирилган тажриба чекланган. – Эксперимент ал текшириш натижалари 3 гуруҳга бўлинади: **B1** – Ҳайвонларда ўтказилган текширишлар ҳомилага ва репродуктив фаолиятга кўрсатиладиган салбий таъсирларни аниқламади. **B2** – Ҳайвонларда ўтказилган текшириш натижалари бир хил эмас, ҳомилага ва *репродуктив фаолиятга* салбий таъсир йўқлиги ҳақидаги ишончли тасдиқлар олинмади. **B3** – Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда ҳомилага кўрсатилаётган салбий таъсирлар кўпайгани ҳақида маълумот олинган, аммо олинган натижаларнинг клиник аҳамияти аниқланмаган.

C	Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда ҳомила-да ножўя таъсир-лар аниқланган (тератоген, эмбриотоксик ва ҳ.), аммо бу текширишлар аёлларда ўтказилмаган. Бу гуруҳ препаратла-ри, уни қўллани-шидан олинадиган потенциал фойда ҳомилага кўрсатадиган салбий таъсиридан устун бўлсагина, берилиши мумкин.	Ўзининг фармакологик таъсири ҳисобига ҳомила ва янги туғилган чақалоққа салбий таъсир кўрсатиши (ёки шунга гумон бўлиши) мумкин, аммо туғма нуқсонларнинг сабабчиси бўлмаган ДВ. Бу таъсирлар орқага қайталанади.	– Ўзининг фармакологик таъсири ҳисобига ҳомила ва янги туғилган чақалоққа салбий таъсир кўрсатиши (ёки шунга гумон бўлиши) мумкин, аммо тератоген таъсирнинг сабабчиси бўлмаган ДВ. – Ҳайвонларда ўтказилган текширишларда ҳомила кўрсатилаётган таъсирга пайдо бўлган ёки репродуктив *фаолиятнинг бошқа* бузилишлари кузатилган
D	Ҳомила учун хавф борлиги клиник текширишда аниқланган, аммо баъзи клиник ҳолатда берилиши мумкин. Масалан, ҳаётий кўрсатма ёки оғир даража-ли касалликларда бошқа ДВдан натижа бўлмаган ҳолатларда.	Ҳомилада нуқсонлар ва қайталанмайдиган ўзгаришлар ривожланишини оширib юборувчи ДВ. Бу препаратлар ножўя фармакологик таъсирлар ҳам чақириши мумкин.	Ҳомилада нуқсонлар ва қайталанмайдиган ўзгаришлар ривожланишини оширib юборувчи ДВ. Бу категорияга ҳомилага бевосита салбий таъсир кўрсатувчи, бирламчи тератоген таъсирга эга ДВ киради.
X	Ҳайвонлар ва одамларда ўтказилган текширишларда ҳомилада нуқсонлар ривожланиши аниқланган ёки ҳомила учун хавфнинг исботи одамларда қўлланганда олинган синов натижаларида келтирилган. Ҳомиладорлик даврида қўлланганда хавф келтирадиган фойдасидан юқори бўлади. Ҳомиладорлик ва ҳомиладорлик эҳтимоли бўлган даврда қўллаш мумкин эмас.	Ҳомилада турғун нуқсонлар чақирадиган препаратлар ҳомиладорлик ва ҳомиладорлик эҳтимоли бўлган даврда қўлланиши мумкин эмас.	

Ҳомиладорликни сақлаб қолувчи ва бўйида бўлишга қарши препаратларни ҳомилага кўрсатадиган таъсирлари

Ҳомиладорликни сақлаш учун қўлланадиган эстрогенлар ҳомилага унинг муддатига қараб турлича таъсир кўрсатади. Ҳомиладорликнинг 8–17 ҳафталари эн таъсирчан бўлади. Оналари ҳомиладорлик даврида эстрогенлар қабул қилган ёш ай

ва қизларда 20 йилдан кейин генитални ўсмалари, эркакларда эса – мояк 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 чақирадиган тератоген таъсирни нисбатан кўпроқ чақиради.

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 қуйидаги 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 ҳолати, бачадонни қисқариши ва бўшашиши, альбумин ва нордон α_1-протеин миқдори ва бошқа омилларга боғлиқ.

Туғиш вақтида наркотик аналгетиклардан тримеперидин (промедол) қўлланади. Бу препарат ҳам аналгетик, 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 чақириши мумкин. Буни бартараф этиш учун наркотик аналгетикларнинг 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 аналгетиклар янги туғилган чақалоқларда тромбоцитлар агрегациясини бузилишини чақириши 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.

Туғиш фаолиятини рағбатлантирувчи препаратлар ва уларни ҳомила ва янги туғилган чақалоқ организмига кўрсатадиган таъсирлари

Туғиш фаолияти суст 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 ошишини ҳам чақириши мумкин. Бир вақтда диуретикларни буюриш мумкин эмас, чунки янги туғилган чақалоқларда тутқаноқли тортишишлар кузатилиши мумкин.

Питуитрин – гипофизнинг орқа бўлагини препарати бўлиб, бачадон мускулатурасига рағбатлантирувчи, томир торайтирувчи ва антидиуретик таъсирлар кўрсатади. Акушерликда бачадонни бирламчи ёки иккиламчи бўшашишида қисқарувчанлик хусусиятини 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 F_2 α (энзапрост) – минимал дозаларда буюрилади. Препарат одатда яхши кўтарилади. Простаглаидинлар қўлланишидан ривожланадиган асоратлар одатда юрак касалликлари, гипертония касаллиги, қандли диабет, эпилепсия, глаукома билан хасталанган аёлларда ривожланиши мумкин. Препарат бачадон ичига юборилганда ҳомила нобуд бўлади.

АЛОҲИДА ГУРУҲ ПРЕПАРАТЛАРИНИНГ ҲОМИЛА ВА ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚ ОРГАНИЗМИГА КЎРСАТАДИГАН ТАЪСИРЛАРИ

Қусишга қарши ва/ёки седатив таъсирга эга дори воситалар

Ҳомиладорларнинг 80% энг биринчи безовта қиладиган симптомлардан бири – кўнгил айниши ва қусиш (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 қусиш безовта қилади. Бу ҳолат кўпинча, дори воситаси ёрдамида давола ўтказилишини талаб қилмайди. Агарда қусиш кучли дегидратация, тана вазнини 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 B_6 (50–100 мг/сут), пипольфен, дипразин (10–25 мг/сут), метоклопрамид (10 мг м/о ёки 5 мг в/и ҳар 6 с) ёки бромоприд билан комбинацияда буюрилади. Метоклопрамид ва бромоприд бошқариб бўлмайдиган қусиш ҳолатлари ва ҳомиладорликнинг фақат кечки босқичларида берилади.

Антигипертензив воситалар. Онада артериал босимни оғриши ҳомилага салбий таъсир кўрсатиб, фетоплацентар қон айланишини ўзгартиради.

Миотроп спазмолитиклар (дибазол, папазол, папаверин гидрохлорид, но-шпа) ҳомилага салбий таъсир кўрсатмайди.

Магний сульфат ҳомила организмида йиғилиб, МНТ сўнишини чақиради.

Гидралазин (апрессин) – туғаётган аёлларда тахикардия, стенокардия хуружи, қусишни чақиради. Ҳомилага бевосита салбий таъсир кўрсатмайди.

Резерпин, раунатин ҳомилани ривожланишини ушлаб қолади. Агар, она туғишдан олдин резерпин қабул қилган бўлса, у ҳолда резерпин ҳомиланинг организмига тушиб, ўзининг метаболизми учун МАО қўллайди, бу гистаминни инактивацияланишини ушланиб қолиши ва ринорея, бронхорея ривожланишига олиб келади.

β-Адренорецептор агонисти *метилдопа (допегит, альдомет)* МНТ рецепторларига таъсир кўрсатади. Ҳомила ҳам препаратни йиғади, бу МНТ қўзғалувчанлигини пасайиши билан кечади. Оғир даражали асоратларига аутоиммуни гемолитик сариқлик, жигарнинг жароҳатланиши (узоқ қўллаганда) киради.

Клонидин (клофеллин, гемитон, катапрессан) ҳомилага метилдопага ўхшаш таъсирлар кўрсатади.

β-Адреноблокаторлар буйрак қон оқими ва коптокчалар фильтрациясини пасайишини чақиради (надололдан ташқари). Адреномиметикларни бачадон мускулатурасига кўрсатадиган тормозловчи таъсирини йўқотиб, вақтдан олдинги туғиш, бола туғилишига 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 сўндирилиши, сариқлик 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 усти артмияси, артериал гипертонияда юқори селектив β-адреноблокаторлар буюрилиши мумкин.

Кальций антагонистлари юрак фаолиятини кескин бузиб юбориши сабабли, ҳомиладорлик даврида қўллаш мақсадга мувофиқ эмас. Бироқ, охирги йилларда артериал босимни коррекциялаш ва токолитик таъсирга эришиши учун кальций антагонистлари, хусусан дигидропиридин унуми препаратлари (коринфар) кенг қўлланмоқда.

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 таъсирида 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. Охирги вақтларда кўпинча, туғиш вақтида вена ичига юбориш усулида қўлланмоқда.

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 ичи стишмовчилигини 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 хлортиазид қўлланади. Қўлланганда хавф туғдирадиган диуретикларга ацетазоламид, буметанид, гидрохлортиазид, этакрин кислота киради.

Антибактериал препаратлар. Ҳомила учун нисбатан хавфсиз бўлиб пенициллин ва цефалоспоринлар ҳисобланади. *Пенициллин* плацентар тўсиқдан осон ўтади, ҳомиланинг орган ва тўқималарига тез сингийди, бу ҳомиладорлик даврида ҳомила

инфекциясини даволаш имконини беради. Пенициллин тератоген таъсирни деярли кўрсатмайди. *Ампициллин* йўлдош, амниотик суюқликда юқори концентрацияда йиғилиш хусусиятига эга. Ҳомилага ўтиб, асосан унинг ўпкаси ва буйракларида йиғилади. Тератоген ва эмбриотоксик таъсирларга эга эмас, ўртача терапевтик дозаларда буюриш лозим. Ампициллин ҳомиладорликнинг охирида буюрилганда янги туғилган чақалоқларда сариқликни кучайишини чақириши мумкин.

Цефалоспоринлар турлича фармакокинетик хусусиятларга эга. Цефалоспоринлар тератоген таъсир кўрсатмайди. Жигарда витамин К алмашинувини пасайиши ҳисобига цефалоспоринлар гипопротромбинемия ва қон кетиш хавфини ортишига олиб келиши мумкин. Буйрак фаолияти бузилганда ўртача суткалик дозалар коррекцияланиши керак.

Тетрациклинлар ҳомиладорликнинг кечки муддатларида катта дозаларда берилганда ҳомила жигарида ўткир сариқ дистрофия чақириши мумкин. Ҳомиладорликнинг кечки муддатларида тетрациклинлар ҳатто, кичик дозаларда қўлланганда ҳам боланинг тишларини сариқ рангга 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 чақириши мумкин. Гентамицин ва канамицинни фақат ҳаётий кўрсатмалар асосида буюрилади.

Левомицетин 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 лимфоид тўқима ривожланишини бузади ва шу билан иммунитет шаклланишини бузиши мумкин.

Клиндамицин (диплацин) йўлдош тўсиғидан 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) хавфли ҳисобланади.

Нитрофуранли препаратлар (фурадонин, фурагин, фуразолидон) йўлдошдан осон ўтади ва ҳомила олди суюқлигида йиғилади. Ҳомилада гемолиз чақириши мумкин. Ҳомиладорликнинг охирларида қўллаш тавсия этилмайди.

Метронидазол ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида қабул қилинганда эмбриотоксик таъсир кўрсатади, иккинчи ва учинчи уч ойликларда ҳаётий 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

гемиплегия, психомотор ривожланишнинг секинлашиши, тутқаноқли синдромларни чақиради. 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 охирги уч ойлигида узоқ муддат давомида қўлланганда янги туғилган чақалоқларда гипогликемия, буйрак усти бези кризлари кузатилиши мумкин. Охирги 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 аспиринни (ҳатто, ҳафтасига 1 марта) қабул қилиниши ҳомилага салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Салицилатлар қўлланганда қуйидаги ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин: эмбриотоксик таъсир, ҳомила резорбцияси; тератоген таъсирни туғилгандан кейин юрак қон-томир тизими томонидан нуқсонлар кўринишида (чап 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 – индометацин, ибупрофен, вольтарен, флуфенам кислота, напроксенлар ҳам кўрсатади. Ҳомиладорликнинг кечки муддатларида ЯҚНДВ, жумладан, аспирин қабул қилинса, ҳомилада тромбоцитлар фаолиятини етишмаслиги 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. Шуни ёдда тутиш 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, ҳомилани нобуд бўлиши) юборади. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида билвосита антикоагулянтлар қўлланганда эмбриотоксик ва тератоген таъсирлар (бурун гипоплазияси, қўлнинг калталашиши, 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. Манинил препарати қабул қилинганда янги туғилган чақалоқларда узоқ давом этувчи гипогликемия ва гиперинсулинизмнинг сабаби бўлиб, ўлим ҳолатини ортишига олиб келади. Ҳомиладорлик ва эмизикли даврларда глюренорм препарати

қўлланишининг хавфсизлиги ҳақида маълумотлар йўқ. Диабетон ҳам глюренорма 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, беклометазон, ипратропиум бромид, кромолин, тербуталин. Альбутерол, изопротеринол, метапротеринолар қўлланганда маълум даражада хавф чақириши мумкин.

Витаминлар. Гипо- ва гипервитаминозлар ҳомила ривожланишини бузилишига олиб келиши мумкин. Витамин B_2 етишмаслиги оёқ-қўллар ривожланиши нуқсонлари, қаттиқ танглай кемтиги; витамин А — қаттиқ танглай кемтиги ва анэнцефалия (катта дозаларда тератоген таъсир кўрсатади); фолат кислота — юрак қон томир тизими, кўриш органлари нуқсонлари (микро- ва анофтальмия, катаракта); витамин С (ҳам етишмаслиги, ҳам ортиб кетиши) — ҳомиладорликни тўхташи, бундан ташқари, гипервитаминоз С ҳомиладорларда капиллярлар ўтказувчанлигини кескин ортиб кетиши, тўқималар гипоксиясини кучайтириши мумкин. Гипервитаминоз Е эмбрион ривожланишини бузилиши ва кўпинча, унинг нобуд бўлишига олиб келади. Туғилган болаларда бош мия, кўз ва скелет суяклари нуқсонлари кузатилади.

Гормонал препаратлар. Ҳомиладорликнинг 8–17 ҳафталарида аёл киши диэтилстильбэстрол 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 дори воситаларининг умумлаштирилган таъсирлари 48, 49, 50, 51 ва 52-жадвалларда келтирилган.

48-жадвал

Тератоген ва эмбриотоксик таъсирларга эга дори воситалар (категория D)

Фармакологик гуруҳ	Дори воситаси	Ҳомила ва янги туғилган чақалоқларда кузатиладиган асоратлар
Антибиотиклар	Стрептомицин	Ототоксик таъсир
	Тетрациклин	Тишлар дисколорацияси, тиш эмали гипоплазияси
Антидепрессантлар	Литий	Юракнинг тугма 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 тутилиши
Аналгетиклар	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 аборглар, трисомия
Антикоагулянтлар	Варфарин	Эмбриопатия, ривожланишни ушланиб қолиши, кўриш нерви атрофияси, туғқалоқлар, ўлимга олиб келувчи қон кетишлар
Гипотензив воситалар	Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
	Резерпин	Бурун шиллиқ қобиғи гиперемияси, летаргия, гипотермия, брадикардия
Тутқаноққа қарши воситалар	Фенобарбитал	Эшитишни емонлашиши, МНТ сўниши, камқонлик, титраш, тўхтатиш синдроми, гипертензия
	Фенитоин	Оёқ-қўллар ва юз-мия қисмлар нуқсонлари, ақлий ривожланишнинг ушланиб қолиши, юрак тугма касалликлари, қон кетишлар
	Вальпроат натрий	Умурткa кемтиги
	Этосуксимид	Монгалоид кўриниш, калта бўйин, ривожланишни тўхтаб қолиши, дермоид фистула

Безгакка қарши дорилар	Хлорохин	Ототоксик таъсир
Ўсмага қарши воситалар	Азатиоприн	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 суякларини битиб қолиши, абортлар, туғилгандан кейинги ривожланишни ушланиб қолиши
	Винкристин	Ҳомилани кичкина бўлиши, ҳомиланинг нотўғри жойланиши
Антитиреоид 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 доазадан кўп бўлганда	Юрак қон-томири тизими, қулоқ раковинаси ва бошқа нуқсонлар

49-жадвал

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 arteriosis 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 унумлари	Бурун гипоплазияси, нуқтали хондродисплазия, суяк тўқимаси, юз ва МНТ нуқсонлари (10% биринчи уч ойликда қабул қилинганда)
Диэтилстильбестрол	Қин ва бачадон бўйинчаси аденокарциномаси, мояк гипотрофияси
Дифенилгидантоин	Юз, скелет нуқсонлари, танглай кемтиги, нейро-бластома, микроцефалия (5-10%)
Эрготамин (катта дозада)	Невронал канал нуқсонлари, интерстинал атрезия
Андроген фаолликка эга гормонлар	Аёлларнинг ташқи жинсий органлари маскулинизацияланиши
Йодидлар иод-131	Буқоқ, кретинизм, гипотиреоз
Канамицин	Эшитишни бузилиши
Литий	Юрак нуқсонлари (2%)
Мизопростол	Оёқ-қўл ривожланишини бузилишлари, бош мия чаноғи нуқсонлари, Мебиус синдроми, бола тушиши
ЯҚНДВ	Олигогидрамнион, ботатлов оқимини вақтдан олдин битиб қолиши, геморрагия, невронал канал дефекти (учинчи уч ойликда қўлланганда)
Пеницилламин	Тери қопламини буришиб қолиши (1 %)
Фенитоин	Юз ва МНТ нуқсонлари
Тизимли қўлланадиган ретиноидлар (изотретиноин, этретинат)	Бола тушиши, юз, бош мия чаноғи, юрак, оёқ-қўллар, МНТ нуқсонлари. Изотретиноин: нуқсонлар хавфи - 10%, бола тушиши - 40%
Стрептомицин	Эшитишни бузилиши
Талидомид	Оёқ-қўл дефектлари, юрак, буйрак, МИЙ нуқсонлари, карлик, кўриш дефектлари (1-2-ойларда қўлланганда хавф 20%)
Тетрациклин	Сут тишлари эмали дефектлари (у 50%)
Вальпроат кислота (вальпроат натрий)	Невронал канал дефекти

51-жадвал

Ишончли контрацепция шароитида қўллаш мумкин бўлган, X категориядаги препаратлар

Препаратлар	Контрацепция препаратини қабул қилишни бошлаш вақти (1 ой олдин)	Препарат қабул қилиш тўхтатгандан сўнг контрацепция давомийлиги	Контрацепциянинг икки тури
Изотретиноин	+	+ 1 ой	+
Лефлюномид (арава)			
Диклофенак + мисопростол (артротек)			
Мизопростол (цитотек)			
Интерферон-α-2β			
Рибавирин и интерферон- α-2β		+ 6 ой	+
Ацитретин (сориатан)	+	+ 3 йил	+
Бексаротен (таргретин гель)	+	+ 1 ой	+
Бексаротен (таргретин капсула)	+	+ 1 ой	+
Тазаротен (тазорак гель)			+
Талидомид (таломид)	+	+ 1 ой	+
Рибавирин (виразол)			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	+ 12 ҳафта		

Ҳомиладорликка синамани қўллаш бўйича тавсиялар

Препаратлар (сотувдаги номи)	Даволашгача	Синама ўтказиш оралиғи	Синама сезгирлиги (камида 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-2β (интрон А)			
Рибавирин и интерферон-α-2β	+ 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 сутидаги ДВ узоқ вақт таъсир қилганда болага салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Бу айниқса, таъсир доираси тор бўлган ДВ учун хос. Баъзи ДВ (масалан, пролактин секрециясига ёки сут безининг қон айланишига таъсир этувчилар) лактацияга салбий таъсир кўрсатиши – уни камайтириши ёки тўхтатиб қўйиши ҳам мумкин.

Сут секрециясини эстрогенлар, прогестерон, леводопа, перорал қабул қилинадиган контрацептивлар, эфедрин, фуросемид, адреналин, этаноллар сўндиради. Баъзи ДВ, масалан, окситоцин ва унинг унумлари, никотин, аскорбин, глутамин кислоталар, тиамин, пиридоксин, пирроксан, церукал, теофиллин, токоферол, допегитлар аксинча, сут секрециясини кучайтириши мумкин.

Она сутига ионизацияланмаган, айниқса, молекуляр оғирлиги 200Д гача бўлган молекулалар осон ўтади. Кучсиз ишқорлар ҳам кучсиз кислоталарга нисбатан она сутида кўп йиғилади. Сутга фақатгина қон плазмаси оқсиллари билан боғланмаган ДВ ўтади. Бола организмига она сути орқали ДВ тушмаслигини олдини олиш учун дорини қабул қилинган вақт билан эмизиш 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 хавфсиз ҳисобланади.

Бироқ, эмизикли даврда буюриш мақсадга мувофиқ бўлмаган ДВ ҳам мавжуд (53-жадвалга қаранг). Уларни буюриш зарурияти туғилганда, эмизишни вақтинча тўхтатиш тавсия этилади.

53-жадвал

Эмизикли даврда қўллаш мумкин бўлмаган дори воситалар

Дори воситаси	Ножўя таъсирлар
Алкоголь	Бош айланиши, ўсишни тўхтаб қолиши, Кушинг синдроми, сут ишлаб чиқарилишини пасайиши
Амфетаминлар	Таъсирчанлик, уйқунинг бузилиши
Бромокриптин	Лактацияни сўндирилиши
Хлорамфеникол	Мия кўмиги сўндирилиши, кўнгил айниши, овқат емаслик
Циметидин	Болада меъда ширасы кислоталигини пасайиши, дорилар алмашинувини бузилиши, МНТ рағбатланиши.
Кокаин	Тўхтатиш синдроми, тутқалоқлар, ўзини тутиш фаолиятини бузилиши
Циклофосфамид	Иммунитетни сўндирилиши
Циклоспорин	Нефротоксик таъсир
Доксорубицин	Кардиотоксик таъсир ва мия кўмигини сўндирилиши
Эрготамин	Кўнгил айниши, қусиш, тутқаноқлар, лактацияни сўндирилиши
Олтин тузлари	Тошмалар, жигар ва буйрак фаолиятини бузилиши
Героин	Янги туғилган чақалоқларда наркотик боғлиқлик ривожланиши

Йод[125]	Қалқонсимон без фаолиятини сўндирилиши
Йод[131]	Қалқонсимон без ўсмаси ривожланиши хавфи
Литий	МНТ фаолияти бузилиши, юрак қон-томир тизими бузилишлари
Метадон	Кескин тўхтатилганда – опиатларни тўхтатиш синдроми
Метимазол	Қалқонсимон без фаолиятини сўндирилиши, альтернатива сифатида пропилтиоурацил қўлланади.
Метотрексат	Иммунитетни сндирилиши
Метронидазол	Она сутида худда она плазмасидагидек миқдорда бўлади, шу сабабли, мутаген ва канцероген таъсирлар кўрсатиши мумкин
Морфин	Ўрганиб қолиш
Фенциклидин	Геморрагия
Радиофармацевтик моддалар (галлий)	Мия кўмигини сўниши
Салицилатлар	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 эхтиётқорлик билан қўлланиши керак бўлган дори воситалар

Препаратлар	Ножўя таъсирлар
Алюминий тутувчи антацидлар	Ривожланишни ушланиб қолиши
Амантадин	Сийдик тутилиши, кўнгил айниши, терида тошмалар
Атропин	Лактацияни сўниши, антихолинергик таъсирлар
Хлорпромазин	Бош айланиши, летаргия, ўғил болаларда гинекомастия, қиз болаларда галактореа
Диазепам	Седатив таъсир
Доксепин	Ранглардик, жавоб реакциясини йўқлиги
Эстрогенлар	Феминизация
Индометацин	Тутқаноқлар
Изониазид	Пиридоксин (витамин B_6) етишмовчилиги
Нитрофурантоин	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназ етишмовчилиги бўлган болаларда гемолиз
Налидикс кислота	Гемолитик камқонлик
Новобиоцин	Гипербилирубинемия
Ичиладиган антикоагулянтлар	Цефалогематома, қон кетиш хавфини ортиб кетиши
Ичиладиган контрацептивлар	Кўкрак безларининг катталашиши, сут ишлаб чиқарилиши ва ажсил миқдорини камайиши,феминизация, тана вазнини камайиши
Фенобарбитал	Седатив таъсир, жавоб реакциясини камайиши, метгемоглобинемия, сўриш рефлексини пасайиши

Фенитоин	Метгемоглобинемия
Преднизон	Ўсишни сўниши, буйрак усти бези фаолиятини пасайиши
Сульфаниламидлар	Склера рангини ўзгариб қолиш хавфи, аллергик реакция, сариқлик
Метотрексат	Иммунитетни сўндирилиши
Теофиллин	Таъсирчанлик, уйқунинг бузилиши
Толбутамид	Сариқлик, типогликемия

II ҚИСМ
ХУСУСИЙ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

8-БОБ. КАРДИОТОНИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Юрак етишмовчилиги ёки қон айланиш етишмовчилиги — бу юрак қон-томир тизими касалликлари натижасида келиб чиқадиган синдром бўлиб, юрак насос фаолиятини пасайиши ва нейрогормонал тизимнинг фаоллашишига олиб келади.

Қон айланиш етишмовчилиги деярли барча юрак қон-томир тизими касалликлари натижасида ривожланиши мумкин, аммо кўпинча, ЮИК, артериал гипертония, турли этиологияли кардиомиопатия, юрак қопқоқчалари нуқсонлари, перикард касалликлари, узоқ давом этаётган тахиаритмия ва бошқалар унинг сабаби бўлади. Бу касалликларнинг барчаси миокарднинг қисқарувчанлик хусусиятини пасайишига олиб келади. Юрак зарб ҳажмининг камайиши симпатоадренал (САТ) ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимларининг (РААТ) компенсатор фаоллашуви билан кечади. Бу нейрогормонларнинг кўп миқдори вақт ўтгач миокард гипертрофияси, кардиомиоцитлар ишемияси ва энергетик захирасини камайишига олиб келади. Натижада сурункали қон айланиши етишмовчилиги беморларида юрак насос фаолиятининг пасайиши ва миокард ҳужайраларининг нобуд бўлиши кучаяди. Натрийуретик гормон ва РААТ фаоллашуви организмда натрий ва сувнинг кўп миқдорда ушланиб қолишига олиб келади. Бунда суюқликнинг бир қисми томирларда ушланиб қолмасдан организмда тарқалади.

Қон айланиши етишмовчилигининг асосий белгилари — нафас сиқиши, юрак уриб кетиши, тез чарчаш, жисмоний фаолликни чекланиши ва организмда ортиқча миқдорда сувнинг ушланиб қолишидан иборат. Симптомларининг намоён бўлиш даражаси кам даражадан (фақат жисмоний зўриқишда пайдо бўладиган), ҳатто тинч ҳолатда ҳам кузатиладиган нафас сиқиши ва кўп миқдордаги шишлар билан кечувчи юқори даражагача фарқланади. Сурункали юрак етишмовчилиги зўриқувчи кечувга эга бўлиб, симптомлар секин-аста кўпайиб боради, аммо замонавий даволаш усулларини 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 йўлларини белгилаш учун аҳамиятга эга. Юрак етишмовчилиги оғирлик даражасининг иккита таснифи мавжуд: Стражеско-Василенко бўйича (I, IIA ва IIБ, III босқич) ва Нью-Йорк ассоциациясига мувофиқ (I-IV ФС).

Юрак етишмовчилиги фармакотерапияси қуйидагиларни назарда тутади:

- Асосий касалликни даволаш
- Миокарднинг пасайган қисқарувчанлик фаолиятини ошириш
- Миокардга бўлган олдинги ва кейинги зўриқишни камайтириш
- Натрий ва сув ушланиб қолишини бартараф этиш
- САТ фаоллигини сундириш

Юрак етишмовчилигини даволашда етакчи ўринлардан бирини миокарднинг қисқарувчанлигини оширувчи ДВ, яъни мусбат инотроп таъсирга эга дорилар эгаллайди. Буларга киради:

• Симпатоадренэргик рецепторларни рағбатлантирувчилар
• Глюкагон
• Метилксантин унумлари (фосфодиэстераза ингибиторлари)
• Юрак гликозидлари

Симпатоадренергик рецепторларни рағбатлантирувчилар «Томирлар тонусини оширувчи ДВ клиник фармакологияси» бобида батафсил ёритилган.

ГЛЮКАГОН

Глюкагон — меъда ости бези альфа ҳужайрасининг 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 бўлакларида импульс ўтказилишини яхшилайди, диурезни оширади. Глюкагон юрак гликозидларига қараганда кучсиз, аммо бирга қўллаганда уларнинг ножўя таъсирини бартараф қила олади. Глюкагон юрак гликозидларига қарши кўрсатмалар бўлган ёки таъсири кам бўлган қуйидаги 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 ҳужайрада 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 чақириши 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 вақттача уларни қўлланишининг клиник томонлари охиригача ўрганилмаган, бироқ XXI 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 хусусиятларини 1875 йилдаёқ Уайтеринг ёритиб берган, шифокорларда буюришни тавсия қилган. Аммо гликозидларни буюришга кўрсатма ва қарши кўрсатмаларни 1875 йили инглиялик шифокор Вильям Визеринг тизимлаштирган. Бироқ, юрак гликозидларини юрак ишн етишмовчилигида кенг қўлланиш фақатгина XX асрнинг ўрталаридан бошланган.

Юрак гликозидлари таснифи

ЮГ турлича таснифланади. УАШ амалиёти учун ЮГ эрувчанлиги (дорилариниг фармакокинетикасига таъсир кўрсатади) ва таъсир давомийлиги бўйича таснифлаш аҳамиятга эга. Эрувчанлиги бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади: қутбли (гидрофил), қутбсиз (липофил) ва аралаш (гидролипофил). Таъсир давомийлиги бўйича қисқа таъсир этувчи (строфантин ва корглюкон — 1—3 кун), ўртача 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 кардиомиоцитларнинг Na^+, K^+, АТФазасини (натрий насоси) сўндиради. Натижада цитоплазмада натрий ионлари йиғилади, бу эса ўз ўрнида кальций ионлари миқдорини ортиши ва кардиомиоцитларнинг саркоплазматик ретикулумида актин ва миозин ипларининг ўзаро таъсирини рағбатлантиради. Шу сабабли кальций ионларининг кўп миқдори тропонин С билан ўзаро таъсирлашади. Бу эса ўз ўрнида кардиомиоцитлар қисқарувчанлигини кучайишига олиб келувчи актин ва миозиннинг ўзаро таъсирини фаоллаштиради.

ЮГ асосий фармакодинамик таъсирлари:

• *Мусбат инотроп таъсир* — бу миокард қисқарувчанлиги кучи ва тезлигининг ортишидир, натижада юракнинг минутли ва зарб ҳажми ортади. Миокарднинг қисқарувчанлигини ортиши юракнинг охирги-систолик ва охирги-диастолик ҳажмини камайишига ва миокарднинг кислородга бўлган талабини камайишига олиб келади.

• *Манфий хронотроп таъсир* — юрак қисқаришлар сонининг камайиши. Аорта ёйи барорецепторлари ва каротид синуси рағбатланиши натижасида қайсар нерв тонуси ортади. Натижада синус тугуни автоматизми пасаяди ва ЮҚС камаяди.

• *Манфий дромотроп таъсир* — AV-тугундаги рефрактерликнинг узайиши ва ундан импульс ўтказилиш тезлигини секинлашишидир. ЮГ рефрактерлик даврни оширади ва AV-тугундан импульслар ўтказилишини минутига 60—80 гача камайтиради. Шу таъсирга асосан ЮГ хилпилловчи аритмияларда қўлланади. ЮГ қабул қилинганда диастола узаяди ва қоринчаларнинг тўлиши яхшиланади ва табиий, юрак зарб ҳажми ортади.

• *Мусбат батмотроп таъсир* — миокард қўзғалувчанлигининг ва ўтказувчан тизимдаги автоматизмнинг ортишидир. ЮГ катта дозада юборилганда ҳужайрада кальций ионлари миқдори ортиб кетади, калий эса камаяди ва бу таъсир амалга ошади. Умуман олганда бу таъсир салбий роль ўйнайди, чунки миокард қўзғалувчанлигини ортиши натижасида аритмияларга (экстрасистолия кўринишида — дигиталис заҳарланишнинг биринчи белгиларидан) олиб келиши мумкин.

Охирги йилларда ЮГ *нейромодуляцияловчи таъсирига* ҳам аҳамият берилмоқда. ЮГ кичик дозада қабул қилинганда ҳам симпатик нерв тизими фаоллиги сўнади, қон плазмасида норадреналин миқдори камаяди. Буйрак каналчалари эпителий ҳужайраларида Na^+, K^+ — боғлиқ АТФ-азани ингибирланишни натижасида натрий

ионн реабсорбцияси пасаяди ва дистал каналчаларда уларнинг миқдори ортади, бу эса ренин секрециясини камайтиради. ЮГ бу механизми диурез ортишига олиб келади. Умумий ва буйрак гемодинамикасининг яхшиланиши ҳам аҳамиятга эга.

Фармакокинетика

Барча ЮГ кардиотоник таъсир механизми бўйича бир хил бўлиб, фармакокинетик кўрсаткичлари бўйича бир биридан фарқланади.

Гидрофил (қутбли) 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 сўрилмайди: 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 коэффициенти – 20%.

Беморларнинг жигар ва буйрак функционал ҳолати, қон плазмасидаги оқсил миқдори, ёши ва бошқа омилларни назарда тутиб, уларнинг фармакокинетик хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда ЮГ танлаб буюриш лозим.

Кўрсатмалар

- КАЕ ва хилпилловчи аритмия/бўлмачалар титраши
- Хилпилловчи аритмиянинг тахисистолик шакли
- Қоринча усти пароксизмал тахикардияси

Дозалаш тартиби

КАЕ беморларини ЮГ билан даволашда 2 босқич мавжуд:

1-босқич – *дигиталлизациялаш*, яъни аниқ терапевтик самара олмагунча организмни (миокардни) гликозидлар билан тўйинтириш.

2-босқич – ушлаб турувчи дозаларни юбориш йўли билан препаратнинг *қондаги миқдорини ушлаб туриш.*

КАЕ даражаси ва босқичи, бемор ёши, юрак ритми ва клиник вазиятнинг бошқа ҳолатларидан келиб чиққан ҳолда дигиталлизациялаш турли тезликда ўтказилади. Дигиталлизациялашнинг 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. *Сust усули* – тўйинтириш 7 кун давомида ўтказилади.

Дигитализациялашнинг тезкор усули жуда кам ҳолларда қўлланади: янги ЮҚС синови ўтказилганида ёки препарат дозаси ортиб кетиш хавфи бўлмаган шошилинч ҳолатларда. Аввал тўйинтирувчи дозанинг $^1/_2$ қисми, сўнг ҳар 8 соатда икки марта дозанинг $^1/_4$ қисми юборилади.

Тахикардия, қоринча усти аритмияси билан кечувчи сурункали юрак етишмовчиликларида дигитализациялашнинг ўртача усули қўлланади. Биринчи куни тўйинтирувчи дозанинг $^1/_2$ қисми, иккинчи ва учинчи кунлари эса дозанинг $^1/_4$ қисми юборилади.

ЮҚС 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:

$$\text{УТД} = \frac{\text{ТТД} \times \text{элиминация коэффициенти}}{100}$$

бунда УТД – ушлаб турувчи доза; ТТД – тўлиқ терапевтик доза.

Буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда строфантин ва дигоксин юборишга 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 ножўя таъсири ривожланиш хавфи юқоридир. Бундан ташқари, ҚАЕ даволашда янги ёндошувлар (АПФ ингибитори, ангиотензин II рецептори антагонистлари, бета-адреноблокаторлар, нитратлар қўлланиши) мавжудлиги, бемор аҳволини ЮГ билан тўйинтириш ўтказмасдан ҳам тургунлаштириш имконини бермоқда.

Ҳозирги вақтда бошқа препаратларга нисбатан дигоксин кўпроқ қўлланмоқда. Дигоксин билан даволаш ушлаб турувчи дозаларни бериш йўли билан бошланади.

Ножўя 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 бўлакларининг кескин дилатацияси, ўткир миокард инфаркти, миокард ишемияси ва унинг яллиғланувчи касалликлари, турли этиологиядаги гипоксия, электролитлар бузилиши (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия), қалқонсимон без фаолиятининг бузилиши, симатик адренал тизимнинг кескин фаоллашуви, нафас етишмовчилиги, жигар ва буйрак етишмовчиликлари, КИМ бузилишлари, гипопротеинемия ва ҳ.

Дигиталис заҳарланиш белгиларини қуйидаги гуруҳлар бўйича ажратиш мумкин:

1. Кардиал белгилар:

• Экстрасистолия, асосан қоринчали. Экстрасистолия аллоритмия-бигемения турида 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) IB гуруҳ антиаритмик ДВ буюрилади, чунки улар бўлмача ва AV-тугунларда ўтказувчанликка таъсир кўрсатмайди. Дозани тез коррекциялаш мумкин бўлгани учун уларни вена ичига юбориш мақсадга мувофиқ.

Қоринча усти аритмияларида бета-адреноблокаторлар ёки суст 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 М-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 оқимига механик тўсиқлик мавжудлиги – синус ритмли аортал ва митрал 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 – антипиринли ёки амидопиринли синамаси
• КИМ аниқлаш
• Қоннинг биокимёвий таҳлили (креатинин, мочевина, АлТ, АсТ, билирубин)
• Қондаги дигоксин миқдорини аниқлаш

Юрак гликозидларини бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари
Физикавий-кимёвий номутаносиблик:
• ЮГ + натрий гидрокарбонат, аскорбин кислотаси → бир шприцда юбориш мумкин эмас, ЮГ фаолсизланади.
• ЮГ + глюкозанинг гипертоник эритмаси → бир шприцда юбориш мумкин эмас, ЮГ қисман фаолсизланади ва оксидланади.
• ЮГ + эуфиллин → тури pH 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 → гипокалиемия 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 ковузлоғли диуретиклар → гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомагниемия хавфи ортади.
• ЮГ + адреномиметиклар (адреналин, норадреналин), метилксантинлар → миокардни ЮГ нисбатан сезгирлиги ва дигиталис заҳарланиш хавфи ортади.

• ЮГ + ЯҚНДВ, ІА гуруҳ антиаритмиклари, антикоагулянтлар, сульфаниламидлар → қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш учун рақобат ҳисобига ЮГ қондаги миқдори ортади ва дигиталис заҳарланиш хавфи ортади.

• ЮГ + антацидлар, 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 қуйидаги 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. Миотроп 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 рағбатлантирувчисидир. Улар симпатик нервнинг пресинаптик охирларидан 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-бирига 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 охирларга, деган фикр пайдо бўлди. Кейинчалик, резерпин норадреналин захирасини камайтириши, тирамин ва баъзи бошқа симпатомиметик аминлар эса резерпинлаштириш фонида 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-АР	β_1-АР	β_2-АР
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 қопи	Сфинктерлар қисқариши		
Ёғ тўқимаси		Липолиз	
Семиз ҳужайралар	Гистамин, МРС-А ажралиб чиқиши		Гистамина, МРС-А ажралиб чиқишининг 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), ос мушаклари артерияларини кенгайтиради, бу жисмоний ва ақлий фао кучайганида организмни мослашишига олиб келади. Юқори концентрацияла адреналин тери ва қорин бўшлиғи органларининг артериола ва венулала торайтириб, артериал босимни кескин, аммо қисқа муддатга кўтарилиши ва ве веноз қайтишни ортишига олиб келади. Адреналин узоқ вақт ва тез-тез қўлланга рецепторлар сезгирлигини қайта ўзгариши натижасида унга нисбатан толерант ривожланишига олиб келиши мумкин.

Эфедрин адреналинга нисбатан артериал босимни узоқроқ оширади. Эфед узоқ вақт (ўртача дозада) қўлланганда ҳам тахифилаксия чақирмайди.

Бу гуруҳ препаратлари β-адренорецепторларни рағбатлантириб, юракка мусб ино-, хроно-, дромо– ва батмотроп таъсирлар кўрсатади; бронхлар кенгаяди; МҚ перистальтикаси сусайиб, тонуси пасаяди; гликогенолиз кучаяди, инсулин секреци си камаяди; мидриаз ривожланади; сийдик қопи тонуси ортади. Адреналин ва эфед са, эфедриннинг МНТ кўрсатадиган таъсирлари бироз психик зўриқиш, кайфия нинг кўтарилиши, уйқусизликдан бошлаб, то кучли безовталик, титраш, психоз реакциягача бориши мумкин. Бу препаратлар гистамин ва анафилаксиянинг бош медиаторлари ажралишини тўхтатиб, аллергик реакциялар кўринишини сусайтира

Фармакокинетика

Адреналин ичишга қабул қилинганда МИЙ тўлиқ парчаланади; парентера юборилганда симпатик нерв охирлари, жигар ва бошқа тўқималарда МАО ингиби торлари таъсирида фаол бўлмаган субстанцияларгача метаболизмга учрайди. Адренал тери ости ёки мушак орасига юборилгандан 3–10 мин ўтгач бронхлар кенгаяди максимал таъсири 20 мин сўнг бошланади.

Эфедрин МИЙ яхши сўрилади, МАО таъсирига чидамли, жигарда секин метабо лизмга учрайди ва асосан, буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Сий дикнинг нордон муҳитида чиқарилиши тезлашади. Ярим чиқарилиш даври 3–4 с бу кўрсаткич доза ва сийдикнинг pH муҳитига боғлиқ. Бронхолитик таъсири мушак орасига юборилгандан 10–15 мин ўтгач бошланиб, 3 с давом этади; кардиал ва пре сор таъсирлари бир соатдан кейин бошланади. Ичишга қабул қилинганда эфедриннинг таъсири тахминан 1 с бошланиб, 6 с давом этади; юрак ва томирларга кўрсатадиган таъсири 4 с ортмайди.

Кўрсатмалар

Адреналинни буюришга кўрсатмалар:

- Анафилактик шок
- Аллергик реакциялар
- Ҳалқумнинг аллергик шиши
- Гипогликемик кома
- Маҳаллий анестезия моддалари таъсирини узайтириш ва қон кетиш даражасини камайтириш
- Очиқ бурчакли глаукома
- Бронхобструктив 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 қўллаш 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 хавфсираш, безовталик, уйқусизлик, таъсирланиш, кўнгил айниши, қусиш каби ножўя таъсирларни кўпроқ чақиради.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Адреналинни альфа-адреноблокаторлар билан бир вақтда қўллаганда прессор таъсири пасаяди.

Учсиклик антидепрессантлар билан бир вақтда қўллаганда эса, унинг прессор таъсири ортади, МАО ингибиторларини қўллаганда – артериал босим кескин кўтарилиб кетади.

Ингаляцион наркоз моддалари (фторотан, циклопропан) миокардни адреналинга бўлган сезгирлигини ошириб, кучли тахикардия, аритмия чақириши 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 ўтказилишини кимёвий усулда амалга ошиши 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, аммо фарқлари ҳам мавжуд. «Симпатин» бу деметилланган адреналин бўлиши мумкинлиги ҳақидаги фикрлар бир неча ма билдирилган эди, аммо бу фикр тўқима экстракти ва биологик суюқликла симпатомиметик аминларни аниқлаш усуллари пайдо бўлгандан кейинг тасдиқланди. Сигирнинг талоқ нервларини юқори даражада тозаланган экстракти ажратилган симпатомиметик модда барча кўрсаткичлари бўйича норадреналинга келаётганини 1946 йили Эйлер кўрсатди. Бугунги кунда биз, айнан норадрена постганглионар симпатик тутамларда кўпроқ учраши ва улар таъсирланганда ажра чиқишини яхши биламиз. Норадреналин, унинг бевосита ўтмишдоши дофам адреналин ҳам МНТ медиатори бўлиб хизмат қилади.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Норэпинефрин (норадреналин) – альфа-адренорецепторларнинг агонисти ва β_1 адренорецепторларнинг кучсиз агонистидир. Норэпинефриннинг асосий фармакологик таъсири периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми ва артериал босимни оширувчи артериолалар тонусини ортиши, буйрак ва жигар қон оқимини пасайтиришидан иборат. Артериал босимни ошириш учун қўлланадиган доза 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 чақириши 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 тугагач тўхтайди.

Мезатон бироз узоқ таъсир кўрсатади – вена ичига юборилганда 20 мин, тери остига юборилганда – 1 соатгача.

Мидодрин узоқ таъсир кўрсатади, парентерал ва ичишга кунига 2 марта буюрилади.

Кўрсатмалар

- Хирургик муолажаларда артериал гипотонияни бошқариш
- Посттравматик, токсик, инфекцион-токсик, анафилактик шок ҳолатлари
- Гипотензив ДВ чақирган артериал гипотония
- Полиомиелит, спинал анестезия, кардиоген шокдаги (эҳтиётлик билан) артериал гипотензия

Мидодрин идиопатик ва дорили ортостатик гипотензия, коллапс, демпинг-синдром, инфекцион 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
- Галотан, циклопропан, хлороформли наркозлар

Барча препаратлар учун нисбий қарши кўрсатмалар:

- Кучли атеросклероз
- Гипертония касаллиги
- Тиреотоксикоз
- Кекса ёшлик
- Простата бези аденомаси
- Ёпиқ бурчакли глаукома

Гиповолемия ҳолатларида альфа-адренорағбатлантирувчи ДВ фақат шошилинч 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 препаратнинг дозасига боғлиқ ҳолда ривожланади:

– кичик дозаларда (0,5–2 мкг/мин) қўлланганда препарат асосан дофамин-рецепторларни қўзғатади, бу буйрак ва ичак томирларини кенгайишига 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 қўзғатади, натижада периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми ва артериал босим ортади, буйрак томирлари тораяди, СЮЕ беморларида юрак зарб ҳажми камаяди.

Фармакокинетика

Допамин жигар ва бошқа органларда фаол ва фаол бўлмаган метаболитлар ҳосил қилиш йўли билан метаболизмга учрайди. Препаратнинг 24 % метаболизм жараёнида норадреналинга айланади. Таъсири юборилгандан сўнг 1-2–5мин ўтгач бошланади ва юбориш тўхтагандан 10–15 мин ўтгач тўхтайди.

Кўрсатмалар

- Турли этиологияли шок ҳолатлари, жумладан, кардиоген шок
- Септикопиемия
- Юракда ўтказиладиган очиқ операциялар
- Жигар етишмовчилиги
- СЮЕ

Дозалаш тартиби

Допаминни айланаётган қон ҳажми тикланғандан сўнг, гемодинамика кўрс кичлари назорати остида юборилиш тезлиги ва умумий дозаси танланиб, томчилаб юборилади. Препарат одатда 0,5–1 мкг/мин тезликда юборилади, зар ҳолларда дозани ҳар 5 мин оширилади. «Тўхтатиш» синдроми ривожланмаслиги у допамин юборилиши секин-аста тўхтатилади.

Қарши кўрсатмалар

- Тиреотоксикоз
- Феохромоцитома

Томирларнинг окклюзион касалликлари, Рейно синдроми, юрак ритм бузилишларининг оғир ҳолларида эҳтиёткорлик билан қўлланади.

Ножўя таъсирлар

Допамин қўлланганда юрак соҳасида оғриқ, юрак уриб кетиши, нафас олишни қийинлашиши, безовталик, титраш, бош оғриши, кўнгил айниши, қусиш ка ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин. Катта дозаларда тахикардия, аритмия ривожланиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Допамин ингаляцион наркоз моддалари (фторотан, циклопропан) билан бир пайтда қўлланганда қоринчали аритмиялар ривожланиш хавфи ортади.

Учциклик антидепрессантлар, гуанетидин допаминнинг томир торайтирувчи таъсирини кучайтиради.

Амалиётда кескин ривожланадиган гипотонияларда Добутамин қўлланади. Бу препарат бета-адренорецепторларга тўғридан-тўғри рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади. Допаминдан фарқли, буйрак қон оқимини ўзгартирмайди (дофамин рецепторларига таъсир кўрсатмайди). 10мкг/кг/мин гача тезликда юборилганда юракнинг минутлик ҳажмини оширади, умумий ва ўпка қаршилиги ҳамда чап қоринча тўлиш ҳажмини 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 артериал босим, пульс, ЭКГ, гемодинамика кўрсаткичлари назоратида юборилади.

Қарши кўрсатмалар

Добутаминни юборишга қарши кўрсатма бўлиб идиопатик гипертрофик субаортал стеноз ҳисобланади.

НИСБАТАН МИОТРОП ТАЪСИР КЎРСУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

Ангиотензинамид ангиотензин I нинг табиий прессор моддасидир. Тўғридан-тўғри миотроп таъсир кўрсатади, ички органлар ва тери томирларини торайтиради; ичак, ўт ва сийдик қоплари силлиқ мушакли ҳужайралар тонуси ва миометрий қисқарувчанлигини оширади. Коронар қон оқими, скелет мушакларидаги қон айланиши ва

веналар тонусига деярли таъсир кўрсатмайди. Прессор таъсирини намоён бўлишига кўра ангиотензинамид норадреналиндан 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 тромбоэмболияси
- 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

Ножўя 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 қоплами, тана ҳарорати, ЮҚС, пульс, нафас, микроциркуляция бузилишлари ва бошқаларининг 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 препарат кирали. Ҳар бир гуруҳ ўз ўрнида бир қанча препаратлардан иборат. Қуйидаги таснф барча дориларни ўз ичига қамраб олибгина қолмасдан, балки томирлар тонусини турли сатҳларига кўрсатадиган ўзига хос таъсирларини ҳам акс эттиради.

Томирлар тонусини пасайтирувчи дори воситалар таснифи

1. Марказга таъсир этувчи дори воситалар

• Марказий α_2-адренорецептор ва I_1-имидазолин рецепторларининг агонистлар

2. Периферик нерв тизимига таъсир этувчи ДВ

• Ганглиоблокаторлар

• Симпатолитиклар

• α-Адреноблокаторлар (носелектив α-адреноблокаторлар, селектив α-адреноблокаторлар)

• β-Адреноблокаторлар (носелектив β-адреноблокаторлар, селектив β-адреноблокатор)

• α- ва β-адреноблокаторлар

3. Миотроп таъсир этувчи ДВ (вазодилататорлар)

• Веноз вазодилататорлар (органик нитратлар ва нитритлар, сиднонимлар)

• Аралаш таъсир этувчи вазодилататорлар (натрий нитропруссид)

• Артериал вазодилататорлар (калий каналларни фаоллаштирувчилар, гидралазин

• Сует 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. Бу симпатоадренал тизимни блокловчи самарали воситаларни излашга туртки бўлди. Биринчи препаратлар кучли ортостатик гипотония, жинсий фаолиятни бузилиши ич кетиши, суюқлик ушланиб қолиши каби гипотензив таъсирни сусайтирувчи нохуш таъсирларни чақирарди. Бу гуруҳнинг янада такомиллаштирилган препаратларини яратилиши ҳамда уларни диуретиклар ва вазодилататорлар билан биргаликда қўлланиши кўрсатиб ўтилган ножўя таъсирларнинг кўпчилигини олдини олиш имконини берди.

XX асрнинг 60-йилларида узунчоқ миянинг вазомотор марказларига танлаб таъсир кўрсатиши 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 тонусини 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 миянинг томирлар марказига кўрсатадиган таъсири камаяди, бу периферияда симпатик иннервациянинг пасайишига олиб келади. Бу таъсир артериал босим пасайиши ва ЮҚС камайиши билан намоён бўлади.

• Узунчоқ миянинг вентролатерал ядро нейронлари қобиғида I_1-имидазолин рецепторлари ҳам жойлашган. Моксонидин бу рецепторларни рағбатлантириши натижасида артериал босим ва ЮҚС камаяди.

• Шундай қилиб, узунчоқ миянинг турли соҳаларига таъсир кўрсатиб, α_2 - адренорецептор ва I_1-имидазолин рецепторларининг агонистлари фаоллашган симпатик нерв тизимини сусайиши ва қайсар нерв тонусини 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 ҳужайралари қобиғида ҳам жойлашган.

• Периферик α_2-адренорецепторларни рағбатланиши метилдопа, клонидин, гуанфациннинг ножўя таъсирларини (масалан, оғиз қуриши) келтириб чиқаради.

• Буйрак ҳужайраларида жойлашган I_1-имидазолин рецепторларни рағбатланиши 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 ҳажмларнинг 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 сингийди 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, уйқучанлик, оғиз қуриши ривожланиши мумкин.

• Клонидин маҳаллий адреномиметик таъсир кўрсатгани сабабли кўзга томчи буюрилганда (кўз ички суюқлиги секрецияси камайиб, орқага қайтиши яхшиланади кўз ички 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 сўндиради, узунчоқ мия вентролатерал ядро нейронларининг I_1-имидазолин рецепторларини рағбатлантиради, натижада артериал босим пасаяди, ЮҚС камаяди. Моксонидин α-адренорецептор агонистларига нисбатан кўпроқ гипотензив фаолликка эга ва яхшироқ кўтарилади. Бундан ташқари, моксонидин натрий ва сувни буйраклар орқали чиқарилишини оширади, инсулин таъсири ва липолизни кучайтиради, шунинг учун метаболик синдромли беморларда артериал гипертонияни даволашда қўллаш мақсадга мувофиқ.

Фармакокинетика

Гуанфацин ва клонидин МИЙ яхши сўрилади ва юқори биосингувчанликка эга (клонидин 75 %, гуанфацин 80 % дан ортиқ). Қон плазмаси оқсиллари билан кам даражада боғланади. Препаратнинг 50–60 % жигарда метаболизмга учрайди, буйраклар (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 гипертоник 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, метиланиш 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 сурункали буйрак етишмовчилигида узаяди ва бундай ҳолларда дозалаш тартиби 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 гипертониялар.

Бироқ, клонидин кўп ножўя таъсирларга эга бўлгани, таъсир муддати қисқа ва «тўхтатиш» синдромини чақириши сабабли, ҳозирги вақтда фақат гипертоник кризларни бартараф этиш учун қўлланмоқда. Узоқ вақт даволаш учун моксонидинни қўллаш мақсадга мувофиқдир, чунки унинг ножўя таъсирлари нисбатан камроқ. Бундан ташқари, моксонидин углевод ва ёғ алмашинувига ижобий таъсир кўрсатади, шунинг учун қандли диабет ва семизлик билан хасталанган беморлардаги артериал гипертонияни даволашда тавсия этилади.

Клонидин мигрени даволашда, психиатрия амалиётида опиоид, спиртли ичимликлар, чекиш тўхтатилгандаги обстиненция 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 берилади.

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 секрециясини оширади, эркакларда гинекомастия ривожланиши ва аёлларда лактация чақириши мумкин. Препаратнинг кам учрайдиган ножўя таъсирларига жигар жароҳатланиши, миокардит ва иситма, гемолитик камқонлик, лейкопения ва тромбоцитопениялар киради.

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 секрецияси 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 %) чақириши мумкин.

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЛАР

Қисқа таъсир этувчи гигроний, имехин ва ўртача давомийликдаги гексаметоний бензосульфонат, азометоний бромид препаратлари фарқланади.

Тарихий маълумотнома

Тетраэтиламмонийни вегетатив ганглийларга кўрсатадиган «никотинга қарш таъсири 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 кўрсатади таъсирлари чуқур таҳлил қилинган ишларини чоп этишди. Бундан ташқар тўртламчи аммонийли асослар бир-бирига боғлиқ бўлмаган ҳолда Барлоу ва Й томонидан 1948 ҳамда Пейтон ва Зеймис томонидан 1952 йилларда ўрганилди ишлаб чиқилди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Ганглиоблокаторлар нерв импульсини симпатик ва парасимпатик нервларни преганглионар тутамдан постганглионар тутамларга ўтишини тўхтатади; буйрак ус бези каротид коптокчалари ва мия қобиғида Н-холинорецепторларни блоклайди катта дозаларда марказий нерв тизимининг ана шу рецепторларини сўндиради. Симпатик нерв тугунларда томир торайтирувчи импульслар оқимини тўхтати ганглиоблокаторлар артерияларни кенгайиши ва қон оқимини пасайишини чақиради бу эса микроциркуляцияни бузилишига олиб келиши мумкин. Бу препаратла 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 ос томирларида қон йиғилади, бу кичик қон айланиш доираси ва ўнг қоринчак босимни пасайиши ва айланаётган қон ҳажмини камайишига олиб келади. Венос қайталаниш, минутли ҳажм ва периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини камайиши натижасида чап қоринчага бўлган зўриқиш камаяди.

Ганглиоблокаторлар Н-холинорецепторларни блоклаши натижасида адреналин секрециясини камайиши ва прессор томирлар реакциясини сусайишига олиб келади. Парасимпатик нерв тугунларининг блокадаси ҳисобига эндокрин бези секрециясини камайиши, МИЙ органлари, сийдик қопи тонуси ва перистальтикасини пасайиши ҳамда бошқа фармакологик таъсирлар ривожланади.

Кўрсатмалар

Қисқа таъсир этувчи препаратлар анестезиологияда операция билан боғлиқ бўлган бошқарилувчи гипотонияга эришиш 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 ўткир 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 илдизлари алкалоиди (Rauwolfia serpentima) – бута бўлиб, Хиндистонда ўсади. Бу ўсимлик илдизининг даволовчи хусусиятлари Аюрведда ҳам келтирилган. Артериал гипертония ва психозларда раувольфий илдизини қўлланиши ҳақидаги биринчи замонавий маълумотлар хинд адабиётида 1913 йилда чоп этилган. Ғарб 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 постганглионар симпатик тутамлар охирида катехоламинлар захирасини камайтириб, нерв импульси ўтишини сусайтиради ёки тўхтатади.

Резерпин ана шу тутамларнинг пресинаптик охирларига ўтиб, везикулалардан норадреналинни ажратиб чиқаради ва шу вақтнинг ўзида унинг қайта транспортини бузади. Бундан ташқари, резерпин бош мияда норадреналин, дофамин ва серотонин захирасини бузади. Гуанетидин симпатик нерв охирлари гранулаларида йиғилиб, ундан норадреналинни сиқиб чиқаради. Бундан ташқари, гуанетидин қисқа муддатли ганглийблокловчи, томирлар бета-адренорецепторларини бироз 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 резерпин коронар, мия ва буйрак қон оқимларини пасайтиради, юрак ўтказувчанлиги ва ЮҚС секинлаштиради. Резерпин 1,5 мг ортиқ дозада нейролептик таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Резерпиннинг биосингувчанлиги 40 %, қон плазмаси оқсиллари билан деярли боғланмайди, бироқ, препарат симпатик нерв охирларида узоқ ушланиб туради ва узоқ ярим чиқарилиш даврига эга (46–168 с); организмдан МИЙ (62 %) ва буйраклар (8 %) орқали секин чиқарилади. Жигарда фаол метаболитлар ҳосил қилиб метаболизмга учрайди. СБЕ охирги босқичларида ярим чиқарилиш даври икки баробарга узайиши мумкин.

Гуанетидин жигарда «бирламчи ўтиш таъсирига» учрагани учун биосингувчанлиги 3–50 % фарқланади. Жигарда фаол метаболитлар ҳосил қилмасдан метаболизмга учрайди ва буйраклар 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-куни чўққисига етади ва 7–14 кун давом этади.

Ножўя таъсирлари

- Артериал гипотония (даволашнинг биринчи ҳафтасида)
- Ортостатик коллапс (гуанетидин)
- Бурун шиллиқ қобиғини 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 (декомпесация 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)

Кўплаб ножўя таъсирлари борлиги, ўртача дозада буюрилганда етарли терапевтик самара олмаслик ва янада самарали янги ДВ ишлаб чиқарилиши 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 бези, сийдик қопи бўйинчаси 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 тутамлари охиридан ажралиб чиқадиган норадреналиннинг томир торайтирувчи таъсирига қаршилик 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 нисбатан веналарни кўпроқ кенгайтиради, бу веноз томирлар ҳажмини ортиши, юракка веноз қайталаниш 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 алмашинуви, тромбоцитлар агрегацияси, уродинамика ва эркакларда жинсий фаолиятга ижобий таъсир кўрсатади. Простата бези 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 иррози 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 тартибини коррекциялаш талаб этилмайди.

Кўрсатмалар

Селектив альфа-адреноблокаторлар артериал гипертонияни узоқ вақт даволаш учун қўлланади. Доксазозин ва бошқа селектив α_1– адреноблокаторлар простата бези аденомаси, бовуднинг бузилиши, қандли диабет, гиперлипидемия, оёқларнинг облитерацияловчи атеросклерози билан кечувчи артериал гипертонияни даволашда танлов препарати бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, артериал босим кўрсаткичидан қатъий назар, простата бези гиперплазиясини 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-Адреноблокаторларни коронар томирлар ва бош мия артерияларининг кучли склерози, тахикардия (айниқса, носелективлари), аортал стеноз, чап қоринча систолик дисфункцияси, кескин гипотония, ортостатик реакцияларга мойилли бўлган беморларда буюрилмайди.

Доксазозинни жигарнинг оғир жароҳатланишида буюриш мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ва эмизикли даврларда ҳам препаратларни буюриш мақсадга мувофиқ эмас.

Ножўя таъсирлари

• Ортостатик гипотония, баъзида коллапс (фентоламин, празозин)

• «Бирламчи доза» таъсири (α_1-адреноблокатор қабул қилинганда). Бу таъсир одатда кекса ёшли, диуретик, кальций антагонистлари, бета-адреноблокаторлар қабул қилаётган беморларда кўпроқ кузатилиши мумкин.

• Препарат курсли буюрилганда таъсири сусайиши мумкин (айниқса, носелектив альфа-адреноблокаторлар, празозин қабул қилинганда).

• Препаратлар юқори дозада қўлланганда кескин вазодилатация ва шу билан боғлиқ организмда суюқлик ушланиб қолиши, шишлар, бош оғриши, бурун битиб қолиши, симпатик нерв тизимини рефлектор фаоллашиб, тахикардия ривожланиши, ритм бузилиши, стенокардия хуружларини кўпайиши ҳолатлари кузатилиши мумкин.

• Бўшашиш, тез чарчаш, уйқучанлик, бош айланиши ва артралгия. Празозин ва теразозин сийдик ажралишини тезлаштириши мумкин. Теразозин билан курсли даволаш ўтказилганда гематокрит, гемоглобин, умумий оқсил ва альбуминлар миқдорини пасайиши, лейкопения чақириши мумкин.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЛАР

Тарихий маълумотнома

β-Адреноблокаторларни ишлаб чиқарилиши ва ўрганилиши учун Алквистнинг гипотезаси назарий асос бўлди, унга асосан катехоламинларнинг таъсири икки турдаги – α ва β адренорецепторларга кўрсатадиган таъсири билан белгиланади. Биринчи β-адреноблокатор дихлоризопреналин 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, аммо 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, бисоперолол, 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-адреноблокатор — 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 Бетаксолол	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 бил боғлиқ. Рецепторлар билан боғланиб, β-адреноблокаторлар норадреналин а адреналинни кўрсатадиган таъсирига қаршилик қилади, G-оқсилни аденилат циклазага кўрсатадиган рағбатлантирувчи таъсирини сусайтиради. Аденилатцикла фаоллигини пасайиши цАМФ ҳосил бўлишини камайтиради, бу эса ўз ўрнид кальций ионларини кардиомиоцитларга тушишини камайишига олиб келади. Ca^{2+} тропонин С ва актин-миозин комплексларини ҳосил бўлишини секинлашуви нати жасида юрак қисқаришлар кучи (манфий инотроп таъсир) камаяди. Юракнин ўтказувчан тизими ҳужайраларида кальций миқдорини камайиши ЮҚС камайиш (манфий хронотроп таъсир) ва ўтказувчанликни сўндирилиши (манфий дромотроп таъсир) ҳамда автоматизмни пасайишига (манфий батмотроп таъсир) олиб келади Юрак қисқаришлар кучи ва сонини камайиши натижасида миокардни кислородг бўлган талаби камаяди, шунинг учун бу гуруҳ препаратлари антиангинал дори восп таси сифатида ҳам қўлланиши мумкин.

Антиаритмик таъсири препаратларни ўтказувчанлик ва автоматизмни сўндириш хусусияти билан боғлиқ.

Буйракнинг юкстагломеруляр аппарати ҳужайраларида β_1– адренорецепторларни блокадаси натижасида кальций миқдорини камайиши ренин секрециясини сўнишг билан кечади ва табиий, ангиотензин II ҳосил бўлиши ҳам камаяди. Бу юрак зар ҳажмини камайтириб, артериал босим пасайишига ҳам олиб келади ва бу дори восп таларнинг антигипертензив таъсирини белгилайди.

Бронх силлиқ мушакларининг β_2-адренорецепторлари блокадаси ҳам аденилат циклаза фаоллигини пасайиши ва цАМФ синтезини секинлашувига олиб келади бу эса бронх силлиқ мушаклари тонусини оширади. Ҳомиладор бачадон ва МИФ қисқарувчанлик фаоллиги ҳам ортади. Периферик артериола ва венулаларнинг торайиш периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини ортиши ва периферик қон айла нишини 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 ортишига тўсқинлик қилади, бунда учглицеридлар ва холестерин, ПЗЛП миқдори ортади. Холестерин, ЮЗЛП миқдорини камайиши ўр ўрнида атерогенлик коэффициентини ортишига олиб келади.

β-Адреноблокаторлар, айниқса, β_2-адреноблокаторлар жигарда глюкозадан гликоген синтезини фаоллашувини чақиради ва гликогенолизни сўндиради, бу айниқса, гипогликемик препаратлар қабул қилувчи қандли диабет беморларида гипогликемияга олиб келиши мумкин. Меъда ости безининг β_2-адренорецепторларини блоклаб ва инсулин секрециясини тўхтатиб, гипергликемия ҳам чақириши мумкин. Диабетга қарши даволаш назоратсиз ўтказилганда β-адреноблокаторлар буюрилиш фонида гипо- ёки гипергликемик комалар ривожланиши мумкин.

Фармакокинетика

Сувда ва ёғда эрувчанлигига кўра β-адреноблокаторлар 3 гуруҳга бўлинади:

• Липофил β-адреноблокаторлар (бетаксолол, 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 таъсирига учрайди. Липофил β-адреноблокаторлар (масалан, пропранолол) жигар қон оқимини камайтириб, жигардаги хусусий метаболизмини сусайтиради ва кейинги ярим чиқарилиш даври узаяди. Масалан, пропранолол узоқ

вақт қўлланганда ярим чиқарилиш даври 2-3 баробар узаяди. β-Адреноблокаторлар метаболизми тезлиги жигар фаолияти бузилганида – жигар циррози, СЮЕ, 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 ўзгармаган ҳолда (40–70 %) ёки метаболитлар шаклида чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври узоқ (6–24 с), буйрак етишмовчилиги, кекса беморларда бу кўрсаткич узаяди. Бундай ҳолларда препаратнинг суткалик дозаси ва буюрилиш сони камайтирилади. 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 ножўя таъсирлар чақиради, бу депрессив синдромли беморларда препарат танлаб берилганда инобатга олинади.

• Липо- ва гидрофил β-адреноблокаторлар – бисопролол (**Конкор, Конкор-кор, Эмкор, ЭмкорН, Бидоп** 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 камайтирилади.

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 инсульт ва ЮИК бирламчи олдини олиш мақсадида

• Миокард инфаркти қайталанишини олдини олиш

• Туғма Q-T оралиғи узайган синдромли беморларда тўсатдан ўлим ҳолатини олдини олиш

• Сурункали юрак етишмовчилиги (бисопролол, карведилол, метопролол)

• Симпатик нерв тизими таъсири ортиб кетиши билан кечадиган тизимли касалликлар (масалан, тиреотоксикоз, алкоголли абстиненция, эссенциал титраш)

Ножўя таъсирлар

Кардиоселектив β-адреноблокаторлар носелективларга нисбатан кам даражада ножўя таъсирлар чақиради ёки уларни ривожланиш даражасини камайтиради.

• Юрак қон-томир тизими томонидан – синусли брадикардия, синус тугуни бўшашиши синдроми белгиларини кучайиши, AV-ўтказувчанликни секинлашуви, 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, рухий тушкунлик, бош оғриши, бош айланиши.

• Сийдик ажратиш ва жинсий органлар томонидан — сийдик қопи бўшашиши бузилиши ва эркакларда жинсий фаолиятни пасайиши. Ҳомиладор бачадонни қисқарувчанлигини ортиши.

• Аллергик реакциялар — кам ҳолларда.

• Метаболик бузилишлар — қоннинг липидли таркибини бузилиши, гипо- ёки гипергликемия.

β-Адреноблокаторларнинг энг хавфли ножўя таъсирларидан бири — препаратни қабул қилиш тўсатдан тўхтатилганда ривожланадиган «тўхтатиш» синдромидир (β-адренорецепторлар зичлигининг сезгирлиги ва/ёки ўзгариши ортиб кетиши натижасида). Тўхтатиш синдроми симпатикомимия учун хос бўлган қатор клиник симптомлар кўринишида кечади — тахикардия, артериал босим кўтарилиши, юрак оғриқлар, ҳатто миокард инфаркти ривожланишгача, безовталик, титраш. Шунинг учун β-адреноблокаторларни секин-аста, аввал дозани камайтириб, сўнг қабул қилиш оралиғини узайтирган тартибда бекор қилинади.

Қарши кўрсатмалар

Буюришга *абсолют қарши кўрсатма* — ЮҚС 50дан кам бўлган брадикардия, синус тугуни 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.уе. кам).

Нисбий қарши кўрсатмалар — қандли диабет, меъда ва 12б. ичак яра касаллигининг авж олиш даври, периферик қон айланиши бузилишлари, рухий тушкунлик ҳолатлари, ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар.

Ҳомиладорлик даврида β-адреноблокаторлар буюрилганда уларни ҳомилага кўрсатадиган фойдаси ривожланиши мумкин бўлган хавфдан устунлигини 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 куни 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 сиднонимлар киради.

Тарихий маълумотнома

Нитроглицерин биринчи марта Собреро томонидан 1846 йили синтез қилинган. Ана шу моддани тилга қўйилса, кучли бош огриши 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 пахтани 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 бартараф 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, Игнарро ва Мьюреллар аниқлашди, ва 1998 йили ана шу кашфиёт учун Нобель мукофотига сазовор бўлишди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу дори воситаларининг томир кенгайтирувчи таъсири дастлабки молекуладан азот оксид ажралиб чиқиши билан боғлиқ, чунки азот оксиднинг етарли миқдорда ҳосил бўлмаслиги ёки тез парчаланиб кетиши коронар ва бошқа томирларнинг спазмига олиб келиши мумкин. Азот оксид гуанилатциклазани фаоллаштиради ва цГМФ миқдорини оширади, бу эса, томирлар силлиқ мушакларини бўшаштиради ва вазодилатацияга ҳамда тромбоцитлар агрегациясини секинлашуви ва уларнинг дезагрегациясига олиб келади.

Хажмли 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 кенгаяди ва йирик артериялар ҳам кенгайиб бошлайди. Артериолалар эса – анча катта дозада (0,4–0,6 мг) кенгаяди.

Веноз вазодилататорларнинг антиангинал таъсири қуйидаги механизмлар билан боғлиқ:

• Периферик венула 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 фонида 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.

Фармакокинетика

Нитроглицерин тил остига берилганда жуда тез сўрилади, таъсири 1 м бошланиб, 10–15 мин давом этади. Бу ярим чиқарилиш давринииг қисқалиги (1,4 мин) билан боғлиқ. Ичишга берилганда нитроглицерин МИЙ енгил сўрила (90 %), бироқ, ичак деворида тез ва интенсив метаболизм ҳамда жигарда бирлам ўтиш таъсирига учрагани сабабли биосингувчанлиги паст. Шунинг уч нитроглицерииии қўллаганда МИЙ тушмасдан ўтадиган трансдермал шакл (суртма дори ва пленка) ишлаб чиқарилмоқда. Бундан ташқари, стенокардия бартараф этилмайдиган хуружлари ва миокард инфарктида қўллаш учун вена ич томчилаб юбориладиган сувли ва спиртли эритмалари ҳам ишлаб чиқарилмоқда.

Стенокардия хуружларини олдини олиш учун нитроглицериининг таъсир узайтирилган шакллари – таблетка, капсула, пленка, суртма дори шакллари қў ланади. Микрокапсулалаш йўли билан яратилган нитроглицериининг таъсир узайтирилган шаклларига сустак, нитронг, тринитролонглар киради. Бу препар ларнинг таъсири 6–8 с давом этади.

Нитратутувчи препаратларга яна изосорбид-динитрат (нитросорбид, изок изомак ва ҳ.) ва изосорбид-5-мононитратлар (моносан, мономак ва ҳ.) ҳам кира Бу препаратлар сустакка нисбатан кучлироқ антиангинал таъсир кўрсатади. Изосорб динитрат тил остига қўйилганда тез сўрилади. Қондаги максимал миқдори аэрозо ингаляциясидан сўнг 2 мин ўтгач, тил остига қўйилганда эса, 2–5 мин аниқлана Ичишга қабул қилинганда МИЙ тез сўрилади, таъсири 15–20 мин бошланиб, 1 чўққисига етади. Препаратнинг вена ичига томчилаб юбориладиган шакллари ҳ мавжуд. Изосорбид динитрат ичишга қабул қилинганда жигардан бирламчи ўт тез ва интенсив метаболизмга учрайди ва фаол метаболитлар ҳосил қилади. Ҳос бўлган метаболитлар ўзгармаган препаратга нисбатан секинроқ чиқарилади. Изосорб динитратни бир марта қабул қилингандаги ярим чиқарилиш даври 2 с, кур буюрилганда эса 8 с ташкил қилади. Ажралиб чиққан фаол метаболит изосорби 5-мононитрат изосорбид динитратдан фарқли, жигарда бирламчи ўтиш таъсир учрамайди ва табиий, биосингувчанлиги юқори бўлади. Изосорбид-5-мононитратни ярим чиқарилиш даври 4,1 с. Ҳозирги вақтда динитратларнинг (кардикет) ҳам мононитратларнинг (моносан-ретард, оликард) ретард (таъсири узайтирилга шакллари яратилган. «Ретард» препаратлар қонга яхши сўрилади, бир мунча тур ва юқори (90%) биосингувчанликка эга, оддий шаклларга нисбатан ярим чиқарил даври узоқроқ. Қондаги терапевтик самарали миқдори 12 ва ундан кўпроқ со сақланади ва препаратни кунига 1-2 марта қабул қилиш имконини беради.

Сиднониминлар гуруҳининг вакили – молсидоминдир. Препарат МИЙ яхш сўрилади, нитроглицерингга нисбатан анча кам даражада жигарда бирламчи ўти таъсирига учрайди, шунинг учун ичишга буюрилганда биосингувчанлиги анча юқо (70 %) ҳисобланади. Ярим чиқарилиш даври 2 с. Ичилганда таъсири 20 мин бош ланиб, 30–60 мин чўққисига етади ва 4–6 с давом этади.

Кўрсатмалар

- Стенокардия хуружларини бартараф этиш ва олдини олиш
- Ностабил стенокардияни даволаш ва коронароспазмни бартараф этиш
- Ўткир ва сурункали юрак иши етишмовчилиги
- Хирургик муолажаларда гипотонияни бошқариш
- Кичик қон айланиш доирасидаги гипертензия (комплексли даволанда), ўпк шишни

• 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 охирги диастолик босими паст бўлган ўткир чап қоринча етишмовчилиги
• 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 хавфсизи ҳисобланади.

• Энг кўп ривожланадиган ножўя таъсирларидан бири бош оғриғи ҳисобланади, чунки нитратлар буюрилганда юз томирлари ва мия қобиғлари артериолалари 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 киради. Ёки беморларга молсидомин қабул қилиш тавсия этилади.

• Кейинги энг кўп учрайдиган ножўя таъсири бу – артериал босимни тушиб кетиши, вертикал ҳолатда бу таъсир кўпроқ кузатилади.

• ЮҚС ва миокард қисқарувчанлигини ортиши миокардни 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 пластир 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 тезлиги 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 дев рецепторлари сезгирлиги ва антиангинал самарадорлик тез тикланади. Нитрат нисбатан толерантликни тиклаш учун 24 соатдан бир неча кунгача вақт кер Нитратларга нисбатан толерантлик ривожланмаслигини олдини олиш учун ку 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 метаболи тезлашиб, самарадорлиги пасайиши мумкин. МОС ингибиторлари аксин нитратларнинг таъсирини кучайтириб юбориши мумкин.

Бошқа вазодилататорлар, учциклик антидепрессантлар, спиртли ичимлик нитратларнинг гипотензив таъсирини оширади.

ЮИК комплекс даволашда нитратлар ва молсидомин кальций антагонистла (верапамил, дилтиазем) ва β-адреноблокаторлар билан бирга қўлланади. У рефлектор тахикардияни бартараф этади ёки камайтиради ва веноз вазодилатат ларнинг антиангинал таъсирини кучайтиради. Бироқ, артериал босим кескин ту кетиши мумкин, шунинг учун шифокор назорати зарур.

Қисқа таъсир этувчи нифедипинни нитратлар билан комбинацияда қўлл мақсадга мувофиқ эмас, чунки бунинг фонида тахикардия кучайиб, артериал бос кескин тушиб кетади.

АРАЛАШ ВАЗОДИЛАТАТОРЛАР

Тарихий маълумотнома

Бу модда 1850 йилдан бери маълум бўлиб, одамда кўрсатадиган гипотенз таъсири 1929 йилдаёқ ёритиб берилган. Бироқ, 1950-йилларнинг ўрталаридагин *натрий нитропруссид* оғир даражали артериал гипертонияда АБ самарали, тез в хавфсиз тушириши кўрсатилган.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Натрий нитропруссид силлиқ мушакли томирларда цГМФ миқдорини ошири йўли билан силлиқ мушак ҳужайрали артерия ва веналарни бўшаштиради. Артерио ва веналарни кенгайтириб, периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми, олди- в кейинги зўриқишни пасайтиради, натижада чап қоринча иши самарадорлиги ортад ва юрак зарб ҳажми ҳам ортади. Периферик қон-томирлар ҳажмининг камайиш ҳам тизимли, ҳам кичик қон айланиш доирасидаги артериал босимни (олди зўриқишни камайиши) пасайишига олиб келади.

Фармакокинетика

Натрий нитропруссид эритроцитлар ферментлари билан метаболизланиб цианидлар ажратиб чиқаради, улар эса жигарда тиоцианатларга айланади. Тиоциа натнинг ярим чиқарилиш даври натрий нитропруссиднинг ўзига нисбатан анч узоқроқ ва 84–156 соатни ташкил этади, шунинг учун қайта қўйилганда йиғилиб метаболик ацидоз ривожлантириши мумкин.

Натрий нитропрусид вена ичига томчилаб юборилганда таъсири 0,5–1мин бошланиб, 5мин чўққисига етади ва инфузия тугагач, таъсири 5–10 мин тугайди

Кўрсатмалар

- Оғир даражали гипертоник кризлар, ўпка шиши
- Хирургик муолажаларда бошқарилувчи гипотонияга эришиш учун

Дозалаш тартиби

Препарат вена ичига томчилаб 0,25–0,5 мкг/мин тезликда юборилади; зарур ҳолларда дозани 8 мкг/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 йиғилиши натижасида бўшашиш, ориентациянинг бузилиши, тутқаноқлар ривожланишига олиб келиши мумкин.
- Артериал босимни кескин тушиб кетиши мудек 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 рефлектор тахикардия ва ўрганиб қолишни чақириши 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 (Reece, 1981). Маълум бўлган ўхшаш препаратларнинг хеч бири гидралазин олдида афзалликка эга эмас.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Миноксидил ва никорандилнинг томир кенгайтирувчи таъсири артериолаларнинг силлиқ мушакли ҳужайра қобиғида калий каналларини фаоллаштириши билан боғлиқ бўлиб, ҳужайрага кальций тушишини камайтиради. Препаратлар веналар тонусига деярли таъсир кўрсатмайди. Бу ДВ ЮҚС рефлектор оширади, миокард қисқарувчанлигини кучайтиради, минутли ва зарб ҳажмларни оширади. Рефлектор 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 йиғилишида 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, юр
ва буйракнинг қон билан таъминланиши яхшиланади. Кучли вазодилатацио
(тахикардия, миокардни кислородга бўлган талабини ортиши ва ҳ.) жавоб
ривожланадиган компенсатор реакциялар препаратнинг самарадорлигини чекла

Фармакокинетика

Миноксидил МИЙ яхши сўрилади (95 %), қон плазмаси оқсиллари билан деяр
боғланмайди. Ичишга қабул қилинганда максимал миқдори 30–60 мин аниқланад
ярим чиқарилиш даври 4 с, аммо препаратнинг фаол метаболитлари организм
йиғилгани учун таъсири 24–48 с давомида сақланади. Асосан метаболитлар шакл
буйраклар орқали (80 %) чиқарилади, шунинг учун СБЕ организмда йиғилмайд
Гидралазин ичилганда 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, метаб
лизмига организмнинг жигардаги хусусий ацетилланиш тезлиги таъсир кўрсата
Препарат таъсири ичишга берилганда 20–30 мин бошланиб, 3–8 с давом этад

Қарши кўрсатмалар

Миноксидилни қўллашга қарши кўрсатмалар – феохромоцитома, 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 оғриқлар кучайиши мумки

Ножўя таъсирлари

- Тахикардия
- Организмда суюқлик ушланиб қолиши
- Бош оғриши
- Стенокардия хуружлари ривожланиши
- Диспептик бузилишлар

Гидралазин катта дозаларда (200–400 мг) қўлланганда (айниқса, сусг ацети
ланишда) қизил югурдаксимон синдроми ривожланиши мумкин.

Тўхтатиш синдроми ривожланмаслиги учун препарат секин-аста бекор қилини
керак.

СУСТ КАЛЬЦИЙ КАНАЛЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ

Бу ДВ потенциал боғлиқ кальций каналларини танлаб блоклаб, ҳужайрад
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 куч
камайтириши мумкин экан. Голфред ва олимларнинг кўрсатишича, пиперазиннин

дифенилли унумлари *циннаризин* ва *лидофлазин* баъзи рағбатлантирувчилар чақирган силлиқ мушакли томирларнинг қисқаришини сўндиради, уларнинг таъсири эса, кальцийнинг ҳужайра ташқарисидаги суюқликдаги миқдорини ортиши билан бартараф бўлади. *Олимлар бу препаратларни «кальций антагонистлари» деб номлашди. 1962 йилда* Хасс ва Хартфеллер, *верапамил* бошқа вазодилататорлардан 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 ҳужайраларга кальцийни киришини камайтиради ва шу йўл билан уларнинг қисқарувчанлигини сўндиради.

Таснифи

Бу таснифи 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 Исрадипин 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 ҳужайра ичига кальций ионлари киришини тўтатиш хусусияти ташкил этади. Блокада деполяризацияга жавоб тариқасида ана шу каналлар орқали ҳужайри ичига кальций ионлари киришини бузади; шундай қилиб, цитоплазматик қобиғ остида кальцийнинг катта миқдори ҳосил бўлмайди. Шунинг учун саркоплазматик ретикулумдан кальций ионлари ажралиб чиқмайди ва бу ионларнинг миқдори тропонин С билан бирикиш 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 блок бу пейсмейкер ҳужайралари фаоллигини сўнишига (манфий батмотроп таъс AV-тугун фаоллигини пасайиб, ўтказувчанликни сўндирилишига (манфий дром таъсир) олиб келади. Бензодиазепин унумлари (дилтиазем) ҳам ана шу меха орқали таъсир кўрсатади. Дигидропиридин унумлари миокарднинг кальций кана ва юракнинг ўтказувчан тизимига деярли таъсир кўрсатмайди.

Барча кальций антагонистлари томирлар силлиқ мушакларида жойлаш каналлар орқали кальций ионларининг киришини бузади, натижада силлиқ муш томирлар қисқариши учун зарур бўлган моддалар билан кальцийнинг бирикма ҳосил бўлмайди ва томирлар кенгаяди (жумладан, коронар томирлар).

Фенилалкиламин ва бензодиазепин унумлари миокард қисқарувчанлиги пасайтириши, ЮҚС камайтириши ва бўлмача-қоринча ўтказувчанлиги секинлаштириши мумкин. Шунинг учун бу препаратлар *кардиоселектив* ёки *брадикардитик* деб аталади. Улар антиаритмик таъсирга ҳам эга бўлиб, антиаритм дори воситаларининг IV-синфига киритилади.

Дигидропиридин унумлари томирлар силлиқ мушакларига таъсир кўрсатади, ам синус тугуни ва AV-ўтказувчанликнинг фаолиятига клиник аҳамиятга эга дараж таъсир кўрсатмайди. Улар *«вазоселектив»* деб аталади. ЮҚС камайтирмайди, бирин авлод дигидропиридин унумлари (нифедипин) эса аксинча, томирларни яқ кенгайишига жавоб тариқасида симпатоадренал тизимнинг рефлектор фаоллашу ҳисобига ритмни тезлаштиради. Вазоселектив препаратлар коронар қон оқим кучлироқ ижобий таъсир кўрсатади.

Сует кальций каналларининг блокаторлари қатор экстракардиал таъсирларга эг

• Бу препаратлар антисклеротик таъсир кўрсатади, чунки улар силлиқ мушак ҳужайралар пролиферациясини секинлаштиради, томирлар ички пардаси (интим гиперплазиясини ингибирлайди, макрофагларнинг холестерин эфирларини ушла олиш қобилиятини камайтиради, антиоксидант таъсир кўрсатади. Бундан ташқар кальций антагонистлари ПЗЛП/МЗЛП нисбатига таъсир кўрсатиб, томир девори эркин холестеринни сингиб киришига тўсқинлик қилувчи қобиқларни турғун лаштиради.

• Нефропротектив таъсир буйрак қон оқими ва базида коптокчалар фильтр ацияси тезлигини ошириш хусусияти билан боғлиқ. Бу таъсир верапамилда кучлир намоён бўлади.

• Қандли диабет беморларида углеводлар алмашувига ижобий таъсир (верапамил кўрсатилади – глюкозага нисбатан толерантлик яхшиланади, чунки бу препаратла гепатоцитларининг глюкозани ушлаб қолишини кучайтиради ва меъда ости без оролча аппаратининг α-ҳужайраларида глюкагон секрециясини сўндиради.

• Антиагрегантлик фаоллик дигидропиридин унумлари учун кўпроқ хос. Бу механизм тромбоксан A_2 синтезини сўндирилиши ҳамда простациклин ва эндоте лийни 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 танла 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, исрадипин, 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 гипопротеинемия 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 шуни 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-зўриқишни камайтириб, миокардни кислородга бўлган талабини камайтиради ҳамда коронар қон-томирларни кенгайтириб, коронар қон оқимини (дигидропиридин унумлари) оширади. Бу препартларнинг антисклеротик, гиполипидемик ва антиагрегант таъсирлари ҳам юрак ишемик касаллигида ижобий самара беради.

• Вазоспастик стенокардия (Принцметал стенокардияси). Дигидропиридинли кальций антагонистлари юқори даражада коронар артериялар спазмини 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 ҳажмини 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 қаршилик кўрсатади. Гипотензив таъсири бўйича сust 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 таблеткаси 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 тугуни 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) – тўпиқ, кафт, кафтнинг ички томонтда шишлар пайдо бўлиши.
- Брадикардия, синуаурикуляр ва AV-блокадалар (верапамил ва дилтиазем).
- Артериал босим пасайиши. Бу ножўя таъсир ривожланишига юқори дозалар, кексалик, 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

Суст кальций каналлари блокаторларининг бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари 58-жадвалда келтирилган.

58-жадвал

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 ҳ.)	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, трандолоприл ва бошқалар киради. Улар артериал гипертония ва қон айланиш етишмовчилигини даволашда кенг қўлланади ва юрак ишемик касаллигини даволаш стандартларига киради.

Тарихий маълумотнома

1960 йили Феррейр ҳамкасблари, «жарарак» ҳайвони заҳари брадикинин нисбатан реакцияни кучайтирувчи модда тутишини аниқлашди. Улар кининаза (брадикининни инактивацияловчи фермент) ингибирловчи пептидлар туркуми тегишли экан. Эрлес ҳамкасблари билан, АПФ ва кининаза II – бир хил фермент эканини аниқлашди. Шундай қилиб, АПФ бир томондан кучли прессор модда ангиотензин II моддасини, иккинчи томондан – энг кучли вазодилататор брадикининни парчаланишини катализ қилади. Кейинги босқичда АПФнинг пептид ингибитори тепротид (нонапептид) синтез қилинди ва эркин хохловчиларда синовдан ўтказилди. Гипертония касаллигида препарат ангиотензин рецепторларининг пептид блокаторларига нисбатан бирмунча самарали гипотензив восита бўлиб чиқди, бундан ташқари, юрак етишмовчилиги беморлари ахволини яхшилади. Ана шу кузатувлар АПФ ингибиторларининг ичишга қабул қилинадиган шаклларини ишлаб чиқаришга ундади. Бу гуруҳнинг биринчи препарати *каптоприл* бўлди (Cushman et. Al., 1977).

Таъсир механизми ва фармакологик таъсирлари

Бу препаратларининг таъсир механизми ангиотензин алмаштирувчи ферментни ингибирланиши билан боғлиқ. Маълумки, биологик фаол бўлмаган модда – ангиотензиноген жигарда ҳосил бўлади. У ренин билан ўзаро таъсирлашиб, фаоллиги кучсиз бўлган декопептид – ангиотензин I айланади. Ангиотензин I ангиотензин алмаштирувчи фермент таъсирида фаол октапептид – ангиотензин II айланади. Ангиотензин II кучли томир торайтирувчи таъсирга эга ҳамда альдостерон синтези ва секрециясини рағбатлантириб, организмда натрий ва сув ушланиб қолишига айланаётган қон ҳажми, калийурезни ортишига олиб келади. Бундан ташқари, АПФ брадикинин (вазодилатацияловчи модда) парчаланишини кучайтиради. Оддий шароитда прессор тизимлар, яъни вазоконстрикция чақирувчи РААТ ва САТ вазодилатация чақирувчи депрессор тизим (асосий таъсир этувчи модда брадикинин бўлган калликреин-кинин) таъсирига қарши туради. АПФ иккала тизим ишида: ҳам вазодилатация, ҳам вазоконстрикцияда иштирок этади. Артериал гипертония ва СҚАЕ ана шу тизимларнинг нормал бошқаруви бузилади ва прессор тизимларнинг самараси устун бўлади.

РААТ фақат қон плазмасида эмас, балки бошқа орган ва тўқималарда ҳам аниқланган, у ердаги миқдори плазмадаги миқдоридан анча кўп бўлиб, 90 % : 10 % нисбатни ташкил қилади. Тўқимали ва плазмали РААТ таъсирлари турлича: плазмали тизим тез фаоллашиб, қисқа таъсир кўрсатади. Тўқимали тизим фаоллиги секин-аста фаоллашиб, узоқ вақт сақланиб қолади.

Тўқимали ҳамда плазмали РААТ фаолияти натижасида пайдо бўладиган ангиотензин II кучли вазоконстриктив таъсирга эга. Бу симпатик нерв охирларидан норадреналинни кучли ажралиши, яна бир кучли вазоконстриктор – эндотелин I чиқарилишини кучайиши ҳамда ангиотензин рецепторларига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатилиши билан боғлиқ.

РААТ тўқимали бўлаги органларнинг жароҳатланиши – миокард ва периферик томирларда мушакли толаларнинг гипертрофияси ва фиброзига (буйрак, кўз остки ва бош мия томирлари жароҳатланиши ва ҳ.) жавобгар.

Баъзи АПФ ингибиторларининг тўқимали ва плазмали АПФ нисбатан яқинлик даражаси (аффинитети) турлича. Энг кучли таъсирни иккала 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, AV-ўтказувчанлик, синус тугуни автоматизми ва миокард қисқарувчанлигига таъсир кўрсатмайди. Мураккаб механизмлар натижасида, АПФ ингибиторлари веноз томирларни ҳам кенгайтириб, қонни юракка қайтиши ва кичик қон айланиш доирасидаги босимни пасайтиради.

АПФ ингибиторлари томирлар эндотелийи фаолиятини яхшилайди, 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 метаболик нуқтаи назардан нейтралдир – липидлар алмашуви, сийдик кислота миқдори ва электролитлар мувозанатига салбий таъсир кўрсатмайди. Препаратлар тўхтатилганда АБ кўтарилмайди, чунки АПФ ингибиторларига тўхтатиш синдроми хос эмас.

АПФ ингибиторлари кучли нефропротектив таъсирга эга бўлиб, буйрак ичи гемодинамикасига ижобий таъсир кўрсатади. Улар коптокчалар ичи гипертензияси ва тубулоинтерстициал фиброзни камайтиради, протеинурияни камайтиради, буйрак жароҳатланишининг зўриқишини секинлаштиради.

Таснифи

АПФ ингибиторлари ангиотензин алмаштирувчи фермент билан боғланадиган молекула бўлагининг кимёвий тузилишига кўра 3 гуруҳга бўлиниши мумкин, ваҳоланки, қабул қилинган умумий таснифи мавжуд эмас:

- Сульфгидрил гуруҳ тутувчи АПФ ингибиторлари (каптоприл)
- Карбоксил гуруҳи тутувчи АПФ ингибиторлари ёки карбоксалкилдипептидлар (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, цилазаприл, беназеприл, квинаприл, спираприл, трандолаприл)
- Фосфорил гуруҳи тутувчи АПФ ингибиторлари (фозиноприл)

Клиник фармакология нуқтаи назаридан, физикавий-кимёвий ва фармакокинетик хусусиятларни (Opie L., 1994; Сидоренко Б.А., 1998) мужассамлаштирадиган таснифи ҳам аҳамиятга эга. Бунга асосан, АПФ ингибиторлари 3 гуруҳга бўлинади:

I. Липофил препаратлар – каптоприл, алацеприл, альтиоприл, фентиоприл

II. Липофил про-дорилар, улар диацид метаболитларга метаболик трансформацияланган 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.

Мазкур таснифи 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 фаоллиги 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 сутида аниқланади.

Иккинчи гуруҳ препаратлари каптоприлдан таъсир давомийлиги бўйича устун туради, 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. IIA 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. IIB гуруҳ 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, протеинурияда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.
- Сурункали юрак иши етишмовчилиги (АБ кўрсаткичидан қатъий назар), бунда 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).

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 эмизикли даврлар
- Болалик даври
- Буйрак фаолияти бузилишининг оғир даражалари
- Гиперкалиемия
- Буйрак трансплантациясидан кейинги ҳолат
- Буйрак артериясининг икки томонлама стенози
- Гипертрофик кардиомиопатия

Ножўя таъсирлари

АПФ ингибиторлари одатда яхши кўтарилади. Ножўя таъсирлари жуда яққол ривожланмаган ва тез йўқолади, булар – бош айланиши, бош оғриши, чарчаш хисси, иштаҳанинг пасайиши, кўнгил айниши. 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 айниши, қоринда оғриқ, қусиш, диарея ёки қабзият.
- Жигарда метаболизмга учрайдиган препаратлар қабул қилинганда қондаги жигар ферментлари, билирубин миқдорини ортиб кетиши, гепатит, холестаз, жигар етишмовчилиги ривожланиши мумкин.
- Фотосенсибилизация, тошмалар.
- Неврологик бузилишлар – безовталик, рухий тушкунлик, уйқунинг бузилиши, невропатия, бош айланиши, титраш ва ҳ.

• Қон тизими томонидан – лейкопения, агранулоцитоз, камқонлик. Бунда ножўя 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 таъсирининг кучайиши
	Кальций антагонистлари	Гипотензив таъсирининг кучайиши
	Клофеллин	Гипотензив таъсирнинг пасайиши
	Калий тузлари	Гиперкалиемия
	ЯҚНДВ	Гипотензив таъсирининг камайиши
	Антацидлар	Сўрилишнинг пасайиши
	Анестетиклар	Гипотензив таъсирнинг кучайиши
	Эстрогенлар	АБ кўтарилади
	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.

Қўлланганда гипотензив таъсирни ортиши ва ножўя таъсирларни бартараф бўлишига олиб келувчи самарали комбинацияларга АПФ ингибиторларининг тиазидсимон диуретиклар билан комбинацияланган қуйидаги препаратларни кўрсатиш мумкин: **Амприлен Н 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 қуйидаги препаратларни келтириш мумкин, масалан, **Экватор (амлодипин 5 мг+10 мг лизиноприл)**.

АНГИОТЕНЗИН II РЕЦЕПТОРИ АНТАГОНИСТЛАРИ

Бу гуруҳ препаратларига лозартан **(Сентор, Ко-Сентор, Лозап)**, эпросартан, кандесартан, валсартан **(Нортиван, 40, 80 ва 160 мг табл.)**, ирбесартан, телмисартан **(Мирел, Мирел НЦ)**, олмесартан препаратлари киради.

Тарихий маълумотнома

Ангиотензин рецепторлар блокаторларини яратиш ҳаракати 1970-йилларнинг бошида бошланган. Аввал ангиотензиннинг пептидли ўхшамалари синтезланди. Уларнинг барчаси ангиотензинли рецепторларнинг анчагина кучли блокатори бўлсада, аммо 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 AT_1-рецепторнинг пептидли блокатори – *лосартан* яратилди. 1995 йили лосартанни клиникада қўллашга ФДА томонидан рухсат берилди. Ҳозирги вақтга келиб, ФДА яна 5 та ангиотензинли рецептор блокаторларини қўллаш 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, аммо икки турдаги рецепторлар – AT_1 ва AT_2 яхши ўрганилган. Биринчи турдаги рецепторлар сатҳида амалга ошадиган ангиотензин II физиологик таъсирлари вазоконстрикция ва артериал босимни кўтарилиши, буйрак каналчалари ва ичакда натрий реабсорбцияси, альдостеронни ажралиб чиқиши, томир девори ва миокарднинг «ремоделированиесини» чақиради. AT_1 рецепторларни танлаб блоклаш фақатгина артериал гипертонияда ошган томирлар тонусини бартараф этиб, томирлар девори ва миокарднинг патологик «ремоделированиесини» 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 AT_2 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 AT_1 рецепторлари рақобатли (лозартан, эпросартан), бошқалари эса, рақобатсиз (вальсартан, ирбесартан, лозартаннинг фаол метаболити) блоклайди.

Ичишга берилганда препаратлар яхши сўрилади. Овқат препаратлар сўрилишига деярли таъсир кўрсатмайди (вальсартандан ташқари). Биосингувчанлиги 15 %–8 ташкил этади, энг кўп кўрсаткич ирбесартанга хос. Қондаги максимал миқдори терапевтик таъсири 1-2 с бошланади. Барча препаратлар қон плазмаси оқсиллари билан юқори даражада (95 % дан ортиқ) боғланади. Препаратлар жигарда қисман метаболизмга учрайди, бир қисми буйраклар орқали чиқарилади. Барча препаратларнинг ярим чиқарилиш даври бир марта қабул қилинганда 24 соатлик таъсирни 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, астения, рухий тушкунлик
- Нейтропения
- Аллергик реакциялар: ангионевротик шиш, эшакеми, тери қичиши
- Гиперкалиемия

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик
- Гиперкалиемия
- Препаратни кўтара 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.

Калийсақловчи диуретиклар, калий препаратлари билан бирга қўлланганда гиперкалиемияга олиб келиши мумкин.

Ирбесартанни дигоксин билан бир вақтда қўллаганда дигоксиннинг қондаги миқдори ортади (дигиталис заҳарланиш хавфи ортади).

Томирлар тонусини пасайтирувчи дори воситаларнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини 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

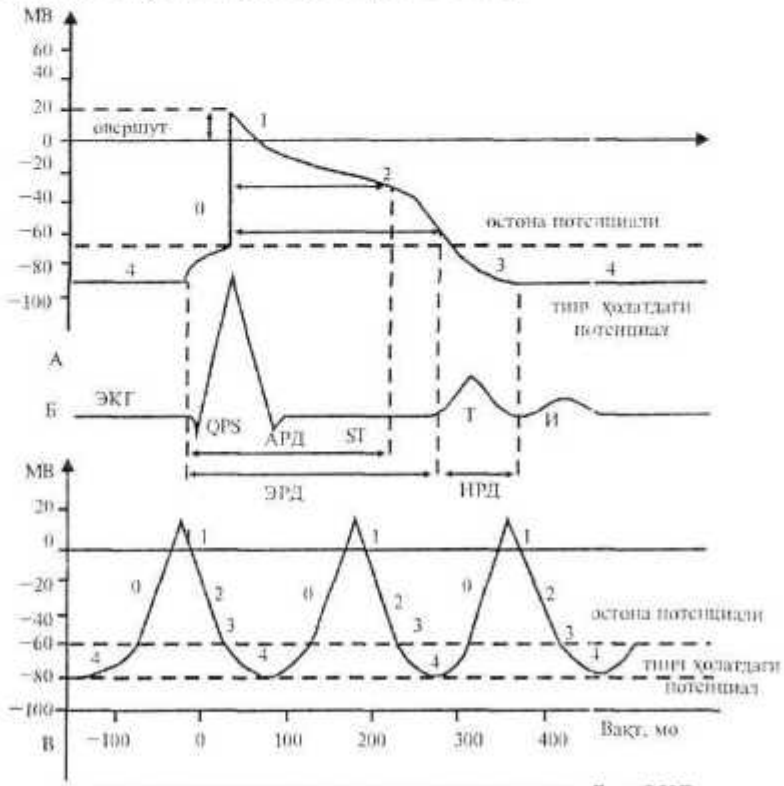
Шундай қилиб, антигипертензив дори воситалар ўзига хос таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлар, фармакокинетик хусусиятлар, алохида кўрсатма ва қарши кўрсатмаларга эга.

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 асоратлантириш 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 ўлим ривожланишининг сабабларидан бири бўлиши мумкин. Шунинг учун кескин аритмиялар ҳамда юрак ритми бузилишларини олдини олиш учун даволаш ўтказиш зарур. Ана шу мақсадда этиотроп даводан ташқари, антиаритмик препаратлар ҳам қўлланади.

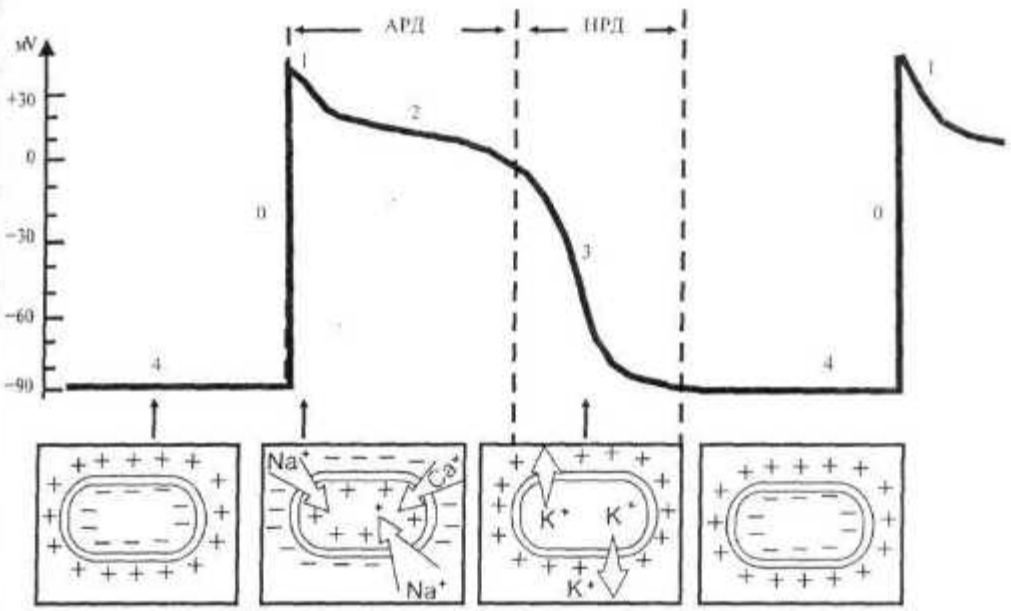
Маълумки, аритмиялар одатда миокард ҳужайраларининг электрик хусусиятларини туғма ёки орттирилган бузилишлари билан белгиланади. Барча антиаритмик препаратларнинг таъсир механизми уларни юрак ҳужайраларининг электрофизиологик хусусиятларига кўрсатадиган таъсирига боғлиқ.



А – мушак ҳужайрасининг таъсир потенциали; Б – ЭКГ;
В – пейсмекер ҳужайраларининг таъсир потенциали

16-расм. Ритм бошқарувчиси – пейсмекерларнинг 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 ташқарисидаги миқдорининг нисбати билан белгиланади. Бунда 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 тушиши ҳисобига тезда мусбат зарядга (+30 мВ) айланади. Шундан кейин ҳужайра тинч ҳолатга қайтади. Барвақт кузатиладиган тез реполяризация даврида (1 фаза) ҳужайрага хлор ионлари; сust реполяризация даврида (2 фаза) – натрий ионлари туша бошлайди; кечки реполяризация даврида (3 фаза) эса калий ионлари ҳужайрадан тез чиқиб кета бошлайди (17-расм).

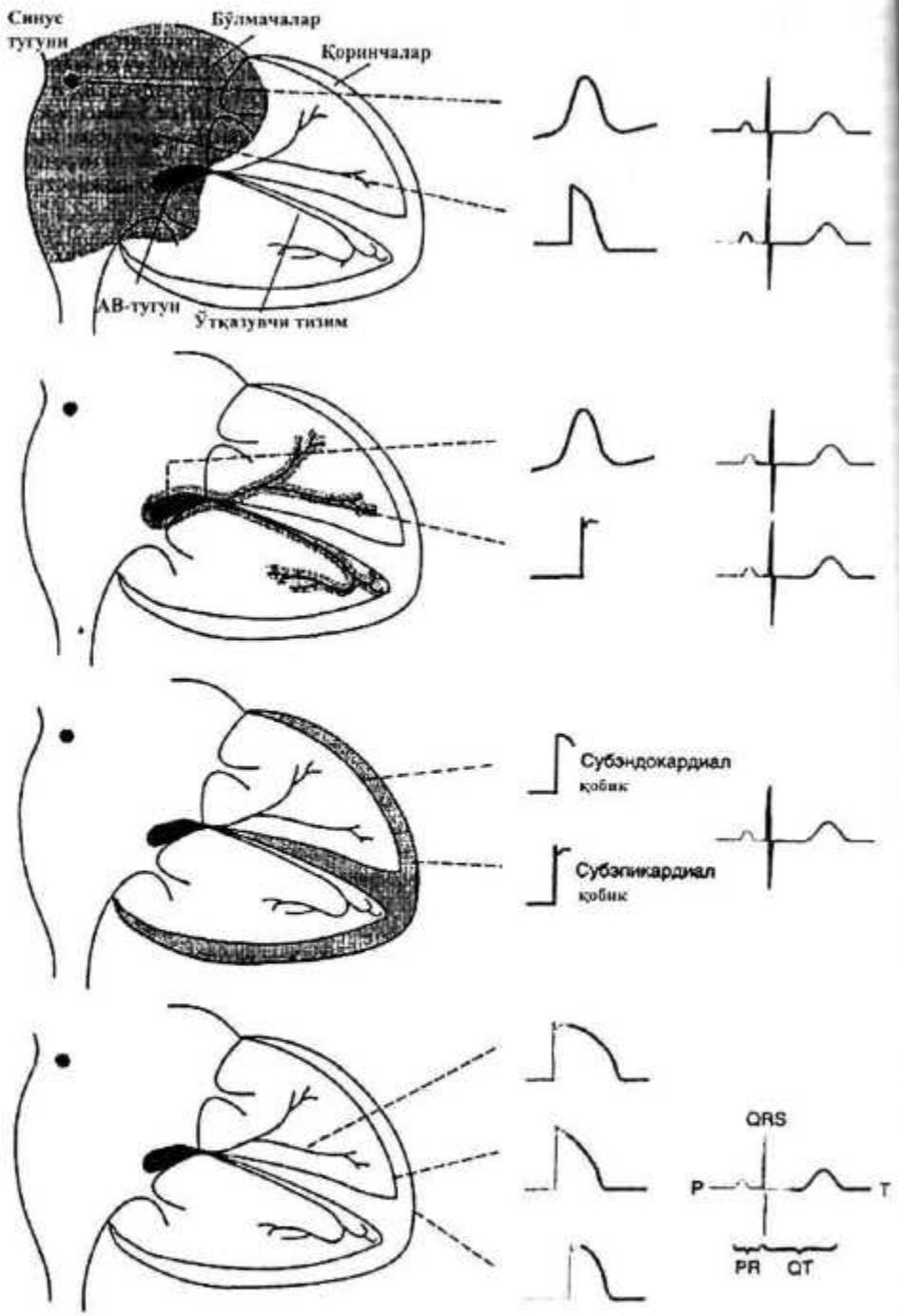


17-расм. Трансмембран таъсир потенциали

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 даврларнинг йиғиндисидан иборат. Самарали рефрактерлик даврида хохлаган электр сигнали таъсир потенциалини чақира олмайди, нисбий даврда эса – кучли таъсир сигналлари таъсир потенциалини чақира олади.

Юрак қўзғалувчанлиги юқори бўлган яна иккита қисқа даврлар мавжуд. ЭКГда уларга Т тишчанинг охирги қисми ва U тишча тўғри келади. Бу даврларда таъсир потенциалини сust сигналлар ҳам чақира олади (18-расм).



18-расм. Қўзғатувчини юракда тарқалиши.
Юракнинг турли бўлакларидаги таъсир потенциали кўрсатилган. Деполяризацияланган тўқима кул ранг, юракнинг қўзғалган бўлагига тўғри келган ЭКГ қисми қора ранг билан кўрсатилган.
Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Юрак ҳужайрасининг электрофизиологик хусусиятларига кўрсатиладиган таъсири 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 блоклаб, деполяризация (0 фаза) тезлигини секинлаштиради ҳамда калий каналларини бироз блоклаш хусусиятига эга, шунинг учун реполяризация узаяди (хинидин, прокаинамид, дизопирамид).

IB – бу препаратлар деполяризация тезлигига деярли таъсир кўрсатмайди ва реполяризацияни қисқартиради (лидокаин, мексилитин, токаинид).

IC – бу препаратлар деполяризация тезлигини секинлаштиради ва реполяризацияни деярли ўзгартирмайди (пропафенон, флекаинид, энкаинид, морацизин, этацизин).

• **II-синф** – бета-адреноблокаторлар (пропранолол, атенолол, бисопролол, метапролол, надолол, ацебутолол, карведилол).

• **III-синф** – асосан калий каналларига таъсир этувчи ва реполяризацияни узайтирувчи препаратлар (амиодарон, соталол, бретилия тозилат и бутилид).

• **IV-синф** – суст кальций каналлари блокаторлари (верапамил, дилтиазем).

Баъзи ДВ кўрсатилган таснифга кирмайди, аммо антиаритмик хусусиятга эга:

• Юрак гликозидлари (дигоксин, строфантин) ЮҚС камайтириш учун, айниқса, бўлмачалар хилпиллашида қўлланади.

• Электролитлар (парентерал қўлланадиган калий, магний препаратлари)

• М-холиноблокаторлар (атропин, белладонна препаратлари) брадикардияда, айниқса, синус тугунининг вегетатив дисфункцияси билан боғлиқ бўлган ҳолларда ЮҚС ошириш учун қўлланади.

• Трифосфадинин, аденозин.

• АПФ ингибиторлари қоринчали ритм бузилишларида самарали.

• Ангиотензина II рецептори антагонистлари (бўлмачалар хилпиллашида)

I СИНФ – МЕМБРАНА ТУРҒУНЛАШТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

IA-синф препаратлари натрий каналларини блоклаш хусусиятига эга бўлиб, деполяризация тезлигини пасайтиради ҳамда калий каналларини қисман блоклаши 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 автоматизмини сўндиради, миокарднинг 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 пўстлоғи билан даволашар эди (Levy and Azoulay, 1994). XX асрнинг бошларида хинна пўстлоғидан артимияга

қарши кучли фаолликка эга бўлган модда ажратилди. Бу модда хинидин бўл безгакка қарши препарат хининнинг диастереомери эди. 1920-йилдан бошл 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, ю тўқималаридаги миқдори қондагидан 4–10 баробар кўпни ташкил этади. Қ плазмаси оқсиллари билан 90 % ортиғи боғланади. Жигарда 70 % метаболизм учрайди, қолган қисми буйраклар орқали чиқарилади. Препаратнинг ярим чиқариш даври 5–8 с. Хинидин йўлдошдан ўтади, она сути орқали ажралади.

Хинидинни буюришга кўрсатмалар:

- Хилпилловчи аритмия, айниқса, электроимпульс даволаш ўтказилгандан сўн қайталанишини 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 тикланганидан сўн ушлаб турувчи даволашга – 0,2-0,3 г кунига 3-4 марта ўтилади.

Бўлмачалар ва қоринчалар экстрасистолиясида 0,2-0,3 г кунига 3-4 марта, қоринчалар тахикардияси пароксизмларида эса – 0,4–0,6 г ҳар 2-3 соатда буюрилади. Стационар шароитида хинидинни вена ичига томчилаб юбориш мумкин (масалан, хинидин глюконатининг 0,8г – 5 % 40 мл глюкоза эритмасида).

Қарши кўрсатмалар:

- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар
- Бўлмача-қоринча блокадаси (ҳатто, I-даражали AV-блокада)
- Препаратга нисбатан юқори сезгирлик
- Оғир даражали юрак иши етишмовчилиги
- Кучли кардиомегалия
- Кардиоген шок
- Ўпка артерияси ва бошқа томирлар тромбоэмболияси
- Оғир даражали буйрак ва жигар етишмовчилиги
- Дигиталис захарланиш
- Гис тутами оёқчаларининг кескин блокадаси

Ножўя таъсирлари

- Артериал босимни тушиб кетиши
- I – III даражали бўлмача-қоринча блокадаси, ҳатто юрак тўхтаб қолиши
- Асистолия
- Қоринчалар фибрилляцияси
- Синусли брадикардия ёки бошқариб бўлмайдиган тахикардия
- Диспепсия, кўнгил айниши, қусиш, диарея
- Эшитиш ва кўришнинг бузилиши
- Тромбоцитопения
- Эшакеми

Хинидиннинг токсик таъсирлари ЭКГда қуйидагича намоён бўлади: QRS комплекс кенгаяди, Q-T интервал узаяди, ST бўлак депрессияси, T тишча инвер-

синси ва Гис тутами оёқчалари блокадаси ривожланиши мумкин. QRS комплекс дастлабки кўрсаткичидан 25 % кенгайиб кетса, препарат беришни дарҳол тўхтатиш керак.

Прокаинамид (новокаинамид)

Препаратни ичишга, в/и, м/о буюрилади; ичишга қабул қилинганда МИЙ яхши сўрилади. 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 буйраклар 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 ритмни кескин бузилишларини (қоринчалар аритмияси, бўлмачалар титраши ва хилпиллаши пароксизмлари) бартараф этишда қўлланади.

Прокаинамидни қўллашга кўрсатмалар

- Барча турдаги қоринчалар аритмияси (дигиталис захарланишидан 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 давомида, сўнг ушлаб турувчи инфузия 2 мг/мин юборилади.

Миокард инфарктида артериал гипотонияни олдини олиш учун препарат мушак орасига юборилади.

Дизопирамид

Хинидинга ўхшаш, аммо сust намоён бўладиган холинолитик 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 %) буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади, қолган қисми эса жигарда метаболизмга учрайди.

Қўллашга кўрсатмалар

- Моно- ва политоп қоринчалар экстрасистолияси
- Вольф-Паркинсон-Уайт синдромидаги аритмиялар

• Қоринчали тахикардия

Қарши кўрсатмалар

• Кардиоген шок
• Оғир даражали СЮЕ
• II– III даражали AV-блокада
• Артериал гипотония
• Глаукома
• Простата бези аденомаси
• СБЕ

Дозалаш тартиби

Дизопирамидни ичишга 0,1-0,2 г кунига 4 марта берилади (суткалик доза 1-2
Даволашнинг бошида зўриқтирувчи доза – 0,3 г буюриш мумкин, сўнг 0,1–0,
ҳар 6 соатда. Миокард инфарктида в/и 0,1–0,15 г препарат 5мин давомида (5 мг/
юборилади.

I B-синф дори воситалари

Бу гуруҳ ДВ нормал юрак ритмида тезкор натрий каналларига сусттаъ
кўрсатади. Ўзига хос кинетикага эга экани туфайли, нормал тўқимада деполяри
цияниинг сусайишини чақирмайди. Бироқ, тахикардия, ишемия, гипокалиемия
ацидозда тезкор натрий каналларини блоклаб, деполяризация тезлиги ва ўтказу
чанликни яққол секинлаштиради. Бу препаратларнинг ўзига хос томони шундан
улар таъсир потенциали давомийлиги ва рефрактерлик даврларини қисқартиради.
препаратлар қоринчалар сатҳида қўзғалувчанликни сўндиради, шунинг учун қори
чали аритмияларни даволашда қўлланади. Оддий дозаларда миокард қисқарувчан
лигига таъсир кўрсатмайди.

Лидокаин

Ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, аммо жигарда бирламчи ўтиш таъси
рига тўлиқ учраб, парчаланиб кетади ва жуда паст биосингувчанликка эга бўлади
Антиаритмик препарат сифатида лидокаин фақат парентерал усулда қўлланади
в/и ва м/о. Вена ичига юборилганда препаратнинг қондаги миқдори икки фазали
ўзгаради. Биринчиси – тезкор фаза препаратнинг қон ва тўқималардаги тарқалиши
ва қисман метаболизмини акс эттиради. Бундаги ярим чиқарилиш даври 10мин ташкил этади. Иккинчи фаза лидокаиннинг жигардаги метаболизми, организмда тарқалиши ҳамда чиқарилишини акс эттиради. Бу фазадаги ярим чиқарилиш даври 1
с ташкил қилади. Бу вақт препаратнинг қондаги стационарли миқдорига эришишига тўғри келади. Лидокаиннинг асосий метаболизмга учрайдиган йўли оксидланиб сульфатларга конъюгацияланиши ҳисобланади. Жигар микросомаларидаги метаболизми жуда тез кечади ва жигарнинг функционал ҳолатига боғлиқ бўлади. Жигар циррози, СЮЕ ва СБЕ лидокаиннинг фармакокинетик кўрсаткичларини ўзгаради.

Қўллашга кўрсатмалар

• Қоринчали экстрасистолия, айниқса, ўткир миокард инфарктида
• Қоринчали пароксизмал тахикардия
• Қоринчалар фибрилляциясини олдини олиш

Қарши кўрсатмалар

• Синус тугуни бўшашиши синдроми
• II – III даражали AV-блокада
• Хинидин билан бир вақтда қўллаш

Дозалаш тартиби

Лидокаин вена ичига болюс усулида 80–120 мг, сўнг ушлаб турувчи инфузия (базис) сифатида 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 асистолия ривожланиш хавфининг ортиши, препарат дозаси ортиб кетганда нафасни тўхтаб қолиши ва нейротоксик таъсирлар (бош айланиши, парестезия, тилининг уюшиб қолиши) киради.

I С-синф дори воситалари

I С-синф ДВ натрий каналларининг фаол блокаторлари ҳисобланади. Улар деполяризация тезлиги ва импульс ўтказилишини секинлаштиради. Реполяризация ва рефрактерликка анча кам таъсир кўрсатади.

Бу препаратлар бўлмача ва қоринчаларнинг электрофизиологик хусусиятларига бир хил таъсир кўрсатади, шунинг учун бўлмачали ва қоринчали аритмияларда бир хилда самарали ҳисобланади.

Пропафенон

IC-синф препаратларига хос бўлган мембраностабилловчи таъсир билан бир қаторда, пропафенон бета-адренергик рецепторлар ва кальций каналларини қисман блоклайди, натижада зўриқишда ЮҚС ортишини камайтириш хусусиятига эга бўлади. Бу синфнинг бошқа препаратлари каби таъсир потенциали ва самарали рефрактерлик даврни узайтиради, юрак автоматизмини сўндиради.

Препарат ичишга буюрилади ва вена ичига юборилади. Ичилганда МИЙ яхши сўрилади, қондаги максимал миқдори 2-3 с аниқланади. Қон плазмаси оқсиллари билан 90 % боғланади, асосан жигарда метаболизмга учрайди. Ярим чиқарилиш даври 6-7 с.

Қўллашга кўрсатмалар

- AV-реципрок тахикардия, жумладан бета-адреноблокатор ва кальций антагонистлар билан ўтказилган даволашга резистент ҳолатлар
- WPW синдроми беморларида қоринча усти тахикардиясида
- AV-тутунли ва фокал бўлмача тахикардияси
- Барча турдаги қоринчали ва бўлмачали аритмияларни даволаш ва олдини олиш
- Зўриқиб борувчи хилпилловчи аритмияни бартараф этиш ва юракнинг органик патологияси бўлмаган беморларда синусли ритмни ушлаб туриш

Қарши кўрсатмалар

- Оғир даражали СЮЕ
- Кардиоген шок (аритмия сабабли ривожланган шаклидан ташқари)
- Кучли синусли брадикардия
- Синус тугуни бўшашиши синдроми
- Оғир даражали ўпканинг обструктив касалликлари
- Электролитлар мувозанатини бузилиши
- Артериал гипертония

Ножўя таъсирлари

• Бош айланиши, атаксия, кўнгил айниши, оғизда металл таъми (энг кў учрайдиган ножўя таъсирлар)

• Гипотония

• Проаритмик таъсир

Дозалаш тартиби

Препарат дозаси кардиолог назоратида беморга шахсий ёндошган ҳолда танланади 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 ҳоларда дозани 90–120 минутда қайтариш мумкин, умумий суткалик доза – 560 мг.

Флекаинид

Юрак қисқаришлар тезлигининг туридан қатъий назар, қўзғалиш ўтказилишини секинлаштиради.

Флекаинид МИЙ яхши сўрилади, плазмадаги максимал миқдори 2–4 с аниқланади. Қон плазмаси оқсиллари билан 40 % гача боғланади. Препаратнинг асосий қисми (70 %) жигарда метаболизмга учрайди, қолган қисми эса ўзгармаган ҳолда буйраклар 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, re-entry механизми бўйича ривожланувчи қоринчали аритмияни чақириши мумкин. Диспептик бузилишлар ва кўришнинг пасайиши кузатилиши мумкин.

II СИНФ – БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЛАР

β-Адреноблокаторлар катехоламинларнинг синус тугуни ритми бошқарувчиси, 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 ишемияни 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 турғунсизлигини камайтиради. β-Адреноблокаторлар қўлланганда катехоламинларнинг

(норадреналин) билвосита таъсирида кардиомиоцитлар гибернацияси ва апоптоз жараёнлари камаяди. Шундай қилиб, II-синф препаратлари миокардда импульсни айланма харакатини ривожланишига олиб келувчи жараёнларга таъсир кўрсатади ва тўхтатади, шу билан бирга «қўзғалишни 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, психоэмоционал 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
- Синоаурикуляр AV-ўтказувчанликни бузилиши
- Бронхоспазм
- Периферик артерия касалликларини қўзғалиши
- Сексуал дисфункция
- Руҳий тушкунлик (липофил препаратлар қабул қилинганда)

Пропранолол – бета-адреноблокловчи фаолликка эга (носелектив) бўлган биринчи препарат бўлиб, шу гуруҳнинг тимсолий вакили ҳисобланади. Липофил препарат бўлиб, МИЙ яхши сўрилади. Жигарда метаболизмга ва бирламчи ўтиш таъсирига учрайди. Биосингувчанлиги 10–30 %. Плазма оқсиллари билан 93% боғланади. Ярим чиқарилиш даври 2-3 с, шунинг учун кунига 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 метаболизмига учрайди. Биосингувчанлиги 50 %; ГЭТ яхши ўтади, она сутида аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 3–7 с, метаболизми 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 хусусияларти кексаларда, буйрак ва жигар етишмовчилиги бўлган беморларда дозалаш тартибига ўзгариш киритмасдан фойдаланиш имконини беради. Ярим чиқарилиш даври узоқ, шунинг учун суткасига 1 марта буюрилади.

Карведилол – α_1-, β_1- ва β_2-адренорецепторларнинг блокатори бўлиб, липофил хусусиятга эга. МИЙ яхши сўрилади. Жигарда метаболизмга ва жигарда бирламчи ўтиш таъсирига учрайди. Биосингувчанлиги 25–35 %. Ярим чиқарилиш даври 7–10 с, суткасига 1-2 марта буюрилади.

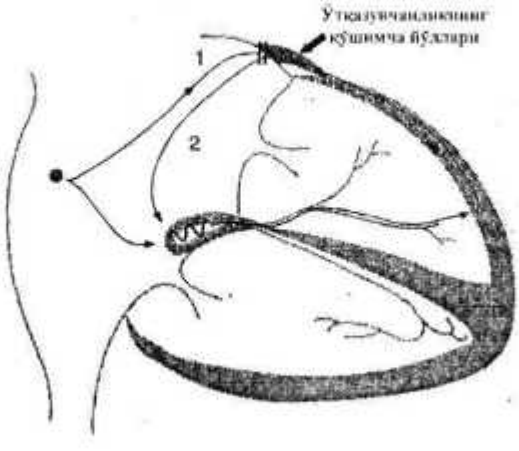
Небиволол – β_1-адренорецепторларга нисбатан юқори селективликка эга. Препарат томир кенгайтирувчи фаолликка эга бўлиб, эндотелийда оксид азот ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради.

III СИНФ – РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ИНГИБИТОРЛАРИ

Бу препаратлар калий каналларининг фаол блокаторлари бўлиб, реполяризация давомийлигини узайтиради. Бундан ташқари, маълум даражада натрий каналларини, суст кальций каналларини блоклаб, бета- ва альфа-адренорецепторлар фаолиятини секинлаштиради. Асосан таъсир потенциалини узайтириб, бўлмача, қоринча, Гис-Пуркинье тизими ҳамда импульс ўтказилишининг қўшимча (Кент) тутамидаги рефрактерлик даврларни оширади. Бу синф препаратлари автоматизмни сўндиради, катта дозаларда ўтказувчанликни секинлаштиради, қисқарувчанликка кўрсатадиган таъсири препаратнинг дозаси ва юбориш йўлига боғлиқ.

Амиодарон (кордарон)

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 акс эттиради. Биринчи фазада препарат нисбатан тез йиғилиб (3–10 сутка), нисбатан тез чиқиб кетади. Антиаритмик таъсирининг чўққиси зўриқтирувчи дозада берилган бўлса ҳам, 2-3 ҳафтадан кейин аниқланади. Қон плазмаси оқсиллари билан 95% ортиғи 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

• Гис 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).

Ичишга 0,4–0,6 г/сут 1-2 ҳафта мобайнида, сўнг ушлаб турувчи дозада (0,2 г/сут) ҳафтасига 2 кун танаффус қилиш тартибида буюрилади.

Ножўя таъсирлари

• Кўзнинг шох 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 инотроп таъсирга эга.

Амиодарондан фарқли, гидрофил препарат бўлиб, жигарда метаболизмга учрамайди, ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилади. Қондаги максимал миқдори 2-3 с кейин аниқланади. Ярим чиқарилиш даври 7-8 с.

Кўрсатмалар

Бета-адреноблокловчи таъсири 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 «пируэт» туридаги тахикардияни ривожланиш хавфини оширади (юқори дозаларда – 240 мг/сут ва кўпроқ берилганда). Аритмия ривожланиш хавфи гипокалиемияда ҳам ортиб кетади (калий миқдори назорати бўлиши керак).

• Брадикардия

• AV-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 СИНФ – СУСТ КАЛЬЦИЙ КАНАЛЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ

Аритмияларда кардиоселектив таъсиридан келиб чиққан ҳолда асосан верапамил ва камроқ ҳолатларда дилтиазем қўлланади. Улар асосан синоатриал ва AV-тугун деполяризация тезлигини белгиловчи сусг кальций каналлари фаолиятини бузади. Бу препаратлар автоматизмни сўндиради, импульс ўтказилишини секинлаштиради, бўлмача ва AV-тугун сатҳида қўзғалишнинг эктопик ўчоқлари фаоллигини сўндиради. Синус тугуни ҳужайраларининг бехосдан диастолик деполяризацияси ва бўлмача-қоринча тугундаги 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 болюс 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 тугуни 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 дизопирамид билан бирга қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Шундай қилиб, антиаритмик ДВ турли аритмияларда қўлланади. Ҳар бир гуруҳ ДВ қўллашга ўзига хос кўрсатма ва қарши кўрсатмалари мавжуд. Қуйидаги жадвалда антиаритмик ДВ қўллашга қарши кўрсатмалар умумлаштирилган ҳолатда келтирилган.

61-жадвал

Антиаритмик дори воситаларни буюришга қарши кўрсатмалар
(А.Г.Гилман, 2006)

Ҳолатлар	Абсолют ёки нисбатан қарши кўрсатилган препаратлар
Кардиологик	
Юрак етишмовчилиги	Дизопирамид, флекаинид
Синус ёки АВ-тугун 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, дофетилид, ибутилид
Юрак пересадкаси	Аденозин
Экстракардиал	
Ич кетиши	Хинидин
Простатизм, глаукома	Дизопирамид
Артрит	Прокаинамидни узоқ муддат ичиш
Ўпка касалликлари	Амиодарон
Титраш	Мексилетин, токаинид
Қабзият	Верапамил
Бронхиал астма, периферик томир касалликлари, гипогликемия	Бета-адреноблокаторлар, пропафенон

12-БОБ. ДИУРЕТИК ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ 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 хусусияти ортади, ўпка артерияларида босим пасаяди, артериал гипоксия сусаяди. Натрий экскрециясини ортиши, ҳужайра ташқарисидаги суюқлик 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 етишмовчилиги
- Турли генездаги артериал гипертония
- Нефротик синдромли буйрак касалликлари
- Портал гипертензия синдроми
- Эндокрин асалликлар (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:

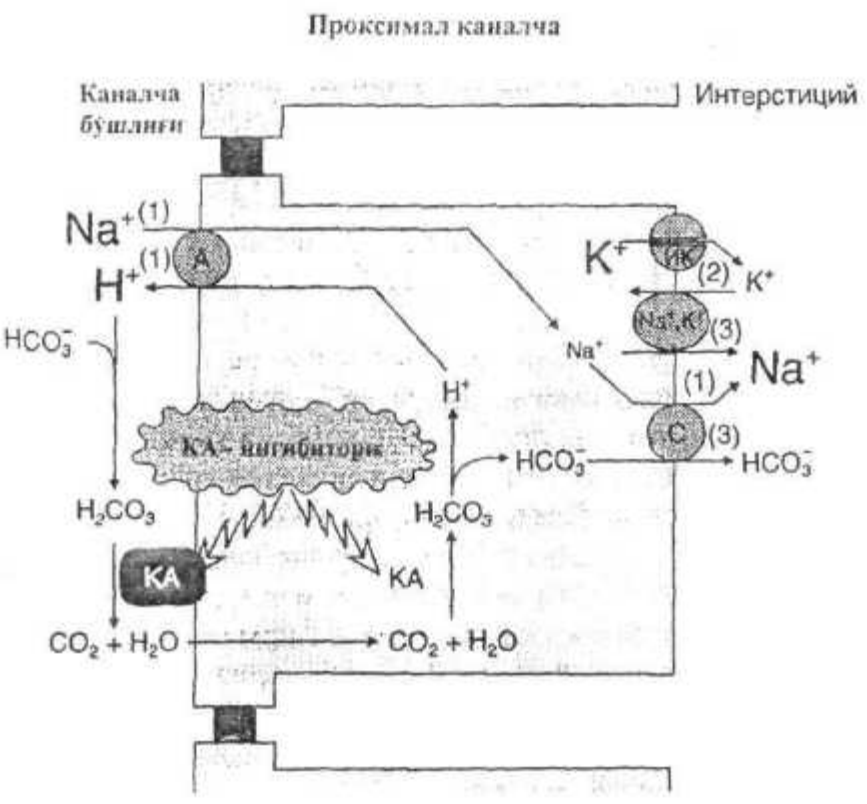
1. Контокчаларга таъсир этувчи диуретикларга юрак гликозидлари ва метилксантин унумлари киради. Уларнинг таъсир механизми буйрак қон оқимининг яхшиланиши, контокчалар фильтрацияси тезлигини ортиши билан боғлиқ бўлиб, натижада бирламчи сийдик миқдори ортади. Бироқ, кўп ҳолатларда бу таъсир сийдик миқдорини етарли даражада ортишига олиб келмайди, чунки натрийнинг фаол реабсорбцияси нефроннинг пастки бўлакларида кечади. Шунинг учун бу препаратлар ҳақиқий диуретик эмас, балки фақатгина факультатив ҳисобланади ва улар бошқа диуретиклар билан комбинацияда ёки махсус кўрсатмалар асосида буюрилади.

2. *Асосан проксимал каналчаларга таъсир этувчи препаратлар* таъсир механизми бўйича 2 гуруҳчага бўлинади:

1) *карбоангидраза ингибиторлари* – ацетозоламид (**Диакарб, 25 мг таблетка**)

2) *осмотик диуретиклар* – маннитол, мочевина

Диакарб карбоангидразани ингибирлаб, водород ионлари ҳосил бўлишини секинлаштиради ва унинг каналча бўшлиғига ажралиб чиқиши ҳамда уларни натрий ионларига алмашинувини камайтиради. Натрий реабсорбциясининг камайиши бикарбонатлар чиқарилишини орттиради (20-расм).



20-расм. Карбоангидраза ингибиторларининг таъсир механизми.
Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Карбоангидраза ингибиторлари кучсиз натрийуретик ҳисобланади, чунки бу бўлакда реабсорбцияланмаган натрийнинг кўп қисми Генле қовузлоғида реабсорбцияланади ва дистал каналчаларда калий ионларига алмашади. Шу сабабли диакарб қўлланганда кучли калийуретик таъсир кўрсатади.

Бундан ташқари, карбоангидраза ингибиторлари киприксимон тана карбоангидразасини ингибирлаш хусусиятига эга, натижада кўзнинг олдинги бўшлиғида сувли намлик ишлаб чиқарилиши пасаяди. Диакарб орқа мия суюқлиги ишлаб чиқарилишини ҳам камайтиради. Шунинг учун препарат глаукома ва мия ичи гипертензиясини даволашда қўлланади.

Диакарб организмдан сийдик билан бикарбонатларни чиқарилишини орттириш ҳисобига сийдик ишқорийлашади ва КИМ нордон томонга сурилади. Буни клиник вазиятни 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 тўхтайди ва нефроннинг бошқа бўлакларига 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 (қовузлоғли диуретиклар билан) ҳисобланади.

Янги туғилган чақалоқларда мия шиши бўлганда осмотик диуретикларни буюриш хавфли ҳисобланади, чунки улаарнинг гистогематик тўсиқлари етарли ривожланмаган бўлади.

3. Қовузлоқли диуретиклар Генле қовузлоғига, айниқса, унинг кўтарилувчи қисмига таъсир этади. Бу гуруҳ фуросемид (лазикс), этакрин кислотаси (урегит), буметанид, торасемид, пиретанид препаратлари киради.

Таъсир механизми – қовузлоғли 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, қовузлоғли диуретиклар буйрак перфузиясини яхшиланиши ва буйрак қон оқимини қайта тақсимланишида роль ўйнайди. Бошқа диуретиклардан фарқли, улар коптокчалар фильтрацияси 30 мл/мин дан кам бўлганда ҳам ўз таъсирини сақлаб қолади. Фуросемид дозаси орттирилгани сари, диурез миқдори ҳам ортади (21-расм).

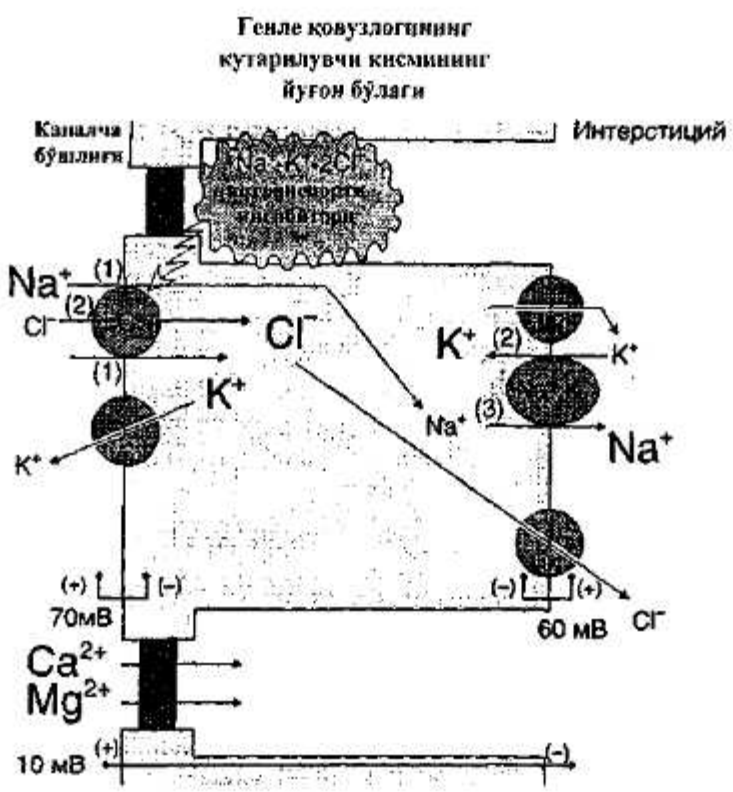
Диуретик таъсирдан ташқари, фуросемид айниқса, вена ичига юборилганда, бевосита артерия ва веналар тонусига таъсир кўрсатади. Шунинг учун фуросемид ўпка шишида қўллашга абсолют кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

4. Генле қовузлоғининг кортикал бўлаги ва дистал каналчанинг бошлангич 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 сust даражада карбоангидразани сўндирилиши ҳам маълум аҳамиятга эга. Оғир даражали юрак етишмовчилиги беморларида шуни назарда тутиш лозимки, бу препаратлар натрий реабсорбциясини сўндириб, калий секрецияси ва магний чиқарилишини кескин ошишига олиб келади.

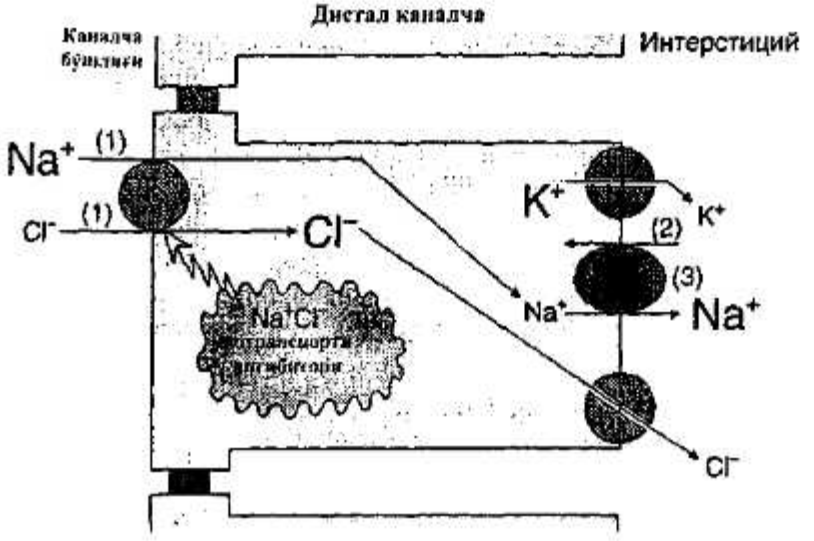
Тиазидли ва нотиазидли препаратларнинг сийдик хайдовчи таъсири коптокчалар фильтрацияси тезлиги пасайганда камаяди ва бу кўрсаткич 30 мл/мин ва ундан кам бўлганида умуман тўхтайди. Шунинг учун оғир даражали буйрак етишмовчилигида бу ДВ самарасиз ҳисобланади.

Гуруҳнинг кўп препаратлари гипотензив таъсирга эга, аммо бу механизм охиригача аниқланмаган. Маълум бўлишича, улар резистив томирларнинг силлиқ мушак-



21-расм. Генле қовузлоғининг кутарилувчи бўлагининг йуғон қисмда натрий хлорнинг реабсорбцияси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.



22-расм. Дистал каналчада натрий хлорнинг реабсорбцияси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

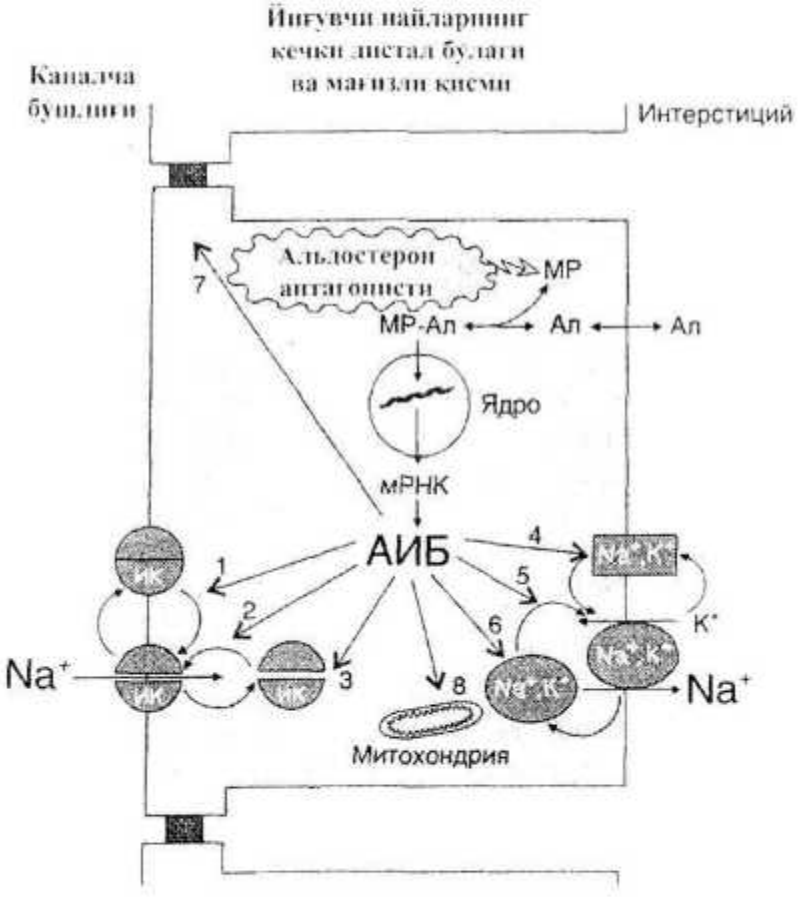
ларига тўғридан-тўғри бўшаштирувчи таъсир кўрсатади ва томир торайтирувчи импульслар таъсирини бартараф этади. Бунда гипотензив таъсир натрийуретик таъсирга параллел эмас.

5. Дистал каналчаларга (охирги бўлагига) таъсир этувчи диуретиклар. Таъсир механизмига кўра бу гуруҳ ДВ ўз ўрнида икки гуруҳчага бўлинади:

1) альдостероннинг «конкурентли» ингибитори – спиронолактон (**Верошпирон, табл. 25 мг, капсула 50 ва 100 мг**), калий канкреонат (сольдактон). Альдостерона кимёвий яқинлиги бўлгани учун бу препаратлар унинг махсус рецепторлари билан боғланиб, альдостеронга ўзини таъсирини намоён қилишга тўсқинлик қилади.

Натижада дистал каналчани йиғувчи найларида натрий реабсорбцияси ва калий секрецияси камаяди.

2) альдостероннинг «ноконкурентли» ингибитори – триамтрен, амилорид, дихлорфенамид. Улар дистал каналчанинг ичидан таъсир қилиб, апикал қобиғнинг натрий каналларига таъсир кўрсатади ва натрий реабсорбцияси ва калий секрециясини камайтиради.



23-расм. Альдостероннинг кечки дистал каналча ва йиғувчи найларнинг магизли қисмига таъсири ва альдостерон антагонистларининг таъсир механизми.

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Бу гуруҳ препаратлари калий секрециясини камайтириб, уни организм учун сақлаб қолиш хусусиятига эга бўлгани сабабли «калийсақловчи» диуретиклар деб аталади.

Альдостеронинг конкурентли ингибиторлари кичик ёшдаги болаларда конституционал гиперальдостеронизмни даволашда ҳам қўлланади.

Диуретик таъсир кучи бўйича таснифи

• *Кучли диуретиклар.* Улар фильтрланган натрий экскрециясини 20–25 % ва диурез тезлигини 8 мл/мин ва ундан кўпроқ ошириб беради. Бундай таъсирга қовузлоғли ва осмотик диуретиклар эга.

• *Ўртача кучли диуретиклар.* Улар фильтрланган натрий экскрециясини 5–10 % ва диурез тезлигини 5 мл/мин гача ошириб беради. Бундай таъсирга тиазидли ва нотиазидли диуретиклар эга.

• *Кучсиз диуретиклар.* Улар фильтрланган натрий экскрециясини 2-3 % ва диурез тезлигини 2-3 мл/мин оширib беради. Бундай таъсирга нефроннинг охирги бўлагига таъсир этувчи калийсақловчи диуретиклар эга.

Диакарбни баъзи олимлар ўртача кучли диуретикларга киритади, кўпчилик олимлар эса, кучсиз гуруҳга.

Таъсирнинг бошланиши ва давомийлиги бўйича таснифи

• *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. Верошироннинг таъсири 24–72 соатда бошланиб, кучсиз диуретик таъсири 3–5 кун сақланиб қолади.

Калий ионларини чиқарилишига кўрсатадиган таъсири бўйича таснифи

• *Кучли калийуретик таъсирга эга диуретиклар.* Диурез ва калийурезни ортиш нисбати 1:1 ташкил этади ва бу ДВ гипокалиемия чақиради. Бу гуруҳга тиазидли ва нотиазидли диуретиклар киради.

• *Ўртача миқдорда калий ионларини олиб чиқувчи препаратлар.* Бу гуруҳга қовузлоғли диуретиклар киради. Бунда диурез ва калийурез нисбатлари 1:0,75 (фуросемид) ва 1:0,5 (урегит) ташкил этади ва гипокалиемия чақиради.

• *Нисбатан кўп бўлмаган миқдорда калий ионларини чиқирувчи 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 қовузлоғли диуретиклар магний ва кальцийни сийдик орқали кўп йўқотади. Бироқ, тиазидли диуретиклар қабул қилинганда аксинча, кальций реабсорбциясини ортиши натижасида унинг чиқарилиши камаяди. Альдостерон антагонистлари таъсири остида кальций (калий ва магний ҳам) секрецияси камаяди. Бу таъсир даражаси альдостерон миқдорига боғлиқ. Верошироннинг буйрақдан ташқари кўрсатадиган таъсирларига миокардда альдостерон рағбатлантирувчи фибрознинг сўндирилиши киради.

Қовузлоғли ва тиазидли диуретиклар узоқ вақт қўлланганда қон плазмасида сийдик кислота миқдори экскрециясининг камайиши ҳисобига ортади.

Диуретик ДВ таснифини билиш, клиник вазиятнинг ўзига хос хусусиятларидан келиб чиққан ҳолда самарали ва хавфсиз диуретик танлаш имконини беради.

Ҳар бир гуруҳ вакилларининг 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
Гидрохлортиазид	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 (канренон – 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 қовузлоғли диуретиклар буюрилади.

63-жадвал

Диуретик дори воситаларининг дозаси ва вақт кўрсаткичлари

ДВ	Юбориш йўли	Ўртача доза		Таъсирнинг бошланиши	Максимал таъсир бошланиш вақти	Таъсир давомийлиги
		Бирламчи	Суткалик			
Ацетозаламид	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
Фуросемид	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
Гидрохлортиазид	Ичишга	0,025–0,2	0,1 гача	2 с	4 с	6–12 с
Индапамид	Ичишга	0,02–0,4	0,02–0,06	1–3 (3–5 с*)	4–6 с	8–24
Хлорталидон	Ичишга	0,025–0,2	0,025–0,4	2 с	2–4 с	7–9 с
Спиронолактон	Ичишга	0,025–0,1	0,4 гача	2-3-кунига	4-5-кунига	Тўхтатгандан кейин 2-3 кун
Маннитол	Вена ичига	1–1,5 /кг	140–180 гача	10–20 мин** 1–3 с***	30–60 мин****	4–8 с
Мочевина	Вена ичига	0,5–1 /кг	140–160 гача	15–25 мин**	30–60 мин****	3–10 с

*Изоҳ: * Оғир 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 куни 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 тана вазни сақлаб турилган ҳолда натрийуриз ва диурез чақириш керак. Бу ҳолларда диуретиклар ҳар куни берилмайди (ҳафтасига 2-3 марта ёки ундан кўп ёки кам) ва препарат дозаси шундай танланадики, ажралаётган сийдик миқдори қабул қилинаётган суюқлик миқдорига тенг ёки ундан бироз 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. Электролитлар мувозанатининг бузилиши (гипонатриемия, гипо- ёки гиперкалиемия), гипопротеинемия, гипоальбуминемия, гиперальдостеронизм, гипоксия, гипоксемия, фаол яллиғланиш жараёнининг борлиги, плетора, артериал гипотония, метаболик алкалоз, коптокчалар фильтрациясининг 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 қовузлоғли ва/ёки осмотик диуретикларни қўлланиши 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 етишмовчилиги бўлганда ривожланиши мумкин. Беморларда эпигастрал соҳада ноҳушлик, оғизда металл таъми, мушаклар тонусининг ортиши, оёқ-қўлларда парестезия, брадикардия, ЭКГ жуда катта (гигантсимон) Т тишча ҳосил бўлади.

• Гипокальциемия — катта дозаларда қовузлоғли диуретиклар қўлланганда ривожланиши мумкин ва тутқаноқли тортишишлар, парестезия каби кўринишда кечади.

• КИМ бузилишлари. Диакарб қўлланиши, узоқ вақт назоратсиз катта дозаларда альдостеронининг ингибиторлари буюрилиши (гиперкалиемик) натижасида метаболик ацидоз ривожланиши мумкин. Метаболик алкалоз (гиперхлоремик) эса катта дозаларда қовузлоғли диуретиклар қўлланиши натижасида ривожланиши мумкин.

• Қон ивиш тизимидаги бузилишлар тромбоэмболик асоратларга олиб келиши мумкин. Диуретиклар узоқ вақт қўлланганда организмдан антитромбин— III кўп миқдорда чиқиб кетиши сабабли ривожланиши мумкин.

• Гиперурекимия (диакарб, қовузлоғли, 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 метаболизмини бузилиши (тиазидлар), дори лихорадкаси (диакарб), тери тошмалари 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 энцефалопатия ривожланиши мумкин.
- Қовузлоғли диуретиклар сульфаниламидларга нисбатан аллергияси бўлган беморларга буюрилмайди.
- Ўткир буйрак етишмовчилигидаги анурия (қовузлоғли диуретикнинг тест-дозасига нисбатан самара бўлмаганда).
- ЮГ ва I-III синф антиаритмик ДВ қабул қиладиган беморларга тиазидли ва тиазидли диуретиклар эҳтиётлик билан буюрилади, чунки ривожланиши мумкин бўлган гипокалиемия қоринчали ритм бузилишларини чақириши мумкин.
- Гиперкалиемияда альдостерон ингибиторлари қўлланмайди. Буйрак етишмовчилиги ва АПФ ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда гиперкалиемия ривожланиши хавфи ортади.
- Осмотик диуретиклар СЮЕ беморларида дастлаб айланаётган қон ҳажмини ошириши сабабли, чап қоринча тўлиш ҳажмини ошириб, кичик қон айланиш доирасидаги димланишни (ўпка шиши) кучайтириши мумкин.

Шиш синдромини даволаш одатда комплексли равишда, яъни асосий касалликни даволаш ва симптоматик ДВ қўллаш йўли билан ўтказилади. Комбинацияланган даволашда диуретиклар бошқа ДВ билан ўзаро таъсирга киришиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири

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, креатинин клиренси, мочевина, 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 ички ва ташқи омилларнинг таъсирлари ҳақидаги билим шиш 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 отади	Тиазидлар гипокалиемия чақиради
	Хинидин	Самараси ва токсиклиги ортади	Сийдик pH муҳити ортиб, хинидин чиқарилиши секинлашади
	Гипотензив препаратлар	Гипотензив таъсир кучаяди	Гипотензив таъсир потенцирланади
Фуросемид	Аминогликозидлар	Ототоксик таъсир ривожланиш хавфи ортади	Аддитив токсик таъсир, буйрак секрецияси ёмонлашгани сабабли аминогликозидлар миқдори ортиб кетади
	Цефалоспоринлар	Цефалоспоринларнинг нефротоксик таъсири ортади	Аддитив токсик таъсир
	Индометацин	Диуретик таъсир камаяди	Фуросемиднинг канальчалардаги секрецияси сўнади ва индометацин сувни ушлаб қолади
	Ацетилсалицил кислота	Диуретик таъсир камаяди	Канальчали транспорт учун рақобат, простагландинлар билан ўзаро таъсир
	Юрак гликозидлари	Дигиталис захарланиш хавфи ортади	Гипокалиемия
Спиронолактон	Индометацин, ацетилсалицил кислота	Диуретик таъсир камаяди	Простагландинлар синтези сўнади
	Дигоксин	Дигоксин миқдори ортади	Дигоксиннинг канальчадаги секрецияси камаяди
	Гипотензив ДВ	Гипотензив таъсир ортади	Натрийуретик 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 меъёрий 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 организмининг қон ивишига қарши табиий омили ҳисобланадиган ва молекуляр оғирлиги 10000–16000Д бўлган гепаринлар ҳамда ярим синтетик паст молекуляр оғирликдаги гепаринлар (4000–6000Д) – дальтепарин натрий, надропарин, парнапарин, ревмапарин, эноксапарин, уларнинг унумлари ва антитромбин 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 рахбари Говел, сувда эрувчан гликозаминогликанни 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, протромбинни тромбинга ўтишини бузади ва тромбин фаоллигини сўндиради, тромбоцитлар агрегациясини камайтиради, қоннинг фибринолитик хусусиятларини бироз оширади.

Бошқа жуда кучли табиий антикоагулянт бўлиб антитромбин III ҳисобланади. Гепарин билан бирикканда антитромбин 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 фаолсизлантиради ва шу йўл билан фаол бўлмаган фибриногенни фибринга ўтишини олдини олади, тромбоцитлар агрегациясини бироз пасайтиради. Гепариннинг таъсирларини 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 миқдорида гипокоагуляция чақиради, қон ивиш вақтини камайтиради, тромб катталашишига тўсқинлик қилади. Гепариннинг бу таъсири тромбин ва қон ивишининг бошқа омилларини бириктирувчи антитромбин III миқдори билан белгиланади.

• 0,7-0,8 ТБ/мл миқдоридан ортиб кетганда гепарин протромбин вақтини оширади, 1 ТБ/мл миқдорида эса (100000 ТБ/сут дозадан ортганда) антитромбин таъсир кўрсатиб, тромбоцитлар агрегациясини блоклайди.

Антикоагулянт таъсиридан ташқари, гепарин организмга қуйидаги қатор ижобий таъсирларни ҳам кўрсатади:

• Антисклеротик – 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 калийсақловчи 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 спазмини бартараф этади.

Паст молекуляр оғирликдаги гепаринлар стандарт гепаринни деполимеризациялаш усули билан олинади. Уларнинг кўпчилиги Ха омилга нисбатан кучли фаолликка ва IIa нисбатан эса, кучсиз фаолликка эга. Паст молекуляр оғирликдаги гепаринларнинг антиагрегант фаоллиги қисман фаоллашган тромбопластинли вақтга (АЧТВ) кўрсатадиган таъсиридан кучлироқ бўлганлиги учун оддий гепарин таъсиридан фарқ қилади. Бу препаратлар антитромбинни боғлаб, натижада қон ивишининг баъзи омилларини (айниқса, Ха) 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 ножўя 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 урогепарингача метабо-

лизмга учрайди. Катта дозада вена ичига юборилганда, бир қисми буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври дозага боғлиқ бўлиб, 30–150 мин ташкил этади. Чекувчи беморларда ярим чиқарилиш даври қисқаради, ўпка артерияси тромбоэмболияси 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. Қонининг Ха омилига нисбатан фаоллиги 18 с давомида, IIA нисбатан эса анча кам намоён бўлади.

Гепарин натрийни буюришга кўрсатмалар

• Тромбоз ва эмболия, ўпка артерияси тромбоэмболиясини даволаш ва олдини олиш.

• Юрак қопқоқчалари протезлари, стенокардия, миокард инфаркти беморларида тромбоз ва эмболияларни олдини олиш.

• ДВС-синдромининг бошланғич босқичлари.

• Ҳомиладорлик даврида тромбоэмболик касалликларни даволаш ва олдини олиш (танлов препарати).

• Янги туғилган чақалоқларда нафас бузилишлари синдромида ривожланадиган ДВС-синдром.

• Йирингли менингит.

• Янги туғилган чақалоқларни парентерал озиқлантириш (ёғларни ўзлаштиришини яхшилаш мақсадида).

Паст молекуляр оғирликдаги гепаринларни буюришга кўрсатмалар

• Тромбоэмболик 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, сариқлик

• Коагулопатиялар

• Тромбоэмболик асоратларни даволаш ва олдини олиш

Ножўя таъсирлар

• *Геморрагик реакциялар.* Геморрагик асоратлар ривожланиш хавфи катта дозаларни узлукли, вена ичига юборилганда, 2-3 ҳафтадан узоқ вақт қўлланганда ортади.

Бевосита антикоагулянтларнинг абсолют ёки нисбий дозасини ортиб кетиш натижасида ривожланган қон кетишларни тўхтатиш учун гепариннинг антагонистлари – *протамин сульфат* ёки *протамин хлорид* қўлланади. Протамин сульфат – оқсил таркибига эга препарат; 1 мг препарат 85–100 ТБ гепаринни нейтраллайди. Препаратнинг таъсир механизми гепарин билан фаол бўлмаган комплекслар ҳосил қилгани сабабли, гепариннинг таъсирини нейтраллаш хусусияти билан боғлиқ. Протамин сульфатни қон ивишининг гепаринга ўхшаш бузилишлари билан боғлиқ бўлган қон кетишларда ҳам қўллаш мумкин. Препарат фақат вена ичига юборилади, таъсири 1-2 мин бошланиб, 2 соатдан узоқроқ давом этади. Доза шахсий ёндошган ҳолда, яъни 1-1,5 мг протамин сульфат 100 ТБ гепаринга нисбатан ҳисобланади. Агарда, препаратни гепарин таъсирининг чўққисида юборилмаса, у ҳолда гепариннинг фармакокинетик хусусияти ва дозасидан келиб чиққан ҳолда дозасини камайтириш керак. Қон ивиш вақтининг назорати ўтказилиши лозим. Протамин сульфатни юборишга қарши кўрсатма бўлиб, кучли артериал гипотония, тромбоцитопения, буйрак усти бези етишмовчилиги ҳисобланади.

• *Аллергик реакциялар* кам ҳолатларда кузатилади ва одатда енгил шаклда кечади. Бунда бош оғриши, артралгия, миалгия, даволашнинг 3–7 кунларида терида ўзгаришлар кузатилиши мумкин. Препарат қайта буюрилганда, даволашнинг 5–7 кунларидан кейин ҳам ана шу ҳолат кузатилиши мумкин.

• *«Рикошет» синдроми* (қайта тромбозлар). Гепарин юборилиши тўсатдан тўхтатилганда ривожланиши мумкин. Гепаринни юборишга жавоб тариқасида қон ивиш тизимининг фаоллашуви билан боғлиқ.

• *Қайтувчи аллопеция*

• Вена ичига катта доза тез оқим билан юборилганда АБ қисқа муддатга пасайиб кетиши мумкин.

• Тери ости ва мушак орасига юборилганда (нотўғри юбориш техникаси) гематомалар пайдо бўлиши.

Қарши кўрсатмалар

• Қон кетиши ёки қон қуйилиши билан кечувчи касалликлар (жумладан, ДВС-синдроми, ички органлар инфаркти)

• МИЙ, ўпка, сийдик ажратиш тизимининг ўсма касалликлари

• Қонайдиган бавосил касаллиги

• Орқа мия каналида қон борлиги

• Коагулопатия, тромбоцитопатия, қоннинг тизимли касалликлари, витамин К ва С етишмовчилиги

• Жигар жароҳатланиши

• Қон кетиш хавфи юқори бўлган касалликлар (меъда яра касаллиги, бронхоэктазлар, сил ва ҳ.)

• АБ кўрсаткичи юқори бўлган хавфли артериал гипертензия

• Препаратни кўтара олмаслик

Гепарин қўлланганда ножўя таъсир ривожланиш хавфини оширувчи омилларга ангиопатия белгилари кучли ривожланган қандли диабет, сепсис, бактериал эндокардит, бош мия қон айланиши бузилиши билан кечувчи бош мия томирлари

атеросклерози, жигар ва буйрак жароҳатланишининг оғир даражалари, артериал босимнинг турғун 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 бироз узунроқ бўлиши (гиперкоагуляцияни нормо- ёки гипокоагуляцияга ўтишини таъминлаш) керак.

Гепарин даволаш мақсадида қўлланганда даволаш давомийлиги 4–7 кундан ортмаслиги керак. «Рикошет» синдромини олдини олиш учун препаратни секинаста – яъни препарат дозасини камайтириб, юбориш оралиғини 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 антитромбин III билан боғланиб, унинг Ха омилини блоклаш хусусиятини 300 баробар кучайтиради. Препаратнинг ўзига хос томони шундаки, антитромбин III ва Ха омилни қайталанмайдиган ўзаро таъсиридан сўнг фондапаринкус молекуласи ажралиб, антитромбин 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.

Буюришга *кўрсатма* бўлиб чуқур веналар тромбози ва ортопедик операциялардан кейинги тромбоэмболияларни олдини олиш ҳисобланади. Оператив муолажадан сўнг кунига 1 марта буюрилади. Даволаш давомийлиги 5–11 кун.

Ножўя таъсирлар қаторига қон кетиши (2-3 %), камқонлик, тромбоцитопения, 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 АНТИКОАГУЛЯНТЛАР

Билвосита таъсир этувчи антикоагулянтларга кумарин унумлари (неодикумарин, кумадин, варфарин, нитрофарин, фепрамарон, синкумар, аценокумарол ва ҳ.к.) индандион унумлари (фенилин, омефин ва ҳ) киради. Амалиётда **Варфарин таблеткалари (2,5 мг)** кенг қўлланади.

Билвосита антикоагулянтларнинг таъсири витамин К ва табиий, қон ивишини витамин К боғлиқ VI, VII, IX ва X омилларни айланиши билан боғлиқ. Шунинг учун «билвосита антикоагулянтлар» термини аниқ деб ҳисобланмайди ва чет эл адабиётларида улар «витамин К антагонистлари» ёки «перорал антикоагулянтлар» деб кўрсатилади.

Тарихий маълумотнома

XIX ва XX асрларда Джакота штати ва Канаданинг ночор ерларида яхши ўсадиган доривор қашқарбеда (донник) эка бошланди. Доривор қашқарбеда силос таркибига бугдой ўрнига қўлланган. 1924 йили Скоуфилд қашқарбеда тутувчи, ачиган силос истеъмол қилган қора молда қон кетишини аниқлаган, Кэмпбелл ва Линк эса, 1933 йилда қон кетишини чақирган модда – 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 чиқарувчи 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 жанчиси катта дозада варфаринни 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 эпоксид 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 омилларини синтези учун зарур бўлган фаол витамин К ҳосил бўлмайди. Билвосита антикоагулянтлар таъсирининг асосий механизми ана шундан иборат. Билвосита антикоагулянтларнинг қон ивишига қарши таъсири дарҳол ривожланмайди, балки қон ивишининг аввал ҳосил бўлган витамин К боғлиқ омилларнинг чиқиб кетганидан кейин, маълум вақт ўтгач ривожланади.

Қон ивишига қарши таъсиридан ташқари, билвосита антикоагулянтлар фетотоксик таъсир асосида ётадиган суяк тўқимасида оқсиллар карбоксилланишини сўндириш хусусиятига ҳам эга. Болалар ва катталарга бу препаратлар буюрилганда остеогенез бузилмайди.

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, сут безлари орқали кам миқдорда ажралади.

Билвосита антикоагулянтларнинг қон ивишига қарши таъсирига қатор туғма (жигарда биотрансформацияланиш фенотипи) ва орттирилган омиллар таъсир кўрсатади. Масалан, препаратлар таъсирини жигарнинг метаболизловчи фаолиятига таъсир кўрсатадиган омиллар — спиртли ичимликларни сурункали қабул қилиниши, жигар циррози, оғир даражали юрак иши етишмовчилиги, гипертиреоз, иситмалаш 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 сабзавотлар ва овқатли қўшимчалар тутувчи пархезда эса, витамин К миқдори ортади.

Кўрсатмалар

Билвосита антикоагулянтларни буюришга кўрсатма бўлиб, веноз ва артериал тромбозларни қуйидаги ҳолатларда даволаш ва олдини олиш ҳисобланади:

- Хилпилловчи аритмия
- Чуқур веналар тромбози
- Ўпка артерияси тромбоэмболияси
- Юрак қопқоқчаларининг механик протезлари
- Бирламчи ўпка гипертензияси

Дозалаш тартиби

Билвосита антикоагулянтлар шундай буюриладики, бунда 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 антикогулянтларнинг 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 ҳолларда 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 муддатга эса — кам кумуляцияланадиган (тез чиқиб кетадиган) препаратларни буюриш мақсадга мувофиқ.

Қарши кўрсатмалар

Гепаринга хос бўлган бўлган ва бундан ташқари, қуйидаги 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 ҳоллари

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 милкдан қон кетиш ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Оғир даражали қон кетишларида билвосита антикоагулянтлар бекор қилинади, вена ичига 20 мг витамин K_1, қон ёки унинг препаратлари юборилади. Одатда витамин K_1 аналоги – фитоменадион ва сувда эрувчан натрий менадион бисульфит (витамин K_3 – 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 K_3 (викасол) эмас, балки витамин K_1 (конакион) эга.

Викасол болаларга туғилишидан сўнг дарҳол (агарда сариқлик бўлмаса) профилактика мақсадида буюрилади. Витамин K_1 ва витамин K_3 яна қуйидаги ҳолатларда буюриш учун кўрсатма бўлиб ҳисобланади:

• Янги туғилган чақалоқларда ҳаётининг 1 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 кечки шакллари кузатилади. Бу касаллик идиопатик бўлиши ёки овқатда витаминлар етишмаслиги, болада диарея узоқ вақт кечса, муковисцидоз, ўт йўллари атрезияси, гепатит, целиакия, билвосита антикоагулянтлар, антибиотиклар буюрилиши натижасида ривожланиши мумкин.

• Псевдогемофилия (II ва VII қон ивиш омилларининг туғма етишмовчилиги).

Викасол – витамин К сувда эрувчан синтетик аналоги бўлиб, қондаги протромбин комплекси омилларининг миқдорини камайиб кетиши натижасида ривожланадиган қон кетишларни тўхтатиш учун қўлланадиган махсус дори воситасидир. Бу модда барғли сабзавотлар, исмалоқ, гул карам, наъматак ўсимликларининг таркибида кўп миқдорда тутилади. Препарат жигардан билвосита антикоагулянтни сиқиб чиқаради, витамин K_1 – 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 30мин сўнг ўзгаради.

Витамин K_1 ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, сўрилиши учун ўт (сафро) старли 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 ножўя 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* – эшакеми, терида геморрагик тошмалар: лейкопения, тромбоцитопения, гемолитик камқонлик ҳам ривожланиши мумкин.

Билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар билан даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

- Беморнинг клиник аҳволи (объектив ва субъектив)
- Коагулография
- Протромбинли вақт ёки унинг унуми – протромбин индекси кўрсаткичини текшириш, бу назорат усули энг асосий ҳисобланади. Маълумки, бу текширишлар коагуляция жараёнининг фаоллаштирувчиси сифатида тромбопластин ёрдамида ўтказилади. Тромбопластиннинг турли комплектлари мавжуд бўлиб, улар ўтказилаётган текширишлар натижасига таъсирини кўрсатиши мумкин. Шунинг учун ВОЗ тромбопластин сезгирлигининг халқаро индексини (СХИ) қўллаб, тромбопластинни стандартлаштириш, протромбин синамасини эса, халқаро нормаллашган муносабатлар (ХНМ) кўрсаткичи билан белгилашни тавсия этган:

$$ХНМ = (ПВ_{бемор} : ПВ_{норма})$$

Бунда, ПВ – протромбин вақти; СХИ – сезгирлик халқаро индекси, тромбопластин 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 танланиши керакки, бунда ХНМ камида 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 (тромбопластик) субстанция – плазмин ажратиб чиқаради. Бироқ, патологик шароитда тромбни 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, ретиплаза.
- Ацетилланган плазминоген ва стрептокиназа комплекси (анистреплаза).

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Стрептокиназа – β-гемолитик стрептококкнинг С гуруҳидан олинадиган оқсилдир. Стрептокиназа плазминоген билан эквимоляр комплекс ҳосил қилади. Ҳосил бўлган стрептокиназа + плазминоген комплекси фаол бўлмаган плазминогенни плазминга ўтишини тезлаштиради, бу тромб фибринларини антикоагулянт хусусиятга эга бўлган «фибрин парчаланиши махсулотлари – фибриногенгача» парчалаб ташлайдиган хусусиятга эга.

Стрептодеказа стрептокиназанинг препарати бўлиб, сувда эрувчан полисахарида 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. Охирги йилларда препаратнинг таркибида декстран борлиги сабабли, стрептодеказага нисбатан салбий муносабатлар билдирилмоқда.

Плазминогеннинг тўқимали фаоллаштирувчиси (альтеплаза) – судралиб юрувчиларнинг баъзи ҳужайраларида синтезланадиган фермент бўлиб, плазминогенни плазминга айлантириш қобилиятига эга. Альтеплазадан ташқари, плазминогеннинг тўқимали рекомбинант фаоллаштирувчиси – рептилаза ҳам чиқарилади.

Анизолланган фаоллаштирувчи комплекс – анистреплаза стрептокиназа ва плазминогендан иборат тайёр комплекс ҳисобланадаи. Бу комплекс фаол бўлмай, фақат тромбга етиб боргач, деацилирланиш йўли билан фаоллашади. Бу жараёнга 40минутдан бошлаб бир неча соат кетади.

Урокиназа плазминогеннинг тўғридан-тўғри фаоллаштирувчиси бўлиб, таъсирини намоён бўлиши учун плазминоген билан комплекс ҳосил қилиши талаб этилмайди. Урокиназа буйрак ҳужайраларида ҳосил бўлади, антигенлик хусусиятига эга эмас.

Фармакокинетика

Стрептокиназа МИЙ ферментлари таъсирида парчаланади. Фақат вена ичига юборилади, сўнг тизимли қон оқимида тарқалади ва майда тромбларда кўп миқдорда фибрин қолдиқларини тутувчи орган ва тўқималарда йиғилади. Унинг бир қисми антистрептокиназалар – стрептококкларнинг дастлабки сенсибилизацияси натижасида ҳосил бўлган антителолар билан бирикади. Бу комплекслар қисман сийдик билан чиқарилади, қолган қисми жигар ва талоқда аминокислоталаргача парчаланиб, улар ҳам буйрак орқали чиқиб кетади. Стрептокиназа томирдан ташқари бўшлиқларга (интерстициал суюқлик ва лимфа), ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида йўлдошга ҳам сингийди. 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 тугагач, 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 томирларнинг 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 бэрвақт 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*	*Махсус 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 сут-касига 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 (т-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 қуйилиши 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 препаратининг 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 қуйилиши, 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 плазмаси буюрилади. Аминокапрон кислота эндоген плазмин миқдорини оширади. Қон ва тўқимадаги фибринолитик фаолликни бирламчи ортиши билан боғлиқ қон кетишларда аминокапрон кислота кескин гиперкоагуляция чақирмайди, 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 ажралишини ингибирлаб, химотрипсинни сўндиради, препаратнинг десенсибилизацияловчи ва яллигланишга қарши фаоллигини шу таъсири билан тушунтириш мумкин. Антителолар титрланиши сабабли, препарат бироз иммуносупрессив таъсир ҳам кўрсатади.

Аминокапрон кислота вена ичига ёки ичишга буюрилади. Ичишга 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 плазмаси оқсиллари билан деярли боғланмайди. Ичишга берилгандан 2 с ўтгач, 40–60 % ўзгармаган ҳолда буйраклар 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 давомида 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 қуйиш мумкин. Ичишга 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, қўрқиш хисси
• Эшакеми

Даволаш самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари

• Бемор аҳволини қатъий назорат қилиш

• Қон ивиш вақтини аниқлаш, тромбоэластография ўтказиш. Аммо, стрептокиназа таъсирининг чўққисида бу кўрсаткичларни аҳамияти йўқ, чунки бу вақтда қон деярли ивимайди.

• 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, ксантинол никотинат*)
2. Циклооксигеназа ингибиторлари (ацетилсалицил кислота)
3. Аденозиндезаминаза ингибиторлари (дипиридамол)
4. АДФ рецептори блокаторлари (тиклопидин, клопидогрель)
5. Гликопротеин IIb/IIIa рецептори ингибиторлари (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид)

Фосфодиэстераза ингибиторлари

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин цАМФ ва цГМФ фосфодиэстеразасини блоклайди, натижада томир силлиқ мушаклари, орган ва тўқима, қоннинг шаклли элементларидаги миқдори ортади. Тромбоцит ва эритроцитлар агрегацияси тўхтайди, бу микроциркуляцияни яхшиланиши, қоннинг қовушқоқлигини пасайишига олиб келади. Пентоксифиллин фибринолизни кучайтиради ва плазмадаги фибриноген миқдорини камайтиради.

Петоксифиллин суст томир кенгайтирувчи ва мусбат инотроп таъсирларга эга, юрак зарб ҳажмини оширади, периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажмини камайтиради, ЮҚС ва АБ таъсир кўрсатмайди. Препарат буйракларга бироз таъсир кўрсатиб, диурез, натрийурез ва буйрак қон оқимини 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 хлорнинг изотоник эритмасида кунига 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 ушлаб 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 узоқ муддат қўлланганда ҳам яхши кўтарилади ва ножўя таъсирлари фақатгина 1 % беморларда кузатилади. Буларга – диспептик бузилишлар, умумий ҳолсизлик, бош айланиши, бошнинг сиқиши ва қизиб кетиш хисси, терлаш, нохушлик (в/и юборилганда), тери қаватининг 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.

Ксантинол никотинат

Ксантинол никотинат ўзига теофиллин ва никотин кислота гуруҳи препаратлари хусусиятларини жамлаган. Теофиллинга никотин кислотасини қўшилиши унинг томирларга кўрсатадиган таъсирини юмшатади ва липидлар алмашувига кўрсатадиган салбий таъсирини камайтиради, диуретик ва бронхкенгайтирувчи таъсирларини сусайтиради. Ксантинол никотинат фибринолизни фаоллаштиради ва пентоксифиллинга нисбатан майда томирларни кўпроқ кенгайтиради. Плазмадаги холестерин ва учлицеридлар миқдорини камайтиради.

Кеантинол никотинат тўқималар қон айланиши бузилишининг енгил ва ўрта даражаси ҳамда коллатерал қон айланиши етарли бўлган ҳолатларда пентоксифиллинга нисбатан самаралироқ таъсир кўрсатади. Препарат парентерал юборилганда клиник самараси одатда 2-3 суткада, ичишга берилганда 10—14 кундан кейин бошланади.

Кеантинол никотинат вена ичига юборилганда иссиқлик хисси, терининг бирдан қизиши ва қичиши, титраш ёки қалтираш, терини қизариб кетиши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин. Коронар томирларнинг оғир даражали органик жароҳатланиши бўлган беморларда «ўғирлаш» (обкрадывание) синдроми ривожланиши мумкин. Теридаги тошмалар каби аллергик реакциялар ҳам кузатилиши мумкин.

Пентоксифиллин ва кеантинол никотинатни миокард инфарктининг ўткир 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 олиб келувчи эндоген бирикмалар, яъни тромбоксан A_2 си интезини сўндирувчи ЦОГ ингибирлайди. Бу таъсир қайталанмайди ва тромбоцитлар ҳаётининг охиригача (10 кун) сақланиб қолади. Бундан ташқари, АСК томирлар деворида простациклин синтезини (антиагрегант фаолликка эга) сўндиради. Шундай қилиб, препарат тромбоцитлар агрегациясини кучли ингибирлайди ва уларнинг адгезиясини камайтиради. Тромбоцитлар ҳаётининг давомийлигига таъсир кўрсатмайди. Препаратнинг қонлаги миқдори ортиб борган сари антиагрегант таъсир, сўнг иситма 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 ичишга қабул қилинганда ичакда ва кейин жигарда салицил кислота ҳосил қилиб, тизим олди гидролизига учрайди. Овқат АСК биосингувчанлигига таъсир кўрсатмайди, аммо сўрилиш тезлигини секинлаштиради. Биосингувчанлиги 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 с аниқланади. Ўзгармаган АСК ярим чиқарилиш даври қисқа — 20 мин, аммо гидролиз натижасида ҳосил бўлган салицил кислота секинроқ чиқарилади ва унинг ярим чиқарилиш даври 2,5 с ташкил этади. Асосан эркин салицил кислота ва конъюгацияланган метаболитлар шаклида чиқарилади.

АСК таъсири қўлланаётган дозага боғлиқ. Антиагрегант ДВ сифатида АСК биринчи куни 0,5 г 2 марта, кейинги кунларда 0,25–0,325 г дозада ҳар куни 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 экстерпацияси) йўқотиладиган қон ҳажмини ошириб юборади. Энг кўп кузатиладиган нежўя таъсири бу гастропатиядир. АСК шиллиқ ажралиши ва гликопротеидлар синтезини камайтириши сабабли

меъда шиллиқ қобиғига салбий таъсир (диспептик бузилишлар, МИЙ қон кетишлар) кўрсатади. Меъда шиллиқ қобиғининг бузилиши кўпинча витамин С етишмовчилиги, меъда шираси кислоталиги юқори бўлганида, ўт рефлюкси, МИЙ суруникали бузилишлари, овқатланиш ва АСК дозалаш тартибини бузилиши, спиртли ичимликлар истеъмол қилиниши нати касида ривожланади. Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа етишмовчилигида АСК кесган томир ичи гемолизини чақириши мумкин. АСК қабул қилинганда тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластик камқонлик, ДВС-синдром ривожланиши мумкин.

Бундан ташқари, АСК аллергик реакция чақириб, аспиринли бронхиал астма сабабчиси ҳам бўлиши мумкин. Ҳомиладорлик даврида АСК қабул қилинганда тератоген таъсир ривожланиши мумкин.

Аденозиндезаминаза ингибиторлари

Дипиридамол

Бу препарат аденозиндезаминазадан ташқари фосфодиэстеразани ҳам ингибирлайди, натижада тўқималарда аденозин ва цАМФ миқдори ортади. Дипиридамол простациклин фаоллигини 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, бе кейин эса, миқдори кескин камая бошлайди. Препарат жигарда моноглюкуронидгача метаболизланади ва ахлат билан чиқарилади.

Дипиридамол антиагрегант модда сифатида юрак қонқоқлари протези, гемодиализ ва майда томирлар тромбозида (қисман) кенг қўлланади. ЮИК бирламчи ва иккиламчи олдини олишда қўлланишининг 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 нохуш таъсирларни чақириши мумкин.

Препаратга сезгирлиги юқори бўлган беморлар, коронар коллатерал тўқима 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 қобиғидаги АДФ рецепторларини блоклаши сабабли тромбоцитлар агрегациясини тормозлайди. АДФ чақирадиган тромбоцитларни фибриноген билан боғланишини тўхтатиб, тромбоцитлар орасидаги ўзаро таъсир, яъни уларнинг агрегациясига таъсир кўрсатади, қоннинг қовушқоқлигини пасайтиради, қон кетиш вақтини узайтиради. Эндотелиал фаолиятга ижобий таъсир кўрсатиб, оксид азот ҳосил бўлишини оширади.

Тиклопидин ичишга қабул қилинганда тез сўрилади, 2 с кейин юқори концентрация ҳосил қилади. Биосингувчанлиги 80 %, овқатдан кейин қабул қилинса, бу кўрсаткич янада ортади. Препаратнинг 90 % ортиғи қон плазмаси оқсиллари билан боғланади. Жигарда интенсив 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 камайтириш шарт эмас. Буйрак етишмовчилигида препарат дозасини камайтириш тавсия этилади.

Тиклопидин тахминан 50 % беморларда ножўя таъсирлар чақиради, уларда 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 суяк кўмигининг сўниши ва панцитопения; терида тошмалар (2 %); ишқорий фосфатаза ва трансаминаза фаоллигини ортиб кетиши билан кечувчи жигар фаолиятининг бузилиши, гиперхолестеринемия, бош айланиши, бош оғриши, қулоқ шанғиллаши каби ножўя таъсирлар кузатилади.

Препаратни буюриш мақсадга мувофиқ бўлмаган ҳолатларга – препаратга нисбатан юқори сезгирлик; нейтропения ва тромбоцитопения; пептик яра сабабли қон кетишлар ёки мия ичига қон қуйилиши; жигар фаолияти бузилишининг оғир даражалари, ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар киради. Турли жароҳатланишларда (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, Тесирон, Плавикс) – тиклопидинга ўхшаб тромбоцитлар агрегациясига тўсқинлик қилади, АДФ тромбоцитлар қобигидаги рецепторлари билан боғланишини танлаб ва қайталанмайдиган даражада блоклайди. Адабиётларда кўрсатилганки, клопидогрелнинг тиклопидиндан анча афзалликлари бор, чунки унинг таъсири дарҳол бошланади, ножўя таъсирлари кам ва коронар томирларда тери орқали оператив муолажалар ўтказилган беморларни даволашда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

Препарат ичишга берилганда тез сўрилади, жигарда метаболизмга учрайди, сийдик 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 охирги йўлига плазманинг адгезив протеинлари (фибриноген) ёрдамида тромбоцитларнинг гликопротеинли рецепторларининг қарама-қарши боғланиши киради. Ўткир коронар синдроми беморлари ва коронар ангиопластика вақтида IIb/IIIa гликопротеинларининг турли ингибиторлари бир хил антитромботик фаолликка эга бўлади.

Абциксимаб *(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.

Абциксимабнинг тромбоцитар рецепторлар билан боғланган қисми секин диссоциацияланади, қолган қисми протеолиз йўли билан парчаланади. Ярим чиқарилиш даври тахминан 10мин.

Абциксимаб 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.

Абциксимабни юборишга қарши кўрсатмалар – юқори сезгирлик, ички органлардан қон кетиши (охирги 6 ҳафта мобайнида), анамнезда МИЙ ёки сийдик чиқариш йўлларидан қон кетиш ҳолатлари бўлганда, охирги 2 йил даврида бош мия қон айланиши бузилиши ва неврологик асоратлар қолганда, геморрагик диатез, охирги 7 кунда билвосита антикоагулянтлар қабул қилинганда, тромбоцитопения, бош мия ўсмаси, вена ва артериялар ривожланиши нуқсони ва аневризмаси, назорат қилиб бўлмайдиган оғир даражали артериал гипертензия, анамнезида васкулит бўлган ҳолатлардан иборат. Ҳомиладорлик даврида фақат ҳаётий кўрсатмалар асосида буюрилади.

Абциксимаб қўлланганда қуйидаги ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин – юрак катетеризацияси учун артерияга кириш жойидан қон кетиши, ички органлардан қон кетиши, тромбоцитопения, аллергик реакциялар. Кўрсатилган ножўя таъсирлар ривожланганда препарат беришни тўхтатиш ва тромбоцитар масса қуйиш керак.

Тирофибан – IIb/IIIa гликопротеинли рецепторларнинг дозага боғлиқ қайталанувчи ингибитори бўлиб, ўткир коронар синдромни даволашда ҳамда транслюминал корнар ангиопластика ўтказиладиган беморларда гепарин билан комбинацияда қўллаш яхши самара беради. Тахминан 40 % препарат буйраклар 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 рецепторларнинг 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 тури (пентоксифиллин, клопидогрель, АСК)

• Бош мия ишемияси беморларида инсультларни олдини олиш (клопидогрел, 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/мм^3) ва тромбоцитопенияда (<100000 тромбоцит/мм^3) даволаш тўхтатилади ва қон таҳлили меъёрига келмагунча назорат ўтказилади.

• Тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги, қон ивиши 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. Охирги йилларда мазкур касаллик билан хасталанган беморлар сони ортиб бормоқда.

Бронхообструктив синдром – вақти-вақти билан экспиратор нафас сиқиш хуружлари 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 йўталга 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

Бета-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 ножўя таъсирларини камайтириш 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-адренорецепторларни рағбатланиши билан боғлиқ. Аденилатциклаза ўз ўрнида цАМФ миқдорини оширади. цАМФ эса, кальций насосига рағбатлантирувчи таъсир кўрсатиб, силлиқ мушакли ҳужайраларда кальций миқдорини камайиши ва бронх мушакларини бўшашига олиб келади.

β_2-Адреностимуляторлар барча катталикдаги бронх силлиқ мушакларини бўшашини чақиради; бронх бўшлигига ажралма чиқишини яхшилайди; аллергия медиаторларининг бронхоспастик таъсирларини сўндиради ҳамда семиз ҳужайра, гистамин ва нейтрофиллардан хемотаксис омили ажралишини камайтиради.

Бронхкенгайтирувчи таъсири бўйича β_2-адреностимуляторларни қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин: формотерол > салметерол > изопреналин > сальбутамол.

Бронхдилатацияловчи таъсиридан ташқари, β_2-адреностимуляторлар зўриқиш ҳолатларида диафрагма мушаклари қисқарувчанлигини оширади. Бу препаратларнинг ўпкадан ташқари кўрсатадиган таъсирларига – юракка хроно- ва инотроп 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

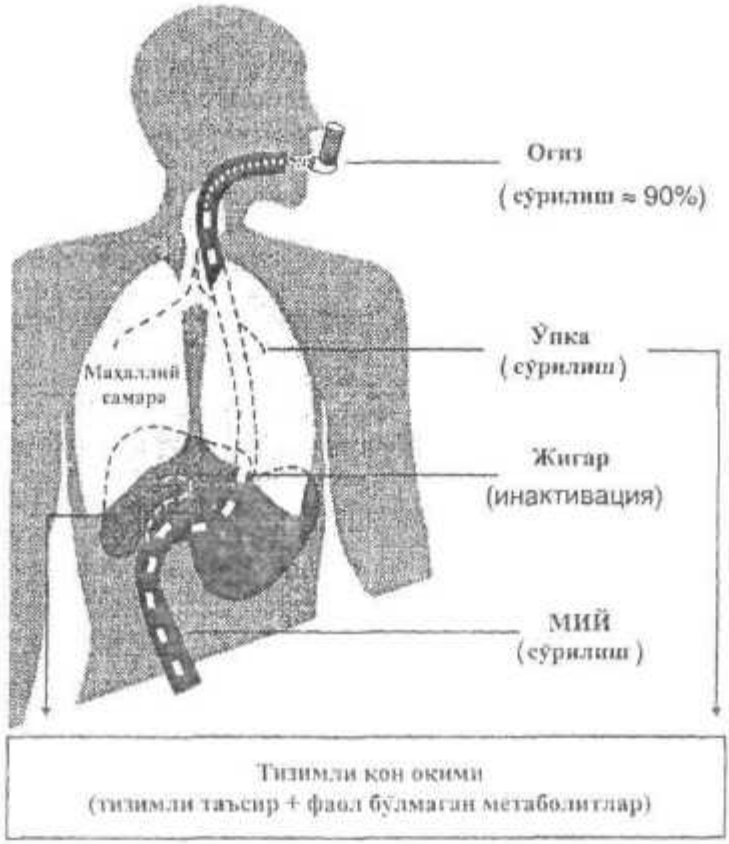
β_2-Адреностимуляторлар дозаланган аэрозоль шаклида ингаляция, таблетка ва инъекцион эритма кўринишида чиқарилади. Препаратни турлича юбориш йўллари уларни фармакокинетик кўрсаткичларига таъсир кўрсатади. Қўлланишнинг энг кенг тарқалган усули – дозаланган аэрозолни ингаляцион юборишдир. Бундай усулда юборилганда препаратнинг 80–85 % ютиб юборилади ва бевосита ўпкага тахминан 7 % ва 3–6 % альвеолаларга тушади. Ингаляцияланган препарат хиқилдоқ ва кекирдакнинг 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 ингаляциясида 28 %) тизимли қон оқимига етиб боради.

β_2-Адреностимуляторларнинг дозаланган аэрозоль ва қуруқ кукунлари турли мосламалар (масалан, турбохаллер, дискхаллер) ёрдамида ингаляцияланганда препаратларнинг (айниқса, қисқа таъсир этувчи) бронкенгайтирувчи таъсири тез ривожланади.

Тез таъсир этувчи β_2-адреностимуляторлар (сальбутамол, фенотерол) гидрофил препаратлар бўлиб, интерстициал суюқликда осон тақсимланади ва рецепторларни жуда тез рағбатлантиради. Таъсири 3–5 с давомида сақланиб қолади. Формотерол гидро- ва липофил препарат бўлгани сабабли, интерстициал тўқимада яхши тақсимланади, аммо, ҳужайра қобиғлари орасидаги қатламларда қисман йиғилиб, депо ҳосил қилади, шу сабабли узоқ вақт (12 с) таъсир кўрсатилишини таминлайди.

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 йўлларининг барча сатҳига етиб боради ва бронхолитик таъсир кўрсатади. Шунинг учун бронхиал



24-расм. Аэрозолларнинг фармакокинетикаси

Изоҳ: расм «Клиническая фармакология по Гуляеву 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 бронхкенгайтирувчи таъсир давомийлиги орасида боғлиқликнинг умуман йўқлиги β-адреностимуляторлар учун хос. Масалан, сальбутамолнинг биологик ярим чиқарилиш даври 15 мин, унинг бронхолитик таъсири эса 3 соатдан ортиқ (плазмада препарат бўлмаса ҳам) давом этади.

β_2-Адреностимуляторлар ингаляцион усулда қўлланганда, уларнинг бронх кенгайтирувчи таъсирини бошланиши ва таъсир давомийлигининг кўрсатичлари 66-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 МАО ферментлари ва катехоламин-О-метилтрансфераза (КОМТ) таъсирида жигар, тўқима ва қон плазмасида метаболизмга учрайди. Баъзи метаболитлар фармакологик фаолликка эга, масалан, сальбутамол ва салметеролнинг метаболитларидан бири. Салметеролнинг асосий метаболити ўзининг фаоллиги бўйича препаратнинг фаоллигидан 3-4 баробар устун, аммо 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, тунги 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 буюришга қарши кўрсатма бўлган ҳолларда

• Юрак зарб ҳажми паст ва периферик қон-томирлар қаршилиги ҳажми юқори бўлган нормоволемик септик шок

• Вақтдан олдин туғиш ва болани ўз-ўзидан тушиши хавфи бўлганда (токолитик таъсир)

Дозалаш тартиби

Изопреналин (изадрин, изопротеренол) ва орципреналин (алупент, астмопент) таъсир давомийлиги қисқа бўлгани сабабли, 2 нафас олишдан суткасига 4-5 марта буюрилади. Бронхиал астманинг тунги турларида таблетка шаклида 10-20мг дозада кечасига ичишга 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 кўп эмас) буюрилади. Охирги вақтларда 5 мг сальбутамолни физиологик эритмада эритиб, небулайзер ёрдамида 5–15 мин давомида суткасига 4 марта ингаляция қилиш усулида қўлланмоқда. Ичишга 8–16 мг препарат буюрилади. Парентерал усулда м/о 500 мкг ҳар 4 соатда ёки в/и болюс-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
- Тахиаритмиялар

Ножўя таъсирлари

Бу гуруҳ препаратларининг энг кўп учрайдиган ножўя таъсирлари – тахикардия, титраш, бош оғриши ҳисобланади. Ножўя таъсирларнинг 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, гипокалиемия, 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 ножўя таъсирлардан бири – «рикошет» синдроми бўлиб, адреностимуляторлар қўлланишига жавоб тариқасида кескин 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 махсулотлари билан блокланиши ва «ўпкани тиқилиб 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, ножўя таъсирлар хавфи, жумладан, аритмоген таъсирлар ҳам ортади.

• Азитромицин, эритромицин, кларитромицин, дилтиазем, ципрофлоксацин, замбуруғга қарши препаратлар ва баъзи овқат махсулотлари (масалан грейпфрут соки) жигар МОС ингибитори бўлгани сабабли, салметеролни қондаги миқдорини ошириб юборади ва табиий, ножўя таъсир ривожланиш хавфини оширади.

• Глюкокортикоидлар рецепторларни β-адреностимуляторларга нисбатан сезгирлигин оширади ва уларнинг таъсирини кучайтиради. Шу сабабли, комбинацияланган препаратлар, масалан, салметеролни ингаляцион глюкокортикоид флутикозон 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.

Бронхкенгайтирувчи дозада бу препаратлар атропиндан фарқли, МНТ ўтмайди, сўлак безлари секрециясини камроқ сўндиради, киприлдоқнинг хилпилловчи эпителийини ҳаракат фаоллигига таъсир кўрсатмайди ва АБ ҳамда ЮҚС ўзгартирмайди. Тровентол холиноблокловчи таъсиридан ташқари, кучсиз адреноблокловчи, антигистамин ва антисеротонин таъсирларга эга.

Ипратропий бромиднинг 40 мкг (2 нафас олиш) ёки тровентолнинг 80 мкг (2 нафас олиш) дозасининг бир марта ингаляциясидан 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 ингаляциясидан кейин қон плазмасидаги 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 биосингувчанлиги 90 %, ичишга буюрилганда эса 6 % ташкил этади. Препаратнинг ярим чиқарилиш даври 3,2–3,8 с. Ипратропий бромид жигарда метаболизмга учрайди, дозанинг ярми 24 с давомида ўт орқали чиқарилади; метаболитлари ва препаратнинг кам қисми ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилади. Сут безлари орқали ажралмайди. Тиотропий бромид ингаляцион усулда юборилганда, биосингувчанлиги бу гуруҳнинг бошқа препаратларига нисбатан анча юқори бўлиб, 19,5 % ташкил қилади. Препаратнинг бироз қисми жигарда метаболизмга учрайди. Асосан буйраклар орқали (70 %) ўзгармаган ҳолда чиқарилади, ГЭТ ўтмайди.

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
- Ўпканинг сурункали обструктив касалликлари
- Бронхиал астма

Дозалаш тартиби

Ипратропий бромид (40–80 мкг) ёки тровентол (80–160 мкг) аэрозоли 2–4 нафас олишдан суткасига 3-4 марта буюрилади. Бронхиал астма хуружини бартараф этиш учун ипратропий бромид эритмасининг ингаляцияси небулайзер ёрдамида юборилади.

Қарши кўрсатма бўлиб, ёпиқ 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, хилпилловчи аритмия

• Сийдик чиқариш тизими – сийдик чиқарилишининг қийинлашуви ёки ушланиб қолиши (простата бези гиперплазияси бўлган эркакларда)

• Аллергик реакциялар, баъзида – ангионевротик шиш

• Кўриш органлари – кўришнинг хиралашуви, ўткир глаукома (препаратларнинг антихолинергик таъсири билан боғлиқ)

ФОСФОДИЭСТЕРАЗА ИНГИБИТОРЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Теофиллин – метилксантин унуми бўлиб, нисбатан арзон тан нархли бронходилятатор 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 дарахт аввал Хитойда ўсар эди, ҳозирда эса, бутун дунёда культивацияланади.

Фармакодинамика

Бу гуруҳ препаратлари кимёвий тузилиши бўйича метилксантин унумлари ҳисобланади. Метилксантинлар (теофиллин) фосфодиэстераза ферменти фаоллигини сўндиради. Ҳозирги вақтда шу нарса аниқландики, бронхиал дарахтда фосфодиэстераза ферментининг 11 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 ўтказади. Натижада мушак ҳужайралари, жумладан, бронхларда цАМФ миқдори ортади ва ўз ўрнида, кальций насоси ишини кучайтиради. Ҳужайра ичидаги кальций миқдори камайгани сабабли, мушак толалари бўшашади – натижада бронхлар кенгаяди. Бундан ташқари, метилксантинлар семиз ҳужайраларда яллиғланиш медиаторлари, моноцит ва эозинофиллар ажралиши ҳамда тромбоцитлар агрегациясини тўхтатади.

Теофиллин кенг доирали фармакологик таъсирлар чақиради:

• Бронхоспазм йўқотилиши натижасида бронхлар ўтказувчанлиги яхшиланади.

• Семиз ҳужайра мембраналари тургунлашади, анафилактик реакция медиаторлари ажралиши секинлашади, шиллиқнинг мукоцилиар транспорти ортади.

• Артериола ва венулаларни кенгайиши натижасида кичик қон айланиш доирасида босим пасаяди ва ўпка томирлари қаршилиги камаяди.

• Гипокалиемия ва Чейн-Стокс туридаги нафас олиш бузилишларида ўпка вентиляцияси 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 айланиш доираси томирлари бир вақтда кенгаяди ва узунчоқ миянинг томир харакатлантирувчи маркази қўзғалади, бу артериал босим кўрсаткичига таъсир кўрсатади (пасаяди/кўтарилади).

• Буйрак қон оқимини ортиши ва натрийнинг каналчали реабсорбциясини камайиши натижасида кучсиз диуретик таъсир ривожланади.

• Жигардан ташқари ўт йўллари кенгаяди.

Фармакокинетика

Теофиллин сувда ёмон эрийди, бу препаратни парентерал қўлланишини қийинлаштиради, шунинг учун эуфиллин, аминофиллин, диафиллин, 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 тутилган чақалоқлар ҳамда кекса ёшли беморларда препаратнинг фақат 10–20 % биотрансформацияга учрайди. Жумладан, янги ва чала тугилган чақалоқларнинг организмига 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 оқсиллар миқдори ортиб кетган ҳолатларда ҳам бу жараён тезлашади.

Қон плазмаси оқсиллари 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 тугилган 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 секинлашади 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 вакцинация-лаш, 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	C_{max} 2 с кейин
Теофиллинни кечқурун қабул қилиш	C_{max} 6 с кейин

20 мкг/мл ортиб кетса, ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи ортади. Шунинг учун препаратнинг қондаги миқдорини терапевтик мониторинги ўтказилиб, дозалар шахсий ёндошган ҳолда танланади.

Теофиллин плацентар тўсиқдан ўтади ва ҳомиланинг қонида худди онанинг қонидагидек концентрация ҳосил қилади, тератоген таъсир кўрсатиши мумкин. Сут безлари орқали ажралади.

Ҳозирги вақтда теофиллиннинг таъсири узайтирилган шакллари ишлаб чиқарилган – теопэк, теотард, спофиллин-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 мия қон айланиши бузилишлари
- Мигрень

Дозалаш тартиби

Эуфиллин ўткир, оғир даражали бронхиал обструкцияни бартараф этишда танлов препарати ҳисобланади. Бу мақсадда эуфиллинни болюс-базис даволаш усулида юборилади. Болюс юбориш учун эуфиллиннинг дозаси 5,6-6 мг/кг бемор тана вазни ҳисобида танланади. Вена ичига томчилаб, тез, 20 мин давомида юборилади, сўнг ушлаб турувчи доза – 0,9 мг/кг ҳисобида томчилаб 3,5 с давомида юборилади.

Эуфиллин таблеткалари кунига 4 марта овқатдан кейин берилади, чекувчи беморларга берилиш сони 5-6 мартагача оширилиши мумкин. Теофиллиннинг таъсири узайтирилган шакллари (100, 200 ва 300 мг микрокапсулали теофиллин тутувчи таблетка ва капсулалар) суткасига 2 марта, эрталаб ва кечқурун буюрилади. Бронхиал обструкциянинг тунги хуружларида кечқурун ҳам берилади. Бу препараталар оғир даражали бронхиал обструкция ва ўпка гипертензиясини узоқ вақт даволаш учун қўлланади. Даволашни кичик

дозалардан бошлаб, керакли натижага эришгунча 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 Х (0,3 Х 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 кўнгил 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, безовталик, кучли бош оғриши, кўнгил айниши, қусиш (қусиш марказининг таъсирланиши, меъда шиллиқ қобиғининг маҳаллий таъсирланиши), тутқаноқ хуружлари ривожланади.
- Қондаги миқдори 35 мкг/мл ортиб кетса, мия гипоксияси белгилари, тормозланиш, тутқаноқлар, юрак аритмияси, юрак-ўпка етишмовчилиги 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 (коптокчалар фильтрацияси ортади ва натрий реабсорбцияси камаяди) оширади, β-адреностимуляторларнинг бронхкенгайтирувчи 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.

• Бронхкенгайтирувчи 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 секундда аниқлаш ҳисобланади.

• Пикфлоуметрия. Оддий ва ишончли усул бўлиб, беморга мустақил равишда форсирланган нафас чиқарилиш ҳажми чўққисини ($ОФВ_1$ катталиги билан боғлиқ) назорат қилиш имконини беради.

• Бодиплетизмография (тананинг умумий плетизмографияси, яъни ҳажм, органнинг маълум бир қисми, бутун орган ёки бутун тана ўзгаришларини ўлчаш ва ёзиб олиш). Ўпканинг вентиляцион хусусиятини баҳолаш имконини беради.

• Юрак қон-томир тизими ҳолатини баҳолаш: АБ, ЮҚС, ЭКГ назорати; қондаги глюкоза ва калий миқдорини аниқлаш.

ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ АНТИАСТМАТИК ДОРИ ВОСИТАЛАР

Ҳозирги вақтда бронхиал астма нафас йўлларининг сурункали персистирловчи касаллиги сифатида кўрилмоқда, унинг патогенезида семиз ҳужайралар, эозинофиллар ва Т-лимфоцитлар иштирок этади. Шу сабабли, яллиғланиш жараёнининг маълум бўлакларига таъсир этувчи дори воситаларни буюрилиши патогенетик нуқтаи назардан асосланган. Юқорида келтирилгандек, бу гуруҳ дори воситаларига киради:

• Глюкокортикоидлар
• Семиз ҳужайра мембранаси тургунлаштирувчилари
• Антигистамин препаратлар
• Лейкотриен рецептори блокаторлари

ГЛЮКОКОРТИКОИДЛАР

Глюкокортикоидлар кучли яллиғланишга, аллергияга қарши ва иммунодепрессив таъсирларга эга. Бронхообструктив синдромнинг барча босқичларида кўрсатмаларга асосан ГК ичишга, парентерал ёки ингаляцион усулларда қўлланади.

Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Маҳаллий қўлланадиган ГК худди тизимли ГК ўхшаш, яллиғланишга қарши, аллергияга қарши ва иммунодепрессив таъсирлар кўрсатади. Таъсир механизми арахидон кислота ишлаб чиқарилишини тормозловчи фосфолипаза А ингибирланиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, ГК арахидон кислота метаболизмининг маҳсулотлари – циклик эндоперекис ва простагландинлар синтезини сўндиради. Натижада яллиғланиш экссудацияси камаяди, семиз ҳужайралардан яллиғланиш медиаторларининг ажралиши тўхтайди, 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 яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади.

Қуйидаги дозаланган ингаляцион ГК қўлланади: беклометазон дипропионат **(Беклазон Эко; Беклазон Эко легкое дыхание)**, будесонид, флунизолид, флютиказон, триамсинолон. Улар бир-бирларидан глюкокортикоид рецепторларга нисбатан аффинитет даражаси ва фармакокинетик кўрсаткичлари билан фарқланади ва табиий,

65-жадвал

Катталарда бронхиал астмани даволаш учун ингаляцион глюкокортикоидларнинг эквивалент дозалари

ЛС	Ўртача суткалик доза, мкг		
	Кичик доза	Ўртача доза	Катта доза
Беклометазон дипропионат	200 – 500	500 – 1000	> 1000
Будесонид	200 – 400	400 – 800	> 800
Флунизолид	500 – 1000	1000 – 2000	> 2000
Флютиказон	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 ингаляцион ГК ҳозирги кунда алоҳида ўрин тутади – улар бронхиал астмани базис ва ушлаб турувчи даволашда энг самарали препаратлардан ҳисобланади. Ингаляцион 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

Ингаляцион ГК аэрозоль, қуруқ кукун (қўллашга махсус мосламалар ёрдамида), небулайзер ёрдамида қўллаш учун мосланган эритма ёки суспензия шаклларида чиқарилади.

Глюкокортикоидлар ингаляциясида 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 оқимига етиб борадиган ГК миқдори кўп бўлмайди. Препаратнинг маълум бир қисми нафас йўлларидан сўрилиб, жигарда метаболизмга учрамасдан тизимли қон оқимига тушиши ҳам мумкин.

Ингаляцион ГК нафас йўлларида сўрилишига ингаляцияланган бўлаклар катталиги ва препаратларнинг ёғда эрувчанлик хусусияти таъсир кўрсатади. Энг кўп липофиллик хусусияти флутиказон пропионат, сўнг беклометазон дипропионат ва камроқ даражада будесонид препаратларига хос. Флунизолид ва триамсинолон сувда эрувчан препарат ҳисобланади. Липофиллиги юқори бўлган ингаляцион 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, беклометазон 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	Биосингувчанлик, ичилганда %
Беклометазон 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 ножўя 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
- Захмнинг тери кўринишлари, тери ўсмаси
- Сув чечак
- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар

Ножўя таъсирлар

Ингаляцион ГК тизимли ножўя 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 ножўя 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 ножўя 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, руҳий тушкунлик, бош оғриши, артралгия, диспептик бузилишлар, АБ тушиб кетиши, бронхиал астма ва бронхообструктив синдромлар кечувининг ёмонлашуви кўринишида кечади. Бу ножўя таъсир ривожланмаслиги учун баъзи олимлар глюкокортикоидларни альтернацияловчи схема бўйича қабул қилишни тавсия этади.

Кўп ҳолатларда кўрсатиб ўтилган ножўя таъсирларни коррекция қилиш мумкин ва препарат бекор қилинишини талаб этмайди. Бироқ, ўсишни ушланиб қолиши, остеопороз, катаракта каби ножўя таъсирлар гормонлар бекор қилинганда ҳам орқага қайтмайди.

71-жадвал

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, аммо статистик аҳамиятга эга даражада
Углевод ва липид алмашинувининг бузилиши	Беклометазоннинг >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 насадка қўлланганда пасаяди
Ўсишни тўхтаб қолиши	Текширишлар натижаси ўсишни тўхтаб қолишини кўрсатмади

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

МОС индукторларини (фенобарбитал, фенотоин ва ҳ.) бир вақтда қўллаганда ГК самарадорлиги пасаяди. Бир вақтда салицилатлар ва кумаринли антикоагулянтлар қўлланса ҳам ана шундай самара ривожланади.

Эритромицин ГК жигардаги метаболизмини сусайтириб, уларнинг қондаги миқдорини оширади.

СЕМИЗ ҲУЖАЙРА МЕМБРАНАСИ ТУРҒУНЛАШТИРУВЧИЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Кромолин 1965 йили бензопирин унуми – келлиннинг бронхкенгайтирувчи таъсирини кучайтириш учун изланишлар ўтказилиши жараёнида аниқланди. Бензопирин Қадимги Миср да спазмолитик сифатида қўлланадиган ўсимлик – тишли келладан ажратилган. Келлиндан фарқли, кромолин бронхларни кенгайтирмайди, аммо каламушларда антиген чақирган бронхоспазм ҳамда сенсибилизацияланган семиз ҳужайралардан яллиғланиш медиаторлари ва гистаминни чиқарилишини ингибирлайди. Кромолин АҚШда 1973 йилдан буён бронхиал астмани даволашда қўлланиб келади. Унга тузилиши ва хусусиятлари бўйича яқин бўлган *недокромил* 1992 йилдан қўллана бошлади.

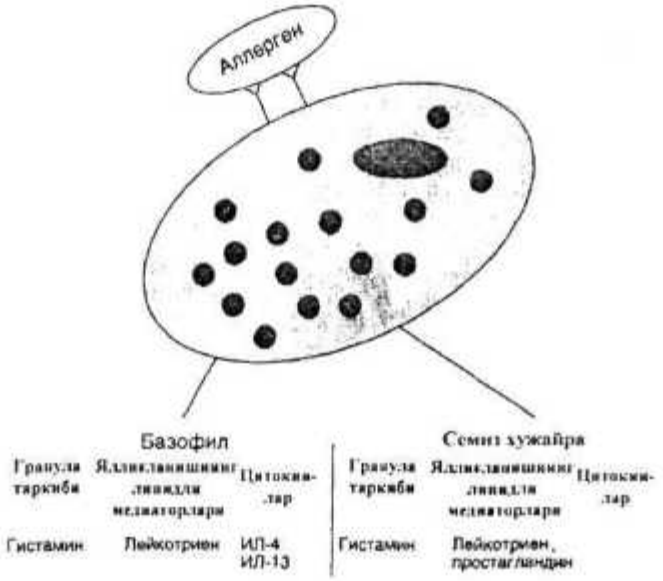
Таъсир механизми ва фармакодинамик таъсирлари

Кромогликат натрий (интал), недокромил натрий (тайлед) семиз ҳужайрага кальций ионлари киришини блоклайди, шу билан аллергия медиаторлари (гистамин ва кам даражада лейкотриен) ажралишини олдини олади, фосфодиэстераза ферментини ингибирлайди. Буларнинг барчаси миофибриллаларда цАМФ йиғилиши ва

уларнинг қисқарувчанлигини камайишига, семиз ҳужайраларни дегрануляция моддалар таъсирига бўлган сезгирлигини камайишига ва улардан анафилаксия медиаторларини ажралиб чиқишини олдини олишига олиб келади. Аллергия медиаторлари ва «яллиғланиш ҳужайралари» чиқишини блоклаб, бу препаратлар дарҳол ривожланадиган турдаги аллергик 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 яхшилайди, хуружлар сонини камайтиради, ОФВ1 ортишига олиб келади. Препаратларнинг самарадорлиги ингаляцион ГК нисбатан кам, аммо турли кимёвий моддалар, совуқ ҳаво ва бошқалар таъсиридаги бронхоспастик реакциялар чақирилишини олдини олади.

Недокромил натрийнинг яллиғланишга 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 ҳужайралар ажратиб чиқарадиган яллиғланиш 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 бошлайди ва 2 с кейин қонда аниқланмайди. Препаратнинг ҳимояловчи таъсири эса, ингаляциядан кейин яна 4–6 с давом этади.

72-жадвал

Семиз ҳужайралар ажратадиган яллигланиш медиаторлари
(А.Г.Гилман 2006)

Гуруҳ	Модда	Таъсири
Гранула таркиби	Гистамин	Томирларни кенгайиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм, ринорея
	Протеазалар	Томирларни кенгайиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм
	Гепарин	?
Липидлар метаболизми маҳсулоти	Лейкотриен C_4	Томирларни кенгайиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм, қичиниш, йўтал
	Лейкотриен B_4	Лейкоцитлар хемотаксиси
	Простагландин D_2	Томирларни кенгайиши ва ўтказувчанлигини ортиши, қичиниш, йўтал, бронхоспазм, шиллиқ секрецияси
	Тромбоцитларни фаоллаштирувчи омил	Бронхоспазм, лейкоцитлар хемотаксиси

Недокромил ингаляциясида препаратнинг кўп 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 буйраклар 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 аллергик 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 парепарат 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 ҳужайралар
(А.Г.Гилман, 2006)

Ҳужайралар	Яллиғланиш медиаторлари	Таъсири
Эозинофиллар	Асосий, асосли ва катионли оқсиллар, эозинофилли нейротоксин, лейкотриен C_4, ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ, супероксид радикаллар	Эпителийни куриши, бронхоспазм, яллиғланишни рағбатланиши
Т-лимфоцитлар	Турли цитокинлар	Яллиғланишни рағбатланиши
Базофиллар	Гистамин, лейкотриен C_4, ИЛ-4	Бронхоспазм
Макрофаглар	ФНОα, супероксид радикаллар, протеазалар, лейкотриен B_4, простагландин D_2	Тўқималарни жароҳатланиши, хемотаксис, бронхоспазм, шиллиқ секрецияси

Қарши кўрсатмалар
- Препаратни кўтара олмаслик
- Ҳомиладорликнинг I уч ойлиги
- Астматик статус

Ножўя таъсирлар
- Томоқ, хиқилдоқ шиллиқ қобиғларининг таъсирланиши; оғиз қуриши; овознинг бўғилиши (2 % кам ҳолда).
- Даволашнинг бошланишида кукун қабул қилинганида тез ўтиб кетувчи бронхоспазм пайдо бўлиши мумкин.
- Дерматитлар, миозитлар, гастроэнтеритлар (баъзида).
- Кромогликат натрийга нисбатан аллергик реакциялар.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари
Агарда кромогликат натрий ва недокромил қўланишидан 5–10 мин олдин ингаляцион бронходилататорлар қўлланса, уларнинг таъсири кучаяди.

Кетотифен
Кетотифен (задитен) кромогликатга ўхшаш таъсир механизмига эга бўлиб, гистаминнинг H_1-рецепторини ҳам блоклайди. Препаратнинг асосий таъсири қўзғатувчи омилларнинг таъсирига жавоб тариқасида ривожланадиган бронхлар гиперреактивлигини 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 H_1-рецепторларига таъсир кўрсатишидан ташқари, H_2-рецепторларни ҳам узоқ муддат давомида блоклайди.

Препарат ичишга буюрилади, МИЙ яхши сўрилади, жигарда метаболизмга учрайди, биосингувчанлиги тахминан 50 %. Плазма оқсиллари билан 75 % боғланади, ярим чиқарилиш даври – 21 с.

Кетотифен асосан аллергик табиатга эга бўлган бронхиал астма билан хасталанган беморларда астматик хуружларни олдини олиш учун буюрилади. Бронхиал астманинг инфекцион шаклида бошқа аллергик касалликлари (ринит, конъюктивит, дерматит ва ҳ.) бўлган ҳолатлардагина кўрсатилган. Аллергик 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 ингтаҳа ошиши ҳам мумкин.

Бронхиал астмали беморларни даволашда кетотифенни теофиллин билан комбинацияда қўллаганда теофиллиннинг самараси ортади, ингаляцион бронходилататорларга бўлган талаб камаяди. Кетотифенни седатив ДВ билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

ЛЕЙКОТРИЕН ИНГИБИТОРЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Лейкотриенларга бағишланган биринчи ишлар 1930-йилларнинг охирларига келиб пайдо бўлди (Kellaway and Trethewie, 1940). Тухум альбумининга нисбатан сенсибилизацияланган денгиз мушукларида антигенга бўлган реакцияларни ўрганиш натижасида силлиқ мушакларни кечикиб 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 реакцияланувчи 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 сует 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 *зафирлукаст* (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 (С4, Д4, Е4) комплекели аллергланиш жараёнига жалб этилган медиатор бўлиб, астманинг клиник кўринишларига олиб келади. Лейкотриенларни макрофаг, эозинофил, нейтрофил, мононуклеар семиз ҳужайра ва базофиллар ишлаб чиқаради. Лейкотриен С4, Д4 ва Е4 бронх силлиқ мушаклари спазми, томирлар спазми ва бронх шиллиқ қобиғи шишини чақиради, аллергик яллигланиш ўчогига эозинофилларни жалб этади, шиллиқ секрециясини оширади, мукоцилиар транспортни ёмонлаштиради. Лейкотриенлардан бири – В4 эозинофиллар хемотаксиси, нейтрофилларнинг эндотелийга нисбатан адгезиясини чақиради, капиллярлар ўтказувчанлиги ва агрегациясини оширади. Барча лейкотриенлар яллигланиш жараёни ривожланишида иштирок этувчи ҳужайралар (Т-ҳужайра, семиз ҳужайра, эозино-

филлар) миграциясига кўмаклашади. Бундан ташқари, фосфолипаза фаоллигини ошириб, арахидон кислота ажралишига ёрдам беради, простагландин ва тромбоксан ҳосил бўлишини кучайтиради.

Лейкотриен ингибиторлари I-ва II-турдаги лейкотриенларни блоклайди, натижада уларнинг патофизиологик ва клиник таъсирлари камайиб, аллергик яллигланишнинг камайиши ва бронходилатацияга олиб келади. Бироқ, лейкотриен ингибиторлари астманинг ривожланиши барча турларида турли патогенетик механизмга эга бўлган сабабли ҳамда препаратларнинг ўзи ҳам турли таъсир механизмига эга бўлгани учун самарали бўлавермайди. Бу препаратларнинг самараси аспиринни кўтара олмайдиган беморларнинг 50 % намоён бўлади.

Лейкотриен ингибиторлари у ёки бу рецепторга нисбатан кўрсатадиган таъсири бўйича иккита гуруҳга бўлинади:

1. Биринчи турдаги рецепторлар антагонисти – ЛТ1. уларга киради: зафирлукаст (акколат), монтелукаст (сингулар, **Монтекса, Синглон 10 мг**), побилукаст, верлукаст ва ҳ.

2. 5-Липооксигеназа ингибитори – зилеутон (зифло)

Препаратлар ичиш учун таблетка шаклида чиқарилади. МИЙ тез ва нисбатан тўлиқ сўрилади, плазма оқсиллари билан яхши боғланади, жигарда метаболизмга учрайди, асосан ўт орқали чиқарилади. ярим чиқарилиш даври 10 с. Сут безларига 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 берилади.

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 ҳам бу механизмларнинг биргаликда бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Безларнинг секретор фаолиятини холинергик иннервация бошқаради; бокалсимон ҳужайраларнинг фаолияти эса таъсирланиш механизмига боғлиқ. Самарали мукоцилиар транспорт киприксимон эпителий фаолияти, шиллиқнинг реологик хусусияти ва ҳажмига (яъни, киприкчалар бажара оладиган зўриқиш ҳажми) боғлиқ. Бронхиал ажралма транспортини таъминлаш учун қўлланадиган дори воситалар бронхлар шиллиқ қобиғини намлаши, фибрино- ва муколизис чақириши 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, афсонак (термопсис), илдизи, қизилмия (солодка), натрий бензоат, терпингидрат, ликорин, эфир мойлари (терпен, эвкалипт ва тимол) киради. Ўсимликлардан олинадиган балғам кўчирувчиларнинг бошланиши алкалоид ва сапонинлардир. Бу гуруҳ препаратлари плазма трансудациясининг кўпайиши натижасида шиллиқни суюлишига, бронхлар мотор функциясини кучайиши ва хилпилловчи эпителий фаоллигини ортишига ёрдам беради. Препаратларнинг таъсир давомийлиги узоқ эмас. Б.Е.Вогчал уларни 1 ош қошиқдан ҳар 2 с беришни тавсия этган.

Афсонак (термопсис) таркибида цитизин (Н-холиномиметик алкалоид) борлиги туфайли, препаратнинг катта дозалари, айниқса болаларда, нафас олишни бир қучайиб кетиши, бир сўниб қолишини чақириши мумкин.

Резорбтив таъсир кўрсатувчи балғам кўчирувчиларга натрий йодид, калий йодид, аммоний хлорид, натрий гидрокарбонатлар киради. Улар бронхиал секрецияни оширади, бронхиал ажралмани суюқлаштаради 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 куни 10 мл қилинади.

Энг самарали препаратлар бўлиб муколитиклар ҳисобланади, улар шиллиқ тузилишини ўзгартириши ҳисобига бронхиал ажралмани яхши суюлтиради.

Муколитик дори воситалари

Муколитик препаратларга киради:

• Тиолтутувчи препаратлар: ацетилцистеин, N-ацетилцистеин, месна.

• Карбоцистеин гуруҳи препаратлари: флудитек, флуифорт, бронкатар, мукапронол, мукодин

• Протеолитик ферментлар: трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза

• Вазицинoидлар: бромгексин, амброксол

Тиолтутувчи препаратлар

Ацетилцистеин цистеиннинг табиий аминокислотасини М-унумидир. Молекуланинг 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 қовушқоқлигини 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 ўрта қулоқнинг яллиғланишида қўлланади.

Ножўя таъсирлар

Баъзида диспептик ўзгаришлар – кўнгил айниши, қусиш, жигилдон қайнаши 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 буюрилиши 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 шиллиқ 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.

Карбоцистеин гуруҳи препаратлари

Карбоцистеин бронхлар шиллиқ қобиғидаги бокалсимон ҳужайралар ферментини (сиал трансфераза) фаоллаштиради, унинг таъсирида нордон мушинлар ишлаб чиқарилиши секинлашади. Бу шиллиқ қобиқ эластиклигини меъёрига келишига олиб келади, унинг таркиби тикланади ва шиллиқ ажратувчи бокалсимон ҳужайралар сони камаяди. IgA секрецияси (махсус ҳимоя) ва сульфгидрил гуруҳлар (махсус бўлмаган ҳимоя) миқдори тикланади, киприксимон эпителий фаолияти кучаяди.

Карбоцистеин юқори ва пастки нафас йўллари, бурун бўшлиқлари, ўрта ва ички қулоққа таъсир кўрсатади.

Препарат ичишга буюрилади. Қондаги максимал миқдори 2-3 с аниқланади ва 8 с сақланиб туради.

Кўрсатмалар

- Респиратор тизимда суюқ шиллиқ (йирингли бўлмаган) секрециясини ортиши билан кечувчи ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликлари
- Ўткир ва сурункали экссудатив ўрта отит; қайталанувчи отитлар
- Бир ёшгача бўлган болаларда «нам» бронхитлар (кўп суюқ 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 аллергик реакциялар ва диспептик бузилишлар киради.

Қарши кўрсатмалар

- Ўпкадан 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 карбоцистеин 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 аллергик реакция, бронхоспазм, ўпкадан қон кетиш каби ножўя таъсирларни чақириши мумкин. **Пульмозим** препарати рекомбинант α-ДНКаза бўлиб, асосан йирингли қовушқоқ ажралма бўлганда қўлланади. Чунки, инфекция ўчоғида парчаланаётган 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 ўзига хос томонларидан яна бири, баъзи РНК-тутувчи вируслар (герпес, аденовируслар) кўпайишини ушлаб қолиш хусусиятидан иборат.

Кўрсатмалар

- Муковисцидоз

• Йирингли плеврит
• Бронхоэктатик касаллик
• Ўпка абсцесси
• Ўпканинг 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 қарамасдан қон туфлаш давом этса, препаратни бериш тўхтатилади.
• Бемор умумий аҳволининг ёмонлашиши, хуружсимон қуруқ йўтал, ташқи нафас кўрсаткичларининг пасайиши кузатилса – препарат дарҳол тўхтатилади.

Дозалаш тартиби

Препаратни маҳаллий, ингаляция учун аэрозоль ҳамда плевра ичи ва мушак оралиғига юбориладиган шаклларида қўлланади.

Ингаляция учун майда диспресс аэрозоль бир муолажада 0,025 г қўлланади. Эндобронхиал ва плевра ичига 0,025–0,05 г юборилади. Мушак оралиғига 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, ингаляцион усулда юборилиши мумкин.

Вазицинодлар

Мукорегуляторлар фақатгина ажралма таркибига эмас, балки бронхлар эпителийида гликопротеидлар синтезига ҳам таъсир кўрсатади. Уларга **бромгексин** ва бромгексиннинг ўзига нисбатан ҳам самарали бўлган фаол метаболити – **амброксол (Амбробене, табл. 30 мг, 15 мг/2 мл инъекция учун эритма)** киради. Улар муколитик (секретолитик) ва балғам кўчирувчи таъсир кўрсатиб, балғамнинг таркибига кирувчи мукопротеинлар ва мукополисахаридларнинг бузилиши ва деполимеризациясини чақиради. Препаратлар мукоцилиар 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 парчаланишини блоклаб, 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 оқсиллари 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 ёғда эрувчан препарат бўлиб, ичишга қабул қилинганда жигарда «бирламчи ўтиш» таъсирига учрайди. ГЭТ ва йўлдошдан ўтади, сут безлари орқали ажралади. Таъсир давомийлиги 6–12 с.

Кўрсатмалар

• Нафас йўлларининг ўткир ва сурункали 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 шаклларида 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 етишмовчилигини даволаш учун амброксол фақат в/и ёки м/о юборилади, парентерал усулда юборилганда препаратнинг тезроқ кириб боришига эришилади. Препаратни ингаляцион ва парентерал усулда юборилиши ҳам яхши самара беради.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Ацетилцистеин пенициллинлар, цефалоспоринлар, 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 антибиотики 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 унумлари, 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 қобиғида антибиотиклар миқдорини ошириб юбориши сабабли, антибактериал препаратлар самарадорлигини оширади. Бундан ташқари, амброксол бронхиал ажралмага амоксициллин, цефуроксим, эритромицин ва доксициклинларнинг пенетрациясини 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 экмаси ва антибиотикограмма
- Ташқи нафас фаолиятини аниқлаш
- Муколитик даволаш самарасининг энг самарали кўрсаткичларидан бири - $ОФВ_1$ аниқлаш

Бу текширишларнинг барчаси динамикада ўтказилиши лозим.

Йўталга қарши препаратлар

- **Марказий таъсир этувчи препаратлар**, ўз ўрнида қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

– *йўталга қарши наркотик препаратлар* (кодеин, декстраметорфан, дионин, морфин) узунчоқ миянинг 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* (глаувцин, окселадин, тусупрекс, бронхолитин ва ҳ.) йўталга қарши, гипотензив ва спазмолитик таъсирлар кўрсатади. Нафасни сўниши, ичак моторикасини тормозланиши, ўрганиб қолиш ва дорига боғликни чақирмайди.

- **Периферик таъсир этувчи** йўталга қарши препаратлар (масалан, преноксдиазин). Преноксдиазин нафас йўлларининг шиллиқ қобиғига анестезияловчи таъсир кўрсатади, йўтал рефлексини камайтиради ҳамда бироз бронхкенгайтирувчи ва яллиғланишга 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 (H_1-ГИСТАМИН РЕЦЕПТОРЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ)

Гистамин ўзининг молекуласида аминогуруҳ тутувчи, яъни биологик фаол амин модда ҳисобланади. Гистамин биринчи марта бачадонни фаоллаштирувчи модда сифатида кашф этилган. Кейинчалик шу нарса аниқландики, бу биологик фаол амин деярли барча тўқималарда мавжуд экан, шу билан унинг «гистамин» номи боғлиқ. Бироқ, гистаминнинг асосий қисми фаол бўлмаган шаклларда семиз ҳужайра грануласида (90 %) ва базофилларда (10 %) жойлашган. Семиз ҳужайралар аввалам бор, тўқималарни энг кўп шикастланиши мумкин бўлган жойларида – силлиқ қобиқ, оғиз бўшлиғи, бронхлар, МИЙ, сийдик йўллари, қон томирларнинг ички пардаси (интима), альвеола, МНТ нейронлари ва ҳ. жойлашади. Турли патологик ҳолатларда (шок, гипоксия, жароҳат ва ҳ.) ёки кимёвий биологик моддалар ҳамда дори воситалари чақирадиган турли аллергик ҳолатларда антиген-антитело реакциясига жавобан, семиз ҳужайра ёки базофиллардан биологик фаол модда – гистамин ажралиб чиқади. Ажралиб чиққан фаол гистамин махсус гистаминли рецепторлар билан ўзаро таъсирга киради. Ҳозирги кунга келиб, учта турдаги гистамин рецепторлари аниқланган – H_1, H_2 ва H_3. Гистамин рецепторларини одам организмида жойлашиши 74-жадвалда келтирилган.

74-жадвал

Гистаминли рецепторларни одам организмида жойлашиши

H_1	H_2	H_3
Силлиқ мушаклар Томирлар эндотелийси Бош мия	Меъда шиллиқ қобиғи Миокард Семиз ҳужайра мембранаси	МНТ пресинаптик мембранаси

Аллергик ҳолатларда ажраладиган гистамин махсус H_1-рецепторлар билан ўзаро таъсирга киришади. Гистаминли H_1-рецепторларнинг рағбатланиши силлиқ мушакли ҳужайралар ичида, жумладан, бронхиал дарахт ҳужайраларида эркин Ca^{++} ионларини йиғилишига олиб келади, натижада бронх, меъда, ичак силлиқ мушаклари қисқаради. Гистамин микроциркулятор оқимлар ўтказувчанлигини ошириб, эндотелий деворини «очилишига» кўмаклашади, натижада тўқималарга қон оқимидан суюқликни (транссудат) сингиб ўтиши кўпаяди, бу бир томондан, тўқималарда шиш пайдо бўлишига, иккинчи томондан – айланаётган суюқлик ҳажмини камайиши ҳамда организмнинг орган ва тўқималарини қон билан таъминланишини ёмонлашувига олиб келади.

Бош мия рецепторларига таъсир кўрсатиб, гистамин седатация, қусиш каби ҳолатларни ривожланишига олиб келади (75-жавдалга қаранг).

Гистаминнинг бронхиал дарахт спазмини чақириш хусусияти бронхообструктив синдромни комплекс даволашда H_1-гистаминли рецептор блокаторларини қўллаш учун асос бўлди.

Тарихий маълумотнома

Фенол эфири аминларидан бири – 2-изопропил-5-метилфеноксиэтилдиэтиламиннинг гистамин таъсирини блоклашини 1937 йили Бове ва Штауб биринчи бўлиб

Гистамин – организмдаги физиологик ва патологик жараёнлар медиатори

Жойлашуви	Таъсирлари	Клиник кўринишлари
Артериялар	Дилатация	АБ пасайиши, ўтказувчанликни ортиши, тўқималар шиши, терининг қизариши
Бронхлар	Силлиқ мушакли хужайраларнинг қисқариши; Безлар секрециясини кучайиши	Бронхоспазм Бўғилиш Нафас етишмовчилиги
МНТ	Седатация Қусиш	Уйқучанлик Қусиш
Меъда, ингичка ичак; Бачадон Сийдик қопи	Силлиқ мушаклар қисқариши	Меъда, қоринда оғриқ, Ичак коликаси Диарея Бачадон қисқариши
Сезгир нерв охирлари	Таъсирланиш	Бурун, томоқ қичиши, Тери қичиши Аксириш

аниқлашган. Денгиз мушукларида бу модда силлиқ мушаклар қисқаришини сўндирган, анафилактик шок белгиларини камайтирган, 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 1944 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 ножўя 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 H1-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 аллергик реакцияларни олдини олишда самарали бўлади, ривожланган реакцияда эса, гистамининг 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 реагин турдаги реакцияларни олдини олишда буюрилади, аллергик 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 ножўя таъсирларни кўрсатмайди.

II-авлод препаратлари H_1-рецепторни I-авлодга препаратларига нисбатан узоқроқ (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).
- Аллергик 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-1молекуласи адгезияси экспрессиясини камайтириш хусусияти ва эозинофиллар таъсирида эпителий ҳужайраларидан интерлейкин ва лейкотриен ажралишини сўндириш хусусиятига ҳам эга. Шу билан бирга, улар аллергик яллиғланиш даражасини камайтиради, аллерген-индукциялаган бронхоспазмнинг бронхиал гиперреактивлик даражасини камайтиради. Бу гуруҳ препараталри ГЭТ ўтмайди, седатив ва уйқучан таъсирларни кўрсатмайди. Узоқ вақт қўлланганда ҳам уларга нисбатан толерантлик ва тахифилаксия ривожланмайди.

. Цетиризиндан ташқари, II-авлод препаратлари юрак ўтказувчан тизимининг калийли каналларини блоклаш хусусиятига эга, бу эса, ЭКГда QT оралиқни узайиши ва ритмни «пируэт» туридаги бузилишларига олиб келиши мумкин.

Терфенодиннинг фаол метаболити — фексофенадин III-авлод препарати ҳисобланади. Бу препарат юқори даражали антигистамин ва аллергияга қарши фаолликка эга. Фексофенадин умумий седатив таъсир ва кардиотоксик таъсирларни чақирмайди.

Фармакокинетика

I- ва II-авлод препаратларининг фармакокинетик кўрсаткичлари бир-биридан 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 даовмийлигига эга бўлгани учун, кунига 3-4 марта буюрилади. I-Авлод препаратлари гистогематик тўсиқ, жумладан, ГЭТ яхши ўтади ва марказий гистамин рецепторларни блоклаб, седатив таъсир чақиради (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 оқсиллари 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 препаратлри 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 оқсиллари билан 97 % боғланади. Жигарда метаболизмга учрайди. Препарат организмдан сийдик ва ўт билан чиқарилади. Кексалар ва жигарнинг алкогол жароҳатланишида препаратнинг қондаги миқдори 50 % ортиши мумкин.

Акривастин 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 буйраклар 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 аллергик реакциялар (I-авлод препаратлари парентерал усулда 1 ойлик чақалоқларда ҳам қўлланса бўлади)
- Ташхис қўйиш ёки хирургик муолажалардан олдин премедикация учун (I-авлод)
- Холинергик эшакеми (I-авлод)
- Мавсумли ва йил давомидаги аллергик ринит (II-авлод)
- Аллергодерматозлар (I- ва, асосан II-авлод)
- Ўткир ва сурункали эшакеми (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 бези аденомаси (М-холинолитик фаолликка эга препаратлар)
• Меъда ва 12 б. ичак яраси (супрастин)
• Оғир даражали артериал гипертония (акривастин)
• Гипокалиемия ва QT оралиқни узайиши (терфенадин)
• Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар (супрастин, терфенадин, астемизол, ципольфен, акривастин, лоратадин)
• 1 ойгача бўлган болаларга – супрастин; 2 ёшгача – астемизол ва ципольфен; 12 ёшгача – акривастин

Ножўя таъсирлар

I-авлод антигистамин препаратлари қўлланганда оғиз бўшлиғи шиллиқ қобиқларининг уюшиб қолиши, уйқучанлик, бўшашиш, диққатнинг пасайиши, ҳаракат координициясининг бузилиши, дезориентация, юқори даражали қўзғалувчанлик (болалар ва кексаларда) каби ножўя таъсирлар, баъзи ҳолларда – бош оғриши, бош айланиши кузатилиши мумкин. М-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 қобиқларнинг қуриши, иштаҳанинг кучайишини чақириши мумкин. Терфенадин юрак қон-томир тизими томонидан юрак ўтказувчан тизимининг калийли каналларини блоклаши ҳисобига ЭКГда QT оралиқни узайиши ва ритмни «пируэт» туридаги бузилишларига олиб келиши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

I-авлод антигистамин препаратлари наркотик анальгетиклар, транквилизатолар, 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 гитдрокарбонат) билан эса, аксинча, уларнинг чиқарилиши секинлашади.

Антигистамин препаратлар жигар ферментлари индуктори бўлгани учун билвосита антикоагулянтлар, ГК, бутадионнинг самарадорлигини пасайтиради.

Астемизол, терфенадин ва лоратадинни макролидлар, H_2-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, ЎН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ВА ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИДА ҚЎЛЛАНАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Маълумки, меъда ва 12 б. ичак касалликларини ривожланиши ва қайталаниши асосида ётган кислота-пептид бузилишлар, инфекцион *(Helicobacter pylori)* ва моторҳаракат омилларининг ролига дори воситалар ёрдамида таъсир кўрсатиш мумкин экани аҳамиятга эга. Кислота-пептид омили – асосий омиллардан биридир. Хлорид кислота пепсиноген фаоллашуви, меъда протеазаларини фаолият кўрсатиши учун зарур бўлган pH сатҳини таъминлайди, овқат ҳазм бўлишига кўмаклашади, меъда ва ўт қопи секрецияси ҳамда моторикаси бошқарувида иштирок этади, бактерицид хусусиятларга эга. Хлорид кислотанинг гиперсекрециясига шиллиқ қобиқнинг жароҳатланишига олиб келувчи асосий омиллардан бири деб қаралади. Водород ионларининг қайта диффузия жараёнини бузилиши шиллиқ қобиқнинг агрессив омилларини таъсирига нисбатан чидамлигини пасайишига сабаб бўлади. Агрессив омилларга яна пепсин, ўт кислоталари, меъда моторикасини бузилиши, айниқса, уни бўшашини тезлашуви киради. Шу сабабли, кислота ишлаб чиқарилиши бузилишларини бошқариб тура оладиган дори воситалар меъда ва 12 б. ичакнинг кўп касалликларини даволашда асосий восита бўлиб ҳисобланади.

АНТАЦИД ДОРИ ВОСИТАЛАР

Антацидлар – хлорид кислота ишлаб чиқарилишига таъсир кўрсатмай, балки, уни ажралиб чиққан миқдорини камайтириш хусусиятига эга бўлган дори воситалардир. Уларга қуйидаги ишқорий-ер металл бирикмалари киради: натрий гидрокарбонат, магний ва кальций карбонат, магний учериликат, алюмин гидроксиди, висмут препаратлари ва ҳ. Антацидлар хлорид кислотани нейтраллаш хусусиятидан ташқари, қуйидаги таъсирларга ҳам эга:

- Ошқозоннинг кириш қисмини 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 огриқ қолдирувчи таъсири шу механизм билан боғлиқ.
- Простагландинлар ишлаб чиқарилиши, буриштирувчи ва ўраб олувчи таъсирларини (магний учериликат, 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 киради. Улар меъданинг хлорид кислотаси билан реакцияга киришиб, уни нейтраллайди ва меъда ширасининг пептик фаоллигини пасайишига олиб келади. Антацидлар хлорид кислотани шиллиқ қобиқ ва 12 б. ичакка кўрсатадиган тўғридан-тўғри жароҳатловчи таъсирини бартараф этади. Бу препаратлар сўрилади ва қонга тушиб, қоннинг pH муҳитига таъсир кўрсатиши мумкин. Натрий гидрокарбонат тизимли таъсир кўрсатгани учун асосан, жигилдон қайнаши ва оғриқ синдромини шошилинч бартараф этиш мақсадида қўлланади.

Тизимсиз анатацидларга магний оксид, магний гидроксид, магний карбонат, магний учсиликат, алюминий гидроксид, алюминий фосфат, кальций карбонат, кальций фосфат, висмут карбонатлар киради. Бу препаратлар сувда эримайди, кам сўрилади ва кислота-ишқорий 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 узоқлиги 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 (сўрилмайдиган) – магний учсиликат, алюминий гидроксид, кальций фосфат, висмут карбонат ва ҳ. Уларнинг таъсири секинроқ бошланди, аммо узоқроқ 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 минуттача давом этади.

• Узоқ 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 оралиқда қабул қилиниши, дори воситасининг чиқарилиш шакли, бошқа ДВ билан биргаликда қўлланишига ҳам боғлиқ. Масалан, натрий гидрокарбонат оч қорнига 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 қобиғини ҳосил қилувчи, ўт кислотаси, пепсин, токсин, газ ва бактерияларни адсорбциялаш хусусиятларига ҳам эга. Бундан ташқари, простагландинлар синтезини кучайтиради, моторикани сусайтиради ва қизилўнгачнинг пастки сфинктери тонусини оширади.

Магний тутучи антацидлар антипептик ва буруштирувчи таъсирлар кўрсатади ва ҳимоя қобиғини 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 ҳимоя плёнкаси ҳосил бўлишига ёрдам беради ва гастродуоденал соҳадаги шиллиқ қобиқнинг ҳимоя 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 ошириш 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 бўлгани сабабли, юқори даражада нейтралловчи фаоллик ва цитопротектор таъсирларни кўрсатади. Цитопротектор таъсир алюминий ионларининг шиллиқ ҳосил бўлишини рағбатлантириши билан боғлиқ. Препарат таблетка ва суспензия шаклларида 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 уйқуга кетишдан олдин буюрилади. Альмагель-А таркибида анестезин (ҳар 5 мл гельда 0,1 г) тутади.

Фосфалюгель ўз таркибида алюминий фосфатнинг минерал гели, органик гель, 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-баҳорги профилактика мақсадида

• Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, қизилўнгач эрозияси ва яраси

• Секретор фаоллиги юқори бўлган гастритлар

• Золлингер-Эллисон синдроми

• Эпигастрал соҳада нохушлик ва оғриқ, жигилдон қайнаши, пархез 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 анатацидлар 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 нейтрал ловчи 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 сут безларига ўтади, аммо уларнинг концентрацияси паст бўлади ва янги туғилган чақалоққа салбий таъсир кўрсатмайди. Антацид ДВ кекса ёшли беморларга эҳтиётқорлик билан буюриш лозим. Бу беморларда узоқ муддат алюминий тутувчи антацидлар қўлланганда фосфор етишмаслиги, гиперкальциурия ва фторидлар сўрилишининг бузилиши ҳолатлари ривожланиши мумкин. Бу эса ўз ўрнида, суякларнинг метаболик 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.

• Метаболик алкалоз (кайфиятни ўзгариши ёки психик бузилишлар; мушакларни тортишиши ва оғриши; асабийлик, нафас олишни секинлашиши; таъмни 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 оғриғи; таъмни турғун йўқолиши; кўнгил айниши, қусиш; бўшашиш) кўринишида кечувчи гиперкальциемия. Катта дозаларда кальций карбонат ва натрий гидрокарбонат қабул қилинганда ҳамда сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда кузатилиши мумкин.

• Фосфатлар етишмовчилиги натижасида ривожланадиган остеомаляция ва остеопороз (суякларда оғриқ, билак 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 ажралишини

қийинлаши ва оғриқли бўлиши); алюминий тутувчи препаратлар қабул қилинганда эса – фосфор етишмовчилиги синдроми (доимий нохушлик хиссиёти, иштаҳани бутунлай йўқолиши, мушакларни бўшашиши, тана вазнини камайиши) ривожланиши мумкин.

• Тузлар мувозанатини бузилиши, жумладан, гипермагниемия (бош айланиши, юракни нотекис уриши, кайфиятни ўзгарувчанлиги, ҳатто, психик бузилишларгача, тез чарчаш, ҳолсизлик) кузатилиши мумкин.

• Кўрсатиб ўтилган ножўя 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 ножўя таъсирлари

Ножўя таъсирлар	Дори воситаси
Меъда ширасининг иккиламчи 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

Ножўя таъсирларни олдини олиш учун айниқса, антацидлар узоқ вақт қабул қилинганда меъда ширасини назорат қилиш лозим. Қоннинг микро- ва макроэлементларини 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 ираси pH муҳитини ошишига олиб келади.

Антацидлар кучсиз кислота ҳисобланган сульфаниламидлар ва барбитуратларнинг сўрилиш тезлигини пасайтиради. Антацидлар яна дигоксин, ЯҚНДВ, хлорпромазин, дифенин, H_2-гистамин рецептори блокаторлари, бета-адреноблокаторлар, тетрациклинлар, фторхинолонлар, азитромицин, рифампицин, билвосита антикоагулянтлар, уреодезоксихол 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 қобиқлар тез парчаланиб кетиши мумкин. Бу ҳолат меъда ва 12 б. ичак шиллиқ қобиғини таъсирланишига олиб келади.

М-холинолитиклар 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 аернинг ўрталарида бу ўсимликдан заҳарлаш учун фойдаланилган. Айнан 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 қорачиғини катталаштириш учун қўллаганлари сабабли, *белладонна* (чиройли, гўзал) номини олган. Бундан ташқари, атропин сассиқ бангидевона, скополамин эса – мингдевона таркибида учрайди. Хиндистонда сассиқ бангидевона илдизи ва баргларини ёндириб, исидан бронхиал астмани даволаш учун фойдаланилган. Британиялик 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 блоклашини, 5 йил ўтгач эса, Гейденгайн атропинни сўлак секрециясини ҳам сўндиришини аниқлади. Ҳозирги кунга келиб, кўп миқдорда ярим синтетик ва синтетик М-холиноблокаторлар яратилган. Бу препаратлар ишлаб чиқарилишидан асосий мақсад – МИЙ ва сийдик қопига кўрсатиладиган таъсирларни янада кучайтириш, сўлак секрецияси ва кўз қорачиғини 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
- Табиий 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 нисбатан танлаб таъсир кўрсатади.
- *Носелектив М-холиноблокаторлар* (атропин, платифиллин, метацин, белладонна препаратлари ва ҳ.). Улар орган ва тўқималарнинг парасимпатик нерв тутамларининг охиридаги мускарин рецепторларига таъсир кўрсатади.

Бу рецепторларнинг блокланиши 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 секрециясини блокланади.

• Қизилўнгач, меъда ва ичакларнинг мотор фаолияти тормозланади.

• Бронхлар, сийдик қопи ва сийдик чиқариш йўллари тонуси пасаяди.

• Тахикардия ривожланади, AV-ўтказувчанлик яхшиланади.

• Аккомодация спазми, кўз қорачиғларининг кенгайиши, кўз ички босимини ортиши кузатилади.

• Барча орган силлиқ мушакларининг қисқариш кучи ва тонуси пасаяди.

М-холиноблокаторлар асосан, меъда ширасининг базал ва тунги секрециясини пасайтиради, овқат кучайтирган секрецияга эса, камроқ даражада таъсир кўрсатади. Меъда ширасининг ҳажми ва умумий кислоталигини пасайтиради, меъда ширасидаги 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 қўзғатади, 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 буйраклар орқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври – 13–38 с.

Ножўя таъсирлари – оғиз қуриши, ташна бўлиш, кўз қорачиғларини 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 чақириши мумкин.

Буюришга қарши кўрсатмалар – глаукома, кучли атеросклероз, оғир даражали юрак етишмовчилиги, простата бези аденомаси, ўпка силининг фаол даври, умумий ҳолсизлик. Кекса ёшли беморларга атропинни ўта эҳтиёткорлик билан буюриш лозим, чунки у сийдик тутилиши ва ичак атониясини чақириши 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 чақириши мумкин.

Эмизикли ва кичик ёшли болалар М-холинолитикларнинг 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 секрециясини кам даражада сўндиради, аккомодация ва кўз ички босимига ҳам камроқ таъсир кўрсатади.

Платифиллин кислоталиги юқори бўлган гастритлар, яра касаллигини комплексли даволашда ва спазмолитик модда сифатида қўлланади.

Буюришга қарши кўрсатма – ёпиқ бурчакли глаукома. Буйрак ва жигар фаолияти бузилишининг оғир даражаларида эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

Метацин – самарадорлиги бўйича атропиндан суст. ГЭТ деярли ўтмайди, шунинг учун асосан меъда, ичак, бронхларнинг М-холинорецепторларига периферик таъсир кўрсатади. Атропинга нисбатан бронхиал безлар секрециясини кучлироқ сўндиради, қизилўнгач, меъда, ичак мушакларини бўшаштиради.

Глаукомада қўллаш мумкин эмас.

Беморда рефлюкс-эзофагит бўлса, М-холиноблокаторларни эҳтиёткорлик билан буюриш 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 сақламани ушланиб қолиши ва ҳатто, уни тутилишга ҳам олиб келши мумкин. Рефлюкс-эзофагит билан бирга келувчи қизилўнгач тешиги чуррасида М-холинолитиклар бемор аҳволини ёмонлаштириб қўйиши мумкин. Кекса ёшли ёки организми кучсиз бўлиб қолган беморларда ичак гипотонияси бўлса, М-холиноблокаторлар ичак тутилишини чақириши мумкин.

Гастродуоденал соҳада жойлашган M_1-холинорецепторларни танлаб (селектив) блокловчи препаратларга **пирензепин** (гастроцепин) киради. Кимёвий тузилиши бўйича бензодиазепиннинг учинчилик бирикмасидир. Нисбатан 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 рағбатлантирган хлорид кислота секрециясини 25 %, овқат таъсиридаги секрецияни – 50% ортиқ, пепсин ва базал секрецияни – 25–50 % камайтиради. Пирензепин ҳимоя шиллиғи ва ферментлар ишлаб чиқарилишини блокламайди, меъда шиллиқ қобиғи ва 12 б. ичак микроциркуляциясини яхшилайди, 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 бези 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 буйраклар орқали чиқарилади. Препаратнинг 60 % қонда оқсиллар билан боғланган ҳолда айланиб юради. Ярим чиқарилиш даври 10,5 с. Қондаги максимал миқдори 2 с аниқланади, терапевтик миқдори 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 олдини олишда қўшимча восита сифатида
- Меъданинг секретор фаоллиги 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 кечувига 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 кунида 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.

H_2-ГИСТАМИН РЕЦЕПТОРЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИ

Тарихий маълумотнома

Гистаминга қарши фаолликка эга кўплина препаратлар амалиётда 1950-йилларнинг бошларидаёқ қўллана бошлаган, аммо уларнинг барчаси гистаминнинг баъзи таъсирларига қаршилик қилган, жумладан, меъда секрециясига кўрсатадиган таъсирига. Блек ва ҳамкеблари хлорид кислотанинг меъдада ажралишини сўндирадиган препаратлар яратди ва бу гистаминни организмдаги ролини янада яхшироқ тушуниш имконини берди. Шундай қилиб, янги катта дори воситлар гуруҳи – H_2-гистамин рецептори блокаторлари яратилди.

Таснифи

Ҳозирги вақтда гистаминли рецепторларнинг бир нечта турлари фарқланади, улардан турли орган ва тўқималарда жойлашган H_1- ва H_2-рецепторлар энг кўп ўрганилган. Гастродуоденал соҳада асосан H_2-рецепторлар жойлашган. Бу рецепторлар қўзғалганда (рағбатлантирилганда) организмда содир бўладиган ўзгаришлар 77-жадвалда келтирилган.

77-жадвал

H_1- ва H_2-рецепторларнинг вазифалари

Рағбатлантирилиш	
H_1-рецептор	**H_2-рецептор**
Силлиқ мушак қисқариши: меъда-ичак йўлида	Хлорид кислота секрецияси ортади
	Бачадон силлиқ мушаги бўшашади
нафас йўлларида	Мусбат ино- ва хронотроп таъсирлар
сийдик чиқариш йўлларида	Манфий дромотроп таъсир
бачадонда	Манфий батмотроп таъсир

Рецепторларнинг, айниқса, H_2-рецепторларнинг қўзғалиши натижасида ажраладиган гистамин сўлак ва меъда безлари, меъда ости безлари, ўт ажралиши ва айниқса, меъданинг хлорид кислота ишлаб чиқарувчи париетал ҳужайраларини рағбатлантиради. H_2-рецепторларни блокловчи препаратлар париетал ҳужайраларда хлорид кислота ҳамда пепсин ишлаб чиқарилишини тормозлайди, 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 – рокеатидин

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Бу гуруҳ препаратлари хлорид кислотанинг меъда базал секрециясини 80–95 % камайтиради, пепсин ишлаб чиқарилишини сўндиради, турли қўзғатувчилар (овқат, гистамин, кофеин ва ҳ.) кучайтирган меъда секрециясини сўндиради; тунги кислота ажралишини 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 фаоллигига бу гуруҳ препаратлари, айниқса циметидиннинг кўрсатадиган таъсири кучи ва давомийлиги бўйича периферик М-холиноблокаторлардан кучсиздир. Шу сабабли, кучли дискинезияда H_2-рецептор блокаторларини М-холинолитиклар 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 шиллиғини ҳосил бўлиши ва унинг ҳимоя хусусиятлари ортади (таркибида гликопротеинлар миқдорини ортиши ҳисобига), меъданинг шиллиқ қобиғида қон айланиши ва эпителиал ҳужайраларни янгиланиши тезлиги кучаяди. Меъдада хлорид кислота секрециясини сўндирувчи дозада H_2-рецептор блокаторлари қўлланганда, юрак ва артериал босимга деярли таъсир кўрсатмайди.

Циметидин, камроқ даражада ранитидин, жигарда цитохром Р-450 ва Р-448 оксидловчи тизими ферментларини сўндириши ва табиий, кўпгина дори воситалар ва эндоген моддаларнинг метаболизмини секинлаштириши мумкин.

Фармакокинетика

H_2-рецептор блокаторлари ичишга қабул қилингандa яхши сўрилади. Қисман жигарда метаболизмга учрайди, аммо кўпроқ қисми (70–80 %) ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқиб кетади (78-жадвал). H_2-рецептор блокаторларининг умумий клиренси буйрак фаолияти бузилганда кескин тушиб кетади. Циметидин ва фамотиднинг организмда тақсимланиши икки компонентли модель кўринишида кўрсатилган. Қон плазмаси оқсиллари 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:

– танлаб таъсир кўрсатиши, яъни фақат иккинчи турдаги рецепторлар билан ўзаро таъсирлашуви ва биринчи турдаги рецепторларга таъсир кўрсатмаслиги бўйича;

– кислота ишлаб чиқарилишини ингибирлаш қобилияти бўйича;

-тўқималардан ўтиши ва бошқа органларга таъсир кўрсатишини таъминловчи липидларда эриш даражаси бўйича;

– препаратни кўтара олиш ва ножўя таъсирлари бўйича:

– бошқа препаратларни жигардаги метаболизмига таъсир кўрсатувчи цитохром Р-450 тизими билан ўзаро таъсирлашуви бўйича;

– «тўхтатиш» синдромини хослиги бўйича.

78-жадвал

H_2-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 миқдорда
Самарали миқдорини сақланиш вақти, с	4	8		

Циметидин гуруҳнинг бошқа препаратларидан фарқли, жигарнинг микросомал ферментлари фаоллигини кўпроқ сўндиради. Антисекретор таъсир давомийлиги нисбатан қисқа – 6–8 с, шу сабабли, суткасига 3-4 марта буюрилади. Циметидин организмда меъданинг фақатгина H_2-рецепторлари билан боғланмасдан, балки бошқа тўқима рецепторлари билан ҳам боғланади. Баъзи беморларда бундай ўзаро таъсирлар клиник аҳамиятга эга бўлган ножўя таъсирларни келтириб чиқариши мумкин. Катта дозаларда буюрилганда циметидин H_1-рецепторларга ҳам таъсир кўрсатиши мумкин.

Ранитидин циметидиндан фарқли, меъданинг H_2-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 унинг таркибидаги водород ионлари концентрациясини камайтиради. Ранитидин ва циметидинни қабул қилиш тўхтатилганда «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» синдромини чақирмайди. Цитохром Р-450 тизими билан деярли ўзаро таъсирлашмайди, бошқа дорилар метаболизмига таъсир кўрсатмайди. Фамотидин антиандроген таъсир ва пролактин сатҳига таъсир кўрсатмайди, гинекомастия чақирмайди.

Низатидин ва роксатидин клиникада ҳозирча кенг қўллаш йўлга қўйилмаган.

H_2-рецептори блокаторларининг самарадорлигидаги фарқлар уларнинг антисекретор таъсирини ривожланиши учун зарур бўлган дозаси билан белгиланади. Бундан

ташқари, рецептор билан боғланиш кучи уларнинг таъсир давомийлигини белгилайди. Рецептор билан кучли боғланадиган препарат секин диссоциацияланади, табиий кислота ҳосил бўлишини узоқроқ блоклайди. Масалан, базал секреция пасайиши 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 миқдорда нежўя таъсирлар чақириш хусусиятига эга. Ранитидин ва фамотидин – гидрофил препарат, тўқималарга ёмон ўтади, асосан, париетал ҳужайраларнинг H_2-гистаминли рецепторларига таъсир кўрсатади.

Кўрсатмалар

- 12 б. ичак яра касаллиги (профилактика ва даволаш учун)
- Меъда яра касаллиги – авж олиш даврида қисқа муддатли даволаш учун. Қайталанишини олдини олиш учун камайтирилган дозаларда (кўпинча, ранитидин) қўлланади
- 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 жинсдон 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-ярали жароҳатланишларини даволаш учун циметидин парентерал усулда юборилади, беморнинг аҳволи тургунлашгандан сўнг ичишга буюрилади, бунда суткалик дозаси 2,4 г ташкил этади.

Буйрак 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 кечқурун 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 мартани ташкил этади.

Золлингер-Эллисон синдромида ранитидин 600-900мг/сут бир неча марта буюрилади.

Фамотидин меъда ва 12 б. ичак яраси касаллиги хуружида суткасига 20 мг 2 марта ёки 40 мг кечасига буюрилади. Даволаш курси – 4–6 ҳафта. Зарур ҳолларда препарат дозаси суткасига 80–160 мг оширилади.

Рефлюкс-эзофагитда – 20–40 мг кунига 2 марта 6–12 ҳафта давомида берилади.

Золлингер-Эллисон синдромида препарат дозаси ва даволаш давомийлиги шахсан ёндошган ҳолда белгиланади, бошланғич доза одатда ҳар 6 с 20 мг ташкил қилади.

Буйрак етишмовчилигида креатинин клиренси < 30 мл/мин бўлса, препаратнинг суткалик дозаси 20 мг камайтирилади ёки қабул қилиш оралиғи 36–48 соатга узайтирилади.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорлик ва эмизикли даврлар
- Кичик ёшли болалар (14 ёшгача)
- Жигар ва буйрак фаолиятини оғир даражали бузилишлари
- Юрак ритми бузилишлари

Кекса ёшли беморлар бу препаратларни эҳтиёткорлик билан қабул қилиши керак.

Ножўя таъсирлар

Бош оғриши, чарчаш хиссси, уйқучанлик, қусиш, диарея, миалгия, теридаги тошмалар.

Трансаминаза миқдорини ортиши, гепатит, цитохром Р-459 фаоллигини бузилиши кўринишида кечувчи гепатотоксик таъсир, бу таъсир кўпинча циметидин учун хос. Жигар фаолияти бузилган беморларга H_2-рецептор блокаторлари эҳтиёткорлик билан камайтирилган дозаларда буюрилади.

Циметидин ва ранитидин қўлланганда қондаги креатинин миқдори ортиб кетиши мумкин.

Нейтро- ва панцитопения, аутоиммун гемолитик камқонлик ривожланиши; узоқ вақт (6 ҳафтадан кўп) қўлланганда гонадотропин синтезини пасайиши кузатилиши мумкин, айниқса, циметидин қўлланганда.

Циметидин қўлланганда – гиперпролактинемия, импотенция, гинекомастия, галактория ҳолатлари ривожланиши мумкин. Препаратнинг антиандроген таъсири (потенцияни пасайиши) кўп кузатилмайди. 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 аллергик реакциялар кузатилиши мумкин.

H_2-гистаминли рецептор блокаторлари бронхоспазм чақириб, бронхообструктив касалликлар кечувини оғирлаштириши (H_1-рецепторларга таъсир кўрсатиб) мумкин.

«Тўхтатиш» синдроми – асосан циметидин 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 циметидин энг кўп ножўя таъсирларга эга.

Янги тугилган чақалоқлар ва кекса ёшлиларда бу гуруҳ препаратлари ГЭТ ўтади ва ориентацияни бузилиши, дизгопия, дизартрия, галлюцинация ва тутқаноқларни чақириши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

H_2-гистамин рецептори блокаторлари бошқа ДВ билан биргаликда қўлланганда, циметидин ва ранитидин жигарнинг микросомал ферментларини сўндириб, баъзи ДВ метаболизми тезлигини сўндириши ва уларни қондаги миқдорини ортиб кетишига олиб келишини назарда тутиш керак, масалан, теофиллин, эритромицин, билвосита антикоагулянтлар, метронидазол, диазепам каби препаратларни. Айниқса, жигардан «бирламчи ўтиш» таъсирига учрайдиган препаратлар (пропранолол, верапамил, этмозин, лидокаин ва х.) 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 ўтгач 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 алкоголни қондаги миқдори ортиб кетиши мумкин.

Циметидин ва ранитидин новокаинамид билан бир вақтда қабул қилинганда, фаол канальца секрецияси учун рақобат ҳисобига новокаинамидни буйраклар орқали чиқарилиши пасаяди ва қондаги миқдори ортиб кетади.

ПРОТОН НАСОСИ ИНГИБИТОРЛАРИ

Протон помпаси (протон насоси) – ферментли оқсил бўлиб, меъданинг қоплама ҳужайрасидаги секретор каналчаларининг апикал қобиғида жойлашган. Помпанинг асосий таркибий бирикмаларидан бири H^+/K^+-АТФ-аза бўлиб, хлорид кислота секрециясининг охирги 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 сульфенамид ҳосил қилади, у эса ўз ўрнида помпанинг сульфгидрил гуруҳлари билан ўзаро таъсирлашади. Худди шундай таъсирни H^+/K^+-АТФ-аза, *Helicobacter Pylori* нисбатан кўрсатгани учун омепрозол ва лансопрозолнинг бактериостатик таъсири амалга ошади.

Бу гуруҳнинг энг маълум препаратларига киради:

- Омепразол
- Лансопразол
- Пантопразол **(Контролок, таблетка, инъекция учун эритма)**
- Рабепразол

Протон помпаси ингибиторлари хлорид кислотанинг базал, тунги ва барча бошқа қўзғатувчилар кучайтирган секрециясини сўндириш қобилиятига эга. Меъда секрети ҳажми, пепсин ва ички омил махсулоти деярли ўзгармайди. Таъсир давомийлиги 2-3 сутка давом этади. Меъда секрециясига кўрсатадиган ингибирловчи таъсири кейинги дозалар юборилганида ортиб боради ва 4-кунига келиб, «плато» ҳосил

қилади. Бунда, хлорид кислота ишлаб чиқарилиши 95 % камаяди. H^+/K^+-АТФ-аза блокаторлари меъданинг антрал қисми ва 12 б. ичакда шиллиқ ва

Протон помпаси ингибиторлари бекор қилинганда меъданинг секретор фаоллиги фақатгина 3–5 кундан кейин тикланади. Кўпгина олимларнинг таъкидлашича, 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 маълумотларга асосан, ундан ҳам юқори. Бу гуруҳ препаратлари жигарда оксидаза тизимининг цитохром Р-450 аралаш функциясини ҳам ингибирлайди.

Фармакокинетика

Бу препаратлар кислотага чидамсиз бўлгани учун махсус желатин қобиғига эга капсулани чайнаш мумкин эмас.

Омепрозол – кучсиз липофил асос бўлиб, сувда ёмон эрийди. Сўрилиши фақатгина 12 б. ичакда кечади. Биосингувчанлиги 35–40 %, курсли даволашда бу кўрсаткич 70 % ортади. Кекса ёшли беморлар, жигар етишмовчилигида биосингувчанлик 76–98 % ташкил қилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 95 % боғланади. Ярим чиқарилиш даври – 30-60мин, аммо препарат кучсиз асос бўлгани учун ушлаб қолинади ва меъдани қопловчи ҳужайрасининг секретор каналчасини нордон муҳитида йиғилиб, H^+/K^+-АТФ-азани қайталанмайдиган даражада инактивациялайди. Таъсири 24 с (4 суткагача) сақланиб қолади, шу сабабли, меъда секрециясини сўндириш мақсадида препаратни эрталаб 1 марта буюрилади. Курсли 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 сульфенамид рецептордан ёмон диссоциацияланади. Молекулар 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 турғун бўлиб туради. Овқат ва антацидлар қабул қилиниши биосингувчанликка таъсир кўрсатмайди. Препаратни МИЙ сўрилиши 97 % ташкил этади. Жигарда цитохром Р-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 мастоидоз
- *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 дорига қарши ДВ нисбатан резистентлик бўлган ҳолатларда омепрозол суткасига камида 40 мг буюрилади. Золлингер-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 даваомийлиги – 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 тугилиши мумкин. Жигар етишмовчилигида протон помпаси ингибиторларини буюриш умуман тавсия этилмайди.

Ҳомиладор аёлларда протон помпаси ингибиторларини қўллаш бўйича аниқ ва қатъий назорат қилинган текширишлар ўтказилмаган. Ҳомиладор каламушларда 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 танлов ўтказишни тавсия қилади.

Протон помпаси ингибиторларини кекса ёшли беморларда қўлланишининг ўзига хос тамойиллари ҳақида маълумот йўқ. Бироқ, гериатрия беморларида метаболизм интенсивлиги пасайган бўлиши, чиқарилиш тезлиги секинлашган ва препаратлар биосингувчанлиги ортиб кетган бўлиши мумкин.

Ножўя таъсирлар

Протон помпаси ингибиторлари ҳам худди H_2-блокаторлар каби узоқ вақт қўлланганда «тўхтатиш» синдромини чақириши 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 чақириш мумкин. Жуда камдан-кам ҳолатларда трансаминаза фаоллигини ортиши ривожланади. Ахлоргидрия натижасида аввал, деярли «стерил» бўлган меъда ва 12 б. ичакнинг шиллиқ қобиғи микроорганизмлар билан қопланиши (масалан, *H. pylori* трансло-цияси) мумкин. Узоқ вақт қабул қилинганда, суяк-мия қон ҳосил бўлиши пасайининг 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 хусусиятига эга, шунинг учун уларни жигарда юқори даражада метаболизмга учрайдиган ДВ билан бир вақтда буюриш мақсадга мувофиқ эмас. Цитохром Р-450 фермент тизимини ингибирлаш бир вақтда қўлланаётган ДВ метаболизмини 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 pH-боғлиқ нордон (секинлашади) ва асосли (тезлашади) ДВ сўрилишини ўзгартиради.

ГАСТРОЦИТОПРОТЕКТОРЛАР

Бу гуруҳ дори воситаларига меъда ва 12 б. ичак шиллиқ қобиғини агрессив омиллар таъсирига нисбатан чидамлилигини оширувчи препаратлар киради.

Шиллиқ қобиғи ҳимоясининг механизмлари қуйидагилардан иборат:

– гастродуоденал соҳа ҳужайраларининг салбий таъсирларга нисбатан чидамлилигини кучайтириш – ҳақиқий цитопротекция;

– шиллиқ ҳосил бўлишини ортиши ва унинг сифатини яхшиланиши;

– шиллиқ қобиқ ҳужайраларида бикарбонатлар ишлаб чиқарилишини кучайиши;

– меъда ва 12 б. ичак шиллиқ қобиғида микроциркуляцияни яхшиланиши;

– шиллиқ қобиқ ҳужайраларида регенерация жараёнларини фаоллашиши;

– шиллиқ қобиқ нуқсонларини механик ҳимоялаш.

Гастроцитопротекторларнинг у ёки бу таъсир механизмини 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 аналоги – мизопростол

4. Регенерациянинг рағбатлантирувчилари (репарантлар) – метилурацил, анаболик стероид гормонлар (ретаболил), биоген рағбатлантирувчилар (алоэ, каланхоэ ширалари, прополис), чирғанок (облепиха) ва наъматак мойлари, солкосерил, гастрофарм ва ҳ.

5. Шиллиқ ҳосил бўлишини рағбатлантирувчилар – қизилмия илдизи препаратлари, карбеноксолон 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 қобиғига кўп қиррали таъсирлар кўрсатади:

• Эрозия-ярали соҳага маҳаллий ҳимоя таъсирини кўрстади.

Де-нол жароҳатланган шиллиқ қобиқ, нордон муҳитда (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 (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 эпителийида микроциркуляция ва регенерация жараёнлари яхшиланади.

• Де-нол репаратив регенерация механизмларига ижобий таъсир кўрсатади. Яра соҳасида ўсишнинг эпидермал омили йиғилишини кучайтиради ва пепсин таъсирида парчаланишини ингибирлайди.

• 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-нолнинг антибактериал таъсири кўпинча нордон муҳитда (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-нолни 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 аллергик 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 – сульфирланган дисахаридларнинг алюминийли тузи ҳисобланади. Сукральфат яра юзасидаги некрозга учраган тўқималарнинг оқсиллари билан танлаб ўзаро таъсирлашади ва ҳимоя қобиғи 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 % ортиғи 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 касаллигини даволашда таблетка кўринишида буюриш афзал ҳисобланса, эзофагит ва гастритларда – гель ёки гранула шаклларини буюриш мақсадга мувофиқ. Даволаш давомийлиги – 6–12 ҳафта.

Ножўя таъсирлари

Кам кузатилади, уларга – қабзият (2,3 %), оғиз қуриши (0,7 %), эпигастрал соҳада ноҳушлик, 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, ранитидин, теофиллиннинг ретард шакли, варфарин, дифенинларнинг 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 қобиғи таркибига кирувчи эссенциал ёғ кислоталарининг унумидир. Кўпгина простагландинлар (G, A, I_2 ва бошқалар) меъда секрециясини ингибирлаб, меъда ширасининг кислоталиги ва пептик фаоллигини камайтиради, томирлар ўтказувчанлигини пасайтиради, микроциркуляцияни меъёрлаштиради, шиллиқ ва бикарбонатлар секрециясини кучайтиради.

Амалиётда PgE_1 синтетик ўхшамаси – **мизопростол** (сайтотек) қўлланади. Мизопростол меъданинг шиллиқ қобиғида ишлаб чиқариладиган эндоген PgE_2 ўхшаш таъсир кўрсатади. Препарат меъданинг париетал ҳужайралари простагландинларининг рецепторлари билан боғланиб, базал, рағбатланган ва тунги секрецияларни сўндиради.

Мизопростол ЯҚНДВ ва ГК қабул қилиш фонида 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 уйқуга кетишдан олдин буюрилади.

Ножўя таъсирлари

Диспептик ўзгаришлар, қоринда оғриқ, артериал босимни ўзгариши, хайз циклини бузилиши, теридаги тошмалар, шиш, уйқучанлик каби *ножўя таъсирлар* кузатилиши мумкин. Ҳомиладорлик вақтида қўлланганда, ҳомилани ўз-ўзидан тушишига олиб келади.

Қарши кўрсатмалар

Ҳомиладорлик, лактация даврлари, буйрак фаолияти бузилишининг оғир даражалари, ичакнинг яллиғланувчи касалликларида буюриш тавсия этилмайди.

Регенерацияни рағбатлантирувчилар (репарантлар)

Солкосерил — қора мол қонидан олинадиган оқсилсиз экстракт бўлиб, таркибида тўқималарда кислород ишлатилишини яхшиловчи (200 %) омилларни тутади. Солкосерил репаратив жараёнларни яхшилайди, тўқималарни гипоксия ва некроздан ҳимоя қилади, ярали жароҳатлар, куйиш, музлаб қолиш, ёток 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, яранн 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 иштаҳа яхшиланади, тана вазни ортади, баъзи касалликлардан кейинги реконвалесценция даври енгиллашади; яра, куйиш, жароҳатланиш соҳаларини битиши тезлашади. Айниқса, ҳолсизланган беморларни даволашда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

Чирганоқ ва наъматак мойлари — каротин ва каротиноидлар, токоферол ва глицеридлар, олеин, линолен ва пальмитин кислоталар аралашмасидан иборат. Яра, куйиш соҳаларини битиб кетишига мураккаб таъсир кўрсатиш механизмига эга бўлган репарант 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 препаратлари (эрадикациялаш схемаси таркибига киради)

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 гипофосфатемия (уремия) бўлган беморларда танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

МЕЪДА-ИЧАК ЙЎЛИНИНГ ТОНУСИ ВА ПЕРИСТАЛЬТИКАСИНИ МЕЁРЛАШТИРУВЧИ – ҚУСИШГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР

Меъда ва 12 б. ичак моторикасини бошқариш учун ва асосан, кўнгил айниши ва қусишни тўхтатиш учун меъда-ичак тонуси ва перистальтикасини меъёрлаштирувчи – «прокинетиклар» қўлланади. Улар қусиш марказининг триггер соҳасини сўндиради ва марказий таъсир кўрсатади.

Қусишга қарши препаратлар фармакологик таъсири бўйича 3 та гуруҳга бўлинади:

1. Дофамин рецепторларни блокловчи, марказий таъсир кўрсатувчи препаратлар – метоклопрамид, домперидон, писаприд.

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 $Д_2$-дофамин рецепторларига антагонистик таъсир кўрсатади. Лабиринт аппаратига ҳам тормозловчи таъсир кўрсатади. Меъда перистальтикасининг кучайиши меъда ва 12 б. ичакнинг периферик $Д_2$-дофамин ва $5НТ_3$-серотонин рецепторларини блокланиши натижасида амалга ошади.

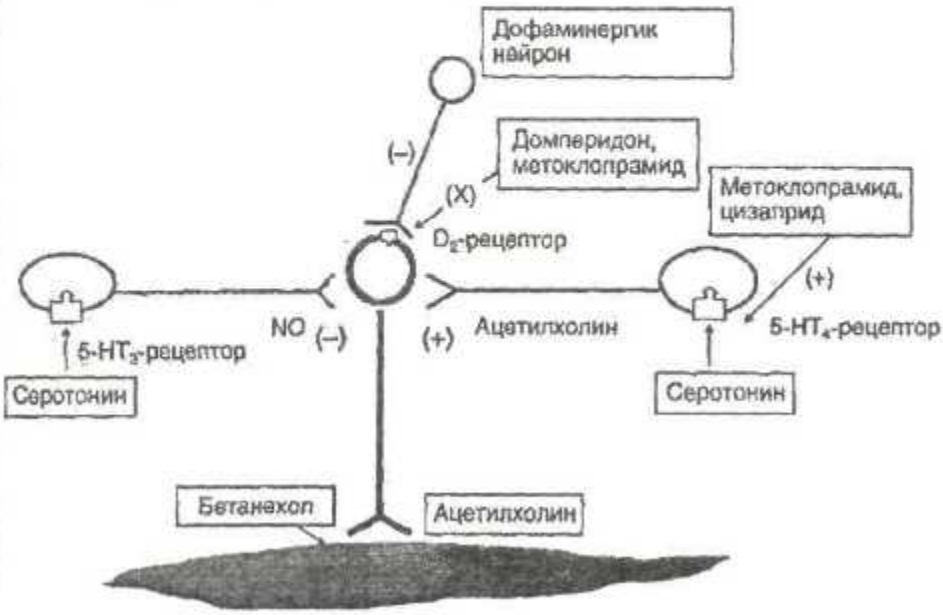
Метоклопрамид қизилўнгачнинг ҳаракат фаоллигини пасайтиради, пастки қизилўнгач сфинктери тонусини оширади, меъдани бўшашини тезлаштиради, меданинг пилорик қисми фаоллиги ва 12 б. ичак перистальтикасини оширади. Препарат овқатни ингичка ичакдаги ҳаракатини тезлаштириб, перистальтикани жуда ҳам кучайтирмайди 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 айниши ёки қайталанаётган қусишларда м/о ёки в/и 1-2 мл кунига 4 мартагача буюрилади.

Домперидон (мотилум) худди метоклопрамиддек, МИЙ мотор-эвакуатор фаолиятига таъсир кўрсатувчи $Д_2$-дофамин рецепторларини блоклайди, аммо ГЭТ

ўмайди ва табиий, экстрапирамидал бузилишлар билан боғлиқ бўлган салбий таъсирлар кўрсатмайди. Қизилўнгач, меъда ва 12 б. ичакка метоклопрамидга ўхшаш таъсирлар кўрсатади. Ингичка ва йўғон ичак тонуси ва моторикасини оширади. Препарат меъда ширраси секрециясига таъсир кўрсатмайди.



25-расм. Прокинетик воситаларнинг таъсир нуқтаси
Ишл: расм «Клиническая фармакология по Гудману и Гилману», М, 2006, китобидан нусхаланган.

Препарат оч қорнига 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. Буйрак фаолияти бузилганда препарат дозаси камайтириб берилади.

Цисаприд (координакс) таъсир механизми бўйича домперидондан фарқ қилади. Унинг моторикага кўрсатадиган таъсири МИЙ нерв тугунларида жойлашган 5-HT_3 серотонинли рецепторларни фаоллаштириш йўли билан ацетилхолин ажралишини кучайтиришдан иборат. Шу билан бир вақтда, цисаприд МИЙ периферик 5-HT_3 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, буйраклар ва ичак орқали чиқиб кетади.

Цисаприд 5—10 мг суткасига 3 марта овқатдан 15 мин олдин ва 1 марта кечасига буюрилади.

Буйрак 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 яхшилайди, репаратив жараёнларни кучайтиради. Сульпирид дофаминергик рецепторларни блоклашидан ташқари, бироз антисеротонин таъсир ҳам кўрсатади. Нейролептик таъсирга эга. Препаратни 100–200 мг кунига 2 марта буюрилади. Ўртача терапевтик дозаси – 100–800 мг/сут.

Ножўя таъсирлари – хавфсираш, безовталик, таъсирчанлик, титраш, уйқунинг бузилиши.

Препаратни алкоголизм, постравматик энцефалопатия, диэнцефал синдромли беморларга буюриш мумкин эмас.

Серотонин рецепорларини танлаб блокловчи **иккинчи гуруҳ** препаратларига гранисетрон, ондансетрон, трописетрон препаратлари киради. Дофамин рецепторларини блокловчи препаратлардан фарқли, 5-HT_3-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-HT_3-рецепторларини танлаб блоклайди, серотонин ажралиши билан боғлиқ бўлган кўнгил айниши ва қусишни бартараф қилади. Цитостатиклар, нурли 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 ўхшаш, периферик тўқима ва МНТ жойлашган серотонинли 5-HT_3-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 серотнинли 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 кузатилиши мумкин. Ондансетрон қабул қилинганда кўкрак қафасида оғриқлар, аритмия, артериал босимни пасайиб кетиши каби ҳолатлар ривожланиши мумкин.

Кўрсатмалар

- Кўнгил айниши, қусиш
- Операциядан кейинги ичак атонияси
- Меъда бўшашини бузилиши (гипокинетик)
- Рефлюкс-эзофагит
- Яра касаллигини комплексли даволаш
- Ўт йўллари дискинезияси
- Қорин дам бўлиши, хиқичоқ
- Токсемия, нурли 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 айниши, вестибуляр бузилишлар фонида 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 харакат 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 хайдовчиларига буюриш мумкин эмас), тез чарчаш киради. Узоқ муддат қабул қилинганда, айниқса, кекса ёшли беморларда мушаклар дискинезияси ва паркинсонизм кўринишидаги экстрпирамидал бузилишлар кузатилади. Қон зардобида пролактин миқдорини ортиб кетиб, галактореа, гинекомастия ва аменореяга олиб келиши мумкин.

Болаларда юқори таъсирчанлик ва тутқаноқлар кузатилиши мумкин.

Юқорида кўрсатилган ножўя таъсирлар кузатилгани сабабли, охирги йилларда метоклопрамид узоқ вақтли даволаш учун кам қўлланмоқда, унинг ўрнини янги прокинетиклар – домперидон ва цисаприд эгаллади.

Домперидон ўтиб кетувчи ичак спазмини чақириши мумкин. Гиперпролактинемия, галактореа, 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, бехосдан ҳаракат бузилишларини чақириши мумкин. Аллергик реакциялар кўпинча, ангионевротик Квинке шиши кўринишида кечади.

Трописетрон артериал гипертония касалларида артериал босимни ортиши, кўриш галлюцинацияларини чақириши мумкин.

Гранисетрон қонда жигар ферментлари фаоллигининг транзитор ортиши, бош оғриши, қабзиятлар чақириши 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 – аллопуринол, макролидлар, циметидин ва бошқаларни эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

HELICOBAKTER PILORI – ТАЪСИР КЎРСАТУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАР

МИЙ бевосита таъсир кўрсатмайдиган, аммо 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. гастроэнтерологлари 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 мавхум 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 ширасн 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 комплекси 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 синдромини ривожлантирган сабабларга кўра, этиопатогенетик даволаш ўтказилади ҳамда асосий клиник белги – диарея ёки қабзият бартараф қилинади.

Диареяни даволашда қўлланадиган дори воситалар

Диарея (ич кетиши) – суюқ 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 (эрсефурил), энтероседив, дипендал М (бактериал этиологияли диареяда қўлланади).

Антибактериал препаратлардан ташқари, диареяга қарши таъсирга эга *бактериал препаратлар* ҳам қўлланади – бактисубтил, энтерол ва хилак-форте. Масалан, **бактисубтил** 1Р-5832 бактерия, кальций карбонат, оқ лой, титан оксиди ва желатиннинг ўсмасидан иборат. **Хилак-форте** – ичак нормал микрофлорасида моддалар алмашинуви махсулотларининг (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. Суюқлик, токсик моддалар, бактерияларни адсорбциялайди, яллиғланиш реакциясини камайтиради, ичак микрофлорасини меъёрлаштиради. Ҳар бир суюқ 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.



Ионлар миқдори , ммоль/л				Осмолярлик
Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	
60	15	60	15	Турли
140	8	100	30	Изотоник
140	8	60	70	Изотоник
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 яллигланишга қарши таъсирлар кўрсатади. Махсус бўлмаган (носпецифик) диарея (сайёҳлар диареяси, овқатланиш хусусиятини ўзгариши ва ҳ.) бўлган беморларни даволаш учун кўрсатилган.

• *Меъда ва ичакнинг харакат фаоллигини бошқарувчилар* — лоперамид (имодиум), октреатид, дорили ўсимликлар (арпабодиён, бўзночи, қора андиз, тоғрайҳон, далачой, 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 харакатини 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 қорнини дам бўлиши, қабзият, кўнгил айниши, уйқучанлик, оғиз қуриши каби ножўя таъсирлар кузатилиши мумкин. Бундай ҳолларда препарат бекор қилинади.

Препаратни буюришга қарши кўрсатмалар — ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги, препаратни кўтара олмаслик, ичак тутилиши, носпецифик ярали колитнинг оғир даражаси, Крон касаллиги, псевдомембраноз колит (опиатлар ичакни кескин «токсик» кенгайиб кетишини чақириши мумкин).

Октреатид — соматостатиннинг синтетик ўхшамаси. Секрецияни камайиши ва ичакнинг харакат 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 бўшаши. Буни энг кўп сабабларидан бири ахлат массаси шаклланиши жараёнлари ва уларнинг йўғон ичакдаги ҳаракатини

бузилишлари – йўғон ичакнинг мотор фаолиятини (дискинезия) бузилишлари; дефекацияга бўлган табиий ҳоҳишни пасайиши; ахлатни ичакдан нормал ўтишига тўсқинлик қилувчи йўғон ичакнинг анатомик тузилишини ўзгаришлари ҳисобланади.

Қабзиятни даволаш учун қуйидаги гуруҳ препаратлари қўлланади:

- Осмотик бўшаштирувчи воситалар – лактулоза (нормазе, дюфалак), макрогол (форлакс)
- Ичакдан сувни сўрилишини тўхтатувчи воситалар – сано, сабур, ровоч илдизи, тог жумруги препаратлари; кастор мойи
- Синтетик бўшаштирувчилар – бисакодил (дульколакс), натрий пикосульфат (гуттолакс)
- Тузли бўшаштирувчилар – натрий сульфат, магний сульфат, карловар тузи
- Ахлат массаси ҳажмини оширувчи воситалар – сорбитол, ламинарий, метилцеллюлоза, кепаклар, зиғир пистаси ва ҳ.
- Ахлат массасини юмшатувчи воситалар – вазелин мойи, миндал, зайтун мойлари, норгалакс, натрий фосфат (энимакс, эпима)
- Ичак транзитини кучайтирувчи дори воситалар – буғдой кепаги, мукофальк

Осмотик бўшаштирувчи воситалар таркибида сувни ушланиб қолишига ёрдам берувчи юқори молекуляр полимерлар (форлакс) ёки ёмон сўриладиган углеводлар (лактулоза) тутади. Бундан ташқари, лактулоза қонда аммоний ионлари миқдорини 25–50 % камайтиради, гепатоген энцефалопатия белгиларини камайтиради; сутлинордон бактерияларнинг кўпайиши ва йўғон ичак перистальтикасини рағбатлантиради, фақат бўшаштирувчи таъсир кўрсатади. Таъсири 24–48 с кейин бошланади; қонга кам қисми сўрилади. Препаратнинг 3 % сийдик орқали чиқиб кетади. Препарат дозаси нотўғри танланса, диарея, электролитлар миқдорини кўп миқдорда йўқолиши ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Форлакс сўрилмайди ва метаболизмга учрамайди, бўшаштирувчи таъсири 24–48 с бошланади. Қориннинг пастки қисмида оғриқ ва диарея кузатилиши мумкин.

Сувни ичакдан сўрилишини пасайтирувчи дори воситалар асосан йўғон ичакда (антрагликозидлар) шиллиқ қобиқ хеморецепторларини таъсирлаш йўли билан секрецияни кучайтиради.

Сано препаратлари сано баргларидан олинадиган маълум миқдордаги антрагликозидларни тутади, улар ичак деворида простагландин Е миқдорини ошириш ҳисобига натрий ва сувни сўрилишини тўхтатади ва ичак бўшлиғига бўлган секрециясини оширади. Шу йўл билан ичак сақламаси ҳажми кўпаяди ва ичак моторикаси кучаяди. Бўшаштирувчи таъсири 8–10 с ривожланади. Сано баргларидан ташқари, антрагликозидлар ровоч илдизи ва ольхасимон тоғ жумрути мағзида ҳам бўлади. Бу препаратларнинг бўшаштирувчи таъсирлари ҳам 8–10 с бошланади. Бу таъсирлар асосан, йўғон ичак шиллиқ қобиқлари рецепторларига нисбатан қўзғатувчан таъсири билан боғлиқ бўлиб, унинг перистальтикасини кучайтиради ва ахлат массаларининг тезроқ ўтишини чақиради.

Антрагликозидлар узоқ муддат қўлланганда тўғри ва йўғон ичак шиллиқ қобиқларини қора рангга бўялиб қолиши кузатилиши мумкин, бу шиллиқ қобиқ пластинкасида макрофаглардан пигментлар билан биргаликда антрахинон ва антронлар (ичак бактериялари таъсирида ҳосил бўлади) конденсациясининг эримайдиган маҳсулотларини ажралиши билан боғлиқ. Жигарда метаболизмга учраши натижасида ҳосил бўлган антрагликозид метаболитлари ичакнинг шиллиқ қобиғида йиғилади ва йўғон ичакнинг ҳам шиллиқ қобиғи, ҳам мушакли қатламининг атрофиясини ривожланишига олиб келиши мумкин. Шу сабабли, антагликозид тутувчи препаратларни узоқ вақт қабул қилиш тавсия этилмайди.

Кастор мойи ичишга қабул қилганда ичак бўйлаб рецепторларни таъсирланишини чақирувчи ва перистальтикани кучайтирувчи рицинол кислота ҳосил қилиб, ингичка ичакда парчаланади. Бўшаштирувчи таъсири 5-6 с бошланади.

Синтетик бўшаштирувчилар — бисакодил, сульколакс, гуталакс (натрий пикосульфат) шиллиқ ишлаб чиқарилишини оширib, перистальтикани кучайтиради ва тезлаштиради, йўғон ичак шиллиқ қобиғи рецепторларига таъсир кўрсатади. Бўшаштирувчи таъсири 6—12 с бошланади. Комбинацияланган препарат — лакелакодил (лакгбене) фаол модда сифатида бисакодил ва лаксигал тутади, таъсирини бошловчи модда бўлиб, пикосульфат натрий ҳисобланади. Препаратлар қорнида узоқ давом этмайдиган, 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 тезлашишига олиб келади. Бу препаратларни буюришга асосий кўрсатма бўлиб овқатли токсикоинфекциялар ҳисобланади, чунки бу препаратлар токсинларни қонга тушишини секинлаштиради.

Тузли бўшаштирувчилар кичик ёшдаги болалар ичагида сўрилиши (кам миқдорда) мумкин. Бунда буйраклар орқали тузлар секин чиқарилади, шу сабабли препаратни йиғилиши хавфи юзага келади.

Тузли бўшаштирувчиларнинг кичик ёшдаги болаларда (3 ёшгача) чақирадиган ножўя таъсирларига организмнинг ҳужайра ташқарисидаги дегидратацияси киради.

Болалар ва буйрак касалликлари бўлган беморларда тузли бўшаштирувчилардан натрий сульфатни қўллаш мақсадга мувофиқ.

Ахлат массаси ҳажмини ортишини чақирувчи воситаларнинг (сорбитол, ламинарий, метилцеллюлоза, зигир мағизи) бўшаштирувчи таъсири ичак бўшлиғида шишиб кетиши, ҳажмини катталашиши ҳамда шиллиқ қобиқ рецепторларини таъсирлаб, ичакни бўшашишини тезлаштириш хусусияти билан боғлиқ.

Ахлат массасини юмшатувчи воситалар (вазелин, миндаль, зайтун ва фенхель мойлари) ичакда сўрилмайди, суюқлик сўрилишини камайтиради, сақламани ингичка ичакдаги ҳаракатини тезлаштиради. Шундай қилиб, ичак сақламасини ингичка, сўнг йўғон ичакдаги эвакуацияси тезлашади. Бу препаратлр ахлат массасини юмшатиб, уларнинг ичакдаги ҳаракатини енгиллаштиради.

Ичак транзитини кучайтирувчи дори воситалар (бугдой кепаги, мукофальк). Мукофальк зубғурум уруғининг ташқи қобиғидаги гидрофил тутамлардан олинадиган препаратдир. Бу тутамлар сувни кўп миқдорда ушлаб қолиш қобилиятига эга, бу эса ичак сақламасини қуюқлашуви ва шу билан бирга, ичакни бўшашишини енгиллаштиради.

Ферментли препаратлар

Ферментли препаратларни буюришга кўрсатма бўлиб меъда, ингичка ичак, жигар, ўт чиқариш йўллари, меъда ости бези 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 бези 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-пепсин таблеткалари (бетацид, ацидпепсол, пепсацид ва ҳ.) пепсинни бир қисми ва бетаиннинг (ацидин) тўрт қисмидан иборат. Меъдага тушиб, ацидин гидролизланади ва эркин хлорид кислотани ажратади.

Пепсин pH муҳит 1,5–4,0 бўлганда фаоллик кўрсаттани 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 олинадиган протеолитик ферментлар йиғиндисидан иборат. Меъда сақламаси pH 4,0 оралиғида бўлганда, абоминнинг таъсири энг юқори даражада намоён бўлади, шу сабабли, эмизикли болаларда (атрофик гастрит, диспепсия ва ҳ.) танлов препарати бўлиб ҳисобланади.

Табиий меъда ширасини 1 ёшгача бўлган болаларга буюрилмайди, чунки уларнинг меъда сақламаси pH 4,0–5,5 орасида фарқланади ва препарат овқат ҳазм бўлиши учун физиологик шароитни яратиб бера олмайди.

Меъда ости бези ферментларини тутувчи препаратлар

Бу гуруҳ ферментатив препаратлари таркибида меъда ости безининг овқат ҳазм қилувчи ферментларини тутади (79-жадвалга қаранг).

Меъда ости бези 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 олинадиган липолитик фермент)
- сомилаза (солизим, амилаза тутади)
- панзинорм форте Н (ўт экстракти, панкреатин, аминокислоталар)
- панкурмен (амилаза, липаза, протеаза, кукурма экстракти)
- феестал (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 ичакда 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, ичакда эрийди. Ички қобиқда 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 (лизофосфатидилхолин 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 А ва В*	Оқсилнинг ташқи боғлари, жумладан, карбоксил охиридаги ароматли ва нейтрал алифатик аминокислоталар (А) ва асосий аминокислоталар (В)

Баъзи ферментли препаратларга (масалан, фестал) гемицеллюлоза киради, у ўсимлик қобиғини парчаланишига ёрдам бериб, бижғиш жараёнини пасайиши, ичакда газлар ҳосил бўлишини камайишига олиб келади.

Креон ичакда эрийдиган минимикросфера тутувчи капсулалар шаклида, фаоллиги 10000, 25000 ва 40000 ТБ липаза кўринишида чиқарилади. Улар бир-бирида панкреатин (150–300 мг) тутиши, липаза (10000–25000 ТБ), амилаза ва протеазанинг ферментли фаоллиги билан фарқланади. Препаратнинг таркибига киручи панкреатик ферментлар оқсил, ёғ, углеводларнинг ҳазм бўлишини енгиллаштиради, бу уларнинг ингичка 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 тутади.

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 тутади.

Фестал аввалги препаратлардан фарқли, панкреатик ферментлар билан бирга қаторда бузоқ ўти экстракти ва гемицеллюлоза тутади. Меъда ости бези секретор фаоллиги ва жигарнинг ўт ажратувчи фаолияти етишмовчиликларини компенсациялайди. Панкреатик ферментлар углевод, ёғ ва оқсиллар ҳазм бўлишини енгиллаштиради. Гемицеллюлоза ферменти ўсимлик клетчаткасини парчаланишига кўмаклашади, бу овқат ҳазм қилиш жараёнларини, ичакда газлар ҳосил бўлишини янада яхшилайди. Ўт экстракти ўт хайдовчи таъсир кўрсатиб, ёғлар ва ёғда эрийдиган витаминлар сўрилишини енгиллаштиради. Препарат ўт хайдовчи таъсирга эга бўлгани сабабли, уни гепатит, ўт-тош касаллиги, механик сариқлик, жигар етишмовчилигида қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Препарат 1-2 драждан 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; оксихинолинлар
Панзинорм форте Н	600 ХБ липаза, 450 ХБ трипсин, 1500 ХБ химотрипсин, 7500 ХБ амилазаы, 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. Мальдигистия ва мальабсорбция ҳамда меъда ости безининг ташқи секретор фаоллиги етишмовчилигини коррекциялашда буюрилади.

Таркибида панкреатин ва ўсимлик энзимларини 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 охирги 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 қуйидаги гуруҳ препаратлари қўлланади:

• Микробга қарши препаратлар – тетрациклинлар, пенициллинлар, цефалоспоринлар, 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 тутувчи 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. Қуйида ичак микрофлорасини меъёрлаштириш учун қўлланадиган бактериал ва микроб метаболизмининг препаратлари кўриб чиқилади.

Бактисубтил – бир капсуласи IP 5382 штамм бактерияси вегетатив спорасининг камида 1 млрд. тоза қуруқ экмасини тутади. Ичакка тушганда микрофлоранинг физиологик мувозанатини коррекциялашга ёрдам беради. Препарат таркибидаги бактерияларнинг вегетатив шакллари углевод, ёғ, оқсиллар 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 штамминиг тирик бифидобактерияларининг лиофил қуритилган 5x108 КОЕ микроб ҳужайралари ва 0,85 лактоза-бифидоген омилини тутади. 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 катталарга 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 тутади. 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 тутади. Препарат ичак микрофлорасини нормаллаштиради, шиллиқ қобиқнинг эпителиал

ҳужайралари синтезига таъсир кўрсатади, йўғон ичакнинг pH муҳити ва сув-электролит мувозанатини тиклайди. Турли сабаблар натижасида ривожланган ичак дисбактериозида қўлланади.

Линекснинг бир капсуласи $1,2x10^7$ сутли нордон лиофиллашган бактериялар тутади. Препаратнинг таркибига кирадиган сутли нордон бактериялар сут кислотаси ва камроқ даражада уксус ҳамда пропилен кислотаси ишлаб чиқаради. Улар моносахаридлар резорбциясида иштирок этади, ичак эпителийи ҳужайралари қобиқларини турғунлаштиради, электролитлар сўрилишини бошқаради. Линекс билан курсли даволаш ўтказилганда ичак микрофлораси нормаллашади. Катталарга препарат кунига 2 касуладан 3 марта буюрилади.

16-БОБ. ЎТ ҲАЙДОВЧИ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАР ВА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ КАСАЛЛИКЛАРИДА ҚЎЛЛАНАДИГАН 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 қобиқ билан ажралган. Базолатерал қобиқ ўт капиллярларига ўт ажратиб чиқаради ва терминал ўт йўлларига тушади. У ердан ўт янада каттароқ ва нитролобуляр оқимларга бориб, кейинчалик умумий ўт оқими, ўт қопи ва 12 б. ичакка тушади. Бу қобиқ таркибида ишқорий фосфатаза, лейцинаминпептидаза ва γ-глутамилтранспептидаза каби ферментларни тутади.

Синусоидал қобиқ транспорт вазифасини бажаради: аминокислота, глюкоза, ўт ва ўтли кислота, билирубинни кейинги босқичдаги ҳужайра ичи реакциялари учун ушлаб қолади. Бу функцияни махсус транспортерлар — Na^+, K^+-АТФаза бажаради ва альбумин, липопротеин ҳамда қоннинг ивиш омилларини ажралиб чиқиш жараёнлари содир бўлади.

Ўт суюқлигининг 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 тутади:

- ноорганик моддалар: бикарбонатлар, хлорид ва натрий фосфат, калий, кальций, магний, темир ва бошқа металлар;
- органик бирикмалар: бирламчи ўт кислоталари — холевая ва хенодезоксихол кислота; иккиламчи ўт кислоталари — дезоксихол, 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 кислоталари, билирубин, холестерин ва бошқаларни ушлаб қолиш;
2. ўтнинг янги таркибий бўлакларини метаболизми ва синтези;
3. билиар қобиқ орқали ўт каналчаларига барча компонентларни чиқариш.

Ўт ичакка тушиб, ёғ гидролизида иштирок этади ва уларни сўрилишга 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 қопи қатор вазифаларни бажаради, жумладан, ўт қопида овқат қабул қилиш орасида ўт йиғилади ва концентрацияланади. Холецистокинин билан таъсирланганда, ўт қопи 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 — **холекинетиклар.**

3. Миотроп спазмолитиклар.

Бу таснифўт хайдовчи воситаларнинг асосий таъсирига 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 қобиғининг 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, ҳолаголлар киради. Улар ўт ҳосил бўлишига кўмаклашади, ичак перистальтикасини кучайтиради ва у ердаги чириш ва бижғиш жараёнларини камайтиради.

Аллохол қуйилтирилган ўт, чеснок экстракти, газанда (крапива) ва фаоллашган кўмир тутади. Препаратнинг таъсири жигар ва ичакнинг секретор фаолиятини рағбатлантириш, меъда ва ичак перистальтикасини кучайтириш, йўғон ичакнинг патоген микрофлорасига таъсир кўрсатишига асосланган. Аллохолни жигарнинг ўткир касалликлари, сариқлик ёки препаратни кўтара олмаслик бўлган ҳолатларида буюриш тавсия этилмайди.

Лиобил таркибида лиофизланган буқа ўтини тутади. Ўт ҳосил бўлишини кучайиши, унинг оқимини рағбатланиши, меъда ости бези шираси секрециясини кучайиши ва ичак моторикасининг рағбатланишига олиб келади.

Холензим қўшимча триптин ва амилаза ферментларини ҳам тутади, шу сабабли, ўт хайдовчи таъсиридан 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 қовушқоқлигини 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 силлиқ мушакларига таъсир кўрсатмайди. Препарат ўт қопи ва ўт чиқариш йўллари дискинезияси, холецистит, асоратланмаган ўт-тош касаллиги ва холестаз 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 алой, оддий зирк, валериана, оддий тоғрайхон, тешик далачой, календула, жўхори попуги, наъматак меваси ҳамда флакумин, конвафлавин, берберин бисульфат ва бошқалар киради. Ўтдан олинадиган холеретиклар ўзининг таркибида эфир мойлари, смола, флавонлар, фитостерин ва бошқа моддаларни тутади. Улар ўт секрециясини оширади, шу билан бир вақтда унинг қовушқоқлигини камайтиради (бўзночи, жўхори попуги), хелатлар миқдорини оширади (наъматак), микробга қарши, яллиғланишга қарши (наъматак, бўзночи) таъсир кўрсатади, холеспазмолитик ва холекинетик фаолликка эга бўлади. Берберин сульфат берберин алкалоиди бўлиб, оддий зиркнинг меваси ва илдизида бўлади, кучли ўт хайдовчи таъсир кўрсатади. Сурункали гепатит, холециститда буюрилади.

Минерал сувлар – Ессентуки №17 ва №4, Джермук, Славяновская, Смирновская, 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 киради. Ўн икки бармоқли ичак шиллиқ қобиғини таъсирлаб ва холецистокинин ажралишини ошириб, холекинетиклар ўт қопи силлиқ мушакли ҳужайраларининг қисқариши ва Одди сфинктерини бўшашини чақиради. Уларга қисман яллиғланишга қарши ва бўшаштирувчи таъсирлар хос.

Ўсимликлардан ва синтетик усулда олинадиган холекинетиклар фарқланади. Ўсимликлардан олинадиган холекинетикларга берберин бисульфат киради. Синтетик холекинетикларга осалмид, гидроксиметилникотинамид (никодин), фенипентол (фибихол) киради.

Осалмид ва никодин юқорида айтиб ўтилганидек, ўт ҳосил бўлишини кучайтиришдан ташқари, уни чиқарилишини ҳам оширади.

Фенипентол асосан холеретик таъсирга эга. Препарат ичак шиллиқ қобиқлари 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 тўхтатади, меъда ва ичак моторикасини кучайтиради. Препаратни жигар ва ўт қопининг ўткир касалликлари, механик сариқликда буюриш мақсадга мувофиқ эмас.

Миотроп спазмолитиклар

Бу гуруҳ препаратларига – папаверин, дротаверин (но-шпа), мебиверин (дюспаталин), бенциклан (галидор), пинаверий бромид (дицител), тримебутин (дебридат) ва бошқалар киради. Бу препаратларнинг таъсир механизми силлиқ мушакли ҳужайраларда кальций йиғилишини 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 таъсиридан 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 кўпгина 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 етарлича 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) хенодезоксихол ва урсодезоксихол кислоталари эга. Бу препаратларнинг таъсир механизми ўтнинг гидрофиллигини ошириш, кристаллизацияланиш ва холестеринни чўкма ҳосил қилишига қаршилик қилишидан иборат.

Хенодезоксихол кислота (хенофальк) 3-гидрокси-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.

Урсодезоксихол кислота (урсофальк) холестеринни суюқ кристалл шаклга ўтказади ва шу йўл билан кристалл ҳосил бўлишига тўсқинлик қилади ҳамда майда холестеринли тошларни эритиб юбориш хусусиятига эга. Гепатоцитлар қобиғини турғунлаштириб, гепатотроп таъсир ҳам кўрсатади. Препаратни ўртача 15 мг/кг дозада суткасига 1-2 марта, узоқ муддатга буюрилади.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАРИНИНГ 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 комплекели даволаш дастури замонавий тамойилларга асосан, иккита асосий йўналишга эга:

• Биринчиси – этиотроп даволаш усули бўлиб, у патологик қўзғатувчини 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 полиэтиологик 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 нестероидли анаболиклар, адаптогенлар

• Жигарнинг детоксикацион фаолиятини оширувчи воситалар: адсорбентлар, антидотлар

• Ўт хайдовчи воситалар

• Вирус ва микробга қарши воситалар

• Иммуномодуляторлар

• Яллиғланишга қарши стероидли ва нестероидли препаратлар

• Ксенобиотикларнинг метаболизмини 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 флавоноидларини 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 – гепатофалък ва **Гепабене** киради.

Бу препаратлар ўзининг таркибида доғли расторопша флавоноиди аралашмаси ёки экстрактини тутади, унинг асосий таркибий бўлаги бўлиб, силимарин флавоноиди ҳисобланади. Силимарин 3 та асосий изомер бирикмалар – силибинин, силикристин ва силидианининнинг аралашмасидан иборат (легалонда масалан, бу нисбат 3:1:1 ташкил қилади). **Силибинин** мембранопротектив, антиоксидант ва метаболик таъсирлар кўрсатади.

Силибининнинг мембранопротектив таъсири жигар ҳужайралари қобиғини тургунлаштириши билан боғлиқ. Бунда қобиқнинг қаршилиги ортади ва ҳужайра-

яинг таркибий моддаларини йўқолиши камаяди. Бундан ташқари, силибинин фосфодиэстеразани блоклаб, цАМФ парчаланишини секинлашиши ва табиий, гепатоцитларда ҳужайра ичидаги кальций миқдорини камайишини кучайтиради ҳамда қобиқни жароҳатловчи, кальцийга боғлиқ фосфолипазанинг фаоллашувини камайтиради. Флавоноидларнинг антиоксидант ва метаболик 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 шаклларини ва бирикмаларини боғлаш ҳамда липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнини тўхтатиш имконини беради.

Силибининнинг метаболик таъсири протеинлар синтезини кучайтириш ва жароҳатланган гепатоцитлар регенерациясини тезлаштиришдан иборат. Препарат ҳужайра ядросида РНК-полимераза-I рағбатлантиради, РНК ва табиий, жигар ҳужайрасидаги оқсил синтези тезлигини оширади. Жигар циррозида препарат таъсирида органнинг фиброзланиши секинлашади.

Гепатофальк-планта препаратининг ўзига хослиги шундаки, унинг таркибига доғли расторопша экстракти билан бир қаторда катта 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 (пижма), 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 препарати 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 органларни токсик-метаболик, жумладан, ксенобиотиклар билан шикастланишларида қўлланади. **Гепато-рид** препарати таркибида доғли расторопша, сариқ қончўл тутади.

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 бўлгани 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 индукциялаш ҳисобига) ҳимоялайди, антиоксидант таъсир (ҳужайра токофероли сатҳини ошириши ҳисобига) кўрсатади. Na^+/K^+-АТФаза фаоллигини меъёрлаштиради ва гепатоцитлар қобиғидаги алохида фосфолипидлар фракцияси нисбатини тиклайди. Препарат жигарнинг оқсилсинтетик фаолиятини тикланишига кўмаклашади, гепатоцитлар цитолизини чеклайди, билирубин миқдорини камайтиради, диспепсия белгилари ва ўнг қовурға 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 қўшимча мембрана турғунлаштирувчи таъсирни ривожлантиради, гепатоцитлар қобиғининг шикастланишини секинлашиши ва уларнинг тикланишини тезлашишига ёрдам беради. Бундан ташқари, қовоқ уруғи мойи яллиганиш жараёнларини камайтиради ва шикастланган жигар паренхимаси регенерациясини тезлаштиради.

Кўрсатмалар

- Ўткир ва сурункали гепатитлар
- Жигар циррози
- Жигарнинг алкоголли жароҳатланиши
- Жигарнинг метаболик жароҳатланиши
- Холецистохолангитлар, ўт чиқариш йўллари дискинезияси
- Холецистэктомиядан кейинги давр (тыквеол)
- Сурункали нефритлар, липидлар алмашинуви бузилишлари (хофитол)

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 мл да 10 мг цианокобаламин тутади. 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 парчаланади, деградация маҳсулотлари эса сўрилади ва жигар ҳужайраси сатҳида протекторлар сифатида таъсир кўрсатиб, уларнинг функционал фаоллигини 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-яллигланувчи ва иммунопатологик синдром белгилари кучайиб кетиши мумкин.

Эссенциал фосфолипидлар тутувчи 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) тутувчи препаратларни буюриш кўрсатилган.

ЭФЛ субстанцияси соянинг юқори даражада тозаланган экстракти бўлиб, фосфотидилхолин молекуласи билан юқори концентрацияли поли-тўйинмаган ёғ кислоталарини тутади. ЭФЛг асосий фаол ингридиенти бўлиб, одам организмида синтез қилинмайдиган 1,2-дилинолеоил-фосфатидилхолин ҳисобланади. Ана шу зарур иккита эссенциал 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 бикатламларининг тўсиқ фаолиятини тиклаш йўллари билан амалга ошади. Фосфолипидларнинг тўйинмаган ёғ кислоталари қобиқлар фаоллиги ва ўтказувчанлигини ошиши, фосфолипидли бирикмалар зичлигини камайиши, ўтказувчанликни нормаллашишига кўмаклашади. Экзоген ЭФЛ қобиқда жойлашган фосфолипидга боғлиқ ферментлар ва транспорт оқсилларини фаоллаштиради, бу жигар ҳужайрасидаги алмашинув жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади, унинг детоксикацион ва экскретор потенциалини ортишига ёрдам беради.

ЭФЛ гепатоцитларни ҳимояловчи таъсири жигар шикастланишини бошланишининг асосий патогенетик механизмларидан бири бўлган — липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнини ҳам ингибирланиши билан боғлиқ.

Клиник амалиётда ЭФЛ препаратлари 3 та асосий йўналишда: 1) жигар касалликлари ва унинг токсик жароҳатланишларида; 2) жигарни шикастланиши билан

асоратланган ички органлар касалликларида; 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 касалликларида эссенциаленинг клиник фаоллиги етарли даржада эмаслиги ҳақида маълумотлар келтирилган.

Эссенциале-Н препаратига таркиби ва ва хусусиятлари бўйича яқин бўлган препаратларга **эссливер** ва **ливолин** киради, уларнинг таркибида ЭФЛ субстанцияларидан ташқари, витаминларнинг (B_1, B_2, B_6, Вц, Е ва РР) даволовчи дозалари ҳам бўлади.

Фосфоглив препарати 0,1 г фосфатидилхолин ва глицирризин кислотанинг 0,05 г учнатрийли тузидан иборат. Препарат таркибида ЭФЛ бўлгани учун жигар касалликларида субъектив белгилар меъёрлашади, клиник кечув ва лаборатор кўрсаткичлар яхшиланади ва тезлашади. Яллиғланиш реакциялари, жигар ҳужайралари некрози ва уларнинг ёғли инфильтрацияси камаяди. Глицирризин кислота иммунитетни рағбатлантирувчи таъсирга эга бўлиб, фагоцитоз ва табиий киллер ҳужайралар фаоллигини оширади, гамма-интерферон индукциясини кучайтиради. Бундан ташқари, глицирризин 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, холестаз белгилари яққол намоён бўлган беморларда ЭФЛ тутувчи препаратларни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак.

Детоксикацион таъсир кўрсатувчи дори воситалар

Бевосита детоксикацион таъсир кўрсатувчи препаратларга орнитин-аспартат (гепа-мерц) ва глутамин-аргинин (глутаргин) киради.

Бу гуруҳ препаратлари эндоген токсинлар билан бевосита ўзаро таъсирлашиши ҳисобига турли генезли жигар-ҳужайра етишмовчилигида ривожланадиган токсемия белгиларини камайтириш хусусиятига эга.

Орнитин-аспартат (гепа-мерц) жигар ҳужайраларидаги моддалар алмашинувини бошқаради. Препарат ичакда унинг таркибий бўлаклари – орнитин ва аспартат аминокислоталарига диссоциацияланади. Улар қатор биокимёвий жараёнларда иштирок этиши туфайли ҳам жигарда, ҳам бош мияда аммиак метаболизмини кучайтиради. Орнитин-аспартатни 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 глутамин 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 меъёрлашуви) детоксикацион таъсирга кўра кучсизроқ намоён бўлади.

Кўрсатмалар

- Ўткир 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 қайтарилиши мумкин.

Нисбатан билвосита детоксикацион таъсир кўрсатувчи препаратларга киради:

- Эндоген токсинлар ҳосил бўлишини камайтирувчи препаратлар – лактулоза (дюфалак)
- Эндоген детоксикантлар ҳосил бўлишини фаоллаштирувчи препаратлар – адеметионин (гептрал), бетаин 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 организмида учрамайдиган гидролизловчи ферментдан иборат (галактоза+фруктоза) дисахариддир. Бу лактулозани МИЙ ўзгармаган ҳолда ўтиш имконини беради. Киритилган дозанинг тахминан 0,25–2 % ингичка ичакда 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 меъёрлашишига олиб келади. Бундан ташқари, лактулоза гипероемотик, гипоаммониемик, бўшаштирувчи таъсирлар кўрсатади, ичак перистальтикасини кучайтиради, фосфат ва кальций тузлари сўрилишини яхшилайди.

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-метионин бўлиб, трансметилланиш, транссульфатланиш ва аминопропилланиш каби биокимёвий реакцияларни амалга оширишда марказий аҳамиятга эга. Адеметионин қўлланганида гепатоцитлардан эркин радикаллар ва

бошқа токсик метаболитлар чиқарилиши ортади. Экспериментда адеметионининг антифибротик фаоллиги кўрсатилган. Препарат антинейротик ва антидепрессив таъсирларга ҳам эга. Шу сабабли, адеметионин жигар энцефалопатияси билан кечувчи жигар касалликларида юқори самара беради. Адеметионининг 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 метаболизми 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 фаоллиги сўниши ёки водород кўприкчалари орқали аммиакнинг бир молекуласини лактулозанинг икки молекуласи билан боғланиши 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 метионининг метаболизмида 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 метаболизмини тезлаштирувчи препаратлар турли генезли жигар-ҳужайра етишмовчилигида ҳосил бўладиган токсинлар билан бевосита ўзаро таъсирлаша олмайди. Улар эндо- ва экзоген токсикантлар метаболизмининг эндоген тизими ишини рағбатлантириши натижасида уларнинг қондаги миқдорини камайишига олиб келади.

Флумецинол (зиксорин) жигарнинг оксидаза ферментли тизимининг нисбатан танлаб таъсир кўрсатадиган индуктори ҳисобланади. Унинг таъсирида жигарда цитохром Р-450 миқдори ва қатор ферментларнинг фаоллиги бирмунча ортади. Флумецинол 40 мг/кг дозада буюрилгандан 24–72 с ўтгач, цитохром Р-450 фаоллиги максимал даражада ортади. Жигар монооксигеназа тизими фаоллигини оширишдан ташқари, препарат глюкуронидлар ҳосил бўлишини ошириб, қатор ксенобиотиклар инактивациясини тезлашиши ва организмдан эндоген метаболитларни чиқарилишини ортишига олиб келади. Флумецинол таъсирида жигарнинг синтетик фаолиятини яхшиланиши ҳақидаги маълумотлар ҳам келтирилган. Препарат паренхиматоз характерига эга бўлган сариқликнинг 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 намоён 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 редукцияланган уйқу самарасини берувчи унумларидан бири **бензобарбитал** (бензонал) кўрсатади. Препарат асосан тутқаноққа қарши ДВ сифатида қўлланади, бироқ, бензобарбитал яна функционал гипербилирубинемия ва янги туғилган чақалоқларда гемолитик сариқликни комплексли даволашда қўлланади.

Организмда метаболизмга учраши давомида бензобарбитал фенобарбиталга айланади ва даволовчи таъсир кўрсатиб, микросомал оксидланиш тизими ферментлари фаоллигини оширади.

Препаратнинг ножўя таъсирлари кўп кузатилмайди ва одатда, 3-4 кунда ўзўзидан 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 алкоголни парчаланиш махсулотлари 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 нейропатологик симптоматиканинг регрессиясига олиб келади.

Кўрсатмалар

- Ўткир ва сурункали гепатитлар
- Жигар циррози
- Жигар прекома ва комаси (лактулоза)
- Ёғли гепатоз ва гепатитлар (айниқса, адеметионин)
- Жигарнинг сурункали диффуз касалликлари бўлган беморларда гипербилирубинемия, жумладан, Жильбер касаллиги (флумецинол)

• Янги туғилган чақалоқлар сариқлиги (флумецинол, бензобарбитал)

• Жигарнинг алкоголли шикастланиш, ўткир ва сурункали алкоголли 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, липоий кислота (тиоктацид), урсодезоксихол кислота (урсофалък, 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 иммуномодуляцияловчи таъсири иммунитетнинг ҳужайрали (асосан) ва гуморал бўғимларини меъёрлаштиришдан иборат бўлиб, унинг гепатопротектив таъсирини кучайтиради.

Бемитил цитолитик ва мезенхимал-яллигланиш синдромлари кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади. Бемитилнинг асосий хусусиятларидан бири шундаки, у жигарнинг протеинсинтетик ва глюкостатик фаолиятларига кучли таъсир кўрсатади.

Урсодезоксихол 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 энтерогепатик айланиши камайиб, гепатоцитлар қобиғи ва ўт йўллари эпителийига кўрсатадиган токсик таъсирларининг олди олинади. Иммуноглобулинлар 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 секинлаштиради.

Ҳозирги вақтда этиологиясидан қатъий назар, холестаз билан кечувчи жигар касалликларида УДХК буюрилиши асосли ҳисобланади.

Альфа-липой кислота (липамид, тиоктацид) – пироузум кислота ва альфакетокислотанинг оксидланувчи декарбоксилланишида иштирок этадиган ферментдир. Препарат углевод, оқсил, липидлар алмашинувининг бошқарилишида иштирок этади ва липотроп таъсир кўрсатади.

Экспериментал текширишлар шуни кўрсатдики, липой кислота иммунрагбагланлантирувчи 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. Ҳужайра қобиғидан ўтиб, фосфорланади ва аденин, гуанил нуклеотидларнинг умумий ўтмишдоши бўлмиш инозин кислотага айланади. Шу сабабли, рибоксин қуйидаги 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 қўлланадиган пуринли нуклеозидлар оқими шаклланади (регенерация ва адаптив синтез жараёнлари тезлашади).

Жигар касалликларини даволашда рибоксин қўлланганда, бузилган метаболик ва антитоксик 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 кечувини енгиллаштиради. Жигар касалликларида препарат протеинсинтетик фаолиятга энг кўп таъсир кўрсатиб, органнинг пигмент алмашинувида иштирок этишини тезроқ тикланишига ёрдам беради, сариқлик даврини қисқартиради. Препаратнинг дезинтоксикацион самараси етарлича эмас. Калий оротат холестаз 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 қўлланмайди.

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 алкоголли жароҳатланиши
- Стеатогепатитлар
- Жигар циррози
- Жигарнинг биллиар циррози, циррозли трансформация шакллангунгача (УДХК)
- Жигарнинг реперфузион шикастланишлари, қандли диабет, катаракта, жигарнинг радиацион жароҳатланиши (липой кислота)
- Холецистэктомиядан 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 омили фаоллигини сўниши ва калликреиногенни калликреинга ўтишини блокланишига 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 юборилади, юборилгандан сўнг ҳужайрадан ташқари барча бўшлиқда тақсимланади, қисқа муддатга жигарда йиғилади. Ярим чиқарилиш даври 150 мин, терминал фазада эса – 7–10 мин. Препарат буйракнинг лизосомал ферментлари таъсирида парчаланади 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/с ташкил этади.

Қарши кўрсатмалар

- Ҳомиладорликнинг I ва III учойликлари
- Қора мол оқсилига 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, хушни бузилиши

• Меъда-ичак йўли томонидан – кўнгил айниши, 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 псевдохолинэстеразанинг 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 инфекцион жараёнла учрайди. Уларнинг қўзғатувчиси бактерия, вирус, замбуруғ, содда хайвонлар ва бош қалар бўлиши мумкин. Инфекцияни йўқотиш учун қўзғатувчини ҳаёт фаолиятин тўхтатиш ёки уни сусайтиришга қаратилган этиотроп даво ўтказиш зарур. Инфек цияга қарши ДВ барча бошқа препаратлардан фарқли, айнан қўзғатувчиларг 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 қарш 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 anthratisX (куйдирги 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 охирларида стрептомицин, хлорамфеникол ва хлортетрациклинлар 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 асоссиз 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, охирги 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 (табиий, синтетик ва яримсинтетик), таъсир қилиши, организмга юборилиш йўллари ва бошқа кўрсаткичлари бўйича турлича таснифланган. Аммо қуйида келтирилган **таснифи** энг қулай тасниф ҳисобланади:

А. Гуруҳларга мансублиги бўйича:

I. Антибактериал моддалар:

1. Антибиотиклар
2. Сульфаниламидлар

3. Хиполонлар
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 (охирида микроб ҳужайраси лизисини чақирадиган)
2. Бактериостатик (кўпайишини тўхтатадиган) препаратлар

Бактерицид препаратларга пенициллинлар, цефалоспоринлар ва бошқа бета-лактамлар (карбапенемлар, монобактамлары); аминогликозидлар, фторхинолонлар ва хинолонлар, ванкомицин, ко-тримоксазол, нитроимидазоллар, рифампицин, полимиксинлар, фосфамицин киради.

Бактериостатик препаратларга тетрациклинлар, хлорамфеникол (левомицетин) ва бошқа фениколлар, макролидлар, линкозамидлар, сульфаниламидлар, нитрофуранлар киради. Баъзи бактериостатик антибиотиклар юқори концентрацияларда баъзи микробларга нисбатан бактерицид таъсир кўрсатади (янги макролидлар, жумладан, азитромицин; нитрофуранлар, клиндомицин, хлорамфеникол).

Бактерицид антибиотиклар таъсирини бошланиши ва кучи бўйича радикал таъсир кўрсатади. Оғир инфекцияларда – сепсис, эндокардит, менингит, остеомиелит, иммун етишмовчилиги 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 тайёргарликда буюрилади.

Микробга қарши даволаш *этиотроп*, яъни инфекцион жараённинг аниқ қўзғатувчисига қарши қаратилган ва *эмпирик* ёки бошланғич, яъни қўзғатувчи ҳақида маълумот бўлмаган ва унинг у ёки бу препаратга нисбатан сезгирлиги аниқланмасдан олдин антибиотиклар буюрилиши йўли билан ўтказилади. Бунда эмпирик даволаш мазкур патологияни чақириши мумкин бўлган ва бу қўзғатувчилар мавжуд препаратга нисбатан сезгир бўлиши мумкин бўлган антибактериал препаратларни буюриш йўли билан ўтказилади.

Бактериал инфекцияларни даволаш самарадорлигини ошириш учун қуйидаги ҳолатларга амал қилиш тавсия этилади:

- Бактериал қўзғатувчи чақирган маҳаллий ёки умумий яллиғланиш белгиларининг борлигини белгиловчи аниқ ташхис қўйиш.
- Бактериологик ва иммунологик текшириш ўтказиш учун экма олиш.
- Гумон қилинаётган қўзғатувчини 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 (экскрецияловчи органлар ҳолатини назарда тутиб) ва юбориш йўлларини (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 усулларини танлаш.

Бунда 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 ҳам 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 цефалоспоринлари, 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:

- Табиий пенициллинлар – бензилпенициллин (калий, натрий ва новокаинли тузи), бензатин бензилпенициллин (бициллин).
- Ярим синтетик пенициллиназага чидамли пенициллинлар – оксациллин, клоксациллин.
- 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 зарарланган ва унинг атрофидаги колониялар эса, нобуд бўлганини сезиб қолди. Замбуруғлар ўсаётган озиқлантирувчи муҳит кўпгина микроорганизмларнинг ҳаёт фаолиятини сезиларли даражада сўндирганди. Моғор замбуруғи Penicillinum 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 жароҳатланган беморларда синов ўтказа 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 йилнинг баҳорига келиб, пенициллин ёрдамида 200 та бемор даволанди.

Таъсир доираси

Табиий пенициллинлар граммусбат 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 вақттача стрептококкли ва менингококкли инфекцияларга нисбатан юқори фаолликни сақлаб келмоқда. Табиий пенициллинлар узоқ вақт ва жуда кўп қўлланган сабабли, уларнинг таъсир доираси охирги вақтларда анча торайди, аммо 10 % стафилококклар уларга нисбатан сезгирлигини сақлаб қолган.

Пенициллиназага чидамли пенициллинлар ҳам табиий пенициллинлар фаол бўлган микроорганизмларга ҳамда пенициллиназа ҳосил қилувчи стафилококкка нисбатан фаол.

Аминопенициллинлар кенг таъсир доирасига эга ва граммусбат микроорганизмлардан ташқари, энтерококк, сальмонелла, шигелла, протей, ичак ва гемофилия таёқчасига нисбатан ҳам фаолдир.

Карбокси- ва уреидопенициллинлар аминопенициллинларга хос бўлган фаолликдан ташқари, бактероидлар ва кўк йиринг таёқчасининг бир қисм штаммларига нисбатан фаол самара кўрсатади. Улар ҳатто, «кўк йиринга 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, миометрийга тез ва яхши; миокард, суяк тўқимасига эса, бироз ёмонроқ сингийди. 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 миқдори она қонидаги миқдорнинг 10–50 % ташкил этади.

Бензилпенициллин жигарда метаболизмга учрамайди ва организмдан ўзгармаган ҳолда (фильтрация 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 сезгирлиги ва касалликнинг оғирлик даражасидан келиб чиққан ҳолда танланади. Граммусбат микроорганизмларнинг кўп штаммларининг сезгирлигини 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 етарли миқдорда тақсимланади. Плазма оқсиллари билан кам – 10–30 % боғланади.

Амоксициллин ампициллинга нисбатан яхши сўрилади ва унинг биосингувчанлиги 95 % ташкил этади. Препарат йўғон 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 буйраклар орқали чиқарилади.

Уреидопенициллинлар. Бу гуруҳ препаратлари кислотага чидамли ва меъдада осон парчаланади, шунинг учун фақат парентерал юборилади. Юбориш йўли – вена ичига. Деярли барча препаратлар жигарда қисман (30 %) метаболизмга учрайди, қолган қисми буйраклар 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 стрептококклар 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 йўлларининг 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 охирги йилларда ўзининг аҳамиятини йўқотиб бормоқда, уреидопенициллинлар ёки комбинацияланган препаратлар (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) эса уларнинг ўрнини деярли эгаллаган.

Уреидопенициллинлар ва айниқса, уларни аминогликозидлар 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, вентиляцион пневмония; интраабдоминал ва тос инфекциялари; йирингли септик ҳолатлар, ўтли перитонит, жигар абсцесси, сийдик чиқариш йўлларининг 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 эшакеми, тошмалар, Квинке шиши, иситмалаш, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактик шок ҳисобланади. Жумладан, пенициллинлар гуруҳидаги 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 айниши, 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 қоидасига қатъий риоя қилиш керак.

Буйраклар томонидан транзитор гематурия, интерстициал нефрит жуда кам ҳолатларда кузатилиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Уреидопенициллинларни аминогликозидлар ва ципрофлоксацин билан биргаликда қўллаганда кўк йиринг таёқчасига нисбатан синергизм ривожланади.

Оксациллинни рифампицин билан бирга қўллаб бўлмайди, чунки антагонизм ривожланади.

Ампициллин аллопуринол билан бирга қўлланса, «ампициллинли» тошма тошиш хавфи ортади.

Кўк йирингга 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 фильтратлари 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 бироз 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, капс. 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 кўрсатаётган таъсири бўйича улардан бироз орқада қолади.*

83-жадвал

Цефалоспоринларнинг таснифи

Юбориш йўли	I авлод	II авлод	III авлод	IVавлод
Парентерал	Цефалотин Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол	Цефотаксим Цефтриаксон (ПЕО) Цефтазидим Цефаперазон Цефаперазон+ сульбактам	Цефепим
Оғиз орқали	Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефуроксим аксетил	Цефиксим Цефибутен	

III авлод цефалоспоринларидан 2 препарат – цефаперазон ва цефтазидим кўк йиринг таёқчасига нисбатан фаолликка эга. Бироқ, стрептококк ва пневмококкларга нисбатан фаоллиги бўйича цефуроксим, 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 цефалоспоринлари (цефепим) энтеробактер, цитробактер, серрация, 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 цефалоспоринлар 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. Цефуроксим аксетил бундан мустасно, чунки у продори бўлиб, МИЙ метаболизмга учрайди ва фаол цефуроксим ажратиб чиқаради. Бунда овқат препаратни тез ажралишига ёрдам беради.

Цефалоспоринлар кўп орган, тўқима ва ажралмаларга (ўпка, буйрак, жигар, мушак, тери ва юмшоқ тўқима, суяк, синовиал, плевра, перикард ва перитониал суюқлик) тарқалади. Йўлдошдан ўтади. Цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим ва цефепим ГЭТ яхши ўтади ва менингитларни даволашда танлов препарати бўлиб ҳисобланади. Цефуроксим ўзгармаган ГЭТ ўтмайди, аммо мия қобиғлари яллиғланганда ўтказувчан бўлиб қолади. Цефалоспоринлар абсцесс капсуласидан ҳам яхши ўтади, тўқималар парчаланиши махсулотлари эса, уларнинг самарадорлигига таъсир кўрсатмайди. Зарур бўлганда, цефалоспоринларни 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 цефалоспоринларнинг 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.

Цефалоспоринларнинг кўпчилиги буйраклар оқили 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 цефалоспоринларнинг дозалаш тартиби креатинин клиренси 30 мл/мин ва ундан кўп бўлганда ўзгартирилиши тавсия этилади.

Кўрсатмалар

Турли авлод цефалоспоринларининг таъсир доираси турлича бўлгани учун, клиник ҳолатга боғлиқ ҳолда препаратлар танлаб буюрилади.

I авлод цефалоспоринлари – 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. Цефапиразон/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 қўзғатувчи (энтеробактер, цитробактер, серрация, цефалоспориларнинг 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 аллергизация ривожланиши (15–18 %) мумкин.

• Гематологик реакциялар – лейкопения, гемолитик камқонлик ва ҳ. Цефапиразон қўлланганда қон кетишига мойиллиги бўлган гипопротромбинемия ва «сульфирамсимон» (спиртли ичимликга сезгирликни ортиб кетиши) синдром ривожланиши мумкин.

• МИЙ томонидан ўзгаришлар – қоринда оғриқлар, диспептик бузилишлар, кам ҳолларда – псевдомембранозли колит кузатилади.

• Жигар томонидан – қон плазмасида трансаминаза миқдорини ортиб кетиши, холестаз ривожланиши.

• Парентерал юборилганда оғриқ кўринишидаги маҳаллий реакция ва м/о юборилганда инфильтратлар, в/и юборилганда эса, флебитлар ривожланиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Цефалоспоринлар аминогликозидлар ва/ёки қовузлоғли 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 антацидлар таъсир кўрсатиши мумкин.

Инъекцион цефалоспоринларни бир шприцда ёки инфузион тизимда бошқа препаратлар билан аралаштириш тавсия этилмайди.

КАРБАПЕНЕМЛАР

Карбапенемларга имипенем, меропенем, эртапенемлар кирали. 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 цефалоспоринлар 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 йўлларининг асоратланган инфекциялари, бактериал менингит.
- Янги туғилган чақалоқларда интенсив даволаш ўтказиш. Бундай беморлар алоҳида контингент ҳисобланади, чунки бу беморлар организмининг инфекцияга қаршилиги паст бўлади; ҳамда кўпинча инвазив усуллар – ўпканинг сунъий вентиляцияси, 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 вентиляцияси) ёки иккита иккинчи даражали кўрсаткич (инфекцияни гумон қилиш учун керак бўлган клиник белгилар – тана ҳарорати 38°С ортиқ бўлиши; юрак қон-томир тизими ҳолатини турғун бўлмаслиги; нафас сиқиши; апноэ; С-реактив оқсилнинг 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 аллергик 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 ҳисобланади.

Азтреонам организмга киргандан кейин орган ва суюқликларда яхши тарқалади, ҳомила олди суюқлиги ва сутга ёмон ўтади. ГЭТ яхши ўтади. Организмдан асосан буйраклар орқали чиқиб, сийдикда 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 – етарлича 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 мукаммал 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* штаммни ажратилди ва *стрептомицин* 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 томонлама 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 – *Streptomyceus 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 аминогликозидлар қўлланмоқда.

Гентамицин ва нетилмицин – кенг таъсир доирали антибиотиклар бўлиб, бошқа аминогликозидлардан фарқли, *Streptomyceus* 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 қўзғатувчиларига нисбатан фаол, энтерококкларга ҳам таъсир кўрсатади. Неомицин стрептомицинга яқин таъсир доирасига эга.

II ва III авлод аминогликозидлари энтеробактер (*E.coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.* ва ҳ.) оиласидаги грамманфий микроорганизмларга ҳамда ферментламайдиган граманфий таёқчаларга (*P.aerugenosa, Acinetobakter spp.*) қарши дозага боғлиқ, бактерицид фаолликка эга. Аминогликозидлар метициллин резистент штаммлардан ташқари стафилококкларга нисбатан ҳам фаол.

Фармакокинетика

Аминогликозидлар 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.

Аминогликозидлар метаболизмга учрамайди ва сийдикда юқори концентрация ҳосил қилиб, ўзгармаган ҳолда коптокчалар фильтрацияси ва тубуляр секреция йўли билан чиқиб кетади. Фақат канамицин қисман ўт орқали чиқади – унинг ўтдаги миқдори қон плазмасидаги миқдорининг 50 % ташкил этади. Аминогликозидларнинг 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 аминогликозидларнинг 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.

Аминогликозидлар ҳужайра ташқариси суюқлигида, жумладан, қон зардоби, абсцесслар экссудати, асцитик, перикардиал, плеврал, синовиал, лимфатик ва пери-

тонеал суюқликларда тақсимланади. Аминогликозидлар йўлдошдан ўтади, ГЭТ ёмон ўтади. Мия қобиғлари яллиғланганда ўтказувчанлик бироз ортади. Янги туғилган чақалоқлар ликворида катталарга нисбатан юқори концентрация ҳосил қилади.

Кўрсатмалар

- Сил касаллиги (стрептомицин ва канамицин)
- Грамманфий қўзғатувчилар 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 амикацининг 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 – 4-6,5мг/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 берилади. 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 оралиғини 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 қўзғатувчи 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 киради: 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 шанғиллаш 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 намоён бўладиган вестибуляр бузилишлар кузатилиши мумкин.

• Нерв-мушакли блокадалар – нафаснинг сўндирилиши, ҳатто нафас мушаклари фалажигача кўринишида кузатилади. Хавфли омилларга неврологик касалликларнинг 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 цефалоспоринлар 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 чидамлилик
- 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 граммусбат ва грамманфий кокклар, листерия, қуйдирги қўзғатувчиси, иерсиния, хламидий, микоплазма, кампилобактер, бруцелла, гемофилия таёқчаси, вабо вибриони, ўлат қўзғатувчиси, туляремия, риккетсия, ранглар спирохета, клостридийга нисбатан фаол. Бироқ, ҳозирги вақтда пневмококк, стрептококк ва кўпгина стафилококкларнинг тетрациклинлар таъсирига нисбатан етарлича юқори чидамлилик кўрсатаётгани аниқланган. Гемолитик стрептококкнинг 50 % ва энтерококкнинг 70 % ҳам, тетрациклинлар таъсирига нисбатан чидамли.

Фармакокинетика

Тетрациклин ва окситетрациклин ичилганда яхши (70–80 %) сўрилади, овқат сўрилишини 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. Терациклин 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 бези, простата безига 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 доксациллин)
- Ўт чиқариш йўллари инфекциялари
- Ороденгал инфекциялар – периодонтит
- Иерсиниоз ((доксициклин)
- 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 (доксициклиндан ташқари)

Ножўя таъсирлари
Тетрациклинлар катаболик таъсир кўрсатиб, гипотрофия, гиповитаминоз, жигар жароҳатланиши (некроз), буйрак жароҳатланиши (тубуляр некроз), оқсил алмашинувининг сўндирилиши, МИЙ ульцероген 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 (доксициклиндан 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.

Доксициклиннинг жигардаги метаболизмини 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 – спиромицин, 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 ингибирлаши билан боғлиқ.

Тарихий маълумотнома

Эритромицин 1952 йили Мак-Грим ва ҳамкасблари томонидан *Streptomyces erythreus* метаболизми махсулотларида топилган. Бу микроорганизм Филиппин ерларидан олинган синамалардан ажратилган. Кларитромицин ва азитромицин — эритромициннинг ярим синтетик унумларидир (Alvares-Elcoro and Enzler, 1999).

Таъсир доираси

Макролидлар граммусбат кокклларга нисбатан юқори фаолликка эга.

Кўк йўтал қўзғатувчиси, дифтерия таёқчаси, листерия, моракселла катаралис, гемофилия таёқчасига таъсир кўрсатади. Гемофилия таёқчасига нисбатан кўрсатадиган таъсири бўйича азитромицин барча бошқа макролидлардан устун туради.

Макролидлар ҳужайра ичи қўзғатувчилари — 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 биосингувчанлигини бирмунча камайтиради, азитромициннинг сўрилиш тезлигини секинлаштиради; кларитромицин ва спиромициннинг биосингувчанлигига 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 тарқалади, шунинг учун уларнинг қон зардобидаги юқори концентрацияси тўқималардагидан анча паст бўлиб, турли препаратларда бу кўрсаткич бир-биридан фарқланади. Макролидлар бодомча бези, бурун бўшлиғи оргиқлари, ўпка, простата бези ва ҳ. яхши йиғилади, 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 гематоофтальмик 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 рокситромицинидан 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)
- Одонтогал инфекциялар
- ВИЧ-инфекцияли беморларда *M.avium* чақирган микобактериозни даволаш ва олдини олиш (кларитромицин, азитромицин)
- Янги туғилган чақалоқларда хламидийли инфекциялар. Бу инфекция чақалоқ ҳаётининг биринчи 3–16 ҳафтасида ривожланганда даволанади. Зарарланиш онанинг туғиш йўлларидан ўтаётганида содир бўлади. Клиник белгилари – кўк йўталсимон йўтал (қусмасдан), тана ҳарорати меъёрида, тахипноэ, тахикардия, оғиз атрофи кўкариши; аускультацияда – қуруқ хириллашлар; рентгенологик текширувда – интерстициал 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 узоқ вақт қўлланганда холестаз 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 ножўя 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 оралиғини 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 бактериал рибосоманинг 50S-субъединицасига кўрсатадиган таъсири билан белгиланади, бу ҳужайра ичида оқсил синтезини бузилишига олиб келади. Юқори концентрацияда қўлланганда бактерицид таъсир ривожланиши мумкин.

Таъсир доираси

• Граммусбат кокклариниг 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 (хинин 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 клостридийларни 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 клостридийларга нисбатан фаол. Энтерококклар препаратга нисбатан бироз сезгир.

Фармакокинетика

Ванкомицин МИЙ сўрилмайди, вена ичига юборилади. Юборилгандан сўнг орган ва тўқималарда яхши тарқалади. ГЭТ фақат мия қобиғлари 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 борича кўпроқ эритмада эритиб юбориш керак.

• «Қизил бўйин» синдроми (ёки «қизил одам») — тери, кўкрак, бўйин гиперемияси. 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, аминогликозидлар билан биргаликда қўллаш сабаб бўлади.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Хлорамфеникол (левомицетин) бактериостатик препарат бўлиб, таъсир механизми рибосомаларда ҳужайра ичидаги оқсил синтезини бузилиши билан боғлиқ.

Жуда кўп ножўя таъсирларга эга бўлгани ҳамда кўпгина микроорганизмларда иккиламчи резистентлик ривожлангани сабабли, охирги 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 шуштамушни 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 чақириши 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 қўзғатувчига нисбатан чидамли бўлиши ёки аллергия чақириши мумкин. Бундан ташқари, хлорамфеникол Тошли тоғларнинг доғли лихорадкасида қўлланади.

Таъсир доираси

Препарат пневмококк (пенициллинрезистентлидан ташқари), менингококк, гемофилия таёқчаси, сальмонелла (кўп штаммлари резистент), риккетсияларга нисбатан фаолликни сақлаб қолган.

Клостридий, анаэробли кокклар ва бактероидларга нисбатан юқори фаолликка эга.

Фармакокинетика

Ичишга қабул қилинганда МИЙ яхши сўрилади, биосингувчанлиги 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 айниши, 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. Гурухнинг асосий вакили – рифампицин ҳисобланади.

Таъсир доираси

Рифампицин граммусбат ва грамманфий кокклларга нисбатан фаол. Препаратга куйдирги бацилласи, сил ва мохов қўзғатувчиларининг граммусбат таёқчалари ҳам сезгир. Грамманфий аэроб қўзғатувчилардан протейнинг кўп турлари, ичак ва гемофилия таёқчаси, кўк йўтал қўзғатувчиси ва ҳ. бу препаратга сезгир ҳисобланади. Шуни таъкидлаш керакки, рифампицин ҳужайра ичи қўзғатувчилари – 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 қорнига қабул қилинганда, тез сўрилади. Биосинтувчанлиги 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 бези, суяк тўқимаси, мия, жигар тўқималари,

ўт, кўз ёши бези, асцитик ва плевра суюқликларида аниқланади. ГЭТ яхши ўтади, айниқса, мия қобиғлари 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 етарли ривожланмаганлиги сабабли ҳамда жигар фаолияти бузилган беморларда секинлашади.

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 чидамлилик 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 антибиотиги 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 рифампициннн 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 йўлларининг 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 ширрози
• Сурункали буйрак етишмовчилиги

Ножўя таъсирлари

• Диспептик бузилишлар – ошқозоннинг пасайиши, кўнгил айниши, 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 қўлланади. 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 қўзғатувчиларига 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 фарқли, 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, қуйдирги таёқчаси, гемофилия таёқчаси;

– йирик вируслар – трахома, пситтакоз, орнитоз, лимфогранулематоз қўзғатувчилари;

– 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, пиемококк, менингококк, моракселла, энтеробактер, *H. influenzae*, пневмоцист, токсоплазма ва қатор бошқа микроорганизмларга нисбатан фаол ҳисобланади.

Охирги вақтларда микроорганизмларнинг кўп штаммлари сульфаниламидларга нитсбатан чидамли бўлиб бораётгани сабабли, уларни қўлланиши чекланиб бормоқда. Чидамли микроорганизмларга – энтерококклар, кўк йиринг, кўк йўтал, дифтерия таёқчалари, сил микобактерияси, ранглар 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 (сулягин, 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, сульфамонометоксин, 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, сульфамонометоксин, 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 сингийди. Бунда қисқа таъсир этувчи препаратлар узоқ таъсир этувчиларга нисбатан тезроқ сингийди. 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 («тезкор» ва «суст» ацетилляторлар) ҳам боғлиқ бўлади. Баъзи препаратлар метаболизмнинг иккинчи усули – глюкуронизацияланиш йўли билан биотрансформацияга учрайди. Ҳосил бўлган глюкуронли метаболитлар сувда яхши эрийди, буйраклар орқали сийдик билан чиқарилади, фақат буйракда реабсорбцияланмайди. Бундай препаратларда (хусусан, сульфадиметоксин учун) кристаллурия ривожланиш хавфи бўлмайди. Препаратларнинг метаболизмга учрамаган қисми организмдан буйраклар 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 эритмалар 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 маҳсулотлар истеъмол қилиш тавсия этилмайди, чунки улар ёмон эрийдиган, ацетилланган метаболитлар ҳосил қилади.

Буйрак фаолияти бузилганда сульфаниламидларнинг суткалик дозасини камайтириш ва қабул қилиш оралиғини узайтириш керак. Креатинин клиренси 20 мл/мин паст бўлганда сульфаниламидларни буюриш тавсия этилмайди.

Сульфапиридиннинг салицил кислота билан азобирикмаси бўлган салазосульфаниламидлар (салазосульфапиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин) ҳам мавжуд. Бириктирувчи тўқимада (жумладан, ичак тўқимасида) йиғилгандан сўнг, яллиғланишга қарши таъсир кўрсатувчи 5-аминосалицил кислота ва микробга қарши таъсир кўрсатувчи сульфапиридин секин-аста ажралади. Салазосульфаниламидлар носпецифик ярали колитни даволаш учун синтезланган.

Салазопиридазин (салофальк, месалазин) таблетка, суспензия, шамча кўринишида чиқарилади. Қўлланадиган 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, шигеллез, сайёхлар диареяси) қўлланилади. Бироқ, шигелла ва сальмонеллаларнинг кўпчилиги ҳозирги вақтда ко-тримаксозолга нисбатан резистент.

Қарши кўрсатмалар

- Сульфаниламидлар, фуросемид, тиазидли диуретиклар, диакарб, сульфонилмочевина 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 айниши, қусиш, диарея.

• Янги туғилган чақалоқларда жуда кам ҳолларда қўлланади, чунки гипербилирубинемия, эритроцитлар гемолизи ва меттемоглобинемия ривожланиши хавфи жуда юқори бўлади. Агарда она ана шу препаратларни қабул қилаётган бўлса, болани эмизишни 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.

Яллигланишга 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 охирги 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	Левофлоксацин Спарфлоксацин Гатифлоксацин 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 аллергик 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 алохида препаратларнинг фармакокинетик хусусиятларини белгилаб беради. Фтор атомларининг сонига қараб моно-, ди– ва трифторхинолонлар фарқланади. Монофторхинолонларга норфлосацин, эноксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин (**Никофлокс; Кафра**), левофлоксацин, моксифлоксацинлар киради. Дифторхинолонларга ломифлоксацин ва спарфлоксацин 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) граманфий ва граммусбат аэробли микроорганизмлар ҳамда ҳужайра ичи қўзғатувчиларни (хламидий, микоплазма, легионелла) қамраб олувчи кенг таъсир доираси;

б) юқори бактерицид фаоллик;

в) бактерияларга резистентлик ривожланиш даражаси паст;

г) фармакокинетик хусусиятлари юқори даражада (биосингувчанлиги, организмнинг 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 фаолликкка 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 (**Лефлоцинниг 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. СоггагеШ, 1980.

Фармакокинетика

Барча фторхинолонлар ичишга қабул қилинганда яхши сўрилади, биосингувчанлиги 90 %. Овқат сўрилиш тўлиқлигига таъсир кўрсатмайди. Препаратлар сўрилгач, плазмада юқори концентрация ҳосил қилади, барча орган ва тўқималарга яхши сингийди (ГЭТ ташқари), ўпка, сийдик 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.

85-жадвал

Фторхинолонларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари

Антибактериал препарат	Тенг ҳолат учун	Оқсиллар билан боғланиши, %	$T_{1/2}$, с	Буйракли клиренс, %	
Ципрофлоксацин 750 мг кунига 2 марта, ичишга	AUC 24 ч/мг/(лхч) 31,6	C_{max}, 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
Моксифлоксацин 400 мг кунига 1 марта, ичишга	48,6 ± 2,7	4,5 ± 0,5	40	13	22

Фторхинолонлар теофиллиннинг метаболизмида иштирок этувчи цитохром P-1A2 ингибирлайди 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 (ципроофлоксацин, офлоксацин ва номифлоксацин)

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 оралиғни узайиши, бу қоринчалар аритмиясини ривожланишига олиб келиши мумкин.

• Фотодерматоз, терида аллергик реакциялар, миалгия, артралгия

• МНС таъсирланиши (баъзида тутқаноқлар, галлюцинация, психозлар чақириши мумкин). Шу сабабли тутқаноқли синдром ва кучли цереброваскуляр 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, калций ёки алюминий тутувчи препаратлар, темир препаратлари, сукральфат билан қўлланганда ёмонлашади.

• Ципрофлоксацининнинг сўрилиши ва самараси H_2-гистамин рецептори блокаторлари (циметидин, ранитидин), метронидазол, клиндамицин билан бир вақтда қўлланганда ўзгармайди.

• Фторхинолонлар (айниқса, ципроофлоксацин, норфлоксацин ва пефлоксацин) теофиллининг 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 қўзғатувчилар (ичак таёқчаси, шингелла, сальмонелла, нейсерия, вабо вибриони), протейнинг 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 – нифуроксазидга хос. Антацидлар нитрофуранларнинг сўрилишини ва табиий, уларнинг биосингувчанлигини пасайтиради. Препаратнинг сўрилган қисми организмнинг турли муҳити ва суюқликларига 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 бўшлигига чиқарилади. МИЙ яхши сўрилалиган 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 йўлларининг сурункали инфекциялари (нитрофурантоин ва фуразидин) ҳамда урологик операциялар асоратларини олдини олиш, цистоскопия, сийдик қопи катетеризацияси.
- Лямблиоз (фуразолидон)
- Ўткир бактериал ичак инфекциялари (нифуроксазид)
- Тери, ёра ва куйган хирургик инфекцияларда бўшлиқ ва яраларни маҳаллий ювиш; оғиз ва халқумни чайиш учун.

Баъзи нитрофуранлар мазь (нитрофурал) ва вагинал шамчалар (нифуротел) кўринишида қўлланалар.

Ножўя таъсирлар

- Диспептик бузилишлар – кўнгил айниши, қусиш, қоринда оғриқлар (кўпинча нитрофурантоин). Диспептик бузилишларни олдини олиш учун нитрофуранларни овқатдан кейин, ишқорли сув билан қабул қилиш тавсия этилади.
- Неврологик (моно– ва полиневритлар) ва гематологик (гемолитик ва метаплобласт камқонлик) асоратлар – диспептик асоратларига нисбатан кам кузатилади.
- Аллергик реакциялар асосли аллергонамнезли беморларда – эшакеми ёки кичик шаклли эритема. Квинке шишида кузатилади.
- Бронх-ўпка кўринишлари – 60 ёшдан катта аёлларда иситмалаш ва эозинофилия кўринишида намоён бўлувчи пневмонитлар: бронхоспазм, баъзида ўпка шиши.

• Янги туғилган ва эмизикли чақалоқларда меттемоглобинемия ҳосил бўлиши мумкин.

• Гепатотоксик ножўя таъсирлар – гепатозлар, гепатитлар, сариқлик.

Нитрофуранларнинг ўзига хос хусусиятига алкоголга 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 иордон препаратлар – витамин С, кальций хлор, аммоний хлорид билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Фуразолидон МАО ингибирлайди, шунинг учун ана шу ферментни ингибирловчи бошқа препаратлар (ниаламид) билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди. Бундай комбинация эндоген катехоламинлар фаоллигини ортиб кетиши ҳисобига артериал гипертония ривожланишига олиб келади.

8-ОКСИХИНОЛИНЛАР

8-оксихинолинлар унумидан ҳозирги вақтда асосан нитроксолин қўлланади. Нитроксолин микроорганизмларнинг ферментли тизимини фаоллаштириш учун зарур бўлган металл ионларига таъсир қилиб, бактерицид таъсир кўрсатади. Бактериал ДНК синтезини танлаб ингибирлайди. Препарат грамманфий бактерия, амеба, кандидоз замбуруғларга нисбатан фаол.

Фармакокинетика

Нитроксолин МИЙ яхши сўрилади. Метаболизмга 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 замбуруғга 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, тўқимала нафасни ингибирлайди.

Бу гуруҳ препаратлари анаэроб бактерия ва содда ҳайвонлар (трихомонада, лямблия, амеба ва ҳ.), *Helicobacter pylori* нисбатан юқори фаолликка эга. Бу препаратларга бошқа дори воситаларига нисбатан резистент бўлган бактероидлар 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 алкоголли 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 ҳаётий 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, ножўя 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 препаратга 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 тушгунга ёки ҳужайрадан ҳужайрага ўтаётган вақтдагина амалга ошиши мумкин. Охирги йилларда ҳужайранинг ичида ҳам вирусларга нисбатан таъсир кўрсатиш имкони пайдо бўлди. Муаммо шундаки, касаллик белгилари вируснинг максимал кўпаядиган босқичи тугагач пайдо бўлади, шунинг учун вирусга қарши даволаш касалликни 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 қўлланадиган 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 ҳаётий 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

86-жадвал

Герпес вирусларига таъсир этувчи баъзи препаратларнинг фармакокинеткаси
(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	Камаяди (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 бошланғич
Ҳужайра 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[*]	СКФ<58-67

Изоҳ: Скр – креатининнинг зардобли концентрацияси, мг %
** 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 вируси 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-шиллиқ 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 нефропатия 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, аммо *Herpes labialis* (папуло визикула) касаллигининг кечки босқичларида самарали ҳисобланади. Оддий герпес чақирган тери ва шиллиқ қобиқларнинг герпетик жароҳатланишида, иммунитети 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 ҳужайраларда 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, ҳужайрадаги 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 штаммларига таъсир кўрсатади. Фақат вена ичига юборилади. Препарат буйрак жароҳатланиши, электролитлар мувозанатининг бузилишини чақириши, нейро- ва гематотоксик таъсирлар кўрсатиши мумкин. Оғир даражали цитомегаловирусли инфекцияларда ганцикловирдан самара бўлмаган ҳолларда қўлланади.

87-жадвал

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
Юбориш йўли ва дори шакли	Ичишга (таблетка, капсула, сироп)	Ичишга (таблетка, сироп)	Ингаляция (кукун) в/и[а]	Ичишга (капсула, сироп)
Биосингувчанлик %	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[в]
Плазма оқсиллари боғланиши, %	67	40	< 10	3[в]
Метаболизм	< 10 %	? 75 %	Бироз	Бироз[в]
Ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилиши, %	50–90	? 75 %	100	95[в]
Дозани коррекциялаш	СКФ < 80 Бемор ёши > 65 ёш	СКФ < 10 Бемор ёши > 65 ёш	Керак эмас	СКФ < 30

Изоҳ: *а синов ўтказилянти*
б ингаляцион усулда юборилганда препаратнинг 4–17 % сўрилади
в фаол шаклига ҳисобланганда (озельтамивиркарбоксилат)

Гриппга қарши препаратлар

M_2-канал блокаторлари

Бу гуруҳга амантадин ва ремантадин препаратлари киради. Ионли M_2-каналларни блоклаб, ҳужайрага кириш хусусияти ва рибонуклеопротеидларни ажралишини бузади. Шу йўл билан вирус репликациясининг (грипп А вируси) муҳим босқичи ингибирланади. Ҳозирги вақтда кўпроқ ремантадин препарати қўлланади. Препарат МИЙ яхши сўрилади, вирус билан бирламчи контактда бўладиган тўқима ва ажралмаларда (бурун йўллари шиллиғи, 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.

Ремантадин вирус А чақирган гриппни даволаш ва олдини олишда қўлланади. Препаратни гриппнинг биринчи белгилари пайдо бўлганидан кейин 18–24 с давомида 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 таъсирига нисбатан чидамлилиги пасаяди. Нейраминидаза ингибиторлари M_2-канал блокаторларидан фарқли, фақат грипп А эмас, балки грипп В вирусига нисбатан ҳам фаол. **Занамивир** асосан ингаляция 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 ингаляция усулида буюрилади. Ичилганда биосингувчанлиги 35–45 % ташкил этади. Ингаляция 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 туғилган чақалоқ ва кичкина болалардаги респиратор-синцитиал инфекция (бронхиолит, пневмония), ингаляция 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. Ингаляция 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, буйраклар оқали чиқиб кетади. Ярим чиқарилиш даври 5–7 с ва буйрак 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, лимфобластоид 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. Охирги йилларда пегилирланган 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 парчаланади. шунинг учун уларни фақат парентерал (тери остига ва мушак орасига) юборилади. Иккала усулда юборилганда ҳам биосингувчанлиги 80 % ташкил этади. Буйракда 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 олмаларидаги оғриқ) хос. ИФ юборилишидан олдин парацетамол буюрилса, бу белгилар кузатилмайди ёки кучсизроқ намоён бўлади. Кечиктирилган ножўя таъсирлар (камқонлик, агранулоцитоз, депрессия ва ҳ.) бирмунча хавфли бўлиб, кўпинча дорини бекор қилишга ҳам олиб келади.

88-жадвал

Вирусга қарши янги воситалар

Вируслар	Препарат	Гуруҳи, таъсир механизми	Юбориш йўли
Гепатит В вируси	Адефовир	Нуклеозид, аденозиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
	Клевудин (L-FMAN)	Нуклеозид, уридиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
	Энтекавир (BMS-200475)	Нуклеозид, гуанозиннинг циклопентилли 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	Мерибавир	Бензимидазолли рибонуклеозид; геном UL97 кодлайдиган вирусли протеинкиназани сўндиради	Ичишга
	BDCRB (2-бром-5,6-дихлор-1-(β-D-рибофура-нозил) бензими-дазол)	Бензимидазолли рибонуклеозид; геном UL98 кодлайдиган протеинкиназани сўндиради	Ичишга
	Лобукавир	Нуклеозид, гуанозиннинг ўхшаши; вирусли ДНК-полимеразани сўндиради	Ичишга
Одам папилломаси вируси	Афовиросен	Мантиққа қарши олигонуклеотид	Кандиломага
Риновируслар	sICAM-1	Эрувчан сохта рецептор	Интраназал
	Плеконарил	Пикорнавирус капсиди билан боғланади	Ичишга
	AG-7088	3C риновирус протеазаси ингибитори	Интраназал
Синтициал респиратор вируси	VP-14637	Вирус ташқи қобиғининг ҳужайра қобиғи билан бирикишининг ингибитори	Маҳаллий (интраназал, ингаляция)
	R-170591	Вирус ташқи қобиғининг ҳужайра қобиғи билан бирикишининг 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 (цитохром 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 (ЗИЧ-инфекциясини даволашда қўлланадиган препаратлардан ташқари) кўрсатилган.

Янги авлод вирусга қарши препаратлари янада юқори фаолликка эга бўлиб, камроқ даражада ножўя таъсирлар чақиради. Юбориш усулларини такомиллаштирилиши натижасида, препаратларнинг фармакокинетикаси яхшиланади ва нишон-органларга аниқ етиб боришини таъминлайди. Организмга ўтмишдош кўринишида тушиб, метаболизм жараёнига 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 ножўя таъсирларини камайтириш 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 вирусенинг 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

Охирги ўн йилликда антибактериал ва иммуносупрессив ДВ кўп қўлланиши замбуруғли асоратларни кўпайиши ва табиий, замбуруғга қарши моддаларга бўлган талабни ортишига 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 сўндиради. Клиник аҳамияти бўйича улар 3 та асосий гуруҳга бўлинади:

1. Чуқур 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. Охирги 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), микогептин
- Имидазол унумлари: кетоконазол (низорал), миконазол
- Триазолли бирикмалар: флуконазол (дифлюкан), флукорик, итраконазол (споранокс)

Кандидозларни даволашда қўлланадиган препаратларга киради:

- Полиенли антибиотиклар: нистатин, леворин, микогептин, натамицин (пимофушин)
- 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 (дифлукан), 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 нобуд 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 қобиқларни 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 узайиши 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 аналыетиклар, 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 трансаминаза 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 қобиқдан 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 қобиқларнинг 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 касалликлари. Ташқарига суртилганда баъзида қизиб кетиш, тери ва шиллиқ қобиқнинг 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 қобиқни 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 суткасига 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 метаболизмини 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 аспергеллез, турли жойда жойлашган кандидоз, дерматомикоз, онихомикоз каби касалликларда қўлланади.

Интраконазол қўлланганда диспептик бузилишлар ривожланиши, трансаминаза 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, циклоспориннинг 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.

Ножўя таъсирлари – бош оғриши, бош айланиши, анорексия, кўнгил айниши, диарея, уйқусизлик, фотосенсибилизация, аллергик реакция, қизил югурдаксимон синдром.

Гризеофульвин жигар МОС индуктори ҳисобланади ва билвосита антикоагулянтлар, перорал контрацептивлар метаболизмини тезлаштиради, алкоголь таъсирини кучайтиради. Жигар МОС бошқа индукторлари, масалан, барбитуратлар гризеофулъвиннинг 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 пўстлоғининг шифобахш хусусиятлари азалдан кўп миллатли халқларга маълум бўлган. XVIII асрнинг ўрталарида Здмунд Стоун Лондоннинг қироллар жамоаси президентига «тол дарахти пўстлоғини 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 пўстлоғининг 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 ацетилсалицил 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, аспириннинг асосий шифобахш хусусиятлари маълум бўлди. XIX асрнинг охирларида аспиринга 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

қўллана бошланганидан 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
Парааминофенол 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, фенопрофен, оксапрозин	
Антранил кислота (фенаматлар) унумлари: мефенам кислота, меклофенам кислота	
Енол унумлари (оксикамлар): пироксикам, мелоксикам (Меларт), лорноксикам **(Ксефокам инъекция ва табл; Ксефокам-рапид)**	
Нафтилалканонлар: набуметон	

Клиник ҳолатнинг кечувига кўра препарат танлаб буюрилганда, ЯҚНДВ циклооксигеназа 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, вальдекоксиб, эторикоксиб ва бошқа коксиблар

Таъсир механизми ва фармакологик таъсирлари

Яллиғланишга қарши ностероид 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 сўндирилиши билан белгиланади. ЯҚНДВ асосий таъсир механизми (ЦОГ ингибирланиши) 1972 йилда *J.Vane* бошчилигидаги бир гуруҳ олимлар томонидан аниқланган. Кейинчалик, 1982 йилда ана шу изланишлари учун улар физиология ва тиббиёт сохасида Нобель мукофотига сазовор бўлган. ЯҚНДВ айнан простагландинга қарши фаоллиги уларнинг яллигланишга қарши, иситма туширувчи ва оғриқ қолдирувчи таъсирлари билан боғлиқ. ЯҚНДВ билан даволаш ўтказилганда ривожланадиган ножўя 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 қобиқдан ҳосил бўлади. Арахидон кислота бир томондан яллигланиш медиаторлари – яллигланиш олди простагландинлари ва лейкотриенлар манбааси бўлса, иккинчи томондан – организмнинг физиологик жараёнларида иштирок этувчи биологик фаол моддалар (простациклин, тромбоксан A_2, гастропротектор ва вазодилатацияловчи простагландинлар ва ҳ.) синтезининг манбааси ҳисобланади. Арахидон кислота метаболизми икки йўл билан амалга ошади:

1. Циклооксигеназали йўл натижасида арахидон кислотадан циклооксигеназа таъсирида простагландинлар (простациклин, тромбоксан A_2 ва ҳ.) ҳосил бўлади.

2. Липооксигеназали йўл натижасида арахидон кислотадан липооксигеназа таъсирида лейкотриенлар ҳосил бўлади.

Простагландинлар яллигланишнинг асосий медиаторлари бўлиб, қуйидаги биологик таъсирларни чақиради:

- Оғриқ медиаторларига (гистамин, брадикинин) нисбатан рецепторлар сезгирлигини оширади ва оғриқ сезгирлиги даражасини пасайтиради.
- Яллигланиш медиаторларига (гистамин, серотонин) нисбатан томирлар девори сезгирлигини ошириб, томирларни маҳаллий кенгайиши (гиперемия) ва томирлар ўтказувчанлигини (шиш) оширади.
- Микроорганизмлар (бактерия, вирус, замбуруғ, содда хайвонлар) ва уларнинг токсинлари таъсирида ҳосил бўладиган иккиламчи пирогенлар таъсирига нисбатан терморегуляциянинг гипоталамик марказлари сезгирлигини оширади.

XX асрнинг 90-йиллари бошида шу нарса аниқ бўлдики, простагландинлар одам организмида кечадиган муҳим жараёнларининг (эмбриогенез, овуляция ва ҳомиладорлик, суяк метаболизми, нерв тизими ҳужайраларининг ўсиши ва ривожланиши, тўқималар репарацияси, буйрак ва МИЙ фаолияти, томирлар тонуси ва қон ивиш тизими, иммун жавоб ва яллиланиш, ҳужайрали 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.) иштирок этувчи простагландинлар ишлаб чиқарилишини бошқаради.

2. Индукцияланувчи изофермент – ЦОГ-2 ва унинг чиқарилиши ҳаракатдаги ва бошқа ҳужайралардаги яллиланиш медиаторлари – иммун жавоб ва яллигланишда иштирок этувчи цитокинлар томонидан кучайтирилади.

1994 йилда эълон қилинган гипотезага кўра, ЯҚНДВ яллигланишга қарши, оғриқ қолдирувчи ва иситма туширувчи таъсирлари ЦОГ-2 ингибирланиши билан, кўп

учрайдиган ножўя таъсирлари (МИЙ, буйрак жароҳатланиши, тромбоцитлар агрегациясини бузилиши) эса, ЦОГ-1 сўндирилиши билан боғлиқ экани белгиланди.

ЦОГ-1 ва ЦОГ-2 тузилиши деярли бир хил, аммо 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 бўйича фарқланади. Индометацин, флубипрофен, диклофенак, **Ациклофенак (Аэртал)** пироксикам энг юқори; метамизол, ацетилсалицил кислота эса, энг кам фаолликка эга. Препаратлар бир-биридан оғриқ қолдирувчи таъсирига кўра ҳам фарқланади. Яллиғланишга қарши таъсирига 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 таъсиридан 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

мустасно, 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 орқали 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 тўхтатилгандан кейин қон плазмасига қараганда бирмунча узоқ муддат сақланади.

Катталарда парацетамол катта дозаларда қўлланганида, унинг глюкуронидацияланиш йўли билан метаболизмга учраши натижасида гепато- ва нефротоксик таъсирга эга бўлган метаболитлар ҳосил бўлиши мумкин. Ўн 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 фонида (грипп, ОРВИ, сувчечак, қизамиқ) даволаш бошланганидан 3–7 кун кейин Рейе синдромини (токсик энцефалопатия, жигар, мия, буйракларнинг ўткир ёғли дистрофияси) чақириши мумкин.

Кўрсатмалар

- Ревматик касалликлар
- Норевматик 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 очиқ артериал оқимининг силлиқ мушакларининг қисқаришини чақира олишидир. Чала туғилган чақалоқларда ана шу патология кўп учрайди, бундай ҳолларда индометацин оғиз орқали ёки в/и юборилади. Асосий кўрсатма бўлиб, янги туғилган 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:

• *Симптоматик* – кўнгил айниши, қусиш, қабзият, диарея, жигилдон қайнаши, эпигастрал соҳада оғриқ.

• *ЯҚНДВ-гастропатия* – субэпителиал геморрагия, меъда яраси ва эррозияси (кам ҳолда 12 б.ичак), 60 % фақат эндоскопик текширувда аниқланади; меъда-ичак йўлидан қон кетишлар (10–25 %)

• *ЯҚНДВ-энтеропатия* – ичакнинг яллиғланиши

Симптоматик ножўя таъсирлар 30–40 % беморларда, кўпинча бу препаратларни узоқ муддат қўллаганда кузатилади. Одатда улар оғир кечмайди, аммо 5–10 % ҳолларда препаратни биринчи 6 ой давомида бекор қилиниши талаб этилади. Эндоскопик текширувда диспептик симптомлар МИЙ шиллиқ қобиғида эрозив-ярали ўзгаришлар билан кечмайди.

ЯҚНДВ-гастропатиялар ЦОГ-1 ферменти фаоллигини ингибирланиши натижасида ривожланиб, меъда шиллиқ қобиғида простагландинлар синтезини пасайишига олиб келади. Простагландинлар маълумки, гастропротектив фаолиятни бажаради. Меъданинг эрозив-ярали 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-ярали жароҳатланишининг бошқа механизми ҳам мавжудлиги инкор этилмайди. ЯҚНДВ қисқа муддат қўлланилгандан сўнг меъда шиллиқ қобиғини 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 қобиқ билан қопланган препаратлар даволашнинг биринчи ҳафталарида меъда шиллиқ қобиғидаги ўзгаришларни бирмунча кам ва кучсизроқ чақиришидан иборат. Узоқ вақт қўлланганда ривожланадиган простагландинлар синтезининг тизимли супрессияси меъдада эрозия ва яралар ҳосил бўлишига олиб келади.

ЯҚНДВ-гастропатиялар ривожланишига қатор омиллар таъсир кўрсатади:

• 65 ёшдан катта ёш

• Анамнезида 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 х.)

• ЯҚНДВ катта дозасини қўллаш ва/ёки шу гуруҳнинг бир нечта препарати ҳамда глюкокортикоидларни 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 қобиғини 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 фильтрацияси, 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 ортишидан, 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 ортиқ) 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 кузатилган. Бу препаратлар қабул қилинганда натрий ва сувнинг ушланиб қолиши ҳам мумкин.

90-жадвал

ЯҚНДВ фармакокинетик кўрсаткичлари

МНН	Доза, г/сут	Сўрилиши	Биосинтгупчанлик	Метаболизм	$T_{1/2}$, ч	Элиминация
Ацетилсалицил кислота	3-4	80 % ингичка ичакнинг юқори қисмида. pH 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 % ичишда 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 сўрилиш 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 хавфли ножўя таъсир ҳисобланади. Метамизолнинг (анальгин) асосий гематологик ножўя таъсири – агранулоцитоз ривожланишидир. Агранулоцитоз ўз ўрнида иммунитетнинг пасайиб кетиши ва инфекцион асоратларнинг (сепсис ва ҳ.) келиб чиқиши натижасида ўлим сонини ортишига 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 қобиқларнинг жароҳатланиши ЯҚНДВ чақирадиган барча ножўя таъсирларнинг 12–15 % ташкил этади. Бу ножўя 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 ножўя 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 охирги ҳафталарида қабул қилинганда, простагландин F_{2a} синтезининг ингибирланиши билан боғлиқ бўлган туғруқ фаолиятини секинлашишига олиб келади.

Охирги 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 боғламидан сиқиб чиқариб, унинг токсик таъсирини янада кўпроқ намоён 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 аминогликозидларнинг чиқарилиши асосан буйрак орқали бўлади ва коптокчалар фильтрацияси 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 фалангаларараро бўғимларнинг айланаси (ўнг ва чап кафт учун бирга ҳисобланади)
- Кафт сиқиш кучи
- Беморни маълум масофани босиб ўтган вақти (оёқ бўғимлари жароҳатланганда)
- Кейтель синамаси (бўғимлардаги харакат 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, инфекцион-аллергик касалликларда иммунопатологик жараёнларга турли томондан таъсирлар кўрсатади.

Барча ГК ўхшаш базали тузилишга эга. Табиий (кортизон ва гидрокортизон) ва синтетик усулда олинадиган – 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.

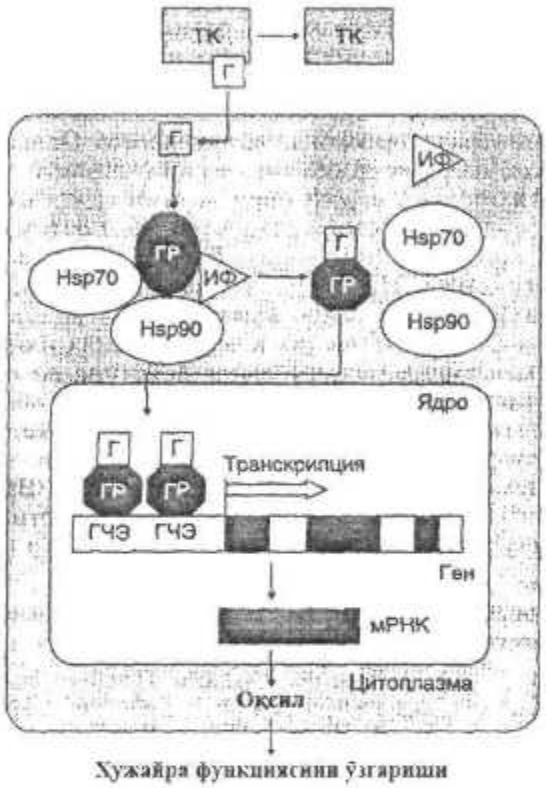
Тарихий маълумотнома

1849 йили Жанубий Лондоннинг Тиббиёт жамоасига Аддисон одамнинг буйрак усти бези жароҳатланганида ўлим билан тугалланадиган 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 пўстлоғидан 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 ҳамкасблари 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-биридан 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 қобиғидан 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 жойлашгани сабабли, ГК организмга кенг қиррали биологик таъсир кўрсата олади.

Сув-электролит 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 ҳужайра 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 тизимига таъсири

ГК артериал босимни кўтарилишини чақириб, артериал гипертония (стероидли гипертония) ривожланишига олиб келиши мумкин. Бунга организмда натрий ва сувни ушланиб қолиши ҳамда юрак ва томирлардаги адренорецепторлар сезгирлиги ва зичлигини ортиши, ангиотензин II прессор таъсирини кучайиши сабаб бўлади.

Гипоталамо-гипофизар-буйрак усти бези тизимига 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 тизимига 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 ҳужайрали 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 цирроза, нефротик синдром, малъабсорбция синдроми ва ҳ.) ГК қондаги миқдори ортиб кетади ва ножўя 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 метаболизмига 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 эфири 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.

Майда 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 камаяди. Маҳаллий таъсир кўрсатиш учун ГК ингаляцион шакллари, бўғим олди инъекцияси, бўшлиқ ичи инъекциялари, ректал шакллари қўлланади. Тери ва тери ости ёғ қатламининг инфекцион-аллергик касалликларида препаратлар мазь кўринишида буюрилади.

Маҳаллий қўлланадиган ГК яллиғланиш жойларидан жароҳатланмаган тўқималарга нисбатан яхши сўрилади. Терини олдиндан намлаш сўрилишини яхшилайди.

Кўрсатмалар

- Яллиғланувчи, аллергик ва аутоиммун касалликлар (бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, гемолитик камқонлик, дерматит, аллергик дерматозлар, бронхиал астма, органлар трансплантацияси ва ҳ.)
- Буйрак усти бези етишмовчилиги (ўрин босувчи даволаш сифатида)
- Турли этиологияли шошилинч 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 куни қабул қилинади. Препаратларнинг дозаси патологик жараённи 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 ножўя таъсирлар даражасини камайтириш имконини беради.

Интермиттирловчи усул ҳам қўлланади, бунда ГК 3-4 кун берилиб, 4 кун танаффус қилиш тартибида буюрилади. Бу усулда ҳам ножўя 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 (солюмедрол) 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

Ножўя таъсирлари

Глюкокортикоидли даволашнинг қисқа курсларида ножўя 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 айниқса, юқори дозаларда (30—40 мг ва юқори) қўлланганда, бу ножўя таъсирлар кўпроқ ва оғирроқ даражада кузатилади.

Энг кўп учрайдиган ножўя 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 алмашинувининг 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 ножўя 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:

– суткасига 5мг кўп доза (преднизолон ҳисобида) буюрилганда;

– даволаш давомийлиги 2 ҳафтадан узоқ бўлганда;

– препарат кечки вақтда қабул қилинганда;

– фторланган ГК (флудрокортизон) қабул қилинганда.

Кўп ҳолатларда ножўя 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 ножўя 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-адренорецепторлар сезгирлиги 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-электролит 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 – ауротиопрол, ауранофин

– Д-пеницилламин

– хинолин унумлари – хлорохин, гидроксихлорохин

2. *Бириктирувчи тўқимнанг яллиғланувчи ўзгаришларини бартараф этувчи иммунотроп 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.

• Яллигланишнинг 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

Ауротиопрол (кризанол) олтиннинг ёғли осилмаси (взвесь) бўлиб, 33,6 % олтин металлини 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 камая 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 нотекис тақсимланади: олтин буйрак, буйрак усти бези ва ретикулоэндотелиал тизим органларида энг кўп йиғилади. Ревматоидли артрит беморларида олтиннинг юқори концентрацияси синовиал қобиқ, жигар, тери ва суякларда аниқланади.

Олтин препаратлари йўлдош орқали кам ўтади.

Кўрсатмалар

- Оғир, зўриқиб кечувчи ревматоид артрит, жумладан Фелти ва Шегрен синдромлари
- Ювенил ревматоид артрит, полиартикуляр шакли
- Псориатик 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 қичиши, эшакеми, 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, апластик 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 инфильтрацияси («олтин ўпка»). Бунда ҳам препарат бекор қилинади.

• Миалгия ривожланиши мумкин; олтин кўз шох пардаси ва кўз гавхарида 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; барча комплемент тизимини патологик жараёнга киришини камайтиради. Д-пеницилламин фибриллар коллагенининг 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 цирроза (кўрсатмалар аниқланмаган)
• Ретролентал фиброплазия. Нафас етишмовчилиги бузилишлари синдроми бўлган чала туғилган чақалоқларга кислород билан даволаш ўтказилганида Д-пеницилламин профилактика мақсадида буюрилади. Препарат ҳужайра 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, фенилбутазонлар 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, ҳужайранинг нобуд бўлишига олиб келади.
Хинолин унумлари ҳужайрали ва субҳужайрали қобиқларни турғунлаштиради, лизосомал ферментлар ажралишини камайтиради ва жароҳатланиш ўчоғини чеклайди.
Яллиғланишга қарши, иммуномодуляцияловчи, микробга қарши, гиполипидемик 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

кун. Препарат тўхтатилгандан кейин унинг чиқарилиши секинлашади ва препарат шғилган 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
- Палиндромли 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 айниши, 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 инфильтрацияси.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Хинолонлар бир вақтда олтин 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.

ИММУННОДЕПРЕССАНТЛАР

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 бўлинишга 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 тўхтайди.

Циклофосфамид ва азатиоприн метотрексатга нисбатан кучлироқ лимфоцитлар бластранеформацияси ва антитело синтезини сўндиради, гамма- ва иммуноглобулинлар сатҳини камайтиради.

Метотрексат яллигланиш 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 йиғилиши 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, азатиопринники эса – 24 с. Препаратнинг метаболизми жараёнида ксантинокеидаза 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 фильтрацияси ва каналчалар сериецияси йўли билан 90 %, ўт орқали 10 % чиқарилади. Препаратнинг ярим чиқарилиш даври 2–6 с, баъзи метаболитларнинг эса – 7 кунни ташкил этади. Препарат жигар ва буйракда йиғилиши 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-жавдалда 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, тугунли периартериит, Такаясу касаллиги, Чердж-Стросс синдроми, эссенциал аралаш криоглобулинемия, Бехчет касаллиги, геморрагик васкулит, ревматоидли васкулит. Ревматоидартрит Полимиозит/дерматомиозит Гудпасчер синдроми Тизимли склеродермия
Азатиоприн	Ревматоид артрит Тизимли қизил югурдаксимон Полимиозит/дерматомиозит
Метотрексат	Ревматик касалликлар: ревматоид артрит, Фелти синдроми, псориатик 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 қизил югурдаксимон

Ножўя таъсирлари

Иммунодепрессантлар мазкур гуруҳнинг хохлаган 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 (азатиоприндан 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 аллопеция, 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 чақириши мумкин, бунда препарат дозаси коррекцияланади ёки умуман бекор қилинади.

Циклоспорин гуруҳнинг бошқа препаратларига нисбатан кам ножўя таъсирлар чақиради. Артериал гипотония, ўтиб кетувчи азотемия, парестезия, титраш, бироз гипербилирубинемия ва ферментемия, гипертрихоз каби ножўя таъсирлар чақириши 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, левомицетин, 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 сульфонилмочевина 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.

Ҳужайралар томонидан метотрексатни ютиб юборишини бузилиши натижасида, ГК (гидрокортизон, метилпреднизолон) ва баъзи антибиотиклар (пенициллин, канамицин, цефалотин) препаратнинг клиник ва токсик таъсирларини камайтиради.

Этил спирти қабул қилинганда 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.

92-жадвал

Базис яллиғланишга қарши дори воситаларининг дозалари ва уларни дозалаш тартиби

Препарат, юборилиш йўли	Чиқарилиш шакли	Суткалик доза		Қабул қилиш сони	Дозани ўзгартириш
		бошланғич	даволовчи		
Ауротиомолат, м/о	2 мл 5 % ёғли эритмали 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
Ауранофин, ичишга	Таблетка 3 мг	6 мг	6 мг	2 марта овқат вақтида	Таъсир бўлмаса, доза 9 мг гача оширилади
Пеницилламин, ичишга	Капсула 150 мг	150–300 мг (16 ҳафта)	150–300дан 450–600 мг гача	2 марта овқатдан 2-3 с олдин	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 камайтирилади
Циклофосфамид в/в	Ампула 100 ва 200 мг	500–1000 мг/м^2	500–1000 мг/м^2	Бошланғич доза – ойига 1 марта, даволовчи – 3 ойда 1 марта	
ичишга	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
Сульфасалазин 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 қолдиғигача парчаланади. 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 охирги 2–4 ҳафтаси, биринчи уч ойлигида эҳтиёткорлик билан

Ножўя таъсирлари

Ножўя таъсирлар кўпинча суст ацетилятор фенотипига мансуб беморларда кузатилади. Бу беморлар қонида кўп миқдорда ўзгармаган сульфапиридин ва кам

миқдорда – унинг метаболитлари (ацетилсулфапиридин, глюкуронизланган сульфапиридин ва ҳ.) аниқланади. Суст ацетиляторларда салазосульфапиридин, сульфапиридин ва уларнинг метаболитларини сийдик билан чиқарилиши камаяди.

Беморларда қорин/меъдада кучли оғриқлар, кўнгил айниши, 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 эҳтиёжида 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 ҚЎЛЛАНАДИГАН 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 махсулотларини чиқариб юбориш учун хизмат қилади. Бу жараёнлар организмда сув-электролитлар мувозанати меъёрида бўлган ҳолдагина амалга ошиши мумкин.

Катта одам организмидаги суюқликнинг умумий миқдори тана вазнининг 40–70 % ташкил этади. Унда у иккита асосий функционал қисмга бўлинади: ҳужайра ичи ва ҳужайра ташқарисидаги муҳит. Ҳужайра ташқарисидаги суюқлик ўз ўрнида томир ичидаги ва интерстициал суюқликлардан иборат. Бу муҳитларнинг ҳар биридаги суюқлик маълум бир электролитларга эга. Ҳужайра ичидаги суюқликнинг асосий катиони – калий, асосий аниони эса – фосфат ҳисобланади. Қон плазмаси ва интерстициал суюқликнинг асосий катиони – натрий, аниони эса – хлоридлэн иборат. Кальций ва магний катионлари, бикарбонат, сульфат ва органик кислоталар анионлари организм суюқликларида турли миқдорда тутилади.

Сув-электролитлар 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 ташқарисида, жумладан, бошқа муҳитларда ҳам кузатилиши мумкин. Одатда бу бузилишлар электролитлар 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 электролитлар йўқотилмасдан, кўпроқ миқдорда суюқлик йўқотилганда ривожланади, шунинг учун қон плазмасида электролитлар 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, диспептик бузилишлар, олигоурия, кома ҳолати кўринишида намоён бўлиши мумкин. Гипертоник дегидратацияни даволаш учун электролитлар миқдори кам, аммо етарли миқдорда суюқлик тутувчи эритмалар – 5 % глюкоза ёки фруктоза қўлланади. Инфузион даволаш ўтказиш учун керак бўлган суюқлик ҳажми беморнинг клиник аҳволи, сув-электролит мувозанати кўрсаткичлари асосида аниқланади.

Изотоник дегидратация организмда бир вақтда ҳам сув, ҳам электролитлар кескин йўқотилганда ривожланади. Электролитларнинг 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 бези етишмовчилиги беморлар, натрий миқдори паст бўлган парҳезлар, МИЙ сурункали касалликларида организмдан кўп миқдорда тузлар йўқотилиши натижасида ривожланади. Бу турдаги дегидратацияда ҳужайра ташқарисидаги муҳит камаяди, ҳужайралар эса сувга тўлиб кетади. Электролитлар, айниқса, натрий миқдори меъёридан 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 бузилишларини 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 фаолиятн сақланган ҳолатда ва албатта, секин ўтказилиши керак. Ичишга аспаркам, панангин, калий оротат, калий-нормин (1 таблетка калий-нормин 1г калий хлор тутади) 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 ҳужайра 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 бези етишмовчилиги, альдостерон антагонистлари назоратсиз қўлланиши, муддати ўтган қон консервантлари қуйилиши ва бошқа ҳолатларда гиперкалиемия ривожланиши мумкин. Гиперкалиемия эпигастрал сохада нохушлик, 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 эҳтимоли энг хавфли ҳисобланади. Гиперкалиемияни 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, қовузлоғли 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 $Д_3$-Никомед** ва ҳ.), дегидротахистерол, кальцитриоллар ичишга буюрилади. Кальцитриол минерал алмашинуви бошқарувчиларига мансуб бўлган, витамин Дга ўхшаш моддадир. Бу препарат кальцийни ичакдан сўрилтиради, 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 қуйилади. 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.Малышева (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: гидроксиэтилкрахмалнинг плазма ўрнини босувчи эритмалари (стабизол, рефортан, **Гекодез**), сорбитол эритмалари **(комплексли, кўп 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 ҳажмни 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 меъёрлаштиради. 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 генездаги шоклар, захарланишлар натижасида айланаётган қон ҳажмини тўлдириш
- Шок ҳолати, куйиш, панкреатитларда микроциркуляциянинг бузилишлари
- Тромбофлебит ва тромбоэмболияларни 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 берилади. 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 вентиляцияси 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_2Oга парчаланади; буйракда H^+ ва HCO_3га диссоциацияланади. Водородли ион сийдик орқали чиқиб кетади. Ишқорийлашиш жараёнида кўмир кислотасининг ҳосил бўлиши ортади, буни йўқотиш учун ўпканинг вентиляцияси 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:

$$\text{Хмэкв(4 ёки 5 \% эритма)} = \frac{\text{Ркг} \times (-\text{BE})}{2}$$

ёки

$$\text{Хмэкв(8,4 \% эритма)} = \text{Ркг} \times (-\text{BE}) \times 0{,}3$$

Юрак тўхтаб қолиши сабабли ривожланган ацидозни даволш 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 ташқарисидаги 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 фонида 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:

$$Хмэкв11\%\ р\text{-}ра = (-BE) \times 0{,}3 \times Ркг$$

Натрий лактат натрий гидрокарбонатга нисбатан секинроқ ва юмшоқроқ таъсир кўрсатади. Тиббиёт 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 % ортиғи чиқиб кетади. Шундай қилиб, трисаминнинг таъсири самарали бўлиши учун буйраклар фаолияти меъёрида бўлиши керак. Шуни 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:

$$Хмэкв = (-BE) \times Ркг$$

Трисамин юборилганда, қоннинг ишқорий захираси натрий гидрокарбонат қўлланганига 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, гиперкалиемия, 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 ўтиши натижасида ривожланадиган гипокалиемия 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:

$$Хмэкв = (+BE) \times Ркг \times 0{,}3$$

Даволаш давомида электролитлар мувозанати ва КИМ назорати (ҳар 8–12 соатда) ўтказилиши лозим.

Шундай қилиб, сув-электролит ва кислота-ишқорий мувозанатлар бузилишини 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 яхшилайди, трофикани тиклайди ва регенерация жараёнларини кучайтиради, гипоксияни камайтиради, тўқималарда моддалар алмашувини фаоллаштиради.

Тизимли қўллашга мўлжалланган метаболик препаратларга биоген рағбатлантирувчиларни ҳам киритиш мумкин: женьшень, пантокрин, элеутерококк илдизи, дарахтсимон алой барги, гумизоль, асалари она сути (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 кўмаклашади.
- 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 (ГЛА 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 кирища олмайди, аввал аденозингача парчаланади. Аденозин биологик фаолликка эга бўлгани сабабли артериал капиллярлар кенгаяди, 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 буюрилади, 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 парчаланади. Гипосантин пирофосфорланган рибоза билан таъсирлашиб, инозинмонофосфат нуклеотидини 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 алохида ўрин тутади: биринчи бўлиб ҳосил бўлади ва бошқа пуринли нуклеотидлар (АМФ, гуанил ва ксантил кислота) синтезининг ўтмишдоши бўлиб хизмат қилади.

Инозин қон плазмасига тушиб, гипосантингача парчаланиши мумкин. Инозин эритроцитлар томонидан қуршаб олиниб, ўзларидаги 2,3-ДФГ миқдорини оширади ва шу йўл билан оксигемоглобиндан кислород диссоциацияланишини енгиллаштиради, натижада организмда кислород алмашинуви яхшиланади. Ҳужайрада сорбит 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.

Қўллашга кўрсатмалар ва дозалаш тартиби

Инозин аденозин фосфат каби миокарднинг ўткир ва сурункали касалликларида анаболик жараёнларни коррекциялаш учун қўлланади.

Ичишга суткасига 0,2–0,4 г 3 марта буюрилади, кўпинча, калий оротат билан комбинацияда қўлланади. Зарур ҳолатларда 2 % ампула эритмасининг 10–20 мл вена ичига секин ёки томчилаб юборилади.

Трифосаденин

Трифосаденин (аденозинучфосфор кислотаси, АТФ) – аденозининг учфосфорли эфири бўлиб, аденин, рибоза ва фосфор кислотасининг учқолдиғини 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, ножўя таъсирлари ривожланишининг хатфи ортиб кетиши сабабли, катта дозада юбориш мумкин эмас. АТФ коферментлар ва витаминлар комплекси билан қўлланганда самараси янада ортади.

Кўрсатмалар – ЮИК, астеник ҳолатлар, нейроциркулятор дистония.

Дозалаш тартиби – препаратнинг 1 % эритмаси мушак орасига 1-2 мл 2–4 ҳафта мобайнида юборилади.

Триметазидин

Триметазидин (Предуктал, Предуктал МВ; **Тремикор, Тремикор MR; Кордал, Кордал МВ)** ишемия вақтида энергетик потенциалини сақлаб қолиши, бузилган ионлар транспортини коррекциялаши, эркин радикаллар таъсирига қаршилик қилиши ҳисобига ҳужайра метаболизмини сақлаб туради. Митохондрияларда энергетик потенциални сақланишига кўмаклашади, гипоксия натижасида ривожланган ҳужайра ичидаги ацидозни камайтиради, ҳужайра ичидаги кальцийни сақлаб қолиб, унинг цитолиздаги миқдорини ортишига қаршилик қилади. Мембранали липидларнинг перекисли оксидланишини бирмунча камайтиради. Фақат патологик жараёнда иштирок этаётган ҳужайраларга таъсир кўрсатади. Физиологик шароитда

тўқималарга нисбатан кўрсатадиган таъсири аниқланмаган. Триметазидин терапевтик дозада ишемияланган миокардининг 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 оқсиллари билан кам миқдорда боғланади. Организмдан асосан буйраклар, кам даражада — жигар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври — 7–12 с.

Кўрсатмалар

Юқорида кўрсатилган препаратлардан фарқли, зўриқиш стенокардиясида триметазидиннинг антиангинал 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 шанғиллаши, 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) кардиомиоситларда энергиянинг ҳужайра ичидаги транспортини таъминлайди. Маълумки, ўткир миокард инфаркти, ишемия ва гипоксия ҳолатларида ҳужайраларда фосфокреатин миқдори камайиб кетади. Препарат в/и юборилганда кардиомиоситларга цитопротектив таъсир кўрсатади, уларнинг қобиқларини 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-индуцияланган 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.

Кўрстамалар

- Ўткир миокард инфаркти
- Интраоперацион миокард ишемияси
- Бош мия қон айланишининг ўткир бузилишлари
- Сурункали юрак етишмовчилиги
- Спортсменларда жисмоний зўриқиш натижасидаги зўриқишларни олдини 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

Ўткир 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 катализацияловчи карбоксилаза ферменти таркибига киради. Организмда сут ва пироузум кислота миқдорини камайтиради, глюкозани ўзлаштирилиши, нерв тўқималари трофикасини яхшилайди. Углевод ва ёғ алмашинувида иштирок этади.

Кўрсатмалар

- Метаболик, респиратор ва диабетик ацидоз
- Гипергликемик кома
- Ўпка ва ўпка-юрак етишмовчилигида ривожланган нафас ацидози
- Сурункали юрак етишмовчилиги
- ЮИК, ўткир миокард инфаркти, постинфаркт кардиосклероз
- Буйрак ва жигар етишмовчилиги
- Ўткир ва сурункали алкоголизм
- Инфекцион касалликларда интоксикация
- Периферик невритлар

Ножўя таъсирлар

- Аллергик реакциялар, эшакеми, тери қичиниши
- Мушак оралиғига 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. Ашидоз ривожланишининг олди олинади ва липидларнинг перекисли оксидланиши, яъни «антигипоксик» таъсир блоклаиади. 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 нейропатия
- Яраларни битиши
- Нурли даволашда (лучевая терапия) нурли жароҳатланишларни олдини олиш ва даволаш

Қарши кўрсатмалар

- Идиосинкразия
- Оғир даражали юрак етишмовчилиги
- Ўпка шиши
- Олигоанурия

Ножўя таъсирлар – аллергик 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 атаймиз. 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 кепакдардан 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 бўлакларини 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 флавинлар деб аталди. 1932 йили Вирбург ва Кристиан қўзиқорин ачитқисида сариқ рангли нафас олиш ферментини топди, 1933 йилда эса, унинг таркибига кирувчи пигмент *витамин* B_2 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 борлиги 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 B_2 етишмаслиги натижасида дерматит ривожланиши 1926 йили аниқланди. Бироқ, 1936 йили Дьердьи витамин B_2 дан сувда эрувчан омилни ажратди ва унинг етишмовчилиги натижасида дерматит ривожланишини кўрсатди. Дьердь бу моддани витамин B_6 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 B_6 деб номланиши керак эди. Шунга қарамай, фармация ва кимё бўйича Кенгаш витамин B_6 *пиридоксин* деб номлади.

С витамини етишмовчилигининг кўриниши — зангила (цинга, скорбут) касаллиги хожли (крестовый) юриш даврлариданоқ маълум эди. 1535 йилдаёқ Жан Картье командасида зангилани даволаш учун овқатга арча дамламасини қўшиш кераклигини канадалик хиндулардан ўрганган эди. Кейинчалик эса, команда сардорлари экипаж аъзоларига лимон шарбатини бера бошланди. 1880 йилдан бошлаб, Британия флотида лимон шарбатини истеъмол қилиш зарурурий мажбурият сифатида қабул қилинди, бу эса зангила касаллигини кескин камайишига олиб келди. 1928 йили Сент Дьердьи карам ва буйрак усти безидан тиклантириш хусусиятига эга бўлган кристалл шаклдаги моддани ажратиб чиқарди. 1932 йили Во ва Кинг, айнан ана шу модда лимон шарбатидаги 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, сунъий пархез берилаётган 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, ҳомиладорликни сақлаб қолиш учун уларнинг овқатни таркибида қандайдир номаълум модда бўлишига талаб

борлиги натижасида *витамин Е* мавжудлиги аниқланди (Evans and Bishop, 1922). Бу омил бўлмаса, овуляция ва уруғланиш меъёрида кечарди, аммо ҳомилада 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 (витамин B_1) – α-кетокислота, декарбоксилланиш реакциясини катализаторловчи кофермент альдегид гуруҳининг фаол ўтказувчисидир. Флавин коферментлари (витамин B_2, РР, никотин кислота) оксидланиш-тикланиш жараёнида иштирок этади. Кофермент А (витамин B_3, пантотен кислота) гликолизни таъминлаш, ёғ кислотаси синтези ва парчаланиши учун зарур бўлган ацетил гуруҳларини ўтказилишида иштирок этади. Пиридоксальфосфат (витамин B_6, пиридоксин) α-аминокислота иштирокида реакцияларни катализациялайди, аминогуруҳлар ўтказувчиси ҳисобланади. Тетрагидрофолат (витамин B_9, B_c, фолат кислота) метил гуруҳи ўтказувчиси бўлиб, нуклеин кислота синтезида иштирок этади. Кобамидли ферментлар (витамин B_{12}, цианкобаламин) дезоксирибоза ва нуклеотидлар синтезида иштирок этади. Цианокобаламин коэнзим бўлиб, фолат кислота метаболизмида муҳим роль ўйнайди ва унинг ҳужайрадаги транспортида иштирок этади. Пантотам кислота (витамин B_{15}) метил гуруҳи донатори, трансметилланиш реакциясида иштирок этади, тўқималарни кислородга тўйинишини оширади. Аскорбин кислота (витамин С) фақат биокимёвий – гидроксилланиш, оксидланиш ва тикланиш жараёнларида иштирок этади; ДНК синтезини тезлаштиради.

Транспретиналь (витамин А, ретинол) эпителиал ҳужайралар ўсишига ижобий таъсир кўрсатади; кўз шох пардаси таёқчаларини қўзғатади. Токоферолллар (витамин Е, токоферол ацетат) молекуляр кислородни яримтўйинмаган ёғ кислоталарининг оксиданишида иштирок этишини блоклайди, фосфорилланиш жараёнида иштирок этади. Кальцитриол (витамин Д) кальцийни ичакдан сўрилишини оширади, уни суяк ва мушак тўқималарига тушиши ва тўйинишини рағбатлантиради. Қалқонсимон без ёнидаги безлар, марказий ва периферик нерв тизими, иммун тизимларга таъсир кўрсатади.

Витамин 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 радикалларини боғлайди ва шу йўл билан эркин-радикал реакцияси занжирини узади, 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 (B_{12}, B_c, B_6, A, E, K, B_5 витаминлари); углевод (B_1, B_2, C, B_3 ва A витаминлари); ёғ (B_6, B_{12}, PP, B_5 витаминлари) алмашинуви жараёнларига бевосита таъсир кўрсатади.

Фармакокинетика

Витамин B_1 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 B_1 жигарда метаболизмга учрайди ва фаол метаболитлар – дифосфо- ва трифосфотиамин ҳосил қилади. Ярим чиқарилиш даври – 4–4,5 с.

Витамин B_2 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 флавинаденинди нуклеотид ҳосил бўлгунча жигарда давом этади. Метаболитлар буйрак орқали сийдик билан суткасига 10 % гача ажралади.

Витамин B_6 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 B_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 B_6 монопрепарат кўринишида қабул қилинганга нисбатан қон ва тўқималарда кам концентрация ҳосил қилади.

Витамин B_{12} мураккаб молекуладан иборат бўлиб, кобальт атомини тутади. Меъдага тушиб, ички омил – гликопртеин билан боғланади, сўнг ингичка ичакда сўрилади. Кейинчалик уни турли тўқималар ҳужайрасига оқсилни етказиб берувчи – транскобаламин билан бирикади. Витамин B_{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 қобиғидан энергия сарф қилмасдан ўта оладиган дегидроаскорбин шаклга ўтиши керак. Ҳужайрага ўтгач, дегидроаскорбин кислота тиол ва дисульфид гуруҳлар иштирокида тез аскорбин кислотага 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 тутади.

Витамин B_6 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 бези ва ингичка ичак шиллиқ қобиғининг махсус гидролазаси иштирокида ҳазм бўлади. Олти ойгача бўлган болаларда гидролаза етарли даражада фаолият кўрсатмаслигини назарда тутиш лозим. Препарат яхши сўрилиши учун овқат таркибида 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 махсулотлар буйрак ва ичак орқали чиқарилади. Витамин А биосингувчанлиги юқори эмас, ўртача 12 % ташкил қилади. Препаратнинг тахминан 30 % секин – 21 кун давомида чиқиб кетади. Шу сабабли, препарат қайта юборилганда кумуляцияланиш хавфини чақириши мумкин.

Витамин $Д_3$ – **Вигантол + Кальций $Д_3$** (холекальциферол билан кальций карбонат, чайналадиган таблетка ва таблетка-форте шакллари); **Аквадетрим** – ичишга мўлжалланган томчи; **Аквадетрим плюс** – холекальциферолнинг ретинол билан комбинацияси. Бу препаратлар ингичка ичакда сўрилади ва жигарда 25-гидралаза ферменти таъсирида фаол бўлмаган метаболит 25-ОН-витамин $Д_3$ (кальцийдиол) ҳосил қилиб метаболизмга учрайди. Кейин буйракда 1,25 α-гидроксилаза таъсирида кальцийдиолдан 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 давомида 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 организмидан (кумуляцияланиши мумкин) секин чиқарилади. Организмда гипофиз, буйрак усти бези, мояк ва бошқа органларда витаминнинг депоси ҳосил бўлади.

Витамин К — клиник амалиётда метилнафтохинонининг икки хил унуми, яъни витамин $К_1$ (конакион) ва $К_3$ (викасол) қўлланади. Витамин К сўрилиши ўтнинг ишторокида 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 жигарда 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 инфекцион касалликлар ҳамда химиотерапевтик ДВ қўлланганда витаминларга бўлган талаб ортади. Витаминларга бўлган суткалик талаб соғлом одамларда ҳам иқлимли ва бошқа шароитлар, жисмоний ва ақлий мехнат 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 таъсирлари
	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 меъёрлашади
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, коптокчалар фильтрацияси ва диурез ортади

94-жадвал

Инфекцион ва аллергик 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. Яллиғланишга қарши таъсир (простагландинлар синтезига таъсир кўрсатади).
Витамин А	Иммуноглобулинлар синтези меъёрлашади
Витамин Е	Антиоксидант ва яллиғланишга қарши таъсирлар
Витамин B_6	Жигарнинг синтетик ва детоксикацияловчи фаолиятини кучайиши
Витамин РР	Қонда лейкоцитлар миқдори ортади, жигарнинг детоксикацияловчи фаолияти кучаяди, иммунитет ортади

95-жадвал

Меъда-ичак йўлч касалликларини даволашда витаминларнинг қўлланиши

Витаминлар	Фармакологик таъсирлари	Кўрсатмалар
Витамин РР	Хлорид кислота ишлаб чиқарилиш ортади, меъда ости бези ферментлари фаоллиги ортади ва ичак фаолияти меъёрлашади	Секретор фаоллиги паст сурункали гастрит
Витамин С, B_6, B_{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 меъёрланади	Жигар касалликлари
Витамин B_2	Жигарда гликоген миқдори ортади, жигарнинг антитоксик таъсири яхшиланади	Жигар касалликлари
Витамин B_6	Жигарда оқсил алмашинуви меъёрлашади, ўт ҳайдовчи таъсир кўрсатади, жигарнинг синтетик ва детоксикацияловчи таъсирлари рағбатланади	Жигар касалликлари
Витамин B_{12}	Жигарда гликоген, оқсил, холестерин миқдори ортади, антитоксик, экскретор фзолият 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 K_1 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 (B_1)	2–5 мг/сут	10–30 мг/сут м/о, 25–100 мг/сут ичишга
Рибофлавин (B_2)	1,5–3 мг/сут	5–10 мг/сут
Никотин кислота (B_3, PP)	15–50 мг/сут	50–500 мг/сут
Кальций пантотенат (B_5)	10–30 мг/сут	10–50 мг/сут м/о, 400–800 мг/сут ичишга
Пиридоксин (B_6)	2–10 мг/сут	50–500 мг/сут ичишга
Цианокобаламин (B_{12})	100 мкг/сут 1-2 ой	200–1000 мкг/сут Хафтасига 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 (B_{15})	50–150 мг/сут ичишга	200–300 мг/сут ичишга
Витамин Д	5000ЕД ҳар куни, 600000ЕД ойига 1 марта	5000–25000ЕД 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 оғриқ, тахикардия, АБ пасайиши, эпигастрал соҳада оғриқ, 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 B_2 (рибофлавин) – аллергик реакциялар (баъзида)

Витамин B_3 (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 куриши 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 айниши, қусиш, қоринда оғриқлар, иштаҳанинг 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 B_2 етишмовчилиги белгилари – кўзга «қум тушиши» ҳисси, глоссит, ангуляр стоматит пайдо бўлиши мумкин.

• Вена ичига тез юборилганда тутқаноқлар ривожланиши (баъзида).

• Сут безлари секрецияси пасайиши (катта доза қўлланганда).

• Аллергик реакциялар – терида қичиш, тошмалар.

• Оёқ-қўлларни уюшиши, «босилиб қолиш» ҳисси – «пайпоқ ва қўлқоп» симптоми.

Витамин B_{15} (пантотен кислота)

• Диспептик ҳолатлар (баъзида) – жиғилдон қайнаши, кўнгил айниши, қусиш. Бу белгилар тез ўтиб кетади ва препаратни бекор қилиш талаб этилмайди.

• Маҳаллий қўлланганда контактли дерматит ривожланиши.

Витамин С (аскорбин кислота)

Соғлом одамларда ножўя таъсирлар жуда кам ҳолатларда кузатилади. Жуда катта дозаларда қўлланганда қуйидаги ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин:

• Диспептик бузилишлар, қоринда оғриқ, кўнгил айниши, 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 уриқозурия ривожланиши мумкин.

• Витамин С катта дозада буюрилганда эстрогенлар синтезининг ортиб кетиши натижасида ҳомиладорликни узилиши.

Витамин А (ретинол)

• Иштахани пасайиши, то анорексиятача.

• Терининг жароҳатланиши.

• Гепатоспленомегалия.

• Бўғимларда шиш ва оғриқ пайдо бўлиши.

• Ҳолсизлик, соч тўкилиши, қондаги липидлпр 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 K_1 ва унинг синтетик ўхшашлари вена ичига юборилганда – анафилактик реакциялар.

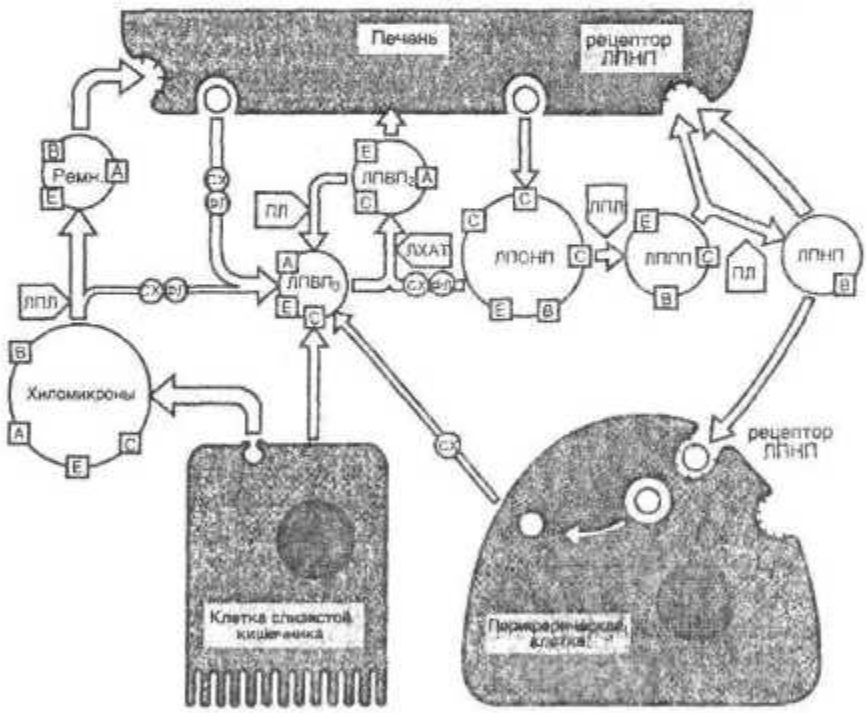
• Гемолитик камқонлик, гипербилирубинемия, сариқлик – янги туғилган, айниқса, чала туғилган чақалоқларга парентерал юборилганда.

• Эритроцитларнинг глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бўлган болаларда гемолиз ривожланиши мумкин.

22-БОБ. ГИПОЛИПИДЕМИК ДОРИ ВОСИТАЛАРНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

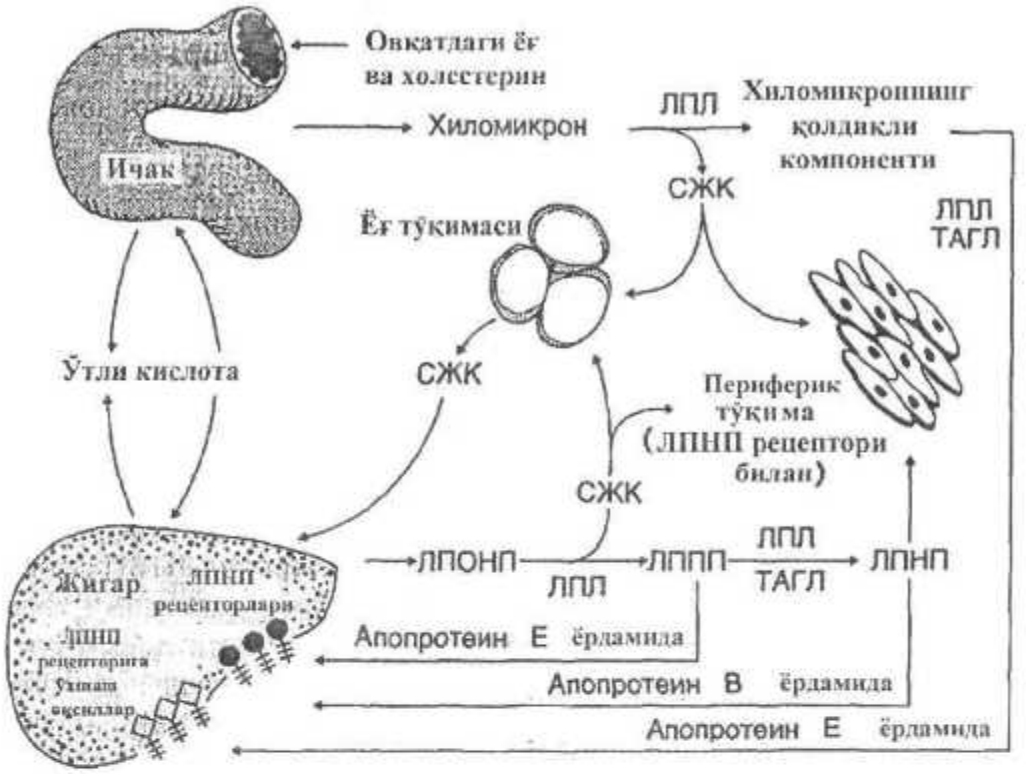
Бу гуруҳга турли кимёвий тузилишга эга бўлган, атеросклеротик бляшка ҳосил бўлишига тўсқинлик қилувчи воситалар киради. Уларнинг таъсири атеросклеротик жараённинг хавфли асорати – тромбоз ривожланишининг учта асосий компонентига қаратилган:

- Томир деворининг (эндотелий) функционал ҳолати
- Липидлар миқдори
- Тромбоцитлар ва тромб ҳосил бўлишида иштирок этувчи қон ивишининг бошқа омилларини ҳолати



29-расм. Турли синф липопртеинларини томир ичи ва тўқималардаги метаболизми 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 тузилишувида 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 апопртеинларнинг 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.

97-жадвал

Гиполипопротеинемия хусусиятлари

Гиперлипопротеинемия тури	Миқдори ортиқ бўлган	Холестерин миқдори	Учглицеридлар миқдори	Атерогенлик	Тарқалгани
I	ХМ	Нормада	↑↑↑↑	Тасдиқланмаган	< 1 %
IIA	ЛПНП	↑↑	Нормада	+ + +	10 %
IIБ	ЛПНП ва ЛПОНП	↑↑	↑↑	+ + +	40 %
III	ЛППП	↑↑	↑↑	+ + +	< 1 %
IV	ЛПОНП	Нормада ёки ↑↑	↑↑	+	45 %
V	ЛПОНП ва ХМ	↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Изоҳ: (↑↑) – бироз ортган; (↑↑↑↑) – кескин ортган; (+) – юқори эмас; (+++) – жуда юқори.

Бироқ, бу таснифқатор камчиликларга эга:

- Гиперлипопротеинемия ривожланишининг этиологик омилларини акс эттирмайди.
- Организмдаги антиатероген ЮЗЛП миқдори назарда тутилмайди.
- Даволаш жараёни давомида дислипопротеинемиянинг бир тури бошқа турга ўтиб кетиши мумкин.
- Шифокорнинг амалиётида қўллаш ноқулай.

Шунга қарамай, бу таснифлипидлар алмашинуви бузилишининг турига қараб гиполипидемик воситасини танлаш имконини беради.

Антиатеросклеротик воситаларнинг асосий гуруҳини гиполипидемик препаратлар ташкил қилади. Улар қонда холестерин ва учглицеридлар миқдорини камайтиради, атероген ва антиатероген липопротеидлар орасидаги нисбатни меъёрлаштиради.

Гиполипидемик ДВ таъсир механизми бўйича қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

- Статинлар – ГМГ-КоА-редуктаза ингибиторлари – ловастатин, флувостатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувостатин
- Фибратлар – фибрат кислота унумлари – гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, ципрофибрат
- Ўт кислотаси секвестрантлари – анионалмашинувчи смолалар – холестерамин, колестипол
- Никотин кислота
- Полиомега-уч-тўйинмаган ёғ кислоталар – омакор
- Турли препаратлар – пробукол, ёғда эрувчи витаминлар
- Холестеринни ичакда сўрилишини тормозловчи препаратлар – эзетимиб

СТАТИНЛАР

Статинлар – гиполипидемик 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 х.) киритилган.

Тарихий маълумот

Кейинчалик ГМГ-Ко-редуктаза ингибитори бўлиб чиққан моддалар биринчи марта моғор замбурути *Penicillinum citrinumdan* 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 организмида ГМГ-Ко-редуктаза ингибиторларининг самарадорлиги тасдиқланган. Бироқ, ФДА (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 иккитаси **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, холестеринининг асосий қисми организмга ташқи манбаалардан тушмай, балки организмнинг ўзида, асосан жигарда (80 %) синтезланади. Статинлар жигарда холестерин синтезини холестеринининг ўтмишдоши – мевалонатни ҳосил бўлиши учун зарур бўлган 3-гидрокси-3-метилглютарил-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 бироз 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 гиполипидемик 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 3А4 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 миқдорига кўра дозалар оширилади ёки камайтирилади. Замонавий талабларга (ВОЗ, ЕОК, Россия тавсиялар) асосан, бирламчи профилактикада умумий холестерин миқдори <5 ммоль/л, ПЗЛП ХС < 3 ммоль/л, учглицеридлар < 2 ммоль/л, ЮЗЛП ХС эркакларда > 1 ммоль/, 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, эни яхшиси < 2 ммоль/л, учглицеридлар < 1,7 ммоль/л бўлиши мақсадга мувофиқ.

Ножўя таъсирлари

- Диспептик бузилишлар – метеоризм, кўнгил айниши, оғиз қуриши, таъмни бузилиши, диарея ёки аксинча, қабзият. Кам, тахминан 1-2 % ҳолларда кузатилади.
- Терида тошмалар, қичиниш, бош айланиши, уйқунинг бузилиши (0,1–1 %), гипереестезия, тутқаноқлар, эшакеми, Квинке шиши.
- 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 меъёрий ҳолатига қайтади.
- Миопатиялар (диффуз миалгия, мушакларни бўшашиши, то рабдомиолиз 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 камайтирилганда 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 эҳтиётқорлик 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. ФДА 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 қўллай 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 HIT проспектив текширишларида гемфиброзил қабул қилинганда умумий касаллик ва ўлим сони ортмасдан ЮИК асоратларини камайиши (жумладан, ўлим ҳолати билан) намойиш 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 қўлланганида 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 киради.

Гемфиброзил ичишга қабул қилинганда МИЙ тўлиқ сўрилади. Унинг биосинтувчанлиги 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 гемфиброзил 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 IIБ-турларида эса – захира препарати бўлиб ҳисобланади.

Дозалаш тартиби

Гемфиброзил 600 мг суткасига 2 марта, безофибрат – 200 мг суткасига 3 марта буюрилади. Микронизирланган фенофибрат қўллашга қулай бўлиб, 200 мг дозада суткасига 1 марта буюрилади.

Ножўя таъсирлар

Умуман олганда, бу гуруҳ препаратлари яхши кўтарилади.

Гемфиброзил 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 кузатилиши мумкин. Кўпинча, ўтнинг литогенлиги ортиб кетади, бироқ, фенофибрат билан даволаш ўтказиш фонида 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 гиполипидемик дори воситаларидан бири. Препарат липидлар алмашинувининг деярли барча кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатади. Никотин кислота — витамин В гуруҳининг сувда эрийдиган витамини бўлиб, организмда НАД айланади.

Гиполипидемик восита сифатида никотин кислотани витамин сифатида қўлланга 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 антилиполитик 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 — никотинамидга, кейинчалик фаол бўлмаган шакл — метилникотинамидга айланади. Плазма оқсиллари билан кам даражада (20 % кам) боғланади. Никотин кислотанинг 80 % ортиғи организмдан буйраклар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври қисқа — 45 мин.

Никотин кислота катта дозада қўлланганда фармакокинетикаси ўзгаради: жигардаги биотрансформацияланиш 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 IIA, IIБ ва IV турдаги гиперлипопротеинемияда буюрилади.

Дозалаш тартиби

Никотин кислота гиполипидемик восита сифатида қўлланганда ичишга катта — 1,5—3 г/сут дозаларда буюрилади, баъзида — 6 г/сут. Бироқ, даволашни юқори бўлмаган дозалардан — 0,25 г суткасига 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 қуйидаги дори воситаларининг таъсирларини кучайтиради:

- Спазмолитик воситалар, шу сабабли никошпан, никоверин, нигоксин, ксантинол никотинат каби комбинацияланган препаратлар чиқарилади.
- Фибринолитик препаратлар
- Атеросклерозга қарши бошқа препаратлар

Никотин кислота этанолни жигарга кўрсатадиган салбий таъсирини кучайтиради ва гиполипидемик 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 гиполипидемик воситалардан бири ҳисобланади. Улар энг хавфсиз бўлиб, ичакдан умуман сўрилмайди. Шунинг учун 11 ёшдан 20 ёшгача бўлган беморларга айнан ана шу гиполипидемик 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 йўлларининг қисман обструкцияси ёки жигарнинг бирламчи биллиар цирроза натижасида ривожланадиган теридаги қичинишлар

Дозалаш тартиби

Холестираминнинг 8–24 г кунига 2-3мартада буюрилади. Кукуни нохуш таъмга эга бўлгани учун кенг қўлланмайди.

Ножўя таъсирлар

- Қабзият, баъзида – диарея
- Диспептик бузилишлар – кўнгил айниши, қусиш
- Қонда учглицеридлар миқдорини ортиб кетиши
- Ёғда эрувчи витаминлар А, Д ва К етишмовчилиги

Қарши кўрсатмалар

- Ўт чиқариш йўлларининг 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 – ТЎЙИНМАГАН 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 ингичка ичакда сўрилишининг селектив ингибитори ҳисобланади.

Эзетимиб про-дори ҳисобланади. Ичакда сўрилгандан сўнг жигарда метаболизмга учрайди ва фармакологик фаол эзетимиб – глюкуронид ҳосил қилади. Қон плазмасида препаратнинг кўп қисми (90 %) ва унинг метаболити оқсиллар билан боғланади. 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, тушкунликка тушиш (4,5 %), баъзи ҳолларда – аллергик 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 фонида 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, мальдигистия ва мальабсорбция синдромлари ва ҳ.).

• Организмни темир моддасига бўлган талабини ортиб кетиш ҳолатлари (ҳомиладорлик, эмизикли давр, болаларни тез ўсиш даври, сурункали яллигланувчи касалликлар, ўсмалар ва ҳ.).

Темир танқислиги камқонлиги микроцитар 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 оқсиллар, гемтутувчи ферментлар (цитохром, каталаза, пероксидаза ва металофлавопротеидлар) таркибига киради. Шунинг учун темир танқисилигида мушак тўқималарининг метаболизми фақат кислород етиб келишининг пасайиши натижасида эмас, балки митохондриал ҳужайралар фаоллигини пасайиши сабабли ҳам бузилади. Бундан ташқари, иссиқлик алмашинуви, катехоламинлар метаболизми бузилади, болаларда эса – ўзини тутишида ўзгаришлар, ўқишга 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 оқсилни 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 ташкил 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 тутилади (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 апоферритинининг темир билан комплексидан иборат бўлган ферритин шаклида сақланади. Ферритинининг учдан бир қисми гемосидерин номли агрегатлар таркибига киради; захира кўпайиши билан айнан шу фракция ортиб боради. Темир захираси асосан, макрофаг ва гепатоцилларда, бироз қисми – мушакларда сақланади.

Темир транспорти учун плазма оқсили трансферрин жавобгар. Трансферрин махсус қобиқли рецептор билан боғланади ва эндоцитоз усулида ҳужайрага тушади. Нордон муҳитда темир бу комплекседан 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 эритронларда 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 парчаланади. Парчаланган эритроцитлардаги темирнинг бир қисми трансферрин билан бирикиб, плазмага қайтади; қолган қисми ферритин билан боғланиб, темир захирасини тўлдиради.

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 қўшимча 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).

99-жадвал

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 эркаклар	13	26–52	2–4
Катта ёшли аёллар	21	18–36	1-2
Ҳомиладорлар (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 таркибидаги 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 қобиғидаги апоферритин оқсили сўрилган Fe^{2+} бир қисмини боғлаб, Fe^{2+} + ферритин комплекси ҳосил қилади. Ичак тўсиғидан 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 ионизазияланиши ижобий таъсир кўрсатади.

Темирга бўлган суткалик талаб ўсиш даври мобайнида унинг физиологик йўқотилиши ва ишлатилиши билан белгиланади. Агарда, катта ёшдаги эркакка ҳар куни 1 мг атрофида темир керак бўлса, аёл кишига – 1,4 мг, ҳомиладорликнинг 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), қобиқларнинг борлиги ва хусусияти, таъсирни узайтирувчи қобиқлар 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 сўрила 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 қорнига 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 ўтказади) – сорбифер дурулес;

– фолат кислота – Мальтофер Фол, гинотардиферон, ферретаб.

Олти ёшдан кичик бўлган болаларга темир препаратларини сироп (актиферрин), томчи (гемофер), суспензия кўринишида бериш мақсадга мувофиқ.

Қуйидаги 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
Ферронат	Глюконат	300	50
Хеферол	Фумарат	350	100

Баъзи ҳолларда темир препаратларини парентерал усулда юбориш афзал ҳисобланади, бундай ҳолатларга киради:

• Камқонлик (ҳомиладорликнинг III учойлигида 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 кишининг 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 ортишига 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 куни ёки 1-2 кун оралатиб, 25 дан 100 мг ошириб бериш тавсия этилади. Мушак орасига юборишга мўлжалланган препаратларни вена ичига юбориш мумкин эмас.

102-жадвал

Юборилиш йўлига қараб темирнинг суткалик дозаси
(Кукес В.Г., 2008)

Юбориш йўли	Минимал самарали суткалик дозаси		Максимал самарали суткалик дозаси		Юборилиш сони
	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 рағбатлантирувчиси бўлган олтингугуртни боғлайди), баъзида – ич кетиши
- Эпигастрал соҳада оғриқ, хиқчоқ, ичак коликаси
- Ахлатни, баъзида сийдикни қора ранга 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, инфильтратлар, 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 қуюлиш хисси, бош айланиши, кўнгил айниши, кескин ҳолсизлик, веналар окклюзияси, маҳаллий оғриқ ва инфильрациялар киради. Темир препаратлари парентерал юборилганда ножўя таъсир ривожланиш хавфи юқори бўлади.

Ножўя таъсирларнинг намоён бўлиш даражаси ҳам турлича бўлади – енгил, оғир ва ўта оғир даражали. Енгил даражали реакцияларга ҳолсизлик, бироз бош оғриши, бош айланиши, тахикардия хос. Ножўя таъсир симптомлари ўртача ривожланганда мушакларда ноҳуш 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 таъсирлара 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 муумкин. 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 кўрстакичи 2-3 ойда тўлиқ меъёрига келади.
- Эритроцитлар миқдори ва «сифатини» назорат қилиш.
- Қон зардобида 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 туғилса, 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.

• Левомицетин 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 бези ферментлари 1-2 с мобайнида темир сўрилишини сўндиради. Холестирамин ҳам ана шудай хусусиятга эга.

• Фторхинолонли антибиотиклар (ципрофлоксацин, ломефлоксацин) ҳам темир билан ёмон сўриладиган хелат бирикмалар ҳосил қилади. Бундай комбинациядаги даволаш ўтказиш зарурияти бўлганда темир препаратлари шундай оралиқда 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, қўзғатувчи, 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 сульпиридитимотранквилизаторлар — 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 ўзгариб турувчанлиги) бузилишларини енгиллаштирувчи, 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 психотик соматика ва психомотор таъсирчанликни орқага қайтариш (редуция) хусусиятига эга.

Тарихий маълумотнома

Фенотиазин унумлари XX асрнинг охирларида Европада анилинли бўёқлар, хусусан метиленли кўк ишлаб чиқарилаётганида синтезланган. 1930-йилларнинг охирларида ана шу унумларнинг бири – прометазин воситаси антигистамин ва седатив таъсирга эга экани аниқланган. Бироқ, 1940-йилларда психик бузилиши бўлган беморларда прометазин таъсирчанликни бартараф 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 гибернация» (гипотермия билан сунъий уйқу) чақиришини ёритиб беришди. Хлорпромазин хушни йўқотмасдан, психомотор тормозланиш ва уйқучанликни чақирарди. Кейинчалик бундай таъсир *атаракгик* 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 қўрқиш хиссини сўндириб қолмай, балки психозларнинг кечувини ҳам яхшилар экан. Америка қитъасида, 1954 йили Монреалда Леманн ва Ханрахен, 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, аммо кучли дофаминоблокловчи таъсирга эга бўлгани сабабли, экстрапирамидал бузилишлар жуда яққол намоён бўлиб кечадиган кучли антипсихотик таъсирларни ривожланади. Фенотиазиннинг пиперидин унумлари ва бензамидлар ўртада жойлашган бўлиб, дофаминоблокловчи 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 қобиқларга нисбатан тўғридан-тўғри таъсир) кўрсатса ҳам, уларнинг умумий хусусияти дофамин рецепторларини блокланишдан иборатдир. Клиник белгилари паркинсонизмга ўхшаш ривожланган экстрапирамидал ножўя таъсирларнинг асосида айнан ана шу механизм ётади.

Нотипик нейролептиклар ёки иккинчи авлод нейролептиклари (клозапин, рисперидон, зипразидин ва ҳ.) D_1-рецепторларнинг антагонисти ҳисобланади. Уларнинг антипсихотик фаоллиги биринчи авлод нейролептикларининг кучи билан ўхшаш, аммо улар D_2-рецепторларга камроқ даражада таъсир қилиб, D_4-рецепторларга ҳам маълум даражада таъсир кўрсатиш 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_{1b}-рецепторга рибаптантирувчи таъсир кўрсатади, натижада антипсихотик таъсир кучаяди, когнитив бузилишларнинг намоён бўлиши даражаси пасаяди, негатив симптоматика, тимоаналептик таъсирлар камаяди ва экстрапирамидал ножўя таъсирларнинг ривожланиши даражаси пасаяди. Иккинчи авлод нейролептиклари C_{2A}-рецепторларни блоклаб, негатив симптоматикани қайтаради, когнитив фаолиятни яхшилайди, уйқуни бошқаради, агрессивликни камайтиради, депрессив симптоматика ва мигренли оғриқларни сусайтиради. C_3-рецепторлар асосан лимбик соҳада жойлашган бўлиб, уларнинг блокадаси қусишга қарши таъсирини белгилайди ҳамда антипсихотик ва анксиолитик таъсирларни кучайишига олиб келади.

Паркинсонсимон симптоматикани намоён бўлиш даражаси уларни М-холинорецепторларни блоклаш хусусиятига боғлиқ. Холинергик ва дофаминергик тизимлар экстрапирамидал тизим ядролари фаолиятига қарама-қарши таъсир кўрсатади. Тиоридазин, хлорпротиксен, клозапин ва оланзапин препаратлри 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 холиноблокловчи таъсири сезиларли бўлганида камайиши мумкин.

Нейролептикларни H_1-гистамин рецепторларига кўрсатадиган блокловчи самараси седатив таъсирни ривожланиши, иштаҳа ва тана вазнининг ортиши, аллергия ва қичишишга қарши таъсирлар кўринишида намоён бўлади.

Кўпгина нейролептиклар α_1-адренорецепторларга ҳам блокловчи таъсир кўрсатгани сабабли, улар қўлланганида артериал гипотензия, тахикардия каби ножўя таъсирлар ривожланиши мумкин.

Фармакокинетика

Кўп бирикмаларни юқори даражада липофил бўлишига қарамай, кўпгина препаратлар МИЙ нотекис сўрилади. Бу препаратларни меъда ва ичак моторикасини пасайишини чақирувчи антихолинергик таъсирга эга экани ва сўрилиш даражасини камайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Препаратлар ичишга қабул қилинганда биосингувчанлиги 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 буйраклар ва ўт орқали асосан, фаол бўлмаган метаболитлар шаклида чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Турли этиологияли ўткир ва сурункали психозлар
- Психомотор таъсирланиш синдроми (масалан, психотик, маниакал, қўркувли, психопатик)
- Шизофренияда хуружларни бартараф этиш ва олдини олиш, салбий бузилишларни коррекциялаш, прогредиентлик тезлигини ушлаб туриш
- Баъзи абсессив-компульсив бузилишлар
- Туретт синдроми (21 ёшгача пайдо бўладиган кўп сонли харакат ва вокал қалтирашлар) ва бошқа гиперкинетик харакат бузилишлари (масалан, Хангтинтон хореяси, 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 бези аденомаси (холиноблокловчи таъсирга эга препаратлар)
- Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (бензамидлар)
- Анамнезида нейролептикларга нисбатан аллергия бўлиши
- Жигар ва буйракнинг оғир даражали бузилишлари
- Юрак қон-томир касалликларининг декомпенсация даври
- Ўткир лихорадка ҳолатлари
- МНТ депремирловчи таъсир кўрсатувчи моддалар билан заҳарланиш, коматоз ҳолатлар
- Ҳомиладорлик ва лактация даврлари

Ножўя таъсирлар

Нейролептикларнинг ножўя таъсирлари дистония (окуломотор криз, оёқ-қўллар дистонияси), акатазия (иккиламчи экстрапирамидал таъсир), дорили паркинсонизм, сust дискинезия ва уйқучанлик кўринишида намоён бўлади. Фенотиазинлар атриовентрикуляр ва қоринчалар ўтказувчанлигининг бузилишлари, нафас марказининг сўндирилишини чақириши мумкин. Бу гуруҳнинг баъзи препаратлари гепатотоксик таъсирга эга, меъда ва ичакнинг мотор фаолияти, меъда ости бези секрециясининг сўндирилиши, сийдик қопи сфинктери дисфункциясини ҳам чақириши 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 МАО ингибиторлари ва литий тузлари билан бир вақтда буюрилганда, охирги препаратларни катта дозада буюрмаслик лозим, чунки МАО блокадаси натижасида синаптик тешикда нейромедиаторлар миқдорини ортиб кетиши сабабли, артериал гипотензия ва нейротоксик реакциялар ривожланиши мумкин. Баъзи антикоагулянтлар нейролептиклар самарасини пасайтириши ва аксинча, ошириши мумкин. Антацидлар нейролептикларни меъдада сўрилишини пасайтиради. Циметидин клозапиннинг метаболизмини 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, безовталик ва фаолликни камайишини чақиради, соғлом одамларда ва невротик, неврозсимон бузилишлари бўлган беморларда психик эўриқиш ва/ёки қўрқувни 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
- Учметоксибензой кислота унумлари – триоксазин
- Азаспиродекандион унумлари – буспирон
- 2-Меркаптобензимидазол унумлари – афобазол
- Дифенилметан унумлари – бенактизин (амизил)
- Турли кимёвий тузилишдаги унумлар – альпидем, гидроксизин, глютетимид, мебикар, мексидол, метилпентинол, оксилидин 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), гидазепам 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 қобиғли рецепторлар иккита асосий турга бўлинади: $ГАМК_А$ ва $ГАМК_В$. $ГАМК_А$-рецепторлар – хемосезгир хлорли каналлар бўлиб, ҳужайра қобиғини тешиб ўтувчи бешта суббирликдан иборат. Бу рецепторлар МНТ тормоз сигналларининг кўп қисмидан ўтади. $ГАМК_В$-рецепторлар G-оқсил билан юкланган бўлиб, улар еттита трансмембран доменли ягона оқсилдан иборат. Бензодиазепинлар ГАМК боғланадиган соҳадан фарқли, рецепторнинг алоҳида соҳаси билан боғланиб, фақат $ГАМК_А$-рецепторларга таъсир кўрсатади. Барбитуратлардан фарқли, улар рецепторни фаоллаштирмайди 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 $ГАМК_А$-рецепторларни фаоллашишига жавоб тариқасида пайдо бўладиган хлор ионлари оқимини 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 модлалардан 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 кенгайиши (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

Бензодиазепинарнинг физикавий-кимёвий хусусиятлари ва фармкокинетикаси уларни клиник қўлланишига таъсир кўрсатади. Ионизацияланмаган шаклда улар етарли даражада липофиллик хусусиятига эга. Барча бензодиазепинлар ичишга қабул қилинганда МИЙ деярли тўлиқ сўрилади. Баъзи препаратлар (празепам ва флуразепам) тизимли қон оқимига 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 % (алпрозалам) – 99 % (диазепам) ташкил қилади.

Бу препартлар жигарнинг бир нечта турли ферментли тизимлари ёрдамида фаол метаболизмга учрайди. Хлоразепам, празепам ва флуразепам бундан мустасно, чунки уларнинг бирламчи метаболизми ингичка ичакда кечади. Бу препаратларнинг ичакда ҳосил бўлган фаол метаболитлари жигарда қайтадан метаболизмга учрайди ва кейинчалик метаболитларнинг таркибини ўзгартиради.

Бензодиазепинларнинг кўпчилиги буйраклар орқали метаболизмнинг фаол бўлмаган махсулотлари (глюкуронидлар) кўринишида чиқиб кетади.

Кўрсатмалар

- Турли чегарали ҳолатларда ривожланадиган психотик хусусиятли ўткир ва сурункали хавфсираш синдроми
- Уйқунинг бузилиши
- Сурункали алкоголизм ва наркоманияда абстинент синдромини бартараф 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 чақириши 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 ҳолатларигача 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 чақириши 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 айниши, 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 қўлланганида глаукоманинг авж олиши мумкин.

Анксиолитиклар узоқ вақт қўлланганда психик ва жисмоний ўрганиб қолиш кузатилиши мумкин. Дорига ўрганиб қолишни кўпинча мепробамат, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам ва қисқа таъсир этувчи бензодиазепинлар чақириши мумкин. Дорига ўрганиб қолиш хавфи алкоголни 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 дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Анксиолитиклар нейролептикларнинг седатив ва анксиолитик таъсирларини кучайтиради, шунинг учун уларни дозасини камайтириб бериш мақсадга мувофиқ. МАО 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 хлодиазепоксиднинг қон

плазмасидаги миқдорини 50 % ошириши ва седатив таъсирларини кучайтириши мумкин. Бу препаратлар нитразепам, альпрозалам ва триазолам метаболизмини бузади, аммо оксазепам, лоразепам ва темазепам метаболизмига аралашмайди.

Анксиолитиклар организмни алкоголга нисбатан толерантлигини пасайтириши сабабли, кам миқдорда спиртли ичимлик истеъмол қилинганида 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 альпразоламнинг клиренсини камайтиради. β-Адреноблокаторлар диазепам клиренсини камайтиради. Глюкагон ва бошқа гипергликемик 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. Охирги препаратлар берган ижобий натижалар 2500 зиёд барбитуратларни синтезланиши ва синовдан ўтказилишига олиб келди, улардан 50 таси сотувга чиқди. Барбитуратлар жуда кенг қўлланган сабабли, 1960-йилгача транквилизатор ва уйқу воситаларидан фақатгина бир нечта ўнтаси қўлланди.

1950-йилнинг ўрталарида хлорпромазин ва мепробамат пайдо бўлди ва уларни хайвонларда кўрсатаётган ўргатувчан таъсири аниқланди. Бунинг натижасида янада мукаммаллаштирилган 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 алохида 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.

104-жадвал

Уйқу чақирувчи дори воситаларининг таъсир давомийлигига кўра таснифи

Кимёвий гуруҳ ёки препаратлар синфи	Дори воситалари		
	Қисқа таъсир этувчи (1–5 с)	Ўртача давомийликда таъсир этувчи (5–8 с)	Узоқ таъсир этувчи (> 8 с)
Барбитуратлар			Фенобарбитал Амобзрбитал Барбитал
Бензодиазепинлар	Триазолам Мидазолам	Темазепам	Флунитразепам Эстазолам Нитразепам Диазепам
Циклопирролонлар	Зопиклон		
Имидазопиридинлар	Золпидем		
Глицерол унумлари			Метробамат
Альдегидлар		Хлоралгидрат	
Седатив нейролептиклар			Хлопромазин Клозапин Хлорпротиксен Промазин, Тиоридазин Алимемазин
Седатив антидепрессантлар		Тримипрамин Азафен Опипрамол, Тразодон Ксилидин	Амитриптиллин Фторацизин Доксепин Амоксапин
Антигистамин препаратлар			Дифенилгидрамин (димедрол) Гидроксизин (атаракс) Доксиламин (донормил) Прометазин (пипольфен)
Бромуреидлар			Бромизовал (бромурал) Ацекарбомал Карбомал
Порфириногенлар	Пентенамид		
Тиазол унумлари	Хлорметиазол (геминеврин)		

Барбитуратлар уйқусизликнинг оғир даражаларида ҳам тез уйқу чақириш самарасини беради, аммо 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.

Пиразол-пиридилидин 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, дорига боғланиб қолиш ва оғир даражали ножўя 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 рецепторларга танлаб таъсир кўрсатади. Натижада, ГАМК-ергик нейроўтказувчанлик енгиллашади. Зопиклон ГАМК бошқарадиган макромолекуляр хлор ионли комплекс билан бевосита боғланади. Тушаётган хлор ионлари миқдорининг ортиши қобиқлар нинг гиперполяризацияси ва ассоциацияланган нейронларнинг кучли тормозланишини чақиради. Бензодиазепинлардан фарқли, янги препаратлар фақат марказий рецепторлар билан боғланади ва периферик бензодиазепинли рецепторлар билан яқинликка эга 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 хусусиятларга эга. Антигистамин препаратларнинг асосий хусусияти шундаки, улар узоқ муддат қўлланганда ҳам дорига боғланиб қолиш ривожланмайди.

Фармакокинетика

Барбитуратлар тез сўрилади, ёғда яхши эрийди ва плазма альбуминлари билан қисман боғланади. Барбитуратлар цитохром CYP фаол индуктори бўлиб, микросомал оксидланишини рағбатлантиради. Микросомал ферментларнинг индукцияланиши барбитуратлар юборилганда 10 с ўтгач кузатилади ва ферментатив реакциялар тезлиги бир неча баробарга ортади. Шунинг учун барбитуратлар билвосита антикоагулянтлар, хинидин, хлорпромазин, фенилбутазон, стероидли гормонлар, учциклик 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 метаболитларга эга эмас. Зопиклоннинг организмдан ярим чиқарилиш даври 3,5–6 с, золпидемники эса – 1,5–4 с, шу сабабли улар тез ва қисқа муддатли уйқу чақириш хусусиятига эга. 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. Кўпинча, кейинги таъсирнинг асоратлари ёки симптомлари – кун давомида уйқучаилик, иш қобилияти, диққат-эътиборнинг пасайиши, кайфиятни ёмонлашиши каби белгилар кузатилади. Бу симптомлар одатда, эътибор ва тез реакцияни 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 қобиғига кучли қўзғатувчи таъсир кўрсатади ва кўпинча терида аллергик 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 ахволини назорати остида дозани секин-аста ошириб бориш керак.

Уйқу чақирувчи препаратларни нафас фаолияти бузилган, нафас йўлларининг 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 танаффус қилиш, бемор аҳволи 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 кўтарадилар. Баъзи беморларда зопиклон оғиз қуриши ва аччиқ таъм хисси, золпидем эса – хотира ва психомотор координацияни бироз бузилишини чақириши мумкин.

Бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсирлари

Шифокор замонавий уйқу чақирувчи ДВ билан даволаш ўтказганида уларнинг самарадорлиги ва чақириши мумкин бўлган ножўя таъсирларини назарда тутиши керак. Кундалик ҳаётда уйқу чақирувчи ДВ алкоголь билан ўзаро таъсирлашиши натижасида МНТ кескин сўндирилиши ва жиддий асоратларга олиб келиши 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 охирларигача 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 хусусиятини очилиши тўсатдан бўлди. Австралиялик изланувчи Кейд денгиз мушукларига психик беморларнинг сийдигида гўёки 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 ундади: 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 ҳужайра қобиғининг функционал турғунлаштирувчиларини бошқарилишида иштирок этади. Катта дозаларда карбамазепин ва вальпроат кислотаси литий тузларига ўхшаб гиппокампда, 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 ҳужайра қобиғи сатҳида Na^+ иони учун ўтказувчанлик ва улар орқали моновалент катионлар ўтказилишини бошқарилишини сўндирилиши ҳисобига нейронал ўтказувчанликни тўхтатади. Бу препаратларнинг марказий самараси бензодиазепинли ва опиатли 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 антиманиакал 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 йўлларидан 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 тишча 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. Антиманиакал 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 чақириши мумкин.

Литий тузларини диуретиклар (осмотик ва карбоангидраза ингибторларидан ташқари) билан қўллаш мумкин эмас. Литий тузлари билан суст кальций каналлари блокаторларини биргаликда қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, чунки ножўя таъсирлар (кўнгил айниши, 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 ритмини 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 киради.

Ножўя таъсирлари

Препарат билан заҳарланишнинг 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 давомида бир текис сўрилади ва сутка давомида 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 метаболизмини 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 метаболизмини тезлаштиради; перорал контрацепция воситалари самарадорлигини пасайтиради; теофиллин, билвосита антикоагулянтлар ва бошқа тутқаноққа қарши ДВ қондаги миқдорини камайтиради. Карбамазепин имипраминнинг метаболизмини 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 заҳарланишнинг белгиларига нистагм, мувозанат ва координациянинг бузилиши, ЭКГ белгилар – суст 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 дипрессияни даволашда МАО 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 МАО ингибирлашини (изониазид бундай таъсир кўрсатмйди) 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 – дибензазепин эди. Унинг фенотиазинлардан фарқи шундаки, олтингугурт атоми этиленли кўприкчага алмашиб, дибензазепинларга 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* амфебутамон, нефазодон, миртазапин, ребрксетин, тразодонлар киради. Самарадорлиги бўйича янги антидепрессантлар классик препаратлардан устун эмас, аммо уларни нисбатан хавфсизлиги ва яхши кўтарилиши, бу гуруҳ препаратлари орасидан кўпроқ буюриладиган препаратлар қаторига олиб чиқди.

Таъсир механизми ва фармакодинамикаси

Учциклик антидепрессантлар ва норадреналинни қайта ушланиб қолинишининг бошқа ингибиторлари. Антидепрессантларнинг таъсир механизми ҳақидаги билимимиз чекланган. Маълум бўлган исботларни кетма-кет таҳлил қилишни эса, аффектив бузилишларнинг келиб чиқишини ишончли психобиологик теориясини йўқлиги қийинлаштиради. Ёнбош занжир тузилишининг иккиламчи аминлари ва учламчи аминларнинг N-деметилланган метаболитлари кўринишидаги учциклик антидепрессантлар норадреналинни қайта ушланиб 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 енгиллаштирувчи таъсир кўрсатиб, дофаминергик охирларда норадреналин миқдорини аввалам бор, бош мияда (адренергик охирлар дофаминергик охирларга нисбатан

кўп) оширади. Бундан ташқари, учциклик антидепрессантлар олдинги мияда дофаминергик ўтказишни билвосита енгиллаштириш йўли билан D_2-ауторецепторлар десенситизациясини чақириши мумкин. Бу таъсир натижасида кайфиятни яхшиланиши 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 қўзғатувчи α_1-адренорецепторларини фаоллашиши ва тормозловчи α_2-адренорецептор ва D_2-ауторецепторларни десенситизацияланиши натижасида серотонинергик ва балки, дофаминергик ўтказувчанликни билвосита енгиллашиши 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 тешикда серотонин миқдорини ортиши постсинаптик 5-НТ-рецепторларнинг кўп сонли турларини фаоллашуви билан кечади. Бу рецепторларни рағбатланиши натижасида гуруҳ препаратларига хос бўлган ножўя 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 безовталик 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 митохондриал фермент. Бу фермент нерв охирлари, 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. МАО иккита асосий тури – асосан серотонинга таъсир этувчи ва *клоргилин* билан танлаб ингибирланувчи МАО А ҳамда асосан фенилэтиламинларга таъсир этувчи ва *селегилин* билан танлаб ингибирланувчи МАО В фарқланади. Иккала тур ҳам кўпгина хайвонларнинг жигар ва бош миясида аниқланган. Одамнинг серотонинергик ва адренергик нерв охирлари ва ичагида асосан МАО А, тромбоцитларда эса – МАО В аниқланган.

МАО А ингибиторлари МАО В ингибиторларига кўра, антидепрессант сифатида самаралироқ. МАО В 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) МАО А блоклаб ёки амфетаминсимон метаболитлар ҳосил бўлишига олиб келиб, антидепрессив таъсир ҳам кўрсатиши мумкин.

МАО А танлаб таъсир этувчи қайталовчи инигибиторлари қисқа вақт таъсир кўрсатади, танлаб таъсир кўрсатмайдиган ингибиторларга нисбатан тирамин ва бошқа симпатомиметикларнинг гипертензив таъсирини камроқ кучайтиради.

Ҳозирги вақтда қўлланаётган МАО 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. МАО ингибиторларининг антидепрессив таъсири МНТ 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, амитриптиллин 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. Гидроксилланган 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 учцикликлик антидепрессантларнинг N-деметилланган метаболитлари дастлабки препаратларга нисбатан икки баробар секин чиқарилади. Шунга қарамай, бу препаратларнинг кўпчилиги 7–10 сутка давомида инактивацияланади. Бироқ, протриптиллин 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. МАО

ингибиторларининг кўпчилиги ҳам узоқ вақт таъсир кўрсатади. Шу билан бирга, МАО А қайта ушланиб қолиниши ингибиторлари (масалан, брофаромин, моклобемид) қисқа вақтли таъсир кўрсатади.

Кўпчилик антидепрессантларнинг метаболизми жигарнинг микросомал ферментлари – цитохром Р-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 қўрқувни ўткир эпизодларида ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган, кейинчалик улар «ваҳима хуружлари» деб атала бошланди. Ўтказилган текширишлар шуни кўрсатдики, МАО 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 – учиклик 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 кузатилади.

• *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), наркоплексиядаги катаплексия, мактаб фобияси ва эътиборни бузилиши билан кечадиган гиперкинетик синдромлар киради.

Қарши кўсатмалар

• 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 хушни 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 кўнгил айниши, қусиш, бош оғриши ва жинсий бузилишларни (эркакларда эякуляция ва аёлларда оргазмни бузилиши) чақиради. Баъзи препаратлар – биринчи навбатда флуоксетин, акатизияни эслатувчи қўзғалувчанлик ва безовталик 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, аспирин, аминофеназон, скополамин ва фенотиазин каби препаратлар учциклик антидепрессантлар билан қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш учун рақобатлашади. Натижада, антидепрессантларнинг зардобдаги эркин, фармакологик фаол шаклларининг 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 деподан 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), метилксантин (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.

Синдноминлар 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 потенцияни пасайиши, тана вазнини камайиши, хушни бузилиши ёки делирий, тактил ва оғриқ сезгирлигини ортиб кетиши, титраш, мушаклар тортишиши, қулоқ 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, аллергик 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 яхшилайди 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 (пресинаптик дофаминли рецепторларни фаоллаштириш) асосида тормозланиш ва чарчаш ривожланади. Дорига 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 орттанда, барорецепторларни фаоллашиши натижасида амфетамин парадоксал равишда брадикардия чақириши мумкин.

Амфетамин кўз қорчиғларини кенгайтиради ва шиллиқ қобиқларни 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 pH муҳитига боғлиқ: 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 қўзғалувчанлигини ортиб кетишига олиб келади. Психостимуляторлар нейролептикларнинг антипсихотик фаоллигини пасайтиради.

Амфетаминни бир вақтда β-адреноблокаторлар (лабетололдан ташқари) билан қўллаганда гипертензия ва кучли брадикардия, ҳатто ўтказувчанликни 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, чой ёки алкоголсиз ичимлик — «Кола» ичимлиги кўринишида истеъмол қилади. Кофеин бош мия пўстлоғида қўзғалувчанлик 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 қўзғатади, орқа мия қўзғалувчанлигини ортиши ҳисобига скелет мушакларининг иш қобилияти ортади. Коллаптоид 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 секинлашиши 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 қўзғалиши натижасида юрак қисқаришлар сони камаяди, катта дозаларда эса аксинча, периферик таъсир устун бўлиши сабабли тахикардия ривожланади.

Натрийнинг каналчали реабсорбциясини камайиши ва келтирувчи артериолаларнинг 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 миядаги катехоламинлар миқдорини оширади, гликогенолиз ва липолизни рағбатланиши ҳисобига плазмадаги глюкоза миқдорини қисқа муддатга оширади.

Фармакокинетика

Кофеин МИЙ тез сўрилади, pH 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 ортиқ (3 чашка кофе) кофеин истеъмол қилиш тавсия этилмайди. Сут безларига кофеин кам миқдорда ўтади. Она сутидаги кофеин миқдори она қонидаги кофеиннинг 1 % ташкил этса ҳам, бола организмида кофеин йиғилиши мумкин.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлари

Кофеинни ксантинлар (эуфиллин, теофиллин ва ҳ.), бронкенгайтирувчи 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 камайтириши мумкин ҳамда кальцийни МИЙ сўрилишига тўсқинлик қилади.

Сиднониминлар

Сиднониминлар гуруҳидаги психостимуляторларнинг фармакологик таъсири асосан, адренорецепторларни фаоллашуви ва МАО қисқа муддатга ингибирланиши билан боғлиқ. Бу препаратлар амфетаминга хос бўлган периферик таъсирларни деярли чақирмайди. Сиднофенда МАО 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, ишлаш қобилиятини 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 холиноблокловчи воситалар таъсирини кучайтириб юбориши мумкин. Метилфенидат қон плазмасидаги фенитоин, фенобарбитал ва билвосита антикоагулянтлар миқдорини оширади.

НЕЙРОМЕТАБОЛИК РАҒБАТЛАНТИРУВЧИЛАР (НООТРОПЛАР, ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЛАР ВА АДАПТОГЕНЛАР)

Бош мия қонининг минутли ҳажмини 15–20 % қабул қилади. Тизимли артериал босим ўзгарганида қоннинг доимий оқимини сақланиб туриши магистрал артериялар, асосан, ички уйқу ва умуртқа артериялар тизимидаги қаршиликни 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 – шохкуя (спориньа) 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 қўзғалувчанлигини 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, қўрқув 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 фаоллиги билан боғлиқ. Клиник самарадорлиги бўйича таққосланганда, ниперголин 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 бўғигул унумлари

Бу препаратларнинг таъсир механизми фосфодиэстеразани ингибирланиши, тўқималарда цАМФ миқдорини ортиши билан боғлиқ. Винкамин ва винпоцетин МНТ катехоламинлар миқдорини ошириши мумкин. Уларга томирли ва метаболик таъсир хос, тромбоцитлар агрегациясига таъсир кўрсатади, бош мия томирлари қаршилигини пасайиши фонида веноз оқимини қайтиши меъёрлашади. Бош мия қон оқими

асосан ишемия соҳасида ортади. Бу гуруҳ препаратларини инсультнинг ўткир даврида қўллаш мумкин. Даволаш натижасида бош мия ва ўчоқли симптомлари камаяди, хотира, диққат-эътибор, интеллектуал қобилият яхшиланади. Препаратлар қўлланганида 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 ножўя таъсирлар чақириши мумкин. Парентерал юборилганда бош айланиши, «қизиб» кетиш хисси, юзни қизариб кетиши, юбориш жойида тромбофлебитлар ривожланиши мумкин. Препаратни ичишга қабул қилганда бундай ножўя таъсирлар кузатилмайди.

Кальций антагонистлари

Сует кальций каналлари гуруҳидаги препаратларни қўллаганда бош миядаги ишемик жараёнларга ижобий таъсир кўрсатилади. Ҳужайрага кальций ионлари киришини камайтириши 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 айланиши 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 ножўя 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 спазмини (спазми) ингибирлайди. Препарат кўпроқ гипоперфузия соҳасидаги бош мия қон оқимини оширади, ишемияда нерв ҳужайраларига ҳимояловчи таъсир кўрсатади. Бош мия ичи босимини ўзгартирмайди ва мия тўқимаси шишини чақирмайди, шу сабабли, препарат инсультнинг 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, ҳужайрада 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 томирларининг 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 ҳужайраси 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 енгиллаштиради. Бундан ташқари, ана шу гуруҳга мансуб препарат – пирацетам бош миянинг интегратив фаолиятига таъсир кўрсатиб, ярим шарлар орасидаги боғни яхшилайди 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) – пўстлоққа таъсир кўрсатувчи ГАМК-ергик модда ҳисобланади. Препарат оксидланувчи-тикланувчи жараёнларни фаоллаштиради, гипоксияга бўлган чидамлиликни оширади, бош мия қон оқимини яхшилайди, нейронларда РНК синтезини кучайтиради. Пирацетам ярим шарлар орасидаги боғни ва неокортикал бирикмалардаги синаптик ўтказувчанликни яхшилайди. 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, безовталик, кўнгил айниши, таъсирчанлик, бош оғриши кузатилиши мумкин.

Препаратни буюришга қарши кўрсатмалар – психомотор безовталик, 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 цереброваскуляр етишмовчилик
- Ишемик инсульт

• Бош ва орқа миянинг 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 ноҳушлик, диарея ёки қабзият, кўнгил айниши.
• 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 етишмовчилиги
• Эпилептик статус

Бошқа ДВ билан ўзаро таъсирлари:

• Антидепрессантлар ва аминокислота эритмалари билан биргаликда қўлланганда, уларнинг таъсири ортади (аддитив таъсир).
• Церебролизин pH муҳитни ўзгартирадиган эритмалар билан номутаносиб.

Охирги йилларда бош мия қон айланишининг ўткир бузилишларида юқорида 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 мия ферментлари таъсирида холин ва альфосцератга парчаланади, улар эса, глицерофосфаттача биотрансформацияланади. Холин ацетилхолин синтезида иштирок этиб, нерв импульсларини ўтказади ва бош мия фаолиятини яхшилайди, глицерофосфат эса, нейрон қобиғларидаги фосфатидилхолиннинг ўтмишдоши ҳисобланади.

Медотилин церебрал қон оқимини яхшилайди, бош мияда метаболик жараёнларни кучайтиради, бош миянинг ретикуляр формацияси таркибини фаоллаштиради ва бош мияни 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.

Цитиколин (Цераксон) – цитидин ва холиннинг табиий эндоген бирикмасидир. Ҳужайра қобиғининг асосий таркибий компоненти – фосфатидилхолиннинг синтезидаги оралиқ метаболитдир.

Организмга киритилган экзоген цитиколин ичак девори ва жигарда гидролизланиб, цитидин ва холинга парчаланади. Тизимли қон оқимига 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 тургунлашишига кўмаклашади. Нерв ҳужайраларида Na^+/K^+-насос фаоллигини тикланишига, антиоксидант тизим фаоллиги сатҳини ортишига 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 инсульт беморларида мия инфаркти ҳажми камаяди. Сурункали қон-томир етишмовчилиги жараёнлари билан боғлиқ когнитив етишмовчиликнинг ўрта даражаларида цитиколин препарати когнитив фаолиятни яхшилаш хусусиятига эга экани тасдиқланган.

Препарат ичишга қабул қилиш учун суюқлик **(Цераксон 100 мг/мл-30 мл)** ва инъекция учун **(Цераксон 1000 мг/4 мл)** эритма шаклларида чиқарилади.

ФОЙДАЛАНГАН АДАБИЁТЛАР РУЙХАТИ

1. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей, М., 1993.
2. *Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин 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., Уэлан А.* Терапевтический справочник Вашингтонского Университета, М., 1995.
9. *Грэхамм-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. *Кирющенков 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. *Лепахин 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-услубий қўлланма), Т., 1996.
26. *Махкамова Р.К.* Гемостазга таъсир этувчи дори воситаларнинг клиник фармакологияси (ўқув-услубий 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 ножўя 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 организмига кўрсатадиган таъсирлари ... 136
Эмизикли аёлларда клиник фармакологиянинг ўзига хос тамойиллари ... 147

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-анренорецепторлар 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 воситаларнинг 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 воситаларнинг клиник фармакологияси 212
13-боб. Гемостазга таъсир этувчи дори воситаларнинг 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 дисбактериозида 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

Замбуруғга 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
Иммунодепрессантлар 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:

«Nica 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 **«Гедеон Рихтер»** ОАЖ арсеналида мазкур қўлланмада кўрсатиб ўтилмаган, аммо, клиник амалиётда кенг қўлланадиган қуйидаги дори воситалар мавжуд:

Ардуан (пипекуроний бромид)
Бромкриптин-Рихтер (бромкриптин мезилат)
Вермокс (мебендазол)
Винбластин – инъекция учун эритма (винбластин сульфат)
Гинфорт – вагинал крем (бутоконазол)
Декарис (левамизол)
Долфорин – терапевтик трансдермал тизим
Калипсол – инъекция учун эритма (кетофен)
Калумид (бикалутамид)
Куриозин – гель 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 левогистрел 0,05 мг)
Эскапел (левоногестрел)

И.Р.МАВЛЯНОВ, Р.Қ.МАҲКАМОВА, П.С.КАЦ

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

Муҳаррир *А.Ш.Қосимов*
Бадиий муҳаррир *Ш.Х. Мирфаёзов*
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 $70x100^{1}/_{16}$. Офсет босма. 38,38 шартли босма тобоқ. 38,0 нашр тобоғи.
Адади 2300 нусха. 222 рақамли буюртма.

Ўзбекистон Матбуот ва ахборот агентлигининг
Ғафур Ғулом номидаги нашриёт-матбаа ижодий уйида чоп этилди.
100128, Тошкент, Шайхонтоҳур кўчаси, 86.

Интернет манзилимиз: www.iptdgulom.uz
E-mail: iptdgulom@sarkor.uz



Мавлянов Искандар Рахимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Европа Табиий Фанлар Академиясининг ҳақиқий аъзоси, Россия Федерацияси Тиббий-техника Фанлари Академиясининг мухбир аъзоси.
400 дан ортиқ чоп этилган илмий ишлар муаллифи.
У раҳбарлигида 11 тиббиёт фанлари доктори ва 21 та номзоди тайёрланган.



Маҳкамова
Раъно Қамаритдиновна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент.
50 дан ортиқ чоп этилган илмий ишлар муаллифи.



Кац Паина Сиднеевна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент, олий тоифали шифокор, соғлиқни сақлаш аълочиси, 140 дан ортиқ чоп этилган илмий ишлар муаллифи.

ISBN 978-9943-03-444-0
9 789943 034440