

**Yu. M. MAMADOV, M. A. XO'JAMBERDIYEV,
B. Yu. MAMATOV**

UDK: 615(075)

KLINIK FARMAKOLOGIYA

*O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi
farmatsevtika va tibbiyot institutlarining talabalari uchun
darslik sifatida ruxsat etgan*

TOSHKENT
«TURON-IQBOL»
2010

BBK 52.81ya73

M 23

UDK: 615(075)

Yu. M. Mamadov, M. A. Xo'jamberdiev, B. Yu. Mamatov

Tibbiyot institutlarining davolash va pediatriya kulliyotlari talabalari va amaliyot vrachlari uchun

Taqrizchilar: **A. V. Yoqubov** – Toshkent tibbiyot Akademiyasi, klinik farmakologiya kafedrası mudiri, t.f.d., professor

I. R. Mavlonov – Toshkent tibbiyot Akademiyasi, klinik farmakologiya kafedrası professori

Mamadov, Yu. M.

M 23 **Klinik farmakologiya:** farmatsevtika va tibbiyot institutlarining talabalari uchun darslik / Yu. M. Mamadov, M. A. Xo'jamberdiev, B. Yu. Mamatov. – 3-qayta ishlangan va to'ldirilgan nashri. – T.: «Turon-Iqbol», 2010. – 576 b.

BBK 52.81ya73

Darslikda klinik farmakologiyaning umumiy va xususiy savollari, aniq kasallik va sindromda bemorga dorining klinik va farmakologik tavsifidan kelib chiqib, samarali va xavfsiz dori va dorilar aralashmasini tavsiya qilish, o'tkazilayotgan farmakoterapiyani samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish usullari kabi, umumiy amaliyot vrachlari uchun dolzarb masalalar yoritilgan.

Darslik farmatsevtika, tibbiyot institutlari davolash va pediatriya kulliyotlari talabalari hamda amaliyot vrachlari uchun mo'ljallangan.

ISBN 978-9943-14-131-5

Mamadov Yu. M., Xo'jamberdiev M. A.,
Mamatov B. Yu., 2007-yil.

© «TURON-IQBOL» MCHJ nashriyoti, 2010-yil.

«Biz o‘z iste’dodli, fidoiy bolalarimiz, farzandlarimizga bilim va kasb cho‘qqilarini zabt etishi uchun qanot berishimiz kerak».

Islom Karimov

SO‘ZBOSHI

Farmakologiyaning taraqqiyoti amaliy tibbiyotning yuqori samarali dori vositalari bilan boyishiga olib keldi. Farmakologiyani amaliyot bilan bog‘laydigan klinik farmakologiya fanining bosh maqsadi talabani bemorga samarali, xavfsiz dori tanlash, tavsiya etish, o‘tkazilayotgan farmakoterapiyani samaradorligi va xavfsizligini ta‘minlash hamda nazorat qilishni o‘rgatishga qaratilgan.

Darslik Oliy va o‘rta maxsus ta‘lim va sog‘liqni saqlash vazirliklari, Oliy va o‘rta maxsus ta‘lim muammolari instituti tomonidan klinik farmakologiya fanidan umumiy amaliyot shifokorlari tayyorlash uchun 2002-yilda tasdiqlangan namunaviy dastur asosida yozilgan.

Darslikda klinik farmakologiyani umumiy va xususiy masalalari yoritilgan.

Darslikni ushbu nashri o‘tgan II nashriga (Toshkent, «Ibn Sino». 2003) nisbatan qayta ishlandi, yangi ma‘lumot va boblar bilan to‘ldirildi.

Ushbu darslik diplomdan keyingi malaka oshiruvchilar (klinik ordinatorlar, magistrlar) va amaliyot vrachlari uchun ham foydali.

Darslikni tayyorlashda, jihozlashda Respublikamizda, chet el-larda, bazis va klinik farmakologiyadan etakchi olimlar (M. N. Maxsumov, S. S. Azizova, P. S. Kats, I. R. Mavlyanov, V. G. Kukes, N. V. Markova, V. A. Gusel, I. B. Mixaylov, K. N. Lourents, Bertram G. Katsung)lar tomonidan yozilgan amaldagi qo‘llanma va darsliklardan foydalanildi.

Amaldagi o'quv rejalarida fanni o'qitish uchun ajratilgan soatlarni chegaralanganligi sababli darslikda onkologiya, endokrinologiya, dermatovenerologiyada ishlatiladigan dori guruhlari maxsus yoritilmadi.

Darslikda asosan bemorga samarali va xavfsiz dori tanlashda qo'l keladigan dori vositalarining kliniko-farmakologik tavsifi yoritildi.

Ko'p yillik pedagogik tajribamizdan va talabalar istagidan kelib chiqib, darslik oxirida dorilardan o'tkir zaharlanishda tez yordam ko'rsatish prinsiplari, klinik retseptura, bemorga samarali, xavfsiz dori tanlash uchun qo'l keladigan asosiy guruh dori vositalarining farmakokinetik va farmakodinamik ko'rsatkichlari va boshqa materiallar ilova qilingan.

Klinik farmakologiya darsligi kdan lotin tilidagi birinchi o'quv adabiyoti bo'lib, kamchiliklar va nuqsonlardan holi emas. Shu sababli darslik haqida o'z fikr-mulohazalarini bildirgan mutaxassislarga mualliflar minnatdorchilik bildiradilar.

Mualliflar

MUQADDIMA

Respublikamiz mustaqillikka erishgach, Prezident Islom Abdug‘anievich Karimov O‘zbekiston Respublikasi Oliy majlisining IX sessiyasida «Barkamol avlod – O‘zbekiston taraqqiyotining poydevori» mavzusida so‘zlagan nutqida (1997-yil 29-avgust), zamon talablariga javob beradigan yuqori malakali, raqobatdosh mutaxassis kadrlar tayyorlash muammosiga to‘xtab, «...ta‘lim darslikdan boshlanadi..., eski qolipda, mustabid davrda yozilgan darsliklardan foydalanib, eski mafkuradan xalos bo‘lmasdan, bolalarimizni yangicha fikrlashga o‘rgata olmaymiz! Axir, darsliklarda millat fikrining, millat tafakkuri va millat mafkurasining eng ilg‘or namunalari aks etishi kerak emasmi? Biz darslik yaratishga eng ilg‘or va eng sharaflı vazifa sifatida qarashimiz, yaxshi darslik yaratgan odamlarni boshimizga ko‘tarishimiz kerak...» degan edi.

Ushbu nutqda keltirilgan asosiy xulosalar davlatimizning «Ta‘lim to‘g‘risida» (1997) va «Kadrlar tayyorlash milliy dasturi» (1997) o‘z aksini topdi va «Uzluksiz ta‘lim tizimi uchun o‘quv adabiyotlarining yangi avlodini yaratish konsepsiyasi»ga (2002) asos qilib olindi. Zamon talabidan kelib chiqib, raqobatdosh, yuksak ma‘naviy va axloqiy talablarga javob beradigan mutaxassis tayyorlashga imkon beradigan, hozirgi kunda farmatsevtika va tibbiyot oliy o‘quv yurtlarida o‘quv rejasida o‘qitiladigan fanlar ichida o‘z o‘rnini egallagan Klinik farmakologiya fanini o‘qitish bo‘yicha Respublikamizda va chet ellar mavjud tajribalarga suyanib darslik yaratish ustida keng qamrovli ishlar olib borildi. Va nihoyat, 2003-yil «Ibn Sin» tibbiyot nashriyoti tomonidan mualliflarning o‘zbek tilida bitilgan «Klinik farmakologiya» darsligi chop etildi.

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi 2005-yil 12-sentyabrdagi 440-sonli buyrug‘i bilan ushbu darslikning lotin alifbosidagi nusxasi Andijon Davlat tibbiyot institutida tayyorlanishi rejalashtirilgan.

O‘zbekiston Respublikasi Oliy va o‘rta maxsus ta‘lim vazirligining 2009-yil 26-fevraldagi 51-sonli buyrug‘iga asosan Yu.M. Mama-dov, M.A. Xo‘jamberdiyev, B.Yu. Mamatovlarning «Klinik farmako-

logiya» nomli lotin tilidagi darsligi Respublika Oliy tibbiyot o'quv yurtlari talabalari uchun o'quv adabiyoti deb chop etishga ruxsat etildi (O'quv adabiyotlari grifi guvohnomasi 031-son).

Darslik 2 qism va 30 bobdan iborat. 1-qismda – fanning maqsadi, vazifalari, dori vositalarining farmakodinamikasi, farmakinetikasi, o'zaro va salbiy ta'siri, fanning pediatriyaga xos tomonlari (1–9 boblar); 2-qismda – organizmning turli tizimlari kasalliklarida ishlatiladigan guruh dorilarini klinik-farmakologik tavsifi (10–30 boblar) yoritilgan.

Lotin alifbosida tayyorlangan ushbu nashr, darslikning krillda chop etilgan 2-nashridan tubdan farq qilib, yangi materiallar, boblar bilan to'ldirilgan, illustrativ materiallarga boy.

Darslik 47 ta jadval, 27 ta rasm va 12 ta rangli shakllar bilan jihozlangan, ushbu ko'rgazmali materiallar fanni o'zlashtirishni osonlashtiradi.

Yangi dori vositalarini sog'lom yoki bemor odamda sinab ko'rish fanning asosiy vazifasi ekanligidan kelib chiqib, ushbu masaladagi dunyo tajribasi 9-bobda yoritildi.

Stenokardiya, miokard infarkti, miya qon tomirlari buzilishlarida ishlatiladigan zamonaviy dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi 13-bobda o'z yechimini topgan.

Hozirgi kunda dunyoda sil kasalligi keng tarqalganligi sababli, silga qarshi dorilar klinik va farmakologik tavsifi kitobning 17-bobida mukammal yoritilgan.

Inson o'limiga ko'proq sabab bo'layotgan yurak ishemik kasalligi, miokard infarkti, insult, qand kasalligi, gangrena kabi noxush asoratlarning bosh sababchisi bo'layotgan qonda ortib ketgan lipoproteinlar xolesterin va triglitseridlar miqdorini normallashtiradigan gipolipidemik dori vositalarining tavsifi 21-bobda zamonaviy ilm nuqtayinazardan yoritildi.

Darslik oxirida amaliy mashg'ulotlar vaqtida ishlatiladigan kerakli materiallar ilova qilingan.

Darslikda ilm-fan jadal taraqqiy etayotgan, zamonaviy axborotlar kommunikatsiya tizim vositalari amaliyotga keng joriy etilayotgan zamonda, ta'lim oluvchilar oldiga ularni jadal egallash bilan bir qatorda muntazam va mustaqil ravishda bilim izlash ishiga ham o'rin qoldirilgan.

Darslik vrachga klinik farmakologiyaning bosh maqsadi – samarali, xavfsiz, individual farmakoterapiyani o'tkazish va nazorat qilish ishiga ilmiy yondashishga ko'maklashadi.

I QISM

UMUMIY KLINIK FARMAKOLOGIYA

1-bob. Klinik farmakologiya fani maqsadi, vazifalari va qisqacha tarixi, boshqa fanlar orasida tutgan o'ri

Farmakologiyaning taraqqiyoti amaliy tibbiyotni yuqori samarali dori vositalari bilan boyishiga olib keldi. Texnikaviy taraqqiyot bugungi kunda ilmiy va amaliy tibbiyotda dorilarning inson organizmiga ta'siri haqida to'plangan dunyo tibbiyoti tajribasini e'tiborga olib, Jahon Sog'liqni Saqlash tashkiloti 1971-yili «**Klinik farmakologiya**»ni alohida fan sifatida e'tirof etdi. Bundan maqsad dorilar farmakodinamikasi, farmakokinetikasi, o'zaro va salbiy ta'sirlarini klinik o'rganishni hozirgi zamon texnikaviy asosda chuqurlashtirishni ko'zda tutadi.

Klinik farmakologiya – aniq kasallik yoki sindromda bemorga dorining klinik va farmakologik tavsifidan kelib chiqqan holda samarali dori tanlash, samarali va xavfsiz dorilar aralashmasini tavsiya etish hamda o'tkazilayotgan farmakoterapiyaning samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish haqidagi fandır.

Demak, **klinik farmakologiyani** bosh maqsadi – samarali, xavfsiz, individual farmakoterapiyani o'tkazishni ta'minlashdan iborat.

Klinik farmakologiya fani yosh bo'lsa-da uning hal qiladigan masalalari hozirgi kun tibbiyot amaliyoti uchun dolzarbdir. Jahon Sog'liqni Saqlash tashkiloti ekspertlari ta'kidlashicha klinik farmakologiya fani vazifalari quyidagilardan iborat:

1. Dorilarni samarali, xavfsiz ishlatish yo'llarini ishlab chiqish bilan farmakoterapiya sifatini oshirish.

2. Yangi dorilarni klinik sinovdan o'tkazish: dorilarning farmakodinamikasi, farmakokinetikasi o'zaro va salbiy ta'sirlari haqida ilmiy-amaliy ma'lumotlar to'plash (ilmiy qidiruv ishlar).

3. Dorilarni inson organizmiga ta'siri haqidagi dunyo amaliyotida to'plangan ma'lumotlarni yig'ish va o'qitish (ilm tarqatish).

4. Ilmiy tekshirish laboratoriyalari va dorilar salbiy ta'sirini o'rganish markazlarini tashkil qilish.

Farmakologlar M. D. Mashkovskiy, S. V. Anichkov, V. V. Zakusov, A. V. Valdman, D. A. Xarkevich, N. N. Kompanejev, I. K. Komilov, U. B. Zokirov, S. S. Azizovalarning farmakologiya sohasidagi ishlari Sobiq Ittifoq va Respublikamizda klinik farmakologiya fanining tashkil topishida asos bo'lib xizmat qildi.

Klinik farmakologiya va farmakoterapiya asoschilari qatoriga Sharqning buyuk qomusiy olimi va tabibi Abu Ali ibn Sino va rus fiziologi I. P. Pavlov va terapevtlar B. E. Votchal, B. A. Abramovlarni kiritish mumkin.

Klinik farmakologiya fanining rivojiga Rossiyada K. M. Lakin, V. G. Kukes, V. K. Lepaxin, Yu. D. Ignatev, Yu. B. Belousov, N. V. Markova, V. A. Gusel, I. B. Mixaylov, respublikamizda – Q. N. Najmitdinov, R. I. Inog'omov, I. R. Mavlonov, A. V. Yakubov, V. Z. Magzumov, N. V. Agzamova Yu. M. Mamadovlar o'zlarining bu sohadagi ishlari bilan hissa qo'shdilar.

Klinik farmakologiya fani mediko-biologik fanlar (farmakologiya, fiziologiya, bioximiya, mikrobiologiya, patologik fiziologiya va anatomiya) hamda klinik fanlar (ichki kasalliklar propedevtikasi va klinik biokimyo laboratoriya ishi, ichki kasalliklar, jarrohlik, akusher-ginekologiya) bilan chambarchas bog'liqdir. Klinik farmakologiya fani vrachni kundalik ishida uchraydigan samarali, xavfsiz, individual dori tanlash, samarali dorilar aralashmasini tavsiya etish, o'tkazilayotgan farmakoterapiyani nazorat qilish kabi dolzarb masalani hal qilishda ko'maklashadi.

2-bob. Klinik farmakodinamika. «NISHON» molekularining kimyoviy tabiati, dori vositalarining spetsifik, nospetsifik va selektiv ta'siri

Farmakodinamika – dori moddalarining biologik obyekt va inson organizmiga ta'siri natijasida kclib chiqadigan o'zgarishlarni o'rganadi.

Dori moddalarining farmakologik ta'siri ularning maxsus makromolekulalar «nishon» hujayra bilan o'zaro ta'siriga bog'liq.

«Nishon» hujayra sifatida retseptor qurilmalari, ion kanallari, fermentlar, transport tizilmasi va genlar ishtirok etishi mumkin.

Retseptor – dorilar bilan o'zaro ta'sir qiladigan substrat makromolekulari tarkibidagi faol guruhlar bo'lib, moddaga xos ta'sirni ta'minlaydi.

4 turdagi retseptor qurilmalari farqlanadi:

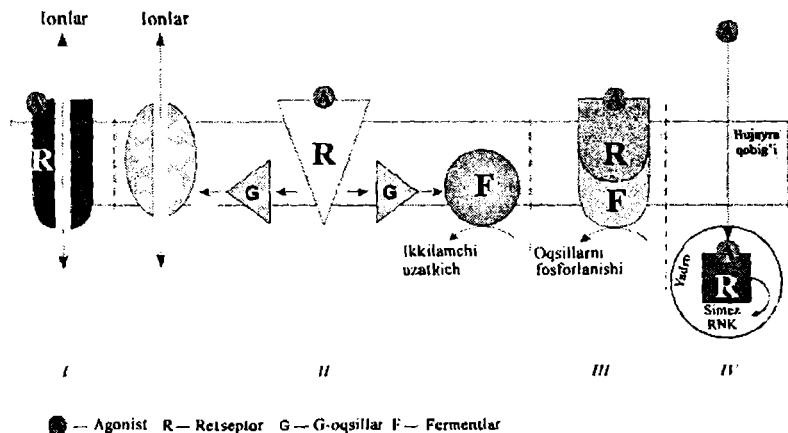
I. Ion kanallarini ishini to'g'ridan to'g'ri nazorat qiluvchi retseptorlar. Bu turdagi retseptorlarga n-xolinretseptorlar, GAMK_A-retseptorlari, glutamat retseptorlari kiradi.

II. «G-oqsillar – ikkilamchi uzatkichlar» yoki «G-oqsillar – ion kanallari» turidagi retseptorlar. Bu turdagi retseptorlar ko'pgina gormon va mediatorlar uchun mavjud (m-xolinoretseptorlar, adrenoretseptorlar).

III. Effektor fermentlar ishini to'g'ridan to'g'ri nazorat qiluvchi retseptorlar. Ular tirozinkinaza bilan bog'langan bo'lib, oqsillarni fosforlanishini nazorat qiladi. Insulin va ba'zi o'sish omillari ushbu prinsip asosida tuzilgan.

IV DNK transkripsiyasini nazorat qiluvchi retseptorlar. I–III turdagi hujayra qobig'i retseptorlaridan farqli ular hujayra ichidagi retseptorlar (eruvchi sitozollar yoki yadro oqsillari) hisoblanadi. Bu turdagi retseptorlar bilan steroid va tireoid gormonlar o'zaro ta'sirga kirishadi.

Retseptor turlari



2.1-rasm. Retseptorlar nazoratidagi jarayonlarga agonistlarning ta'sir qilish prinsiplari.

I. Ion kanallari o'tkazuvchanligiga to'g'ridan to'g'ri ta'sir (n-xolinoretseptorlar, $GAMK_A$ -retseptorlar); II. Ikkilamchi o'tkazuvchilarni hosil qiluvchi G-oqsillar orqali ion kanallari va fermentlar faoliyatiga ta'siri (M-xolinoretseptorlar, adrenoretseptorlar); III. Tirozinkinaza ferment faoliyatiga to'g'ridan to'g'ri ta'siri (insulin retseptorlari, o'sish omillari retseptorlari); IV DNK transkripsiyasiga ta'siri (steroid, tireoid gormonlar).

Ko'p hollarda bu qurilmalar nuklein kislotalari, ionlar, nukleotidlar, glikozidlar, sial kislotalari va serebrozitlar saqlovchi oqsil tabiatli makromolekulalar hisoblanadi. Neyromediatorlar bilan o'zaro ta'sir qiladigan qurilmalar ular bilan, ya'ni neyromediatorlar bilan bog'lanadigan hujayra tashqarisiga qaragan gidrofil molekula ligandlarni saqlaydi. Gormonlarni (steroid, tiroksin) sezuvchi qurilmalar hujayra membranasi ichiga ochiladigan gormonlar bilan kompleks hosil qiladigan harakatdagi (ya'ni hujayra ichiga gormon chiqaruvchi) yengil gidrofob ligandlar hisoblanadi.

Qurilmalarning asosiy qismi hujayra membranasi tashqarisida va ichki qobig'ida va hujayra organellalarida joylashgan.

Dorilar ta'sir qiladigan asosiy nuqtasi mediatorlar va gormonal qurilmalar, Na^+ K^+ -ATPaza nasosi, hujayra qobig'idagi Ca^{+2} Na^+ va K^+ kanallar hisoblanadi. Bundan ko'rinib turibdiki, dori moddalari asosan filogenetik determinlangan biologik jarayonlar orqali o'z ta'sirini namoyon qiladi.

Dorilar ta'sir qiladigan qurilmalar kimyoviy tuzilishi jihatidan murakkab va ko'p qirrali bo'lib, tananing turli qatlamlarida joylashgan. (2.1-jadval).

2.1-jadval

Retseptor qurilmalari va ularning turlari

Qurilmalar	Turlari ¹
Adenozin qurilmalari	$\Lambda_1, \Lambda_{2A}, \Lambda_{2B}, \Lambda_3$
α_1 -Adrenoqurilmalari	$\alpha_{1A}, \alpha_{1V}, \alpha_{1C}$
α_2 -Adrenoqurilmalari	$\alpha_{2A}, \alpha_{2V}, \alpha_{2C}$
β -adrenoqurilmalari	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$
Angiotenzin qurilmalari	$\Lambda T_1, \Lambda T_2$
Bradikinin qurilmalari	B_1, B_2
GAMK-qurilmalari	$GABA_A, GABA_B, GABA_C$
Gistamin qurilmalari	N_1, N_2, N_3, N_4
Dofamin qurilmalari	D_1, D_2, D_3, D_4, D_5
Leykotriyen qurilmalari	LNB_1, LTC_1, LTD_4
M-xolinoqurilmalari	M_1, M_2, M_3, M_4
N-xolinoqurilmalari	Mushak va neyron tiplari
Opioid qurilmalari	μ, δ, κ
Prostanoid qurilmalari	$DP, FP, IP, TP, EP_1, EP_2, EP_3$
R purin qurilmalari	$P_{2X}, P_{2Y}, P_{2Z}, P_{2T}, P_{2U}$
Aminokislotalarni qo'zg'atuvchi qurilmalari (ionotrop)	NMDA, AMPA
Y neyropeptid qurilmalari	Y_1, Y_2
Bo'lmacha natriyuretik peptid qurilmalari	ANPA, ANPB
Serotonin qurilmalari	$5\text{-HT}_{1(A-F)}, 5\text{-HT}_{2(A-C)}, 5\text{-HT}_3, 5\text{-HT}_4, 5\text{-HT}_{5(A-B)}, 5\text{-HT}_6, 5\text{-HT}_7$
Xoletsistokinini qurilmalari	CCK_A, CCK_B

¹ Xalqaro nomenklatura.

Dori moddalarining retseptor bilan ta'siri kimyoviy yoki fizik-kimyoviy jarayonlar yordamida yuzaga kelib chiqadi va retseptor faol ligandlar konformatsiyasining o'zgarishi yoki bir necha faol ligandlar guruhlar ta'siri natijasida yuz beradi (allosteriya nazariyasi).

Bu jarayonlar tabiati, kuchi, qaytuvchanligi va davomiyligi dori moddalarining retseptorlar bilan bog'lanish xususiyatiga bog'liq bo'ladi. Bog'lanishning mustahkamligi ikki atom orasidagi elektrostatik o'zaro ta'sirga bog'liq. Bu bog'lanish murakkab jarayon bo'lib, turli xildagi bog'lanishlar ishtirok etishi mumkin, bu ko'proq retseptorning dori moddasi bilan komplementarlik xususiyati bilan aniqlanadi va ularning qay darajada yaqinlashuviga bog'liq bo'ladi (2.2-jadval).

2.2-jadval

Moddalarning «nishon» qurilmalar bilan o'zaro ta'siri

O'zaro ta'siri	Bog'lanishning taxminiy mustahkamligi		Atomlar orasidagi masofaga qarab, bog'lanishning kamayishi (r)
	Kkal/mol	kJ/mol	
Kovalent bog'lanish	50–100	210–420	
Elektrostatik (ion) bog'lanish	5	21	r^{-2}
Ion-dipol bog'lanish	2–5	8–21	r^{-3}
Dipol-dipol bog'lanish	1–3	4–12	r^{-4}
Vodorod yordamida bog'lanish	2–5	8–21	r^{-4}
Vandervaalsov (dispersion) bog'lanish	0,5	2	r^{-7}
Gidrofob ¹⁾ bog'lanish	*		

Dori moddalari va retseptor orasidagi eng kuchsiz bog'lanish – Vandervaal bog'lanish hisoblanadi. Bu bog'lanish dipol bog'lanish yordamida ro'y berib, moddaning sezuvchan tuzilmaga

¹⁾ Qutblanmagan hujayralarni suv ishtirokida bog'lanishi

* CH₂-to'g'ri keladigan 0,7 kkal (3kJ)

maxsus aloqadorligini ya'ni «affinitet»ligini ko'rsatadi. Ko'proq farmakologik ta'sirning boshlanish davrida dori moddalari va retseptor qurilmalari orasida ionli bog'lanish yuz beradi. Bu vaziyatlarda dorilar ta'siri qaytar darajada bo'ladi.

Ba'zi bir moddalar (masalan, alkillovchi moddalar) biologik substratlar bilan mustahkam va qaytmas kovalent bog' hosil qiladi. Dori moddalari va retseptor qurilmalari bilan koordinatsion kovalent bog' hosil bo'lishi katta amaliy ahamiyat kasb etishi mumkin. Masalan, dori moddalari va antidotlar orasidagi bog' (unitiol va margimush orasidagi bog'). Bu bog' mustahkam bo'ladi, chunki bu bog'da retseptor qurilma butunlay ishdan chiqadi. Bu bog'lar xelatlar hosil bo'lishi asosida yotsa, boshqa hollarda dorilardan zaharlanishga sabab bo'lishi mumkin.

Amaliyot nuqtayi nazaridan organizmning funksional buzilishlariga ta'sir qilish maqsadida ishlatiladigan dorilarni retseptor qurilmalari bilan qaytar darajada bog' hosil qilgani ma'qul bo'lsa, yuqumli kasalliklar chaqiruvchilariga ta'sir qiladigan dorilarning kasallik chaqiruvchisi bilan qaytmas bog' hosil qilgani ma'qul.

Dorilarning bir marta kiritilishiga organizm tomonidan berilgan javobning miqdori ikki ko'rsatkich – **birinchidan**, umumiy retseptor qurilmalarining dori bilan band qilingan miqdori, **ikkinchidan**, dorining maxsus retseptor qurilmalarida saqlanib qolish vaqti bilan ifodalanadi. Kiritilgan dorining farmakologik javob kuchini Mixaelis-Menten kintik tenglamasi bilan ifodalash mumkin, ya'ni farmakologik javob dorilar bilan band qilingan retseptor qurilmalari soniga proporsional bo'ladi. Bu hodisa qandli diabetni insulin yoki temir yetishmovchiligida temir preparatlari bilan davolash jarayonida kuzatiladi.

Dori ta'sirining **kuchi** esa, dorilar tomonidan retseptor qurilmalarida hosil qilingan konformatsion o'zgarishlar tezligi va xarakteriga bog'liq. Hamma vaqt ham dori miqdorining ortishi doriga javob miqdorini kuchaytirmaydi, chunki retseptor qurilmalar dori bilan band, shu sababli farmakologik javob kuchaymaydi. Masalan, nitritlar ta'sirini shu mexanizm bilan tushuntirish mumkin, sababi nitritlar chaqirgan farmakologik

samara ular miqdorining ortgani bilan ko'paymaydi. Yuqorida aytilganlardan ko'rinib turibdiki, dorilarning farmakologik javobini miqdoriy aniqlash juda murakkab jarayondir. Bunda retseptor qurilmalarining ahvoli, dorilar bilan reaksiyaga kirishadigan retseptor qurilmalarining joylanishi va ularning tabiatini ko'p tomonlama tahlil qilish yo'li bilan tushuntirish mumkin. Dorilarning retseptor qurilmalari bilan o'zaro ta'sirini bilishning murakkabligi shundaki, ma'lum retseptor qurilmasi bir nechta dori moddalari bilan, dori moddalarining o'zi esa, bir necha funksional retseptor qurilmalari bilan reaksiyaga kirishishi mumkin.

Dori moddalarining retseptor qurilmalari bilan o'zaro ta'sir kuchi va xarakteri farmakologik javob bo'lib, bu jarayon dori moddalarining retseptor qurilmalari bilan to'g'ridan to'g'ri ta'siri, kamdan-kam bu tizim o'zgarishi. kam hollarda esa, reflektor o'zgarish natijasi bo'lishi mumkin.

Farmakologik javob umumiy yoki mahalliy bo'lishi mumkin. Doriga mahalliy javob, dori teriga surtilganda, sepilganda yoki oshqozon-ichak yo'lidan so'rilmaydigan dorilar ishlatilganda kuzatiladi. Dorilar biosuyuqliklarga o'tganda farmakologik javob organizmning biror qismida yuz berishi mumkin.

Davolash maqsadiga javob bergan dorining samarasi **asosiy ta'sir**, qolgan ta'sirlari esa **ikkinchi darajali ta'sir** hisoblanadi. Dorilarning keyingi ta'siri organizmning funksional buzilishlariga sabab bo'lsa, dorining bu ta'siri salbiy ta'sir (St) deyiladi. Shundan kelib chiqib, dorining St ni, dorining asosiy ta'siri yoki St deb ifodalash mumkin. Masalan, 12 barmoq ichak yara kasalligida atropin ishlatilganda oshqozon shira ishlab chiqarishining kamayishi asosiy ta'sir bo'lsa, bu vaqtda kuzatiladigan bemor og'zining qurishi dorining salbiy ta'siri deb qarash mumkin.

Farmakologik ta'siriga qarab hamma dorilarni ikki guruhga: **spetsifik** (maxsus) va **nospetsifik** (nomaxsus) ta'sirga ega bo'lgan dorilarga bo'lish mumkin.

Darmon dorilar, glukoza, fosfat kislota unumlari, adaptogcnlar (elcuterokokk, jen-shen) va boshqa moddalar organizmning turli biologik ta'min tizimlariga ta'sir qiluvchi, keng qamrovli farmakologik ta'sir qiluvchi moddalar hisoblanadi.

Dori moddalari ma'lum retseptor qurilmalariga agonist yoki antagonist sifatida ta'sir qilsa, bunday ta'sir **spetsifik** (maxsus) ta'sir deb qaraladi. Masalan, alfa-, beta-adrenoqurilmalar va M-, N-xolinqurilmalarning agonist va antagonistlari. Bu moddalar yuqoridagi turli a'zolarida joylashgan qurilmalarga ta'sir qilib turli xil farmakologik ta'sir chaqiradi.

Dori moddalari tananing ma'lum qismida o'zgarishga sabab bo'lsa, bunday ta'sirini **tanlab** (selyektiv) ta'siri deyiladi. Masalan, atenalol beta₁-adrenoqurilmalarni falajlasa, salbutamol esa, beta₂-adrenoqurilmalarni tanlab qo'zg'atadi.

Farmakologik tez ta'sir va **kuchli** namoyon bo'lishi doriga sezuvchan qurilmalarning ta'sirlanuvchanlik darajasiga bog'liq. Bu o'z navbatida agonistning yuqori affinitetlik xususiyatiga bog'liq bo'lib, agonistni tabiiy agonistning molekulasiga o'xshashligi bilan tushuntiriladi. Agonistning faolligi ko'p hollarda retseptor qurilmalari bilan kompleks hosil qilish va bu kompleksning tezlikda buzilishiga bog'liq. Retseptor qurilmalarning birlamchi yuborilgan dori ta'sirida bo'lganligi tufayli dori qayta yuborilganda samarasi sustroq namoyon bo'ladi.

Dorining selyektivligi dorining effektor to'qimada to'planish darajasi (bu esa dorining fizik-kimyoviy xossalari bilan aniqlanadi) va to'qimaga o'xshashligi (ya'ni membranalar tuzilishi, nazorat qilishning o'ziga xosligi, hujayra metabolizmi) bilan tushuntiriladi. Tanlab ta'sir qiladigan dorilar katta miqdorlarda butun tizimga ta'sir qiladi va doriga xos umumiy farmakologik samara chaqiradi.

Dori ta'sirini baholashda **yashirin davr. eng yuqori ta'sir cho'qqisi**, samaraning **davomiyligi** va **qoldiq ta'sir davri** tafovut qilinadi.

Klinik vaziyatlarda dorining yashirin ta'sir davri dori tanlashda amaliy ahamiyat kasb etadi; dorining yashirin ta'sir davri daqiqalarda (masalan, til ostiga qo'yiladigan nitroglitserin shakllari), kunlar yoki oylarda (veroshpiron, krizanol) bo'lishi mumkin.

Yashirin ta'sir davri dorining ta'sir qiladigan joyda to'planishi (rezoxin, delagil, oltin preparatlari), yoki ta'siri oraliq mexanizmlarning (simpatolitiklarning gipotenziv ta'siri) ishtirokiga bog'liq bo'ladi.

Dori ta'sirining **saqlanish davri** dorining necha marta qo'llanish va davolash davomiyligini aniqlaydigan ko'rsatkichdir. Dorilar samarasi davomiyligining qisqa yoki uzoqligi uning farmakokinetikasiga bog'liq bo'ladi.

Dori samarasining kuchi va davomiyligi birinchidan, dorining **kiritish tezligi** va retseptor qurilmalari bilan o'zaro birikish miqdoriga bog'liq. Masalan, 80 mg furosemidni venaga yuborilganda siydik haydash samarasi tezlikda kuzatiladi, shu miqdorni venaga tomchilab yuborilsa, uning siydik haydash tezligi va samarasi kuchi ko'paymaydi.

Kiritilayotgan furosemid miqdori ko'paytirilsa, uning siydik haydash samarasi ortadi. Nitritlar miqdori ko'paytirilganda esa, ularning to'sh ortida og'riq qoldirish samara kuchi ortmaydi.

Ikkinchidan, dori samarasi dori ta'sir qiladigan **funksional tizimlar** faoliyatiga bog'liq, chunki dorining farmakologik ta'siri bu tizimlar bilan o'zaro ta'sir qilish tezligi va bu ta'sirning birinкетинligi bilan aniqlanadi. Bu funksional qurilmalar faolligi saqlanganda farmakologik ta'sir me'yorida va adckvat determinlangan bo'ladi. Haddan tashqari ortiqcha yoki yetarli bo'lmagan hollarda esa farmakologik javob salbiy bo'lishi mumkin. Organizmning doriga bunday javobi funksional tizimlardagi organik o'zgarishlar davrida kuzatilishi mumkin.

Masalan, kuchli og'riq davrida qon bosimining tushib ketishiga javob sifatida og'iz orqali qabul qilinayotgan dorining so'rilishi va dori bilan o'zaro ta'sir qiladigan tizimlar javobi ham o'zgaradi. Shunga o'xshash vaziyat tireotoksikozda digoksin yuborilganda kuzatiladi. miksedemada esa bunga qarama-qarshi javob kuzatiladi.

Dori ta'sir qiladigan funksional tizimlar holatiga inson yoshi ham ta'sir qiladi.

Uchinchidan, ishlatilayotgan dorilarning o'zaro ta'siriga bog'liq. Dorilarning o'zaro ta'siri natijasida dorining farmakokinetikasi yoki retseptor qurilmalarining sezuvchanligi o'zgarishi sababli dori samarasi kuchayishi va susayishi mumkin. Masalan, glukokortikoidlar alfa- va beta-adrenoqurilmalarini ularning agonistlariga sezuvchanligini oshiradi.

Simetidin jigarda teofillin, anaprilinning parchalanishini kamaytirib ularning klinik samaradorligini oshirsa, fenobarbital bunga qarama-qarshi. ularning klinik samarasini susaytiradi (induktor sifatida).

Amaliyotda ishlatiladigan ba'zi dorilar patologik jarayon natijasida o'zgargan tizim ishiga kuchli ta'sir qilishi mumkin. Masalan, issiqni pasaytiruvchi nosteroid dorilar tana harorati ko'tarilganda yaxshi ta'sir qiladi, antidepressantlar esa depressiya vaziyatida o'z samarasini yaxshi ko'rsatadi va hokazo.

Bemorga dori tanlashda va optimal dorilar aralashmasini tuzishda dorilarning farmakologik samarasining o'zgarishi zaminida turli mexanizmlar yotishini hisobga olish katta amaliy ahamiyatga ega.

3-bob. FARMAKOKINETIKANING KLINIK AIIAMIYATI

Farmakokinetika – dorilarning so‘rilishini, oqsillar bilan bog‘lanishini, tarqalishini, biotransformatsiyasi va organizmdan chiqib ketish jarayonlarini o‘rganadi va dorining organizmda miqdoriy dinamikasi haqida ma‘lumot beradi.

Dorilarning farmakologik samarasi dori moddalarining retseptor qurilmalaridagi miqdoriga bog‘liq bo‘lib, bu miqdorni organizmda aniqlash murakkab jarayondir, amalda uni aniqlab bo‘lmaydi. Shu sababli, amalda dorining miqdorini biosuyuqliklar (qon, qon plazmasi, zardobi, so‘lak, siydik)da aniqlanadi, chunki dorining kiritilayotgan miqdoriga nisbatan uning qondagi miqdori va dorining farmakologik samarasi orasida korrelyativ bog‘liqlik borligi aniqlangan.

Dorilarning qondagi miqdori ko‘proq ularning yuborish yo‘liga farmakokinetik ko‘rsatkichlariga bog‘liq.

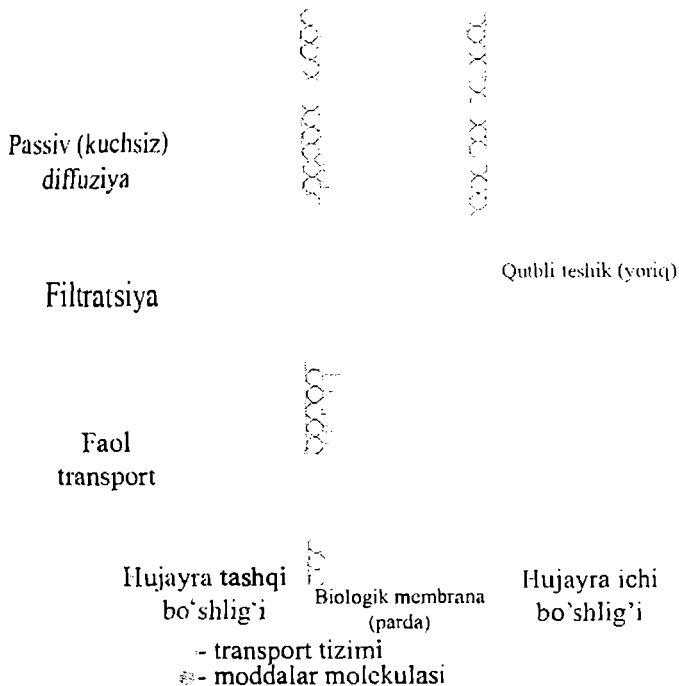
3.1. Dori vositalarining yuborish yo‘llari va so‘rilishi

Dorining so‘rilishi yuborish yo‘liga bog‘liq. Enteral (og‘iz orqali, til ostiga, yo‘g‘on ichak orqali) va parenteral vena (arteriya qon tomiriga, mushakka, teri ostiga), nafas a‘zolari orqali yuborish yo‘llari mavjud bo‘lib, dori vena va arteriya qon tomiriga yuborilganda to‘g‘ridan to‘g‘ri qonga tushadi va tez orada qonda dorining yuqori miqdori paydo bo‘ladi, bu esa dori samarasini tez yuzaga kelishini ta‘minlaydi. Dori venaga ko‘proq tez samara olish talab qilinadigan vaziyatlarda yuboriladi, ayniqsa chaqaloq bolalarda. Dori venaga tezlikda (bolyus), sekinlik (bir necha daqiqa davomida), yoki tomchilab yuborilishi mumkin. Amaliyotda bolyus — yuborish va sekinlik (tomchilab) bilan yuborish bir vaqtda tavsiya etilishi mumkin.

Dori vena va arteriya qon tomiriga yuborilganda og‘iz orqali yuborilgandagidan farqli o‘laroq biotransformatsiyaga kam uchraydi, shu sababli venaga, arteriya qon tomiriga yuborilganda dorining yuboriladigan miqdori biroz kamroq olinadi.

Dori enteral va boshqa yoʻllar bilan yuborilganda soʻrilgadan keyin jigardan oʻtgach katta qon aylanish tizimiga tushadi.

Dorining qon va limfa tizimlariga **soʻrilish (adsorbtsiya)** deb nomlanadi. Dori yuborilgan joydan passiv diffuziya, filtratsiya, faol transport (tashilish), yengil tashilish, pinotsitoz jarayonlari yordamida soʻriladi (3.1-shakl).



3.1-shakl. Dori vositalarining soʻrilish yoʻllari.

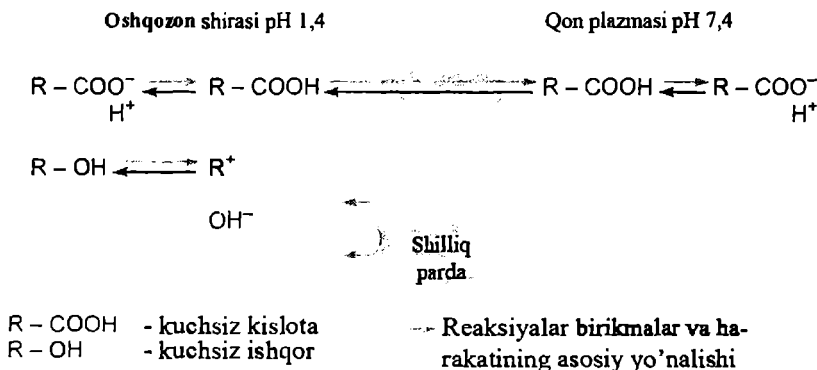
Ogʻiz orqali dori yuborish keng tarqalgan. xavfsiz va iqtisodiy jihatdan tejamli fiziologik yoʻl boʻlib, amaliyotda keng qoʻllaniladi. Dori soʻrilishining toʻliqligi va tezligi turli omillarga bogʻliq boʻlib, koʻproq individual xarakterga ega boʻladi.

Ogʻiz orqali kiritilgan dori ogʻiz boʻshligʻi shilliq pardasi orqali, uning asosiy qismi esa ichak shilliq pardalari orqali soʻrilib, jigardan oʻtgach katta qon aylanish tizimiga tushadi. Ogʻiz orqali ichilgan dori soʻlak bilan namlanib qiziloʻngach va oshqozonga

tushadi. Ko'pgina dori shakllari maxsus qoplama (yoki kapsula) ko'rinishida bo'ladi va bu dorini so'lak tarkibidagi fermentlar (masalan, amilaza, lipaza) ta'siridan saqlash maqsadida tayyorlanadi.

Oshqozon sutka davomida 2–2,5 litr shira ajratadi, u 0,3–0,5% vodorod xlorid va oqsillarni parchalovchi pepsin fermentini saqlaydi. Oshqozon shirasi lipolitik xususiyatiga ham ega.

Ishqoriy muhitga ega bo'lgan dorilar ichilganda oshqozon shirasi muhitini (pH) ko'zda to'tish kerak, chunki bu dorilar kislotali muhitda ionlanadi (3.2-rasm).



3.2-rasm. Moddalarning oshqozondan so'rilishida pH ning ahamiyati.

Masalan, critromitsin, xinidin, teofillin kam ishqoriy muhitli bo'ladi, shuning uchun bu dorilarni och qoringa yoki kuchsiz ishqoriy (mineral) suvlar bilan ichilgani ma'qul. Oshqozon shirasi kuchli kislotali muhitga ega bo'lgan hollarda pilorus spazmi natijasida dorining oshqozondan ichakka o'tishi sekinlashadi. Shu sababli dori ichishdan oldin ortiqcha oshqozon shirasi kislotali muhitini neytrallagan ma'qul. Bu maqsadlarda sut, mineral suvlar, sodali ichimliklar yoki oddiy suv ichish tavsiya etiladi.

Dori ichishdan oldin va ichilgandan keyin sutli kisel tavsiya qilish kerak, bu oshqozon shirasini neytrallash bilan birga ichilgan dorining oshqozon shilliq pardasiga zararli (qitqilovchi) ta'sirini

susaytiradi. Kam kislotali muhitga ega bo'lgan vositalar (tetratsiklinlar) soda suyuqligi bilan ichilganda uning so'rilishi 50 foizga kamayishini ham ko'zda to'tish kerak. Gipoatsid holatlarda oshqozonning bo'shalishi (evakuatsiyasi) kuchli bo'lgan bemorlarda ichilgan dori tezda ichakka o'tadi va bunday bemorlarda dori samarasi tezroq kuzatiladi.

Ko'p dorilar oshqozonda kam so'riladi, dorilarning asosiy qismi ingichka ichakda (yuqori qismida) so'riladi. Oshqozon harakati (evakuatsiyasi) natijasida pilorik jom ochilib ichilgan dori o'n ikki barmoq ichakka tushadi va bu yerdagi safro suyuqlig'i (1.5–11 aralashmasi $pH=8$) va oqsil polipeptid tabiatli dori moddalar, gormonlar (vazopressin, kortikotropin, insulin, progesteron, testosteron) faolligini butunlay yo'qotadi. Safro suyuqlig'i tarkibidagi moddalar moyda cruvchan dori moddalarini, dori qobig'ini (kapsulalarni) ichakda criydigan tabletkka qobig'ini critadi. Dori moddalari ichakda qo'shimcha moddalardan ozod bo'ladi. Dori moddasi ichak shirasida buzilsa, dorining faol qismi qo'shimcha qismidan sekin ajraladi bu dorining qonga tez va batamom so'rilishini kamaytiradi.

Dori qo'shimchalarining (napolnitel) turli-tumanligi bemor qonida dori miqdorining katta ko'rsatkichlarda farqlanishiga sabab bo'ladi.

Sof holda ajralib chiqqan dori moddasi ichak shirasi bilan o'zaro ta'sir qiladi. Safro suyuqlig'i tarkibiy qismi ba'zi dori moddalari bilan birikib, crimaydigan aralashma (xelatlar) hosil qiladi, bu esa o'z navbatida dorining biologik o'zlashtirishini kamaytiradi (tubokurarin, nistatin, polimiksin).

Safro kislotalari moyda criydigan dori moddalarining crishiga olib keladi va ular passiv diffuziya yo'li bilan qonga so'riladi. Bunda dori moddalarining qonga tushishi dori so'riladigan ichak qismidagi qon aylanishiga bog'liq bo'ladi. Suvda cruvchi dori moddalari ichak shirasida crib, faol transport jarayoni natijasida qonga so'riladi. Bu jarayon energiya sarfi bilan kechadi.

Ichak harakatining ortishi dori so'rilishini sekinlashtirsa, uning sekinlashuvi esa bu jarayonni kuchaytiradi.

Dorining soʻrilishi dori shakliga bogʻliq. Dori moddasi eritmadan yaxshi soʻriladi, undan keyingi oʻrinni suspenziya koʻrinishidagi dorilar, kapsulalar, oddiy tabletkalar, qobiqli tabletkalar egallaydi va sekinlik bilan soʻriladigan dori shakllari oxirgi oʻrinda turadi. Dori shaklining koʻrinishidan qatʼi nazar, uni ovqatdan 2–3 soat keyin 200–250 ml suv bilan ichilsa yaxshi soʻriladi. Jigarda birlamchi biotransformatsiyaga uchraydigan dorilar (anaprilin, apressin, verapamil, etmozin)ni ovqatdan keyin ichgan maʼqul, chunki bu holda ular jigarda kamroq birlamchi biotransformatsiyaga uchraydi, shuning hisobiga ularning biologik oʻzlashtirilishi ortadi.

Dori moddalarining soʻrilishiga ovqat ham taʼsir qiladi. Ovqat qabul qilishda oshqozon harakati buzilishi hisobiga izoniazid, levodopa, eritromitsin va boshqa dorilar soʻrilishi kamayadi. Ayniqsa, oshqozon evakuatsiyasini haddan tashqari issiq, kislotali, yogʻli, quyuq, ortiqcha shoʻr va achchiq ovqatlar dori soʻrilishini sekinlashtiradi. Dori moddalarining oshqozonda uzoq saqlanishi dorining eruvchanligini oshirish hisobiga ichakka oʻtgach uning biologik oʻzlashtirilishini koʻpaytiradi (masalan, nitrofurantoin, gipotiazid). Ovqat oshqozon shirasi kislotaliligini oshirib dori tarkibidagi moddalarning fizik-kimyoviy xossalarini oʻzgartiradi, uning parchalanishiga olib keladi (masalan, piratsctam tarkibidagi karbonat magniyning parchalanishi).

Ichakda ovqatning dori moddalariga taʼsiri turlicha boʻlishi mumkin. Birinchidan, ovqat dori moddalarining ichak devoriga yaqinlashuviga qarshilik koʻrsatishi mumkin. Ikkinchidan, ovqat ichakda qon aylanishini yaxshilash hisobiga dori soʻrilishini kuchaytirishi mumkin. Uchinchidan, ovqat tarkibidagi ikki valentli elementlar dorilar bilan birikib xelatlar hosil qilib, ularning faolligini susaytirishi mumkin. Moylar, uglevodlar yoki oqsilga boy ovqatlar ampitsillin, oksatsillin, izoniazid kabi dorilar soʻrilishini susaytirsam, grizeofulvin – soʻrilishini koʻpaytiradi. Ovqatda yuqori molekulyar (spironolakton, nitrofuranlar, grizeofulvin) dori moddalari yaxshi eriydi. Ovqat safro suyuqligi ishlab chiqilishini kuchaytirib moyda eruvchi (karbomazepin, spironolakton, dikumarin singari) dorilar soʻrilishini yaxshilaydi.

Hamma vaqt ham dori soʻrilishining kamayishi dori umumiy miqdorini kamayishi bilan kechmaydi, dorining qondagi miqdori kamayishi qondagi kerakli dorining bu miqdorini hosil qilish vaqtini koʻpaytiradi. Dori samarasi uning qondagi sof holdagi miqdoriga bogʻliq boʻlganligi sababli, dori soʻrilishining kamayishi uning samarasi susayishiga sabab boʻladi. Ayniqsa qisqa muddatli yarim chiqib ketish davriga ega, yaʼni yomon biologik oʻzlashtiriladigan (masalan, furosemid) dorilar qabul qilinganda, shunday hodisa yuz beradi.

Demak, dori ogʻiz orqali yuborilganda, dorining qondagi miqdorini tez hosil qilish uchun uni ovqatdan ilgari qabul qilish kerak. Erishilgan samarani saqlab turish kerak boʻlgan hollarda esa dorini ovqatdan keyin qabul qilgan maʼqul. Ovqat hazmini yaxshilovchi va darmon dorilarni (vitaminlarni) ovqat vaqtida, tuzlar koʻrinishidagi va oʻsimliklar tindirmalarini ovqatdan keyin tavsiya etgan maʼqul. Ovqat vaqtida ichilgan baʼzi bir dorilar soʻrilishi (biologik oʻzlashtirilishi)ning kamayishi hamma vaqt uni ovqatdan ilgari ichishga bersa boʻlaveradi degani emas, chunki bu holda dori oshqozon-ichak tizimini qitiqlab, oshqozon yalligʻlanishi va yara kasalligi qoʻzgʻalishiga yoki dispeptik oʻzgarishlarga sabab boʻlishi mumkin.

Ovqat moddalari quyidagi dorilar – amoksillin, asetilsalitsilat kislota, butametamid, digoksin, nitrosorbit, sefalosporinlar, nitrofurantoinlar, sulfanilamidlar, fenobarbital, furosemid, fenatsetin dorilar soʻrilishini kamaytirsa, glibenkamid, nitrazepam, oksazepam, prednizolon, xlorpropamid, teofillin soʻrilishiga taʼsir qilmaydi.

Ovqat moddalari quyidagi dorilar – aspirin, izoniazid, sefalosporinlar, levodopa, penitsillinlar, rifampitsin, sotalol, sulfalen, teofillin, tetratsiklinlar, fenatsetin biologik oʻzlashtirilishini kamaytirsa, quyidagilar – gidrolazin, gipotiazid, grizeofulvin, dikumarol, difenin, karbamazepin, labetalol, litiy tuzlari, metaprolol, nitrofurantoin, propranolol, spironalakton, fenitoin, eritromitsinlarning biologik oʻzlashtirilishini kuchaytiradi.

Dori moddalari va ovqat moddalarining oʻzaro taʼsiri toʻgʻrisida gapirganda, dori moddalari tomonidan ovqat tarkibidagi

organizm uchun foydali turli biologik faol moddalar soʻrilishi buzilishini koʻzda toʻtish kerak, bu ayniqsa ular uzoq muddat birga ishlatilganda kuzatiladi. Masalan, ichiladigan gormon koʻrinishidagi faol moddalar folat kislotasi, askorbin kislotasini, riboflavinni; bilvosita taʼsir qiluvchi antikoagulyantlar esa, vitamin K soʻrilishini kamaytirib, surgilar esa moyda eriydigan vitaminlar soʻrilishini kamaytirib, turli patologik holatlarni keltirib chiqarishi mumkin.

3.1.1. Dori vositalarining bolalarda va qariyalarda soʻrilishining oʻziga xosligi

Bolalarda oshqozon shirasi neytral muhitga yaqin (bir oylik bolalarda pH-5,8; 3–7 oylik bolalarda – 5; 8–9 oyliklarda – 4,5; 3 yoshdan kattalarga yaqin – 1,5–2,5; ichakda esa kuchsiz ishqoriy (7,3–7,6) muhitga teng boʻladi), bu oʻz navbatida oshqozondan dorining ichakka oʻtishini sekinlashtiradi. Bolalar ichagida mikroflora yaxshi taraqqiy etmagan, glukuronidaza faolligi yuqori, safro suyuqligi ajralishi past, dorining yoʻgʻon ichakdan soʻrilishi sekinlashgan. Yuqorida keltirilgan fiziologik omillarning oʻziga xosligi, bolalar amaliyotida ishlatiladigan maxsus yoʻl bilan tayyorlangan dori shakllarini ishlatishni talab qiladi. Qariyalarda ham oshqozon shirasi kislota muhitining kamayganligi qayd etiladi, bu esa oʻz navbatida dorilarning oshqozondan ichakka oʻtishini va soʻrilishini hamda biologik oʻzlashtirilishini kamaytiradi (3.1-jadval).

3.1-jadval

Yuborish yoʻliga qarab dorilarning qondagi yuqori miqdorini kelib chiqish vaqti

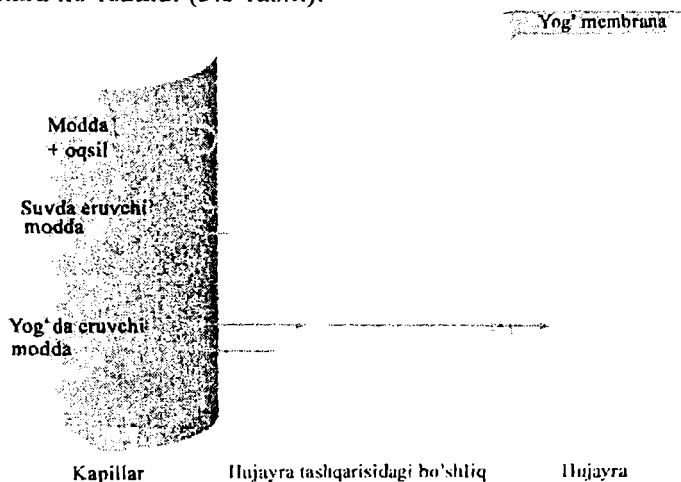
Dorilar	Miqdori, mkg/ml		Vaqti	
	rektal	ogʻiz orqali	rektal	ogʻiz orqali
Indometatsin	2,15	2,85	50 daqiqa	100 daqiqa
Sibazon (seduksen)	0,09	0,19	4 soat	1 soat
Teofillin	0,12	0,6	1 soat	4 soat
Aspirin	25	40	2 soat	1 soat

Shuning uchun bolalarga dorini ichishga berilganda samarasi hamma vaqt ham yaxshi bo'laermaganligi sababli pediatriya amaliyotida dorilar ko'proq parenteral (mushakka, teri ostiga), gemodinamika, mikrotsirkulatsiya buzilgan hollarda venaga yuboriladi.

3.2. Dori vositalarining tarqalishi

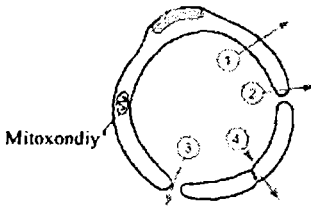
Organizmga kiritilgan dori moddalari ko'pincha bir xilda tarqalmaydi, endotelial kapillar to'siqdan o'tganlari hujayralararo suyuqlikda ko'proq to'plansa, hujayra devoridan oson o'tadiganlari esa barcha to'qimalarga yaxshi tarqaladi. Dorilarning organizmda tarqalishi natijasida dori moddalari ta'sir ko'rsatadigan joyga (biofazaga) yetib borib o'z klinik samarasini ko'rsatadi. Biofazaga yetib borish uchun dori molekulasini eriydigan bo'lishi kerak, yirik molekullari dori moddalarining so'rilishi va tarqalishining asosiy sharti ularning moylarda erish qobiliyatiga bog'liq bo'ladi.

Suvda va moylarda erimaydigan dorilar hujayra qobig'i orqali yoki boshqa tashuvchi (transport) mexanizmlari orqali hujayra ichiga tushgandan so'ng biofaza jarayonida ishtirok etadi va samara ko'rsatadi (3.3-rasm).

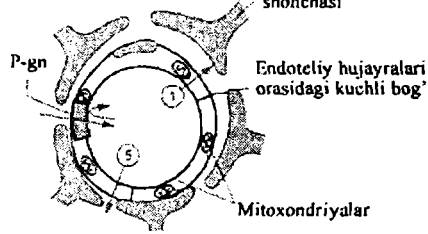


3.3-rasm. Dorilarni tarqalishiga ta'sir qiladigan omillar.

O'ddiy kapillarlar
(devor qalinligi 0,1-0,3 mkm)



Miya kapillarlarini
(devor qalinligi 0,1-0,3 mkm)
Astrositlar shohchasi



Kapillarlar devoridan o'tadigan moddalar:

Diffuziya yo'li bilan (yog'da eriydigan birikmalar)

Diffuziya yo'li bilan

Hujayralar ora yorig'idan (kengligi 100 A)

(Hujayralar ora yoriq)

② Kapillarlar devoridagi oynalar orqali (katta miqdordagi suv o'tisha uchun, misol, buyrak ko'ptokchalrida)

(“Oyna” yo'q)

③ Pinositoz yordamida

(Pinositoz hodisasi yo'q yoki kam)

○ Faol transport yordamida

3.4-rasm. Ikki tur kapillarlardan moddalarni o'tish prinsiplari (Olendorf va Rapoport keltirilgan)

1. Membrana ko'rinishida faollikga ega

2. Oddiy kapillarga nisbatan 5 marta yuqori. P-gn - P-glikoprotein nasos.

Dorilarning tarqalish hajmi (V_d)– dorining qon plazmasi va boshqa suyuqliklarda taxminan bir xil miqdorda tarqalishi uchun kerak bo'ladigan suyuqlikning taxminiy hajmiga teng.

$$V_d = \frac{\text{Organizmdagi moddalarning umumiy miqdori}}{\text{Moddalarning qondagi miqdori}}$$

Tarqalish hajmi qon plazmasidagi dori fraksiyalari haqida ma'lumot beradi.

Ko'pgina moddalarning gematoensefal to'siqdan o'tishi qiyin kechadi. Buning sababi miya kapillarlarining tuzilishini o'ziga xosligiga bog'liq (3.4-rasm). Miya kapillarlarida boshqa kapillarlardagi singari «teshiklar» bo'lmaydi. Bu «teshiklar» orqali ko'pgina moddalar o'tadi. Miya kapillarlarida pinotsitoz hodisa

yo‘q. Bu kapillardan yog‘lar cruvchi modda miyaga asosan diffuziya, ba‘zi moddalar faol transport yordamida kiradi. Moddalarni GEM to‘siqlaridan o‘tishini R-glikoprotein nasos ham boshqarib turadi. Ushbu mexanizm moddalarni miyadan qonga o‘tishida yordam beradi hamda qonda ba‘zi-bir moddalarni miyaga kirishiga qarshilik ko‘rsatadi.

Yo‘ldosh to‘sig‘idan yog‘larda cruvchi moddalar (diffuziya yo‘li bilan) o‘tadi. Yo‘ldoshda ham R-glikoprotein nasosi bor.

V_d dorilarni optimal miqdorlash hamda yarim chiqib ketish konstantasini va «yarim chiqib ketish vaqtini» aniqlash uchun kerak.

Dorini yarim chiqib ketish vaqti vaqt davomida, yuborilgan miqdorni 50% kamayishi bo‘lib, ($T_{1/2}$) bilan ifodalanadi.

Yarim chiqib ketish vaqti tarqalish hajmi va klirens vazifasi bo‘lib, quyidagi tenglama bilan topiladi.

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl},$$

$T_{1/2}$ – yarim chiqib ketish davri; V_d – tarqalish hajmi; Cl – umumiy klirens.

Masalan, yurak yetishmovchiligida lidokainning to‘qimalarga kirishi buzilishi sababli uning tarqalish hajmi kamayadi, buyraklarda qon aylanishi buzilishi sababli lidokainning klirensi ham kamayadi. Bu sharoitda uning yarim chiqib ketish vaqti kam o‘zgaradi. Shu boisdan lidokainni miqdorlash rejasini faqat yarim chiqib ketish ko‘rsatkichi asosida aniqlash, uning qondagi miqdorining ko‘payib ketishiga va zaharlanishga sabab bo‘lishi mumkin. Shuning uchun ham lidokainni yarim chiqib ketish ko‘rsatkichi – klirens hisoblanadi.

Yarim chiqib ketish vaqti, asosan dorilarni yuborish oralig‘ini, qonda saqlanib turadigan miqdorini hosil qilish vaqtini aniqlashda qo‘l keladi va bu vaqt ko‘proq 5–7 yarim chiqib ketish davriga teng bo‘ladi.

Dorining bir me'yordagi miqdori bu vaqtda so'rilayotgan va chiqarilayotgan dori miqdori bir-biriga teng bo'ladi. Bu vaqtda organizmda dori bir xil o'rtacha kattalikda bo'ladi.

Dori bir me'yordagi kattalikda bo'lgan vaqt ichida uning klinik samarasi sezilarli darajada namoyon bo'ladi. Dorining yarim chiqib ketish davri qancha qisqa bo'lsa, uning bir me'yordagi miqdori tezroq yuzaga keladi va katta ko'rsatkichlarda o'zgaruvchan bo'ladi. Shu sababli keyingi paytlarda amaliyotda katta ko'rsatkichlardagi bir me'yordagi miqdorning tez va katta ko'rsatkichlarda o'zgarishining oldini olish uchun sekinlik bilan ajraladigan dori shakllari keng ishlatilmoqda.

Amaliyotda dorining «bir me'yor»dagi miqdorini (C_{ss}) dori bir marta yuborilganda quyidagi tenglama bilan ifodalash mumkin:

$$F \cdot D$$

$$C_{ss} = \frac{\quad}{K_{cl} \cdot V_d \cdot t}$$

Konstanta eliminatsiya (K_{cl}) o'rniga, dorining yarim chiqib ketish vaqti ($T_{1/2}$) olinganda tenglama quyidagi ko'rinishga ega bo'ladi:

$$C_{ss} = \frac{1,44 \cdot F \cdot D \cdot T_{1/2}}{V_d \cdot t};$$

bu yerda F – biologik o'zlashtirilishi, t – vaqt oralig'i.

Dorining biologik o'zlashtirilishi (F) – dorining og'iz orqali yuborilgan miqdoriga nisbatan foizlardagi qonga tushgan sof qismi.

Venaga yuborilganda dorining biologik o'zlashtirilishi 100 foiz bo'lsa, boshqa yo'llar bilan yuborilganda turli sabablarga ko'ra bu ko'rsatkich 100 foizdan kam bo'ladi. Shu sababli amaliyotda dorining biologik o'zlashtirilishi quyidagi tenglama bilan aniqlanadi:

AUC (mushakka yoki ichishga yuborilganda)

$$F = \frac{\text{AUC (mushakka yoki ichishga)}}{\text{AUC (venaga)}} \quad (\text{bir xil miqdorda})$$

$$F = \frac{\text{AUC (mushakka yoki ichishga)}}{\text{AUC (venaga)}} \cdot \frac{D \text{ (venaga)}}{D \text{ (mushakka yoki ichishga)}} \quad (\text{turli miqdorda yuborilganda})$$

Biologik o'zlashtirilish va bioekvivalentlik tushunchalari tafovut qilinadi.

Bioekvivalentlik – solishtirma biologik o'zlashtirilish. Masalan, turli dori shakllari (tabletkalar, kapsulalar, critmalar) ko'rinishida chiqarilgan bir xil dori turli biologik o'zlashtirilishga ega, ya'ni biologik ekvivalent emas.

Dorining biologik o'zlashtirilishi va so'rilishi bir xil tushuncha emas. Ichishga tavsiya etilgan dori yaxshi so'rilsa-da, uning biologik o'zlashtirilishi past bo'lishi mumkin.

3.2.1. Bolalarda va qariyalarda dori vositalarining tarqalishining o'ziga xosligi

Bolalarda dorilarning oqsil bilan bog'lanishi kattalardan miqdoriy jihatdan farq qilmasa-da, bu bog'lar kuchsiz bo'ladi va dori oqsildan bir-birini yoki endogen metabolitlar tomonidan tezda siqib chiqarilishi mumkin, ayniqsa chaqaloqlik davrida oqsil bilan bog'lanish kamroq bo'ladi.

Qariyalarda ham dorilarning oqsil bilan bog'lanishida farq bo'ladi, bu qonda oqsil (albuminlar) miqdorining kamayganligi bilan tushuntiriladi va 10–15 foizni tashkil qiladi. Bu o'zgarish dori ajralib chiqayotgan a'zolarida qon aylanishining buzilishi natijasida dorilarning chiqib ketishini kamaytiradi. Ayniqsa, dorining chiqib ketishi (eliminatsiyasi) a'zoning qon aylanishiga bog'liq bo'lgan hollarda dorilar organizmda to'planib qolib, salbiy ta'sir keltirib chiqarishi mumkin.

3.3. Dorilarning oqsillar bilan bog'lanishi

Qonga va limfa oqimiga tushgan dorining bir qismi qon oqsillari bilan bog'lanadi, bu o'z navbatida dori farmakokinetikasi va farmakodinamikasiga ta'sir qiladi, chunki dorining oqsillar bilan bog'langan qismi faollik ko'rsatmaydi, chunki ular «nishon» hujayra bilan o'zaro ta'sirga kirishmaydi.

Qon oqsillari o'ziga xos tuzilishga ega bo'lib, turli dori moddalari yoki ularning metabolitlari bilan o'zlarining faol markazlari yordamida bog'lanadi. Bog'lanish tezligi va mustahkamligi oqsil-

ning konformatsion ko'rinishi va oqsil markazlarining dori molekulasi bilan o'xshashligi va hosil bo'ladigan bog'larning (kovalent, ion, vodorod, vandervaal) tabiatiga bog'liq.

Dori va oqsillarning o'zaro ta'siri qaytar jarayon bo'lib, massa ta'siri qonuniga bo'ysunadi. Bu jarayon juda tez kechadi, T_{5020} m/sck atrofida bo'ladi va dorining qondan chiqib ketishini ta'minlamaydi, chunki oqsil dori kompleksi hujayra qobig'idan o'tmaydi. Dorining kiritilayotgan miqdori uning chiqib ketayotgan miqdoriga teng bo'lganda dorining qon va to'qimadagi miqdori teng bo'ladi. Dori jiggar va buyraklar, bosh miya orqali o'tayotganda ma'lum darajada faolsizlanadi va oqsillar bilan bog'lanadi. Bu holatda dissotsiatsiya darajasi hosil bo'lgan oqsil dori kompleksiga hamma vaqt ham teng bo'lmaydi. Shu sababli ba'zi bir dori moddalarining qonda yoki to'qimada ko'proq to'planishi kuzatilishi mumkin.

Masalan, propranolol va gidralazin jiggardan birinchi marta o'tayotganda metabolizmga uchraydi. Bu holda oqsil bilan dorining bog'langan qismi qancha ko'p bo'lsa, dori to'qimaga shunchalik kam tushadi va jiggarda metabolizmga tez uchraydi.

Dorining organizmda tarqalish hajmi qancha ko'p bo'lsa, uning qondagi miqdori shuncha kam bo'ladi.

Dori moddalari barcha oqsil fraksiyalari (albuminlar, globulinlar) hamda qon lipoproteinlari, kislotali alfa₁-glikoproteinlar) bilan bog'lanishi mumkin. Masalan, tetratsiklinlar 14 foizgacha albuminlar, 38 foizgacha turli lipoproteinlar, 8 foizgacha boshqa oqsillar bilan bog'lanishi mumkin. Morfin va kodein ko'proq globulinlar; aminazin, imizin-lipoproteinlar; propranalol va verapamil esa kislotali alfa₁-glikoproteinlar bilan bog'lanadi.

Ko'p hollarda oqsil depo vazifasini bajaradi. Dori va oqsil orasidagi bog' qaytar ko'rinishda bo'lganligi sababli, qondan chiqib ketgan har bir dorining faol molekulasi oqsil kompleksining dissotsiatsiyalanishi hisobiga to'ldiriladi. Bu hodisa dori molekulasining qon va to'qima oqsiliga yaqinligiga ega bo'lganda kuzatiladi. Dorining to'qima oqsili va yog'larga yaqinligi yuqori bo'lsa, dorining qondagi miqdori kam, to'qimada esa yuqori bo'ladi. Masalan, dori 75 foizga oqsillar bilan bog'langanda, miya va yog'larga so'rilgach uning bu to'qimalarda miqdori ortadi, bu

esa oqsil dori kompleksi dissotsiatsiya hisobiga to'ldiriladi. Shu sababli qonda dori miqdori kamayadi, miya to'qimalarida va yog'larda uning miqdori ortadi.

Ba'zi to'qimalarda, masalan, qalqonsimon bez to'qimasida yod va mis, suyak to'qimasida esa tetratsiklinlar yaxshi to'planadi. Tana kuyganda, o'sma kasalligi, yurak yetishmovchiligi, jigar kasalliklarida, nefrotik sindrom, sepsis, turli jarohatlar, uzoq yotgan bemorlarda va qariyalarda oqsil miqdori kamayib ketadi.

Miokard infarkti, buyrak ko'chirib o'tkazilganda, jarrohlik operatsiyalaridan keyingi davrda, o'sma kasalliklarida, qon kasalligida, yarali kolitda kislotali alfa₁-glikoproteinlar ko'payadi.

Gipotireoz, surunkali o'pka kasalliklari, alkogolizmida lipoproteinlar miqdori ortadi. Biriktiruvchi to'qima kasalliklari, jigarning surunkali kasalliklarida, mieloma kasalligida globulinlar miqdori ortadi.

Klinikada uchraydigan yuqorida sanab o'tilgan holatlar dorining qondagi va to'qimadagi sof holdagi miqdorini ko'paytirishi yoki, aksincha, kamaytirishi mumkin. Shu sababli bunday holatlarda bemorga dorini miqdorlashda buni nazarda tutish amaliy ahamiyatga ega.

Ayniqsa, buyrak va jigarning surunkali kasalliklari oqsillarning sifat o'zgarishiga sabab bo'ladi, bu esa dorilarning oqsil bilan bog'lanishini o'zgartiradi (3.2-jadval).

3.2-jadval

Buyrak va jigar kasalliklarida dorilarning oqsil bilan bog'lanish xususiyatining o'zgarishi

Dorilar	Sof holda dori miqdori,%		Kasalliklar
	Sog' odamda	Bemorda	
Diazepam	2	6	Jigar kasalligida
Diazoksid	10	13	Buyrak kasalligida
Digoksin	75	82	Buyrak kasalligida
Kloksatsillin	4	11	Buyrak kasalligida
Sulfametazol	38	62	Buyrak kasalligida
Tiopental	16	28	Buyrak kasalligida
Furosemid	2	6	Buyrak kasalligida

Dori moddalarining oqsil bilan bog'lanishining buzilishi turli yo'nalishda bo'ladi. Masalan, yurak yetishmovchiligida xinidinning oqsil bilan bog'lanishi (86 foizdan 82 foizga) kamayadi, surunkali o'pka yetishmovchiligida (84 foizdan 93 foizga) ortadi, yoki jarrohlik operatsiyalaridan keyin (78,5 foizdan 87,5 foizga) ortadi. Keyingi ikki klinik vaziyatlarda xinidinning oqsil bilan bog'lanish jarayonining ko'payishini qondagi oqsillarda konformatsion o'zgarishlar sababli, xinidin bilan bog'lanadigan markazlarning ko'payishi bilan tushuntirish mumkin. Buyrak faoliyati susayishi bilan kechadigan klinik hollarda bemorlarda, difenin, butadion, barbituratlar, salitsilatlar va sulfanilamidlarning albuminlar bilan bog'lanish foizi sog'lom odamlarga nisbatan kamayadi.

3.4. Dori vositalarining biotransformatsiyasi

Biotransformatsiya – ekzogen va organizmda hosil bo'ladigan endogen moddalar (masalan, faol radikallar, mutant hujayralar, autoantigenlar), ya'ni ksenobiotiklar, yoki organizm uchun yot moddalar deb yuritiladi. Bu moddalar kimyoviy faollikka ega bo'lib, organizmda biotransformatsiya jarayoniga tortiladi (masalan, yuqori molekular moddalar oshqozon-ichak tizimida hazm bo'lsa, qon tanachalari, lizosomalar va retikuloendotelial tizimlarda biotransformatsiyaga uchraydi). Kichik molekularli yot moddalar qanday tuzilishga ega bo'lishidan qat'i nazar, bularga xos fermentlar yordamida plastik yoki energetik ahamiyati bo'lgan ko'rinishga o'tib ishlatiladi yoki organizmdan ajralib chiqadigan ko'rinishni oladi. Ksenobiotiklarni biotransformatsiyaga olib keladigan ferment tizimlari hujayraaro bo'shliqda, hujayra yoki hujayra organellalarida, yoki albuminlar, lipoproteinlar, qon tanachalarida joylashgan bo'ladi. Biotransformatsiya murakkab jarayon bo'lib, qator bosqichlardan tashkil topgan va maxsus fermentlar ishtirokida kechadi (3.2-shakl).

Dori vositalari

Metabolik transformatsiya
Oksidlanish Qaytarilish Gidroliz

KONYUGATSIYA
Glukuron kislota Sulfat kislota Aminokislotalar glutationlar bilan Metillanish, asetillanish

Metabolitlar va konyugatlar

Ekskretsiya (chiqarilishi)

3.2-shakl. Dori vositalarining organizmda biotransformatsiyaga uchrash yo'llari.

Evolutsion jihatdan qadimiy hisoblangan biotransformatsiya yo'li – bu konyugatsiya, ya'ni ksenobiotiklar glukuron kislota, sulfatlar, glitsin, fosfat, asetil guruhleri birlashtirish jarayoni bo'lib, buning natijasida ksenobiotiklar suvda eruvchi moddaga aylanadi.

Oksidlanish-qaytarilish yoʻli evolutsiya nuqtayi nazaridan nisbatan yangi yoʻl boʻlib, ikki fazada kechadi.

I va II fazani amalga oshirishda ishtirok etadigan ferment tizimi koʻproq hujayra organellalarida joylashgan boʻladi.

3.3-jadval

Dori moddalarining biotransformatsiyasi natijasida hosil boʻlgan faol metabolitlar

Dori moddalari	Faol metabolitlar
Allopurinol	Alloksantin
Amilriptilin	Nortriptilin
Aspirin	Salitsilat kislota
Butadion	Oksimetilbutazon
Diazepam	Dezmetildiazepam
Digitoksin	Digoksin
Kortizon	Gidrokortizon
Metildofa	Metilnoradrenalin
Prednizon	Prednizolon
Novokainamid	Asetilnovokainamid
Propranolol	Gidroksipropronalol
Fenatsetin	Parasetamol
Xlordiazepoksid	Dezmetilxlordiazepoksid

Masalan, asetillanish jarayoni sitosoma va mitoxondriyalarda oksidlanish jarayoni – mikrosomalarda kechadi.

Biotransformatsiya jarayonida hosil boʻladigan moddalar zaharsiz yoki kanserogen, mutagenlik xossalariga ega boʻlishi ham mumkin. Bu tabiatga ega boʻlgan moddalarning hosil boʻlishi tashqi muhitning yomonlashuvi natijasida ekologik muhitning buzilishi bilan yanada koʻpayib bormoqda.

Dori moddalari va boshqa tabiatli ksenobiotiklar biotransformatsiyasi natijasida hosil boʻlgan moddalar nativ moddalarga nisbatan zaharliroq boʻlishi ham mumkin. Masalan, amidopirindan dimetilnitrozamin, lidokaindan – ksilid monoetilglitsin (glitsin talvasa chaqirish xususiyatiga ega) hosil boʻlishi mumkin.

3.3-jadvalda ba'zi dori moddalarining biotransformatsiyasi natijasida hosil bo'lgan faol metabolitlar qatori keltirilgan.

Ksenobiotiklar o'zgarishining birinchi fazasi nosintetik, II fazasi esa sintetik jarayon hisoblanadi.

Nosintetik jarayonlar ikki guruhga: endoplazmatik retikulumda, ya'ni mikrosomal fermentlar ta'sirida kechadigan; ikkinchi guruh nosintetik jarayonlar mikrosomal fermentlari ishtirokisiz kechadigan jarayondir. Bu ikkala jarayon natijasida ksenobiotik molekulasi maxsus o'zgarishlarga uchraydi. Buning natijasida faol guruhlari hosil bo'ladi, natijada moddaning suvda eruvchanligi oshadi.

Nosintetik reaksiyalarga oksidlanish - qaytarilish va gidroliz jarayonlari kiradi.

Organizmida oksidlanish reaksiyasi asosiy energiya manbai bo'lib, bu energiya organizmda organik molekularning parchalanishidan hosil bo'ladi.

Qaytarilish, ayniqsa gidrolizlanish jarayonlari ham ksenobiotiklarning metabolizmida katta ahamiyat kasb etadi. Gidrolizlanish jarayoni ichak tizilmasi, jigar, buyraklarda va qon plazmasida turli fermentlar ishtirokida boradi. Buni dori ishlab chiqarishda e'tiborga olinadi. Masalan, ichishga beriladigan levomisetin faollikka ega emas, ichakdagi lipaza yordamida faol mikrobgga qarshi ta'sirga ega bo'lgan moddaga aylanadi.

Ikkinchi tipdagi (sintetik) jarayonlar asosida dori moddalarining endogen moddalar (glukuron kislotasi, sulfat, glitsin, glutation, metil guruhlari va suv) bilan birikishi (konyugatsiyalanishi) yotadi. Asetillanish va metillanish jarayonlari gidroksil, karboksil, amin, epoksid va boshqa faol guruhlari ishtirokida ketadi, natijada dori molekulasi suvda eruvchan ko'rinishga o'tadi va organizmdan chiqib ketadi.

Darhaqiqat biotransformatsiyaning II fazasi natijasida nofaol moddalar hosil bo'ladi, shuning uchun ham sintetik jarayon ksenobiotiklarni zaharsizlantirish jarayoni hisoblanadi.

Quyida dori moddalarining sintetik reaksiyalari turlari keltirilgan:

1. Glukuron kislotasi qoldig'i bilan konyugatsiyaga uchraydi: aspirin, morfin, parasetamol, nalorfin va sulfanilamidlar.

2. Parasetamol, morfīn, izadrin, salitsilamidlar esa sulfatlar bilan konyugatsiyalanadi.

3. Aminokislotalar, salitsilat va nikotin kislotalari glitsin bilan, izonikotin kislotaga glutation bilan, parasetamol glutamin bilan konyugatsiyalanadi.

Novokainamid, sulfanilamidlar, asetillanish yoʻli bilan, noradrenelin, gistamin, nikotin kislotasi, tiouratsil esa metillanish yoʻli bilan zararsizlantiradi.

Dorilar metabolizmi koʻproq jigarda, kamroq buyrakda, mushaklarda, ichak devorida, teri va oʻpkada kechadi. Qisman dorilar qonda ham metabolizmga uchraydi, 1,73 m² sathga ega boʻlgan terida (ogʻirligi esa 4 kg yaqin) yuqorida sanab oʻtilgan metabolizm jarayonlari, ayniqsa dorilar teriga surtilgan vaqtda kuzatilishi mumkin.

Ichakda ham yuqorida aytib oʻtilgan nosintetik va sintetik metabolizm jarayonlari ichak fermentlari va mikroflora ishtirokida kechadi.

Ichak fermentlari gidroliz va konyugatsiya jarayonlarini kuchaytirishi mumkin. Masalan, izadrin ichilganda ichakda sulfat bilan konyugatsiyaga uchraydi va faolsizlantiriladi, shu sababli uni til ostiga beriladi. Gidralizin – sintetik yoʻl bilan ichakda biotransformatsiyaga uchraydi. Baʼzi bir dorilar ichak shirasidagi nospetsifik fermentlar, masalan, penitsillin, aminazin, metotreksat, levodopa, dopaminlarning ichakdagi biotransformatsiyasiga ega ichak tayoqchasi ajratadigan fermentlar yordamida kechadi.

Dorilarni koʻproq 50–55% jigarda metabolizmga uchraydigan (alprenolol, labetalol, etmozin, verapamil, morfīn, fenatsetin, kortizon, aminazin, izadrin, metaprolol, salitsilamid, impramin, organik nitratlar, lidokain, rezerpin, oksprenolol, metilttestosteron, aldosteron, pentazotsin, propranolol, gidralizin, nortriptilin, aspirin) va oʻzgarmagan koʻrinishda siydik va axlat bilan chiqib ketadigan guruhlariga boʻlish mumkin.

Jigarda metabolizmga uchraydigan dorilarni ikki guruhga: jigar klirensi yuqori va past boʻlgan dorilarga boʻlish mumkin.

Birinchi guruhdagi dorilar uchun yuqori darajada qonda soʻrilish (ekstraksiya) qobiliyati yuqori boʻlgan dorilar boʻlib,

ularning bu xususiyati ularning biotransformatsiyasida ishtirok etuvchi ferment tizimlarining kuchli faollikka ega ekanligi bilan tushuntiriladi. Bu dorilarning jigar klirensi jigarning qon bilan ta'minlanishiga (ya'ni jigardan oqib o'tayotgan qon miqdoriga) bog'liq.

Ikkinchi guruhdagi dorilar biotransformatsiyasida ishtirok etuvchi ferment tizimlari hajmi katta emas, shu sababli ularning jigar klirensi jigardan oqib o'tayotgan qon miqdoriga emas, balki fermentlar faoliyatiga va qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanish darajasiga bog'liq. Bir xil ferment hajmiga ega, biroq qon oqsillari bilan kuchli bog'langan difenin, xinidan, tolbutamid, qon oqsillari bilan kam bog'langan teofillin, parasetamolga nisbatan kam klirensiga ega bo'ladi.

3.4-jadval

**Jigar metabolizmi yordamida organizmdan
chiqib ketadigan dorilar**

Dorilar tavsifi	Dorilar nomi	Jigar ekstraksiyasi indeksi	Oqsillar bilan bog'lanish darajasi, %
Jigar klirensi yuqori bo'lgan dorilar	Verapamil	0,8	95
	Labetalol	0,7	50
	Lidokain	0,7	48--50
	Morfin	0,5-0,75	35
	Pentozatsin	0,8	95
	Propranolol	0,64	93
	Etmozin	0,7	98
Jigar klirensi past, qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanish darajasi yuqori bo'lgan dorilar	Aminazin	0,22	98
	Diazepin	0,03	98
	Digitoksin	0,005	97
	Difenin	0,3	90
	Tolbutamid	0,02	98
	Xinidin	0,27	82
Jigar klirensi past va qon plazmasi oqsillari bilan kam bog'lanadigan dorilar	Levomisetin	0,28	60--80
	Parasetamol	0,43	5
	Teofillin	0,09	59
	Tiopental	0,28	72--88

Dorilarning jigar klirensiga qarab farqlash, og'iz orqali berilayotgan dorining biologik o'zlashtirilishini bilishda katta ahamiyatga ega. Dorilar ichilganda ingichka ichakdan so'rilib darvoza vena tizimiga tushadi, jigar orqali o'tib, so'ngra katta qon aylanish tizimiga tushadi. Jigar klirensi yuqori bo'lgan kuchli ekstraksiyaga uchraydigan dorilar jigardan birlamchi o'tish vaqtida ko'proq metabolizmga (ichilgan dori miqdorining 70–80 foizi) uchraydi, bu hodisani «presistem eliminatsiya» yoki «birlamchi o'tish davridagi metabolizmga uchrash hodisasi» deb yuritiladi.

Bu hodisa natijasida ichilgan dorilarning biologik o'zlashtirilishi kamayadi.

Dorilarning yuborilayotgan miqdori ortishi bilan ferment tizimi hajmi kamayadi (fermentlarni dorilar bilan to'yinishi hisobiga). Buning natijasida dorining biologik o'zlashtirilishi ortishi mumkin. Ikkinchi guruhdagi dorilar uchun «presistem metabolizm» xarakterli emas, ya'ni ular jigar orqali «birlamchi» o'tayotganda biotransformatsiyaga uchramaydi. Jigarda biotransformatsiyaga uchrash yo'li bilan chiqariladigan dorilar (3.4-jadvalda) keltirilgan.

«Presistem» metabolizmga uchrashi natijasida dorilar biologik o'zlashtirilishining kamayishi ichishga tavsiya etiladigan dorilar miqdorini venaga yuborgandagiga nisbatan ko'paytirishni taqozo qiladi (masalan, verapamil, propranolol). Dori presistem metabolizmga uchrab faol metabolitlar hosil qilsa dori miqdorini ko'paytirish shart emas. Dorilarning presistem eliminatsiya hodisasi, nofaol doridan faol metabolitlar olish maqsadida maxsus ishlatilishi mumkin (ishlatilayotgan nativ) dorilar kimyoviy jihatdan beqaror va oshqozon-ichak tizimidan yomon so'rilgan holatlarda). Masalan, oshqozon-ichak tizimidan so'rilmaydigan antibiotiklarni ishlatishda «propreparatlar» nomli dori shakllaridan foydalaniladi.

Dorilar biotransformatsiyasiga bemorning yoshi, jinsi, ovqatlanish xarakteri, tashqi muhit omillari ta'sir qiladi. Asosiy biotransformatsiya kechadigan a'zo jigar faoliyatining buzilishi natijasida dorilar farmakokinetikasi o'zgaradi.

Ko'p dorilar jigarda kechayotgan biotransformatsiya jarayonini kamaytirishi (ingibitsiya) yoki kuchaytirishi (induksiya) mumkin. Ba'zi dorilar (butadion, meprobamat, tolbutamid, fenobarbital, geksobarbital va boshqa barbituratlar) autoinduktoral, ya'ni o'z metabolizmini kuchaytirishi yoki, aksincha, kamaytirishi (verapamil, propranalol) mumkin.

Nikotin (chekish) oksidaza fermentlari sitoxrom – 450 tizimi faoliyatini kuchaytirganligi sababli fenatsetin, teofillin kabi dorilar biotransformatsiyasini kuchaytiradi.

Jigarda kechayotgan dorilar biotransformatsiyasini susaytiruvchi sabablardan qat'i nazar, dorilarning yarim chiqib ketish vaqti uzayishi bilan xarakterlanadi (ayniqsa, dori uzoq ishlatilganda). Teofillin, oksazepam, verapamil, etmozin, levomisetin jigarda biotransformatsiyaga uchraydigan dorilarning farmakokinetikasiga ta'siri aniqlangan. Jigar sirrozi, gepatitlarda jigar hujayralari (gepatotsitlar) va qon aylanishining ham buzilganligi sababli jigar klirensi yuqori bo'lgan dorilarning farmakokinetikasi va biologik o'zlashtirilishi ham o'zgaradi. Jigar sirrozida bu dorilarning biologik o'zlashtirishi ortadi. buning sababi, birinchidan, ular metabolizmining kamayishi bo'lsa, ikkinchidan – portakaval anastomoz orqali bu dorilarning ko'p qismi jigarga tushmay to'g'ridan to'g'ri katta qon aylanish tizimiga tushishi mumkin. Jigar klirensi yuqori bo'lgan dorilar venaga yuborilganda ham ularning metabolizmi kamayadi, biroq bu kamayishning kattaligi o'zgaruvchan, chunki bu dorilarni metabolizmi jigarda qon aylanishining axvoliga bog'liq bo'ladi.

Jigar klirensi kam bo'lgan teofillin va diazepam ham jigar sirrozida o'z metabolizmini o'zgartiradi (gepatotsitlar faoliyatining buzilishi sababli). Ogir jigar sirrozida qonda albuminlar miqdorining kamayishi sababli kislotali xarakterga ega bo'lgan dorilar (albuminlar bilan bog'lanadigan) fenitoin va tolbutamid metabolizmi o'zgaradi, ya'ni qonda ularning bog'lanmagan miqdori ortishi mumkin.

Jigar klirensi yuqori bo'lgan dorilarning jigar kasalliklarida farmakokinetik ko'rsatkichlarining o'zgarishlari (3.5-jadvalda) keltirilgan.

Jigar kasalliklarida jigar ekstraksiyasi yuqori bo'lgan dorilarni farmakokinetik ko'rsatkichlarini o'zgarishi

Dori moddalari	Jigar ekstraksiyasi ko'rsatkichi	Yuborish yo'li	Plazma klirensi o'zgarishi, %	Biologik o'zlash-tirilishining o'zgarishi, %
Labetolol	0,7	ichishga venaga	62 26	91 –
Lidokain	0,7	venaga	35–40	–
Pentazotsin	0,8	ichishga	46	278
Propranolol	0,6	ichishga	33	42

Jigar kasalliklarida dorilar klirensi kamayadi, yarim chiqarilish davri esa ortadi, bunga jigarda qon aylanishi va dorilar ekstraksiyasining buzilishi sabab bo'ladi. Dorilarning jigar ekstraksiyasining buzilishi: a) jigar hujayralari faolligini kamayishi; b) jigar to'qimalari tomonidan dorining tutib qolinishi, bog'lanishi va buzilishi; d) dori moddalarining qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanishining kamayishi bilan bog'liq bo'ladi.

Jigar faoliyati buzilganda dorilarning markaziy asab tizimiga zaharlovchi ta'siri ortadi. Jigar-buyrak sindromi dorilar metabolizmiga va ularning chiqarilishiga ham yomon ta'sir qiladi. Shu sababli jigar kasalliklarida barbituratlar, narkotik analgetiklar, MAO ingibitorlari, fenetiazinlar, androgen steroidlar umuman tavsiya etilmaydi yoki ehtiyotlik bilan tavsiya etiladi.

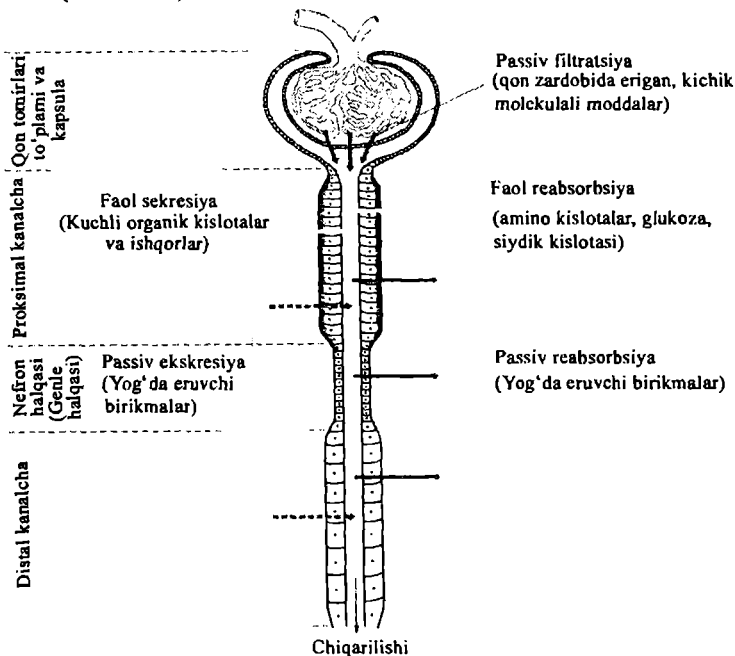
3.5. Dori vositalarining chiqarilishi

Dorilar eliminatsiyasi (chiqib ketishi) ko'rsatkichi umumiy (plazma) klirens hisoblanadi. **Umumiy klirens^(Cl)** vaqt birligi ichida dori, dori metabolitlaridan butunlay tozalanadigan qon plazmasini shartli hajmiga teng u (ml/daq)da ifodalanadi.

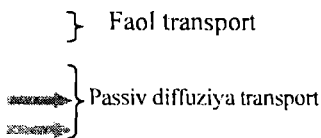
Dori vositalari ularning metabolitlari va konyugatlarini asosan siydik va safro bilan chiqariladi.

Buyrak ekskretsiyasi dori va dori metabolitlari buyrak koptokchalar filtratsiyasi (passiv jarayon) va kanalchalar sekretsiyasi

(faol jarayon bo'lib, fermentlar ishtirokida kechadi) yordamida dori metabolitlari qondan chiqariladi va kanalchalar reabsorbsiyasi natijasida dorilar yoki dori metabolitlarining bir qismi qonga qayta so'riladi (3.5-rasm).



Eslatma: Nefron



3.5-rasm. Dori vositalarining buyraklar orqali chiqarilishiga ta'sir qiluvchi jarayonlar.

Koptokchalar filtratsiyasi jarayoni davomida qon plazmasidan erkin (sof) ko'rinishdagi 5000 molekula og'irligiga ega bo'lgan moddalar birlamchi siydikka o'tadi. Bu jarayon energiya sarfi bilan kechadi.

Filtratsiya jarayoni quyidagilarga bog'liq:

1. Hujayra metabolizmiga va energiya balansi holatiga.
2. Dori moddalarining energiya muvozanati ta'siriga.
3. Tashuvchi transport tizimni chiqib ketuvchi dori bilan to'ynishiga va boshqa narsalar bilan qarama-qarshi o'zaro ta'siriga bog'liq.

Yaxshi ionlanadigan kuchsiz kislotalar va ishqorlar yaxshi sekretsiyaga uchraydi (3.6-jadval).

Qayta so'rilish distal kanalchalarda kechadi, oddiy diffuziya miqdor (konsentratsiya) gradiyenti asosida kechadi. Ionlanmagan va yog'da eruvchi moddalar qayta yaxshi so'riladi.

Aminokislotalar, glukoza, askorbin kislotasi, siydik kislotasi va boshqa suvda eruvchan moddalarni birlamchi siydikdan qonga tashlaydigan maxsus tizim ham ishlaydi. Bu moddalar siydik bilan chiqarib yuboriladi.

3.6-jadval

Kanalchalarda faol transport tizimlar yordamida chiqariladigan moddalar

Kuchsiz kislotalar	Kuchsiz ishqorlar
Diakarb, uregit, furosemid, veroshpiron, gipotiazid, asetilsalitsilat kislota, butadion, indometatsin, probenetsid, sulfpirazon, klofibrat, metotreksat, penitsillinlar, sulfanilamidlar, fenobarbital, xlorpramazin, nalidikson kislota, aminazin.	Trisiklik antidepressantlar (amitriptilin, imizin), fenamin, gistamin, morfin, xinin, xinidin.

Dori va dori metabolitlarining siydik bilan chiqib ketish tezligi filtratsiya, sekretsiya va reabsorbsiya jarayonlarining tezligi bilan ifodalanadi. Son jihatdan chiqib ketish tezligi **buyrak klirensi** bilan ifodalanadi. bu kattalik esa o'z navbatda vaqt ichida dori moddasidan (metabolitdan) butunlay tozalangan (*l* yoki ml lardagi) qon plazmasi (zardobi) miqdoriga teng.

Ionlangan va suvda eruvchan moddalarning moyda eruvchan moddalarga nisbatan buyrak klirensi yuqori, shu sababli birinchi guruhga kiruvchi dorilar buyraklar orqali tez chiqib ketadi, lipofil moddalar esa nefronlarda qayta so'rilganligi sababli uzoq va sekinlik bilan chiqib ketadi.

Kuchsiz kislota va ishqoriy muhitga ega bo'lgan dori moddalarining ionlanish darajasi siydikning kislotali muhitga bog'liqligi bilan ifodalanadi va ularning buyrak klirensi siydik pII ga bog'liq bo'ladi. Kuchsiz ishqor muhitga ega bo'lgan dori moddalari (ionlanish konstantasi $pK_a=7,5-10$) siydikning kislotali muhitida yaxshi ionlanadi qayta kam so'riladi va tez chiqariladi. Kuchsiz kislotalar ($pK_a=3-7,5$) siydikning neytral yoki kislotali muhitida yaxshi ionlanadi va bu muhitda ularning chiqib ketishi tezlashadi. Siydik muhitining u yoki bu tomonga o'zgarishi dorilarning chiqishini tezlashtirishi yoki sekinlashtirishi mumkin (3.7-jadval).

3.7-jadval

Dorilarning chiqib ketishining siydik pII ga bog'liqligi

Ishqoriy muhitda tez chiqib ketadigan dorilar	Kislotali muhitda tez chiqib ketadigan dorilar
Aminokislotalar, probenitsid, Asetazolamin, streptomitsin. Barbituratlar, salitsilatlar, Sulfanilamidlar, nitrofurantoin, Nalidikson kislota, bu'tadion.	Imipramin, xloroxin, kodicin, xinin, xinidin, mikselitin, morfın, fenamin, novokain, novokainamid.

3.8-jadval

Buyrak yetishmovchiligida ba'zi dori vositalarining farmakologik faol metabolitlari to'planishi va salbiy ta'siri

Dori moddalari	Faol metabolitlar	Salbiy ta'sir belgilari
Allopurinol	Oksipurinol	Toshmalar, ksantin – oksidazalar faolligining susayishi
Klofibrat	Xlorfenoksiizomoy kislota	Miopatiya
Metildofa	O-sulfametildofamin	Gipotenziya
Natriy nitroprussid	Tiosianat	To'qima gipoksiyasi va metabolitik asidoz
Novokainamid	N-asetilnovokainamid	To'qima gipoksiyasi va metabolitik asidoz, yurak ritmining buzilishi

Sulfanilamidlar	Atsetillangan metabolitlar	Mikrobgga qarshi faolligi susayishi, zaharlanish belgilarining oshishi
-----------------	----------------------------	--

Ba'zi bir dorilar qon va siydik muhitini (pH) o'zgartirishi mumkin. Masalan, ammoniy xlorid, askorbin kislotasi, asetil-salitsil kislotasi va boshqa salitsilatlar siydik muhitini kislotali tomonga, diakarb, antatsid moddalar, tiazid siydik haydovchilar aksincha, siydikni ishqorlaydi. Bu dorilarning o'zaro ta'sir qilishini dorilarni qo'shib ishlatilganda hisobga olish kerak.

Kuchli kislotalar ($pK_a \geq 2$) va kuchli ishqorlar ($pK_a \leq 12$) birlamchi siydikda yaxshi ionlanadi va ularning klirensi siydik pHiga bog'liq bo'lmaydi.

Bemorning yoshi dorilarning buyrak ekskretsiyasiga ta'sir qiladi. Masalan, buyrak kanalchalari orqali ajraladigan dorilarning chiqib ketishi **qariyalarda** sezilarli kam bo'ladi (novokainamid, klofibrat, penitsillinlar, metildofa). Yuqori molekulyar yurak glikozidlari – koptokchalar filtratsiyasi orqali ajralish tezligi kamayadi.

Bolalarda, ayniqsa chaqaloqlik davrida dorilarning buyraklar orqali chiqarilishi kattalarga nisbatan sekin boradi, shu sababli bolalarga dori tanlashda buni e'tiborga olish kerak bo'ladi.

Buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda quyidagi hodisalar sodir bo'ladi:

1. Buyrak koptokchalari filtratsiyasi, kanalchalar reabsorbsiyasining kamayishi sababli dorilar organizmda to'planib qolib, qonda ularning miqdorini ko'paytiradi.

2. Buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda asosiy tizimlar faoliyatining buzilishi sababli dorilar yoki ular metabolitlarining zaharliliigi ortadi.

3. Buyrak yetishmovchiligida dorilar metabolizmining buzilishi ularning chiqib ketishi susayishiga olib keladi.

4. Dorilarning oqsil bilan bog'lanishining kamayganligi sababli qonda dorining sof holdagi miqdori ko'payadi va shu

sababli, bu bemorlarga dorining bir martalik miqdori kamaytiriladi yoki kiritish oralig'i uzaytiriladi.

Yuqoridagi sabablarning yig'indisi natijasida buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda dorilarning salbiy (zaharlovchi) ta'siri ortadi.

Amaliyotda buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarga dorilarni kiritish va miqdorlash tartibini korreksiya qilish maqsadida nomogrammalardan foydalaniladi. Nomogrammalarda qon zardobidagi kreatinin miqdoridan kelib chiqib, bemor tana og'irligi va bo'yi o'lchamiga qarab kreatinin klirensi aniqlanadi. Bemorning kreatinin klirensi darajasiga qarab, bemorga berilayotgan dori klirensini aniqlasa bo'ladi. Buyrak yetishmovchiligini c'tiborga olmaslik dorilar yoki metabolitlari to'planishi natijasida ularning salbiy ta'sirining kuchayishiga olib kelishi mumkin.

Buyrak yetishmovchiligi bilan kechayotgan kasallikda gemodializ yoki peritoneal dializ o'tkazilayotgan bemorlarda dorilarni miqdorlash tartibi qiyin masala hisoblanadi. Dializ natijasida kiritilayotgan dorilarni bir qismi chiqib ketadi, bu esa ularning farmakokinetik ko'rsatkichlarini o'zgarishiga olib keladi. Masalan, buyrak yetishmovchiligining og'ir ko'rinishida salitsilat kislotasini yarim chiqib ketish vaqti 2–3 soatdan, dializ natijasida 4 soatgacha ortsa; fenobarbitalniki – 115 soatdan – 8 soatgacha kamayadi.

Dorilarning fizik-kimyoviy xossalarini va farmakokinetik ko'rsatkichlarini bilib, ularni dializ davrida chiqib ketish tezligi haqida mulohaza yuritish mumkin. Kichik molekula og'irligiga (molekula og'irligi 500 ga qadar) ega bo'lgan dorilar dializ membranasiidan yaxshi o'tsa, yuqori molekularli dorilar (geparin 6000—20000 yaqin), vankomitsin (3300 molekular og'irlikka ega) kam o'tadi.

Suvda eruvchan dorilar yaxshi, yog'da eruvchan va tarqalish hajmi katta bo'lgan moddalar (masalan, digoksin – 600l) yomon dializlanadi, chunki dorining ko'p qismi to'qimalarda tarqalgan bo'ladi. Oqsil bilan bog'langan moddalar yomon dializlanadi.

Buyrak yetishmovchiligi natijasida oqsil sintezi va sifatini buzilishi va turli endogen metabolitlar bilan oqsilning birikishi

hisobiga dori moddalarining oqsil bilan bog'lanishi kamayishi mumkin, bu dorilar jigar klirensining ko'payishiga olib kelishi mumkin, chunki gemodializ jigar qon aylanishini yaxshilaydi.

Aminoglikozidlar, penitsillinlar, teofillin, izoniazid va ko'pgina boshqa dorilarning gemodializ jarayonida organizmdan chiqib ketishi yaxshilanadi.

Dorilarni chiqarilishi jarayonini miqdoriy aniqlashda: eliminatsiya tezligi konstantasi (K_{elim}), «yarim chiqib ketish vaqti» ($t_{1/2}$) va umumiy klirens (total, Cl_T).

K_{elim} – dori moddalarining organizmdan chiqib ketishi formula yordamida topiladi:

$$K_{elim} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Moddalarning organizmdan chiqib ketish tezligi haqida yana «yarim chiqib ketish» (yarim eliminatsiyasi) – $t_{1/2}$ yuborilgan moddaning qon plazmasida 50% kamayishi vaqti:

$$t_{1/2}^{1/2} = \frac{0,693}{K_{elim}} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl_T}$$

bu ko'rsatkich dorining samarali (statsionar) konsentratsiyasini keltirib chiqaradigan miqdori va kiritish oralig'ini topishda ishlatiladi. Dori miqdorlashda yuborilgan dori miqdorini 90% «4 – yarim chiqib ketish» vaqti ichida kuzatilishini ko'zda tutish lozim. Biroq, $t_{1/2}$ faqat chiqarilgan miqdorga bog'liq bo'lmay, balkim dori biotransformatsiyasi va to'planishiga ham bog'liq bo'lgan kattalikdir.

Moddalarning chiqib ketish miqdorini miqdoriy aniqlash uchun klirens – (Cl ; tozalanish) ko'rsatkichi ham ishlatiladi. **Bu ko'rsatkich** – vaqt birligi ichida (tana og'irligi yoki uning sathi hisobida: ml/daq, ml/kg/daq, $l/m^2/s$) ko'zda tutgan holda yuborilgan dori moddadan tozalangan plazma hajmiga teng.

Umumiy (total, Cl_T), hamda buyrak (Cl_R) va jigar (Cl_P) klirensi farqlanadi.

Cl_T moddaning chiqarilishi tezligi

Qon plazmasidagi miqdor

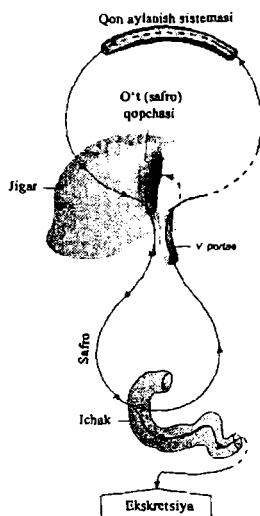
Umumiy klirens, tarqalish hajmi (V_d), «yarim chiqib ketish» vaqti ($t_{1/2}$) va chiqib ketish konstantasi tezligi (K_{elim}) ko'rsatkichlariga bog'liq va quyidagi formula bilan topiladi:

$$Cl_T = V_d \cdot K_{elim} = \frac{V_d \cdot 0,693}{t_{1/2}}$$

Buyrak klirensi filtratsiya, sekretsiya va reabsorbsiya jarayonlariga bog‘liq. Buyrak klirensi haqida siydik va qon plazmasidagi dori modda ko‘rsatkichlarini solishtirish yo‘li bilan (siydik ajralish tezligini hisobga olgan holda) ifodalash mumkin.

Jigar klirensi dorini gepatotsitlar bilan ushlab biotransformatsiyaga uchrashi hamda safro bilan ajralib chiqishi bilan bog‘liq kattaligidir.

Dorilarning safro suyuqlig‘i bilan ajralib chiqishi. Molekula og‘irligi 300 dan kam bo‘lmagan yog‘da eruvchi ko‘pgina dorilar gepatotsitlar qobig‘i orqali oddiy diffuziya yo‘li bilan organizmdan chiqarilishi mumkin. Dorilarning safrodagi miqdori qon plazmasidagi miqdoriga teng bo‘ladi. Dorilarning faol transport yo‘li bilan jigar orqali chiqishida glutation – S transferaza katta ahamiyat kasb etadi. Dorilarning suvda eruvchi metabolitlari (konyugatları) qon plazmasidan safroga yaxshi o‘tadi. (3.6-rasm).



3.6-rasm. Moddalarning ichak va jigar sirkulatsiyasi.

Dorilar molckular og'irligining ortishi va ularning oqsillar bilan bog'lanishi ularning safro suyuqlig'i bilan chiqib ketishiga monelik qiladigan omillar hisoblanmaydi, chunki ko'p dorilar uchun bu yo'l asosiy chiqib ketish yo'li hisoblanmaydi. Shu bilan bir vaqtda dorilarning (ampitsillin, rifampitsin) safro bilan ko'proq chiqib ketishi bu dorilarning safro suyuqlig'ida miqdorining yuqori bo'lishi, bu dorilardan o't yo'llari kasalliklarida samarali ishlatishga imkon beradi.

Dorilarning fizik-kimyoviy xossalari, o'pka ventilatsiyasi va qon aylanishi, dorilarning qonda va to'qimalarda cruvchanligi kabi omillar quyidagi (gazsimon og'riq qoldiruvchilar, ammoniy xlorid, yodidlar, kamfora, kumarinlar, efir moylari, etanol) kabi dorilarning nafas yo'llari orqali chiqib ketishini taminlaydi. Etanolning 90 foizi jigarda oksidlanadi, qisman o'pka orqali chiqariladi. Chiqarilayotgan havo tarkibidagi etanolning miqdori uning qon plazmasidagi miqdori bilan yaxshi korrelatsiyada bo'ladi, bu amaliy ahamiyatga ega.

Dorilarning ona suti bilan ajralib chiqishi. Dorilarning ko'krak suti orqali chiqib ketishi amaliy ahamiyat kasb etmasa-da, biroq ko'proq sut bilan emizish davrida buni hisobga olish kerak bo'ladi, chunki sut tarkibidagi dori miqdori ona qoni plazmasidagi miqdoriga teng yoki yuqori bo'lishi mumkin. Dorilarning chaqaloq organizmiga o'tadigan qismi dorining fizik-kimyoviy xossalari, uning oqsil bilan bog'lanishi, kiritish rejasiga (miqdori, kiritish oralig'iga va kiritish yo'liga) bog'liq bo'ladi. Oqsil bilan yaxshi bog'lanadigan dorilar ona qon plazmasida, moyda cruvchilari esa ona suti tarkibida (masalan, barbituratlar) yaxshi to'planadi. Ona sutida teofillin ona qon plazmasidagi miqdorning 70 foiziga yaqin, levomisetin – 50 foiz, penitsillin va sefalosporinlar esa 20 foizni tashkil qiladi. Eritromitsin, tetratsiklinlar, sulfanilamidlar, lity, meprobamat, aspirin, terbutalin ona sutida yaxshi to'planadi.

Ona sutidagi dorilarning oz miqdori ham chaqaloqda turli allergik belgilarni chaqirishini esda tutish kerak.

Ona suti bilan chaqaloqqa o'tgan ko'pgina dorilar bola uchun xavf tug'dirmasa-da, quyidagi dori (lity, o'smaga qarshi dorilar,

izoniazid, levomisetin, sitostatiklar, radioaktiv tashxis moddalari) ishlatilganda bolani emizishni vaqtincha to'xtatish tavsiya etiladi.

Dorilarning so'lak bilan ajralishi. Dorilar yoki dori metabolitlari so'lak orqali passiv diffuziya yo'li bilan ajralib chiqadi. Ularning chiqib ketish tezligi dorining plazma oqsili bilan bog'lanishi hamda so'lak pHiga, dorini moylarda eruvchanligi va pKa ga bog'liq. Dorilarning so'lak bilan ajralish qobiliyati juda o'zgaruvchan bo'lganligi sababli bu yo'l amaliy ahamiyat kasb etmaydi. Biroq pKa -7 ga yaqin bo'lgan (antipirin) yetarli miqdorda so'lak bilan ajralganligi uchun uni jigar oksidazalari faolligini aniqlash maqsadida ishlatiladi.

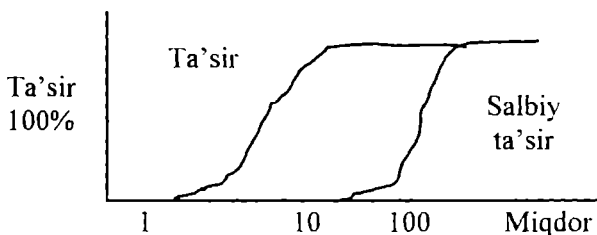
Ter orqali. ko'z yoshi bilan, vaginal suyuqlik bilan dori vositalarining chiqib ketish amaliy ahamiyatga ega emas.

4-bob. Farmakodinamika va farmakokinetikaning o'zaro bog'liqligi

Dorilarning samaradorligi ularning qondagi sof miqdoriga bog'liq, dori miqdori ortishi bilan (ma'lum darajaga qadar) uning ta'siri ortib boradi. Lekin, bu qonuniyat hamma vaqt ham kuzatilavermaydi, chunki dorining faqat ma'lum qismigina unga sezuvchan «nishon» qurilmalar bilan bog'lanadi. Bundan ko'rinadiki, dorilarning farmakodinamikasi ularning farmakokinetikasi bilan uzviy bog'liqdir. Shu sababli samarali, xavfsiz, individual farmakoterapiyani o'tkazish uchun vrach, dorilar farmakodinamikasi va farmakokinetikasini bilishi kerak.

Dori moddalarini organizmga kiritilganda quyidagi bosqichlardan o'tadi: dorining kiritilgan joyi → qondagi dori miqdori → to'qima va a'zolardagi dori miqdori → birlamchi farmakologik javob.

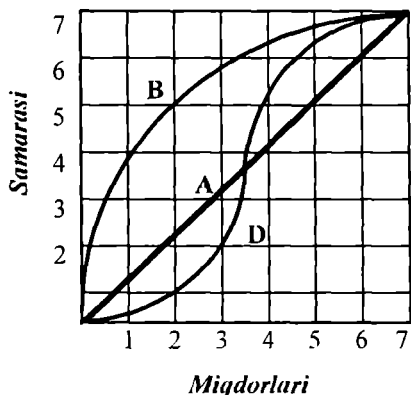
Doriga birlamchi javob dori moddalarining dorini sezuvchi «nishon» qurilmalarida to'planish darajasi bilan ifodalanadi. To'qima (a'zolar) qon bilan yaxshi ta'minlanayotgan hollarda unga sezuvchan retseptor qurilmalari dori moddalariga tez to'yinadi va ularda to'planayotgan dori miqdori tezlikda uning qondagi miqdoriga yaqin bo'ladi. Shuning uchun bu holatda dorining samarasi uning miqdoriga muvofiq bo'ladi. Qonda dori miqdori esa uning yuborilgan miqdoriga proporsional ravishda ortadi (4.1-shakl).



4.1-shakl. «Miqdor-samara» bog'liqlikni ko'rsatuvchi chizilma.

Shunday qilib, dorining ta'siri ma'lum fazalarda kechadi, ya'ni dorining so'rilishi va tarqalishi dorining **farmakokinetik bosqichini**, doriga organizm tomonidan biologik reaksiya esa **farmakodinamik bosqichni** tashkil qiladi.

Dorining farmakologik samarasini miqdoriy aniqlash imkoniyati bo'lsa, bu samaraning dori miqdoriga bog'liqligini aniqlash mumkin bo'ladi. Bu bog'liqlik ko'proq giperbolik yoki chiziqli bog'lanish ko'rinishida (4.2-shakl) bo'ladi: ya'ni dori miqdori ortishi bilan dori samaradorligi asta-sekin eng yuqori nuqtaga chiqadi. Eng yuqori samara 20% va 80% oralig'ida dorining qon zardobidagi miqdori bilan proporsionallikda yuz beradi. Dorining 50% samarasiga javob beradigan dori miqdori orasidagi bog'liqlik amaliy ahamiyatga ega bo'lgan qiymat bo'lib, ES_{50} belgisi bilan ifodalanadi.



DORI MODDASI TA'SIRINI UNING MIQDORI VA KONSTRATSIYASIGA BOG'LIQLIGI

Dori moddasi ta'sirining uning miqdori yoki konstratsiyasiga bog'liq ekanligi quyidagi qonuniyatlarning biri bilan ifodalanishi mumkin:

A) chiziqli oddiy bog'lanish (narkotiklar, 4.2-shakl, A chizig'i);

B) miqdor logarifmsi bilan samara orasidagi giperbolik yoki chiziqli bog'lanish (morfin, 4.2-shakl, B chizig'i);

D) S-simon bog'lanish (asetilxolin, 4.2-shakl, D chizig'i).

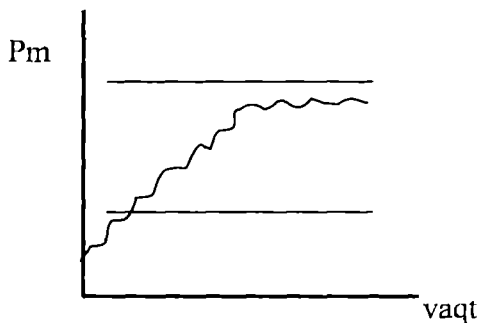
Ba'zi hollarda dori moddasining ta'siri qon bilan organdagi konstratsiyasining farqiga bog'liq bo'ladi. Bunday ta'sirini potentsial ta'sir deb atash rasm bo'lgan.

4.2-shakl. Modda ta'sirining miqdoriga bog'liqligi.

A – chiziqli bog'lanish; B – giperbolik bog'lanish; D – S-simon bog'lanish

Terapevtik va salbiy ta'sir chaqiradigan dori miqdori sifat jihatidan bir xil ko'rinishda bo'ladi. ES_{50} kattaligi bilan farqlanadi: 50% samara chaqiradigan dori miqdori, salbiy ta'sir chaqiradigan miqdorga nisbatan kamroq miqdorda kuzatiladi. ES_{50} kattaligi terapevtik samara uchun kam samara va birinchi salbiy ta'sir

chaqiradigan dori miqdori orasidagi farq dorining samara diapazoni (xavfsizlik «yo‘lagi», samara ko‘zgusi) deb yuritiladi. Samara diapazonining yuqori chegarasi bilan uning eng pastki chegarasidagi oraliqni dorining o‘rtacha terapevtik diapazoni deyiladi (4.3-shakl).



4.3-shakl. Terapevtik indeks va plazma miqdori «Pm/vaqt» orasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatuvchi chizilma.

Dori bir marta kiritilganda uning qondagi miqdori ortib boradi va eng yuqoriga ko‘tarilgach kamaya boshlaydi. Dorining qondagi miqdori terapevtik diapazonga ko‘tarilganda uning terapevtik samarasi kuzatiladi. Dorining qondagi miqdori terapevtik diapazonda qancha uzoq saqlansa, uning samarasi ham shunchalik davomli bo‘ladi. Dori samarasini uzaytiruvchi usul uning miqdorini ko‘paytirish hisoblansa, bu usulning imkoniyati chegaralangan, chunki dorining qondagi miqdori terapevtik diapazoni yuqori chegarasidan ortib ketrsa, uning salbiy ta‘siri kuzatila boshlaydi. Shu sababli dorini qayta yuborish zaruriyati tug‘iladi.

Farmakokinetika va farmakodinamikaning vazifasi – dorini kiritish rejimiga doir asosli maslahat berishdan iborat. ya‘ni dorining crishilgan samarasini saqlab turuvchi miqdori va uni kiritish rejimi – dori samarasi tez va dori miqdorini terapevtik diapazon (kenglik)da saqlab turishni ta‘minlovchi miqdorda

bo'lishi kerak. Quyida (4.1-jadval) ba'zi dorilarni terapevtik diapazonda ushlab turishni ta'minlovchi miqdorlari kattaligi keltirilgan.

4.1-jadval

Ba'zi bir dori moddalarining qon zardobidagi terapevtik diapazoni (kengligi)

Dorilarning nomi	Terapevtik diapazoni (kengligi)
Qon tomirlariga ta'sir qiluvchi dorilar	
Digitoksin	10–20 ng/ml
Digoksin	0.8–2 ng/ml
Lidokain	2–7 mkg/ml
Xinidin	3–6 mkg/ml
Markaziy asab tizimiga ta'sir qiluvchi dorilar	
Amilriptilin	100–250 ng/ml
Galoperidol	20–250 ng/ml
Diazepam (seduksen)	10–100 ng/ml
Imipramin (imizin)	100–250 ng/ml
Litiy	0,6–1,2 E/ml
Nortriptilin	50–150 ng/ml
Oksazepam (tazepam)	1–2 mkg/ml
Xlordiazepoksid (elenium)	1–3 mkg/ml
Xlorpromazin (aminazin)	50–300 ng/ml
Talvasaga qarshi dorilar	
Karbamazepin (tigretol)	5–10 mkg/ml
Fenitoin (difenin)	10–20 mkg/ml
Fenobarbital	10–40 mkg/ml
Boshqa dorilar	
Asetaminofen (paratsetamol)	1–10 mkg/ml
Varfarin	1–10 mkg/ml
Indometatsin	0.5–3 mkg/ml
Teofillin	5–20 mkg/ml
Tolbutamid	50–100 mkg/ml

Ba'zi bir dorilar uchun individual chegara populatsida topilgan o'rtacha sezuvchanlik miqdoridan kam farq qiladi, shu sababli bu miqdorni individual davolash maqsadlarida bexavotir ishlatish bo'ladi. Ba'zi bir dorilar, masalan, ko'pgina beta-bloklovchi (falajlovchi) moddalar uchun organizmning individual sezuvchanligi katta diapazonda yotganligi sababli, ularning populatsiyada olingan o'rtacha terapevtik miqdori individual farmakoterapiya uchun to'g'ri kelmaydi.

Dorilarning terapevtik diapazonini kengligi yoki (ta'sir doirasini) aniqlashni qiyinlashtiradigan omillardan biri faol metabolitlar hosil bo'lishidir. Bu holatlarda qon zardobida dori va uning faol metabolitlari miqdorini aniqlashni taqozo etadi. Dori metabolitlari samarasi nativ dorining samarasiga teng bo'lganda ular (dori va metabolitlar)ning miqdorini qo'shish bilan kifoyalangan bo'ladi. Biroq, ko'p hollarda metabolit samarasi nativ dorining samarasidan farq qiladi, bu esa, dorining terapevtik diapazonini aniqlashni qiyinlashtiradi. Maxsus topilgan usullarni qo'llash yo'li bilan metabolitlar o'rnini va ularning samarali va toksik miqdorini aniqlash mumkin.

Dorilarning terapevtik diapazonini va ularning o'rtacha farmakokinetik ko'rsatkichlarini aniqlash yo'li bilan dorilarni qondagi o'rtacha terapevtik diapazonda ushlab turadigan kiritish rejimini aniqlash mumkin. Individual farmakoterapiyaning vazifasi bunday hollarda individual bemorda dorilarning farmakokinetik ko'rsatkichlariga asoslangan holda kiritish rejasini aniqlashdan iborat bo'ladi.

Masalan, ma'lum sabablarga ko'ra bemorda dorining klirensi sog'lom odamlarda topilgan o'rtacha ko'rsatkichdan kam bo'lgan holatlarda, bu bemorda erishilgan samarani saqlab turish maqsadida dorini kamroq miqdorda yuboriladi, aks holda dorining salbiy ta'siri ortishi mumkin. Yarim ajralib chiqish davri o'rtachadan kam bo'lgan individlarga dorini tez-tez kiritish tavsiya qilinadi, aks holda davolash samarasiz bo'ladi.

Misol: Teofillinni erishilgan samarasini quvvatlovchi miqdorini topish.

O'tkir bronxial astma xurujini to'xtatish uchun teofillinning qondagi maqsadli miqdori 10 mg/l (Holforel et al., 1993). Agar bemor chekmasa, boshqa kasalliklari bo'lmasa, hisoblash uchun o'rta klirens ko'rsatkichni 2,8 l/soat 70 kg (ilova 3, 490-bet). Dori venaga yuborilganda, biologik o'zlashtirilishi ko'rsatkichi ($F=1$).

Dorining kiritish tezligi = $CL \times TC = 2,8 \text{ l/s} / 70 \text{ kg} \times 10 \text{ mg/l} = 28 \text{ mg/s} / 70 \text{ kg}$.

Demak, bemor uchun hisob bo'yicha infuziya tezligi 28 mg/s / 70 kg bo'lishi kerak.

Astma xuruji to'xtatilgach, shifokor teofillinni davomli dori shaklida (har 1 soatda) foydalanib erishilgan samarani quvvatlovchi miqdorni topishi mumkin. Ilova 3 (490-bet)ga ko'ra teofillin bioo'zlashtirilishi 0,96 ga teng,

Dorini kiritish oralig'i 12 soat bo'lganda, kiritilayotgan dorining quvvatlovchi miqdori quyidagicha aniqlanadi:

$$\text{Quvvatlovchi miqdor} = \frac{\text{Kiritish tezligi} \times \text{Har galgi kiritishlar}}{F}$$
$$\text{orasidagi vaqt} = \frac{28 \text{ mg/s} \times 12 \text{ s}}{0,96} = 350 \text{ mg}$$

Demak dorini qondan topilgan (350 mg) atrofida ushlab turish uchun bemorga har 12 soatda ichib yuriladigan tabletka yoki kapsula yozib beriladi. 8 soatlik rejimda ichib turilganda esa bu miqdor 233 mg, kuniga bir marta berilsa: 700 mg. Amalda teofillinni bioo'zlashtirish ko'rsatkichini hisobga olinmaydi, chunki bu ko'rsatkich 1 ga teng.

Davolash kursi davomida (ayniqsa, davolash boshlangan davrda) dorining qon plazmasidagi miqdorini aniqlab borishni terapevtik monitoring (kuzatuv) deyiladi. Bu kuzatuv, yuborilayotgan dori miqdori har bir odam uchun aniqlangan samarali diapazon chegarasida yoki uning ortib ketganligini aniqlash maqsadida o'tkaziladi. Bunday kuzatuvlar, ayniqsa qisqa terapevtik diapazonli dorilar (litiy preparatlari, talvasaga qarshi dorilar, antiaritmik, yurak glikozidlari, trisiklik antidepressantlar, aminoglikozidlar) yuborilganda amaliy ahamiyat kasb etadi.

5-bob. Dori vositalarining salbiy ta'sirlari

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ekspertlari aniqlashiga ko'ra, dorilarni davolash, tashxis qo'yish va kasalliklarning oldini olish maqsadida ishlatish jarayonida kuzatiladigan organizm uchun zararli ta'sirlari dorilarning salbiy ta'siri deb yuritiladi.

Dorilarning salbiy ta'siri patogeneziga qarab quyidagi guruhlariga bo'linadi:

1. Asosiy farmakologik ta'siri bilan birga kechadigan salbiy ta'sirlar. 2. Zaharli ta'siri. 3. Allergik ta'siri. 4. Dorilarga o'rganib qolish.

5.1. Dori vositalarining farmakologik ta'siri bilan birga kechadigan salbiy ta'sirlari

Aniq klinik holatlarda davolash maqsadida yuborilgan dori moddalari bir vaqtning o'zida turli ko'rinishdagi sezuvchan qurilmalarga ta'sir qilishi natijasida kuzatiladigan va davolash maqsadlariga javob bermaydigan ta'sirlarga salbiy ta'sir deyiladi. Masalan, yurak glikozidlari terapevtik miqdorda miofibrillardagi K^+ Na^+ ATFazani falajlab yurak mushagi qisqarishini kuchaytiradi, bir vaqtning o'zida tomirlardagi K^+ , Na^+ ATFazani falajlash hisobiga periferik qon tomirlar qarshiligini kuchaytirib qon tomirlarini toraytiradi. Ularning bu ta'siri salbiy ta'sir hisoblanadi.

Antianginal, gipotenziv maqsadlarda yuborilgan kalsiy nasosini falajlovchilar, oshqozon-ichak tizimi tomonidan ich qotishiga sabab bo'lishi mumkin, bularning keyingi ta'siri ularning salbiy ta'siri hisoblanadi.

Yallig'lanishga yoki allergiyaga qarshi ishlatiladigan glukokortikoidlar qandli diabet, podagra, oshqozon-ichak tizimida croziv yaralar chaqirishi mumkin, ularning keyingi ta'siri salbiy ta'siri hisoblanadi.

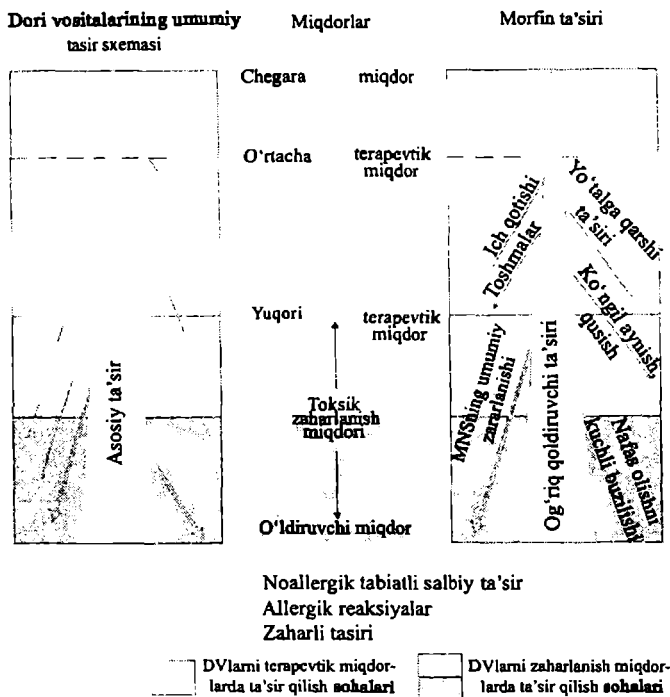
Spazmolitik maqsadlarida yuborilgan atropin sulfat chaqirgan og'iz qurishi, yurak urishlar sonining ortishi ham uning salbiy ta'sirlari hisoblanadi.

Ba'zi dorilarning salbiy ta'siri ularning terapevtik ta'siri natijasida ham kelib chiqishi mumkin. Masalan, ta'sir doirasi keng antibiotiklar chaqiradigan ich ketish ularga chidamli stafilokokklar o'sishi

yoki ular chaqiradigan disbakterioz natijasida kelib chiqishi mumkin. Dorilarning salbiy ta'siri ularning miqdoriga bog'liq bo'lmaydi.

5.2. Dorilarning zaharli ta'siri

Dorilarning zaharli ta'siri, dorining qon zardobidagi miqdori ortib ketganda, yoki to'qima qurilmalarining doriga sezuvchanligi ortib ketishi natijasida kelib chiqishi mumkin. Birinchi holatda dorining zaharli ta'siri bemor uchun adekvat miqdor yuborilganda yoki dori farmakokinetikasi o'zgargan holatlarda: qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanishi kamayganda, biotransformatsiyasi sekinlashganda, buyraklar bilan chiqib ketishi susayganda yuz berishi mumkin (5.1-rasm).



5.1-rasm. Dori vositalarining farmakoterapevtik va salbiy ta'sirlarini dori miqdoriga bog'liqligi (morfinning asosiy, salbiy va zaharli ta'sirlari keltirilgan).

Dorilar kinetik ko'rsatkichlarining o'zgarishi bir vaqtda ishlatilgan dorilarning o'zaro ta'siri hamda dorilar kinetikasida ishtirok etuvchi ferment tizimlari faoliyatining buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Dorilarning zaharli ta'sirining ikkinchi sababi to'qima qurilmalarining doriga sezuvchanligi ortib ketishi (idiosinkraziya), tug'ma (genetik determinlangan) yoki turli kasalliklar natijasida orttirilgan bo'lishi mumkin.

Dorilarga sezuvchanlikning ortib ketishi dorilar biotransformatsiyasi bosqichida uchrab, dorilarning turli biologik reagentlar bilan o'zaro ta'siri natijasida yuz beradi.

Buning asosiy sabablaridan biri dori biotransformatsiyasida qatnashadigan fermentlarning irsiy kamchiligi (yo'qligi yoki ular faolligining susayishi). Masalan, salitsilatlar, sulfanilamidlar va nitrofuranlar keltirib chiqaradigan gemoliz ko'proq glukoza-6-fosfatdehidrogenazalar yetishmasligi natijasida kelib chiqadi.

Dorilarning zaharli ta'siri mahalliy (terining qitqlanishi natijasida turli teri toshmalari, nekroz, tromboflebit) yoki umumiy ko'rinishda (gipoglikemiya – antidiabetik dorilar, gipotenziya – qon bosimini tushiruvchi dorilar, depressiya – antidepressantlar ishlatilganda uchrashi mumkin.

Dorilarning zaharli ta'siri ko'proq terapevtik diapazoni kam bo'lgan va organizmda to'planish xususiyati yuqori bo'lgan dorilar (antiaritmik, aminoglikozidlar, sitostatiklar) ishlatilganda uchraydi.

Buyraklar orqali o'zgarmagan holda ajraladigan dorilar (yurak glikozidlari) yoki jigarda metabolizmga uchraydigan dorilar (antiaritmik, trankvilizatorlar)ning qondagi miqdori bu a'zolar faoliyati buzilganda ortib ketishiga va salbiy ta'sirlari paydo bo'lishiga olib keladi.

Dorilarning jigar biotransformatsiyasida ishtirok etuvchi fermentlar tizimi ishining falajlanishi dorining qondagi miqdori ortib ketishining asosida yotadi. Ferment tizimining falajlanishi qaytar yoki qaytmas darajada bo'lishi mumkin. Dorining to'qima qurilmalari bilan bog'lanishi (kovalent elektrostatik bog'lanishlar) dorilardan qaytmas zaharlanishlarga sabab bo'ladi.

Dorilardan zaharlanishning umumiy qonuniyatlarini kuzatib, hayot uchun zarur a'zolar faoliyati buzilgan hollarda o'ziga xos kechishini esda tutish kerak. Jigar gepatotsitlari qobig'i jarohatlanganda, yuqori reaktiv tabiatga ega bo'lgan peroksidlar va gidroperoksidlar – sof radikallar hosil qiladi. Dori moddalari o'zaro ta'sirga kirishib bu qurilmalar yuzasida o'ziga xos o'zgarishlar yuz berishi mumkin, bu o'zgarishlar hujayra butunligi buzilishiga olib kelishi mumkin. Masalan, metgemoglobin hosil qiluvchi dori moddalari gemoglobinning kislorod tashish faolligi falajlanishiga olib kelishi mumkin. Ba'zi guruh dorilari eritrotsitlarni buzib gemolizga sabab bo'lishi mumkin. Organizmda pirouzum, sut kislotasi, mayda molekullari moy kislotalari miqdorining ortishi, KoA – yetishmovchiligi, elektrolit va kislotasi-ishqor muvozanatining buzilishi, K^+ , Na^+ ATFaza faolligining susayishi, membranalar o'tkazuvchanligining ortishi dorilarning zaharli ta'siri yuzaga chiqish patogenezida katta o'rin tutishi mumkin.

Ba'zan dorilarning birlamchi zaharli ta'siri natijasida antigenlar hosil bo'lib, antitela biosinteziga va organizm sezuvchanligining ortib ketishiga sabab bo'lishi mumkin. Shu sababli ba'zi vaqtlarda dorilarning zaharli ta'sirini bir vaqtning o'zida allergik ta'sir deb qarash ham mumkin (masalan, Layel sindromi, toksikodermiya).

Dorilarning zaharli ta'siri ularning ko'proq ayrim a'zolariga tanlab ta'sir qilishiga bog'liq bo'ladi (jigar, buyraklar, o'rta quloq, markaziy asab tizimiga tanlab ta'siri).

Dorilar erkak va ayol jinsiy hujayralarining takomillanishiga ta'sir qilib, xromosomalar aberratsiyasi va mutatsiyasiga sabab bo'lishi mumkin.

5.3. Dori vositalarga allergik reaksiyalar

Allergik reaksiyalar ko'p dorilarga xos bo'lib, organizmni oldindan doriga sezuvchanligi oshgan bemorlarda uchraydi.

Dorilarga allergiya ularning miqdoriga bog'liq bo'lmagan holda uchraydi. Allergik reaksiyalarning kuchi dorining xossalari, kiritish yo'li, bemorning individual va spetsifik sezuvchanligi bilan belgilanadi.

Dorilarga allergiya asosida mayda molekulari dori moddalarining qon plazmasi proteinlari bilan birikib antigen xususiyatli birikmalar – «gaptenlar» hosil qilishi yoki oqsillarning asatillanishi ularga antigenlik tabiatini beradi.

To'qimalarning allergiyalanishi 4 xil ko'rinishda yuz berishi mumkin.

Birinchi tipdagi allergik reaksiyalar benzilpenitsillin, streptomitsin, novokain, B vitamini, turli vaksina va zardoblar qayta yuborilganda uchraydi va anafilaktik shok, bronxlar spazmi yoki eshakem kabi klinik belgilar bilan namoyon bo'ladi.

Dorilarga anafilaksiya immunologik jarayon bo'lib, semiz hujayralar va bazofillarda uchraydigan IgE antigeni ishtirokida kechadi, (semiz hujayra va bazofillarning buzilishi ko'p miqdordagi allergiya mediatorlari – gistamin, bradikinin, serotonin), sekinlik bilan reaksiyaga kirishuvchi A substansiya hosil bo'lishi bilan kechadi.

Birinchi tipdagi allergik reaksiyalar ichida bemor hayoti uchun eng xavfli anafilaktik shok bo'lib, allergiya mediatorlari ta'sirida periferik mayda qon tomirlar o'tkazuvchanligining ortishi, qon bosimining tushib ketishi, trombotsitlar yopishqoqlik xususiyatining kuchayib ketishi kabi klinik belgilar bilan kechadi.

Xinidin, fenatsetin, salitsilatlar, sulfanilamidlar, penitsillinlar, sefalosporinlar, metildofa va boshqa qator dorilar periferik qon shakllari elementlari yuzasidagi oqsillar bilan birikib sitotoksik ta'sir qiluvchi antigen kompleksini hosil qiladi. Bu antigen kompleksi gumoral antitelalar hosil bo'lishini kuchaytiradi, hosil bo'lgan antitelalar qon shakllari yuzasiga so'rilib, ularning buzilishiga – sitotoksik immun jarayonga sabab bo'ladi (**ikkinchi tipdagi reaksiya**).

Bu jarayonning rivojlanishida faollovchi antitelalar kompleksi hosil bo'lishi asosiy o'rin tutadi. Sitotoksik ta'sir etuvchi bu moddalar – anemiya, trombotsitopeniya va agranulotsitozga sabab bo'ladi.

Uchinchi tipdagi allergik reaksiyalar IgM, IgG immoglobulinlarni biriktiruvchi zaharli immun komplekslar hosil bo'lishi bilan bog'liq. Bu komplekslar qon tomirlari bazal membranasida va ularni o'rab turgan to'qimalarda topilgan. Hosil bo'lgan kom-

pllekslar gistaminni, kinnin tizimini faollashtiradi va trombositlar yopishqoqligini oshirib, mikrotromblar paydo bo'lishini va qon tomirlarni toraytiruvchi aminlar hosil bo'lishini ko'paytiradi.

Allergik zararlanish rivojlangan joyiga qarab vaskulit, dermatit, nefrit, alveolitlar ko'rinishida namoyon bo'lishi mumkin.

Komplementni ortiqcha faollashuvi natijasida kinninlar, serotonin, gistaminning ortishi natijasida anafilaktik shok rivojlanishi mumkin.

To'rtinchi tipdagi allergik reaksiya zardob kasalligi kelib chiqishida asosiy o'rin tutadi. Penitsillinlar, sulfanilamidlar va qator boshqa dori moddalari yuborilgach 8–10 kundan keyin zardob kasalligiga o'xshash simptomlar (teri toshmalari, teri qichishi, tana haroratining ko'tarilishi, artralgiya va limfoadenopatiya) yuzaga kelishi mumkin.

IV turdagi allergik reaksiyalar ko'proq dori yuborilgandan so'ng 24–48 soatdan keyin asta-sekinlik bilan rivoj topadigan (tuberkulin tipida) allergik reaksiya bilan xarakterlanib, hujayra immuniteti ko'rinishida kechadi.

Bu tipdagi allergik reaksiyalarning asosiy mediatori limfokininlar (yuqori molekullari polipeptid, oqsil yoki glikoproteid tabiatli) bo'lib, sensibilizatsiyalangan T-limfotsitlarning allergenlar bilan o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'ladi. Bu tipdagi allergik reaksiyalar dermatit hamda ko'chirib o'tkazilgan a'zolar (buyrak, jigar)ning organizm tomonidan qabul qilinmasligi ko'rinishida namoyon bo'lib, allergenlar teri orqali tushganda uchraydi.

Dorilarga nisbatan paydo bo'ladigan reaksiyalarning klinik belgilari rivojlanish tezligiga qarab 3 turga (tipga) bo'linishi mumkin.

Birinchi turdagi reaksiyalarga eshakemi, bronxial astma, gemolitik anemiya, anafilaktik shok kirib, bu reaksiyalar dori yuborilgach o'tkir, ba'zan bir necha daqiqalar yoki bir soat davomida kelib chiqadi.

Dori kiritilgach bir necha soat yoki kunlardan keyin kelib chiqadigan reaksiyalar o'rtacha tezlikda yoki sekinlik bilan rivojlanadi va shilliq parda yoki teri tomonidan (eshakemi, dermatit, angionevrotik shish, eksfoliativ dermatit, nekrotik epidermoliz, konyunktivit), kollagenozlar (periarteriit, teri sili,

artralgia), qonning zararlanishi (granulotsitopeniya, aplastik anemiya, trombositopeniya), tana haroratining ko'tarilishi, rinit, bronxial astma, buyraklar, jigar, yurak-qon tizimi faoliyatining buzilishi ko'rinishida kechishi mumkin.

Dori moddalari salbiy ta'sirlarining klinik kechishini og'ir-yengilligiga qarab quyidagi guruhlarga bo'lish mumkin:

1. O'lim bilan tugaydigan (fetal ko'rinishi) anafilaktik shok.

2. Og'ir (Morgani-Adams-Stoks va Layel sindromi) kechadigan salbiy ta'sirlar.

3. Dori berish to'xtatilgach kelib chiqadigan davolashni talab qiladigan o'rtacha og'irlikda kechadigan salbiy ta'sirlar.

4. Maxsus davo talab qilmaydigan dori berishni to'xtatish yoki miqdorini kamaytirish bilan o'tib ketadigan yengil salbiy ta'sirlar.

Dorilar chaqiradigan salbiy ta'sir xavfini to'g'ri baholash uchun dorilardan kelib chiqadigan salbiy ta'sirlarning kelib chiqishini oshiradigan va ularning kechishini og'irlashtiradigan omillarni hisobga olish kerak. Bular quyidagilardir:

– dori moddalari ta'sir qiladigan a'zo va tizimlarning funksional holati;

– dori to'g'ridan to'g'ri ta'sir qiladigan a'zolarning yashirin yoki aniq kasallik holati, jigar, buyraklar faoliyatining buzilishi natijasida dorilar biotransformatsiyasini buzilishining klinik kechishining og'ir-yengilligi, u yoki bu tizimning zararlanish xavfi yuqori ekanligi bilan belgilanadi.

Dorilarning so'rilishi va biotransformatsiyasida oshqozon-ichak tizimi katta o'rin tutadi. Shu sababli oshqozon-ichak tizimi tomonidan kelib chiqadigan dorilarning salbiy ta'siri patogenetik kelib chiqish mexanizmiga qarab turlicha bo'lishi mumkin.

Oshqozon-ichak tizimi tomonidan uchraydigan salbiy ta'sirlar kelib chiqishi dori moddalarining bu tizim bilan to'g'ridan to'g'ri ta'sirlanishi yoki dorilarning jigar va ichakdagi biotransformatsiyasining izdan chiqishidan vujudga kelishi mumkin. Bunda dori yoki uning metabolitlarining bu a'zolar bilan ta'sirining davomiyligi katta o'rin tutadi.

Oshqozon-ichak tizimi tomonidan dorilar chaqiradigan allergik reaksiyalar tez va asta-sekinlik bilan rivojlanishi mumkin.

Ular klinik belgilariga qarab, turli-tuman bo'ladi va dorilar chaqiradigan kasalliklar ichida katta guruhni tashkil qiladi va oshqozon-ichak tizimida yaralar paydo bo'lishi, gastrit, enterit, gepatitlar ko'rinishida kechadi.

Dorilarga allergik reaksiya natijasida jigar kam zararlanadi va bu zararlanish jigar parenximasining yallig'lanishi natijasida kelib chiqadigan tiqilib qolish sariqligi ko'rinishida kechadi. Masalan, izoniazid jigar parenximasini zararlansa, fenotiazinlar tiqilib qolish sariqligini vujudga keltiradi.

Siydik ajratuvchi a'zolarining dorilarni organizmdan ajralib chiqishi o'rning o'ziga xosligi sababli buyraklar dorilarning salbiy ta'siriga ko'proq uchraydi.

Buyrak tizimida va buyraklar limfa bo'shliqlarida qonga nisbatan dorilar miqdori yuqori bo'lishi hamda buyraklar qon aylanishining yuqoriligi, buyraklarning dori biotransformatsiyasi va eliminatsiyasidagi o'rni, buyraklar to'qimasining dorilar bilan uzoq vaqt to'qnashuvi ularning salbiy ta'sir qilishi uchun qulay imkoniyat yaratadi. Dorilarning buyraklarga eng xavfli salbiy ta'siri nefrit va nekronefroz hisoblanadi.

Buyraklar to'qimasi zararlanishining patogenetik mexanizmida ko'proq buyrak to'qimasining dorilardan to'g'ridan to'g'ri zaharlanishi yotadi.

Ba'zan nefronning zararlanish asosini immun javobning buzilishi tashkil qiladi bu ko'proq nefron qurilmalari. asosan bazal membrana oqsil denaturatsiyasi yotadi. Antibiotiklar, sitostatiklar proksimal kanalchalar va Genli halqasi fermentlari tizimi ingibitorlari bo'lib, ularda qaytmas o'zgarishlar yuz berib, faoliyatining buzilishiga olib keladi. Ba'zi hollarda dorilar va ularning metabolitlari nefron strukturalari bazal membranasi, kanalchalar, tomirlar atrofida va interstitsiyda to'planib qolishi ham mumkin. Ularning buyrak jomchalarida to'planib qolishi buyrak-tosh kasalligiga olib kelishi mumkin, sulfanilamidlar chaqiradigan konglomeratlar.

Dorilar chaqiradigan nefropatiyalar simob, oltin, sulfanilamidlar, antibiotiklar, analgetiklar ishlatilganda ko'proq uchraydi. Nefropatiya simptomlari, laboratoriya o'zgarishlariga qarab buyrakning qaysi qismi ya'ni buyrak jomchalari yoki kanalchalari

va interstitsiyning ko'proq zararlanganligini farqlash un davolashda vrach taktikasini tanlashga yordam beradi.

Yurak-qon tomirlarining dorilardan zararlanishi fleboskleroz, flebit, vaskulitlar ko'rinishida kechishi mumkin. Sulfanilamidlar, dikumarinlar, rezepin preparatlari miokardit, perikarditga sabab bo'lishi mumkin.

Dorilar nafas yo'llari orqali kiritilganda yuqori nafas yo'llarining qitiqlanish belgilari (tumov, hiqildoq shishi, traxcobronxit) yuzaga kelishi mumkin.

Qon hosil qiluvchi a'zolar va periferik qon tomirlari tomonidan dorilar: DVS sindromi, pansitopeniya, agranulotsitoz belgilarini chaqirishi mumkin.

Keyingi yillarda dorilarga ruhiy va jismoniy o'rganib qolishga qarshi kurashga katta e'tibor berilmoqda.

5.4. Dorilarga o'rganib qolish

Dorilarga o'rganib qolish (qaramlik) inson ruhiy va jismoniy vujudida ma'lum o'zgarishlar bilan kechadigan holat bo'lib, ma'lum guruh dorilarni inson ruhiy va jismoniy kayfiyatida yengillik sezish maqsadida ichadi, o'rganib qolgan dorilarni kiritish to'xtatilganda og'ir ruhiy va jismoniy jihatdan og'ir iztirobga tushadi.

Dorilarga o'rganib qolish ma'lum shartli reflektor aloqalar yoki dorilarning markaziy asab tizimida kechayotgan ba'zi neyromediatr va biokimyoviy jarayonlarga ta'siri bilan bog'liq. Opiy guruhiga kiruvchi og'riq qoldiruvchi dorilarga qaramlik ularning opiat qurilmalari yoki endogen ligandlari (endorfin va enkefalinlar) ta'siridan bo'lsa kerak degan taxminlar bor.

Dorilarga ruhiy qaramlik markaziy asab tizimiga ta'sir qiluvchi dorilarga patologik talpinish bo'lib, bu dorilar to'xtatilgand inson ruhiy kayfiyatida abstinensiya (kayf) ko'rinishida kechadigan diskomfort yuzaga keladi (5.1-jadval).

5.1-jadv

O'rganib qolish chaqiruvchi dori guruhlari

Dori vositalari	Doriga o'rganish		O'rgani qolish
	Ruhiy	Jismoniy	
Morfin, heroin, kodien va b.	+	+	+

Barbituratlar	+	+	+
Benzodiazepinlar	+	+	+
Etil spirti	+	+	+
Kokain	+	-	-
Hind kanopi (nasha)	+	-	±
LSD-25 (dietilamid lizergin kislota)	+	-	+

Dorilarga jismoniy qaramlik oʻrganib qolingan dorilarni organizmga kiritish toʻxtatilganda abstinensiya hodisasi bilan tavsiflanadigan holat hisoblanadi (opiy guruhidagi dorilar). Hozirgi kunda bunday holatlarning oldini olish va davolash bilan narkologik markazlar shugʻullanadi.

5.5. «Toʻxtatish» sindromi

Isteʼmol qilib yurilgan baʼzi dorilarni kiritish toʻxtatilganda kelib chiqadigan organizm holati boʻlib, bunda kasallikning qaytalanishi kuzatiladi. Masalan, klofelin berish toʻxtatilganda gipertoniya (xafaqon) xuruji, xinidin – yurak ritmi buzilishining kuchayishi, antianginal dorilar toʻxtatilganda yurak sohasidagi ogʻriqning kuchayishini kuzatish mumkin.

5.6. «Oʻgʻirlash» sindromi

Baʼzi bir dorilar ayrim aʼzo yoki uning maʼlum sohasi faoliyatini yaxshilash hisobiga aʼzoning qolgan qismi faoliyatining buzilishiga sabab boʻlishi mumkin. Masalan, kuchli vazodilatatorni ishlatish qon tomirlari normal aʼzo yoki tizimlar faoliyatini yaxshilash hisobiga qon tomirlari sklerozga, uchragan aʼzo (yurak) yoki uning biror qismiga qon kelishini kamaytirib ishemiyaga olib kelishi mumkin. Masalan, stenokardiya ogʻirlashishi mumkin.

Doriga chidamlilik, dori samarasizligi dori miqdorini koʻpaytirish hisobiga qoplanadi, bu esa oʻz navbatida dorining zaharli (salbiy) taʼsirini keltirib chiqaradi. Bu hodisa asosida, koʻproq doriga individual sezuvchanlikning kamayishi yotadi.

6-bob. Dori vositalarining o'zaro ta'siri

Tibbiyot amaliyotida vrach dorilarni qo'shib ishlatadi. Bunda dorilar o'zaro ta'sir qilishib, asosiy farmakologik ta'sirni kuchini, xarakterini va davomiyligini hamda salbiy (nojo'ya) ta'sirini kuchaytiradi yoki susaytirish mumkin.

Buning asosida sinergizm yoki antagonizm hodisasi yotadi.

Dorilar orasidagi sinergizm hodisasi quyidagi ko'rinishlarda yuz berishi mumkin: sentizatsiya, dorilar ta'siri qo'shilishi (sumratsiya), o'zaro bir-biri ta'sirining o'zgartirmasligi (additiv), ta'sirning kuchayishi (potensirlash).

Kombinatsiya tarkibiga kirgan dori moddalari bir yo'nalishda ta'sir qilsa, bunday hodisalar sinergizm deb ataladi (grekcha – **Syn** – «birgalikda», **ergo** – «ishlayapman» degan so'zlardan olingan). Kombinatsiya tarkibiga kirgan ayrim dori moddalarining ta'sir kuchi birga qo'shiladigan bo'lsa, bunday hodisani additiv ta'sir deyiladi, bordi-yu, aralashma ta'siri kombinatsiya tarkibiga kirgan dorilar ta'siri yig'indisidan (jamidan) yuqori bo'lsa, bu hodisani kuchaytirish (potensirlash) deb yuritiladi.

Kombinatsiya tarkibiga kirgan dori moddalari bir-biriga aks ta'sir ko'rsatadigan bo'lsa, bu hodisani antagonizm (grekcha **anti** – «qarshi», **agon** – «ko'rsatish» degan so'zlardan olingan). Aralashma tarkibiga kirgan dori moddalarining kimyoviy yo'l bilan bir-birini ta'sirini neytrallash hodisasiga antidotizm deyiladi.

Masalan, glukoza bilan birga kiritilgan insulin kaliy ionlarining hujayraga kirishini yaxshilashi, temir preparatlari bilan birga yuborilgan C vitamini temirning qondagi miqdorini ko'paytirishi (sinergizm hodisasi), furosemid va tiazid unumlarini, nitroglitserin va beta-adrenoblokatorlarni, beta-adrenopozitiv va teofillinni birga ishlatilganda ta'sirini qo'shilishi (additiv) hodisa ro'y beradi, prednizolon va cufillinning bronxlar astmasi xurujida ishlatilishi, beta-adrenoblokatorlar va kaltsiy blokatorlarining qo'shib ishlatilishi (IBS kasalligida) potencirlash hodisasiga asoslangan.

Dorilarning quyidagi o'zaro ta'siri farqlanadi:

Dorilar yuborilgunga qadar shprisdagi yoki tomizgichlardagi o'zaro ta'siri – farmatsevtik o'zaro ta'siri.

Bir-biriga zid bo'lgan dorilar (masalan, ishqor va kislotalar, oshlovchi moddalar va yurak glikozidlari, alkaloidlar va ishqorlar) ni qo'shib ishlatilganda o'zaro fizik va kimyoviy reaksiyaga kirishib, bir-birining farmakologik ta'sirini yo'qotadi.

Buning natijasida dori cho'kmaga tushib qolishi, cruvchanligi, rangi, hidi, eng muhimi uning farmakodinamik samaradorligi o'zgarishi mumkin. Ko'proq ziddiyatlik hodisalar miksturalar, poroshok (kukun)lar, venaga yuboriladigan critmalar tayyorlash jarayonida uchrashi mumkin.

Farmatsevtik ziddiyatlik hodisalari dorilarning oshqozon-ichak tizimidan so'rilishi buzilishiga sababchi bo'lishi mumkin. Masalan, xlorid kislota bilan magniy trisilikat (almagel)ning o'zaro neytrallanishi, digoksin. aminazinning so'rilishini buzishi mumkin. Xolestiramin ta'sirida qalqonsimon bez gormonlari (triyodtironin) so'rilishining buzilishi, bu dorilarni olayotgan bemorlarda gipotircoidizm kelib chiqishi mumkin.

6.1. Dorilarning farmakokinetik fazasidagi o'zaro ta'siri

Dorilarning so'rilish, tarqalish, biotransformatsiya, chiqib ketish jarayonida bir dori tomonidan ikkinchi dorining qondagi miqdori o'zgarishi natijasida farmakokinetik o'zaro ta'siri kuzatiladi (6.1-jadval).

6.1-jadval

Dori vositalarining farmakokinetik o'zaro ta'siri

Dori aralashmalari guruhi		I va II guruh dorilarni o'zaro ta'siri	
I	II	Samara	Ta'sir mexanizmi
Vositali ta'sir qiluvchi antikoagulantlar (neodikumarin va b.)	Almagel Xolestiramin	1-guruh dorilari-ning qonni suyultirish samarasi susayadi Yuqoridagi ta'sir	Almgel 1-guruh dorilarini oshqozon-ichakdan so'rilishini qiyinlashtiradi Xolestiramin 1-guruh dorilarini oshqozon-ichak tizilmasida bog'lab so'rilishini kamaytiradi

Salitsilatlar (Aspirin va b.)	Fenobarbital	Salitsilatlar ta'sirini susayishi	Fenobarbital salitsilatlarni jigardagi biotransfor mat-siyasini kuchaytiradi
Opioid og'riq qoldiruvchi dorilar (morfin va b.)	MAO ingibitorlari	1-guruh dorilarini ta'sirini kuchayishi va uzayishi (Nafasni qiyinlashtiruvchi darajada)	MAO ingibitorlari 1-guruh dorilarini jigardagi metabolizmini falajlaydi.
Qonda qandni kamaytiradigan dorilar (butamid va b.)	Butadion	Qonda qandni kamaytirish samarasini kuchayishi	Butadion 1-guruh dorilarini qon oqsillari bilan bog'dan siqib chiqaradi va qondagi miqdorini ko'paytiradi
Salitsilatlar (Aspirin va b.)	Rezorbtiv ta'sir qiladigan antatsid moddalar	Salitsilatlar ta'sirini susayishi	Antatsidlar salitsilatlarni buyraklar orqali chiqishini kuchaytiradi. Salitsilatlarni qondagi miqdori kamayadi

Dorilarning so'rilishi jarayonidagi o'zaro ta'siri oshqozon-ichak tizilmasining hamma qismlarida yuz berishi mumkin. Klinik nuqtayi nazardan dorilarning so'rilish tezligi va to'liqligining o'zgarishi ahamiyatga ega.

Oshqozon va ichak muhitining o'zgarishi dorilar molekulasining ionlanish qobiliyatini, ularning moylarda eruvchanligini o'zgartirib, so'rilishini buzishi mumkin. Shu sababli antatsid moddalar, oshqozon shirasi (pH)ni oshirib, kislotali muhitga (antikoagulantlar, ba'zi bir sulfanilamidlar, salitsilatlar, butadion) ega bo'lgan dori moddalarining ionlanishini ko'paytirib, ularning so'rilishini kamaytiradi.

Bundan tashqari, antatsidlar oshqozon motorikasini susaytiradi. ko'p dorilar bilan birikma hosil qilib, ularning so'rilishini buzadi. ya'ni dorilarni o'zaro ta'sirini oldindan aytish mushkul masaladir.

Oshqozon motorikasini sekinlashtiruvchi moddalar ular bilan bir vaqtda ishlatilgan dorilar soʻrilishini buzadi. Xolinoblokatorlar, trisiklik antidepressantlar, opiatlar oshqozon-ichak motorikasini susaytiradi. Narkotik ogʻriq qoldiruvchilar bilan birga ichishga berilgan antiaritmik dorilar soʻrilishini sekinlashtiradi. Fenobarbital-grizeofulvin va dikumarin soʻrilishini kamaytiradi, kontra-septik steroidlar C vitaminining qondagi miqdorini koʻpaytiradi, folat kislota soʻrilishini buzadi. PASK, rifampitsin, metotreksat soʻrilishini kamaytiradi. Oshqozon-ichak tizimida qon aylanishi-ning kamayishi (oʻtkir va surunkali yurak yetishmovchiligida) dorilar soʻrilishini kamaytiradi.

Ichak florasining oʻzgarishi ham dorilar soʻrilishiga taʻsir qilishi mumkin. Masalan, antibakterial moddalar taʻsirida ichak mikroblarining buzilishi K vitamini sintezini buzadi, bu esa oʻz navbatida bilvosita taʻsir qiluvchi qon suyultiruvchi dorilar (antikoagulantlar) taʻsirini kuchaytirishi mumkin.

Ovqat moddalari ham dorilar soʻrilishiga va biologik oʻzlash-tirilishiga taʻsir qilishi mumkin. Ovqat moddasi kaptopril, aspirin soʻrilishini kamaytirsa, aksincha, gidrolazin, labetol, propranolol, spironolaktonlar soʻrilishini kuchaytiradi.

6.1.1. Tarqalish fazasida dori vositalarining oʻzaro taʻsiri

Aʼzo va toʻqimalar qon aylanishiga taʻsir qiladigan dori moddalari birga ishlatilayotgan dorilarning tarqalishiga taʻsir qilishi mumkin. Masalan, yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda buyraklarda qon aylanishini kamayishi va buyrak koptokchalari filtratsiyasi buzilganligi sababli siydik haydovchi moddalarning taʻsiri ancha sust kechadi. Bemorlarga kiritilgan qon tomirlarini kengaytiruvchi va yurak qisqarish qobiliyatini oshiruvchi dorilar diuretiklar taʻsirini kuchaytiradi.

Qonning reologik xususiyatlarini yaxshilovchi moddalar (trental, dipiridamol, reopoliglyukin) dori vositalarining mayda qon tomirlarda tarqalishini yaxshilaydi.

Intal, glukokortikoidlar olayotgan bronxlar obstruksiyasi bor bemorga bir vaqtda bronxlarni kengaytiruvchi dorilar (simptomimetiklar) yuborilsa, yuqorida aytilgan preparatlarni

bronxlarning kerakli joyiga tarqalishini yaxshilaydi va samaradorligini oshiradi.

6.1.2. Dori vositalarining oqsil bilan bog'lanish fazasidagi o'zaro ta'siri

Dorilar kombinatsiyasidagi oqsil bilan bog'lanish qobiliyati yuqori bo'lgan dorilar oqsil bilan bog'langan boshqa dorilarni siqib chiqarish, ularning qon plazmasidagi sof miqdorini oshirish hisobiga ularning farmakoterapevtik samarasini va salbiy ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Yuqoridagi qonuniyat qon plazmasi oqsili bilan 85 foizdan ko'p bog'langan dorilar uchun (masalan, oqsil bilan bog'langan digitoksinning 98 foizdan 96 foizga kamayishi uning qondagi sof holdagi miqdorini 2 martaga oshiradi, bu esa bemor uchun xavflidir). Bu hodisa digitoksin bilan klofibrat bir vaqtda ishlatilganda kuzatilishi mumkin. Salitsilatlar, butadion, klofibrat bilvosita ta'sir qiluvchi qonni suyultiruvchi moddalar miqdorini ko'paytiradi, bular o'z navbatida lidokain, propranalol, xinidin, veropamil, digitoksinni oqsildan siqib chiqaradi va qondagi sof miqdorini ko'paytiradi.

6.1.3. Dori vositalarining biotransformatsiya jarayonidagi o'zaro ta'siri

Dorilar biotransformatsiyasi asosan jigarda mikrosomal fermentlar ishtirokida kechadi. Ko'p dorilar bu jarayonni tezlashtirishi yoki sekinlashtirishi aniqlangan.

Bu jarayonni tezlashtiruvchi dorilarni induktorlar (barbituratlar, DDT, geksaxloran, alkogol, kofe), o'z metabolizmini kuchaytiruvchilarni (fenobarbital, butadion, nitratlar) autoinduktorlar deb yuritiladi. Induktorlar bilan birga yuborilayotgan dorilar miqdorini ko'paytirish kerak bo'ladi (masalan, bilvosita antikoagulantlar). Induktorlarni kiritish to'xtatilganda u bilan yuboriladigan dori miqdorini kamaytirish tavsiya qilinadi, aks holda dorining salbiy ta'siri kuzatilishi mumkin.

Mikrosomal ferment tizimi faolligini susaytiruvchi moddalar (narkotik, og'riq qoldiruvchi, aktinomitsin, antidepressantlar, simetidin va boshqalar) ingibitorlar deb ataladi, bular bilan bir

vaqtda kiritilayotgan dorining jigarda metabolizmi susayishi hisobiga ularning qondagi miqdori oshib ketadi va salbiy ta'sir xavfi ortadi. Masalan, simctidin bilvosita ta'sir qiluvchi qonni suyultiruvchi dorilarni jigardagi metabolizmini susaytirib, qon oqish xavfini kuchaytiradi.

Levomisetin – tolbutamid, difenilgidantion va neodikumarinni jigardagi metabolizmini susaytiradi, natijada (levomitsetin va tolbutamid bir vaqtda ishlatilganda) gipoglikemik komaga sabab bo'lishi mumkin.

Bir dorining ikkinchi bir dori metabolizmini buzishidan amaliyotda foydalaniladi. Masalan, alkogolizmni davolash maqsadida teturamdan foydalaniladi, chunki teturam alkogol metabolizmini asetilaldegid bosqichida falajlaydi, asetilaldegidning to'planishi insonda noxushlik, ko'ngil aynish belgilarini keltirib chiqaradi.

Jigar qon aylanishini kamaytiruvchi dorilar, jigardan birinchi bor o'tishda metabolizmga uchrovchi (propranolol, verapamil)larning qondagi miqdori ko'payishiga olib keladi, chunki ularning jigardagi metabolizmi jigardan o'tayotgan qon miqdoriga bog'liq bo'ladi.

6.1.4. Dori vositalarining chiqib ketish fazasidagi o'zaro ta'siri

Dori va dori metabolitlari (faol metabolitlar ham) organizmdan buyraklar, safro suyuqlig'i, o'pkalar hamda so'lak, sut bilan chiqib ketadi. Dori va ularning metabolitlarini ajratib chiqaradigan asosiy a'zo buyraklar hisoblanadi.

Dorilarning buyraklardagi o'zaro ta'sir mexanizmi asosida kuchsiz kislota va ishqorlarning buyrak kanalchalaridagi faol transport uchun kurashishi yotadi. Siydik muhitini (pH) o'zgartiruvchi modda ikkinchi bir dori yoki uning metabolitining ajralib chiqishini o'zgartirishi mumkin (masalan, natriy bikarbonat pHni kuchaytirishi, yoki askorbin kislota – pHning susaytirishi), dorilarning buyraklar orqali chiqishini sezilarli o'zgartirishi mumkin. Siydikni ishqoriy muhiti «kislotali» xossaga ega bo'lgan dorilar (butadion, barbituratlar, sulfanilamidlar, salitsilat kislota) klientsini oshiradi. Aksincha, kodein, morfin, novokainning buyraklar orqali chiqishi siydikning kislotali muhitida ko'payadi. Bu hodisa, masalan, barbituratlardan zaharlanganda yoki dorilarning salbiy

ta'sirining oldini olish maqsadida (masalan, sulfanilamidlarni ishqoriy muhitli suyuqliklar bilan tavsiya etish) ishlatiladi.

Nefrondagi sekretiya yordamida chiqib kctishga raqobat natijasida ba'zi dorilarning buyrak klirensini kamaytirib, ularning organizmdagi miqdori ko'payishiga olib keladi. Shu yo'l bilan digoksin sekretiyesi – spironolakton, penitsillinlar, indometatsin, butadion, aspirin ajralib chiqishiga ta'sir qiladi, ya'ni ularning to'planishiga olib keladi.

Furosemid - aminoglikozidlar, ampitsillin va sefalosporinlarning to'planishiga va ularning salbiy ta'siriga sabab bo'ladi (ularni sekretiyesining bloklash hisobiga).

Xinidin digoksinning ajralib chiqishini kamaytirishi natijasida uning qondagi miqdorini 2 marta oshirishi mumkin.

Glukokortikoidlar – salitsilatlar sekretiyesini tezlashtiradi, glukokortikoidlarni to'xtatish salitsilatlardan zaharlanishga olib kelishi mumkin.

Demak, dorilarning farmakokinetik fazasida o'zaro ta'siri dorilarning so'rilishi, tarqalishi, metabolizmi va ajralib chiqishi, oqsil bilan bog'lanishi fazalarida yuz berishi mumkin, bu o'z navbatida dorining qondagi miqdori o'zgarishiga olib keladi. Farmakokinetik fazada dorilarning o'zaro ta'sirini oldindan aytish qiyin.

6.2. Dori vositalarining farmakodinamik o'zaro ta'siri

Ta'sir qilish joyiga qarab farmakodinamik ta'sirlar shartli ravishda spetsifik qurilmalarga (sezuvchan qurilmalar uchun kurash, ta'sir qilish joyida dorilar kinetikasining o'zgarishi, mediatorlarga ta'siri, maxsus qurilmalar sezuvchanligining o'zgarishi) ta'siri yoki organizm (fiziologik) tizimlari boshqaruviga ta'siri ko'rinishida yuz berishi mumkin (6.2-jadval).

6.2-jadval

Dori vositalarining farmakodinamik o'zaro ta'siri

Dori aralashmalari guruhi		I va II guruh dorilarni o'zaro ta'siri	
I	II	Samara	Ta'sir mexanizmi
Depolarizatsiya yo'li bilan ta'sir qiladigan kura-	Antixolin-esteraz moddalar	I-guruh dorilarini ta'sirini	Antixolinesteraz moddalar asetilxolinni gidrolizlanishiga

resimon moddalar (ditiLin)		kuchayishi va uzayishi	qarshilik ko'rsatadi, chunki asitilxolin ditiLin sinergisti hisoblanadi (ikkala modda subsinaptik membranalarni depolarizatsiyalaydi)
α -Adrenofalajlovchilar (fentolamin va b.)	Adrenalin	Adrenalinning qon tomirlarini toraytiruvchi ta'sirini kamaytiradi yoki «paradoksal» ta'siri kuzatiladi (qon bosimini kamaytiradi)	α -Adrenofalajlovchilar adrenalinni ziddiyatchisi hisoblanadi. α -Adrenoqurilmalari falajlanishi oqibatida, adrenalin qon-tomirlari β -adrenoqurilmalarini qo'zg'atadi
Simpatolitiklar (rezerpin va b.)	Simpatometiklar (efedrin va b.)	Simpatometiklar ta'sirini susayishi	Simpatolitiklar adrenergik-qurilmalarda noradrenalinni chiqishida simpatometiklarning ziddiyatchisidir
Ftorotan	Adrenalin	Yurak ritmini buzilishi	Ftorotan miokardni adrenalina sezuvchanligini oshiradi
Asetilsalitsilat kislotasi	Neodikumarin, finilin va b.	Qon oqishi kuzatiladi	Asetilsalitsilat kislotasi oshqozon shilliq qavatini yaralaydi, qonda protrombin miqdorini va trombositlar yopishqoqligini kamaytiradi.
Penitsillin	Tetratsiklinlar, levomisetin	Penitsillinni mikrobg qarshi ta'sirini susaytiradi	Penitsillin bo'linayotgan hujayrasiga ta'sir qiladi, tetratsiklin va levomisetin bo'linayotgan hujayralarni bo'linishini susaytiradi

Sulfanilamidlar	Novokain	Sulfanilamidlarning mikroba qarshi ta'sirini susayishi	Novokain gidrolizi natijasida paraaminobenzoy kislota hosil bo'ladi, bu modda sulfanilamidlarning ziddiyatchisi hisoblanadi.
-----------------	----------	--	--

Retseptor uchun kurashda bir tomonlama (agonistlar) yoki qarama-qarshi yo'nalishda (antagonistlar) ta'sir qiladigan dori moddalari bir vaqtda yuborilganda kuzatilishi mumkin. Misol, alfa-adrenoretseptorlarni fentolamin falajlashi natijasida undan keyin yuborilgan adrenalin past qon bosimini ko'taruvchi ta'sir qilish yoki aksincha qon bosimini pasaytirishi mumkin.

Yurak ishemik kasalligi va bronxospazm bor bemorlarga bir vaqtning o'zida beta-adrenoqurilmalarni falajlovchi va faollovchi moddalar yuborilganda dorilar ta'sirining butunlay kamayishi kuzatilmaydi, chunki yuborilgan dorilar turli tipdagi (ko'rinishdagi) beta-adrenoqurilmalarga ta'sir qiladi, chunki beta-adrenofalajlovchi moddalar beta-adrenoqurilmalar bilan kuchli bog'langan bo'ladi.

Doriga sezuvchan qurilmalarda bir vaqtda yuborilgan ikki yoki undan ortiq dorilar biri ikkinchisini faol bo'lmagan qismi bilan bog'lanishiga (kinetikasiga) ta'sir qilishi mumkin. Trisiklik antidepressantlar tomonidan guanetidinning gipotenziv ta'sirini susaytirishi bunga misol bo'lishi mumkin.

6.2.1. Dori vositalarining mediator atrofidagi o'zaro ta'siri

Qo'zg'atuvchi mediatorga ta'siriga qarab dorilarni bunday o'zaro ta'siri 3 xil ko'rinishda bo'lishi mumkin.

Birinchi ko'rinishi: Biror dori ikkinchi dori ta'sirida ishtirok etadigan mediatorning tarqalishini, transportini, metabolizmini yoki uning bog'lanishini buzishi mumkin. Masalan, rezerpin va monoaminooksidaza falajlovchilarini bir vaqtda yuborish. Rezerpin MAO buzadigan katexolaminlar ajralib chiqishini osonlashtiradi, ularning zaxirasini kamaytiradi. MAO falajlovchilari katexolaminlarni buzilishdan saqlab, ularning miqdorini ko'paytiradi bu esa qon bosimining ko'tarilishiga olib kelishi mumkin.

Ikkinchi ko‘rinishi: Biror dori mediatori uning maxsus sezuvchi mos kelmagan qurilma bilan o‘zaro ta‘sirini buzishi mumkin. Kalsiy ionlari uchun o‘tkazuvchanlikni buzuvchi aritmiyaga qarshi dorilar lidokain va verapamil orasidagi o‘zaro ta‘sir, bunga misol bo‘ladi.

Uchinchi ko‘rinishida dori moddasi organizmdagi biologik jarayonni birin-ketin falajlaydi. Masalan, simpatik asab tizimining turli qismlarining faolligiga ta‘sir qiluvchi klonidin va ganglioblokatorlarni bir vaqtda ishlatish.

Maxsus sezuvchi qurilmalarning o‘zgarishi ikki turda bo‘lishi mumkin: dori effektor hujayra yoki a‘zolarida joylashgan ikkinchi bir dori uchun nishon-hujayralarga ta‘sir qilib, ularning sezuvchanligini o‘zgartirishi mumkin. Masalan, ftorotan yoki siklopropan narkozi vaqtida yurak mushagining adrenalina sezuvchanligining ortishi, diuretiklar kiritilganda ionlarning kamayishi (gipokaliyemiya) natijasida yurak mushaklarining yurak glikozidlariga sezuvchanligining o‘zgarishi.

Sezuvchi qurilmalarning ikkinchi tur o‘zgarishi (masalan, yurak glikozidlari va rezerpin, ishlatilganda yurak urishlari sonining kamayib ketishi bilan namoyon bo‘lishi mumkin).

6.2.2. Dori vositalarining fiziologik nazorat mexanizmini turli pog‘onalaridagi o‘zaro ta‘siri

Fiziologik nazorat tizimning turli pog‘onalarini tashkil qilgan to‘qima va a‘zolarga turli guruhdagi dorilarning bir-biriga aloqador bo‘lmagan o‘zaro ta‘siri. Masalan, yurak yetishmovchiligi bor bemorga qon aylanishi tizimining turli qismlariga ta‘sir qilish maqsadida yurak glikozidlari, qon tomirlarini kengaytiruvchi va siydik haydovchi dorilarni bir vaqtda tavsiya etish.

Bunday o‘zaro ta‘sir va yuqorida ko‘rib o‘tilgan dorilarning o‘zaro ta‘siri natijasida dorilarning organizmga salbiy ta‘siri, ayniqsa suv-tuz muvozanati buzilgan holatlarda bu xavf yanada ortadi. Masalan, siydik haydovchi dorilar chaqirgan gipokaliyemiya yurak glikozidlarining salbiy (zaharlovchi) ta‘sirini kuchaytiradi.

Dorilarning bemor laboratoriya ko‘rsatkichlariga ta‘siri ham kuzatiladi. Masalan, propranolol qonda tiroksin (T_4) miqdorini

oshirishi, glukozani kamaytirib insulin chaqirgan gipoglikemiyaning kuchaytirishi mumkin. Metildofa, xinin, nikotin kislotasi, riboflavin, tetratsiklinlar katta miqdorlarda kiritilganda siydikda katexolaminlar miqdorini oshiradi, ularning siydik bilan ajralib chiqishi vazodilatatorlar (nitroglitserin, kalsiy antagonistlari, gidrolazin) ta'sirida kuchayadi.

Dorilarni kombinatsiya qilishning asosiy maqsadi dorilar samaradorligini oshirishdan va xavfsizligini kamaytirishdan iborat bo'lib, farmakoterapiyaning bu bosh maqsadiga vrach faqat fiziologiya, kasallik patogenezini, dorilarning farmakokinetik va farmakodinamik ko'rsatkichlarini yaxshi bilganidagina erishishi mumkin.

7-bob. Klinik farmakologiyaning pediatriyaga xos tomonlari

7.1. Klinik farmakogenetika

Farmakogenetika tushunchasi Fogel (1959) tomonidan kiritilgan. Farmakogenetika individlarning dori moddalariga irsiy omillar natijasidagi o'ziga xos reaksiyalarining kelib chiqishini o'rganadigan farmakologiyaning bir qismi.

1. Soradi (1984) fikricha, farmakogenetikaning maqsadi dorilar metabolizmida ishtirok etuvchi fermentlar tizimidagi buzilishlar va shu sababli kelib chiqadigan patologik holatlarni tashxislash, oldini olish va davolash bilan shug'ullanishdan iborat.

Ma'lumki, dorilarning organizm bilan o'zaro ta'siri dorilarning biologik faolligi, biologik o'zlashtirilishi, dorilar metabolizmida va ajralib chiqarilishida ishtirok etuvchi tizimlarning faoliyati bilan belgilanadi. Farmakogenetika dori vositalariga irsiy beriladigan tipik va atipik organizm reaksiyasini o'rganadi.

Organizmning dorilarga atipik reaksiyasining irsiy sabablari omillari asosan dorilarni biotransformatsiyasida ishtirok etuvchi fermentlar nuqsonlar yoki dorilar ta'sir qiladigan qurilmaning irsiy kamchiligi (defekti) ko'rinishida uchrashi mumkin.

Dorilar metabolizmining irsiy buzilishi natijasida uchraydigan atipik reaksiyalarni ikki asosiy guruhga bo'lish mumkin:

1. Dorilar kiritish natijasida aniqlanadigan ferment tizimlarining irsiy nuqsoni.

2. Modda almashinuvining irsiy buzilishi natijasida dorilarga uchraydigan atipik reaksiyalar.

Organizmga tushgan dori moddalari maxsus fermentlar yordamida metabolizmga uchraydi, bu fermentlar maxsus oqsillar bo'lib, bu fermentlarning organizmda hosil bo'lishi irsiy nazorat ostida kechadi. Ixtisoslashgan genlar mutatsiyasining buzilishi shu gen nazoratida bo'lgan fermentlar tuzilishi va xossalari irsiy buzilishi – enzimopatiyaga olib keladi.

Gen mutatsiyasi tabiatiga qarab hosil bo'layotgan ferment sintezining tezligi buzilishi yoki atipik ferment hosil bo'lishi mumkin (7.1-jadval).

**Dorilar metabolizmidagi ba'zi bir irsiy
polimorfizmga (misollar)**

Nuqson	Dori va ishlatilishi	Klinik oqibatlari
Oksidlanish	Bufuralol (β -adrenoqurilmalar falajlovchisi)	β -adrenoqurilmalar falajlanishini kuchayishi. qayt qilish
Oksidlanish	Debrizoxin (qon bosimini tushiradigan dori)	Ortostatik gipotoniya
Oksidlanish	Etanol	Yuz terisini qizarishi, yurak o'ynashi
N- asetillanish	Gidrolazin (gipotenziv dori)	Volchankasimon simptomlar
N- asetillanish	Izoniazid (silga qarshi dori)	Periferik neyropatiya
Oksidlanish	Spartein	Oksidlanishda kuzatiladigan zaharli belgilari
Oksidlanish	Mefenitoin (epilepsiyaga qarshi dori)	Miqdori ortib ketishiga aloqador zaharlanish belgilari
Efir gidrolizi	Tobutamid (gipoglikemik dori)	Miokardni zaharlanish belgilari
Oksidlanish	Suksinilxolin (miorelaksant)	Davomli apnoc

7.2. Dori vositalari kiritilganda aniqlanadigan ferment tizimining irsiy yetishmovchiligi (fermentopatiyalar)

7.2.1. Atipik psevdoxolinesteraza

Qon zardobida va turli to'qimalarda uchraydigan psevdoxolinesteraza fermenti (300000 molekula og'irlikdagi glikoproteid bo'lib), u xolin efirlarini va turli alifatik kislotalar gidrolizini boshqaradi. Bu fermentga qiziqish suksinilxolin (ditilin, listenon, miorelaksin) tibbiyot amaliyotiga kiritilgach, turli bemorlarda bu doriga sezuvchanlikning katta diapazonda farq qilishi aniqlangandan so'ng boshlandi. Suksinilxolin (ditilin) xolin va kaxrabo kislotasi efiri bo'lib, uni 0,2—1 mg/kg venaga yuborilgach ko'pchilik bemorlarda skelet mushaklari bo'shashib

nafas olishi to'xtaydi, bu reaksiya davomiyligi ko'pchilik populatsiyada 2–3 daqiqani tashkil qiladi. Buning sababi, suksinilxolin qonda va to'qimalarda psevdoxolinesteraza fermenti ishtirokida tezda gidrolizlanib faolsizlantiriladi.

Biroq ba'zi bir odamlarda mushaklarni bo'shashuvi va nafasning to'xtashi 2–3 soatgacha davom etishi mumkin. Bu odamlardagi biokimyoviy kuzatuvlar ularning qon zardobida psevdoxolinesterazaning kamligini ko'rsatdi. Avvaliga buning sababi psevdoxolinesterazaning jigarda hosil bo'lishidagi kamchilik bilan tushuntirilgan bo'lsa, keyinchalik ferment faolligining pasayish sababi uning aminokislota tarkibidagi nuqsonga bog'liqligi aniqlandi. Bu bemorlar qarindoshlarini tekshirish ular qonida ham psevdoxolinesteraza kamligi aniqlandi va bu kasallikni irsiy tabiatga ega ekanligi ma'lum bo'ldi.

Psevdoxolinesteraza fermenti oqsil qismining sintezini nazorat qiluvchi gen alleliyasi hosil bo'lishiga olib keladi. hosil bo'lgan ferment normal (faol) fermentdan o'zining aminokislota tarkibi bilan farq qiladi.

Atipik psevdoxolinesterazaning berilishi autosom-retsessiv xarakterda bo'lib. 1:2500 nisbatda uchraydi. Anamnezda enzimopatiya borligi ehtimoli bo'lsa, genetik maslahatxonalarda tekshiriladi va aniqlanadi.

Irsiy berilgan atipik psevdoxolinesteraza yetishmovchiligi turli millat va elatlar orasida turlicha tarqalgan. Masalan, geterozigotali E_t^a alleliyasi atipik psevdoxolinesteraza yevropaliklar orasida 2–4 foizdan oshmagan holda ba'zi bir populatsiyalar ichida, chex va slovaklarda (7 foizgacha), cron va iroq yaxudiyarlari orasida bu individlar soni 10 foizgacha boradi, ya'ni 1:400 nisbatda uchraydi.

Uzoq davom etayotgan apnoeni davolash uchun bemorga normal xolinesteraza yoki qon yuborish tavsiya etiladi.

Sarkoplazmatik retikulum irsiy anomaliyasi bor bemorga galotan, kofein, suksametoniy va boshqa ba'zi bir dorilarni yuborish kalsiy ionlarining aktomiozin bilan bog'lanishi buzilishi natijasida kislota-ishqor muvozanatini buzadi. Anesteziologiya amaliyotida bu anomaliya xavfli gipertermiyaga olib keladi va o'lim bilan tugaydi. Bu holatga birdaniga yurak urishi sonining

ortishi, poliapnoe, tana haroratining 42°C gacha ko'tarilishi, qon bosimining ko'tarilishi, bemor yurak qorinchalari fibrillatsiyasidan nobud bo'ladi. Bu sindromni davolash gipotermik aralashma yuborish, bemorni muz bo'laklari bilan o'rash, oshqozonni yuvish, kalsiyni yaxshi utilizatsiya qilish maqsadida novokain yuborishdan iborat. Xavfli gipertermiya jarrohlik operatsiyalari vaqtida bolalar o'rtasida 1:400, kattalarda esa 1:50000 nisbatda uchrashi mumkin.

7.2.2. Glukoza-6-fosfatdehidrogenaza yetishmovchiligi (G-6-FD)

G-6-FDning irsiy yetishmovchiligi eng ko'p uchraydigan enzimopatiya bo'lib, dunyo bo'yicha 2 mln. ga yaqin odam bu enzimopatiyani tashuvchi individlar hisoblanadi.

G-6-FD fermenti uglevodlar (eritrotsitlarda ham) almashinuvida asosiy o'rin tutadi. G-6-FD glukoza-6-fosfatning, 6-fosfoglukonatga oksidlanishini boshqaradi. Bu reaksiya natijasida hosil bo'lgan nikotinamid dinikotindinukleotidfosfat (NAD⁺.N₂) glutationni (glutationreduktaza ishtirokida) qaytalashda hamda metgemoglobinni gemoglobinga qaytarishda ishtirok etadi.

Qaytarilgan glutation esa gemoglobin va oltingugurt saqlovchi fermentlarni turli ovqat va dori moddalarining oksidlovchi ta'siridan saqlaydi va eritrotsitlar qobig'i butunligini ta'minlaydi.

G-6-FD yetishmovchiligi bor individlarda oksidlovchi (7.2-jadval) dorilar kiritilganda eritrotsitlar qobig'ining buzilishiga (qaytarilgan glutation kamayishi sababli), ya'ni gemolitik krizga sabab bo'ladi.

7.2-jadval

Glukoza-6-fosfatdehidrogenaza yetishmovchiligida gemolitik ta'sir qiluvchi dorilar

Asctanimid	Pentaxin	Toluidin ko'ki
Dapson	Primaxin	Trinitrotoluol
Kinotsid	Sulfanilamid	Furaltadon
Naftalan	Salazosulfapiridin	
Neoarsfenamin	Sulfametoksipiridazon	Fenilgidrazin
Nitrofurantoin	Sulfapiridazon	Furazolidon

Nitrofurantoin	Sulfascamid	
Pamaxin	Tiosulfon	

Oʻtkir eritrotsitlar gemolizi birinchi marta bezgakka qarshi primaxin ishlatilgan Amerika negrlarida topilgan boʻlib, 1:10 nisbatda uchraydi. Biokimyoviy va genetik kuzatuvlarning koʻrsatishicha (G-6-FD) ferment faolligi bu negrlarda 15 foizdan oshmaganligini koʻrsatdi, G-6-FD sintezi ribosomalardagi X-xromosomalar irsiy apparati tomonidan boshqariladi. 150 dan ortiq G-6-FD atipik ferment turlari maʼlum. G-6-FD kamligi, mavjud individlar borligi oksidlovchi taʼsirga ega dori yoki ovqat moddalari isʼtmol qilganda aniqlanadi. Bunday individlarda surunkali nospetsifik kamqonlik uchraydi va bu kamqonlik bilirubin miqdorining ortib ketishi (giperbilirubinemiya), safro yoʻllarida va oʻt pufagida bilirubin toshlari va oyoqlarda surunkali yaralar bilan kechadi.

Oʻrta yer dengizi xavzasida va Yaqin Sharq mamlakatlarida yashovchi aholi orasida G-6-FD faolligi 4 foizga yaqin boʻlishi adabiyotlarda keltirilgan.

Bu individlarda oksidlovchi dorilargina emas, balki aholi tomonidan ovqat uchun keng ishlatiladigan ot loviyasi «Vicia fava» ham gemolitik krizga sabab boʻlishi maʼlum, bu kasallik «Favizm» deb nomlangan.

«Vicia fava» tarkibiga kiruvchi V-glikozid metabolitlari (vitsin va konvitsin) kuchli oksidlovchi zahar boʻlib, uning oksidlovchi kuchi askorbin kislotasidan 10–20 barobar yuqori ekanligi aniqlangan.

«Favizm» kasalligi koʻproq tana haroratini koʻtarilishi, adinamiya, qonda eritrotsitlar soni 2 mln/mm^3 gacha kamayishi va kollaps bilan, kamroq esa, bosh ogʻrishi, uyqu bosishi, qayt qilish, sariqlik bilan boshlanadi. G-6-FD yetishmovchiligidagi sariqlik jigarning bilirubinni glukuronlash faolligining buzilishi bilan tushuntiriladi.

Quyidagi dorilar — askorbin kislota, asetilsalitsilat kislota, metil koʻki, nitritlar, sulfanilamidlar, fenatsetin, xloramfenikol, xloroxin maʼlum holatlarda (infeksiya, jigar va buyraklar faolligi buzilganda, diabetik asidoz sharoitida) G-6-FD yetishmovchiligi bor individlarda gemoliz keltirib chiqarishi mumkin.

Bunday individlar soni 0–15 foiz, yer kurrasining baʼzi joylarida 30 foizga yetadi.

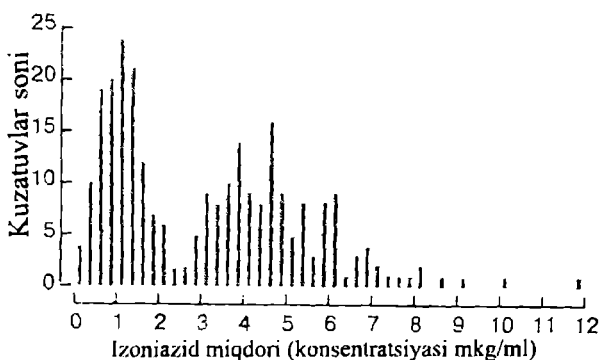
G-6-FD enzimopatiyasi bor bemorlarda dorilar va ovqat moddalari keltirib chiqaradigan gemolitik kamqonlikning oldini olish uchun bu enzimopatiyani topish maqsadida oilalarni genetik tekshiruvdan oʻtkazish kerak. G-6-FD enzimopatiyasi topilganlarga gemolitik kamqonlik chaqiradigan dorilarni, ishlatish xavfli ekanligini tushuntirish va loviya, qizil smorodina va qoraqatlarni bemor ovqatidan chiqarib tashlash tavsiya etiladi.

G-6-FD nuqsoni bor ota-onalar bu enzimopatiya bilan ularning bolalari ham kasallanishi mumkinligini bilishlari kerak.

7.2.3. Asetiltransferazalar yetishmovchiligi

Silni davolash uchun ishlatiladigan dorilar (izoniazid, tubazid)larni amaliyotda ishlatish bu dorilarga sezuvchanlik bemorlar orasida turlicha ekanligini koʻrsatdi. Bu dorilarni baʼzi bemorlar yaxshi qabul qilsa, boshqa bemorlarda bu dorilar bosh ogʻrishi, bosh aylanishi, koʻngil aynishi, qayt qilish, toʻsh orqasida ogʻriq, yurak urishlar sonining koʻpayishi, polinevrit, qoʻzgʻaluvchanlik, uyqusizlik kabi salbiy taʼsirlarga sabab boʻlishi maʼlum boʻldi.

Individlarning izoniazidga sezuvchanligining har xilligiga uning metabolizmi, asetillanish, qisman gidrolizlanishning buzilishi sabab ekanligi aniqlandi.



7. 1-rasm. Dorilar metabolizmining irsiy polimorfizmi.

Chizmada 6 soatdan keyin 9,8 mg/kg miqdorda izoniazid qabul qilgan 267 ta bemor qon zardobidagi dori miqdori haqidagi ma'lumotlar keltirilgan. Chizma bimodal xarakterga ega. 6 soatdan keyin qon zardobidagi izoniazid miqdori 2,5 mg/ml bo'lgan bemorlar, sekin asetillovchilar deb qabul qilingan (Evans D.A. P., Manley K. A., McKusick V. A. Generic control of isoniazid metabolism in man. Br. Med. J., 1960; 2: 485).

Izoniazidning jigarda asetillanishi N-asetiltransferaza ishtirokida kechadi. Odamlarda bu fermentning faolligi turlicha bo'lib, ularda izoniazidga sezuvchanlikning turlicha ekanligi bilan izohlanadi. 4 mg/kg izoniazid qabul qilgan bemorlarning bir qismida preparatning 6–7 foizigina siydik bilan atsetillangan metabolitlar ko'rinishida boshqalarida esa bu ko'rsatkichning ikki barobar ko'pligi aniqlangan. Sekinlik bilan asetillovchilarda izoniazidning qondagi miqdori tez asetillovchilarga nisbatan yuqori bo'lgani aniqlangan. Izoniazidning faolsizlantirish darajasi bemorga 10 mg/kg hisobida bir marta dori berilgandan 6 soat vaqt o'tgach uning qon plazmasidagi miqdori - 1 mkg/kg bo'lganlar tez asetillovchilar, bu ko'rsatkich 5 mkg/kg bo'lgan bemorlar esa, sekin asetillovchilarga kiradi (6.1-rasm).

Bir va ikki tuxum hujayrali egizaklar ustida olib borilgan populatsiya kuzatuvlari odamlarda uchraydigan izoniazidga sezuvchanlik turlicha ekani irsiy tabiatga ega bo'lib, N-asetiltransferazalar polimorfizmi bilan bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Bu hodisa turli millat va elatlar orasida keng diapazonda tarqalgan bo'lishi aniqlangan (7.3-jadval).

7.3-jadval

Turli etnik guruhlar va elatlar orasida tez yoki sekin asetillovchilarning tarqalishi

Etnik guruhlar va elatlar	Tez asetillovchilar, %	Sekin asetillovchilar, %
Yevropoidlar	58,6	41,4
Negroidlar	54,6	45,4
Eskimoslar	10,5	89,5
Yaponlar	12,0	85,0
Xitoylar	22,0	78,0
Induslar	59,0	41,0

Izoniazid metabolizmidagi individuallik dori bilan davolash natijasiga ta'sir qiladi, sekin asetillovchilarda dorining salbiy ta'sirlari ko'proq va kuchliroq kechishi mumkin.

Bemorlarni izoniazid bilan davolash vaqtida izoniazid metabolizmidagi farqni ko'zda tutib, dorini to'g'ri miqdorlash tavsiya etiladi, ya'ni sekin asetillovchi bemorlarga dori miqdorini tez asetillovchilarga nisbatan kam miqdorda beriladi. Bundan tashqari, sekin asetillovchi bemorlarga izoniazid bilan piridoksin (B₆ vitamini) birga berish tavsiya etiladi, bu izoniazid chaqiradigan polinevrit va boshqa zaharlanish belgilarining oldini oladi.

Individlarda apressin, sulfadimezin, gidrolazinlarni asetillanishi turlicha ekanligi aniqlangan. Shu sababli bemorga bir vaqtda izoniazid va apressin yoki sulfadimezin berilganda ular orasida mos kelmaslik bo'lishini hisobga olish kerak.

7.2.4. Akatalaziya va gipokatalaziya

Katalaza vazifasi modda almashinuvi va dorilar ta'sirida organizmda hosil bo'layotgan peroksidlarni quyidagi tenglamada ($2N_2O_2 \xrightarrow{\text{(katalaza)}} 2N_2O+O_2$) ko'rsatilganidek parchalashdan iborat. Vodorod peroksid tibbiyot amaliyotida yaralar va jarohatlarni mexanik tozalash maqsadida ishlatiladigan vosita. Katalaza yana etil va metil alkogoli metabolizmida ham qatnashadi. Katalaza faol bo'lganda endogen va ekzogen hosil bo'lgan peroksidlar va boshqa endogen moddalar, shu jumladan gemoglobinni oksidlab ulgurmaydi.

Odam qonida va to'qimalarida katalaza bo'lmasligini yapon olimlari Takaxara va Midjomoto aniqlashgan. Bular burun sinuslarining gangrenali granulomasi bor 11 yoshli qiz bola yarasini peroksid bilan yuvganlarida kislorod pufakchalari hosil bo'lmagan, qon rangi jigarrang qora tusga bo'alganligini kuzatganlar. Biokimyoviy tekshiruvlar bu qizcha qonida va to'qimalarida katalaza yo'qligini tasdiqlagan. Bu kasallik akatalaziya deb nomlangan.

Bu kasallikka chalingan oila a'zolarini irsiy tekshiruv natijalari ko'rsatishicha, akatalaziya autosom-retsessiv yo'l bilan berilishini ko'rsatdi. 1978-yilga kelib dunyo bo'yicha 100 mingdan

ortiq akatalaziya kasalligi yozilgan. bu bemorlarning 50 foizidan ortig'ida kasallik og'iz va burun-halqum gangrenasi ko'rinishida kechganligi aniqlangan.

Akatalaziya balog'at yoshiga yetmagan bolalarda qaytalanib turadigan tish milkleri yarasi bilan kechadi. Kasallik og'ir o'tganda milk gangrenasi, milk atrofiyasi va tishlarning tushishi kuzatiladi.

Akatalaziya (gipokatalaziyaga) tashxis qo'yish anamnez ma'lumotlari va maxsus biokimyoviy tekshiruvlar ko'rsatkichlariga asoslanadi. Bemor anamnezida tez-tez og'iz bo'shlig'i va burun-halqum sohasida shamollash kasalliklari borligi va bunday bemorlarning spirtli ichimliklarga yuqori sezuvchanligi aniqlangan. Akatalaziyada etanol sekin oksidlanishi natijasida spirtning parchalanishidan hosil bo'layotgan formaldegid (spirt yonishidan hosil bo'ladigan oraliq mahsulot) qonda kam to'planganligi sababli etanoldan zaharlanish belgilari kuchsizroq namoyon bo'ladi.

Akatalaziyani aniqlashning oddiy usuli bemor qoniga vodorod peroksid critmasi qo'shilganda uning ko'piklashmasligi akatalaziya belgisi hisoblanadi. Yarim soat muddat o'tgach qonning jigarrang qora ko'rinishi yo'qoladi, oqsil denaturatsiyasi natijasida oq-sariq cho'kma paydo bo'ladi. Cho'kma usti suyuqlikda gemoglobin parchalanishidan hosil bo'ladigan pentdiopentni topish mumkin.

Akatalaziyani davolashning maxsus usuli yo'q. YAllig'lanish o'chog'i bo'lganda antibiotiklar, sulfanilamidlar tavsiya etish, antiseptiklardan foydalanish mumkin. Kasallik asoratlarini oldini olish uchun og'iz, burun halqum bo'shliqlari gigiyenasiga rioya qilish tavsiya qilinadi.

7.2.5. Uridindifosfoglukurontransferaza (UDFGT) yetishmovchiligi

Bu enzimopatiya yetishmovchiligi bilan tug'ilgan bolaga jigarda glukuronlanishga uchraydigan dorilar (K va PP-vitaminlari, estrogenlar, androgenlar, glukortikoidlar) kiritilganda qon gemolizisiz kamqonlik va bog'lanmagan bilirubin miqdori ko'payib ketishi bilan kechadi. Irsiy beriladigan enzimopatiya

(UDFGT yetishmovchiligi) yuqoridagi dori moddalari yuborilganda aniqlanadi.

Gemolizsiz irsiy sariqlik ikki koʻrinishda: yadroli sariqlik bilan kechadigan giperbilirubinemiya (Krigler-Nayara sindromi) va oʻsmirlar idiopatik oilaviy giperbilirubinemiyasi (Jilber-Meylengraxt sindromi) koʻrinishida uchraydi.

Novobiotsin, streptomitsin, xloramfenikol, progesteronlar normada uridindifosfoglukurontransferaza (UDFGT) faolligini falajlaydi, shu sababli bu dorilarni yuqoridagi bemorlarga tavsiya etilmaydi, kortizon, xlormitsetin metabolizmi irsiy beriladigan sariqliklarda buzilgan: ular glukuronidlarga aylanmaydi va organizmda toʻplanib qoladi, shu sababli bu preparatlarni yuqoridagi kasalliklarda juda oz miqdorlarga kamaytirish tavsiya etiladi.

Fenobarital, zikсорin kabi dorilar esa UDFGT faolligini oshiradi, shu sababli bu dorilar irsiy beriladigan sariqliklarni, ferment yetishmasligi yoki progesteronning fermentga falajlovchi taʼsiridan kelib chiqadigan chaqaloqlarda uchraydigan fiziologik sariqlikni davolash uchun tavsiya etiladi.

7.2.6. Modda almashinuvining irsiy buzilishlarida uchraydigan dorilarga atipik reaksiyalar

Modda almashinuvining irsiy buzilishi natijasida uchraydigan kasalliklar: tugʻma metgemoglobinemiya, chaqaloqlar irsiy gemolitik sariqligi, podagra va qand kasalliklarida dorilarga sezuvchanlik oʻzgaradi.

Tugʻma metgemoglobinemiya. Oksigemoglobindan farqli oʻlaroq metgemoglobin kislorod bilan kuchli bogʻlanadigan 3 valentli temir saqlaganligi uchun kislorod tashish vazifasini bajaraolmaydi. Eritrotsitlar normada 0,5—3 foizgacha metgemoglobin saqlaydi. Quyidagi dorilar (nitroglitserin, sulfanilamidlar, xloramfenikol, PASK, antipirin va boshqalar) katta miqdorda, uzoq vaqt ishlatilganda metgemoglobin-metgemoglobinreduktaza yoki diaforazalar taʼsirida tezda qaytariladi. Metgemoglobinreduktaza irsiy yetishmovchiligi bor bemorlar qonida metgemoglobin miqdori 30-40 foizgacha oshishi mumkin. Bu bemorlarning yuqorida sanab oʻtilgan (metgemoglobin hosil qiluvchilar) dorilarga sezuvchanligi yuqori boʻlib, bemor qonida

metgemoglobin hosil bo'lishi kuchayib, bemorning ko'karib ketishiga sabab bo'ladi, buni esa davolashga to'g'ri keladi. Metgemoglobinreduktaza yetishmovchiligi autosom-retsessiv yo'l bilan beriladi. Uning quyidagi:

1) metgemoglobinreduktazaning butunlay bo'lmasligi; 2) faolligi susaygan ferment borligi; 3) atipik tuzilishdagi ferment yetishmovchiligi ko'rinishi farq qilinadi. Eng og'iri metgemoglobinreduktaza butunlay yo'qligi bo'lib, bunda bemorda kislorod etishmasligi doim saqlanadi. Yashirin kechadigan metgemoglobinreduktaza buzilishi maxsus belgilersiz kechadi va metgemoglobin hosil qiluvchi dorilar kiritilganda aniqlanadi. Bu dorilar kiritilishi natijasida kelib chiqqan yoki kuchaygan metgemoglobinemiyalarni davolash bemor vena qon tomiriga 1—2 mg/kg metil ko'ki yoki 0.3 g 3 mahal askorbin kislota berishdan iborat.

Metgemoglobinreduktaza yetishmovchiligining oldini olish bunday bemorlarni o'z vaqlida aniqlash va ularga metgemoglobin hosil qiluvchi dorilar kiritishdan (ichishdan) saqlashdan iborat.

Metgemoglobinreduktaza yetishmovchiligi bor odamlarning sianid kislota sezuvchanligi juda kamligi (adabiyotlarda bunday odamlar kaliy sianidni o'lim chaqiradigan miqdoridan 40 barobar ortiq qabul qilganda ham zaharlanish belgilari kuzatilmaganligi yozilgan) aniqlangan.

Qonda metgemoglobinreduktaza fermenti xaddan tashqari yuqori bo'lganda yashirin jigar porfiriya kasalligi kelib chiqadi. Yashirin kechayotgan jigar porfiriya bor odamlarda sintetazalarning kuchli faolligi natijasida ular qonida, siydigida s-aminolevulin va porfobilinogen miqdori yuqori ekanligini aniqlangan. Bu kasallik o'tkir ichak sanchig'i, qo'llardan boshlanadigan polinevrit va mushak falajligi, ruhiy buzilishlar va epileptik tutqanoqlar ko'rinishida kechadi.

Barbituratlar, sulfanilamidlar, estrogenlar (kontratseptik estrogenlar ham), amindopinin, grizeofulvin, ba'zi tinchlantiruvchi va epilepsiyaga qarshi dorilar bu kasallikning boshlanishiga va qaytalanishiga sabab bo'lishi mumkin. Bunga bu dorilar tomonidan epsilon-aminolevulin kislota miqdorining qonda ko'payishi sabab bo'ladi. Porfiriya kasalligi bor bemorlarda ruhiy buzilishlar va

epileptik talvasa xurujlari borligi sababli, bunday bemorlarda tinchlantiruvchi dorilar va barbituratlar ishlatishning xavfi katta. Bu dorilarni kiritish esa og'ir asoratlarga, hatto o'limga sabab bo'lishi mumkinligini nazarda tutish kerak. Porfiriya kasalligi Shvetsiya, Norvegiya, Janubiy Afrikada keng tarqalgan.

Adabiyotlarda shu kungacha yozilgan enzimopatiyalarning mavjudligi, ularni o'z vaqtida aniqlash, oldini olish va davolash farmakogenetika fanining asosiy vazifasidir.

Biroq vrachlik amaliyotida bemorlarni farmakogenetika talablari darajasida tekshirish (enzimopatiyalarni aniqlash) qiyinligini hisobga olgan holda real hayot uchun turli kasalliklar va dorilar haqidagi farmakogenetik ma'lumotlar bankini yaratish va vrachga o'z vaqtida yetkazib turish bilan inson salomatligi uchun yuqorida sanab o'tilgan xatarli enzimopatiyalar xavfini kamaytirish mumkin.

8-bob. Homiladorlik davri va homilada dori vositalarining klinik farmakologiyasini o'ziga xosligi

Homilador ayolni davolash murakkab jarayon bo'lib, vrachdan homiladorlik davrida ishlatiladigan dorilarning klinik farmakologiyasini o'ziga xos tomonlarini puxta bilishlikni taqozo qiladi.

Birinchidan, homiladorlik davrida ona-yo'ldosh-homila yahlit bir murakkab biologik tizim bo'lib faoliyat ko'rsatadi.

Ikkinchidan, adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga qaraganda, majruhlik bilan tug'ilgan 5% bolalarda majruhlikning sababi dorilarga to'g'ri keladi.

Uchinchidan, homilador ayollarning 60—80 foizi turli xildagi dorilar (ko'ngil aynishi va qayt qilishni to'xtatuvchi – homilaning birinchi 3 oyligida; gistamanga qarshi dorilar – homilaning 6 oylik davrida; turli tinchlantiruvchi va siydik haydovchi dorilar)ni qabul qilishi aniqlangan.

Turtinchidan, onalar o'limining 76,4 foizi (S. Shinagama, Kagiri, 1979) to'g'ridan to'g'ri dorilarga bog'liq ekanligi aniqlangan.

Beshinchidan, homilador ayol ichayotgan dorilar vositalarning jinsiy hujayralar hosil bo'lishi va ularning rivojlanish davrlarida urug'lanish, yopishish (implantatsiya) hamda embriogenezga ta'sir qilishi mumkinligi aniqlangan.

Yuqoridagilarni ko'zda tutgan holda homilador ayollarni davolashda vrach quyidagilarni bilishi kerak:

1. Homilador ayol qabul qilayotgan dorilarning hammasini ham xavfsiz deb bo'lmaydi, chunki barcha dorilar yo'ldosh orqali homilaga o'tishi mumkin: Homiladorlikning 32—35 haftalarida yo'ldoshning dorilar o'tkazuvchanligi (ayniqsa ona asabiylashganda) kuchayadi. Diabet, preeklampsiya va xafaqon kasalliklari homiladorlikning oxirgi kunlarida qon aylanishining nisbatan sekinlashuviga, bu esa dorilarning yo'ldosh orqali homilaga o'tishini biroz sekinlashtirsa-da, shu bilan birga dorilarning homila organizmidan ajralib chiqishini susaytiradi.

2. Homilador ayolga beriladigan dorilarning samaradorlik imkoniyati ularning zararli xavfidan yuqori bo'lishi kerak.

3. Homiladorlikda va homilada dorilar farmakologiyasi bir-biridan keskin farq qiladi.

4. Homiladorlik davrida dorilar farmakokinetik ko'rsatkichlarining o'zgarishi, ularni kiritish yo'llarini, miqdorlashni va kiritish rejasini o'zgartirishni taqozo qiladi.

5. Tug'ish yoshidagi ayollarga teratogen yoki embriotoksik ta'sir xavfi yuqori bo'lgan dorilar aniq ko'rsatmalar va qoniqarli kontratseptik himoyasiz berilmaydi.

6. Dorilarning faolsizlantirilishi va chiqarilishi pasayganligi sababli homilador ayolda (homilada ham) ularning ta'siri davomliroq (jumladan, salbiy ta'sirlari ham) bo'ladi.

Quyidagi omillar homilador ayol organizmida dorilar miqdorining o'zgarishiga ta'sir qiladi:

1. Dorilarni miqdorlash rejasini, ya'ni ularning bir martalik miqdori, qayta kiritishlar soni, kiritishning davomiyligi, kiritish yo'llari.

2. Homilador ayol organizmining fiziologik holati (oshqozon-ichak tizilmasi, qon aylanish a'zolari, jigar, buyraklar va yo'ldosh)ning funksional holati.

3. Dori moddalarining fizik-kimyoviy xossalari – molekular og'irligi, yog'da eruvchanligi, ionlanish qobiliyati, qon zardobi oqsillari bilan bog'lanishi, tarqalishi.

4. Homilaga aloqador omillar - dori moddalarining homila organizmida metabolizmga uchrashi.

Homila rivojlanishi davomida quyidagi qaltis (kritik) davrlar farqlanadi:

1. Blastogenez davri, ya'ni amnionning implantatsiyalanishidan oldingi rivojlanish davri bo'lib, jinsiy hujayralar qo'shilgandan blastotsitlarning detsidual qobiqqa kirguncha bo'lgan davri (1 hafta davom etadi). Bu davrda dori moddalarining embriotoksik ta'sir xavfi yuqori bo'lib, homiladorlik yuz bermay embrion o'limi bilan tugaydi.

2. Embriogenez davri (implantatsiya hamda organogenez va yo'ldosh hosil bo'lish davri) homiladorlikning 3-4 oylik davriga to'g'ri keladi. Bu davrda dori moddalarining salbiy ta'siri teratogen

va embriotoksik ta'siri bilan namoyon bo'lishi, ya'ni homila turli tug'ma majruhliliklar bilan tug'ilishi mumkin.

3. Tug'ishdan oldingi davr – bu davrda onaga yuborilgan dori moddalar chaqaloqning ona qornidan tashqari muhitda yashashga moslashish qobiliyatini susaytirishi mumkin.

A. *Dori moddalari embriotoksik va teratogen xavfi darajasiga qarab quyidagi guruhlariga bo'linadi:*

1. Yuqori darajada xavfli dorilar. Bu dorilar ishlatilganda homiladorlikni sun'iy to'xtatish tavsiya etiladi. Sitostatiklar (metotreksat, siklofosfamid, vinkristin, fluoruratsil) bular folat kislotasi sintezini buzadi va homiladorlikning birinchi trimestrida embrionning o'limiga va homilaning tushib ketishiga olib keladi. Normal homilada esa, bosh suyagi yuz qismi deformatsiyalanishiga, suyaklanishning buzilishiga sabab bo'ladi.

2. Antimikotik va o'smaga qarshi antibiotiklar (aktinomitsin, rubomitsin).

3. Immunodepressantlar (azatioprin, imuran), bular otalanish davrida ham ta'sir qilishi mumkin.

B) *Embriotoksik va teratogen ta'sir darajasi o'rtachadan yuqori bo'lgan dori moddalari*

Bu moddalar homiladorlikning 3—10 haftasida ishlatilganda embrionning o'limiga va homilani tushib ketishiga sabab bo'lishi mumkin.

1. Antibiotiklar (aminoglikozidlar, tetratsiklinlar, rifampitsinlar).

2. Protozoylarga qarshi moddalar: aminoxinolinlar (delagil, plakvenil, xloroxin), xinin, xinidin.

3. Talvasaga qarshi (difenin, finlepsin) moddalar.

4. Parkinsonizmga qarshi moddalar.

5. Litiy tuzlari.

6. Steroid va nosteroid yallig'lanishga qarshi moddalar.

7. Peroral antidiabetik moddalar.

8. Neyroleptiklar.

9. Etil spirti.

10. Bilvosita ta'sir qiluvchi antikoagulyantlar (sinkumar, pelentan).

11. Antitireoid (merkazolil, yodidlar) moddalar.

C. *Teratogen va embriotoksik ta'sir xavfi kam bo'lgan dorilar*

1. Mikroblarga qarshi (jumladan, biseptol ham) sulfanilamidlar.
2. Protozoylarga (metranidazol, fajizin) qarshi moddalar.
3. Tritsiklik antidepressantlar.
4. Trankvilizatorlar (meprotran, meprobat).
5. Parkinsonizmga qarshi (L-Dopa) moddalar.
6. Jinsiy (estrogen) gormonlar.

8.1. Homiladorlik davrida dori vositalari farmakokinetikasining o'ziga xos tomonlari

Homiladorlik davrida oshqozon-ichak tizimi faoliyatining o'zgarishi dorilar so'rilishini o'zgartirishi mumkin. Oshqozon harakati va shira ishlab chiqarish faoliyatining susayishi suvda yomon eriydigan dorilar so'rilishini kamaytirsam, aksincha, ichak faolligining susayishi natijasida ko'p dorilarning uzoq vaqt ichakda turib qolishi tufayli ularning so'rilishi ko'payishi mumkin. Mushakka yuboriladigan dorilarning so'rilishi ham susayadi, bunga qon aylanishining kamayishi sabab bo'ladi.

Homiladorlik davrida aylanib yuruvchi qon hajmi ko'payadi, buyrakning filtrlash qobiliyati hamda jigarning ferment faoliyatining ortishi ma'lum darajada dorilarning tarqalishiga, metabolizmiga va ajralib chiqib ketishiga ta'sir qiladi.

Homiladorlik davrida hujayra tashqarisidagi suyuqlik qismi va oqayotgan qon hajmi hamda buyraklar qon aylanishi va glomerulyar filtratsiyaning oshishi homila va amnion suyuqligida dori moddalari miqdorining ortishiga olib kelishi natijasida homilador ayol qon zardobida homilasiz ayol qon zardobidagidan dori miqdorining kamroq bo'lishiga (masalan, ampitsillin, sefazolin, kanamitsin va gentamitsin) olib keladi.

Homiladorlik toksikozi davrida suyuqlikning hujayra tashqarisida tutilib qolishi natijasida dorilarning tarqalishi o'zgaradi.

Homiladorlik va homiladorlikdan keyingi davrning birinchi kunlarida (albuminlar miqdorining ortishi, ulardagi sifat o'zgarishlar va qonda moy kislotalari miqdorining ortib ketishi natijasida) dorilarning qon zardobi oqsillari bilan bog'lanishi

kamayishiga, bu esa o'z navbatida qondagi dori sof miqdorining ortib ketishiga olib keladi. Masalan, homiladorlikda diazepamning qonda sof holdagi miqdori 3 barobardan yuqori bo'lgani kuzatilgan.

Homiladorlik davrida jigardagi dorilar metabolizmida qatnashadigan fermentlar faolligi estrogenlar ta'sirida kamayadi, progestinlar esa, aksincha, sitoxrom-R₄₅₀ ga bog'liq monoooksidazalar faoliyatini oshiradi. Homiladorlik davrida n-demetilazalar va glukuroniltransferazalar faolligi susayganligi aniqlangan. Buning tasdig'i sifatida homiladorlik davrida kofeinning yarim ajralib chiqish davri (t₅₀) ko'payganligi sababli (homiladorlikning birinchi 3 oyligida – 5,3s, 6-oyligida – 12 s, 9-oyligida – 18 soatni tashkil qiladi) uning qondagi miqdori ortib ketadi.

Homiladorlik davrida (ayniqsa 9 oylikdan keyin) buyrak filtratsiya qobiliyatining oshishi ba'zi-bir moddalarning (masalan, nitritning) qayta so'rilishini kuchaytiradi.

8.2. Homilada dori vositalarining farmakokinetikasini o'ziga xosligi

Homilada hujayra tashqarisidagi suyuqlikning mo'lligi suvda eruvchi dori moddalarining tarqalish ko'lamini ko'paytiradi va bunda yog'da eruvchi (tiopental, diazepam) dori moddalarning tarqalishi kamayadi.

Homila a'zolarining maxsus dorilardan zararlanishi o'sha a'zoning tarkibiga bog'liq. Masalan, homila miyasida suvning ko'pligi va miyelin moddasining kamligi miya to'qimasining moyda eruvchi moddalardan zaharlashidan saqlaydi.

Homilada oqsil kamligi tufayli uning to'qimalari ona va chaqaloqlarga nisbatan dorilar bilan kam bog'lanadi. Biroq, homiladorlik davrida ona qoni oqsillarining dorilar bilan bog'lanish qobiliyatining kamayishi tabiiy metabolitlar—gormonlar, moy kislotalari tomonidan dorilarni ona qoni oqsilidan siqib chiqarish hisobiga ona qonida dorilar miqdorining ortib ketishi va onahomila tizimida dorilarning tarqalishiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bu o'z navbatida homila qon aylanish sistemasining o'ziga xosligi

hisobga olinadigan bo'lsa homila uchun zaharlanish xavfni tug'dirishi mumkin.

Homila jigaridagi dorilar metabolizmida ishtirok etuvchi fermentlar faolligining pastligi yoki yo'qligi tufayli homilada dorilar metabolizmi sekinlik bilan kechadi.

Oksidlanishda ishtirok etuvchi mikrosomal fermentlar (sitoxrom R_{450}) homila jigarida homiladorlikning 1—3-oyida paydo bo'lsa-da, bu fermentlarning faolligi kattalardagi fermentning 1/5—4/5 qismiga teng bo'ladi. Jigar birligiga olganda sitoxrom R_{450} miqdori kattalarnikiga o'xshash miqdorda homilaning 14—25-haftaligida paydo bo'ladi. Dorilarni gidroksidlovchi (NADF-maxsus sitoxrom-S-reduktaza va NADF-sitoxrom R_{450} -reduktaza) fermentlari yetarli faollikka ega bo'ladi. Fenobarbitalning fermentlar faolligini kuchaytirish (induksiyalovchi) qobiliyati kam bo'ladi. Fermentlarning endogen metabolitlarni oksidlash xususiyati ksenobiotiklarning oksidlash xususiyatiga nisbatan kuchli bo'ladi. Kattalarda metabolizm markazi jigar bo'lsa, homilada bu vazifani ko'proq buyrak usti bezlari bajaradi. Chunki sitoxrom- R_{450} miqdori buyrak usti bezlarida jigarga nisbatan yuqori bo'ladi. Sitoxrom- R_{450} izoenzimlarning ayni vaqtda faollikka ega bo'lmagan turli xil ksenobiotiklarga nisbatan oksidlovchi ta'siri turlicha bo'ladi. Masalan, teofillin kofcinga nisbatan erta va tez metabolizmga uchraydi. Homila jigar to'qimasining teofillinni kofcinga aylantirish qobiliyati ham aniqlangan.

Yo'ldoshning oksidlovchi qobiliyati va degidrogenazalar (alkogoldegidrogenaza, aldegiddegidrogenaza) faolligi past va homilaning rivojlanish davriga qarab o'zgarib boradi.

Homilada boshqa fermentlar va fermentativ jarayonlar faolligi ham past bo'ladi. Glukuroniltransferaza tizimi yetishmovchiligi sulfatazalar faolligi hisobiga qoplanadi. Perinatal davrda sulfatlash konyugatsiyasi faolligining ustunligi homiladorlik davrida yuqori faollikka ega bo'lgan gormonlar ta'siridan bo'lishi mumkin. Dori moddalarining glukuron kislota bilan zaharsizlantirish imkoniyati chegaralangan, uning yetishmovchiligi sulfat kislota yordamida zaharsizlantirish (konyugatsiyalash) hisobiga qoplangan.

Yoʻldosh homilaning bosh ekskretor aʼzosi hisoblanadi. Bunda dori moddalarining moylarda erish qobiliyati katta ahamiyatga ega.

Ekskretor ahamiyati jihatidan homilada ikkinchi oʻrinda buyraklar turadi. Demak, dorilar farmakokinetikasining homiladagi oʻziga xosligi quyidagi holatlarga bogʻliq:

1. Maxsus yoʻl (ductus venosus) borligi tufayli shu yoʻldan oʻtgan 20—40 foiz qon jigarga emas, toʻgʻridan toʻgʻri katta qon aylanish tizimiga tushadi.

2. Homilada gistogematik tizimning turli moddalar va dorilar uchun oʻtkazuvchanligi yuqori.

3. Baʼzi toʻqimalarning dorilarga sezuvchanligi yuqori boʻladi (masalan: qalqonsimon bezning yodga, suyak toʻqimalarining tetratsiklinlarga nisbatan sezuvchanligi).

4. Homila qon oqsilining koʻp dorilarga nisbatan kam sezuvchanligi.

5. Dorilarning homila-buyrak-amnion suyuqligʻi orasida uzoq vaqt aylanib yurishi.

6. Dorilar metabolizmida qatnashadigan fermentlar tizimi faoliyatining sustligi.

8.3. Alohida guruh dorilarining homiladorlik davrida ishlatilishi

8.3.1. Kimyoterapevtik dorilar. Bu guruh dori vositalarining homilaga zaharli taʼsir qilish xavfi yuqori. Masalan, homiladorlikning ikkinchi yarmida tetratsiklinlarning yuqori miqdorlari homila jigarining oʻtkir sariq distrofiyasini keltirib chiqarishi mumkin (ayniqsa, parenteral yuborilganda). Homiladorlikning oxirgi oylarida homila tishlarining rangini oʻzgarishiga, gipoplaziyasiga hamda skelet suyaklanishining sekinlashuviga sabab boʻlishi mumkin.

Penitsillinlar yoʻldosh orqali homilaga yaxshi oʻtadi va katta miqdorda toʻplanishi mumkin. Yarim sintez penitsillinlarning yoʻldosh orqali oʻtishi ularning qon zardobi oqsillari bilan bogʻlanish qobiliyatiga teskari proporsional boʻladi. Penitsillinlarga allergiya boʻlganda eritromitsin ishlatish tavsiya etiladi. Streptomitsin yoʻldosh orqali homilaga yaxshi oʻtadi va asab tizimi

tomonidan mikromiyeliya, skelet suyaklarining turli oʻzgarishlariga hamda ototoksik taʼsir qilishi mumkin.

Levomisetin chaqaloqlarda kollaps, kulrang sindrom belgilarini vujudga keltirishi mumkin.

Homilaning 9 oyligida ona qoni oqsillari bilan kuchli bogʻlanadigan sulfanilamidlar (ayniqsa, uzoq taʼsir qiluvchi) ishlatmaslik kerak. chunki bular bilirubinni oqsil bilan bogʻdan siqib chiqarib, chaqaloq sariqligini chaqirishi mumkin. Sulfanilamidlar, nitrofuranlar, glukoza-6-fosfatdehidrogenaza yetishmagan chaqaloqlarda gemolitik kamqonlik chaqirishi mumkin. Ona va homila organizmida folat kislotasi sintezini buzuvchi biseptol ham homiladorlikda ishlatilmaydi. Xulosa qilib aytganda, homiladorlikning I—II trimestrida — penitsillinlar, sefalosparinlar, linkomitsin, fuzidin.

4—8 oylarida penitsillinlar, sefalosporinlar, linkomitsin, fuzidin, sulfanilamidlar, nitrofuranlar, neviramin.

Homiladorlikning oxirgi haftalarida, penitsillinlar, sefalosporinlar, linkomitsin, fuzidinlarni ishlatish mumkin.

8.3.2. Nosteroid yalligʻlanishga qarshi dorilar homiladorlik davrida kam miqdorlarda va qisqa muddatda ishlatish mumkin (ayniqsa, parasetamol 0,2—0,3; aspirin 0,25).

Homiladorlikning oxirgi haftalarida bularni ishlatish homila tugʻilishi muddatining uzayishiga (prostaglandinlar sintezi kamayishiga bogʻliq boʻlgan bachadon faolligining kamayishi hisobiga), homilador va homiladan qon ketishiga, Botallov yoʻlining barvaqt berkilishi natijasida esa, oʻpka gipertenziyasi kelib chiqishiga sabab boʻlishi mumkin (ayniqsa, indometatsin).

8.3.3. Neyroleptiklardan homiladorlik toksikozlarini davolashda aminazin ishlatiladi, biroq aminazin homila jigariga zaharlovchi taʼsir qilishi mumkin. Retinopatiya qoʻzgʻalish mumkin. Shu sababli homiladorlik toksikozlarida dietilpiramid xavfsizroq hisoblanadi.

Homilador ayol uyquasi buzilganda diazepam (kam miqdorda homiladorlikning oxirgi haftalarida tavsiya etilmaydi. chunki u bola nafas markazi ishini susaytirishi mumkin.

8.3.4. Gipotenziv moddalardan, kam miqdorlarda rezepin (0,5mg kuniga), dopegit, klofelin, beta-blokatorlar ishlatish mumkin.

Propranolol – bachadon mushaklarining qisqarishini susaytirishi mumkin, yurak faoliyatini susaytiradi. yo‘ldosh va homila gipotrofiyasini chaqirishi mumkin.

Magniy sulfatni mushakka yuborilganda, chaqaloq nerv-mushak o‘tkazuvchanligini buzish ehtimoli paydo bo‘ladi.

Tiazid siydik haydovchi moddalar trombositopeniya va suvtuz almashinuvini buzishi mumkin.

Yo‘ldosh tomirlarini qisqartiruvchi dorilar tavsiya etilmaydi.

8.3.5. Gormonlar. Dietilstilbestrol olgan ayollardan homilaning 8–17 haftasida tug‘ilgan qiz bolalarda bachadon raki, qin anomaliyalari, silindrsimon epiteliyning yassi epiteliyga aylanganligi aniqlangan.

Homiladorlikning 4-haftasida ishlatilgan estrogen va progestinlar homila yurak va oyoq-qo‘llar majruhliligiga sabab bo‘ladi. Shu sababli ular ishlatilmaydi. Homiladan saqlanish uchun ishlatiladigan gormon saqlovchi dorilar chaqiradigan majruhlik «VACTERL» sindromi bilan nomlanadi va butun tizilmalar majruhligi bilan ifodalanadi.

Kortikoidlar katarakta, buyrak usti bezlari gipoplaziyasiga sabab bo‘lishi mumkin. Biroq, ona hayoti uchun xavfli vaziyatlarda glukokortikoidlar ishlatiladi, tug‘ish oldida uning miqdorini ko‘paytirish tavsiya etiladi.

8.3.6. Og‘riq qoldiruvchi moddalar. Narkoz moddalaridan viadril (yo‘ldosh orqali sekin o‘tadi, tez parchalanadi) tavsiya etiladi.

Morfin, barbituratlar, benzodiazepinlar yo‘ldosh orqali yaxshi, tez o‘tadi. Homila nafas markazi ishini buzishi mumkin.

8.3.7. Tireostatiklar homilaning 4-oyidan boshlab ishlatilganda tug‘ma gipotireozga sabab bo‘lishi mumkin.

8.3.8. Antikoagulantlardan heparin yo‘ldoshdan o‘tmaydi, uni ishlatish mumkin. Bilvosita ta‘sir qiladigan antikoagulyantlar yo‘ldosh orqali yaxshi o‘tadi va homilador va homiladan qon oqishiga sabab bo‘lishi mumkin.

Bular ayniqsa (varfarin) homiladorlikning birinchi 3 oylik davrida embriotoksik va teratogen ta'sirlar: burun gipoplaziyasi, qo'llarning kattaligi, ko'z atrofiyasi, suyaklar o'sish majruhlklariga sabab bo'lishi mumkin.

8.3.9. Vitaminlar. Gipo- va gipervitaminozlar homila gipoplaziyasiga olib keladi. B₂ vitamini yetishmasligi oyoq-qo'llar majruhliligiga, qattiq tanglayning bitmasligiga; A vitamin yetishmovchiligi esa, yurak-qon tomirlari, ko'rish a'zolari buzilishiga sabab bo'ladi.

C vitamini yetishmovchiligi homiladorlikning to'xtashiga sabab bo'ladi. C-gipervitaminoz kapillarlar o'tkazuvchanligining buzilishiga, to'qimalar oziqlanishining buzilishiga olib keladi.

E-gipovitaminoz – embrion rivojlanishining buzilishiga va o'limiga sabab bo'ladi.

8.3.10. Talvasaga qarshi dorilar. Difenin 10 foiz hollarda homilaning turli majruhliligiga sabab bo'lganligi sababli homilador ayolga talvasani davolash uchun barbituratlar va benzodiazepinlardan tavsiya qilinadi.

8.3.11. Qandni kamaytiruvchi dorilar. Ichishga beriladigan qandni kamaytiruvchi dorilarni teratogen va embriotoksik ta'siri kuzatilmagan bo'lsa-da, ko'proq insulin tavsiya etiladi. Biguanid unumlariga kiruvchi qand pasaytiruvchilarga nisbatan sulfanilamid unumlari xavfsizroqdir. Ichishga beriladigan qandni kamaytiruvchilar homiladorlikda quyidagi holatlarda tavsiya etiladi.

1. Homiladorlikka qadar samarali ishlatilgan bo'lsa.
2. Ilgari parhez bilan yurgan ayollarda qand miqdori oshganda.
3. Homiladorlik davrida birinchi marta qand miqdori oshganda va u parhez bilan bartaraf bo'lmaganda.

8.3.12. Qayt qilishga qarshi dorilar. Homiladorlik bilan aloqador boshqorong'ilik davolanmasa ham o'tib ketadi. biroq homilador ko'p suvsizlanganda, tana vazni kamayib ketganda, metabolitik asidoz rivojlanganda vitamin B₆ (50–150 mg/kuniga yoki 5 mg har 6 soatda venaga), pipolfen gidrokslorid yoki diprazin bilan (10–

25 mg/kuniga) yoki metoklopramid 10 mg mushakka yoki 5 mg venaga har 6 soatda tavsiya qilinadi. Oxirgi preparat homiladorlikning so'nggi kunlaridagi to'xtovsiz qayt qilishda tavsiya etiladi.

8.4. Emizikli onada dori vositalarining klinik farmakologiyasini o'ziga xosligi

Emizikli ona qabul qiladigan dorilarning ko'pi ko'krak suti orqali ajralib chiqishi mumkin. Emadigan bola dorilar bilan (ayniqsa ta'sir terapevtik doirasi tor bo'lgan) uzoq aloqada bo'lganda ular bolada turli ruhiy-jismoniy salbiy ta'sirlar chaqirishi mumkin. Shu bilan bir vaqtda ba'zi dorilar ko'krak suti ajralishini kamaytirishi, hatto to'xtatib qo'yishi mumkin, bu esa o'z navbatida ona va bola uchun muammodir.

Dori moddalari ona qoni zardobidan ko'krak sutiga diffuziya, pinotsitoz va apikal sekretsia yo'li bilan o'tishi mumkin.

Quyidagi omillar dori moddalarining qon zardobidan ona sutiga o'tishiga ta'sir qilishi mumkin:

1. Dori moddalarining miqdori, kiritish yo'li. kiritishlar soni, davolashning davomiyligi, dori klirensi, qon zardobi oqsili bilan bog'lanish qobiliyati, dorilarning metabolitik o'zgaruvchanligi.

2. Ko'krak bezida qon aylanish tezligi va ona sutining muhiti (pH), ajralayotgan sut miqdori, dorilar metabolizmi.

3. Sut tarkibi (moylar, oqsillar. suv) va pH.

4. Bir emizishda chaqaloq olayotgan sut miqdori. emizishlar orasidagi vaqt, onaning dori qabul qilishi va emizishi orasidagi vaqt.

5. Dori moddalarining qon zardobida va ona sutida ionlanish konstantasi (pKa). dorilarning molekular og'irligi, moyda va suvda eruvchanligi. qon zardobi oqsillari bilan o'ziga xos bog'lanishi.

Uncha katta molekula og'irligida bo'lmagan, ionlanmagan molekulalar sutga osonlik bilan o'tadi. Yengil ionlanadigan, oqsillar bilan mustahkam bog'langan dori moddalari sutga yomon o'tadi. Kuchsiz ishqorlar, kuchsiz kislotalarga nisbatan qon zardobiga nisbatan kam pH li sutda to'planadi.

Moyda eriydigan dori moddalari sutga yaxshi o'tadi. Masalan, etanol (ionlanmagan, kichik molekularli, yuqori darajada

moyda eruvchi modda), xuddi shuningdek sut/qon zardobi (s/q) nisbati mochevina va antipirin uchun 1 ga yaqin.

Ona sutiga qon zardobi oqsili bilan bog'lanmagan dorilar o'tadi. Masalan, qon oqsili bilan ko'p va kuchli bog'lanadigan varfarin ona sutiga deyarli o'tmaydi.

Ona sutiga ko'proq molekula og'irligi 200 ga qadar bo'lgan dorilar o'tishi aniqlangan. Masalan, 398 molekula og'irlikka ega bo'lgan sulfasalazin ona sutiga o'tmaydi. Biroq, uning parchalanishidan ona organizmida hosil bo'lgan 5-aminosalitsilat va sulfapiridin, ayniqsa keyingisi sutga osonlikcha o'tadi, chunki uning s/q nisbati 0,6–0,8 ga teng.

Ko'p dorilarning ona sutidagi miqdori ona qabul qilgan dori miqdorining 1–2 foizi atrofida bo'ladi va chaqaloq uchun xavf tug'dirmaydi (allergiyani hisobga otmaganda).

Biroq, ba'zi dorilar, ona bolani ko'krak suti bilan emizayotgan davrda onaga bu dorilar berilsa, ko'krak suti bilan emizishni vaqtincha to'xtatish kerak bo'ladi. Masalan, lity (ko'krak sutida uning miqdori ona qabul qilayotgan miqdorning 30–50 foizini tashkil qilishi mumkin), o'smaga qarshi dorilar, izoniazid (jigarga zaharli, DNK faoliyatini buzishi mumkin), levomitsetin (ko'mik rivojlanishini kamaytiradi), tashxislash uchun ishlatiladigan radiofaol moddalar hamda moyda yaxshi eruvchi (geksaxloran, DDT) moddalar.

Bundan tashqari, ba'zi dori moddalari ma'lum fermentlar yetishmovchiligi sharoitida (Masalan, sulfanilamidlar glukoza-6-fosfatdehidrogenazalar yetishmovchiligida gemolitik kamqonlikka sabab bo'lishi mumkin) zaharli ta'sir ko'rsatish ehtimoli bor (8.1-jadval).

8.1-jadval

Emizikli ona qabul qilgan dorilarning chaqaloqlarda salbiy ta'sirlar chaqirish ehtimoli

Dorilar	Salbiy ta'sirlari
Metronidazol	Ishtaha yo'qolishi, qayt qilish
Teofillin	Qo'zg'aluvchanlikning oshishi, yurak urishlar sonining kuchayishi

Rezerpin	Burun shilliq qavatining shishi, nafas buzilishi, markaziy asab tizimi faoliyatining susayishi, uyquchanlik, bo'shashlik
Magniy sulfat	Ich ketishi, mushaklarning bo'shashishi, umumiy bo'shashish, nafas markazining falajlanishi
Makkai Sano bargi, kru-shina po'stlog'i, purgen	Ich ketishi, qorin bo'shlig'ida og'riq
Atropin	Nafasning falajlanishi, uyquchanlik
Semitidin	Prolaktin chiqishining ortishi, sut bezlarining kattalashuvi
Diazepam	Markaziy asab tizimining falajlanishi, nafas falajlanishi, tana vaznining kamayishi
Levomitsetin	Qon tanachalari hosil bo'lishining falajlanishi, kamqonlik, o'sishdan orqada qolish, disbakterioz
Tetratsiklinlar	Tishlar va suyak to'qimasi o'sishining buzilishi, disbakterioz
Aminoglikozidlar	Ototoksik ta'siri, oshqozon-ichak tizimining yallig'lanishi
Nevigramon	Gepatotoksik ta'siri
Sulfanilamidlar	Bilirubin ensefalopatiyasi xavfning oshishi, metgemoglobinemiya (ayniqsa glukoza-6-fosfatdehidrogenazalar yetishmovchiligi bor bolalarda)
Butamid, xlorpropamid	Gipoglikemiya, oliguriya
Glukokortikoidlar	Buyrak usti bezini gipoplaziyasi, modda almashinuvi buzilishi, bilirubin ensefalopatiyasi xavfning oshishi
O'smalarga qarshi dorilar	Qon yaratilishining falajlanishi, oshqozon-ichak tizimi faoliyatining buzilishi, infeksiyaning kuchayish xavfi
Litiy tuzlari	Ko'karish, qon bosimining kamayishi, tana haroratining pasayishi
Qoramug' alkaloidlari	Ich ketishi, qayt qilish, teri rangining oqarishi, tutqanoq tutishi
Fenobarbital	Uyquchanlik
Etanol	Markaziy asab sistemasi va nafasning falajlanishi, gipoglikemiya, qon ivish xususiyatining susayishi
Narkotik analgetiklar	Nafas falaji
Salitsilatlar	Qon oqish

8.5. Emizish davrida dori vositalari bilan davolashning umumiy qoidalari

1. Ona sutining bola uchun ahamiyatini ko'zda tutib, bolani emizishdan vaqtincha tanaffus qilish uchun ona qabul qiladigan dorining chaqaloqqa haqiqatan xavfli ekanligini aniq bilish kerak.

2. Emizikli ona vrach tavsiya qilgan doridan tashqari dori qabul qilmasligi kerak.

3. Ona sog'lig'ining buzilishi. Ona qabul qilayotgan dorining nisbatan chaqaloqqa xavfi kam bo'lishi mumkin.

4. Imkon darajasida emizikli ona uchun beriladigan dorilar ona sutiga kam o'tadigan va chaqaloq uchun xavfsiz bo'lgani ma'qul.

5. Homiladorlik davrida emizikli davrga nisbatan chaqaloq uchun dorilar xavfliroq, chunki ko'p dorilar yo'ldosh to'sig'idan sut bezi to'sig'iga nisbatan oson o'ta oladi.

6. Sut bilan chaqaloq organizmiga tushadigan dori miqdori uni qabul qilish davrining uzoq yoki qisqaligiga bog'liq.

7. Emizish oldidan yoki emizishdan keyin tezda dori qabul qilinsa, dorining sutdagi miqdori keyingi emizishdan oldin kam bo'ladi. Dori sutka davomida bir marta qabul qilinayotgan bo'lsa uni kechqurun qabul qilgan ma'qul.

Sutga o'tadigan ba'zi dorilarning farmakokinetik ko'rsatkichlari (8.2-jadvalda) keltirilgan.

8.2-jadval

Ona suti bilan ajralib chiqadigan dorilarning farmakokinetik ko'rsatkichlari

Dorilar	Emizuvchi ona qonidagi dorining miqdori	Ona qonidagi yuqori miqdori	Sut / plazma nisbati	Sutdagi dorining eng yuqori miqdori vaqti, daqiqalarda	T ₅₀	Ona qabul qilgan dorining sutdagi miqdori, %
Sefazolin	2g venaga	1,51 mkg/ml	0,023	180	–	0,075
Diazepam	–	0,27 mkg/ml	0,68	3 kun	72	--
Digoksin	0,25mg	0,6–1 mg/m	0,9	240	12	0,07–0,14

Etanol	0.6 g/kg	7.7 mkg/ml	0.93	90	2.9	1
Izoniazid	300 mg	16.8 mkg/ml	1.6		–	
Litiy	300 mg	0.1–0.6 mkg/l	0.5		–	
Mctanol	70 mg/dn	0.36 mkg/ml	0.83		–	
Prednizolon	5 mg	26 mkg/ml	–	60	8.2	0.12
Propranolol	20 mg	10 ng/ml	0.56	180	–	0.03
Teofillin	4 mg/ml	4 mkg/ml	0.7	120	4	4

Eslatma: (–) ma'lumot yo'q.

Quyidagi dorilarni emizikli ayollarda ishlatish qat'iy man etiladi: indometatsin, oltin preparatlari, levomitsetin, tetratsiklinlar, bilvosita ta'sir qiluvchi qon ivishini susaytiruvchi dorilar, litiy tuzlari, yodidlar, estrogenlarning katta miqdori, o'smaga qarshi dorilar, atropin, ergotamin, vitaminlar A va D katta miqdorlarda.

Emizikli ayollarda ishlatilishi mumkin bo'lgan preparatlar: ibuprofen, naproksen, mefenam kislotasi, parasetamol, salitsilatlar, zamburug'larga qarshi antibiotiklar, sefalosporinlar, makrolidlar, metronidazol (kam miqdorlarda), penitsillinlar, linkomitsin, rifampitsin, furadonin, benzodiazepinlar, galoperidol, fenotiazinlar, barbituratlar (kam miqdorlarda), kortikosteroidlar (kam miqdorlarda), estrogenlar, tiouratsil, tiroksin, insulin, progesteron: antatsidlar, qayt qilishga qarshi dorilar, bisakodil, senadeks, aerezol ko'rinishdagi bronx kengaytiruvchilar, balg'am ko'chiruvchilar, kodein, intal, temir preparatlari, A, D (kam miqdorlarda), B va C vitaminlari.

Quyidagi dorilar sut ishlab chiqarishni kuchaytiradi: oksitotsin va uning unumlari, nikotin, askorbin, glutamin kislotalari, tiamin, pirroksan, serukal, teofillin, tokoferol, dopegit.

Ko'krak sutini ishlab chiqarishni susaytiruvchi dorilar: estrogenlar, progesteron, levadopa, oral kontratseptiv moddalar, bromkriptin, efedrin, furosemid, adrenalin, etanol, ergokriptin.

8.6. Chaqaloqlarda dori vositalari klinik farmakologiyasining o'ziga xosligi

8.6.1. Dorilarning soʻrilishi. Chaqaloqlik davrida (tugʻilgan dan keyingi bir oy davomida) oshqozon-ichak tizimi morfologik va funksional jihatdan katta oʻzgarishlarga uchraydi. Chaqaloqlarda (ayniqsa, chala tugʻilganda) oshqozon shirasining kislotaliligi kam, oshqozonning boʻshashi (evakuatsiyasi) sekin kechadi (6–8 oylikda kattalarnikiga tenglashadi), ichak harakati tez oʻzgaruvchan boʻladi.

Yuqorida aytilganlar chaqaloqlarda dorilarning soʻrilishiga taʼsir qiladi. Masalan, 15 kunlik chaqaloqlarda: rifampitsin, ampitsillin, sefaleksinlarning soʻrilishi sekinlashgan boʻlsa, aksincha, digoksin va diazepamning soʻrilishi kattalardan farq qilmaydi.

Jigar klirensi yuqori boʻlgan propranololning biologik oʻzlashtirilishi chaqaloqlarda katta yoshdagi bolalarga nisbatan kamroq boʻlsa-da, oʻz individualligiga ega.

Ichakda kechayotgan turli patologik jarayonlar ham dorilar soʻrilishiga taʼsir qiladi: masalan, ichak oʻsishdan qolganda sefaleksin, ich ketganda – ampitsillin, ich qotganda A va D guruhidagi vitaminlar soʻrilishi buziladi.

Chaqaloqlar mushagiga yuborilgan dorilarning soʻrilishi regionar qon aylanishiga bogʻliq. Chaqaloqlarda turli guruhdagi mushaklarda qon aylanishi har xil darajada boʻlganligi (masalan, shishlar boʻlganda) sababli dorilarning soʻrilishi turlicha boʻladi.

Rezorbtiv taʼsir olish maqsadida chaqaloqlarga dorini teri orqali yuborish rejalashtirilganda (masalan, glukokortikoidlar) kam zaharli dori shakllarini tanlash kerak. Chaqaloqlar terisiga sepish uchun chiqarilgan pudra (upa)lar tarkibiga kiruvchi bor kislotasi teridan soʻrilib chaqaloqda ich ketishga, (turli boʻyoqlar tarkibiga kiruvchi) anilin chaqaloq terisida yaxshi soʻrilib metgemoglobin; naftalan – gemoliz, kamqonlik va sariqlik (glukoza-6-fosfatdehidrogenazalar yetishmovchiligida) chaqirishi mumkin.

8.6.2. Dorilarning tarqalishi. Turli yoshdagi bolalarda dorilarning tarqalishidagi farq bola tanasidagi suyuqlik hajmiga (chala tugʻilgan bolaning – 86% foizi, normal tugʻilgan chaqaloqning – 75% foizini, 1 yashar bolaning – 65% foizga yaqin tana ogʻirligini suv hosil qiladi), dori moddalarining qon zardobi oqsillari va toʻqima qurilmalari bilan bogʻlanishi, qon aylanishi,

gistogematik tizimlar o'tkazuvchanligiga bog'liq. Masalan, moyda eruvchi narkotik og'riq qoldiruvchi, umumiy va mahalliy og'riq qoldiruvchilar, tinchlantiruvchi va uxlatuvchi moddalar bosh va orqa miya to'qimasidan yaxshi o'tadi va yuqori miqdorlarda to'planadi. Chaqaloq bosh miya to'qimasida katta yoshdagi bolalarga nisbatan morfin miqdori yuqori bo'ladi. Gipoksiya, asidoz va gipotermiya sharoitida yuqorida sanab o'tilgan moddalar markaziy asab tizimiga yaxshi o'tadi va yig'ilib qolishi sababli ular chaqaloqlarda og'riqsizlantirish maqsadida ishlatilmaydi, 6 oydan 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda kamroq miqdorda ishlatiladi.

Asidozda dorilarning tarqalishi ancha o'zgaradi: kislotali dorilarni to'qimalar tomonidan o'zlashtirilishi kuchayadi, ishqoriy dorilarniki esa, aksincha, susayadi. Siydik pH ortsa, aksincha salitsilatlarini ajralib chiqishi ortadi.

Hujayra tashqarisidagi suyuqlik chaqaloqlarda tana og'irligining 45% foizini (chala tug'ilganlarda esa – 50 foizini) tashkil qilsa, 4–6 yoshli bolalarda – 30% va 1 yoshda esa – 25% ga teng.

Bir kecha-kunduz davomida hujayra tashqarisida suyuqlik almashinuvi: emizikli bolalarda bu ko'rsatkich 50%, kattalarda esa 14% yaqin bo'ladi. Bu suvda eruvchi dorilarning tezda hujayra tashqarisidagi suyuqlikka o'tishiga va tezda chiqib ketishiga sabab bo'ladi.

Chaqaloqlarda yog' to'qimasi kam: chala tug'ilgan bolalarda bu ko'rsatkich – 3%, normal tug'ilgan bolalarda – 12%. 1 yoshdagi bolalarda – 30% va katta yoshdagilarda tana vaznining umumiy og'irligidan 15% ni tashkil qiladi. Dorilarning tarqalishida ularning suvda yoki yog'da eruvchanligi asosiy rol o'ynaydi. Suvda yaxshi eruvchi va qon zardobi oqsillari bilan kam bog'lanuvchi dori moddalari hujayra tashqarisidagi suyuqlikda tez tarqaladi va ularning qondagi miqdori tezda kamayadi. Shu sababli ba'zi vaqtlarda dorilar (sulfanilamidlar, benzilpenitsillin, amoksitsillin) miqdorini tana og'irligiga emas, balki hujayra tashqarisidagi suyuqlik miqdoriga qarab aniqlash ma'qul bo'ladi (8.3-jadval). Tana suvsizlanganda yoki karaxtlik (shok) da hujayra tashqarisidagi suyuqlik hajmi kamayadi, suvda eruvchi dorilarning

qon zardobidagi miqdori ko'payganligi sababli dorilarning salbiy ta'sir qilish xavfi ortadi.

8.3-jadval

Chaqaloq tug'ilgandan keyingi davrda dorilarning tarqalishi

Dorilarning nomi	Yoshi					
	1 haftali, chala tug'ilgan	1 haftali normal tug'ilgan	1-4 haftali	1-12 oyli	1-16 yoshli	Kattalarda
Diazepam	–	1,8	–	–	2,6	0,7–2,6
Digoksin	7,7	6–8	–	15,4	16,1	5,8
Gentamitsin	0,5	0,5	–	–	–	0,28
Kanamitsin	0,6–0,8	0,5–0,8	0,5–0,6	–	–	0,2
Fenilbutazon	–	–	0,25	0,16	0,15	0,02–0,15
Sulfalen	0,69	–	–	0,36	0,2	0,22
Teofillin	0,69	–	–	–	0,2–0,4	0,3–0,6

Eslatma: (–) ma'lumot yo'q.

Talvasaga qarshi, tinchlantiruvchi dorilar, trankvilizatorlarning tarqalishi (hujayradan tashqari suyuqlikda va umumiy tana suyuqligida) bolalarda kattalarga nisbatan yuqori bo'ladi.

8.6.3. Oqsil bilan bog'lanishi.

Quyidagi sabablarga ko'ra:

1. Chaqaloq qonida oqsil (albuminlar) kamligi.
2. Oqsillarning sifat o'zgarishlari.
3. Chaqaloqlar qonida moy kislotalari, gormonlar, bilirubin ko'p bo'ladi (onadan o'tgan), bular dorilarning oqsil bilan bog'dan siqib chiqarishi mumkin.

4. Chaqaloqqa bir nechta dori yuborilganligi sababli dorilar bir-birini oqsildan siqib chiqarish hisobiga dorining chaqaloq qonidagi sof miqdori ko'proq bo'lishi mumkin.

Chaqaloqlarda dorilarning oqsil bilan bog'lanishi buzilishi asidozda, uremiyada, nefrotik sindromda, organizmga ovqat bilan oqsil kam tushganda, shunidek ba'zi bir dorilardan zaharlanganda uchrashi mumkin.

Chaqaloqlarda dorilarning o'zi turli endogen moddalarning oqsil bilan birikishini buzishi mumkin. Masalan, sulfanilamidlar va

salitsilatlar albuminlar bilan yaxshi birikib, bilirubinni siqib chiqaradi.

Sof holdagi bilirubin osonlik bilan markaziy asab tizimidan (ayniqsa, asidoz, gipotermiya, gipoglikemiya sharoitida) yaxshi o'tib, ensefalopatiyaga sabab bo'lishi mumkin.

8.6.4. Dori vositalarining metabolizmi. Chaqaloqlarda sulfatlanish va oksidlanish (demetillanish ham) boshqa, metabolitik yo'llarga nisbatan faolroq kechadi.

Chaqaloqlarda ko'proq konyugatsiyalash jarayoni yaxshi o'rganilgan. Masalan, bola tana vazni hisobiga o'rtacha terapevtik miqdorda yuborilgan levomitsetin, uni konyugatsiyalovchi fermentlar yetarli bo'lmagan bolalarda «kulrang» sindromini paydo qilishi mumkin. Salitsilatlarini, indometatsin va nalidikson kislotalarini konyugatsiyalanishini buzilishi aniqlangan. Biroq, chaqaloqlarda parasetamol ajralib chiqishi kattalarnikiga yaqin turadi, chunki u sulfatlanadi.

Bolalarda (chaqaloqda) metabolitik jarayon quyidagicha tartibda faollik ko'rsatadi yangi tug'ilgan bolada sulfatlanish, demetillanish. Birinchi haftada – qaytalanish; birinchi oyda – asetillanish; ikkinchi oyda – glukuron kislotasi bilan konyugatsiyalanish; uchinchi oyda – gliksin, glutamin, sistein aminokislotalari bilan konyugatsiyalanish; 6 oyda – hamma metabolizm jarayonlari takomillashadi.

Chaqaloqlarda (ayniqsa, chala tug'ilganlarda) oksidlanuvchi gidroksidlanish sekin kechadi. shu sababli fenobarbital, lidokain, difenin va diazepamning organizmdan chiqib ketishi sekinlashadi. Masalan, diazepamning yarim ajralib chiqish davri yoshga qarab o'zgarib boradi (chala tug'ilgan chaqaloqlarda 38–120s, normal tug'ilgan chaqaloqlarda 22–46s, 1–2 yoshli bolalarda 15–21 soatga teng). Shu sababli, tug'ish arafasida ona qabul qilgan diazepam chaqaloqda anchagina miqdorlarda to'planib qolishi mumkin.

Chaqaloqlarda efirli gidrolizlanish sekin kechadi, chunki esterazalar faolligi yoshga bog'liq bo'ladi. Tug'uruq davrida mahalliy og'riq qoldiruvchi dorilar ishlatilganda chaqaloq

nafasining falajlanishi. bradikardiya chaqaloqda bu dorilarning metabolizmi susayganligidan darak beradi.

Chaqaloqlarda dorilar metabolizmiga yuqorida sanab o'tilgan bola yoshiga aloqador fiziologik jarayonlardan tashqari, boshqa ta'sir qiluvchi omillar ham bor (induktor va ingibitor dorilar). Fenobarbital chaqaloqlardagi fiziologik sariqlikni yo'qotadi, diazepam metabolitlari salitsilatlarni organizmdan ajralib chiqishini tezlashtiradi.

Turli kasalliklar va patologik jarayonlar organizmda dorilar metabolizmini qo'shimcha buzishi mumkin, bu esa o'z navbatida dorilarning farmakodinamik samaradorligini o'zgartirishi mumkin, natijada chaqaloqni ratsional davolash qiyinlashadi.

8.6.5. Yarim ajralib chiqish davri. Ko'pgina dorilarni yarim chiqib ketish davri davomli (uzoq) bo'lganligi sababli bu dorilarni kiritish (oralig'ini) uzaytirish kerak. Chala tug'ilgan chaqaloqlarda dorilarning yarim chiqib ketish davri eng uzoq bo'ladi, bola ulg'aygan sari bu ko'rsatkich kamayib borib, 1–2 oylikda katta odamdagini 50 foizni tashkil qiladi.

Individual o'ziga xosligi tufayli ba'zi bolalarda dorilarning yarim ajralib chiqish davri kattalarga nisbatan qisqa bo'ladi. (8.4-jadval).

8.6.6. Dorilarning chiqarilishi. Chaqaloqlarda buyrakning chiqarish faolligi sust (koptokchalarning filtrlash qobiliyati tana satxi birligiga hisoblaganda katta odamga nisbatan 30–40 foizni, kanalchalar filtratsiyasi esa 17 foizni tashkil qiladi), bu ikki jarayon chaqaloq o'sgan sayin takomillashib boradi.

8.4-jadval

Tug'ilgandan keyingi rivojlanish davrida bolalarda dori moddalarining yarim ajralib chiqish davri (soat)

Dori moddalari	Yoshi					
	1 hafta (chala tug'ilgan)	1 hafta (normal bola)	1–4 haftalar	1–12 oylar	1–16 yoshli	Kattalarda
Ampitsillin	3,6–6,2	2–4,9	1,7–2,8	–	–	1–1,8
Karbenitsillin	6,6	2,9–4,7	1,5–2,2	–	–	1
Sefaloridin	–	3,7–5,4	2,1	–	–	1–1,5
Sefalotin	2	2,4	–	0,3	0,2–0,3	0,5–0,9

Doksitsiklin	7,6	6,9		3,7	3,2-3,7	12-22
Gentamitsin	5,1-5,9	3,8-5,5	2,3-3,9	2,3-3	-	2,3
Kanamitsin	8-18	6-7,5	4-6	-	-	2
Metitsillin	2,43-3	1,3-3,3	1,2	0,9		0,4
Oksatsillin	1,5	1,5	1,2	1,1		0,7
Penitsillin	-	3,2	1,7	1,4	-	0,6-0,7
Fenilbutazon	-	-	27	17	20-40	76
Salitsilatlar*	-	4-11,5	-	-	2,3	2-3,5
Diazoksid	-	-	-	24	10-20	25-35
Digoksin	90	25-50	35-40	20-25	35	30-40
Fenobarbital	40-300	102-260	65-100	45-85	53-65	51-110
Fenitoin	-	17-60	-	-	5	15
Teofillin	30	-			1,8-4	4,5-6,7

Eslatma: * miqdorga bog'liq kinetika.

(-) ma'lumot yo'q.

Chaqaloqlarda, ayniqsa chala tug'ilganda, kanalchalar siydik ishlab chiqarish mexanizmi takomillashmagan. Chaqaloqlik davrida dorilarni ajralib chiqishi sust kislota va ishqoriy moddalar uchun tubular transport tizimini rivojlanish darajasiga bog'liq. Elektrolitlarni chiqarilishiga javobgar mexanizmlarning takomillashmaganligi siydik haydovchi dorilarga sezuvchanlikning o'zgarishida namoyon bo'ladi. Proksimal kanalchalar va Genli halqasi faolligining sustligi natriyning nefronni distal qismidagi so'rilishi yuqoriligi hisobiga qoplanadi. Chaqaloqlarda siydikning suyuqligi sezuvchi to'qimalarning adenogipofizga gormonlariga kam sezuvchanligi bilan tushuntiriladi. Aldosteron va reninning chaqaloq qonida ko'p bo'lishi ham bu gormonlarga sezuvchan to'qimalarning (retseptorlar) takomillashmaganligi bilan tushuntiriladi.

Chaqaloqlarda infuzion terapiya o'tkazilayotganda ularda suv va elektrolitlar chiqarishning o'ziga xosligini hisobga olish kerak. Elektrolitlar, ayniqsa sodda, kiritish chegaralangan bo'lishi kerak, chunki chaqaloqlarda natriyning ekskretsiyasi kamaygan. 3 kunlik chaqaloqlarga natriy yuborish tavsiya qilinmaydi. Suv va elektrolitlarning ushlanib qolishini hisobga olib, ayniqsa infuzion terapiya davrida chaqaloqlarga diuretiklar tavsiya etish lozim,

biroq retseptor qurilmalarning ularga sezuvchanligini pastligi hisobga olib, diuretiklar miqdorini (kattalarga nisbatan) ko'proq tavsiya etishga to'g'ri keladi. Bu aytilganlar tiazidlar uchun xos, Genli halqasiga ta'sir qiluvchi furosemidga va boshqa siydik haydovchilarga tegishli emas, chunki ularning samarasi dorining kanalchalar hujayrasida to'planishiga bog'liq emas. Koptokchalar filtratsiyasi va kanalchalar sekretsiyasi sustligi sababli chaqaloqlarda furosemidning yarim chiqarilish davri kattalarga nisbatan 8 marta (30–70 daqiqa o'rniga. 4–9 soatga teng) uzaygan bo'ladi. Furosemid bilirubinning oqsildan siqib chiqarishini va gepatotoksikligini ko'zda tutib furosemidni chaqaloqlarga qayta yuborishda ehtiyot bo'lish kerak. Chaqaloqlarda glukoza, aminokislotalar, siydik kislotalarni tashuvchi transport mexanizmlari ham takomillashmagan.

Chala tug'ilgan va normal chaqaloqlar buyraklar faolligining sustligi, antibiotiklar kinetikasining o'ziga xosligini belgilaydi (ayniqsa, ampitsillin, karbenitsillin, gentamitsin, sefalosporinlar va boshqa antibiotiklar). Chaqaloqlarda nitrofuranlarning chiqarilishi ham farqlanadi. Vodород ionlarining ko'pligi nitrofuranlarning qayta dissotsiatsiyalanishini va ularning yuqori darajada qayta so'rilishiga sabab bo'ladi. Soda critmasini oldindan yuborish (nitrofuranlarni) qayta so'rilishni kamaytiriladi.

Chaqaloqlarda buyrak ekskretsiyasida farqni ularga yurak glikozidlari yuborishda ham nazarga tutish kerak.

Chaqaloqlarda dorilarning qayta so'rilishi buyrak kanalchalarining morfologik faolsizligi bilan emas, aksincha, ulardagi biotransformatsiya jarayonlarining sustligiga bog'liq bo'lib, dorilar (ayniqsa, yog'da cruvchilari) ko'proq o'zgarmagan ko'rinishda chiqib ketadi, ular ko'proq qayta suriladi. Chaqaloqlarda siydik pH ning kamligi sut kislotalarning qayta so'rilishiga sabab bo'ladi.

Dorilar uchun buyrak ekskretsiyasining o'ziga xosligi sababli ksenobiotiklarning nefrotoksikligi katta amaliy ahamiyat kasb etadi. Ksenobiotiklarning nefrotoksikligi ularning buyrak to'qimasida to'planishi bilan bog'liq bo'lib, bu esa o'z navbatida faol tubular transport, qayta so'rilish jarayonlariga bog'liq,

amaliyotda ko'p holatlarda chaqaloqlarda ksenobiotiklarning nefrotoksikligi kamroq kuzatiladi. Keyingi yillarda kanalchalar ekskretsiyasini kuchaytiruvchi (siklometiazid, fenobarbital, ctakrin kislota) dorilar topilgan. Bu dorilar transport tizimi oqsilning transportlik faolligini oshiradi va kanalchalar oqsillariga yaqin ish bajaruvchi kanalchalar hujayrasi faolligini oshirishi mumkin. Folat kislotasi va piridoksin buyrak transport sistemasi takomillashuviga ta'sir qiladi, bu vitaminlar yetishmaganda buyraklar faoliyati buzilishida aniqlangan.

Yuqorida sanab o'tilganlardan tashqari, bolalarda dorilarning farmakodinamik samaradorligining va o'zgarishiga ta'sir ko'rsatadigan quyidagi omillar ham bor.

1. Bolalarda sezuvchan qurilmalardagi dorilarga sezuvchanlikda farq borligi, bolalarga beriladigan standart miqdorlarga sezuvchanlikning individualligini belgilaydi.

2. Bolalarda (ayniqsa chaqaloqlarda) adashgan asab faoliyatiga xos samara simpatik asab to'qimasiga xos samaraga nisbatan kuchliroq namoyon bo'ladi. Shu sababli parasimpatik asab ta'sirini susaytirish uchun masalan, bradikardiyada atropinni, aksincha simpatik asab tizimi faolligini oshirish uchun (masalan, adrenalin)ni ko'proq miqdorda yuborish kerak bo'ladi.

3. Chaqaloqlarda dorilarning salbiy ta'siri ba'zan irsiy buzilishlar natijasi bo'lishi mumkin. (Masalan, glukoza-6 fosfatdehidrogenazalar va boshqalar).

Shunday qilib, chaqaloqlarda dorilarning farmakokinetikasini o'ziga xosligi quyidagilardir:

1. Dorilarning oshqozon-ichak tizimidan so'rilishi katta yoshdagi bolalarga nisbatan sekinroq kechadi, shu sababli shoshilinch holatlarda dorilarni venaga yuborish tavsiya qilinadi.

2. Nozik va qon bilan yaxshi ta'minlangan teri orqali dorilar yaxshi so'riladi.

3. Chaqaloqlarda qon zardobida oqsillar kamligi, qonda dori moddasining sof holdagi miqdori ko'payib ketishiga sabab bo'lishi mumkin yoki dorilar bilirubin tomonidan oqsil bog'idan siqib chiqarilishi mumkin.

4. Metgemoglobin oson hosil bo'ladi va gemoliz yengil yuzaga keladi.

5. Bolalarda yog' qatlamining kamligi qon zardobida moyda cruvchi dorilar miqdorining ko'proq, suvda cruvchi dorilarning kamroq to'planishiga olib keladi.

6. Buyraklar bilan chiqib ketadigan moddalar sekinlik bilan chiqarilganligi sababli ularning sutka davomida kiritilishi orasidagi vaqt uzoqroq bo'lishi kerak, ayniqsa tug'ishning birinchi haftasi davomida.

7. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydigan dorilar yuborilganda jigar ferment tizimi faolligi pastligini hisobga olish kerak.

Digoksin, propranolol, teofillin, fenobarbital, difenin, karbamazepin, mikroblarga qarshi dorilar bolalarda o'ziga xos farmakokinetik ko'rsatkichlarga ega.

Digoksin – chaqaloqlarda ishlatiladigan asosiy yurak glikozidi. Tana og'irligi hisobida olinadigan miqdori turli yoshdagi bolalarda turlicha (8.5-jadval).

Bu fenomen digoksinning oshqozon-ichakdan so'rilishi turli darajadiligini, qon zardobi oqsillari bilan bog'lanishini o'ziga xosligini ko'rsatadi (miokard va qonda digoksin miqdori kattalarga nisbatan 2–3 marta yuqori). Biroq dorini oqsil bilan bog'lanishi va tarqalishi orasidagi tafovut bilan dori miqdorining yuqori (ayniqsa 1–11 oylikda) bo'lishini qisman izohlashi mumkin.

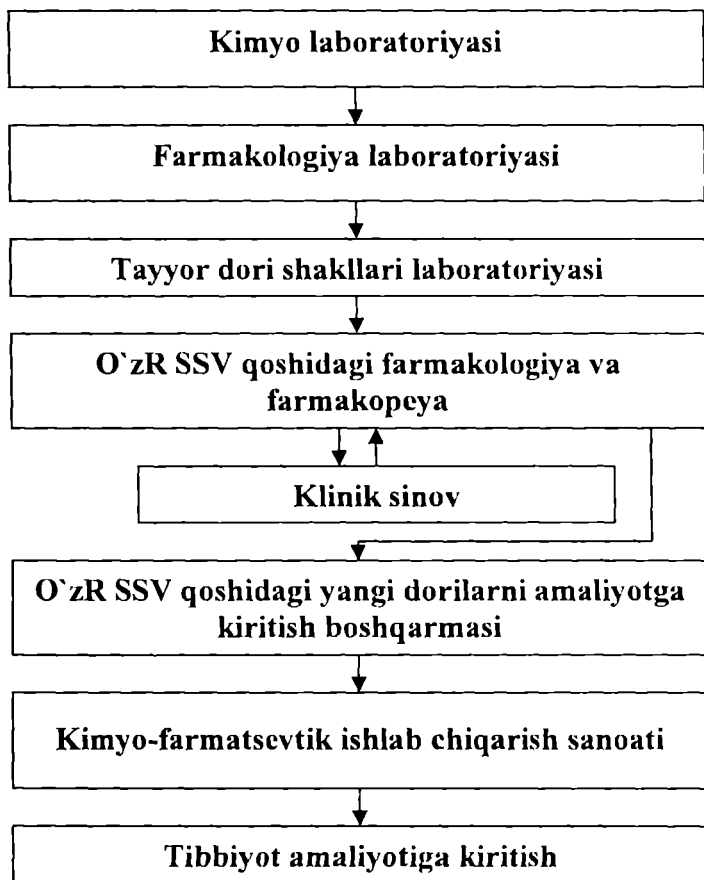
8.5-jadval

Digoksinning turli yoshdagi bolalarda o'rtacha farmakokinetik ko'rsatkichlari va miqdorlash rejasi

Ko'rsatkichlar/yoshi	3–9 kuntlik	1–11 oylik	2–5 yillik
Yarim chiqib ketish vaqti. (soat)	69	18	37
Zardob klirensi (ml/daq.kg)	1.8	10.7	5.8
Tarqalish hajmi (l/kg og'irlikka.)	7,5	16.3	16,1
Miqdori (mg/kg og'irlikka.)	11,1	22.8	17,3
Miqdorlash rejasi	0–6 oylik	11 yoshgacha	11 yoshdan yuqori bo'lgan bolalarga
Chala tug'ilgan bolalarga	10–12,5 mkg/kg og'irl.	–	katta yoshdagilardek
Normal tug'ilgan bolalarga	15–20 mkg/kg og'irl.	10–15 mkg/kg og'ir)	–

9-bob. Yangi dorilar qidirib topish va klinik sinovdan o'tkazish qoidalari

Farmakologiyaning taraqqiyoti to'xtovsiz yangi samarali va xavfsiz kimyoviy moddalarni qidirish, farmakologik o'rganish va amaliyotga kiritish bilan xarakterlanadi.



9.1-shakl. Dori vositalarining yaratilishi va amaliyotga kiritilishi tartibi.

Yuqoridagi shakldan ko‘rinib turibdiki, farmakologik faol modda izlash, tekshirish va amaliyotga kiritish, mashaqqatli, qimmatga tushuvchi uzoq jarayondir.

Yangi farmakologik modda izlash quyidagi yo‘nalishlarda olib borilishi mumkin.

9.1. Kimyoviy sintez

A. Maqsadli sintez (biofaol moddalarni; antimetabolitlar yaratish; aniq biofallikka ega bo‘lgan molekulani modifikatsiyalash; dori moddasi ta‘sir qiladigan substrakti strukturasi o‘rganish yo‘llari).

B. Empirik yo‘l (skrining tanlov yo‘li).

9.2. Dori xomashyodan (o‘simlik, hayvon mahsulotlari va minerallar)dan dori olish va uning individual moddasini ajratib olish (9.1-jadval).

9.1-jadval

Tabiiy xomashyolardan olinadigan dori vositalari

Preparatlar	Amaliyotda ishlatilishi	Xomashyo
Pilokarpin	Glaukomada ko‘z ichki bosimini pasaytiradi	O‘simliklar
Atropin	Silliq muskullarni bo‘shashtiradi	
Morfin	Og‘riq qoldiruvchi	
Kodein	Yo‘talga qarshi	
Digoksin	Kardiotonik	
Xinin	Bezgakka qarshi	
Vinkristin	Rakka qarshi	
Penitsillin	Antibiotik	Mikroblar, zamburug‘lar
Tetratsiklin	Antibiotik	
Lovastatin	Yog‘lar va xolesterinni kamaytiradi	
Siklosporin A	Immun tizilmalarni susaytiruvchi	
Aktinomitsin	Rakka qarshi	
Doksorubitsin	Rakka qarshi	
Insulin	Qand kasalligida ishlatiladi	Hayvon to‘qimalari
Paratireoidin	Qalqonsimon bez oldi bezlari yetishmovchiligida	

Pankreatin Sitarabin	Hazm fermenti Oq qon kasalida	Dengiz hayvonlari
-------------------------	----------------------------------	----------------------

9.3. Hujayra va gen injeneriya yo'li

Biotexnologiya – ko'p tarmoqli (molekular biologiya, genetika va immunologiya, kimyoning turli bo'limlari va texnik) fanlar majmuasi asosida mikroorganizmlar, hujayralar, o'simlik va hayvon to'qimalarini ekish yo'li bilan yarim sintetik, sintetik dorilar olish usuli.

Masalan, gormonlar (V Coli ekmasidan oshqozon osti bezi β - hujayrasi ishlab chiqaradigan – insulinni olish usuli).

Hayvonlarda o'tkazilgan tajribalar natijalariga ko'ra potensial dori moddalar Farmakologik qo'mitaga, klinik sinovdan o'tkazish uchun ruxsat olishga taqdim etiladi.

Yangi farmakologik moddani klinik sinovdan o'tkazishda quyidagi prinsiplarga rioya qilinadi (9.2-jadval).

9.2-jadval

Yangi dori vositalarini klinik tekshiruv prinsiplari

<p>Bir hil kasallik populatsiyasida Aniq tashxis va o'xshash kasallik og'irlik darajasi bilan Nazorat guruhi Dorilarni bir hil miqdorlash Farmakokinetik tekshiruv Tekshirilayotgan dori vositasiga xos sezuvchanlik va samara Samarani miqdoriy tahlillash Statistik tekshiruvga yetarli miqdorda tekshiruvlar Platsebo – «ikklamchi ko'r usullarni» ishlatish bilan o'tkazilgan tekshiruvlar Yangi dori guruhiga kiruvchi etalon preparat bilan solishtirish Yangi dori vositasi va etalon preparat bilan bir vaqtda tekshirish Tekshiruvni etik prinsiplariga amal qilish</p>

Dunyoning ko'pgina mamlakatlarida yangi dori moddasini klinik tekshiruv 4 fazada o'tkaziladi.

I faza. Kam sonli, ko'ngilli sog'lom odamlarda o'tkazilib, bunda dorini ko'zda tutilgan samara chaqiruvchi miqdori va dorining ba'zi farmakokinetik (surilishi, yarim chiqib ketish vaqti, metabolizmi) haqida ma'lumotlar olinadi.

II faza. Yangi dori modda ishlatishga tavsiya qilinadigan xastalik bilan og'rigan kam sonli bemorlarda o'tkaziladi. Bunda dori farmakodinamikasi («platsebo» olayotgan bemorlar guruhi ishtirokida) va farmakokinetikasi, kuzatilgan salbiy ta'sirlari o'rganiladi. Tekshiruv FKning maxsus klinikasida klinik farmakologlar ishtirokida o'tkaziladi.

III faza. Ko'p sonli populatsiya ichidan randomizlangan «tanlab olingan» nazorat guruhida o'tkaziladi. Bu fazada dorini samaradorligi va xavfsizligi («ikkilangan ko'r nazorat» guruhi ishtirokida) chuqur o'rganiladi.

Yangi dori guruhiga kiruvchi amaliyotga ishlatilayotgan analog bilan solishtiradi. Agar olingan klinik natijalar ijobiy bo'lsa, tekshiruv materialini Farmakologik qo'mitaga dorini ro'yxatdan o'tkazish uchun ruxsat olishga topshiriladi.

IV faza. Maksimal ko'p sonli bemorlarda tekshiriladi. Bu fazada ko'proq uzoq ishlatilganda uchrashi mumkin bo'lgan dori salbiy ta'siri va zaharligi hamda dorining uzoq muddatda ishlatilganda davolash samaradorligiga e'tibor beriladi.

Tekshiruv natijalari maxsus hisobot ko'rinishida dorini ishlab chiqarishga ruxsat olish uchun FK topshiriladi.

Yangi dori vositasi haqida to'liqroq ma'lumot olish maqsadida xalqaro ko'p markazli tekshiruv o'tkazish ham mumkin.

II QISM

XUSUSIY KLINIK FARMAKOLOGIYA

10-bob. Yurak va qon tomir sistemasiga ta'sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Bu guruhga kiruvchi dori vositalari amaliyotda yurak va qon tomir faoliyati buzilganda ishlatiladi va quyidagicha tavsiflanadi:

I. Yurak faoliyati buzilganda:

1) yurak yetishmovchilgida; 2) yurak ritmi buzilganda; 3) miokard qon aylanishi yetishmovchiligida ishlatiladigan dori vositalari.

II. Qon tomirlar tarangligiga ta'sir qiluvchi:

1) gipertenziya; 2) gipotenziya sindromida ishlatiladigan dori vositalari.

10.1. Kardiotrop moddalar – yurak faoliyatini kuchaytiruvchi dori vositalari.

1) yurak glikozidlari; 2) glikozid tuzilishiga ega bo'lmagan kardiotrop dori vositalari.

10.1.1. Yurak glikozidlari

Amaliyotda yurak mushaklarining qo'zg'aluvchanlik, qisqaruvchanlik, o'tkazuvchanlik va avtomatizm faoliyatlarining buzilishi yurak ishemik kasalligi, stenokardiya, miokard infarkti, miokarditlar, kardiopatiyalar, yurak qopqoqchalarining nuqsonlari, miokard distrofiyasi va xafaqon kasalligi, nafas yo'llarining surunkali kasalliklari, gipertiroz, qandli diabet, buyrak kasalliklari – ikkilamchi gipertoniyada kuzatiladi. Bu guruh dorilari asosiy kasallikning asorati: yurak-qon tomirlari yetishmovchiligi hamda aritmiyalar paydo bo'lgan holatlarda tavsiya qilinadi.

Yurak glikozidlari – dorivor o'simliklardan olinadigan preparatlar bo'lib, ular ikki qismdan: glikon (qandli) va aglikon (qand-siz) qismdan tashkil topgan. Glikon qismi yurak glikozidlarining

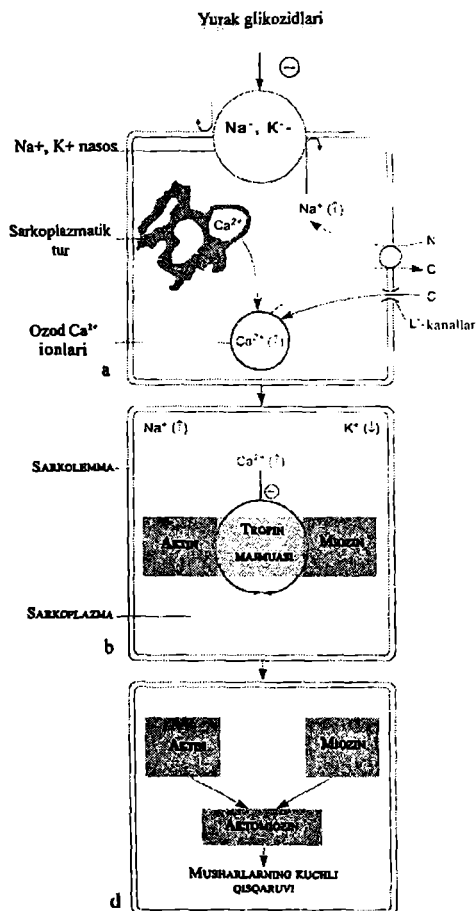
farmakokinetikasini, aglikon qismi esa uning farmakodinamikasini belgilaydi. Glikon qismining xususiyatlariga qarab, yurak glikozidlari 2 guruhga: 1) suvda eruvchilar va 2) yog'da eruvchilarga bo'linadi. Aglikon qismining xususiyatlariga qarab esa 2 guruhga: 1) kuchli inotrop hamda kuchsiz xronotrop (bradikardiya chaqirish xususiyati) ta'siriga ega bo'lgan; 2) kuchli xronotrop hamda kuchsiz inotrop ta'siriga ega bo'lgan guruhlar farqlanadi.

Farmakodinamikasi. Yurak glikozidlari ichki digitalis (kardiodiginlar) larga o'xshash ta'sir qiladi. Sarkolemmadagi Na^+ K^+ - ATF azani falajlaydi. Buning natijasida hujayra ichidagi natriy miqdorining ko'payishi, kalsiy miqdorining ham ortishi kuzatiladi. Kalsiy aktomiozinni tropomiozin depressiyasini yo'qotadi, miozin - ATF- azasini faollaydi, bu esa miofibrillar qisqarish kuchini oshiradi. ya'ni musbat inotrop samara chaqiradi. Yurak glikozidlarining bu ta'siri Na^+ K^+ - ATF aza taxminan 35% ga falajlanganda kuzatilsa, bu ferment faolligi 60% ga falajlanganda zaharlanish belgilari kuzatiladi.

Yurak glikozidlari hujayra ichidagi kaliyga ham ta'sir qiladi, kaliy ionlari makroerglar va qisqarish oqsillari hosil bo'lishini, hujayra qobig'ining qutblanishini, hujayra ichidagi asidoz, hujayra tashqarisidagi alkalozni yo'qotishda katta ahamiyatga ega.

Yurak glikozidlarining davolovchi miqdori hujayra ichida kaliy miqdorini ko'paytiradi, bu esa yurak-qon tomirlar yetishmovchiligi natijasida kuzatiladigan aldosteron ko'payishini kamaytiradi.

Yuqorida sanab o'tilgan miotsitlardagi ion va moddalar almashinuvining faollashuvi yurak glikozidlari inotrop ta'sirining asosini tashkil qiladi (10.1-rasm).



10.1-rasm. Yurak glikozidlarining karditonik ta'sir mexanizmi:
a-b-d yurak glikozidlari ta'sir bosqichlari; minus – falajlovchi ta'siri;
(↑) – ionlar miqdorini ko'payishi; (↓) – ionlar miqdorini kamayishi.

Yurak glikozidlari yurak yetishmovchiligi, giposistoliya belgilarini, yo'qotish bilan birga yurak urishlari sonini kamaytiradi, ya'ni manfiy xronotrop ta'sir ko'rsatadi (10.1-jadval).

**Yurak yetishmovchiligida yurak
glikozidlarining samarasi**

Yurak faoliyati ko'rsatkichlari	Yurak yetishmovchiligida qon tomir tizilmasidagi o'zgarishlar	Yurak yetishmovchiligida yurak glikozidlarining samarasi
Yurak faoliyatidagi o'zgarish		
Sistola	Pasayadi	Kuchayadi va qisqaradi
Diastola	Qisqaradi	Uzayadi
Yurak chegaralri	Kattalashadi	Normaga yaqin (kamayadi)
Bir martalik hajm	Kamayadi	Ko'payadi
Daqiqalik hajm	Kamayadi	Ko'payadi
Yurak urishlar soni	Ko'payadi	Kamayadi
Yurak o'tkazuvchi sistemasida impuls o'tishi	Qisqaradi	Uzayadi
Qon aylanishidagi o'zgarishlar		
Venoz qon bosimi	Ko'payadi	Normaga yaqin (kamayadi)
Arterial qon bosimi	Ba'zan kamayadi	Normaga yaqin (ko'payadi)
Yurakni qon bilan ta'minlanishi	Yetarli emas	Normaga yaqin (yaxshilanadi)
Aylanayotgan qon hajmi	Ko'payadi	Normaga yaqin (kamayadi)
Qon aylanishiga bog'liq a'zo va to'qimalardagi o'zgarishlar		
To'qimalarda hujayra tashqarisidagi suyuqlik	Shishlar	Shishlarning yo'qolishi
Siydik ajralishi	Kamayadi	Normaga yaqin (ko'payadi)
Jigar, oshqozon-ichak kanali faoliyatidagi o'zgarishi	Buzilgan (venalardagi dimlanish hisobiga)	Normaga yaqin

Bularning bu ta'siri ko'proq sistola davrida yurakdan haydalayotgan qon hajmining ortishi va uning aorta yoyidagi va karotid sinusdagi baroretseptorlarga ta'siridan bo'lib, bu o'z navbatida adashgan asab tolasi markazini qo'zg'atadi, bu esa o'z navbatida yurak urishlari sonini kamaytiradi. Bularning manfiy xronotrop ta'siri digitalisda ko'proq namoyon bo'ladi.

Yurak urishlar sonining kamayishi diastola davrida miokardning energetik imkoniyatini yaxshilaydi, bu esa miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojini qondiradi. Bu o'z navbatida kalsiy ionlarini hujayradan hujayra tashqarisiga hamda sarkoplazmatik retikulum va mitoxondriylarda kamayishiga sabab bo'ladi. Shu sababli ular gipodiasoliyani yo'qotadi, ya'ni energiya sarfini kamaytiradi.

Yurak glikozidlarining miqdori sekin-asta ko'payib borganda manfiy dromotrop (yurak atrioventrikular va sinoaurikular o'tkazuvchanligining sekinlashuvi) ta'siri kuzatiladi. Yurak glikozidlarining bu ta'siri ularning yurak o'tkazuvchi yo'llariga to'g'ridan to'g'ri va adashgan asab tolasining qo'zg'alishi bilan bog'liq.

Yurak glikozidlarining musbat batmotrop ta'siri esa ularning zaharlovchi miqdorlarda yurak bo'lmachalari va qorinchalarida o'tkazuvchi tizim hujayralariga qo'zg'atuvchi ta'sir qilishiga bog'liq bo'lib, geterotrop o'choqlarning kelib chiqishiga olib keladi.

Farmakologik samarasi

1. Yurakning daqiqalik hajmini ko'paytiradi.
2. Venoz dimlanishni kamaytiradi, bu yurakka oqib kelayotgan venoz qonni (oldingi zo'riqishni) kamaytiradi, bu o'z navbatida diastola davrida o'ng qorinchaning cho'zilishini va zo'riqishini kamaytiradi.
3. Buyraklarda qon aylanishini yaxshilash hisobiga siydik ajralishini ko'paytiradi.
4. Katta qon aylanishi venoz tizimida dimlanishni yo'qotish va gidrostatik bosimni kamaytirish hisobiga shishlarni kamaytiradi.
5. Qon qoldiq hajmining kamayishi, diastola davrida yurak qorinchalarida bosimni kamaytirish hisobiga yurak toj qon tomirlarining qon bilan ta'minlanishini yaxshilaydi.

6. Katta qon aylanish tizimida qon aylanishining yaxshilanishi, kichik qon aylanishi tizimida bosimni kamaytiradi, bu o'z navbatida o'pka shishini oldini oladi va kamaytiradi va gaz almashinuvini yaxshilaydi.

7. Arterial qonda kislorodning ortishi kuzatiladi, karbonat kislota pasayadi, bu nafas va yurak-qon tomirlari ishini boshqaruvchi markazlar ishini pasaytiradi va tomirlarning umumiy periferik qarshiligi keyingi zo'riqishni ham kamaytiradi.

Farmakokinetikasi. Yurak glikozidlari me'da-ichak tizimini qitiqlashi, ovqat moddalari tarkibidagi ikki valentli elementlar va me'da shirasini pasaytiruvchi dorilar, aminoglikozidlar, tetratsiklinlar, xolestiramin bilan so'rilmaydigan birikmalar hosil qilganligi uchun ularni ovqatdan 1–1,5 soat, yuqorida sanab o'tilgan dorilardan 2–3 soat keyin ichish tavsiya qilinadi.

Digoksinning biologik o'zlashtirilishi 60–80%, digitoksinniki 95–97%, strofantinniki 3–5% ni tashkil qiladi. I–II darajali yurak-qon tomirlar yetishmovchiligi bu ko'rsatkichlarga ta'sir qilmaydi, III darajada esa ularning so'rilishi kamayadi.

Qon zardobi oqsillari bilan bog'lanishi ularning suvda yoki moyda eruvchanligiga bog'liq bo'ladi: bu ko'rsatkich digitoksin uchun – 95% ga, digoksin uchun 20–30% va strofantin uchun 0–3% ga teng. Buyrak, jigar kasalliklarida, gipotrofiyada, qondagi kreatinin, qoldiq azot, siydikchil (mochevina), bilirubin oshib ketganda va ba'zi bir dorilar bilan bir vaqtda berilganda ularning oqsillar bilan bog'lanish darajasi kamayadi.

Yurak glikozidlari hamma to'qimalarga kiradi, ularning to'planish darajasi to'qimalarning qon bilan ta'minlanish darajasiga, oqsillar, moylarning miqdoriga va maxsus sezuvchi qurilmalarning to'planganligiga bog'liq.

Digitoksin ichilganda samarasi 2–3 soatdan keyin, digoksinniki –0.5–1 soatda (venaga yuborilganda 10–20 daqiqadan keyin) vujudga keladi. Ularning eng yuqori samarasi esa 8–12 s. 1–2 s va 0,5–1,5 s dan keyin kuzatiladi.

Digitoksin ko'proq jigarda biotransformatsiyaga uchraydi va faolsiz yoki faolligi kam metabolitlar ko'rinishida (80% yaqin) va 20 % safro suyuqlig'i bilan ajralib chiqadi; digoksin (90%),

strofantin esa (60%) o'zgarmagan holda buyraklar, 40 % esa safro suyuqlig'i bilan chiqib ketadi.

Yurak glikozidlari yuborish yo'lidan qati nazar enterogepatik aylanish xususiyatiga ega, bu esa ularning chiqib ketishini vaqtini uzaytiradi.

Ularning sutkalik chiqib ketish miqdorining kattaligi eliminatsiyasi koeffitsiyenti bilan o'lchanadi, bu kattalik digitoksin uchun 7–10%, digoksin uchun – 20–35%, strofantin uchun esa 40–50% teng.

Buyrak yetishmovchiligida digoksin miqdorini kamaytirish talab qilinadi, chunki preparat asosan buyraklar orqali o'zgarmagan holda chiqib ketadi. Endogen kreatinin miqdori 50 ml/daqiqagacha kamayganda uning erishilgan samarani saqlab turuvchi miqdorini 1/3–1/2 qismga kamaytirish kerak bo'ladi. Digoksin miqdorini aniq bemor uchun quyidagi empirik formula: $(K_{el}=14+CL_{kr}/5)$ bo'yicha aniqlash mumkin. K_{el} – aniq bemorning eliminatsiya koeffitsiyenti; CL_{kr} – bemorning endogen kreatinin klirensi (ml/daqiqa).

Digitoksinning yarim ajralib chiqish vaqti – 8–9 kun, digoksinniki taxminan 34–36 s. strofantinniki – 8 soatga teng.

Erishilgan samarani saqlab turuvchi miqdori to'xtatilgach digitoksinning terapevtik samarasi 21 kun davomida, digoksinniki – 7 kungacha, strofantinniki esa 3 kungacha saqlanadi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Yurak glikozidlari – kaliy preparatlari, vitaminlar, steroid anabolizantlar, kaliy oratat, riboksin bilan sinergist hisoblanadi.

Yurak glikozidlarini siydik haydovchi dorilar va angiotenzin ingibitorlari bilan ham qo'shib ishlatish mumkin.

Yurak glikozidlarini tiazid diuretik dorilari bilan ishlatiladi (kalsiy miqdorining ko'payishi va magniy, kaliy miqdorining kamayish xavfi) yurak glikozidlaridan zaharlanishni kuchaytirishi mumkin. Nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar, sulfanilamidlar, geparin, bilvosita antikoagulantlar (yurak glikozidlarini oqsil bilan bog'dan siqib chiqaradi va yurak glikozidlaridan zaharlanish xavfini oshiradi); adrenomimetiklar va ksantinlar (yurak glikozidlariga sezuvchanlikni oshirib zaharlanish xavfini oshiradi); antatsidlar, xolestiramin, aminoglikozidlar, tetratsiklinlar

yurak glikozidlarini bog‘lab olib ularning surilishini va biologik o‘zlashtirishini kamaytiradi.

Jigar fermentlari induktorlari (fenobarbital, difenilgidantion, butadion, rifampitsin va boshqalar) yurak glikozidlari samarasini kamaytiradi.

Ishlatilishi:

1. Surunkali sistolik yurak yetishmovchiligini davolashda yoki qon hajmining ko‘payishi bilan bog‘liq (yurak qopqoqchalari yetishmovchiligi, qorinchalar orasidagi nuqson, Batalov yo‘lining ochiq qolishi) natijasida kelib chiqadigan yurak zo‘riqishini davolash uchun ishlatiladi.

O‘pka arteriyasi stenozi, aorta koarktatsiyasi, xafaqon kasalliklaridan keyin kelib chiqqan yurakning sistolik surunkali yetishmovchiligida yurak glikozidlarining samarasi kamroq, ekssudativ perikardit, miokard o‘smalari, kavak vena qon tomirlarining bosilishi, yurak qorinchalari xilpillashidan va titrog‘i natijasida kelib chiqqan surunkali yurak yetishmovchiligida samarasi kam.

2. Yurak bo‘lmachalari taxikardiyasida digoksin va digitoksin afzalroq, chunki bular yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda yurak bo‘lmachalarining titrashini oldini oladi.

3. Yurak glikozidlari o‘pka shamollashi, toksikozlar, turli zaharlanishlarda, yurak revmatizmidan keyin kelib chiqadigan yurak yetishmovchiligining oldini olish uchun ham tavsiya qilinadi.

Keyingi paytlarda organizm uchun xavfsizroq yangi dorilar (masalan, angiotenzinni konvertatsiya qiluvchi ferment ingibitorlari) paydo bo‘lishi sababli, o‘tkir yurak yetishmovchiligida yurak glikozidlari tavsiya etilmaydi, chunki bu holatlarda ularning samarasi 0,5–1,5 soatdan keyin kuzatiladi.

Yurak glikozidlari bemor hayotini va davomiyligini uzaytiradi.

Ishlatishga monelik. Kuchli bradikardiya, guruhli ekstrastoliya, gipokaliyemiya, atrioventrikular o‘tkazuvchanlikning buzilishi, yurak glikozidlarini ishlatmaslikka nisbiy ko‘rsatmalar hisoblanadi.

Gipertrofiya miokardiopatiya, jumladan, qandli diabetsi bor onalardan tugʻilgan chaqaloqlardagi zaharlanish belgilari yurak glikozidlarini ishlatmaslikka monelik qiladigan hollar hisoblanadi.

Samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish:

1. Laboratoriya usullari: yurak glikozidlarining qonda terapevtik miqdorini aniqlash, bu koʻrsatkich digitoksin uchun – 20–30 ng/ml, digoksin uchun –1,5–2,5 ng/ml, va strofantin uchun 3–5 ng/ml ga teng.

Eritrotsitlardagi Na^+/K^+ nisbati koeffitsiyentini aniqlash. Yurak glikozidlari berilgach bemordagi bu koʻrsatkichni 30–40% ga ortishi bemor qonida terapevtik miqdor hosil boʻlganligini koʻrsatadi.

2. Paraklinik: PQ oraliqining 0,14–0,15 m/sck ortishi. T-tishchasining oʻzgarishiga qarab endokard ostidagi koronar qon aylanishi haqida fikr yuritish mumkin. Exokardiografiya yoʻli bilan chap qorincha dilyatatsiyasi, qon haydash quvvati, oxirgi diastolik qon hajmi, miokard qisqarishining oʻziga xosligi haqida hamda chap qorincha kengayishi (anevrizmasi) yurak qorinchalarida tromb borligi yoki perikardda suyuqlik borligi haqida ham maʼlumot olish mumkin. Exokardiografiya sistolik va diastolik yurak qorinchalari yetishmovchiligini aniq koʻrsatadigan noinvaziv usul hisoblanadi: kichik qon aylanishi tizimidagi qon dimlanishi belgilarini rentgen tekshiruvi yordamida aniqlash mumkin.

3. Klinik belgilari: nafas yetishmasligi (taxipnoe), kechasi zoʻrayadigan havo yetishmasligi xuruji (ortopnoe)ning kamayishi, yurak urishlar sonini normallasuvi, puls farqi (defitsit)ning yoʻqolishi, yurak chegarasining kichrayishi, oʻpkada xirillash belgilarining yoʻqolishi, koʻkarish, shishlar kamayishi; jigarning kichrayishi, siydik miqdorining koʻpayishi, tana oraliqining kamayishi, boʻyin venalari boʻrtib qolishining yoʻqolishi.

Yurak glikozidlarini miqdorlash ikki bosqichdan: birinchi bosqichda miokardni toʻyintirish (digitalizatsiya) yaʼni terapevtik miqdor hosil qilishdan iborat. Digitalizatsiya meʼyori haqida yuqoridagi klinik belgilarga qarab xulosa chiqariladi.

Yurak glikozidlaridan zaharlanish. Yurak glikozidlarining terapevtik taʼsir doirasi kichik boʻlganligi sababli yurak glikozidlari olayotgan 4 bemorning bittasida zaharlanish kuzatiladi.

Zaharlanish koʻproq miokard, markaziy asab tizimidagi va boshqa toʻqimalardagi Na^+ , K^+ -ATF-aza 60% gacha falajlanganda kuzatiladi.

Yurak glikozidlari zaharlovchi miqdorlarda miotsitlardan natriy chiqib ketishini va kaliy ioni hujayraga kirishini buzadi, bu oʻz navbatida kalsiy ionlarining koʻpayishiga va diastola davrida kalsiyning toʻplanishiga sabab boʻladi. Kalsiy miqdorining ortishi lizosomalardan turli proteolitik fermentlar chiqishini kuchaytiradi, bu esa miokarddagi buzilishlarga sabab boʻladi va nekroz oʻchoqlari paydo boʻladi, bu esa giposistoliya sabablaridan biri hisoblanadi.

Kaliy – yurak glikozidlarining antagonisti, chunki kaliy ham natriy ATF-aza faolligini susaytiradi, kalsiy esa – sinergisti hisoblanadi.

Gipodiastoliya va giposistoliya natijasida yurakning qonni haydash qobiliyati buziladi, bu diastolik qoldiq qon miqdorining koʻpayishiga, natijada endokard ostida qon aylanishi buzilishiga olib keladi, ishemiya chuqurlashadi. Yurak urishlari soni kamayib borishi yurakdan qon haydashni kamayib borishini toʻldirolmaydi va qon aylanishining buzilishiga sabab boʻladi.

Yurak glikozidlaridan zaharlanish belgilari

1. 50–90% yurak qon tomirlari tomonidan buzilishlar: bradikardiya, PQ oraligʻining uzayishi, T-tishining manfiy boʻlishi, boʻlmachalar ekstrasistoliyasi, yurak boʻlmachalari taxikardiyasi, koronar (toj) tomirlar qon aylanishining buzilish belgilari.

2. 75–90% hollarda ishtahaning yoʻqolishi, koʻngil aynishi, qayt qilish, ich ketish, qorinda ogʻriq belgilari kuzatilishi mumkin.

3. 30–90% hollarda charchash, bosh ogʻrishi, koʻz rang ajratish qobiliyatining pasayishi, qoʻrqish, alaxsirash, gallutsinatsiya, talvasalar tutishi bilan kechishi mumkin.

4. Kamdan-kam hollarda trombotsitopeniya, allergik vaskulit, bronxlar qisqarishi, ginekomastiya bilan kechadi.

Zaharlanishni davolash:

1) yurak glikozidlaridan zaharlanganda dori yuborish to'xtatiladi, oshqozon-ichak tizimi doridan tozalanadi (qayt qildiruvchilar, adsorbentlar, tuzli surgilar) tayinlanadi;

2) yurak glikozidlari antidotlari – unitiol, didjibaynd (digitalis glikozidlariga antitelolar yoki ularning Fab-parchalari);

3) venaga kaliy xlorid, panangin, qutblovchi (kaliy xlorid, insulin va glukoza) suyuqlik yuboriladi.

Yurak glikozidlaridan zaharlanishning og'ir ko'rinishlarida dori berish to'xtatiladi, antidotlar (unitiol), qayt qilishni kamaytiruvchi (metoklopramid, domperidon), giperkaliyemiya hodisalarini kamaytiruvchi (insulin va glukoza, magniy tuzlari), aritmiya, ekstrasistoliyalarga qarshi (kalsiy blokatorlari – miokard va qonda kalsiy miqdorini kamaytiradi), difenin, atropin, lidokain, verapamil, tinchlantiruvchi preparatlar (fenobarbital va aminazin) tavsiya etiladi.

10.2. Glikozid tuzilishiga ega bo'lmagan kardiotonik dori vositalari

Yurakka quyidagi guruh dori vositalari ham kardiotonik ta'sir ko'rsatadi:

a) β_1 -adrenoqurilma faollovchilari (dopamin, dobutamid, antigipertenziv dorilariga qara);

b) fosfodiesterazalar falajlovchilari (amrinon, milrinon);

d) IAPF – ingibitorlari – kaptopril, enapril va b.lar (qon tomirlarini kengaytiruvchi dorilarga qara).

Keyingi yillarda yurak urishlar sonini oshirmaydigan, yurak ritmini buzmaydigan va arterial qon bosimiga ta'sir qilmaydigan, yurak toj qon tomirlarini kengaytiruvchi va miokardni kislorodga talabini oshirmaydigan dori vositalari sintez qilish ustida tinmay ilmiy ishlar olib borilmoqda.

Yuqoridagi talablarga qisman javob beradigan dori amrinon (bispiperidin unumi)dir.

Yurak glikozidlari va katexolaminlardan farqli o'laroq, amrinonni kardiotonik ta'sir mexnazimi miotsitlarda kalsiy ionlari va sAMF miqdorini ko'paytirishga bog'liqligi aniqlangan.

Amrinon yurak glikozidlari samarasiz bo'lgan yurak yetishmovchiligi bor bemorlarga tavsiya etiladi. Venaga va ichishga beriladi, ichishga berilganda ta'siri 4–7 soat davom etadi. Biroq amrinon ko'proq (trombotsitopeniya, ko'ngil aynishi, qayt qilish, sariqlik, gipotenziya) kabi salbiy ta'sirlar chaqirganligi sababli ishlatish chegaralangan. Tuzilishi va ta'siri jihatdan unga o'xshash preparat milrinon. U faolroq, trombotsitopeniya chaqirmaydi.

11-bob. Yurak ritmining buzilishiga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Bu guruhdagi dorilar aritmiya sababini (steroid, nosteroid yallig‘lanishga qarshi, miokardda elektrolit va energetik modda almashinuvini yaxshilovchilar, tinchlantiruvchi dorilar, qonda kalsiy miqdorini normallashtiruvchi moddalar) yo‘qotuvchi va xaqiqiy aritmiyaga qarshi guruhdagi dorilarga bo‘linadi.

Yurak ritmi buzilganda ishlatiladigan dorilar tasnifi:

I. Kardiomiotsitlar ion kanallarini falajlovchi dori vositalari, bular o‘z navbatida quyidagi guruhlariga:

I. Natriy kanallarini falajlovchilar (membranalarni mustahkamlovchilar):

IA sinf – xinidin sulfat, novokainamid, dizopiramid, aymalin.

IV sinf – lidokain, difenin.

IS sinf – aymalin, moritsizin, etatsizin, bonnekor, propafenon.

II. L-tipidagi kalsiy kanallarini falajlovchilar (IV guruh, verapamil, diltiazem va b. lar)

III. Yurak efferent retseptor qurilmalariga ta’sir qiluvchi dori vositalari.

Adrenergik qurilmalar ta’sirini susaytiruvchi (II guruh)

β -adrenofalajlovchilar (anaprilin va b.)

Adrenergik qurilmalar ta’sirini oshiruvchilar, β -adrenomimetiklar (izadrin).

Simpatomimetiklar – Efedrin gidroksid.

IV. Kaliy kanallarini falajlovchilar (III guruh, amiodaron, ornid, sotalol).

Xolinergik ta’sirini susaytiruvchi dori vositalari.

M-xolinofalajlovchilar – Atropin sulfat.

V Antiaritmik faollikka ega bo‘lgan boshqa dorilar (kaliy, magniy preparatlari, yurak glikozidlari, adenozin).

Yuqoridagi dori guruhlari klinikada ishlatilishiga qarab **taxiaritmiya** va **ekstrasistolialarda** ishlatiladigan (natriy, kaliy, kalsiy kanallari va β -adrenoqurilmalarni falajlovchilari, digitalis, adenozin, kaliy, magniy preparatlari); **bradiaritmialar** va **yurak**

oʻtkazuvchanligi buzilganda (M-xolinoqurilmalarni falajlovchilar va β -adrenomimetiklar).

11.1-jadval

Aritmiyaga qarshi dori vositalarining asosiy taʼsir yoʻnalishlari

Gurub va modda	Falajlaydi				
	Ion kanallari			Qurilmalar	
	Na ⁺	Ca ²⁺	K ⁺	β -AP	m-XP
Na⁺ kanallarini falajlovchilar					
Xinidin	+++		++		+
Novokainamid	+++		++		
Dizopiramid	+++		++		+
Lidokain	+				
Flekainid	+++				
Propafenon	+++				
Etmozon	+++				
Kaliy kanallarini falajlovchilar (repolyarizatsiyani uzaytiruvchilar)					
Amidaron	+	+	+++	++	
Ornid			+++	q.a.	
Sotalol			+++	+++	
L-tipidagi kalsiy kanallarini bloklovchilar					
Verapamid	+	+++			
Diltiazem		++			
β-adrenoqurilma falajlovchilari					
Anaprilin				+++	

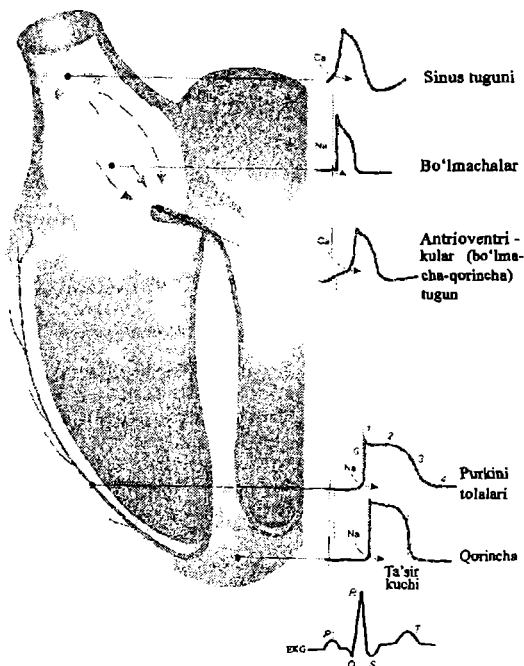
Eslatma. AR-adrenoqurilma; XR – xolinoqurilmalar; QA – qisman agonist. (+) lar soni moddalarning falajlovchi faollik darajasini koʻrsatadi. Amaliyotda koʻproq ikkita guruhdagi dorilari qoʻshib ishlatiladi.

90% holatlarda yurak ritmining buzilish sababi (YUIK, miokardit, kardioskleroz, yurak qopqoqchalari kasalliklari), qolgan hollarda infeksiya yoki toksik – allergik omillar (revmatizm, virusli infeksiya), yurak glikozidlari, ftoroton, siklopropan, ksantinlar, aritmiyaga qarshi dorilardan zaharlanish; elektrolitik

(gipokaliyemiya, gipomagniyemiya, giperkaliyemiya, gipokalsiyemiya) buzilishlar; gormonal buzilishlar; tugʻma patologiyalar Volf – Parkinson – Uayt (VPUS) sindromi.

Chaqaloqlarda yurak ritmi buzilishining sababi gomeostaz buzilishidan boʻlishi mumkin, chunki bu yoshdagi bolalarda miokardning organik oʻzgarishlari uchramaydi. 1–2 yoshli bolalarda boʻlmachalar aritmiyasi koʻproq uchraydi va bu embrionlik davrida impuls oʻtkazuvchi yoʻllarning saqlanib qolganligidan boʻladi.

Aniqlanganki, sinus va atrioventrikular tugunning distal qismi «sekin» qoʻzgʻaladigan, qolgan qismlar esa «tez» qoʻzgʻaladigan hujayralardan iborat. Yurak ritmi R-avtonom «sekin» hujayra faolligi bilan aniqlanadi.



11.1-rasm. Yurak oʻtkazuvchi tizilmasi

Belgilar. 0–4 taʼsir potentsiali fazalari: 0 – tez depolarizatsiya; 1–3 repolarizatsiya fazalari; 4 – sekin (diastolik) depolarizatsiya.

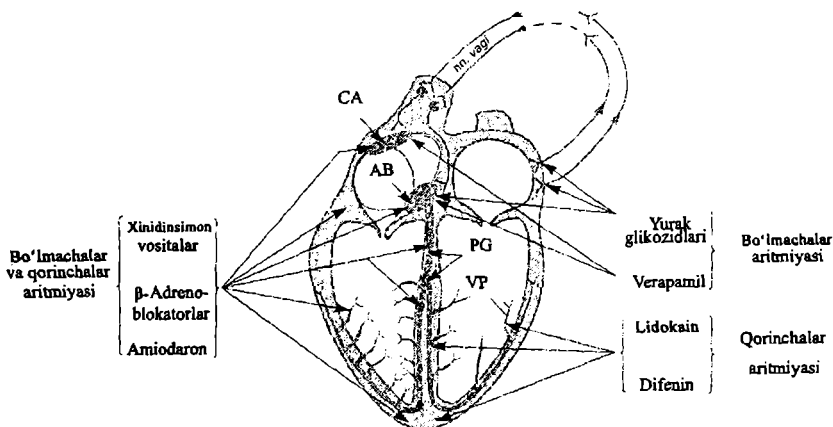
Tinchlik davrida R-hujayraga «sekin» kanallari orqali kalsiy kirishi natijasida oʻz-oʻzidan qutbsizlanadi (potensial taʼsirning 4-fazasi). Bu hodisa chegara (busagʻa) darajasiga yetganda hujayra qobigʻining kalsiy va natriy ionlari uchun oʻtkazuvchanligi koʻp marta ortadi va ular «tez» kanallar orqali hujayraga kiradi va tezlik bilan qutblanish (potensial taʼsirning O fazasi) boshlanadi. Shundan soʻng hujayra qobigʻining qutbsizlanishi boshlanadi (11.1-rasm). Bu jarayon 3-bosqichda oʻtadi:

- tez (1- bosqich), hujayraga xlor ionlari kirishi bilan bogʻliq;
- sekin (2-bosqich), kaliy ionlarining chiqishi va sekinlik bilan kalsiy ionlarining kirishi;
- kech (3-bosqich) Na , K – ΔTF aza faolligiga bogʻliq boʻlib, hujayradan natriy chiqib ketadi, kalsiy esa kiradi. Bu jarayon bilan bir vaqtda ortiqcha kalsiyning hujayradan mitoxondriyda va sarkoplazmatik retikulumda toʻplaydigan kalsiy nasosi ham ishlaydi.

R-hujayralarda kechayotgan qutbsizlanish jarayonining tezligi vegetativ asab faoliyatiga bogʻliq: simpatik asab faolligining kuchayishi kalsiy (va natriy) ning hujayraga kirishini koʻpaytiradi yoki spontan qutblanishni tezlashtirsa, parasimpatik asabning faollanishi, aksincha, hujayradan kaliyning chiqishini tezlashtiradi va hujayra qobigʻining qutblanishini oshiradi, bu oʻz navbatida hujayraning qutblanishini sekinlashtiradi, yaʼni yurak urishlar sonini kamaytiradi.

«Tez» kechayotgan hujayralarda spontan qutblanish yoʻq. Biroq maʼlum holatlarda, yaʼni ularning qoʻzgʻalishi uchun koʻproq natriy va kamroq kalsiy kanallarini ochish uchun elektr impulsi kerak. Maʼlum sharoitlarda, yaʼni aritmiya chaqiruvchi omillar mavjud boʻlganda R-hujayra qobigʻi natriy tipi koʻrinishidagi spontan qutblanishi, yaʼni oʻz-oʻzidan qoʻzgʻalishi mumkin. Bu hodisa oʻtkazuvchi tizimni distal qismlarida yuz bersa, geterotrop qoʻzgʻaluvchi oʻchoqlar paydo boʻladi, bu sharoitda ishchi miokard hujayrasida bunday oʻchoqlar ishlay boshlasa, bu holda «sekin» kechayotgan ritm oʻchogʻi va ekstrasistolalar paydo boʻladi.

Yurak o'tkazuvchi tizimida qo'zg'alishning tarqalishi buzilsa yoki qo'shimcha geterotrop qo'zg'alish o'chog'i paydo bo'lishi refrakter vaqtini o'zgartiradi, bu esa qo'zg'alishning teskarisiga qaytishiga hamda ekstrasistoliya yoki jiddiy taxikardiyaga olib kelishi mumkin.



11.2-rasm. Aritmiya qarshi faollikka ega bo'lgan ba'zi bir dorilarning ta'sir yo'nalishi (taxiaritmiya va ekstrasistoliyalarda):

SAT – sinoartrial tugun (sinus bo'lmacha tuguni); AVT atrioventrikular tugun (bo'lmacha – qorinchalar tuguni); GT – GIs tutami (bo'lmacha qorinchalar tutami) va uning shoxchalari; PT – Purkine tolasi.

11.1. Taxiaritmiyada ishlatiladigan dori vositalarning klinik farmakologiyasi

IA sinfga oid aritmiyaga qarshi dorilar xinidin, novokainamid, dizopiramid (ritmilen, ritmoden, norpeys) va boshqa sinf dorilarining ta'sir yo'nalishi (11.2-rasmda) keltirilgan.

Farmakodinamikasi. Bu guruhdagi dori vositalari ektopik o'choqlarda miotsitlar qobig'idan «sekinlashgan» kanallari orqali natriyning o'tishini kamaytiradi, ya'ni natriy tipidagi qutblanish tezligini sekinlashtiradi (4 faza). Bundan tashkari, bu dorilar yuqorida nomi keltirilgan o'choqlar hujayrasida natriy va kalsiyning «tezlashgan» kanallar orqali ham kirishini falajlaydi

(O faza) va qutbsizlanish vaqtida kaliyning hujayradan chiqishini ham falajlaydi (2-faza), ya'ni samarali refrakter davrini uzaytiradi.

Shunday qilib, bular ektopik va normal ishchi miokarddagi refrakter davr davomiyligini tenglashtiradi, bu esa qo'zg'alishning qaytishiga to'sqinlik qiladi (9.2-jadval).

Bular (faqat katta miqdorlarda) EKGda P-Q, Q-T va QRS oraliqlarini uzaytiradi. Chap qorincha ishini va qon bosimini kamaytiradi. Xinidin va dizopiramidlarda M-xolinofalajlovchi xususiyati borligi tufayli ular yurak urishlar sonini ko'paytiradi.

Xinidin farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Eng yuqori qondagi miqdori 2.5 soatdan so'ng yuzaga keladi. Biologik o'zlashtirilishi 44–89 foizga teng. Bemorlar jigarida xinidinning tez yoki sekin parchalanishi buning asosiy sababidir. Qon oqsillari bilan 79–90 foiz bog'lanadi, qonning pH ortsa oqsil bilan bog'lanishi ko'payadi va aksincha kamayishi ham mumkin. Organizmda xinidinning tarqalish hajmi 2,1–2,7 litr/kg. 80 foizi jigarda parchalanadi, 20 foizi o'zgarmagan holda buyrak orqali chiqib ketadi. Buyrak yetishmovchiligida xinidinning qondagi miqdori ortib ketadi. Qondagi davolovchi miqdori 2–6 mg/litr ga teng. Siydikning ishqoriy muhitida dorining qayta so'rilishi qiyinlashadi. Uning umumiy klirensi 0,3–0,5 l/kg soatga teng. 12 yoshgacha bo'lgan bolalarda esa 0,05–0,12 l/kg soatga teng bo'ladi. Yarim chiqib ketish davri kattalarda 4–8 soatgacha, bolalarda – 2.5–7 soatga teng.

Gipoalbuminemiya, gepatitda hamda semitidin, metildofa va boshqa dorilar bilan qo'shib ishlatilganda biotransfarmatsiyasi sekinlashadi, aksincha induktorlar (fenobarbital, difenin, rifampitsin) uni jigarda metabolizmini tezlashtiradi va yarim chiqib ketish davrini kamaytiradi.

Zararsiz davolash darajasini aniqlash. Kasallik belgilari yo'qolishi zaharlanishning birinchi belgisidir. EKG da QRS kompleksining 25 foizga ortishi zaharlanish belgisidir, 50 foizga ortishi esa o'ta zaharlanish belgisidir.

Boshqa dori moddalari bilan o'zaro ta'siri. Xinidin yurak glikozidlarining qondagi miqdorini ko'paytiradi. Difenin, fenobarbitalar xinidinning jigarda parchalanishini tezlashtiradi. Nitratlar

xinidinning gipotenziv ta'sirini, xinidin esa anaprilinning antiaritmik ta'sirini kuchaytiradi. Anaprilinning yurak qisqarish qobiliyatini zaiflashtirganligi buyrak qon aylanishini susaytiradi va xinidinning chiqib ketishini sekinlashtiradi. Shuning uchun anaprilin bilan birga ishlatilganda, xinidinning miqdorini kamaytirish tavsiya etiladi.

Salbiy ta'sirlari. Bemorning ishtahasi pasayadi, ko'ngil aynishi mumkin, vagotoniklarda A-V o'tkazuvchanlikni oshiradi, bo'lmachalarda qo'zg'aluvchanlik pasayib, ektopik o'choqlar yo'qoladi. Yurak glikozidlari bilan birga berilganda qorinchalar jimirlashi mumkin. Chunki yurak glikozidlari Purkine hujayralarida qo'zg'aluvchanlikni va avtomatizmi kuchaytiradi. Yurakka simpatik asab ta'sirining kuchayganligi sababli, sinusli taxikardiyaning keltirib chiqaradi. EKG da QRS oralig'i uzayadi, S-T oralig'i uzayib izochiziqdan pastga tushadi. A-V blokada, ekstrasistoliya, qorinchalar tez-tez qisqarib jimirlashiga olib keladi. Bu esa bemorni xolsizlantirib, xushidan ketishiga olib keladi. Bemor nafas markazi falajlanishidan o'ladi. A-V bloklarda, aktiv revmokarditlarda, karaxtlik, kollaps, jigar va buyraklarning ishi buzilganda, yurak glikozidlaridan zaharlanganda xinidin berilmaydi. Xinidindan zaharlanganda dori berishni to'xtatish kerak. Venaga soda eritmasidan 10–20 daqiqa ichida 50–100 ml.ekv yuborish kerak. Gipotoniya venaga mezaton, noradrenalin yuborish kerak. A-V blokadada elektrostimulatsiya qilish tavsiya qilinadi.

Ishlatilishi. Xinidin bo'lmachalar aritmiyasi, ayniqsa paroksizmal va turg'un kechuvchi bo'lmachalar taxikardiyasida, bo'lmachalar titrashida yaxshi samara beradi. Dyurant xinidin (xinipek, xinidinpoligalaktozanat, xinidin sulfat va boshqalar) kuniga 2–3 marta beriladigan dori shakllarini tavsiya etish mumkin.

Novokainamid. Farmakodinamikasi. Membrana o'tkazuvchanligini K^+ , Na^+ , Ca^{++} uchun pasaytiradi. Shu tufayli miokarda va o'tkazuvchi yo'llarda vaqt uzayadi, o'tkazuvchanlik pasayadi, impuls hosil bo'lishi ham pasayadi. Ektopik o'choqlar yo'qolib, vagotonik ta'sir qiladi, A-V o'tkazuvchanlik oshib miokard faoliyati oshib, qorinchalar titrashiga va jimirlashiga olib keladi.

Miokard tonusi pasayib qisqarish kuchi zaiflashadi. Venaga yuborilganda esa qon bosimi pasayadi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan 75–90 foizgacha soʻriladi. Yurak yetishmovchiligida soʻrilish vaqti va hajmi kamayadi. Qondagi eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin, mushakka yuborilganda esa 1 soatdan keyin, venaga yuborilganda esa 15 daqiqadan soʻng yuzaga chiqadi. Qondagi davolovchi miqdori 4–8 mg/ml, undan yuqori miqdorda berilganda zaharlanish belgilari kuzatiladi. Novokainamid qonda esterazalar taʼsirida asta-sekin gidrolizlanadi. T_{50} 2–4 soatga teng, 15 foizi qonda oqsillar bilan bogʻlanadi. Toʻqimadagi miqdori qondagi miqdordan yuqori boʻladi. Jigarda parchalanadi, 60–80 foizi siydik bilan oʻzgarmagan holda chiqib ketadi. Yurak yetishmovchiligida toʻplanib qoladi, siydikning ishqoriy muhitida qayta soʻrilib toʻplanadi.

Qoʻllanilishi va miqdorlash. Qondagi davolovchi miqdori 10–12mg/kg ga teng. Dastlab 0,25–0,5 miqdori bemorga ichish uchun berilib, natijasi kuzatiladi. Salbiy taʼsiri kuzatilmasa, har soatda 0,25–0,5g dan berib turish tavsiya qilinadi. Bir kunlik eng yuqori miqdori 3,0–4,0, mushakka 0,5–1,0 (5,0–10,0 – 10% li eritmasi) kerak boʻlsa, venaga har 4 soatda 10 ml dan yuboriladi. Venaga paroksizmal taxikardiyada natriy xlorning izotonik eritmasida suyultirib asta-sekin AD va EKG kuzatuvini ostida yuboriladi. Buyrak yetishmovchiligida, NK, qari bemorlarda novokainamid sutkalik miqdori 25–40 foizga kamaytiriladi. Paroksizmal taxikardiya yurak qaltirashi va titrashlarida ishlatiladi.

Zaharlanish belgilari. Venaga yuborilganda qon bosimi pasayib ketadi. Sinoaurikular, A-V, Giss tutamida blokadalar hosil boʻladi. Ekstrasistoliya, taxikardiyada eng xavfli qorinchalarning titrashi va asistoliya yuz berishi mumkin. QRS oraligʻi 25 foiz ortganda dori yuborish toʻxtatiladi. Shuning uchun venaga yuborilganda EKG kuzatib turiladi. Agranulotsitoz, gemorragik diatez, limfadenopatiya, adinamiya va uyqusirash hollari roʻy beradi.

Boshqa dorilar bilan oʻzaro taʼsiri, ishlatilishi. Novokainamid sulfanilamidlar, PASK bilan birga berilmaydi, chunki novokainamid PASK gacha parchalanib, ularning mikrobgga qarshi taʼsi-

rini susaytiradi. Yurak glikozidlaridan zaharlanganda. blokadalarda, gipotoniya, NKda va bemorning sezgirliги oshganda novokainamid tavsiya qilinmaydi. Zaharlanganda darhol to'xtatiladi, qon bosimini ko'tarish uchun tezda mezaton yoki adrenalin yuboriladi.

Dizopiramid (ritmodon, norpeys). Farmakodinamikasi. Membrana o'tkazuvchanligini mustahkamlaydi. Shu tufayli samarali refrakter vaqt uzayadi. Avtomatizm, qo'zg'aluvchanlik va o'tkazuvchanlik Giss-Purkine tutamida pasayadi. Biroz xolinolitik ta'siri bor. Miokard tarangligini, qisqaruvchanligini pasaytiradi. Yurak qon-tomirlarida qon aylanishni pasaytiradi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Biologik o'zlashtirilishi 70–80 foiz. Miokard infarktida so'rilish susayganligi tufayli bu ko'rsatkich pasayadi, jigarda parchalanadi. 50–60 foizi o'zgarmagan holda buyrak orqali chiqib ketadi – T_{50} 5–6 soat. Taxminiy tarqalish hajmi 40–60 l/kg, chiqib ketish konstantasi 0,1–0,15 bir soatgacha. Qonda 25–30 foizi oqsillar bilan bog'lanadi, eng yuqori miqdori 1–3 soatdan keyin hosil bo'ladi. 4–6 soat davomida saqlanib qoladi. Qonda davolovchi miqdor hosil qilish uchun avval 300 mg, so'ngra har 5 soatda 100–200 mg dan yuborish tavsiya etiladi. 1 sutkada 1000 mg gacha berish mumkin. Paroksizmal taxikardiyani yo'qotish uchun 1,5–2 mg/kg venaga yuborish tavsiya etiladi. Venaga sekinlik bilan 10 daqiqa mobaynida yuboriladi. Venaga yuborish uchun eng yuqori miqdori 600–800 mg. Yurak, buyrak va jigar yetishmovchiligida ichish uchun eng yuqori miqdori 200mg dan, so'ngra 100mg dan har 6–8 soatda tavsiya etiladi.

Ishlatilishi. Qorincha va bo'lmachalar paroksizmal taxikardiyasida, ekstrasistoliyada, Volf-Parkinson-Uayt sindromida va miokard infarktidagi aritmiyalarda ishlatiladi.

NK II–III, gipotoniya, kardiogen karaxtlikda, A-V blokadada, glaukomada, Giss tutami blokadasida, sinus tugunining zaifligida, prostata bezi adenomasida ishlatilmaydi.

Dizopiramidni xinidin, novokainamid, dopamid va yurak glikozidlari bilan birga qo'shib berilmaydi. Dizopiramiddan kelib

chiqqan yurak yetishmovchiligida yurak glikozidlari emas, balki periferik vazodilatatorlar berish tavsiya etiladi.

Lidokain (ksikain). I V sinfga oid dorilar farmakodinamikasi. Hujayra membranasining Na^+ Ca^{++} ionlari uchun o'tkazuvchanligini pasaytiradi. Qutbsizlanishga ta'sir qilmaydi. Qutblanishni to'xtatadi. Refrakterlik vaqtini uzaytiradi. O'tkazuvchanlikka ta'sir qilmaydi. Avtomatizmni pasaytiradi, impulslar hosil bo'lishi pasayib, ektopik o'choqlar yo'qoladi. A-V va qorinchalardagi o'tkazuvchanlikka, miokard qisqaruvchanligiga ta'sir qilmaydi. Ishemiya zonasida qon aylanishini yaxshilaydi, miokard membranasini barqarorlashtiradi. Refrakterlik vaqtini uzaytiradi, o'tkazuvchanlikni oshirib, mahalliy blokadalarni yo'qotib, yurak me'yorini muvozanatlashtiradi.

Farmakokinetikasi. Lidokain jigarda 70 foizgacha parchalanadi, bioo'zlashtirilishi 30–35 foiz, davolovchi miqdori qon zardobida 2 soatdan keyin 6 mkg/ml ga teng, 10 foizi o'zgarmagan holda buyrak orqali chiqib ketadi. Tanada taxminiy tarqalish hajmi 1,3 l/kg, $T_{50-90\text{min}}$ dan 4 soatga teng. Yurak yetishmovchiligida taxminiy tarqalish hajmi kamayadi, chiqib ketish davri uzayadi. Shuning uchun davolovchi samara 10 daqiqadan keyin kuzatiladi. Mushakka yuborilganda esa 30–60 daqiqadan keyin 3–5 soat davom etadi. Ichilganda 1–2 soatdan keyin qonda davolovchi miqdori paydo bo'ladi. Lekin ichish miqdorini 500 mg gacha ko'paytirish kerak. Bu miqdordan oshib ketsa, zaharlovchi miqdori kelib chiqadi. Gemodinamikani yaxshilovchi, jigarda qon aylanishini oshiruvchi moddalar, lidokainning jigarda parchalanishini tezlatadi. Davolovchi ta'sir olish uchun venaga birdaniga 80–120 mg dan 3–5 daqiqa davomida yuboriladi. Ichish uchun 1–2 tabletkadan 3–4 mahal beriladi. Yurak, jigar va buyrak yetishmovchiligida lidokain miqdorini 25 foizga kamaytirish tavsiya etiladi.

Ishlatilishi. Sinusli taxikardiyalarda, katexolaminlar ko'p ajralib chiqqanda (feoxromotsitomada, gipertireoz, ruhiy va jismoniy zo'riqishlarda) bo'lmachalarning qaltirashi, titrashi va ekstrasistoliyasida, qorinchalar taxikardiyasida tavsiya etiladi. Yurak glikozidlaridan zaharlanganda ishlatiladi.

Salbiy ta'siri. Bosh og'rig'i, lanjlik, tez charchash, ko'ngil aynishi, ich ketishi, ko'z xiralashuvi kuzatilishi mumkin. Zaharlanganda gipotoniya, yurak yetishmovchiligi, A-V blok, bradikardiya kuzatiladi. Bu belgilarni venaga atropin yuborib yo'qotish mumkin. Og'ir holatda venaga 5–10 mg glyukagon yuborish kerak. NK, gipotoniya, A-V blokadalar, bronxlar astmasi, bradikardiya, cfir, xloroform narkozi davrida ishlatilmaydi.

Meksitelin. Meksitelin lidokainga o'xshash, lekin qorinchalar titrashida kuchli ta'sir ko'rsatadi. Yurak glikozidlaridan zaharlanishdan kelib chiqqan qorinchalar aritmiyasiga kuchliroq ta'sir qiladi. YUrak urishlar soniga, atrioventrikular o'tkazuvchanlikka, qon aylanishiga, qon tomirlar qarshiligiga ta'sir qilmaydi.

Farmakokinetikasi. Oshqozondan yaxshi so'riladi. Qonga so'rilishi 80–87 foizga teng. Ichilganda qonda eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin paydo bo'ladi. Infarkt va shishlari bor bemorlarda dorining bioo'zlashtirilishi ortadi. Sutkada 600–1000mg berilganda qondagi davolovchi miqdori 0,5–2,5 mg/ml ga teng bo'ladi. Klirensi – 5 ml/daq/kg. Qonda 50–53 foiz oqsillar bilan bog'lanadi. Jigarda parchalanadi, 10 foizgacha o'zgartmagan holda siydik bilan chiqib ketadi. Ichish uchun 2 xil tartibda tavsiya etiladi: birinchi variantda 400–600 mg beriladi, so'ngra 4–6 soatdan keyin har soatda venaga 150–350 mg berib turiladi. Ikkinchi variantda esa 250 mg dan har 8 soatda ichib turiladi. Venaga 2–3 mg/kg hisobida birinchi yuborishda 150–200 mg 5 daqiqa davomida, so'ngra esa yarim soat davomida 250 mg tomchilab yuboriladi. 2,5 soat davomida shu miqdor yana takrorlanadi. Keyin esa har 8 soat davomida 500 mg, so'ngra 500–1000 mg yuboriladi. Qariyalarda, infarkt bo'lgan bemorlarda, jigar va buyragi xastaligi va NK bor bemorlarda meksitelinning qondagi miqdorini aniqlan (kuzatish) yo'li bilan yuboriladi.

Ishlatilishi. Meksitelin qorinchalar ekstrasistoliyasida, taxikardiyasida va fibrillatsiyasida qo'llaniladi. Bradikardiya, sinus tuguni quvvatsizligida, yurak, buyrak va jigarning o'tkir yetishmovchiligida, parkinsonizm da meksitelinni chhtiyotkorlik bilan ishlatish tavsiya qilinadi.

Salbiy ta'siri. Davolovchi miqdor oshib ketsa, bemor bo'shshadi, ko'ngli ayniydi, qusadi. sezgilar yo'qoladi, nafas qisadi, qon bosimi pasayadi. Bradikardiya yuz beradi,

A-V blokada, sinus tuguni zaifligi ro'y beradi. Yuqoridagi belgilar dori berilishi to'xtatilgandan so'ng yo'qoladi.

I sinf dori vositalari. Etmozin. Neyroleptik ta'sirga ega bo'lmagan fenotiazin unumlaridan hisoblanadi.

Farmakodinamikasi. Membranani barqarorlashtirib xinidnga o'xshash ta'sir qiladi. Hujayraga Na^+ tez oqimini sekinlashtiradi. Spazmolitik va xolinolitik ta'sir qilib, yurak toj qon tomirlarini kengaytiradi. Bo'lmachada va Giss tutamlarida o'tkazuvchanlikni kamaytiradi. Qo'shimcha Kent tutamlarida ikki tomonlama o'tkazuvchanlikni yo'qotadi. Miokard qisqaruvchanligiga va qon bosimiga ta'sir qilmaydi.

Farmakokinetikasi. Ichilganda qonda eng yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin yuzaga chiqadi, T_{50} – vaqti 1–2 soat, tarqalish hajmi 400–900 l. Umumiy klirensi 4,5–16 l/daqiqa. Qondagi davolovchi miqdori 40–200 ng/ml. Yurak va buyrak yetishmovchiligida T_{50} vaqti uzayadi. Yurak o'ynashini to'xtatish uchun venaga 100–200 mg yuboriladi. Ichish uchun esa 100–200 mg dan 3 mahal tavsiya etiladi. Sutkada 600–800 mg yuborish mumkin. Muskul orasiga 100–150 mg/1,0–2,0–0,5% novokainda eritilib, ekstrasistoliya, paroksizmal taxikardiya, Volf-Parkinson-Uayt sindromida va yurak glikozidlaridan zaharlanganda ishlatiladi. Yuborilgan joyni juda kuchli qitiqlaydi, venaga yuborilganda bosh aylanishi, qon bosimi pasayishi mumkin. A-V blokada, gipotoniya, jigar va buyrak yetishmovchiligida tavsiya etilmaydi. MAO faolligini pasaytiruvchi dorilar bilan birga ishlatilmaydi.

Etatsizin. Etmozinning dietilaminli xosilasi.

Farmakodinamikasi. Hujayra membranasi barqarorlashtiradi. Natriyning «tez» oqimini, Na^+ va Ca^{++} ning «sekin» oqimini to'xtatadi. Ektopik o'choqlarda birdaniga bo'ladigan depolarizatsiyani yo'qotadi. Xolinolitik ta'sir tufayli, sinus tuguni avtomatizmini oshiradi. Sinoaurikular o'tkazuvchanlik pasayadi. Bo'lmachada, A-V tugunchada, Giss tutamida impuls o'tishi pasaytiradi. Yurak qisqaruvchanligiga va qon bosimiga ta'sir qilmaydi. Sust

og'riq qoldirish xususiyatga ega. Spazmolitik ta'sir qilib, yurak toj qon tomirlarini kengaytiradi.

Farmakokinetikasi. Ichilganda 30 daqiqa o'tgach, qonda eng yuqori miqdori hosil bo'ladi. Qondagi davolovchi miqdori 300–400 mg/ml, yarim chiqib ketish davri 2–5 soat, tarqalish hajmi 200–500 litr, umumiy klirensi 0,5–1,5 litr/daqiqa.

Ishlatilishi. Paroksizmal taxikardiyani davolash uchun venaga 50–100 mg dan 20 ml natriy xlorning fiziologik critmasida eritib, asta-sekin 5–10 daqiqa davomida yuboriladi. Ichish uchun 50mg dan 3 mahal beriladi. Sutkasiga 300–400 mg gacha beriladi. EKG nazorati ostida yuboriladi. Bo'lmacha va qorincha ekstrasistoliyasida, paroksizmal taxikardiyada tavsiya etiladi.

Salbiy ta'siri. Sinoaurikular, A-V va qorinchalar blokadasini keltirib chiqaradi. Bosh aylanishi, quloq shang'illashi ro'y beradi. bu belgilar dori berish to'xtatilganda o'z-o'zidan yo'qoladi. Sinoaurikular va A-V blokadalarda berilmaydi.

Aymalin. Membranalar barqarorligini oshirib K^+ Na^+ ionlari o'tkazuvchanligini pasaytiradi. Diastolik qutbsizlanishni zaiflashtirib, avtomatizmni pasaytiradi, qutblanish vaqti sekinlashadi, refrakter vaqti uzayadi. Miokard o'tkazuvchanligini kamaytiradi. O'tkazuvchi yo'llardan impuls o'tishi pasayadi, miokardning qisqaruvchanligi va tarangligi pasayadi. Adrenonegativ ta'sir qilib, yurak toj qon tomirlarida qon aylanishini biroz yaxshilaydi.

Farmakokinetikasi. Qondagi davolovchi miqdori 0.03–0,05 mkg/ml. Oshqozon-ichakdan kam so'riladi. Og'iz orqali, venaga, mushakka yuborish mumkin. Paroksizmal taxikardiya va titrovchi aritmiyalarda venaga yuboriladi. (50mg yoki 10ml 5% li critmasi) natriy xlorning fiziologik critmasida beriladi. dorini shu miqdorda bir soatdan keyin qaytadan yuborish mumkin. Sutkali miqdori 150 mg dan oshmasligi kerak. QRS kompleksi 25 foizga ortganda, dorini yuborish to'xtatiladi. Muskulga yuborish miqdori venaga yuborganidan 2 barobar ko'proq bo'ladi.

Ishlatilishi. Yurak titrashi va qaltirashida, paroksizmal taxikardiyada. Volf-Parkinson-Uayt sindromida, yurak glikozidlaridan zaharlanganda, sinus me'yorini saqlab qolish maqsadida infarktni elektroimpuls bilan davolashda ishlatiladi.

Zaharlanish belgilari. A-V, sinoaurikular va Giss tutamlarida blokadalarida, miokarditlarda, NK, gipotoniya kuzatiladi.

II Yurak efferent retseptor qurilmalariga ta'sir qiluvchi dori vositalari. Beta-adrenoqurilmalarni falajlovchi dori vositalari.

Farmakokinetikasi. Beta-adrenoqurilmalarning falajlovchilari sinus hamda geterotrop va ektopik o'choqlarda spontan qutblanish (4-faza) davrida kalsiy va natriyning hujayraga kirishini buzadi. Bundan tashqari, qutbsizlanishning 2-fazasida miokard hujayrasidan kaliy ionlarining ajralib chiqishini tezlashtirib samarali refrakter davrini tezlashtiradi.

Markaziy asab tizimiga va miokarddagi modda almashinuviga ta'siri ham katta ahamiyatga ega. Biroq, bular qutblanishning fazasida ishchi miokard va yurak o'tkazuvchi tizimida natriy va kalsiy ionlarining kirishini buzib miokardning qisqarish qobiliyatini va o'tkazuvchi yo'llaridan qo'zg'alish o'tishini buzadi. Bu guruhdagi dorilar EKG da R-Q oralig'ini uzaytiradi, yurak urishlar sonini va yurakning qisqarish qobiliyatini va arterial qon bosimini kamaytiradi (propranolol va boshqa beta-bloklovchilar haqida gipotenziv guruhdagi dorilariga qarang).

III Kaliy kanallarini falajlovchilarga qarshi dori vositalari.

Bu sinfga amiodaron kiradi.

Farmakokinetikasi. Amiodaron hujayra membranasini kallyni o'tish uchun (hujayradan chiqishini). bretiliy esa kalsiy ionlarini (hujayraga kirishini) kamaytirib, shu yo'l bilan hujayra qutblanishini, ya'ni samarali refrakter vaqti davomiyligini uzaytiradi.

Bundan tashqari, amiodaron miokarddagi beta- va alfa-adrenoqurilmalarni, qisman glukagonga sezuvchan qurilmalarni butunlay falajlash xususiyatiga ega. Bretiliy simpatik asab tizimi presinaptik tolalari oxiridan katexolaminlar chiqishini kamaytirib yurakka simpatik asab ta'sirini susaytiradi.

Bu guruh dorilari EKG da Q-T oralig'ini uzaytiradi. Yurak urishlari sonini, arterial qon bosimini kamaytiradi va chap yurak qorinchasini qisqarish qobiliyatiga ta'sir qilmaydi. Amiodaron P-Q oralig'ini ham uzaytiradi.

Amiodaron (kordaron, sedakoran). **Farmakokinetikasi.** Dori venaga (birdaniga yoki tomchilab) yoki ichishga berilishi

mumkin. Ichilganda ichaklarda va jigarda birlamchi biotransformatsiyaga uchrab, yaxshi soʻrilmaydi, biologik oʻzlashtirilishi 20% ga teng. Bir marta yuborilgach dorining qondagi eng yuqori miqdori 7 soatdan keyin kuzatiladi. Qon oqsillari bilan 90% gacha bogʻlanadi, oʻzi esa yurak glikozidlari, geparin va boshqalarni oqsildan siqib chiqaradi. Amiodaron yuborishning birinchi kunlarida yogʻ qatlami va yurak mushagida toʻplanadi. Tarqalish hajmi 71 l/kg ga teng. Organizm toʻyingach dorining chiqib ketayotgan miqdori uning kiritilayotgan miqdoriga teng boʻladi. Davolovchi samarasi uning yurak mushagidagi miqdorining qondagi miqdoridan 100 barobar ortiq boʻlganda kuzatiladi. Dorining samarasi qabul qilishning 3–4 kunlari yuzaga keladi. Dori kiritish toʻxtatilgach uning taʼsiri bir necha kundan 4 haftagacha saqlanishi mumkin. Jigarda oʻzidan yod ajratish yoʻli bilan metabolizmga uchraydi, yod esa tuzlar koʻrinishida siydik bilan chiqib ketadi. Dorining 1% ga yaqini buyraklar orqali oʻzgaragan holda chiqib ketishi mumkin. Yarim chiqish vaqti 28–30 kunga teng.

Salbiy taʼsiri. Ishtaha boʻgʻilib koʻngil aynishi va qalqonsimon bez faoliyati susayishi mumkin. sistola vaqti uzayadi. Dori koʻzning shox pardasida toʻplanib qoladi. Yorugʻlikka qaralganda koʻz oldida rangdor halqachalar koʻrinadi. Terida pigmentatsiya yoki depigmentatsiya, yaʼni fotosensibilizatsiya holatini keltirib chiqaradi.

Sotalol (sotaleks) II va III sinfga oid dorilar xususiyatiga ega.

Farmakodinamikasi. Ichki simpatolitik xususiyatga ega boʻlmagan beta-adrenoqurilmalarni falajlovchi va III sinfga xos dorilar xususiyati ham bor (qutblanishni va refrakterlik davrini uzaytiradi).

Farmakokinetikasi. Ovqatdan oldin kuniga 3 marta ichishga beriladi. Buyrak yetishmovchiligida kreatinin koʻrsatkichiga qarab miqdori (masalan, kreatinin klirensi 10–30 ml/daqqa kamayganda miqdor 50% ga, 10 ml/daqqa yoki bundan kam boʻlganda dori miqdori 1/4 qismgacha) kamaytiriladi.

Salbiy taʼsirlari. Bradikardiya, atri ventrikular blok, yurak yetishmovchiligi belgilarining kuchayishi, qon bosimining pasayishi, bronxlar qisishi, bosh aylanishi, bosh ogʻrigʻi, charchash, uyquchanlik, sezgini pasayishi, oyoqlarning sovuqqotishi, mushaklar

holsizlanishi; kamdan-kam – ko'ngil aynishi, ich ketishi yoki qotishi kuzatiladi. Allergik jarayonlar, uyqu, ko'rish qobiliyatining buzilishi, stenokardiya xurujlarini ko'payishi ko'rinishida kechishi mumkin.

Ishlatilishi. Yurak bo'lmachalari ritmining buzilishi (bo'lma-chalar paroksizmal taxikardiyasi, tugunchalar paroksizmal taxikardiyasi, Volf-Parkinson-Uayt sindromi)dagi taxikardiya va yurak qorinchalari ritmining buzilishlari (taxikardiya, qorinchalar fibrillatsiyasida) tavsiya qilinadi.

IV L-tipidagi – kalsiy kanallari falajlovchilar. Verapamil, diltiazem va boshqalar.

Farmakodinamikasi. Bu guruhdagi dorilari «sekin» L – kanallari yordamida hujayra qobig'idan kalsiy ionlarining hujayra ichiga kirishini susaytirib, avtomatik «sekin» hujayralarni spontan qutbsizlanishini sekinlashtiradi. Aritmiyaga qarshi dori vositalarining farmakodinamik va farmokinetik ko'rsatkichlari quyida (11.2-jadval) keltirilgan.

11.2-jadval

Aritmiyaga qarshi dori vositalarining farmakokinetik ko'rsatkichlari (ichilganda)

Guruh dori vositalari	Ta'sirni boshlanishi, s.	Yuqori konsentratsiyasiga yetish vaqti, s.	Ta'sir davomiyligi, s.	$t_{1/2,c}$	Oqsillar bilan bog'lanish %
I. A. Xininidin	0,5	2-4	6-8	6-7	60-80
Novokainamid	0,5	0,5-1,5	3	2,4-4,5	15-20
Dizopiramid	0,5	2	6-7	4-10	20-60
IV Lidokain ¹	Juda tez		0,25 ²	1-2	60-80
Difenin	0,5-1	12	24	6-24	87-93
Meksiletin	0,5-1	2-4	8-12	8-10	55-65
IS. Flekainid	0,5	3-4	12	10-16	75-85
Propafenon	0,5-1	2-3	8	5-8	97
Etmozin	2	0,8-2	10-24	(10-32) ¹	95

¹ Lidokain tomir ichiga jo'natilgan, qolgan dori vositalari – per os.

² Tomir ichiga yuborilgan suyuqlikdan so'ng.

¹ Dori vositaning sekin metabolizmi.

II. Propranolol	1	1–1,5	6	3–6	80–90
Metoprolol	1	3–6	12	3–4	10–12
Atenolol	1	2–4	24	5–10	<5
III.	7–21	5–6		25–100	99
Amiodaron	kun	3	6–8	kun	0–8
Ormid (bretiliy)	6–8	2.5–4	~ 12	5–10	0
Sotalol	1			8–12	
IV. Verapamil	1,5–2	5	6–8	4–8	90
Diltiazem	0,5	3–5	6	5	90
Fenigidin	<	1–2	6–8	5	90

Turli guruhdagi aritmiyaga qarshi dori vositalarining o‘zaro ta’siri

Quyidagi tavsiyalar bo‘lishi mumkin. IA va IV sinfga oid dorilar; IA va IB yoki IC va II sinfdagi dorilar; IB (meksitil) va III sinfdagi dorilar; IA va IV sinfdagi dorilarni bir vaqtda ishlatish mumkin. Lekin ehtiyotlik zarur.

Quyidagi sinflarni, ya’ni IA yoki IC dorilarini III sinf dorilari; II va III sinf dorilarini II va IV sinf dorilari bilan bir vaqtda tavsiya etilmaydi.

11.2. Bradikaritiyada ishlatiladigan dori vositalarining klinik farmakologiyasi

Atropin. Farmakodinamikasi. Atropin sinus va atriocentrikular tugunlaridagi M-xolinergik qurilmalarni falajlab, yurakka adashgan asab tolasi ta’sirini susaytiradi va bradikaritiyani kamaytiradi. Bradikaritiyani yo‘qotish uchun atropinni og‘iz qurishi va akkomodatsiyani yengil parczini chaqiradigan miqdorlari ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Dori parenteral yoki ovqatdan oldin ichishga beriladi. Yaxshi so‘riladi. Atropin qon oqsillari bilan 50% gacha bog‘lanadi, tarqalish hajmi 3 l/kg atrofida bo‘ladi. Atropin to‘qimalar, ayniqsa miya to‘qimasiga ham yaxshi o‘tadi.

Venaga yuborilganda 2 bosqichda, birinchi bosqich ya’ni «tez» yarim chiqib ketish davri 2 soatga teng. Bu vaqt ichida

yuborilgan miqdori 80% siydik bilan chiqib ketadi. 2-bosqichda dorining qolgan qismi 13–16 soatda yarim chiqib ketadi.

Atropin jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. 30% ga yaqini o'zgaragan holda chiqib ketadi. Quyidagi aralashmalar ko'rinishida: klofelin bilan Giss tutamida o'tkazuvchanlikni buzishi mumkin; yurak glikozidlari bilan ekstrasistoliyalar chaqirishi; floro-ton bilan bo'lmacilar taxikardiyasini chaqirishi; nialamid bilan – taxikardiya va aritmiyalar: xinidin va dizopiramid bilan esa xolin tizimini falajlash quvvati ortadi; narkoz chaqiruvchi moddalar bilan – narkoz uyqusini uzaytirishi va chuqurlashtirishi mumkin; adrenomimetiklar, barbituratlar, gangliyalarni falajlovchi va gistaminga qarshi dorilar bilan ularning ta'sir kuchi va davomiyligini uzaytiradi.

Salbiy ta'sirlari. Og'iz qurishi. Yurak urishlar sonining ortishi (taxikardiya), ko'z ichki bosimi ortishi, midriaz (ko'z qorachig'ining kengayishi). akkomodatsiya falaji; ichaklar harakatining sekinlashishi, ich qotishi; qovuq tonusining susayishi; oshqozon shirasining kamayishi, teri orqali issiqlik chiqishining kamayishi; katta miqdorlarda qo'zg'alish, tirishish, g'allustinatsiyalar, nafasni falajlaydi.

Ishlatilishi. Sinus bradiaritmiasida, atrioventrikular blokada, yurak glikozidlaridan zaharlanganda tavsuya etiladi.

Adrenalin. Farmakodinamikasi. Sinus va atrioventrikular tugunlardagi beta₁-adrenoqurilmalarni qo'zg'atib, yurak avtomatizmini kuchaytiradi va o'tkazuvchanlikni yaxshilaydi, turli ko'rinisdagi bradiaritmialarni yo'qotadi.

Farmakokinetikasi. O'zaro ta'siri, salbiy ta'sirlari (gipertenziv dorilar guruhiga qarang).

Ishlatilishi. Kamdan – kam hollarda atrioventrikular blokada, Morgani-Adam-Stoks xurujlarida ishlatiladi, biroq miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojini oshirib yuboradi. Yurak urishlar soni xaddan tashqari sekinlashganda yoki yurak urishdan to'xtaganda adrenalin venaga sekinlik bilan yoki yurakka yuboriladi.

Glukagon. Farmakodinamikasi. Oshqozon osti bezidan chiqaradigan gormon bo'lib, yurak o'tkazuvchi tizimidagi glukagonga sezuvchan maxsus qurilmalarni qitiqlaydi.

Farmakokinetikasi. Bolyus yoki tomchilab venaga yuboriladi. Jigar va boshqa to'qimalarda tezlik bilan zararsizlantiriladi. Samarasi 20–30 daqiqa davom etadi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 3–6 daqiqaga teng.

Salbiy ta'sirlari. Ko'ngil aynishi, qayt qilish. Koronar qon aylanishi yomonlashuvi, gipertoniya xurujlari, uzoq ishlatilganda – giperglikemiya, gipokaliyemiya, to'xtatilgach esa – gipoglikemiya chaqirishi mumkin.

Ishlatilishi. Yurakda qon dimlanishi va bradikardiya: fibrillatsiya va to'liq blok davridagi yurak etishmovchiligi; o'tkir yurak etishmovchiligi, yurak karaxtligi; adrenolitiklar va kalsiy kanallari blokatorlaridan zaharlanishda tavsiya etiladi.

Aritmiyaga qarshi dori vositalarining samaradorligini va xavfsizligini nazorat qilish

Paraklinik usullar: a) sutka davomida EKGni kuzatuv aritmiyalar sonini, paydo bo'lish vaqtini aniqlashga yordam beradi. Buni davolashning birinchi kunlari va preparatning davolash miqdorini o'zgartirish vaqtlarida o'tkazish kerak. b) agar davolash davomida yurak urishlari soni 15–30% dan kam, R-Q 25% ga QRS – 25%, Q-T – 20% oraliqlari kamaysa bu dorini qo'llashni to'xtatish kerak yoki uning miqdorini $j-1/3$ qismgacha kamaytirish kerak.

1. **Laboratoriya usullari.** Qondagi dori miqdorini aniqlash. Afsuski, dorining qondagi miqdori va uning samaradorligi orasida hamma vaqt ham bog'liqlik bo'lavermaydi.

2. **Klinik nazorat.** Dinamikada yurak-qon tomir tizim ishini kuzatib turish lozim.

Aritmiyaga qarshi dorilarni tanlash. Bemorga dori tanlashda aritmiya turi, asosiy kasallikning xarakteri, aritmiyaga qarshi dorilarning farmakodinomikasini, farmakokinetikasini, salbiy ta'sirlari, o'zaro va boshqa dori vositalari bilan ta'sirini va davolashning davomiyligini hisobga olish kerak.

Eng yaxshi ta'sir qiluvchi dori va uni miqdorini kasallikning remissiya davrida elektrofarmakologik yo'l bilan aniqlanadi:

qizilo'ngachga yuborilgan elektrod yordamida elektrostimulatsiya qilinib yengil yurak ritmi buzilishi chaqiriladi va ma'lum guruhdagi dori vositasi beriladi. EKGda R-R oralig'ining uzayishi dorining yetarli miqdorda olinganligining ko'rsatkichi hisoblanadi.

12-bob. Qon tomirlari tonusiga ta'sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Arterial gipertenziya kasalligi rivojlangan mamlakatlarning 8–25% aholisida aniqlangan. Arterial gipertoniyaning oldini olishda va davolashda farmakoterapiya asosiy o'rin tutadi. JSST ma'lumotlariga qaraganda, antigipertenziv dorilarni uzoq muddat va doimiy ravishda qo'llash arterial bosimning 60–85% holatlarda mo'tadillashtiradi va bemorlar umrining davomiyligini o'rtacha 10–12 yilga uzaytiradi.

Sistem arterial qon bosimini pasaytiruvchi moddalar, asosan gipertoniya kasalligini davolashda ishlatiladi.

Ma'lumki, arterial qon bosimi boshqarish ko'p omillarga: yurak ishiga, periferik tomirlar tonusiga va tomirlar elastikligiga, qonni elektrolit tarkibi, yopishqoqligi va hajmiga bog'liq bo'lib, bu neyrogumoral nazorat ostida turadi (12.1-jadval).

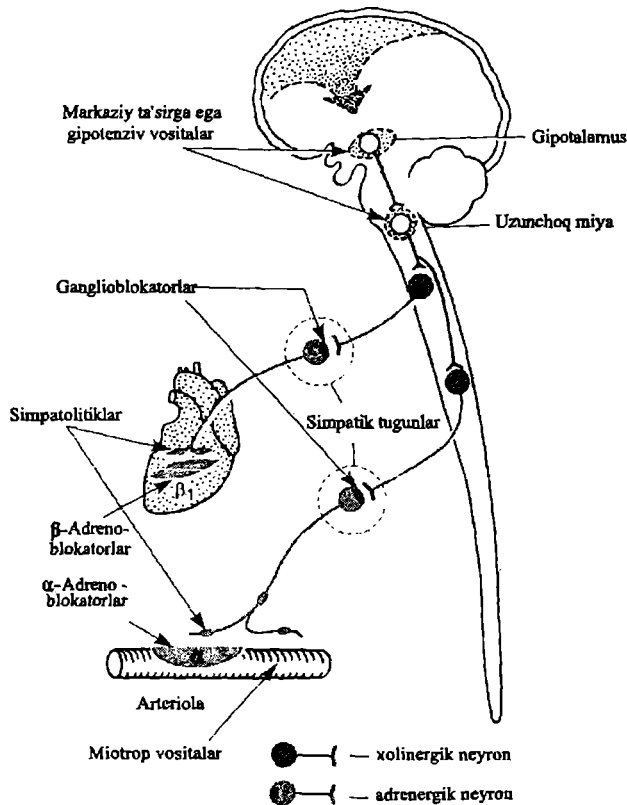
12.1-jadval

Qon tomir tonusi boshqaruvida ishtirok etuvchi endogen moddalar¹

Qon tomirlarini toraytiruvchilar	Qon tomirlarini kengaytiruvchilar
Adrenalin	Asetilxolin
Noradrenalin	Bradikinin
Angiotenzin II	Gistamin
Vazopressin	Serotonin
Neyropeptid Y	Dofamin
Prostaglandin F _{2α}	Purinlar (adenozin, ATF)
Tromboksan	Prostaglandinlar E ₁ i E ₂
Endotelin	Prostatsiklin (PGI ₂)
	Azot oksidi NO (endoteliyni bo'shash-tiruvchi omil)
	Atriopeptin

¹ Neyromediatorlar, neyromodulatorlar, gormonlar va boshqa biologik faol moddalar.

Shu sababli gipotenziv dori vositalarining ta'sir mexanizmi, qon bosimini nazorat qiluvchi fiziologik tizimning turli qismlariga ta'sir qilishga qaratilgan (12.1-rasm).



12.1-rasm. Miotrop va neyrotrop gipotenziv vositalarining ta'sir qilish nuqtalari.

Adrenergik qurilmalarning qon tomirlarini qisqartiruvchi va kengaytiruvchi faoliyatiga ta'sir qiluvchi neyrotrop moddalar katta ahamiyatga ega. Ular vazomotor markaz hamda adrenergik tizilmaning periferik qismiga – gangliyalarga va postgangliya oxirlariga va adrenoretseptor (qurilmalar)ga ta'sir qilib yurak ishini susaytirishi mumkin.

Qon tomirlari tonusini oshiruvchi endogen moddalar (katexolaminlar, angiotenzin II) ta'sirini bartaraf etish ham katta ahamiyatga ega.

Bundan tashqari periferik tomirlar qarshiligini kamaytirish (M. miotrop moddalar bilan ta'sir qilish) mumkin.

Qon hajmini kamaytirish va qon elektrolit tarkibini o'zgartirish yo'li bilan ham arterial qon bosimini tushirish mumkin.

Yuqoridagilardan kelib chiqib quyida arterial gipertenziyada ishlatiladigan dori vositalarining zamonaviy tasnifi keltirilgan.

12.1. Yurak-qon tomirlari tizimiga adrenergik qurilma ta'sirini susaytiruvchi (neyrotrop) moddalar

12.1.1. Vazomotor markaz tonusini susaytiruvchi moddalar. Klofelin, guanfatsin, metildofa, moksonidin.

12.1.2. Vegetativ gangliyalarni falajlovchi moddalar. Pentamin, gignoniy.

12.1.3. Simpatolitiklar. Perisinaptik nerv oxirlaridagi adrenergik neyronlar ta'sirini falajlovchi moddalar. Rezerpin.

12.1.4. Adrenergik qurilmalarni falajlovchilar.

α -adrenofalajlovchilar fentolamin, tropafen-post va presinaptik nerv oxirlarini falajlovchilar.

Postsinaptik α -adrenoqurilmalarni falajlovchilar

12.1.5. β -Adrenofalajlovchilar.

V_1 va V_2 -adrenoqurilmalarni falajlovchilar. Anaprilin

Ko'proq V_1 -adrenoqurilmalarni falajlovchilar. Atenolol, galinolol, metoprolol.

β -, α -adrenoqurilmalarni falajlovchilar. Labetalol.

12.2. Renin-angiotenzin tizilmaga ta'sir qiluvchi dori vositalari

12.2.1. Angiotenzin sintezini falajlovchilar (angiotenzin fermentini konvertatsiya qiluvchilar) kaptopril, enapril.

12.2.2. Angiotenzin II qurilmalarni falajlovchilar. Lozarton.

12.3. Miotrop dori vositalari

12.3.1. Kalsiy ion kanallarini falajlovchilar. Fenigidin, diltiazem.

12.3.2. Kaliy kanallarini faollovchilar. Minoksidil, diazoksid.

12.3.3. NO (azot oksidi) tashuvchilar. Nitroprussid natriy.

12.3.4. Miotrop ta'sirga ega bo'lgan boshqa dori vositalari. Aprestin, dibazol, magniy sulfat.

12.3.5. Suv-tuz almashinuviga ta'sir qiluvchilar. Dixlotiazid, furosemid, spironolakton.

12.1.1. Vazomotor markaz tonusini susaytiruvchi moddalar

Klofelin, guanfatsin, metildofa, moksonidin.

Farmakodinamikasi. Aldomet (metildofa)ning gipotenziv ta'siri uning markaziy asab tizimiga bo'lgan ta'siriga bog'liq. Metabolizm jarayonida metildofa MNS da avval alfa-metildofaminga, keyinchalik esa alfa-metilnoradrenalina aylanadi. Bu modda soxta mediator hisoblanadi va u adrenergik retseptorlarga ta'sir qiladi. Lekin soxta mediatorning faolligi noradrenalina nisbatan ancha sust. Shu sababli do'nglik osti paraventrikular yadro depressor ta'sirining kuchayishiga va uzunchoq miyaning postsinaptik alfa-adrenoretseptorlar qo'zg'alishi natijasida qon bosimning pasayishiga olib keladi.

Aldometni uzoq qo'llanish natijasida arterial qon bosimi, asosan, qon tomirlarining umumiy qarshiligining susayishi hisobiga pasayadi. Yurakning daqiqalik hajmi o'zgarماسligi ham mumkin.

Umuman olganda, aldomet yurakning ishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi, chunki dori yurak qisqarishlari sonini va yurakning mexanik ishini pasaytiradi. Miokarda organik o'zgarishlar bo'lgan bemorlarda dori yurak sohasida og'riq chaqiradi va yurakning qon haydash vazifasini susaytiradi, shu sababli bunday hollarda aldomet ishlatilmaydi.

Aldometni ko'p vaqt qabul qilgan bemorlarda buyrak qon tomirlarining qarshiligini kamaytiradi, buyrakdan qon oqishini ko'paytiradi va buyrak filtratsiyasini oshiradi. Shuningdek, ko'p hollarda bosh miya qon aylanishining yaxshilanishi va bosh

miyaning elektrik faolligining mo'tadillanishi kuzatiladi. Aldomet qondagi renin faolligini ham oshiradi.

Aldometni uzoq vaqt ishlatilganda tanada natriy va suvning ushlab qolinishi natijasida qon zardobi hajmining ko'payishi kuzatiladi, buning natijasida aldometning qon bosimini pasaytirish qobiliyati susayadi. Ba'zi bir bemorlarda tana og'irligi 3–4 kg ga oshadi, ba'zilarida esa hatto shishlar ham paydo bo'ladi. Bu natriyning organizmda ushlanib qolishi, uning buyrak kanalchalarida aldomet ta'sirida qayta so'rilishi hisobiga bo'ladi.

Farmakokinetikasi. Aldometni og'iz orqali qabul qilinganda qon bosimining pasayishi 3–5 soatda, vena orqali yuborilganda esa 2–3 soatda, doriga sezgir bemorlarda esa ancha tezroq kuzatiladi. Dorining gipotenziv ta'siri davomiyligi 6 soatgacha. shuning uchun dorining sutkalik miqdorini 2–3 qabulga bo'lish maqsadga muvofiqdir. Davolash eertalab 250 mg miqdorda qabul qilishdan boshlanadi va har 4–7 kundan keyin dori miqdori 500 mg (250 mg dan eertalab va kunduzi, tushlikda)gacha ko'paytiriladi. So'ngra dori miqdori har haftada 250 mg dan oshirib boriladi. Eng yuqori kunduzgi miqdori 1,5–2 g bo'lishi kerak. Dorining kunlik miqdorini iloji boricha 750–1000 mg dan oshirmaslik kerak. Arterial qon bosimi 2–5 kundan keyin turg'un pasayadi. Qon zardobi hajmi oshishining oldini olish va aldometning gipotenziv ta'sirini kuchaytirish uchun aldomet odatda davolashning birinchi kunidanoq gipotiazid (kuniga 50–100 mg dan) bilan birgalikda ishlatiladi. Aldomet bilan davolash to'xtatilgandan so'ng qon bosimi 2–3 kundan keyin o'zining dastlabki holatiga qaytadi. Ba'zi bemorlarda aldometni qabul qilishni to'xtatish qon bosimining tezda ko'tarilishiga olib keladi. shuning uchun davolashni asta-sekin to'xtatish kerak bo'ladi.

Salbiy ta'sirlari. Bemorlar aldomet qabul qilishni yaxshi ko'tara olsalar ham u ishlatilganda salbiy ta'sirlari uchrab turadi. Ba'zi bemorlarda aldomet bilan davolashning 7–10 kunlarida uyqu bosish, nafas qisishi, aqliy faollikning pasayishi, shuningdek og'iz qurish hollari ham kuzatiladi.

Odatda, bu belgilar 3–4 kundan ortiq davom etmaydi. Mabodo bemor uyqu bosishdan shikoyat qilsa, aldometning

ko'proq miqdorini tushlik vaqtiga tavsiya qilish ma'qul. Juda kam hollarda bemorlarda tunda qo'rqish, jinsiy buzilishlar (libidoning susayishi), amenorreya, burun shilliq qavatining ko'rishi, ichak diskineziyasi kabi salbiy ta'sirlari ham kuzatiladi. Bunday hollarda dorining miqdorini kamaytirish yoki aldomet bilan davolashni to'xtatish kerak bo'ladi.

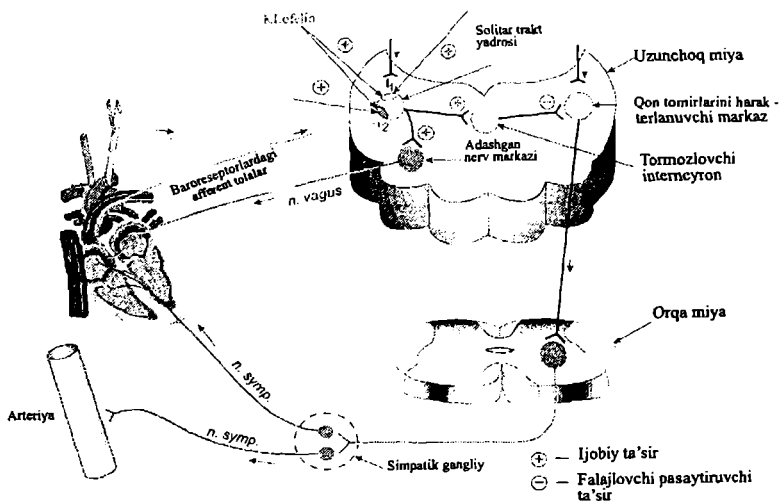
Dientsefal buzilish (do'nglik osti sohasi disfunktsiyasi) bo'lgan bemorlar aldometni qabul qilganda o'zlarini yomon xis qiladilar, ularda bezovtalanish kuchayadi, taxikardiya, poliuriya, bo'shshish bilan kechadigan vegetativ xurujlar tezlashadi. Bunday bemorlarga aldomet bilan rezerpinni qo'shib ishlatish tavsiya qilinmaydi. Aldometni katta miqdorda qabul qiluvchi ozg'in va buyrak ishi buzilgan bemorlar kollapsga moyil bo'ladilar.

Aldometning boshqa salbiy ta'sirlari allergik tabiatga ega: ba'zan musbat Kums testi bilan kuzatiladigan gemolitik kamqonlik, bo'g'imlarda (artralgiya), mushaklarda (mialgiya) og'riq turishi, terida toshmalar paydo bo'lishi, cozinopeniya bilan kechadigan psevdoseptik isitma va giperbilirubinemiya uchrashi ham mumkin.

Aldometni qo'llashga monelik qiladigan holatlar. Jigar-dagi faol jarayonlar (gepatitlar, sirroz) bemorlarning immunologik kasalliklarga va tushkunlikka moyilligi kuchli bo'lsa, parkinsonizm, feoxromotsitoma bo'lganda aldomet tavsiya etilmaydi.

Katapressan (klonidin, klofelin, gemiton).

Farmakodinamikasi. Katapressan organizmga tushgandan so'ng u gematotsentsefal to'siqdan tez o'tadi va do'nglik osti paraventrikular yadro neyronlarini, miya ustunining (stvolining) pastki qismidagi postsinaptik alfa-adrenoretseptorlarni, ayniqsa uzunchoq miyani qo'zg'atadi, periferiyaga, ya'ni qon tomirlarga, yurakka va buyrakka chiqadigan simpatik impulslarni cheklaydi (12.2-rasm).



12.2-rasm. Markaziy ta'sir qiladigan gipotenziv moddalar ta'sirining asosiy yo'nalishlari. α_2 - α_2 -adrenoretseptorlar; I_1 - I_1 -imidazol qurilmalar¹

Katapressan alfa-adrenoqurilmalarni qo'zg'atuvchilar qatoriga kiradi va shu sababli uning ta'siri ikki fazada kechadi. Katapressan venaga tez yuborilganda 0,5–2,5 daqiqa davomida qon bosimining 5–15% ga ko'tarilishi kuzatiladi. Bir vaqtning o'zida yurak qisqarishlari soni, yurakning daqiqalik hajmi 10–20% ga kamayadi va vena bosimi o'zgarmaydi.

Birinchi fazada katapressaning qon bosimini ko'tarish ta'siri – uning periferik alfa-adrenomimetik, ya'ni qon tomirlarini toraytirishi bilan bog'liqdir. Ikkinchi fazasi esa qon bosimining

¹ Keyingi yillarda imidazol qurilmalari (I_1 – I_1 va boshq.). I_1 qurilmalari miya stvoli hujayra qobig'ida, xromosfin hujayralarida, buyraklar, trombotsitlarda topilgan. I_2 – qurilmalari bosh miya po'stlog'i mitoxondriy va plazmatik qobig'ida, buyraklar, jigar, trombotsitlar, qorataloq va boshqa a'zo va to'qimalarda topilgan. Imidazol qurilmalari bilan maxsus bog'lanadigan endogen ligandlar topilgan. Bulardan bittasi agmantin (dekarboksinlangan argenin) deb nomlangan.

sekin-asta pasayishi bilan xarakterlanadi, 20–40 daqiqadan soʻng qon bosimi eng past darajaga tushadi. Katapressanning gipotenziv taʼsirining davomiyligi 2–3 soatga teng. Katapressan ogʻiz orqali qabul qilinganda uning faqat gipotenziv taʼsiri kuzatiladi.

Katapressan markaziy va orqa miya sohasidagi bir qancha qon tomirlar tonusini boshqaruvchi markazlarga taʼsir qiladi.

Katapressanni venaga yoki ogʻiz orqali qabul qilinganda qon bosimini pasaytirish qobiliyati, yurakning daqiqalik hajmining kamayishi bilan bogʻliq. Bu katta venalarning kengayishi natijasida yurakka oqib kelayotgan qon miqdorining kamayishi hamda yurak faoliyatining susayishi natijasidir. Bemor yotgan holatda qon tomirlarining umumiy qarshiligi yurakning daqiqalik hajmi bilan birgalikda kamayadi. Qon bosimi turgʻun koʻtarilgan bemorlarni katapressan bilan uzoq vaqt davolash qon tomirlari umumiy qarshiligining pasayishiga va yurak urishlari sonining kamayishiga olib keladi. Baroretseptor refleksi esa saqlanib qoladi. Buyrak yyetishmovchiligi boʻlgan bemorda katapressan koptokchalar filtratsiyasi tezligini kamaytiradi.

Aldometga oʻxshab, katapressanda ham natriy va suvni tutib qolish xususiyati bor. Katapressan bilan davolash vaqtida adrenalin va noradrenalinni siydik orqali ajralib chiqishi kamayadi. Shuningdek, qon zardobida renin va aldosteron faolligi pasayadi.

Farmakokinetikasi. Katapressan ogʻiz orqali ichilganda yaxshi soʻriladi. Uning qon zardobidagi yuqori miqdori 3–5 soatdan keyin yuz beradi. Qondan ajralib chiqib ketish davri 12–16 soatga teng. Katapressan yoʻldosh orqali yaxshi oʻtadi va homilaning yurak urishlarini kamaytiradi.

Ishlatilishi. Katapressan xafaqon kasalligining hamma davrlarida tavsiya qilinadi. Katapressan bilan davolashni oz miqdorda, yaʼni 0,075 mg dan kuniga 3 mahal, yoki 0,1 mg dan 2 mahal (nonushta va tushlik vaqtida) berishdan boshlash maqsadga muvofiqdir. Miqdori koʻpaytirilganda uning koʻproq qismini kechki paytda berish tavsiya qilinadi. Davolash davrida uning miqdorini sekin-asta koʻpaytirib borishga toʻgʻri keladi. Uy sharoitida davolanganda dorining miqdori har 3–7 kunda 0,075–0,1 mg dan, kasalxonada esa har 1–2 kunda oshirib boriladi. Uning

sutkalik miqdori ko'proq 0,3–0,45 mg. qon bosimining turg'un ko'tarilish hollarida esa 0,6–2,5 mg gacha yetadi. Davolash 1 oydan 1 yilgacha va undan ko'proqqa cho'zilishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Katapressan ishlatilganda ko'pincha uning miqdoriga bog'liq bo'lgan salbiy ta'sirlar kuzatiladi. 80 foiz bemorlar quloq oldi va jag' osti so'lak bezlarining sekretsiyasi susayishi bilan bog'liq bo'lgan og'iz qurishidan shikoyat qiladilar. Shuningdek, oshqozon shirasi va xlorid kislota ishlab chiqishi ham pasayadi. Bunday hollarda askorbin kislotasi yaxshi naf beradi. Qabziyat keltirib chiqarishi mumkin. U holda ichni yumshatuvchi dorilar va mevalardan tayyorlangan sharbatlar yaxshi yordam beradi va ular bir vaqtning o'zida yo'qotilgan kaliy miqdorining o'rnini ham to'ldiradi. 60 foiz bemorlarda uyqu bosishi, bo'shshish kuzatiladi, ertalab yoki katapressan qabul qilingandan 2–3 soat o'tgach bu belgilar yaqqol namoyon bo'ladi.

Jinsiy zaiflik, ruhiy tushkunlik juda kam uchraydi, ammo ruhiy tushkunlikka tushgan bemorlarga katapressanni iste'mol qilish tavsiya etilmaydi. Katapressan alkogol, barbituratlar, tinchlantiruvchi moddalarning susaytiruvchi ta'sirini kuchaytiradi.

Katapressan bilan davolash birdaniga to'xtatib qo'yilganda bezovtalanish, asabiylanish, uyqusizlik, qo'llarning qaltirashi, yurak urishining tezlashishi kabi belgilar kuzatiladi. Keyinroq, bosh og'rig'i, so'lak ko'payishi, qorin og'rig'i, ko'ngli aynishi kabi belgilar ham paydo bo'ladi. Kamdan-kam hollarda esa arterial bosim yuqori raqamlargacha ko'tarilib ketadi – «sapchib» ketish fenomeni. Bu holat feoxromotsitomadagi gipertenziya xurujini eslatadi. Shu sababli katapressan bilan davolashni sekin-asta, dori miqdorini kamaytirib borish bilan to'xtatish tavsiya etiladi.

12.1.2. Vegetativ gangliyalarni falajlovchi dori vositalari

Gangliyani falajlovchilar karotid va buyrak usti miya qismida joylashgan simpatik va parasimpatik asab retseptorlardagi N-xolinoqurilmalardan impuls o'tkazishni falajlaydi.

Bu dori vositalarining farmakologik ta'siri periferik qon tomirlarining umumiy qarshiligining (PKTUK) kamayishi, arterial qon bosimi kamayishi, periferiyada qon oqishi yaxshilanishi, oshqozonda shira ishlashi va motorikasining sekinlashuvi bilan

namoyon bo'ladi. Shu sababli bular xafaqon va oshqozon yarasida uzoq muddatga ishlatiladigan va qisqa muddatga boshqaradigan gipotoniya vujudga keltirish maqsadida ishlatilishi mumkin.

Birinchi guruhiga kiruvchilar benzogeksoniy, pentaminlar parenteral yuborilganda yuqori terapevtik samara beradi, og'iz orqali qabul qilinganda esa samarasi kuchsizroq, chunki bular oshqozon-ichak tizimidan yomon so'riladi. Bularning samarasi 2–6 soat davom yetadi. Pirilen, dimekolinlar 12 soatgacha zz ta'sirini saqlasa-da salbiy ta'sirlari ko'pligi sababli amaliyotda kam qo'llaniladi.

Gigroniy va arfonad yuzaga chiqaradigan farmakologik samara 10–12 daqiqa davom yetadi. Gipotoniya vujudga keltirish maqsadida ishlatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Xafaqon krizlari, bronxlar, yurak astmasi, o'pka shishi, boshqariladigan gipotoniya.

Qarshi ko'rsatma. Qon tomirlarining og'ir atrosklerozii jigar, buyrak, markaziy asab tizimining og'ir organik kasalliklarida, turli og'ir salbiy ta'sirga sabab bo'lganligi tufayli bu dorilar hozirgi kunda kam ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Ich qotishi, ichak falaji, siydik tutilishi, ko'rishning buzilishi, ko'ngli aynishi, og'iz qurishi, ishtaha yo'qolishi va qon bosimining tez tushib ketishi (kollaps) ko'rinishida bo'ladi

12.1.3. Simpatolitiklar. Periferik nerv tizimiga ta'sir qiluvchi dori vositalari

Guanetidin (ismelin, izobarin, oktadin, sanotenzin). Uning gipotenziv ta'siri periferik simpatolitik ta'sirdan iborat bo'lib, vena qon tomirlariga yuborilganda ikki fazadan iborat bo'ladi. Davomiyligi 10–15 daqiqa bo'lgan birinchi fazada qon bosimi ko'tariladi. Ikkinchi faza guanetidin postsinaptik asab oxirlarida noradrenalinning granulalardan ajralib chiqishini to'xtatishi hisobiga qon bosimini uzoq muddatga pasaytiradi. Buyrak usti bezining miya qismidan ajralayotgan katexolaminlar sinteziga ta'sir qilmaydi. Shu sababli qon zardobidagi noradrenalin miqdori va uning siydik bilan ajralib chiqishi o'zgarmaydi.

Farmakodinamikasi. Guanetidinni qon bosimini tushirish ta'siri quyidagi omillarga bog'liq: venalar tarangligining kamayishi, ular hajmining ko'payishi, arteriolalarning kengayishi, bradikardiya va yurak muskullari qisqarishi kuchining kamayishi hisobiga. Bularning ichida eng asosiysi – venalarning kengayishi, yurakka oqib kelayotgan vena qon oqimining kamayishi va buning natijasida yurakning daqiqalik hajmining kamayishiga bog'liq bo'ladi.

Guanetidinni qon bosimini pasaytirish ta'siri tik holatga o'tilganda kuchayadi, yani jismoniy zo'riqish, tashqi muhit harorati ko'tarilganda ortostatik gipotoniya paydo bo'lishi mumkin. Xushni yo'qotish, bosh aylanishi, ko'ngli aynishi, rangning oqarishi, ter bosishi, ko'rishning susayishi bilan kechadigan kollaps 34–45% bemorlarda kuzatiladi. Tanada suvning yo'qolishi guanetidinning gipotenziv ta'sirini kuchaytiradi, suvning to'planib qolishi esa (masalan, butadion, indometatsin ta'sirida) dorining arterial bosimni pasaytirish qobiliyatini 60–70% ga kamaytiradi.

Guanetidin uzoq ishlatilganda uning gipotenziv ta'siri asosan qon tomirlarining umumiy qarshiligi kamayishiga bog'liq bo'ladi. Lekin yurakning qon haydashi ham kamayadi. Bu esa mahalliy qon aylanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Yurak, buyraklar, jigar, bosh miyada qon aylanishini susaytiradi. Bemor tik holatga o'tganda qon oqimi va koptokchalar filtratsiyasining tezligi ham kamayadi. Guanetidinning gipotenziv ta'siri 4–7 kundan keyin to'liq namoyon bo'ladi. Guanetidin organizmda to'planib qolganligi sababli, uni qabul qilishni to'xtatib qo'yilgandan keyin ham guanetidinning gipotenziv ta'siri 1–2 hafta davom etishi mumkin.

Farmakokinetikasi. Guanetidin ichakdan faqat 50% so'riladi va umumiy qon aylanishiga tushgunga qadar qisman metabolizmga uchraydi. Yarim chiqib ketish davri 5 kunga teng. Guanetidinning taxminan yarmi o'zgormagan holda (asosan buyrak orqali), qolgan qismi esa metabolitlar ko'rinishida chiqib ketadi. Guanetidinning zardobdagi turg'un miqdorini olish uchun o'rtacha 15 kun kerak, chunki dori organizmda sekin-asta to'planadi.

Ishlatilishi. Guanetidinning farmakokinetik xususiyatlari, ayniqsa uning tanadan sekin-asta chiqib ketishi uning miqdorini sekin-asta ko'paytirishni taqozo yetadi: kasalxona sharoitida har 3–4 kunda,

uy sharoitida esa har 6–7 kunda kupaytirish lozim. Miqdori ko'paytirishga zaruriyat tug'lsa, yuqorida ko'rsatib utilgan muddatlarda dorining sutkalik miqdori 12,5 mg gacha ko'paytiriladi. Ko'pincha 2–3 tabletki kifoia qiladi, ya'ni 50–75 mg, ertalab 1 marta ovqatdan keyin qabul qilinadi. Qon bosimini bir meyo'rda ushlab turuvchi miqdorgacha kamaytirish mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Guanetidin qon bosimini tez tushiruvchi dori, ta'siri jihatidan aldomet, katapressan va boshqa ko'pgina dorilardan kuchli. Uni bir kunda bir marta qabul qilish lozim. Bemorlarda tushkunlik holatini keltirib chiqarmasligi, uyqu bosish holatining yuz bermasligi va intellektni pasaytirmaslik kabi holatlar uning eng afzal belgilaridandir. Guanetidin bilan davolashda 30–45 foiz hollarda. ayniqsa ertalab ortostatik gipotenziya kuzatiladi.

Guanetidinning boshqa salbiy ta'sirlari ichida ko'proq impotentsiya mijoz sustligi saqlanib qolingan holda eyakulatsiyaning buzilishi, ich ketishi, quloq oldi bezi sohasida og'riq, ertalab mushaklarning quvvatsizlanishi. bradikardiya, oyoq venalarining kengayishi va shishi kuzatiladi. Ich ketish odatda, atropin, beladonna dorilari tavsiya etilganda tezda bartaraf etiladi. Boldir venalari kengayganda va shishganda elastik paypoq, shuningdek venalar tarangligini kuchaytiruvchi dorilar, ayniqsa digidroergotoksinning 0,1% li critmasi kuniga bir mahal 10 tomchidan, asta-sekin 20 tomchigacha ko'paytirilganda yaxshi yordam beradi.

Tanada natriy, suvni ushlab qolish va qon hajmini ko'paytirish, ba'zan shishlar paydo bo'lishi aldomet va katapressanga nisbatan ko'proq guanetidinga xosdir. Natriy va suvning to'planishi guanetidin gipotenziv ta'sirining kamayishiga olib keladi. Dorining bu xususiyatini siydik haydovchi dorilar bilan yo'qotib tiklash mumkin. diuretiklar guanetidin bilan davolashni birinchi kunlardan oq qo'llash kerak.

Ishlatish mumkin bo'lgan holatlar. Feoxromotsitoma, qon aylanishining yuetishmovchiligi, yurak ishemiya kasalligining og'ir kechishi va o'tkir miokard infarkti, oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yarasining qaytalanishi. parasimpatik asab tonusining kuchayishi, buyrak yuetishmovchiligining oxirgi fazasida. homiladorlik, bosh miya qon tomirlarining og'ir sklerozi, keksa odamlarda kechadigan qon bosimining ko'tarilishi kabi holatlarda tavsiya

etilmaydi. Bemorlarni operatsiyaga tayyorlashda yoki operatsiya vaqtida guanetidinni ishlatishda ehtiyot bo'lish kerak. Guanetidin trisiklik antidepressantlar imizin, amitriptilin, mepramil, floratsizin va boshqa dorilar bilan birgalikda ishlatishi mumkin emas.

Rezerpin va uning unumlari postganglionar simpatik tolalar oxirida noradrenalin va dofaminni to'plovchi granularlarda bog'lanish jarayonini buzadi. Bu esa qon tomir devorlarida va miokardda neyrogomon to'planishi kamayishiga olib keladi: katexolaminlar neyronlar ichidagi suyuqlikda MAO fermenti ta'sirida parchalanib ketadi.

Rezerpin erkin katexolaminlar metabolizmiga ta'sir qilmasa-da, qondagi noradrenalinning granularlarda to'planishiga ta'sir ko'rsatadi.

Xuddi shuningdek, rezerpin ta'sirida serotoninning ham to'planishi buziladi. Rezerpin faqat periferiyadagi aminlargagina emas, bundan tashqari gematoensefalik to'siqdan o'tib markaziy asab tizimidagi aminlar almashinuviga ham ta'sir qiladi.

Farmakodinamikasi. Rezerpin uzoq ishlatilganda bemorlarda qon tomirlarining umumiy qarshiligi kamayadi. Hajmli venalar tarangligi va yurakning daqiqalik hajmi tinch holatda kamayadi. Rezerpin yurak qisqarishlari sonini kamaytiradi. rezerpin yurak glikozidlari bilan birgalikda ishlatilganda bradikardiya yanada kuchayadi; bunday hollarda yurak glikozidlarining ijobiy inotrop ta'siri kamayadi. Rezerpinning parasimpatik ta'siri uning markaziy asab tizimi faolligini pasaytirishi natijasida yuzaga chiqadi va bradikardiya, peptik yara hosil qilishi, oshqozon shirasi kislotaliligini oshirish, oshqozon-ichak yo'li harakatini oshishi, mioz kabi belgilar bilan namoyon bo'ladi. Rezerpin yo'ldosh orqali homilaga o'tadi, ona sutiga tushadi, chaqaloq nafas yo'llari sekretsiyasini kuchaytirishi, burun shilliq pardasi shishini, ko'karish, anoreksiya, emish va yutishning buzilishi, ko'z shilliq pardasining yallig'lanishi, bradikardiya, bo'shshish va depressiyaga sabab bo'lishi mumkin.

Rezerpin narkotik og'riq qoldiruvchilarning ta'sirini (morfin guruhi) susaytiradi. Rezerpin va raunatin ta'siri ostida nitroglitserin o'zining spazmolitik ta'sirini ko'rsata olmaydi. Rezerpin qabul qilingach qon bosimini tushirish ta'siri sekin-asta yuzaga chiqadi va o'rtacha 2–4 kundan so'ng kuzatiladi, to'liq gipotenziv samara esa keyinroq, ba'zida 2–4 haftadan keyin kuzatiladi.

Farmakokinetikasi yetarlicha o'rganilmagan.

Ishlatilishi. Rezerpin uzoq qo'llanilganda uning kunlik miqdori 0,05–0,25 mg dan oshmasligi kerak. 1–2 haftada 0,05 mg dan, keyinchalik kuniga 0.1–0.25 mg dan qabul qilish tavsiya etiladi.

Salbiy ta'sirlari. Rezerpinning terapevtik miqdorlarini bemorlar yaxshi ko'taradilar. Uning sutkalik miqdori 1 mg dan yuqori bo'lganda rezerpin salbiy ta'sirlar keltirib chiqaradi. Ayniqsa, bemorlarning ruhiy kayfiyatlarida chuqur o'zgarishlar yuzaga keladi. Bemorlarda uyqu bosishi, qo'rquv xissi, tungi bosinqirash, tushkunlik, intellektning pasayishi va fikrlashning susayishi kabi belgilar kuzatiladi. Oshqozon-ichak yo'llarida oshqozon shirasi kislotaliligining oshishi, yaralar paydo bo'lishi va qon ketish, ichning tez-tez kelishi singari belgilar ham kuzatiladi. Burun, og'iz shilliq qavatining shishi, og'iz qurishi kuzatiladi. Rezerpin qo'shimcha parkinsonizm belgilarini keltirib chiqaradi. Rauvolfiya hosilalari esa ko'krak bezi raki rivojlanishi tezlashtiradi.

Rezerpinni ishlatish mumkin bo'lmagan holatlar:

Og'ir yurak yuyetishmovchiligi, bradikardiya, nefroskleroz, oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yarasi, parkinsonizm, depressiya, bronxial astma kasalliklari bor bemorlarga tavsiya etilmaydi. Rezerpin va uning unumlari ayollarning menopauza davrida va 50 yoshdan oshmagan ayollarga tavsiya qilinmasligi kerak.

Raunatin rauvolfiya alkaloidlarini tutadi (aymalin, rezerpin va boshqalar, yumshoqroq ta'sir qiladi) ayniqsa uning MNS susaytiruvchi ta'siri kam, o'rtacha antiaritmik ta'sirga ega.

Raunatin bilan davolash bitta tabletkadan boshlanadi, kechqurun qabul qilinadi, tabletkalar soni 2–3 donaga yetkaziladi va ovqatdan so'ng qabul qilinadi. Qon bosimi pasaygandan so'ng uning quvvatlab turuvchi miqdori 1 tabletkani tashkil yetadi.

12.1.4. Adrenergik qurilmalarni falajlovchilar

Bu guruhga quyidagi dori vositalari kiradi:

α -adrenofalajlovchilar fentolamin, tropafen – post va presinaptik nerv oxirlarini falajlovchilar.

Fentolamin. Farmakologik ta'siri. Arterial qon bosimini kamaytiradi, yurak urishlar sonini va bir martalik hajmini ko'paytiradi.

Farmakodinamikasi. Fentolamin alfa-adrenoqurilmalarni falajlash hisobiga periferik qon tomirlarini (ko'proq, arteriya, arteriola va kapillar oldi sfinkterlarini) kengaytiradi. Alfa₂ – adrenoqurilmalari va asetilxolin ajralib chiqishini ko'paytiradi. Noradrenalin miokard beta-adrenoqurilmalarini qo'zg'atib buzilishiga sabab bo'lishi mumkin, beta₂-adrenoqurilmalarning qo'zg'alishi qon tomirlarini kengaytiradi. Asetilxolin N-xolin qurilmalarini qo'zg'atib so'lak ajralishini, ichaklar qisqarishini kuchaytiradi va ich ketishga sabab bo'lishi mumkin.

Fentolamin gistamiga o'xshash ta'siri tufayli oshqozon shirasi ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, kapillarlarni kengaytiradi va o'tkazuvchanligini oshiradi.

Farmakokinetikasi. Fentolamin asosan venaga tomchilab yuboriladi. Ichishga ham berish mumkin. Ichilganda yaxshi so'rilmaydi, biologik o'zlashtirilishi 20% ni tashkil qiladi. Ichilganda samarasi 25–30 daqiqadan keyin boshlanib, 5–6 soat davom yetadi. Ichilganda qon bosimini pasaytirish samarasi 5% dan oshmaydi.

Venaga yuborilganda samarasi 3–5 daqiqadan keyin boshlanadi va 30–60 daqiqa davom yetadi. Tomchilab yuborilgani ma'qul. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Buyraklar orqali metabolit, qisman (10% ga yaqin) o'zgarmagan ko'rinishda chiqib ketadi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Fentolamin yurak yyetishmovchiligida angiotenzinni aylantiruvchilar, yurak glikozidlari va simpatoadrenoqurilmalar faolligini nazorat qiluvchi (orqa gipotalamus yadrolaridagi) alfa-adrenoqurilmalarni falajlaydi.

Fentolaminni adrenomimetiklar bilan birga ishlatilmaydi (gipotenziv ta'siri susayadi, yurak tomonidan kelib chiqadigan salbiy ta'siri kuchayadi).

Salbiy ta'sirlari. Qon bosimi birdaniga tushib ketishi mumkin, shu sababli inyeksiya davrida va undan keyin ham bemor 1,5–2 soat davomida yotishi kerak, bradikardiya, stenokardiya bor bemorlarda yurak sohasida og'riq kuchayishi mumkin.

Ishlatilishi. Feoxromotsitoma davrida uchraydigan xafaqon krizlarida, boshqariladigan gipotoniya, o'tkir va surunkali yurak yyetishmovchiligida.

Postsinaptik α -adrenoqurilmalarni falajlovchilar
Prazozin (adverzuten, minipress, pratenol).

Farmakologik ta'sirlari qon bosimi pasayishi, yurakka venoz qon oqib kelishining kamayishi va yurak diastolik bosimining kamayishi, o'pka arteriyalarida bosimning kamayishi, yurak ishini yyengillashtiradi, glikogenolizni va qon zardobida lipidlarni kamaytiradi.

Farmakodinamikasi. Prazozin postsinaptik qurilmalardagi alfa-adrenokurilmalarni tanlab falajlaydi.

Farmakokinetikasi. Dori parenteral yoki ichishga beriladi. Oshqozon-ichakda yaxshi so'riladi, presistem eliminatsiyaga uchramaydi. Biologik o'zlashtirilishi 50–60 foizni tashkil qiladi. 90% qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. Qondagi eng yuqori miqdori 60–120 daqiqadan keyin hosil bo'ladi. Dori to'qimalarga yaxshi kiradi, tarqalish hajmi 0,6 l/kg ni tashkil qiladi. Dorini 90% jigarda biotransformatsiyaga uchraydi, metabolitlari ham faollikka ega. Shu sababli qon bosimini pasaytirish samarasi 10 soatgacha saqlanadi. Sutka davomida 1–2 marta yuborish mumkin. Dorining 90% safro suyuqlig'i bilan, qolgan 10% esa siydik bilan chiqib ketadi. Buyrak yetishmovchiligida miqdorini o'zgartirmasdan tavsiya etish mumkin. Qondan yarim chiqib ketish davri 3 soat, yurak va buyrak yyetishmovchiligida bu vaqt oshishi mumkin.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Prazozinni IAPF, angiotenzin II-litiklar, yurak glikozidlari, siydik haydovchi yoki beta-adrenofalajlovchilar bilan yurakning surunkali yyetishmovchiligida va xafaqon kasalligida qo'shib ishlatish yaxshi samara beradi.

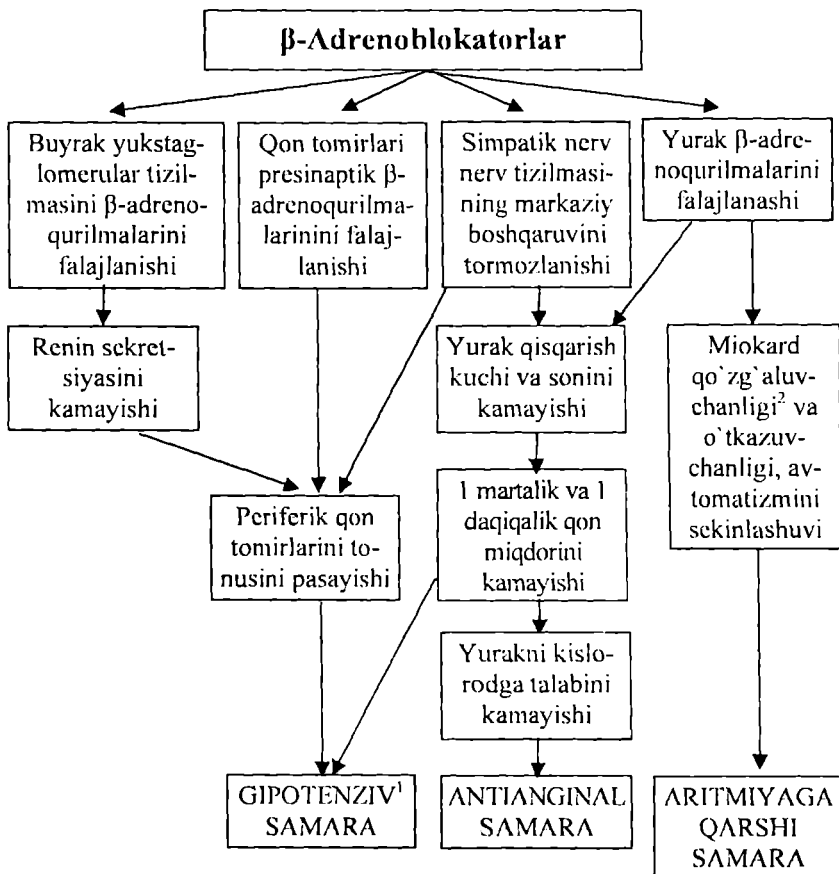
Salbiy ta'sirlari. Ortostatik kollaps, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, holsizlik, charchashlik, uyqusizlik, dispeptik buzilishlar, teri toshmalari, bo'g'imlarda og'rik, og'iz qurishi, katta miqdorda yuborilganda qonda qandning kamayib ketishi (gipoglikemiya), uzoq ishlatilganda suyuqlikning ushlanib qolishi bilan xarakterlanadi.

Ishlatilishi. Qandli diabet, bronxobstruksiya bilan kechayotgan xafaqon kasalligi, surunkali yurak yyetishmovchiligida tavsiya etiladi.

Doksazazin, tirozazindir prozazindan samarasining davomiy-ligi (yarim ajralib chiqish davri 5–6 soat) bilan farq qiladi. Shu sababli bu dorilar sutka davomida bir marta ishlatiladi.

12.1.5. β -Adrenofalajlovchilar

Neyromediatorlar, neyromodulatorlar, gormonlar va boshqa biologik faol moddalar.



12.1-shakl β – adrenofalajlovchilarning yurak-qon tomirlari tizilmasiga ta'siri.

V_1 va V_2 – adrenoqurilmalarni falajlovchilar. Anaprilin

Koʻproq V_1 -adrenoqurilmalarni falajlovchilar. Atenolol, galinolol, metoprolol.

Atenolol

α -, β -adrenoqurilmalarni falajlovchilar. Labetalol

β -adrenofaollovchilar

Bulardan amaliyotda koʻproq anaprilin (propranolol gidroxlorid, inderal, obzidan) ishlatiladi. Anaprilin yurak va qon tomirlar, bronxlar va boshqa α ʼzolar β_1 va β_2 – adrenoqurilmalarni falajlaydi.

Farmakodinamika. Anaprilin yurak β -adrenoqurilmalarini falajlab yurak urishlar sonini kamaytiradi va qisqarish kuchini kamaytirib yurakni bir martalik qon miqdorini kamaytiradi. Yurak atrioventrikular oʻtkazuvchanlikni va avtomatizmini kamaytiradi.

Anaprilin qon bosimi pasaytiradi, ayniqsa davomili ishlatilganda. Qon bosimi pasayishi asosan yurakni bir martalik miqdorini va periferik arterial qon tomirlar qarshiligini kamayishi hisobiga kelib chiqadi. Dorining antigipertenziv taʼsirini kelib chiqishida renin miqdorini kamayishini ham oʻrni bor.

Farmakokinetikasi. Anaprilin oshqozon-ichak tizimidan butunlay soʻriladi. Koʻp qismi ichaklarda metabolizmga uchraydi, 90–95% qon zardob oqsili bilan bogʻlanadi; yarim chiqib ketish davri taxminan 4 s ga teng, anaprilin va uning metabolitlari buyraklar bilan chiqariladi.

Ishlatilishi. Anaprilin stenokardiyani davolashda (yurak ishini kamaytirib, miokardni kislorodga talabini kamaytiradi), gipertoniya kasalligida (uzoq vaqt yuborilganda stabil va uzoq vaqt davomida qon bosimi pasayadi). Anaprilin boʻlmachalar aritmiyalari xurujini toʻxtatish va davolashda (miokard β_1 -adrenoqurilmalarni falajlash hisobiga yurak avtomatizmini sekinlashtiradi va boʻlmachalarda qorinchalarga impuls oʻtishini sekinlashtiradi). Anaprilin mitral stenoz va tireotoksikozda kuzatiladigan va adrenomimetiklar, yurak glikozidlari chaqiradigan taxikardiyani toʻxtatish uchun ishlatiladi.

Salbiy taʼsirlari: yurak yuytishmovchiligi belgilari, blokada, bronxospazm, periferik arteriolalar qarshiligini ortishi. Anaprilin

gipoglikemiya chaqirishi mumkin, shu sababli qandli diabcti bor bemorlarda chtiyot bo`lish kerak.

β_1 va β_2 falajlovchilarga oksprenolol (trazikor) ham kiradi.

Ko`proq β_1 – adrenoqurilmalarga ta`sir qiluvchi metoprolol (korvitol, egilok) bronxlar qon tomirlardagi β_2 – adrenoqurilmalarga kamroq ta`sir qiladi.

Farmakokinetikasi. Metoprolol asosan buyraklar orqali metabolitlar ko`rinishida ajraladi.

Ishlatilishi. Arterial gipertenziya, stenokardiya va aritmiyalarda ichishga tavsiya qilinadi.

Salbiy ta`sirlaridan bosh og`rishi charchashlik, uyqu buzilishi kuzatilishi mumkin.

β_1 -adrenoqurilmalarga tanlab ta`sir qiluvchilarga talinolol (kordanum), atenolol (tenormin) va bisoprolol (konper)lar kiradi.

Bu dori vositalari β_1 – adrenoqurilmalarini falajlashi davomiyligiga qarab, quyidagicha tartibda joylash mumkin: bisoprolol ($t_{1/2}=10-12$ s) > atenolol ($t_{1/2}=6-9$ s) > talinolol ($t_{1/2}=6,6$ s) > metoprolol ($t_{1/2}=3-3,5$ s).

Shu sababli bisoprolol sutkasiga 1 marta, boshqalari esa 2–3 marta tavsiya qilinadi.

Ularning asosiy farmakodinamik, farmakokinetik ko`rsatkichlari ishlatilishi metoprololga o`xshash.

β_1 , β_2 , α -adrenoqurilmalarni falajlovchilarga labetolol (trandat) kiradi. Labetol periferik qon tomirlar qarshiligini kamaytiradi.

Farmakokinetikasi. Ichilganda yaxshi so`riladi, dorini ko`p qismi jigarda birlamchi o`tish davrida metabolizmga uchraydi. Dori 8–10 s davomida ta`sir qiladi. Ko`p qismi buyraklar orqali metabolitlar ko`rinishida ajraladi.

Ishlatilishi. Gipotenziv vosita

β va α -adrenoqurilmalar antagonistlariga karvedilol (dilatrend) ham kiradi. Bu dori α -adrenoqurilmalarga nisbatan β -adrenoqurilmalarni 10–100 marta, ko`proq bloklaydi (labetololniki – 1,5–3 marta). Bundan tashqari karvedilol kuchli antioksidant ta`sirga ega.

Farmakodinamikasi. Karvedilolning qon bosimini tushirishi asosida renin sintezini kamayishi natijasida periferik qon tomirlari qarshiligini kamayishi yotadi. Yurakka «old» va «keyingi»

zo'riqishni kamaytiradi, shuningdek preparat chap qorincha kengayishiga qarshilik ko'rsatadi.

Farmakokinetikasi. Ichilganda yaxshi so'riladi. Biologik o'zlashtirilishi 20–30% ga teng. Gipotenziv ta'siri labetalolga nisbatan davomiyliroq bo'lib, 15 soatdan ortadi.

Ishlatilishi. Arterial gipertenziya, stenokardiya IBS va yurak yetishmovchiligida tavsiya etiladi, salbiy ta'sirlardan bosh aylanishi, og'rishi, bronxospazm, charchash, teri toshmalari uchrashi mumkin.

Labetalol (albetol, trandat). Selyektiv alfa-adrenoblokatorlar va noselyektiv beta₂-adrenoblokatorlar. Biroq uning falajlovchi ta'siri fentolaminga nisbatan 6–10 marta, propranololga nisbatan 5–18 marta kuchsizroq.

Farmakodinamikasi. Uning qondagi miqdori bilan gipotenziv ta'siri o'rtasida korrelativ bog'liqlik bor. Labetalol periferik qon tomirlarining qarshiligini kamaytiradi, qon zardobida renin faolligini kamaytiradi, aldosteron miqdorining kamayishi angiotenzin II yuqori bo'lganda kuchliroq namoyon bo'ladi. Qon zardobida kaliy miqdorini ko'paytiradi. Noradrenalin chiqishini o'zgartirmaydi. Gipotenziv samarasi uni siydik haydovchi dorilar bilan qo'shib ishlatilganda oshadi. Labetalol buyrak filtratsiyasiga va qon aylanishiga ta'sir qilmaydi. Dorini venaga yuborilganda biroz taxikardiya kelib chiqadi. Qon bosimini tez tushirishi, uning ortostatik salbiy ta'siri, gipotenziv effekti. uni α_2 -adrenoretseptorlarni falajlashga bog'liqligidan dalolat beradi. Biroq, dori uzoq (1 oy davomida va undan ortiqroq) ishlatilganda uni alfa₂-adrenobloklash xususiyatigina saqlanib qoladi.

Farmakokinetikasi. Labetalol oshqozon-ichak tizimida tez so'riladi. Qon zardobidagi eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin paydo bo'ladi va 2 soat davomida 50 foiz qon zardobi oqsillari bilan bog'langan bo'ladi. Venaga yuborilganda qondagi eng yuqori miqdori 2–3 daqiqadan so'ng kelib chiqsa-da, bu miqdor 20 daqiqadan keyin 10 martagacha pasayib ketadi. Yarim chiqib ketish davri 3–5 soatga teng. Dori safro va buyraklar orqali 50% metabolit va bir qismi o'zgarmagan holda chiqib ketadi.

Ishlatilishi. Labetalol xafaqon kasalligi xurujlarida feoxromotsitomada va chap qorinchaning yengil yetishmovchiligida ishlatiladi. Dori sutkasiga 300–1000 mg gacha, sutkalik miqdori 2–3

martaga bo'lib ichiladi. Ovqatdan keyin ichishga tavsiya etiladi. Vena qon tomiriga birdaniga va tomchilab glyukozani 5 foizli glyukoza yoki osh tuzining izotonik eritmasida yuboriladi.

Salbiy ta'sirlari. Ko'ngli aynishi, bosh aylanishi, ich ketishi, uyqu buzilishi mumkin. Bronxospazmda, homiladorikning birinchi yarmida berilmaydi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. IAPF, angiotenzin II-litiklar, beta-adrenoqurilmalarni falajlovchilar va siydik haydovchi dori vositalari bilan qo'shib ishlatish yaxshi samara beradi.

Piroksam. Farmakologik ta'siri. Miyaning diensefal qurilmalari qo'zg'alishi bilan bog'liq bo'lgan va simpatik asab faoliyati qo'zg'alishiga bog'liq bo'lgan turli kasalliklarda qon bosimini pasaytiradi.

Farmakodinamikasi. Markaziy asabda diensefal soha bilan bog'liq bo'lgan reaksiyalarni to'xtatish va ularning oldini olish uchun, Mener kasalligida, dengiz va havo kasalligining oldini olish uchun, morfin va alkogol xurujini susaytiradi.

Klinik va farmakologik ko'rsatkichlari bo'yicha piroksam, butioksanga yaqin turadi.

Farmakokinetikasi yaxshi o'rganilmagan. Piroksamni parenteral, mushakka, teri ostiga va ichishga berish mumkin. Oshqozon-ichakda yaxshi so'riladi, qondagi samarali miqdori 30–40 daqiqadan keyin kuzatiladi va 3–4 soat davom yetadi. Tarqalish hajmi yuqori, shu sababli turli to'qimalarga, orqa miya suyuqlig'iga ham yaxshi kiradi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Piroksamni markaziy asab tizimini qo'zg'atuvchi (kofein, efedrin va boshqalar) dorilar bilan birga berilmaydi, ta'siri kamayadi.

12.2. Renin-angiotenzin tizilmaga ta'sir qiluvchi dori vositalari

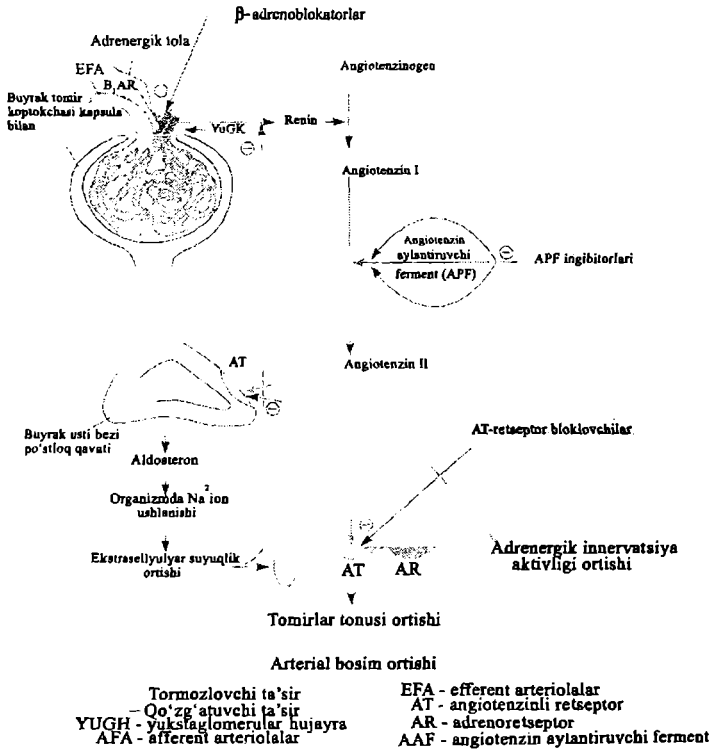
12.2.1. Angiotenzinni konvertatsiya qiluvchi ferment faoliyatini falajlovchi dori vositalari (IAPF)

Bu dori vositalari 2ta avlodga: birinchi avlod – kaptopril (kapoten); ikkinchi avlod enalapril (renetek, enal), lizinapril, privinil, ramipril (trititse), kvinopril (akupro), benazepril (lotenzin), silazapril (inxibeys), perindopril (prestarium), fozinopril (monopril), trandopril (odrik)larga bo'linadi. II avlod dorilari I avlod dorilaridan yuqori

samaradorligi, kimyoviy tuzilishida sulfidril guruhining yo'qligi (autoimmunizatsiyaga sabab bo'luvchi), farmakokinetik ko'rsatkichlari va salbiy ta'siri kamligi bilan farq qiladi.

Farmakologik ta'sirlari. Arterial va venoz qon tomirlari tonusini kamaytirib, arterial qon bosimini pasaytiradi, yurak zo'rqi-shini kamaytiradi, yurak, buyraklar va boshqa a'zolar qon aylanishini yaxshilaydi; yurak mushaklari gipertrofiyasini kamaytiradi; siydik ajralishini ko'paytiradi.

Farmakodinamikasi. Angiotenzinni aylantiruvchi ferment ingibitorlari kimyoviy o'xshash birikmalar bo'lib, angiotenzinni aylantiruvchi fermentni susaytirish yo'li bilan renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAS) faolligini pasaytiradi (12.3-rasm).



12.3-rasm. Qon bosimini regulatsiya qilishda renin-angiotenzin tizimining ahamiyati va ba'zi gipotenziv vositalarning ta'sir qilish nuqtasi.

Zamonaviy tasavvurlarga ko'ra RAAS quyidagicha faoliyat ko'rsatadi. Buyrakning yukstaglomerular tizimida hosil bo'lgan renin o'z ta'sirini jigarda angiotenzinogen nomi bilan ma'lum bo'lgan polipeptidga ko'rsatadi. Buning natijasida angiotenzin-I (dekapeptid) hosil bo'ladi, u qonda qon tomir devorlarida, o'pkada va bosh miyada angiotenzinni aylantiruvchi ferment ta'siri ostida angiotenzin-II (oktapeptid)ga aylanadi. A-II ning asosiy ta'siri arterial tomirlarni toraytirib, umumiy periferik qarshilikni oshirish yo'li bilan AB ko'taradi. Angiotenzinaza fermenti A-IIga ta'sir qilib, heptapeptid (A-III) hosil bo'lishiga olib keladi. A-II va A-III buyrak usti bezining po'stloq qismida aldosteron sintezini va ajralib chiqishini kuchaytiradi. Aldosteronning ta'siri ostida buyrakning tubular tizimida natriy va suvning qayta so'rilishi kuchayadi. Natriyning qayta so'rilishi ichaklarda ham kuchayadi. A-III miokardga ijobiy inotrop ta'sir ko'rsatadi, gipervolemiya bilan birgalikda yurakning daqiqalik hajmi ko'payishiga olib keladi. A-II periferik va markaziy neyrovaskular sinapslarning xususiy noradrenergik perisinaptik retseptorlariga ta'sir qilib, markaziy asab tizimida noradrenalinni hosil bo'lishini va ajralib chiqishini kuchaytiradi. Natijada qon tomirlarining umumiy qarshiligi oshadi. Bundan tashqari, A-II vazopressin va adrenokortikotrop gormon (AKTG) ajralishini ham kuchaytiradi. Bu omillarning hammasi renin ajralib chiqish vaqtida AB ko'tarilishiga olib keladi, xafaqon kasalligi vujudga keladi. Simpatik asab tizimi va RAAS o'rtasidagi bunday funksional bog'lanish borligi qon aylanishining surunkali yetishmovchiligida ham aniqlangan. Bu dori vositalari bradikinin va enkefalinlarni buzilishdan saqlab, IAPF samarasini kuchaytiradi.

Farmakokinetikasi. Bu dorilar og'iz orqali yuboriladi, lizinopril va vazoteklar (enaprilning faol shakli)ni venaga yuborish mumkin. IAPF oshqozon ichakdan yaxshi so'riladi, kaptoprildan boshqasini ichish ovqat qabul qilishga bog'liq emas. Kaptopril ovqatdan 2–3 soat ilgari beriladi. Kaptopril va lizinoprildan boshqasi jigardan birinchi marta o'tayotganda deesterifikatsiyalanish yo'li bilan faol metabolitlarga aylanadi.

Ularning biologik oʻzlashtirilishi 50% atrofida boʻlib, faqat perindoprilniki 65% ni tashkil qiladi. Qon zardobi oqsillari bilan bogʻlanishi koʻplari uchun 70–90% atrofida, kaptoprilniki –30%, lizinoprilniki esa 20% dan ham kam. Markaziy asab tizimida boshqa toʻqimalarga bular yaxshi tarqaladi (12.2-jadval).

12.2-jadval

Angiotenzinni aylantiruvchi ferment ingibitorlarining farmakokinetik koʻrsatkichlari

Preparatlar	Biologik oʻzlashtirilishi, %	Faol metabolitlar	Qondagi yuqori miqdorini hosil qilish vaqti, s	Qon zardobi oqsillari bilan birikishi, %	Yarim chiqib ketish davri, ($t_{1/2}$, s)	Gipotenziv taʼsirini davomiyligi, s
Kaptopril	60–70	–	0.5–1	25–30	2–3	6–8
Enalapril	40–60	Enalaprilat	2–4	~50	~11	> 24
Lizinopril	25–60	–	6–7	0	~12	> 24
Fozinopril	30–35	Fozinoprilat	3–3.5	95	11.5	> 24

¹Fozinoprilning taxminan 75% metabolizmga uchraydi.

Davolovchi samarasi 2 soat (kaptopril uchun –60 daqiqa)ga teng, qondagi miqdorining eng yuqori choʻqqisi 6 soat (kaptoprilniki esa 2 soat) ga teng.

Samarasini davomiyligi (bir marta ichilganda) 24 soat, kaptoprilniki – 6 soat, shu sababli ular sutka davomida bir marta, kaptopril esa 4 marta tavsiya etiladi.

Kaptopril sulfidril saqlovchi endogen moddalar hamda sistein va glutation bilan disulfidlarga aylanadi. 75% kaptopril oʻzgarmagan holda buyraklar orqali chiqib ketadi.

Kaptopril miqdorini qondagi kreatinin miqdoriga qarab korreksiya qilinadi.

Lizinopril jigarda metabolizmga uchramaydi, buyraklar orqali 90% oʻzgarmagan holda chiqib ketadi. Buyrak yetishmovchiligida uning miqdori kreatinin klirensi asosida korreksiya lanadi.

Qolgan IAPF dorilari jigarda faolsiz koʻrinishdan faol metabolitlarga aylanadi.

Organizmnda chiqib ketishi enapril uchun (70%), kvinapril (90%) va fozinopril (70%) buyraklar orqali, ramipril, silazapril, benzepril va perindoril asosan jigar orqali (60%) chiqib ketadi. Kaptopril, lizinopril va enalaprilning faol shakli vazotekdan boshqasini og‘ir jigar kasalliklari bor bemorlarga tavsiya etilmaydi.

Organizmdan yarim chiqib ketish vaqti: kaptopril uchun – 4 s, enalapril 20 s, lizinopril va silizapril – 30 s, ramipril va kvinapril – 3 s, benazapril va fozinapril – 11 s, perindopril uchun esa – 24 soatga teng (12.2-jadval).

Boshqa dorilar bilan o‘zaro ta’siri. Angiotenzinni aylantiruvchi ferment falajlovchilarini beta-adrenoqurilmalarni falajlovchilar, kalsiy kanalini falajlovchilar, alfa-adrenolitiklar (prazosin), furosemid va tiazidlar bilan qo‘shib berish ularning gipotenziv samarasini oshiradi. Korenitek, enaprilni, kapozid, prinizid, zestoretik va boshqa tiazidlar bilan birga qo‘shib chiqarilayotgan dori shakllari mavjud.

Surunkali yurak yetishmovchiligida ularni yurak glikozidlari va tiazid dorilar (torasemid, ksipamid)lar bilan qo‘shib beriladi, biroq kaliy dorilari va kaliy saqlovchi diuretiklar bilan (giperkaliyemiyaning oldini olish maqsadida) tavsiya qilinmaydi, IAPF dorilari glukokortikoidlar va nosteriod yallig‘lanishga qarshi dorilar bilan antagonist hisoblanadi (chunki bu dorilar prostaglandinlar sintezini buzadi, bradikininlarning tomirlarga ta’siri prostaglandinlarga bog‘liq ya’ni farmakodinamik qarama-qarshilik kuzatiladi).

Salbiy ta’sirlari

1. Birinchi marta yuborilganda bosh aylanishi, xushdan ketish, yurak urishlar sonining ortishi, ko‘krak sohasida og‘riq, yurak qon tomirlarining qon bilan kam ta’minlanishi, kollaps. II avloddagi dorilarda yuqoridagi salbiy ta’sirlar kaptoprilga nisbatan kam uchraydi.

Bemor olayotgan gipotenziv dorilarni angiotenzin fermentini falajlovchilar berishdan 2–3 kun ilgari to‘xtatish tavsiya etiladi.

Yuqoridagi salbiy ta’sirlarni kamaytirish uchun ularni kam miqdorlarda berishdan boshlash tavsiya etiladi.

2. Allergik reaksiyalar: toshma, qichishish, shilliq pardalar shishi, og'iz bo'shlig'ida yaralar paydo bo'lishi, bronxlar o'tkazuvchanligi qiyinlashuvi, angionevrotik shish. Bu guruhdagi salbiy ta'sirlar ko'proq kaptopril ishlatilganda uchraydi, bu esa dorining kimyoviy tuzilishida ishtirok etuvchi – Cl_2 – guruh chaqirgan autoimmun reaksiyadir.

3. Quruq yo'tal ko'proq kichik qon doirasidagi dimlanish bilan tushuntiriladi, dori ichish to'xtatilgach bu simptom o'tib ketadi.

4. Dispeptik hodisalar dori ichish to'xtatilgandan so'ng o'tib ketadi.

5. Qonda kaliy miqdorining, ortib ketishi, ayniqsa buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda uchraydi.

6. Proteinuriya davolashning ko'pincha 3–5-oylarida uchraydi, ayniqsa buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda kuzatiladi.

Samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish

Laboratoriya. Qonda renin, mochevina, bilirubin, kreatinin, kaliy va natriy. transaminazalarni aniqlash. siydikda oqsilni aniqlash bilan jigar va buyrakning faoliyati nazorat qilib turiladi.

Paraklinik. Exokardiografiya (yurak chap qorinchasining kengayish darajasi va yurak qopqoqchalari stenozini, chap qorincha haydayotgan qon miqdorini. oxirgi diastolik bosimni); elektrokardiografiya (aritmiani aniqlash. qorinchalar qon oqishi darajasini aniqlash uchun); ko'krak qafasi a'zolarini rentgenda ko'rish (dimlanish va yurakning kengayishini aniqlash uchun); radioizotop sintigrafiya, magnitnorenzonans tomografiya va boshqalar.

Klinik belgilari. Taxipnoe va ortopnoening yo'qolishi, arterial qon bosimi va yurak urishlar sonining; puls defitsitining yo'qolishi; yurak chegaralarining kichrayishi, o'pkadagi xirillashlarning kamayishi, ko'karish, shishlar; jigar chegarasining kichrayishi; siydik ajralishining ko'payishi; tana vaznining kamayishi; bo'yin venalari bo'rtishining yo'qolishi.

Ishlatilishi. 1. Essensial va simptomatik renovaskular xafaqon kasali. Davolash preparatni kam miqdorlarda berishdan boshlanadi.

2. Surunkali yurak yetishmovchiligining sistolik shakli. Dorining miqdori xafaqon kasalligini davolashdagidan kam bo'lishi kerak.

3. Diabetik nefropatiya (oldini olish va davolash maqsadida).

4. Xozirgi kunda bu dorilarni stenokardiya o'tkir yurak yetishmovchiligi va yurak ritmi buzilganda ishlatish bo'yicha ishlar olib borilmoqda.

Shunday qilib, IAPF yuqorida sanab o'tilgan vaziyatlarda katta amaliy ahamiyatga ega bo'lib, ular bemorlarni o'limdan saqlab qolish, hayotini yaxshilashda katta ahamiyatga ega.

Amaliyotda keng ishlatilayotgan boshqa guruh dori vositalariga nisbatan, bular quyidagi afzalliklarga ega (dori berish to'xtatilganda xuruj belgilari yo'q, markaziy asabni susaytiruvchi faollikka ega emas, glukozaga chidamlilikni o'zgartirmaydi, moy almashinuvini buzmaydi). Siydik kislotasi va kreatinning qonda miqdorini o'zgartirmaydi, yurak chap qorinchasini kengartirmaydi, ya'ni yurak yetishmovchiligi va aritmiya xavfi kamayadi, qon tomirlari silliq mushaklarini kengaytirmaydi, demak insult xavfi kamayadi. Bu dorilar stenokardiya va yurak ritmi buzilgan bemorlarda shunday ta'sir qiladi, chunki bu dorilar uzoq vaqt ishlatilganda ham yurak urishlar sonini (bronxial astmasi bor bemorlarda ham) ko'paytirmaydi.

Ishlatishga monelik. Kaliy miqdori 5,5 mmol/l dan yuqori bo'lganda, buyrak tomirlari trombozida, homiladorlikning II va III davrida (homila oyoq-qo'li kontrakturasiga, bola bosh suyagi o'sishining buzilishiga, o'pkaning o'smay qolishiga) olib kelishi mumkin.

Biroq bu dori vositalari ishlatilganda organizm sekinlik bilan ularga o'rganib qolishi mumkin va hamma bemorlarda ham samara beravermaydi, chunki angiotenzin hosil bo'lishini faqat angiotenzinni aylantiruvchi fermentgina emas, balki ximazalar, katepsinlar ham nazorat qiladi. Shu sababli hozir angiotenzin II-litik moddalar sintez qilindi.

12.2.2. Angiotenzin II-litik dori vositalari

Bu guruhga kiruvchi dorilarning birinchi vakili saralozin (sarilezin) hozirgi kunda ishlatilmaydi (chunki peptid tuzilishga ega bo'lganligi sababli faqat venaga yuborish mumkin, yarim chiqib ketish vaqti qisqa), ko'proq allergiya uchrab turadi, ba'zi

bemorlarda dori agonistik ta'sirga ega bo'lib, qon bosimining ko'tarilib ketishiga olib keladi.

Xozirgi kunda peptid tuzilishiga ega bo'lmagan, agonistik ta'siri bo'lmagan quyidagi dorilar sintez qilingan: lazortan (kozaar), irbezartan, valzartan, eprozartan, kandezartan, zolarzartan, telmizartan, tozazartan.

Farmakodinamikasi. Bu dorilar angiotenzin II qurilmalarini falajlab, qon bosimini pasaytiradi.

Farmakokinetikasi. Bularni qabul qilish ovqatga bog'liq emas ichishga beriladi. Biologik o'zlashtirilishi 30% ga yaqin, to'qima va a'zolarda yaxshi to'planadi. Oqsil bilan bog'lanadi, yuqori miqdori ichilgandan 6 soat o'tgach hosil bo'ladi, ta'siri 24 soat davom yetadi. Sutka davomida bir marta ichiladi. Yuqori samarasi 3–6 haftadan keyin yuzaga keladi.

Ular oshqozon-ichak va jigarda karboksillanish yo'li bilan faol ko'rinishga o'tadi. Dorilar va ularning metabolitlari jigar orqali safro (o't) suyuqlig'i bilan ajralib chiqadi. Jigar kasalliklarida ularning kiritilayotgan miqdori kamaytiriladi, buyrak yetishmovchiligida esa miqdorini kamaytirish shart emas.

O'zaro ta'siri. Bularni boshqa gipotenziv dorilar bilan qo'shib ishlatgan yaxshi, biroq kollapsdan ehtiyot bo'lish kerak. Kaliy dorilari va kaliyni saqlovchi siydik haydovchi dorilar bilan ishlatilsa kaliy miqdorini oshirib yuborish xavfi bor.

Salbiy ta'sirlari. Bosh og'rishi, bosh aylanishi, kamroq taxikardiya, ortokollaps: giperkaliyemiya. AST miqdorining o'tkinchi ko'payishi, yo'tal ko'rinishida kechishi mumkin.

Ishlatilishi. Essensial va renovaskular xafaqon kasalligi. Surunkali yurak yetishmovchiligida.

Bu guruhdagi dorilar angiotenzin fermentini konvertatsiya-lovchilar samaradorligiga ega. shu bilan birga ularga xos kamchiliklardan xolis.

12.3. Miotrop dori vositalari

Periferik vazodilatatorlar tarangligi oshgan qon tomirlarning silliq muskulini susaytiruvchi antigipertenziv dorilardir. Simpatik asab tizimini falajlovchi dorilardan farqli o'laroq, bular qon tomirlarining

toraytiruvchi omillarning hammasiga qarshilik ko'rsatadi, ya'ni arteriolarini torayishiga olib kelgan sabablardan qat'i nazar, qon tomirlarining umumiy qarshiligini kamaytiradi, ularning bu samarasi qon tomirlar muskul tarangligini boshqaruvchi Ca^{++} ionlari mexanizmi orqali amalga oshiriladi. Vazodilatatorning ta'siri hajmli venalarga va qonning markaziy hajmiga tarqalmaydi. Shu sababli ularning qon bosimini pasaytirish ta'siri tik va yotgan holatlarda bir xil bo'lib, sezilarli postdural asoratlar bilan kechmaydi.

Gidralazin (apressin, depressan). Gidralazin dofaminni noradrenalina aylantiruvchi dofamingidroksilaza fermenti faoliyatini susaytiradi. Shu sababli noradrenalinning tomirlarning alfa-adrenoqurilmalariga qitqlovchi ta'siri kamayadi. Bundan tashqari, gidralazin hujayrada kalsiy to'planishini kamaytiradi, tromboksan A_2 hosil bo'lishini kamaytiradi.

Farmakologik ta'siri. Bu guruh dorilar arteriolar va mayda arteriyalar tarangligini kamaytiradi; buyrak qon aylanishini va buyrak filtratsiyasini yaxshilaydi; miya qon aylanishini yaxshilaydi; yurakning daqiqalik hajmini ko'paytiradi.

Farmakodinamikasi. Venaga yoki ichishga beriladi. Yaxshi so'riladi (86% gacha), biroq asctillanish yo'li bilan presistem eliminatsiyaga uchraydi. Bu jarayon turli individlarda turlicha bo'ladi, shu sababli «tez asetillovchilarda» dorining biologik o'zlashtirilishi 25%, «sekin asetillovchilarda» esa 55% dan ko'proq bo'ladi. Dorining 85% qon zardrobi oqsillari bilan birikadi. Shu sababli samarasi 1 soatdan keyin paydo bo'ladi va 3–4 soat davom yetadi. Sutkasiga 3–4 marta beriladi.

Dori jigarda asetillanish, gidroksidlanish va konyugatsiya yo'llari bilan biotransformatsiyaga uchraydi. Dorining 85% metabolitlar, 15% esa o'zgarmagan holda buyraklar orqali chiqib ketadi. Turli tipdagi «asetillovchilarda» dorining yarim chiqish vaqti 1–4 soat ichida bo'ladi. Buyrak yetishmovchiligida bu vaqt 8–16 soatgacha ortishi mumkin. Jigar va buyrak yetishmovchiligida dori miqdorini korreksiya qilish kerak bo'ladi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Koronar qon aylanishi buzilgan bemorlarga gidralazin beta-adrenofalajlovchilar bilan birga beriladi. Boshqa gipotenziv dorilar bilan birga ishlatilganda

uning samaradorligi ko'payadi. Gidrolazin barbituratlarning tinchlantiruvchi ta'sirini kuchaytiradi.

Salbiy ta'sirlari.

1. Gidralazin chaqiradigan «qizil teri sili sindromi», kelib chiqishi jigarda sekin asetillanishi natijasida yaxshi oksidlanib ulgurmagani metabolitlarni hosil bo'lishi bilan tushuntiriladi. Gidralazinning hosilasi bo'lgan kadrazalinda bu hodisa kuzatilmaydi.

2. Kvink shishi, terida toshmalari, burunning bitib qolishi, ko'zdan yosh oqishi, ko'z og'rihi.

3. Reflektor taxikardiya, shishlar.

4. Dispeptik o'zgarishlar.

5. Bosh og'rihi, aylanishi, periferik nevritlar, qaltirash, talvasa, psixozlar.

6. Kamqonlik, leykopeniya;

7. Sariqlik, transaminaza faolligining oshishi.

Ishlatilishi. Boshqa dorilar kor qilmaydigan og'ir bo'lmagan xafaqon kasalligi. Davolash davomida dori miqdori asta-sekin ko'paytirib boriladi. Uzoq ishlatilganda qon bosimi o'rtacha 5%ga pasayadi.

Minoksidil (minona). Farmakodinamikasi. Arterial qon tomirlari tonusini kamaytiradi; buyraklar qon aylanishi va ko'ptokchalar filtratsiyasini yaxshilaydi.

Minoksidil qon tomirlarda (ko'proq arteriyalarda) kalsiy agonisti bo'lib, kalsiy kanallarini ochuvchi bo'lib xizmat qiladi.

Shu sababli silliq muskullarning qutblanishi kuchayadi, bu esa kalsiyning hujayra ichiga kirishiga qarshilik ko'rsatadi.

Farmakokinetikasi. Dori og'iz orqali berilganda oshqozon-ichak tizimidan yaxshi so'riladi, biologik o'zlashtirilishi 95%. Kam qismi qon oqsillari bilan bog'lanadi, tarqalish hajmi taxminan 250 l ga teng. Qonda eng yuqori miqdori ichilgandan keyin 1 soat davomida paydo bo'ladi. Biroq yuqori samarasi 2–6 soatdan so'ng kuzatiladi. Ta'siri 7–10 soat saqlanadi. Shu sababli dori sutka davomida 2 marta tavsiya qilinadi.

Ichilgan dorining 90% jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Asosan buyraklar orqali chiqariladi – 10% o'zgarimgan, qolgan

qismi (70%) faol bo'lmagan metabolit ko'rinishida ajralib chiqadi. Buyrak yetishmovchiligida to'planib qolish xavfi yo'q.

Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri. Minoksidilni beta-adrenoqurilmalarni falajlovchilar va diuretiklar hamda boshqa gipotenziv dorilar bilan birga ishlatishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. EKG da ma'lum o'zgarishlar bilan kechadigan to'sh suyagi ortida og'riq, T-tishining depressiyasi yoki inver-siyasi chap ko'krak kanallarida; yurak yetishmovchiligi – qon haj-mining ko'payishi hisobiga: gidroperikardit, shishlar, gipertrixoz.

Ishlatilishi. Og'ir kechayotgan xafaqon kasalligi; sochlar tushganda – bosh terisining qon bilan ta'minlanishi yaxshilanishi hisobiga soch o'sishini yaxshilaydi.

Xozirgi kunda kalsiy kanallarini ochuvchi yangi (nikorandil, kromokalium, pinotsil) dorilar topilgan va amaliyotda xafaqon kasalligini davolashda ishlatilmoqda.

12.4. Gipotenziya sindromida ishlatilgan dori vosita-larning klinik farmakologiyasi

12.4.1. Alfa-, beta-adrenoqurilmalarni qo'zg'atuvchilar.

Adrenalin (epinefrin) – Farmakodinamikasi. Adrenalin. Alfa va beta-adrenoqurilmalarni qitiqlab qon tomiriga simpatik asab ta'sirini kuchaytiradi. Fiziologik miqdorlarda adrenalin skelet mushaklari, bosh miya, koronar arteriya qon tomirlarini kengaytiradi va organizmga bo'lgan kuchli qitiqlagichlarga chidamliligini oshiradi. Ko'proq miqdorlarda teri, ichki a'zolar arteriolalari va venalarni kuchli toraytirib, sistolik va diastolik bosimni qisqa muddatga oshiradi. Adrenalin beta-adrenoqurilmalarini qitiqlab, bronx silliq mushaklarini kengaytiradi, yurak urishlar sonini ko'paytiradi, yurak qo'zg'aluvchi va o'tkazuvchi tizimlari ishini oshiradi qo'zg'atadi, oshqozon-ichak tizimi harakatini susaytiradi. Jigarda va skelet mushaklarida glikogenoliz jarayonini kuchaytiradi, insulin ishlab chiqarishni kamaytirib qonda glukoza miqdorini oshiradi. Adrenalin ta'sirining boshlanishi, yuqori cho'qqisiga ko'tarilishi va davomiyligi yuborilgan miqdoriga va kiritish yo'liga bog'liq. Uzoq vaqt va tez-tez ishlatilganda

organizm sezuvchanligi pasayadi (tolerantlik), dori yuborish to'xtatilgach sezuvchanlik tiklanadi. Teri ostiga va mushakka yuborilgach 3–10 daqiqadan keyin bronxlar kengayadi, bu ta'siri 20 daqiqa davom yetadi. ingalatsiya qilinganda esa 20 daqiqadan keyin boshlanib, bir soatgacha davom yetadi.

Farmakokinetikasi. Og'iz orqali yuborilganda tezda parchalanganligi sababli ta'siri yuzaga chiqmaydi. Simpatik nerv oxirlarida, jigarda va boshqa to'qimalarda sulfatlanish, qisman esa glukuronlanish yo'li bilan faolsizlantiriladi.

Ishlatilishi. Umumiy qon hajmi saqlangan gipotoniya, efedrin va boshqa simpatomimetiklardan to'xtamaydigan bronxlar torayishi; anafilaktik shok, Λ -V o'tkazuvchanligi buzilishlarida.

Ishlatishga monelik. Miya, yurak-qon tomirlarining organik o'zgarishlarida, qandli diabet, xafaqon kasalligi, Parkinson kasalligida, gipertirozda tavsiya etilmaydi.

Salbiy ta'sirlari bosh aylanishi, yuz qizarishi, ko'ngli aynishi, qaltirash, uyqu buzilishi, nafasning qiyinlashuvi, holsizlik, terlash belgilari bilan namoyon bo'ladi.

O'zaro ta'siri. Alfa-adrenofalajlovchilar va nitratlar adrena-
lining qon tomirlarni toraytiruvchi samarasini kamaytiradi. Umumiy og'riq qoldiruvchi dori vositalari miokardning adrenalina sezuvchanligini oshiradi, birga ishlatilganda yurak urishlar soni ortib ketadi. Qandni kamaytiruvchi dorilar ta'sirini kamaytiradi, shu sababli bir vaqtda ishlatilganda miqdorini ko'paytirish kerak. Trisiklik antidepressantlar adrenalinning qon bosimini oshirish ta'sirini kuchaytiradi.

Efedrin (efalon) – alfa va beta-adrenoqurilmalarni bilvosita qo'zg'atadi. Farmakologik ta'siri presinaptik simpatik qurilmalardan noradrenalinni siqib chiqarib uni qayta so'rilishini falajlaydi. Adrenoqurilmalarning noradrenalin, adrenalina sezuvchanligining oshishi, buyrak usti bezlarida adrenalin ajralib chiqishi ko'payishi bilan bog'liq. Efedrin antigen-antitelo reaksiyasi jarayonida oz miqdorda asetilxolin va gistamin chiqishini kamaytiradi.

Farmakodinamikasi. Efedrin alfa-adrenoqurilmalarni qo'zg'atib, adrenalina nisbatan ozroq, lekin davomliroq biroq sistolik qon bosimini oshiradi.

Yuqori miqdorlarda 3–4 kun davomida 40–60 mg/sutkasiga yuborilsa noradrenalin zaxirasini kamayish hisobiga efedringa chidamlilik (taxifilaksiya) keltirib chiqaradi.

Oz miqdorlarda (10–20 mg) uzoq muddat ishlatilganda taxifilaksiya kuzatilmaydi, chunki simpatik nerv oxirlarida katexolaminlar to'planib ulguradi.

Efedrin bronx silliq mushaklarini bo'shashtiradi. Mushakka yuborilgach bronxlarni bo'shashtirish ta'siri 10–15 daqiqadan so'ng kuzatiladi va 3 soatcha davom yetadi. Ichilganda esa bu samara kechroq – 40–60 daqiqadan keyin kuzatiladi va 4 soatdan ortiqroq davom yetadi. Venaga yuborilganda koronar va qon tomirlarini qisqartiruvchi ta'siri bir soatcha davom yetadi. Markaziy asab tizimini qo'zg'atadi, retikular formatsiyaga ta'sir qiladi, ko'z qorachig'ini kengaytiradi, bachadon mushaklari qisqarishini susaytiradi, siydik pufagi sfinkteri qisqarishini oshiradi. Kichik qon aylanishi qon tomirlarini qisqartirish hisobiga o'pkada gaz almashinuvini buzishi mumkin.

Farmakokinetikasi. Efedrin ichilganda, mushakka yuborilganda yaxshi so'riladi. Monoaminooksidaza (MAO) ta'siriga chidamliroq, jigarda sekinlik bilan parchalanadi, ko'proq buyraklar orqali o'zgarmagan holda chiqib ketadi, siydikni kislotali muhitida 24 soat davomida yuborilgan miqdorning 90 foizi, ishqoriy muhitda esa 30 foizi chiqib ketadi. Yarim chiqib ketish vaqti 3–6 soat (yuborilgan dori miqdoriga va siydik pHga bog'liq, masalan, siydik pH=5 ga teng bo'lganda bu vaqt 3 soat, pH=6 ga teng bo'lganda esa 6 soatga teng).

Ishlatilishi. Bronxial astma xurujining oldini olish va davolash; bronxlar shilliq qavatining shishi bilan kechayotgan bronxlar torayishini to'xtatish uchun; burun shilliq pardalari shishganda burunga tomizish uchun; gipotoniyaning oldini olish va davolash uchun; yurak A-V blokadasida uni to'xtab qolishining oldini olish uchun, sinus tuguni sustligi sindromida; kechasi siyib qo'yish kasalligida; miasteniyani davolash, dismenorreyada og'riqni kamaytirish uchun; qorachiqni kengaytirish uchun.

Ichish uchun bir martalik miqdori 25–50 mg, sutkalik miqdorini 6–8 qabulga bo'lib berish mumkin. Mushakka, teri

ostiga yuborilganda miqdor 25–50 mg, venaga esa 25 mg dan oshmasligi kerak.

Ishlatishga monelik. Xafaqon kasalligida, miya, yurak-qon tomirlari aterosklerozida, yurak ishemik kasalligida, gipertireozda, uyqusizlikda, prostata bezi kattalashganda. Katta yoshli bemorlar efedringa yuqori sezuvchan bo‘ladilar. Efedrin qisman ko‘krak suti bilan ajralib chiqishini homilador ayollarga berishda hisobga olish lozim. Amfetamin va boshqa biogenaminlarga yuqori sezuvchan bemorlar efedringa ham yuqori sezgir bo‘ladi.

Salbiy ta’sirlari. Bemor yurak urishining tezlashuvi, aritmiya va bemorning besaranjomligi, uyqusizlik, qo‘zg‘alish, ko‘ngli aynishi, qayt qilish, ba’zi bolalarda – patologik uyquchanlik, qariyalarda – siydik tutilishi bilan kechadi.

O‘zaro ta’siri. Sulfanilamidlar, yod, shirin miya ildizi qaynatmasi bilan erimaydigan cho‘kmaga tushadi. Adrenalin bilan ishlatilganda bronxlar silliq mushagi tonusi susayishining davomiyliги oshadi. MAO ingibitorlari, rezserpin bilan ishlatilganda qon bosimi birmuncha ko‘tarilishi mumkin; beta-falajlovchilar bilan bronxlarni kengaytiruvchi ta’siri kamayadi. Umumiy narkotiklar, og‘riq qoldiruvchilar samarasini kamaytiradi. Alfa-adrenofalajlovchilar efedrinning qon bosimini oshirish ta’sirini yo‘qotadi.

12.4.2. Periferik qon tomirlari tarangligini oshiruvchilar Adrenomimetiklar (Alfa-adrenoqurilmalarni qo‘zg‘atuvchilar)

Noradrenalin gidrotartrat (levarterenol) – qon tomirlaridagi alfa-adrenoqurilmalar va yurakdagi beta₁-adrenoqurilmalarning yengil agonisti. Asosiy farmakodinamik ta’siri – arteriolalar tonusini oshiradi, bu esa periferik qon tomirlari qarshiligini, qon bosimini oshiradi, buyraklar va jigar qon aylanishini yaxshilaydi. Qon bosimini ko‘tarish maqsadida yuboriladigan noradrenalin miqdori miokardning kislorodga sezuvchanligini deyarli o‘zgartirmaydi, yurak urishlar sonini kamaytiradi. Noradrenalinni boshqa ta’sirlari adrenalinnikiga o‘xshaydi.

Ishlatilishi. Jarrohlik, shikastlanish va infeksiyadan keyingi karaxtlıklarda tavsiya etiladi. Adrenomimetiklar gemorragik

karaxtlikda tavsiya etilmaydi, yurak karaxtligida juda ehtiyotkorlik bilan ishlatish mumkin.

Venaga tomchilab 1 mg (0,5ml) 0,2% eritma ko`rinishida 200 ml natriy xlorning izotonik eritmasida, arterial bosimni nazorat qilgan holda yuboriladi. Ta`siri tez boshlanadi va dorini yuborish to`xtashi bilan to`xtaydi.

Salbiy ta`siri to`qima qonsizlanishi (nektroz), aritmiya, kamdan-kam bosh og`rishi va nafasning buzilishi bilan namoyon bo`ladi.

Mezaton (fenilefrin) alfa-adrenoqurilmalarga tanlab ta`sir qiladi, qisman presinaptik sinapslardan noradrenalin chiqishini ko`paytiradi. Arterial qon bosimini oshiradi, yurak urishlar sonini biroz kamaytiradi. Venaga yuborilganda davomiyligi – 20 daqiqa, teri ostiga yuborilganda 60 daqiqaga teng.

Ishlatilishi. Arterial gipotoniya, shikastlanish, jarrohlik operatsiyalaridan, infeksiyadan kelib chiqqan va kardiogen karaxtlikda. Mezaton teri ostiga yoki venaga 1 ml 1% eritmasi 100–200 ml natriy xlorning izotonik eritmasida yuboriladi. Ta`sir kuchi adrenalini va noradrenalindan kuchsiz, lekin davomliroq.

O`tkir arterial gipotenziya, yurak faoliyatining o`tkir yetishmovchiligi yoki qon tomirlari kollapsida uchrashi mumkin.

Bu vaziyatda dorini to`g`ri tavsiya qilish uchun o`tkir arterial gipotenziya sababini (miokard infarkti yoki distrofiyasi, kimyoviy yoki mikroob toksinlari bilan zaharlanish) aniqlash kerak, chunki gipotenziani davolash asosan sababini yo`qotishga qaratilgan.

Gipotenziya sababi yurak nasos funksiyasi buzilishi yoki periferik qon tomirlarining qarshiligini pasayib ketishi ekanligini hisobga olgan holda gipotenziya sindromini davolovchi dori vositalari quyidagi guruhlariga bo`linadi.

Yurakni bir martalik qon hajmi va periferik qon tomirlar qarshiligini oshiruvchi vositalar:

Adrenomimetiklar.

Adrenalin gidroxlorid.

Periferik qon tomirlar qarshiligini oshiruvchi vositalar:

a) Adrenomimetiklar. Noradrenalin gidrotartrat, mezaton;

b) Angiotenzinamid (gipertenzin). Organizmda sintez bo'ladigan angiotenzin II ning hosilasi hisoblanadi. Uning qon tomirlari tonusini oshirish kuchi noradrenalindan 40 marta kuchli.

Uning qon tomirlarini toraytiruvchi ta'siri asosida angiotenzin retseptorlar qitqlovchi ta'siriga bog'liq. U ko'proq periferik arteriolalar tonusini oshiradi. Aritmiya chaqirmaydi.

Qon bosimi oshishiga javob sifatida yurak urishlar soni kamayadi.

Dori venaga yuboriladi, ta'siri qisqa muddatli. Organizmda tez parchalanadi.

Doriga taxifilaksiya yo'q, noradrenalindan farqli teri ostiga tushganda nekroz chaqirmaydi. O'tkir arterial gipotenziyada ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Allergik toshmalar, bosh og'rishi, buyrak qon tomirlarini toraytirishi, a'zolar mikrotsirkulatsiyasini buzishi mumkin.

Bu guruh dorilarini ishlatishda ehtiyot choralarini ko'rish kerak. bularni o'rniga yurak glikozidlari (infarktda) yoki mezon, dopamin ishlatgan ma'qulroqdir.

12.4.3. Alfa-, beta- va dofamin qurilmalarini qo'zg'atuvchilar

Dofamin (dopamin) alfa-, beta- va dofaminqurilmalarni qo'zg'atadi, bu ta'siri uning kiritilayotgan miqdoriga bog'liq.

Kam miqdorlarda 0,5–2 mkg/kg/daq. dofaminqurilmalariga ko'proq ta'sir qilib, buyraklar va ichaklar qon tomirlarini kengaytiradi. 2–10 mkg/kg/daq. miqdorlarda beta-adrenoqurilmalarini qo'zg'atib yurak ish faoliyatini kuchaytiradi, bu esa o'z navbatida yurakning qisqaruvchanligini oshiradi. Yurak ishini quvvatlaydi, sistolik va puls arterial qon bosimini oshiradi, diastolik bosim kam o'zgaradi. Koronar qon aylanishi va miokardni kislorodga talabi kuchayadi.

Dofamin 10 mkg/kg daq. miqdorda alfa-adrenoqurilmalarni qo'zg'atib periferik qon tomirlarning umumiy qarshiligini oshiradi, buyraklar qon tomirini toraytiradi, surunkali qon aylanishi bor bemorlarda yurakning bir martalik qon haydashini kamaytiradi. Yurak qisqarishi saqlangan bemorlarda sistolik va diastolik qon

bosimi, yurakning qisqaruvchanligi, bir martalik va daqiqalik hajmi oshadi. Yuqorida ko'rsatilgan dofamin miqdorlari shartli, chunki yuqoridagi o'zgarishlar sezuvchi qurilmalar va tizimlar sezuvchanligiga bog'liq.

Farmakokinetikasi. Dofamin MAO, KOMT ta'sirida jigar, buyraklarda va qon zardobida faolsiz birikmalarga parchalanadi. Bir qismi esa to'qimalarda noradrenalinga aylanadi. Oz qismi buyraklar orqali o'zgormagan ko'rinishda chiqib ketadi.

Ishtatilishi. Miokard infarkti, jarohat, septikopyemiya natijasida kelib chiqqan karaxtlikda, ochiq yurakdagi jarrohlik operatsiyasida, jigar va yurak dimlanishidan kelib chiqqan yurak yetishmovchiligida ishlatiladi.

Dofamin venaga gomcostazni korreksiya qilingach, gemodinamikada ijobiy samara bergan miqdorda yuboriladi.

Infuziya 0,5–1 mg/kg/daq. dan boshlanadi; 2–5 daqiqadan so'ng gemodinamika bergan samarani monandligi aniqlanadi. Dori ta'siri infuziya to'xtatilgach 10–15 daqiqadan keyin o'tib ketadi. 10 mkg/kg/daq. yuborilganda gemodinamikada ijobiy samara kuzatilmasa, dofamin yuborish to'xtatiladi. Fcoxromotsitomada ishlatilmaydi.

Salbiy ta'siri. Ko'krak qafasida og'riq, nafas qiyinlashuvi, besaranjomlik, yurak urishlar sonining oshishi, bosh og'rig'i. qayt qilish ko'rinishida bo'ladi. Simpatik aminlarga yuqori sezuvchan bemorlar dofaminga kuchli reaksiya bilan javob beradilar.

Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri. Umumiy narkoz vositalari bilan ishlatilganda yurak qorinchalari aritmiyasini chaqiradi, diuretiklarning samarasini oshiradi. Guanetidin va trisiklik antidepressantlar dofaminning qon tomirlarini toraytirish samarasini oshirishi mumkin. Alfa-adrenoqurilmalarni falajlovchilar dofaminning periferik qon tomirlar umumiy qarshiligini kamaytirish ta'sirini susaytiradi.

13-bob. Stenokardiya va miya qon aylanishi buzilishida ishlatiladigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Antianginal dori vositalari yurak ishini kamaytirish yo'li bilan uni kislorodga bo'lgan talabini kamaytirishi yoki yurakni qon bilan ta'minlashini yaxshilaydi.

Yurak ishini kamayishi bilan bir vaqtda miokarda kechayotgan energetik jarayonlarni kislorodga talabini kamaytirishga turli yo'llar bilan erishish mumkin.

Masalan, venoz tizilmada umumiy qon bosimni kamaytirish bilan (nitroglitsirin). Venoz tizimda bosimni kamayishi yurakka kelayotgan vena qon miqdorini «oldingi zo'riqishni» kamaytiradi. Arterial bosimni pasayishi umumiy periferik qarshilikni kamayishi hisobga qon oqishiga qarshilikni kamaytiradi, bu yurakka «keyingi zo'riqishni» kamaytiradi. Yurakka «oldingi» va «keyingi» zo'riqishni kamayishi miokard devori tarangligini kamaytiradi. Bu esa miokardni kislorodga talabini kamaytiradi. β -adrenoqurilmalar yoki kalsiy kanallarini falajlovchilar bu mexanizm bilan miokardni kislorodga talabini kamaytiradi.

Miokard metabolizmi susayganda ham shunday samara kuzatiladi.

Yurak toj qon tomirlarini kengaytiruvchi dorilar miokardni qon bilan hamda kislorod bilan ta'minlanishini yaxshilaydi. Bu yo'l bilan miokard mushaklariga to'g'ridan to'g'ri ta'sir qiluvchi dori vositalari, xususan kalsiy kanallari falajlovchilari (verapamil). Bundan tashqari antianginal dori vositalari miokarda yurak toj qon tomirlarini kengaytiruvchi endogen moddalarni ko'paytiruvchilar (misol, adenozin), dipiridamol ham shu yo'l bilan ta'sir qiladi.

Yuqoridagilardan tashqari yurakka markaziy ta'sirni susaytiruvchi (nitroglitsirin, morfin) va boshqa yo'llar bilan ta'sir qilib miokardni qon bilan ta'minlanishini yaxshilovchi dori vositalari ham mavjud.

Koronar qon buzilishini korreksiya qiluvchi dori vositalarini tasnifi quyida (13.1-jadval)da keltirilgan

Antianginal dori vositalarining tasnifi

Miokardning kislorodga talabini kamaytiruvchi moddalar	Miokardga kislorod olib kelishni yaxshilovchi moddalar
<p style="text-align: center;">Organik nitritlar Nitroglicerin, sustak, trinitrolong, nitrong, erinit, nitrosorbit, izosorbit, mononitrat</p> <p style="text-align: center;">L-tipidagi kalsiy kanallarini falajlovchi moddalar Nifedipin, verapamil</p> <p style="text-align: center;">Kaliy kanallarini faollovchilar Pinatsidil, nikorandil</p> <p style="text-align: center;">Turli moddalar Amiodaron</p>	
<p>β-betafalajlovchilar Anaprilin, talinolol, metoprolol, atenolol Bradikardik dorilar Alinidin Falipamil</p>	<p>Miotrop ta'sir qiluvchi yurak toj qon tomirlar kengaytiruvchi moddalar – dipiridamol Reflektor yo'l bilan yurak toj qon tomirlari spazmini yo'qotuvchi dorilar – validol</p>

Stenokardiyaning davolash kompleks jarayon bo'lib, yuqoridagilardan tashqari, uni davolashda boshqa farmakologik guruh dorilari ham tavsiya etiladi:

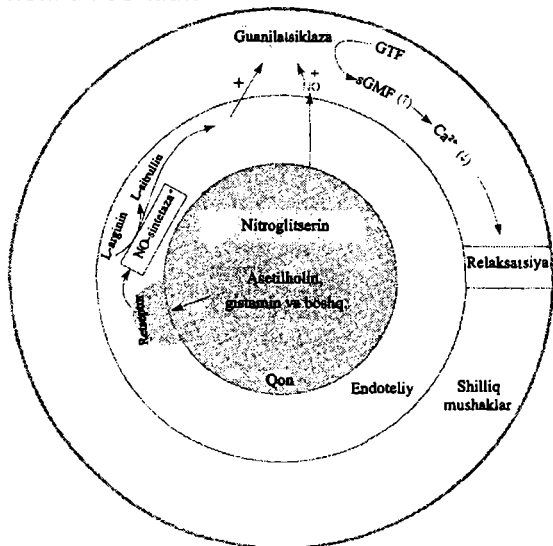
- kislorodga talab va uni yetkazib berishni normallashtiruvchi dori vositalari;
- kardioprotektorlar;
- tromb hosil bo'lishiga qarshilik ko'rsatuvchilar (15-bobga qarang);
- gipolipidemik moddalar (21-bobga qarang);
- psixotrop moddalar (28-bobga qarang).

13.1. Miokardni kislorodga ehtiyojini kamaytiruvchi va qon bilan ta'minlanishini yaxshilovchi vositalar

Bu guruhga organik nitritlar, kalsiy kanallarini falajlovchilar va amiodaron kiradi.

Organik nitritlar.

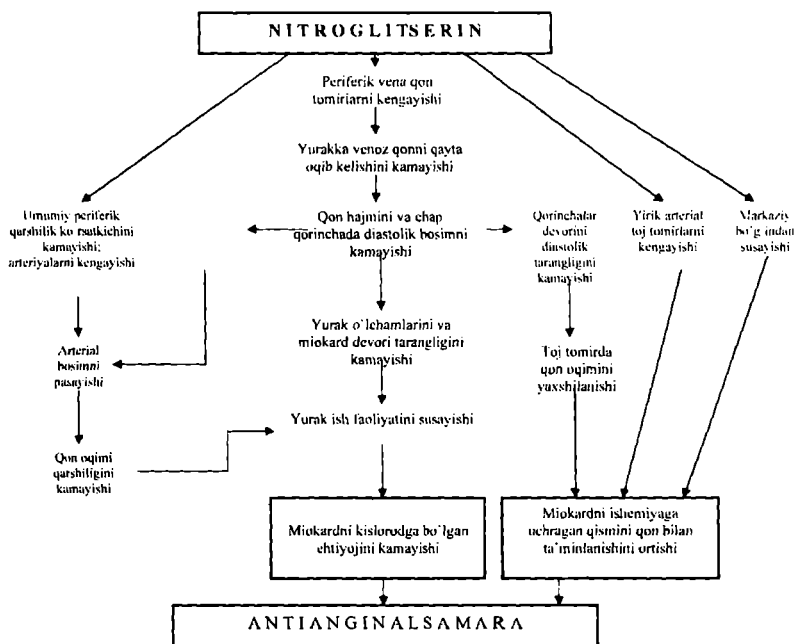
Nitroglitserin. Farmakodinamikasi. Nitroglitserin va boshqa NO tashlovchi dori vositalarining qon tomirlar devorining silliq muskul qavatiga ta'sir mexanizmi (13.1-rasm) keltirilgan. Nitroglitserin yurak toj tomirlar qarshiligini kamaytiradi va ularda qon oqimini ko'paytiradi. Ammo bu ta'siri turg'un emas. Koronar yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda miokardning kuchli gipertrofiyasi bo'lgani holda ikki fazadagi ta'siri kuzatilishi mumkin; 2 daqiqacha davom etadigan qon bosimining ko'tarilishidan (3–13% gacha) so'ng toj tomirlardagi qon oqimi pasayadi. Venaga kiritilgan nitroglitserin toj tomirlar retseptorlarida o'rnashadi va toj tomirlarni kengaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Toj tomirlar ateroskleroz bilan shikastlanganda nitroglitserin ta'sir ko'rsatmaydi, chunki bu holda toj tomirlar kengaygan holatda bo'ladi.



13.1-rasm. Endoteliy qurilmalarini qitiqlovchi NO tashlovchi va qon tomirlarini kengaytiruvchi vositalarning ta'sir mexanizmi: (+) qitiqlovchi; (↑) – kuchaytiruvchi; (↓) – susaytiruvchi ta'sir.

Nitroglitserin kollatcrallarga bevosita, nisbatan turg'un ta'sir ko'rsatadi va retrograd qon oqimini kuchaytiradi. Nitroglitserin-

ning kollateralarga bevosita ta'siri esa, yurak qorinchalari ichidagi bosinning kamayishi hisobiga bo'ladi. Bu miokard devorlarining tarangligini kamaytirib, kollateralardagi qon oqimiga qarshilikning kamayishi hisobiga bo'ladi. Nitroglitserin muhim xususiyatga ega, u toj tomirlardagi oqimni miokard ishemiyasi bo'lgan qismlarga yo'naltiradi, jumladan, subendokardial bo'limlarga yuboradi. Nitroglitserin venaga yuborilganda, umumiy koronar qon oqimining kamaytirishiga qaramay, stenokardiya xurujini yo'qotadi. Bu miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytirish hisobiga bo'lsa kerak, degan taxminlar bor (13.1-shakl).



13.1-shakl. Nitroglitserinni antianginal ta'sir mexanizmi.

Markaziy gemodinamika quyidagicha o'zgaradi: yurak va bo'lmachalari qisqaradi, jumladan, chap qorincha (so'nggi sistolik va

diastolik bosimning kamayishi hisobiga). Buning natijasida yurakning zarbli hajmi va qonni haydash vaqti qisqaradi. Har xil darajadagi yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda arterial qon tizimi qarshiligining kamayishi hisobiga yurakning qon xaydash faoliyati 18% ga, hatto 25% gacha kompensator ravishda ko'payadi. Biroq, yurak etishmovchiligi bo'lmagan hollarda esa yurakning qonni haydash qobiliyati 9% gacha kamayadi. AB pasayadi, yurak urishlar soni ko'payadi. Miokardning qisqaruvchanligi oshadi. Arteriyalar va venalarning kengayishi yurakka kelayotgan vena qon oqimining kamayishiga sabab bo'ladi, bu esa qorinchalar bo'shlig'ida bosimning kamayishiga olib keladi. Buning natijasida qorinchalar oson qisqaradi va ularga bo'lgan gemodinamik zo'riqishning kamayishi miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojining susayishiga olib keladi.

Nitroglitserin ta'sirida boshqa qon tomirlaridagi o'zgarishlar quyidagicha bo'ladi: bosh miya qon tomirlari kengayadi, ichki a'zolari torayadi, buyraklarda qon oqimi kamayadi, o'pkalarda AB pasayadi.

Farmakokinetikasi. Til ostiga qo'yilgan nitroglitserin bir necha soniya ichida og'iz shilliq pardadan qonga o'tadi va farmakodinamik ta'sir ko'rsata boshlaydi. Nitroglitserin til ostiga qo'yilganda uning oz qismi jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Og'iz orqali qabul qilinganda juda katta tezlik bilan so'riladi, lekin shunga qaramay, dori birinchi marta jigardan o'tish vaqtida tezlik bilan biotransformatsiyaga uchraydi va mononitratlarga aylanadi. Til ostiga qo'yilganda nitroglitserinning yarim chiqish davri bir necha daqiqani tashkil qiladi (o'rtacha 5 daqiqadan kamroq), metabolitlarining yarim chiqish davri o'rtacha 4 soat. Ayni vaqtda barbituratlar bilan ishlatilganda nitroglitserin saqlovchi dorilar metabolizmi kuchayadi bu esa ularning samaradorligini kamaytirishi mumkin. Metabolitlari kam faollikka ega bo'lgan moddalar asosan, buyraklar orqali va kamroq qismi (25%) – o'pkalar orqali chiqib ketadi.

Ishlatilishi. Nitroglitserin, asosan, stenokardiya xurujini to'xtatish uchun ishlatiladi. Ko'pchilik bemorlarda stenokardiya

xurujini to'xtatish uchun nitroglitserinning 1 donasi (0,5 mg) til ostiga qo'yish kifoya qiladi.

Ba'zan bemorlar bir vaqtda yoki birdaniga 2–3 tabletkani qabul qiladilar.

Nitroglitserinni ko'tara olmaydigan bemorlarda uning kichik miqdorlarini (0,5 tabl.) tavsiya etgan ma'qul, yoki uning eritmalarini qandga (1–2 tomchidan) tomizib til ostiga tavsiya etish mumkin. Nitroglitserin til ostiga qabul qilinganda uning ta'sir davomiyligi bir necha daqiqadan 0,5 soatgacha davom etadi, o'rtacha 10–15 daqiqani tashkil qiladi.

Salbiy ta'sirlari. Nitroglitserinning salbiy ta'sirlari AB past bo'lgan bemorlarda ko'proq kuzatiladi va u kuchli bosh og'rig'i, quloqlarda shovqin va bosh aylanishi singari ko'rinishlarda kechadi. Ba'zan nitroglitserin kollapsga o'xshash holat va hatto EKG da infarktga o'xshash o'zgarishlarni chaqirishi mumkin.

Nitroglitserin ishlatishga monelik. Nitroglitserinni ko'tara olmaydigan bemorlar, gipotoniya, bosh og'rigi, yurak o'ynashi, gipotoniya va kollaps bilan kechadigan miokard infarkti, bosh miyaga qon quyulishi, bosh miya bosimining ko'tarilishi, glaukomada tavsiya etilmaydi.

Nitroglitserinning 1% li spirtli eritmasi. Uning 2–4 tomchisi 1 dona nitroglitserin tabletkasi samarasiga to'g'ri keladi. Qand bo'lagiga 2–4 tomchidan tomizilib til ostiga qo'yiladi, yoki to'g'ridan to'g'ri til ostiga 2–4 tomchidan tomiziladi.

Nitroglitserinni «Votchalar tomchisi» ko'rinishida ham ishlatiladi. bu tomchi mentol, bangidevona (beladonna) tindirmasi aralashmalaridan iborat. Bunday aralashma nitroglitseringa xos bosh og'rig'i, bosh aylanishi kabi salbiy ta'sirlarni chaqirmaydi.

Nitrong sustak singari mikrokapsula usulida tayyorlangan, 6,5 va 2,6 mg nitroglitserin saqlovchi tabletkalar holida chiqariladi. 6,5 mg nitroglitserin saqlovchi nitrong tabletkasi ta'sirining davomiyligi 2,4 mg sustakka nisbatan 2–3 soat uzoqroq.

Trinitrolong kapsula va polimer plastinkalari shaklida chiqariladi. Kapsulalar 3–12 mg, plastinkalar esa 1,2 va 3 mg nitroglitserin tutadi.

Stenokardiya xurujining oldini olish maqsadida 3–6 yoki 12 mg nitroglitserin tutuvchi kapsulalar ogʻiz orqali oz miqdorda suv bilan qabul qilinadi. Bunda uning taʼsiri birinchi soat oxirlarida kuzatiladi. Agar kapsulani biroz ogʻizda ushlab, keyinchalik yutilsa, uning taʼsiri 20–30 daqiqadan soʻng boshlanadi. Taʼsir davomiyligi 4 soat va undan koʻproq. Kapsulani bir kunda 3–4 mahal qabul qilish mumkin. Eng yuqori miqdori 36 mg.

Stenokardiya xurujlarining oldini olish maqsadida trinitrolong polimer plastinkalari ogʻiz boʻshligʻi shilliq pardasiga, yopishtiriladi.

Stenokardiya xurujlarini davolash maqsadida ham polimer plastinkalar ishlatiladi.

Uzoq taʼsir etuvchi nitratlar (nitroglitserindan tashqari)

Erinit. Tabletka holida 10 va 20 mg dan chiqariladi.

Farmakodinamikasi. Nitroglitserin farmakodinamikasiga oʻxshash, lekin metabolizmining oʻziga xos xususiyatlari tufayli kuchsizroq namoyon boʻladi.

Farmakokinetikasi. 10–50 mg qabul qilinganda qonda 100 mkg/ml dan 12 mg/ml gacha aniqlanadi. Qonda metabolitlaridan mono- va dinitratlar topilgan.

Dori jigarda glukuron kislotasi bilan birikib, tez metabolizmga uchraydi. Qabul qilingan miqdorning 22 foizi 24 soat ichida organizmdan chiqariladi. Erinit 4–6 soatda bir marta qabul qilinadi.

Sustak nitroglitserinning uzoq taʼsir qiluvchi dori shakli boʻlib, mikrokapsula usulida tayyorlangan. Tabletka holida chiqariladi, 2,6 va 6,4 mg nitroglitserindan iborat. Ogʻiz orqali qabul qilinadi. Oshqozon-ichak yoʻllari orqali sekin soʻrilishi tufayli portal tizimiga uzoq vaqt tushib turadi. Taʼsir davomiyligi 4–5 soatni tashkil qiladi.

Nitrosorbit. Ichish uchun 5–10 mg dan tabletkka holida va til ostiga quyish uchun 2,5 va 5 mg dan chiqariladi. Uzoq vaqt ta'sir qiluvchi tabletkalari esa 20 va 40 mg dan chiqariladi.

Farmakodinamikasi nitroglitserin farmakodinamikasiga o'xshash. Yurak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda yurakning daqiqali hajmi taxikardiya hisobiga ko'payishi mumkin. Shu sababli bir vaqtning o'zida bemorga yurak glikozidlari va diuretiklar ham tavsiya etiladi.

Farmakokinetikasi. Oddiy tabletkalari ichilganda ularning biologik o'zlashtirilishi 58% ni, uzoq ta'sir etuvchi tabletkalariniki esa 43% ni tashkil qiladi. Til ostiga qo'yilganda yarim ajralib chiqish davri 0,5 soatni, ichilganda esa – 0,67 soatni tashkil qiladi. Dori jigar orqali birinchi marta o'tganda glutation -S- transfereza yordamida tez metabolizmga uchraydi. Metabolitlari izosorbid, mononitratlar ko'rinishida chiqadi.

Ishlatilishi. Dori stenokardiya xurujlarining oldini olish maqsadida 5 yoki 10 mg dan kuniga 3–4 mahal tavsiya etiladi. Uzoq vaqt ta'sir qiluvchi shakli esa 1 donadan 6–12 soatda bir marta tavsiya etiladi.

b) Kalsiy kanallarini falajlovchi dori vositalari

Bu guruhdagi dorilar 3 avlodga:

I avlod dorilari: digidropiridin unumlari – verapamil (izopin, fenoptin); fenilalkilamin unumlari – nifedipin (fenigidin, adalat, korinfar, kordipin, kardipin); benzotiazepin unumlari – diltiazem (diltzem) kiradi.

II avlod dorilari: I avlod dorilaridan ta'sirining davomiyligi, to'qimalarga selyektivligi va salbiy ta'sirlarining kamligi bilan farq qiladi.

III avlod: naftipidil maxsus xususiyatga (alfa-adrenoqurilmalarni falajlovchi), emopamil (simpatolitik xususiyatiga) ega dorilar kiradi. Bularning klinikadagi o'rni o'rganilmoqda.

Farmakodinamikasi. Kalsiy kanallari murakkab tuzilishdagi transmembran oqsillar bo'lib, 5 subbirlikdan iborat

bo'lib, hujayra ichiga kalsiy ionlari kirishini ta'minlaydi. Bir soniya davomida har bir kanal 30 mingga qadar kalsiy ionlarini o'tkazishi mumkin. Bu kanallar orqali hujayraga natriy, kaliy va vodorod ionlari ham kiradi. Potensial va mediatorga bog'liq kalsiy kanallari farq qilinadi. Qaysi to'qimalarga joylashuviga qarab (I, N, P, L) tipda potensial bog'liq kanallar farqlanadi. Kalsiy kanalini bloklovchilar miotsitlarda, yurak o'tkazuvchi tizimida qon tomirlari, bronx, bachadonda, siydik chiqaruv kanallarida, o't pufagida, oshqozon-ichak tizimida, skelet mushaklarida va trombositlarda joylashgan L-tipdagi kanallarga ta'sir qiladi.

Hujayrada kalsiy va natriy miqdorining o'zgarishi hujayrada aktomiozinning tropomizin depressiyasini chaqiradi, ATF-aza faolligini buzadi, qo'zg'aluvchanlik va o'tkazuvchanlik jarayonlarini izdan chiqaradi.

Farmakologik ta'siri. Qon tomirlari tonusini susaytirib (arterial bosimni kamaytiradi; yurakka bo'lgan «oxirgi» va «oldingi» zo'riqlashlarni kamaytiradi; koronar. miya, buyraklar qon aylanishi, oyoq-qo'llarda mikrotsirkulatsiyani yaxshilaydi, kichik qon aylanishida bosimni kamaytiradi) va ichki a'zolar qon tomirlarini kengaytiradi.

Miokardning qisqaruvchanligini kamaytiradi; sinus tugunida R-hujayralar avtomatizmini va bo'lmachalardagi ektopik o'choqlarda avtomatizmni kamaytiradi, atrioventrikular tugun o'tkazuvchanligini susaytiradi; trombositlar agregatsiyasini kamaytiradi.

Bulardan verapamil guruhidagi dorilar qon tomirlar tonusiga nisbatan yurakni atrioventrikular o'tkazuvchanligiga kuchliroq, nifedipin guruhi dorilari, aksincha, o'tkazuvchi tizimga nisbatan qon tomirlarni kuchli bo'shashtiradi; diltiazem guruhidagi dorilar qon tomirlar tonusiga va yurak o'tkazuvchi tizimiga qariyb bir xil faollikda ta'sir ko'rsatsa-da, ularning bu ta'siri yuqoridagi ikki guruhdagi dorilarga nisbatan sustroq bo'ladi.

Farmakokinetikasi. Bu guruhdagi dorilar ichilganda yaxshi (90% ko'prog'i) so'riladi, biroq jigardan birlamchi o'tish davrida

ma'lum qismi metabolizmga uchraydi. Ko'pchiligining biologik o'zlashtirilishi 35% kamroq, nifedipinniki (65%), nitrendipin (70%) va amlodipinniki (65–90%). Shu sababli bular og'iz orqali yuborilganda (parenteral yuborishga nisbatan) 4–5 marta ortiq miqdorlarda beriladi. Qabul qilingandan keyin qondagi eng yuqori miqdori 45–60 daqiqa (til ostiga qo'yilganda 5–10 daqiqa)ni tashkil qiladi. Bu guruhdagi dorilar qon oqsillari bilan 90% dan ortiq bog'lanadi, buni gipolipoproteinemiya ko'zda tutish kerak, chunki bu holda dorining qondagi sof miqdori ortib ketishi mumkin. Bular barcha to'qimalar, markaziy asab tizimiga ham yaxshi kiradi (tarqalish hajmi 5–6 l/kg)ni tashkil qiladi. I avlodga mansub dorilar ta'sirining davomiyligi 4–6 s (3–4 marta beriladi), II avlod dorilariniki o'rta hisobda 12 s (1–2 marta tavsiya etiladi).

Bular jigarda faol bo'lmagan metabolit hosil qilib metabolizmga uchraydi, biroq verapamil metaboliti-norverapamil va diltiazem metaboliti – diasetildiltiazemlar farmakologik faollikga ega.

Bular asosan buyraklar (80–90%), qisman jigar orqali chiqib ketadi.

Jigar kasalliklarida bularning miqdorini kamaytirish, buyrak yetishmovchiligida esa faqat verapamil va diltiazem miqdorini kamaytirish kerak bo'ladi.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar. sulfanilamidlar, lidokain, diazepam, dizopiramid, digitoksin yoki bilvosita ta'sir qiluvchi antikoagulantlar bilan qo'shib ishlatilganda kalsiyni bloklovchi preparatlarning qondagi miqdori oshishi mumkin.

Bularni (ayniqsa verapamil va diltiazemni) xinidin, novokainamid va yurak glikozidlari bilan qo'shib ishlatish xavfli, chunki yurak urishlari soni xaddan tashqari ortib ketishi mumkin.

Diuretiklar, klofelin, apressin, beta-adrenoqurilmalarni falajlovchilar, angiotenzinni konvertatsiya qiluvchi ferment ingibitorlari, angiotenzin II-litiklar bularning sinergistlari hisoblanadi.

Salbiy ta'sirlari:

1. Ko'p hollarda bosh og'rig'i, bosh aylanishi, arterial gipotoniya.

2. Yuz terisining qizarishi, issiq sezish ko'proq verapamil ichilganda.

3. Oyoqlarda shish paydo bo'lishi.

4. Yurak urishlar sonining kamayishi (verapamilga), ba'zan yurak urishining reflektor tezlashuvi (taxikardiya) nifedipin ishlatilganda uchraydi.

5. Ichning qotishi (verapamil).

6. Kamdan-kam yurak yetishmovchiligi va parkinsonizm.

Samaradorligini va xavfsizligini nazorat qilish

1. Manfiy xronotrop samarasi (EKG da P-Q oralig'i 25% dan oshmasligi kerak).

2. I standart kanallarda S-T intervali va T-tishining normaga qaytishi.

3. Arterial qon bosimining normagacha pasayishi.

4. To'sh suyagi orqasidagi va yurak sohasidagi og'riqning kamayishi, jismoniy zo'riqishga chidamlilikning oshishi.

Ishlatilishi. 1. Essensial va simptomatik xafaqon kasalligida boshqa gipotenziv dorilar bilan birga ishlatiladi. Xafaqon krizlari davrida nifedipin til ostiga quyilganda: 10 daqiqadan keyin qon bosimi 12% ga, 30 daqiqadan keyin esa 22% ga tushadi. 2. Zo'riqish stenokardiyasida va boshqa ko'rinishlarda. Agar stenokardiya bo'lmachalar ritmining buzilishi, taxikardiya bilan kechayotganda diltiazem guruhidan tanlash kerak, bordi-yu bradikardiya, atrioventrikular o'tkazuvchanlikning buzilishi, qon bosimining ko'tarilishi bilan kechayotganda nifedipin va uning guruhidagi dorilardan tanlash kerak. 3. Sinusli taxikardiya, taxiaritmiya, ekstrasistoliya, yurak bo'lmachalarining titrashi va qaltirashida diltiazem guruhidan tanlanadi. 4. Kichik qon aylanishida qon dimlanish, miya qon aylanishining buzilishida, migren, Reyno kasalligida nimodipin tavsiya qilinadi. 5. Gipertrofik kardiomiopatiyada II avlod dorilari ishlatiladi. 6. Sovuqdan kelib chiqadigan bronxlar torayishining oldini olish uchun. 7. Trom-

bozlar 8. Markaziy asab tizimi kasalliklarini davolashda boshqa dorilarga qoʻshib beriladi.

Yuqoridagilardan koʻrinib turibdiki, kalsiy kanallarini bloklovchi dorilar guruhi yurak qon tomirlari kasalliklarini davolashda, bemorlar hayoti sifatini oshirishda va umrini uzaytirishda katta amaliy ahamiyatga molik dorilar guruhi hisoblanadi.

d) Kaliy kanallarini faollovchilar

Bu guruh dorilari – pinatsidil, nikorandil va boshqalar. K_{ATP} -kanallarini ochib, silliq muskullardan K^+ ni chiqishiga, kaliy oʻz navbatida giperpolarizatsiyaga sabab boʻladi. Bu vaziyatda potensialga bogʻliq Ca^{++} kanallari ochilmaydi, natijada hujayra ichidagi kalsiy miqdori kamayadi. Buning natijasida tomirlar silliq muskuli tonusi kamayadi.

Bu dorilardan pinatsidil yurak toj qon va periferik qon tomirlarini kengaytiradi. Yurakka «keyingi zoʻriqishni» kamaytiradi, yurak urishlar sonini koʻpaytiradi, qon plazmasida xolesterin, triglitsiridlar miqdori kamaytiradi. Salbiy taʼsirlarini koʻpligi bu dorini monoterapiyada ishlatish doirasini toraytiradi. Salbiy taʼsirlaridan shishlar, bosh ogʻrishi, yurak oʻynashi, gipertrikoz va b.q.lar.

Nikorandil – kuchli antianginal samaraga ega. U kaliy kanallarini faollashtiradi va NO guruh donatari nitritlarga oʻxshash taʼsir qiladi. Yurak toj qon tomirlarini kengaytiradi. Arteriya va venalar tonusini kamaytirib yurakka boʻlayotgan «keyingi» va «oldingi» zoʻriqishni kamaytiradi. Yurak urishlar sonini koʻpaytiradi.

Muqim va vazospastik stenokardiyada, gipertoniya tavsia qilinadi.

Salbiy taʼsirlari. Bosh ogʻrishi, bosh aylanishi, yurak oʻynashi, dispeptik hodisalar va b.q.lar uchraydi.

Kaliy kanallari faollovchilarida kardiprotektorlik xususiyati ham bor degan fikrlar mavjud.

e) Antianginal faollik ega boʻlgan boshqa guruh dorilari

Amiodaron, antianginal va antiaritmik dori vositasi sifatida ishlatiladi (11-bobga qarang).

13.2. Miokard infarktida ishlatiladigan dori vositalari

Miokard infarktida, ayniqsa kardiogen karaxtlik asoratida turli farmakoterapevtik guruhga kiruvchi dori vositalari ishlatiladi.

Ogʻriqni qoldirish uchun opioid analgetiklar (fentani), morfin, promedol) va narkotik vositalar (Zakis azota) tavsiya qilinadi.

Neyroleptanalgetik vosita talaminal yaxshi ogʻriq qoldiruvchi samara beradi.

Infarkt aritmiya bilan kechayotganda antiaritmik vositalar (lidokain) ishlatiladi.

Qon aylanishi buzilishlarida yurak glikozidlari (strofantin), qon tomirlarini toraytiruvchilar (noradrenalin, mezaton) tavsiya qilinadi.

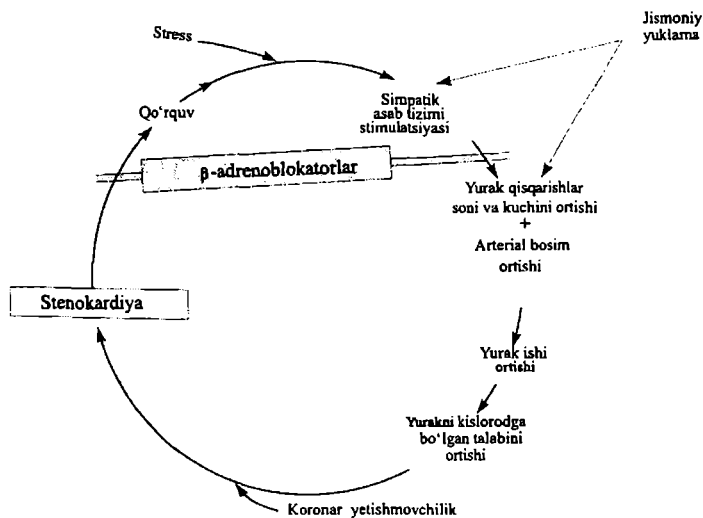
Arteriolalar torayganda (ishemiyada) α -adrenofalajlovchilar (fentolamin, aminazin va b.q.lar) tavsiya etiladi. Tromblar hosil boʻlishini oldini olish maqsadida (geparin va b.q.lar) va antiagregantlar ishlatiladi. Tromb hosil boʻlganda fibrinolitik moddalar (streptokinaza) ishlatilishi mumkin.

Bundan tashqari gomeostazni korrektorlari, plazma oʻrnini bosuvchi vositalar ham tavsiya etiladi.

Yuqoridagi dorilarni tavsiya etish bemor ahvolidan kelib chiqib individual tanlanadi. (yuqoridagi dorilar haqida darslikni kerakli boblariga qarang).

13.3. Miokardni kislorodga talabini kamaytiradigan dori vositalari.

Bu guruhga asosan β -adrenoqurilmalarni falajlovchilar kiradi. Bularning antianginal samarasi miokard β -adrenoqurilmalarini falajlash natijasida yurakka adrenergik taʼsirni susaytiradi (13.2 rasm).



13.2-rasm. β - adrenoblokatorlarning antianginal ta'sir mexanizmi.

Natijada yurak urishlar soni va qisqarish kuchi kamayadi. Yurak ishini kamayishi natijasida uning kislorodga bo'lgan talabi kamayadi. Ularning qon bosimini pasaytiruvchi ta'siri yurakka bo'lgan zo'riqishni kamaytiradi, natijada yurakning kilorodga bo'lgan talabi kamayadi.

Stenokardiyani davolash uchun, anaprillin va β_1 -adrenofalajlovchilar (talinalol, metoprolol, atenolol) ishlatiladi. Bularni nitritlar bilan qo'shib berish samarali bo'lib, ikkala guruh dorilarini salbiy ta'sirlarini kamaytirishga imkoniyat yaratadi (13.2-jadval).

13.2-jadval

β - adrenofalajlovchilar va nitritlarni ko'shib ishlatish

Ko'rsatkichlar	Nitritlar	β -adrenofalajlovchilar	Nitritlar + β -adrenofalajlovchilar
Yurak urishlar soni	Reflektor ko'payadi (-)	Kamaytiradi	Kamayadi

Miokard qisqaruvchanligi	Reflektor ko'payadi (-)	Kamaytiradi	O'zgarmaydi
Sistola vaqti	Kamayadi	Ko'payadi (-)	O'zgarmaydi
Miokardni diastolik perfuziya vaqti	Kamayadi (-)	Ko'payadi	Ko'payadi
Oxirgi diastolik bosim	Kamayadi	Ko'payadi (-)	O'zgarmaydi yoki kamayadi
Arterial bosim	Kamayadi	Kamayadi	Kamayadi

Eslatma: (-) salbiy ta'siri.

13.4. Miokardga kislorod olib kelishni ko'paytiruvchi dori vositalar

Bu guruh dorilari yurak toj qon tomirlarini kengaytirib, koronarospazmi yo'qotadi.

a) Miotrop ta'sir qiluvchi moddalar. Bu guruhga dipiridamol kiradi.

Dipiridamol (kurantil) – pirimidin unumi hisoblanadi. Yurak toj qon tomirlarini kengaytirib, qon oqimini va miokardga kislorod olib kelishni yaxshilaydi. Uning bunday ta'siri asosida adenoindezamidaza fermentining falajlanishi natijasida miokard va eritrotsitlar tomonidan adenzinni qayta ushlab qolinishini kamayishi yotadi. Natijada, adenzin yurak toj qon tomirlarini kengaytirib, miokardga kislorod yetkazib berishni yaxshilaydi.

Dipiridamol trombositlar yopishqoqligini kamaytirib, miokard mikrotsirkulatsiyasiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Ishlatilishi. Yurak qon tomirlari aterosklerozisiz kuzatiladigan stenokardiyada tavsiya etiladi. Yurak toj qon tomirlarini aterosklerozida miokard ishemiyasi zonasida qon aylanishini yomonlashtirib «o'g'irlash sindromi»ni keltirib chiqarish mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Dispeptik hodisalar, bosh og'rihi, gipotenziya chaqirish mumkin.

Reflektor yo'l bilan yurak toj qon tomirlarini kengaytiruvchi dori vositalari.

Bu maqsadlarda validol ishlatiladi. U ko'proq stenokardiya xurujini boshlanish davrlarida va yengil formalarida tavsiya qilinadi. Validol samarasizligida nitroglitseringa almashtiriladi.

13.5. Kardioprotektor dori vositalari

Bu guruh dorilari kardiomiotsitlarni ishemiyaga chidamliligini oshiradi.

Bularga trimetazidin (preduktal) kiradi. Bu dori miokardni ishemiya o'chog'idagi kardiomiotsitlarga ta'sir qilib, ularning energetik balansini normallashtiradi.

Eng muhimi, ishemiya sharoitida umumiy gemodinamikaga sezilarli ta'sir qilmaydi.

Keyingi yillarda uzoqroq ta'sir qiladigan yangi dori shakli preduktal MV ishlab chiqarildi. Bu dori kun davomida ikki marta tavsiya qilinadi. Dori oshqozon-ichak yo'lidan tez va yaxshi so'riladi. Yuborilgan miqdorning 50% jigarda metabolizmga uchraydi. Qon oqsillari bilan kam (~ 1%) bog'lanadi. Dori va uning metabolitlari asosan buyraklar orqali chiqariladi.

Bemorlar trimetazidinni yaxshi ko'taraoladi, salbiy ta'sirlari uchramaydi. Yurak toj qon tomirlarida o'tkazilgan operatsiyalarda klinik tekshiruv natijalari ko'rsatishicha uni monoterapiyada yoki boshqa antianginal dorilarga qo'shib ishlatish mumkin.

13.6. Stenokardiyada ishlatiladigan boshqa guruh dorilari

Stenokardiyani davolashda yuqoridagi guruh dorilari bilan bir vaqtda tromb hosil bo'lishiga qarshi dorilar (aspirin, tiklopidin, mo'miyo va b.) va geparin tavsiya qilinadi. Bulardan tashqari gipolipidemik vositalar (statinlar) koronar atresklerozni kamaytiradi. Bunday bemorlardagi psixonevrologik buzilishlarni normallashtiruvchi psixotrop moddalar (antidepressantlar, anksiolitiklar).

13.7. Miya qon aylanishi buzilishida ishlatiladigan dori vositalari

Miya qon aylanishini farmakologik korreksiyasi qiyin ish. Bu o'tkir va surunkali miya qon aylanishining buzilishi ko'p hollarda bemorlar o'limi bilan tugaydi.

Miya to'qimasining gipoksiyaga sezuvchanligini ko'zda tutib, o'tkir va surunkali miya qon aylanishlari buzilishida shoshilinch va tezlikda miya qon aylanishi buzilishini korreksiya qilishga to'g'ri keladi.

Bosh miya qon aylanishi buzilishi sabablari funksional yoki organik o'zgarishlar (qon tomirlari spazmi, emboliya, tromboz, ateroskleroz, qon quyilish) bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Miya ishemik kasalligini sababi ko'proq emboliya va tromb bo'lib, uni oldini olish va qaytalanishini oldini olish maqsadida qonni suyultiruvchi dori (geparin sinkumar, fenilin, mo'miyo-asil) vositalari tavsiya etiladi.

Miya qon aylanishi yetishmovchiligi oldini olish va davolash prinsiplaridan biri miya qon tomirlarini kengaytirish hisoblanadi.

Bu maqsadlarda ko'proq miya qon tomirlariga (tanlab) ta'sir qiladigan moddalar nimodipin, vinpotsetin (kavinton) va pikamilon dori vositalari qo'l keladi.

Miya qon aylanishi buzilishini davolashni boshqa prinsipi miya hujayralarini ishemiya (gipoksiyaga) chidamliligini oshiruvchi neyroprotektor ta'sirga ega bo'lgan moddalar tavsiya etishdan iborat.

Miya ishemiyasida qon aylanishni yaxshilovchi dori vositalarining tasnifi:

1. Qon ivishiga va agregatsiyaga ta'sir qiluvchi moddalar (antiagregantlar, aspirin, tiklopidin). Antikoagulantlar (geparin, varfarin, sinkumar, finidin).

2. Miyada qon oqishini yaxshilovchi moddalar (**L-tipidagi kalsiy kanallarini falajlovchilar** – nimodipin, sinnarizin, flunarizin; **bo'rigul o'simligi alkaloidi unumlari** – vinpotsetin «kavinton»; **qoramug' alkaloidlari unumlari** – nitsergolin; **nikotin kislotasi unumlari** – ksantinol, nikotinad; **GOMK va uning unumlari** – amination, pikamilon; **purin alkaloidlari unumlari** – pentoksifillin; **izoxinolin alkaloidlari** – papaverin gidroklorid).

Miya qon tomirlariga tanlab ta'sir qiluvchi L-tipida kalsiy kanallarini falajlovchi moddalardan **nimodipin**. U miya arteriolarlari tonusini pasaytiradi.

O'tkir miya qon aylanishi buzilishida, subbraxnoidal qon quyilishlarda, surunkali miya ishemiyasida, qariyalar miya faoliyatini yaxshilovchi vosita sifatida tavsiya qilinadi.

Kalsiy kanallari falajlovchilaridan – sinnarizin (stugeron), flunarizin (sibelium) ham miya qon aylanishiga ijobiy ta'sir qiladi.

Miya qon tomirlari spazmida, aterosklerozda, vestibular buzilishlarda, insult va miya jarohatlari o'tkazgan bemorlarga tavsiya etiladi.

Dorilarni bemorlar yaxshi ko'taraoladi. Uyqusirash, tinchlantiruvchi, og'iz qurishi, dispeptik o'zgarishlar kuzatilishi mumkin. Ular etil spirti ta'sirini quvvatlaydi.

Miya ishemiyasida bo'rigul o'simligi (Vinca minor L.) alkaloidi dori vositasi – vinkotsetin (kavinton) miya qon tomirlarini kengaytiradi. Miya to'qimalarida modda almashinuvini normallashtiradi, trombotsitlar yopishqoqligini kamaytirib mikrotsirkulatsiyani yaxshilaydi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Biologik o'zlashtirishi – 57%; yarim chiqib ketish vaqti ~ 5 s.

Insult o'tkazgan, surunkali miya qon aylanishi buzilganda uchraydigan nevrologik buzilishlarda tavsiya etiladi.

Dorini bemorlar yaxshi ko'taradi. Venaga yuborilganda gipotenziya, taxikardiya chaqirishi mumkin.

Nitsergolin (sermion) – qoramug' alkaloidlari va nikotin kislotasi preparati hisoblanadi. α -adrenofalajlovchi va silliq muskul tonusini bo'shashtiruvchi ta'sirga ega. Miya va periferik qon tomirlari tonusini pasaytiradi.

Ishlatilishi: miya qon aylanishi buzilishida migrenda, ko'ruv nervi ishemiyasida.

Salbiy ta'sirlari. Gipotenziya, bosh aylanishi, teri qizarishi, qichish, dispeptik hodisalar kuzatilishi mumkin.

GOMK unumlaridan **aminolon**, **pikamilon** – bular o'zida GOMK va nikotin kislota strukturasi saqlaganligi uchun, miya to'qimalarida modda almashinuvini yaxshilaydi va qon tomirlarini kengaytiradi.

Purin unumlarini (kofein, teobromin) miya qon aylanishini yaxshilashi aniqlangan. Bu guruh dorilaridan miya qon tomirlarini kengaytiruvchi vosita sifatida **pentoksifillin (trental)** ishlatiladi. U qon tomirlarini ozroq kengaytiruvchi, trombotsitlar yopishqoqligini kamaytiradi, mikrotsirkulatsiyani yaxshilaydi.

Trental periferik qon aylanishi buzilishlarida, diabetik angiopatiyada, ko'zda qon aylanishi buzilganda ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Dispeptik hodisalar, bosh aylanishi, teri qizarishi kuzatilishi mumkin.

Neyroprotektorlar – neyronlarni gipoksiyaga chidamliligini oshirish xususiyatiga ega dori vositalariga barbituratlar kiradi. Oksibutirat natriy bu xususiyatga ega. GOMK preparatlari (aminalon, pikamilon), kalsiy kanallari falajlovchilari nerv to'qimasida modda almashinuvini va miya qon aylanishini yaxshilaydi.

Demak, miya ishemiyasida ishlatiladigan ko'pgina dorilar o'zida neyroprotektor va qon tomirlarini kengaytiruvchi xossalari ega. Barbituratlar, oksibutirat natriy, ba'zi umumiy narkotik dori vositalarining – neyroprotektor ta'siri miya to'qimalari metabolizmiga ijobiy ta'siri bilan bog'liqligi aniqlangan.

Miya qon aylanishi buzilishi kasalliklari ichida **migren** o'ziga xos o'ringa ega.

Miya qon tomirlari regulatsiya qiluvchi markaz disfunktsiyasi bilan bog'liq bo'lib, 75% yaqin vaziyatlarda ayollarda uchraydi. Migren bir tomonlama kuchli bosh og'rihi bilan xarakterlanadi, ko'p hollarda ko'ngil aynish, qayt qilish, ko'rish va eshitishni buzilishi, yorug'likdan qo'rqish, sezgini buzilishi bilan xarakterlanadi.

Xuruj bir necha yillab davom etishi mumkin. Xuruj davomiyligi 4–72 s, oyiga 1–4 marta qaytalanishi mumkin.

Migrenning sababi aniq emas. Mexanizmida serotoninergik qurilma ishini buzilishi asosiy o'rin tutadi.

Migrenni davolash yoki xurujini oldini olish uchun ishlatiladigan moddalar bosh miyadagi sinapsoldi serotonin retseptorlar (5-NT_{1V} , 5-NT_{1D}) serotonin sintezini susaytiradi. Bu retseptorlar agonisti – sumatriptan – migren xurujini davolovchi yuqori samarali doridir.

I. O'tkir migren xurujini davolovchi moddalar ikki guruhga bo'linadi:

– Qoramug' alkaloidlari unumlari – ergotamin, digidroergotamin (digidergot).

– Indol unumlari – sumatriptin (imigran)

– Nosteroid og'riq qoldiruvchilar – paratsetamol, aspirin, naproksen, indometatsin, ibuprofen.

- Qayta qilishni qoldiruvchi – Metoklopramid
- II. Migren xurujini oldini oluvchi dori vositalar:
 - β – adrenofalajlovchilar – Anaprilin, atenalol, metoprolol
 - Tritisiklik birikmalar – Pizotifen (sandomigren)
 - Lizergin kislota unumlari – Metisergid (lizeril)
 - Naproksen
 - Amitriptilin
 - Karbamazepin, klonazepam.

Migrenni oldini olish va davolash bemorga individual mos keladigan dorini tanlashni talab qiladi.

Migren xurujini to'xtatish uchun qoramug' alkaloidi va uning digidrirlangan unumlari ishlatiladi. Ergotamin ko'proq samarali. 5-NT_{1A-1D} serotonin qurilmalarni falajlaydi. Bundan tashqari α -adrenoqurilmalarni, katta miqdorlarda dopamin qurilmalarni falajlaydi.

Xurujni tezda to'xtatish uchun burunga hidlash uchun **digidroergotamin mezilat** aerezoli (sprey) tavsiya qilingan. Digidroergotamin 5-ND_{1D} podtip serotonin qurilmalari agonisti.

Bundan tashqari u α -adrenoqurilmalarni falajlaydi. Terapevtik samarasi tezda (qondagi eng yuqori miqdori 45 daqiqada) kuzatiladi.

Biologik o'zlashtirilishi 40% ga yaqin. Ta'siri davomiyligi 10–12 s.

Salbiy ta'siri ko'ngil aynish, qayt qilish, teri sezgisini o'zgarishi, to'sh orqasida og'riq, burun bitish.

5-NT_{1D} – serotonin qurilmalariga tanlab ta'sir qiluvchi sumatriptan (imigran). 5-NT_{1V}, 5-NT₁ – qurilmalar kam sezuvchan.

Migrenda samara 5-NT₁ – qurilmaga qo'zg'atuvchi ta'siri bilan bog'liq bo'lib presinaptik tolalardan serotonin va boshqa mediatrlar chiqishini kamaytiradi.

Sumatriptan – parenteral va hidlash yo'li bilan, burun orqali tavsiya etiladi.

Farmakokinetikasi. Biologik o'zlashtirilishini – ichilganda – 14%, teri ostiga yuborilganda taxminan – 97%. Ta'siri qilish vaqti ichilganda – 30 daqiqa, teri ostiga yuborilganda – 10

daqiqaga teng. Qon oqsillari bilan 15–20% bogʻlanadi; yarim chiqib ketish vaqti ~ 2 s.

Taʼsir davomiyligi 12 soatdan kamroq. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Metabolitlari buyraklar orqali chiqariladi.

Preparat, faqat migren xurujini toʻxtatish uchun ishlatiladi.

Salbiy taʼsirlar: Stenokardiya, koʻngil aynish, qayt qilish, tam bilishning buzilishi, bosh aylanishi, charchash, tanani isishi va b.q.lar

Migrenni oldini olish uchun – metisergin ishlatiladi.

U. 5-NG₂ – serotonin qurilmalari ziddiyatchisi hisoblanadi (baʼzi tomirlar va markaziy asab tizimini baʼzi qismlarida serotoninni qisman ziddiyatchisi sifatida taʼsir qiladi. Biroq 5–6 hafta ishlatilganda buyrak yetishmovchiligi, koʻngil aynish, qayt qilish, diareya kuzatilishi mumkin.

14-bob. Siydik va tuz haydovchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Siydik va tuz haydovchi dori moddalari yurak-qon tomirlari, buyrak, jigar kasalliklari va boshqa sabablardan kelib chiqqan shishlarni va zaharlanishni hamda xafaqon kasalligini davolashda va ko'zning ichki bosimi oshganda keng qo'llaniladi.

Siydik haydovchi dorilar suv va tuzlarning organizmga tushishiga nisbatan chiqishini ko'paytiradigan kimyoviy moddalar yoki o'simliklardan tayyorlanadigan dori vositalari hisoblanadi.

Bular ta'sir qilishi tezligi va davomiyligiga qarab, quyidagi guruhlariga bo'linadi.

1. Tez ta'sir qiluvchilarga furosemid, laziks, furantril, etakrin kislota, uregit, bumetanid (bufenoks), piretonid (arcliks), torasmid (unat), sorbit, mochevina.

Bular organizmga kiritilgach bir necha daqiqadan keyin samarasi boshlanadi va ta'siri 2 soatdan 8 soatgacha davom etadi, furosemidniki esa 24 soatgacha davom etadi.

2. O'rtacha tezlikda va uzoq ta'sir qiluvchilar: gidroxlor-tiazid (gipotiazid, dixlortiazid), sikloketiazid, mefruzid, indapamid (arifon), ksipamid (akvafor), klopamid (brinaldiks), metazon, oksodomin (gigroton, xlortalidon), amilorid midamer, triamteren, atsetozolamid (diakarb), dixlorfenamid (daranid). Triamteren samarasi 15–30 daqiqa, metazon 1 soat, indapamid 1,5 soat, oksodolin 3 kundan keyin, qolganlarining ta'siri 1–4 soatdan keyin boshlanadi va 9 soatdan 24 soatgacha davom etadi.

3. Sekin va uzoq ta'sir qiluvchilar: spironolakton (veroshpiron, aldakton), kaliy konreonat (soldaktol). Samarasi 2–5 kundan keyin boshlanadi va 5–7 kungacha davom etadi.

Diuretiklarning siydik haydovchi kuchi ularning natriyni qayta so'rilishiga ta'siri darajasiga qarab belgilanadi va bular quyidagicha turlarga bo'linadi:

1. Kuchli (furosemid, etakrin kislota, bumetanid, piretamid, torasemid, mannit, sorbit, mochevina, klopamid) – bular natriy reabsorbsiyasini 10–25% ga kamaytiradi.

2. O'rtacha siydik haydash kuchiga ega bo'lgan preparatlar (gidroxlortiazid, siklometiazid, mefruzid, metazolan, ksipamid, indapamid, oksodolin), bular natriy reabsorbsiyasini 5–10%ga kamaytiradi.

3. Kuchsiz siydik haydovchilar – bular natriy reabsorbsiyasini 3% gacha kamaytiradi (spironolakton, kaliy kanronat, amilorid, triamteren, asetozolamid, dixlorfenamid).

Bular ishlatilganda qonning kislota-ishqor ko'rsatkichlarini buzishi mumkin va uni nazorat qilish katta amaliy ahamiyatga ega. Siydik haydovchilar qonning bu ko'rsatkichi ta'siriga qarab quyidagi guruhlariga bo'linadi:

1. Kuchli metabolitik asidoz chaqiruvchilar (atsetazolamid, dixlorfenamid).

2. O'rtacha asidoz chaqiruvchilar: amilorid, triamteren, spironolakton, kankreonat kaliy.

3. Kuchsiz asidoz chaqiruvchilar: hamma qolganlari, katta miqdorlarda, uzoq vaqt ishlatilganda.

Siydik haydovchi dorilar samarasini kamaytiruvchi omillar:

1. Giponatriyemiya, siydik haydovchilar bilan davolash yoki buyrakdan tashqari natriyni yo'qotish natijasida kuzatiladi. Bu vaqt ichilayotgan suyuqlik hajmini kamaytirish, bemor ovqatiga osh tuzi qo'shib berish, siydik haydovchi dorilar berishda tanaffus qilish tavsiya etiladi.

2. Gipoalbuminemiya, nefrotik sindrom natijasida, jigar kasalliklari, distrofiya natijasida kelib chiqishi mumkin. Bu holda dori miqdorini ko'paytirish yoki konsentrlangan albumin qo'yish, osmotik siydik haydovchi dorilardan yuborish tavsiya qilinadi.

3. Aldosteron miqdorining oshishi (giperaldosteronizm siydik haydovchi dorilar uzoq vaqt ishlatilganda, gluko-, mineralokortikoidlar ishlatilganda yoki asosiy xastalik (o'ng yurak yetishmovchiligi, jigar sirrozi, xafaqon kasalligi) natijasi bo'lishi mumkin. Bu holda boshqa siydik haydovchilarni aralashmada ishlatiladi yoki kaliy xlorid, asparkam, panangin tavsiya etiladi.

4. O'tkir buyrak yetishmovchiligining buyrak bosqichi. Bu holatda siydik haydovchilarga sezuvchanlik buziladi. Shu sababli bunday hollar ekstrakorporal ultrafiltratsiya tavsiya etiladi.

Siydik haydovchi dori vositalarining ba'zi farmakodinamik ko'rsatkichlari (14.1-jadvalda) keltirilgan.

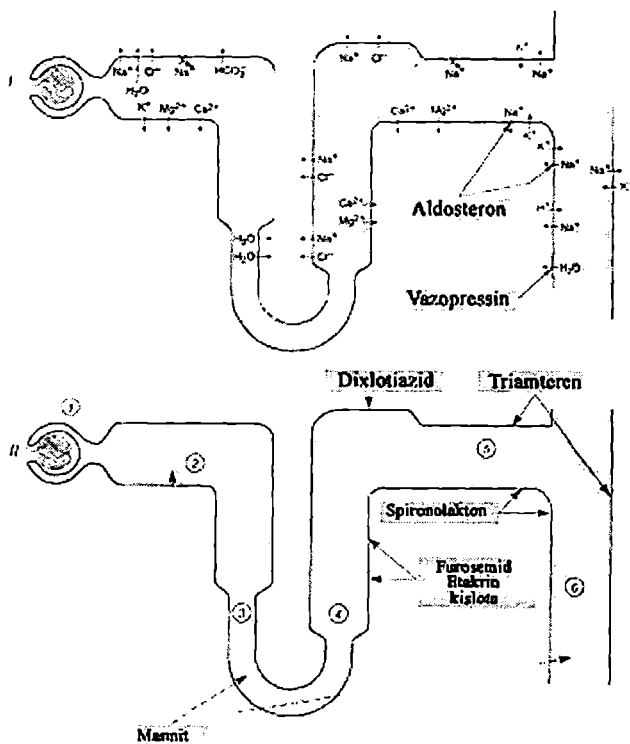
14.1-jadval

Siydik haydovchi dori vositalarining farmakodinamik ko'rsatkichlari

Dorilarning nomi	Ta'sirining boshlanishi	Ta'sirining davomiyligi	Suv va tuzlarni chiqarish qobiliyati				
			H ₂ O	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
Dixlortiazid	2 soat	14 soat	+++	+++	+++	+++	++
Diakrab (asetozolamid)	2 soat	10 soat	++	++	+++	+	++++
Spironolakton (aldakton, veroshpiron)	48-72 soat	3-4 kun	++	++	+	++	+
Promeran	48 s va ko'proq	3-4 kun	++++	++		++	+
Furosemid	30 daqiqa	6 soat	++++	+++	+++	++++	+
Etakrin kislota	30 daqiqa	8 soat	++++	+++	++	++++	+

Eslatma: «+» soni ta'sir kuchini ko'rsatadi; «-» ta'sirga ega emas; «±» ta'siri muhim emas.

Farmakodinamikasi. Qonning osmotik bosimini ko'paytiradi va shishli to'qimalardan suyuqlikning qonga o'tishiga va oqayotgan qon hajmining ko'payishiga olib keladi. Natijada qon oqishi va koptokchalarning siydik ajratish faolligi ko'payadi, bundan tashqari pretubular bo'shliqda qon oqimining ortishi Genli halqasining yuqoriga chiqish qismida xlor, natriyning sustlik bilan qayta so'rilishini buzadi, bunga qaytishga qarshilik ko'rsatadigan aylanma tizim ishining izdan chiqishi sabab bo'ladi. (14.1-rasm.).



14.1-rasm. Siydik hosil bo'lishida ishtirok etuvchi jarayonlar (I), va diuretiklarni ta'sir qilish nuqtalari (II).

Nefron shaklda: 1 – tomirlar chigale va uni o'rab turuvchi kapsulalar; 2 – nefronning proksimal bo'limi; 3 – Genle qovuzlog'ini pastga tushuvchi qismi; 4 – Genle qovuzlog'ini yuqoriga ko'tariluvchi qismi; 5 – nefronning distal bo'limi; 6 – yig'uvchi naycha.

14.1. Genle halqasiga ta'sir qiluvchi siydik haydovchilar

Bu guruhga furosemid, etakrin kislota, bumetamid, piretanid va torasemidlar kiradi.

Farmakodinamikasi. Bu guruhdagi dorilarning siydik haydovchi ta'siri ular birlamchi siydik tarkibiga tushgach, ya'ni proksimal kanalchalarda sekretsiyaga uchragach yuz beradi. Chaqaloq va kichik yoshdagi bolalarda nefron yaxshi taraqqiy qilmaganligi

ularning ta'siri katta yoshdagi bolalarga va kattalarga qaraganda sekinroq boshlanadi. Bular tomirlar endoteliysida I_2 , E_2 prostaglandinlar sintezini kuchaytirib, koptokchalar qon tomirlarini kengaytirib siydik hosil bo'lishini kuchaytiradi. Bundan tashqari, bular Genle halqasining yuqoriga ko'tariladigan qismi epiteliylaridagi sulfidril fermentlarini falajlash yo'li bilan fosforlanish va glikolizni buzadi, bu o'z navbatida natriy, xlor va kaliyning qayta faol so'rilishini susaytiradi. Genle halqasining shu qismida bular magniy ionlarining faol qayta so'rilishini buzib, uning siydik bilan ajralishini oshiradi. Qon zardobida magniy ionlarining kamayishi paratgarmon chiqishini susaytiradi, bu esa kalsiy ionlarining qayta so'rilishini kamaytiradi.

Bular karboangidraza va elektroneytral pompa ishini falajlash yo'li bilan organizmdan tuzlar va suvning chiqishini kuchaytiradi. Elektroneytral pompa nasosi Genle halqasining yuqoriga ko'tariluvchi qismidagi apikal membranada organik va noorganik kislotalarni natriy, kaliy va xlor ionlariga almashtirishni nazorat qilib turadi.

Etakrin kislota esa siydik to'plovchi naychalarda antidiuretik gormon bilan retseptor uchun raqobat qiladi.

Farmakologik ta'sirlari: siydikni ko'paytiradi, venalar tarangligini kamaytirib yurakka zo'riqishni kamaytiradi; buyrak qon aylanishini va koptokchalar filtratsiyasining ko'paytiradi; siydik bilan magniyning chiqishini, bu esa o'z navbatida kalsiyning chiqishini kuchaytiradi.

Farmakokinetikasi. Dorilar venaga, mushakka yuboriladi yoki naxorga ichiladi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi, biologik o'zlashtirilishi 60–70% ga teng, 95% qon oqsillari bilan birikadi.

Jigarda glukuron kislota qoldig'i bilan birikish yo'li bilan biotransformatsiyaga uchraydi. Bular buyraklar orqali filtrlanish va qayta so'rilish (75%) bilan, qisman jigar orqali safro bilan ajralib chiqadi.

Buyrakning o'tkir va surunkali yetishmovchiligida bularning siydik bilan ajralishi kamayadi, biroq ichaklar orqali ajrala

boshlaydi. Qondan yarim chiqish davri 30–90 daqiqaga teng. Sutkasiga 1 yoki 2 marta beriladi.

O'zaro ta'siri. Bu preparatlarni boshqa siydik haydovchilar bilan qo'shib berish mumkin. Masalan, furosemid kabi boshqa dorilar bilan qo'shib chiqarilgan dori shakllari bor. Ularni qon bosimini tushiruvchi dorilar va yurak-qon tomirlari yetishmovchiligini davolovchi dori guruhlari bilan qo'shib beriladi.

Ularni oto- va nefrotoksik antibiotiklar (salbiy ta'siri) hamda nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar (farmakodinamik antagoinizm) bilan berib bo'lmaydi.

Bilvosita qon ivishini susaytiruvchilar, kloflibrat va boshqalar birga ishlatilganda siydik haydovchilarni qon oqsili bilan bog'dan siqib chiqarish natijasida ularning samarasi ortishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. 1. Qon bosimining tushib ketishi. 2. Qurituvchi ta'siri hisobiga qon ivishini kuchaytirishi mumkin. 3. Giponatriyemiya, asab tizimi ishi buzilishi, ko'ngil aynish, qayt qilish, ich ketishi, holsizlanishga sabab bo'ladi. 4. Gipokaliyemiya belgilari (holsizlanish, ishtaha yo'qolishi, ich ketishi, yurak faoliyatining buzilishi, ya'ni EKG da QRST oralig'ining kengayishi, S-T ning izochiziqdan pastga tushishi, (T-tishi inversiyasi) namoyon bo'ladi. 5. Gipomagniyemiya va gipokaliyemiya quyidagi simptomlar (yurak sohasida og'riq, talvasalar, yurak ritmining buzilishi, qon ivishining buzilishi, uro- va xolelitiaz) bilan namoyon bo'ladi. Bu belgilarni yo'qotish uchun bir vaqtda gidroxlartiazid qo'shib ishlatish kerak. 6. Xlor yetishmasligidan kelib chiqadigan alkaloz gipoxloremik siydik haydovchi dorilarni uzoq muddat ishlatilganda kelib chiqishi mumkin, chunki uning kelib chiqish sabablaridan biri bular tomonidan karboangidraza fermentining falajlanishidir. Gipoxloremik alkalozni kamaytirish maqsadida ammoniy xlorid va kaliy xlorid tavsiya etiladi, keyingisi afzalroq, chunki u kaliy yetishmasligini ham yo'qotadi. 7. Siydik kislotasining ortib ketishi (giperurekemiya) kanalchalarda siydik kislotasi sintezining buzilishidan kelib chiqadi. Siydik kislotasining qondagi miqdori 6,8 mg (100 ml yoki 7,5 mg) 100 ml (ayol va erkaklarda) ortib ketsa, siydik kislotasini kamaytiradigan dorilar tavsiya qilinadi. 8. Genlc halqasiga ta'sir qiluvchi siydik

haydovchilar insulin ishlab chiqarishni kamaytirib, siydikda va qonda qand miqdorini ko'paytirib yuborishi mumkin. 9. Furosemidga o'rganib qolgan buyrak uni uzoq ishlatish oqibatidir. 10. Ototoksiklik. Siydik haydovchilarni boshqa ototoksik dorilar bilan qo'shib ishlatilganda bemorda otit, meningit, buyrak yetishmovchiligi kabi belgilar yuzaga keladi.

Ishlatilishi. Genle halqasiga ta'sir qiluvchi siydik haydovchilar o'tkir va turg'un (refrakter) yurak-qon tomirlari yetishmovchiligida uzoq ta'sir qiluvchilardan piretanid va torosemidlar qo'l keladi.

Bu guruhdagi siydik haydovchi vositalar xafaqon xurujlarida venaga yuboriladi (furosemid yoki etakrin kislotasi).

O'pka va miya shishida bular eng yaxshi samara beradigan dorilar hisoblanadi. Miya shishida qonda antidiuretik gormon miqdori ortib ketadi, shu sababli ushbu holatda bu gormon antagonisti bo'lgan etakrin kislotasi tavsiya etiladi, chunki bu preparat shu gormonni sezuvchi qurilmalarni egallab oladi.

Bu guruhdagi dorilar o'tkir va surunkali buyrak yetishmovchiligida yaxshi samara beradi. Nefrotik va nefrotik glomerulonefritlarda gipoalbuminemiya hisobiga bularni ta'siri susayadi, shu sababli bunday hollarda ularni katta miqdorlarda yuboriladi.

Koptokchalar filtratsiyasi ancha susaygan sharoitda ham ularning siydik haydovchi samarasi saqlangan bo'ladi. Bu dializ yordamida chiqib ketmaydigan zaharlardan zaharlanganda kuzatiladi.

Bular essensial yoki vitamin D yetishmasligidan kelib chiqqan giperkalsiyemiyalarda tavsiya etiladi. Bulardan etakrin kislotasi sulfanilamid kislotasi kimyoviy tuzilishiga ega bo'lmaganligi sababli, sulfanilamidlariga uxshash dorilarga (masalan, antidiabetik, infeksiyada ishlatiladigan sulfanilamidlar) sezuvchi bo'lgan bemorlarga yaxshi kor qiladi.

14.2. Tiazidlar guruhi

Bularga gidroxlortiazid, siklometiazid, mefruzid, indapamid, kloпамid, metazon, oksodolinlar kiradi.

Farmakodinamikasi. Bular proksimal kanalchalar hujayralari tomonidan nefronga faol ajralib chiqadi va u yerda natriyning faol va xlor ionlarining passiv reabsorbsiyasini kamaytiradi. Bundan tashqari, ular karboangidraza faolligini ozroq susaytiradi, bu yerda ular natriy ionlarini faol qayta soʻrilishini susaytiradi.

Siydik tarkibida natriy miqdorining ortishi natriy yigʻuvchi naychalarda qaytish mexanizmini faollashtiradi va kaliyning tez chiqarilishini taʼminlaydi.

Tiazidlar buyrak kanalchalarida qayta soʻrilishni koʻpaytiradi va kalsiyning qondagi miqdorini oshiradi, siydikdagi kalsiy miqdorini kamaytiradi, bu oʻz navbatida paratgormon chiqishini falajlaydi. Bu esa Genle halqasida magniy ionlarining faol qayta soʻrilishini kamaytiradi, bu esa magniyning siydik bilan ajralib chiqishini koʻpaytiradi. bu ayniqsa uzoq ishlatilganda kuzatiladi.

Farmakologik taʼsiri. Siydikni koʻpaytiradi, koʻptokchalarda qon aylanishini va siydik hosil boʻlishini biroz kamaytiradi, siydik bilan kalsiy ajralib chiqishini kamaytiradi, bu esa oʻz navbatida magniyning siydik bilan chiqishini koʻpaytiradi.

Farmakokinetikasi. Tiazidlar ovqatdan ilgari ichishga tavsiya etiladi, yaxshi soʻriladi, biologik oʻzlashtirilishi 60–80% ga teng. Bular toʻqimalarga yaxshi kiradi, ayniqsa indamin va oksolidonda bu koʻrsatkich kuchli. Hidroxlortiazid, siklometiazid va mefruzidning yarim chiqib ketish davri 6–10 s ga teng. Bular 1–2 marta beriladi. Qolgan tiazidlarning yarim chiqib ketish va taʼsir koʻrsatish muddati uzoqroq. Bular amaliy jihatdan biotransfarmatsiyaga uchramaydi, buyraklar orqali oʻzgaragan holda chiqib ketadi. Oʻtkir va surunkali buyrak yetishmovchiligida tiazidlarning yarim chiqish davri va taʼsir samarasi kamayadi.

Oʻzaro taʼsiri. Tiazidlar boshqa siydik haydovchi dorilar bilan qoʻshib berilsa, ularning siydik haydash faolligi ortadi. Bularni kaliy xlorid va kaliy chiqishini kamaytiruvchilar bilan birga berilsa, kaliy miqdorining kamayish xavfi ozayadi. Bunday tayyor dori shakllari triampur (gidroxlortiazid va kaliy chiqishini kamaytiruvchi siydik haydovchi modda tutuvchi triamteren va amiloridlar) saqlaydi. Bularni ishlatishda tiazidlar berishdan 2–3 soat oldin kaliy saqlovchilar berish va keyin tiazidlarni tayinlash

maqsadga muvofiqdir. Qon tomirlarni kengaytiruvchi dorilar bilan qoʻshib xafaqon kasalligini davolashda tavsiya etiladi.

Biroq tiazidlar yurak glikozidlari bilan zaharlanish belgilarini oshiradi; ular glukokortikoidlar va qandni kamaytiruvchi dorilar chaqiradigan qondagi kaliy miqdorining kamayib ketishini kuchaytiradi, antidepolarizatsiya chaqiruvchi miorelaksantlar va barbituratlar taʼsirini kuchaytiradi, asetilsalitsilat kislotadan zaharlanishni kuchaytiradi (aspirinni siydik bilan chiqib ketishini kamaytirishi natijasida).

Salbiy taʼsirlari. 1. Gipokaliyemiya koʻproq uchraydi. Qondagi kaliy miqdorini tekshirib turish kerak. Bu salbiy taʼsirning oldini olish uchun tiazidlarni tanaffus qilish yoʻli bilan ishlatish. kaliy va kaliy saqlovchilar bilan qoʻshib ishlatish, ovqat bilan kiritilayotgan natriy miqdorini chegaralash, kaliyga boy ovqat moddalari (mayiz, turshak, bargak va boshqalar) isteʼmol qilish tavsiya qilinadi. Tiazidlar kiritish toʻxtatilgach 4–6 sutkadan keyin kaliy miqdori normallashadi. 2. Gipерlipidemiya 3. Gipерkalsiyemiya 4. Giponatriyemiya, gipomagniyemiya, giperurikemiya, glukozaga sezuvchanlikning susayishi, gipoxoleremik alkaloz, gipotoniya ham uchraydi.

Ishlatilishi. 1. Surunkali yurak yetishmovchiligi. Kreatinin miqdori 30 ml/daq dan kamayganda tiazidlar oʻrniga Genle halqasiga taʼsir qiluvchi siydik haydovchilarga oʻtish kerak. 2. Essensial va simptomatik xafaqon kasalligida koʻproq indapamid tavsiya etiladi. qolganlari kam ishlatiladi. Indapamid kalsiyni bloklovchilarga oʻxshab qon tomirlarida toʻplanib qon tomirlarini kengaytiradi, bundan tashqari, qonning yopishqoqlik xususiyatini kamaytiradi va yurak qorinchalarining kengayishini qaytaradi. Metabolitik oʻzgarishlarni kam chaqiradi. Bemorlar dorini yaxshi koʻtara oladilar. 3. Oksalat tuzlari (toshlar) hosil boʻladi. 4. Yigʻuvchi naychalarni antidiuretik gormonga sezuvchanligining ortishi qandsiz diabet keltirib chiqaradi. 5. Shishlar keltirib chiqarishi mumkin.

Tiazidlarga kspamid ham kiradi, taʼsir mexanizmi boshqa tiazidlardan farq qiladi, yaʼni kanalchalar distal qismida joylashgan peritubular qismiga taʼsir qiladi. U buyrak qon aylanishiga va

filtratsiyaga ta'sir qilmaydi. Terminal buyrak yetishmovmovchiligida ham o'z faolligini saqlab qoladi.

Farmakokinetikasi. Ksipamidni ertalab ovqatdan keyin, butunicha ko'p miqdorda suyuqlik bilan ichiladi va shunda dori yaxshi so'riladi. Biologik o'zlashtirilishi 73% ga yaqin. Qondagi yuqori miqdori ichilgandan 1 soatdan keyin kuzatiladi, oqsil bilan 99–100% gacha bog'lanadi.

Dori qisman jigarda glukuronlanish bilan biotransformatsiyaga uchraydi. Buyraklar bilan o'zgarmagan (40% ga yaqin) va metabolit ko'rinishida chiqib ketadi. Yarim chiqib ketish vaqti 7 soat, buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda bu vaqt 9 soatgacha cho'zilishi mumkin, jigar sirrozida esa bu ko'rsatkich o'zgarmaydi.

O'zaro ta'siri. Gipotenziv dorilar ta'sirini kuchaytiradi. Qon bosimini kamaytirish va siydik miqdorini ko'paytiruvchi ta'siri nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar bilan ishlatilganda (indometatsin) kamayadi. Kaliy va magniy defitsiti bo'lganda yurak glikozidlarining salbiy ta'sirini kuchaytiradi, ayniqsa glukokortikoidlar, furosemid, surgilar, litiy, karbenoksolon va boshqalar.

Ishlatilishi. Xafaqon kasalligi va yurak yetishmovchiligida, buyrak kasalliklari va jigar sirrozida tavsiya qilinadi.

14.3. Kaliyni saqlab qoluvchi siydik haydovchilar

Triamteren va amilorid.

Farmakodinamikasi. Bular aldosteronni raqobatsiz antagonistlari bo'lib, distal kanalchalar apikal membranasi cpiteliylarida natriy va kaliyning passiv transportini falajlaydi.

Farmakologik ta'siri. Siydik bilan kaliyning chiqib ketishini kamaytiradi va oz miqdorda siydik ajralishini ko'paytiradi.

Farmakokinetikasi. Ovqatdan keyin ichishga beriladi. Yaxshi so'riladi, triamterenni biologik o'zlashtirilishi 50–70% va amiloridniki – 90%. Dorining qariyb 80% qon oqsili bilan bog'lanadi.

Triamteren 90%, amilorid kamroq darajada biotransformatsiyaga uchraydi. Triamteren ko'proq o'zgargan holda jigar orqali chiqariladi, shu sababli uni jigar kasalliklarida tavsiya etilmaydi. Amilorid o'zgarmagan holda buyraklar orqali chiqariladi, shu

sababli uni buyrak yetishmovchiligida ishlatilmaydi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti triamteren uchun 1,5–2,5 soat, amilorid uchun esa 24 soat. Shu sababli sutka davomida bular 1 yoki 2 marta beriladi.

O'zaro ta'siri. Boshqa siydik haydovchilar (boshqa guruhlarga qarang), kaliy bilan birga tavsiya etish xavfli.

Salbiy ta'sirlari. Kaliy miqdorining ortib ketishi (giperkaliyemiya) va metabolitik asidoz ko'proq buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda uchraydi.

Folat kislotasi yetishmovchiligi belgilari kelib chiqishi mumkin, chunki triamteren pteridinlarga kirib, kimyoviy tuzilishi jihatidan folat kislotasiga o'xshaganligi uchun pteridin va folat kislotasi folat kislotasining foliyen kislotasiga aylantirishda ishtirok etadigan folatreduktaza fermenti uchun raqobatdoshlik qiladi.

Ishlatilishi. Bularni ko'proq boshqa siydik haydovchilarga qo'shib, gipokaliyemiya va metabolitik alkalozning oldini olish maqsadida ishlatiladi.

Spironolakton va kaliy konkreonat

Farmakodinamikasi. Bular kiritilgandan 1–2 soat vaqt o'tgach, nefronning distal qismidagi Na^+ K^+ ATF-azani falajlaydi, bu esa o'z navbatida kaliyning nefronga chiqishini kamaytiradi. bu kaliyning siydik bilan chiqib ketishini kamaytiradi. Keyinchalik bular aldosteron faolligiga bog'liq permeazalar faolligini falajlaydi. Bu ferment kanalchalarning distal qismida natriyning qayta so'rilishini ta'minlaydi. Bular aldosteron antagonisti bo'lib, faqat giperaldosteronizm holatlarida ta'sir qiladi. Bular qon tomirlar devoriga natriy kirishini susaytirib, qon tomir devorlarini toraytiruvchi moddalarga sezuvchanlikni susaytiradi.

Bular aldosteron bilan raqobatlik qilib, yurakda fibroblastlarning faollashuviga qarshilik ko'rsatadi, bu o'z navbatida kollagen hosil bo'lishini kamaytiradi, bu esa kollagen matriksi rivojlanishini kamaytiradi va miokarda interstitsial fibrozni kamaytiradi, bularning hammasi surunkali yurak yetishmovchiligining kuchayishi sekinlashuviga olib keladi.

Farmakologik samarasi. Siydik bilan kaliy chiqib ketishini kamaytiradi. Siydikni oz miqdorda ko'paytiradi. Yurakka keyingi zo'riqishni (postnagruzkani) kamaytiradi.

Farmakokinetikasi. Kaliy kankreonat venaga, spironolakton esa ovqatdan keyin ichishga beriladi. Spironolakton 90% gacha so'rilsa-da, jigardan o'tayotgan birlamchi biotransformatsiyaga uchraganligi sababli uning biologik o'zlashtirilishi keng darajada individuallikka ega va 30% dan 70% ga teng. Qon oqsillari bilan 90 foizgacha birikadi. Ularning tarqalish hajmi kichik 0,05 l/kg ga teng. Spironolakton jigarda bir necha faol metabolitlarga parchalanadi, ulardan eng faoli kankrenon spironolaktonning 70% faolligiga ega. Spironolaktonning 50% siydik, 50% esa safro suyuqlig'i bilan metabolitlar ko'rinishida chiqib ketadi. Kaliy kankreonat va spironolakton metaboliti kankrenon asosan 75% buyraklar orqali chiqib ketadi, shuning uchun ham buyrak yetishmovchiligida ular to'planib qolib, kaliy miqdorining ortib ketishiga olib kelishi mumkin.

Spironolakton va kaliy kankreonatning yarim chiqib ketish vaqti 10 soatdan 35 soatga teng. Sutka davomida bular 3–4 marta ichiladi.

O'zaro ta'siri. Boshqa siydik haydovchi dorilar va yurak glikozidlari bilan qo'shib ishlatiladi. Tayyor holdagi dori shakllari – lazilakton bor. Kaliy dorilari bilan qo'shib ishlatish man etiladi.

Salbiy ta'sirlari. Buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda giperkaliyemiya va metabolitik asidoz kuzatilishi mumkin. Erkaklarda – erkaklik quvvatining pasayishi; ayollarda – virilizatsiya, xayz ko'rishning buzilishi; kamroq umumiy holsizlanish, qayt qilish, giponatriyemiya, terida toshmalar, xolestaz, trombositopeniya uchraydi.

Ishlatilishi. Birlamchi giperaldosteronizm (Kron kasalligi), surunkali yurak yetishmovchiligi, jigar sirrozi, nefrotik sindrom, xafaqon kasalligi boshqa siydik haydovchi dorilarni uzoq vaqt ishlatishdan keyin kelib chiqqan ikkilamchi giperaldosteronizmida ishlatiladi.

14.4. Karboangidraza ingibitorlari

Bularga asetazolamid va dixlorfenamidlar kiradi.

Farmakodinamikasi. Bular proksimal kanalchalar epiteliy-sida CO_2 va H_2O dan HCO_3^- kislota hosil bo'lishini boshqaradigan karboangidraza fermenti faolligini susaytiradi. Buning natijasida CO_2 dan H^+ ionlarining hosil bo'lishini kamaytiradi. Vodород ionlarining kanalchalarda natriyga almashinuvi buziladi, bu esa zz navbatida natriyning qayta so'rilishini kamaytiradi, bular bikarbonatlar ajralib chiqishi va giperxloremik asidoz ko'rinishida kechadi. Qonning ishqor zaxirasi dori berish to'xtatilgach 1–2 kundan keyin normallashadi. Karboangidraza ingibitorlari chaqirgan metabolik asidozda kompensator tarzda CO_2 o'pka orqali chiqqa boshlaydi, shu sababli bu dorilar og'ir nafas yetishmovchiligida, uremiyada, diabetda va ichak infeksiyalarida berilmaydi.

Karboangidraza ingibitorlari kuchsiz natriyuretiklar bo'lganligi sababli, proksimal kanalchalarda qayta so'rilib ulgurmagan natriy Genle halqasida so'riladi va distal kanalchalarda kaliyga almashinadi, shu sababli ular kaliyurezga sabab bo'ladi.

Amaliyot nuqtai nazaridan ularning boshqa tizimlarda karboangidrazani falajlashi katta ahamiyat kasb etadi. Ular bosh miya qorinchalarida, tomirlarda karboangidrazani falajlashi sababli orqa miya suyuqligi va ko'z to'r pardasida siliar tanadan ko'z ichi suyuqligining chiqishini kamaytiradi, miya neyronlarida natriy va suv miqdorini kamaytiradi.

Farmakologik samarasi. Ko'z ichki va orqa miya bosimini pasaytiradi, bosh miya neyronlari ko'zg'aluvchanligini oshiradi:

- kaliyning siydik bilan chiqishini ko'paytiradi;
- siydik ajralib chiqishini biroz ko'paytiradi.

Farmakokinetikasi. Bular ichishga beriladi va yaxshi so'riladi. Qondagi eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin paydo bo'ladi. Yuborilgan dorining 90% qon oqsillari bilan bog'lanadi. Yarim chiqish vaqti 3 soatga teng. Dori sutkada bir marta, yaxshisi kun oralab bikarbonatga qo'shib berilgani ma'qul bo'ladi.

O'zaro ta'siri. Tiazidlar bilan birga berilganda siydik haydash samarasi ko'payadi, biroq gipokaliyemiya xavfi ortadi.

Kaliy saqlovchi diuretiklar bilan qo'shib berilganda og'ir asidoz yuz beradi, shu sababli ular birga ishlatilmaydi.

Siydik muhitining ishqoriy tomonga burilganligi sababli, kuchsiz ishqor xarakterdagi dorilar (xinidin va efedrinning) chiqib ketishi kamayadi; aksincha kuchsiz kislotada muhitli salitsilatlar, barbituratlar chiqishi tezlashadi; aminoglikozidlar, makrolidlar, linkozaminlar va sulfanilamidlarning siydik yo'llarida mikrobgaga qarshi ta'sirini kuchaytiradi.

Bular kaliy tuzlari bilan birga ishlatilganda ularning samarasi ortadi.

Salbiy ta'sirlari. Gipokaliyemiya, giperxloremik asidoz, osteoporoz, giperkalsiuriya, siydik yo'llarida kalsiy tuzlaridan hosil bo'lgan toshlarning ko'payishi (sitratlar chiqishining kamayishi hisobiga); oshqozonda NSI chiqishini kamaytiradi, bu samarasi dori berish to'xtatilgach 3–5 kun davom etadi, bunda oshqozon shirasining proteolitik faolligi 20% gacha kamayadi; katta miqdorlarda dispepsiya, paresteziya, mushaklarning xolsizlanishi, uyquchanlik, kamdan-kam allergik jarayonlar, trombotsitopeniya, leykopeniya, agranulotsitoz chaqiradi.

Ishlatilishi. 1. Sokinlik bilan rivojlanayotgan ensefalopatiya. 2. Glaukoma. 3. Kichik epilepsiya 4. O'pka – yurak yetishmovchiligidan kelib chiqqan shishlarda. Bu holatda ular qonda gidrokarbonat anionlari hosil bo'lishini kamaytirib, nafas markazi ko'zg'aluvchanligini kamaytiradi.

14.5. Osmotik siydik haydovchilar (mannit, sorbit, mochevina)

Bu guruh dorilari ta'siri ostida nefronda osmotik bosim ortib, kanalchalar distal qismidagi nefron ishi izdan chiqadi, suv va natriyning qayta so'rilish vaqti uzayadi va ajralib chiqishi ko'payadi.

Bundan tashqari, oqayotgan qon hajmining ortishi yurak o'ng bo'lmachasi va jigardan maxsus natriy uretik omilning chiqishini kuchaytiradi, bu omil proksimal kanalchalardan natriyning qayta so'rilishini buzadi va kanalchalarning distal qismidan natriyning qayta so'rilishini falajlovchi qondagi aldosteron ajralib chiqishini kamaytiradi.

Natijada bular sutkalik siydik miqdorini kuchaytiradi, qon bosimini oqayotgan qon hajmini ortishi hisobiga oshiradi. Bulardan ko'proq mannit ishlatiladi, qolganlarining samaradorligi kam, buning ustiga mochevinani jigar kasalliklarida berib bo'lmaydi.

Farmakokinetikasi. Asosan venaga sekinlik bilan yuboriladi (tomchilab emas). Mannitni 10% to'qimalarga o'tadi, qolgan qismi qonda qoladi. Mochevina va sorbit esa to'qimalarga tezda o'tadi. Mochevina sekinlik bilan biotransformatsiyaga uchraydi, shu sababli u to'qimalardan suyuqlikning qonga o'tishiga sabab bo'ladi. Sorbit esa, to'qimalarda butunlay va tez glikogenga aylanadi, bu uning samaradorligini kamaytiradi.

Kattaroq yoshdagi bolalarga nisbatan 3–4 oylik bolalarda mannit sekinlik bilan chiqarilganligi sababli, uning qurituvchi ta'siri kuchliroq va davomliroqdir.

Salbiy ta'sirlari: bosh og'rishi, ko'ngil aynishi, qayt qilish, teri ostiga tushgan joyda nekroz, bilirubin va dori vositalarining gematoensefolitik to'siqdan o'tishini oshirganligi sababli bolalarda bilirubin ensefalopatiyasi va qon quyilishi mumkin; mochevina esa qonda qoldiq azotni ko'paytirishi mumkin.

Ishlatilishi. Miya to'qimasi shishining oldini olish va davolash uchun. Miya to'qimasi shishi – jarohat, miya pardasi yoki to'qimalarining yallig'lanishi natijasida kelib chiqqan bo'lsa, osmodiuretiklar yuborilmaydi.

Chaqaloqlardagi miya to'qima shishida tavsiya etilmaydi, bularda gistogematik to'siqning o'tkazuvchanligi yuqori bo'lishi sababli miya shishi kuchayishi mumkin.

1. Benzin, kerosin, skipidar va formalinlardan zaharlangandagi o'pka shishida, yurak yetishmovchiligida kelib chiqqan miya to'qimasi shishida bularni berib bo'lmaydi, bu holatlarda ular yurak zo'riqishini kuchaytiradi.

2. Halqum shishi, glaukoma, dorilar bilan barbituratlar, salitsilatlar, sulfanilamidlar, PASK, borat kislotasi va boshqalar hamda gemoliz chaqiruvchi zaharlar (antifriz, kaustik soda va oksalat kislotalari)dan zararlanganda ishlatiladi.

Yuqoridagi moddalardan zaharlanganda bularni bemorga yuborish mannit siydik muhitini ishqor tomonga burishi hisobiga

ularning parchalanishini tezlashtiradi, ikkinchidan, oqsillar va gemoglobinning choʻkmaga tushishining hamda kanalchalar tiqilib qolishining oldini oladi.

3. Osteomyelit, peritonit, sepsis. kuyishda va karaxtlikda bu dorilar zaharning chiqib ketishini yaxshilab, qon bosimining ortishiga olib keladi. Oʻtkir buyrak yetishmovchiligining boshlangʻich davrida xali buyrak ishi buzilmasdan oldin osmodiuretiklar yuborish mumkin.

Soatiga tana sathi m^2 hisobiga 50 ml siydik ajralsa, davolash samarali sanaladi.

Samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish

1. Laboratoriya usullari: siydik bilan elektrolitlar ajralib chiqishini va ularning qon zardobidagi miqdorini aniqlash; siydik kislota miqdorini, qand va xolesterin miqdorini aniqlash.

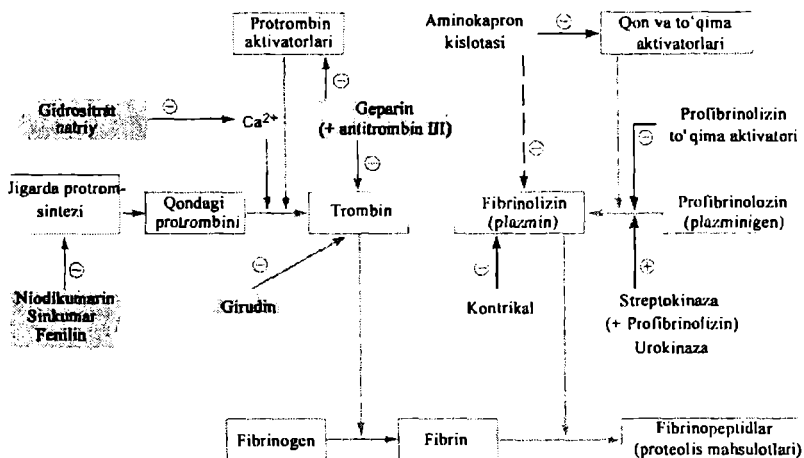
2. Asboblarni yordamida: EKG (T-tishining manfiy boʻiishi va QRST oraligʻining kamayishi, yaʼni gipokaliyemiya belgilari-ning paydo boʻlishi).

3. Klinik usullar: sutkalik siydik miqdorini oʻlchash (bu koʻrsatkich 2 litrdan ortmasligi kerak, aks holda giperkoagulatsiya xavfi ortadi).

Tana ogʻirligini oʻlchash (kunlik tana ogʻirligining kamayishi 1 kg dan oshmasligi kerak), shishlarning yoʻqolishi, oʻpka shishi belgilarining yoʻqolishi (oʻtkir chap qorincha yetishmovchiligida).

15-bob. Qon ivishiga va qon to‘qimasiga ta‘sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Zamonaviy tasavvurlarga ko‘ra, tromboembolik va gemorragik kasalliklar va sindromlarning kelib chiqishida qon tomirlar devorining o‘zgarishi, gemodinamikaning buzilishi, qonning ivishi va fibrinoliz xususiyatlarining buzilishi, qon elementlarining o‘zgarishi katta ahamiyatga ega. Qon ivish buzilishi kasalliklarining oldini olish va samarali davolash uchun qon ivish jarayonidagi o‘zgarishlarni aniq bilish muhim ahamiyatga ega. Bu muammoni ilmiy asosda xal qilish sohasida ancha yutuqlarga erishilgan bo‘lsa-da, amaliy tibbiyotda gemokoagulatsiyani alohida bo‘limlariga ya‘ni trombositlar yopishqoqligiga (agregatsiya), tromb hosil bo‘lishi va fibrinolitik tizimiga ta‘sir qiluvchi dori vositalari ko‘proq o‘rganilgan (15.1-shakl).



15.1-shakl. Fibrinoliz va qon ivish jarayoniga ta‘sir qiluvchi moddalarning ta‘sir yo‘nalishi:

(-) susaytiruvchi, (+) quvvatlovchi ta‘sir.

15.1. Trombositlar agregatsiyasi va adgeziya xususiyatlarini faollovchi dori vositalari

Bularga adrokson, serotonin, kalsiy preparatlari, etanzilatlar kiradi.

Androksion (xromodren, adrenoqsil, semikarbazon)

Farmakodinamikasi. Adrenalin metaboliti, adrenalindan farqi qon tomirlaridagi yurak mushaklaridagi adrenalning sezuvchan qurilmalarni qitiqlamaydi va shu sababli qon bosimini oshirmaydi.

Androksion trombositlar qobig'ini yuzasidagi alfa-adrenoqurilmalarni faollashtiradi va maxsus G-protein yordamida S-fosfolipazani faollaydi (FLS). Trombositlar qobig'ini va sitozollarda o'z substratlari va fosfatidilinozitol difosfatni kataliz qilish tezligi bilan farqlanuvchi FLS bor.

Bu katalitik jarayonlar natijasida hosil bo'ladigan (inozitoltrifosfat va diatsilglitserollar) trombositlar endoplazmatik retikulumda tez va sekin almashinuvchi yo'l yordamida hosil bo'ladigan hujayra sitoplazmasidagi sof holdagi kalsiy miqdorini oshiradi.

Hosil bo'lgan faol kalsiy bog'langan aktinni hosil bo'lishini boshqaruvchi proteazani faollashtiradi; araxidon kislotasidan hosil bo'luvchi kuchli agregantlar (endoperoksidlar, tromboksan A_2)ni ishga solib yuboruvchi tromboksan A_2 ; trombositlar qobig'idagi fosfolipidlardan hosil bo'luvchi trombositlarning faollovchi omillar hosil bo'lishini kuchaytiradi.

Kalsiy kalmodulin bilan birikib, miozin zanjirini fosforlanishini boshqaruvchi fosfokinazani faollaydi, hosil bo'lgan miozin aktin bilan birikadi.

Hosil bo'lgan aktomiozin trombositlar qisqaruvchan apparatini faollashtiradi va trombositlar yopishqoqligini oshiruvchi omillar (ATF, Villebrand omili, endoperoksidlar, tromboksan A_2 , serotonin, trombositlarni fallovchi omillarni faolligi bu o'z navbatida trombositlarni bir-biri bilan va endotelij hujayralari bilan yopishish qobiliyatini ta'minlaydi.

Androksion mahalliy ishlatiladi. kamroq ichishga, mushakka va teri ostiga yuboriladi.

Farmakokinetikasi o'rganilmagan.

O'zaro ta'siri. Adroksionni trombin, aminokapron kislotalar bilan hamda rutin, etamzilol va boshqa qon tomirlari o'tkazuvchanligini kamaytiruvchi dorilar bilan qo'shib ishlatilishi bo'ladi.

Salbiy ta'sirlari aniqlanmagan.

Ishlatilishi. Parenximatoz va kapillar qon oqishlarda, ichakdan qon oqqanda, chaqaloqlar melenasida, teriga qon quyilish bilan kechayotgan trombositik purpurada tavsiya etiladi.

Serotonin. Tibbiyot amaliyotida serotoninning sintez yo'li bilan olingan dorilari ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Trombotsitlar yopishqoqligining kuchayishi dorining trombositlar qobig'idagi serotonin₂-qurilmalarga ta'siriga bog'liq (adroksonga qarang).

Bundan tashqari, serotonin qon tomirlari endoteliylaridagi serotonin₁-qurilmalarga ta'sir qilib, endoteliyning qisqaruvchanlik faolligini oshiradi. Bu ta'siri ularning kapillar qon oqishlarni to'xtatishda amaliy ahamiyatga ega. Serotoninga sezuvchan qurilmalar bronxlar va oshqozon-ichak tizimida ham bor, ularning qitiqlanishi serotoninning salbiy ta'sirlariga sabab bo'ladi.

Farmakokinetikasi. Venaga yoki mushakka yuboriladi. Ichilganda MAO yordamida yoki ichaklar hamda boshqa to'qimalardagi katexol-orto-metiltransferaza yordamida parchalanadi. Yuborilgan dorining 20–50% 5-oksindolsirka kislotasiga aylanadi, qolgan qismi sulfatlanish yoki glukuronidlar ko'rinishida chiqib ketadi. Miya to'qimasiga o'tmaydi, uning yuqorida nomi keltirilgan metabolitlari buyraklar orqali chiqib ketadi. Dori sutka davomida 4 marta (ko'p yuborib bo'lmaydi) yuboriladi.

Buyrak kasalliklarida uning chiqib ketishi kamayadi.

O'zaro ta'siri. Serotoninni MAO ingibitorlari (iprazid, nialamid, furazolidon) bilan birga yuborib bo'lmaydi; trisiklik antideprassantlar (imizin) bilan yuborilganda u to'qimalar tomonidan serotoninning ushlab qolinishiga to'sqinlik qiladi; noradrenalin, mezaton, angiotenzinamid va allergiya chaqiruvchilar (benzilpenitsillin va b. lar) bilan berib bo'lmaydi.

Salbiy ta'sirlari. Venaga yuborilganda tromboflebit xavfi bor, bronxlar torayishi, qorin sohasida og'riq, ich ketish, qon bosimini oshishi, bosh og'rish, yurak sohasida og'riq, diurezning kamayishi kuzatiladi.

Ishlatilishi. Trombositopeniya va trombositopatiyalardagi qon quyilishlarda (Verlgof, Villebrand kasalliklari), sitotoksik moddalar yuborishdan kelib chiqqan gemorragiyalarda.

Kalsiy (xlorid va glukonat) dorilari. Farmakodinamikasi. Kalsiy trombositlar agregatsiyasi va adgeziyasida ishtirok etishdan tashqari, trombin va fibrinni faollashda qatnashadi.

Kaltsiy qon ivish jarayonida ishtirok etishdan tashqari organizmda muhim o`rin tutadi, u asab tizimida qo`zg`aluvchanlik va o`tkazuvchanlik jarayonlarida qatnashadi, presinaptik asab qurilmalarida mediatorlar chiqishida, silliq va targ`il mushaklar qisqarishida, suyak to`qimasi hosil bo`lishida, qon tomirlari devori o`tkazuvchanligida, sekretsiya jarayonida, antitelo hosil bo`lishida va boshqa qator jarayonlarni boshqarishda ishtirok etadi.

Farmakokinetikasi. Glyukonat kalsiyini venaga, mushakka yuborish mumkin, ovqatdan oldin ichishga berish ham mumkin, xlorid kalsiyini faqat venaga yuboriladi yoki ovqatdan keyin ichishga berish mumkin. Maxsus oqsil yordamida transport qilinganligi sababli uni oshqozon-ichakdan so`rilishi kamligi bois biologik jihatdan kam o`zlashtiriladi. So`rilgan dorining chiqarilishi buyraklar orqali kechadi. Sutka davomida 3–4 marta beriladi.

O`zaro ta`siri. Kalsiyini yurak glikozidlari va qon bosimini tushiruvchi dorilar bilan venaga yuborish xavfli. Uni tetratsiklinlar, ftorxinolinlar hamda boshqa ba`zi bir dorilar bilan ichilganda ularning biologik o`zlashtirishini kamaytiradi.

Salbiy ta`sirlari. Ichilganda oshqozon-ichak shilliq pardalarini qitiqlab turli dispeptik o`zgarishlarga sabab bo`lishi mumkin; venaga yuborilganda qon bosimi tushib ketishi mumkin. Mushak va teri ostiga yuborilgan xlorid kalsiy qitiqlab, to`qimalarning nekroziga sabab bo`lishi mumkin.

Ishtatilishi. Qon zardobida kalsiy miqdorining kamayishi bilan bog`liq qon oqishlarda (ko`p miqdorda sitratlangan donor qoni va kalsiyini kam saqlovchi yoki saqlamaydigan qon o`rnini bosuvchi suyuqliklar yuborilganda kelib chiqqan qon oqishlar). Ba`zan trombositopatiya va trombositopeniyalarda tavsiya qilinadi.

Etamzilat (ditsinon, siklonamin).

Farmakodinamikasi. Prostatsiklin samarasini falajlab, trombositlar agregatsiyasini oshiradi. To`qima tromboplastinini ozroq faollaydi.

Etamzilat kapillarlar devorida mukopolisaxaridlarni polimerizatsiyalanish jarayonini kuchaytirib, tomir devori o'tkazuvchanligini mustahkamlaydi.

Farmakokinetikasi. Etamzilat mushakka, venaga yuboriladi, ichishga berish mumkin. Dori yaxshi tarqaladi, uning bu xususiyati a'zo yoki to'qimaning qon bilan ta'minlanishiga bog'liq. Qon oqsili va elementlari bilan yyengil bog'lanadi. Venaga yuborilganda qon to'xtatish samarasi 5–15 daqiqadan. mushakka yuborilganda 30–40 daqiqadan keyin boshlanadi. 1–2 soatdan keyin eng yuqori cho'qqisiga chiqadi va 4–6 soat davom etadi, 24 soat davomida saqlanadi. Ichilganda eng yuqori samarasi 3 soatdan keyin boshlanadi. Taxminan 4 soatdan keyin organizmdan butunlay chiqib ketadi. Sutka davomida 3–4 marta yuboriladi.

O'zaro ta'siri. Uni aminokapron kislotasi, vikalol, kalsiy xlorid bilan birga ishlatish mumkin. Boshqa dorilar bilan bitta shpripsda yuborib bo'lmaydi.

Salbiy ta'sirlari. Katta miqdorlarda yuborilganda bosh aylanishi, bosh og'rig'i kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Angiopatiya. kapillaropatiyalar natijasida kelib chiqadigan parenximatoz va kapillar yoki trombositlar vazifasi buzilishi yoki ularning soni kamayishi natijasida kelib chiqadigan qon oqishlarda samarasi yaxshi. Operatsiyalardan keyingi qon oqishlarda, burundan, o'pkadan. ichaklardan, bosh miya to'qimasidan qon oqqanda ishlatiladi.

Samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish:

1. Laboratoriya usullari: trombositlar sonini sanash (normada $150-400 \times 10^9/D$), trombositlar soni $50 \times 10^9//$ gacha kamayganda qon quyulishi belgilari kuzatiladi; trombositopatiya belgilarini aniqlash:

1) gemolizat agregatsiya testi eritrotsitlarda eritrotsit va adenoindifosfat borligi asosida gemolizlangan eritrotsitlar tomonidan trombositlar agregatsiyasini chaqirishga asoslangan;

2) kollagen adrenalın trombin ATF yordamida trombositlar agregatsiyasi va adgeziyasini chaqirish;

3) trombositlar katta-kichikligi va ultrastrukturasi o'rganish sitometriya;

4) qonda serotonin, 5-oksindolsirka kislota va kalsiy miqdorini aniqlash;

5) tromboelastografiya yordamida qon plazmasining geparinga chidamliligini aniqlash.

2. Klinik usullar:

– Dyuk (norma 1–7 daqiqa) bo'yicha qon oqish vaqti davomiyligini aniqlash;

– endotelial («chimchilash», «jgut», «manjet») sinamalarini o'tkazish;

– teriga qon quyilishi belgilarini (petexiya, ekximoz, burundan qon oqishi) o'tkazish;

– tomirlar pulsatsiyasini o'rganish.

15.2. Fibrin tromblari hosil bo'lishini oshiruvchi dori vositalari

Bularga trombin, fibrinogen, vitamin-K preparatlari kiradi. Bular koagulopatiyalarda ishlatiladi.

Trombin. Farmakodinamikasi. Donor qonidan olinadigan proteolitik ferment. Fibrinogen molekulasidagi arginil-glikol orasidagi maxsus bog'ni uzadi va molekula yadrosidan manfiy zaryadli A va B fibrinopeptidni uzadi. Natijada elektrostatik itarish kuchlari susayadi va kalsiy ishtirokida fibrin polimeri hosil bo'lishiga imkon yaratiladi. Bundan tashqari, trombin polimeri fibrinni «tikuvchi» va trombositlar yuzasidagi maxsus qurilmalarni katalizlovchi jarayonni boshqaruvchi XIII plazma omilini faollashtiradi.

Farmakokinetikasi. Trombinni mahalliy, ingalatsiya yo'li bilan va og'iz orqali kiritish mumkin. Ampuladagi dori natriy xloridning izotonik eritmasida yoki epsilon-aminokapron kislota-sida eritilib, kuniga 3–4 marta ichishga beriladi. Trombinning chiqib ketishi antitrombin III ta'sirida va qon tomiri endoteliysi yuzasida joylashgan maxsus oqsil trombomodulin bilan birikib kompleks hosil qilish yo'li bilan organizmda eliminatsiyaga uchraydi.

O'zaro ta'siri. Trombinni epsilon-aminokapron kislotasi va adroksan bilan birga ishlatish mumkin.

Ishlatilishi. Yuza qon oqishlarni to'xtatish uchun, ichki a'zolardan va nafas yo'llaridan qon oqqanda ingalatsiya bilan kiritiladi.

Fibrinogen. Venaga yuboriladi va mahalliy ishlatiladi. Venaga yuborishdan oldin maxsus erituvchi (bidistillangan suv) da eritiladi va 25–35°C gacha isitiladi, so'ngra venaga yuboriladi. Sutka davomida tomchilab bir marta quyiladi.

O'zaro ta'siri. Uni qon ivish jarayoniga ta'sir qiluvchi boshqa dorilar bilan ishlatish mumkin.

Ishlatilishi.

1. Fibrin pardasi ko'rinishida qon oqayotgan joyga qo'yiladi.

2. Gipo- yoki afibrinogenemiya holatlari (yo'ldoshning vaqtidan oldin ko'chishi, DVS sindromining II va III bosqichlari).

3. Proaktivatorga boy a'zolda jarrohlik (o'pka, prostata bezi) operatsiyalaridan keyin; fibrinolitik moddalar ortiqcha yuborilganda; ko'p miqdorda donor qoni va qon o'rnini bosuvchi suyuqliklar quyilganda.

4. A-gemofiliyada, chunki gemofiliyaga qarshi globulin A (VIII omil) tutuvchi fibrinogen preparati bor.

K vitamini preparatlariga: fitomenadion, vikasol kiradi.

Vitamin K₁ (filloxinon) o'simliklardan tayyorlangan ovqat moddalari va K₂ (menaxinon) hayvonot mahsulotlari bilan organizmga kiradi va ayrim ichak bakteriyalarini sintez qilishi bilan farqlanadi.

Tabiiy K₁ (trans ko'rinishi) sintetik olingan fitomenadion (trans va sis-izomerlar aralashmasi) ratsemat bo'lib, K₁ vitamini biologik xususiyatlarini saqlaydi.

Vikasol ham K vitamini sintetik o'rnini bosuvchi dori, farqi u suvda eriydi va K₃ vitamini (menadion) deb qaraladi. Vikasolning qon oqishini to'xtatishi uning jigarda parchalanishidan hosil bo'ladigan K₁ va K₂ vitaminlariga bog'liq bo'lib, shu sababli uning qon to'xtatuvchi samarasi asta-sekin kuzatiladi. Vikasol kuchli oksidlovchi xususiyatga ham ega.

Farmakodinamikasi. K vitamini faqat organizmdagina (probirkada emas) qon ivish jarayoniga ta'sir qiladi. Buning sababi K vitamini organizmda gidroxinon-epoksid xinon yo'nalishida

birin-ketin hosil bo'lib turadi. Gidroxinon-epoksid ko'rinishidagi shakli turli oqsillar tarkibidagi glutamin kislotaga qoldig'ini karboksillovchi karboksilaza fermentini faollaydi. Shundan keyin bu oqsillar faollanadi. Shu yo'l bilan qon ivishida ishtirok etuvchi (II protrombin, VII prokonvertin, IX–B gemofiliyaga qarshi globulin, X-trombotropin) hamda C va S proteinlar (qon ivishini susaytiruvchi xususiyatli) va kalsiy bog'lab oluvchi (KBO), qon zardobidagi, ichak devoridagi, buyraklar kanalchalaridagi modda (osteokaltsin)lar faollanadi.

Vitamin K yuqoridagi qon ivishida faol qatnashadigan oqsillar hosil bo'lsa-da, nafaqat ko'rinishda (ya'ni akarboksi II, VII, IX, X omillar) bo'ladi. (akarboksi II protrombinga qarama-qarshi xususiyatga ega). Faollangan C va S proteinlar, trombositlar, endoteliy hujayralari yuzasidagi fosfolipidlar bilan birikib proatsellerin (Va) va A-gemofiliyaga qarshi globulin (VIIIa) plazma omillarini faolsizlantiradi va qon oqishni to'xtatadi. Bir vaqtning o'zida ular to'qimalar aktivatori plazminogeni faolsizlantiruvchi omillarni falajlab, plazminogenning endoteliydan chiqishini ko'paytiradi, bu esa o'z navbatida fibrinolizni kuchaytiradi. Normada vitamin K ning bu xususiyati o'zini namoyon qila olmaydi. Biroq, vitamin K raqobatchilari (neodikumarin va boshqalar) ko'payib ketganda bu mexanizm o'zini ko'rsatishi va qon oqishi kuchayishi mumkin.

Vitamin K ning organizmdagi yana bir biologik ahamiyati shuki, u nafas olish zanjirida vodorod ionining NADN dan KoQ ga o'tishiga, flavoprotein I (NADN degidrogenaza ishtirokisiz) kechishiga yordam beradi shu yo'l bilan u mitoxondriylarda ATF hosil bo'lishini osonlashtiradi. K vitamini ishtirokida albuminlar, miofibril oqsillar qon tomirlarining elastikligi omillari hosil bo'lishi aniqlangan.

Farmakokinetikasi. Fitomenadion ovqatdan 30 daqiqa oldin ichishga, vikaol esa ichishga, venaga, mushakka yuboriladi. Vikasol oshqozon-ichak tizimida sekin, fitomenadion esa tez so'riladi, ammo uning o'zlashtirilishi uchun safro va yog'lar kerak bo'ladi. Fitomenadion ichilgach qonda 30 daqiqadan keyin paydo bo'ladi, eng yuqori miqdori 2–8 s dan keyin kuzatiladi.

Vikasol o'zi emas balki uning tabiiy metabolitlari vitaminlari K_1 va K_2 ta'sir etadi, shu sababli uning ta'siri 24 soatdan keyin kuzatiladi. Bular ishlatilayotganda PTI ko'rsatkichi o'zgarmasa, qon oqishni boshqa yo'l bilan to'xtatishni o'ylab ko'rgan ma'qul. Bular yo'ldoshdan yomon o'tadi, sutga esa yaxshi o'tadi.

Dori ichish to'xtatilgach ularning ta'siri 3–5 kungacha sakllanadi. Ular jigarda metabolizmga uchraydi, metabolitlari siydik, safro suyuqlig'i orqali chiqariladi. Sutka davomida 3–4 marta beriladi.

O'zaro ta'siri. K vitaminini asetilsalitsilat kislotasi, II va III avlod sefalosporinlari, PASK, neodikumarin, fenilinlar bilan birga berib bo'lmaydi (raqobatchi).

K vitamini agregantlar, fibrinoliz ingibitorlari (epsilon-aminokapron) bilan birga ishlatilganda ularning qon to'xtatish samarasi ortadi.

Salbiy ta'sirlari. Vikasol oksidlovchi bo'lganligi sababli katta miqdorlarda yuborilganda yoki to'planib qolgan holatlarda eritrotsitlarni gemoliz qiladi yoki qonda metgemoglobin hosil bo'lishiga sabab bo'ladi. Ayniqsa, eritrotsitlardagi qaytalanish jarayonlarida ishtirok etuvchi glukoza-6-fosfatdehidrogenazalar, glutationreduktazalar yetishmaganda (enzimopatiya) yoki chaqaloqlarda, eritrotsitlar tezda oksidlanish (fetal) xususiyatga ega bo'ladi. Shuningdek, metgemoglobinreduktaza yetishmovchiligida vikasolni jigardagi biotransformatsiyasi sekinlashadi.

Gemolitik sariqlik belgilari bor bemorlarga vikasol berilmaydi, bunday bolalarda eritrotsitlar busiz ham, gemolizga beriluvchan bo'ladi. Fitolinadon bu hodisalarga sabab bo'lmaydi.

Vitamin K preparatlari trombositlar funksiyasini buzadi, shu sababli uning preparatlarini trombositopeniya va trombotisopatiyasi bor bemorlarga berib bo'lmaydi.

Ishlatilishi. 1. Vitamin K homiladorlikning oxirgi haftasida, emizikli onalarga va yangi tug'ilgan bolalarga profilaktik maqsadlarda beriladi.

2. Chaqaloqlarda uchraydigan idiopatik yoki homiladorlik davrida onaning neodikumarin, rifampitsin qabul qilish natijasida kuzatiladigan eritrosit qon oqishlarda tavsiya etiladi.

3. Tug‘ilgandan keyin 2–5 hafta ichida uchraydigan (bolaning sifatlari ovqatlanmasligidan, jigar yoki o‘t yo‘llari kasalliklaridan kelib chiqadigan kasallik) qon oqishlarda.

4. I oylikdan oshgan chaqaloqlarda (bolalar ovqatida K vitamini yetishmasligi, bolalarda uzoq ich ketishidan, mukovistsidoz, o‘t yo‘llari bekilib qolishdan, gepatitlardan, antikoagulyantlar yoki antibiotiklar olayotgan bolalarda uchraydigan) qon oqishlarda.

5. Jarrohlik operatsiyalaridan oldin va keyin, qon almash-tirish maqsadida donor qonini quyishdan keyin.

6. Protrombin II va VII prononvertin omillar yetishmasligidan kelib chiqqan qon oqishlarda (soxta gemofiliya).

7. K vitamini antagonistlari ishlatilganidan kelib chiqqan mushak quvvatsizligi, ichak atoniyasi, yurak yetishmovchiliklarida.

8. Raxitda tavsiya etiladi.

Samaradorligi va xavfsizligini nazorat qilish

1. Laboratoriya ko‘rsatkichlari:

– Li-Ujyt (normaga 5–10 daqiqa) bo‘yicha qon oqish vaqtini aniqlash;

– Protromboplastin vaqtini yoki PTIn aniqlash (norma 50–70%);

– Trombotest, mikrokoagulatsiya testi (norma 10–12 soniya);

– Kalsiy vaqtini (norma 90–130 soniya);

– Tromboelastogramma ko‘rsatkichlari;

– Qon plazmasining gepariga sezuvchanligini aniqlash (norma 135 soniya). Siydik va axlatda eritrotsitlar borligini aniqlash (Gregersen sinamasi).

2. Klinik ko‘rsatkichlar – yumshoq to‘qimalarga qon quyilish belgilarini va ichki a‘zolardan qon ketishini aniqlash.

15.3. Fibrinoliz ingibitorlari

Bularga epsilon-aminokapron kislota, paraaminometilbenzoy kislota, pantriptin, ingitritil, kontrinol, gordokslar kiradi. Bular fibrinolitik tizim faolligi oshganda yoki yetarli miqdorda fibrin ishlab chiqilmasligi bilan bog‘liq koagulopatiyalar (tomir purpurasi va gematoma tabiatidagi qon oqishlar)da ishlatiladi.

Epsilon-aminokapron kislota (afibrin, amikar, epsamon)

Farmakodinamikasi. Lizin aminokislota hosilasi hisoblanadi. Fibrinogen va fibrin molekulasidagi lizin aminokislota bilan plazminogen va plazminning faol markazlari bilan reaksiyaga kirib, uni gidrolizlaydi. Epsilon-aminokapron kislota plazminogen va plazminning faol markazlari bilan birikib, fibrin molekulasini (trombin) parchalanishdan saqlaydi. U plazminogeni faollovchi moddalar bilan birikib uni falajlaydi.

Bundan tashqari, epsilon-aminokapron kislota trombopozni kuchaytiradi va trombotsitlar sezuvchi qurilmalarini tabiiy agregatlar (trombin, kollagen, tromboksan Λ_2)ga sezuvchanligini oshiradi. Katta miqdorlarda, aksincha, bu dori trombotsitlarni oshiradi va buzadi.

Epsilon-aminokapron kislota yengil desensibilizatsiyalovchi va yallig'lanishga qarshi ta'sir ham ko'rsatadi, buning sababi kininlar hosil bo'lishini falajlash xususiyatidir.

Uning immunosupressor samarasi komplement tizimini falajlashga bog'liq. Va nihoyat bu dori jigarning zaharsizlantiruvchi faoliyatini oshiradi va virusga qarshi ta'sirga ham ega.

Farmakokinetikasi. Preparat venaga tomchilab yuboriladi, ichishga ham beriladi, ichishdan oldin kukunni (poroshok) yengil shirin suvda eritiladi yoki poroshok ichilgach shu suyuqlik bilan ichiladi. Oshqozon-ichak tizimisi 60% va undan ortiqroq so'riladi. Qonda eng yuqori miqdori 1–2 soat davomida kuzatiladi. Qon plazmasi oqsillari bilan (2–3%) kam bog'lanadi. Qondagi samarali miqdori 6 soat davomida saqlanadi. Sutkasiga 4 marta kiritiladi. Dori kiritish to'xtatilgach uning fibrinogenga ta'siri 1–3 kun davomida saqlanadi.

Kiritilgan dorining 20–30% jigarda biotransformatsiyaga uchraydi, qolgani buyraklar orqali siydik bilan o'zgaragan holda chiqariladi. Buyrak yetishmovchiligida to'planib qolish xavfi ortadi.

O'zaro ta'siri. Preparat ichilganda trombin va adroksin bilan samarali hisoblanadi (chaqaloqlar melenasida). Venaga fibrinogen, glukoza eritmasi gidrolizatlar, karaxtlikka qarshi eritmalar bilan samarali hisoblanadi. Preparatni kontrikal bilan qo'yish xavfli, bunda massiv tromb hosil bo'lishi xavfi bor.

Salbiy ta'sirlari. Yuqori nafas yo'li shamollashi, terida toshmalar, ko'z sklerasining qizarishi, burunning bitib qolishi ko'rinishidagi allergik reaksiyalar; ko'ngil aynishi, oshqozon sohasida og'riq, ich ketishi; venaga tez yuborilganda bosh aylanishi, quloq shang'illashi, ortostatik reaksiyalar, bradikardiya, yurak ritmining buzilishi; tromboz, emboliya to'planib qolganda qon oqish; kamdan-kam holatlarda mushak tonusining pasayishi kuzatiladi.

Ishlatilishi. Qon va to'qimalarning birlamchi fibrinolitik faolligini ortishi va gipofibrinogenemiya bilan kechayotgan qon oqishlar; fibrinolizni faollovchi omillarga boy to'qimalar (o'pka, prostata bezi)da o'tkazilgan jarrohlik muolajalarida qon oqishning oldini olish; fibrinolitik moddalar va konservatsiyalangan donor qoni yuborilganda tavsiya etiladi.

Bundan tashqari, komplement (glomerulonefrit) va kininlar faolligi oshgan kasalliklar (travmatik, gemorragik va septik karaxtliliklar), kuyganda, meningitda tavsiya etiladi.

Klinik-farmakologik ko'rsatkichlari bilan epsilon-amino-kapron kislotaga yaqin paraminometilbenzoy kislotasi (amben), lekin bu dori undan 3–7 marta faolligi yuqoriligi bilan farq qiladi.

Proteaza tabiiy ingibitorlari. Tabiiy mahsulotlar (pantripin, ingitrit, kontrikal, gordoks) oshqozon osti, quloq oldi bezidan yoki o'pka to'qimalaridan olingan dorilar proteazalar ingibitorlari hisoblanadi.

Farmakodinamikasi. Bu dorilar ta'sir qiluvchi aprotinin – ishqoriy xususiyatli polipeptid hisoblanadi. Aprotinin-proteolitik fermentlar-plazmin (fibrinolizin), tripsin, ximotripsin, kallikrein, kislotali glikoproteidlar va mukopolisaxarid (geparin) bilan faolsiz komplekslar hosil qiladi.

Bularning falajlanishi o'z navbatida to'qimalarda bu biologik faol aktivatorlarni falajlaydi va klinik samara beradi.

Farmakokinetikasi. Bular venaga tomchilab yoki sekinlik bilan quyiladi. Aprotininning qondagi miqdori tezda yuqori darajalarga ko'tarilib, tezda hujayra tashqarisidagi suyuqliklarga o'tadi va buyrak proksimal kanalchalari epiteliysida tezda to'planib biotransformatsiyaga uchraydi.

Asosan metabolitlar ko'rinishida buyraklar orqali chiqib ketadi. Yarim chiqib ketish vaqti dori sifatiga va buyrak faoliyatiga qarab, 1–12 soatgacha bo'lishi mumkin. Dorining qondagi miqdorini ushlab turish uchun tomchilab yuboriladi.

O'zaro ta'siri. Bular glukokortikoidlar bilan qo'shib ishlatiladi, chunki glukokortikoidlar ham yallig'lanishga qarshi va proteazalar ingibitorlari asoratlarning oldini oladi.

Salbiy ta'sirlari. Allergik jarayonlar, qon bosimining pasayishi, bronxlar torayishi, miya qon aylanishi buzilishi.

Ishlatilishi. O'tkir va surunkali pankreatit pnevmokokklar chaqiruvchi destruktiv o'pka shamollashlari, buyrak ishemiyasi, DVS sindromining II va III fazalari va qonda kininlar oshib ketganda (epsilon-aminokislotaga qarang) ishlatiladi.

Fibrinoliz ingibitorlari samaradorligini va xavfsizligini nazorat qilish.

1. Laboratoriya ko'rsatkichlari bu dorilar ishlatilganda asosiy nazorat usullari hisoblanadi: a) 10 marta suyultirilgan qon yordamida qonning umumiy fibrinolitik faolligini aniqlash, euglobulin testi, tromboelastogramma;

b) qon zardobidagi fibrinogen miqdorini aniqlash (kritik ko'rsatkich 100 mg%) ga teng;

d) qon ivish va protrombin vaqtini aniqlash;

e) fibrin monomer kompleksini topish, stafillokokklar yopishqoqligini aniqlash, parakoagulyatsion (etanol, protamin sulfat, ortofentrolin testlar), fibrin va fibrinogen parchalanishidan hosil bo'lgan mahsulotlar (metabolitlar)ni aniqlash;

f) siydikni eritrotsitlarga, axlatni yashirin qon oqishga tekshirish.

2. Paraklinik usullar: ultratovush va angiografiya usulida trombinni aniqlash.

3. Klinik belgilar: yumshoq to'qimalarga, ichki a'zolarga, bo'shliqlarga o'z-o'zidan qon qo'yilishini aniqlash, ichakdan, bachadondan va o'pkadan qon oqishi, shikastlangan joydan uzoq qon oqishi.

15.4. Trombolitik dori vositalari

Bularni 3 guruhga bo'linadi: agregatsiyaga qarshi, qon ivishini susaytiruvchilar va fibrinolitik moddalar.

Bular trombositlar yopishqoqligi va qonning ivish xususiyati ortib ketganda tavsiya etiladi.

Agregatsiyaga qarshi moddalar

Trombositlar, eritrotsitlar yopishqoqligini (agregatsiya) susaytiruvchi dorilarni quyidagicha bo'lish mumkin:

a) Tsiklooksigenazani falajlovchilar (asetilsalitsilat kislota, indometatsin, sulfipirazon, brufen, naproksen va boshqalar);

b) sAMF fosfodiesteraza va adenilsiklazani falajlovchilar dipiridamol (kurantil), tiklopidin, rekornal, pentoksifilin, trental. Antioksidantlar (ionol, bioxinol va boshqalar);

d) tromboksantinsintetaza ingibitorlari (imidazol unumlari);

e) prostasiklin sintezini kuchaytiruvchilar (piramizol unumlari, pentoksifilin, kalsitonin, angiotenzin II₁, kumarin va nikotin kislota unumlari);

f) prostanoidlar (prostasiklin, prostaglandin E₁ va D₂);

g) trombositlar komponentlari cho'kishini ingibitorlari (vazafaol moddalar, suloktidil, piratsetam).

Ishlatilishi. Koronar, bosh miya va oyoqlar trombozining oldini olish hamda koronar shunt va yurak qopqoqchalari protezlari tromblarida, retinopatiyada ishlatiladi.

Geparin bilan birga DVS sindromining II va III fazasida, geparin va traksilol bilan birga DVS sindromining II fazasida tavsiya qilinadi.

Asetilsalitsilat kislota (aspirin). Farmakodinamikasi.

Qondagi dori miqdorining ortishi bilan avval antiagregant, so'ngra esa issiq pasaytiruvchi, yallig'lanishga qarshi, og'riq qoldiruvchi samarasi rivojlana boshlaydi (nosteroid yallig'lanishga qarshi guruhdagi dorilarga qarang. (18-bob).

Trombositlarning yopishqoqligiga qarshi ta'siri prostaglandinlar ajralishi va metabolizm ta'siriga bog'liq. Aspirin siklooksintetazani qaytmas darajada falajlab, trombositlarda tromboksan A₂ hosil bo'lishini kamaytiradi, bu esa faol proagregant hisobla-

nadi. Katta miqdorlarda aspirin, bir vaqtning o'zida tomirlar ichki qavati (endoteliy) ham prostasiklin va boshqa antitrombolitik prostaglandinlar (E_1 va D_2 va boshqalar) sintezini kamaytiradi.

Asetilsalitsilat kislotaga jigarda vitamin K bilan faollikka uchraydigan (II, VII, IX, va X) zardob omillari hosil bo'lishini buzadi, ya'ni vitamin K raqobatchisi hisoblanadi.

Farmakokinetikasi, o'zaro ta'siri, salbiy ta'sirlarining nosteroid dori vositalari guruhiga qarang (18-bob).

Tiklopidin (tiklid). Farmakodinamikasi. Tiklopidin E_1 va D_2 prostaglandinlar va prostasiklin hosil bo'lishini kuchaytiradi, trombositlar va eritrotsitlar yopishqoqligini falajlaydi. Uning bu xususiyati asetilsalitsilat kislotaga nisbatan kuchliroq.

Farmakokinetikasi. Ovqat vaqtida ichishga beriladi. Kiritilgan miqdorning 80% dan ortig'i so'riladi. Qondagi eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin kuzatiladi. Asosan siydik bilan chiqib ketadi.

O'zaro ta'siri. Boshqa antiagregant va antikoagulantlar bilan birga yuborilganda qon quyilishi va trombositopeniya kuzatilishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Ich ketish, oshqozon sohasida og'riq, terida allergik toshmalar, bosh aylanishi, kamdan-kam sariqlik, leykopeniya, agranulotsitoz kuzatiladi.

Dipiridamol (kurantil, persantin). Farmakodinamikasi. Kurantil adenzinni parchalovchi adenzindezaminazani falajlaydi. Adenzin endogen agregant – adenzindifosfatni raqobatchisi hisoblanadi. Antiagregant samarasi yana dori tomonidan sAMF uchun fosfodiesterazani falajlab, bu o'z navbatida sAMFning trombositlardagi miqdorining oshishiga, bu esa kalsiyni bog'langan holda ushlab turishga sabab bo'ladi. Bu o'z navbatida trombositlarda faollovchi agregantlar hosil bo'lishini sekinlashtiradi.

Dipiridamol qon tomirlari endoteliysida prostasiklin hosil bo'lishini falajlab, trombositlarning endoteliyga yopishishiga qarshilik ko'rsatadi.

Dipiridamolning trombositlar agregatsiyasini susaytirish kuchi asetilsalitsilat kislotasinikiga teng, biroq u aspiringa xos salbiy ta'sirlarni keltirib chiqarmaydi, undan tashqari, dipirida-

molda qon tomirlarini kengaytiruvchi va immun tizimini oshiruvchi samarasi ham bor.

Farmakokinetikasi. Venaga, mushakka, sekinlik bilan yuboriladi. sababi qon bosimi tushib ketish xavfi bor, ichishga ovqatdan bir soat oldin beriladi. Tez va yetarli miqdorda qonga soʻriladi, qonda eng yuqori miqdori 1,5–2 soatdan keyin kuzatiladi. Toʻqimalarga yaxshi oʻtadi. Jigarda glukuronidlarga aylanadi va siydik. safro suyuqligʻi bilan chiqib ketadi. Metabolitlari ichakdan qonga qayta soʻriladi, bu jarayon turli individlarda farq qiladi. Shu sababli metabolitlarining yarim chiqib ketish vaqti 2 soatdan 10 soatgacha keng diapazonda boʻladi. Sutka davomida 3 marta beriladi.

Oʻzaro taʼsiri. Dipiridamol boshqa dorilar bilan bitta shprisda berilmaydi (ignani berkitib qoʻyadigan choʻkma hosil boʻladi). Uni asetilsalitsilat kislota va geparin bilan ishlatish mumkin.

Salbiy taʼsirlari. Yuzning oʻtib ketadigan qizarishi, qon bosimining tushib ketishi, teridagi allergik toshmalar, teri ostiga tushganda qitiqlaydi.

Pentoksifillin (trental). Farmakodinamikasi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan ksantin unumi hisoblanadi. Adenozin (purin) qurilmalarini falajlaydi. Natijada qon tomirlari ichki qavatida prostasiklinlar hosil boʻlishi kuchayadi, tromboksan A₂ hosil boʻlishi kamayadi. Oʻsma nekrozi chaqiruvchi alfa- omil sintezini buzadi. Bu omil normada qon tomirlarida hujayra adgeziyasi siqilishini faollaydi va qon tomirlarining kuchli toraytiruvchi endoteliy qurilmasini kuchaytiradi. U fosfodiesterazani falajlab, trombotsitlarda sAMF toʻplanishiga olib keladi. Yuqoridagi jarayonlar trombosit va eritrotsitlarning yopishqoqligiga qarshilik qiladi.

Trental eritrotsitlarda kechayotgan glikoliz jarayonini faollaydi, natijada eritrotsitlarda: spektrinning (eritrotsitlar qobigʻi ichki kaskadi qismi) aktinga yaqinligini pasaytiradi, bu eritrotsitlar qobigʻi elastigʻligini oshiruvchi difosfoglitsrat miqdorini oshiradi; eritrotsitlar shaklining oʻzgaruvchanligini boshqaruvchi gemog-

lobin (ayniqsa qaytalangan)ni idora etuvchi ATF miqdorini ko'paytiradi (eritrotsit diametri 7 mkm, kapillar kengligi 5 mkm);.

Dori qabul qilishning 2–4 haftasiga borib qonning umumiy yopishqoqlik xususiyati fibrinogen miqdori kamayadi hamda qonda fibrinolizni faollovchi moddalarni ko'paytiradi.

Trental qon tomirlarni kuchsiz kengaytiradi, bu mikrotsirkulatsiyani yaxshilab, to'qimalarning kislorod bilan ta'minlanishini yaxshilaydi.

Farmakokinetikasi. Venaga, arteriyaga tomchilab yoki ovqatdan keyin ichishga beriladi. Dorining qondagi eng yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin kuzatiladi, samarali miqdori esa 4–8 soatgacha saqlanadi. Sutka davomida 3–4 marta kiritiladi.

Pentoksifillin jigarda 7 ta faol metabolit hosil qiladi, bular (94% gacha) siydik orqali chiqariladi. Buyrak yetishmovchiligida kiritiladigan miqdori korreksiyalanadi.

O'zaro ta'siri. Trentalni boshqa antiagregantlar, geparin, streptokinaza, fibrinolizinlar va qon bosimini pasaytiruvchi, antidiabetik moddalar bilan birga berish mumkin. bu holatlarda uni miqdori kamaytiriladi.

Salbiy ta'sirlari. Dispeptik hodisalar, bosh aylanishi, yuzning qizarishi, parenteral yuborilganda qon bosimining tushib ketishi, kamdan-kam terida eshakem va qichish kuzatiladi.

15.5. Fibrin tromblari hosil bo'lishiga qarshilik qiladigan dori vositalar

Antikoagulantlar (geparinning natriy va kalsiyli tuzlari, logiparin, fraksiparin, dalteparin, klivarin, neodikumarin, varfarin, sinkumar, fepromaron, fenilin, omefin).

Geparinlar. Bular anion elektrolitlar bo'lib, bir-biridan sulfat kislotaga qoldig'i soni va sifati jihatidan farq qiladi. Anion guruhlarini ular molekulasiga manfiy zaryad beradi.

Hayvon o'pka va jigar to'qimasidan olinadi (geparinning natriyli tuzi va cho'chqa geparinining kalsiyli tuzi yoki kalsiparin). Bular yuqori molekulyar (molekula og'irligi o'rtacha 10–16 kD va bundan yuqori) geparin, yana kichik molekulyar (2,5–8 kD) fraksiyalangan geparin (logiparin, fraksiparin, dalteparin,

plivarin)lar. Bular yuqori molekularli geparinlarni bakterial geparinaza yordamida fermentativ depolimerlash yo'li bilan olinadi. Bularni II avlod geparinlari deyiladi. Bular faqat molekular og'irligi bilan emas, balki farmakodinamik, farmakokinetik ko'rsatkichlari va salbiy ta'sirlari bilan ham farq qiladi.

Farmakodinamikasi. Qonda aylanib yurgan antitrombin III ni musbat qutblangan amin guruhlari bilan manfiy qutblangan geparin maxsus qismlari birikadi. Buning natijasida antitrombin III ning maxsus arginil guruhlari IIa, IXa, Xa, XIa va XIIa omillar faol markazlari bilan o'zaro reaksiyaga kiradi va ularning faolligini va fibrin tromblari hosil bo'lishini susaytiradi.

Shunday qilib, geparinning qon ivishini susaytirish samarasi qondagi antitrombin III miqdoriga bog'liq, shu sababli antitrombin III ning qondagi tanqisligini geparin yuborishdan oldin yangi tayyorlangan donor qonini yuborib, uning miqdorini ko'paytirish kerak.

Geparin antiplazmin bilan birikib fibrinolitik tuzilma faolligini oshiradi. Bundan tashqari, geparin qon tomirlari ichki qavatida yuqori miqdorlarda (qondagiga nisbatan 100 barobar ortiq) endoteliy va trombosit, eritrotsit yuzasini manfiy qutblanishga olib keladi, bu esa ularning yopishqoqlik xususiyati kamayishiga sabab bo'ladi.

Demak, geparin antikoagulant, antiagregant va fibrinolitik dori vositasidir. Uning antikoagulantik samarasi organizmda va probirkada ham kuzatiladi. Kichik molekularli geparinlar qon ivish vaqtiga ta'sir qilmasa-da ularning davolovchi samarasi yuqori molekularli geparinlarga nisbatan yuqori. Bu geparinning asosiy ta'siri trombositlar yopishqoqligining faolsizlanishga bog'liqligini ko'rsatadi. Klinik samarasi bilan qon ivish vaqtini ortishi orasida korrelatsiya yo'qligi buning tasdig'i hisoblanadi.

Geparin yana T va V limfotsitlarning kooperatsiyasini, ya'ni gammaglobulinlar hosil bo'lishini buzadi; gistaminni bog'lab oladi va gistaminazani faollaydi: lipaza faolligini oshiradi.

Farmakokinetikasi. Geparinni venaga, mushakka, teri ostiga, ingalatsiya, endolumbal va elektroforez yordamida yuborish mumkin. Venaga yuborilganda qonning suyulishi tez, mushakka

yuborilganda 15–30 daqiqada, teri ostiga yuborilganda 40–60 daqiqa, ingalatsiya qilinganda eng yuqori samara 18–20 soatdan keyin kuzatiladi va yuborish yoʻliga muvofiq qon ivishining susayish samarasi 4–5 s; 6–8 s; 12 soat va 2 haftagacha davom etishi mumkin.

Venaga, mushakka geparin kuniga 4–6 marta, teri ostiga 2–3 marta yuboriladi. Kam molekullali geparinlar teri ostiga, mushakka yuborilganda standart geparinga nisbatan (30%) yuqori biologik oʻzlashtirish (100%) koʻrsatkichiga ega. Geparin ingalatsiya yoʻli bilan yuborilganda alveola makrofaglarida toʻplanib, dorining uzoq vaqt qonga tushib turishini taʼminlaydi. Hafta davomida 2–3 marta yuboriladi.

Geparin qonda asosan lipoproteinlar hamda fibrinogen, makroglobulinlar va albuminlar bilan bogʻlanadi. Fraksiyalangan (standart) geparinga nisbatan kichik molekullali geparinlarda qon oqsillari bilan bogʻlanish darajasi pastroq. Tarqalish hajmi 40 dan 100 ml/kg atrofida boʻladi. Geparin yoʻldosh va ona koʻkrak suti orqali oʻtmaydi. Qon tomirlari ichki qavati (endoteliy) bilan yaxshi bogʻlanadi, retikular endoteliy hujayralari bilan birikib jigarda va qora taloqda toʻplanadi. Geparin bu hujayralarda qancha koʻp toʻplansa, uning antitrombolitik taʼsiri shuncha davomliroq va kuchliroq boʻladi. Kichik molekullali geparinlarda bu xususiyat ortiqroq, shu sababli ularning taʼsiri standart geparinga nisbatan kuchliroq va davomliroq boʻladi. Shu tufayli ular teri ostiga kuniga 1–2 marta yuboriladi.

Geparin hamma toʻqimalarda nitrodesulfamidazalar taʼsirida sulfatsizlanadi va trombositlar geparinazalari taʼsirida ham zararsizlantiriladi. Endoglikozidlar taʼsirida hosil boʻlgan yuqori molekullali moddalar buyrakda kichik molekullali qismlarga parchalanadi va siydik orqali chiqariladi.

Yuqori molekullali geparinning yarim chiqib ketish davri 90 daqiqaga (chaqaloqlarda – 35 daqiqaga) teng, kichik molekullali geparinlarniki esa 2–4 marta katta.

Oʻzaro taʼsiri. Geparinni infuzion eritmalarda boshqa dori-larga qoʻshish farmatsevtik oʻzaro mos kelmaslikka sabab boʻlishi mumkin. Geparin qonda aminoglikozidlar, penitsillinlar, tetratsik-

linlar bilan kompleks hosil qilib, ularni mikrobgga qarshi ta'sirdan, o'zini esa antitrombolitik samaradan mahrum etadi.

Salbiy ta'sirlari. 1. Yuqori miqdorlarda yuborilganda yoki bemorni gepariga sezuvchanligi oshganda qon quyilishiga olib keladi. Bu holatlarda uning raqobatchisi protamin sulfat yoki protamin-xlorid yuboriladi (10 daqiqa davomida 5000 TBda protamin birligiga teng miqdorda).

Protamin yuborilishiga nospetsifik allergik jarayonlar (yuzning qizarish, terida toshmalar, venalar bo'ylab og'riq, ko'krak qafasi va qorin bo'shlig'ida og'riq, qaltirash) kuzatiladi, biroq undan ham xavflisi geparin va protamin sulfat kompleksi ta'sirida tromboksan A_2 hosil bo'lishidan kelib chiqqan o'pka qon tomirlarida bosimning birdaniga ko'tarilib ketishi, yurakning o'ng qorinchasi yetishmasligi va qon bosimining tushib ketishi bilan tavsiflanadigan vaziyatdir.

Yuqoridagi holatlarning oldini olish va ularga tushib qolmaslik uchun geparin yuborishdan oldin qon ivish vaqtini Li-Uayt usulida aniqlash, yana qon oqishining birinchi belgilari (siydikda critrotsitlar, axlatni yashirin qonga tekshirib turish kerakligini ta'kidlash lozim) kuzatiladi.

2. Trombotsitopeniya. Geparin yuborishning 2–4 kunlari yuz beradigan geparin yuborilganda ham o'tib ketuvchi trombotsitopeniya ($100 \times 9/l$) va yuborishning 6–12 kunlari kelib chiqadigan trombotsitopeniya kuzatiladi. Buning kelib chiqishiga trombotsitlarda ATF, tromboksan A_2 , serotonin va boshqa agregatsiya omillari hosil bo'lishini kuchaytiradigan immunoglobulinlar G va N hosil bo'lishi sabab bo'ladi. Bunda geparin kuchaytirgan tromboz koronar, buyraklar, o'pka qon tomirlarida trombo emboliyasi kelib chiqadi, bu esa bemor hayoti uchun xavflidir.

Geparin yuborishning 5–6 – kundan boshlab trombotsitlar sonini va qon ivish tezligini nazorat qilib turish tavsiya etiladi. Bu ko'rsatkichlar geparin yuborishdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan 2–3 marta ko'p bo'lishi mumkin.

3. Ko'ngil aynishi, qayt qilish, ishtaha yo'qligi, ich ketish.

4. Terida toshmalar, qichish, artralgiya, mialgiyalar kuzatiladi.

5. Osteoporoz va yumshoq to'qimalarning kalsiylanishi. Osteoporoz belgilari (tana vaznining kamayishi, belda og'riq, sinishga moyillik). Bu geparin va moy kislotalari bilan kalsiyning bog'lanishiga bog'liq, bu o'z navbatida lipoproteidlipaza va paratgormonning faollanishi bilan tushuntiriladi.

6. Chegaralangan (ba'zan umumiy) soch oqarishi.

7. Trombozning qaytalanishi (geparin erta to'xtatilganda uchratish mumkin). Shuning uchun geparin yuborishlar sonini kamaytirish yo'li bilan va pelental berib turib, keyin geparin kiritishni to'xtatish tavsiya qilinadi.

Ishlatilishi. 1. Turli sindromlar (gipoksiya, organizmning suvsizlanishi, sepsis, to'qima jarohatlari va tez boshlanuvchi purpura, gemolitik-uremik sindrom, chaqaloqlarda nafas buzilishi) natijasida kelib chiqqan DVS-sindromida.

2. Yurak qopqoqchalari protezida, stenokardiya, miokard infarqtida, arteriyalarda trombozning oldini olish uchun.

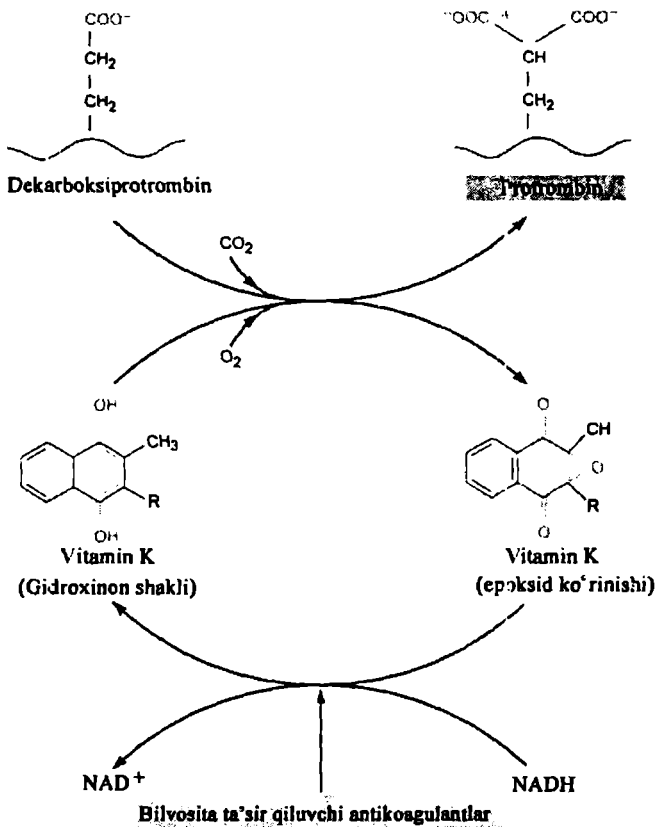
3. Ekstrakorporal gemodializ va gemasorbtsiyada.

4. Yiringli meningit. Bu kasallikda orqa miya suyuqlig'ida geparinning kamayib ketishi va oqsillar (fibrin), serotoninning ko'payib ketishi orqa va bosh miya pardasining nekrotik o'zgarishlariga olib keladi va tromblar hosil bo'lishini kamaytiradi va bemorlar o'limi va bu kasallik natijasida kelib chiqadigan turli nevrologik asoratlarning oldini oladi.

5. Geparin shuningdek revmatizmni, bronxial astmani, o'tkir nefritda buyrak qon aylanishini yaxshilaydi, chala tug'ilgan chaqaloqlarda yog' almashinuvini yaxshilash maqsadlarida ishlatiladi.

Yuqorida sanab o'tilgan kasalliklarda yuqori molekulyar, ayniqsa kehik molekulyar geparinlar tavsiya etiladi, chunki keyingi guruhdagi dorilar, ayniqsa uzoq dori yuborish lozim bo'lgan kasalliklar (6 haftadan 6 oygacha) standart gepariga nisbatan xavfsizroq va nazorat talab qilmaydi.

Bilvosita ta'sir qiladigan antikoagulantlarning ta'sir mexanizmi (15.1-rasm)da keltirilgan.



15.1-rasm. Bilvosita antikoagulantlarning ta'sir qilish nuqtasi:
 (-) – susaytiruvchi ta'sir.

Neodikumarin (pelentan). Farmakodinamikasi. Kimiyoviy tuzilishi jihatidan K vitamining o'xshaydi. epoksireduktazani falajlab, vitamin K ning epoksid ko'rinishidan K-xinon shakliga o'tishini buzib, K-vitaminini faol ko'rinishga o'tish jarayonini buzadi. Bu o'z navbatida protrombin (II), prokonvertin (VII), gemofiliyaga qarshi V-globulin (IX) va tromboplastin (X) fibrin trombin hosil bo'lishi uchun kerakli plazma omillari faollanishini buzadi. Bir vaqtning o'zida bular antikoagulant faolligi bo'lgan S va S proteinlarning faollanishini susaytiradi.

Neodikumarin, qon tomirlari elastikligini nazorat qiluvchi omillarni susaytirib (ayniqsa uzoq ishlatilganda), tomirlar elastikligini buzib, kapillar o'tkazuvchanligini oshiradi va qon oqishga sabab bo'lishi mumkin. Neodikumarin faqat tirik organizmda (in vivo) ta'sir qiladi.

Farmakokinetikasi. Preparat ichishga beriladi, yaxshi so'riladi, qon ivishining susayishi 2–3 soatdan keyin kuzatiladi va 12–24 soatdan keyin yuqori darajasiga yetadi (ba'zan 48–50 soatdan keyin). Berish to'xtatilgach samarasi 1,5–2 (ba'zan esa 3–4) kundan keyin yo'qoladi.

Qon plazmasida pelentanni qariyib 90%, hatto undan ortig'i qon oqsillari bilan kuchsiz bog'lanadi, shu sababli ko'pgina dorilar uni bog'dan siqib chiqaradi va qonda uning sof holdagi miqdorini ko'paytiradi. Dori yo'ldosh orqali homilaga oson o'tadi. Homilaning dastlabki 3 oyligida homilani normal o'sishini buzib, turli aqliy nuqsonlarga sabab bo'lishi mumkin, homiladorlik oxirida homila va chaqaloq uchun xavfli qon oqishlarga sabab bo'lishi mumkin.

Preparat jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Metabolitlar safro suyuqlig'i bilan ichakka tushgach qayta qonga so'rilishi mumkin va siydik orqali, qisman axlat bilan chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 7–10 soatga teng. Sutkasiga 3–4 marta beriladi.

O'zaro ta'siri. Neodikumarinning qon ivishini susaytiruvchi ta'sirini asetilsalitsilat kislota, indometatsin, merenal kislota, piroksikam, klofitrat, sulfanilamidlar, ichishga tavsiya etiladigan qandni kamaytiruvchilar (glibutid, glibenklamid va boshqalar) va metandrostenolonlar uni oqsil bilan bog'dan siqib chiqaradi (farmakokinetik o'zaro ta'sir). Buning ustiga asetilsalitsilat kislota K vitaminni raqobatchisi hisoblanadi.

Uzoq vaqt davomida birga ishlatilganda uning samarasini simetid, indometatsin, aminazin, levomitsetin, eritromitsin, tetratsiklinlar, novobiotsin, PASK ham kuchaytiradi. Bu dorilar neodikumarinning jigarda biotransformatsiyalanishini (farmakokinetik ta'sir) kamaytiradi. Aksincha, jigar monooksigenazalari tizimi induktorlari (fenobarbital, ziksorin, difenin, rifampitsin,

teofilin, noksiron, xlordeazpoksid) uning samarasini susaytiradi (farmakokinetik ta'sir).

Neodikumarin, sulfanilmochevina unumlari (butamid, xlorpropamid, glibenklamid va boshqalar) qantning kamaytiruvchi ta'sirini, glukokortikoidlarning yara hosil qilish va difeninning zaharlovchi ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Neodikumarin geparin bilan davolashda qo'shimcha dori sifatida ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari.

1. Qon oqishi (gemorragiya). Uning oldini olish uchun pelentan ishlatilayotganda 2–3 kunda bir marta protrombin miqdorini va siydikni, axlatni eritrotsitlarga tekshirib turish tavsiya qilinadi. Gemorragiya normal PTI ko'rsatkichlarida ham kuzatilishi mumkinligini esda tutib, qon plazmasini geparinga tolerantligini, rekalsifikatsiya, protrombin indeksini nazorat qilish kerak bo'ladi. Qon oqishlarda (mikroskop ostida 75 tadan ko'proq eritrotsitlar paydo bo'lganda neodikumarin berish to'xtatiladi, K va R vitaminlarini, askorbin kislota va 75–150 ml yangi tayyorlangan bir guruhdagi donor qonini quyish tavsiya qilinadi.

2. Yumshoq to'qimalar (dumba, yonoq, ko'krak bezi, olat)ning yarali nekrozi mayda arteriolalar va venulalarning tromblanishi natijasida kelib chiqadi. Bu asoratlarda davolashning 4–10 kunlari, ko'proq ayollarda kuzatiladi. Bu asoratlarning kelib chiqishi II, IX va X plazma omillariga nisbatan ($T_{50} - 24$ soat) S va S proteinlari miqdorining tez kamayishi bilan (ularning yarim chiqib ketish vaqti – 6–7 soat) bog'liq. Shu sababli o'tkir (o'tkir miokard nekrozida) holatlarda kasallikning dastlabki 3 kuni davomida neodikumarin va geparin birga tavsiya etiladi. Yuqoridagi asoratlarni davolash uchun yangi tayyorlangan plazma quyish tavsiya etiladi (S va S protein).

3. Dori berish birdaniga to'xtatilganda retromboz kuzatilishi mumkin. Shuning uchun asta-sekinlik bilan kamaytirib borib, to'xtatish tavsiya qilinadi.

4. Dispeptik o'zgarishlar.

5. Allergik jarayonlar.

6. Buyrakning zaharlanishi (kanalchalarining degenerativ o'zgarishlari, albuminuriya, kuchli shishlar) va jigar

(transaminazalar, ishqoriy fosfatazalar yoki bilirubinning qonda oshib ketishi) belgilari kuzatiladi.

7. Sochning oqarib ketishi (allopeksiya).

Ishlatilishi. Neodikumarin protrombin vaqti (normaga nisbatan) 1,5–2,5 barobar ko'payuncha beriladi.

Trombozlar, tromboflebitlarni davolash va miokard infarktida, embolik insultlarni, o'pka emboliyasini davolash. jarrohlik amaliyotida jarrohlik operatsiyalaridan keyin kuzatiladigan tromboemboliyaning oldini olish uchun. O'zining klinik-farmakologik ko'rsatkichlari jihatidan neodikumaringa yaqin: varfarin (kumardin), sinkumar, fepromaron, fenilin, omefin biroq ularning qon ivishini susaytiruvchi ta'siri 12–72 soat ichida boshlanadi. Fenilin qabul qilinganda qo'l kafti va siydikning qizil-sarg'ich rangga bo'yalishi kuzatilishi mumkin.

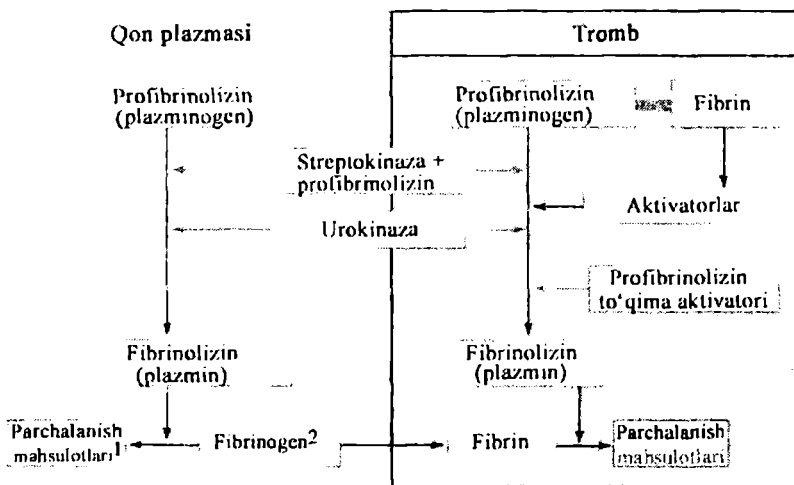
15.6. Fibrinolizni faollovchi dori vositalari

Bularga fibrinolizin, streptokinaza, streptodckaza, urokinaza. plazminni faollovchi omillar kiradi.

Fibrinolizin (plazmin). Farmakodinamikasi. Fibrinogen qondagi plazminogen (profibrinolizinning) tripsin bilan faollanishidan hosil bo'ladigan proteolitik ferment hisoblanadi.

Qondagi antiplazmin bilan tezda faolsizlanishi sababli, preparat trombnii faqat tashqi tomonidan eritadi xolos. Uning bu ta'siri organizmda va probirkada ham kuzatiladi.

Fibrinolizin o'zining aminokislota tarkibi va uning joylanishi jihatidan tripsin va ximotripsinga o'xshashligi tufayli u endogen plazminogenni plazminga o'tkazuvchi aktivator xususiyatiga ega (15.2-rasm).



15.2-rasm. Fibrinolitik dori vositalarini ta'sir mexanizmi

¹ Fibrinogen parchalanishidan hosil bo'ladigan mahsulotlar qon ivishini susaytiradi. ² Fibrinogen miqdorini kamayishi trombotsitlar agregatsiyasini susaytiradi. (+)– Quvvatlovchi ta'sir.

Bundan tashqari, uning parchalanishi natijasida hosil bo'lgan fibrinogen, fibrin monomer polimerlanishiga va tromboplastin hosil bo'lishiga qarshilik ko'rsatadi. Shunga qaramay, fibrinolizin qon ivitish omillarini va qonni antifibrinolitik xususiyatini oshirib yuborishi mumkin, shuning uchun uni geparin bilan birga ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Preparat venaga tomchilab yuboriladi, eritmasi steril natriy xloridning izotonik yoki 5% glukoza eritmasida (1 ml 100–160 TB hisobida) eritib tayyorlanadi. Fibrinolitik eritmasiga har 20000 TB geparin qo'shib 10–15 tomchi daqiqa tezlikda yuborila boshlanadi. Bemor dorini yaxshi ko'tara olsa, tomchilar soni 20–30 tomchi/daqiqaga ko'paytiriladi. Klinik sharoitdan kelib chiqib davolash davomiyligi 10–14 kunni tashkil qilishi mumkin. Davolash kursi tugagach 3–4 kungacha geparin yuborib turish, so'ngra esa neodikumarin yoki tiklopidin berish tavsiya etiladi.

O'zaro ta'siri. Fibrinolizinga geparin, neodikumarin, asetilsalitsilat kislota, dipiridamol, tiklopidin qo'shib beriladi. Allergik jarayonlarni kamaytirish maqsadida antigistamin dorilar ham qo'shib beriladi.

Salbiy ta'sirlari. Geparinga xos salbiy ta'sirlari uchraydi.

Ishlatilishi. 1. Periferik arterial qon tomirlari trombozida (o'tkir miokard infarktida, ishemik insultda) birinchi sutka davomida ishlatiladi.

2. Periferik venalar trombozi (preparat kasallik boshlanishining 5–7 kunlari davomida samarali hisoblanadi). Tromboz yoki emboliya hosil bo'lgandan keyin qancha ko'p vaqt o'tsa, fibrinolizinning samaradorligi shuncha kamayadi.

Streptokinaza. Farmakodinamikasi. Dori S-guruhiga mansub beta-gemolitik streptokokk kulturasidan olinadi. Organizmda ta'sir qiladigan fibrinolitik modda. Plazminogenni plazminga o'tkazuvchi qonda aylanib yuruvchi proaktivatorni faollaydi. Bundan tashqari streptokinaza plazminogen bilan kompleks (1:1) hosil qiladi, bu kompleks qolgan plazminogen molekulasini faollaydi. Preparat tromb ichiga kirishi va fibrinolitik tizimini faollashtirishi bilan fibrinolizindan farq qiladi. Dori 16–18 soat davomida 20–30 tomchi/daqqa tezlikda yuboriladi.

Yirik arteriya va vena tromblarida doridan yaxshi samara olinish uchun davolashni 6 kungacha davom ettirish mumkin.

Antitelo hosil bo'lishi xavflining yuqoriligi va sezuvchanlikning susayganligi munosabati bilan davolash davomiyligi 8–14 kundan oshmasligi kerak. Davolash kursini 3–6 oydan keyingina qayta o'tkazish mumkin, bu ham xavfli, chunki qonda antitelolar miqdori ko'payganligi sababli dorini katta miqdordalarda yuborishni talab qilinadi.

Streptokinaza qon bilan tromb saqlovchi a'zolarda tarqaladi, bir qismi antitelo bilan birikadi. Molekulasi kichik bo'lganligi sababli interstitsial va limfa suyuqliklariga o'tadi.

Homiladorlikning birinchi 3 oyligida preparat yo'ldosh orqali yaxshi o'tadi.

Antitelo-streptokinaza kompleksi qisman siydik orqali chiqariladi, bir qismi esa jigar va qora taloq retikuloendotelial

hujayralarida oligopeptidlar va aminokislotalargacha parchalanadi va buyrak orqali chiqariladi.

O`zaro ta`siri. Dorini geparin, neodikumarin, antiagregantlar bilan birga ishlatlsa bo`ladi, biroq ularni bir vaqtda yuborish tavsiya etilmaydi. Allergiyaning oldini olish uchun uni glukokortikoidlar bilan qo`shib ishlatiladi.

Salbiy ta`sirlari. 1. Gemorragiya geparin va bilvosita ta`sir qiluvchi antikoagulantlarga nisbatan ko`proq uchraydi. Bu asorat geparin bilan qo`shib ishlatilganda yanada ko`proq uchraydi. Shu sababli streptokinaza ishlatilganda geparinni to`xtatish kerak. Bu asoratni yo`qotish uchun epsilon-aminokapron kislota va antigemofil plazma yuborish kerak.

2. Allergik reaksiyalar, ko`pchilik bemorlarda streptokinaza va uning unumlariga antitela borligi uchun yuborishning birinchi kunlarida ham uchrashi mumkin.

Shuning uchun uni sinab ko`rish uchun glukokortikoidlar bilan yuborib ko`rish tavsiya qilinadi, bu miqdorga allergik reaksiyalar (haroratni ko`tarilishi, qaltirash, bosh og`rig`i, bo`g`imlarda og`riq, ko`ngil aynishi, qayt qilish, taxikardiya, xavo yetishmasligi, terida toshmalar) kuzatilmasa, asosiy miqdorni 1–2 soatdan keyin yuboriladi.

3. Dorini eritrotsitlar qobig`iga erituvchi ta`siridan gemoliz va NV miqdorining kamayishi kuzatiladi.

4. Vazopatiya natijasida buyrakning zaharlanish belgilari kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. O`pka arteriyalari va periferik arteriyalar emboliyasi, chuqur va yuza venalar trombozi, o`tkir miokard infarkti (birinchi 8 soat davomida), ko`z to`r pardasi trombozi va boshqa trombozlar yuz berish xavfi bor holatlar.

Yuqorida sanab o`tilgan holatlarda iloji boricha streptokinaza yuborishni tezroq boshlansa yaxshi samara bo`ladi.

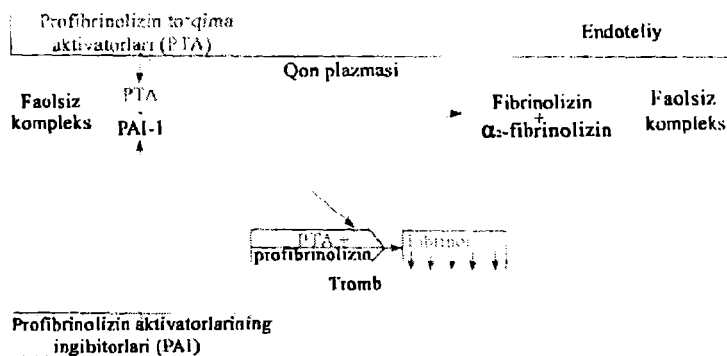
Streptokinaza bilan davolashni nazorat qilib turish tavsiya etiladi, ayniqsa siydikni eritrotsitlarga tekshirish lozim.

Streptodekaza. Streptokinazaning uzoq ta`sir qiladigan dori shakli. Bir marta yuborilganda 48–72 soat davomida fibrinolitik ta`sir qiladi. Venaga birdaniga yuboriladi, retrombozning oldini

olish uchun geparin bilan birga ishlatish tavsiya qilinadi. Geparin dorini davolovchi miqdori yuborilgach bir sutkadan keyin kiritiladi.

Hozirgi kunda, yangi tur fibrinolitiklar hisoblanmish to'qima profibrinolizinni faollovchi moddalar olingan¹

Profibrinolizin to'qima aktivatorlari (PTA), serinproteaza bo'lib, endoteliyda hosil bo'lib qonga tushib, qon plazmasida qisqa muddatda ($t_{1/2} = 5-8$ daq.) profibrinolizin aktivatorlari falajlovchilari yordamida (PAF-I) parchalanadi. Tromb hosil bo'lganda to'qima aktivatorlarining ko'p qismi fibrin bilan bog'langanligi sababli, ingibitorlar ta'siridan saqlanib qoladi. Natijada profibrinolizin faollanib fibrinolizin hosil bo'ladi (profibrinolizinni fibrin bilan birikishi natijasida). Ta'kidlash lozim, to'qima profibrinolizinni faollanishi, qon plazmasida aylanib yuruvchi fibrinolizining nisbatan bir necha marta yuqori bo'ladi. Shu sababli fibrinolizin asosan trombdan hosil bo'ladi. Qon plazmasida aylanib yuruvchi fibrinolizin odatda α_2 -antiplazmin yordamida tezda parchalanadi. Fibrinolizin (trombdan joylashgan profibrinoliz bilan birikkan) α_2 -antiplazmin bilan faolsizlantirilmaydi va trombolitik ta'sir ko'rsatadi (15.3-rasm).¹



15.3-rasm. Profibrinolizin to'qima aktivatorlarining ta'sir qilish yo'li.

¹ Bu guruh moddalardan gen injeneriyasi yordamida olingan alteplaza (aktilaza).

Urokinaza. Farmakodinamikasi. Odam buyragi hujayralari kulturatsidan olinadi. Urokinaza plazminogenni plazminga aylantiradi. Antitrombolitik ta'siri streptokinazaga nisbatan tez kuzatiladi. Preparat trombnii ichidan va tashqarisidan eritish qobiliyatiga ega.

Farmakokinetikasi. Venaga tomchilab, ba'zan esa birdaniga sekinlik bilan yuboriladi. Ta'siri 10–20 daqiqadan keyin boshlanadi. yarim chiqib ketish vaqti 20 daqiqaga teng. O'zining klinik-farmakologik ta'rifi bo'yicha streptokinazaga yaqin. Streptokinazadan farqi unga kamroq allergiya kuzatiladi. Shu sababli uni qayta yuborish mumkin.

Aktilaza (trombni erituvchi to'qima, faollovchi plazminogen)

Endoteliylarda ishlab chiqariladigan moddalar analogi bo'lib, glikoproteid hisoblanadi, venaga yuborilganda fibrin yordamida faollangach plazminogenni plazminga o'tishini ta'minlab, fibrin trombini erishiga olib keladi (tromb to'qimasi ichida).

Farmakokinetikasi. Venaga bolyus ko'rinishida yuboriladi (1–2 daqiqa ichida), so'ngra 1–3 soat davomida tomchilab yuboriladi.

O'zaro ta'siri. Fibrinolizinga qarang.

Salbiy ta'sirlari. Ko'ngil aynishi, qayt qilish, tana haroratini ko'tarilishi, eshakem, qosh og'rish, qon oqishlar ko'rinishida uchraydi. Qon oqishi kuzatilsa, yangi tayyorlangan plazma yoki qon quyiladi, shunigdek fibrinoliz falajlovchilarini yuborish mumkin.

Ishlatilishi. O'tkir arteriya va venalar trombozi.

15.7. Kamqonlikda ishlatiladigan dori vositalari

Kamqonlikka – ko'p omilli, ko'p nozologik, patologik jarayon sifatida qarash umumiy qabul qilingan bo'lib, bu kasallikda qon tarkibida gemoglobin umumiy miqdorining kamayishi kuzatiladi.

Temir tabiatda keng tarqalgan, o'zgaruvchan valentli element.

Inson organizmida 4–5 g temir bo'ladi, uning 65–67 foizi gemoglobin, qolgan qismi esa jigar, qorataloq va ilikda zaxira holda to'planadi. Odam organizmining temirga sutkalik talabi 1–2 mg.

Birlashgan Millatlar Tashkilotining (BMT) ekspertlarining ta'kidlashicha, organizmning temirga bo'lgan fiziologik ehtiyoji, bu organizm tomonidan o'zlashtirilishi lozim bo'lgan va sutka davomida organizm tomonidan yo'qotilgan temir miqdori o'rnini bosadigan va yangi to'qimalar hosil bo'lishini ta'minlaydigan temir miqдорiga teng.

Temir – gemoglobin, mioglobin, sitoxromlar, peroksidaza va katalaza fermentlarining asosiy tarkibiy qismi bo'lib. u to'qimalarga kislorod tashish. to'qimalar nafas olishida hosil bo'ladigan sof radikal peroksidlarni olib chiqarib tashlashda (organizmni tozalashda) ishtirok etadi.

Samarali eritropoez (eritroblastlarning gemoglobin bilan to'yinishi) uchun organizmda temir moddasi yetarli bo'lishi shart. Temir moddasining etilgan eritrotsitlarga o'tkazilishi asosan retseptorlarda transferindan ajralish yo'li bilan vujudga keladi.

Erkaklarda temir asosan siydik, axlat, ter orqali va terining muguzlanishi natijasida (sutkasiga 1 mg ga yaqin), 95 foiz ayollarda esa xayz ko'rish natijasida (2 mg/kunga) chiqib ketadi. Homiladorlik davrida temirga ehtiyoj (10 mg/kunga) ortadi.

Bolalarda temirni organizmdan yo'qotish kattalarga nisbatan kam bo'lsa-da, organizmning tez o'sishi hisobiga temirga ehtiyoj yuqori bo'ladi.

Temir yetishmovchiligi organizm tomonidan o'zlashtirilayotgan temir bilan bir kecha-kunduzda qabul qilinayotgan temir orasidagi nisbat buzilganda kuzatiladi, buning natijasida ko'mikning temir bilan ta'minlanishi va eritrotsitlar paydo bo'lishi buziladi.

Temir o'zlashtirilishining kamayishi qabul qilinayotgan ovqat moddalari (go'sht, jigar, taloq va o'simlik mahsulotlari) tarkibida uning miqdorining kamligi yoki biologik o'zlashtirilishi buzilishi natijasida kuzatiladi.

Temir yetishmovchiligi fiziologik sabablar (organizmning o'sishi), ayollarda xayz ko'rish davrida, qon yo'qotish va homiladorlikda hamda ichakda yashovchi parazitlar natijasida kuzatiladi.

So'rilgan temirning 40–70 foizi mushaklar tarkibidagi gemoglobin va mioglobin hisobiga to'g'ri keladi. Aholini to'laqonli ovqatlanmasligi, ayniqsa uglevodga boy ovqat bilan

ovqatlanish sogʻlom aholi orasida. ayniqsa bolalar, usmirlar, xayz koʻrayotgan ayollar va homilador ayollarda temirga talab ortadi (15.1-jadval).

Temir yetishmovchiligi natijasida kelib chiqadigan kamqonlikning patogenetik davosi temir tutuvchi dorilar yuborishga asoslangan. Bu dorilarni bemorga ichish uchun, mushakka va venaga yuborish mumkin.

15.1-jadval

Turli yoshdagi bemorlarning temirga boʻlgan ehtiyoji

Bemorlar	Tana ogʻirligi, kg	Organizmning kundalik energiyaga talabi, (kkal)	Temirga boʻlgan ehtiyoj, mkg/kg	Ovqat tarkibidagi temir miqdori, mg
Chaqaloqlar	8	100	67	3
2-3 yoshli bolalar	20	80	22	9,6
Oʻsmirlar	60	50	21	18
Qiz bolalar	50	50	20	15
Erkaklar	70	40	13	18
Ayollar	60	30	21	11
Homiladorlar	60	30	73	11

Bu dorilarni amaliyotda samarali va xavfsiz ishlatish vrachdan shu dorilarning farmakodinamikasini, farmakokinetikasini, ularning oʻzaro taʼsirini va salbiy taʼsirini bilishni taqozo qiladi. **Ichishga beriladigan** temir saqlovchi dorilarning **farmakokinetikasi**. Temirning oshqozon-ichak tizimida soʻrilishi ikki mexanizm bilan taʼminlanadi: **birinchisi**, fiziologik jarayon, yaʼni tez toʻyinadigan ferritin tashiydigan mexanizm boʻlib, bu mexanizm yordamida ovqat tarkibidagi kam miqdordagi (3-4 mg sutkasiga) organik temir moddasining soʻrilishi taʼminlanadi. Ichaklarda ikki valentli qaytalangan temir, uch valentli temirga nisbatan yaxshi soʻriladi (15.2-jadval).

Ichiladigan temir saqlovchi dorilar tarkibida ikki valentli temir miqdori (mg)

Dorilarning nomi	Temir tuzining nomi	Tabletkadagi temirning umumiy miqdori, mg	Tabletkadagi ikki valentli temir miqdori, mg
Gemostimulin	Temir (II)- laktat	240	50
Konferon	Temir sulfat	250	50
Tardiferon	Temir sulfat	256	80
Ferrogradument	Temir sulfat	525	105
Ferrokal	Temir sulfat	200	40
Ferroleks	Temir sulfat	50	10
Ferrotseron	Karboksibenzoil	300	40
Gemofer	Temir xlorat	–	157
Feramid	Temir (II)-dixlorid, nikotinamid	20–100	–

Ikkinchi yo‘l (mexanizm) passiv diffuziya yo‘li bunda. temir moddasi ko‘proq qabul qilinganda (temir tutuvchi dorilar bilan davolash paytida) oddiy diffuziya bilan ichakdan qonga so‘riladi.

Temirning fiziologik so‘rilishi ko‘proq o‘n ikki barmoq hamda ingichka ichakning yuqori qismida asosan ferritin mexanizmi yordamida kechadi. Oshqozon-ichak shilliq pardasidagi apoferritin oqsili ichakdan so‘rilgan temirni biriktirib ferritin kompleksini hosil qiladi. Ichakdan o‘tgan ikki valentli temir qondagi betaglobulin transferrin bilan birikadi. Transferin bilan birikkan ikki valentli temir turli to‘qimalarga tarqalib, qaytadan ajralib chiqadi va gemoglobin hosil bo‘lishiga sarf bo‘ladi, yoki to‘qimalarda ferritin yoki gemosiderin ko‘rinishida to‘planadi. Temirning passiv absorptsiya yo‘li bilan so‘rilishi ichak tizimining hamma qismlarida ketadi, biroq yo‘g‘on ichakka tomon uni so‘rilishi kamayib boradi. Xlorid kislotasi molekular temirni (ionlanish yo‘li bilan) oshqozonda so‘rilishini ko‘paytirsada, temir dorilarining ichakdan so‘rilishiga yaxshi ta‘sir qilmaydi. Aminokislotalar, peptidlar, fruktoza, askorbin va kaxrabo

kislotalari uch valentli temirni ikki valentli temirga aylantirish hisobiga uning soʻrilishini yaxshilaydi.

Temirning soʻrilishi uning miqdoriga bogʻliq: yaʼni bir martada ichiladigan temir miqdorining 40 mg dan 400 mg ga ortishi uning soʻrilishini 30–35 foizdan 5–7 foizgacha kamaytiradi. Sutka davomida tanaga tushadigan temirning eng yuqori miqdori 100 mg atrofida boʻladi, temirning soʻrilishi uning tanada yetishmaslik darajasiga ham bogʻliq, tanada temir zaxirasi normaga yaqin boʻlsa, temir 3–7 foiz atrofida soʻrilsa, organizmda temir miqdori yetishmaganda uning soʻrilishi 15–17 foizgacha ortadi, kamkonlik kasalligida esa bu miqdor 25–30 foizgacha ortishi mumkin. Temir naxorda (oshqozon boʻsh boʻlganda) yaxshi soʻriladi.

Parenteral yoʻl bilan yuboriladigan temir dorilarining farmakokinetikasi. Temir dekstran. Uch valentli temir gidroksidining yuqori molekularli dekstran bilan kompleksi venaga yuboriladi. Mushakka yuborish uchun temir gidroksidining qisman gidrolizlangan kichik molekularli dekstran bilan kompleksi ishlatiladi. Mushakka yuborilgan dori limfodrenaj yordamida sekinlik bilan qonga soʻriladi. 72 soat davomida yuborilgan dorining 50 foizi soʻriladi, yuborilgan dorining 25 foizi 3 haftagacha, 5–10 foizi esa undan ham ortiq muddatda yuborilgan joyda saqlanishi mumkin.

Jektofer. Temirning 3000–5000 molekular ogʻirlikdagi sorbital bilan kompleksi. Mushakka yuborilganda tez soʻriladi, yuborilgan dorining 85 foizi 12 soat davomida soʻriladi. Dorining qondagi eng yuqori miqdori 2–8 soatdan soʻng kelib chiqadi, 12–24 soatdan keyin esa ikki valentli temir eritrotsitlarda paydo boʻladi. 24 soat davomida yuborilgan dorining 30–40 foiz miqdori siydik orqali chiqib ketadi.

Ferbitol. Temir-sorbitol aralashmasi. Mushakka yuborilgach 12 soatdan keyin yuborilgan miqdorining 85 foizi qonga soʻrilib ulguradi, yuborilgan dorining 20–30 foizi buyraklar orqali oʻzgarmagan holda chiqariladi. Dori 20 kun davomida butunlay organizmdan chiqib ketadi.

Ferrum-lek. Temirning saxarat koʻrinishi. Ampulada 5 ml (0,1 g temir saxarat tutadi) chiqariladi, venaga yuboriladi; mu-

shakka yuborish uchun esa 2 ml (0,1 g uch valentli temirning maltoza kompleksini tutadi)dan chiqariladi. Boshqa temir dekstran komplekslari singari limfodrenaj yo'li bilan so'riladi.

Ferkoven. Temir saxarat kompleksi venaga yuboriladi. 90 foiz yuborilgan dori organizmda o'zlashtiriladi. 10 foizga yaqini esa siydik bilan o'zgarmanagan holda chiqib ketadi.

Venaga, mushakka yuborilgach dori tarkibidagi temirning bir qismi 12–24 soat davomida eritrotsitlarga kiradi. Gemoglobin sintezi uchun temir, asosan jigar, taloq va ko'mikdagi zaxira hisobiga tana ehtiyojiga qarab qondiriladi.

Parenteral yo'l bilan yuboriladigan temir dorilarini miqdorlash tartibi. Venaga yoki mushakka temir dorilarini yuborishdan 2–3 kun oldin ichilayotgan temir dorilarini to'xtatish tavsiya etiladi. Parenteral yuborilganda temirning qon zardobidagi miqdori 100 mg dan oshmasligi kerak, chunki bu miqdor transferinni butunlay to'yinishga olib keladi, bu miqdor ko'payib ketsa, salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Yaxshisi (ayniqsa bemor anamnezida allergiya bo'lganda) temirning bir martalik miqdorini kuniga 25 mg dan 100 mg gacha yuborgan ma'qul.

Mushakka yuborishga mo'ljallangan dorilarni venaga yuborish man etiladi.

Temir dorilarini parenteral yo'l bilan yuborilganda kelib chiqadigan salbiy ta'siri umumiy (rezorbtiv) yoki mahalliy belgilar bilan namoyon bo'ladi. Mushakka yuborilganda dori yuborilgan joyda og'riq, infiltratlar paydo bo'ladi, chov limfa-tugunlarining og'rishi, kattalashuvi kuzatilishi mumkin, qorinning pastki qismida og'riq paydo bo'lishi mumkin.

Temirdan zaharlanishni yengil ko'rinishi: darmonsizlik, yuz qizarishi, bosh aylanishi, bosh og'rig'i, yurak urishining tezlashuvi bilan kechsa, o'rtacha og'irlikdagi zaharlanish esa mushaklarda darmonsizlik, bel sohasida og'riq, ko'ngil aynishi, qayt qilish, ich ketish, kuchli darmonsizlik va bosh og'rig-i, bosh aylanishi, qaltirash, tana haroratining ko'tarilishi, terlash, terida mayda (urtikar) toshmalar, ko'krak qafasi sohasida siquvchi og'riq bilan kechadi; og'ir zaharlanishda esa nafasning tezlashuvi, ko'krak qafasi sohasida siquvchi og'riq, kuchli nafas tezlashuvi va terlash,

anafilaktik shok, o'tkir tomir yetishmovchiligi bilan namoyon bo'lishi mumkin.

Temir dorilari parenteral yuborilganda ularning salbiy ta'siri aksariyat tezda (yuborilganda 10–30 daqiqadan keyin) yoki kechroq (1–24 soat davomida) kelib chiqishi mumkin. Buning oldini olish uchun dorini sekinlik (3–5 yoki 8–10 daqiqa davomida) bilan, shifoxona sharoitida vrach nazorati ostida yuborish tavsiya etiladi.

Ishlatilishi. Temir dorilari ko'p qon yo'qotilganda (qon oqishi, donorlik qilish), yoki temirga organizm talabi oshgan holatlar (homiladorlik, emizish davri, B₁₂ tanqisligidan bo'ladigan kamqonlikning ma'lum bosqichlari)da parenteral yo'l bilan yuboriladi.

Ichishga beriladigan dorilarni ko'tara olmaslik (enteritning og'ir ko'rinishlari, yarali kolit, o'n ikki barmoq ichak va oshqozon yara kasalligining qaytalanish davri); ichiladigan temir dorilarining so'rilishi buzilgan holatlarda (uzoq davom etadigan ich ketishlar, kam so'rilish sindromi: homiladorlikning 3-davrida o'tkaziladigan operatsiyalardan oldin) ham temir dorilarini parenteral yo'l bilan kiritish tavsiya etiladi.

Normal yoki ko'p temir zaxirasi bilan kechayotgan gipoxrom kamqonlik yoki tanada temir moddasi o'zlashtirilishi buzilganda, qon zardobida normal yoki ko'p miqdorda temir bo'lgan holatlarda temir dorilari tavsiya etilmaydi.

Ichishga beriladigan temir dorilarning salbiy ta'sirlari. Temir dorilarining salbiy ta'sirlari teri qizarishi, ko'ngil aynish, ishtahaning pasayishi, ich qotishi (temir bilan ichakdagi vodorod sulfid birikishi hisobiga), kamdan-kam hollarda ich ketish, epigastral sohada og'riq, ichak sanchig'i, kekirish kabi belgilar bilan namoyon bo'ladi.

Temirdan zaharlanish yengil kechayotganda (ko'ngil aynishi, qorin sohasida yoqimsiz sezgi, yengil ichak buzilishlari) uni dori miqdorini kamaytirish, dorini ovqat paytida yoki ovqatdan keyin tezda qabul qilish, dorini almashtirish bilan korreksiya qilish mumkin. O'rta og'irlikdagi belgilar bilan kechayotgan temirdan

zaharlanishda dorini kiritish yo'lini o'zgartirishni, ya'ni dorini inyeksiya yo'li bilan kiritishni o'ylab ko'rish kerak bo'ladi.

Ichiladigan temir dorilaridan zaharlanish ko'proq tana haroratining ko'tarilishi, terida toshmalar, oshqozon-ichak yoki ko'krak qafasi sohasida, bo'g'imlarda og'riq, limfa tugunlarda og'riq, leykotsitoz, gemoliz, anafilaktik shok ko'rinishida uchrashi mumkin. Qonda ionlashgan temir miqdorining oshib ketishi oqsillarning yopishib qolishiga, mayda qon tomirlar tonusining pasayishiga va ularning o'tkazuvchanligi oshib ketishiga, eritrotsitlarning gemoliziga va temir moddasining RES hujayralarida to'planib qolishi (gemosideroz)ga sabab bo'lishi mumkin. Bu paytlarda dorilar ichish to'xtatiladi. Temirning so'lak bilan ajralishi og'izda metall ta'mining paydo bo'lishiga yoki ta'm bilish sezgisining yo'qolishiga sabab bo'lishi mumkin.

Temir dorilarining boshqa dorilar va ovqat bilan o'zaro ta'siri. Temir dorilari bilan bir vaqtda qabul qilingan ba'zi dori moddalari uning so'rilishini kamaytirishi mumkin.

Masalan, oshqozon osti bezi dorilari ichilgandan keyin 1–2 soat davomida temirning so'rilishi buziladi. chunki yuqorida nomi keltirilgan ikki valentli metallar temir bilan yomon cruvchi birikmalar (xelatlar) hosil qiladi. Xolestiramin va desferroksiamin (temir dorilaridan zaharlanganda) antidot sifatida ishlatiladi.

Desferroksiamin (desferal) temir bilan kompleks hosil qilib temirni tutuvchi oqsillardan (ferritin, gemosiderin) siqib chiqaradi va siydik orqali chiqib ketishiga sabab bo'ladi. Biroq desferroksiamin gemoglobin va temir tutuvchi fermentlar tartibidagi temirga ta'sir qilmaydi.

Birlamchi va ikkilamchi gemoxromatoz, gemosiderozlarda va temirdan o'tkir zaharlanganda uni mushakka, venaga yoki ichishga beriladi. Dorining o'rtacha boshlang'ich kunlik miqdori 1,0 (1–2 marta yuborish mumkin), quvvatlab turuvchi miqdori esa 0,5. Ampuladagi dori 5 ml bidistillangan suvda eritilib mushakka yuboriladi. Venaga esa 15 mg/kg tana og'irligi hisobidan tomchilab yuboriladi: sutkalik yuqori miqdori 80 mg/kg.

Temirdan o'tkir zaharlanganda dori 5–10 g dan ichishga (suvda eritib) beriladi. Qondagi va to'qimalardagi so'rilgan temirni

chiqarib yuborish maqsadida bir vaqtning o'zida dori mushakka har 3–12 soatda 1–2 g dan, og'ir holatlarda esa venaga (1,0) tomchilab yuboriladi.

Ba'zi bir vaqtlarda dori terida toshmalar toshishiga sabab bo'lishi mumkin. Dori uzoq vaqt ishlatilganda ko'z asosini va siydikda temir miqdorini tekshirib turish tavsiya etiladi.

Homiladorlik davrida dorini ishlatib bo'lmaydi.

Temir tetratsiklinlar bilan birikma (xelatlar) hosil qilib, uning so'rilishini buzadi. Askorbin, kaxrabo kislotalari va ularning tuzlari, laktoza, fruktoza, glukoza, asal, oltingugurt saqlovchi aminokislotalar (sistein, metionin), inozin bir vaqtda ishlatilganda ikki valentli temirning uch valentli temirga oksidlanishidan saqlaydi va uning so'rilishini ko'paytiradi. Har 30 mg ikki valentli temirga 200 mg dan askorbin kislota to'g'ri kelganda ichakdan temirning yuqori darajada so'rilishi ta'minlanadi. Spirtli ichimliklar (ayniqsa uzoq ichilganda) temirning so'rilishini yaxshilaydi va jigarda to'planishini ta'minlaydi.

Levomitsetin qizil ko'mikning temirga sezuvchanligini pasaytirishi mumkin. Temir dorilarini choy bilan ichish tavsiya etilmaydi, chunki temir choy tarkibidagi tonin bilan birikib, temir so'rilishini 30–80 foizga kamaytirishi mumkin. Ayniqsa qattiq ovqatlar, tuxum, fosfat, oksalat, karbonat saqlovchi ovqatlar tavsiya qilinadi, chunki bu mahsulotlar temir bilan birikmalar hosil qiladi.

Temir dorilari bilan davolash samaradoriligi va xavfsizligini kuzatish. Temir yetishmovchiligini davolashning birinchi davrida (3–4 hafta davomida) eritrotsitlar sonini, gemoglobin miqdorini va qonning rang ko'rsatkichini hafta davomida 1–2 marta tekshirib turish tavsiya etiladi. Sutka davomida gemoglobinning o'sishi 0.1–0.2 g foizga, eritrotsitlar soni 40000 mm³ ga ko'paysa, davolash samarali hisoblanadi. Gemoglobin miqdorining 11.5–12 g foiz ko'tarilishi kasallikning birinchi davri tugaganligini ko'rsatadi. Temir yetishmovchiligi bilan kechayotgan kamqonlikning yashirin davrini davolash davomida qon zardobidagi temir miqdorining nazorat qilib turish tavsiya etiladi (bu ko'rsatkich dori ichishni to'xtatilgandan 5–7

kundan keyin aniqlanadi). Qon zardobida temir miqdorini bemor uchun individual normallasuvi yashirin temir yetishmovchiligining tugatilgan xaqida xulosa chiqarishga imkonini beradi (15.3-jadval).

15.3-jadval

**Temir dorilari bilan samarali davolashning
klinik va laboratoriya belgilari**

5–10 kunda	Mushaklar tonusining oshishi, holsizlanishning kamayishi, ishtaha yaxshilanishi, bosh aylanishi yoʻqolishi, oʻzini yaxshi sezish.
3–7 kunda	Retikulotsitlar reaksiyasining boshlanishi.
7–14 kunda	Retikulotsitlar reaksiyasining baland koʻrsatkichi.
2–3 haftada	Gemoglobin miqdori oshishining boshlanishi (ikki valentli temir miqdori yetarli boʻlganda).
3–4 haftada	Gemoglobin miqdorining 11,5–12 g foizga koʻtarilishi
5–6 haftada	Ikki valentli temir miqdori kam boʻlganda ham gemoglobin miqdorining 11,5–13 g foizga koʻtarilishi.
4–6 haftada	Glossit, disfagiya, menorragiya, tirnoq va sochlardagi oʻzgarishlarning kamayishi.
2–3 oyda	Gemoglobin, eritrotsitlar va qon zardobida temir miqdorining butunlay normallasuvi.
3–4 oyda	Koʻmikda gemosiderin paydo boʻlishi.
4–5 oyda	Organizmدا temir zaxirasi, ferritin va transferin miqdorinig qon zardobida normallasuvi.
5–6 oyda	Oshqozon shirasi va oshqozon shilliq pardasining normallasuvi

Organizmدا yetishmayotganda davolash kursi uchun ishlatiladigan temir miqdorini quyidagi formula yordamida (mg) /bemorning tana ogʻirligi (kg) x2,5 /x/ 16,5 – (13 x bemorning 100 ml qon tarkibidagi gemoglobin miqdori / hisoblanadi.

Hb Sali bilan aniqlanganda grammlarga o'tkazish uchun 100 foiz Hb Sali bo'yicha 16,5 ga 100 ml deb olinadi.

50% Hb	8,25 g	_____	_____	100 ml
40% Hb	6,60 g	_____	_____	100 ml
35% Hb	5,78 g	_____	_____	100 ml
30% Hb	4,95 g	_____	_____	100 ml
25% Hb	4,13 g	_____	_____	100 ml

Misol: 60 kg tana og'irligidagi bemor uchun Hb miqdori Sali bo'yicha 35 foiz yoki 5,78 g ga teng bo'lsa. Organizmda yetishmayotgan temir miqdori – /60 kg x 2,5 /x/ 16,5 – (13–5,78) = 1350 mg ga teng bo'ladi. Bu degani 60 kg og'irlikdagi bemor organizmidagi temir yetishmovchiligini qoplash uchun davolash kursi davomida 67,5 ml ferkoven olishi kerak bo'ladi va hokazo.

Sianokobalamin va folat kislotasi. Bu dori moddalarining farmakokinetikasi va farmakodinamikasi vitaminlar bo'limida berilgan (20-bob). Homilador ayol jigarida B₁₂ vitamini miqdori kattalar jigaridagi miqdorning 1/3 qismini tashkil etadi. Chaqaloq bola jigarida 25 mkg ga yaqin B₁₂ bo'lib, u 1-yoshgacha bo'lganda sezilarli darajada kamayadi. B₁₂ yetishmovchiligi organizmda uning barcha to'plangan (zaxira) qismi tugaganda seziladi. Bu holat esa organizmga vitamin tushishi to'xtagandan so'ng 2–4 yildan keyingina yuzaga chiqadi. Vitamin B₁₂ yetishmovchiligining yagona bir sababi Kastli ichki omillarining tug'ma va hayot davomida orttirilgan yetishmovchiligidir, ya'ni uning yaxshi so'rilmasligidir. Shu sababli organizmga oksikobalamin kiritish ma'quldir. chunki u oqsillar bilan yaxshi bog'lanadi. Organizmga 80 mkg kiritilganda 40 soatdan so'ng vitaminning to'planishi tiklanadi. Bu muddat ichida 90–95 foizi organizmda qoladi va o'zlashtiriladi. Shuning uchun uni oz-oz miqdorda kiritish foydali hisoblanadi. Kasallikning og'ir-yengilligini hisobga olib 6–7 kun davomida 100–200 mkg dan kuniga bir martadan berib boriladi. Gematologik ko'rsatkichlar esa periferik qonning umumiy analizidan va qon zardobidagi B₁₂ miqdorini aniqlash orqali bilinadi. Davolash bosqichi uchun 1500–3000 mkg miqdorda

berish mumkin, quvvatlab turuvchi miqdor esa 100 mkg dan bir oy davomida 2–3 martadan beriladi. Soʻngra 3 oyda bir marta 100 mkg berib turiladi. Keyinroq esa yarim yilda 1 marta beriladi. Kamqonlikning ogʻir koʻrinishida esa eritrotsitlar soni bir mln ga kamayib ketganda yoki funksional miyelozlarda dori kuniga 500–1000 mkg dan 5–10 kun davomida va keyinroq esa haftasiga 1–2 marta remissiya uchun beriladi. Kasallikning ogʻir koʻrinishida esa bemor xushdan ketib qolganda tezda bemorga eritrotsit massa yoki 1 litrgacha yangi tayyorlangan donor qonini quyish tavsiya etiladi. Davolash foyda bermaganda oz miqdorda kortikosteroidlar qoʻshib beriladi. Chunki ular oshqozon-ichak shilliq pardasi tiklanishini va tabiiy kortikosteroidlar ajralishini kuchaytiradi hamda autoantitelo hosil boʻlishini kamaytiradi.

Davolashdan soʻng bemor faol boʻlib qoladi, ishtahasi ochiladi, tilidagi ogʻriqlar kamayadi, periferik qon analizida gematologik koʻrsatkichlar meʼyoriga keladi. Kasallikning nevrologik belgilari bor bemorlar 6 oygacha davolanadi.

16-bob. Mikroblarga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Bu guruh dori vositalari tanlab mikroblarga taʼsir qilish, hayvon va inson uchun kam zaharlik xususiyatlarga ega.

Bular umumiy taʼsir koʻrsatish maqsadida mikroblar chaqiradigan sistem yuqumli kasalliklarda ishlatiladi. Bundan tashqari ularni mahalliy taʼsir koʻrsatish maqsadida teriga yoki ichishga ham berish mumkin.

Bu guruh dorilarini ishlatishning oʻziga xos tomonlari bor:

1. Yuqori samara olish uchun kasallik chaqiruvchi mikroblar va uning doriga sezuvchanligini aniqlash kerak.

2. Kasallik chaqiruvchi mikroblar aniq boʻlganda, mikroblarga taʼsir qiluvchi spektrdagi dori tanlash.

3. Kasallik chaqiruvchi mikroblar aniq boʻlmagan vaziyatlarda keng spektrli yoki optimal antibiotik aralashmalarini tavsiya qilish lozim.

4. Davolashni iloji boricha erta boshlash lozim, chunki kasallik boshlanish davrida mikroblar tezlik bilan koʻpaya boshlaydi. Bu davrda mikroblar kimyoterapevtik dorilarga koʻproq sezgir boʻladi.

5. Organizm suyuqliklar va toʻqimalarda bakteriyalarni oʻsishini va oʻlishini taʼminlaydigan miqdorlarni tavsiya etish lozim. Birinchi marta kiritilayotgan miqdor keyingi kiritilayotgan miqdorga nisbatan yuqori boʻlishi lozim.

6. Davolash muddati optimal davomiylikda boʻlishi lozim. Bemorni kasallikning klinik belgilarini (tana haroratini pasayishi) yoʻqolishi kasallikdan butunlay tuzalib ketishi koʻrsatmaydi, biologik tuzalishga erishish kerak. Davolash kursi yetarli davomiylikda oʻtkazilmaganda kasallik qaytalanishi mumkin.

Kerak boʻlsa baʼzi bir yuqumli kasalliklarda davolash kursini qaytarish lozim boʻladi.

7. Oshqozon-ichakda soʻrilishi, gematoensefal va boshqa toʻsiqlardan oʻtishini koʻzda toʻtgan holda dorini kiritish yoʻlini toʻgʻri tanlash amaliy ahamiyatga ega.

8. Ularni asosli ravishda qoʻshib ishlatish lozim, aks holatda dori kombinatsiyasi samaradorligi susayishi hamda ularning toksik taʼsiri kuchayishi mumkin. Koʻproq surunkali yuqumli kasalliklar (masalan, sil kasalligida) ularga mikrobn chidamli shtamlari paydo boʻlishini oldini olish maqsadida qoʻshib ishlatishga toʻgʻri keladi.

Kimiyoterapevtik mikroblarga qarshi dori vositalariga quyidagi guruh antibiotiklar, sulfanilamidlar, xinolon unumlari, turli kimyoviy tuzilishda sintetik antibakterial moddalar, zaxm va silga qarshi dori vositalari kiradi.

16.1. Antibiotiklar. Antibiotiklar mikroorganizmlar, oʻsimliklar yoki hayvon mahsulotlaridan olinadigan mikroblarga qarshi taʼsir qilish xususiyati boʻlgan biologik faol moddalardir. Bakteriya, zamburugʻlar va rakka qarshi antibiotiklar tafavut qilinadi. Bu yerda bakteriyalarga taʼsir qiluvchi antibiotiklar koʻrib chiqiladi. Ular kimyoviy tuzilishi boʻyicha quyidagicha tasniflanadi:

1. β -laktam tuzilishdagi antibiotiklar (penitsillinlar, sefalosporinlar, karbapenemlar, monobaktamlar).
2. Makrolidlar – kimyoviy strukturasi makrotsiklik lakton halqa (eritromitsin) va azalidlar (azitromitsin) saqllovchilar.
3. Tetratsiklinlar – kimyoviy strukturasi 4 kondensatsiya-langani 6 aʼzoli siklik tuzilishiga ega (tetratsiklinlar) antibiotiklar.
4. Dioksiaminofenilpropan unumlari (levomitsetin).
5. Aminoglikozidlar – kimyoviy strukturasi aminiokantlar saqllovchi (streptomitsin, gentamitsin).
6. Siklik polipeptid saqllovchi antibiotiklar (polimiksinlar).
7. Linkozamidlar (linkomitsin, klindatsin va b.q.lar).
8. Glikopeptidlar (vankomitsin va b.lar).
9. Fuzidin kislota.
10. Turli tuzilishdagi antibiotiklar.
11. Sulfanilamidlar.
12. Xinolon unumlari.
13. Turli kimyoviy tuzilishdagi sintetik mikrobg qarshi dori vositalari.

16.1. β -laktam tuzilishdagi antibiotiklar, penitsillinlar sefalosporinlar, karbapenemlar, monobaktamlar.

16.1.1. Tabiiy penitsillinlar. Quyidagi guruhdagi penitsillinlar: tabiiy penitsillinlar, izoksazol penitsillinlar, amidinopenitsillinlar, aminopenitsillinlar, karbonsipenitsillinlar, ureidopenitsillinlar farqlanadi.

Farmakodinamikasi. Yuqorida sanab o'tilgan guruhdagi penitsillinlar farmakodinamikasi jihatidan bir xil. Ular hujayra devori orasida peptidlararo ko'prik hosil bo'lishini nazorat (kataliz) qiluvchi transpeptidaza fermentlarni falajlab, mikroob hujayrasining ko'payishi mitoz davrida mikroob devori hosil qilishini buzadi. Bundan tashqari, ular mikroblarni makroorganizm bilan bog'laydigan ipchalarni o'rab oluvchi oqsil adgezinlar hosil bo'lishini buzadi. Mikroob makroorganizm bilan bog'langan holdagina ko'payishi mumkin. Ular bakteritsid ta'sir qiladi.

Yuqorida sanab o'tilgan penitsillin guruhlari o'z ta'sir doirasi va farmakokinetik xarakteristikasi bilan bir-biridan farq qiladi. Tabiiy peptidlar ta'sir doirasi grammanfiy stafilokokklar (beta-laktamaza ishlab chiqarmaydigan mikroblar), streptokokk, pnevmokokklar, neyссерlar, klostridiylar, korinebakteriyalar, kuydirgi batsillalari, spiroxetalarga ta'sir qiladi.

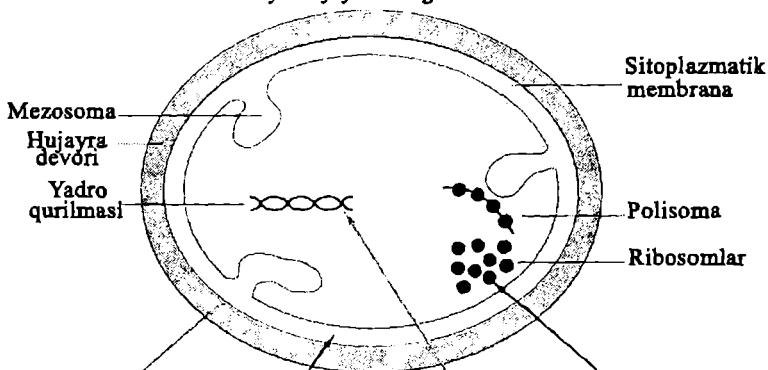
Izoksazolpenitsillinlar sanab o'tilgan mikroblardan tashqari gramm (+) stafilokokklarga ham ta'sir qiladi, amidinopenitsillinlar – esherixiyalar, shigellalar, salmonellalar, klebsiyella, (\pm) gramm proteylarga tarqaladi.

Karboksipenitsillin va ureidpenitsillinlar ta'siri yuqoridagi guruhlar ta'sir doirasidagi mikroblardan tashqari, psevdomonad va bakterioidlarga ham tarqaladi.

Aminopenitsillinlar ta'sir doirasi: gramm ($-$) stafilokokklar, streptokokk, pnevmokokk, neyссерlar, klostridiylar, korinebakteriyalar, kuydirgi batsillalari, spiroxetalar, esheriyxilar, shigellalar, salmonella, klebsiyella va gramm (\pm) proteylarga tarqaladi.

Antibiotiklarni quyidagi antibakterial ta'sir mexanizmlari aniqlangan (16.1-rasm).

Bakteriya hujayrasining tuzilishi



Hujayra devori buzilishi	Sitoplazmatik membrana o'tkazuvchanligi buzilishi	RNK sintezi buzilishi	Ribosomlar bosqichida oqsillar sintezini buzilishi
Penisillinlar Sefalosporinlar Karbapenemlar Monobaktamlar Glikopeptidlar Sikloserin	Polimiksinlar	Rifampitsin	Tetratsiklinlar Livomitsetin Makrolidlar Azalidlar Aminoglikozidlar Linkozamidlar

16.1-rasm. Ba'zi guruh antibiotiklarni mikrobg qarshi ta'sir mexanizmlari.

Tabiiy penitsillinlar. (Benzilpenitsillinlar, bitsillinlar, fenoksimetilpenitsillin). Tabiiy penitsillinlar tor doiradagi antibiotiklardir. Ular gramm (+) bakteriyalar va kokklarga juda kam miqdorlarda – qon plazmasidagi eng kichik miqdori PKM $<0.0X-0.00X$ mkg /ml gacha ta'sir qiladi. Bu ko'rsatkich boshqa guruhdagi penitsillinlarga qaraganda ancha yuqori hisoblanadi.

Farmakokinetikasi. Benzilpenitsillinning natriyli tuzini (G-penitsillin) mushakka, venaga, endolyumbal va turli bo'shliqlarga yuborish mumkin. Benzilpenitsillinning kaliy va novokainli tuzlari faqat mushakka yuboriladi. Mushakka o'rtacha miqdorda yuborilganda qon plazmasida samarasi 15 daqiqa (novokainli tuzi yuborilganda 30–40 daqiqada) ichida kuzatiladi.

BENZILPENITSILLIN	OKSASILLIN	Penitsilinaza ishlab chiquvchi stafilokokklar	AMPIITSILLIN	SEFALOTIN
		Penitsilinaza ishlab chiqarmaydigan stafilokokklar		
		Streptokokklar		
		Pnevmonokokklar		
		Meningokokklar		
		Gonokokklar		
		Klostridiyalari		
		Sibir yarasi tayoqchasi		
		Difteriya korinebakteriyasi		
		Treponemalar va borreliyalari		
		Ichak tayoqchasi		
		SHigellalar		
		Salmonellalar		
		Klebsiellalar		
		Proteus mirabilis		

16.2-rasm. Benzilpenitsillinlar va sefalosporinlarning ta'sir doirasi.

Yuborilgan miqdorning 40–60% plazma oqsillari bilan bog'lanadi, qolgan 50% sof holda bo'ladi, shu sababli penitsillinlar tez yordam dori vositasi qatoriga kiradi. Dori qondan shilliq pardalar, o'pka, buyrak, miokard, ichak devorlariga, plevra va sinovial bo'shliqlarga yaxshi o'tadi va uning qondagi miqdorining 25–50% atrofida to'planadi. Orqa miya pardasidan kam o'tganligi

sababli uning miya suyuqlig'idagi miqdori qon plazmasidagi miqdorining 10% tashkil qiladi. Qondagi terapevtik (samarali) miqdori 3–4 soat davomida saqlanadi. Shu sababli uni 1 haftalik bolalarga – 2 marta, 1 oylikkacha bolalarga – 3–4 marta (bu yoshdagi bolalar buyragining anatomo-fiziologik xususiyatlariga ko'ra) yuboriladi. Benzilpenitsillinlar siydikning kislotali muhitida o'z ta'sirini saqlaydi.

Bitsillinlar – uzoq (dyurant) ta'sir qiluvchi benzilpenitsillin dorilari. Bitsillin-1 (G-benzatinpenitsillin) – benzilpenitsillinning dibenziletilediaminli tuzi. Faqat mushakka, 1 haftada bir marta yuboriladi.

Bitsillin-3 – benzilpenitsillin natriyning novokainli tuzlari va bitsillin-1 ning teng miqdoridagi (100000 TB) yig'indisi. Faqat mushakka 1 haftada bir marta yuboriladi.

Bitsillin-5 – benzilpenitsillinning novokainli tuzi va bitsillin-1 ning 1:4 nisbatdagi yig'indisi. Mushakka 2 haftada bir marta yuboriladi. Yuqorida nomi keltirilgan penitsillinlar oshqozon shirasi tarkibidagi xlorid kislotasi ta'sirida va ichakdagi beta-laktamaza fermenti ta'sirida buzilishi sababli ichishga berilmaydi.

Beta-laktamaza (o'z tarkibida beta-laktam halqa saqlovchi penitsillinlar hamda sefalosporinlar, karbapenem va monobaktrimlar) beta-laktam halqasini buzuvchi β -laktamaza ferment ta'sirida parchalanadi. Shu sababli bu antibiotiklar guruhi beta-laktam antibiotiklari deb nomlangan.

Fenoksisimetilpenitsillin (penitsillin-V) tabiiy penitsillinlar ichida kislotaga chidamliligi hisoblanadi. Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 30–60% tashkil qiladi. Uning qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanish darajasi 80% ga yaqin. ya'ni faqat 20% sof holda qoladi. Shu sababli uni kam ishlatiladi.

Polisintetik penitsillinlar

Izoksazolpenitsillinlar. Oksatsillin, kloksatsillin, flukloksatsillin.

Bu guruhdagi dorilarni stafilokokklarga qarshi penitsillinlar deb ham yuritiladi. Yuqorida ko'rib chiqilgan beta-laktam penitsillinlar singari, bular ham metitsillinga chidamli stafilokokklarga ta'sir qilmaydi. Ularning ta'sir doirasi tabiiy penitsillinlarga

o'xshaydi, ulardan farqli o'laroq bular beta-laktamaza ishlab chiqaruvchi stafilokklarga ko'proq ta'sir qiladi.

Tabiiy penitsillinlardan o'zining quyidagi farmakokinetik ko'rsatkichlari bilan farqlanadi:

1) ularni venaga, mushakka ovqatdan 1–1,5 soat oldin ichishga ham berish mumkin. Kislotaga chidamsiz, shuning uchun ularni yuqorida ko'rsatilgan vaqtlarda ishlatish lozim va shu sababli ularning biologik o'zlashtirilishi keng diapazonda (30-50%) bo'ladi;

2) ularning plazma oqsili bilan bog'lanishi (90% dan) yuqori;

3) bular, ayniqsa oksatsillin organizmdan chiqishi ko'proq jigar orqali bo'lganligidan buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda ularning miqdori korreksiya qilinmaydi.

Amidinopenitsillinlar (amidinotsillin, pivaminotsillin, bakaminotsillin, asidotsillin)lar kiradi. Yuqoridagi guruh penitsillinlari singari bular ham ta'sir doirasi tor penitsillinlar hisoblanadi, biroq bularning ta'sir doirasi gramm (–) enterobakteriyalarga tarqaladi. Bularni ta'sir doirasini kengaytirish uchun izoksazolpenitsillinlar va tabiiy penitsillinlar bilan qo'shib bersa bo'ladi.

Benzilpenitsillinlardan farmakokinetik jihatidan farqi:

1) amidinotsillindan tashqari hammasini ichishga bersa bo'ladi. Ularning biologik o'zlashtirilishi yaxshi (40%). Ichishga beriladigan dori shakllari ichak bo'shlig'ida faol emas. amalda disbakterioz chaqirmaydi;

2) tarqalish hajmi ko'p. Gematoentsefal to'siqdan yaxshi o'tadi, hujayra ichiga kira olmaydi;

3) bularda mikroblarning ikkilamchi chidamligigi kuzatilmaydi.

Aminopenitsillinlar (bularga ampitsillin, amoksitsillin, talampitsillin, bakampitsillin, pivampitsillin)lar kiradi. Ta'sir doirasi keng (yuqorida sanab o'tilgan guruhdagi penitsillinlar ta'sir qiladigan mikroblarga ta'sir qiladi) antibakterial moddalar. Ular qo'shimcha listeriyalar, enterokokklarga, gemofil tayoqchaga, bordetcellarga, pilorik xelikobakter va gramm (+) bakteriyalar ko'proq sezgir, biroq ular β – laktamaza ishlab chiqaruvchi stafilokklarga ta'sir qilmaganligi. «gospital» infeksiya masalasini hal qila olmaganligi sababli ularning aralashmasini tutuvchi dori

shakllari ishlab chiqilgan ampioks (ampitsillin+oksatsillin), klona-kol-R (ampitsillin+kloksatsillin), unazin va uning ichishga beriladigan dori shakli sulatsillin. sultamitsin (ampitsillin+sulbaktam) β -laktamazani falajlaydi.

Aminopenitsillinlar benzilpenitsillinlardan quyidagi asosiy farmakokinetik ko'rsatkichlari bilan farqlanadi:

1) bu guruhdagi dorilarning hammasini ichishga berish mumkin. Ampitsillin ovqatdan 1–1.5 soat oldin beriladi. Uning biologik o'zlashtirilishi 40% ga yaqin; amoksitsillinni ichish ovqatga bog'liq emas, biologik o'zlashtirishi 70–80%. Uni flemoksin solyutab dori shaklining biologik o'zlashtirilishi 90% ni tashkil qiladi. Yuqori biologik o'zlashtirilishi sababli, dori ichak florasiga kam ta'sir qiladi, ya'ni disbakterioz chaqirmaydi. Dorining ichak shilliq pardasiga qitiqlovchi ta'sirini qisqartiradi, ya'ni dispeptik hodisalar chaqirmaydi. Ichishga berilgan dori miqdori samarasi shu miqdorni parenteral yuborilgandagiga teng. Solyutab tabletkasini bo'lish, chaynash va eritib ham ichish mumkin. bu uning qabulini osonlashtiradi, ya'ni qabul qilish tartibi buzilmaydi. Antibiotikni qabul qilish tartibining buzilishi uning samarasizligiga olib keladi.

Talam-, bakam- va pavampitsillinlar yetarli biologik o'zlashtirishiga ega, ichak bo'shlig'ida faol emas, shu sababli disbakterioz va dispeptik hodisalar chaqirmaydi:

2) ampitsillinlar 80% qon plazmasida sof ko'rinishda bo'ladi, ko'p to'qima va suyuqliklarga yaxshi kiradi. Meningitda ularning miya suyuqlig'idagi miqdori qon plazmasidagi miqdorining 70–95% ini tashkil qiladi;

3) sutka davomida kombinatsiyalashgan dori shakllari kiritilishi 2–3 marta teng.

Karboksipenitsillinlar (karbenitsillin, karfetsillin, karindatsillin, tikarsillin) ko'k-yiring bakteriyalarga qarshi antibiotiklardir. Stafilokokk bularga sezgir emas. Shu sababli ularni izoksazolpenitsillinlar bilan qo'shib berish lozim. Masalan: timctin (tikarsillin+klavulon kislotasi).

Farmakokinetik farqi: 1) karfetsillin va karindatsillin karbensillinning fenol va indanil efiri hisoblanadi. Bular ichishga

beriladi, biologik o'zlashtirilishi 40% ga yaqin. Karbensillin va tikarsillin ichakdan so'rilmaydi; 2) bular gematocensefal to'siqdan kam o'tadi; 3) sutka davomida 4 marta beriladi; 4) bularga mikroorganizmlar tezda o'rganib qoladi.

Ureidopenitsillinlarga azlotsillin, mezlotsillin, piperatsillin kiradi. Ko'k rangli tayoqchaga ta'sir qiluvchi antibiotiklar, eng faoli piperatsillin, uning preparati tazotsin (kileratsillin+tazabaktam) tazabaktam β -laktamaza ingibitori. Ta'sir doirasi jihatidan karboksipenitsillinlarga yaqin.

Farmakokinetik farqi: Hammasini mushakka, venaga yuborish mumkin. Piperatsillin 16% qon oqsillari bilan bog'lanadi; ularning chiqib ketishida buyraklar va jigarning o'rni katta; sutka davomida 3 marta yuboriladi: bularga mikroblarning ikkilamchi o'rganishi yuz beradi. Karboksi- va ureidinopenitsillinlar boshqa penitsillinlardan mikroblarning ikkilamchi o'rganib qolishi bilan farq qiladi.

Penitsillinlarning boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Penitsillinlarda – ishqorlar, og'ir metall va ishqoriy metallar, geparin, gentamitsin, linkomitsin, levomitsetin, tetrasiklin, amfoteritsin-V, immunoglobulinlar, barbituratlar, efillin va boshqa qator dorilar bilan farmatsevtik ziddiyatlik bo'lganligi uchun ularni alohida shprisda yuboriladi.

Makrolidlar, tetratsiklinlar, polimiksin–Mar samarasini kamaytiradi ular (farmakodinamik ziddiyatga) ega. Penitsillinlar aminoglikozidlar, sefalosporinlar, monobaktamlar bilan sinergist hisoblanadi.

Meningokokk, pnevmokokk yoki β -tipidagi gemofil tayoqchasi chaqirgan meningitda aminopenitsillinlar levomitsetin bilan sinergist hisoblanadi. Levomitsetin kasallikni keltirib chiqargan mikroblarga xalokatli ta'sir qiladi.

Butadion, furosemid va glukokortikoidlar penitsillinlarni ajralib chiqishini tezlatadi (farmakokinetik ziddiyatlik).

Salbiy ta'sirlari. Tabiiy penitsillinlar, izoksazolpenitsillinlar, amidopenitsillinlar, aminopenitsillinlar – keng terapevtik diapazondagi kam zaharli moddalar bo'lgani tufayli ularni katta miqdorlarda yuborish mumkin. Biroq katta miqdorlarda orqa miya

va miya suyuqlig'iga o'tib neyrotoksik ta'sir (gallutsinatsiya, alaxsirash, arterial bosimni nazorat qilishning buzilishi, talvasa tutishi) kabi salbiy ta'sirlar ko'rsatishi mumkin. Ularning bu ta'siri ostida gamma-aminomoy kislota bilan raqobati yotadi.

Karboksi-, ureidopenitsillinlar tor doiradagi penitsillinlarga kirib, ular allergik reaksiyalar, neyrotoksik simptomlar, o'tkir interstitsial nefrit, disbakterioz, trombotsitopeniya, leykopeniya, cozinofiliya, gipokaliyemiya va gipokalgistiya, gipernatriyemiya chaqirishi mumkin. Shu sababli ularni miqdorlash qattiq nazorat qilishni talab qilinadi. Klavulon kislota saqllovchilari jigarni o'tkir zaharlashi mumkin.

Ishlatilishi. Penitsillinlar ularga sezuvchan mikroblar chaqirgan kasalliklar (yuqori nafas yo'llari kasalliklarida, angina, skarlatina, otit, sepsis, septik endokarditlar, zaxm, so'zak, meningit, siydik yo'llari kasalliklarida) ishlatiladi.

16.1.2. Sefalosporinlar

Sefalosporinlarning 4 xil guruhi farq qilinadi. Ularni bunday guruhlariga bo'lish asosida ularning ta'sir qilish doirasi va farmakokinetik ko'rsatkichlari asosiy o'rin tutadi. Shu bilan bir vaqtda ular β -laktam stafilokokklarga chidamliligi bilan xarakterlanadi va benzilpenitsillinlarga chidamli mikroblar shtammlariga ta'sir qiladi. Sefalosporinlar bilan boshqa beta-laktam antibiotiklar o'rtasida allergiya rivojlanish xavfi bor (penitsillinlar, karbopenem, monobaktamlar).

Farmakodinamikasi. Ular penitsillinlar singari mikroblar hujayra qobig'i sintezini bo'linish davrida buzadi. Sefalosporinlar keng doirali antibiotiklar hisoblanadi.

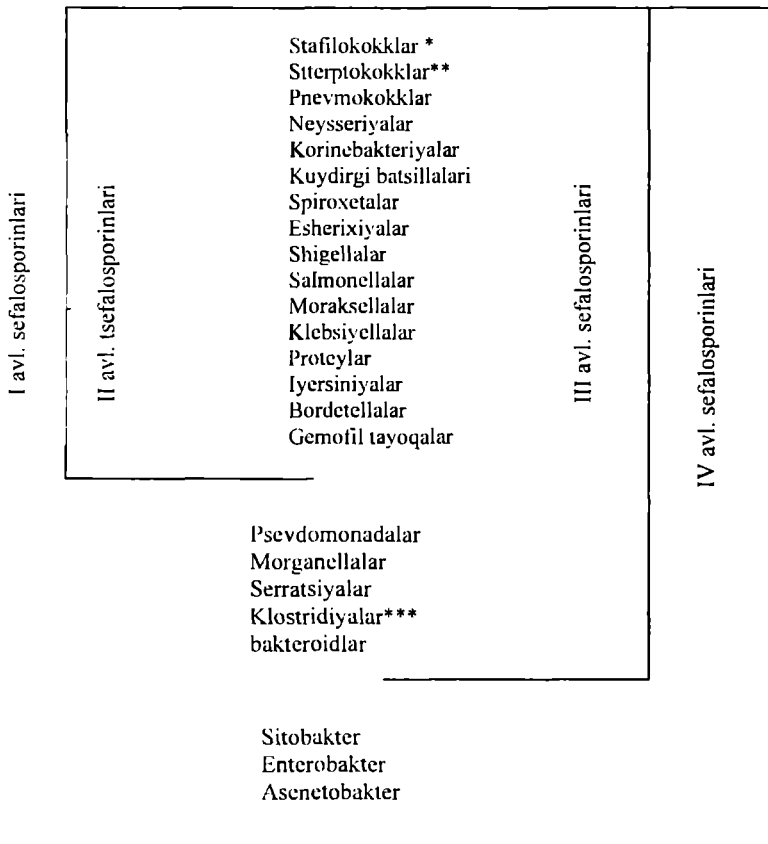
Sefalosporinlarga ikkilamchi rezistentlik asta-sekin taraqqiy qiladi. Har xil turdosh sefalosporinlar bir-biridan farqlanadi.

I avlod sefalosporinlariga: 1) sefaloridin (seporin)* sefalotin (keflin), sefazolin (kefzol), sefapidin, sefatsitril (sefalospor)lar kiradi. Bu dorilar asosan mushakka, venaga yuboriladi;

* Kitobda dorilarning generik (xalqaro nomlari), qavsda esa patentlangan nomi keltirilgan.

2) ichish uchun beriladigan sefalosporinlar sefaleksin (kefleks, ospeksin, seporeks), sefadroksil (ultratsen, duratsef), sefradin (velotsef). Soʻnggi dorini mushak va venaga ham yuborish mumkin.

I avlod sefalosporinlar taʼsir doirasi 16.3-rasmda keltirilgan.



16.3-rasm. Sefalosporinlarning taʼsir doirasi.

* Metitsillinga rezistent stafilokokklardan tashqari.

** Enterokokklardan (*Str. faecium*, *str. faecalis*) tashqari.

*** *Cl. difficile* dan tashqari.

I avlod sefalosporinlariga gramm (+) bakteriyalar va kokklar, kamroq gramm (-) bakteriyalar sezuvchan hisoblanadi.

Samaradorligi va ta'sir doirasini kengaytirish uchun ularni amidopenitsillinlar, monobaktamlar, aminoglikozidlar va boshqa antibakterial dorilar bilan birga ishlatish mumkin.

II avlod sefalosporinlar: 1) mushakka, venaga yuborish uchun: sefuroksim (ketotsef, zinasef), sefamandol (mandol, lekasef), seloksitin (mefoksin, mefoksitin), sefotetan (setofan), sefotiam (galospor), sefonitsid (monotsid), seforanid (pretsef), sefmetazol, sefatidin, sefaloglitsin, sefatrizin; 2) ichishga beriladiganlari: sefuroksim (zinnat), sefaklor (seklar, seflor, versef, alfaset), sefaprozil, lorakarbef.

II-avlod sefalosporinlarining ta'sir doirasi I avlodnikiga o'xshash, biroq gramm (-) mikroblarga ta'siri kuchliroq. Undan tashqari, sefoksitin va sefotetanning bakteroidlarga, sefamandolni esa, metilpenitsillinlarga chidamli stafilokokklarga ta'siri aniqlangan.

Ta'sir doirasini kengaytirish va samaradorligini oshirish uchun ularni izoksazolpenitsillinlar, aminoglikozidlar va boshqa antibakterial dorilar bilan qo'shib ishlatiladi.

III avlod sefalosporinlari: 1) parenteral yo'l bilan yuboriladiganlari – sefotaksim (klaforan), seftazidim (fortum, kefadim, tazidim, tizasef), seftriakson (rotsefin, longatsef), sefoperazon (sefobid), seftizoksim (epotselin, sefizoks), moksalaktam (moksam, lamoksef), sefmenoksim (sefmaks), sefsulodin (sefomonid), sefodizim, latamoksef; 2) ichishga beriladiganlari – sefksim (sefspan), sefetamet pivoksil, sefpodoksim, proksetil, seftibuten (sedeks).

III avlod sefalosporinlari ta'sir doirasi I va II avlod sefalosporinlariga nisbatan keng va gramm (-) bakteriyalar tomon kengaygan (16.3-rasm). III avlod sefalosporinlari ham gramm (-) betalaktamaza bakteriyalariga yaxshi ta'sir qiladi.

Bularning ko'pchiligiga psevdomonadalar, serrasiyalar va anaeroblar sezuvchan. III avlod sefalosporinlari ta'sir doirasini kengaytirish va samaradorligini oshirish uchun ularni tabiiy penitsillinlar, izoksazolpenitsillinlar, aminopenitsillinlar, karboksi-va ureidopenitsillinlar bilan qo'shib ishlatish kerak.

IV avlod sefalosporinlari: sefpirom (keyten), sefepim, sefklidin, sefkinom, sefzopropan, sefozeliz. Hammasi mushakka va venaga yuboriladi. Ularning ta'sir doirasi I .II va III avlod sefalosporinlardan keng (16.3-rasm). Gramm (+) va gramm (-) bakteriyalarga bir xil samarali ta'sir qiladi. IV avlod sefalosporinlari ko'p dorilarga o'rganib qolgan mikroblarga ta'sir qiladi. Mikrobdagi penitsillin bog'lovchi oqsillarga juda o'xshashligi sababli ular bilan birikib, zardob oldi periplazmatik bo'shliqda yuqori miqdor hosil qiladi. Ular bakteroidlarga ta'sir qilmaydi, shu sababli ta'sir doirasini kengaytirish uchun ularni karboksi-va ureidopenitsillinlar va metronidazol bilan birga qo'shib ishlatish mumkin. Pseudomonadlarga ta'sirini kuchaytirish uchun ularni aminoglikozidlar, karboksi- va ureidopenitsillinlar bilan qo'shib ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Ichishga beriladigan sefalosporinlarning biologik o'zlashtirishi 50% dan 90% gacha boradi va ovqat qabuliga bog'liq emas. Biroq, ular qon oqsili bilan bog'lanish darajasi bo'yicha bir biridan farq qiladi. Masalan, sefotaksim va seftriakson (III avlod sefalosporinlari). Sefotaksim qon oqsili bilan 20–40% ga bog'lansa, seftriakson – 80–95% ga bog'lanadi. Avlod ichidagi dorilarning tarqalish hajmi ham katta farq qiladi. Umuman olganda III avlod sefalosporinlari, IV avlod, ayniqsa II avlod vakillariga nisbatan to'qimalarga (masalan, suyak va gematotsenfalik to'siqlardan) yaxshi o'tadi (16.1-jadval).

16.1-jadval

Ichishga tavsiya etiladigan ba'zi sefalosporinlarning farmakokinetik ko'rsatkichlari

Avlodlar	Preparatlar	Biologik o'zlashtirilishi, %	Qon zardobi oqsillari bilan birikishi, %	Yarim chiqib ketish davri ($t_{1/2}$, ch)	Preparatlarni qabul qilish oralig'i
I	Sefadroksil	90	20	1,1–1,5	Sutka davomida 0,5 g 2 mahal;

	Sefaleksin	90	5-15	0,9-1,3	1 g mahal 1 g har 6 soatda
II	Sefaklor	50	20-25	0,7-0,8	0,25-0,5 g har 8-12 s
	Sefurokim aksetil	52	~ 50	1,2-1,7	
III	Sefiksim	50	65	2,6-3,4	Sutka davomida 0,2 g 2 mahal; 0,4 g 1 mahal 0,2-0,4 g 2 mahal
	Sefpodoksim	52	40	2,2-2,5	

Ularining qondagi shifobaxsh miqdorini saqlanish davomiyligi bilan ham farq qiladi. Shunday qilib, I avlod vakillarini to'qimalardagi saqlanish vaqti 3-4 s (sutkasiga 6 marta yuboriladi). II avlod vakillarini 6-8 s (ularni 3 marta beriladi), III avlod vakillarini 12-14 soat (1-2 marta) va nixoyat IV avlod vakillarini 8-12 soat (2-3 marta) yuboriladi. Faqat sefalotin (30%) va sefotaksim (40%) jigar va buyraklarda qisman faol metabolitlar hosil qilib, deatsetillanadi. I avlod vakillari kanalchalar sekretsiyasi yordamida chiqarilgani sababli ular, bir muncha nefrotoksik hisoblanadi. II va IV avlod dorilari ko'ptokchalar filtratsiyasi yordamida chiqariladi. IV avlod vakillarining organizmdan chiqishida jigar ham ma'lum darajada o'rin to'tadi. III avlod dorilari jigar va buyraklar orqali chiqadi. Shu sababli buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda ular miqdorini korreksiya qilish shart emas, faqat og'ir buyrak yetishmovchiliklarida ($Sl_{kr} < 30$ ml/daqqa) bo'lganda IV avlod dorilari miqdorini kamaytirish kerak bo'ladi.

Sefalosporinlarning boshqa guruh dorilar bilan o'zaro ta'siri. I avlod sefalosporinlari nefrotoksik dorilar (polimiksinlar, amfoteritsin-B, furosemid, etakrin kislotasi, indometatsinlar) bilan birga tavsiya etilmaydi.

Sefalosporinlar va aminoglikozidlarni bitta shprisda yuborib bo'lmaydi, o'zaro kimyoviy ta'sir natijasida faolsiz birikmalar hosil bo'ladi va cufillin bilan dori cho'kmaga tushadi.

Salbiy ta'sirlari. I avlod sefalosporinlarining terapevtik ta'sir doirasi katta, xavfi kamroq, shu sababli poliklinika sharoitida ishlatiladi. II, ayniqsa III va IV avlod sefalosporinlarni miqdorlash chegaralangan bo'ladi.

1. Teridagi toshmalar, tana haroratining ko'tarilishi, cozinofiliya ko'rinishidagi allergik reaksiyalar 18% bemorlarda uchraydi. Kesishma («perekretnaya») allergiya xavfi bor.

2. Parenteral (mushakka yuborilganda og'riq bo'ladi, novokainda eritib yuborish kerak), venaga yuborilgandada flebitlar kelib chiqadi, shu sababli dorini sekinlik, yaxshisi tomchilab yuborish kerak. Ichishga berilganda ko'ngil aynishi, qayt qilish, oshqozon sohasida og'riq, ich ketish ko'rinishidagi dispeptik belgilar kuzatilishi mumkin.

3. Nefrotoksik ta'siri I avlod dorilaridan sefaloridin va sefalotin ishlatilganda uchraydi (bu dorilar kanalchalar reabsorbsiyasi ishtirokida ajratiladi). Bunda monoooksigenaza tizimi ta'siri ostida proksimal kanalchalar cpitcliysini buzuvchi epoksidlar hosil bo'ladi.

4. Nistagm, nerv o'tkazuvchanligining buzilishi, gallutsinatsiya, talvasa tutish kabi neyrotoksik simptomlar uchrashi mumkin (gamma-oksimoy kislotasi bilan sefalosporinlar orasidagi mos kelmaslik natijasida) va trombositopeniya, neytropeniya, koagulopatiyalar ro'y beradi, bularning to'planib qolishidan bo'ladi. Qon oqishi sefalosporinlarning K-vitami siklida qatnashuvchi epoksidreduktazalarning II va III avlod sefalosporinlari falajlashi natijasida kelib chiqadi.

5. Gepatotoksik ta'siri ALT, AST, ShF fermentlari va bilirubinning qonda ko'payishi (ayniqsa I yoshgacha bo'lgan bolalarda), sariqlik bilan namoyon bo'lishi mumkin.

6. Antabusga o'xshash ta'siri. Asetilaldegidni parchalovchi degidrogenaza faolligini buzadi. Shu sababli sefalosporinlar qabul qilinayotganda spirtli ichimliklar ichish mumkin emas.

7. Sefalosporinlar ichishga berilganda disbakterioz kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. 1. Nafas yo'llari kasalliklari (pnevmoniya, o'pka abscesslari, plevritlar), jumladan benzinpenitsillinlarga chidamli stafilokokklar keltirib chiqargan kasalliklar.

2. Meningokokklar, pnevmokokklar, gemofil tayoqchalar, B-guruh streptokokklari chaqirgan meningitlar. Gematoensefal to'siqdan yaxshi o'tadigan III avlod sefalosporinlari ishlatiladi.

3. Chaqaloqlarni intensiv davolash. Enterokokklar va listeriylarga ta'sir doirasini kengaytirish maqsadida aminopenitsillinlar bilan birgalikda ishlatiladi.

4. Suyaklar, bo'g'imlar, teri va yumshoq to'qimalar yuqumli kasalliklari. III va IV avlod (to'qimalarga yaxshi kiruvechi) sefalosporinlari tavsiya etiladi.

5. Ichak tayoqchalari, klebsiyella, protey, streptokokk va boshqa mikroblar chaqirgan siydik yo'llari kasalliklarida II va III avlod vakillari, chunki bu avlod dorilari siydik bilan o'zgarman holda yaxshi ajralib chiqadi.

6. Kasalxona infeksiyasini davolash uchun, qo'zg'atuvchisi aniq bo'lmagan septitsemiyalar va tana haroratining ko'tarilishi. Bu vaziyatlarda tanlov dori IV avlod sefalosporinlari hisoblanadi.

16.1.3. Karbapenemlar. 2 guruhga bo'linadi. I avlod dorilariga (imipenem, tienam, primaksin), II avlod dorilariga meropenem (mcrone) kiradi. Tienam va primaksinlar (imipenem va silastatinni 1:1 nisbatdagi) aralashmasi. Silastatin – imipenemni buyraklarda buzadigan I – dehidrogenaza fermentini falajlaydi. Meropenem esa bu ferment ta'sirida buzilmaydi.

Farmakodinamikasi. Karbapenemlar mikroblar hujayrasining bo'linish (mitoz) davrida buzadigan beta-laktam dorilardir. Bularning boshqa guruhdagi dorilardan farqi quyidagilar. Bular boshqa guruh beta-laktam dorilariga nisbatan mikroblar hujayrasiga yaxshi kiradi. Karbapenemlar, penitsillinlar, sefalosporinlar, monobaktamlar, tetrasiklinlar, levomitsetin singari faqat F-porin membrana oqsillarini emas, balki maxsus (spetsifik) D₂ – oqsillarni ham bog'laydi, chunki bularning molekulari maydaroq. Ular penitsillinlarni bog'lovchi oqsillar turlariga juda yaqin. Ba'zi bir mikroblar shtammlari (enterokokklar, pnevmokokklar) ishlab chiqaradigan 2-raqamli penitsillin bog'lovchi oqsillarni ham bog'lab oladi.

Yuqorida keltirilgan karbopenemlar ta'sir mexanizmining o'ziga xosligi ular ta'sir doirasini kengligiga mosdir. Bular bakteriotsid ta'sir qiladi.

Karbapenemlarning o'ziga xos tomonlaridan biri ularning doridan keyin 7–10 soat davom etadigan samarasi bo'lib, bu davrda mikroorganizm ko'paya olmaydi, makroorganizm esa mikrobgga qarshi himoya kuchini safarbar qilib infeksiyani yengadi. Boshqa beta-laktam antibiotiklardan farqli o'laroq karbapenemlarning «doridan keyingi samarasi» gramm (+) va (–) bakteriyalarga qaratilgan. Yana bir farqi, karbapenemlarning gramm (–) bakteriyalarni endotoksin ishlash va chiqarish qobiliyatini to'xtatishi bo'lib, bu o'z navbatida turli og'ir gemodinamik buzilishlarga olib kelmaydi.

Ta'sir doirasi. Karbapenemlar juda keng doiradagi antibakterial moddalar hisoblanadi. Ular gramm (+) va (–) aerob va anaerob bakteriyalarga, hatto (enterokokklar, listeriyalar va *Cl. difficile*) larga ham ta'sir qiladi.

Tienam va primaksinga nisbatan tillarang, epidermal, saprofit, koaguloncgativ stafilokokklarga 2–4 marta kamroq, samara gramm (–) entobakteriya va psevdomonadlarga nisbatan 2–8 marta yuqori samaraga ega.

Biroq, xlamidiyalar, mikoplazmalar, korinebakteriyalar, sil va lepra tayoqchalarida, flavobakteriyalarda, *Enterococcus faecium*, psevdomonad (*Pg. serasia* va *Xanthomonas maltophilia*), metilrezistent stafilokokklarda va zamburug'larda karbapenemlarga nisbatan birlamchi (tabiiy) chidamlilik mavjudligini e'tiborga olish kerak.

Karbapenemlarga psevdomonadlar, tilla rang va epidermal stafilokokk va asinetobakterlardan tashqari, mikroblarda ikkilamchi chidamlilik kam va sekin taraqqiy qiladi. Karbapenemlar boshqa beta-laktam antibiotiklarga nisbatan xromosom beta-laktamazalar hosil bo'lishini kuchaytiradi. Shu sababli ularni sefalosporinlar, penitsillinlar va monobaktemlar bilan birga berib bo'lmaydi va shuningdek karbapenemlar olgan bemorga yuqoridagi guruhdagi antibiotiklarni berib bo'lmaydi.

Karbapenemlar gramm (+) flora va bakteroidlarga qarshi eng kuchli antibiotiklar, gramm (-) floralar uchun ftorxinollarga nisbatan kuchsizroq.

Farmakokinetikasi. Ularni venaga, mushakka yuboriladi. Yuborish oldidan natriy gidrokarbonat bufer eritmasida eritiladi va 5–7 daqiqa davomida yuboriladi. Dorini tomchilab yuborish uchun uni osh tuzining yoki glukozaning izotonik eritmasida eritiladi va 30–60 daqiqa davomida yuboriladi. Mushakka yuborilgan dorilar faqat mushakka yuborilishi kerak. Yuborishdan oldin dorini 1% lidokain yoki firma tomonidan chiqarilayotgan maxsus erituvchida eritiladi. Tayyorlangan suspenziya sovutgichda 4 soatdan ortiq saqlanmaydi. Mushakka yuboriladigan dorining biologik o'zlash-tirilishi 75% ga teng.

Tienam 15–25%, primaksin va meropenem 20% gacha qon oqsillari bilan birikadi. Shu sababli dori yuborilgach qonda uning yuqori darajada sof miqdori kuzatiladi va to'qimalarga yaxshi kiradi. Ularning tarqalish hajmi katta, gemodializ davrida organizmdan tez chiqariladi, bu dorilardan zaharlanganda buni yodda tutish kerak. Meropenem boshqalariga nisbatan markaziy asab tizimiga yaxshi kiradi. Yarim chiqib ketish vaqti venaga yuborilganda 1 soatga (chaqaloqlarda – 2 s), mushakka yuboril-ganda esa 2,6 soatga teng. Tienam, primaksin venaga 4 marta, meropenem esa 3 marta, mushakka 2 marta yuboriladi.

Imipenem buyrak proksimal kanalchalari jiyagidagi ishqoriy muhit degidropeptidaza ta'sirida zaharli metabolitga aylanadi. Shu sababli tarkibida degidrogenaza 1 ingibitori saqlovchi tienam va primaksin ishlatiladi. Morepenem o'zining kimyoviy tuzilishiga ko'ra nefrotoksik metabolitlar hosil qilmaydi.

Tienam, primak – 50%, meropenem 70% koptokchalar filtratsiyasi va kanalchalar sekretsiyasi yordamida o'zgarmagan ko'rinishda buyraklar orqali chiqariladi. Buyrak yetishmovchiligida venaga yuborilayotganda agar Cl kp < 80 ml / daqiqa: mushakka yuborilayotganda Cl kp < 30 ml / daqiqa bo'lganda dori yuborish tartibini o'zgartirish kerak.

Biroq, karbapenemlarni kreatinin klirensi ($Cl_{kr} < 5$ ml/daq.) bo'lgan holatlarda, bemorga gemodializ o'tkazilayotganda yuborsa bo'ladi.

Karbapenemlarning boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Mos kelmasligi bois karbapenemlarni boshqa beta-laktamaza antibiotiklari bilan yuborilmaydi. Bitta shprisda boshqa dorilar bilan (farmatsevtik ziddiyat sababli) yuborib bo'lmaydi.

Salbiy ta'sirlari. Ular katta terapevtik ta'sir doirasiga ega bo'lgan, kam zaharli dorilar.

1. Mushakka yuborilgan joyda og'riq, venada – vena qon tomirlarining qattiqlashuvi, tromboflebitlar kuzatiladi.

2. Toshmalar, eozinofiliya ko'rinishidagi allergik reaksiyalar. Boshqa beta-laktam antibiotiklardan keyin bularga chidamlilik kam kuzatiladi.

3. Kandidalar.

4. 1% ga yaqin bemorlarda siydik qizil rangga bo'yaladi.

5. Imipenem ko'proq nefrotoksik ta'sir qiladi.

6. Tienam yoki primaksinni venaga yuborilganda buyrak va markaziy asab tizimi faolligi buzilgan bemorlarda bo'shshish yoki mushaklar tonusining oshishi, sezgining o'zgarishi, talvasalar, entsefalopatiyalar kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Boshqa antibakterial dorilar samarasiz bo'lgan hollarda bular zaxira dorilari hisoblanadi.

1. Jarrohlik amaliyotida uchraydigan acrob-anaerob mikroblar assotsiatsiyasi chaqirgan abdominal kasalliklar.

2. Tug'uruqdan, abortdan, ginekologik jarrohlik operatsiyalaridan keyin uchraydigan infeksiyalar.

3. Chaqaloqlarni intensiv davolash (tana haroratining $38^{\circ}C$ dan yuqori, S-reaktiv oqsil miqdori 2 mg/dl, yetilmagan neytrofilarni yetilganlariga nisbati 0.2 teng bo'lganda; meningit borligiga shubxa qilinganda).

4. Siydik yo'llarining asoratli infeksiyalari.

5. Suyaklar, bo'g'imlar, teri, yumshoq to'qima asoratli infeksiyalari.

6. Zotiljam, sepsis, neytropeniyasi bor bemorlarda uchraydigan infeksiya, meningit.

16.1.4. Monobaktamlar. Azitreonam (azaktam) kiradi.

Farmakodinamikasi. Aztreonam ko'payish (mitoz) davrida mikroob qobig'i sintezini buzadi. Bakteriotsid ta'sir qiladi. Keng rN intervalida faol hisoblanadi.

Ta'sir doirasi. Tor, gramm (-) bakteriyalar (gemofil tayoqchasi. neyссерiyalar, moraksellar, morgancellar, protocylar, providensilar, klebsiyellalar, esherixiyalar salmonellalar, shigellalar, enterobakter, serratsilar, iyersinozalar, psevdomonadlar). Ikkilamchi rezistentlik (chidamlilik) kam uchraydi. Sefalosporinlar bilan monobaktamlar orasida kesishma chidamlilik yozilgan.

Farmakokinetikasi. Aztreonam mushakka va venaga yuboriladi. Biologik o'zlashtirilishi 100%. Qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanishi – 60% ga teng. Preparat a'zolar va to'qimalarga yaxshi tarqaladi. Miya to'qimasidagi miqdori qon plazmasidagi miqdorini 17% iga teng. bronxlar shilimshig'i, homila oldi suyuqlig'iga ham kam kiradi.

Gemodializ va peritoneal dializ davrida qon zardobidan yaxshi chiqadi. Yarim chiqish vaqti 2,4 soat (chaqaloqlarda 5,7 s). Sutkasiga 3×4 marta (2 haftalik chaqaloqlarga 2 marta) yuboriladi. Buyraklar orqali o'zgormagan holda chiqib ketadi. Buyrak yelishmovchiligida, chaqaloqlarda kiritish tartibini yoki miqdorini kamaytirish kerak.

O'zaro ta'siri. Aztreonamni boshqa dorilar bilan bitta shprisda yuborib bo'lmaydi (farmatsevtik ziddiyatlik kuzatiladi). Aztreonam aminoglikozidlarga qaraganda aminopenitsillinlar samaradorligini ko'proq kuchaytiradi.

Salbiy ta'sirlari. Kam zaharli. 1. Toshmalar, eozinofiliya ko'rinishidagi allergik reaksiyalar; 2. Protrombin indeksining susayishi (kamayishi); 3. Jigar fermentlarining (ALT, AST, ShF) faollashuvi; 4. Venaga yuborilganda flebit; 5. Ko'ngil aynishi, ich ketishi; 6. Disbakterioz; 7. Psevdomembranoz kolit.

Ishlatilishi. Aztreonam kam zaharli bo'lgani uchun aminoglikozidlar o'rnini to'lato'kis bosishi mumkin. Uni boshqa antibiotiklar bilan birga sepsis, peritonit, siydik chiqarish a'zolari kasalliklarida, yumshoq to'qima, teri, bronx o'pka infeksiyalarida, ba'zan meningitda ishlatiladi.

16.2. Makrolidlar – kimyoviy strukturasi mikrotsiklik lakton (eritromitsin) va azalidlar (azitromitsin) saqlovchilar antibiotiklar.

Makrolidlarni uch avlodi olingan: 1-avlod eritromitsin, oleandomitsin; 2-avlod spiramitsin (rovamitsin), roksitromitsin (rulid), klaritromitsin (klatsid), midekamitsin (makropen), diritromitsin (dinabak); 3-avlod azitromitsin (sumamed)* Azitromitsin kimyoviy tuzilishiga ko'ra azamidlarga kiradi.

Bularning bo'linishi asosida ularning ta'sir doirasi, farmakokinetik xarakteristikasi va salbiy ta'sirlari yotadi.

Farmakodinamikasi. Makrolidlar ribosomalar 50-S subbirlikda atrofida RNK sintezini bloklay, bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi.

Ta'sir doirasi keng. Yuqori sezuvchan mikroblarga bakteriotsid ta'sir ko'rsatadi: gramm (+) kokklar (metitsilliga sezuvchan stafilokokklar, streptokokklar, pnevmokokklar), gramm (+) bakteriyalar (korinebakteriyalar), gramm (–) bordetellilar, maroksellilar, xlamidiylar va mikoplazmalar. Qolgan mikroblar (neyserialar, leginellar, gemofil tayoqchalarga, brutsellalar, trepanemalar, klostridiyalardan rikketsiyalar)ga bakteriostatik ta'sir qiladi. 2- va 3-avlod makrolidlar ta'sir doirasi kengroq. 2-avlod doirasi jozamitsin va kloritromitsinlarga xelikobakter pilorining yuqori sezuvchanligi aniqlangan; spiramitsinga – toksoplazmalarni yuqori sezuvchanligi aniqlagan. 2- va 3-avlod dorilari gramm (–) bakteriyalar; kampilobakter, listeriy, gardnerell kabi ba'zi mikobakteriyalar sezuvchan.

Makrolidlarga ikkilamchi rezistentlik tez kuzatiladi, shu sababli ularni 7 kungacha yuborish tavsiya etiladi, yoki boshqa guruhdagi antibiotiklar bilan birga ishlatish kerak. Mikroblarning bittasiga chidamli bo'lib qolsa, bu hodisa boshqalariga, hatto boshqa guruh dorilariga mikomitsin, klindamitsin va beta-laktamazadan buziladigan streptokokklarga ham xos.

Farmakokinetikasi. Eritromitsin fosfat va spiramitsinlarni venaga yuborish mumkin. Hammasini ichishga berish mumkin.

* Kitobda dorilarning generik (xalqaro nomi) qavsda esa patentlangan nomi keltirilgan.

Biologik o'zlashtirilishi 30–70%. Bulardan oleandomitsin va 2-, 3-avlod dorilari kislotaga chidamli, shu sababli ularni ovqatdan oldin yoki keyin berishning farqi yo'q. Tabletkasini «borjom» yoki soda eritmalari bilan ichish tavsiya qilinadi.

Ichilganda dorining qondagi yuqori miqdori 1,5–2 soatdan keyin kuzatiladi. Ko'p makrolidlar qon plazmasi oqsillari bilan 60–70% ga bog'lanadi. Biroq dorilar oqsildan oson ajraladi va to'qimalarga o'tadi. 2- va 3-avlod dorilari eritromitsin va oleandomitsinga nisbatan to'qimalarga yaxshi tarqaladi. Makrolidlar adenoidlar va bodomcha bezlar to'qimasiga, o'rta va ichki quloq suyuqliklariga, bronxlar sekretiga, balg'amga, plevral, peritoneal, sinovial suyuqliklarga, teriga yaxshi kiradi. Ular fagotsitar hujayralarda to'qimadan tashqari suyuqliklarga nisbatan 13–20 marta ortik to'planadi. Makrolidlar fagotsitozni tezlashtiradi. Bu holsizlangan bemorlarda kasallik qaytalanishining oldini oladi, makrolidlarning makrofaglar bilan bog'lanishini ularni infeksiya o'chog'iga tashlashda katta amaliy ahamiyatga ega.

Makrolidlar yo'ldosh orqali o'tadi, ularning homila qonidagi miqdori ona qonidagi miqdorining 20–25% ini tashkil qiladi. Kam zaharliliigi uchun ularni kerak bo'lganda homilador onada qo'llash mumkin. Ko'krak sutiga yaxshi to'plangani uchun emizishni vaqtincha to'xtatishni talab qiladi. 1-avlod dorilarining qondagi ta'sir miqdori – 6 soat; 2-avlodni 8–12 soat; 3-avlodniki 20 soat davom etadi. Shu sababli bularni sutka davomidagi kiritishlar soni 4, 2–3 va 1 martani tashkil qiladi. 2- va 3-avlod dorilarini qonda uzoqroq bo'lishiga sabab, ularning to'qimalarga va hujayralarga yaxshi kirishi va uzoq saqlanishi, kuchli enterogepatik sirkulatsiyasidir.

Makrolidlar jigar sekretsiyasi va safro suyuqlig'i bilan chiqariladi. Bu safro suyuqlig'i reologiyasini buzishi mumkin. 1-avlod dorilari jigar monoooksigenaza fermentlarini falajlashi mumkin, 2-avlod dorilari (spiramitsindan tashqari) bu tizimga kam, 3-avlod dorilari esa butunlay ta'sir qilmaydi. Shu sababli jigar faoliyatining buzilishi ularning to'planishiga sabab bo'lishi mumkin.

Siydik bilan, yuborilgan dorining faqat 2–3% gina chiqadi. Venaga yuborilganda siydikdagi miqdor 12–15% gacha oshishi

mumkin. Bu miqdor siydik yo'llaridagi mikroblar o'sishini to'xtatish uchun yetarli, biroq siydikni ishqorlash darkor. Eritromitsinning qondan yarim chiqish vaqti – 1,2–2,6 soat, 2- va 3-avlod dorilar uchun bu vaqt biroz ko'proq.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Makrolidlarni B guruh vitaminlari, askorbin kislotasi, sefalotin, tetratsiklinlar, levomitsetin, geparin, difenin bilan bitta shprisda yuborib bo'lmaydi (farmatsevtik ziddiyatlik kuzatiladi).

Makrolidlarni terfenadin va astemizol bilan ishlatilganda gepatotoksik ta'siri kuchayadi. Levomitsetin ham RNK sintezini ribosoma 50-S subbirlilik siklida buzgani uchun bular orasida mos kelmaslik kuzatiladi va antimikrob ta'siri susayadi, shuning uchun birga ishlatib bo'lmaydi.

1-avlod makrolidlari o'tib ketuvchan ototoksik va nerv-mushak blokini paydo qilgani uchun ularni aminoglikozidlar, polimiksinlar, glikopeptid va polien antibiotiklari bilan birga ishlatilganda yuqorida nomi keltirilgan salbiy ta'sirlari ko'payishi mumkin.

1-avlod makrolidlari, kamroq 2- va 3-avlod makrolidlari tomonidan jigardagi monooksigenaza fermenti tizimi ishi buzilishi mumkin, bular bilan birga ishlatilayotgan ba'zi bir dorilar (teofillin, levomitsetin, bromokriptin, varfarin, simetidin, karbamazepin, digidroergotamin, antipirin, metilprednizolon va b.lar)ning organizmdan chiqib ketishi susayadi va ularning salbiy ta'sirlari kuzatilishi mumkin.

Makrolidlarni boshqa ta'sir mexanizimli bakteriostik dorilar, masalan, tetratsiklinlar (RNK sintezini ribosoma 30-S subbirligida buzuvchi) yoki sulfanilamidlar (paraaminobenzoy kislotasi raqobatchilari) bilan qo'shib ishlatish mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Kam zaharli. Quyidagi salbiy ta'sirlari uchrashi mumkin: 1) ko'ngil aynishi, qayt qilish, ich ketishi; 2) stomatit va gingivitlar; 3) xolestaz; 4) venaga yuborilganda flebitlarning oldini olish uchun dorini osh to'zining yoki glukoza eritmasining izotonik eritmalarida eritib (1 mg preparat 1 ml erituvchida) tomchilab 30–60 daqiqa mobaynida yuborish tavsiya etiladi.

Ishlatilishi. 1. Penitsillinlar va sefalosporinlarni ko'tara olmaydigan bemorlarga (bronxit, tonzillit, otit, sinusitlar: limfangit, mastitlarda) tavsiya etish mumkin. 2. Ko'k yo'tal va difteriya. 3. Xlamidiyalar chaqirgan konyunktivitlar surtma ko'rinishida: a) zotiljam, ayniqsa, xlamidiyalar chaqirgan chaqaloqlar zotiljamida; b) mikoplazmalar zotiljamida; d) legionellalar, maroksellalar chaqirgan zotiljamda. 4. Birlamchi zaxm va so'zakda. 5. Xoletsistitlar, xolangitlar, enteritlar, kolitlar. 6. Toksoplazmoz (spiramitsin). 7. Urogen infeksiya.

16.3. Tetratsiklinlar – kimyoviy strukturasi 4 kondensatsiyalangan 6 a'zoli sikl tuzilishga ega (tetratsiklinlar).

Tetratsiklinlar. Tabiiy (terramitsin, tetratsiklin) va yarimsintetik metatsiklin (rondomitsin), doksitsiklin (vibramitsin, penidoks), minotsiklin (minotsin) tetratsiklinlar farqlanadi.

Farmakodinamikasi. Ribosomalarni 30-S subbirlik davrida RNK sintezini buzadi. Bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi.

Ta'sir doirasi. Keng va hamma tetratsiklinlar uchun bir xil. Stafilokokklar, enterokokklar, korinobakteriyalar, *Ps aeruginosa*, *Ps cepacia* va *Xanthomonas maltophilia*, sitobakter, enterobakter, asinobakter, protey, serratsiyalar, sil tayoqchasi va moxov *Cl. difficile*, bakteroidlar, V «tip» gemofil tayoqchasi, zamburug'lar – bular chidamli shtamm hosil qiladigan mikroblar qatoriga kiradi. Tetratsiklinlar ta'sir doirasi levomitsetinga o'xshaydi. Levomitsetindan ularning farqi bular bakteroidlarga, gemofil tayoqchasi, *Ps cepacia* va *Xanthomonas maltophilia* larga ta'sir qilmaydi.

Doksitsiklin xelikobakter pilorusga ta'sir qiladi.

Tetratsiklinlarga ikkilamchi mikroblarning o'rganib qolishi sekinlik bilan rivojlanadi. Bu hodisa (minotsiklindan tashqari) kesishma bo'lib, ya'ni bitta preparatga chidamlilik kuzatilsa, boshqa tetratsiklinga ham mikroblar chidamli bo'ladi.

Farmakokinetikasi. Tetratsiklinlarning hammasini ichishga berish mumkin: oksitetratsiklin mushakka, doksotsiklinni venaga ham yuborish mumkin.

Tabiiy tetratsiklinlarning oshqozon-ichakdan biologik o'zlashtirilishi 50% teng, ovqatdan 1–1,5 soat oldin yoki 3 soat

keyin ichilganda ular yaxshi soʻriladi. Ulardan keyin sut ichilsa, sut tarkibidagi kalsiy bilan kompleks hosil qilib faolsizlanadi.

Yarimsintetik tetratsiklinlar 100% gacha soʻriladi va ovqat tarkibidagi 2 valentli metallar bilan kompleks hosil qilmaydi.

Qondagi eng yuqori miqdori ichilganda 2–5 soatni, venaga yuborilganda esa 1–2 soatni tashkil qiladi.

Oksitetratsiklin – 20%, tetratsiklin – 40%, metatsiklin – 60%, doksitsiklin – 95% va monotsiklin – 75% gacha qon plazma oqsillari bilan bogʻlanadi. Tetratsiklinlar toʻqima va suyuqliklarga yaxshi kiradi va toʻplanadi.

Jigar, safro, oʻpka, suyaklar, buyraklar, shilliq qavatlarda ularning miqdori qondagidan 10–15 marta koʻp; plevra, sinovial va assitik suyuqliklarda qondagi miqdordan 50 –100% koʻp boʻladi. Amnion suyuqligida qon plazmasidagi miqdorning 60–80% ni tashkil qiladi. bu homila uchun xavfli boʻlib qolgan koʻkrak suti bilan emizishni toʻxtatish kerak.

Tetratsiklinlar hujayra ichiga ham yaxshi kiradi va u yerdagi parazitlarga taʼsir qiladi. Likvor, koʻz yoshi, soʻlakka salbiy taʼsir qiladi, terida yomon toʻplanadi, (monotsiklindan tashqaris).

Dorilarning qondagi terapevtik miqdori: oksitetratsiklin va tetratsiklin 4–6 soat (4 marta yuboriladi), metatsiklin uchun 12 soat (2–3 marta beriladi); doksitsiklin va monotsiklin uchun 24 soatga yaqin (1–2 marta beriladi).

Tetratsiklinlar buyrak va jigar orqali chiqariladi. Masalan, oksitetratsiklin, tetratsiklin va metatsiklinlarning 50% buyraklar filtratsiyasi yordamida oʻzgarmagan koʻrinishda va 50% esa jigar biotransformatsiyasida safro bilan oʻzgargan va oʻzgarmagan holda chiqariladi. Doksitsiklin va monotsiklin 90% jigar yordamida safro orqali chiqariladi.

Koʻpgina tetratsiklinlar uchun yarim ajralib chiqish davri 6–12 soatga, doksitsiklin va monotsiklinlar uchun 16–18 soatga teng.

Buyrak yetishmovchiligida bu vaqt tabiiy tetratsiklinlar uchun 40–100 soatgacha choʻzilishi mumkin. Shu sababli ularning miqdorini va kiritish tartibini korreksiya qilish talab etiladi.

Doksatsiklin va minotsiklinni jigar kasalliklarida berib boʻlmaydi, biroq buyrak yetishmovchiligida bersa boʻladi.

Tetratsiklinlarni boshqa guruhdagi dorilar bilan o‘zaro ta’siri

Ular antatsidlar, temir, rux, mis preparatlari va yurak glikozidlari bilan kompleks hosil qiladi va so‘rilishi 20–25% ga kamayadi. Tetratsiklinlarni geparin, barbituratlar, glukokortikoidlar, makrolidlar bilan bir shprisda yuborib bo‘lmaydi (kimyoviy mos kelmaslik tufayli cho‘kma hosil bo‘ladi).

Tetratsiklinlar quyidagi guruhga oid dorilar: 1) oral antidiabetik moddalar faolligini kuchaytiradi, gipoglikemiya xavfi ortadi; 2) bilvosita qonni suyultiruvchilar bilan ishlatilsa gemorragiya xavfi bor; 3) miorelaksantlar va magniy preparatlari bilan miokard va nerv-mushak o‘tkazuvchanligini buzadi; 4) aminoglikozidlar bilan mos kelmaslik; 5) levomitsetin – gemato- va gepatotoksik ta’siri kuchayadi (farmakodinamik ziddiyatlik natijasida kelib chiqadi).

Tetratsiklinlarni makrolidlar, masalan, eritsiklin (oksitetratsiklin + eritromitsin), olcetrin (oleandomitsin + tetratsiklin) bilan qo‘shib ishlatilsa bo‘ladi, ammo bunda gepatotoksik xavfi oshadi.

Salbiy ta’sirlari. Tetratsiklinlar zaharli, ular mikro- va makroorganizm hujayralari bo‘linishini buzadi:

1) tez bo‘linadigan hujayralar (trombotsitopeniya, leykopeniya, anemiya); spermatogenezning va ichak va teri epiteliysi hujayralarining buzilishi;

2) katabolitik ta’siri – oqsil hosil bo‘lishini buzadi (gipotrofiya, infeksiyaga chidashlikni kamaytirish, nerv-mushak o‘tkazuvchanligining buzilishi). Tetratsiklinlarning bu ta’siri chala tug‘ilgan chaqaloqlarda, keksa yoshli bemorlarda, uzoq vaqt gormon olayotgan bemorlarda, distrofiya va miasteniyalarda bu xavf yanada ortadi;

3) gepatotoksik (albuminlar sintezi kamayadi, akarboksi-protrombin, prokonvertin va boshqa oqsillar sintezi buziladi, bilirubin va azot qoldiqlarini ajralib chiqishi buziladi) ta’siri.

4) suyaklarni (ayniqsa tishlarning sariq rangga bo‘yalishi, kech chiqishi, tish shaklining buzilishi) rivojlanishining buzilishi;

5) doksitsiklinni venaga tez yuborilganda qondagi kalsiyning ko‘p miqdorda bog‘lanishi natijasida yurak faoliyatining buzilishi, kollaps kuzatiladi;

6) tetratsiklinlar uzoq saqlanganda ularning epiangidrobirikmalari hosil bo'lishi hisobiga buyrak kanalchalarining ishi buzilishi mumkin (Fankoni sindromi) deyiladi. Bu bemorlarda poliuriya, chanqoqlik, atsidoz, proteinuriya, glyukozuriya, aminoasiduriya simptomlari bilan kechadi. Bemorlar juda qiyinchilik bilan tuzaladilar. Shu sababli ishlatilish muddati o'tgan tetratsiklinlarni qo'llash qat'iy man etiladi!

7) kichik yoshli bolalarda bosh miya ichidagi bosimning ko'tarilish belgilari (bosh og'rig'i, qayt qilish va boshqalar) kuzatiladi. Bu sindromda orqa miyani punksiya qilish, likvorni chiqarib tashlash tavsiya qilinadi;

8) disbakterioz, kandidoz;

9) minoksilin vestibular ototoksik (ko'ngil aynishi, qayt qilish, bosh aylanishi, ataksiya) ta'sir qiladi.

Quyida tablitsada ba'zi bir guruh antibiotik dori vositalarining nojo'ya ta'sirlari keltirilgan.

16.2-jadval

Antibiotik guruhlarining salbiy ta'sirlari

Antibiotiklar	Allergik reaksiyalar	Allergik tabiatli bo'lmagan nojo'ya ta'sirlar					Disbakterioz
		Mahalliy qitqilovchi ta'siri	Jigar faoliyatini susayishi	Buyrak faoliyatini susayishi	Qon hosil qiluvchi tizim ishini susayishi	VIII son nerv faoliyatini susayishi	
Penitsillinlar	+	+					+
Sefalosporinlar	+	+		+			+
Makrolidlar	+	+					+
Aminoglikozidlar	+	+		+		+	+
Tetratsiklinlar	+	+	+				+
Levomitsetin	+	+			+		+
Polimiksinar	±	+		+			+

¹ Ko'proq sefaloridin ishlatilganda kuzatiladi.

Ishlatilishi. Tetratsiklinlar antibiotikogramмага asoslangan holda xavfsiz dori yuborish bilan boshlanadi. Davolash kursi 5–7

kun keyingi yillarda xavfsiz antibiotik dori vositalarining topilishi tetratsiklinlarga boʻlgan talabni kamaytirdi, chunki bular zaharli antibiotiklardir. 8 yoshgacha boʻlgan bolalarga hayotiy koʻrsatmalar boʻlgandagina tavsiya qilinadi.

Bunda quyidagilarga rioya qilish tavsiya qilinadi;

– tana ogʻirligidan kelib chiqib, aniq miqdorlash va kiritish tartibini qatʼiy nazorat qilish;

– jigar, buyrak va ichak faoliyatini nazorat qilish;

– periferik qonni va qon ivish jarayonini davolashdan oldin, davolash davrida va undan soʻng nazorat qilish;

– distrofiya va miasteniyasi bilan ogʻrigan bemorlarga tavsiya qilmaslik kerak.

1. Vabo, toun, kuydirgi, brutsellyoz, tulyaremiya, borelliozlar.

2. Rikketiozlar (terlama kasalligi, ku-lixoradka isitmasi).

Bunday holatlarda tanlov preparati doksitsiklin va minoktsiklin hisoblanadi.

3. Osteomielitlar.

4. Xlamidoz.

5. Mikoplazmalar keltirib chiqargan zotiljam.

6. Xlamidiyalar, mikoplazmalar, treponema va gonokokklardan yuzaga kelgan urgent infeksiyalar. Tanlov preparati – tabiiy tetratsiklinlar shamcha koʻrinishida. Samarasini oshirish uchun siydik muhitini kislotali tomonga burish zarur.

Yumshoq toʻqima va teri infeksiyalariga tanlov preparati – minotsiklin.

16.4. Dioksiaminofenilpropan unumlari – levomitsetin – sintetik antibiotik. Koʻproq ishqoriy, muhitda levomitsetin, levomitsetin stearat, levomitsetin palmitat va suksinatlar ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Ribosoma 50-S subbirligi davomida RNK sintezini buzadi. Bakteriostatik taʼsir qiladi.

Taʼsir doirasi juda keng. Levomitsetinga yuqori sezuvchan gemofil tayoqchasi, pnevmokokklar, meningokokklarning ayrim shtammlariga bakteriotsid taʼsir qiladi.

Stafilokokk, enterokokk, korinebakteriyalar, *P. aeruginosa*, sitobakterlar, enterobakterlar, asinetobakterlar, serrasiyalar, protey,

sil tayoqchasi va moxov Cl. Difficili, zamburug'lari levomitsetinga chidamli bo'ladi.

Levomitsetinga mikroblarning ikkilamchi chidamliligi kam uchraydi, ammo shigellalarning ba'zi shtammlari (Zonne, Fleksner 2 a) tez o'rganadi.

Farmakokinetikasi. Ishqoriy muhitda levomitsetin, uning stearat va palmitin kislotali efirlari ichishga beriladi. Levomitsetin suksinat venaga (kamroq mushakka va acrozol ko'rinishida) yuboriladi. Ishqorli levomitsetin me'da-ichakdan yaxshi so'riladi, ich ketishi bu jarayonga ta'sir qilmaydi. Klizma, shamchalar ko'rinishida yo'g'on ichakka va ovqat modda yuborilishi mumkin. Biologik o'zlashtirilishi 90% dan ortiq. Biroq dori o'ta achchiq bo'lganligi sababli bemor qayt qilishi mumkin. Levomitsetin stearat va levomitsetin palmitat achchiq emas, ichakdan lipaza (esteraza) ta'sirida gidrolizlangach so'riladi.

Levomitsetin suksinat parenteral yo'l bilan yuborilganda faol emas, to'qimalarga yomon tarqaladi. Gidrolazalar yordamida qonda levomitsetin asosiga aylanadi. Ichakdagi lipazalar qondagi gidrolazalarga nisbatan faolroq va bemor yoshiga bog'liq.

Chaqaloq va 3 yoshgacha bo'lgan bolalarda lipazalarning faolligi kam. Shu sababli antibiotikning ichakdan so'rilishi sekin kechadi va dorining qondagi eng yuqori miqdori 10–12 soatdan keyin kuzatiladi. 5 oydan keyin dorining ichakdan so'rilishi kattalardagidek kechadi. Bemorning individual o'ziga xosligining ham ahamiyati bor.

Levomitsetin terapevtik samarasi uning qondagi aniq miqdoriga bog'liq deyish qiyin, shu sababli uning qondagi miqdorini nazorat (monitoring) qilish tavsiya etiladi.

Qondagi eng yuqori miqdori (taxminan 60 daqiqaga teng) ichilganda va parenteral yuborilganda ham bir-biriga yaqin, shu sababli levomitsetinni og'iz orqali kiritish afzalroq hisoblanadi. Bemor xushsiz yotganda, qayt qilganda (meningit) uni venaga yuborish kerak, biroq iloji boricha ichish yo'li bilan kiritgan ma'qul.

Levomitsetinning qon plazmasi oqsillari bilan birikishi 50–60% (chaqaloqlarda 30–40%)ga teng. Ishqoriy muhitga ega

bo'lgan levomitsetin qonda turli to'qima va biosuyuqliklarga yaxshi o'tadi. Dori hujayra ichida yuqori miqdorlarda to'planadi, miya suyuqlig'ida qondagiga nisbatan ko'proq to'planishi mumkin, yo'ldosh orqali homilaga yaxshi o'tadi, shu sababli homilador ayolga levomitsetin berilmaydi.

Ichishga berilganda levomitsetinning likvordagi miqdori qondagiga nisbatan yuqori, buning sababi: 1) levomitsetin suksinatning sekinlik bilan ishqoriy levomitsetinga aylanishi; 2) suvda eruvchi levomitsetin suksinatning o'zgarmagan holda buyraklar orqali (60% ga yaqin) tez chiqarilishidir.

Dorining qondagi samarador miqdori 6–8 soat davomida saqlanadi, shu sababli dori bir kecha-kunduzda 4 marta kiritiladi (bir oylik yoshdan boshlab). Birinchi 2 haftalik ichida bir marta. 3 haftalikdan boshlab 2 marta sutka davomida yuboriladi (jigar ferment tizimining faolsizligi bilan bog'liq). Ishqoriy levomitsetin 90% gacha jigarda biotransformatsiyaga uchraydi, jigarda nitroguruhga almashinib faolsiz metabolitga aylanadi va asosan siydik bilan chiqariladi. 10% ga yaqini siydik bilan o'zgarmagan ko'rinishda chiqib ketadi.

Levomitsetinning qon plazmasidan yarim chiqib ketish vaqti kattalarda 2–3 soatga. Kichik yoshdagi bolalarda ancha ko'p. Buyrak yetishmovchiligida levomitsetinning faolsiz metaboliti to'planganligi sababli uning miqdorini kamaytirishga ehtiyoj tug'ilmaydi. Jigar yetishmovchiligida esa uni faol qismi to'planganligi sababli bu holatlarda qondagi miqdorini nazorat (monitoring) qilish yoki boshqa antibiotik berish tavsiya etiladi.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Levomitsetinni makrolidlar, penitsillinlar, karbepenemlar, aminoglikozidlar bilan bir shprisda yuborib bo'lmaydi (cho'kmaga tushadi).

Levomitsetinni boshqa guruhdagi antibakterial dorilar bilan qo'shib berilganda uning salbiy ta'siri kuchayadi: makrolidlar, linkozamidlar, fuzidin bilan mos kelmaslik (chunki bu guruhdagi dorilar ham levomitsetin singari bitta ribosomaning 50-S subbirligiga) ta'sir qiladi: beta-laktamaza antibiotiklar bilan (chunki mikroob hujayrasining bo'linishi buziladi); yoki tetratsik-

linlar, aminoglikozidlar, polimiksinlar bilan salbiy ta'sirining qo'shilishi yuz beradi.

Levomitsetinni zaharli ta'sirni kuchaytiruvchi moddalar bilan qo'shib bo'lmaydi masalan, gemoliz chaqiradigan moddalar (sulfanilamidlar, pirazonlar, sitostatiklar), gepatotoksik dorilar (amfoteritsin B, grizeofulvin, paratsetamol), temir preparatlari kapillarotoksikozga sabab bo'ladi.

Levomitsetinni meningokokk, pnevmokokk yoki gemofil tayoqcha chaqirgan meningitda ampitsillin va amoksitsillin bilan birga ishlatiladi, chunki bular kasallik qo'zg'atuvchisiga bakteriotsid ta'sir qiladi.

Levomitsetin ba'zi bir sitoxrom R-450 ni bog'lab olib quyidagi dorilarni (butamid, teofillin, dikumarin, benzodiazepinlar, difenin, fenobarbital) jigardagi biotransformatsiyasini buzadi.

Mannitol, etakrin kislota, gipotiazid bilan birga ishlatilganda levomitsetinning organizmdan ajralib chiqishi sekinlashadi.

Salbiy ta'sirlari: levomitsetin tor terapevtik doiradagi zaharli dori.

Levomitsetinni individual ko'tara olish xususiyati bor.

1. Mielotoksik ta'siri. Ichilgandan 3–5 kun o'tgach qizil qon tanachalari ishlab chiqaruvchi ilikni zaharlab, kamqonlikka sabab bo'lishi mumkin. 10–14 kundan keyin esa granulotsit va megakariotsitlar ilikni falajlab leykopeniya (4 ming/ml dan kam), neytropeniya (500/mkl dan kam) va trombotsitopeniya (25 ming/ml dan kam) yuz beradi. Qondagi bu o'zgarishlar dori berish to'xtatilgach 2–3 hafta ichida o'tib ketadi. Biroq, kamdan-kam (1:40000 nisbatda) levomitsetinni irsiy ko'tara olmaslik ham uchraydi. Bunday individlarda levomitsetinning har qanday miqdori og'ir gipoplastik anemiya, agranulotsitoz chaqiradi. Bu o'zgarishlar birdaniga uchrashi, ko'proq 2–5 haftadan keyin kuzatilishi ham mumkin.

Levomitsetinni asossiz uzoq va qayta yuborish man qilinadi. Ko'mik depressiyasi bor chaqaloqlarga (bolalarga) levomitsetin berib bo'lmaydi.

2. O'tkir dori gemolizi genetik yetishmovchilikka bog'liq, ya'ni glukoza-6-fosfatdegidrogenaza yetishmovchiligi bor

individlarda uchraydi va sariqlik va kamqonlik belgilari bilan kechadi, transaminazalar qonda normal holda qoladi, bilirubin konyugatsiyalanib ulgurmaydi.

3. Gemolitik bo'lmagan kamqonlik uridindifosfoglu-kuron-transferaza enzimopatiyasida uchraydi, bu irsiy determinlangan bo'ladi. Levomitsetin qabul qilgan bunday odam sargayib ketadi. Sababi bilirubinning konyugatsiyalanishi buziladi, gemoliz belgilari va transaminazalarning qondagi ko'rsatkichi normada bo'ladi.

4. Temir yetishmovchiligi kamqonligi, gipotrofiya, miodistrofiya – mitoxondriylar fermenti ferroxelatazalarning levomitsetin bilan falajlanishi natijasida bu simptomlar kuzatiladi. Bu ferment temirning gemga kirishiga yordam beradi, bu jarayonning buzilishi gem fermentlari faolligi buzilishiga, bu esa o'z navbatida to'qimalarni temir biriktirib olish xususiyatining buzilishi va kamqonlikka sabab bo'ladi.

Bu vaqtda qonda temir miqdori yetarli, qon plazmasining temir biriktirish xususiyati 0 ga teng, bunday holda temir dorilarini yuborish xavfli!

5. Kulrang kollaps. Chala tug'ilgan chaqaloqlarda levomitsetinning qondagi miqdori 50 mkg/ml bo'lganda yuz beradi.

Tana haroratining pasayishi, qorin tarangligi, qayt qilish, nafas yetishmasligi va qiyinchilik bilan yo'q qilinadigan asidoz bilan kechadi. 12 soatlardan keyin terining kulrang bo'yalishi, kollaps kuzatiladi. 2–3 kun davomida bu sindrom 40–60% hollarda o'lim bilan tugaydi.

Bu sindrom asosida gem tashiydigan, to'qima nafas olishida ishtirok etadigan miokarddagi fermentlarning mitoxondriylar faolligini buzilishi yotadi. Bunga metabolizmga uchragan levomitsetin metabolitlari bilan zaharlanish sabab bo'ladi.

Kamroq hollarda levomitsetin ichishga berilganda: allergik reaksiyalar, periferik nevrit, dispeptik hodisalar, disbakterioz. Yarish-Gerksgeymer sindromi (ko'p miqdordagi salmonellalar va gram (-) bakteriyalar halokati natijasida bo'lgan toksinlardan zaharlanish) belgilari kuzatiladi.

Ishlatilishi. Levomitsetinga sezuvchan bakteriyalar chaqiradigan og'ir yuqumli kasalliklarda tavsiya etiladi. Dori zaharli

bo'lgani uchun uni ishlatganda quyidagilarga qattiq rioya qilish: tana og'irligidan kelib chiqqan holda uning sutkalik miqdorini aniqlash, kiritish tartibini, davolash davomiyligini (10–14 kun) saqlash; samaradorligini monitoringlash; jigar ahvolini nazorat (bog'lanmagan bilirubin miqdorini) qilish (3 yoshgacha bolalarda levomitsetin hayotiy ko'rsatmalar bo'lgandagina ishlatiladi); davolashga qadar, davolash davomida va undan keyin (retikulotsitlar, eritrotsitlar, leykotsitlar, trombotsitlar va gemoglobin miqdorini) har 3–4 kunda bir marta nazorat qilish kerak.

Zamburug' kasalliklarida levomitsetin berilmaydi, chunki u temir utilizatsiyasini buzadi, immunitetni falajlab zamburug'lar ko'payishini kuchaytiradi: 1) gemofil tayoqchasi, meningokokk va pnevmokokklar chaqirgan bakterial meningit; 2) umumiy salmonellez (tifoid isitma); 3) rikketsiozlar; 4) ko'z ichi infeksiyalari; 5) dizenteriya, brutsellyoz, tulyaremiya.

16.5. Aminoglikozidlar – kimyoviy strukturasi aminosantlarni saqlovchi antibiotik.

Bular 4 avlodga bo'linadi. 1-avlod (streptomitsin, neomitsin, kanamitsin, monomitsin). 2-avlod: gentamitsin (garamitsin). 3-avlod: tobramitsin (nebsin, brulamitsin, obratsin), sizomitsin, amikatsin (amikin, biklin), netilmitsin (netillin, neyromitsin) 4-avlod: izepamitsin (isepatsin).

Bularning bunday guruhlariga bo'linishi asosida ularning ta'sir doirasi, ikkilamchi chidamlilik rivojlanishi yotadi.

Farmakodinamikasi. Bular: 1) tsitoplazmatik membranani buzadi; 2) RNK sintezini 3–5 ribosom subbiriligidan buzadi. Ular bakteriotsid va bakteriostatik ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi keng bo'lib, Gram (+) tayoqchalar (esherixiya, klebsiyella, shigella, protey, serratsiya, moraksella, enterobakter, gemofil tayoqchalar) ga va gram (+) kokklarga tillarang va epidermal metitsillarga sezuvchan stafilokokklarga ta'sir qiladi. Bundan tashqari, gentamitsinga tularemiya chaqiruvchisi; streptomitsin va kanamitsinga tuberkulez tayoqchasi; monomitsinga dizenteriya amyobasi, leyshmaniyalar va trixomonadlar sezuvchidir.

2- va 3-avlod aminoglikozidlarining hammasi 1-avlod vakillaridan farqi Pseudomonad aeruginosa' ga ta'sir qiladi. 4-

avlod vakili izepamitsin (isepatsin) qolgan avlod vakillaridan asinctobakter, sitrobakter, aeromanas, morganela, listeriya va nokardiyalarga ta'sir qilishi bilan farq qiladi.

Mikroblarni bularga ikkilamchi o'rganib qolishining sababi ular tomonidan turli aminoglikozid transferazalar, asetil, fosfonukleotidtransferazalar va boshqa fermentlar ishlab chiqishi yotadi. Ikkilamchi o'rganib qolish bularga tez rivojlanadi, shuning uchun bu preparatlarni 5–7 kun kiritish tavsiya qilishadi.

Farmakokinetikasi. Bular asosan mushakka, venaga sekinlik bilan bolyus yoki tomchilab yuboriladi, endolimfatik, mahalliy, traxeyaga yoki ichishga berilishi mumkin. Bular moylarda yomon eriydi.

Oshqozon-ichak va bronxlardan biologik o'zlashtirilishi 1–5% ni tashkil qiladi, ya'ni dori amalda so'rilmay, mahalliy ta'sir qilishi mumkin.

Aminoglikozidlarning qon plazmasi oqsillari bilan birikishi 10% dan 30% gacha. Kanamitsin va tabromitsin qon plazmasi oqsillari bilan amaliy birikmaydi. Tarqalish hajmi 0,15–0,3 l/kg ga teng, shu sababli ko'proq to'qimalar va hujayra tashqarisidagi suyuqliklarda bo'ladi (likvordan tashqari). Hujayra ichiga kirmaydi. Hujayra ichidagi mikroblarga ta'sir qilmaydi.

Aminoglikozidlar oz miqdorlarda ona sutiga tushadi, biroq ular ichakdan so'rilmaydi, shunga qaramay antibiotik olayotgan davrda bolani emizishdan to'xtatishni taqozo qiladi. Ular qon bilan yaxshi ta'minlangan a'zolariga oson kiradi. Shu sababli aminoglikozidlar yo'ldosh orqali homilaga oson (ona qonidagi miqdorning 50%) o'tadi va ichki quloq va buyrakka bemalol o'tadi. Dorining bu a'zolarida ko'p to'planishiga sabab, ularda aminoglikozidlarni biriktirib oluvchi ligandlar – polifosfatidilinozidlarning mavjudligi. Bu a'zolarida aminoglikozidlarning miqdori ona qoni plazmasidagi miqdoridan 10 barobar va undan ko'proq bo'lishi ham mumkin.

Aminoglikozidlarning qonda eng yuqori miqdori, mushak va endolimfatik yo'l bilan yuborilganda – 0,5–1 soat. Qonda samarali miqdori 8 soat davomida saqlanadi. Shu sababli sutka davomida

dori 3 marta (sepmitsin, kattalarga 1 marta yoki 1 oydan 12 yoshgacha bo'lgan bolalarga 2 marta, amikatsin 2 marta) yuboriladi.

Aminoglikozidlar o'zgarmagan ko'rinishda buyraklar orqali chiqariladi. Dori siydikning ishqoriy muhitida samaraliroq. Dorining 1–2% jigar orqali chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 2–2,5 soat, 1 oylik chaqaloqlarda bu vaqt 12–18 soatgacha bo'lishi mumkin, shu sababli preparat ularga 2 marta yuboriladi.

Buyrak yetishmovchiligida yarim chiqib ketish vaqti 7 martagacha oshishi mumkin, shuning uchun dori miqdorini endogen kreatinin miqdoriga qarab aniqlash kerak. Buning ustiga bular terapevtik ta'sir ko'lami tor dorilardir.

Endogen kreatinin klirensi qondagi kreatinin miqdoriga qarab topiladi, so'ngra maxsus formula yoki nomogrammalar yordamida yuboriladigan dori miqdori topiladi.

Masalan, erishilgan samarani saqlab turuvchi dori miqdori quyidagi formula yordamida topiladi:

$$\text{Samarani saqlovchi miqdor} = \frac{\text{hisoblab topilgan miqdor} \times \text{Cl}_{kr} \text{ bemorni ml/daq}}{\text{Cl}_{kr} \text{ norma(ml/daq)}}$$

Dori miqdorini yoki yuborishlar sonini qondagi kreatinin miqdoriga karab ham aniqlash mumkin:

$$\text{Samarani saqlovchi miqdor} = \frac{\text{hisoblab topilgan miqdor} \times \text{qondagi kreatininningmiqdori(mg/100 ml)}}{\text{tana og'irligi (kg)}}$$

Cl_{kr} – qonda kreatinin miqdori. Dori yuborishlar orasidagi vaqt (soat) = qondagi kreatinin miqdor (mg/100 ml) x 8; 8 – empirik koeffitsiyent. Bu koeffitsiyent kanamitsin uchun 9 ga teng.

Ichki quloq va buyrakdan aminoglikozidlarni yarim chiqib ketish davri katta, 350 soatgacha yetishi mumkin. Shu sababli bularni qayta kiritish (qayta davolash kursi)ni 2–4 haftadan keyingina o'tkazish mumkin.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Aminoglikozidlarni penitsillin, sefalosporinlar, geparin, levomitsetin suktsinat bilan bitta shprisdagi yuborib bo'lmaydi (cho'kmaga tushadi, farmatsevtik ziddiyatlik).

Aminoglikozidlar qabul qilinayotganda va yuborish to'xtatilgandan 2 (yaxshisi 4) hafta ichida quyidagilarni yuborib bo'lmaydi:

1) ototoksik preparatlar: furosemid, polimiksinlar, ristomitsin, glikopeptidlar, etakrin kislotasi;

2) nefrotoksik preparatlar: 1 avlod sefalosporinlari, metitsillin, ureido- va karboksipenitsillinlar, ristomitsin, polimiksinlar, vankomitsin, atsiklovir, gansiklovir, furosemid, etakrin kislotasi, platina va oltin preparatlari, dekstranlar (poliglukin, reopoligloklin), indometatsin va b.);

3) miorelaksantlar, magniy preparatlari, antidepressantlar, linkomitsin, klindamitsin, chunki bular nerv-mushak o'tkazuvchanligini falajlab, nafas olishni buzadi;

4) digitoksin, fenoksimetil penitsillinlarning so'rilishi buziladi.

Salbiy ta'sirlari: 1) 10–25% hollarda ototoksik ta'siri kuzatiladi. Chunki bular kortiyev apparatining tashqi va ichki sohasimon hujayralarida to'planib, ichki quloq afferent nerv oxirlarida degenerativ o'zgarishlarga sabab bo'ladi.

Streptomitsin va gentamitsin birinchi navbatda vestibular koxtalar apparatlarni buzilishlarga (bolalarning kar bo'lib qolishiga, 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda kar-soqovlikka) sabab bo'ladi. Bu asoratlar ko'proq neomitsin, monomitsin, kanamitsin va amikatsinlarni parenteral yuborilganda kuzatilishi mumkin;

2) 8–26% bemorlarda nefrotoksik asoratlar uchraydi. Aminoglikozidlar buyrak proksimal kanalchalari epiteliysida to'planib lizosomalarni buzadi. (Na^+ , K^+ – ATP aza, prostaglandin, sintetazalar, nafas olish fermentlari) faoliyatini izdan chiqaradi. Interstitsial nefrit belgilari: buyraklarning siydikni quyiltirish faoliyati buziladi, siydikda oqsil va leykotsitlar paydo bo'ladi.

Aminoglikozidlarning ototoksik va nefrotoksik salbiy ta'sirlari quyidagi sharoitlarda kuzatiladi: a) terapevtik miqdorining uzoq vaqt davomida oshirilishi (chunki, bu sharoitda ichki quloq va buyraklar faolligining buzilishi to'yinish tabiatiga bog'liq, shu

sababli ularning to'yinishi uchun vaqt kerak bo'ladi. Bu hol ularni qisqa muddat ichida ishlatish lozimligini ko'rsatadi; b) dorining to'planishiga olib keladigan buyrak va yurak-qon tomirlari kasalliklari, bundan tashqari chala tug'ilgan chaqaloqlarda, qariyalarda ularni ishlatishda ehtiyotkorlik talab qiladi. Biroq 3 yoshgacha bolalarda aminoglikozidlarni ushlab qoluvchi buyrak epiteliy jiyaklari yaxshi rivojlanmaganligi sababli yuqoridagi salbiy ta'sirlari bu yoshdagi bolalarda kam uchraydi; d) otit, meningit, tug'ruq davridagi jarohatlar va gipoksiyalar aminoglikozidlarning miya suyuqlig'iga o'tishini tezlashtiradi; e) aminoglikozidlarning ototoksik xavfi yuqori bo'lganda uning oldini olish maqsadida bemorga kokarboksilaza, unitiol, pantotek va adenozin trifosfat kislotasi; ularning nefrotoksik salbiy ta'sirini oldini olish uchun fosfomitsin (lizosomal membranalarni mustahkamlash uchun) tavsiya qilinadi.

3) nerv-mushak falaji diafragma, qovirg'alararo mushaklar tonusini kamaytirib, nafas olishni falajlashi mumkin. Quyidagi omillar bu salbiy ta'sirlarga sabab bo'ladi: – dori miqdorining ko'payib ketishi (samarali miqdorlardan 8–10 marta katta bo'lganda):

– irsiy yoki orttirilgan nerv-mushak falajiga (miasteniya) moyillik;

– chala tug'ilgan chaqaloqlarda presinaptik membranalarda atsetilxolin zaxirasi kam bo'ladi, bundan tashqari, bu yoshdagi bolalarda atsetilxolinni parchalovchi atsetil va butirilxolin esteraza faolligi yuqori bo'ladi;

– aminoglikozidlar bilan bir vaqtda miorelaksantlar, magniy preparatlari, antidepressantlar, linkomitsin va klindamitsin yuborilganda;

nafas falaji kuzatilganda gemodializ, peritoneal dializ qilish kerak, venaga kalsiy xlorid va prozerin yuboriladi. Prozerin atropindan keyin yuboriladi.

4) aminoglikozidlar oshqozon-ichak tizimidagi transport vazifasini bajaruvchi mexanizmlarni buzadi. Bu o'z navbatida ichakdan aminokislotalar, qandlar, moy kislotalari, vitaminlar va digoksin, fenoksimetilpenitsillin so'rilishini buzadi;

5) teri toshmalari, kichish, shish kabi allergik jarayonlar;

6) polinevritlar, flebitlar kuzatiladi.

Ishlatilishi. Aminoglikozidlar ta'sir doirasi tor, zaharli dorilardir, shu sababli ularni gram (-) bakteriyalar va stafilokokklar keltirib chiqargan og'ir kasalliklardagina ishlatiladi.

Ishlatishda quyidagilarga rioya qilish shart: - tana og'irligiga qarab dori miqdorini to'g'ri miqdorlash va kiritish rejalarini aniq bajarish:

– samara monitoringini o'tkazish:

– qon plazmasida kreatinin miqdorini aniqlash:

– davolashgacha, davolash davrida, davolangach audiometriya o'tkazish: 1) siydik yo'llari kasalliklarida; 2) qorin bo'shlig'i infeksiyalari asoratlari (peritonit, qorin bo'shlig'idagi abscess); 3) nafas yo'llari infeksiyalarida (bronx sekretiga aminoglikozidlar o'tmaydi, shu sababli parenteral yuborish bilan birga ingalatsiya qilish kerak); 4) ostemiyelit; 5) stafilokokklar chaqirgan septitsemiya; 6) meningitda, endolyumbal yuboriladi.

Quyidagi holatlar aminoglikozidlar yuborishga nisbiy ko'rsatmalar hisoblanadi: 1) bemorni qorin bo'shlig'i operatsiyalariga tayyorlashda (bemorlarning suvsizlangani, qonning reologik xususiyatlari o'zgargani, tromboflebitlar xavfi oshgani, buyraklar faoliyati buzilganligini) inobatga olish kerak; 2) jigar faoliyati buzilishi bilan kechayotgan infeksiyalar, chunki bu dorilar jigarda bioformatsiyaga uchramaydi va jigar orqali chiqarilmaydi; 3) beta-laktam antibiotiklariga kuchli allergiyasi bor bemorlar.

16.6. Siklik polipeptid saqlovchi antibiotiklar

Polimiksinlar – polimiksin M, B (acrosporin, polmiks, batsillosporin) va polimiksin E (kolistin) lar kiradi.

Farmakodinamikasi. Polimiksinlar sitoplazmatik membrana tuzilishi va faolligini buzadi. Ular bo'linayotgan va bo'linmayotgan mikroblarga bakterotsid ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi tor. Ular ba'zi-bir gram (-) tayoqchalarga (pseudomonadalar, enterobakteriyalar, gemofil tayoqcha, iyersiniyalar, esherixiyalar, shigellalar, salmonellalar)ga ta'sir qiladi (16.4-rasm).

Patogen kokklar	Stafilokokklar Streptokokklar Pnevmokokklar Meningokokklar Gonokokklar	E R I T R O M I T S I N	P O L I M I K S I N L A R	T E T R A S I K L I N
Korinebakteriyalar	Difteriya qo'zg'atuvchisi			
Patogen anaeroblar (klostridiyalar)	Gazli gangrena va Stolbnyak qo'zg'atuvchisi			
Batsillalar	Sibir yarasi qo'zg'atuvchisi			
Treponemlar, borellalar	Sifilis qo'zg'atuvchisi Qaytalama tif qo'zg'atuvchisi			
Rikketsiyalar	Toshmali tif qo'zg'atuvchisi			
Kapsulali bakteriyalar (klebsiyelalar)	Kataral pnevmoniya qo'zg'atuvchisi			
Brutsellalar, pasterelalar	Brutsellyoz qo'zg'atuvchisi Chuma qo'zg'atuvchisi Tularemiya qo'zg'atuvchisi			
Ichak bakteriyalari oilasi	Ichak tayyoqchasi, qorin tifi qo'zg'atuvchisi va paratiflar (salmonellalar) Dizenteriya qo'zg'atuvchisi (shigellalar)			
Gemoglobino-fil bakteriyalari	Inflyuent tayyoqchasi Koklyush qo'zg'atuvchisi Yumshoq shankr qo'zg'atuvchisi			
	Ko'k yiring tayyoqchasi			
Xlamidiyalar	Ornitoz qo'zg'atuvchisi Traxoma qo'zg'atuvchisi Pax limfogramulematoz qo'zg'atuvchisi			L A R
Vibriionlar	Vabo qo'zg'atuvchisi			

16.4-rasm. Ba'zi guruh antibakterial dori vositalarining ta'sir doirasi.

Farmakokinetikasi. Polimiksinlar suvda yaxshi eruvchi moddalar. Polimiksin M-ichishga va mahalliy ishlatiladi. Oshqo-

zon-ichakdan kiritilganda uning biologik o'zlashtirilishi 1–2%. Ammo, ichak infeksiyasida, ichak yarasida, eroziyasida ularning biologik o'zlashtirilishi 10–15% gacha oshishi mumkin, terapevtik ta'sir doirasi tor bo'lganligi sababli buni ko'zda tutish kerak.

B va E polimiksinlar mushakka, venaga, endolumbal va aerozol ko'rinishida yuboriladi. Dorilar qon plazmasi oqsillari bilan kam bog'lanadi.

Mushakka yuborilganda dorining qon plazmasidagi eng yuqori miqdori 2 soat (chaqaloqlarda –1 soat) dan keyin kuzatiladi.

Ularning tarqalish hajmi kam, plevra, peritoneal va assit suyuqliklariga kam kiradi. Hatto meningitda ham likvorga o'tmaydi. Shu sababli ularni to'g'ridan-to'g'ri bo'shliqlarga yoki endolumbal yuborgan ma'qul.

Yuborilgan miqdorning faqat 2–4% jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Dorining 90% buyraklar orqali o'zgarimagan holda chiqariladi va siydikda yuqori miqdorlarda to'planadi. Dori siydikning kislotali muhitidagina faollik ko'rsatadi.

B yoki E-polimiksinlarning qon plazmasidan yarim chiqib ketish vaqti 3,5–4 soatga teng. Buyrak yetishmovchiligida yarim chiqib ketish vaqti 6–36 soatgacha chuziladi, shu sababli bu holatlarda kiritish tartibini o'zgartirish talab qilinadi. Chaqaloqlarda hayotiy ko'rsatmalar bo'lganda bir, ba'zan ikki marta yuboriladi.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. B va E polimiksinlarni geparin bilan bitta shprisda yuborib bo'lmaydi (farmatsevtik antagonizm, cho'kma hosil bo'ladi). Polimiksinlarni miorelaksantlar (ditilin, tubokurarin), magniy preparatlari, aminoglikozidlar, tetratsiklinlar, levomitsetin bilan birga ishlatilmaydi, chunki bu nerv-mushak o'tkazuvchanligi buzilishiga sabab bo'lishi mumkin. Nefrotoksik dorilar (I avlod sefalosporinlari, vankomitsin, indometatsin va boshqalar) buyrakni zaharlantirishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. 1. Nerv-mushak o'tkazuvchanligi buzilishi natijasida mushaklar quvvatsizligi, nafas olishning buzilishi, periferik nevropatiyalar (og'iz, ko'z sohasida qichishishlar), ko'rish, gapirish, ushitishning buzilishi kabi neyrotoksik o'zgarishlar kuzatiladi.

2. Siydikda oqsil, silindrlar, eritrotsitlar, oliguriya va qonda siydikchilning ko'payishi kabi nefrotoksik belgilar kuzatiladi.

3. Ichishga berilganda oshqozon sohasida og'riq, ko'ngil aynishi, ishtahaning yo'qolishi, mushakka yuborilganda – igna sanchilgan joyda og'riq, venaga yuborilganda – flebit, aerozol ko'rinishida yuborilganda bronxozspazm kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Polimiksinar terapevtik ta'sir doirasi tor, zaharli preparatlar bo'lganligi sababli faqat hayotiy zarurat bo'lgan, qisqa muddatga (5–7 kun davomida) berilishi mumkin, 12 yoshgacha bo'lgan bolalarga va qariyalarda qo'llanilmaydi.

1. Ingichka va yo'g'on ichak kasalliklarida. 2. Ko'k tayoqcha, klebsiyellalar va enterobakterlar chaqirgan zotiljam, sepsis, endokarditlarda. 3. Yiringlayotgan yaralarda, kuyishlarda, yiringli otit, konyunktivitlarda (mahalliy) ishlatiladi. 4. Siydik chiqarish yo'llarining asorat bergan infeksiyalarida (kam ishlatiladi, chunki buyrak to'qimasini buzishi mumkin).

16.7. Linkozamidlar. Linkomitsin, klindamitsin va boshqalar

Linkozamidlar. Linkomitsin va klindamitsin (dalatsin-S)lar kiradi. Linkozamidlar RNK sintezini ribosomlar 50-S subbirligida buzadi.

Ta'sir doirasi keng. Gram (+) kokklar, gram (–) anaeroblar, gram (+) tayoqchalar (gemofil tayoqchalarining ba'zi bir shtammlariga) ta'sir qiladi. Meningokokklar, gonokokklar va mikoplazmalarga sust ta'sir qiladi. Klindamitsin bezgak toksoplazmozi va plazmotsitlariga ham ta'sir qiladi. Klindamitsin bakteroidlarga 5–8 barobar kuchli ta'sir qiladi. Linkozamidlarga ikkilamchi chidamlilik sekin rivojlanadi.

Farmakokinetikasi. Linkozamidlar mushakka, venaga va og'iz orqali beriladi. Biologik o'zlashtirilishi 50% ga teng. Klindamitsin linkomitsinga nisbatan yaxshi so'riladi. Mushakka yuborilganda qondagi yuqori miqdori 0.5–1 soatga, ichilganda 2–4 soatga teng.

Plazma oqsillari bilan 50% ga bog'lanadi. To'qima va biosuyuqliklarga yaxshi kiradi (likvordan tashqari). O'ziga xos

tomonlaridan biri ular suyak to'qimasida yaxshi to'planadi. bundan tashqari, yiring va balg'amda 40–45% ga yig'iladi. Ikkala preparat ham yo'ldosh orqali yaxshi o'tadi va ona sutida yaxshi to'planadi.

Qondan yarim ajralib chiqish vaqti – 2,4–3 soat. Davo miqdorining qonda saqlanish vaqti – 5–6 soat. shuning uchun 4 marta kiritiladi. Dorining 80% foizi jigar orqali safro suyuglig'i bilan faolsiz ko'rinishda chiqariladi, shu sababli ularni xolesisit, xolangitlarda qo'llashdan foyda yo'q. Buyraklar orqali 10–20% faol ko'rinishda chiqariladi. Siydikning ishqorli muhitida ular yaxshi kor qiladi.

Linkozamidlarning boshqa guruhdagi dorilari bilan o'zaro ta'siri. Linkozamidlarni nerv-mushak o'tkazuvchaniligini buzuvchi dorilar (miorelaksantlar, aminoglikozidlar, magniy preparatlari) va gipertenziyani pasaytiradigan dorilar (beta-alfaadrenolitiklar, siydik haydovchi dorilar, angiotenzinni falajlovchilar) bilan ishlatib bo'lmaydi, nafas mushaklari tonusini susaytiradi va qon bosimi birdaniga tushib ketishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Kam zaharli. Biroq to'planib qolganda, noto'g'ri ishlatilganda quyidagilarga sabab bo'lishi mumkin:

1) kungil aynishi, qayt qilish, ich ketish ko'proq linkomitsin ishlatilganda ro'y beradi;

2) venaga yuborilganda – tromboflebitlar;

3) terida toshmalar, qichish belgilarini qo'zg'atadi;

4) transaminazalarning oshishi, sariqlik, gipotenziv belgilar;

5) neytropeniya, trombositopeniya, cozinofiliya, kamdan-kam hollarda agranulotsitozga sabab bo'ladi;

6) disbakterioz hisobiga psevdomembranoz kolit.

7) nerv-muskul blokadasida, ayniqsa venaga yuborilganda.

Ishlatilishi. Linkozamidlar zaxira antibiotiklari hisoblanadi. boshqa antibiotiklarga chidamli mikroblar qo'zg'aydigan kasalliklarda tavsiya etiladi. Davolash davomiyligi 7–14 kundan 21 kungacha.

Sepsis, septik artrit, septik endokardit, osteomiyelit, kichik chanoq bo'shlig'i a'zolari operatsiyalarida (klindamitsin). Nafas yo'llari kasalliklari, yumshoq to'qimalar va teridagi yara infeksiyalarida, toksoplazmoz, bezgakda ishlatiladi.

16.8. Glikopeptidlar. Vankomitsin, teykoplanin.

Farmakodinamikasi. Glikopeptidlar: 1) asil-D-alanil-D-alanin mukopeptidlar bilan birikib, mikroob qobig'ini sintezini buzadi; 2) sitoplazmatik membrana faoliyatini va sintezini buzadi; 3) ribosomada RNK sintezini buzadi; 4) bakteriotsid ta'sir ko'rsatadi; 5) glikopeptidlarga mikroobning ikkilamchi o'rganishi juda sekinlik bilan vujudga keladi.

Farmakokinetikasi. Glikopeptidlar venaga sekinlik bilan tomchilab yuboriladi. Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 0% ga teng, ya'ni so'rilmaydi.

Qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanishi vankomitsin – 55%, teykoplanin uchun – 90% ga teng. Samarali miqdorlarda plevra, perikardial, assit suyuqliklariga, siydikka yaxshi o'tadi. Bular yo'ldosh orqali onaga o'tadi, sut bilan ajraladi, shu sababli emizishni to'xtatgan ma'qul, likvorga kam o'tadi.

Qon plazmasida vankomitsinning samarali miqdori – 8 s. (3–4 marta yuboriladi), teykoplanin – 24 s (sutkasiga bir marta yuboriladi) saqlanadi.

Dorining 70–90% buyraklar filtratsiyasi yordamida chiqariladi.

Vankomitsinning yarim ajralib chiqish vaqti – 4–6 s, teykoplaninniki esa – 40 soat.

Buyrak yetishmovchiligida bu vaqt 7–8 kungacha uzayadi. Miqdorlashni korreksiya qilish kerak.

Glikopeptidlarning boshqa preparatlar bilan o'zaro ta'siri. Rifampitsin, aminoglikozidlar bilan bir vaqtda qo'shib berilsa, antibakterial ta'siri kuchayadi. Ammo ularni oto- va nefrotoksik preparatlar bilan yuborish xavfli, chunki ular bu moddalarning salbiy ta'sirini kuchaytiradi.

Mahalliy og'riq qoldiruvchilar bilan yuborilganda anafilaktik reaksiya yuz berish xavfi kuchayadi.

Salbiy ta'sirlari. Glikopeptidlar tor terapevtik diapazondagi toksik dorilardir:

1) «qizil bo'yin» yoki «qizil odam» sindromi. Preparat tezlik bilan yoki mahalliy anestetiklar bilan yuborilganda soxta allergik reaksiya bo'lib, bo'yin sohasi qizaradi (qon quyilishi) va qichishadi. Bu sindrom bir necha daqiqa (20 daqiqa) ichida

yo'qoladi yoki bir necha soatlab davom etishi mumkin. Uning oldini olish maqsadida H_1 gistaminolitiklar yuboriladi:

2) qonda kreatinin. qoldiq azot. siydikchil miqdori oshishi bilan kechadigan nefrotoksik belgilar;

3) katta yoshdagi bolalarda va kattalarda ototoksik ta'sir kuzatiladi;

4) neytropeniya, trombositopeniya va agranulotsitoz kabi gematoksik belgilar;

5) tromboflebit;

6) kamdan-kam anaflaksiyalar, Stivens-Jonson sindromi.

Ishlatilishi. Glikopeptidlarga sezuvchan mikroblar sabab bo'ladigan kasalliklarda ishlatiladi.

Quyidagilarga rioya qilish shart:

– tana og'irligiga qarab miqdorlash va kiritish tartibini saqlash:

– terapevtik monitoring qilish;

– audiometriya o'tkazish;

– qon plazmasida kreatinin miqdorini aniqlash.

Buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda qondagi miqdori aniqlanadi yoki kreatinin miqdoriga qarab individual tayinlanadi.

Sutkalik miqdori (mg) Cl_{kr} (ml / daq.) $\times 15$:

1) sepsis, stafilokokk sabab bo'lgan endokardit, teri va yumshoq to'qimalar infeksiyasi, zotiljam, meningit (meningitda tanlov preparati vankomitsin venaga va infuzion yuboriladi; ko'proq rifampitsin bilan birga kiritiladi);

2) mikroblangan shunt, kateterlar, kopqoqchalardan kelib chiqqan infeksiyalarda, glikopeptidlar ko'proq aminoglikozidlar bilan birga yuboriladi;

3) $Cl_{difficile}$ qo'zg'agan soxta membranoz kaliy va stafilokokklar keltirib chiqqan enterokolitlarda ichishga beriladi.

Ristomitsin. Farmakodinamikasi. Ristomitsin (ristotsetin, spontin) mikroblanayotgan davrda mikroblar qobig'i sintezini buzadi. Bakteriotsid ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi. Gram (+) kokklar (pnevmokokk, enterokokk, stafilokokk, streptokokk). qisman gram (+) bakteriyalarga (korinebakter, listeriya, klostridilarga) ham ta'sir qiladi.

Ristomitsinga ikkilamchi chidamlilik sekin rivojlanadi.

Farmakokinetikasi. Ristomitsin faqat venaga yuboriladi. Ichakni qitiqlaydi va soʻrilmaydi. Mushaklar, teri ostiga yuborilganda nekrozga sabab boʻladi.

Preparat qon oqsillari bilan bogʻlanmaydi, qonda sof holda boʻladi, limfa, oʻpka, buyrak, qorataloqlarga yaxshi, plevra, peritonial likvorda yomon toʻplanadi.

Qonda samarali miqdori 12 soat davomida saqlanadi, shu sababli sutkada 2 marta yuboriladi.

Preparat asosan buyraklar orqali oʻzgarmagan holda ajralib chiqadi, 1 darajali buyrak yetishmovchiligida toʻplanish xavfi bor. Buyrak faoliyati meʼyorida boʻlganda ham toʻplanishi mumkin. Safro suyuqligʻi bilan 0,1–0,2% ajralib chiqishi mumkin.

Oʻzaro taʼsiri. Ristomitsinni oto-gemato- va nefrotoksik antibiotiklar bilan qoʻshib boʻlmaydi.

Salbiy taʼsirlari. 1. Dorini kiritishda, ayniqsa birinchi kunlari harorat koʻtarilishi, qaltirash kuzatiladi.

2. Venaga yuborilganda tromboflebit xavfi bor, shu sababli yuborish oxirida 10–20 ml osh toʻzining izotonik eritmasida yuborish tavsiya qilinadi.

3. Allergik reaksiyalar koʻproq uchraydi. Ularning oldini olish uchun ristomitsindan 15–20 daqiqa oldin H_1 – gistaminolitiklar yuborish tavsiya qilinadi.

4. Trombotsitopeniya, leykopeniya, neytropeniya, baʼzan eozinofiliya va anemiya kabi gematoksik belgilar uchraydi.

5. Oto – va nefrotoksik belgilari.

Ishlatilishi. Enterokokklar, stafilokokk, pnevmokokk va streptokokklardan vujudga kelgan ogʻir septik holatlar, ayniqsa boshqa preparatlar samara bermaganda davolash kursi 5–20 kungacha davom etishi mumkin.

Quyidagilarga rioya qilish kerak:

– tana ogʻirligidan kelib chiqib miqdorlash;

– qondagi endokrin kreatinin miqdori yordamida buyrak faoliyatini nazorat qilib turish:

– gematologik nazorat (2 kunda bir marta qonni umumiy tekshirish);

– davolash oldidan va keyin audiometriya qilish.

Fosfomitsin farmakodinamikasi. Fosfomitsin (fosfonomitsin) mikroob hujayrasi qobig'i sintezini UDF-asetilmurom kislotalari hisobiga buzadi, ya'ni mexanizmi jihatidan beta-laktam antibiotiklardan farq qiladi. Bakteriotsid ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi keng, ko'pgina gramm () va gramm (-) bakteriyalarga ta'sir qiladi.

Fosfomitsinga mikroblarning ikkilamchi chidamliligi sekinlik bilan rivojlanadi.

Farmakokinetikasi. Og'iz orqali va venaga yuboriladi. Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 60% ga teng. ovqatga bog'liq emas. Qon oqsillari bilan 10% ga yaqin bog'lanadi. Fosfomitsin turli to'qima va suyuqliklarga, suyak to'qimasi va markaziy asab tizimiga ham yaxshi kiradi. Qonda samarali miqdorining saqlanishi 6 soatdan ortiq, 3–4 marta yuboriladi. Buyraklar orqali o'zgargan va o'zgarmagan ko'rinishda ajralib chiqadi. Qondan yarim ajralib chiqish vaqti – 2,2 soat.

O'zaro ta'siri. Fosfomitsinni penitsillinlar va aminoglikozidlar bilan qo'shib ishlatilsa, yaxshi natija beradi. Bunda nefrotoksik ta'siri ham kamayadi.

Salbiy ta'sirlari. Dori kam zaharli. dispeptik hodisalar kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Sepsis, meningit, osteomyelit, siydik va safro chiqaruvchi yo'llar kasalliklarida ishlatiladi. Ichak infeksiyalarida ichishga beriladi, davolash davomiyligi 5–7 kun.

16.9. Fuzidin kislota

Farmakodinamikasi. Fuzidin (generik nomi fuzidiat kislota). Ribosoma 50-S subbirligida RNK sintezini buzadi. Bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi.

Ta'sir doirasi. Asosan stafilokokklarga (tilarang, epidermal, metilga sezuvchan va chidamli) ta'sir ko'rsatadi, gramm (+) stafilokokklarga, streptokokk, pnevmokokk, fekal enterokokklarga hamda, neyссерiyalar, korinbakterlarga, klostridilar (Cl. difficile dan tashqari), listeriyalarga ham ta'sir qiladi. Gramm (+) bakteriyalarga ta'sir qilmaydi. «streptomitsin» tipidagi ikkilamchi chidamlilik tez rivojlanadi.

Farmakokinetikasi. Fuzidinning natriyli tuzi ichishga beriladi. Oshqozon-ichakka qitqlovchi ta'sirini susaytirish uchun sut yoki meva sharbati bilan ichish tavsiya qilinadi.

Dietilamin tuzi sitrat – fosfat buferida eritilib, faqat venaga yuboriladi, mushakka yuborilsa nekroz keltirib chiqaradi.

Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 90% ni tashkil qiladi. dori sekinlik bilan so'riladi. Qondagi yuqori miqdori 3–4 soatdan keyin kuzatiladi. Qon oqsili bilan 95% gacha bog'lanadi. Oqsil bilan bo'sh bog'lanadi, shu sababli u tezda to'qimalar va suyuqliklarga o'tadi. Dori likvorga va ona sutiga kam o'tadi.

Qondagi samarali miqdori 8 soat ichida saqlanadi, shu sababli 2–3 marta yuboriladi.

Asosan jigarda biotransformatsiyaga uchraydi va safro bilan chiqariladi. O't suyuqligi va yo'llarida samarali miqdorlarda to'planadi.

Dori ichakka tushgach qayta so'riladi. Siydik bilan 0,1% chiqariladi, shu sababli buyrak kasalliklarida uning miqdorini tartibga solish shart emas. Qondan yarim ajralib chiqish vaqti 16 soatga yaqin.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Fuzidinning antibakterial ta'sirini kuchaytirish va ularga ikkilamchi mikrobo'rganishining oldini olish uchun uni tetratsiklinlar, rifampitsin, aminoglikozidlar bilan qo'shib beriladi.

Salbiy ta'sirlari. Fuzidin kam zaharli preparat, biroq u dispepsiyalarga sabab bo'lishi mumkin. Venaga yuborilganda flebit ta'siri bor.

Ishlatilishi. Stafilokokklardan keltirib chiqqan meningit, nafas yo'llari, jigar, o't yo'llari va teri kasalliklari (mukovistsidoz).

16.10. Turli tuzilishda antibiotiklar.

Rifampitsinlar. (silga qarshi dorilarga. 17-bobga qarang)

16.2. Sulfanilamidlar.

16.2.1. Umumiy infeksiyalarda ishlatiladigan sulfanilamidlar. Bular quyidagi guruhlariga bo'linadi:

1. Qisqa muddatda ta'sir qiladiganlar (streptotsid, sulfatsil, norsulfazol, etazol, urosulfan, sulfadimezin, sulfazoksazol).

2. O`rtacha muddatda ta`sir qiladiganlar (sulfazin, sulfametoksazol, sulfamoksal).

3. Uzoq (davomli) ta`sir qiladiganlar (sulfaniridazin, sulfamonometoksin, sulfadimetoksin).

4. Xaddan ortiq uzoq muddat ta`sir qiladiganlar (sulfalen, kelfizin, meglumin, sulfadoksin).

16.2.2. Oshqozon-ichak infeksiyasida ishlatiladigan sulfanilamidlar (sulgin, ftalazol, ftazin, disulformin 5-aminosalitsialat kislotasi bilan aralashgan dorilar (salazosulfapiridin, salazopiridazin, salazodimetoksin).

Farmakodinamikasi. Sulfanilamidlar kimyoviy tuzilishi jihatidan paraminobenzoy kislotasi (PABK), bu kislotasi glutamin kislotasi va pteridin bilan folat kislotasi (B₆ vitamin)ga kiradi. Folat kislotasi nuklein kislotalari va oqsil sintezi uchun ishlatiladigan bir atomli uglerodni tashishda qatnashadi. Ba`zi bir mikroblar normal o`shishi uchun o`zi ishlab chiqargan (endogen) folat kislotani ishlatadi. Bu mikroblar adashib o`zining o`shishi uchun folat kislotasi o`rniga sintezi uchun paraamin benzoy kislotasi o`rniga sulfanilamidlarni ishlatishi mumkin. bu mikroblar hujayralarining to`laqonli sintezi buzilishiga sabab bo`ladi. Shunday qilib, sulfanilamidlar ta`sir mexanizmi asosida ularning PABKga mos kelmasligi yotadi. Folat kislotasi o`zi emas, balki uning qaytarilgan shakli – tetragidrofolat (folin, folat) kislotasi ishlaydi. Faol shaklga o`tish jarayonini digidrofolatreduktaza fermenti boshqaradi. Aralashgan dorilar tarkibiga kiruvchi trimetoprim digidrofolatreduktazani falajlaydi, shu sababli ularning ta`sir doirasi kengroq, ya`ni ular o`z faoliyati uchun kerak bo`ladigan ekzogen folat kislotasiga ta`sir qiladi. Bular bakteriostatik, kombinatsiyalangan preparatlar esa – bakteriotsid ta`sir ko`rsatadi.

Ta`sir doirasi keng. Ko`pgina sulfanilamidlar gramm (-) mikroblarga (esherixiyalarga, salmonellalarga, shigellalarga, iyeriniyalarga, klebsiyellarga), gramm (+) kokki (enterokokk va zangorlanuvchi streptokokk) va neyссерiyalarga ta`sir qiladi. Sulfapiridazin va sulfamonometoksin tashqari, qo`shimcha ravishda xlamidiy, toksoplazmozlar, protey, nokardinlar va bezgak

plazmodiysiga ta'sir qiladi. Trimetoprim bilan aralashgan preparatlar yuqorida nomi keltirilgan mikroblardan tashqari yana pnevmotsistalar, acromonadlar, legionellalarga, gemofil tayoqchaga va aktinomitsetlarga ta'sir qiladi. Sulfanilamidlarga ikkilamchi o'rganish tez rivojlanadi.

Farmakokinetikasi. Hamma sulfanilamidlarni ichishga berish mumkin. Oshqozon-ichak kanali kasalliklarida ishlatiladiganlari ichakda so'rilmaydi. 4–6 marta ichiladi.

Sulfanilamidlar ingichka ichakdan so'riladi, biologik o'zlashtirilishi 70–90% ga teng. Qonda yuqori miqdori 2–4 soatdan keyin kuzatiladi. Qon plazmasi oqsillari bilan 50–90% ga bog'lanadi (streptotsid – 12% ga, sulfatsil – 22% gacha). Sulfanilamidlar ko'pgina dorilarni oqsil siqib chiqarishi va ularning qondagi sof miqdorini oshirishi mumkin.

Sulfanilamidlar (ayniqsa uzoq va xaddan tashqari uzoq ta'sir qiluvchilar) o'pka, adenoid va bodomcha bezlariga va biosuyuqliklarga yaxshi (sulfadimetoksin yomon) kiradi.

Yiring va nekrotik to'qimalarda ularning samaradorligi past, chunki ularda PABK zaxirasi ko'p bo'ladi.

Biotransformatsiya ichakda, jigarda va buyraklarda sodir bo'ladi. Hosil bo'lgan metabolitlari faolmas, ammo salbiy ta'sirlarni quvvatlashi mumkin.

Qisqa va o'rtacha davomli ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar a'zolarida astillanib hosil bo'lgan metabolitlari to'qimalarni qitirlash mumkin, ularning bu xususiyatini kamaytirish uchun ishqoriy suyuqliklar bilan ichish tavsiya qilinadi.

Uzoq va xaddan tashqari uzoq ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar jigarda glukuron kislota bilan birikib, buyraklar orqali chiqariladi. Bu metabolitlar siydikning kislotali muhitida cho'kmaga tushadi, boshqa dorilar va bilirubinning jigarda glyukuronlanish jarayonini buzishi mumkin.

Qisqa va o'rtacha uzoq ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar o'zgarmagan va metabolit ko'rinishida buyraklardan filtratsiya yo'li bilan chiqib ketadi. Endogen kreatinin miqdori 20 ml/daqqa bo'lganda bularni ishlatib bo'lmaydi. Uzoq va xaddan tashqari uzoq ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar buyraklardan qayta so'riladi.

Ularning qonda uzoq bo'lishi ajralib chiqish vaqti o'rtacha 36 va 48 soatga teng. Qisqa va o'rtacha ta'sir qiluvchilar uchun esa 8–16 soatga teng.

Uzoq va xaddan tashqari yuqori ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar o'zgarman va metabolit ko'rinishda jigar orqali chiqariladi. Sulfalen, sulfapiridazin va sulfadimetoksinlar o't yo'llarida yuqori miqdorlarda to'planadi.

Qisqa muddatli dorilar 4–6 marta, o'rtachalari 3–4 marta, uzoq muddatli 2 marta, xaddan tashqari uzoq ta'sir qiluvchilari sutkada bir marta beriladi.

Sulfanilamidlarning boshqa guruh dorilar bilan o'zaro ta'siri.

Sulfanilamidlarni nefro- va gematoksik preparatlar va novokain, novokainamid bilan birga ishlatib bo'lmaydi. keyingi ikki preparat organizmda PABKga aylanadi, bu esa sulfanilamidlar ta'sirini susaytiradi.

Sulfanilamidlarni oqsil bog'idan siqib chiqaradigan dorilar, masalan, bilvosita antikoagulantlar bilan qon oqish xavfi tug'iladi: metotreksat bilan agranulotsitoz xavfi, sintetik qandni kamaytiruvchilar bilan (butamid, glibenklamid, bukarbon) gipoglikemik koma xavfi tug'iladi.

Ta'sir doirasini kengaytirish va samaradorligini oshirish maqsadida boshqa bakteriostatik antibakterial dorilar bilan qo'shib berish mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Sulfanilamidlar kimyoviy tuzilishi jihatidan furosemid, butamid, diakarbiga o'xshaydi, agar bemor bu dorilarni ko'tara olmasa sulfanilamidlarni ham ko'tara olmaydi.

1. Neyrotoksik ta'siri qisqa muddatli ta'sir qiluvchi dorilarda (urosulfandan tashqari, chunki bu asetillanmaydi) kuzatilishi mumkin.

2. Metgemoglobinemiya ko'proq chaqaloqlarda va kichik yoshdagi bolalarda uchraydi, ularda gemoglobin o'ziga xos fetal va qaytalovchi (metgemoglobinreduktazalar, glutationreduktazalar), fermentlar kam faollikka ega. Qonda kislorod hajmi kamayadi va gipoksiya, metabolitik asidoz kuzatiladi.

Glukoza-6-fosfatdehidrogenaza yetishmovchiligida, ayniqsa sulfanilamidlar bilan bir vaqtda oksidlovchi dorilar (paratsetamol, fenatsetin, aspirin, furadonin, furazolidon, vikalol, butamid, xinidin) bilan birga ishlatilganda metgemoglobinemiya va gemolitik kamqonlik kuzatilishi mumkin.

3. Uzoq va xaddan tashqari uzoq ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar ishlatilganda: kichik yoshdagi bolalarda, qariyalarda, jigar kasali bilan og'riyotgan bemorlarda. sulfanilamidlar bilan bir vaqtda jigarda glukuronlanadigan preparatlar olganda (vikasol, nikotin kislotasi, levomitsetin paratsetamol, glukokortikoidlar, estrogenlar, androgenlar, triyodtironin, adrenalin va b.) vaqtda bilirubin bilan bosh miya zaharlanish belgilari (talvasa, falajlik, giperkinezlar) uchrashi mumkin.

4. Irsiy asetiltransferaza yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda «teri sili» sindromi (bosh og'rig'i, ko'ngil aynishi, qayt qilish, taxikardiya, terida toshmalar, tana haroratining ko'tarilishi) simptomlari kuzatiladi. Bu simptomlar ko'proq asetillanuvchi (sulfadimezin) sulfanilamidlar qabul qilinganda kuzatiladi.

5. Terida toshmalar, qichish, quyosh nuriga sezuvchanlik oshib ketishi, kamroq Stivens-Jonson, Layel va Lefler sindromlari ko'rinishida allergik reaksiyalar uchraydi.

6. Nevritlar.

7. Folat yetishmovchilik sindromi (neytropeniya, leykopeniya, trombositopeniya, dispeptik hodisalar, gipotrofiya, spermatogenezning buzilishi) belgilari paydo bo'ladi. Bu guruhga oid simptomlarni ko'proq trimetoprim bilan birga chiqarilgan sulfanilamidlar yuzaga keltiradi. Bularning oldini olish maqsadida, bunday hollarda folat kislotasi preparatlari (folat kislotasi, leykovorin, Be vitaminining faol shakllari) tavsiya qilinadi.

Trimetoprim saqlovchi sulfanilamid preparatlari teratogen ta'sir qilishi ham mumkin.

Ishlatilishi. Chaqaloqlarda bu guruhdagi dorilar kam ishlatiladi, chunki ularda bilirubin miqdorining ko'payib ketish, anemiya va metgemoglobinemiya xavfi katta.

Bularni ishlatish tartibi – avvaliga katta miqdorlarda so'ngra kichikroq, nihoyat quvvatlab turuvchi miqdorlarda kiritish tavsiya

qilinadi. Dori qancha qisqa muddatda ta'sir qilsa, uning boshlang'ich miqdori shuncha yuqori va kiritish soni ko'p bo'ladi.

Sulfanilamidlar ishlatilganda, ayniqsa 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda quyidagi ko'rsatkichlarni nazorat qilib turish zarur:

– qon plazmasida to'g'ri bog'lanmagan bilirubin miqdorini (norma 20 mg% atrofida);

– eritrotsitlarning osmotik turg'unligini; neyetrofil, leykotsitlar, eozinofillar va trombositlar sonini;

Quyidagi kasalliklarni davolash tavsiya qilinadi:

– bronxitlar, bronxoektaz, angina, faringit, tonsillit, otit (qisqa muddatga ta'sir qiluvchi yoki trimetoprim saqllovchi sulfanilamidlar);

– pnevmotsistalar sabab bo'lgan pnevmoniya (trimetoprim saqllovchi sulfanilamidlar);

– safro chiqaruvchi yo'llar kasalliklari (sulfalen, sulfapiridazin, sulfadimetoksin);

– siydik chiqaruvchi yo'llar kasalliklari (urosulfan, uzoq va xaddan tashqari uzoq ta'sir qiluvchi sulfanilamidlar);

– urosepsis (trimetoprim saqllovchi dorilar), xlamidiya, toksoplazmoz va bezgak plazmodiyi chaqirgan kasalliklar (sulfapiridazin, sulfamonometoksin va trimetopril saqllovchi dorilar);

– oshqozon-ichak kasalliklari: kolienterit, kolitda – sulgin, ftalazol; nospetsifik yarali kolit, Kron kasalligida – 5-aminosalitsil kislota saqllovchi sulfanilamidlar tavsiya etiladi.

16.2.3. Sulfanilamidlar va trimetoprim bilan kombinatsiya qilingan preparatlari

Turli uzoq muddat ta'sir qiladiganlar, trimetoprim bilan aralashma dorilar poteseptil (sulfademizin + trimetoprim), groseptol (sulfamerazin + trimetoprim), kotrimoksazol (baktrim, biseptol; sulfametoksazol + trimetoprim).

16.3. Xinolon unumlari. Bularni 3 avlodi farqlanadi. Bularning avlodlarga bo'linishi asosida ularning ta'sir doirasi, ikkilamchi mikroblarning chidamliligi ortish tezligi, faolligi, farmakokinetik ko'rsatkichlari, salbiy ta'sirlari va ishlatilishi yotadi.

I avlod xinolonlar – xinozol, enteroseptol (vioform), xlorxinaldol, xiniofon (yatren), intestopan.

Aralashma dorilar: meksaform (enteroseptol, fanxinon mikrob va amyobalarga qarshi dorilar va bromid oksifenon – m-xolinolitik).

Meksaza (enteroseptol, fanxinon, safro kislotalari, pankreatin va bromelain – ananasdan olingan proteolitik ferment).

Farmakodinamikasi. I avlod xinolonlar metall ionlari yordamida faollanuvchi mikrob fermentlarini falajlaydi (temir), chunki bular elementlar bilan kompleks hosil qiladi. Bularning ko'plari galogenlar saqlaydi (enteroseptol va xiniofen, yod: enteroseptol va xlorxinaldol – xlor; intestopan-brom), bu galogenlar mikrob oqsilini cho'ktirib denaturatsiyaga uchratadi.

Bakteriotsid ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi. Gram (–) enterobakteriyalar (esherixiyalar, shigellalar, klebsiyellalar, indol ishlamaydigan – proteylar; amyobalar va lambliyalar; kandida turkumi zamburug'lari).

Bularga tez (1–2 kun ichida) mikroblarning ikkilamchi o'rganishi kuzatiladi. Shu sababli davolash kursi 5–7 kun bo'ladi yoki ularni boshqa guruhdagi antibakterial dorilar bilan ishlatish tavsiya qilinadi. Bularni bir necha oy va yillardan keyin qayta ishlatish foyda berishi mumkin.

Farmakokinetikasi. Xinozol mahalliy yoki yaralarni yuvish va chayish uchun ishlatiladi.

Qolgan I avlod xinolonlar oshqozon-ichakdan (nitroksolidan tashqari) so'rilmaydi va ichak bo'shlig'ida ta'sir qiladi.

Meksaform – M-xolinolitik preparat oksifenon bromid tutganligi sababli ko'z ichki bosimini ortishi, yutishning buzilishi, taxikardiya, siydik chiqishining qiyinlashuvi va ich qotish belgilari kuzatiladi.

Ishlatilishi. 1) oshqozon-ichakdan so'rilmaydiganlari yengil enterokolitlarda, amyobalar chaqirgan kolitlarda ishlatiladi. Bemorni og'riq qiynasa – meksaform: bemorda bijg'ish jarayoni kuchli bo'lsa – meksaza tanlov dorilari hisoblanadi.

2) nitroksolin siydik yo'llari infeksiyalarida ishlatiladi, siydikni kislotali muhitga o'tkazish kerak.

II avlod xinolonlari. Nalidiksın kislota (nevigramon, negram), oksolin va pipemid kislota unumlari (palin, pipram). piromid kislota, sinoksatsin (sinobak)lar kiradi.

Farmakodinamikasi. II avlod xinolonlar I avlod dorilari singari mikroblar hujayrasi tarkibidagi metallar saqllovchi ferment tizimini falajlaydi. Bakteriostatik yoki bakteriotsid ta'sir ko'rsatadi.

Ta'sir doirasi. Antibiotiklar, sulfanilamidlar va nitroksolinga chidamli gram (-) enterobakteriyalarga (esherixiyalar, shigellalar, salmonellalar, klebsiyellalar, indol ushlaymaydigan proteylarga) ta'sir qiladi.

Bularga ham mikroblar tezda o'rganib qolishi mumkin.

Farmakokinetikasi. Bular faqat ichishga beriladi, yaxshi so'riladi. Bular jigarda gidrolizlangandan keyingina ularning faol shakllari paydo bo'ladi, bu metabolitlari to'qima va suyuqliklarga yaxshi kiradi.

Dorilar ko'proq buyraklar, jigar orqali 5% chiqariladi. Dorilarning samarali miqdori 4-6 soat saqlanadi, sutkasiga 4 marta beriladi.

Qon plazmasidan yarim chiqib ketish vaqti 8 soat, biroq buyraklar yetishmovchiligida bu vaqt 20 soat va undan ko'proq bo'lishi mumkin. Kerak bo'lsa, kiritish tartibini o'zgartirish kerak, aks holda dori organizmda to'planib qoladi.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Antatsidlar va sukralfat, metallar saqllovchi dorilar (temir dorilari) ularning so'rilishini kamaytiradi. Xinolonlar nitrofuranlar raqobatchisi. Ular levomitsetin, tetratsiklinlar, polien antibiotiklar va sulfanilamidlar bilan yaxshi samara beradi.

Salbiy ta'sirlari. I avlod dorilariga nisbatan II avlod dorilari salbiy ta'siri kamroq (allergiya, dispeptik simptomlar, fotodermatoz, bosh og'rish, bosh aylanishi va uyqusizlik) uchraydi. Eng xavfli salbiy ta'siri ularning gepatotoksikligidir.

Ishlatilishi. Bular o'tkir va surunkali siydik yo'llari kasalliklarida ishlatiladi, siydikni kislotali muhitga o'tkazish kerak.

III avlod (ftorxinolonlar, 4-oksixinolonlar) umumiy «sistem» xinolonlar deb yuritiladi. 1- va 2-avlod xinolonlaridan farqi bular kimyoviy tarkibiga piperazin o'zagi va ftor kiritilishidir.

Shu sababli bularning klinik-farmakologik ko'rsatkichlarida sezilarli o'zgarishlar yuz berdi. Molekulasida saqlanuvchi fluor atomi soniga qarab bular:

1) monoflorxinolonlar: – norflokstsatin (flokstsatin, barazon), enoksatsin (giramid), peflokstsatin (peflatsin, abaktal), oflokstsatin (tarivid), siprofloksatsin (siprobay), ruflokstsatin;

2) diflorxinolonlar: – lomefloksatsin (maksakvin), sparfloksatsin (zagam);

3) triflorxinolonlar: – tosuflokstsatin, fleroksatsin (xinodis).

Farmakodinamikasi. Bular DNK molekulasida uzilish hosil qiluvchi DNK iplarining yechilishini buzuvchi va ularni xromosomda bir tartibda joylashtirishni nazorat qiluvchi 2 tip topoizomeraza (DNK – giraza)ni falajlaydi.

Bu dorilarning insonga kam zaharligiga ular ta'sir qiladigan mikroblar (prokariotlar) DNK girazalar o'zining (strukturalari, subbirliklari soni va vazifasi) jihatidan inson hujayrasidagi DNK girazalardan farq qilishi bilan tushuntiriladi.

Bundan tashqari, ba'zi-bir fluorxinolonlar (oflokstsatin, siprofloksatsin, lomefloksatsin) da, mikroblar hujayrasida tashqi muhit zararidan saqlovchi SOS tizimi oqsili sintezini nazorat qiluvchi IV – topoizomerazalarni bloklaydi.

Farmakologik samarasi. Bakteriotsid ta'sir ko'rsatadi. Sekin bo'linuvchi mikroblar hujayrasiga nisbatan tez bo'linuvchilarga ta'siri bir necha soat ichida paydo bo'ladi. Ularning mikroblarga ta'sir qiluvchi eng oz miqdori ularning o'rtacha samarador (terapevtik) miqdoriga yaqin turadi. Mikroblar chiqarayotgan ekzotoksinlar induksiyasini susaytiradi va bularning ta'siri dori to'xtatilgach 5-11 soat davom etadi.

Ta'sir doirasi. Fluorxinolonlar xaddan tashqari keng doirada ta'sir qiluvchi dorilar hisoblanadi.

Aytish kerakki, gram (+) kokklar uchun sparfloksatsin ko'proq faol bo'lsa, xlamidiy va mikoplazmalar uchun – sparfloksatsin, tosuflokstsatin va fleroksatsin, sil tayoqchasi va lepra tayoqchasiga sparfloksatsin kuchliroq ta'sir qiladi.

Anaeroblarga fleroksatsin va tosuflokstsatin ta'sir qiladi.

Oq treponema, zamburug'larga, viruslarga, metitsilliga chidamli stafilokokk, Enterococcus faecium va Ps. cepacia larga nisbatan xlorxinolonlarda tabiiy (birlamchi) chidamlilik mavjud.

Bularda ikkilamchi chidamlilik sekinlik bilan rivojlanadi. Biroq ikkilamchi chidamlilik rivojlansa 1- va 2-avlod ftorxonionlarga va ba'zi bir antibiotiklar (tetratsiklinlar, levomitsetin, betalaktam va boshqalar)ga ham tarqaladi.

Farmakokinetikasi. Rufloksatsin, sparfloksatsin, fleroksatsinlardan boshqalari venaga yuboriladi va ichishga ham beriladi. Eritmalari ishlatishdan oldin tayyorlanadi.

Siprofloksatsilin, rufloksatsin, sparfloksatsinlarning biologik o'zlashtirilishi 60%, ofloksatsilinniki 100% ga teng, porfloksatsilin uchun esa 40% ga teng.

Qondagi eng yuqori miqdori 1–2 soatdan (fleroksatsin, sparfloksatsin, rufloksatsinlarniki esa 3–6 soatdan) keyin kuzatiladi.

Qon oqsillari bilan 40% dan kam bog'lanadi. Bular to'qima va biosuyuqliklarga, hujayra ichiga yaxshi kiradi. likvorga perfloksatsin yaxshi o'tadi, yo'ldoshdan yaxshi o'tadi. ko'krak sutida to'planganligi uchun ularni «sistem» ftorxinolonlar deb yuritiladi.

Qonda samarali miqdorining saqlanish vaqti 12 soat, uzoq ta'sir qiluvchilari uchun 24 soat, shu sababli ularni 2 yoki 1 marta beriladi.

Pefloksatsin va sparfloksatsin jigarda 50–80% ga biotransformatsiyaga uchraydi, qolganlari kamroq. Bularning organizmdan chiqarilishi asosan safro orqali bo'ladi. Ofloksatsin va lomefloksatsin, aksincha, butunlay o'zgarmagan ko'rinishda buyraklar orqali chiqariladi. Shu sababli qondagi endogen kreatinin miqdori 30 ml/daq past bo'lganda ular miqdorini 2–3 marta kamaytirish kerak. Qolganlari buyrak va jigar orqali chiqariladi, shu sababli bu a'zolar kasalligida ularning miqdorini kamaytirishga xojat qolmaydi.

Ko'pchilik ftorxinolonlar uchun ularning qondan chiqib ketish vaqti 2–7 soatga teng. Fleroksatsin uchun –12 soat,

sparflaksatsin uchun esa 20 s, rufloksatsin uchun –36 soatga teng (16.3-jadval).

16.3-jadval

Ftorxinolonlarning farmakokinetik ko'rsatkichlari

Preparatlar	Kiritish yo'llari	Biologik o'zlash-tirilishi, %	Zardob oqsillari bilan birikishi, %	Yarim chiqib ketish davri $t_{1/2}$, s.	GEB o'tishi	Chiqarish yo'llari	Sutka davomida kiritishlar soni
Siprofloksatsin	Ichishga, vena ichiga	50–80	20–40	3–4.5	+	Buyraklar	2
Norfloksatsin	Ichishga	30–40	10–35	4–5	±	Buyraklar	2
Ofloksatsin	Ichishga	>90	8–32	5–7	+	Buyraklar	2
Pefloksatsin	Ichishga, vena ichiga	100		9	+	Buyraklar	2
Lomefloksatsin	Ichishga	≥95	10	8	±	Buyraklar	1–2
Enoksatsin	Ichishga	80–90	40	3–6	±	Buyraklar	2
Rufloksatsin	Ichishga	60	60	3–3	±	Buyraklar	1
Gatifloksatsin	Ichishga	96	20	8	±	Buyraklar	1
Gemifloksatsin	Ichishga	70	60	8	±	Buyraklar	1
Levofloksatsin	Ichishga	9	31	6.9	±	Buyraklar	1
Moksifloksatsin	Ichishga	86	48	12.1	±	Buyraklar, ichaklar orqali	1

Ftorxinolonlarning boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri

Antatsidlar, sukralfat va temir preparatlari ularning so'rilishini susaytiradi. Kerak bo'lsa ularni boshqa-boshqa vaqtda berish kerak.

Ftorxinolonlar (ayniqsa perfloksatsin, sparfloksatsin, enoksatsin, siprofloksatsin)lar teofillin va bilvosita qon ivishini susaytiruvchilar (varfarin va boshqalar) klirensini kamaytiradi.

Probenitsid, uredopenitsillinlar, simetidin ftorxinolonlar (ofloksatsin, lomefloksatsin)ning buyrak orqali chiqishini buzadi va ularning to'planishiga sabab bo'lishi mumkin.

Ftorxinolonlar (siprofloksatsin va ofloksatsindan tashqari) bakteriostatik antibiotiklar bilan ishlatilmaydi, mos kelmaslik mavjud.

Gram (+) kokklarga ularning ta'sirini kuchaytirish maqsadida vankomitsin bilan anaerob mikroblar ta'sirini kuchaytirish uchun metronidazol, klindamitsinlar bilan berish tavsiya qilinadi.

Salbiy ta'sirlari. Ular kam zaharli, biroq ularni ishlatilganda: dispeptik simptomlar, allergik reaksiyalar, fotosensibilizatsiya, bosh aylanishi, og'rihi, uyqusizlik, mo'ljalni ola bilmaslik, anemiya, trombotsitopeniya, o'tib ketuvchi bo'g'imlar og'rig'i, juda kam hollarda disbakterioz (kandidoz), soxta membranoz kolit, jigar va buyrak funksiyasining buzilishi kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Ftorxinolonlar faqat keng doiradagi antibiotiklarni venaga yuborilganda samara bo'lmagan holatlarda tavsiya etiladi. Bular zaxira antibiotiklardir.

Ftorxinolonlarni quyidagi holatlardagina birlamchi tanlov dori deb qarash mumkin:

1) ko'p dorilarga chidamli gram (-) anaerob bakteriyalar, ayniqsa ko'k yiring tayoqchasi chaqirgan asoratli siydik yo'llari kasalliklarida;

2) ko'p dorilarga chidamli flora va tillarang stafilokokklar, gram (-) mikroblar chaqirgan og'ir jarrohlik infeksiyalarida;

3) sepsis, meningit, peritonit, osteomiyelitlarda;

4) sil, mukovistsidoz va boshqa uzoq davo qilinadigan infeksiyalarda;

5) neytropeniya, o'sma kasalliklari, immuno tanqisligi sharoitida kechayotgan infeksiyaning oldini olish va davolash uchun.

16.4. Turli kimyoviy tuzilishdagi sintetik antibakterial dori vositalari

16.4.1. 8-oksixinolin unumlari. Bular antibakterial va antiprotozoy ta'sirga ega. Bularga 5-nitro-8-oksixinolin – nitroksolin (5-nok) kiradi.

Nitroksolin tez va yaxshi (50% ga yaqin) so'riladi, oz qismi qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanadi, to'qima va biosuyukliklarga yomon o'tadi, biotransformatsiyaga uchramay, o'zgarmagan holda buyraklar orqali chiqariladi, siydikni shafran-sariq rangga bo'yaydi.

Sutka davomida 4 marta beriladi. Buyrak yetishmovchiligida kiritish rejimi yoki miqdorini to'g'rilash tavsiya etiladi.

Tabletkasini antatsidlar, sukralfat va temir dorilari bilan berib bo'lmaydi.

Salbiy ta'sirlari. Kam zaharli moddalar hisoblanadi. Bularni ishlatganda: dispeptik hodisalar, allergiya, yodizm, bromizm belgilari kuzatiladi.

16.4.2. Nitrofuranlar. Bularga furatsillin, furazolidon (nifurozid), furadonin (generik nomi – nitrofurantoin), furagin (salafur), furazolin, nitrofuroksazid (ersefuril).

Farmakodinamikasi. Nitrofuranlar elektrostatik kuchi va vodorod yordamida nuklein kislotalari bilan bog'lanib, ularni falajlaydi, shu sababli bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi.

Bundan tashqari, mikroblar reduktazasi yordamida nitro guruhlarining qaytalanishi va buning natijasida hosil bo'lgan moddalar zaharli bo'lib, NAD nafas siklini va Krebs siklini, boshqa biokimyoviy jarayonlarni buzib, mikroblar sitoplazmatik membranasi va hujayra devorini buzadi va bakteriotsid ta'sir qiladi.

Nitrofuranlar boshqa antibakterial dorilardan makroorganizmning infeksiyaga qarshiligini oshirishi bilan farq qiladi. Yana

qimmatli xususiyati yiring va to'qimalar nekrozidan hosil bo'lgan mahsulotlar mavjud bo'lgan mikrobg qarshi ta'sirini susaytirmaydi.

Ta'sir doirasi. Gram (-) enterobakteriyalar va kokklar, gram (+) kokklar, oddiy hujayralar (trixomonadlar, lyambliyalar).

Bularga mikroblarning ikkilamchi o'rganishi sekinlik bilan rivojlanadi. Bu hodisa faqat o'z guruhidagi dorilarda uchraydi.

Farmakokinetikasi. Furatsillindan tashqari, hammasi ovqatdan keyin ichishga beriladi. Faqat furagin venaga yuboriladi.

Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 50% ga teng (furazolidon – 30%, nitrofuroksazid – 0%). Qon oqsillari bilan yomon bog'lanadi. Ular limfaga yaxshi kiradi, safroda furadonin miqdori qondagidan 200 barobar yuqori bo'ladi. Yo'ldosh orqali homilaga o'tadi, biroq miqdori ona qonidagidan kam.

Qon plazmasida terapevtik miqdorining saqlanish davri 4–6 soat, shu sababli ular sutka davomida 4 marta beriladi.

Nitrofuranning 5% jigarda, 3% buyraklarda biotransformatsiyaga uchraydi. Bularning 85% proksimal kanalchalardan chiqariladi. Buyrakning ajratish faolligi buzilganda dorining katta qismi buyraklarda biotransformatsiyaga uchraydi va to'planmaydi, shu sababli miqdorini korreksiya qilish shart emas.

Nitrofuranning ishqoriy muhitda yaxshi chiqib ketsa, kislotali muhitda to'planib qoladi.

Qondan yarim chiqib ketish vaqti 30 daqiqa, buyrak yetishmovchiligida bu vaqt 4,5 soatgacha ortishi mumkin.

Boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri.

Nitrofuranning birorta antibiotik bilan ishlatilsa antibakterial ta'siri ko'payadi. Masalan, penitsillinlar, aminoglikozidlar, makrolidlar; ichak kasalliklarida levomitsetin, tetratsiklinlar bilan qo'shib ishlatish tavsiya qilinadi.

Nitrofuranning sulfanilamidlar, 1 va 2 avlod xinolonlar (mos kelmaslik) qo'shib ishlatib bo'lmaydi: antidepressantlar. MAOni falajlaydi va adrenomimetiklar bilan qo'shib ishlatib bo'lmaydi. (arterial gipertenziya va taxikardiya xavfi bor); askorbin kislotasi, kalsiy va ammoniy xloridlar bilan birga ishlatilganda – nitrofuranning to'planish xavfi ortadi.

Salbiy ta'sirlari. Qisqa muddatda ishlatilganda nitrofuranlar zaharliliği kam. Eng xavfli furadonin hisoblanadi: 1) dispeptik buzilishlar; 2) allergik reaksiyalar; 3) arterial qon bosimining oshib ketishi; 4) neyrotoksikoz; 5) xolestaz; 6) antabusga o'xshash ta'siri; 7) 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda va irsiy glukoza-6-fosfatdehidrogenaza yetishmaganda eritrotsitlar gemolizi, hosil bo'lgan metgemoglobinni oksidlash xususiyati bo'ladi.

Ishlatilishi. Farmakokinetik ko'rsatkichlaridan kelib chiqib nitrofuranlar quyidagi holatlarda qo'llanadi.

Furadonin va furagin – siydik chiqarish yo'llari va oshqozon-ichak kasalliklarida, lyambliyalarda.

Furazolin va furagin – zotiljam, sepsis, osteomiyelit. Chunki bular boshqalariga nisbatan qonda tez paydo bo'ladi va to'qimalarga yaxshi o'tadi.

Nitroimidazollar. Bularga metronidazol (trixopol, flagil, metrobil, klion), tinidazol (fasijin), ornidazollar kiradi.

Bakteriotsid ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi: 1) trixomonada, lyambliya, ichak amyobasi, leyshmaniylar; 2) anaerob mikroblar; 3) helicobacter pylori – oshqozon yarasi qo'zg'atuvchisi; 4) esherixiylar.

Bularga mikrobnıng ikkilamchi o'rganishi sekinlik bilan rivojlanadi.

Farmakokinetikasi. Nitroimidazollarni ichish, yo'g'on ichakka, qinga va venaga yuborish mumkin.

Ichilganda ularning biologik o'zlashtirilishi 90%, ovqatga bog'liq emas. Qondagi yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin kuzatiladi.

Yo'g'on ichakdan biologik o'zlashtirilishi 60–70% ga teng. Qonda yuqori miqdori ichilgandagiga nisbatan kamroq va kech (4 soatlardan keyin) kuzatiladi. Shu sababli yo'g'on ichakka yuborilganda ularning miqdorini kamida 30% ga ko'paytirish kerak.

Dorilarning qon oqsillari bilan bog'lanishi 20% dan kamroq. Nitroimidazollar to'qima va biologik suyuqliklar (likvor, safro, suyak to'qimasi, yallig'lanish o'chog'i va nekroz, abscess) ga yaxshi kiradi.

Qonda samarali miqdorining saqlanish vaqti 12 soat (tinidazol uchun 12–14 soat), shu sababli ular 2–4 marta beriladi.

Nitroimidazollar jigarda gidroksillagan faol metabolitlar hosil qiladi, bu metabolitlar enterogepatik soʻrilish xususiyatiga ega.

70% ga yaqini oʻzgargan va oʻzgarmagan koʻrinishda chiqariladi.

Qondan yarim chiqib ketish vaqti kattalarda 7-11 soat, chaqaloqlarda 23 soatga yaqin, chala tugʻilgan chaqaloqlarda 100 soatdan ortiq.

Katta yoshdagi bolalarda buyrak yetishmovchiligida dori miqdorini oʻzgartirish talab qilinmaydi.

16.4.3. Nitroimidazollarning boshqa guruhdagi dorilar bilan oʻzaro taʼsiri. Aerob va anaerob mikroblarga qarshi antibakterial samarasini kuchaytirish uchun antibiotiklar va sulfanilamidlar bilan birga tavsiya qilinadi.

Boshqa gepatotoksik guruhdagi dorilar bilan birga ishlatish tavsiya etilmaydi, chunki ular oʻzi ham gepatotoksik salbiy taʼsir koʻrsatadi.

Salbiy taʼsirlari. Bular kam zaharli, biroq ularni ishlatish jarayonida: dispeptik buzilishlar, allergik reaksiyalar, teturamga oʻxshash taʼsir, siydikning sariq-qizil rangga boʻyalishi.

Uzoq (1 oydan ortiq) ishlatilganda markaziy va periferik asab tizimi buzilishlari, leykopeniya, disbakterioz (kandidoz) singari xavfli salbiy taʼsirlar kuzatilishi mumkin.

Teratogen xavli borligi sababli ularni homiladorlarga, ayniqsa homiladorlikning birinchi 3 oyi davomida ishlatilmaydi.

Ishlatilishi. Nitroimidazollarni uzoq ishlatish lozim boʻlganda markaziy va periferik asab tizimi, qonni nazorat qilib turish va profilaktik maqsadlarda zamburugʻlarga qarshi nistatin (yoki levorin) lar ichish tavsiya qilinadi.

1. Anaerob infeksiyalar keltirib chiqargan endokarditlar, miya va oʻpka absesslari, Kron kasalligi, nekrozlanuvchi va soxta membranoz kolitlar.

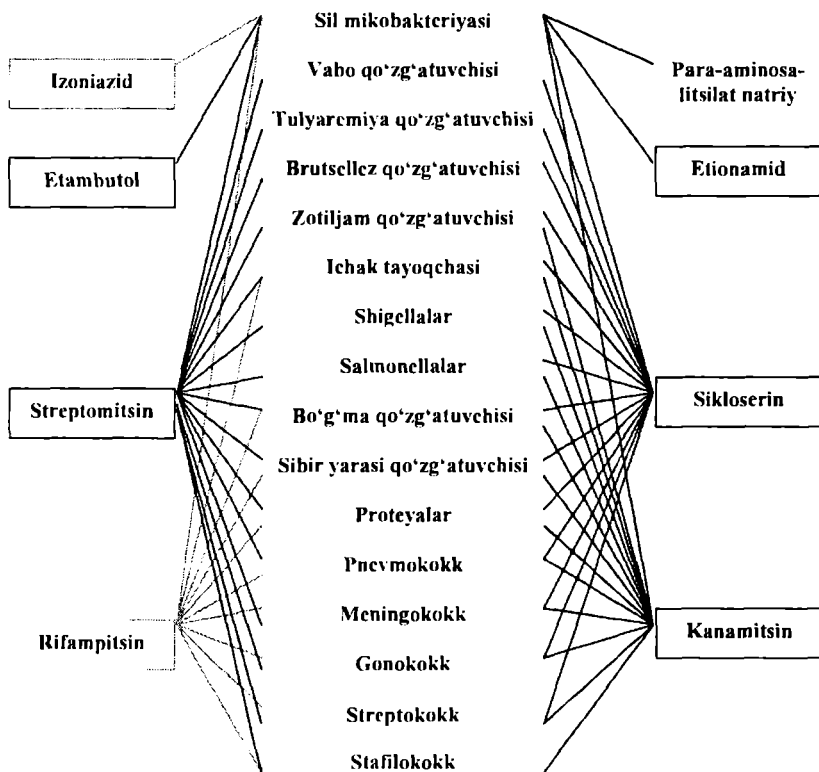
2. Aerob va anaerob jarrohlik infeksiyasi. Dori venaga yuboriladi.

3. Urogenital trixomoniaz, amyobiaz, lyamblioz, teri leyshmaniozi. Ogʻir kechayotgan jigar va ichak lyambliozlarida dori venaga yuboriladi.

4. Oshqozon yara kasalligida tavsiya qilinadi.

17-bob. Silga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Silni kompleks davolash choralari ichida ximioterapevtik dori vositalari asosiy bo'lib hisoblanadi. Bu dorilarga quyidagilar kiradi: 1) sintetik dori vositalari – izoniazid, etambutol, natriy para-aminosalitsilat (PASK), bepask, etionamid, pirazinamid, tioatsetazon; 2) antibiotiklar – rifampitsin, streptomitsin sulfat, streptomitsin xlorkaliy kompleksi, sikloserin, kanamitsin sulfat, floremitsin sulfat. Silga qarshi dorilar ta'sir doirasi (17.1-rasm).



17.1-rasm. Silga qarshi dorilarning ta'sir doirasi:
qizil rang – I guruh dorilari; Ko'k – II guruh dorilari;
Zangori – III guruh dorilari.

17.1. Sintetik dori vositalari

Silga qarshi dori vositalari asosan tuberkulyoz chaqiruvchi minobakteriya o'sishini to'xtatadi. Biroq, ularning ba'zilariga ma'lum bir miqdorlarda mikobakteriyaga o'ldiruvchi (izoniazid, rifampitsin, streptomitsin) ta'sir ko'rsatadi.

Bu dori vositalari uzoq (12–18 oy, undan ham ko'proq) ishlatilganligi sababli shu dorilarga chidamli shtammlar paydo bo'lishi aniqlangan.

Silga qarshi dorilarning hammasiga chidamli shtammlar paydo bo'lishi mumkin biroq, ba'zilariga (rifampitsin, streptomitsin) tezroq, boshqalariga – sekinroq (mas. PASK) taraqqiy yetadi. Bu hodisani kamaytirish maqsadida amaliyotda ular qo'shib ishlatiladi, chunki mikobakteriyani 2–3 doriga bir vaqtda chidamlilik taraqqiy etishi kamroq uchraydi.

Salbiy ta'sirlari. Bular allergik va noallergik tabiatli bo'lishi mumkin (17.1-jadval).

17.1-jadval

Silga qarshi dori vositalarining salbiy ta'sirlari

Guruhlar	Preparatlar	Allergik tabiatga ega bo'lmagan salbiy ta'sirlari									
		Qitqloqchi ta'sir (dispeptik buzilishlar)	Markaziy asab tizimiga ta'siri (talvasalar, ruhiy buzilishlar va b.q.)	Nevritlar	Vestibular buzilishlar	Eshitishning buzilishi	Ko'rishning buzilishi	Jigar faoliyatining buzilishi	Buyrak faoliyatining buzilishi	Allergik reaksiyalar	Superinfeksiyalar
I	Izoniazid		+	+					+		
	Rifampitsin	+							+	+	
II	Streptomitsin sulfat			+	+	+				+	-
	Etambutol			+			+			+	
	Etionamid	+								+	
	Kanamitsin sulfat					+			+	+	-
	Sikloserin		+							+	
III	Natriy paraaminosalitsilat	+								+	

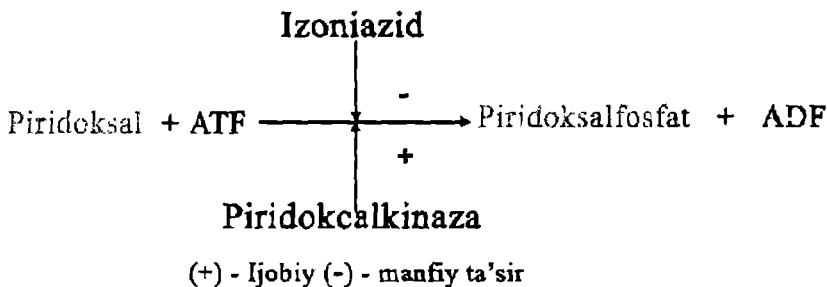
Salbiy ta'sirlari hamma silga qarshi dorilarga xosdir, biroq ular xarakteri va ko'proq uchrashi bilan farq qiladi.

Bu salbiy ta'sirlarning ba'zilari o'ta xavfli (gepatoksik, nefrotoksik, qon hosil bo'lishining buzilishi, neyrotoksik) ko'rinishda bo'lib, dori berishni to'xtatishga to'g'ri keladi.

Silga qarshi dorilarni: yuqori samarali – izoniazid va rifampitsin (I guruh); o'rtacha darajada samarali – etambutol, streptomitsin, etionamid, pirazinamid, kanamitsin, sikloserin, florimitsin (II guruh); past darajada samarali – PASK, tioatsetazon (III guruh) bo'lishi mumkin.

I guruh silga qarshi dori vositalari. Sintetik moddalar. Isoniazid (tubazid, izonitsid) izonikotin kislota gidrozidlari (GINK) unumlari. Sil chaqiruvchisiga streptomitsinga nisbatan kuchli ta'sir qiladi. Streptomitsindan farqli, u hujayra ichida joylashgan sil tayoqchasiga ham ta'sir qiladi. Moxov chaqiruvchisiga ham ta'sir qiladi.

Sil tayoqchasiga izoniazid bakteriostatik, hatto bakteriotsid ta'sir qiladi, ammo bu ta'sir mexanizmi aniqlanmagan. Isoniazid sil tayoqchasi membranasi asosiy tarkibiy qismi (boshqa mikroblarda va makroorganizmda uchramaydigan) mikol kislota sintezini falajlaydi degan taxminlar bor. Bunda, nuklein kislota sintezini buzilishi ham ma'lum ahamiyat kasb etishi mumkin (17.1-shakl).



17.1-shakl. Isoniazid ta'sirining yo'nalishi.

Izoniazidga sil tayoqchasi chidamliligi, streptomitsin rifampitsinlarga nisbatan sekinroq taraqqiy etadi.

Farmakokinetikasi. Izoniazid oshqozon-ichak tizilmdan yaxshi soʻriladi. Uning qon zardobidagi yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin paydo boʻladi. Preparat butun toʻqimalarga yaxshi tarqaladi. U orqa miya va serroz suyuqliklarda toʻplanadi.

Izoniazid jigarda asetillanish yoʻli bilan metabolizmga uchrab metabolitlar va konyugatlar hosil qiladi. Asetillanish tezligi irsiy yoʻl boshqariladi. Baʼzi insonlarda izoniazidni faolsizlantirilishi sekinlik bilan kechadi, shu sababli bu tipdagi insonlar organizmida izoniazid miqdori sekinlik bilan kamayadi, tez asetillovchilarga nisbatan. Bu guruh insonlarda tez asetillovchilarga qaraganda, izoniazidni yarim chiqib ketish vaqti (t_{50}) 2,5 martagacha farq qilishi mumkin. Dorini miqdorlashda bu holatni hisobga olish kerak, aks holda bemorda dorini zaharli taʼsirlari kuzatilishi mumkin.

Dorining asosiy miqdori va uning metabolitlari asosan birinchi sutka davomida buyraklar orqali chiqib ketadi.

Ishlatilishi. Izoniazid sil kasalligining hamma turlarida ichishga yoki parenteral yoʻllari bilan tavsiya qilinadi.

Salbiy taʼsirlari. Asosiy salbiy taʼsiri uning neyrotoksikligi boʻlib, bular periferik nevrillar, baʼzan koʻrish nervini zararlanishi, uyqusizlik, talvasa, ruhiy buzilishlar, koʻngil aynish, qayt qilishi, ich qotishi, yengil kamqonlik simptomlari koʻrinishida uchrashi mumkin. Teri toshmalari, tana haroratining koʻtarilishi, eozinofiliya koʻrinishidagi allergik tabiatni salbiy taʼsiri ham uchrashi mumkin.

Silga qarshi dorilarning koʻpchilik salbiy taʼsirlari, nuklein kislotasi sintezi uchun zarur boʻlgan piridoksalfosfat sintezini buzilishiga bogʻliqligi aniqlangan.

Shu sababdan, dori salbiy taʼsirlarini oldini olish maqsadida izoniazid bilan birga piridoksin (B_6 -vitamin) va antigistamin dorilari tavsiya etish kerak.

Izonikotin gidrazid kislotasi unumiga kiruvchi ftivazid, metazid, eruvchi salyuzidlar izoniazidga nisbatan kam samarali,

unga nisbatan afzalligi yo‘q, shu sababli bular hozirgi kunda kam ishlatiladi.

II guruh silga qarshi dorilar. Sintetik moddalar. Etambutol (ambutol, miambutol) – sil mikobakteriyasiga kuchli ta’sir qiluvchi modda. Uning sil chaqiruvchisiga ta’sir mexanizmi pH sintezini buzilishi bilan bog‘liq. Etambutolga mikroob o‘rganib qolishi nisbatan sekinlik bilan kelib chiqadi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan nisbatan kam (biroq bakteriostatik miqdorida) so‘riladi. Dorining qondagi yuqori miqdori 2–4 soatdan so‘ng kuzatiladi; uning 50% ga kamayishi taxminan 8 soatdan keyin kuzatiladi.

Kun davomida 90% o‘zgarmagan va metabolit ko‘rinishida buyraklar orqali, qisman ichaklar orqali ajraladi.

Ishlatilishi. Dori silning turli shakllarida, asosan boshqa dorilar bilan qo‘shib ishlatiladi. (M. rifampitsin + etambutol + izoniazid; rifampitsin + etambutol; izoniazid + etambutol).

Salbiy ta’sirlari. Ko‘z ko‘rish qobiliyatining buzilishi. Ko‘zning zararlanishi ko‘proq davolashni 2–6-oylarida kuzatiladi va dori miqdoriga bog‘liq bo‘ladi. Dori berish to‘xtatilgach dorini bu asorati o‘tib ketadi. Bu asoraratni oldini olish uchun bemorlar ko‘zini sistematik ravishda kuzatib turish tavsiya qilinadi.

Etionamid (tionid, trekator). Sil mikobakteriyasi va moxov chaqiruvchisiga ta’sir qiladi. Doriga mikroobni o‘rganishi tezda kuzatilganligi sababli boshqa dorilar bilan qo‘shib ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so‘riladi. Qon zardobida yuqori miqdori taxminan 3 soatlardan so‘ng kuzatiladi. Gematoensefal to‘siqdan yaxshi o‘tadi, jigarda tezda parchalanadi, buyraklar orqali siydik bilan asosan metabolit ko‘rinishida chiqariladi.

Dori ichishga beriladi va rektal yo‘llar bilan kiritiladi.

Salbiy ta’sirlari ko‘proq dispeptik hodisalar (qarayib 50% bemorlarda) uchraydi. Allergik hodisalar ham kuzatiladi. Ba’zan gepatit, ortostatik kollaps, markaziy va periferik asab tizimi tomonidan buzilishlar uchrashi mumkin.

Protianamid (treventiks). Etionamidga nisbatan kam zahariligi haqida ma’lumotlar bor.

Pirazinamid – PASKga nisbatan kuchliroq ammo izoniazid, rifampitsin, streptomitsinga nisbatan kuchsizroq baktriostatik modda.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi soʻriladi, qon zardobidagi yuqori miqdori 1–3 soatdan keyin kuzatiladi. Gematoensefalik tizimdan oʻtadi. Dorining koʻp qismi va metabolitlari buyraklar orqali chiqariladi.

Ishlatilishi. Boshqa guruh dorilari bilan qoʻshib tavsiya etiladi. Kuniga 3–4 marta ichishga beriladi.

Salbiy taʼsirlaridan xavflisi gepatoksikligidir. Shu sababli dori olayotgan bemor jigarini sistematik ravishda nazorat qilib turish lozim.

Jigar faoliyati buzilganda dori berish toʻxtatiladi. Baʼzi bemorlarda dispeptik buzilishlar kuzatiladi.

Allergik (dermatit, ezinofiliya) kuzatishi mumkin.

III guruh silga qarshi dorilar. Bu guruhga PASK va tioasetazonlar kiradi. PASK – sil tayoqchasi oʻsishini toʻxtadi.

Farmakodinamikasi. Bu sababli, PASK mikroblarni tabiiy oʻsish omili para-aminobenzoy kislotaga ziddiyatchisi boʻlib, uni sintezini buzadi.

PASK faolligi kamroq, shu sababli uni kuchli faollikka ega boʻlgan silga qarshi dorilar bilan bir vaqda tavsiya etiladi.

PASK ga sil mikobakteriyasini chidamliligi nisbatan sekin taraqqiy etadi.

Farmakokinetikasi. PASK oshqozon-ichakdan yaxshi soʻriladi. Qon zardobida yuqori miqdori 1–2 soatdan soʻng kuzatiladi. Dorining 50% ga yaqini, qon zardobi oqsillari bilan bogʻlanadi. Seroz boʻshliqlarda yetarli miqdorlarda toʻplanadi.

GEM toʻsiqdan kam miqdorda oʻtadi, 6 soatdan soʻng qondagi miqdori keskin kamayadi. Organizmdan asosan buyraklar orqali oʻzgaragan hamda metabolit va konyugatlar koʻrinishida chiqib ketadi. 6 soat ichida 60%, 24 soat ichida 90% miqdori chiqib ketadi.

Ishlatilishi. Silni hamma klinik koʻrinishlarida, asosan ichishga, baʼzan mushakka ham tavsiya qilinadi.

Salbiy ta'sirlaridan ko'proq dispeptik buzilishlar, kamroq agranulotsitoz, gepatit, kristalluriya uchraydi. Ba'zi bemorlarda gipotireoz belgilari kuzatilishi mumkin. Teri toshmalari, artirlar, cozinofiliya ham kuzatilishi mumkin.

Tiasetazon (tibon, konteben) faqat sil va moxov chaqiruvchisiga ta'sir qiladi. Silga qarshi ta'siri jihatidan I va II guruh silga qarshi dorilardan kuchsizroq. Tibonga sil tayoqchasining o'rganib qolishi nisbatan sekinroq kuzatiladi.

Farmakokinetikasi. Dori oshqozon-ichak tizilmidan yaxshi so'riladi. Qisman jigarda metabolizmga uchraydi. Organizmdan kun davomida buyraklar orqali chiqib ketadi.

Ishlatilishi. Tioasetazon ichishga beriladi, asosan o'pkadan tashqarida joylashgan sil kasalligida (shilliq va serroz pardalar, limfa tugunlari va boshqa azolar silida).

Salbiy ta'sirlari. Tioasetazon zaharli modda. Nisbatan ko'proq qon hosil qilish a'zolari (ko'mik)ni zaharlab – kamqonlik (agranulotsitoz, leykopeniya), buyraklar (albuminuriya, silindruuriya) va jigar (jigarni sariq atrofiyasigacha) kabi azolarga toksik ta'sir qiladi. Bundan tashqari dispeptik buzilishlar, allergik reaksiyalar uchrashi mumkin.

Tioasetazon ishlatilganda qon to'qimasi, jigar va buyraklar faolligini doim nazorat qilib turish tavsiya etiladi.

17.2. Antibiotiklar

17.2.1. Rifamitsin guruhi.

Bularga rifamitsin Sv (rifotsin, rifogal) – tabiiy preparat va rifampitsin (rifamitsin, benelitsin) yarim sintetik analogi.

– Rifampitsinni ichishga tavsiya qilish mumkin, biologik o'zlashtirilishi yaxshi; ta'sir doirasi kengroq, shu sababli amaliyotda rifampitsin ko'proq ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Rifampitsin RNK sintezini DNKga bog'liq RNK polimerizatsiyasini buzadi.

Ta'sir doirasi keng. Rifampitsinga sezgir ba'zi bir mikroblarga bakteriotsid ta'sir ko'rsatadi: sil va moxov tayoqchasi, «b» tipidagi gemofil tayoqchasi rifampitsin, metitsillinga sezuvchan stafilokokk va enterokokklardan tashqari, gram (+)

kokklarga yuqori sezuvchan, klostridiy, xlamidalar, brutsella, kuydirgi batsillasi, moraksellar sezgir, bakteroidlar, protecy, legionella, esherixiy, shigella va salmonellalar kam sezgir.

Mikroblar rifampitsinga tez oʻrganib qoladi, shu sababli unga zaxira antibiotik deb qaraladi. Uni boshqa antibiotiklar bilan qoʻshib berish shart, masalan, makrolidlar + fuzidin; gram (-) mikroblar chaqirgan infeksiyada – aminoglikozidlar, tetratsiklinlar bilan va b.lar

Farmakokinetikasi. Rifampitsin ovqatdan oldin 1,5 g ichishga beriladi, u yaxshi va sekinlik bilan soʻriladi. biologik oʻzlashtirilishi 70% ga teng.

Ichilganda qonda eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin kuza-tiladi. Qon plazmasi oqsillari bilan 80–90% gacha boʻsh bogʻlanadi.

Rifampitsin balgʻamga, safroga, jigar, miokard, oshqozon osti, bezi, koʻndalang-targʻil mushaklarga, suyaklarga, plevra suyuqligʻiga, yoʻldoshdan yaxshi oʻtadi. Ona sutiga yaxshi oʻtmaydi.

Qondan yarim ajralib chiqish vaqti 8–24 soatgacha, bu kattalik preparat miqdoriga bogʻliq boʻladi (sutkasiga 2–3 marta ichiladi).

Rifampitsin koʻproq jigar, safro suyuqligʻi bilan faol deasetil koʻrinishidagi metabolit holda yoki oʻzgarmagan holda chiqariladi. Yuqori miqdorlarda yuborilganda preparat buyraklar orqali (60% ga yaqin) oʻzgarmagan holda chiqariladi. Buyrak kasalligida toʻplanib qolish xavfi yuqori.

Qondan yarim ajralib chiqish vaqti 1,5–4 soat. Uzoq ishlatilganda dorini jigarda biotransformatsiyasi tezlashadi, yaʼni yarim ajralib chiqish vaqti qisqaradi.

Rifampitsinning boshqa guruh dori vositalari bilan oʻzaro taʼsiri. Rifampitsin beta-laktam antibiotiklar, ristomitsin va fosfomitsinlardan tashqari, boshqa antibiotiklar bilan yaxshi munosabatda boʻladi.

Rifampitsin D, K, B_c vitaminlar, bilvosita antikoagulantlar, digitoksin, diabetga qarshi sintetik dorilar, kontraseptiv moddalarni jigardagi metabolizmini kuchaytiradi, ularning qondagi miqdori kamayadi (induktor sifatida), teofillin va boshqalar

biotransformatsiyasini sekinlashtiradi va ularning qondagi miqdorini ko'paytiradi.

Salbiy ta'sirlari. Rifampitsin kam zaharli, jigar kasalliklarida to'planib qolishi mumkin.

Asoratlaridan allergik reaksiyalar, dispeptik o'zgarishlar, jigar faoliyatining buzilishi, miopatiya, kamdan-kam gemolitik kamqonlik, trombositopeniya, siydikni, balg'amni, ko'z yoshini, axlatni, terini sariq-qizil rangga bo'yaydi.

Ishlatilishi. Sil va moxov kasalligi, nafas yo'llari kasalligi, meningit. Safro yo'llaridagi infeksiya. Osteomyelitlarda tavsiya etiladi.

17.2.2. Streptomitsin guruhi

Aminoglizidlar (16-bobga qarang)

Sikloserin – turli aktinomitsit zamburug'lari ishlab chiqaradigan antibiotik.

Farmakodinamikasi. Uning D-izomeri keng doirali preparat bo'lib, ko'proq hujayra ichidagi sil tayoqchasiga ta'sir qiladi.

Ta'sir mexanizmi. Sikloserin kimyoviy jihatdan D-alanina o'xshaganligi sababli, ziddiyatchi sifatida D-alaninratsmazalar va D-alaninsintetazalar faolligini falajlaydi. Natijada, ba'zi mikroob hujayra devori sintezi uchun kerakli dipeptid – D-alanil – D-alanin hosil bo'lish buziladi.

Sikloseringa sil tayoqchasi chidamliligi nisbatan sekin taraqqiyoladi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Qon zardobida yuqori miqdori 2–3 soatdan so'ng paydo bo'ladi. Qon zardobi oqsillari bilan bog'lanmaydi. Likvorga yaxshi o'tadi va qon zardobidagi miqdorga yaqin to'planadi.

Yuborilgan sikloserinni 1/3 qismi biotransfarmatsiyaga uchraydi. Bir kun davomida kiritilgan miqdorning 50% buyraklar orqali ajraladi.

Ishlatilishi. Boshqa silga qarshi dorilar samara bermagan klinik vaziyatlarda sikloserin tavsiya qilinadi. Sikloserin I va II guruh dorilari bilan qo'shib tavsiya qilinganda yuqori samara olish mumkin. Ichishga beriladi.

Salbiy ta'sirlari. Ko'proq bosh og'rishi, aylanishi, qaltirash, talvasa, qo'zg'alish va depressiya, psixozlar ko'rinishdagi asab-ruhiy buzilishlar uchraydi. Ba'zan dispeptik buzilishlar. Allergik reaksiya kam uchraydi.

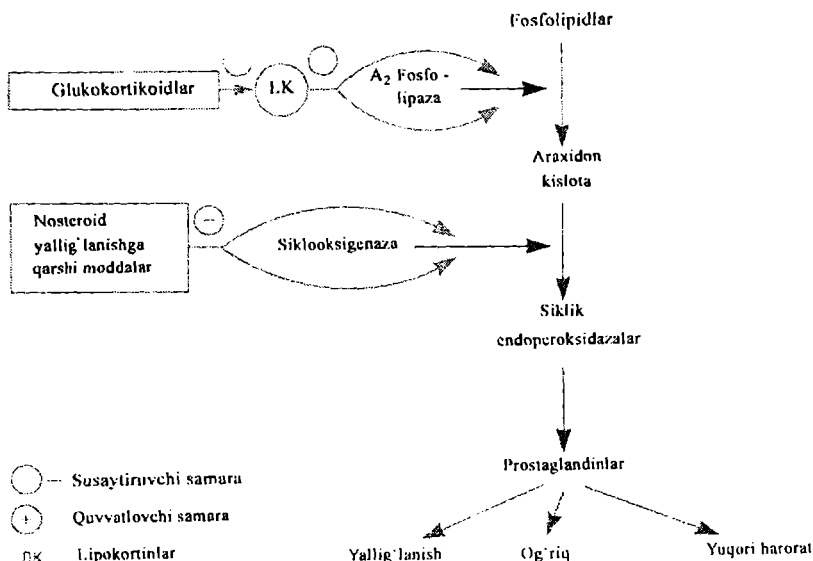
Asab tizimi tomonidan kuzatiladigan yuqoridagi klinik simptomlarni oldini olish va korreksiya qilish maqsadida sikloserin bilan birga piridoksin, glutamin kislota, ATF preparatlari ichish tavsiya qilinadi.

Silga qarshi II guruh dorilariga kaprecomitsin va florimitsin sulfat (viomitsin)lar ham kiradi.

18-bob. Yallig'lanishga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

18.1. Nosteroid tuzilishdagi yallig'lanishga qarshi dori vositalar

Nosteroid tuzilishdagi yallig'lanishga qarshi dorilarga yallig'lanishga qarshi, og'riqni qoldirish, tana haroratini pasaytirish va organizmning sensibilizatsiya qobiliyatini susaytirish ta'sirlar xosdir. Ularning bu ta'siri asosida araxidon kislotasidan prostaglandinlar hosil bo'lishida ishtirok etuvchi tsiklooksigenaza va prostaglandinsintetaza fermentlari majmuasi faoliyatini susaytirish qobiliyati yotadi. Ma'lumki, fosfolipaza A₂ hujayra qobig'idagi fosfolipidlar – araxidon kislotadan siklooksigenaza siklida undan prostaglandinlar (PG), lipooksigenaza siklida esa leykotricinlar (LT) hamda sekin reaksiyaga kirishuvchi anafilaksiya moddalari hosil bo'lishiga olib keladi (18.1-shakl).



18.1-shakl. Yallig'lanishga qarshi dori vositalarining prostaglandinlar biosinteziga ta'siri

Bu jarayonlar mobaynida kuchli oksidlovchi ta'sirga ega bo'lgan erkin kislorod radikallarining hosil bo'lishi yallig'lanishning kuchayishiga sabab bo'ladi. Shuni esda tutish kerakki, turli kimyoviy guruhlarga mansub nosteroid tuzilishga ega bo'lgan dorilar har xil PG lar hosil bo'lishini turli darajada susaytiradi hamda ularning bu ta'siri barcha a'zolarida kuzatiladi. Bu dorilarning va alohida guruhga kiruvchi dorilarning umumiy ta'sir kuchi bir-biridan farq qilganligi sababli ularni bemorlarga tavsiya etishda ham farq bo'ladi.

Nosteroid tuzilishga ega bo'lgan yallig'lanishga qarshi dorilar yallig'lanishni susaytiradi, mayda qon tomirlarini kengaytiradi, lizosoma membranalari o'tkazuvchanligini pasaytiradi, yallig'lanish o'chog'ining energiya bilan ta'minlanishining buzilishi (ATF hosil bo'lishi kamayishi) natijasida yallig'lanish mediatorlari (gistamin, serotonin, kininlar, immun xususiyatli moddalar, ayniqsa prostaglandinlar hosil bo'lishi buzilishi, to'qimalar tuzilishini buzadigan reagentlar), kislorod radikali va boshqalar yallig'lanishda ishtirok etuvchi moddalar tuzilishining o'zgarishi bilan ularning sitostatik ta'siri tabiiy omillar xususiyatini oshiradi.

Shu sababli bu dorilar kelib chiqish sababidan qat'i nazar har qanday yallig'lanishni kamaytiradi. Masalan, steroid gormonlar, salitsilat kislota hosilalari, indometatsin qon tomirlar o'tkazuvchanligini, yallig'lanish o'chog'ining energiya bilan ta'minlanishini susaytiradi, ba'zi dorilar (masalan, kolxitsin, oltin preparatlari) esa faqat ma'lum turdagi yallig'lanishgagina qarshi ta'sir qiladi.

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilarning birinchi guruhiga salitsilat kislota hosilasi, N-fenilantranil, indolsirka, fenilalkan kislotalari hamda pirazon va anilin unumlari kiradi. Bular o'tkir va surunkali yallig'lanishlarni susaytiradi. Ularning bunday ta'siri soat yoki kun sayin rivojlanib boradi.

Bu guruhga kiruvchilar og'riqni qoldirish va haroratni pasaytirish xususiyatiga ham ega.

Mikroorganizmlar, viruslar, limfokinlar ta'sirida fagotsitlar, monotsitlarda, retikulotsitlarda haroratni kuchaytiruvchi moddalar hosil bo'ladi. Bu moddalar MNSda PG larni (ko'proq issiqlikni boshqarishga aloqasi bo'lgan PGE) ko'paytiradi.

PGlar gipotalamus hujayra membranalarida sAMF miqdorini ko'paytirib yuboradi, bu o'z navbatida kalsiy ionlarining orqa miya suyuqlig'idagi miqdori oshib ketishiga sabab bo'ladi. Bu esa, issiqlik ishlab chiqaruvchi markaz hujayralari qo'zg'aluvchanligini oshirishi natijasida issiqlik ishlab chiqarilishi hamda qon tomirlar markazining faolligi ortadi. Natijada periferik qon tomirlar torayib, issiqlikning organizmdan chiqarilishi kamayishi natijasida tana harorati ko'tariladi.

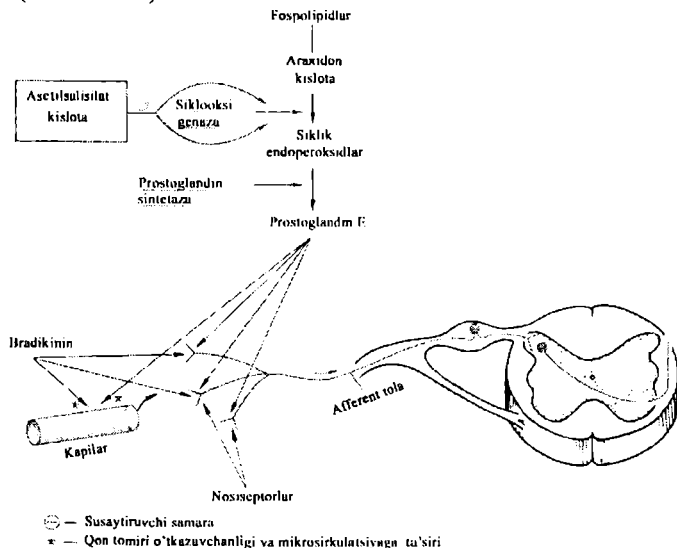
Nosteroid tuzilishiga ega bo'lgan dorilar orqa miya suyuqlig'ida PGLar miqdorini, ularning gipotalamus neyronlariga qo'zg'atuvchi ta'sirini kamaytiradi, bu esa o'z navbatida issiqlik hosil bo'lishini kamaytiradi va mayda qon tomirlarni kengaytirib, issiqlikning tanadan chiqib ketishini tezlashtiradi. Bu mexanizm ayniqsa 5–7 yoshgacha bo'lgan bolalarda tana haroratini pasaytirishda katta ahamiyatga ega.

Haroratning foydali tomoni shuki (antitelalar hosil bo'lishi va interferon faolligini oshiradi), u leykotsitlar faolligini va ularning fagotsitar xususiyatlarini, AKTG, GK sintezini kuchaytiradi, jigarning toksinlarni zararsizlantirish vazifasini oshiradi. Uning zararli tomoni shuki, u mikrotsirkulatsiyani va buyrakda qon aylanishini buzadi, katabolik jarayonlarni kuchaytirishi hisobiga miyaning kislorod bilan ta'minlanishi buziladi, miya to'qimalari shishini natijasida bolalar shaytonlab qolishlari mumkin. Nosteroid dorilarni harorat ko'tarilishi shaytonlashga sabab bo'lganda, zotiljam, meningit rivojlangan paytlardagina tavsiya etish mumkin.

Pediatriya amaliyotida tana haroratini pasaytirish ahamiyati jihatidan bu dorilarni quyidagi tartibda joylashtirish mumkin: indometatsin, analgin, amidopirin, mefenam kislota, naproksen, parasetamol, aspirin. Bolalarda haroratni pasaytirish uchun ko'proq parasetamol (10–15 mg/kg dan 4–6 soatda yoki naproksen 7,5 mg/kg kuniga 2 marta) tavsiya etiladi. Pirazonon hosilalaridan ko'proq analgin ishlatiladi, chunki u amidopiringa o'xshab miqdori yetarli bo'lmay qolganda bolalarda shaytonlashga sabab bo'lmaydi, og'ir holatlarda uni mushakka va venaga yuborish kerak. Zarurat bo'lsa, har bir soatda qaytadan yuborish mumkin. Lekin harorat uzoq vaqtgacha tushmasa, qon tomirlarni kengaytiruvchi,

gistaminga qarshi dorilar, droperidol yuborish va fizik omillardan foydalangan ma'qul.

Nosteroid dori vositalarning og'riqni qoldirish mexanizmi. (18.1-rasm).



18.1-rasm. Asetilsalitsilat kislolaning og'riq qoldirish ta'sir mexanizmi.

Yallig'lanish o'chog'ida PG lar miqdorining ortib ketishi, bu yerdagi og'riq sezuvchi retseptorlarning yallig'lanish vositalariga (gistamin, bradikinin), hujayralarning parchalanishidan hosil bo'ladigan moddalar hamda shish suyuqlig'ining mexanik bosimiga bo'lgan sezuvchanligini oshirib yuboradi. Bu dorilarning markaziy asab tizimi (ayniqsa PGE va PGE₂) sintezini kamaytirishi hamda og'riq qoldiruvchi xususiyatlari borligi tufayli ko'proq bo'g'im. mushak, qon tomirlar o'tkir yallig'lanishida, migrenda, tish, bosh og'riqlarida tavsiya etiladi. Bularni og'riq qoldirish kuchiga ko'ra quyidagi tartibda joylashtirish mumkin: indometatsin, brufen, analgin, mefenam kislota, butadion, parasetamol, aspirin (18.1 va 18.2-jadvallar).

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilarning solishtirma ta'siri

Dorilarning nomi	Haroratni pasaytiruvchi ta'siri	Ta'sir kuchi, yallig'lanishga qarshi ta'siri			Og'riq qoldiruvchi ta'siri	Sensibilizatsiyani susaytiruvchi ta'siri
		Alteratsiya	Ekssudatsiya	Proliferatsiya		
ASK (aspirin)	+	--	+++	-	+	++
Analgin	++-	-	+++	-	++	++
Butadion	++	+	+++	++	+	++
Parasetamol	+		-	-	-	-
Indometatsin	++++	+	++++	+++	++++	++++
Mefenam kislota	++	-	++	+	+	++
Ibuprofen	++	-	+++	+	+++	-

Yallig'lanishga qarshi nosteroid dorilarni qo'llashga kursatmalar

Dorilarning nomi	Sindromlar
ASK (aspirin)	Yurak qopqoqchalari va bo'g'im bodi, yuqori nafas yo'llari va o'pka yallig'lanishi.
Brufen	Deformatsiya bilan kechadigan bo'g'im yallig'lanishi, revmatik artritlar, kollagenozlar.
Butadion	Spondiloartroz, podagra, turli to'qimalar yallig'lanishi (mushak, qon tomir va hokazo).
Indometatsin	Revmatik artrit, kollagenozlar, deformatsiyalovchi osteoartroz va boshqalar.

YaKND ning a'zo yoki tizimlarda kelib chiqadigan salbiy ta'siri turli guruhdagi dorilar uchun kuchliligi bilan farq qiladi.

Farmakokinetikasi. Salitsilatlar me'da-ichak tizimida yaxshi so'riladi, qonda parchalanib erkin salitsilat kislota hosil bo'ladi. Qabul qilingan salitsilatning 75–90 foizi qon zardobida

albumin oqsillari bilan bog'langan holda bo'ladi. Ayniqsa chaqaloqlarda salitsilatlarining qon oqsili bilan birikmagan qismi qonda. MNSda ko'payib ketishi mumkin. Salitsilatlar jigarda parchalanib, buypaklap orqali chiqariladi. Salitsilatlarining organizmdagi yarim chiqarilish vaqti 2,5–5,8 soat (aspirinniki 15 daqiqa). Zaharlanganda va jigar faoliyati buzilganda ularning buyrak orqali chiqish vaqti ko'payadi. Ularning yarim chiqarilishi vaqti 20–30 soatga ortishi mumkin. Salitsilatlarining qon zardobidagi miqdori 70–100 mg// ga etganda og'riq qoldiruvchi ta'siri, 200–350 mg// da esa yallig'lanishni to'xtatuvchi ta'siri kelib chiqadi.

Salitsilatlarining boshqa guruh dorilari bilan o'zaro ta'siri.

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilar ko'p dorilarni, shu jumladan siydik haydovchi dorilarni oqsil birikmalaridan siqib chiqarishi mumkin. Bular glukokortikoid gormonlar bilan bir vaqtda bemorga berilganda yallig'lanishga qarshi ta'siri kuchayadi. Ularning me'da-ichak yo'lidaga salbiy ta'siri ham ortadi. Aspirin parasetamol bilan bir paytda berilsa, ularning og'riq qoldirish kuchi ortadi va parasetamol me'da-ichak yo'li tomonidan aspirin chaqiradigan salbiy ta'sirni susaytiradi.

Salitsilatlarini qon ivishini susaytiruvchi va me'da-ichak yo'lini ta'sirlovchi yoki shilliq pardalarni qitqlovich dorilar bilan bir paytda berib bo'lmaydi. Salitsilatlar spiranolakton, furosemidlarining siydik haydash ta'sirini susaytiradi. benzilpenitsillinning orqa miya suyuqlig'idan qonga o'tishini to'xtatadi. Antatsidlar aspirinning qondagi miqdorini ko'paytiradi, alkohol esa uning oshqozon-ichak shilliq qavatini shikastlovchi ta'sirini kuchaytiradi.

Salitsilatlar trombotsitlardagi siklooksigenazani ingibatsiya qilishi hisobiga qon oqish xavfini kuchaytiradi. Shu sababli bu dorilarni operatsiyadan 7–10 kun ilgari va homiladorlikning oxirgi haftasida berib bo'lmaydi. Chunki ular yuldosh orqali homilaga o'tib, yangi tug'ilgan bolada qon oqish xavfini ko'paytiradi. Bunday paytlarda faqat qon quyishgina bolani bu xavfdan saqlab qoladi.

Pirazonol unumlari past ishqoriy muhitli bo'lganligi sababli tez va to'liq holda ingichka ichakda, oshqozonda so'riladi. Ularni ovqatdan ilgari tavsiya etilganda oshqozonda so'rilishi yanada

kuchayadi. Analgin 80–90 foizgacha qon zardobi oqsillari bilan bogʻlangan holda boʻladi. Bular glukuronidlar holida jigarda parchalanib, metabolitlar hamda bir qismi oʻzgarmagan holda buyraklar orqali chiqariladi. **3 yoshgacha boʻlgan bolalarda** bu dorilar sekin parchalanadi. Masalan, amidopirinning yarim chiqish vaqti chaqaloqlarda 40 soat boʻlsa, kattalarda 2–4 soatga teng. Buyraklar faoliyati buzilganda bular organizmda toʻplanib qolishi mumkin. Butadion kam miqdorda induktor sifatida jigar faoliyatini kuchaytiradi. Shu sababli u bolalarda bilirubin oshib ketganda uni davolash uchun ishlatiladi. Lekin uzoq muddat qabul qilinganda dori jigar, yurak faoliyatini buzadi.

Boshqa guruh dorilari bilan oʻzaro taʼsiri. Pirazonol unumlari salitsilatlar singari koʻp dorilarni oqsildan siqib chiqaradi. Bundan tashkari, butadion xingamin bilan birga berilsa teri yalligʻlanishiga sabab boʻlishi mumkin. Butadion digitoksinning parchalanishini, insulinning qandni pasaytirish xususiyatini tezlashtiradi, xolestiramin butadionning surilishini kamaytiradi. Yosh bolalarda amidopirin, analginning salbiy taʼsiri natijasida oq qon tanachalari kamayib ketadi (leykopeniya, agranulotsitoz). Shu sababli bular uzoq muddat ishlatilganda periferik qon tarkibini tekshirib turish zarur. Oq qon tanachalari kamaysa, bu dorilardan foydalanishni toʻxtatish kerak.

Salbiy taʼsiri. Butadionni dermatitlar, gastralgiya va organizmda suyuqlik ushlanib qolishi tufayli yuz bergan yurak yetishmovchiligida buyurilmaydi. Bazi paytlarda butadion qon ivishini susaytiradi (siydikda qon paydo boʻladi) va yurak distrofiyasiga (EKG da S-T tishi koʻtariladi) sabab boʻlishi mumkin. Butadion odam limfotsitlari xromosomalarida aberratsiya chaqirganligi tufayli uni homilador ayollarga berib boʻlmaydi.

Anilin unumlarida (fenatsetin, parasetamol) isitmani pasaytirish va ogʻriqni qoldirish xususiyati koʻproq boʻladi. Bulardan parasetamol kam zaharli boʻlganligi tufayli **pediatriya amaliyotida** koʻproq ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Parasetamolning biologik oʻzlashtirilish miqdori 63–89 foizgacha boʻlishi mumkin. U qon zardobi oqsillari bilan 20–50 foizgacha bogʻlanadi. T₅₀ kattalarda va bolalarda 1–4

soat atrofida boʻladi. Kattalarda qabul qilingan davolash miqdorining 90–100 foizi siydik bilan glukuronidlar, sulfatlar, sistein bilan bogʻlangan holda, gidroksillangan, diasetillangan qoldiqlar koʻrinishida chiqib ketadi. Qolgan harorat pasaytiruvchilardan farqli oʻlaroq parasetamol trombaksan ($T\Lambda_2$) sintezini buzmagani sababli qon oqish xavfini tugʻdirmaydi hamda bronx muskullarini toraytirmaydi (bronxospazm). Ayniqsa, bu yuqori nafas yoʻllarida allergiyasi bor bemorlar uchun katta ahamiyatga ega.

Oʻzaro taʼsiri. Parasetamol diabetga qarshi dorilarni oqsildan siqib chiqarishi mumkin, antidiuretik gormon taʼsirini kuchaytiradi.

Salbiy taʼsiri. Baʼzi bemorlarda teri qichishi, oq qon tanachalari kamayishi, chaqaloqlik davrida metgemoglobin hosil boʻlishi mumkin.

Indometatsin (metindol, indotsid). Farmakokinetikasi. Meʼda-ichak yoʻlidan 100 foizgacha soʻriladi. Shamcha holida yuborilganda biologik oʻzlashtirishi 80 foizga teng, 97–99 foizi qon oqsillari bilan birgalikda, oʻsmirlarda va katta yoshdagi odamlarda T_{50} 10–90 soat atrofida, chaqaloqlarda esa bir necha kundan 10 sutkagacha soʻrilishi mumkin. Bir marta berilgan miqdorining koʻproq qismi siydik, oʻt suyuqligʻi va axlat orqali chiqariladi. 10–20 foizgacha indometatsin oʻzgarmagan holda siydik orqali chiqib ketadi. Yuborilgan miqdorning 50 foizi jigarda metil guruhini yoʻqotadi. 10 foizgacha qismi esa glukuronidlar hosil qiladi.

Ishlatilishi. Indometatsinning kattalar uchun davolash miqdori 75–100 mg atrofida, kamdan-kam hollarda 125–150 mg ga teng. Indometatsin yalligʻlanish bilan kechadigan kasalliklarda (aptpozlap, spondiloartrozlar, podagra, faol revmokatitda, revmatik poliartritlarda, tez-tez qaytalanib turadigan revmatizm, allergik miokarditlar) qoʻllanilib, uni prednizolon bilan kombinatsiyasi yaxshi foyda beradi.

Salbiy taʼsirlari. Indometatsin 30–50 foiz bemorlarda turli xil salbiy taʼsirlarni keltirib chiqarishi mumkin (koʻngil aynishi, oshqozon ogʻrishi, ich ketishi, bosh aylanishi, bosh ogʻrishi, teriga qichishadigan toshmalar toshishi). Katta miqdori oshqozon yarasiga sabab boʻlishi mumkin, quloq shangʻillashi, sitopeniya

ham kuzatiladi. Indometatsin oshqozon-ichak yarasida, asab tizimi va ruhiy kacalliklapda, yosh bolalarga (7–10 yoshgacha), emizikli va homilador ayollarga tavsiya etilmaydi (18.3-jadval).

18.3-jadval

YaKND larning salbiy ta'siri va ularning sabablari

Dorilarning nomi	PGlarning kamayishi	Salbiy ta'sirlari
ASK, butadion	PGE ₂ , PTS	Ovqat xazm qilish tizimi shilliq pardalarning buzilishi, oshqozon shirasi tarkibidagi NSI miqdorining oshib ketishi
Salitsilatlar	TXA ₂	Oshqozon-ichak va boshqa a'zolaridan qon oqishi
Salitsilatlar Pirazolon unumlari	NGE ₂ PTS	Siydik miqdorining kamayishi, buyrak yetishmovchiligi belgilari
Salitsilatlar, indometatsin	PGE ₂	Bronxospazm

Fenilpropion kisloata unumlari. Farmakokinetikasi.

Brufen (ibuprofen) va naproksenlar me'da-ichak yo'lida, ayniqsa ovqat eyilmaganda yaxshi so'riladi. Soda eritmasi so'rilishni susaytirsa, magniy oksidi, almagel aksincha uning so'rilishini kuchaytiradi. Qonda yuqori miqdori 1,5–2 soatdan keyin, yani 15–20 mg foizi (0,2 g qabul qilinganida yoki 30–40 mg foizi 0,4 g qabul qilinganda) to'planadi. Brufen qon zardobida 98–99% gacha albuminlar bilan birikadi. T₅₀ vaqti 1–3,5 soatgacha, naproksinniki esa 13–14 soatga teng.

Brufen jigarda metabolizmga uchraydi, noaktiv metabolitlar hosil bo'ladi va buyrak orqali kuniga 45–80 foizi chiqariladi, naproksenning 30 foizigina (glyukuronid holida) buyraklar orqali chiqariladi. Bursit, tendovaginitlarda, miozit, nevrirlarda keng qo'llaniladi. Ijobiy tomoni shuki, brufen bemorga yaxshi singadi. Shu sababli u me'da yarasi, gastriti bor bemorlarga tavsiya etiladi.

Voltaren-natriy kuchli yallig'lanishga qarshi xususiyati bor dori, salbiy ta'siri kam, shu sababli uni bemorlarga uzoq muddatga tavsiya etsa bo'ladi.

Xinolin unumlari. Farmakokinetikasi. Xingamin uzoq vaqt yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi va yaxshi so'riladi, qonda davolovchi miqdori asta-sekin oshadi va uzoq saqlanib turadi, ko'proq siydik va axlat bilan ajraladi. Siydikning ishqoriy muhitida uning ajralib chiqishi kamayadi. Plakvenilning 60 foizi siydik bilan o'zgarmagan holda chiqariladi, qolgan qismi esa dezetilxloroxon, dezetiloksixlorin va bisetilxloroxin holda chiqariladi.

Ishlatilishi. Xinolin hosilalari surunkali allergik tabiatli yallig'lanish bilan kechayotgan va boshqa YaKND ta'sir qilmayotgan kasalliklarda (revmatoid artritlar, uzoq va to'xtovsiz kechayotgan revmatizm, kollagenozlar, surunkali allergik miokardit, sarkoidoz, surunkali nefrit, amiloidoz) tavsiya etiladi.

Xinolin unumlari uzoq vaqt tavsiya etilganda (6-10 oydan so'ng) o'z ta'sirini ko'rsata boradi.

Salbiy ta'siri. Katta miqdorlarda (xloroxin – 0,3, plakvenil – 0,5) uzoq vaqt berilganda teri kasalliklarini, teri qichishi, dispeptik hodisalar, bosh aylanishi va ko'rish qobiliyati buzilishi singari salbiy ta'sirlarni keltirib chiqarishi mumkin. Lekin bu dorilar miqdorini kamaytirish yo'li bilan uning salbiy ta'siri kamaytiriladi.

Ishlatishga monelik. Bu dorilarni homilador ayollarga, ko'z pardasi kasalligida, sitopeniyada, jigar va ruxiy kasalliklarda tavsiya etilmaydi.

18.2. Immunodepressiv dori vositalar

Bular immunokompetent (limfoid) hujayralar tuzilishi va faolligining buzilishi hisobiga tana immun tizimi ishini pasaytiradi. Kortikosteroidlar, xinolin hosilalari, sitostatik dorilar immun tizimi ishini susaytiradi. Lekin alkillovchi (siklofosamid, dopan, leykoran) preparatlar va antimetabolitlar, merkaptopurin, azatioprin, metatreksat kabi dorilar immun tizimi faoliyatini susaytiruvchi dorilar hisoblanadi. Bu dorilar ko'proq gematologiya, onkologiya amaliyotida ishlatiladi.

Metotreksat (ametopterin, metioaminopterin) - folat kislota-ning sintetik analogi bo'lib, antimetabolitlar guruhiga kiradigan sitostatik modda. Metotreksat digidrofolinreduktazani raqobat yo'li bilan falajlashi natijasida hujayra ichida metil guruhining umumiy tashuvchisi bo'lgan folat kislota yetarli miqdorda hosil bo'lmaydi. Buning natijasida uridinning timinga metillanishi buziladi, natijada esa DNK sintezi falajlanadi.

Ba'zi olimlarning fikricha, metotreksat qaytar darajada raqobat yo'li bilan timidilsintetaza fermentini blokada qiladi va immunokomplement hujayralari buzilishini S va S₂ bosqichida to'xtatadi.

Metotreksat gumoral va hujayra immunitetini susaytiradi.

U ko'proq suyak to'qimalarini ko'chirib o'tkazishda bemor organizmi uni «chiqarib tashlash» reaksiyasining oldini olish uchun ishlatiladi. Metotreksat suyak ko'chirib o'tkazilganda yuz kun davomida tanaffuslar bilan berib boriladi. So'ngra bemorga azatioprin bilan prednizolonni kombinatsiyada qo'llaniladi.

Metotreksat ishlatiladigan ikkinchi kasallik psoriasis bo'lib, bunda preparat bir hafta davomida 2,5–5 mg dan kuniga 2 marta ichishga beriladi.

Dorini haftasiga 7,5–50 mg dan mushakka, venaga yuborish ham mumkin. Metotreksat yuqorida keltirilgan tartibda yuborilganda kasallikning klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari yaxshilanadi. Metotreksat polimiozit va dermatomiozidlarda katta miqdorlarda (30–50 mg) hafta o'rtasida oralatib berilganda yaxshi samara ko'rsatadi. Dorining samarasi kasallikning boshlangan davrida yaxshiroq bo'ladi.

Preparat digidrofolereduktaza fermenti bilan mustahkam bog'langanligi tufayli uning immun tizimini falajlash xususiyati uzoq saqlanadi. Erisilgan samarani ushlab turish uchun uni haftasiga kamida bir marta yuborib turish tavsiya etiladi.

Farmakokinetikasi. Yuborish yo'lini aniqlash dorining miqdoriga bog'liq. Oz miqdorda (20 mg/m²) yuborilganda dori me'da-ichaklarda yaxshi so'riladi, yuqori miqdorining so'rilishi turlicha kechadi.

Dorining o'rtacha va yuqori miqdori (ayniqsa venaga

yuborilganda) farmakokinetikasi ikki bosqichda boradi: 1-bosqich – tarqalish bosqichida yuborilgan miqdorning ko'p qismi organizmdan chiqib ulguradi; 2-oxirgi terminal bosqich.

Dori asosan jigarda parchalanadi va buyraklar orqali metabolit ko'rinishida, ko'p qismi esa o'zgarmagan holda 8 soat ichida chiqib ketadi. Shu sababli ayollarga me'da-ichak kasalligida, suyak to'qimasi kasalliklarida ishlatilmaydi.

O'zaro ta'siri. Metotreksat sulfanilamidlar, salitsilatlar va antikoagulantlar bilan bir vaqtda ishlatilmaydi, chunki bunda ularning qon to'qimasiga salbiy ta'siri kuchayadi (farmakodinamik o'zaro ta'sir).

Salbiy ta'sirlari. Asoratlaridan yana biri me'da yarasi, qorin sohasidagi og'riq, axlatda qon bo'lishi, ko'ngil aynishi, ich ketishi kabi belgilardir.

Eng xavfli asoratlaridan (ayniqsa uzoq va katta miqdorlarda ishlatilganda) biri jigarning zararlanishi bo'lib, ko'p hollarda fibroz va sirroz bilan tugaydi. Jigarning zararlanishiga ko'proq dorining katta miqdorda ishlatilishi, ayniqsa bemorning spirtli ichimliklar ichishi sabab bo'ladi. Boshqa asoratlaridan buyraklarning zararlanishi, soch to'kilishi, teriga toshmalar toshishi, uyqu bosishi, quloq og'rishi, bosh og'rishi, ko'z og'rishi kabi belgilar kuzatilishi mumkin.

Vinblastin (rozevin, velban, vinkaleykoblastin) indol yadroli alkaloid bo'lib, bo'rigul o'simligi va ba'zi bir boshqa dorivor o'simliklardan olinadi. Vinblastin metafazaga ta'sir qiladigan zahar, uning hujayra zardobida oqsil sintezini buzishi hisobiga DNK va RNK sintezi buziladi va mikronaycha qurilishi uchun zarur tubulin yetishmay qoladi.

Vinblastin suyak to'qimasida immunitetga mas'ul hujayralarning yetilishini buzadi.

Preparat 0,05–0,1 mg/kg hisobida trombositopenik purpura va autoimmun gemolitik anemiyani davolash uchun haftasiga bir marta venaga yuboriladi. Davolash bosqichi uchun ishlatiladigan miqdori 100 mg dan oshmasligi kerak.

Preparat qon elementlarini, ayniqsa leykopoez va trombopoezni susaytiradi. Shu sababli dori ishlatilganda bir haftada

3 marta qonni tekshirib turish tavsiya etiladi.

1 ml qonda leykotsitlar soni 3000, trombotsitlar soni 100 000 ga tushib qolganda dori berish to'xtatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Vinblastin dispeptik o'zgarishlarni, umumiy quvvatsizlik, qo'lining bosh barmog'i falaji, sariq kasalligi, stomatit, teriga turli toshmalar toshishi, depressiya, teri nekrozi, venaga yuborilganda vena tomirining yallig'lanishi (flebit) kabi asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Vinblastin qon to'qimalari faoliyati pasayganda, oshqozon-ichakning o'tkir kacalliklapida, yara kasalligida hamda kasallikning terminal bosqichida ishlatilmaydi.

Azatioprin (imuran) – kimyoviy tuzilishi va biologik xossalari jihatidan merkaptopuringa yaqin turadi, lekin uning sitostatik ta'siriga qaraganda immun tizimini susaytirish xususiyati ko'proq, shu sababli azatioprin ko'chirib o'tkazilgan a'zolar (yurak, buyrak, jigar)ni saqlash uchun; revmatoid poliartrit, yo'g'on ichak yarasi, surunkali gepatitlarda sof holda yoki boshqa dorilar (prednizolon, antibiotiklar) bilan qo'shib ishlatiladi.

Azatioprin bemorlarning dorini ko'tara olishiga hamda salbiy ta'sirlarining kechishiga qarab uzoq vaqt davomida tavsiya etiladi. Azatioprin bilan davolash paytida qon tarkibini (oq qon tanachalari miqdorini) kuzatib borish kerak. Bularning miqdori 4000 ga qadar tushib ketsa, dori miqdorini kamaytirish kerak bo'ladi, 3000 ga tushganda esa, dori berishni to'xtatish zarur. Azatioprin ishtahani buzadi, ko'ngilni aynitadi, uzoq va noto'g'ri ishlatilsa gepatit keltirib chiqaradi.

Batriden organizmning immun xususiyatini pasaytirgani sababli uni glukokortikoidlarga, antibiotiklarga qo'shib, buyrak ko'chirib o'tkazilganda uni saqlab qolish uchun ishlatiladi. Batriden boshqa sitostatiklar bilan qo'shib ishlatilmaydi, chunki bunda ularning salbiy ta'siri kuchayadi.

18.3. Immun tizim ishini faollovchi dori vositalari

Bu guruhga kiruvchi dorilar organizmda kechayotgan immunologik jarayonlarni kuchaytiradi hamda immunokompetent hujayralar (T- va B-limfotsitlar) va makrofaglar faolligini oshirish xususiyatiga ega. Bu moddalar regeneratsiyani kuchaytiradi, odam

organizmining umumiy chidamliligini oshiradi. Shu boisdan bu preparatlarni boshqa dorilarga qoʻshib (antibiotiklar, yalligʻlanishni susaytiradigan dorilar), yalligʻlanish bilan kechadigan yuqumli va yuqumsiz kasalliklarda hamda regeneratsiyani kuchaytirish maqsadida keng qoʻllaniladi.

Levamisol (dekaris) ichakda parazitlik qiluvchi qurtlarni (gijjalarni) haydash uchun tavsiya etiladi. U organizm umumiy quvvatini oshirish kuchiga egaligi tufayli immun tizimi ishini kuchaytiruvchi dori sifatida ham ishlatiladi. Levamisol T-limfotsitlar hamda fagotsitlarni oʻzgartirib, immun tizim hujayra mexanizmini tartibga soladi. U T-limfotsitlarga tanlab taʼsir qiladi.

Levamisol autoimmun tabiatli kasalliklarda, surunkali va tez-tez qaytalanib turuvchi yuqumli kasalliklarda, oʻsma kasalligida ishlatiladi. Levamisol ichilganda, teri ostiga yuborilganda qonga yaxshi soʻriladi. Yuqori miqdori qonda 2 soatdan keyin kuzatiladi. T_{50} – 4 soatgacha, lekin qonda 2 kundan keyin butunlay qolmaydi.

Xaftasiga bir marta berilganda taʼsiri ikki haftadan keyin kuzatiladi, salbiy taʼsirlaridan eng xavflisi oq qon tanachalarining kamayib ketishidir. Teriga toshma toshishi, qon bosimi oshishi ham kuzatiladi.

Levamisol homilador ayollarga tavsiya etilmaydi. Uni revmatizmga qarshi va qonni kamaytiradigan dorilar bilan birga qoʻshib ishlatilmaydi.

Timalin. Immun tizimni faollashtiradi. T- va B-limfotsitlar miqdorini koʻpaytiradi, fagotsitoz va regeneratsiyani kuchaytiradi. Hujayra immun tizimining susayishi bilan kechayotgan kasalliklarda shu tizim ish faoliyatini kuchaytiruvchi dori sifatida ishlatiladi, jumladan, oʻtkir va surunkali yiringli yalligʻlanish kasalliklarida, kuyganda, uzoq bitmaydigan trofik yaralarda 10–30 mg dan kuniga, 5–20 kun davomida mushakka 1–2 ml natriy xlorning izotonik eritmasida yuboriladi.

Prodigiozan – bakteriyalardan olingan polisaxarid. Organizmning nospetsifik va spetsifik kuchini oshiradi, ayniqsa T-tizim va buyrak usti bezi faoliyatini kuchaytiradi. Immun tizim ish faoliyati susaygan kasalliklarda, surunkali kasalliklarda, operatsiyadan keyingi davrda, nur kasalligida prodigiozan mushakka

yuboriladi (sezuvchanlik aniqlangach, kattalarga 15 mg, bolalarga 10 mg, 3 kundan keyin esa 25–30 mg dan), bolalarga sutkasiga 10–20 mg dan har 4 yoki 7 kunda bir marta yuboriladi. Dori berilgach, bemorning harorati koʻtarilishi, boshi, boʻgʻimlari ogʻrishi, oʻzini yomon his etishi mumkin. Shu sababli bunday bemorlar vrach nazorati ostida davolanishi kerak. Asab kasalligida, oʻtkir yurak-qon tomir yetishmovchiligida, oʻtkir yurak infarktida tavsiya etilmaydi.

Pirogenal – mikroblardan olinadigan lipopolisaxarid. Taʼsiri jihatidan prodigiozanga oʻxshash. Pirogenal yuborilgan bemorning tana harorati, oq qon tanachalari, toʻqimalar oʻtkazuvchanligi ham ortadi, kimyoterapevtik dorilarning toʻqimalarga kirishi yaxshilanadi.

Pirogenal MNS jarohatlari va kasalliklaridan keyin tiklanish jarayonlarini tezlashtirish uchun, chandiqlarning soʻrilishi, yuqumli kasalliklarni davolash, ayniqsa ular uzoq va qaytalanish bilan kechayotganda ishlatiladi. Dori miqdori oshirilganda baʼzi bemorlarda tana harorati xaddan tashqari koʻtarilib ketishi mumkin, bel sohasida ogʻriq paydo boʻladi. Bu hodisalar 6–8 soatdan keyin oʻtib ketadi, bunday paytda dori miqdorini kamaytirish kerak boʻladi.

18.4. Yalligʻlanishga qarshi steroid dori vositalari

Glukokortikoidlar (GK) gidrokortizon (kortizol), kortizon, prednizolon, prednizol, triamsinolon (polikartolon, kenalog), kepakort, deksametazon, metilprednizolon (urbazon), beklametazon (bekatil).

Glukokortikoidlarning biologik ahamiyati. Bularning aksariyati meʼda-ichakdan va teridan yaxshi soʻriladi, lekin triamsinolon asetoid (ftorokort, kenakort) asosini tashkil qiladi, faqat mahalliy qoʻllash uchun chiqariladi. Bekatil ham koʻproq mahalliy (aerozol holda) ishlatilganda taʼsir qiladi.

Qon zardobida glukokortikoidlar sof holda hamda globulin va transkordin bilan birikkan holda uchraydi. U vaqti-vaqti bilan sof gormon ajratib turadi.

Farmakokinetikasi. Sintez yoʻli bilan olingan glukokortikoidlar kamroq (60–70%) bogʻlangan holda boʻladi, shu sababli

ular hujayralarga tez kiradi va o'z ta'sirini ko'rsatadi. GK lar jigarda parchalanadi, bu jihatidan kattalar va bolalarda deyarli farq qilmaydi, siydik bilan uzoq vaqt davomida (72 soatda) ajralib chiqadi. Qonida oqsil kamayib ketgan kasallarda (gipoalbumemiya) ularning qondagi erkin miqdori yanada ko'proq bo'ladi. Shu sababli bunday bemorlarga ularning bir martalik miqdorini kamroq tavsiya etish kerak. Sintetik glukokortikoidlar to'qimalarda sekinroq parchalanadi, shu tufayli ularning yarim biologik hayoti uzoqroqdir.

Kortizonning yarim biologik hayoti 8–12 soat bo'lsa, prednizolonniki 12–36 soat, deksametazonniki esa 36–54 soat. Tabiiy GKlar (gidrokortizon, kortizon) natriy xlor, bikarbonatlar va suvni organizmda ko'proq ushlab qolsa. vodorod va kaliyning ko'proq chiqarilganligi sababli metabolitik alkalozni keltirib chiqaradi. Sun'iy GKlarda yuqorida qayd qilingan xususiyatlar kamroq (prednizolon, prednizon) yoki butunlay yo'k (metilprednizolon, deksametazon, triamsinolon). GK lar hujayralarga osonlik bilan kirib. hujayra sitoplazmasidagi retseptorlar bilan birikadi. U hujayra yadrosiga kirib. oqsil hosil bo'lishida qatnashuvchi genlarga hamda apofermentlar va turli kofaktorlarga birikadi. Natijada fermentlar hosil bo'lishini boshqarish, oqsil sintezi va moddalar almashinuvini idora etishda, shuningdek. to'qimalarning biologik faol moddalarga reaksiyasini. shu jumladan asab oxiridagi mediatorlar sezuvchanligining oshib borishida ishtirok etadi.

GK larning **yallig'lanishni to'xtatish** mexanizmi: 1. Lizosoma membranalarini mustahkamlab, ulardan turli oqsillarni parchalaydigan fermentlar chiqishini kamaytirish hisobiga alteratsiya jarayonini kamaytiradi. 2. Fosfolipaza Λ_2 faolligini kamaytiradi, bu o'z navbatida araxidon kislotasi, PG, LT, serotonin, bradikinin, gistamin hosil bo'lishini susaytiradi va ekssudatsiyani kamaytiradi. 3. Kislotali mukopolisaxaridlarning kamayishi qon zardobidan yallig'lanish o'chog'iga tushgan suv va oqsillar birikishi susayishiga, fibrin to'planishi (qon tomirlarida va yurak qopqoqlarida) kamayishi esa proliferatsiya jarayoni pasayishiga sabab bo'ladi.

GK larning immun tizimga susaytiruvchi ta'siri. Timus po'stlog'idagi tinch yotgan limfa to'qimalar ta'siriga bog'liq bo'lib, bu hujayra qobig'idagi lizosoma fermentlarini faollashtirish orqali katabolizmga ta'sir etadi. U shuningdek, hujayrada oqsil sintezini tezlashtirish yo'li bilan antianabolitik ta'sir etadi va natijada limfotsitlar soni kamayadi. Bundan tashqari, prednizolon suyak ko'migida limfotsitlarning bo'linish davrini uzaytirishi hisobiga T-limfotsitda proliferatsiyani ham kamaytiradi.

O'zaro ta'siri. Difenin, barbituratlar, rifampitsin, GKlarning parchalanishini tezlashtiradi. GKlar ichakda kalsiy so'rilishini pasaytiradi, vitamin D almashinuvini buzadi, paratgormon ajralishini kuchaytiradi.

Ishlatilishi. Faol revmatizmida prednizolon sutkasiga 25–30 mg dan tavsiya qilinadi. Agar kasallik rivojlangan bo'lib, revmokardit serozit bilan kechayotgan bo'lsa, dori miqdorini 40 mg ga qadar ko'paytirish mumkin. Terapevtik samara olingach, prednizolon miqdori 2,5 mg (0,5 tabl.) dan har 5–7 kunda kamaytiriladi. Davolash vaqti 1–2 oy. Davolash kursiga ko'pincha 500–800 mg miqdorda dori sarf bo'ladi.

Revmatik artritlarda sutkasiga 15–20 mg dan prednizolon tavsiya etiladi. Agar bemorning harorati yuqori bo'lsa, dorining sutkalik miqdorini 40 mg gacha ko'paytirish mumkin. Samara olingach, sutkalik miqdorning yarim yoki to'rtandan bir qismini har haftada kamaytirib boriladi. Zarur bo'lsa, 5–15 mg dan uzoq muddat berib turish mumkin.

Immun tizim kasalliklarida gormonlar kasallikning og'ir-yengillik darajasini hisobga olgan holda sutkasiga 40–80–100 mg ga qadar tavsiya etiladi. Bu kasalliklarda prednizolonni sutkasiga 10–15 mg dan uzoq yillar davomida ichib yurish tavsiya etiladi. Gormonlar prednizolon allergik va yuqumli-allergik tabiatli kasalliklar (miokarditlar, vaskulit, sarkoidoz, buyrak kasalliklari)ni davolashda 6 hafta davomida beriladi. Tez o'tuvchi o'tkir gepatitlarda 50–100 mg prednizolon kuniga, o'tkir bo'lmagan holatlarda 20–40 mg dan ichishga buyuriladi. Jigar kasalligida esa kuniga 100 mg dan tomirga yuboriladi. **Pediatrriyada** gormonlar uzoq muddatli autoimmun gemolitik anemiyani, trombotsitopeniya,

nefritning ba'zi bir ko'rinishlari, yo'g'on ichak yarasi, o'tkir leykoz, bod, bronxial astma kasalligini davolashda tavsiya etiladi. Yuqorida nomi keltirilgan kasalliklarda va o'tkir allergik sindromlarda glukokortikoidlarning kunlik miqdori, yuborish tartibi bolaning tana og'irligiga hamda kasallikning kechishiga va og'ir-yengilligiga qarab yakka tartibda tanlab olish bilan tavsiya etiladi.

GK larning salbiy ta'sirlari. Dori qisqa muddat yuborilganda salbiy ta'siri kuzatilmaydi, lekin ba'zi bemorlarda ishtaha kuchayadi, tana vazni ortadi, qon bosimi ko'tariladi, meda-ichakda yara paydo bo'lishi mumkin.

GKlarning yuqorida sanab o'tilgan salbiy ta'sirini kamaytirish uchun bunday ta'sirlarni kamaytiradigan (antibiotiklar, siydik haydovchi vositalar). qon bosimini tushiradigan va boshqa dorilarni tayyorlab qo'yish kerak. GKlar uzoq muddat berilganda (oylar, yillar davomida) buyrak usti bezi faoliyati pasayib ketadi. Shu sababli GKlarni bunday bemorlarga berish birdaniga to'xtatilganda asosiy kasallik belgilari zo'riqib ketishi mumkin. Shu sababli bunday bemorlar operatsiya qilinadigan bo'lsa yoki homilador ayolga GKlar miqdorining biroz ko'paytirish kerak bo'ladi. Dorini to'xtatish sindromini oldini olish uchun uzoq vaqt GK qabul qilgan kasallarda GKlar miqdorini asta-sekin kamaytirib borib, so'ngra butunlay to'xtatish tavsiya etiladi. Bu vaziyatlarda uni kuniga bir marta yoki kunora berish tavsiya etiladi. Chunki bunday tartibda GKlarning biologik ta'siri yuzaga chiqsa-da, salbiy ta'sirlari paydo bo'lib ulguraolmaydi. Vrach GKlardan to'g'ri foydalana bilsa ularning yuqorida keltirilgan salbiy ta'siri terapevtik ta'siridan orqada qoladi va kasallik sindromi kam uchraydi.

19-bob. Osmotik gomeostaz, kislota-ishqor muvozanatini korreksiyalovchi va parenteral ovqatlantirish uchun ishlatiladigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Turli kasalliklar va sindromlar, ayniqsa yosh bolalarda qayt qilish, ich kycitish, haroratning ko'tarilishi, organizmda osmotik gomeostaz va kislota-ishqor muhitining buzilishi bilan kechadi. Bu buzilishlarni o'z vaqtida davolash bemor ahvolini yaxshilaydi hamda tezda tuzalib kycitishiga imkon beradi. Suv yo'qotish natijasida kelib chiqadigan suvsizlanishda suv yo'qotish tuz yo'qotishdan ustun bo'ladi. Masalan, tana harorati yuqori bo'lganda (teri sathidan va o'pka orqali suvning bug'lanishi yo'li bilan). Tuz yo'qotish natijasida kelib chiqadigan suvsizlanishda tana suvga nisbatan ko'proq tuzni yo'qotadi (masalan. qayt qilish natijasida kelib chiqadigan suvsizlanish). Izotonik suvsizlanishda esa organizm teng miqdorda suv hamda tuz yo'qotadi (19.1-jadval).

Suv-elektrolit almashinuvi buzilishini davolashdan oldin uning qaysi ko'rinishda ekanligini va uning buzilish darajasini aniqlash kerak. Kompensatsiyalangan ko'rinishida – suyuqlik va tuzlarni ichishga tavsiya etilsa, dekompensatsiyalangan ko'rinishida yuborilishi kerak bo'lgan suyuqlik miqdorini formula yordamida topish kerak bo'ladi.

Izotonik va tuz yyetishmovchiligidan kelib chiqqan suvsizlikka gematokrit ko'rsatkichini ko'zda tutib, kiritilishi lozim bo'lgan suyuqlik miqdori Rachev formulasi yordamida topiladi.

$$\text{Suyuqlik miqdori } l = \frac{\text{Bemor Ht} - \text{me'yor Ht}}{1 - \text{Ht me'yor}} \times \frac{\text{tana og'irligi/kg}}{5}$$

$$\text{Tana og'irligi kg / yoshgacha bo'lgan bolalarda esa} = \frac{\text{tana og'irligi (kg)}}{3}$$

Nt-ma'lum yoshdagi sog'lom odam /bola/ gematokrit ko'rsatkichi;

$$\frac{\text{Tana og'irligi (kg)}}{5(3)}$$

Hujayra tashqarisidagi suyuqlik miqdori ///

Suvsizlanishning klinik va laboratoriya belgilari

Suvsizlik belgilari	Suv yo'qotishdan kelib chiqqan suvsizlanish	Tuz yo'qotishdan kelib chiqqan suvsizlanish	Izotonik suvsizlanish
MNS ning holati	Qo'zg'aluchanlik, besaranjomlik, kuchli suvsirash	Koma, tutqanoq tutishi	Bo'shashish, uyqusirash
Tana harorati	Yuqori	Meyorga yaqin yoki pasayib kyetishi mumkin	Subfebril
Teri	Elastikligi saqlangan, issiq	Sovuq, ko'karganlik belgilari, teri bo'shashgan	Sovuq, quruq
Shilliq pardalar	Qurib ketgan	Shilliq bilan qoplangan	Quruq
Nafas	Nafas olish kuchaygan; ba'zan to'xtab qoladi.	Nafas olish sekin, o'pkada ho'l xirillashlar bo'ladi	Meyorga yaqin
Oshqozon-ichak yo'llari	Tez-tez ich ketadi, ba'zan qayt qilish kuzatiladi	Kofega o'xshash qayt qilish, suvga o'xshash suyuq ich kyetish, ichaklar harakati falajlangan	Ishaha yo'q axlatda shilliq bo'lishi mumkin
Siydikning solishtirma og'irligi Plazmaning osmotik bosimi Qonda natriy Umumiy oqsil Eritrotsitlar soni Gematokrit	Sekinlik bilan ortib boradi. 1025–1035 + + N N N	Kamayadi 1010 va undan ham pasayadi – + + + N	Meyorga yaqin yoki biroz yuqori bo'ladi N + + N

Eslatma: (+) – ko'paygan, N – normada.

Suv yetishmovchiligidan kelib chiqqan suvsizlanishda suyuqlik miqdori Zeyfert formulasi bo'yicha topiladi.

$$\begin{aligned} \text{Suyuqlik miqdori (L)} &= \frac{\text{bemor Na}^+}{\text{Na}^+ \text{ meyor}} \times \\ &\times \frac{\text{Na}^+ \text{ meyor tana og'irligi (kg)} / \text{I yoshgacha}}{5} = \\ &= \frac{\text{Tana og'irligi (kg)}}{3} \end{aligned}$$

Na^+ – normada sog‘lom bola qonidagi natriy miqdori – 145 mmol/l ga teng.

Tananing suvsizlanishi qon aylanishining dekompensatsiyasi bilan kechayotgan bo‘lsa, suv-tuz buzilishini oqayotgan qon miqdorini ko‘paytiruvchi suyuqliklar (qon zardobi, 10% li albumin, reopoliglukin) va mikrotsirkulatsiyani yaxshilovchi moddalar (gemodez, polidez) va 10% li glukoza eritmasi tavsiya etiladi.

Tuz yetishmovchiligi natijasida kelib chiqqan suvsizlanishda glukoza va tuzli eritmalar, suv yetishmovchiligidan kelib chiqqan suvsizlikda – 5% li glukoza eritmasi quyiladi.

Infuzion davolash samaradorligini bemorning tana og‘irligini tortish, markaziy vena qon bosimini va siydikning osmotik bosimini o‘lchash bilan nazorat qilib boriladi.

19.1. Transfuzion dori vositalari yordamida qonning morfologik tarkibiga, qon aylanish dinamikasiga, qonning agregat holatiga, suv-tuz almashinuviga va tananing ichki muhiti reaksiyasiga ta‘sir qilish mumkin.

Transfuzion dori vositalari hozirgi funksional tasnifga ko‘ra 6 guruhga bo‘linadi:

1. Gemodinamik ta‘sirga ega qon o‘rnini to‘ldiruvchilar (karaxtlikda gemodinamikani to‘g‘rilash uchun ishlatiladi).

2. Zaharsizlantiruvchi moddalar. Turli zaharlanishlarda qo‘llaniladi, kuyishda va nurlanishdagi toksikozlarda, buyrak va jigar kasalliklarida, dizenterianing toksik ko‘rinishlarida ishlatiladi.

3. Suv-tuz va kislotashqor muvozanatini to‘g‘rilovchilar (tuzli infuzion eritmalar).

4. Parenteral oziqlantirish uchun ishlatiladigan dorilar oqsil yetishmovchiligida ishlatiladigan oqsil gidrolizatlar, aminokislota aralashmalari, energiya manbalari (uglevodlar, spirtlar, yog‘ emulsiyalari).

5. Kislorod tashuvchilar – og‘ir klinik hollarda qonning o‘rnini to‘ldiradi va kislorod tashish vazifasini bajaradi.

6. Ko‘p (polifunksional) vazifani bajaruvchi qonning o‘rnini bosuvchilar.

Amaliyotda 1–4 guruh dorilari keng qo‘llaniladi.

Gemodinamik ta'sirga ega qon o'rnini bosadigan dori moddalari turli sabablarga ko'ra, karaxtlilar natijasida kelib chiqqan gemodinamik buzilishlarni va mikrotsirkulatsiyani tiklash uchun ishlatiladi.

Poliglukin. Poliglyukin 60000 ± 10000 molekular massali qisman gidrolizlangan dekstranning 0,9 foizli osh tuzidagi eritmasi.

Poliglukin yuborilgandan so'ng 1-kunda umumiy miqdorining 40 foizi, kunda 20–25 foizi, 4-kundan so'ng 8–10 foizi saqlanib qoladi, 5–8 – kunlardan so'ng esa dori tanadan butunlay chiqib ketadi. Chiqish tezligi dorining molekular og'irligiga bog'liq. Molekular og'irligi 50000 dan yuqori bo'lsa dekstran jigarda, limfatik tugun, makrofaglarda, taloqda va boshqa to'qimalarda o'tirib qoladi. Dekstranning ozroq qismi o't suyuqlig'i orqali chiqib ketadi. Tanada qolgan dekstran spetsifik ferment dekstranglukozidaza ta'sirida sekin-asta glukozagacha parchalanadi.

Poliglyukin suvga uch polimer bo'lib, uning har bir grammi 25 ml suvni o'ziga tortadi, shu boisdan dori yuborilgandan so'ng, qon tomirlarda qonning hajmi tezda tiklanadi. Poliglukin fiziologik jihatdan inert modda hisoblanadi, u qonning shaklli elementlariga ta'sir qilmaydi. Qon zardobi tarkibi bilan munosabatda bo'lmaydi, o'pka va boshqa a'zolar faoliyatiga salbiy ta'sirlar ko'rsatmaydi.

Poliglukin kimyoviy inertligi uni adrenalin, insulin, antibiotiklar, vitaminlar va boshqa dorilar bilan birga kiritishga imkon beradi.

Ishlatilishi. Poliglukin jarohatlar, o'tkir qon yo'qotish, zaharlanish, sepsis, kuyish, operatsiyalar va boshqa sabablarga ko'ra vujudga kelgan karaxtlilarni (shokni) davolash hamda uning oldini olish maqsadida ishlatiladi.

Ishlatilmaydi. Poliglukin arterial qon bosimini keskin ko'taradi, shu sababli, yuqori arterial qon bosimda hamda tomirga ko'p miqdorda suyuqlik yuborish mumkin bo'lmagan hollar (miya ichki bosimi ortishi bilan kechayotgan bosh miya jarohatlari) da tavsiya etilmaydi.

Karaxtlilikda poliglukin birdaniga 400–1200 ml miqdorda yuboriladi. Zarur bo'lganda uning bir marta yuboriladigan miqdorini

2 litrgacha ko'paytirish mumkin. Yuborish tezligi bemorning umumiy ahvoriga, qon bosimi ko'rsatkichiga, puls soniga va gematokrit ko'rsatkichlariga qarab belgilanadi.

Operatsiyalar paytida bo'ladigan karaxtlikning oldini olish maqsadida dori tomchilab beriladi, qon bosimi tushib ketganda esa uzluksiz yuborish lozim. Qon bosimi 60 mm sim.ustuniga tushib ketganda, poliglukinni 400 ml miqdorda arteriya qon tomiriga yuborish tavsiya etiladi. Poliglukinni uzluksiz tomchilab yuborish operatsiyadan so'ng vujudga keladigan karaxtlikni oldini olishning eng yaxshi yo'lidir.

Tana kuyganda kelib chiqadigan karaxtlikda dorini miqdorlash va yuborish tezligi bemorning umumiy ahvoriga qarab, birinchi 24 soatda 2000–3000 ml, keyingi sutka davomida esa 1500 ml gacha yuborish mumkin.

Odatda dorini quyib bo'lgandan keyin reaksiya kuzatilmaydi. Lekin, bemorning shaxsiy sezuvchanligini hisobga olib, dori yuborishni sekin boshlash kerak va birinchi 10 tomchini va keyingi 30 tomchini quyib bo'lgandan keyin, 3 daqiqa tanaffus qilish tavsiya etiladi.

Polifer. Molekular og'irligi 60000 ± 10000 bo'lgan qisman gidrolizlangan, 0,015 foizli temir dekstran birikmasi saqllovchi o'rta molekular dekstranning 6 foizli eritmasidir.

Ishlatilishi. Polifer o'tkir qon yo'qotishda va karaxtlikda gemodinamikani tiklash va eritropoetik ta'sir ko'rsatadi. Polifer o'tkir qon yo'qotishdan so'ng va jarohat karaxtligida, shuningdek, zaharlanishlarda, sepsisda, operatsiya vaqtida, operatsiyadan so'ng uchraydigan karaxtliklarning oldini olishda va gemopoczni jonlashtirish uchun, kuyish karaxtligida, operatsiyalar vaqtida qon yo'qotilganda ishlatiladi.

Ishlatilmaydi – polifer bosh miya jarohatlarida (bosh miya suyagi ichidagi bosimning ko'tarilishi bilan kechadigan), o'pka shishlarida va qon aylanish yuqotishmovchiligida tavsiya etilmaydi. Poliferning ishlatilishi va uni miqdorlash poliglukinnikiga o'xshash. Qon yo'qotish natijasida kelib chiqqan karaxtlikda polifer uzluksiz ravishda 400–1200 ml dan yuboriladi. Zarurat tug'ilsa, uning miqdori 2000 ml gacha yetkazilishi mumkin. Gemodinamika

ko'rsatkichlari me'yoriga yetganda, tomchilab yuborish tartibi va miqdori bemorning umumiy ahvoriga bog'liq bo'ladi.

Odatda polifer ishlatilganda salbiy ta'sirlar kuzatilmaydi, ammo bemorning doriga shaxsiy sezuvchanligi ortishi kuzatilishi mumkin.

Glukozali reopoliglukin. Molekular og'irligi 35000 ± 5000 bo'lgan dekstranning 10 foizli osh tuzining izotonik eritmasidagi suyuqlik. Dori qon tomirlarida oqayotgan qon xajmini ko'paytiradi, qonning reologik xususiyatini mo'tadillashtiradi, ajralayotgan qon hajmini saqlab turish ta'siri poliglukinga nisbatan kam. Bu polimerning qon aylanishidan tez chiqib ketishi bilan bog'liq. Dori yuborilgandan so'ng 6 soat o'tgach uning qondagi miqdori 2 marta kamayadi. Bu davr ichida dorining 60 foizi siydik bilan chiqib ketadi, 24 soat ichida esa 70–80 foizi chiqib ketadi. Dori qayta-qayta quyilganda ham organizmda to'planmaydi. Yarim chiqish davri 8–12 s ga yaqin.

Reopoliglukin, poliglukin, globulin yoki boshqa oqsil preparatlari bilan qo'shib ishlatilganda gipovolemiyada yaxshi natija beradi. Qon yo'qotishda, trombotsitlar, eritrotsitlarning yopishqoqligini kamaytirishda juda muhim omildir. Mikrosirkulatsiya va qonning reologik xususiyatini mo'tadillashtiradi, shuningdek, oqayotgan qon hajmini tezda ko'paytirish zarur bo'lgan hollarda reopoliglukinni tavsiya yetish zarur.

Reopoliglukin – hujayra ichidagi va hujayralararo bo'shliqlardagi suyuqlikni keskin harakatlantiruvchi gipertonik eritmadir. Shu sababdan uni ishlatilganda suyuqlik muvozanatini kuzatib borish tavsiya etiladi.

Ishlatilishi. Reopoliglukinni quyidagi klinik vaziyatlarda: kapillar qon aylanishining buzilishlarida, jarohat, operatsiya va kuyish natijasida kelib chiqqan karaxtlilarning oldini olish va davolash uchun; arterial va venoz qon aylanishining buzilishida, tromboz, tromboflebit va Reyno kasalligining oldini olish va davolashda; yurak operatsiyalarida; qon tomirlar va plastik jarrohlik operatsiyalarda; kuyishda, peritonit, pankreatit, buyrak, jigar kasalliklarida uchraydigan zaharlanishlarni davolashda beriladi.

Yurak-qon tomirlar va plastik jarrohlik amaliyotida dori bevosita operatsiyadan oldin 30–60 daqiqa davomida 10 ml/kg hisobida, operatsiya vaqtida 400–500 ml va operatsiyadan keyin 5–6 kun davomida har kuni bir marta venaga tomchilab yuboriladi.

Zaharsizlantirish (dezintoksikatsiya) maqsadlarida venaga tomchilab 400–1000 ml miqdorida yuboriladi, kerak bo'lsa biroz vaqtdan so'ng qaytadan yana 400–500 ml miqdorda qo'yish mumkin. Keyingi 5 kun davomida dori tomchilab, kuniga 400 ml dan yuboriladi.

Buyrak faoliyati susaygan bemorlarda yoki natriy xloridni yuborish cheklangan hollarda reopoliglukinning glukozali eritmasi ishlatiladi. Uglevodlar almashinuvi buzilganda yoki uglevodlarni yuborish mumkin bo'lmagan boshqa holatlarda osh tuzidagi reopoliglukin eritmasi ishlatiladi. Trombotsitopeniyada, anuriya bilan kechadigan buyrak kasalliklarida, yurak yyetishmovchiligida va ko'p hajmda suyuqlik yuborish mumkin bo'lmagan hollarda reopoliglukinni ishlatish mumkin emas.

Reogluman. Reogluman diuretik ta'sirga ega, qon o'rnini bosuvchi ko'p qirrali suyuqlik. Reoglumanning maxsus ta'siri uning tarkibidagi dekstran va mannitning fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlari bilan bog'liqdir. Past molekular dekstran eritrotsitlarning manfiy zaryadlarini ko'paytirib, qonning reologik xususiyatini yaxshilaydi, eritrotsitlarning yopishqoqligi va tromblar hosil bo'lishiga qarshilik ko'rsatadi, qonni suyultiradi, periferik qon aylanishini yaxshilaydi. Dekstran yuqori konsentratsiyali suyuqlik bo'lganligi tufayli, hujayralararo bo'shliqdan suyuqlikni qon tomirlariga xarakatlantiradi, qon bosimini tezda ko'taradi va qon tomirlarida oqayotgan qon hajmini ko'paytiradi. Dori tarkibiga kirgan 50 foizli mannit diuretik ta'sir ko'rsatadi.

Ishlatilishi. Reogluman kapillar qon oqimini yaxshilovchi dori sifatida, tanada suv to'planishi bilan kechadigan mahalliy va umumiy mikrotsirkulatsiyaning buzilishiga olib keladigan kasalliklarning oldini olish va davolash maqsadida ishlatiladi. U kapillar qon oqimining buzilishida (jarohat, kardiogen hamda kuyishdan kelib chiqadigan karaxtlıklarda), arterial va venoz qon aylanishining buzilishida, trombozlar, tromboflebitlar, endoarteriit-

lar, Reyno kasalligi, qon tomirlar va plastik operatsiyalarda, buyrak filtrlash faoliyati saqlanib qolgan, buyrak va jigar yyetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda. qon quyganda kelib chiqqan asoratlarda, peritonit, pankreatit va kuyish davridagi zaharlanishni kamaytirish maqsadida ishlatiladi.

Reoglumanni uzluksiz ravishda yuborish gipervolemiyaga olib kelishi mumkin. Shu sababli uni venaga tomchilab yuboriladi. Dorining miqdori va yuborish tezligi bemorning umumiy ahvoriga qarab individual belgilanadi. Karaxtlikni kompleks davolashda reogluman venaga tomchilab 400–800 ml miqdorda 30–60 daqiqa davomida yuboriladi.

Qon o'ta suyulib ketganda (gematokrit ko'rsatkichi 25TB dan kam bo'lganda), gemorragik diatezda (trombotsitopeniya), qon aylanish yyetishmovchiligida (anasarka), buyrak yyetishmovchiligida (anuriya bilan kechadigan) og'ir allergik holatlarda tavsija etilmaydi.

Salbiy ta'sirlari kuzatilmaydi, ammo, og'ir allergik reaksiyalar, pulsning tezlashishi va qon bosimining pasayishi kuzatilishi mumkin. Bu holatlarda reoglumanni quyish to'xtatiladi. Bemorga tezlik bilan antigistamin, yurak-qon tomir dorilari va kortikosteroidlar yuboriladi.

Jelatinol. Jelatinol qisman gidrolizlangan jelatinaning 8% li osh tuzining izotonik eritmasidagi suyuqlik.

O'tkir qon yo'qotishda jelatinolni quyish birinchi soatlarda qon zardobida oqsillar miqdorini kamaytiradi. Lekin bir kundan so'ng ularning miqdori ko'payadi, 5–10 kundan keyin esa ularning mo'tadilashishi kuzatiladi, nooqsil azotning miqdori ko'payadi. Jelatinol jigarning oqsil, uglevod va pigmentlar almashinuvidagi faoliyatini buzmaydi. Jelatinolning asosiy qismi siydik orqali chiqadi. 1-kuni – 40 foizi, 2-kuni 10 foizi chiqib ketadi. Keyingi kunlarda jelatinolning siydik tarkibida borligi aniqlanmaydi, jelatinol va uning asosida tayyorlangan dorilarning og'ir karaxtliklarni davolashdagi samaradorligi poliglukinga qaraganda kamroq. Bu uning tarkibida qon tomirlardan tez chiqib ketadigan kichik molekular og'irlikdagi fraksiyalar borligi bilan tushuntiriladi.

Ishlatilishi. Jelatinol birinchi va ikkinchi darajali postgemorragik va jarohat karaxtlklarini davolashda, bemorlarni operatsiyaga tayyorlashda, kuyish davridagi zaharlanishni kamaytirishda ishlatiladi. Dori venaga, arteriyaga yuboriladi, uning miqdori bemorning umumiy ahvoriga qarab aniqlanadi. Bir marta 2000 ml gacha yuborish mumkin. Oʻrtacha ogʻirlikdagi operatsiyalarda jelatinolni qoʻllash gemodinamika koʻrsatkichlarini moʻtadillashtiradi. Operatsiya va operatsiyadan soʻng paydo boʻlgan karaxtlklarda jelatinol va boshqa dorilarni qoʻllash, odatda karaxtlik holatini yoʻqotadi.

Gemodez. Gemodez molekular ogʻirligi 12000 boʻlgan polivinilpirrolidonning 6 foizli eritmasi boʻlib, organizm uchun zarur boʻlgan tuzlarning fiziologik miqdorini tutadi. Gemodez tana uchun zararsiz boʻlib, uning asosiy miqdori 6–8 soat ichida, qolgan qismi esa bir kecha-kunduz davomida siydik bilan birikmalar koʻrinishida chiqadi. Gemodez qonga quyilganda, toksinlar (zaharlar) bilan birikmalar hosil qiladi, diurezni kuchaytirishi esa bu zaharli birikmalarning tezda chiqib ketishini taʼminlaydi. Dorining zaharsizlantirish taʼsiri tez kelib chiqadi va hatto yuborish davridayoq boshlanadi. Gemodez zaharlanish davrida uchraydigan kapillarlar qon oqishining buzilishini moʻtadillashtiradi. Buyraklardagi qon oqimining buzilishi va buyrak koʻptokchalarida filtratsiyani koʻpaytirish hisobiga kuchli diuretik taʼsir koʻrsatadi.

Dizenteriya, salmonellyoz, zaharlanish va dispepsiya kasalliklarining boshlangʻich davrlarida gemodezning kuchli tozalovchi taʼsiri kuzatiladi.

Jarrohlik amaliyotida yiringli kasalliklarda, jigar sirrozida, oʻpkaning surunkali kasalliklarida, oʻtkir buyrak va jigar yyetishmovchiligida gemodez juda samarali taʼsir koʻrsatib, yaxshi natija beradi.

Gemodez oʻtkir oshkozon-ichak kasalliklari: dizenteriya (ichburugʻ), dispepsiya, salmonellyoz, kuyish kasalligidagi zaharlanish davrining 4–5 kunlarida, chaqaloqlarning gemoliz kasalligida va operatsiyadan keyingi davrda keng qoʻllaniladi. Peritonitlar va ichak tutilishida operatsiyaga tayyorlash va operatsiyadan keyingi davrda gemodez keng qoʻllaniladi. Turli

sabablarga ko'ra kelib chiqqan o'tkir buyrak yyetishmovchiligida va tireotoksikozda ham tavsiya etiladi.

Gemodezning eng asosiy xususiyatlaridan biri uning kapillarlarda eritrotsitlarning to'xtab qolishini yo'qotishdir. Gemodez oqayotgan qon hajmini ko'paytiradi, umumiy va mahalliy qon aylanishini yaxshilaydi.

Gemodezni bir kecha-kunduz bir marta yoki bir necha marta yuborish mumkin, chunki u antigen xususiyatiga ega emas. Gemodezning yuboriladigan miqdori bemorning yoshi va umumiy ahvoliga bog'liq. Kattalar uchun eng yuqori miqdori 400 ml, ko'krak yoshidagi bolalarga 5–10 ml/kg, ular uchun eng yuqori miqdori – 70 ml, 2 yoshdan 5 yoshgacha bolalarga – 100 ml, 10yoshdan 15 yoshgacha – 200 ml hisobida yuboriladi.

19.2. Parenteral oziqlantirish uchun dori vositalari.

Parenteral oziqlantirishning asosiy vazifasi oshqozon-ichak yo'lini organik va funksional yyetishmovchiligidan kelib chiqadigan modda almashinuvi buzilishlarini tiklashdir. Tanadagi bajaradigan asosiy faoliyatiga ko'ra, bu moddalar – azot manbalari, energiya manbalari va ion-suv almashinuvini ta'minlovchi guruhlarga bo'linadi.

Azot manbalarini parenteral oziqlantirishda ishlatishdan asosiy maqsad hujayralar o'z oqsillarini sintez qilishi uchun ularning assimilatsiyasiga erishishdir. Amaliyotda parenteral oziqlantirish uchun asosan oqsil gidrolizatlari va qisman aminokislotalar aralashmalari ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Klinik kuzatishlar ko'rsatishicha, azot manbalarini to'g'ri ishlatish oqsil, suv-tuz va modda almashinuvini mo'tadillashtiradi. Azot moddalari jigar, oshqozon osti bezi shira ishlash apparatlari faoliyatiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi, neyroqumoral boshqarish omillari ishini faollaydi (buyrak usti bezining miya va po'stloq qismi, oshqozon osti bezining ichki sekretiya qismi, qalqonsimon bez), ular safroning suyuq qismini va bikarbonatlar ajralishini kuchaytiradi, lipopretcidlar, safro kislotalari, fosfolipidlar va xolesterinni kamaytiradi. Asab tizimining trofik faoliyatini yaxshilaydi.

Oqsil gidrolizatlaridan kazein gidrolizati, gidrolizat L-103, aminopeptid, aminokrovin va boshqalar ishlatiladi. Gidrolizatlarini vena tomiriga, teri ostiga, zond orqali oshqozon yoki ingichka ichakka yuborish mumkin.

Gidrolizatlar 20–40 tomchidan yuboriladi, 1 daqiqada yuboriladigan tomchilar soni qancha kam bo'lsa, ularning o'zlashtirilishi shuncha yaxshi kechadi, allergik reaksiyalar kam uchraydi.

Oqsil gidrolizatlarini ishlatganda 0,5–2 foiz hollarda tanani qizishi, qaltirash, tana haroratining ko'tarilishi, ko'ngil aynishi, qusish kuzatiladi. Karaxtlik, gemodinamikaning o'tkir buzilishida, yurak yyetishmovchiligida, bosh miyaga qon quyilganda, o'tkir buyrak va jigar yetishmovchiligida, tromboemboliyada kazein gidrolizati tavsiya etilmaydi.

Energiya manbalari. Odam va hayvon tanasida plastik va energetik jarayonlar borishini ta'minlash uchun zarurdir. Plastik jarayonlar uglevod va yog'lar oksidlanishida hosil bo'ladigan energiya sarfisiz kechmaydi.

Kaloriya yetishmovchiligida tashqaridan kiritilayotgan oqsillar qisman yoki to'la energiya manbayi sifatida parchalanib ketadi. Shu jumladan oqsil bo'lmagan energetik moddalarni kiritish, hatto kundalik ratsionda oqsillar yetishmayotgan holatlarda, shuningdek katta operatsiyalardan keyin ham kuchli azot saqlovchi ta'sir ko'rsatadi.

Uglevodlar. Inson tanasidagi muhim energiya manbaidir. **Glukoza** parental oziqlantirish uchun qulay uglevoddir. Bu monosaxarid suvda yaxshi eriydi, modda almashinuviga tezda qo'shiladi. Glukoza bosh miya, eritrotsitlar, periferik asab to'qimasi faoliyatini ta'minlash uchun juda zarurdir. Bu to'qimalarda glukozaga bo'lgan kundalik ehtiyoj 180 g tashkil qiladi, jarohatlarda va regeneratsiya jarayonlarida bu ehtiyoj 2 baravar ko'payadi.

Glukoza energiya manbayi sifatida yuborilganda, u saqlab qoluvchi ta'siridan tashqari, yana oqsillarni ham saqlab qolish va aminokislotalardan to'qima oqsillari sintezini tezlatuvchi ta'sir

ko'rsatadi. Bundan tashqari, glukoza RNK tuzilishidagi boshlangich tarkibiy qismlardan biridir.

Glukozaning anabolik samarasi – uning insulin ajralishini kuchaytirishi bilan bog'liqdir. Glukoza va insulinni birgalikda yuborish aminokislotalarning oqsillarga ko'proq kirishini va kaliy, natriy ionlarini tanada mo'tadil taqsimlanishini ta'minlaydi. Ko'pincha glukozaning izotonik – (5%) eritmasi ishlatiladi, uning 1 litri 200 kkal energiya beradi.

Giperglikemiya va glukozuriyaning oldini olish maqsadida ko'pincha har 3–5 g glukozaga 1 TB insulin qo'shib yuboriladi. Glukoza yagona energiya manbai sifatida ishlatilganda shuni e'tiborga olish kerakki, uni to'xtovsiz ishlatish jigarining ish faoliyatiga salbiy ta'sir qilishi mumkin. Glukoza jigarda albuminlar sintezini pasaytiradi. Giperglikemiya chaqirib uglevodlar gomeostazini buzadi va oshqozon osti bezining insulin chiqarish qobiliyatini pasaytiradi.

Hujayralar va umumiy suvsizlanishda suyuqlik hajmini to'ldirish uchun glukozaning izotonik eritmaları teri ostiga va venaga kuniga 300 ml dan 2000 ml miqdorda yuboriladi.

Gipertonik eritmalar esa, faqat venaga 10-15 ml dan bir marta yoki 300 ml dan tomchilab yuboriladi.

Glukozani to'li o'zlashtirish uchun shu bilan bir vaqtda uning har bir g miqdoriga 1 TB insulin qo'shib yuboriladi.

Fruktoza. Glukozadan farqli ravishda tanada insulin ishtirokisiz o'zlashtiriladi.

Pediatriya amaliyotida glukozaning izotonik eritmaları tana suvsizlanganda suyuqlik hajmini to'ldirish va energiya manbai sifatida parenteral oziqlantirish uchun ishlatiladi. 10% va 20%li eritmaları dorilarni suyultirish uchun jigar kasalliklarida, turli yuqumli kasalliklarda va zaharlanishlarda ishlatiladi. Kuniga 10–15 mg/kg hisobida venaga tomchilab yuboriladi. 40% li eritmasi teri ostiga tushganda to'qimalar nekrozi va venaga yuborilganda flebit, tromboz chaqiradi.

Spirtlar. Etil spirti yuqori kaloriyaligi jihatidan glukozaga qaraganda 1,7 marta yuqori. 1g spirt yonganda 7,1 kkal beradi. Tanaga kiritilgan spirt asosan jigarda dastlabki 5 soatda ancha tez

oksidlanadi, u yerda atsetil-kocenzim-A ga aylanib Krebs sikli orqali metabolizmga uchraydi va energiya manbayi sifatida xizmat qiladi.

Spirt energiya almashinuvi jarayoniga tezda aralashadi va uglevod hamda yog'larning parchalanishdan saqlaydi.

Bundan tashqari, spirtlar azot saqlovchi ta'sirga ham ega. Alkogolni davolovchi miqdorlarda ishlatish jigar faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatmaydi.

Klinikada alkogolni quyidagi ijobiy ta'sirlari ahamiyatga ega: tinchlantiruvchi va og'riq qoldiruvchi, yurak-qon tomirlar tizimini quvvatlantiruvchi va arterial bosimni ko'taruvchi va siydik haydovchi xususiyatlari shular qatoriga kiradi

Tananing energiyaga bo'lgan ehtiyojini qondirish maqsadida spirtlar gidrolizatlar, aminokislotalar va boshqa suyuqliklar bilan birgalikda ishlatiladi (1 g spirt 1 kg tana og'irligi hisobidan yuboriladi).

Poliollar. Keyingi yillarda energiya manbai sifatida ko'p atomli spirtlar (poliollar) – sorbit va ksilit ishlatilmoqda.

Sorbit ko'p atomli spirt, jigarda fruktozaga aylanadi va glikogen holida to'planadi. Ksilit esa besh atomli spirt, glukozaning metaboliti hisoblanadi.

Spirtlarning monosaxaridlardan afzalligi shundaki, ular yuqori energiya qiymatiga ega va poliol eritmalarini aminokislotalar eritmaları bilan birgalikda sterilizatsiya qilish mumkin, chunki uglevodlardan farqli o'laroq aminokislotalar bilan munosabatga kirishmaydi. Ular qon tomirlar devorini kam qitiqlaydi va ularni gipertonik eritma holida kiritish mumkin. Poliollar vitamin saqlovchi xususiyatga ega, ayniqsa B-guruhidagi vitaminlarni parchalanishdan saqlaydi. Venaga yuborilganda 20-35% miqdori siydik orqali chiqib ketadi.

Sorbit kukun holida va 20% li steril tayyor eritma ko'rinishida chiqadi. Klinik maqsadlarda dori natriy xloridning izotonik eritmasida eritiladi. Parenteral oziqlantirish maqsadida dori izotonik eritma holida kuniga 500–1000 ml dan kiritiladi. Ayniqsa uglevod almashinuvi buzilgan bemorlarda (diabet,

ateroskleroz), shuningdek, oshqozon osti bezi patologiyasi bo'lgan bemorlarda yaxshi samara beradi.

19.3. Qonning suv-mineral, tuzlar va kislota-ishqor muvozanatini korreksiyalovchi dori vositalari

Laktasol – izotonik, mo'tadillashtirilgan, mineral buferli eritma. Dori qon zardobi asosiy kationlarining fiziologik aralashmasidir.

Laktat – tuzli eritmalarning terapevtik samaradorligi karaxtlikda, buzilgan suv-elektrolit muvozanatini to'g'rilashda, har xil patologik holatlarda buzilgan qonning kislota-asos muhitini to'g'rilashda, yo'qotilgan qonda eritma yetarli miqdorda ishlatilgan sharoitda qon tomirlar bo'shlig'ini to'ldirish, qonning reologik xususiyatini yaxshilash bilan, mikrotsirkulatsiyani yaxshilash, diurezni ko'paytirish va buyrak faoliyatini yaxshilash bilan bog'liqdir.

Laktosol hujayradan tashqari suyuqlikning kamayishi yoki suvsizlik bilan kechadigan o'tkir sirkular buzilishlarda, travmatik, termik (gemorragik, operatsiyada va operatsiyadan so'ng kuzatiladigan karaxtlikda), peritonitda, ichak tutilishida, turli diarreyalarda, shuningdek, metabolitik atsidozlarda ishlatiladi.

Laktosol alkaloz holatida (ayniqsa uning og'ir ko'rinishida), ko'p miqdorda suyuqlik kiritish taqiqlangan vaziyatlarda bosh suyagining yopiq jarohatlari, bosh miya ichki bosimi ko'tarilishi, yurak faoliyati susayganda va o'pka shishida tavsiya etilmaydi.

Laktosol kuyish kasalligining hamma darajalarida ishlatiladi. Laktosol venaga tomchilab va uzluksiz yuboriladi. Jarohat karaxtligining yengil ko'rinishlarida laktosol 2–3 l miqdorda, og'ir holatlarida esa qon, poliglukin, reopoliglukin, protein bilan birgalikda 1–2 l miqdorda ishlatiladi.

Bolalarga venaga tomchilab, og'ir holatlarda uzluksiz yuboriladi va tomchilab yuborishga o'tiladi.

Bolalarga kuniga 10–25 ml/kg miqdor hisobida tavsiya etiladi.

Laktosol ishlatilganda ba'zan tana haroratini ko'tarilishi, qaltirash kabi salbiy ta'sirlar kuzatilishi mumkin.

Trisamin – bufer moddadir. Trisamin tanaga kiritilganda vodorod ionlari miqdorini kamaytiradi va asidozni yo'qotadi.

Natriy gidrokarbonatdan farqli o'laroq, trisamin qonda CO₂ ni ko'paytirmaydi. Dori hujayra qobig'idan yaxshi o'tadi, shu sababli u hujayra ichidagi asidozni ham yo'qotadi. Shuningdek, osmotik va diuretik ta'sirga ham ega.

Trisamin buyraklar orqali o'zgarmagan ko'rinishda chiqib ketadi.

Trisamin metabolitik asidozlar bilan kechadigan o'tkir va surunkali kasalliklarda, karaxtlikda, ko'p miqdorda qon quyishda, peritonitda, o'tkir pankreatitda va boshqa klinik holatlarda ishlatiladi. Trisamin reanimatsiyada operatsiyadan so'nggi asidozni zudlik bilan yo'qotishda ishlatiladi. Asidozni kamaytiruvchi va gipoglikemik ta'sir ko'rsatuvchi modda sifatida trisamin diabetik asidozni davolashda, shuningdek, salitsilatlar, butadion, barbiturat kislotasi hosilalaridan zaharlanishni davolashda ham ishlatiladi (osmodiuretik va siydikni ishqorlovchi ta'siri bu zaharli moddalarning organizmdan tez chiqib kyetishiga olib keladi).

Trisamin venaga 3,66% li eritma ko'rinishida yuboriladi. Og'iz orqali qabul qilinganda ichakka bo'shatuvchi ta'sir ko'rsatadi. Eritmaning o'rtacha miqdori 60 kg vazndagi bemorga 500 ml va bir daqiqada 120 tomchidan venaga yuboriladi. Trisaminni yuborish nafas buzilishiga, qonda qand, natriy va kaliy miqdorining kamayishiga olib keladi.

Pediatrya amaliyotida trisamin asidozga qarshi kurashishda va diurezni ko'paytirishda ishlatiladi. Venaga tomchilab har 1 kg vaznga 1,5 g hisobida kislota-ishqor muvozanati ko'rsatkichlarini nazorat qilgan holda yuboriladi.

Buyraklar faoliyati buzilganda trisaminni tavsiya yetish taqiqlanadi. Bunday holatda og'ir giperkaliyemiya kuzatilishi mumkin. Trisaminning miqdori ko'payib ketganda nafas buzilishi (to'xtab-to'xtab nafas olish), gipokaliyemiya, gipotoniya, ko'ngil aynishi. qusish kuzatiladi.

Natriy gidrokarbonat – og'ir atsidoz bilan kechadigan turli kasalliklarda ishlatiladi (diabet, yuqumli kasalliklar va b.). Antatsid sifatida keng qo'llaniladi, shuningdek, antiaritmik modda sifatida ham ishlatiladi.

Metabolik asidozni to'g'rilash maqsadida natriy gidrokarbonat ichish uchun yoki venaga tomchilab 4% li eritmasi yuboriladi. Asidozning og'ir ko'rinishida 3,5% li eritmasi 50–100 ml miqdorda venaga yuboriladi. Shuningdek, 4,5% li eritmasi ham ishlatiladi, o'tkir og'ir kechayotgan atsidozlarda – 8,4% li eritmasi 50–100 ml miqdorda ishlatiladi. Davolash jarayonida qonning kislota-ishqor muhitini kuzatib borish zarur.

Pediatrriyada natriy gidrokarbonatning 4% va 8,4% li eritmalari metabolik asidozni to'g'rilash uchun 6 mmol/kg hisobida ishlatiladi, chala tug'ilgan bolalarda esa 2 barobar ko'proq miqdorda ishlatiladi. Natriy gidrokarbonatni uzoq vaqt kiritish ishtaha yo'qolishi, ko'ngil aynishi, qusish, qorin sohasida og'riq, bezovtalanish, bosh og'rig'i, tirishish bilan kechadigan alkalozga olib kelishi mumkin.

20-bob. Metabolizmga ta'sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Vitaminlar – organizmda kechayotgan biokimyoviy va boshqaruv jarayonlarida ishtirok etuvchi turli kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan ekzogen moddalardir. Ko'pgina vitaminlar kofermentlar tarkibiga kiradi va apofermentlar bilan birikadi hamda turli fermentlar hosil qilib modda almashinuvida ishtirok yetadi. Ba'zilar (masalan, D vitamini) gormonlarga o'xshaydi. Amaliyotda vitamin saqlovchi o'simliklar ekstrakti, sintetik dori shakllari yoki ularning kofaktorlari ham ishlatiladi.

Vitamin dorilari o'rin bosuvchi davolashda yoki organizmda vitamin yetishmasligidan kelib chiqqan holatlarda metabolizmni korreksiya qilish maqsadida ishlatiladi.

Vitamin yetishmovchiligining sabablari:

1. Organizmga vitaminlar yoki oqsillarning yetarli tushmasligi.

2. K, B guruhdagi vitaminlarni ishlab chiqaradigan ichak florasining yetishmasligi.

3. Ichakka safro suyuqlig'ini tushmay qolishi (mexanik to'siq, o't yo'llari bitib qolishi, xolestatik gepatit) yog'da eriydigan A, K, E va D vitaminlari so'rilishining buzilishiga sabab bo'ladi.

4. Vitaminlarning ichakdan so'rilishi buzilishi (yaralin-krotik enterokolit, kam so'rilish sindromi).

5. Jigar va buyrak kasalliklarida vitaminlarning faol metabolitlarini kam hosil bo'lishi.

6. Vitamin almashinuvining irsiy buzilishlari.

7. Vitaminlarga organizm ehtiyojining ortishi (yuqumli kasalliklar, asfiksiya, balog'atga yetish davri, homiladorlik, emizish davri va boshqalar).

Vitamin dorilari:

1. Yog'da (A, D, E, K) eriydigan;

2. Suvda (C, P, B, B₂, B₃, B₅, B₆, B₁₂, B₅ va boshqalar) eriydigan turlarga bo'linadi.

20.1. Yog'da eriydigan vitaminlar

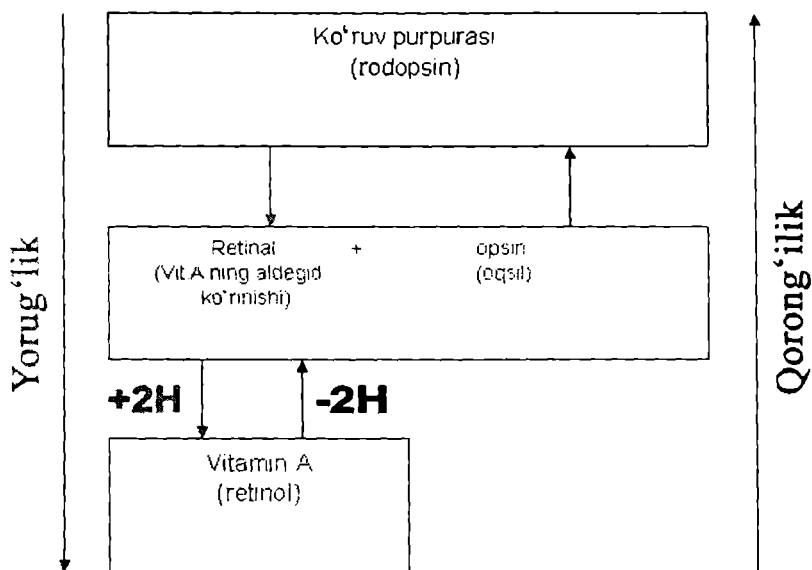
A – vitamin (akseroftol). Bu guruh (retinoid)larga:

- 1) retinol va A₁ vitamini. 3- degidrorretinol (A₁ va b.);
- 2) retinol;
- 3) retinol kislotasi kiradi.

Farmakodinamikasi. A'zolarida maxsus sitozin qurilmalari bor, bular retinolni saqlash va uni bog'lab oluvchi maxsus oqsil bilan bog'laydi. Hosil bo'lgan kompleks yadroga kiradi va genlar depressiyasini yuzaga keltiradi, shu yo'l bilan oqsil (ferment) sintezini yoki to'qimalar komponentlari hosil bo'lishini boshqaradi.

Organizmida har bir retinoid o'z vazifasini bajaradi. Masalan, retinol – to'qimalar takomillashuvini, o'sishini va ko'payish jarayonini boshqaradi.

Retinol kislotasi – epiteliyning takomillashuviga, kalsitriol uchun sezuvchi qurilmalarni faollaydi; retinol esa ko'z to'rsimon pardasining normal faolligi uchun zarur (20.1-shakl).



20. 1-shakl. Ko'ruv purpurasi hosil bo'lishining asosiy bosqichlari.

Farmakologik ta'sirlari

1) Mukopolisaxaridlar (xondroitin sulfat kislota va sulfoglikanlar) – biriktiruvchi to'qima, tog'aylar, suyak, gyaluron kislota – hujayralararo asosiy modda; geparin tarkibiga kiruvchi fosfoadenozin fosfosulfatni faollovchi fermentlar sintezini yaxshilaydi;

2) mushak oqsilini yaxshilovchi; DNK tarkibiga fosfatlar va timidinning kirishini; RNK tarkibiga prolin va uridin kirishini. lipolizni falajlaydigan Λ_1 , Λ_2 , B va C somotidinlar sintezini yaxshilaydi;

3) qon glikoproteidlari (α_1 - makroglobulinlar); mitoxondriy va lizosomalar tarkibiga kiruvchi glikoproteinlar tarkibiga kiruvchi polipeptidlarning glikozidlanishini faollashtiradi;

4) jinsiy gormonlar, interferon, A-immunoglobulin, lizotsimlar sintezini yaxshilaydi;

5) epiteliy to'qimasining muddatidan oldin keratinlanishini boshqaruvchi fermentlarni faollaydi;

6) D vitamini faol metaboliti – kalsitriolning sezuvchi qurilmalarni faollaydi;

7) Tunda ko'rish uchun zarur rodopsin sintezini faollaydi.

Farmakokinetikasi. Ovqat moddalari (tuxum sarig'i, saryog') va dori shakllarida efir ko'rinishidagi A vitamini o'zlashtirilishi oshqozon osti bezidan va ingichka ichak shilliq pardasidan chiquvchi maxsus gidrolazalar ishtirokida kechadi. 6 yoshgacha bo'lgan bolalarda bu fermentlar kam faollikda bo'ladi. Normal so'rilishi uchun ovqat tarkibida yetarli miqdorda yog'lar va salfo suyuqlig'i bo'lishi shart. A vitaminining biologik o'zlashtirilishi 12%ga yaqin. Ichak epitelisiga tushgan vitamin palmitin kislota efiriga aylanadi va shu ko'rinishda qonga o'tadi. Mushakdan asetat retinol ko'rinishida so'riladi.

Qonda vitamin A maxsus oqsil bilan birikadi. Qon oqsili bilan bog'lanmagan vitamin A zaharli hisoblanadi. Hosil bo'lgan kompleks (vitamin A+ retinolni bog'lovchi oqsil) transpseritin oqsili bilan birikadi (buyrakdan ajralib chiqishiga to'sqinlik qiluvchi shakli). To'qimalarda o'zlashtirilishi uchun vitamin A yuqoridagi bog'lardan ajralib chiqadi. Ortiqcha vitamin A jigarda

palmitin kislota efiri koʻrinishida toʻplanadi. Jigardagi vitamin A zaxirasi 20 mkg/g toʻqima hisobida (chaqaloqlarda). kattalarda 270 mkg/g boʻlganda zaxira yetarli deb hisoblanadi.

Qondagi uning miqdoriga qarab jigardagi zaxira toʻgʻrisida xulosa chiqarish mumkin: qondagi miqdori 10 mkg/dl boʻlsa, gipovitaminoz belgisi hisoblanadi. Normal tugʻilgan chaqaloqdagi vitamin A zaxirasi 2–3 oyga yetadi.

Vitamin A jigarda faol metabolitga, soʻngra esa nofaol metabolitga aylanib, buyraklar va ichaklar orqali chiqib kyetadi.

Ichakdan jigarga qayta soʻrilishi mumkin. Chiqib kyetishi sekin kechadi: 26 kun davomida kiritilgan miqdorning 84% chiqib ulguradi. Qayta yuborilganda toʻplanish xavfi yuqori.

Oʻzaro taʼsiri. Vitamin D vitamin A ning sinergisti hisoblanadi. Vitamin D bilan birga tavsiya etiladi. Generalopatiyani davolashda riboflavin, nikotin kislota bilan birga yuboriladi.

Xolestiramin, faollangan koʻmir vitamin D soʻrilishini kamaytiradi.

Salbiy taʼsirlari. Salbiy taʼsiri vitamin miqdori oshib kyetishi bilan tushuntiriladi. Oʻtkir zaharlanish talvasa, falajlik koʻrinishida kechadi. Surunkali zaharlanganda miya ichki bosimi ortadi (bosh ogʻrishi, bosh aylanishi, koʻngil aynishi, qayt qilish, koʻrishning buzilishi) simptomlari bilan kechadi. Qon quyilishi, gepato- va nefrotoksik simptomlar kuzatiladi.

Asoratlarni davolash uchun mannit (miya ichki bosimini pasaytiruvchi), glyukokortikoidlar (vitamin A metabolizmini tezlashtiradi), E vitamini (membranalar oʻtkazuvchanligini kamaytiruvchi) va vikasol tavsiya etiladi.

Teratogen xavfi kuchli boʻlganligi uchun homiladorlikdan oldin yoki homiladorlik davrida vitamin A tavsiya etilmaydi.

Ishlatilishi. 1) Gipovitaminozning oldini olish. Gipovitaminozga quyidagi simptomlariga qarab (ishtahaning yoʻqolishi, oʻsishdan orqada qolish, turli kasalliklarga chalinuvchanlik, meningizm belgilari, shilliq pardalarda yara paydo boʻlishi va qondagi A vitamini miqdoriga) tashxis qoʻyish mumkin;

2) yuqumli kasalliklar (C vitamini bilan birga beriladi);

3) raxit (D vitamini bilan);

4) psoriasis, dermatitlar va boshqa teri kasalliklari.

Vitamin A ning teri kasalliklarini davolashda ishlatiladigan maxsus dorilari: Tizagon (etretinat) va Roakutan (izotretinoin) bo'lib, bular retinolga nisbatan faolroq hisoblanadi.

D vitamini. Hozirgi kunda D vitamini faolligiga ega bo'lgan 7 ta biologik moddalar (sekosteroidlar) aniq. Bulardan tibbiyot amaliyotida D₂ ergokaltsiferol ishlatiladi. Ultrabinafsha nurlar ta'sirida kun davomida 1–2 XBda D₃ vitamini (xolekalsiferol) hosil bo'ladi.

Kalsidiol, kalsiysitrol nomli D vitamini faoligiga ega moddalar sintez qilingan. Baliq moyi ham D vitamin faolligiga ega.

Farmakodinamikasi. D₂ va D₃ vitaminlari farmakologik faol moddadir. Organizmda ularning buyrakda hosil bo'ladigan metabolitlari – 1,25 (OH)₂ D; 24,25 (OH)₂ D va b. D vitaminining bu metabolitlari maxsus sezuvchi qurilmalar orqali hujayra sitoplazma retseptorlari bilan birikib, hujayra yadrosiga kiradi, genlarni depressiyalab, maxsus kalsiyni biriktiruvchi oqsil sintezini faolaydi va nospetsifik (ishqoriy fosfataza, kollagen, kalbidinlar va boshqalar) oqsillar sintezini yaxshilaydi, ya'ni D vitamin oqsil almashinuvi orqali fosfor-kalsiy almashinuviga aralashadi.

Farmakologik ta'sirlari

A. D vitaminini ta'siri ostida ingichka ichak shilliq pardasida ko'payadi:

1. Kalsiyni bog'lovchi va kalsiy, magniy va fosforni biriktiruvchi, nomi aniqlanmagan maxsus oqsil sintezi oshadi va bu kalsiy, magniy, fosforning ichakdan qonga so'rilishini yaxshilaydi.

2. Ichak bo'shlig'ida kalsiyni ushlab qoluvchi ishqorli fosfataza sintezini yaxshilaydi.

3. Organizmdagi (qondagi) ortiqcha kalsiyni ushlab qoluvchi kalbidinlar sintezini yaxshilaydi.

B. D vitamini ta'sirida suyaklarda:

1. Suyaklanish uchun zarur bo'lgan osteokalsin oqsil sintezini ko'paytiradi.

2. Suyakning o'sish zonasida kalsiyni qondan ushlab qoluvchi ishqoriy fosfataza sintezi kuchayadi.

3. Fosfor – kalsiy tuzlari to'playdigan yetilmagan kollagen sintezini yaxshilaydi.

4. Diafizlarda cruvchan sitrat tuzlari hosil bo'lishi hisobiga kalsiyni so'rib olishni yaxshilaydi.

D. D vitamini ta'sirida buyrak kanalchalari epiteliysida:

1. Proksimal kanalcha bo'shlig'idan kalsiyning qayta so'rilishini ta'minlaydigan oqsil sintezi.

2. Kanalcha bo'shlig'idan oqsilni ushlovchi ishqoriy fosfataza sintezi.

3. Fosfor, karnitin, sitratlar, aminokislotalar va natriyning qayta so'rilishini ta'minlovchi nomi aniqlanmagan oqsil sintezini kuchaytiradi.

E. Tireotropin gormoni va interleykin I sekretsiyasi ko'payadi; gamma-globulinlar va interleykin II hosil bo'lishi kamayadi; immunitet boshqaruvida ham ishtirok yetadi.

Farmakokinetikasi. D vitamini ingichka ichakning distal qismida so'riladi. Uning biologik o'zlashtirilishi uchun safro va yog katta ahamiyatga ega. Biologik o'zlashtirilishi o'rtacha 60-90% ni tashkil qiladi.

D₂ vitamini dori shakllarining so'rilishi uchun ichakda safro va yog'ning bo'lishi shart emas. Qonda D vitamini alfa-globulin bilan bog'langan holda bo'ladi. bu bog'lanish uni jigarda parchalanishdan va buyrak orqali chiqib kyetishidan saqlaydi.

D vitamini hamma to'qimalarga yaxshi kiradi, biroq jigarda ko'proq spirt va maxsus oqsil bilan birikkan holda saqlanadi, kerak bo'lganda jigardan qonga tushadi.

D₂ vitamini va kalsitriol yo'ldoshdan yomon. kalsidiol esa yaxshi o'tadi, uning homila qonidagi miqdori ona qonidagi miqdoriga teng bo'ladi. Homila buyragida kalsiy triolga aylanishi aniq emas.

D vitamini jigarda 25-gidroksilazalar ta'sirida metabolizmga uchrab 25-gidroksiolekaltsiferolga (kalsidiol)ga aylanadi. Bu uning transport ko'rinishi bo'lib, qonda u maxsus tashuvchi oqsil bilan birikadi. Proksimal kanalchalarda alfa-gidroksilazalar

ta'sirida dikalsidioldan 100–1000 marta faolroq 1,25 – digidroksixolekalsiferol (kalsitriol) hosil bo'ladi. Bu ishchi D vitamini qonda maxsus globulin bilan birikib nishon – a'zolarga yetkaziladi. Alfa-gidroksilazalar paratgormon, somatotropin gormoni, C, E, B₂-vitaminlari va boshqa moddalar bilan faollanadi. 1,25-digidroksixolekalsiferoldan tashqari, D vitaminining yana quyidagi faol shakllari: 24,25 (OH)₂ D; 25,26 (OH)₂; 1,24,25 (OH)₃ D vitaminlari topilgan, ammo ularning biologik ahamiyati o'rganilmagan.

Jigar, buyrak kasalliklarida D vitaminining yuqoridagi faol shakllarining hosil bo'lishi buziladi va D gipovitaminozga olib keladi. Bu holatlarda maxsus faollikni talab qilmaydigan D vitamini dorilari ishlatiladi. 24–48 soat davomida kiritilgan miqdorning 30% safro ishtirokida ichakka ajralib chiqadi. Ichakka tushgan D vitamini qisman qayta so'riladi. 1–2 kun davomida siydik bilan 1–2% D vitamini ajraladi.

D vitaminining yarim chiqib kyetish vaqti 18–31 kundan ko'proq, sintetik dorilarda esa bu vaqt taxminan 10–12 soatga teng.

O'zaro ta'siri. D vitamini ishlatilganda ayrim vaqtda uning terapevtik samaradorligini ta'minlaydigan va gipervitaminozning oldini oladigan A, E vitaminlari, askorbin va pantotenat kislota holdagi tiamin, riboflavin, piridoksin, magniy preparatlari kiritish tavsiya etiladi.

Uzoq vaqt glukokortikoidlar olayotgan bemorlarda osteoporozni kamaytirish uchun kalsiytriol ishlatiladi.

Tutqanoqni davolash maqsadida uzoq vaqt fenobarbital yoki difenin olayotgan bemorlarga gipovitaminozning oldini olish uchun D vitamini yuborish tavsiya etiladi.

Salbiy ta'sirlari. D vitamini katta miqdorlarda yuborilganda gipervitaminoz belgilari kuzatiladi. Bunday holatda bemorda D vitaminining ichakdan ko'p so'rilishi va suyaklarning kalsiysizlanishi kuzatiladi, buning natijasida qonda kalsiy miqdorining ko'payishi va yumshoq to'qimalarni, qon tomirlar devori, yurak qopqoqchalarining kalsiylanishi (to'planishi) kuzatiladi.

Bir vaqtning o'zida sof holdagi kislorod radikallari ko'payadi. Bu o'z navbatida hujayra va hujayra ichidagi organellalar

o'tkazuvchanligini buzadi, xususan kaliy va magniy transporti buziladi, natijada yurak qisqarish faoliyatining yomonlashuviga, mikrosklerozlar va aritmiya paydo bo'lishiga sabab bo'ladi. Lizosomal fermentlar ajralib chiqishi kuchayishi natijasida jigar va buyraklar hujayralarining faoliyati buziladi.

D gipervitaminozning 3 darajasi farq qilinadi:

I. **Yyengil darajasida:** ishtaha yo'qoladi, terlash, qo'zg'aluvchanlik, uyqu buzilishi, tana og'irligining ko'payishi. So'lkovich sinamasi (+++) belgilari kuzatiladi.

II. **O'rtacha og'irliqdagi darajasida** ishtaha yo'qolishi, vaqti-vaqti bilan qayt qilish, tana og'irligining kamayishi, qonda kalsiy va sitratlar miqdorining ortishi, fosfor, magniy miqdorining kamayishi kuzatiladi. So'lkovich sinamasi (++++).

III. **Og'ir darajasida:** ko'p qayt qilish, tana og'irligining ancha kamayishi, qonda kuchli biokimyoviy o'zgarishlar, pnevmoniya, piyelonefrit, miokardit, pankreatit va boshqa asoratlar qo'shiladi.

Davolash:

1. Zaharlanishning yengil shaklida vazelin moyi (surilmagan D vitaminining ichakdan so'rilishini kamaytiradi), E vitamin (hujayra membranasi mustahkamlaydi), A vitamini (taurin hosil bo'lishini ko'paytiradi, kalsiyning to'qimalarga o'tishini kamaytiradi), furosemid (siydik orqali kalsiy ajralib chiqishini ko'paytiradi), asparkam yoki panangin (kaliy, magniyni to'ldiradi) tavsiya etiladi.

2. Zaharlanishning o'rtacha og'irliqida yuqorida sanab o'tilgan dorilarni iloji boricha parenteral yuborish kerak bo'ladi; verapamil (to'qimalarga kalsiy to'planishini susaytiradi), ksidifon (kalsiy hosil bo'lishini kamaytiradi, hujayra qobig'ini mustahkamlaydi), fenobarbital (D vitamini jigarda faolsiz metabolitlarga o'tishini tezlashtiradi).

3. Zaharlanishning og'ir darajasida yuqorida aytilgan dorilar va quyidagi dorilar faqat parenteral yo'l bilan yuboriladi: glukokortikoidlar (kalsiyni ichakdan so'rilishini kamaytiradi), hujayra qobig'ini mustahkamlaydi, kalsiyni tashuvchi oqsil hosil bo'lishini kamaytiradi, D vitaminining jigarda faolsiz

metabolitlarga o'tishini tezlashtiradi, kalsiytriol (suyak so'rilishini susaytiradi), soda va trisamin (asidozni yo'qotadi).

Ishlatilishi: 1. 1 yoshgacha bo'lgan bolalarda D gipovitaminozining oldini olish uchun sutkasiga 400–500 ME/sut beriladi. Bunda yil fasllarini va bola qo'shimcha ovqat olayotganligini e'tiborda tutish zarur, aks holda bolaning zaharlanish xavfi ortadi.

Asfiksiyaning og'ir darajasi bilan chala yoki normal tug'ilgan chaqaloqlarga (bulara jigar va buyrak ferment tizimi yetarli faollikka ega emas), jigar va buyrak kasalliklari bor bolalarga, birlamchi yoki ikkilamchi oldini olish maqsadida D vitaminining sintetik dori shakllarini berish tavsiya etiladi.

2. D vitamini davolash maqsadida individual miqdorlanadi, davolash sutkasiga 5000 ME miqdordan boshlanadi.

Organizmning D vitamini bilan to'yinganlik darajasini (somatik va ruhiy status bilan tug'ilishning rentgen tekshiruvi) va laboratoriya ko'rsatkichlari (So'lkovich sinamasi; qonda ishqoriy fosfataza faolligi; qonda kalsiy, fosfor, osteokalsiy va D vitamini metabolitlarini aniqlash) yo'li bilan nazorat qilinadi. D vitamini bilan albatta kalsiy dorilari ham beriladi. D vitamini dorisini gipovitaminozga olib kelgan sabablardan kelib chiqqan holda tanlanadi.

D vitaminini davolash maqsadida quyidagi kasalliklarda: raxit; Fankon sindromida. I va II tipdagi D vitaminiga chidamli raxitda kalsiytriol yoki oksidevit; Prader kasalligida faqat kalsitriol; suyaklar singanda. osteomiyelitlarda, teri silida ishlatiladi.

E vitamini 8 ta tokoferollar, E vitamini faollikka (ayniqsa alfa-tokoferol) ega.

Farmakodinamikasi. E vitamini giston bo'lmagan xromosomalar protcinlari bilan o'zaro ta'sir qilib, genlar ekspressiyasini boshqaradi va oqsil va gen sintezini boshqaradi. Bundan tashqari, u to'yinmagan moy kislotalari peroksidlari bilan bog'lanib, moylarning peroksid oksidlanishini susaytiradi.

1. Alfa-tokoferol ta'sirida suyaklarda va teri osti yog' qatlamida kollagen sintezini; mushaklarda qisqarish oqsillarini; shilliq qavatlar va yo'ldosh oqsillari sintezini; jigar fermentlari;

kreatininfosfokinazalar; vazopressinazalar va gonadotropin gormonlari sintezini nazorat qiladi.

2. Shuningdek, gemoglobin, mioglobin, sitoxrom (R-450, sitoxrom-S-reduktazalar) sintezini hamda K_0 enzim-Q, miozin – ATF-azalar, kalsiy ATF-aza, katalazalar va peroksidazalar sintezini nazorat qiladi. E vitamini gem sintezini ko'paytirib eritropoezni faollaydi.

3. Hujayra va hujayra ichidagi membranalarda yog'larni peroksidlash yo'li bilan parchalanishini kamaytirib – antioksidantlik ta'sirini ko'rsatadi.

Farmakokinetikasi. E vitamini sirka va kaxrabo kislotalari efiri ko'rinishida mushakka yuboriladi. To'qima yoki ichaklarda gidrolizlangach o'zlashtiriladi.

Ingichka ichak o'rta qismida safro va yog'lar, maxsus transport mexanizmlari ishtirokida so'riladi.

E vitamini avval limfaga, so'ngra esa qonga so'riladi. Avvaliga xilomikronlar, so'ngra esa juda kam qalinlikdagi lipoproteidlar tarkibida qonda aylanib yuradi. Alfa-tokoferol to'qimalarga tushgach hujayra ichiga kiradi.

Ko'p qismi yog' to'qimasida, jigarda, mushaklarda, ko'zning to'r pardasida to'planadi. Yo'ldoshdan alfa-tokoferol kam o'tadi. E vitamini xinon tuzilishidagi birikmalar ko'rinishida metabolitlarga aylanadi. Safro ishtirokida ichakka ajraladi, u yerda qisman qonga qayta so'riladi. Tokoferol kislota va uning gamma-lakton glukuronidlari ko'rinishida siydik orqali chiqariladi.

E vitamini sekinlik bilan ajralib (ayniqsa chala tug'ilgan chaqaloqlarda) chiqqanligi sababli to'planib qolish xavfi bor.

O'zaro ta'siri. Nosteroid va steroid yallig'lanishga qarshi dorilar bilan E vitamini yaxshi natija beradi. Alfa-tokoferolni A, D vitaminilari va yurak glikozidlari bilan ishlatish yaxshi samara beradi, ulardan zaharlanishni kamaytiradi.

Salbiy ta'sirlari. Gipervitaminoz quyidagilarga bog'liq:

1. Neytrofillar va boshqa fagotsitlarda moylarning sof radikallanishi buzilishi bilan.

2. Neytrofillar, trombotsitlar, ichak epiteliysida, jigar va buyrak hujayralarida to'g'ridan-to'g'ri zaharlovchi ta'siriga.

3. K vitaminiga bog'liq bo'lib, karboksilazalar faolligini susaytirish bilan.

Alfa-tokoferoldan zaharlanish quyidagi kasalliklar: sepsis, nekrozli enterokolit, gepatomegaliya, giperbilirubinemiya (20 mg/dl dan yuqori), azotemiya (40 mg/dl dan yuqori), trombositopeniya (50–60 ming/mkl dan kam), buyrak yetishmovchiligi belgilari, ko'z to'rsimon pardasi va miyaga qon qo'yilishi, assit belgilari ko'rinishida kechishi mumkin.

Ishlatilishi. E vitamini bilan to'qimalar to'yinishini uning qondagi miqdorini aniqlash (normada 21–22 mk mol/l) bilan nazorat qilinadi. Eritrotsitlar membranasida E vitamini faol ko'rinishda bo'ladi, shu sababli eritrotsitlarni vodород peroksidning 0,12% eritmasida gemolizlanish (normada 10% eritrotsitlar gemolizga uchraydi) qobiliyatini aniqlash yo'li bilan alfa-tokoferolning faol qismini aniqlash mumkin. Gipovitaminozni yana bir ko'rsatkichi zardobdagi alfa-tokoferolning qon plazmasidagi umumiy moylarga nisbati (normada 0,8 mg/g), keyingisi – klinik belgilar tavsifi.

Alfa-tokoferolning ishlatilishi.

1. Kislorod va temir dorilari olayotgan chala tug'ilgan chaqaloqlar. Bular sof holdagi kislorod radikallari hosil bo'lishini ko'paytiradi va E vitaminini ichakdan so'rilishini kamaytiradi. Bundan tashqari, alfa-tokoferol temirning gemga kirishi uchun kerak.

2. Giperbilirubinemiya (bilirubin metabolizmini faollash uchun).

3. Gemolitik (eritrotsitlar membranasini butunligini saqlash uchun) yoki gipoxrom (gemoglobin sintezini faollash uchun) kamqonliklarda.

4. Sklerema va skleredemada (teri osti yog' qavatida moy almashinuvini va uning tarkibidagi kollageni kuchaytirish maqsadida).

5. Gipotrofiya, miokard distrofiyasida, raxitda, miopatiyalarda (kollagen sintezini, qisqarish oqsillari sintezini yaxshilash uchun).

6. Bepushtlikda (gonadotropinlar va yo'ldosh oqsillari sintezini kuchaytirish uchun).

20.2. Suvda eriydigan vitaminlar

C vitamini, bu birikmalarga C₁ (askorbinat kislota), C₂ (pentaoksi flavon) kiradi, ular sitrus o'simliklarida topilgan. Bu vitaminlar guruhi skorbut xastaligini yo'qotadi. Shuning uchun sintetik askorbinat kislota nisbatan tabiiy ekstraktlari foydalidir.

Farmakokinetikasi va ta'sir mexanizmi. So'rilish og'iz bo'shlig'ida boshlanadi, lekin u sust bo'ladi. Faol so'rilish esa ingichka ichakda boshlanib, unga glukozaning me'yordagi miqdorda bo'lishi yordam beradi. Peptik yara, qabziyat, ich kyetishi, ichakda gijalar ko'payishi, ayniqsa lyamblioz vitaminning so'rilishini buzadi.

Qondagi eng yuqori miqdori dori ichilgandan 4 soat keyin yuzaga keladi, qon zardobidan leykotsitlarga va boshqa a'zolariga o'tadi. Kichik yoshli bolalarda kattalarga nisbatan ko'p bo'ladi, ortiqcha miqdori leykotsitlar, miya va testikulalarda (zaxira ko'rinishida) saqlanadi.

Tanada askorbinat kislota degidroaskorbat kislota (zaxira ko'rinishi), dezoksiaskorbat, diketogulon va oksalat kislotalariga aylanib, siydik orqali chiqariladi. Tana askorbinat kislota degidroaskorbinat kislota bilan oksidlanish-qaytarilish tizimini (sistema) tashkil qilib, H⁺ ionlarini tashishda ishtirok yetadi, ya'ni to'qimalar nafas olishida ishtirok etib, fermentlar faolligini boshqarib turadi; temir so'rilishida ishtirok etib temirning gemga kirishida va uni gemda ikki valentli ko'rinishda saqlashda, folat va tetragidrofolat kislotalarining qaytarilgan ko'rinishida saqlab turishda ishtirok yetadi.

C vitamin Krebs siklida glukoza va pirouzum kislota metabolismini yaxshilab, katexolaminlar faolligini yaxshilab (oksidlanishdan saqlab), ularning sintezini kuchaytiradi.

Askorbinat kislota oqsil, kollagen, teri, shilliq parda, tog'ay, suyak, tishlar sintezini, hujayralararo modda gialuron kislota sintezlarini yaxshilab, tomir devorining mustahkamligini,

antitelolar, interferon sintezini nazorat qilib turadi. Askorbinat kislota leykotsitlar fagotsitozi uchun zarurdir.

Askorbinat kislota to'qimadan gistamining ajralib chiqishiga qarshilik ko'rsatib, uning qon zardobidagi miqdorini kamaytiradi. Jigarda nafas olish fermentlari faolligini ko'tarib, oqsil sintezi va zaharsizlantirish faolliyati oshiradi. Askorbinat kislota katexolaminlar metabolizmini oshiradi, jinsiy a'zolar va steroid gormonlar sintezini, o't kislotalarining hosil bo'lishini ko'paytiradi.

Organizmning askorbinat kislotaga bo'lgan ehtiyoji jismoniy yoki ruhiy zo'riqishlarda, shamollash, infeksiyalarda, allergiyada, revmatoid artritda, neoplazmalarda oshadi.

Ishlatilishi. Gipovitaminoz, bolalarni sun'iy ovqatlantirish, zotiljam, infeksiyon va allergik kasalliklar, kamqonlik, gipotrofik bolalarda D vitaminiga qo'shib beriladi.

Gipervitaminoz askorbinat kislota yuqori miqdorlarda uzoq vaqt ishlatilganda yuz beradi. Qonda digidroaskorbinat kislotasining miqdori oshib kyetadi va u bilan gluukoza o'rtasida tashish (transport) raqobati boshlanadi.

Natijada qonda qand miqdori ko'payadi. Bundan tashqari, oshqozon osti bezi beta-hujayralarining degranulatsiyasi ortadi, insulin ishlab chiqarish kamayadi. C vitamini siydik orqali juda ko'p miqdorda chiqadi va siydik yo'llarida oksalat toshlari hosil qiladi. siydik yo'llarining achishishiga sabab bo'ladi. Oshqozon-ichak yo'llari shilliq pardasining qattiq qitiqlanishi natijasida ko'ngil aynishi, qusish, ich kyetishi kuzatiladi. Qayta qabul qilinganda allergik reaksiyalar keltirib chiqarishi mumkin. Vitaminning ortiqcha miqdori markaziy asab tizimining qo'zg'alishiga, uyqu buzilishiga sabab bo'lib, giperxolesterinemiya sabab bo'ladi. Juda yuqori miqdori fagotsitozning sekinlashuviga olib keladi.

C vitamini. 0,025; 0,05; 0,1 dan tabletka holida ichish uchun va 5 foizli 1–2 ml dan eritma holida chiqariladi. Na'matak mevalaridan tayyorlangan sharbatlari ham ishlatiladi.

P vitamini. Bioflavonoidlar. na'matak, limon, smorodina, ryabina mevalaridan va choy bargidan olingan bo'lib, rutin,

kvartsetin, katexinlar va gasperedinlar ko‘rinishida ishlatiladi. P vitamini askorbin kislotaning to‘qimalarga tashilishi va to‘planishini yengillashtiradi. Bundan tashqari, qon tomirlar devorining o‘tkazuvchanligini mustahkamlaydi.

Bioflavonoidlarning farmakologik xususiyatlaridan yana biri oksidlanish-qaytarilish jarayonlarida ishtirok yetishi va gialuronidaza ta‘sirini to‘xtatishidir.

P vitamini dorilari qon tomirlar devori o‘tkazuvchanligining buzilishi bilan bog‘liq bo‘lgan qon quyilishlarda (ko‘z to‘r pardasidagi qon quyilishlarda, gemorragik diatezlar, kapillarotoksikoz, nurlanish kasalligi, septik endokardit, bod kasalligi, glomerulonefrit, xafaqon kasalligi, araxnoidit, allergik kasalliklar, yuqumli kasalliklar: qizamiq, skarlatina, terlama va b. ishlatiladi. Shuningdek, bioflavonoidlar antikoagulantlar va salitsilatlar ishlatilganda, kapillarlar shikastlanishining oldini olish va davolashda ishlatiladi. Rutin va kvarsetin 0,02 dan ichish uchun tavsiya etiladi.

Katexin choy bargidan tayyorlangan P vitamini preparati. 0,05 va 0,1 dan tabletka holida ichish uchun tavsiya etiladi.

Gasperidin sitrus mevalaridan olingan P vitamini preparati. 0,05 va 0,1 dan tabletka holida ichish tavsiya etiladi.

B₁ vitamini, tiamin. Bu guruhning sun‘iy dorilariga tiaminning tuzli hosilalari bo‘lmish tiamin bromid va tiamin xloridlar, shuningdek B₁ vitaminining koferment shakli – kokarboksilaza kiradi.

B₁ vitamini guruhining biologik faolligi va ta‘sir doirasi ularning tanada kokarboksilazaga aylanib, uning bir necha muhim biologik jarayonlarning sintezida ishtirok etuvchi koferment faoliyatidir. Bu jarayonlarga birinchi navbatda alfa-kislotalarining (pirouzum kislotasi) kislородli va kislородsiz dekarboksillanishi. shuningdek, pentoza davridagi nuklein kislotalari, oqsil va lipidlar biosintezi uchun zarur bo‘lgan qaytalangan nikotinamid-nukleotid fosfat va riboza -5- fosfatning transketolaza fermenti yordamida hosil bo‘lishidir. Pirouzum kislotasining dekarboksillanishi sirka kislotasining faol ko‘rinishi – A asetilkofermentining hosil bo‘lishiga olib keladi, bu esa o‘z navbatida oqsil, yog‘ va

uglevodlarning energiya almashinuvida ishtirok yetishiga olib keladi.

Tiamin dorilari xolinesteraza faolligini falajlab endogen asetilxolin ta'sirini kuchaytiradi va uni parchalanishdan saqlaydi. Boshqa to'rtlamchi azot hosilalari singari u sinapslarda asab impulslarining o'tishiga ta'sir ko'rsatadi, gangliyalarni falajlovchi va kuraresimon ta'sirga ega. Shu sababli ham B₁ avitaminozida asosiy belgilar asab tizimi faoliyatining buzilishi bilan bog'liq (teri sezuvchanligining o'zgarishi, nevrillar, falajlanish, yurak va oshqozon-ichak tizimi faoliyatining buzilishi) belgilari bilan kechadi.

Farmakokinetikasi. Tiamin og'iz orqali ichilganda ingichka ichakda so'riladi. Uning ko'p qismi jigarda fosforillanib mono-, di- va trifosfat cfirlariga aylanadi. Tiaminning qolgan qismi boshqa to'qimalarga taqsimlanadi yoki yana ichaklarga tushib, u yerda qayta so'riladi va uning tanadagi doimiy aylanishini ta'minlaydi. Tiamin asosan buyraklar orqali o'zgarmagan va ichaklarda tiaminaza fermenti ta'sirida hosil bo'lgan nofaol metabolitlar ko'rinishida chiqib kyetadi.

Tiaminning ichaklarda so'rilishiga va ichaklarda uning boshqa mahsulotlardan sintez qilinishida ichak mikroflorasining ta'siri katta. Bu jarayon ayniqsa, ichak infeksiyalarida va mikroblarga qarshi dorilar bilan davolash davrida buzilishi mumkin. Shu tufayli og'iz orqali qabul qilinadigan mikrobgga qarshi dorilar ishlatilganda ular bilan birga tiamin dorilarini tavsiya yetish maqsadga muvofiq bo'ladi.

Ishlatilishi. Maxsus davolovchi modda sifatida tiamin dorilari B₁ gipovitaminozini davolashda va oldini olishda ishlatiladi. Bundan tashqari, vitamin B₁ dorilari nevrillar, radikulit, nevralgia, periferik falajlar, poliartritlar, keksalarda aterosklerozni davolashda ishlatiladi. Oshqozon va un ikki barmoq ichak yarasida, jigar kasalliklarida, qon aylanishining surunkali yetishmovchiligida, teri kasalliklarida tiamin dorilari ijobiy natijalar beradi.

Kokarboksilazaning farmakologik xususiyati alohida e'tiborga loyiq. Dori koma holatlarida asidozni kamaytiradi, arit-

miyalarda yurak urish me'yorini mo'tadillashtiradi, stenokardiya yada yurak sohasidagi og'riqlarni kamaytiradi. Kokarboksilaza koma, prekomatoz holatlarda, qand kasalligi asidozida, yurak aritmiyalarida (ekstrasistoliya), qon aylanishining yetishmovchiligida ishlatiladi.

Kokarboksilaza 50–100 mg dan muskul orasiga va venaga yuboriladi. Tiamin bromidning 3 va 6 foizli eritmasi 1–2 ml dan teri ostiga, muskul orasiga yuboriladi.

Tiamin dorilari bemorlar tomonidan yaxshi o'zlashtiriladi. Lekin uning eritmalarining pH kam bo'lganligi uchun teri ostiga va muskul orasiga yuborilganda kuchli og'riqqa sabab bo'ladi. Tiaminni piridoksin va sianokobalamin bilan birgalikda ishlatish tavsiya etilmaydi, chunki bunday holatda tiaminning allergik xususiyati oshib kiyetadi.

To'qimalarda tiamin miqdorining ortib kiyetishi qon bosimining ko'tarilishiga, mushaklar qisqarishining buzilishiga, nafas buzilishiga va sinaptoplegiyaga sabab bo'lishi mumkin. Bunday holatlarda prozerin va «T'yanshi» korporatsiyasining biokalsiyli ozuqa qo'shimcha mahsulotlari tavsiya etiladi.

B₂ vitamini (riboflavin) amaliyotda riboflavin B₂ vitaminidan tashqari, uning ikki koferment shakli – riboflavin mononukleotid va flavinat ham ishlatiladi.

Tekshirishlar natijasiga ko'ra, riboflavinning o'zi farmakodinamik faollikka ega emas. Faqat biotransformatsiyalanish jarayonidan so'ng riboflavin koferment shakliga o'tgandan keyingina vodorodni tashish yo'li bilan to'qimalar nafas olishidagi oksidlanish-qaytarilish xususiyatini namoyon qiladi. Riboflavinlarni biotransformatsiyalovchi fermentlarning yetishmovchiligi ko'pgina endogen B₂ gipovitaminoziga sabab bo'ladi. Bunda ishtaha va tana og'irligi kamayadi, bosh og'rig'i kuzatiladi, paresteziya, teri qiehishishi, qaltirash, ko'zlarda sanchiq, shabko'rlik, og'iz burchaklarining yaralanishi, konyunktivit, blefarit, ko'z gavharining xiralashishi, jigar va ichak faoliyatining buzilishi kabi belgilar kuzatiladi.

Riboflavin mononukleotid yoki flavinat organizmda oqsil komponentlari bilan birikib 50 ga yaqin har xil fermentlar hosil

qiladi. Flamin fermentlari uglevod almashinuvini boshqarish xususiyatiga ega, oqsillar sintezida ishtirok yetadi, yog'larning o'zlashtirilishida qatnashadi.

Flamin fermentlari ko'zni ko'rish va rang ajratish faoliyatini ta'minlashda ishtirok yetadi.

Farmakokinetikasi. Riboflavin ichaklarda so'riladi va uning ko'p qismi ichak devorida, jigar hujayralarida, qon va tananing boshqa to'qimalarida fosforlanishga uchraydi. Bunda avval riboflavin-5-monofosfat (bu jarayon noturg'un xususiyatga ega) hosil bo'ladi, keyinchalik esa flavinadenindinukleotid hosil bo'ladi. Erkin riboflavin tanadan siydik orqali tezda chiqib kyetadi.

Ishlatilishi. Amaliyotda riboflavin faqat ichki (endogen) gipo- va avitaminozni davolashda va oldini olishdagina emas, balki flavin fermentlari faolligining kamayishi bilan bog'liq bo'lgan kasalliklarni davolashda ham ishlatiladi. Botkin kasalligida, jigar sirrozida, shuningdek, qon aylanish yetishmovchiligi bilan bog'liq bo'lgan jigar faoliyatining yetishmovchiliklarida, miokardiodistrofiyada, yuqumli kasalliklarda ishlatiladi.

Riboflavin dorilari teri va ko'z kasalliklarini davolashda keng qo'llaniladi. Bundan tashqari, ular ovqatlanish buzilganda umumiy ta'sir ko'rsatadi, antibiotiklar va sulfanilamid dorilari uzoq vaqt ishlatilganda birga qo'shib qo'llaniladi.

Riboflavin 0.002: 0.005; 0.01 g dan tabletka holdida ichish uchun va 0.01 foizli eritmasi ko'zga tomizish uchun ishlatiladi.

Flavinatning 0,002 g li ampuladagi kukunini bevosita yuborish oldidan osh tuzining izotonik eritmasida critilib, muskul orasiga va konyunktiva ostiga yuboriladi.

B₆ vitamini (piridoksin) dorilari. Piridin hosilalaridan bir qanchasi B₆ vitamini faolligiga ega, ulardan dori modda sifatida piridoksin gidrokslorid, piridoksalfosfat va piriditol ko'rinishida ishlatiladi.

Ular tanada bir-biriga aylanishi mumkin, lekin qayta o'zgaraydigan piridoksal kislota holda, siydik bilan tanadan chiqib kyetadi. Ular ichak florasi tomonidan sintez qilinadi.

Gipovitaminoz holati ichak mikroflorasining o'sishi buzilganda, ya'ni bola sun'iy ovqatlanirilganda yuz berishi mumkin. Homilador ayol tanasida piridoksinning kamayishi erta toksikoz sabablaridan biri deb hisoblanadi. Bu holat bolaning ona qornida va tug'ilishdan keyingi rivojlanishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Piridoksin va piridoksal fosfatning biofaollik roli tanada oqsil almashinuviga faol boshqaruvchi ta'siridir. Aynan piridoksalfosfat ko'pgina aminokislotalarni dekarboksillovchi va qayta aminlovchi fermentlari triptofan, metionin, serin, tirozin, glutamin va boshqa aminokislotalar almashinuvida hamda gistamin almashinuvida muhim ahamiyatga ega. Yog' almashinuviga ijobiy ta'sir ko'rsatib, aterosklerozda xolesterin va lipidlar miqdorini kamaytiradi. Piridoksal fermentlari uglevodlar almashinuvi jarayonida ishtirok etib, jigarda glikogen miqdorini ko'paytiradi. Piridoksal fosfatni piridoksindan afzalligi shundaki, u tez samara beradi.

Ishlatilishi. Piridoksin gidroxlorid va piridoksalfosfat homiladorlik toksikozida, aterosklerozda, jigar kasalligida, dermatologiya amaliyotida – psoriasis, ekzema, neyrodermitlarni davolashda ishlatiladi. Piridoksalfosfat sideroblast va irsiy sideroaxrestik kamqonlikda, porfiriyaning teri va buyrak ko'rinishlarida, yuvenil qon kyetishda, vestibulosensor buzilishlarda ishlatiladi.

Ikkala dori ham sil kasalligini davolashda ishlatiladigan tubazid va boshqa dorilardan zaharlanishning oldini olish maqsadida birga qo'shib ishlatiladi.

Piridoksin gidroxlorid va piridoksal fosfatlardan farqli ravishda **piriditol** vitaminlik xususiyatiga ega emas, u kuchli psixofarmakologik ta'sirga ega, uning bu ta'siri markaziy asab tizimining metabolitik jarayonlariga ijobiy ta'siri bilan tushuntiriladi.

Piriditol keksalardagi ruhiy o'zgarishlarda: serebral aterosklerozlarda, involutsion depressiyada, posttravmatik ensefalopatiya, parkinsonizm, tutqanoq, nevroz va nevrалgiya, surunkali alkogolizmni davolashda ishlatiladi.

Pediatriya amaliyotida piriditol markaziy asab tizimining organik kasalliklarida ishlatiladi. Dori kam zaharli birikma bo'lib, tanada faolligini yo'qotib, siydik orqali chiqib kyetadi. Piridoksin gidroxlorid 0.002; 0.005; 0.01 dan tabletka holida ichish uchun, 1 va 5 foizli eritmasi 1 va 2 ml teri ostiga, muskul orasiga va venaga yuborish uchun tavsiya etiladi.

Piridoksalfosfat 0.01 va 0.02 g, piriditol 0,05; 0,1; 0,2 g dan tabletka holida ichish uchun tavsiya etiladi. Salbiy ta'sirlaridan allergiya, teri toshmalari va qichishishlar uchraydi. Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yaralarida, kuchli zaharlanishda, jigar kasalliklarida ehtiyot bo'lib ishlatish kerak. B₁₂ vitamini bilan birga bitta shprida yuborib bo'lmaydi.

B₃ vitamini. Farmakodinamikasi. Vitamin B₃ (PP-vitamin, nikotin kislotasi) nikotinamidadeninnukleotid (NAD) va nikotinamidadenindinukleotid fosfat (NADF) tarkibiga kiruvchi degidrogenaza kofermentlari tarkibiga kirib, to'qimalar nafas olishida va metabolitik jarayonlarda qatnashadi.

Farmakologik ta'sirlari:

1. To'qimalar nafas olishida, oqsil, moylar sintezida va kollagenning parchalanishida ishtirok yetadi.

2. Rodopsin sintezida ishtirok etuvchi retinolning trans ko'rinishini sis-ko'rinishga o'tishini ta'minlaydi.

3. Fibrinolitik tizimni faollaydi, trombotsitlar yopishqoqligini (tromboksan A₂ hosil bo'lishini kamaytirish hisobiga) kamaytiradi.

4. Gistamin ajralishi va kinnin tizimini faollaydi.

5) juda kam qalinlikdagi lipoproteidlari sintezini kamaytiradi va ko'p qalinlikdagi lipoproteidlarni xolesteringa o'tishini kuchaytiradi.

Farmakokinetikasi. B₃ vitamini va uning amidi (nikotinamid) parenteral va ichishga yuboriladi. Ular oshqozon va o'n ikki barmoq ichaklarda yaxshi so'riladi. Oshqozon-ichak tizimi kasalliklarida vitaminni qonga tashib o'tish (transportirovka) buzilishi mumkin.

Biotransformatsiya jigarda kechadi, buning natijasida quyidagi: N-metil nikotinamid, metilpiridonkarboksamidlar,

glukuron kislota efiri va glitsin bilan komplekslar hosil bo'ladi. Nikotin kislota siydik bilan o'zgarmagan ko'rinishda chiqariladi.

Vitamin B₂ va B₆ B₃ ishtirokida jigar va eritrotsitlarda triptofan aminokislotadan sintez bo'lishi mumkin.

O'zaro ta'siri. B₃ vitamini gipolipidemik dorilar bilan sinergist hisoblanadi.

Biroq B₃ vitaminini bitta shprida boshqa dorilar bilan yuborib bo'lmaydi, chunki kislotali muhitda farmatsevtik ziddiyatlik kuzatiladi. Xolestiramin, xilestipollar bilan birga ichilganda ularning ichakdan so'rilishi kamayadi, shu sababli ularni qabul qilish orasidagi vaqt 1,5-2 soatni tashkil qilishi kerak. Etanolning jigarga salbiy ta'siri kuchayadi, qandni kamaytiruvchi dorilar samarasini kamaytiradi.

Salbiy ta'sirlari. Qon bosimining tushib kyetishi, bosh aylanishi, terining qizarishi, toshmalar toshishi, teri qichishi, siydik ajralishida achishish kabi salbiy ta'sirlari gistamin va kinnin tizimining faollashuvi bilan tushuntiriladi.

Gipervitaminozda ich kyetishi, ishtaha yo'qolishi, qayt qilish, qand ko'payishi, giperurikemiya, oshqozon shilliq pardasining yaralanishi, jigar faoliyatining buzilishi, yurak ritmining buzilishi bilan kechishi mumkin.

Ishlatilishi. Uning N-metilnikotinamid siydikdagi kreatinning miqdoriga nisbati gipovitaminozni aniqlashga yordam beradi. Normada 0,5 g N-metilnikotinamid 1,0 kreatiniga nisbatda va undan ortiq bo'ladi.

1. Pellagrada (markaziy asab ishi buzilishi belgilari yalqovlik, teridagi chumoli yurishi kabi sezgilar, bo'shashish, ishtaha yo'qolishi, qaltirash, nevroz, fikrlashni susayishi, tutqanoq xurujlari; ich kyetishi yoki atonik ich qotishi, ichakda yel to'planishi, qayt qilish; dermatit, glossit, otit yoki yarali stomatit simptomlari bilan kechadigan simptomokompleks) ishlatiladi.

2. Aterosklerozda (juda katta miqdorlarda, sutkasiga 3--9 g) yuboriladi.

3. Endoarteriit, Reyno kasalligi, migren, safro va siydik yo'llari sanchig'ida.

4. Trombozlarda.

5. Xartnup kasalligi (triptofan aminokislotasining soʻrilishi va toʻqimalarga kirishi buzilishi bilan kechadigan irsiy kasallik). Bunda triptofandan nikotin kislota hosil boʻlishi buziladi.

B₅ vitamini. Farmakodinamikasi. Pantotenat kislota koenzim A tarkibiga kiradi. Koenzim A-asetat va boshqa asil guruhlar transportini nazorat qiladi, bu guruhlar safro kislotalari, fosfolipidlar, xolesterin, steroidlar va asetilxolin sintezi uchun zarur.

Farmakologik taʼsirlari:

1. Yogʻ va boshqa moddalar almashinuvida qatnashadi.
2. Hujayra qobigʻining normal tuzilishini nazorat qiladi.
3. Xolinergik qurilmalarda normal impuls oʻtishida qatnashadi.
4. Glukokortikoidlar, jinsiy gormonlar va mineralkor-tiqoidlar sintezini tartibga soladi.

Farmakokinetikasi. Dori mushakka yuboriladi yoki ichishga beriladi. Yaxshi soʻriladi va toʻqimalarga yaxshi tarqaladi, ayniqsa jigar, buyrak usti bezlarida, yurakda va buyraklarda koʻp toʻplanadi. Biotransformatsiyaga uchramaydi. Biroq B₅-vitamini, B₆ vitamini ishtirokida jigarda pantotenat kislota va beta-alanindan sintez boʻlishi mumkin. Oʻzgarmagan holda buyraklar (70%) va jigar (30%) orqali chiqariladi.

Oʻzaro taʼsiri. Pantotenat kislota ichak va siydik pufagi tonusi susayganda prozerin va kalsiy preparatlari bilan yaxshi samara beradi, xuddi shuningdek ular yalligʻlanishga va allergiyaga qarshi dorilar bilan yaxshi natija beradi.

Salbiy taʼsirlari. Koʻngil aynishi, qayt qilish, zarda boʻlish kuzatiladi.

Ishlatilishi. Gipovitaminoz borligini aniqlash uchun B₅ vitamini qon plazmasidagi miqdorini aniqlash (chaqaloqlarda normada 40,5-63,0 nmol/l; 1-2 yoshli bolalarda – 18 nmol/l; 2 yoshdan katta boʻlgan bolalarda 12,1 14,1 nmol/l) B₅ vitamin yetishmovchiligi kam kuzatiladi.

B₅ vitamin jigarning yogʻli distrofiyasida, apatiyada, kamquvvatlikda, nerv-mushak oʻtkazuvchanligi buzilganda, polinevrit, falajliklarda, silliq mushak tonusi susayganda davolash maqsadida ishlatiladi.

Sianokobalamin. B₁₂ vitamini guruhidan amaliyotda: sianokobalamin va vitamin B₁₂ni koferment shakli, tabiiy metabolitlari, oksikobalamin ishlatiladi.

Sianokobalamin dorilari tanada biologik faol metabolitlar rolini o'ynab, uning o'sishi va rivojlanishi, eritrotsitlarning yetilishi va mo'tadil qon hosil bo'lishini ta'minlaydi. Ular oqsil, uglevod, lipidlar almashinuvida harakatchan (labil) metil guruhlarini (xolin, metionin, kreatinin, nuklein kislotalari) biosintezida ishtirok yetadi, eritrotsitlarda sulfhidril guruhlarini ushlab turuvchi birikmalarning to'planishiga olib keladi, jigar va asab tizimi faoliyatiga ijobiy ta'sir yetadi, qon ivish jarayonini faollashtiradi, aterosklerozda qondagi xolesterin miqdorini kamaytiradi, letsitin/xolesterin ko'rsatkichini oshiradi. Sianokobalaminiga nisbatan oksikobalamin tanada tezkor faol koferment shakliga o'tadi, oqsillar bilan mustahkam birikma hosil qilgani uchun tanada uzoqroq saqlanadi va siydik orqali sekin chiqib kiyetadi.

Kobalamin B₁₂ vitaminining tayyor koferment shakli bo'lib, sianokobalamindan jigar hujayralarida uzoq ushlanib qolishi va kuchli anabolik ta'siri borligi bilan farq qiladi. Gematoentsefalik to'siqdan yaxshi o'tib, bosh miya to'qimalarida modda almashinuvini yaxshilaydi, ruhan zaif rivojlangan bolalarga yaxshi ta'sir ko'rsatadi.

Ishlatilishi. Sianokobalamin dorilari kamqonlikka qarshi samarali vosita hisoblanadi. Ular Addison-Birmer va boshqa qator kamqonliklarda ishlatiladi.

Bundan tashqari, bu dorilar nurlanish kasalligida, chala tug'ilgan bolalar yaxshi rivojlanmagandan va birlamchi yoki ikkilamchi gipotrofiyasi bor bolalarda, anoreksiyada, jigar kasalliklarida (Botkin kasalligida, gepatitlar, sirroz), polinevitrlarda, radikulitlarda, ba'zi teri kasalliklarida, alkogolizmni davolashda, diabetik neyropatiyada, funikular miyelozda tavsiya etiladi.

Sianokobalaminni 0,003; 0,01; 0,02; 0,05% li eritmalari 1 ml dan teri ostiga, muskul orasiga va venaga yuborish uchun tavsiya etiladi.

Oksikobalamin 0,01; 0,05; 0,1 % li eritma holda 1 ml dan parenteral yo'l bilan kiritish uchun tavsiya etiladi.

Kobalamid 0,1; 0,5; va 1mg dan tabletka holda ichish uchun tavsiya etiladi.

Salbiy ta'sirlari. Sianokobalamin dorilari odatda, bemorlar tomonidan yaxshi qabul qilinadi, sezuvchanlik oshganda bemorlarda allergik reaksiyalar, asabiylashish va taxikardiya kuzatilishi mumkin.

Pangamat kislota dorilari. Amaliyotda pangamat kislotasining ikkita dorisi ishlatiladi: kalsiy pangamat (B₁₅ vitamini) va kimyoviy tuzilishi jihatidan shu guruhga o'xshash bo'lgan – dipramoniy.

Kalsiy pangamat. Glukon kislotasi efirining kalsiyli tuzi va dimetilglitsin bilan kalsiy glukonat va kalsiy xlorid aralashmasidir.

Kalsiy pangamat lipidlar almashinuvida kreatininfosfat miqdorini oshiradi va muskullarda, jigarda glikogeni ko'paytiradi. U tananing har xil to'qimalarida kislorod almashinuvida ishtirok yetadi va gipoksiyani yo'qotadi, metil guruhlarining tashuvchisi bo'lib, transmetillash jarayonida ishtirok yetadi. Dori tarkibida bo'lgan kalsiy ham ma'lum biologik vazifani bajaradi.

Ishlatilishi. Kam zaharli birikma bo'lib, aterosklerozni kompleks davolashda, o'pka emfizemasi va pnevmosklerozida, surunkali gepatitda, alkogoldan zaharlanishda, teri kasalliklarida, shuningdek, sulfanilamid, kortikosteroid va boshqa dorilarning salbiy ta'sirlarini kamaytirish maqsadida ishlatiladi.

Kalsiy pangamat tabletka holda 0,05 g dan chiqariladi.

Dipramoniy. Amaliyotda gangliyalarni falajlovchi va qon bosimini pasaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

U tanada oksidlanish jarayonida ishtirok yetadi, lipotrop ta'sir ko'rsatadi, jigarning pigment va antitoksik faoliyatini yaxshilaydi, tananing gipoksiyaga va har xil zaharlanishlarga chidamliligini oshiradi.

Ishlatilishi. Qo'l. oyoq, periferik arteriyalarning kasalliklari endoartrit, arteriyalar aterosklerozining yengil davrlarida,

mikrotsikulyatsiyasi buzilgan qo‘l-oyoq qon tomir kasalliklarida ishlatiladi.

Dipramoniy bosh miya qon tomirlari aterosklerozida ham ishlatiladi. Bevosita kiritish oldidan, maxsus suvda 2,5 foizli eritmasi tayyorlanib, muskul orasiga yuboriladi.

20.3. Anabolik dori vositalari

20.3.1. Steroid anabolizantlar

Metanandrostenolon (nerabol, dianabol). Androgen va anabolik faollik xususiyatlariga ega. Testosteron bilan bir xil anabolik ta‘sirga ega, lekin androgen ta‘siri 1000 baravar kamdir.

Azot almashinuviga ijobiy ta‘sir qilib, tanada azot va siydikchilning ushlanib qolishiga sabab bo‘ladi va kaliy, oltinugurt hamda fosfor birikmalarining buyrak orqali chiqishini kamaytiradi. Kaltsiyning suyaklarda to‘planishiga yordam beradi.

Anabolik steroidlarning **farmakodinamik ta‘siri** – ishtahaning ochilishi, mushaklar va tana vazni bilan bir xil ko‘payishi, suyaklarda kalsiy to‘planishining tezlashuvi kabi klinik ko‘rinishlarda namoyon bo‘ladi. Yuqorida keltirilgan samaraga erishish uchun bemor anabolik dorilar bilan bir vaqtda ovqat tarkibida yetarli miqdordagi oqsil, yog‘, uglevodlar, vitaminlar va mineral moddalarni qabul qilishi kerak.

Ishlatilishi. Asteniya, kaxeksiya, yuqumli va oqsil yo‘qotish bilan kechuvchi kasalliklar. Endokrinologiyada gipofiz faoliyatining yetishmovchiligida, retinopatiyada, angiopatiyada, qandli va steroid diabetda, gipofizar nanizmida qo‘llaniladi. Ichki kasalliklar amaliyotida miokard infarktida, miokarditlar, revmatokarditlar, aterosklerotik kardioskleroz, oshqozon va o‘n ikki barmoq ichak kasalliklarida, oqsil yo‘qotilishi va azotemiya bilan kechayotgan surunkali buyrak kasalliklarida, o‘pkaning surunkali kasalliklarida qo‘llaniladi. Onkologiyada sut bezi rakini, nur bilan davolash vaqtida ishlatiladi. Osteoporoz, suyaklar sinishida, tezlashgan mushak distrofiyasida va miopiyada, to‘r pardaning qarilik degeneratsiyasida, ekzema va psoriazda ham qo‘llaniladi.

Pediatriya amaliyotida kaxeksiya. ovqatlanishning pasayishida. bola jismoniy rivojlanishdan orqada qolganda ishlatiladi.

Dorining miqdori va davolashning davomiyligi. bemorning umumiy ahvoriga qarab belgilanadi. Kunlik miqdori 0,005 dan 0,1 g gacha va davolash 4–8 hafta davom yetadi, tanaffus 1–2 oy. 2 yoshgacha boʻlgan bolalarga 0,1 mg/kg hisobidan olinadi, 2–5 yoshgacha bolalarga 0,001–0,002 mg/kg, 6–14 yoshgacha 0,0003–0,005 mg/kg hisobidan olinadi.

Salbiy taʼsirlari. Dispepsiya, jigarning kattalashuvi, sariqlik, shishlarda tavsiya etilmaydi. Ayollarda xayz koʻrishning buzilishi. tovushning dagʻallashuvi kuzatiladi. lekin yuqorida koʻrsatilgan oʻzgarishlar dori berishni toʻxtatish bilan oʻtib kyetadi. Prostata raki, oʻtkir va surunkali prostatit. jigarning oʻtkir kasalliklarida anabolik moddalar tavsiya yetish man etiladi.

Homiladorlik va emizikli davrda extiyotlik bilan ishlatiladi.

Fenabolin (durabolin, nerabolin). Androgen taʼsiri nerabolga nisbatan ancha kam, anabolik taʼsiri deyarli bir xil. Nerabol ishlatiladigan holatlarda ishlatiladi. 7–15 kunda bir martadan 25–50 mg dan muskul orasiga yuboriladi.

Retabolil. Kuchli va uzoq davom yetadigan anabolik taʼsirga ega. Muskul orasiga yuborilgach. taʼsiri 3 kundan keyin yuzaga keladi. bir hafta va 10 kundan keyin eng yuqori darajaga yetadi.

Ishlatilishi. Nerabol singari 35–50 mg dan oyiga 1 marotaba muskul orasiga yuboriladi. Bolalarga 4 haftada bir marotaba yuboriladi. 10 kg vazndagi bolaga 5 mg. 10–20 kg – 7,5 mg. 20–30 kg – 10–15 mg. 40–50 kg – 20 mg. 50 kg dan oshganiga 25 mg miqdorida yuboriladi.

Metilandrostendiol. Kimyoviy tuzilishi va biologik xususiyatlari jihatidan metiltestosteronga yaqindir. lekin kam androgen faolikka va yuqori anabolik taʼsirga egadir. Nerabol singari ishlatiladi. ham dori shaklida til ostiga qoʻyiladi. Kattalarga kuniga 0,025 va 0,05 g dan. bolalarga esa kuniga 1 mg/kg hisobidan 4 hafta mobaynida bir marta beriladi. Dori qabul qilinayotgan paytda bemor oqsilga boy ovqatlar qabul qilishi kerak.

20.3.2. Nosteroid anabolizantlar

Kaliy orotat. Orat kislotasining kaliyli tuzi. (B₁₃ vitamini). Orat kislotasi urindinfosfat biosintezining oxirgi mahsuloti bo'lib, oqsil molekulalari sintezida qatnashuvchi aminoksilotalar tarkibiga kiradi. Shuning uchun orat kislotasi oqsil almashinuvi buzilganda va modda almashinuvi jarayonini qo'zg'atuvchi vosita sifatida qo'llaniladi.

Ishlatilishi. Jigar kasalliklari (sirozdan tashqari), miokard distrofiyasi, yurak glikozidlaridan zaharlanishda tavsiya etiladi. Bolalarda uchraydigan alimantar distrofiyada, ovqatlanishdan 1-1,5 soat oldin yoki ovqatdan 1-2 soat keyin, 0,25-0,5 g dan kuniga 3 mahal ichish uchun tavsiya etiladi. Davolash muddati 20-40 kun. Kerak bo'lsa 1 oylik tanaffusdan keyin davolash kursi takrorlandi.

Metiluratsil. Pirimidin hosilasi hisoblanadi. Dori anabolik faollikka ega bo'lib, hujayralar qayta tiklanishini, yaralarning bitishini tezlashtiradi, himoyaning gumoral va hujayra omillarini kuchaytiradi. Yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega. Metiluratsil eritropoezni va leykopoezni kuchaytiradi.

Ishlatilishi. Agranulotsitar angina, alimantar toksik aleykiya, sekin bituvchi yaralar, kuyishlar, suyak sinishlari, oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yara kasalliklari, surunkali oshqozon yallig'lanishi, gepatitlar, pankreatitda ishlatiladi.

Ovqatdan so'ng 0,5 g dan kuniga 3 mahal ichish uchun tavsiya etiladi. 3-8 yoshgacha bo'lgan bolalarga 0,25 g dan, 8 yoshdan oshgan bolalarga 0,25-0,5 g dan ichish uchun tavsiya etiladi. Davolash muddati 30-40 kun.

Salbiy ta'siri. Allergik reaksiyalar, bosh og'rig'i kuzatilishi mumkin. Metiluratsil o'tkir va surunkali leykemik leykozlar, limfogranulematoz, suyak iligining xavfli kasalliklarida tavsiya etilmaydi.

Pentoksil ham pirimidin hosil bo'lib, farmakodinamik xususiyatlari turli kasalliklarni davolashda va glukokortikoidlarning salbiy ta'sirlarini kamaytirish maqsadida ular bilan qo'shib ishlatiladi. Kuniga 3-4 mahal 0,2-0,4 g dan ichish uchun tavsiya etiladi.

Bolalarga bir marta ichish uchun yoshiga qarab quyidagi miqdorlarda tavsiya etiladi: 1 yoshgacha bo'lgan bolalarga 0,015. 3 yoshgacha – 0.025, 3-8 yoshgacha – 0.075 va 12 dan oshganiga 0,1–0.615 g.

Salbiy ta'sirlari. Davolash davrida dispeptik o'zgarishlar kuzatilishi mumkin.

Adenozin trifosfat kislotasi. (ATF; fosfatin, atrefos)

ATF to'qimalarda oksidlanish va mushaklarda uglevodlarning glikolitik parchalanishi jarayonida hosil bo'ladi. ATF aktomiozin bilan o'zaro munosabatga kirishganda adenozin difosfat kislotaga, noorganik fosfatga ajraladi. Bu jarayonda ajralib chiqqan energiya mushaklarning mexanik ishi, oqsillar va siydikchil sintezida ishlatiladi. Mushaklardagi distrofik jarayonlarda ATF ning qayta tiklanishi kamayadi. ATF gangliyalardan, sayyor (adashgan) nervdan, yurak tugunlaridan chiqayotgan impulslarning tarqalishini yaxshilaydi. Bundan tashqari, yurak toj tomirlarini kengaytiruvchi sAMF hosil bo'lishini kuchaytiradi.

Ishlatilishi. Mushak distrofiyalari, periferik qon tomirlarining torayishi, yurak toj tomirlari yetishmovchiligi, miokardiodistrofiya. Davolashning boshlanishidan kuniga 1 ml dan 1 marta, keyin esa 1 ml dan kuniga 2 mahaldan muskul orasiga yuboriladi. Davolash davrida hammasi bo'lib 30–40 marta yuboriladi.

Salbiy ta'sirlari. Bosh og'rig'i, diurezning ko'payishi, yurak urishlar sonining ortishi bilan namoyon bo'lishi mumkin.

Kuchli gipotoniyada va yurak glikozidlari bilan bir vaqtda qo'llash tavsiya etilmaydi.

Riboksin (inozin). Purin hosil bo'lib, ATF hosil bo'lish jarayonida ATF dan oldin hosil bo'luvchi moddadir.

Inozin Krebs siklidagi bir qator fermentlar faolligini oshiradi. Nukleotidlar sintezini tezlashtiradi, miokarddagi modda almashinuvi jarayoniga ijobiy ta'sir qilib, yurak toj tomirlarida qon oqimini yaxshilaydi.

Ishlatilishi. Yurak ishemiyasi, yurak infarkti, miokardiodistrofiya, aritmiyalar, gepatit, sirroz, glaukomada ishlatiladi. Ovqatdan so'ng kuniga 3–4 mahal 0,3–0,6 g dan ichish tavsiya etiladi.

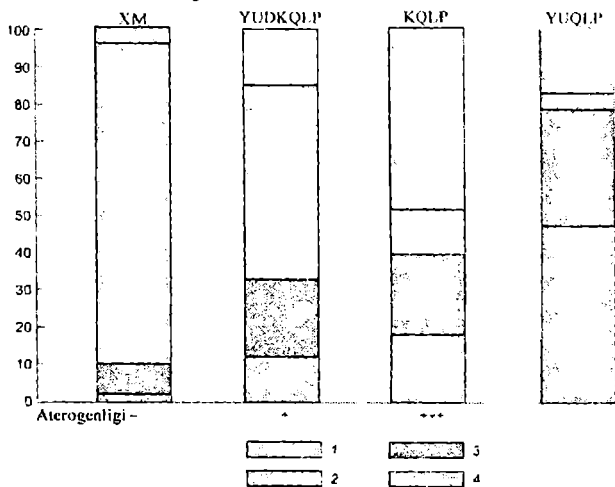
Salbiy ta'sirlari. Ba'zan allergik reaksiyalar kuzatiladi.

21-bob. Giperlipoproteinemiya (ateroskleroz)da ishlatiladigan dori vositalarining farmakologik va klinik tavsifi

Ateroskleroz va uning asoratlari (IBS, insult va b.q.lar) oldini olish va kompleks davolash maqsadida ishlatiladigan vositalar qatorida giperlipoproteidemiya da ishlatiladigan dori vositalari alohida o'rin tutadi. Ularning asosiy ta'siri qon zardobidagi yuqori darajaga ko'tarilgan aterogen lipoproteinlar miqdorini kamaytirib, antiaterogen lipoproteinlar miqdorini ko'paytirishi mumkin. Ularning bu yo'nalishdagi ta'sir qilish prinsipi aterogen dislipoproteinemiya ni aterosklerozga olib boruvchi asosiy omillardan biri ekanligiga asoslangan.

Qonda aylanib yurgan lipoproteinlar (LP) 4 sinfga: xilomikronlar (XM), yuqori darajada kam qalinlikdagi LP (YUDKQLP), kam qalinlikdagi LP (KQLP) va yuqori qalinlikdagi LP (YUQLP). Ulardan YUDKQLP va KQLP aterogen, YUQLP antiaterogenlik xususiyatga ega. Lipoproteinlar tarkibi va aterogenlik darajasi

21.1-rasmda berilgan.



21.1-rasm. Lipoproteinlarning tarkibi va aterogenligi:

XM xilomikronlar; YUDKQLP Yuqori darajada kam qalinlikdagi lipoproteinlar; KQLP -- Kam qalinlikdagi lipoproteinlar; YUQLP Yuqori qalinlikdagi lipoproteinlar.

Birlamchi giperlipoproteinemiya 5 turga bo'linadi (Fredrikson va Levi, 1972) 21.1-jadval.

21.1-jadval

Giperlipoproteinemiya (GLP) turlari tavsifi va korreksiyasi

GLP turlari	Patologik o'ziga xosligi	Qandagi lipidlar va LP ga xos o'zgarishlar	Klinik simptomlari	Uchrashi	Korreksiya
I	XM larni parchalovchi lipoproteinipaza yetishmasligi, ekzogon GLP	XM va TG ko'paygan (4+) XS o'zgarmagan yoki ko'paygan (-)	Tana og'irligi ortiqcha, ichak sanchiqlari, jigar va qora taloq kattalashgan	Kam	Parhez (yog'lar iste'molini kamaytirish)
II A	KQLP ko'p ishlab chiqariladi, kam utilizatsiyalanadi kam uchraydigan yoki oilaviy GLP	XS (4+) va KQLP, TG - o'zgarmagan	Ko'z qorachig'i yoyinining yog'li halqasi, YUIK, gipertenziya	Ko'p	Parhez, statinlar, essensial, xolestiramin
II B	YUDKQLP va KQLP larni ko'p ishlab chiqariladi, kam utilizatsiyalanadi	XS (4+), KQLP, TG (-), YUDKQLP	Ko'z qorachig'i yoyinining yog'li halqasi	Ko'p	Parhez; beza-fibrat, lovastatin, lipostabil probukol, sarimsoq moyi
III	Oraliq patologik YUDKQLP paydo bo'lishi	Oraliq patologik YUDKQLP borligi, XS va TG miqdormi yuqoriligi (3+)	Ko'z qorachig'i yoyinining yog'li halqasi borligi, tana og'irligi yuqoriligi, YUIK, gipertenziya, pankreatit, ateroskleroz, periferik tomirlar sklerozi	Ko'p	Parhez; nikotin kislolasi, gemfibrozil, fenofibrat
IV	YUDKQLP ko'paygan, utilizatsiyasi kamaygan	YUDKQLP va TG lar miqdori yuqori (3+)	Jigar va taloqni kattalashuvi, YUIK, gipertoniya	Ko'p	Parhez; beza-fibrat, lovastatin, essensial, lipostabil sarimsoq moyi, nikotin kislolasi
V	YUDKQLP va XM ko'p ish chiqariladi; aralash GLP	XM va YUDKQLP TGlar yuqori (4+)	Ichak sanchiqlari, jigar, taloqni kattalashuvi tana og'irligi ortiq ba'zan YUIK	Kam	Parhez (uglevodlarni cheklash); nikotin kislolasi, statinlar, aralash farmakoterapiya

I. Gipolipidemik (antigipolipoproteinemiya) dori vositalari. Ularni ta'sir mexanizmiga ko'ra quyidagi guruhlarga bo'lish mumkin:

1. Qon zardobida ko'proq xolesterinni (KQLP) kamaytiruvchi dori vositalari:

a) xolesterin sintezi (3-gidrokso-3-metilglutaril koenzim- Λ -reduktazalar), ingibitorlari: statinlar (lovastatin, fluvostatin, mevastatin, simvastatin, pravostatin, atorvastatin):

b) organizmdan saffro kislotalari va xolesterin chiqishini kuchaytiruvchilar (saffro kislotalari sekvestrantlari) xolestiramin, kolestipol;

d) turli dori vositalari. Probukol.

2. Qonda ko'proq triglitseridlar (YUDKQLP) miqdorini kamaytiruvchilar

Fibratlar: klofibrat, bezafibrat, gemfibrozil, fenofibrat.

3. Qonda XS (KQLP) va TG (YUDKQLP) kamaytiruvchilar
Nikotin kislotasi.

II. Angioprotektorlar

Parmidin.

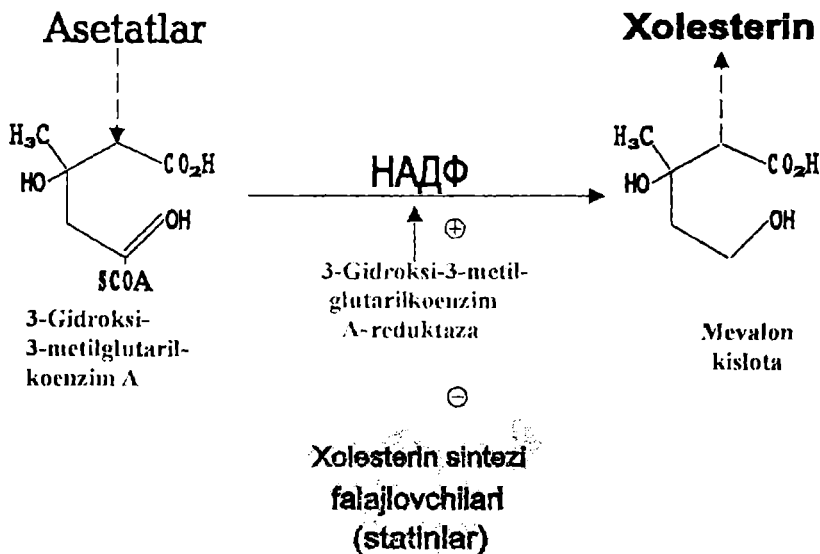
Yog' almashinuvi buzilishini davolash parhezdan boshlanadi, kerak bo'lsa qonda yog'larni kamaytiradigan yuqorida keltirilgan dori vositalari tavsiya qilinadi. Parhez va gipolipidemik dori tanlashda bemordagi GLP turidan kelib chiqiladi (21.1-jadval).

GLP birlamchi (irsiy xarakterda yoki parhez buzish natijasida) va ikkilamchi, diabet, gipotireoz, jigar, buyrak kasalliklariga hamroh sifatida hamda ba'zi dorilarni uzoq ishlatish natijasida kelib chiqishi mumkin.

Gipolipidemik dori vositalari ichida statinlar yuqori gipolipidemik ta'sirga ega.

Bularga *Monascus ruber* va *Aspergillus ferreus* va *Penicillium brevicompactum* zamburug'laridan olinadigan biologik vosita – lovastatin (kompastin), yarimsintetik vositalar, simvastatin, pravostatin va sintetik olingan fluvastatinlar. Bular jigarda 3-gidrokso-3-metilglutaril koenzim- Λ -reduktazalar faolligini falajlash yo'li bilan xolesterin sintezini kamaytiradi (21.2-rasm). Bundan

tashqari jigarda YUDKQLP sintezini buzadi. oz miqdorda YUQLP miqdorini oshiradi.



21.2-rasm. 3-gidroksi-3-metilglutaril koenzim-A-reduktazalar ta'sir qilish mexanizmi (nuqtasi).

Adabiyotlarda keltirilgan keyingi ma'lumotlarga qaraganda, statinlarni gipolipidemik ta'siri ularni qon tomirlari endoteliysini faoliyatini yaxshilash, yallig'lanishni kamaytirishi, trombositlar yopishqoqligini kamaytirish natijasida kuzatiladi degan fikrlar ham bor.

Adabiyotlarda lavostatinni klinikada ishlatish natijalari ko'proq yoritilgan. U jigarda faol metabolit hosil qilish bilan gipolipidemik ta'sir qiladi.

Farmakokinetikasi. Lavostatin sutkasiga bir marta ichishga beriladi. Biologik o'zlashtirilishi kam, metabolitlarini ko'p qismi qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. Jigarda metabolizimga uchraydi. Lavostatin va uning metabolitlarini ko'p qismi ichakdan, qisman buyraklar orqali chiqariladi.

Salbiy ta'sirlari: dispeptik buzilishlar bosh og'rihi, terida toshmalar, sinopatiya kuzatilishi mumkin.

Qolgan statinlarning farmakodinamikasi lavostatinga o'xshash.

Ular farmakokinetik ko'rsatkichlari bo'yicha farq qiladi (22.2-jadval).

2.2-jadval

Statinlarning farmakokinetik ko'rsatkichlari

Preparatlar	Oshqozon-ichaklardan so'rilishi, %	Jigardan birlamchi o'tish davrida metabo- lizmga uchrashi, %	Ichilganda biologik o'zlashtirilishi, %	Qon zardobida yuqori miqdorini hosil bo'lish vaqti, soat	Qon plazmasi oqsillar bilan bog'lanshi, %	Ko'proq metabo- lizmga uchrash yo'li	Yarim chiqib ketish vaqti (t _{1/2} , s)	Safro orqali ichakka tushishi, %
Lavostatin ¹	30 ²	80-85	>5	2-4	>95	Mikrosomal oksidlanish: CYP 3A4	2.9	-83
Simvostatin ¹	85 ²	60-80	>5	1-2	95	Mikrosomal oksidlanish: CYP 3A4	2-3	-60
Provostatin	34	66	18+8	0.9-1.6	43-48	Sitozol sulfatlanish	1.3-2.8	70
Fluvostatin	To'liq	> 68	-24	0.5-1	>98	Mikrosomal oksidlanish: CYP 2C9 (75%), CYP 3A4 (20%), CYP 2S8 (5%) ³	0.5-2.3	95

¹ Prolcarstvo (faol metabolitlar): Ichak devorlarida jigar, kamroq qon plazmasida karboksisteraza ta'sirida ularga xos β-gidroksi kislotalar hosil bo'ladi.

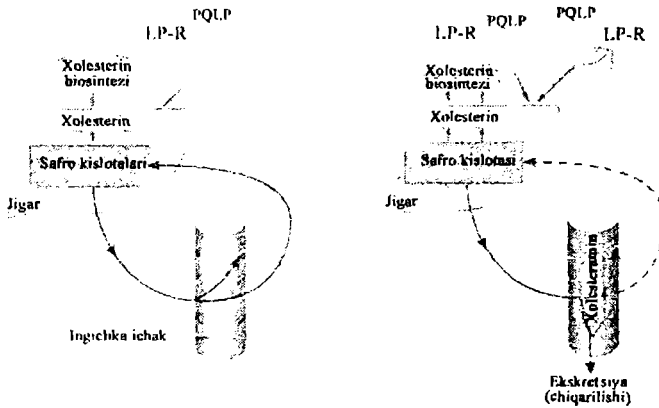
² Faol metabolitlar hayvonlarda aniqlangan, chunki bu metabolitlar insonlarda tezda gidroksidlanadi.

³ Qavslarda fluvostatinni ma'lum izoenzimlar ta'sirida metabolizmga uchrash darajasi % ko'rsatilgan.

Hamma statinlar asosan saro suyuqlig'i ichakka tushadi va chiqib ketadi. Ular uyqudan oldin bir marta ichishga tavsiya etiladi.

Agar xolestiramin bilan qoʻshib ishlatilganda ularni xolestiraminidan bir soat oldin yoki 4 soat keyin tavsiya qilgan maʼqul, chunki xolesteramin statinlar soʻrilishini buzadi.

Xolesteramin taʼsiri 21.3-rasmda keltirilgan.



21.3-rasm. Xolesteramin taʼsir mexanizmi. (LP-R – lipoproteinlar retseptorlari; PQLP – past qalinlikdagi lipoproteinlar).

Probukol (lorelol) kimyoviy tuzilishi jihatdan bisfenollar (tokoferol)ga oʻxshab ketadi. Qon zardobida PQLPni kamaytiradi, ularni jigarda ushlab qolishini kuchaytiradi.

Farmakokintikasi. Ichilganda 10%gacha soʻriladi. Yarim chiqib ketish davri taxminan ~1 oy. Dori ichish toʻxtatilgach 3–5 oydan keyin qonda topiladi. Yogʻlarni kamaytirish samarasi 3–6 oy davom etadi. Koʻproq safro bilan ichakka tushadi va axlat bilan chiqib ketadi. II tur GLP da tavsiya etiladi. Eng yuqori samarasi 1-3 oydan keyin kuzatiladi.

Salbiy taʼsirlari. Koʻproq koʻngil aynish, ich ketish, qorin sohasida ogʻriq kuzatiladi.

Fibratlar klofibrat, gemifibrozil, bezafibrat, fenofibrat, siprofibratlar endotelij lipoproteidlipaza faolligini oshiradi, LP – retseptorlar sonini koʻpaytirib, YUDKQLPlarni jigar hujayralarida ushlab qolishini kuchaytiradi.

Oz darajada jigarda xolesterinni mevalon kislotasiga oʻtishini kamaytiradi.

Fibratlarni klinikada yaxshi o'rganilgani klofibrat (miskleron).

Farmakodinamikasi. Klofibrat organizmda tez va butunlay para-xlorfenoksimoy kislotasiga aylanadi. uning gipolipidemik samarasi shu metabolitga bog'liq. Klinik samarasi bir necha hafta yoki oydan keyin kuzatiladi.

Klofibrat trombotsitlar yopishqoqligini va fibrinogen miqdorini kamaytiradi, qonni fibrinolitik faolligini oshiradi.

Farmakokinetikasi. Preparat ichakdan yaxshi so'riladi. faol metabolitining (para-aminofenoksimoy kislota) qonda yuqori miqdori 4 soatlardan keyin kuzatiladi. Dori miqdorining 50% ga kamayishi taxminan 12 soatdan keyin kuzatiladi. Glukuronoidlar ko'rinishida siydik bilan chiqariladi.

Kamroq ishlatiladi. Chunki qolgan fibratlarga nisbatan samarasi kamroq. Fibratlar farmakokinetik ko'rsatkichlari bilan farqlanadi. Fenofibrat uzoqroq (20–25 s) va siprofibrat (>48 s) davomida ta'sir qiladi. Eng yuqori klinik samarasi sekinlik bilan kuzatiladi (masalan, gemifibrozil 4 haftadan keyin). Ularni salbiy ta'siri klofibratga o'xshaydi. lekin kamroq uchraydi.

Nikotin kislota (niatsin) qon plazmasida YUDKQLP, kamroq darajada KQLP va OQLP (oralik qalinlikdagi lipoproteinlar)ni kamaytiradi. TGlar miqdori (1–4 kun) XSga nisbatan (5–7 kunlar) tezroq kamaya boshlaydi.

Farmakodinamikasi. Nikotin kislota fosfodiesterazalarni faollab sAMF miqdorini kamaytirish, hujayra lipaza faolligini susaytirish hisobiga yog' to'qimasi lipolizini kamaytiradi. Natijada moy kislotalari miqdori kamayib ularni jigarga tushishi kamayadi. bu o'z navbatida TG va YUDKQLP sintezini kamaytiradi. Natijada qon plazmasida YUDKQLP va KQLPlar kamayadi.

Farmakokinetikasi. Nikotin kislota oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Ko'proq o'zgarmagan. qisman metabolit ko'rinishida siydik bilan chiqariladi.

Ishlatilishi (21.1-jadvalga qarang).

Salbiy ta'sirlari. Teri qizarishi, qichishi, qayt qilish. ich ketishi, oshqozon yarasi, jigar faoliyatining buzilishi, giperqlikemiya, giperurekemiya kuzatilishi mumkin.

Xolesterin ekskretsiyasiga va katabolizmiga ta'sir qiluvchi dori vositalariga to'yinmagan linol, linolen va araxidon moy preparatlari kiradi. Ular safro va axlatda xolesterin miqdorini ko'paytiradi hamda xolesterinni jigarda katabolizmini kuchaytiradi. Tibbiyot amaliyotida linetol (kanop moyidan) va araxidon (hayvon oshqozon osti va buyrak usti bezidan olingan), sarimsoq va uning moyi to'yinmagan moy kislotalarining etil efirini saqlaydi).

Ular II-V tur GLP ni davolash kompleksida ichishga tavsiya etiladi.

Aterosklerozni davolashda angioprotektor (endoteliyni atrogen LP larga o'tkazuvchanligini kamaytiradi) preparatlar. Bularga **parmidin** (piridinolkarbomat, anginin, prodektin). Bradi-kininlarni endoteliy o'tkazuvchanligini va tomirlar shishini kamaytiradi, mikrotsirkulatsiyani yaxshilaydi. Qon ivishini susaytiradi. Oylab ichishga tavsiya qilinadi. Ko'ngil aynishi, allergik reaksiyalar ko'inishidagi salbiy ta'sirlari kuzatilishi mumkin.

Aterosklerozni oldini olishda antioksidant (tokoferol asetat, askorbin kislotalari va Tyanshi)lar korporatsiyasining «Lipidlarga qarshi choy». San-Gao, Veykan, xolikan biofaol ozuqa qo'shimchalarini ham tavsiya qilish mumkin.

21.3-jadval

Antiaterosklerotik dori vositalari

Nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik miqdur: per os	Dori shakli
Gemfibrozil	0.3-0.45 g	Kapsula 0.3 g; tabl. 0.45 g.
Acidum nicotinicum	0.025-0.05 g	Kukun, tabl. 0.05 g.
Cholesteraminum	12-16 g	Kukun (8 yoki 9 g dan qadoqlangan)
Levostatin	0.04 g	Tabl. 0.02 va 0.04 g
Simvastatin	0.01-0.04 g	Tabl. 0.005; 0.01; 0.02 va 0.04 g
Fluvastatin	0.02-0.04 g	Kapsula 0.02 va 0.04 g; tabl. 0.01, 0.02 va 0.04 g.
Parnidinum	0.25-0.75 g	Tabl. 0.25 g.

22-hob. Bronxlarni kengaytiruvchi va balg'am ko'chiruvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Bronxlar obstruksiyasi bronx va o'pka kasalliklarining kechishi va bu kasallik natijasiga ta'sir qiluvchi patofiziologik buzilishlarning sabablaridan biridir. Keyingi yillarda bronx hamda o'pka xastaliklarida bronxlar obstruksiyasi ko'payib bormoqda va kuchli ko'rinishda namoyon bo'lmoqda.

Bemorlarda bronxlar obstruksiyasi borligini quyidagi klinik belgilarga asoslanib aniqlash mumkin: 1. Xansirashning o'zgarib turishi va uning atmosfera omillari (sovuq, namlik) bilan bog'liqligi. 2. Nafas chiqarishning qiyinlashgani va uning nafas olishga nisbatan uzayganligi. 3. Xansirashni kuchaytiruvchi yo'talning mavjudligi. 4. Ko'krak qafasida xushtaksimon xirillashning sezilishi. 5. Tinch nafas olish yoki kuchli nafas chiqarish vaqtida quruq, ayniqsa yuqori tembrdagi xirillashlarning mavjudligi. 6. Nafas olish vaqtida o'mrov usti chuqurchasining va qovurg'a oralig'ining tortilishi. 7. O'pka pastki chegarasining pasayishi va qutichasimon perkutor tovushning paydo bo'lishi. 8. Nafas shovqinlarining qattiq tembri. 9. Pnevnotaxometriya va kuchaytirilgan nafas chiqarish hajmining kamayishi.

Bronxlar o'tkazuvchanligini tiklash bronx va o'pkada o'tkir kechayotgan kasalliklarning cho'zilib ketishi va surunkali kasalliklar kuchayib ketishining oldini oladi. shuningdek, o'pka emfizemasi va yurak yetishmovchiligi kabi asoratlar kelib chiqishini kamaytiradi. Klinik tajribalar va maxsus tekshirishlar natijasiga ko'ra bronx obstruksiyasi mexanizmlari har xil bo'lishiga qaramay, eng asosiysi bronx shishi va balg'am ajralishining qiyinlashuvidir. Bronxlarni kengaytiruvchi va balg'am ko'chiruvchi dori moddalarning klinik farmakologiyasi dolzarbligi shu bilan belgilanadi.

22.1. Bronxlarni kengaytiruvchi dori vositalari

Bu dori vositalari ta'sir mexanizmiga qarab quyidagi guruhlariga bo'linadi:

1. β_2 -adrenomimetiklar adrenalin, izadrin, alupent, salbutamol, berotek.

2. Bronxlarga parasimpatik asab ta'sirini susaytiruvchi (xolinolitiklar), ya'ni atropin va boshqalar.

3. Bevosita bronx muskullariga susaytiruvchi (miolitik) ta'sir qiluvchilar – eufillin, aminofillin va boshqalar.

Keyingi yillarda uzoq ta'sir qiluvchi β_2 -adrenomimetiklar **salmeterol** (kukun ko'rinishda, ingalatorlarda chiqariladi), **formaterol** (foradil) va boshqalar. Salmeterolni bronxolitik ta'siri – 12 soatgacha, salbutamolniki esa 4-6 soat davom etadi.

Bronxial astmani davolash uchun salmeterol va ko'proq maalliy ta'sir qiluvchi flutikozon propionat (Fluksotid) kombinatsiyasi serotid multidisk nomli dori ishlab chiqilgan (kukun ko'rinishida, ingalatorlarda). Bu dorida salmeterolni bronxolitik va flutikazolni yallig'lanishga qarshi ta'siri bilan uyg'unlashgan.

β_2 -adrenomimetiklarni **salbiy ta'sirlaridan** taxikardiya, aritmiya va besaramjonlik kuzatilishi mumkin.

Bu guruhga kiruvchi dorilarda yana biri – **izadrin** (izoprenalin gidroxlorid) – β_1 β_2 -adrenoqurilmalarni qo'zg'atadi.

Teri ostiga yuborilganda preparat tezda bronx spazmini to'xtatadi va bronx shilliq qavati shishini kamaytiradi, ta'siri tez o'tib ketadi.

Salbiy ta'sirlari. Qon bosimi ortishi, taxikardiya, yurak minutli hajmini ortishi kuzatilishi mumkin.

Bronx adrenoqurilmalariga kuchliroq qo'zg'atuvchi ta'sirga ega bo'lgan **ortsiprenalin sulfat** (alupent) bronx mushaklarini susaytiruvchi ta'siri jihatidan izadringa o'xshaydi, ta'siri unga nisbatan davomiylirokdir. β_1 - β_2 -adrenoqurilmalarni qo'zg'atadi. Orsiprenalin parenteral, ingalatsiya va ichishga tavsiya qilinadi.

Bronxolitik sifatida ba'zan **adrenalin**, α , β_1 va β_2 -adrenomimetik ishlatiladi. Teri ostiga yuborilganda bronxni kengaytiruvchi ta'siri tezda kuztiladi, ammo qisqa muddatli, adrenalin bronx shilliq pardasi shishini ham kamaytiradi.

Salbiy ta'sirlari. Qon bosimini ko'tarilishi, taxikardiya, yurak daqiqalik hajmini ortishi kuzatiladi.

Bronx obstruksiyasida **efedrin** (bilvosita ta'sir qiluvchi α va β -adrenomimetik) ham ishlatiladi. Samaradorligi adrenalina nisbatan kamroq, biroq davomiyliroqdir. Bronxobruksiyani oldini olish maqsadida ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Adrenalina xos salbiy ta'sirlardan tashqari, markaziy asab tizimini qo'zg'alishiga tinchlantiruvchi dori vositasida ta'sir etadi.

Bundan tashqari efedringa o'rganib qolish kuzatiladi.

Berotek (fenoterol) – Beta₂-adrenomimetik. Ballonlarda 0.2 mg dan 300 g miqdorda chiqariladi, ta'siri 7–8 soat davom etadi. Shamchalarda to'g'ri ichakka yuborilganda ham ta'siri 7–8 soat davom etadi. U ta'siri kuchli va zararsiz modda bo'lib, 3–10 daqiqada astma xurujini yo'qotadi. Astma xurujining oldini olish uchun ham 1–2 miqdordan 2–3 mahal yuborilishi mumkin. Ba'zan qonda kislorod miqdori kamayishi ruhiy, jismoniy qo'zg'alishni chaqiradi. Beta₂-adrenomimetik, salbiy ta'sirlari kamdan-kam uchraydi, lekin uni pala-partish qo'llab bo'lmaydi. Bemorlarga kuniga 3–4 mahal tavsiya etiladi. Ortiqcha qabul qilish xavfli bo'lib, alveola va kichik bronxlarda suyuqlik to'planib, bronxlar to'silib qolishiga olib keladi. Bunga bronx shilliq pardalari, qon tomirlarining kuchli kengayishi sabab bo'ladi. By salbiy ta'sirining oldini olish uchun beta₂-adrenomimetiklarga 0,025 efedrin qo'shib beriladi, chunki efedrin qon tomirlarini toraytiradi.

Bronxlarni kengaytiruvchi dori vositalarini nafas yo'llari orqali yuborish juda qulay hisoblanadi, bu preparatlar bevosita retseptorlarga ta'sir qiladi, umumiy ta'siri avj olib ulgurmaydi va bu dorilar jigarda birlamchi metabolizmga uchramaydi.

Og'ir ahvolda yotgan bemorga va og'ir obstruksiya vaziyatlarda izadrinni venaga yoki mushakka yuborish tavsiya etiladi.

Yuqorida nomi keltirilgan beta₂-adrenomimetiklardan **pediatriya** amaliyotida ko'proq ortsiprenalin (alupent), terbutalin, salbutamol va beroteklar ishlatiladi.

Ingalatsiya uchun quyidagicha miqdorlanadi: 10 yoshgacha bo'lgan bolalarga sutkasiga 6 miqdorgacha, har 4 soatda 1 miqdordan; 10 yoshdan keyin esa sutkasiga 12 miqdor, har 4 soatda 2 miqdordan beriladi. Tabletkada holiday beta₂-adrenometiklarni miqdorlash 22.1-jadvalda keltirilgan.

Bularni teri ostiga yuborilganda, ta'siri 10–15 daqiqadan keyin kuzatiladi va 4–6 soat davom etadi. Uni quyidagi miqdorda berish mumkin: alupentning 0,1 ml 0,05 % li critmasi 1 ml dan ortiq bo'lmagan miqdorda; terbutalinning 0,05 ml 0,1% li critmasidan 0,5 ml dan ortiq bo'lmagan miqdori bolaning yoshini hisobga olgan holda beriladi.

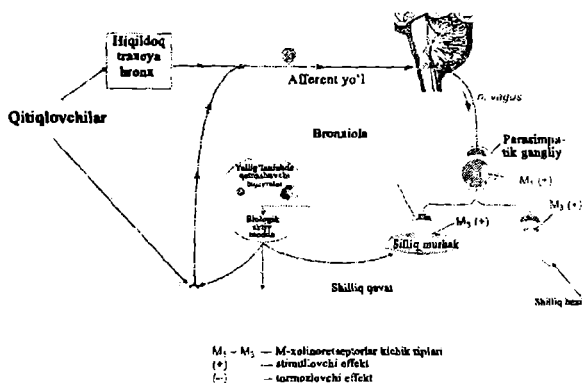
Beta-adrenomimetiklar, terbutalin, salbutamol, orsiprenalin, homiladorlikning oxirgi oylarida bachadon muskularining qisqarishini susaytiradi, shu sababli **akusherlik** amaliyotida bular, bolaning vaqtidan oldin tug'ilishi xavfini oldini olishda tavsiya qilinadi. Ularni tug'uruq oldidan boshlangan bachadondan qon ketishlarida berib bo'lmaydi, chunki tug'uruqdan keyin ular qon ketishini yanada kuchaytirib yuborishi mumkin.

22.1-jadval

Bolalar uchun tabletkada ko'rinishidagi beta₂-adrenomimetiklarni miqdorlash va yuborish tartibi

Dorilarning nomi	Dorilarning 1 tabletkadagi miqdori, mg	1 martalik miqdori			Sutkada ichishlar soni
		6 yosh-gacha	6-9 yoshda	9 yoshdan oshgan bolalarga	
Orsiprenalin	20	5	10	20	3-4
Terbutalin	2,5-5	1,25	2,5	5	3-4
Salbutamol	4	1	2	4	3-4

22.1.2. Xolinolitik moddalar. Bu guruhga kiruvchi dorilardan tibbiyotda atropin va antastman kengroq qo'llaniladi. Atropinning bronxlar qisilishini susaytirish mexanizmi asosida M-xolinergik qurilmalar oxirida sGMF miqdorining kamaytirishi yotadi (22.3-rasm).



22.3-rasm. Nafas yo'llarida m-xolinoreseptorlarning joylashuvi.

Shu sababli atropin va uning preparatlari ko'proq kechasi tutadigan bronxial astma xuruji va jismoniy zo'riqish natijasida ro'y beradigan astma xurujlarida ishlatiladi.

Atropinning terapevtik ta'siri juda tez; bir necha daqiqadan so'ng paydo bo'ladi va 6 soat davom etadi. Atropinning 0,1% li eritmasini mushakka yoki teri ostiga yuborish ham mumkin.

Farmakokinetikasi. Atropin jigarda gidrolizlanish yo'li bilan parchalanadi, bir qismi esa o'zgarmagan holda buyrak orqali chiqib ketadi. Antastman, teofedrin va solutanlar bilan qo'shib surunkali bronxlar obstruksiyasida keng qo'llaniladi.

Salbiy ta'siri. Atropin miqdori ko'payib ketganda bemorning og'zi quriydi, ko'z qorachig'i kengayadi, ko'z akkomodatsiyasi buziladi, taxikardiya kuzatiladi. Axlal va siydik ajralishi qiyinlashadi.

Glaukomada atropin tavsiya qilinmaydi. Atropin bronxlar suyuqlig'ini ishlab chiqishini kamaytiradi va balg'am ko'chishini qiyinlashtiradi. Shu sababli u **pediatriyada** ishlatilmaydi. Bolalar amaliyotida ipratropin bromid (atrovent) ko'proq ishlatiladi. Bu dori moylarda yomon eriganligi sababli ichakdan kam so'riladi. Hidlatilganda ta'siri 20–30 daqiqadan so'ng boshlanib, 1,5–2 soatdan keyin eng yuqori darajaga yetadi va 4–8 soat davom etadi.

Beta₂-adrenomimetiklardan ta'sir kuchi jihatidan kamroq bo'lsa-da, atroventga o'rganib qolish sekinroq kuzatiladi. 7 yoshgacha bo'lgan bolalarga 1 ingalatsiya uchun beriladigan miqdori sutkasiga 20 mkg dan 3–4 marta, 7 yoshdan katta bolalarga esa – 2 ingalatsiya miqdori 40 mkg dan 3–4 marta.

Atrovent keksa yoshdagi bemorlarga (astmaning ko'rinishidan qat'i nazar) katta diametrlil bronxlar qisilishida hamda psixogen astmalarda yaxshi yordam beradi. Atropin homila uchun xavfsiz.

22.1.3. Bevosita bronx muskullariga susaytiruvchi ta'sir qiluvchi dori vositalar

Metilksantinlar. Farmakodinamikasi. Eufillin quyidagi ta'sirlarga ega:

– adenozinga sezgir retseptorlarni to'sib qo'yib, purinergik tormozlash tizimiga ta'sir qiladi (semiz hujayralardan gistamin ajralib chiqishini kamaytiradi);

– buyrak usti bezi po'stlog'idan glukokortikoidlar hosil bo'lishi va ularning qonga ajralib chiqishini kuchaytiradi;
– charchagan diafragma muskuli qisqarishini kuchaytiradi;
– kuchli bronx qisuvchi H_2 prostaglandin ta'sirini to'xtatadi. lekin eufillinning asosiy ta'sirlari fosfodiesteraza fermenti faolligini kamaytirishga bog'liq, bu esa o'z navbatida simpatik tolalar oxirida sAMF miqdori ko'payishiga olib keladi va Ca^{++} kanalini to'sib qo'yadi, natijada bronx silliq muskullarining tonusi susayadi.

Eufillin mikrotsiliar tashilishiga ta'sir qilishi natijasida bronx shilliq pardasi shishiga sabab bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, o'pka, yurak ish faoliyatini kuchaytiradi, buyrakda qon aylanishi ortadi. MNS faoliyatini qo'zg'atadi va oshqozon-ichak shilliq pardasini ta'sirlantiradi.

Farmakokinetikasi. Eufillinning biologik o'zlashtirilishi 90% ni tashkil qiladi. Shunday bo'lishiga qaramay, uning so'rilishi ovqat vaqtida va o'rnidan turolmaydigan bemorlarda kamayadi.

Yuborilgan eufillinning 10% o'zgarmagan holda chiqib ketadi, qolgan qismi jigarda ksantinoksidaza ta'sirida parchalanadi. Qonga so'rilgan eufillinning tanadan yarim chiqib ketish davri 8 soat, bolalarda – 3,5 soat, chekuvchilarda – 5,5 soat, o'pka, yurak, jigar yetishmovchiligida bu davr uzayishi mumkin.

Eufillin 50–60% (chaqaloqlarda 30–40%) qon zardobi oqsillari bilan birikadi. Eufillinning davolash amaliyotida ishlatilishning qiyinchiligi uning jigardagi metabolizmi katta ko'lamda o'zgaruvchanligi bilan belgilanadi. Eufillin chaqaloqlarda va bir yoshgacha bo'lgan bolalarda katta yoshdagilarga qaraganda sekinroq va bir yoshdan keyin esa tezroq parchalanadi.

Buyrak, yurak yetishmovchiligida, gipoksiyada, tana harorati yuqori bo'lganda parchalanish keskin sekinlashadi. Bir oylikka qadar bo'lgan bolalarda dorining 30% faol holda, 2 oydan boshlab esa dorining 10% faol, 90% nofaol metabolit holida chiqib ketadi. Yuqorida aytilganidek, eufillinni **bolalarda farmakokinetikasi o'ziga xosligini hisobga** olib, uni bir yoshli (ayniqsa bir oylik) bolalapda ehtiyotlik bilan ishlatish zarur.

O'zaro ta'siri. Furosemid, beta-adrenoblokatorlar, antibiotiklar (makrolidlar, eritromitsin), homiladorlikka qarshi ishlatila-

digan steroid kontratseptik dorilar eufillinning jigarda parchalanishini susaytiradi. Bu vaziyatda eufillin samarasini saqlab turuvchi miqdorning yoki sutkadagi qabul qilishlar sonini kamaytirish va uning qondagi miqdorini tekshirib turish tavsiya etiladi.

Barbituratlar, izoniazid, karbamazepin, eufillinning jigarda parchalanishini tezlashtiradi. Shu sababli yuqorida nomi keltirilgan dorilarni olayotgan bemorga eufillin yuborish zarur bo'lsa, buni hisobga olish lozim.

Salbiy ta'siri. Eufillin ichilganda dispeptik o'zgarishlar, mushak tonusining oshib ketishi (tremor), qayt qilish, shaytonlashni keltirib chiqarishi mumkin. Taxikardiya, ekstrasistoliya, yurak yetishmovchiligi, o'pka shishi kuzatilishi va kichik qon aylanish doirasida qon dimlanib qolishi mumkin. Eufillin homilasiz bachadon qisqarishini susaytiradi. Teofillin qabul qilgan homilador ayollarda bu dorini olmagan ayollarga nisbatan tug'ish jarayoni uzoq davom etadi. Ksantinlarni homila a'zolariga salbiy ta'sirlari kuzatilmagan.

Ishlatilishi. Eufillin, beta-adrenoretseptorlar adrenomimetiklarga o'rganib qolinganda kelib chiqadigan astma xurujini susaytirishda qo'l keladigan doridir. Tez-tez qaytalanib turadigan bronxial astmaning oldini olishda ham ishlatiladi. Eufillin kattalarga birinchi marta yuborilayotganda 5–6 mg/kg, so'ngra esa har soatda 3 mg dan yuboriladi (22.2-jadval). Vena qon tomiriga yuborilganda 5–10 daqiqa ichida bronxni bo'shashtiradi va bunday ta'siri 30 daqiqa davom etadi.

22.2-jadval

Organizmni eufillin bilan tez to'yintirish tartibi

Kasalning yoshi, yil hisobida	Sutkalik miqdori		Birinchi marta yuboriladigan miqdori		Quvvatlab turadigan miqdori		Quvvatlab turadigan miqdorini yuborish tezligi	
	mk/kg	ml.2.4% li eritmasi, ml	mk/kg	ml.2.4% li eritmasi, ml	mk/kg	ml.2.4% li eritmasi, ml	mk/kg	ml.2.4% li eritmasi, ml
3-8	30	1.25	9	0.37	21	0.88	0.9	0.037
9-12	25	1.05	7	0.30	18	0.75	0.76	0.036
12-15	22	0.9	6	0.25	26	0.65	0.68	0.027

Tabletka berilganda qonda davolovchi miqdori 1–2 soatdan keyin taʼsir qiladi va 6–8 soat davom etadi. Qonda oʻrtacha davo miqdori 10–12 mkg/kg, chekuvchilar uchun – 18 mkg/kg, eng kam zaharlovchi miqdori – 18–20 mg/kg. Eufillinning 1 yoshgacha boʻlgan bolalarda eng yuqori sutkalik miqdorini quyidagi formula ($1,25 \times 0,3 \times$ haftalar soni + 8) bilan hisoblab topish mumkin. Kattalar uchun esa tana ogʻirligi $\times 3 \text{ mg} \times 85$ (teofillinning dori tarkibidagi % miqdori). 3 yoshli bolaga 30 mg/kg boʻlib, bu miqdor 9 yoshgacha caqlanadi. 9 yoshdan 12 yoshgacha 25 mg/kg. 12 yoshdan keyin esa 22 mg/kg teng.

Jadvalda keltirilgan eufillin miqdori faqat kasallik ogʻir kechayotgandagina ishlatiladi. Qolgan paytlarda esa yuqorida keltirilgan miqdorning 50–60% atrofida ishlatiladi. Eufillin yuborish tartibi kasallikning kechishiga bogʻliq. Ogʻir holatlarda tezlik bilan bemor tanasini eufillin bilan toʻyintirish kerak boʻladi. Buning uchun bolaning yoshiga qarab 1 marta venaga 30 daqiqada boshlangʻich miqdor yuboriladi. Soʻngra olingan samarani quvvatlab turuvchi miqdorlarda yuboriladi (22.3-jadval).

22.3-jadval

Bronxial astma xurujini toʻxtatish uchun qon zardobida eufillinning samarali miqdorini hosil qilish tartibi

Miqdorlash tartibi	Miqdori
Samarali miqdor (30 daqiqa davomida venaga tomchilab yuboriladi):	
Eufillinni birinchi marta olayotgan bemorlar uchun	5–6 mg/kg
Oldingi kunlar eufillin olgan bemorlar uchun	3 mg/kg
Erishilgan samarani quvvat turadigan miqdor 3–5 soat davomida venaga tomchilab yuboriladi	
Chekuvchi bemorlar uchun	0,9 mg/kg soat
Chekmaydigan bemorlar uchun	0,6 mg/kg soat
Jigar vazifasi buzilgan, yurak yetishmovchiligi bilan kechayotgan bronxial obstruksiyasi bor bemorlar uchun	0,25 mg/kg soat

Astma xurujida bronxni qisib qolish bilan kechayotgan oʻtkir respirator virus infeksiyasida eufillinning sutkalik miqdori 3–4

qabulga bo'lib berilsa kifoya qiladi. Bronxning qisilib qolishining oldini olishda asosiy vazifa har bir bemorga alohida dorining profilaktik miqdorini (10–20 mg/kg) aniqlashdan iborat bo'lib, bu miqdor sutkasiga 6 qabulga teng bo'linadi, har 3–4 kunda bu miqdor 25% gacha kasalda klinik hamda funksional o'zgarishlar me'yoriga kelguncha ko'paytirib boriladi (22.4-jadval).

22.4-jadval

Eufillinning qon zardobidagi miqdoriga qarab miqdorlash tartibi

Miqdori, mg/ml	Ko'rsatmalar
10–20	Davolashni davom ettirish. Bir oydan keyin qondagi eufillin miqdorini aniqlash
20–25	Miqdorni 10% kamaytirish
25–30	So'nggi miqdor kiritilmaydi va keyingi kiritilayotgan miqdori 25% ga kamaytiriladi
30 dan yuqori bo'lganda	So'ngi 2 miqdori kiritilmaydi, keyingi miqdor 50% ga kamaytiriladi va eufillinning qondagi miqdorini aniqlash takrorlanadi
6–7–10	Kiritiladigan miqdor 25% ga ko'paytiriladi
5–7 dan kam bo'lganda	Kiritiladigan miqdor 25% ga ko'paytiriladi va qondagi eufillin miqdori takror aniqlanadi

Nafas yo'llarining surunkali bronxial obstruksiyasi bor bemorlarga eufillinning uzoq davom etuvchi dorilaridan teobionol, reafillin, durofillin, teolur buyuriladi. Dori shakllari quyidagi tartibda yuboriladi. Davolashning 1–3 kunlari 400 mg dan (salbiy ta'siri kuzatilmasa), 4–6 kunlari 800 mg dan, 7–9 kunlari esa 800 mg dan dori tayinlanadi.

22.2. Yallig'lanishga qarshi va bronxolitik faollikka ega bo'lgan moddalar

22.2.1. Glukokortikoidlar. Bu preparatlar prostaglandin va yallig'lanishning boshqa mediatorlarini kamaytiradi, hujayrada sAMF miqdori faolligini oshirib, katexolaminlar ta'sirini quvvatlaydi.

sGMF miqdorini va bronxga xolinerjik ta'sirini kamaytiradi. Silliqliq muskullarga to'g'ridan to'g'ri susaytiruvchi ta'sir qilishi

tufayli bronx kengayadi va shilliq parda shishi kamayadi.

Glukokortikoidlar keng doirada ta'sir qilishi tufayli ularni bronxial astmaning har xil ko'rinishlari va bosqichlarida qo'llash mumkin. Glukokortikoidlarning ta'sir mexanizmi quyidagilardan iborat:

1. Prostaglandin va boshqa yallig'lanish mediatorlari hosil bo'lishi va ajralib chiqishini falajlaydi.

2. sAMF miqdorini va faolligini oshirishi tufayli katexolaminlarning bronxga ta'sirini kuchaytiradi.

3. sGMF miqdorini kamaytirib, bronxlarga xolinergik innervatsiyani susaytiradi.

4. Silliq muskullarga to'g'ridan to'g'ri ta'sir etadi va ularni bo'shashtiradi.

Glukokortikoidlar qonda bog'langan (transkordin bilan) va bog'lanmagan holda bo'ladi. Bog'lanmagani faol, bog'langani esa «depo» (zaxira) holida bo'ladi. Bog'lanmagan glukokortikoidlar jigarda glukuronidlar va sulfatlar hosil qilib siydik orqali chiqib ketadi.

Glukokortikoidlarning ta'sir kuchi, vaqti va salbiy ta'sirlarini: kelib chiqishi, yuborilgan miqdori, yuborish tartibiga bog'liq bo'ladi. Glukokortikoidlarni ichish, teri, shilliq pardalarga surtish, muskulga va venaga yuborish mumkin.

Glukokortikoidlar me'da-ichakda yaxshi so'riladi, barcha glukokortikoidlarning tabletkadagi miqdori bir-biriga teng. Nafas yo'llari orqali yuborilganda deksazon va beklametazon alveolalar yuzidan so'rilib, umumiy ta'siri yuzaga keladi. Shuning uchun uni ichishga buyurgan ma'qul. Glukokortikoidlarni miqdorlab berishning asosiy qoidasi kasallikning og'ir-yengilligini nazarda tutgan holda yuqori davolash miqdorida yuborib bemor ahvolini yengillatish va uning sutkalik miqdorini asta-sekin kamaytirish va to'xtatishdan iborat. Qandli diabeti bor, to'ladan kelgan va me'da-ichak yarasi bor bemorlarga dori miqdorini 25–30% gacha kamaytirish tavsiya etiladi.

Glukokortikoidlar ta'sir qilish muddatiga qarab qisqa va tez (gidrokortizon, kortizon), o'rta (prednizolon, prednizon, metilprednizolon, triamsinolon), uzoq (parametazon, beklametazon, deksametazon) guruhlarga bo'linadi. Beklametazon dipropionat

(bektoid, beklomat) aeroxol holdida 1-4 marta nafas olishga kuniga 4 mahal 50-200 mkg dan tavsiya etiladi.

Beklametazon steroidlarga o'rganib qolgan bemorlarda bronxial astmani davolashda o'rinbosar dori hisoblanadi. Beklametazon yuborilganda asosiy kortikosteroidlar miqdorini kamaytirish va butunlay bermay qo'yish mumkin. Bunda uning miqdorini (prednizolonning) asta-sekinlik bilan haftasiga 5 mg dan kamaytirish kerak. Prednizoloni butunlay to'xtatib, beklametazonni biroz vaqt kamaytiriladi. shu orada yana astma xuruji boshlansa, xuruj to'xtatguncha yana beklametazon beriladi.

Beklametazon kuchli astma xuruji davrida qo'llanilmaydi, chunki uning retseptorlarga o'tib borishi qiyin bo'ladi. Bu paytda bronxlar qisilgan va sekret bilan to'silgan bo'ladi. Dorini bronxospazm kamayib, gipersekretsiya tugatilgan davrda beriladi. Beklametazon buyrak usti bezi faoliyatini susaytiradi. Aeroxol ko'rinishida yuborilganda bronxial astmani boshqarish mumkin, lekin stress holatda ichiladigan steroidlar o'rnini bosa olmaydi. Bemor dori ichishdan aeroxolga o'tkazilganda yana xuruj boshlanishi va boshqa allergik kasalliklar (ekzema, rinit, konyunktivit) kuzatilishi mumkin.

O'zaro ta'siri. Fenobarbital, difenilgidantion jigarning mikrosomal fermentlari faolligini oshirishi tufayli glukokortikoidlar metabolizmini va uning tanadan chiqib ketishini tezlashtiradi. Salitsilatlar, kumarin unumlari ham shunday ta'sirga ega. Glukokortikoidlar adrenoretseptorlar sezuvchanligini kuchaytirib adrenomimetik dorilarning yurakka zaharli ta'sirini oshiradi.

Eufillin tanada ishlab chiqarilayotgan katekolaminlar (A, NA) miqdorini ko'paytirganligi tufayli glukokortikoid gormonlar bilan qo'shib ishlatilganda yurak adrenergik to'qimalari sezuvchanligi ortishi tufayli yurak urish me'yori buziladi.

Glukokortikoidlarning pediatriyada ishlatilishi. Bronxo-obstruksiyada bronx tonusini susaytiruvchi dorilarning ta'siri yetarli bo'lmaganda, astmatik statusi bo'lgan bemorlarda ishlatiladi. Hayot uchun xavfli klinik holatlarda eufillin fonida venaga prednizolon yuboriladi. Uni 2-4 mg/kg dan boshlab, asta-sekin 20-50% gacha ko'paytiriladi. Uni bola bu holatdan

chiqquncha har 2–4 soatda yuborib turiladi. Gormonlarga oʻrganib qolgan bemorlarda hamda tez-tez qaytalanib turadigan bronxial astmani oldini olishda koʻproq bekotid (beklomet) qoʻl keladi. Chunki, bekotidning mahalliy taʼsiri kuchli boʻlib, bronxlardan qonga soʻrilib ulgurmaydi, u bronx qisishini susaytiradi. Tanadan koʻproq axlat bilan qutbli metabolit koʻrinishida, ozroq qismi esa siydik orqali chiqib ketadi.

Gormonlarni ingalatsiya yoʻli bilan kiritib davolashning iloji boʻlmagan hollarda prednizolonni ichishga tavsiya etiladi. Glukokortikoidlarning organizmga salbiy taʼsirini kamaytirish maqsadida prednizolonning boshlangʻich miqdori (2–3 mg/kg)ni kun ora bir yoki 2 marta qabul qilish tavsiya etiladi. Terapevtik maqsadga erishilgach, prednizolon miqdorini asta-sekin kamaytirib (5 mg dan 2 hafta davomida) 2 kunda bir marta beklometazon ingalatsiyasi qilinsa, yaxshi natijaga erishish mumkin.

Koʻpchilik olimlarning maʼlumotlariga qaraganda, glukokortikoidlar homiladorlik davrida ishlatiladi, chunki ularning homilador ayol buyrak usti beziga salbiy taʼsiri kuzatilmagan.

22.2.2. Bronxlar asmasida ishlatiladigan yalligʻlanish va allergiyaga qarshi ishlatiladigan boshqa dorilar

Bronxial astma va boshqa kasalliklar sababli kuzatiladigan bronxlar qisilishini davolashda, bronx kengaytiruvchi dori vositalaridan tashqari yalligʻlanishga qarshi va allergiyaga qarshi taʼsirga ega boʻlgan moddalar ham ishlatiladi.

Bu dori vositalaridan allergiyaga qarshi **kromolin** – natriy (intal). Preparat semiz hujayralarga kalsiy kirishini falajlaydi va shu yoʻl bilan ular granulasi membranasini mustahkamlab ularni parchalanishi natijasida hosil boʻladigan bronx silliq mushaklari toraytiruvchi gistamin va sekinlik bilan reaksiyaga kirishuvchi anafilaksiya (MRS-A) omillar miqdorini kamaytiradi.

Kromolin – natriy bronxial astma xurujini oldini olish uchun ishlatiladi. Ingalatsiya yoʻli bilan ishlatiladi.

Allergiyaga qarshi dorilarga **ketotifen** (zaditen) kirib, mavjud fikrlarga koʻra preparat semiz hujayralardan allergiya mediatorlarini chiqishini kamaytiradi. Ketotifen bronxial astmada

bronxlar torayishi xurujini oldini olish uchun hamda pichan isitmasi, rinit va boshqa tez taraqqiy etadigan allergik jarayonlarda tavsiya qilinadi.

Salbiy ta'sirlari. Tinchlantiruvchi ta'siri, ba'zan trombotsit-peniya kuzatilishi mumkin.

Ketotifen kuniga 2 marta ichishga beriladi.

Eng yuqori samara 3–4 haftadan keyin kuzatiladi. N_1 – gistamin falajlovchilar bronxial astmada kam samaralidir.

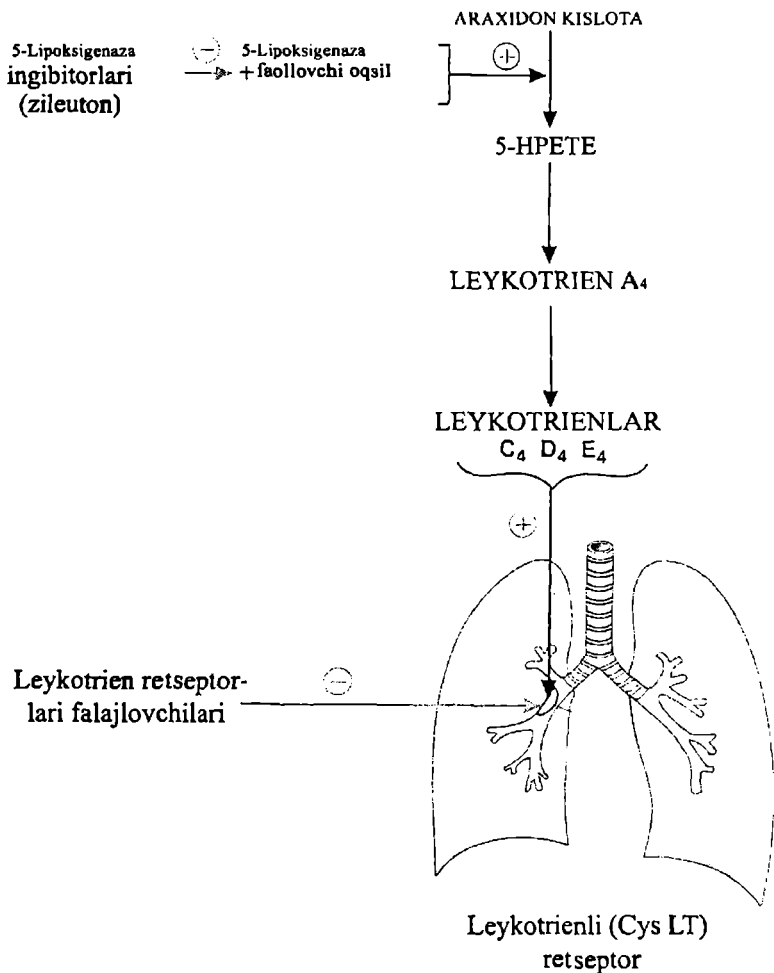
Bronxial astmani davolashda leykotrientlar tizilmasiga ta'sir qiluvchi dori vositalar katta ahamiyat kasb etmoqda. Ma'lumki, leykotrientlar 5-lipoksikenazalar ishtirokida araxidan kislotadan hosil bo'ladi, zilsulton preparati bu fermentni tanlab falajlaydi va leykotrientlar sintezini buzadi. Bu dori asosan yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega va bronxlarni kengaytiradi.

Farmakokinetikasi. Preparat ichishga beriladi yaxshi so'riladi, yog'li ovqatlar dorini so'rilishini yaxshilaydi. Jigar orqali birlamchi o'tish davrida kuchli parchalanadi, glukuronidlar hosil qiladi. Qon zardobidagi eng yuqori miqdor 2–2.5 soatdan so'ng kuzatiladi. Ko'p qismi (93%) dori qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. 90–95% metabolitlar ko'rinishida buyraklar orqali chiqariladi, $t_{50\%}$ 1–2,3 s.ga teng.

Bronxial astmada, revmatoid artrit, yarali kolitda ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Tana haroratini ko'tarilishi, mushaklarda og'riq, charchash, bosh og'rish, aylanishi, dispeptik buzilishlar kuzatilishi mumkin.

Zafirlukast – leykotrien qurilmalarini kuchli va davomli falajlaydi va kuchli yallig'lanishga qarshi samara chaqiradi (22.4-rasm).



22.4-rasm. Leykotrienlar tizilmasiga ta'sir qiluvchi moddalarning ta'sir yo'nalishi.

Bronxial astmada preparat ta'siri qon tomirlari o'tkazuvchanligini kamayishi, bronx shilliq qavati shishini pasayishi, yopishqoq, balg'amni kamayishi, bronxiolalarni kengayishi (LTID – retseptorlarni falajlanishi natijasida) bilan namoyon bo'ladi.

Farmakokinetikasi. Zafirkulast ichishga yoki ingalatsion yo'l bilan kiritiladi. Qondagi yuqori miqdori 3 soatdan keyin kuzatiladi. Preparat nahorga beriladi, chunki ovqat moddasi dori so'rilishini kamaytiradi. 99% dori qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. GEB dan yomon o'tadi. Dori organizmda tezlikda metabolizmga uchraydi. 90% metabolitlar ichak va 10% esa buyraklar orqali chiqariladi. Dori mikrosomal fermentlar ingibitori bo'lib, ko'pgina dorilar kinetikasini o'zgartirishi mumkin. klinik samarasi 24 soat davomida kuzatiladi. Shuning uchun preparat bronxial astmani davolash va oldini olish maqsadlarida ishlatiladi.

Zafirkulast β - adrenomimetiklar, glukokortikoidlar bilan birga tavsiya etilganda yaxshi natija beradi.

Salbiy ta'sirlari. Bosh og'rish. gastrit, mushaklarda va bo'g'inlarda og'riq kuzatilishi mumkin.

22.2.3. Bronxlarga simpatik nerv tizimining ta'sirini kuchaytiruvchi dorilar guruhi

Bronxlar tarangligining susayishi va oshishi faol jarayon bo'lib, glikogenning fosforillanishi hisobiga energiya bilan ta'minlanadi, natriy ionlarining hujayraga kirishi va kalsiy ionlarining sarkoplazmatik retikulumda to'planishi aktomiozin hosil bo'lishiga to'sqinlik qilganligi tufayli bronx silliq mushaklari bo'shshadi. Bu jarayon hujayradagi AMF va GMF ning o'zgarishiga bog'liq. hujayrada AMF miqdorini ko'paytiruvchi (simpatomimetiklar) yoki tsGMF miqdorini kamaytiruvchi (xolinolitik) dorilar bronxial astmani davolashda asosiy guruh dorilari hisoblanadi.

Bu guruhga kiruvchi dorilar bronx silliq muskullarini kuchli bo'shshatiruvchilari bo'lib, quyidagi guruhlarga bo'linadi:

1. Alfa-beta-adrenopozitiv moddalar (adrenalin, efedrin).
2. Beta₁-beta₂-adrenergik qurilmalarni qo'zg'atuvchilar (izoproterenol).
3. Beta₂-adrenergik qurilmalarni qo'zg'atuvchilar (alupent, fenoterol, solbutamol, terbutamin va boshqalar) (22.5-jadval).

Alfa-, beta-adrenoqurilmalar qo'zg'alganda kelib chiqadigan samaralar

Qitqlovchi	To'qima	Samaralar
Alfa-adrenoreseptorlar	Bronx silliq muskullari Qon tomirlari Miokard	Oson qisqaradi Qisqaradi Qo'zg'aladi
B ₁ -retseptorlar	Miokard yog' to'qimasi	Qo'zg'aladi Lipoliz kuchayadi
B ₂ -retseptorlar	Bronx. qon tomirlari Skelet muskullari Jigar va mushaklarda	Kengayadi Qisqarishi kuchayadi Glikogenoliz kuchayadi

Adrenalin yaqin yillargacha bronx spazmida tez yordam ko'rsatishda bronx muskullarini bo'shashtiruvchi asosiy dorisi hisoblanar edi. U qon tomir muskullarini va skelet muskullarini qisqartiradi. Yurak ishi faoliyatini kuchaytiradi. Adrenalin tabiiy katexolamin bo'lib, katexol-0-metiltransferaza (KOMT) yordamida to'qimalarda gidroksil guruhining tezda metillanishi hamda sulfatlanish yo'li bilan parchalanadi. Shu sababli adrenalinning ta'siri tez yuzaga chiqadi va (5–10 daqiqa) qisqa muddatli (40–60 daqiqa) bo'ladi.

Adrenalin tez avj olayotgan bronx qisqarishlarini to'xtatish uchun ishlatiladi. Shu maqsadda 0,1–0,5 ml 0,1% li eritmasi teri ostiga yuboriladi, kerak bo'lsa, har 40–50 daqiqadan keyin qayta yuborish mumkin. Lekin yuborishlar soni 3 martadan oshmasligi kerak.

Yosh bolalarga yoshini hisobga olgan holda 0,1 ml 0,1% li eritmasidan beriladi. Adrenalin bronx silliq muskulini bo'shashtirish bilan birga qon tomirlari qisqarishi hisobiga bronx bezlaridan chiqayotgan shilliqni va bronx shilliq pardasi shishini kamaytiradi. Bu xususiyati ijobiy hisoblanadi.

Biroq, adrenalin beta-adrenoblokatorlar qabul qilish natijasida kelib chiqqan bronxlar qisqarishida bemor ahvolini

yomonlashtiradi. Keksa yoshdagi, vurakning ishemik kasalligi bor bemorlarga, qandli diabetda uni berib bo'lmaydi. Beta₂-retseptorlarning sezuvchanligi o'zgarganda, ya'ni:

1. Uzoq, davom etayotgan (4 soat va undan ortiq) bronx qisishi.

2. Ilgari adrenalni yordam bermagan bemorlarga.

3. Adrenomimetik dorilar bemor tomonidan uzoq va noto'g'ri (ayniqsa acrizol hoida) hamda katta miqdorlarda ishlatilganda.

4. Glukokortikoidlar uzoq ishlatilganda va ularga o'rganib qolinganda adrenalni berib bo'lmaydi.

Efedrin noradrenalinni (NA) sinaps oldi asab oxirlaridan siqib chiqaradi va uning qayta iste'molini (so'rilishini) buzadi. Adrenergik retseptorlarning katexolaminlarga sezuvchanligini oshiradi. Efedrin kislotaga chidamli bo'lganligi sababli u ichishga ham buyuriladi. Efedrin yengil kislotaga tabiatiga ega.

Farmakokinetikasi. U ovqatdan keyin qabul qilinsa tez so'riladi. Efedrin MAO va KOMT ishtirokida parchalanmaydi. Beta₂-adrenergik retseptorlarga to'g'ridan to'g'ri ta'sir etishi yoki katexolaminlar ajralib chiqishini ko'paytirish yo'li bilan ta'sir qiladi.

Bronxlarni kengaytirish qobiliyati mushakka yuborilganda 15–20 daqiqada, ichishga buyurilganda 30–40 daqiqadan so'ng kelib chiqadi. Selektiv simpatomimetiklardan kuchsizroq, lekin ta'siri davomliroq 4–6 soat davom etadi. Efedrin gidroklorid tabletka hoida 0,025 g dan ichishga yoki 5 %li eritmasi mushakka va 1 %li eritmasi ingalatsiya uchun buyuriladi. Bolalarga 0,1 ml 5% li eritmasidan yoshini hisobga olgan holda beriladi. Ingalatsiya 5 daqiqa davomida 0,5 ml 1 %li eritmasidan sutkasiga 4 martadan ingalyatsiya qilinadi, ortiq bo'lmasligi kerak. Efedrin yengil va o'rtacha og'irlikda kechayotgan bronxial astmada, ayniqsa emfizema, pnevmosklerozda yordam beradi.

Salbiy ta'sirlari. Markaziy asab tizimini qo'zg'atadi, tinchlantiruvchi dorilar qo'shib berilganda esa asabni tinchlantiradi. Erkaklarda siydik tutilishiga sabab bo'lishi mumkin. Ich qotishi (qabziyat), qon bosimi ko'tarilishi, qaltirash, uyqusizlik, taxikardiya va ekstrasistoliyani keltirib chiqarishi mumkin.

Izadrin (izoproterenol, novodrin, izuprel, alurdiu).

Beta₁- va beta₂ – adrenergik stimulator. KOMT ta'sirida

parchalanmaydi, shuning uchun uning ta'siri 1–2 soat davom etadi. Hidlanganda bir daqiqadan keyin samarasi yuzaga chiqadi.

Cho'ntakda olib yuriladigan hidlagichlarda 25–75 mg dan tozalangan holda chiqariladi, 1–4 marta hidlansa 1 martalik miqdori hisoblanib, bir kunda 4–6 martagacha tavsiya etiladi. Izadrinning 0,5–1% li eritmasi nafas yo'llari orqali yuboriladi (0,5–1 ml miqdorida) yoki 0,05 g dan tabletkada batamom eriguncha shimiladi. Ingalatsiya holda berilganda yurak urishi tezlashishi kuzatilmaydi, lekin boshqa yo'l bilan yuborilganda yurak urishi tezlashishi mumkin. Ateroskleroz, yurakning surunkali yetishmovchiligida, kekso bemorlarga berilmaydi.

Dorilarning bronx tonusini susaytirish samarasini kuzatish usullari. Bronxlarni kengaytiruvchi dorilar tayinlashda (ayniqsa, bemor bu dorilarni birinchi marta olayotganda) farmakologik sinama o'tkaziladi. Bemor dorining 1 martalik miqdorini qabul qilgach dorining farmakokinetik xususiyatini ko'zda tutgan holda ma'lum vaqtdan keyin bemorda JEL, FJL, Tiffo koefitsiyenti aniqlanadi. Bu olingan ko'rsatkichlarni dori yubormasdan oldingi ko'rsatkichlar bilan taqqoslab dorining bronxlarni kengaytirish darajasini aniqlash mumkin. Xuddi shu usul bilan olinayotgan bronxolitik dorilar kombinatsiyasi samaradorligini ham aniqlash mumkin. Farmakologik sinama uzoq vaqt bu dorilar ishlatilganda ularga o'rganib qolishni o'z vaqtida aniqlashga va kerak bo'lsa dorilarni almashtirishga yordam beradi.

Tez rivojlangan bronx shishini qaytarish uchun glukokortikoidlardan yoki furosemiddan foydalanish mumkin. Gemodinamik bronxoobstruksiya siydik haydovchi dorilar va glukokortikoidlar bilan bir vaqtda yurak glikozidlari ham beriladi.

22.3. Balg'am ko'chiruvchi dori vositalari

Sekret ishlab chiqarish kuchayishi bilan kechayotgan bronx qisishlarida balg'amni yumshatuvchi va uning ajralishini tezlashtiruvchi dorilar tavsiya etiladi. Balg'am ko'chiruvchi dorilar o'rab oluvchi va bronxlar sekretini suyultiruvchilarga bo'linadi. O'rab oluvchilarga quyidagi o'simliklarning damlama, qaynatma va tindirmalari (altea o'simligi ildizi, chuchukmiya ildizi, qora

andiz (devyasil). boʻznoch barglari, bagulnik) oʻrab olish xususiyatiga ega boʻlib, bronx shilliq pardasi yalligʻlanishini kuchaytiradi va balgʻamning suyuq qismini koʻpaytirib, uning koʻchishini osonlashtiradi.

Bronx sekretlarini crituvchilar esa balgʻamni suyultiradi. Bezlardan suyuq sekret chiqishini kuchaytiradi, lekin bronxlar yalligʻlanishiga taʼsir qilmaydi. Bu maqsadlarda **pediatriya** amaliyotida koʻproq 2% soda, 2% osh tuzi critmasi, kattalarga esa natriy va kaliy yodning 3–5% critmalari, bromgeksin, ipckakuana va termopsis oʻsimliklari qaynatmasi ishlatiladi.

Bronx boʻshligʻi yiringli balgʻam bilan toʻlib qolganda tripsin, ximotripsin, ximopsin, ribonukleaza, dezoksiribonukleaza bilan ingalatsiya qilish yaxshi yordam beradi. Lekin, yuqorida nomi keltirilgan fermentlar allergik jarayonlarni keltirib chiqarishi mumkin. Bu maqsadlar uchun mukosolvin va mukaltin tavsiya etiladi.

23-bob. Oshqozon-ichak tizimi faoliyati buzilganda ishlatiladigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

23.1. Oshqozon (me'da) shirasi ishlab chiqarish faoliyati oshib ketganda, trofikasi va regeneratsiyasi buzilganda ishlatiladigan dori vositalari

Umumiy patologiya nuqtai nazaridan gastroduodenal zonaning yaralanish jarayoni agressiya va himoya omillarining buzilishi natijasida kelib chiqadigan sindromdir.

Agressiya omillari ichida oshqozon shirasining kislotaligligi (xlorid kislotaning ko'payib ketishi) hamda bakterial omil (*Helicobacter pylori*) asosiy o'rin tutadi.

Qolgan agressiya omillariga: safro tarkibi, dori moddalari (nosteroid va steroid yallig'lanishga qarshi va boshqalar), oshqozon-ichak tizimini mexanik va termik omillardan buzilishi (ovqat va boshqalar) kiradi.

Himoya omillariga (shilliq parda omili, oshqozon shilliq pardasida qon aylanishi va uning regenerativ xususiyati, bikarbonatlar sekretsiyasi) kiradi.

Oshqozon shirasi ishlab chiqarilishining buzilishi va yara paydo bo'lishi haqida yuqoridagi tushunchadan kelib chiqib davolash quyidagilarga yo'naltiriladi:

- Kislota – peptik agressiyani kamaytirish.
- *Helicobacter pylori* ga qarshi antibakterial ta'sir.
- Shilliq pardani ximoya xususiyatini oshirish.
- Yara yuzasining bitishini tezlashtirishga qaratiladi.

1. **Birinci guruh** dorilari oshqozon va o'n ikki barmoq ichak shirasining to'g'ridan to'g'ri kimyoviy reaksiyaga kirishadigan (antatsidlar) yoki sekretsiyani fiziologik mexanizmiga ta'sir (sekreksiyani kamaytiradigan) qiluvchilar kiradi.

2. **Ikkinchi guruh** dorilari yara hosil qiluvchi mikroblar *Helicobacter pylori* ga ta'sir qiladi (*Gastroduodenumda Helicobacter pylori* eradikatsiyasini chaqiruvchilar).

3. **Gastroprotektiv** (oshqozon-ichak shilliq pardasi va yara) yuzasining himoya xususiyatini kuchaytiruvchi dorilar.

4. **Reparantlar** oshqozon va duodenum yarasining bitishini tezlashtiruvchi dorilar guruhi.

Yaraga qarshi dorilarga quyidagi talablar qo'yiladi:

- Kasallik simptomlarini davolash (og'riq, zarda, metcorizm).
- Yara bitishiga ta'sir qilish.
- Qaytalanishlarning oldini olish.

Bemorga dori tanlash sekretsiya tabiatiga, *Helicobacter pylori* topilishiga va oshqozon-ichak shilliq pardasida nuqson (yara borligi)ga qarab o'tkaziladi.

23.1. A. Antatsidlar. Bularga natriy gidrokarbonat, kalsiy karbonat, magniy oksidi, magniy va aluminiy gidroksidi, almagel, fosfalugel, vikair, vikalin va boshqalar kiradi.

Bular bemorning subyektiv ahvolini yaxshilaydi, yaraning bitishiga imkon beradi. Biroq ular o'zi yakka ishlatilganda yarani qaytishini to'xtatmaydi.

Natriy gidrokarbonat. Natriy gidrokarbonatning oshqozon shirasi tarkibidagi xlorid kislotani tezda neytrallash xususiyatini uni antatsid modda sifatida keng qo'llanishiga imkon beradi. Natriy gidrokarbonatni qabul qilish zardani, yara og'riqlarini dcyarli birdaniga to'xtatadi, shu sababli ko'pincha bemorlar boshqa antatsid moddalariga nisbatan uni afzal ko'radilar. Natriy gidrokarbonatning xlorid kislotasi bilan reaksiyasi karbonat angidrid gazining ajralishi bilan boradi, shuning uchun kekirish bo'ladi. Bu gaz ikkilamchi gipersekretsiyani chaqirishini hisobga olib, uni faqat kuchli og'riqlarni tezda to'xtatish maqsadidagina ishlatish lozim. Bundan tashqari holatlarda boshqa antatsid dorilarni ishlatish kerak bo'ladi.

Natriy gidrokarbonat ichilganda pII tezda ko'tariladi va oshqozon shirasi muhiti neytrallashadi. Ammo uning ta'siri 15–20 daqiqa davom etadi va oshqozon shirasi muhitining pII tezda qayta pasayadi. Natriy gidrokarbonat antatsid ta'sirining qisqaligi uni boshqa antatsidlarga nisbatan tez-tez qabul qilishni taqozo etadi, bu esa uning kamchiligidir.

Natriy gidrokarbonat antatsid modda sifatida 0,25–1 g miqdorda yakka o'zini yoki boshqa antatsid va burushtiruvchi

dorilar bilan birgalikda tavsiya etiladi. Bolalarda yoshiga qarab miqdori 2–3 baravar kamaytiriladi. Natriy gidrokarbonat har xil sabablarga ko‘ra kelib chiqqan atsidozni davolashda ichish uchun 3–5 g dan venaga (3–5 foizli eritma 50–100 ml dan) yoki tomchilab (4 foizli eritmasi) qonning kislotasi-ho‘latini nazorat qilgan holda yuboriladi.

Natriy gidrokarbonat oshqozon-ichak yo‘lidan qonga yaxshi so‘rilishi mumkin.

23.1-jadvalda asosiy antatsidlarning bir martalik va eng yuqori miqdorlari berilgan.

23.1-jadval

Asosiy antatsidlarning yuqori va bir marta beriladigan miqdori

Dorilar nomi	Miqdori, g	
	Bir martalik	Yuqori
1. Oshqozon-ichak tizimida so‘riluvchilar:		
Natriy gidrokarbonat (soda)	1,5	20,0
Magniy gidrokarbonat asosi	1,0	5,0
Cho‘ktirilgan kalsiy karbonat	3,0	12,0
2. Oshqozon-ichak tizimida so‘rilmaydiganlar:		
Magniy trisilikat	1,0	5,0
Alumin gidroksid	1,0	6,0
Almagel, fosfalugel	2 choy qosh	0,2 litr

Magniy oksidi. Ko‘p so‘rilmaydigan antatsid sifatida 0,25–1 g dan kuniga 4–6 marta tavsiya etiladi. Shuningdek, yengil ichni suruvchi dori sifatida 3–6 g miqdorda va kislotalardan zaharlanganda 10–20 g va undan ko‘p miqdorda tavsiya etiladi. Uni har qanday ich ketishlarda ishlatish man etiladi.

Magniy peroksid. Antatsid modda sifatida oshqozon-ichak dispepsiyalarida ishlatiladi. Uning antatsid ta‘siri vodorodning peroksidi ajralishi hisobiga bo‘ladi. 0,25–1,0 g miqdordan kuniga 3–4 mahal ovqatdan oldin yoki keyin beriladi.

Magniy karbonat asosi. Antatsid va yengil ichni yumshatuvchi dori sifatida 0,5–1,5 miqdorda kuniga 4–6 mahal tavsiya etiladi. Yuqori miqdordlarda ichni soʻrishi mumkin. «Vikair» va «Vikalin» tabletkalari tarkibiga kiradi.

Magniy trisilikat. Antatsid, soʻruvchi va oʻrab oluvchi taʼsirlarga ega. Magniy trisilikat oshqozon shirasi bilan munosabatga kirishib, uni neytrallaydi, magniy xlorid hosil boʻladi va oshqozon shilliq pardasini pepsinning proteolitik taʼsiridan saqlovchi va yuqori soʻrib olish xususiyatga ega boʻlgan silikon yelimini hosil qiladi.

Ichakka oʻtgandan soʻng magniy xlorid pankreatik shira tarkibidagi bikarbonat bilan birikib, erimaydigan va ichak devoridan soʻrilmaydigan magniy karbonat hosil qiladi.

Toza holda yakka oʻzi yoki boshqa antatsid moddalar va burushtiruvchi dorilar bilan birgalikda 0,5–1 g miqdordan kuniga 4–6 mahal tavsiya etiladi. Ovqatlanish orasida va ovqatdan soʻng qabul qilish maqsadga muvofiqdir. Katta miqdordlarda ichni surishi mumkin.

Aluminiy gidroksidi. Monoterapiya yoki boshqa antatsid va burushtiruvchi dorilar bilan birgalikda 0,5–1 g miqdorda kuniga 4–6 mahaldan tavsiya qilinadi. Katta miqdorlari qabziyatga sabab boʻlishi mumkin. Aluminiy gidroksidini koʻp vaqt qoʻllash organizmni fosfor yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin. Almagel tarkibiga ham kiradi.

Davolash samaradorligini oshirish va dorilarning salbiy taʼsirini kamaytirish maqsadida ularning aralashma dori shakllari (almagel, fosfalugel, vikair, vikalin, gasital, glyusil-lok, maaloks, milanta, delatsid va boshqalar) yaratilgan.

Almagel. Murakkab dori boʻlib, har 5 ml da 4,75 aluminiy gidroksid geli va 0,1 magniy oksididan iborat boʻlib, unga D-sorbit qoʻshilganidir. Kuchli va uzoq davom etuvchi antatsid hamda soʻruvchi, shuningdek, oʻrab oluvchi, oʻt haydovchi taʼsirlarga ham ega.

Almagel A. Almageldan tarkibida anestezin borligi bilan farq qiladi. Yara ogʻriqlarini, koʻngil aynishi va qusishni toʻxtatadi va shu sababli kasallikning boshlangʻich davrida tavsiya etiladi.

Fosfolugel – alumin fosfat geli, pektin va agar-agar saqlaydi. Dori bufer-antatsid va soʻrib oluvchi xususiyatlarga ega. Bufer

xususiyati sababli kislotalikni normaga keltiradi, «kislota rikoshet» sindromini chaqirmaydi, bu xususiyati bilan boshqa antatsidlardan farq qiladi.

Alumin mitsellalari ichakdagi bakteriyalar, toksinlarni, gazni soʻrib oladi. Ich qotishga sabab boʻlmaydi, kislota-ishqor muvozanatini oʻzgartirmaydi.

Pektin va agar-agar geli oshqozon-ichak yuzasida himoya qavatini hosil qilib aluminiy geli taʼsirini toʻldiradi.

Fosfolugel oshqozon-ichakni yuvish iloji boʻlmaganda (kislota, ishqordan zaharlanganda) ham ishlatilishi mumkin.

Vikair magniy karbonat asosi va krushina (surg'i xususiyatiga ega), vismut nitrat asosi, air ildizoldi poroshogi (burushtiruvchi taʼsirga ega) va natriy gidrokarbonat saqlaydi.

Vikalin esa yana qoʻshimcha rutin (yalligʻlanishga qarshi taʼsiri bor) va kellin (silliq mushaklarni boʻshatadi) saqlaydi.

Gastal, glyusallak, maaloks, milanta, deltsidlar esa aluminiy va magniy gidroksidini saqlaydi. Bular oshqozon kislotaliligini 3.5–4.5 gacha koʻtaradi va bir necha soat davomida shunday saqlaydi; bundan tashqari, oʻrab va soʻrib oluvchi taʼsir qiladi: ich qotishining oldini oladi. Bariy gidroksidi tezroq, aluminiy gidroksidi sekinroq taʼsir koʻrsatadi, bu oshqozondan ovqat tez oʻn ikki barmoq ichakka oʻtadigan bemorlar uchun qulaydir.

Antatsid moddalarining boshqa dorilar bilan oʻzaro taʼsiri. Antatsidlar xlorid kislotani neytrallab, oshqozon ichidagi ovqatning evakuatsiyasini kuchaytiradi, shu bilan birga antatsidlarning ham evakuatsiyasi kuchayadi. Buning natijasida kuchsiz asoslarning (atropin, amidopirin, butadion, morfin, efedrin, xinin, xinidin) soʻrilishi kuchayib, p11 ning oshib ketishi natijasida kuchsiz kislotalarning (barbiturat, salitsilat, sulfanilamid) soʻrilishi kamayadi, lekin bu holat ularning ichakka tezroq oʻtishi hisobiga toʻldiriladi.

Oshqozon shirasining ishqorlanishi temir moddasining oshqozonda soʻrilishini kamaytiradi, lekin siydikning ishqorlanishi sulfanilamid preparatlarining kristallanish jarayonini kamaytiradi. 2 va 3 valentli metallarni oʻz tarkibida saqlaydigan antatsid moddalar tetratsiklinlar bilan birikmalar (xelat) hosil qilib, tetratsiklinlarning ichakdan soʻrilishini kamaytiradi.

Antatsid moddalarni tanlash. Antatsid moddalarni tanlashda ularning neytrallovchi kuchi ta'sirining boshlanishi va davomiyligi hamda salbiy ta'sirlari hisobga olinadi. Natriy gidrokarbonat tez ta'sir qiluvchi antatsid, lekin uning ta'sir davomiyligi qisqa, atiga 15–20 daqiqa, bu esa dorini tez-tez qabul qilishni taqozo etadi. Magniy oksidi eng kuchli antatsid ta'sirga ega. Masalan, 1,0 magniy oksidi 500 ml, 1 g kalsiy karbonat – 200 ml, 1 g magniy trisilikat – 155 ml, 1 g aluminiy gidrooksidi–200–250 ml 0,1g xlorid kislotasini bog'laydi.

Eng uzoq davom etadigan va tejimli samara magniy trisilikat va aluminiy gidrooksidi qabul qilinganda kuzatiladi. Bu preparatlar o'rtacha miqdorlarda qabul qilinganda oshqozon pH ni 4,6 atrofida 1–1,5 soat davomida saqlab turadi. Ammo juda kuchli yara og'riqlarida ularning ta'siri yetarli bo'lmasligi mumkin, bunday holatlarda tezroq ta'sir qiladigan dorilar tavsiya qilinadi.

Antatsid moddalarning salbiy ta'sirlari ularni nazoratsiz, uzoq vaqt samarasiz ishlatilganda kuzatiladi. Magniy dorilari oshqozonda xlorid kislota bilan reaksiyaga kirishib, magniy xlorid hosil qiladi, o'n ikki barmoq ichakka tushganda esa, natriy gidrokarbonat bilan reaksiyaga kirishib erimaydigan va so'rilmaydigan magniy gidrokarbonat hosil qiladi, bu esa ichni yengil yumshatuvchi ta'sir ko'rsatadi. Bunga qarama-qarshi kalsiy karbonat va aluminiy gidrooksidi qabziyatga olib kelishi mumkin. Eruvchan va so'riluvchan antatsidlarni uzoq vaqt ishlatish, ayniqsa kalsiy bikarbonat va natriy bikarbonat ishlatish alkaloz vujudga keltirishi va azotemiya bilan kechadigan nefrokaltsinozga olib kelishi mumkin. Aluminiy dorilarini uzoq vaqt (ko'p oylab) ishlatish, erimaydigan va so'rilmaydigan aluminiy fosfatlar hosil bo'lishi natijasida organizmda fosfor yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin.

Antatsidlar kuniga 5–6 marta qabul qilinadi, odatda bemorlarning oshqozon shirasining «agressivligi» oshgan vaqtda, uning belgilari paydo bo'lganda qabul qilishga o'rgatish kerak. Masalan, yara kasalliklarida ularni ovqatlanish oralig'ida va ovqatdan 40–60 daqiqadan so'ng yara og'riqlari paydo bo'lishi vaqtida va ularning oldini olish uchun kechqurun va tunda qabul qilish ma'qul.

Antatsid moddalarining miqdori yara og'riqlarini yo'qotish uchun yetarli bo'lishi zarur. Antatsid ko'pincha boshqa dorilar, burushtiruvchi, oshqozon sekreitsiyasini kamaytiruvchi M-xolinolitiklar, spazmolitiklar va mahalliy og'riqsizlantiruvchilar bilan birgalikda ishlatiladi. Bunday murakkab dorilarga vikalin, vikair, bikarbon, belalgin va almigel A lar kiradi.

21.1. B. Oshqozon shirasining ajralib chiqishini kamaytiradigan dorilar

Bu dorilar guruhiga M- xolinolitiklar (atropin, platifillin, metatsin va krasavka), H₂- gistaminolitiklar (tsimetidin, di-nol) kiradi.

M-xolinolitiklar oshqozon shirasining ajralishiga kam ta'sir qilsa-da, lekin ular oshqozon va ichak qisqarishlarini kamaytirib, ularning shilliq pardalarini shikastlanishdan saqlaydi. Buning natijasida og'riq kamayadi, oshqozondan ovqat so'rilishining kamayishi hisobiga antatsid dorilarning ta'sir qilish vaqti uzayadi. Bu holat ayniqsa, o'n ikki barmoq ichak yarasida katta ahamiyatga ega.

Atropin sulfat. Atropinning asosiy farmakologik xususiyati, uning m-xolinergik asab qurilmalarini falajlashidir. M-xolin asab qurilmalariga kuchsiz ta'sir ko'rsatadi.

Atropin m-xolin asab qurilmalarini falajlab, ularni postganglionar parasimpatik asab oxirlarida hosil bo'ladigan atsetilxolin ta'sirini sezmaydigan qilib qo'yadi. Shu sababli ham atropin ta'sirida kelib chiqadigan o'zgarishlar parasimpatik asab tizimi ko'zg'alganda kelib chiqadigan o'zgarishlarning aksidir.

Organizmga atropin kiritish, oshqozon, bronxlar, oshqozon osti, so'lak va ter bezlari sekreitsiyasining kamayishi, yurak qisqarishlarining tezlashishi, silliq mushakli a'zolar tonusining pasayishi (bronxlarning kengayishi, qorin bo'shlig'i a'zolari tonusining pasayishi) bilan kechadi.

Atropin ko'z qorachig'ini kengaytiradi, ko'zning ichki bosimini ko'taradi.

Atropin gematoentsefalik to'siqdan o'tish xususiyatiga ega va shu sababli u markaziy va periferik xolinolitik ta'sirga ega. Parkinsonizm bilan og'rikan bemorlarda muskullar tarangligini pasaytiradi, qaltirashni kamaytiradi. Atropinning katta miqdorlari

bosh miya po'stlog'ini qitiqlab, ruhiy va jismoniy qo'zg'alish, besaranjomlik, tutqanoq va alaxsirashlarni keltirib chiqaradi. Uning periferik xolinolitik ta'siri esa og'iz qurishi, yurak qisqarishlarining tezlashishini keltirib chiqaradi.

Terapevtik miqdorlarda atropin nafasni qitiqlab, katta miqdorlarda esa uni falajlaydi. Shu sababli ham u **pediatriyada** qo'llanilmaydi.

Ishlatilishi. Atropin oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yaralarida, pilorospazmda, xoletsistitda, o't va buyrak toshlarida, ichak va siydik yo'llari sanchig'ida, bronxlar astumasida, oshqozon va bronx bezlarining sekretsiyasini kamaytirishda, bradikardiya, atrioventrikular blokadalarda ishlatiladi. Atropin ter bezlari faoliyatini pasaytirishi tufayli u qo'l terlashini yo'qotish maqsadida ham ishlatiladi.

Atropin ichish uchun 5–8 tomchidan 0,1 foizli eritmasi kuniga 2–3 mahal dan tavsiya etiladi. Tabletkada holida 0,25–0,5–1 mg 2 mahal tavsiya etiladi. Teri ostiga, muskul orasiga va venaga 0,1 foizli eritmasi 0,25–0,5–1 ml dan yuboriladi.

Bolalarda uning miqdori ularning yoshiga qarab belgilanadi.

Salbiy ta'sirlari. Og'iz qurishi, qabziyat, taxikardiya, ko'z ichki bosimining ko'tarilishi. Glaukoma, taxikardiyada atropin tavsiya etilmaydi.

Platifillin gidrotartrat. Ta'sir mexanizmi atropinnikiga o'xshash. lekin unga nisbatan sustroq ta'sir ko'rsatadi, ammo to'g'ri miqdorlansa, atropindan qolishmaydi.

Periferik xolinreaktiv tizilmalariga ta'siri bo'yicha atropinga yaqin. Vegetativ tugunlaridagi xolinoretseptorlarni atropinga nisbatan kuchli falajlaydi. Markaziy asab tizimiga, ayniqsa qon tomirlarni harakatlantiruvchi markazlarga tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Shuningdek, spazmolitik ta'sirga ega.

Ishlatilishi. Qorin bo'shlig'i a'zolarining silliq muskullari sanchig'ida (spazm), oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yaralarida, bronxial astmada ishlatiladi, shuningdek, qon tomirlar tarangligini ham kamaytiradi.

Salbiy ta'sirlari A3 tropinnikiga o'xshash, lekin unga nisbatan kamroq.

Noselektiv (atropin, metatsin, platifillinlar kam ishlatiladi, hozirgi kunda ko'proq selektiv (pirenzepin, telenzepinlar) M_1 -xolinoqurilmalarni falajlovchilar kengroq ishlatiladi. Bular samarali simptomatik ta'sir ko'rsatadi va monoterapiyada yara bitishini tezlashtiradi va yara qaytalanishining oldini oladi.

Pirenzepin. Farmakokinetikasi. Dori parenteral kiritiladi yoki ichishga beriladi. Biologik o'zlashtirilishi ichilganda 20–30% ni tashkil qiladi. Qonda eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin kuzatiladi. Qon oqsillari bilan kam bog'lanadi va o'zgarmagan holda safro suyuqlig'i bilan chiqariladi. Uning yarim ajralib chiqish vaqti 11 soat. Sutkasiga 2 marta beriladi.

O'zaro ta'siri. Xolinolitiklarni antatsidlar va reparantlar yoki H_2 – gistaminolitiklar bilan birga ishlatiladi. Atropindan farqi bular miya to'qimasiga kam o'tadi. shu sababli markaziy asab tizimi tomonidan atropin chaqiradigan ta'sirlari kuzatilmaydi. Boshqa salbiy ta'sirlari atropinnikiga o'xshaydi.

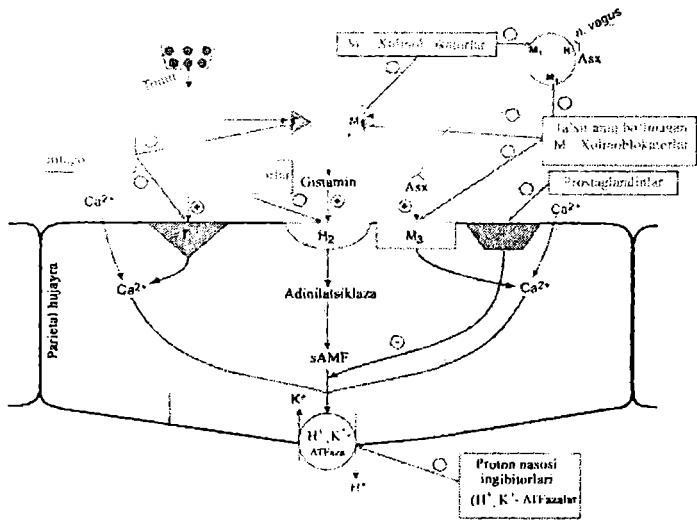
Telenzepin pirenzepinga yaqin, biroq u sekretpiyani pirenzepinga nisbatan 25 marta kuchliroq kamaytiradi. Telenzepin so'lak bezlari sekretini kamaytirgani tufayli amaliyotda kam ishlatiladi.

23.1. D. H_2 -gistaminolitiklar. Bular 3 avlodga: I avlod simetidin (gistodil, togamet, belomet). II avlod – ranitidin (zantak, gertokalm, ranian). III-avlod – famotidin (gaster. sulfamid. gastrosidin)larga bo'linadi.

Bularning generatsiyaga guruhlanishi asosida: faolligi, farmakokinetikasi va salbiy ta'sirlari yotadi.

H_2 -gistamin retseptorlar oshqozon (o'rab oluvchi va bosh hujayralar)dan tashqari yurakning kardiomiotsitlarida va peysmeker hujayralarida ham bo'ladi. Shu sababli gistamin yurak urishlar sonini ko'paytirishi hamda mastotsit (bulutsimon)larda ham bo'lganligi sababli o'zini bu hujayradan ajralishini nazorat qilish mumkin.

Farmakodinamikasi. H_2 -gistaminolitiklar raqobat tufayli H_2 -gistamin qurilmalarni falajlaydi (23.1-rasm).



23.1-rasm. Xlorid kislotasi sekretsiyasini falajlovchi dori vositalarining ta'sir mexanizmi:

Enteroxromoffin (parakrin) hujayralar; G – gistamin bilan o'zaro ta'sir qiladigan (xoleitsistokinen retseptorlar). Proglumid bu retseptorlarni falajlaydi; PG – prostaglandin retseptorlar; H₂ – gistamin retseptorlar; m – m-xolinoretseptorlar; n – nikotin xolinoretseptorlar; Atsx – atsetilxolin; Gastrin saqlovchi G hujayra; (+) – quvvatlovchi; (–) – susaytiruvchi ta'sir.

Shu sababli ularning bu qurilmalarga yaqinlik darajasi katta ahamiyatga ega I avlod dorilarining H₂–gistamin qurilmalariga yaqinligi II va III avlod dorilariga nisbatan kam, shu sababli ular amaliyotda kam ishlatiladi.

Bular bazal kislotasi ishlab chiqishni, tungi kislotasi ishlab chiqarilishini, ovqat kuchaytiradigan HCl sekretsiyasini, oshqozon devori cho'zilishidan kuchayadigan. gistamin, insulin chaqiradigan sekretsialarni susaytiradi.

Ular sitoprotektor xususiyatiga ega bo'lgan E₂–prostaglandinlar ajralib chiqishini ko'paytiradi. Ular yara bitishining tezlashuvida ma'lum ahamiyat kasb etadi.

Shunday qilib, H_2 – gistaminolitiklar ishlatilganda (monoterapiya) kasallik simptomlari (ogʻriq, zarda va boshqalar) yoʻqoladi va yaraning bitishi tezlashadi. Biroq, koʻpgina bemorlarda kasallik qaytalanishini oldinchi olish taʼsiri yoʻq. «Rikoshet» sindromi kuzatilishi mumkin.

Bu sindromning paydo boʻlishi HCl kamayishiga javob koʻrinishida kuzatiladigan gastrinning koʻpayishi bilan yoki retseptor qurilmalar qalinligining oʻzgarishi bilan kechadigan adaptiv reaksiyalar yoki retseptor qurilmalarining gistaminga yaqinligi yoki, aksincha, kam affinentligi bilan tushuntirish mumkin.

H_2 -gistaminolitiklar bulutsimon hujayralardagi retseptor qurilmalarini falajlab gistamin chiqishini koʻpaytirishi ham mumkin. Shuning uchun bularning miqdorini sekinlik bilan oʻzgartirish yoki ularni berish toʻxtatilganda sekretsiyani susaytiruvchi boshqa dorilar bilan farmakologik himoyalash kerak (23.2-jadval).

23.2-jadval

Oshqozon va oʻn ikki barmoq ichak yarasi farmakoterapiyasi

Preparat guruhlari	Samaradorligi			
	HCl sekretsiyasini kamayishi	HCl neytrallanishi	Gastroprotektor taʼsiri	<i>Helicobacter pylori</i> ga oʻldiruvchi taʼsiri
Proton nasosini falajlovchilar Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol				
H_2 - gistamin retseptorlarni falajlovchilar Ranitidin Famotidin Nizatidin Simetidin				
M-xolinoblokatorlar				

Pirenzepin Propantelin Atropin			+	
Antatsid moddalar Magniy oksidi Kalsiy karbonat Alumin gidrooksidi			+	
Gastroprotektorlar Mizoprostol Sukralfat Karbenoksolon Vismut trikaliya disitrat				+
Antibakterial moddalar Amoksitsillin Klaritromitsin Tetratsiklin Metronidazol				

Eslatma: Asosiy ta'sirlar pushti rangda berilgan. (+)larda ba'zi bir preparatlarni qo'shimcha ta'sirlari ko'rsatilgan.

Yurakdagi N_2 – gistamin-qurilmalarining arterial qon bosimiga, yurak urishlar soniga va EKGga ta'siri kam bo'ladi. Ammo qon oqish bilan kechayotgan oshqozon yarasida simetidan tanlov dori hisoblanadi. chunki u qon bosimiga kam ta'sir qiladi.

Ba'zan ularning gipotenziv va yurakka manfiy xronotrop ta'siri bemorga individual ko'rsatkich ham bo'lib xizmat qiladi. Ularning katta bo'lmagan gipotenziv yoki bradikardiya chaqirishi to'qimalarning doriga to'yinganligini ko'rsatadi.

Farmakokinetikasi. Bular venaga tomchilab yoki bolyus (birdaniga) yuboriladi.

Ichilganda ularning biologik o'zlashtirilishi 50% (ranitidin, famotidin)dan 70% gacha (simetidin) uchun. Qon oqsillari bilan ular 15–20% atrofida bog'lanadi. Qonda eng yuqori miqdori 1–2 soatni (famotidin uchun 1–3,5 soat) tashkil qiladi. Dorilarning tarqalish hajmi o'rta hisobda 1–1.3 l/kg ga teng. Bular yo'ldosh orqali, ona sutiga ham o'tadi, shu sababli ular homiladorlik va laktatsiya davrida berilmaydi. Ranitidin va famotidin tsimetidiga nisbatan gemaentsefal

to'siqdan miyaga kam o'tadi. Qonda samarali miqdorini saqlanish vaqti tsimetidin uchun 6 soat, ranitidin uchun 8–12 soat, famotidin uchun esa 12–24 soatga teng. Shu sababli tsimetidin 4 marta (3 marta ovqatdan keyin va 1 marta kechasi), ranitidin – 2 marta (1 marta ertalib ovqatdan 30 daqiqa oldin, 1 marta kechasi), famotidin esa 1 marta uyqudan oldin beriladi.

Simetidin jigarda 50% gacha biotransfarmatsiyaga uchraydi: ranitidin esa kamroq, famotidin butunlay biotransformatsiyaga uchramaydi. SHu sababli jigar kasalligida dorini miqdorlash tartibini I va II avlod dorilari uchun o'zgartirish kerak bo'ladi. Dorilar asosan buyraklar orqali filtratsiya va kanalchalar sekretsiyasi yordamida chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 2 soatga teng. Buyrak etishmovchiligida kreatinin miqdoriga qarab miqdorlash tartibini o'zgartirish lozim.

O'zaro ta'siri. M-xolinotiklar bilan birga ishlatish mumkin. Simetidin, kamroq ranitidinni beta-adrenoblokatorlar, teofillin, bilvosita qon ivishini susaytiradigan dorilar va tinchlantiruvchilar bilan berib bo'lmaydi, chunki bu guruhdagi dorilarning miqdori ko'payib ketishi mumkin (mikrosomal fermentlar faolligini falajlash hisobiga). H₂-gistaminlitiklarni antatsidlar bilan berilganda ularning biologik o'zlashtirilishi kamayadi.

Salbiy ta'sirlari. Ko'proq simetidin ishlatilganda kuzatiladi.

Qisqa muddatlarda ishlatilganda ich ketishi, dispeptik simptomlar kelishi mumkin.

Simetidin androgen qurilmalarni falajlab jinsiy ojizlikka sabab bo'lishi mumkin, homiladorlik davrida berilsa, bola androgenital sindrom bilan tug'ilishi mumkin.

Simetidin gonadotrop gormonlar ajralib chiqishini kamaytiradi va prolaktin miqdorini ko'paytiradi, ginekomastiya, galantoreya, makromastiya va o'g'il bolalarni jinsiy o'sishdan orqada qolish belgilarini yuzaga keltiradi.

H₂-gistaminlitiklarning keyingi avlodlariga bu salbiy ta'sirlar xos emas.

Ba'zan chaqaloqlarda va qariyalarda ular gematoensefalitik to'siqdan o'tib nazoratning buzilishi, ko'zga narsalarning

qo'shaloq bo'lib ko'rinishi, bo'g'imlarda og'riq, gallutsinatsiya va talvasa xurujlari paydo bo'lishi mumkin.

Bular yana leykopeniya, trombositopeniya yoki autoimmun gemolitik anemiyaga sabab bo'lishi ehtimol.

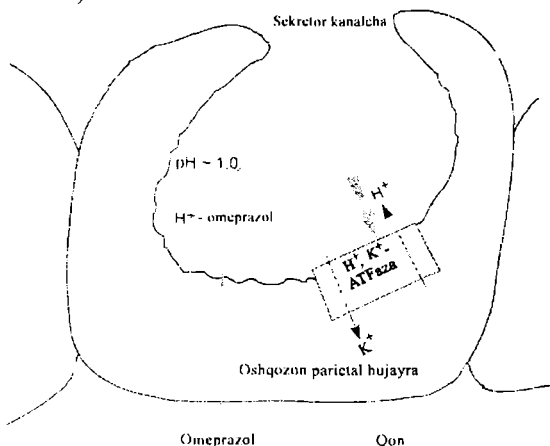
Katta miqdorlarda venaga yuborilganda qon bosimi pasayadi, yurak urishlar soni kamayadi, yurak ritmi buziladi.

Amaliyotga kiritilayotgan yangi dorilar: nizatidin (aksid, nizaks), roksatidin (altat) va boshqalar, famotidinga nisbatan kam faollikka ega. Bu dorilarni klinik tavsifi o'rganilmoqda.

Proton pompalarni falajlovchilar. Bularga omeprazol va lansoprazollar kiradi. Proton pompa o'rab oluvchi hujayra sekretor kanalchalar apikal qismida joylashgan ferment oqsili.

H^+ K^+ -ATF-azalar pompani katalitik subbirligi bo'lib, HCl ajralishi jarayonini, gidrofil sekretiya oxirgi bosqichini nazorat qiladi.

Farmakodinamikasi. Bu dorilar H^+ , K^+ -ATF-azani qaytmas darajada falajlaydi. Nativ dorilar farmakologik faollikka ega emas, o'rab oluvchi hujayralarda ular tetratsiklik faol sulfenamid hosil qiladi, bu metabolit sulfgidril guruhining H^+ , K^+ -ATF-aza joylari bilan birikadi. Ular bu qurilmalarga yuqori darajada tanlab ta'sir qiladi (23.2-rasm).



23.2-rasm. Omeprazol metabolitlarining proton nasosi oshqozon parietal hujayrasiga falajlovchi ta'siri.

(-) – falajlovchi ta'sir

Bular bazal, tungi va faollangan HCl ajralib chiqishiga ta'sir qiladi, jumladan M-xolinolitiklarga, H₂-gistaminolitiklarga ham chidamli kislota ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

Bular *Helicobacter pylori* ga bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi.

Bular ishlatilganda qonda gastrin miqdori ko'payadi, shu tufayli bularni tayinlashni antatsidlar himoyasida to'xtatilmasa, «Rikoshet» sindromi kuzatilishi mumkin.

Farmakokinetikasi. Bular venaga yoki ichishga beriladi. Kislotaga chidamsiz bo'lganligi sababli, suspenziyasi ichishga natriy gidrokarbonat bilan yuboriladi.

Dorilar o'n ikki barmoq ichakda so'riladi, biologik o'zlashtirilishi suspenziyalar uchun 50%, kapsulalari uchun – 35%. Dorilar qabul qilingach jigardan o'tib birlamchi biotransformatsiyaga uchraydi. Qariyalarda jigarning biotransformatsiyalovchi imkoniyati susayganda yoki jigar yetishmovchiligida dori shakllarining biologik o'zlashtirilishi 79% va 98% ga oshadi.

Dorilarning qondagi yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin kuzatiladi. Qon oqsillari bilan 95% gacha bog'lanadi. Tarqalish hajmi 0,34 l/kg gacha yarim chiqib ketish vaqti 30–60 daqiqa. Biroq ishqoriy muhitga ega bo'lganligi sababli o'rab oluvchi hujayralarning kislotali sekret ishlab chiqaruvchi kanalehalarida to'planib o'zining farmakodinamik ta'sirini ko'rsatadi. Shu sababli dori ta'siri uzoq – 24 soat (ba'an 3–4 kungacha) saqlanadi. Ularning sekretsiyani bunchalik uzoq to'xtatishini H⁺ K⁺-ATP-azaning qaytnas falajlanishi bilan tushuntiriladi.

Jigarda ikkilamchi biotransformatsiyaga uchrab, 100 marta kam faollikka ega bo'lgan gidroksi-metabolitlar va faolsiz sulfen hosil qiladi. 80% metabolitlari siydik orqali chiqib ketadi.

O'zaro ta'siri. Proton pompa falajlovchilarni antatsidlar bilan (antatsidlar ularni oshqozonda buzilishdan saqlaydi) va *Helicobacter pylori* ni erradikatsiya chaqiruvchilar bilan birga ishlatish tavsiya etiladi. Bular jigar MAO ferment tizimi ishini buzganligi sababli varfarin, diazepam va difeninlar bilan (to'planib qolish xavfi bor) berilmaydi. teofillin va beta-adrenoblokatorlar bilan birga berish mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Ularni ichilganda ko'ngil aynishi, bosh og'rishi va bosh aylanishi, ichak faoliyatining buzilishi, yo'tal, belda og'riq kuzatilishi mumkin.

Uzoq vaqt davomida katta dozalarda ishlatilganda karsinogenz (gipergastrinemiya yoki bakterial flora o'zgarishi, nitrit va azot, nitrozoaminlarning miqdori oshishi) kelib chiqishi mumkin.

23.1.2. Gastroduodenumda Helicobacter pylori eradikasiya chaqiruvchilar

Helicobacter pylori gram (-) spiralsimon xivchinli mikroob. Bu mikroob ko'proq oshqozonning antral qismini zararlantiradi. Mikroob ishlab chiqargan mutsinaza va ureaza fermentlari yordamida epitelilyar orasiga kirib joylashadi, bu yerga dorilarning kirishi qiyin ish.

Mikrobgaga denol, ba'zi-bir (meronidazol, amoksitsillin, doksisillin, tetratsiklinlar, furazolidon) kabi antibakterial moddalar hamda proton pompa falajlovchilari ta'sir qiladi. Ko'proq quyidagi dorilar:

1) de-nol va metronidazol; de-nol va amoksitsillin, de-nol va jozamitsin; de-nol va klaritromitsin, de-nol va doksitsiklin; omeprazol va amoksitsillin (2 dori aralashmalari);

2) de-nol amoksitsillin+metronidol (yoki furazolidon);

3) de-nol + tetratsiklin+metronidazol va omeprazol aralashmasi 2–3 hafta davomida ishlatiladi.

Yuqoridagi dorilar oshqozon shirasi kislotaligini susaytiruvchilar bilan beriladi, chunki giperatsid holat bu mikroobning o'sishiga sharoit yaratadi va mikroob yaxshi o'sadi.

Yuqoridagi dorilar aralashmasi 1 oy ichilgandan keyin mikroob ekilganda topilmasa, davolash samarali deb hisoblanadi.

23.1.3. Gastroprotektiv dorilar guruhi

Bularga de-nol, karbenoksolon, mizokrestol, sukralfat va boshqalar kiradi.

De-nol. Farmakodinamikasi. Dori vismut substratning kolloid eritmasi bo'lib, oshqozon shirasining kislotali sharoitida protein bilan birikma (kompleks) hosil qiladi. Bu kompleksning o'ziga xos xususiyati shundan iboratki, u croziv yoki yara yuzasida

nozik himoya pardasi hosil qiladi. bu himoya to'siq vodorod ionlarining qayta so'rilishiga to'sqinlik qiladi va yaraning bitishini tezlashtiradi. Bundan tashqari, de-nol oshqozon va o'n ikki barmoq ichak shilliq pardasida H₂-prostaglandin ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, ishqor sekretsiyasini va mikrotsirkulatsiyani tezlash-tiradi.

Vismut substrat kolloidi ta'sirida Helicobacter pylori hujayrasi vakuollanish va hujayra ichidagi a'zolar kondensatsiyasi hujayra qobig'i esa fragmentlanishga uchrab, bakteriyalar epiteliy bilan bog'lanish xossalarini yo'qotadi.

Dori ichilgach 30–90 daqiqadan keyin bakteriya oshqozon va o'n ikki barmoq ichak shilliq pardasidan olingan surtmada (preparatda) mikroob yo'qoladi. 3–4 hafta davolangandan keyin organizm bakteriyadan holi bo'ladi. Biroq bitta de-nolning o'zi bilan davolash hamma vaqt ham bemorning butunlay sog'ayib ketishiga olib kelavermaydi, shu sababli de-nol kimyoterapevtik dorilar bilan birga ishlatiladi.

De-nol oshqozon shirasini o'zgartirmaydi, shu sababli gipergastrinemiyaga olib kelmaydi. Ayniqsa yara qaytalanganda yaxshi ta'sir ko'rsatadi.

H₂-gistaminolitiklar va boshqa yaraga qarshi dorilarga chidamli bo'lgan gastroduodenal yaralarda, surunkali antral gastritda va yarasiz ich ketishda (dispepsiya)da bu kasalliklar rivojlanishida Helicobacter pylorining ko'payishiga katta o'rin beriladi. Dori albatta yuqori yoki saqlangan shira ishlab chiqarish sharoitida samarali hisoblanadi.

Farmakokinetikasi. De-nol tabletka yoki critma ko'rinishida ichishga beriladi. Biologik o'zlashtirilishi past. Dorining so'rilmagan qismi (95%) axlat bilan vismut sulfidi ko'rinishida chiqib ketadi. Dorining so'rilgan qismi (50%), buyraklar orqali chiqariladi. Dori 4 mahal (3 marta ovqatdan 30 daqiqa keyin va 1 marta ovqatdan 2 soat keyin) tavsiya qilinadi.

O'zaro ta'siri. De-nolning maxsus farmakologik ta'siri faqat oshqozon shirasining kislotali sharoitida kuzatiladi, shu sababli uni antatsidlar bilan ishlatilmaydi. De-nol temir va kalsiy preparatlarining so'rilishini yomonlashtiradi. Dori Helicobacter

pylori ga ta'sir qiluvchi antibakterial dorilar bilan kombinatsiyada ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Ko'ngil aynishi, qayt qilish, diareya vismut sulfidi og'iz shilliq pardasini va axlatni qora rangga bo'yashi mumkin.

Bosh og'rish, bosh aylanishi uzoq ishlatilganda – vismut ensefalopatiyasi keltirib chiqarishi mumkin.

Klinik-farmakologik ta'siriga ko'ra de-nolga ventrisol (kaliy va vismutning uchlamchi kolloidi) yaqin turadi.

Karbenoksolon (biogastron, duogastron).

Farmakodinamikasi. Chuchukmiya ildizidan ajratib olingan biologik faol toza glitsirritin kislotasidir. Mineralokortikoid va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega. Mukotsitlar eksfoliatsiyasi tezligini kamaytiradi, shuning hisobiga vodorod ionlarini neytrallovchi mutsin va bikarbonatlar hosil bo'lishini ko'paytiradi, shilliqni yopishqoqlik darajasini oshiradi.

Bundan tashqari, oshqozon shilliq pardasi qon aylanishini yaxshilaydi va lizosomal fermentlar (gidrolazalar) ajralishini kamaytiradi. Dori oshqozon shirasi kislotaliligi uncha yuqori bo'lmagan gastral yaralarda ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Dori ovqatdan 30 daqiqa oldin ichishga beriladi, yaxshi (80%) so'riladi va o'zlashtiriladi.

Duogastron – karbenoksolonning maxsus dori shakli, o'n ikki barmoq ichakda kapsuladan ajraladi va so'riladi. Dori qon plazmasida qariyb 100% qon oqsillari bilan bog'lanadi. Qonda eng yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin kuzatiladi. Tarqalish hajmi kam (0,1 l/kg).

Dori jigarda 98% gacha glukuron kislotaga efi ri hosil qilish bilan biotransformatsiyaga uchraydi. Metabolitlari (60% gacha) siydik bilan ajraladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 16 soatga teng. Sutkasiga 3 marta beriladi.

Qonda oqsil kam bo'lganda va jigar yetishmovchiligida to'planib qolish xavfi ortadi.

O'zaro ta'siri. Karbenoksolonni tiaزيد diuretiklar (natriy ushlanib qolishi kamayadi) va kaliy preparatlari (kaliy ko'p chiqib ketishi kompensatsiyalanadi) bilan ishlatish mumkin. Spirinolakton

esa kaliyni ushlab qoladigan karbenoksolon bilan retseptor uchun kurashib, uning ta'sirini kamaytiradi. Yurak glikozidlari bilan birga ishlatish ham xavfli bo'lishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Mineralokortikoid xususiyati borligi sababli shishlar va tana og'irligining ortishi, qon bosimi ko'tarilishiga, mu-shak quvvatsizligiga, ishtaha yo'qolishiga sabab bo'lishi mumkin.

Mizoprostol (sitotek)

Farmakodinamikasi. E₁-prostaglandinning sintetik analogi. Dori nosteriod va steriod yallig'lanishga qarshi davolanayotgan bemorlarda yara kasalligining oldini olish va davolashda yaxshi ta'sir ko'rsatadi.

Farmakokinetikasi. Dori ovqat vaqtida ichishga beriladi. Samarasi 30 daqiqadan keyin kuzatiladi va 3 soatgacha davom etadi. Sutkasiga 3–4 marta (oxirgi ichishni uyqudan oldin) ichiladi. Dori aslida siydik orqali chiqariladi. Buyrak kasalliklarida dori miqdori kamaytiriladi.

Salbiy ta'sirlari. Ich ketishi, qorinda og'riq, ko'ngil aynishi, arterial gipo- yoki gipertenziya, xayz ko'rishning buzilishi, homiladorlikda homila vaqtdan ilgari tushishi mumkin, terida toshma, qichishish, shish, uyquchanlik kelitirib chiqarishi mumkin.

Quyidagi dorilar (arbaprostil, rioprostil, enprostil, trimoprostil, ornoprostil va rozoprostil) o'zining klinik-farmakokinetik ko'rsatkichlari bo'yicha mizoprostolga yaqin turadi.

Bularning terapevtik doirasini torligi, ularni miqdorlashning qiyinligi amaliyotda keng ishlatishga imkon bermaydi.

Sukralfat (venter, ultsermin, ulkogant).

Farmakodinamikasi. Disaxaridlarning sulfidlangan aluminli tuzi, kimyoviy tuzilishi jihatdan geparinga o'xshash, antikoagulant ta'sirga ega bo'lmagan dori.

Sukralfat gastroprotektor ta'siri kislota, pepsin va o't kislotalarining qitqlovchi ta'siridan saqlaydigan himoya qatlami hosil qilishiga asoslangan. Dorining bu ta'siri oshqozonning kislotali muhitida manfiy zaryadli pastasimon qavat hosil qiladi, bu qavat musbat xususiyatli eroziya sathidagi oqsil radikallari bilan bog'lanib, yara sathini himoya qiladi. Bu qavat oshqozonda 8 soatgacha, duodenumda – 4 soatgacha saqlanadi.

Bundan tashqari, sukralfat prostaglandin tizimini faollab pepsin va safro kislotalarini soʻrib oladi.

Sukralfat croziya va yaraning oshqozonda bitishiga yordam beradi, kasallik simptomlarini kamaytiradi va kasallikning oldini oluvchi yengil taʼsir koʻrsatadi.

Farmakokinetikasi. Dori ovqatdan oldin va kechasi ichiladi. Tabletkaga chaynamay yutiladi va oʻzgina suv bilan ichiladi. Biologik oʻzlashtirilishi past. buyrak yetishmovchiligida aluminiy qonda toʻplanishi mumkin. Sutka davomida 4 marta ichiladi.

Oʻzaro taʼsiri. Sukralfat bilan birga ichilgan tetratsiklinlar, difenin, digitoksin va simetidinning biologik oʻzlashtirilishi kamayishi mumkin. Shu sababli bu dorilar orasidagi qabul vaqti 2 soatdan kam boʻlmasligi kerak.

Antatsidlar bilan ishlatish mumkin, biroq bular sukralfatdan kamida bir soat keyin berilgani maʼqul.

Salbiy taʼsirlari. Ichak ishi faoliyatining buzilishi (ich qotishi), ogʻiz qurishi:

– kamroq, koʻngil aynishi, oshqozon sohasida yoqimsiz sezgi va terida qichishish kuzatiladi.

23.1.4. Reparantlar. Bu guruhga croziya – yara sathining bitishini tezlashtiradigan moddalar kiradi.

Bular kasallik koʻzgʻalish davri toʻxtatilgach yoki davolash samarasiz boʻlgan, uzoq bitmaydigan yaralarda, ayniqsa qariyalarda ishlatiladi.

Ularning mexanizmi aniq oʻrganilmagan, ular oqsil sintezini koʻpaytiradi, hujayralar boʻlinishini, boʻsh radikallarni kamaytiradi, mikrotsirkulatsiyani yaxshilaydi, lizosom fermentlari ajralib chiqishini kamaytiradi.

Bular faqat yara kasalligini emas, balki qiyinlik bilan bitadigan yaralarda, kuyishda, sovuq urganda, transplantatsiyada, suyak singanda, neyroqumoral tizimni faollaydi. Eritro- va leykopoezni kuchaytiradi.

Bularga metiluratsil, pentoksil, etadenlar kiradi. Bu preparatlar proteinlar sintezini yaxshilaydi. Ularning terapevtik samarasi nuklein almashinuviga taʼsiri bilan tushuntiriladi.

Reparantlar sifatida **anabolik steroidlar** keng ishlatiladi (metandrostenolon, retabolil va boshqalar). Bularning gormonal xususiyati kam, anabolitik ta'siri bor.

Bular ishlatilganda azot almashinuvi musbat ko'rinishga o'tadi, ishtaha kuchayadi, siydikchil, kaliy, oltingugurt, fosfor ajralib chiqishi kamayadi. Bularni bemor olayotganda oqsil, vitaminlar, mineral muvozanati yaxshi bo'lishi shart.

Bular ishlatilganda ularning (androgen) ta'siri bilan tushuntiriladigan xayz ko'rishning buzilishi, ovozning dag'allashuvi, girsutizm, xolestatik sariqlik kuzatilishi mumkin.

Nosteriod tuzilishiga ega bo'lgan metabolitik jaryonlarni kuchaytiruvchilarga kaliy oratat, ATF preparatlari kiradi.

Reparant sifatida oblepixa va na'matak moyi ham ishlatiladi. Ular karotinga, karotinoidlarga, E va F vitaminlariga boy moddalar bo'lib, reparatsiyani kuchaytiradi.

Yuqorida nomi keltirilgan dorilarning yarani bitiruvchi ta'siri hujjatlashtirilmagan, shu sababli ularning bu ta'siriga baho berishda ehtiyotkorlik zarur.

Yaraga qarshi dorilar samaradorligini va xavfsizligini kuzatish.

1. Laboratoriya usullari: oshqozon shirasi kislotaliligini aniqlash (fraksion zondlash, pH-metriya); *Helicobacter pylori* ni topish; qon, siydik hamda axlat ko'rsatkichlari: qonda kaliy va natriy miqdorini aniqlash; ishqoriy fosfazani va osteokaltsitonin miqdorini aniqlash.

2. Paraklinik usullar: oshqozonni qayta rentgenografiya qilish (davolashdan 4–6 hafta o'tgach); fibrogastroskopiya; UZL rentgenda osteoporozni aniqlash.

3. Klinik usullar: bemor ahvolini kuzatish (og'riq, zardaning yo'qolishi, ko'ngil aynishining yo'qolishi, qayt qilishning qolishi) va dorilarning salbiy ta'sirini aniqlash.

23. 2. Ovqat xazmini yaxshilovchi ferment dorilari

Ovqat xazmini yaxshilovchi ferment dorilari ovqat xazm qiluvchi shira ishlab chiqaruvchi bezlar faoliyatining yetishmovchiligida ishlatiladi, bular ma'lum darajada ovqat xazm buzilishi jarayonini mo'tadillashtiradi.

Oshqozon shira ishlab chiqarish faoliyatining yetishmovchiligidagi, tabiiy oshqozon shirasi yoki uning oʻrnini bosuvchi sunʼiy oshqozon shirasi. asidin-pepsin (betatsid) va boshqa dorilar ishlatiladi. Bu dorilar oshqozon axiliyasi bilan bogʻliq boʻlgan dispeptik buzilishlar, ich ketish, kekirish va boshqa belgilarni yoʻqotadi. Bemor oshqozon shirasida pepsin miqdori yetarli boʻlsa, lekin xlorid kislotasi yetishmasa yoki kam boʻlsa, bunday holatlarda suyultirilgan xlorid kislotasi tavsiya etish bilan cheklanish mumkin.

Bu dorilarni ishlatish oshqozon shirasining oʻn ikki barmoq ichakka oʻtishini moʻtadillashtiradi, dispeptik va ich ketish hodisalarini yoʻqotadi.

Oshqozon shirasi va suyultirilgan xlorid kislotasini oshqozonning shira ishlab chiqarish faoliyatining yetishmovchiligi boʻlgan surunkali atrofik gastrit (axiliya, axlorgidriya), kamqonlikni davolashda temir dorilari bilan birga ularning soʻrilishini yaxshilash maqsadida, shuningdek, kamquvvat, ishtahasi yoʻq bemorlarning ishtahasini yaxshilash uchun tavsiya etiladi.

Oshqozon va oʻn ikki barmoq ichak yaralari, qiziloʻngachning peptik yarasi, reflyuks ezofagit, eroziv gastritlarda tavsiya etilmaydi.

Oshqozon osti bezining sekretor faoliyatining yetishmovchiligida pankreatin, festal, panzinorm va boshqa dorilar tavsiya etiladi.

Suyultirilgan xlorid kislotasi. 1 ulush suv va 2 ulush xlorid kislotasidan tashkil topgan. Bir stakan suvga 10–15 tomchidan ovqatdan oldin 4 mahaldan tavsiya etiladi. Bolalarga ishtahasini yaxshilash va tez-tez qusganda gipoxloremiyaning oldini olish uchun tavsiya etiladi.

Tabiiy oshqozon shirasi. Oshqozon shirasining hamma fermentlarini saqlaydi va 0,5 foiz xlorid kislotasi bor. Axiliyada, gipo va anatsid holatlarda 1–2 qoshiqdan ovqatlanish vaqtida ichish uchun tavsiya etiladi.

Pepsin. Proteolitik ferment, choʻchqa oshqozonining shilliq pardasidan olinadi. Oshqozon shira ishlab chiqarish faoliyatini pasayganda, odatda 3 foizli xlorid kislota bilan birgalikda 0,2–0,5 g miqdorida ovqatlanishdan oldin yoki ovqatlanish vaqtida ichish uchun tavsiya etiladi.

Asidin-pepsin (betatsid, asipepsol). 1 ulush pepsin va 4 ulush betain gidroxloriddan tashkil topgan. Betain gidroxlorid oshqozonda

gidrolizlanib pepsinni faollashtirish uchun zarur bo'lgan erkin xlorid kislotasini hosil qiladi. Axiliya, gipo- va anatsid holatlarda 0,5g dan 3 mahal ovqatdan oldin Bir stakan suvda eritib ichiladi.

Abomin. Buzoq oshqozoni shilliq pardasidan olingan ferment saqlovchi dori. Axiliya va oshqozon-ichak tizimining fermentlari yetishmovchiligida 1-3 tabletkadan 3 mahal ovqat vaqtida ichiladi.

Pankreatin. Qoramol oshqozon osti bezidan olingan. Asosan, tarkibida tripsin va amilaza bor. Axiliyada, oshqozon osti bezi faoliyatining yetishmovchiligida, jigar kasalligida, surunkali enterokolitlar bilan bog'liq bo'lgan ovqat xazm qilishning buzilishida tavsiya etiladi. Ovqatlanishdan oldin 1 donadan 3 mahal ichiladi.

Panzinorm-forte. Oshqozon osti bezining ekstrakti.

Pankreatin, lipaza, amilaza, tripsin, ximotripsin va o'tning quruq ekstraktidan tashkil topgan. Panzinorm ovqat xazm qilish fermentlarini kuchaytiradi, surunkali atrofik gastritda, ferment ishlab chiqarish faoliyati pasaygan surunkali pankreatitda, gastroduodenitda, enterokolitda, surunkali gepatitda, xoletsistitda, oshqozon, oshqozon osti bezi, jigar va ichaklarda qilingan operatsiyalardan keyin 1–2 donadan 3 mahal ichish uchun tavsiya qilinadi. 23.1-jadvalda ko'p ishlatiladigan dorilarning ferment tarkibi va faollik darajasi keltirilgan.

23.1-jadval

Ovqat xazmini yaxshilovchi ferment dorilarning tarkibi va faolligi

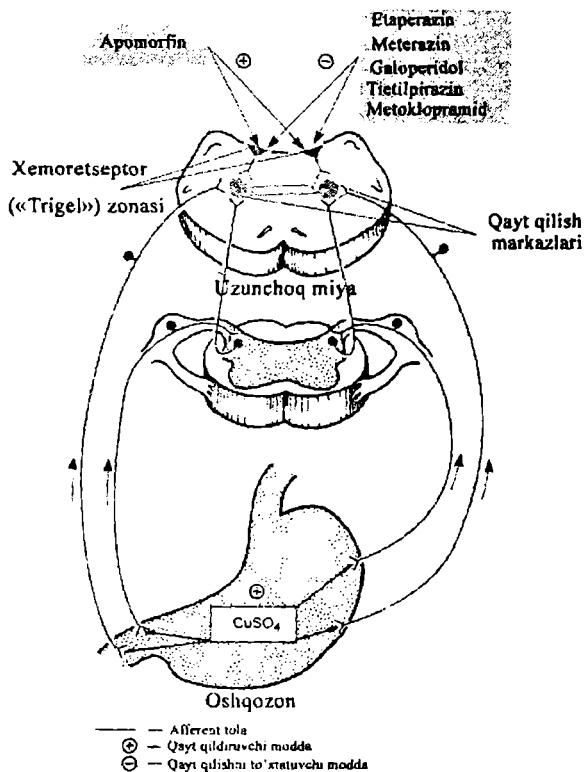
Dorilar nomi	Dorining ferment tarkibi va faolligi
Abomin	Proteolitik fermentlar yigindisi 0,2 (50000 TB) pepsin, asidin (xlorid kislota chiqaradi)
Asidin-pepsin	200 mg pankreatin, 50 mg gemitsellyuloz, 25 mg safro ekstrakti
Digestal	150 mg pankreatin, 4200 TB amilaza, 3500 TB lipaza, 250 TB proteazalar
Mezim-forte	50 mg bromelin, 150 mg pankreatin, 25 mg digidroxol kislota, oksixinolinlar.
Meksaza	600 ME lipaza, 450ME tripsin, 1500ME ximotripsin.
Panzinorm	7500 ME amilaza, aminokislotalar, safro ekstrakti
Pankreatin	amilaza+tripsin, 0,5g(12,5TB)
Festal	lipaza, amilaza 10TB dan, 15 TB proteazalar, 25 mg safro ekstrakti

Festal, digestal, mezim dorilari ham panzinorm ishlatiladigan kasalliklarda tavsiya qilinadi.

23. 3. Oshqozon-ichak tizimi harakat faolligi buzilganda ishlatiladigan dorilar

Qustiruvchi dori vositalari

Qustiruvchi dorilarni oshqozondan zaharli moddalar (benzin, kerosin, skipidar, kislotalar va ishqorlar)ni va sifatsiz ovqat mahsulotlarini zudlik bilan chiqarib tashlash zarur bo'lgan holatlarda ishlatiladi. Hozirgi paytda qustiruvchi modda sifatida odatda apomorfın gidroxlorid va kamdan kam hollarda mis sulfat ishlatiladi (23.3-rasm).



23.3-rasm. Qustiruvchi va qusishga qarshi dorilarning ta'sir yo'nalishi.

Apomorfın gidroxlorid. Morfınni xlorid kislotasi bilan qizdirish yo`li bilan olinadi.

Farmakodinamikasi. Apomorfın gidroxlorid uzunchoq miyada triger zonalaridagi dofaminergik qurilmalarni qitiqlaydi, u neyronlardan chiqqan impulslarning qusish markaziga boradi va uning faolligini oshirib qusishni keltirib chiqaradi. Ayrim hollarda apomorfınning o`zi qusishni keltirib chiqaradi, shuningdek, bosh miyaning boshqa tizimlarini tinchlashtirishi, yuzaki va chuqur uyqu chaqirishi, nafasni siyraklashtirishi, qon bosimini pasaytirishi mumkin. Yuqorida sanab o`tilgan belgilar bolalarda, ayniqsa, yosh bolalarda ko`proq uchraydi va shu sabab yosh bolalarda apomorfın ishlatilmaydi. Katta yoshdagi bolalarda juda ehtiyot bo`lib ishlatish kerak. Kollapsning oldini olish uchun apomorfın efedrin bilan birga qo`shib yuboriladi. Apomorfınning antidoti bo`lib nalorfın hisoblanadi. Narkoz vaqtida uyqu dorilari ta`sirida apomorfın qusish markaziga ta`sir qilmaydi.

Farmakokinetikasi. Apomorfın oshqozon-ichak yo`lidan juda yomon so`riladi, shuning uchun ham dori teri ostiga yuboriladi. Apomorfın jigarda glyukuronidlar hosil qilib parchalanadi. 4 foizi buyraklar orqali o`zgartmagan va metabolitlar holida chiqib ketadi.

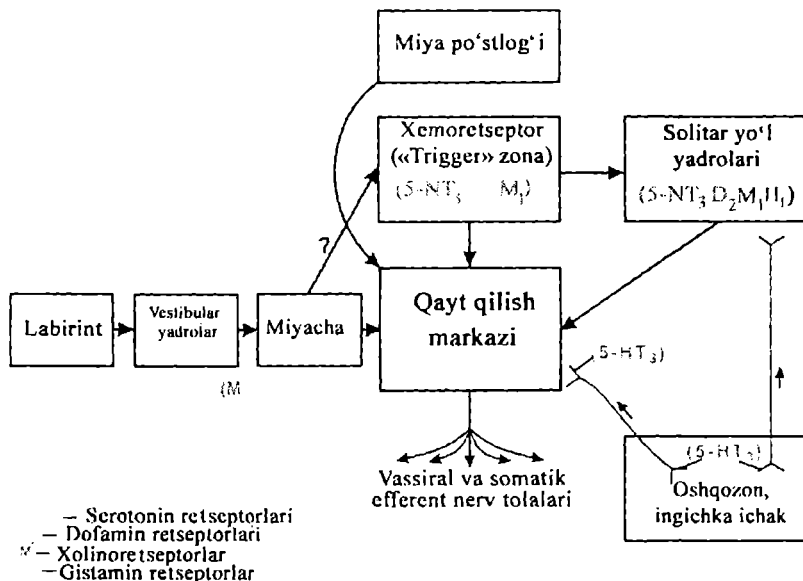
Ishlatilishi. Preparat 0,2–0,5 ml dan teri ostiga yuboriladi. Bolalarda (5 yoshdan oshgan) 0,07 mg/kg hisobidan, o`rta hisobda 1%li eritma 0,1–0,25 ml dan teri ostiga yuboriladi. Teri ostiga yuborilganda ta`siri 4–5 daqiqa (20–15 daqiqa)dan so`ng boshlanadi. Agar bemor qusmasa, preparatni qayta yuborish mumkin emas, chunki uning qusish markazi va markaziy asab tizimining boshqa tizimlariga susaytiruvchi ta`siri kuchayib ketadi.

Qusishni qoldiruvchi dori vositalari

Qusishni qoldiruvchi xususiyati neyroleptiklarda (aminazin, etapirazin, triptazin), antigistamin moddalar (dimedrol, diprazin)da markaziy asab tizimining faoliyatini, shu jumladan qusish markazini susaytiruvchi moddalar bor. Ammo bu moddalarni uzoq muddatga tavsiya etishga ularning susaytiruvchi, uyqu chaqiruvchi xususiyatlari xalal beradi.

Metoklopramid (serukal, reglan)

Farmakodinamikasi. Taʼsir mexanizmi boʻyicha dofaminlitiklarga kiradi. Koʻproq uzunchoq miyaning xemoretseptor zonasiga taʼsir koʻrsatadi (23.4-rasm).



23.4-rasm. Qayt qilish markazi faolligini boshqarishda qatnashuvchi mediatorlar tizimi.

Qiziloʻngach mushaklarining tonusini oshiradi, ovqat massasi-ning oshqozondan ingichka ichakka oʻtishini tezlashtiradi. Lekin yoʻgʻon ichakning harakatiga taʼsir qilmaydi, ich ketishga (diareya) olib kelmaydi. Qusishni qoldiruvchi dorilar siklofosfan, yurak glikozidlari ishlatilganda dorilar keltirib chiqaradigan koʻngil aynishi va qusishning oldini olishda keng qoʻllaniladi. Bu dorilarni antatsidlar, xolinolitiklar, gistaminolitiklar bilan birgalikda ishlatish mumkin.

Farmakokinetikasi. Serukal oshqozon-ichak yoʻlidan tez va butunlay soʻriladi. Qon zardobidagi eng yuqori miqdori 30–120 daqiqalarda hosil boʻladi. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. 20 foizi siydik bilan oʻzgarmagan holda ajraladi. Yarim chiqish

davri 2,5–3 soat. Ovqat hazm qilish tizimining faoliyatiga ta'sir qilish vaqti 20–40 daqiqa. Oshqozondagi ovqat massasining ichakka o'tish vaqtini 3 soatga tezlashtiradi. Qusishga qarshi ta'sirining davomiyligi 12 soat va undan ko'proq bo'lishi mumkin.

Ishlatilashi. Dori oshqozon operatsiyasidan keyingi atoniyada, toksemiyada (virusli infeksiya, uremiya), nur bilan davolash davrida kelib chiqqan qusishlarga davo qilishda ishlatiladi. Shuningdek, oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yaralarini kompleks davolashda, surunkali gastritlar, o't yo'llari va ichak diskineziyalarida, meteorizm va boshqalarda qo'llaniladi. Dori 1/2–1 donadan kuniga 3 mahal yoki 1–2 choy qoshiqdan 3 mahal ovqatlanishdan oldin ichiladi. Zarurat tug'ilgan hollarda muskul orasiga yoki venaga 1–2 ampulada yuboriladi.

Salbiy ta'sirlari. Scrupal ishlatilganda salbiy ta'sirlar kuzatilmaydi. Ayrim hollarda katta yoshdagi bolalarda bosh, bo'yin va qo'l muskullarida giperkinetik harakatlar kuzatilishi mumkin. Bunday salbiy ta'sirlarini kofein yuborish bilan yo'qotish mumkin.

Tropisetron (navoban). Farmakodinamikasi

Dori periferik (hazm tizimi) va markaziy (uzunchoq miya sohasi) serotonin sezuvchi qurilmalarini falajlaydi.

Farmakokinetikasi. Dori venaga yuboriladi va ovqatdan 1 soat oldin suv bilan ichiladi. Ichilgach dorining qondagi eng yuqori miqdori 3 soatdan keyin kuzatiladi. Dorining chiqib ketishi turli bemorlarda turlicha bo'ladi. Biotransformatsiya yuqori bo'lgan individlarda dorining 8% ga yaqini siydik orqali o'zgarman holda ajraladi, 70% ga yaqini esa kam farmakologik faollikdagi metabolitlar ko'rinishida chiqib ketadi. Sekinlik bilan metabolizmga uchraydigan individlarda dorining ko'proq qismi siydik orqali o'zgarman holda chiqariladi.

Dori ta'siri 24 soat davomida saqlanadi, shu sababli sutkasiga 1 marta, birinchi kuni venaga, keyingi kunlari ichishga beriladi.

O'zaro ta'siri. Jigar ferment tizimi induktorlari fenobarbital, difenin, rifampitsin va boshqalar tropisetronning qondagi miqdorini kamaytiradi. Sitostatiklar bilan birga yuborilganda sitostatiklar miqdorini ko'paytirish tavsiya qilinadi.

Salbiy ta'sirlari. Bosh og'rihi, ich qotishi, kamroq – bosh aylanishi, quvvatsizlik, qorin bo'shlig'ida og'riq, ich ketishi, aminotransferazalar faolligini oshishi, kollaps, yurakning to'xtab qolishi, ko'rish gallutsinatsiyalari uchrashi mumkin.

Ishlatilishi. Kimyoterapiya davrida uchraydigan ko'ngil aynishi va qayt qilishni to'xtatish, jarrohlik operatsiyalaridan keyingi ko'ngil aynishi va qayt qilishning oldini olish va davolashda tavsiya qilinadi.

O'zining klinik-farmakologik tavsifi bilan tropiseptolga yaqin turadigan ondansetron (zofran) hisoblanadi, biroq bu dori sutkasiga 3-4 marta beriladi, faolligi biroz kamroq.

23. 4. Ichni suruvchi dori vositalari

Bu dorilar ichak bo'tqasining siljishini kuchaytirib, yumshatib, ich yurishini osonlashtiradi. Ichni yumshatuvchi dorilar asosan yo'g'on ichak atoniyasi va uning qisqarishlarining susayishi bilan bog'liq bo'lgan qabziyatlarda va shuningdek, ichakni tezda tozalash zarur bo'lgan holatlarda (zaharlanishda, rekto- yoki kolonoskopiyaga tayyorlashda) ishlatiladi. Ammo ichni yumshatuvchi dorilarni tavsiya etishdan oldin qabziyat kelib chiqish sabablarini aniqlash va shundan keyingina ichni yumshatuvchi dorilar tavsiya etish kerak. Qabziyatning sabablari umumiy va mahalliy bo'lishi mumkin, ularni maxsus davolamasdan ichni yumshatuvchi dorilar ishlatish samarasiz va hatto zararli bo'lishi ham mumkin.

Ta'sir mexanizmiga ko'ra, ichni yumshatuvchi dorilar shartli ravishda quyidagi 4 guruhga bo'linadi:

1. Kimyoviy yo'l bilan ichak shilliq pardasi retseptorlarini qitqilab reflektor ravishda ichak harakatini kuchaytiruvchilar.
2. Ichaklarda suyuqlikning so'rilishini qiyinlashtiruvchilar.
3. Axlal massasining mexanik siljishini yengillashtiruvchilar.
4. Yo'g'on ichak retseptorlarini mexanik va kimyoviy yo'l bilan qitqilovchilar va asosan to'g'ri ichak orqali kiritiluvchilar.

Birinchi guruhdagi dorilarga antraglikozidlar tutgan o'simliklar (itjurnut mevasi, sabur), fenoltalein, izofenin va boshqalar kiradi. Antraglikozidlar oshqozon va ingichka ichak

harakatiga ta'sir qilmaydi, lekin ovqatni hazm qiluvchi fermentlar va bakteriya fermentlari ta'siri ostida asta-sekin parchalanadi. Yo'g'on ichakda antraxinonning eng yuqori miqdori to'planadi va shu yerda uning asosiy ta'siri boshlanadi. Antraglikozidlar tutuvchi ichni yumshatuvchi dorilarning ta'siri ular ichilganda 8–10 soat o'tgandan so'ng boshlanadi. Surgi dorilarning katta miqdorlari qorin sohasida og'riq, kuchanishga (tenezm) sabab bo'lishi mumkin. Buning oldini olish uchun ularning miqdorini to'g'ri tanlash va miqdor katta bo'lsa, uni 2–3 ga bo'lib qabul qilish kerak.

Ichni suruvchi o'simlik dorilarini emizikli ayollarda, jigar va buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarda ehtiyot bo'lib ishlatish kerak.

Fenolfalein va izofenin ta'sir mexanizmi va uning ko'rinishi bo'yicha antraglikozidlardan deyarli farq qilmaydi. Ular ham asosan ichak harakatiga ta'sir ko'rsatadi. Izofenin boshlang'ich faol ta'sir qiluvchi qismi, izofenin ichakda parchalanishidan hosil bo'ladigan dioksifeniliziatindir. Ichni yumshatuvchi ta'siri 8 soatdan so'ng boshlanadi. Fenolfalein va ozroq darajada izofenin uzoq vaqt ishlatilganda buyrak parenximasiga qitqlovchi ta'sir ko'rsatadi. Ishqorli muhitda fenolfalein siydikni qizil rangga bo'yaydi.

Ikkinchi guruhga tuzlar, natriy va magniy sulfat, mineral suvlar (tarkibida ko'p miqdorda natriy va magniy tuzlarini saqlovchi) va tarkibida ko'p miqdorda natriy sulfat bo'lgan karlovar tuzi kiradi.

Tuzlar ichak devorlari orqali yomon so'rilganligi tufayli suv, ovqat va suyuqliklarning so'rilishiga qarshilik ko'rsatadi. Shu bilan birga tuzlarning gipertonik eritmaları ichak bo'shlig'ida suvning so'rilishini va bundan tashqari, oshqozon va ichak bezlari sekretsiyasini kuchaytiradi. Natriy sulfatning gipo- va izotonik eritmaları oshqozon sekretsiyasini susaytirishi mumkin. Ichaklarda to'plangan suyuqlik ichak retseptorlarini mexanik ravishda qitqqlab ichak harakatini kuchaytiradi. Sulfatning ichni yumshatuvchi ta'siri ichak bo'shlig'ida hosil bo'ladigan sullidga ham bog'liq. Magniy tuzlarining ichni yumshatuvchi ta'sirini ichaklarda hosil bo'ladigan, erimaydigan magniy sovunlari kuchaytiradi. Tuz surgilar ichaklarning hamma bo'limlarida ham ta'sir qiladi.

Ichak infeksiyalarida, zaharlanishda ovqat mahsulotlari va zaharlarning soʻrilishiga qarshilik koʻrsatish maqsadida tuzli ichni suruvchilar katta miqdordalarda ishlatiladi. Tuzli surgilar taʼsirining boshlanishi ularning miqdoriga bogʻliq: 5-foizli gipertonik eritmasi 1–3 soat ichida, izotonik va gipotonik eritmalari 10–15 soat ichida taʼsir qiladi. Ularni odatda nahorga ishlatiladi. Tuz surgilarini uzoq vaqt ichib boʻlmaydi, chunki ular ichakda yalligʻlanishni kuchaytirishi yoki keltirib chiqarishi mumkin.

Magniy sulfat. Surgi sifatida kattalar uchun kechqurun yoki ertalab nahorda 10–30 g dan Bir stakan qaynatilgan suvda eritib ichishga, bolalarda esa har bir yoshiga 1 g miqdorda tavsiya etiladi. Asosan oʻtkir qabziyatda va zaharlanishda tavsiya etiladi. Baʼzan surunkali qabziyatlarda 20–30 foizli eritmasi 100 ml miqdorida klizma yoʻli bilan yuboriladi.

Natriy sulfat. Kattalarda tana ogʻirligiga qarab 15–30 g ertalab nahorda Bir stakan qaynatilgan suvda eritib, 1–2 stakan suv bilan ichiladi. Bolalarda har bir yoshiga 1g miqdorida tavsiya etiladi.

Uchinechi guruhdagi ich yumshatuvchilarga asosan yogʻlar – kanakunjut, bodom, oʻsimlik va baliq yogʻlari kiradi. Bu yogʻlar ichaklarda parchalanmaydi va soʻrilmaydi (vazelin) yoki qisman parchalanadi (kanakunjut, bodom, oʻsimlik, baliq yogʻlari). Ularning koʻpchiligi ichak fermentlari bilan munosabatda boʻlib, ichak retseptorlarini qitqlovchi sovunlar hosil qiladi. Ular axlat massalarini yumshatadi va ichak devorini yogʻlab axlatning ichakda siljishini osonlashtiradi. Bu dorilar ertalab nahorda qabul qilinadi, taʼsiri 2–6 soat ichida kuzatiladi. Yengil ichni yumshatuvchilar surunkali qabziyatda va ayniqsa, paraproktitda bemorlarga tavsiya qilinadi.

Vazelin moyi 1–3 osh qoshiqdan tavsiya etiladi. Uzoq vaqt ishlatilganda yogʻda eruvchi vitaminlarning ichakdan soʻrilishini kamaytirishi mumkin.

Kanakunjut moyi kattalarga 15–30 g dan, bolalarga 5–15 g dan ichish tavsiya etiladi.

23. 5. Ichni qotiruvchi dori vositalari

Bu guruhga xolestiramin, aktivlangan koʻmir, loperamid, difenoksiltilar kiradi. Bular mikrobsiz ich ketishlarda (ovqat

buzilishi, ruhiy qabziyat buzilishidan kelib chiqqan) ich qotishlarda tavsiya qilinadi. Mikroblar chaqirgan ich qotishlarda antibakterial dorilar bilan birga beriladi.

Xolestiramin. Ichak bo'shlig'ida safro kislotalari va mikroob endotoksinlari bilan kompleks hosil qiladigan anion almashtiruvchi **katron**. Dori yuqoridagi omillar chaqiruvchi ingichka ichak sekretsiyasini kamaytiradi. Dori ichishga beriladi. Xolestiramin safro kislotalarini biriktirib olib, moylar va moylarda eruvchi A, D, E va K vitaminlari so'rilishini buzadi.

Aktivlangan ko'mir o'z sathiga zaharlarni va gazsimon moddalarni so'rib oluvchi xususiyati bo'lgan hayvon yoki o'simliklardan olinadigan modda.

Suvga aralashtirilib kuniga 3–4 marta ichishga buyuriladi.

Turli zaharlardan zaharlanganda so'rib oluvchi sifatida ishlatiladi.

Boshqa dorilarni ham so'rib olib, ularning ta'sirini kamaytiradi.

Uzoq ishlatilganda organizmning vitaminlar bilan ta'minlanishini buzadi. Axlatni qora rangga bo'yaydi.

I.iperamid (imodium). Dori analgetik og'riq qoldiruvchilarga o'xshaydi, ammo og'riq qoldiruvchi ta'siri kam. Dori oshqozon-ichak tizimidagi opiatlarga sezuchan qurilmalarni faollashtiradi va ichak vorsinkalari (qilchalari) sekretsiyasini va so'rilishini kamaytiradi, ichak reflekslarini susaytiradi, ichak harakatini faollashtiradi.

Ichishga tayinlanadi, surunkali ich qotishlarda 1-6 marta-gacha beriladi. Dori gematoentisefalitik to'siqdan yomon o'tadi. Atropin va boshqa m-xolinolitiklar bilan berilmaydi.

Dori uzoq ishlatilganda ich qotishi, ko'ngil aynishi, bosh aylanishi mumkin. 3 yoshgacha bolalarda uyquchanlik va nafasni buzishi mumkin. Zaharlanish belgilari morfından zaharlanishga o'xshaydi. Davolash uchun nalokson beriladi.

Klinik-farmakologik tavsifi jihatidan difenoksilat (reasek) lopecramidga yaqin turadi.

23.6. Safro suyuqlig'ini haydovchi va gepatoprotektor dori vositalari. Safro haydovchi dorilar

Ko'pgina dorivor moddalar safro (o't) haydash xususiyatiga ega. Bu dorilar kelib chiqishiga ko'ra, o'simliklardan olingan va

sun'iy yo'l bilan olingan bo'lishi mumkin. Bu dorilar safro suyuqlig'i hosil bo'lishini kuchaytiradi va uning o'n ikki barmoq ichakka quyilishini ta'minlaydi.

Safro haydovchi dorilar o't suyuqlig'ini hosil bo'lishini va o'tning ichakka ajralib chiqishini kuchaytiruvchilarga bo'linadi.

Safro hosil bo'lishini kuchaytiruvchilar (xolesekretiklar). Haqiqiy xolesekretiklar jigardagi sekretor va filtratsiya jarayonlariga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Ularning qo'llanilishi safroda xolatlar miqdorining ko'payishiga va o'tni to'planib qolishini kamayishiga olib keladi. O't yo'llarida o'tning oqishini kuchayishi, infeksiyaning yuqoriga ko'tarilishi, yallig'lanish jarayonining tezligini kamaytiradi. Xoleretiklar yog'da eruvchi vitaminlarni ichakdan so'rilishini yaxshilaydi.

Xoleretiklar surunkali gepatit, xolesistitlar, xolangit, sirroz (astsit bilan kechadigan), o't pufagi va o't yo'llari operatsiyalarida ishlatiladi.

Degidroxol kislotasi (xologon). O't haydovchi ta'siri 20–30 daqiqadan so'ng boshlanadi, eng yuqori ta'siri esa qabul qilingandan so'ng 2 soat davomida kelib chiqadi.

Dexolin ta'siri jihatidan degidroxol kislotasidan farq qilmaydi. Bu dori assit bilan kechadigan jigar sirrozida, surunkali gepatit, xolangit va xolesistitlarda ishlatiladi. Dorining 5 foizli eritmasi 5–10 ml miqdorda kuniga 1 marta venaga yuboriladi.

Dexolin va xologon mexanik sariqlikda, jigarning o'tkir sariq distrofiyasida, o'tkir gepatitda tavsiya etilmaydi.

Alloxol tarkibidagi quruq o't hisobiga safro ishlab chiqishini kuchaytiradi. Alloxol ichaklarda bijig'ish jarayonini pasaytiradi, ichak harakatini kuchaytiradi. Dori surunkali xolesistitda, xolangiogepatitda, sirrozda tavsiya etiladi. Dori 1–2 donadan kuniga 3 mahal 2–3 hafta davomida ichiladi.

Xolenzim va alloxol bir biridan deyarli farq qilmaydi, yuqorida ko'rsatilgan miqdorlarda qabul qilinadi.

Xoletsin. Tarkibi natriy xoleinat (75 foiz) va lesitin (25 foiz) dan iborat bo'lib, o't kislotasi tuzlari, yog' kislotalari bilan birgalikda lesitinning suvda erishiga sabab bo'ladi. lesitin ichakdan so'rilib jigarga boradi va u yerda xolesterinni erituvchi va uning

cho'kib qolishiga qarshilik qiluvchi xolein kislotalarining ta'sirini kuchaytiradi. Bu esa o'z navbatida toshlar hosil bo'lishining oldini oladi. Xoletsin 1–2 donadan kuniga 3 mahal ovqatdan 15–20 daqiqa oldin 2–3 hafta davomida ichiladi.

Sun'iy sintez qilingan safro haydovchi dorilarga oksafenamid, sikvalon, nikodinlar kiradi. **Oksafenamid** 0,25–0,5 g dan 3 mahal 10–15 kun davomida tavsiya etiladi.

Sikvalon 0,1 g dan 3 mahal 2–3 hafta davomida tavsiya etiladi, sikvalon o't haydovchi va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega.

Nikodin 0,5–1 g dan 3 mahal tavsiya etiladi. Davolash 2–4 hafta davom etadi. Nikodin o't haydovchi va antimikrob ta'sirga ega. Nikodin organizmda bakteriotsid va bakteriostatik ta'sir ko'rsatuvchi formaldegid va jigar faoliyatini yaxshilovchi niktin kislotasiga parchalanadi. Surunkali xolesistit va o't yo'llarining diskineziyasida tavsiya etiladi. O't yo'llarining surunkali yallig'lanishi, gastrit va kolit bilan kechadigan bemorlarga nikodinni tavsiya etish maqsadga muvofiqdir.

Tibbiyot amaliyotida sun'iy o't haydovchi dorilar bilan bir qatorda o't haydovchi o'simliklar ham keng qo'llanilmoqda. Hozirgi vaqtda 100 dan ortiq o't haydovchi ta'siriga ega bo'lgan dorivor o'simliklar mavjud. O'simliklar tarkibidagi qaysi modda o't haydovchi ta'sirga ega ekanligi aniqlangan emas. O'simliklarning xoleretik xususiyati birinchi navbatda ulardagi elir moylari, smola, flavonlar va fitosteronlar, shuningdek, ba'zi vitaminlar borligi bilan bog'liqdir. O'simliklardan tayyorlangan damlamalar jigarning faoliyatini kuchaytiradi va yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi.

Oddiy zirk (барбарис обыкновенный). Zirk barglaridan tayyorlangan spirtli tindirma 25–30 tomchidan 3 mahal ichish uchun tavsiya etiladi. Davolashning davomiyligi 2–3 hafta. Tindirmani homiladorlik davrida va tuxumdonlar faoliyatining buzilishi bilan bog'liq bo'lgan qon ketishlarda ishlatish taqiqlanadi. Zirk alkaloidlaridan berberin xolesekretik xususiyatga ega.

Berberin sulfat. O't haydovchi, dori yo'llari diskineziyasi bilan bog'liq xolesistitlarda, toshli xolesistitlar qaytalanish davri

orasida ishlatiladi. Kasallikning kechishiga qarab va bemor tana og'irligini hisobga olib 5 mg dan 20 mg gacha kuniga 2–3 mahal dan tavsiya etiladi. Homiladorlik davrida dori tavsiya etilmaydi.

Bo'znoch, o'lmaso't (бесмертник печеночный). Gulidan tayyorlangan qaynatma va damlamalar o't, oshqozon va oshqozon osti bezi shirasini kuchaytiradi, xolat-xolesterin koeflitsiyentini ko'paytiradi. Shu bilan birga oshqozonning evakuator faoliyatini kuchaytiradi, ichak qisqarishlarini kamaytiradi. Bo'znoch bakteriotsid ta'sirga ega, uzoq vaqt qo'llanilganda jigarda gepatit holatini chaqirishi mumkin.

Flamiu. O'lmas o't quruq ekstrakti bo'lib, o'zida flavonlar tutadi, o't pufagi va o't yo'llarinig surunkali yallig'lanishlarida tavsiya etiladi. Kuniga 3 mahal ovqatlanishdan oldin 0,05 g dan suv bilan ichiladi. Davolash 2–3 hafta davom etadi.

Makkajo'xori popugi. O't va siydik haydovchi dori sifatida ishlatiladi. Xolesistit, xolangit, gepatit va ayniqsa o't tutilib qolishida ishlatiladi. Dori o't hosil bo'lishini kuchaytiradi, yopishqoqligini kamaytiradi, protrombin miqdorini ko'paytirib, qonning ivishini tezlashtiradi.

Suyuq spirtli ekstrakt holida 30–40 tomchidan yoki damlama (10–20 g 200 ml ga) holida osh qoshiqlab kuniga 3–4 mahal 1 oy davomida tavsiya etiladi.

Xolosas. Na'matak va qandning quyuqlashtirilgan suvli ekstraktidir. 1 osh qoshiqdan kuniga 3 mahal qabul qilinadi. Ishlab chiqarilayotgan o'tning umumiy miqdorini va undagi o't kislotasini ko'paytiradi.

O't suyuqlig'ini ichakka tushishini kuchaytiruvchi dorilar (xologoga).

O'tning o'n ikki barmoq ichakka kelib tushishini ko'paytiruvchi dorilar xolekinetiklar va xolespazmolitiklar guruhiga bo'linadi. Birinchi guruh dorilari o't pufagi tonusini va uning harakat faoliyatini kuchaytiradi, umumiy o't yo'li tonusini (tarangligini) kamaytiradi. Ikkinchilari esa o't pufagiga sezilarli ta'sir qilmaydi, o't tizimi sfinkrlariga va jigardan tashqari o't yo'llariga bo'shshatiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Xolekinetiklar ichida eng ko'p magniy sulfat ishlatiladi. O't haydovchi ta'siri o'n ikki barmoq ichak devoridagi asab oxirlariga ta'sir qilishidan kelib chiqadi.

Xolespazmolitik moddalar o't yo'llari qisqarishini susaytiradi. Og'riq qoldiruvchi dorilar bilan birga o't pufagi sanchiqlarida ishlatiladi. Boshqa dorilar bilan birgalikda o't pufagi diskineziasida, o't toshlarida, surunkali xolesistit, xolangitlarda qo'llaniladi. Xolespazmolitik sifatida atropin, platifillin, papaverin, eufillin, nitroglytserinlar ishlatiladi.

Safroni suyultiruvchi dorilarga adursol va xenofalk, o't kislotalarini modifikatsiyalash yo'li bilan olingan. Bu dorilar safro tarkibidagi xolesterinning kristallanishiga qarshilik qilib, uning cho'kishiga to'sqinlik qiladi va erib ketishiga sabab bo'ladi. Bular antibakterial dorilar bilan birga beriladi, chunki antibakterial dorilar o't pufagi va yo'llaridagi yallig'lanishni kamaytiradi. Bu esa safro tarkibidagi xolesterinning kristallanish jarayonini to'xtatadi va safroni mineral tarkibini buzadi.

Xenofalk (xendol). Safro (o't) suyuqlig'idan maxsus yo'li bilan tayyorlanadi. Bu dori o'z tarkibida xenodezoksixol kislotasini tutganligi tufayli jigar faoliyatini, ayniqsa xolesterinni chiqarish funksiyasini, safro (o't) tarkibida komponentlarining parchalanishini yaxshilaydi.

Xenofalk kuniga 20 mg/kg 3 mahal, ovqatdan keyin ichilsa o't tarkibida xolesterin saqlovchi 0,5–1,0 mm kattalikdagi konkrementlarni loy ichida parchalaydi.

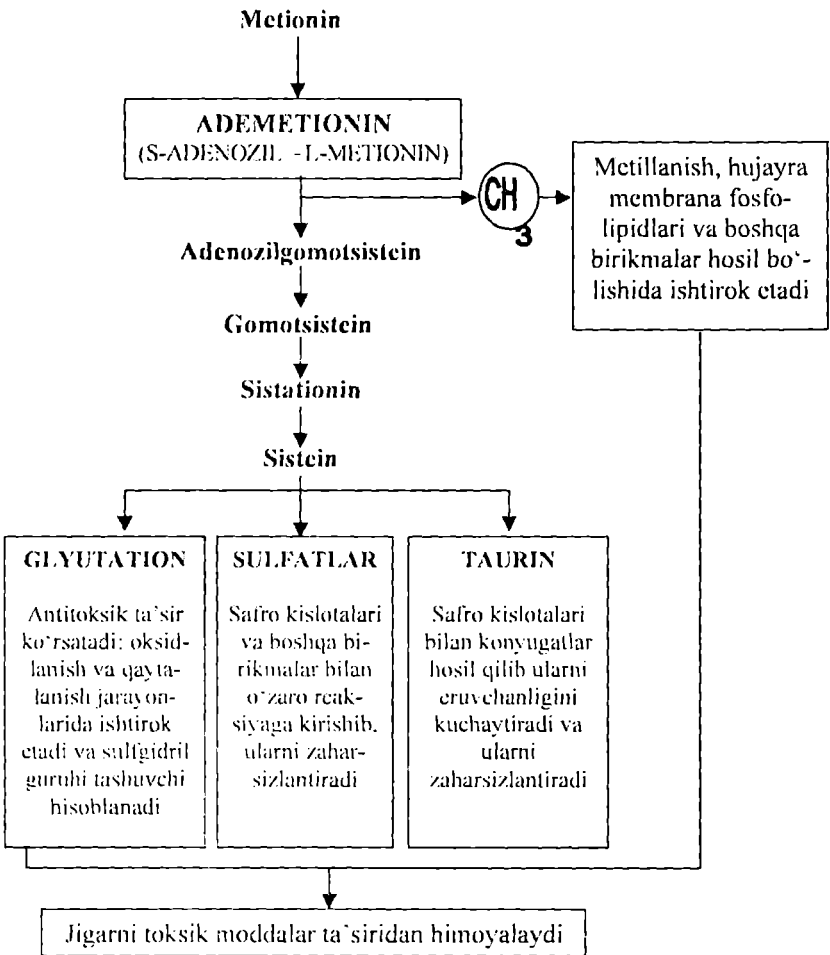
Salbiy ta'siri. Oshqozon-ichak tizimi shilliq pardasini qitqilaydi, bemorlarda eroziv gastroduodenit va enterokolit belgilarini yuzaga chiqaradi.

Adursal (deskolit). Ichilgandan keyin maxsus ingichka ichak florasida 7-ketolitoxol kislotasiga, bu esa o'z navbatida gepatotsitlarda xenodezoksixol kislotasiga o'tadi. Ta'sir mexanizmi xenofalknikiga o'xshaydi. 3-gidrooksi-3-metil-glutaril-CoA-reduktaza fermenti aktivligini susaytirish yo'li bilan xolesterinning umumiy miqdorini kamaytirishi ham mumkin. Xenofalkka nisbatan 2 marta kam miqdorda tavsiya etiladi.

23.7. Gepatoprotektorlar

Bu moddalar ta'sir mexanizmidan qat'i nazar jigarning sintetik zaharsizlantiruvchi hamda turli metabolitlarni chiqarib tashlovchi vazifasini kuchaytiradi. Bularga vitaminlar, nuklein

kislotalari sintezini yaxshilovchi moddalar (asparkam, kaliy orotat, metiluratsil, riboksin), tabiiy detoksikantlar (sitrullin, aspargin, glutamin), mitoxondriy nafasi metabolitlari (sitoxrom, natriy suksinat, olma kislotalari, aminalon). allergenlardan tozalangan hayvon jigaridan tayyorlanadigan ekstraktiv moddalar (vitogepat va o'simlik sharbatlar)ni ham kiritish mumkin (23.1-shakl).



23.1-shakl. Ademetianinni gepatoprotector ta'sir mexanizmi.

Gepatotsitlar faolligini va jigarning morfologik tuzilishini yaxshilovchi gepatoprotektorlarga ziksorin, katergen, silibor va triterpenlar kiradi.

Ziksorin. Mikrosomal oksidlanishda ishtirok etuvchi substratlar komponentlari sintezini kuchaytirish dorining asosiy farmakodinamik samarasi asosini tashkil qiladi. Dorining bu samarasi qabul qilishni boshlagach 5 sutkadan keyin to'liq namoyon bo'ladi.

Farmakokinetikasi. Dori oshqozon-ichak tizimida yaxshi so'riladi. 96% qon zardobi oqsillari bilan birikadi. 0,1 g dori qabul qilingandan keyin uning farmakokinetik ko'rsatkichlari o'rtacha hisobda quyidagilarni tashkil qiladi: $T_{1/2}$ alfa 1.25 soat, $T_{1/2}$ beta=17.2 soat, t_{max} =2,1 soat. V_d =269l/kg.

Ishlatilishi. Sariqlik belgisi bilan kechayotgan o'tkir gepatitlarda. Jilber tipidagi giperbilirubinemiya («erkin bilirubin» ko'paygan)da, chaqaloqlar sariqlik kasalligida hamda bu sindromning oldini olish uchun, alkogol biotransformatsiyasini kuchaytirish uchun, dorilar va endogen steroidlar metabolizmini tezlashtirish uchun qo'llaniladi.

Ishlatish tartibi klinik sharoitdan kelib chiqib aniqlanadi. Masalan, Jilber kasalligida yoki xolegrafiyaga tayyorlash uchun dori haftasiga bir marta 1 kapsuladan 10 kg tana og'irligi hisobidan yuboriladi. O'rta og'irlikda kechayotgan parenximatoz sariqlikda esa bir kapsuladan sutkasiga beriladi. Og'riq borligida (o'tkir gepatitlar, xolangit, o'tkir zaharlanishlarda) kuniga 1.5–2 kapsuladan 10 kg og'irligi hisobiga yuboriladi. Surunkali destruktiv o'zgarishlar bilan kechayotgan jigar kasalliklarida dori 1/2 kapsulada 10 kg tana og'irligiga hisob qilib beriladi, katta miqdorlarda esa dori jigarda bu o'zgarishlarni kuchaytirib yuborishi mumkin.

Salbiy ta'siri. Birga ishlatilayotgan dorilar klirensi, biotransformatsiyasi tezlashganligi sababli bu dorilarning samaradorligi o'zgaradi (kamayadi). Ziksorin uzoq ishlatilganda, ayniqsa qari bemorlarda vitamin D₃ biotransformatsiyasi kuchayishi hisobiga osteoporoz kuzatiladi. Zarda paydo bo'lishi mumkin, ba'zan allergiya ham kelib chiqishi mumkin.

Katergen – flavonoidlarning yarim sintez mahsuloti hisoblanadi. Oshqozon-ichak tizimidan yaxshi soʻriladi.

Farmakokinetikasi. 500 mg bir marta qabul qilingach qon zardobidagi eng yuqori miqdori 1–4 soatdan keyin kuzatiladi. Yuborilgan miqdorning 70–80 foizi birinchi sutka davomida siydik orqali ajraladi. Ekskretsiya 9–11 soatdan keyin boshlanadi.

Farmakodinamikasi. Dori jigar toʻqimasida aktiv radikallarni biriktiradi, gepatotsitlar, lizosomalar membranasini mustahkamlaydi: gepatotsitlarni yogʻli degeneratsiyadan saqlaydi va uning qayta soʻrilishini taʼminlaydi; Kuper hujayrasi va gepatotsitlar regeneratsiyasini kuchaytiradi; prostaglandin va kollagen sintezini ingibitsiya qiladi. Jigarning mikrosomal oksidlanish jarayonini susaytiradi.

Ishlatilishi. Ovqatlanish buzilishidan kelib chiqqan, alkogoldan, zaharlanishdan, endokrinopatik yogʻli gepatozlarda, fibroz va sirrozlarda, gepatomegaliyada ishlatiladi.

Miqdorlash meʼyori sutka davomida 2 kapsulada 8 kapsulagacha boʻlib, kattalashgan jigar kichrayishi bilan miqdori kamaytiriladi. Sekinlik bilan har 3–7 kunda bir kapsuladan kamaytiriladi. 1-2 soatdan keyin dorini chiqarish kuchayadi, 80 foiz dori metabolitlar koʻrinishida chiqariladi.

Salbiy taʼsiri. Kuchli sariqlikda xolestazni kuchaytirish mumkin, baʼzan gemolitik anemiya kuzatiladi. Boshqa dorilar biotransformatsiyasini koʻp oʻzgartirmaydi.

Legalon (silibinin) – pаcраpоmua oʻsimligi urugʻi flavonidlari yigʻindisidan iborat.

Farmakokinetikasi. Tez soʻriladi va safro suyuqligʻi bilan ajraladi. Eng yuqori ajralish muddati 1-2 soatga toʻgʻri keladi. 80 foizi metabolitlar koʻrinishida chiqib ketadi.

Farmakodinamikasi. Boʻsh radikallarni biriktiradi: membranalarni mustahkamlaydi: yogʻlari peroksidli oksidlanishni susaytiradi: RNK oqsili sintezini kuchaytiradi.

Ishlatilishi. Jigarning surunkali va oʻtkir yalligʻlanish belgilari (yalligʻlanish, xolestaz)da ishlatiladi. Sekinlik bilan rivojlanayotgan jigar kasalliklarida koʻp yillar ishlatiladi. 35–70 mg dan kuniga 3-4 marta bir necha oy davomida beriladi.

Salbiy ta'sirlari. Ba'zan ich qotishi kuzatiladi. Birga ishlatilayotgan dorilar biotransformatsiyasiga ta'sir qilmaydi.

Silibor. Flavonlar yig'indisidan tashkil topgan o'simlik dorisidir. Yuqorida qayd etilgan jigar kasalliklarida ishlatiladi. Davolash 1–2 dan 3–6 oygacha davom etadi. Dori 0,04–0,08 g dan, kuniga 3 mahal ichishga buyuriladi. Zarurati bo'lsa, davolashni 1–2 oydan takrorlash mumkin.

Essensial. Essensial fosfolipid, xolinofosfat kislotasining diglitsolidi, efiridan, to'yinmagan moylar (ayniqsa linolen), piridoksin gidroxlorid, sianokobalamin, nikotinamid, natriy pantotenat, riboflavinlar yig'indisidan iborat.

Farmakodinamikasi. Essensial tarkibidagi fosfolipidlar mitoxondriylar regeneratsiyasini kuchaytiradi, to'qima membranalarning o'tkazuvchanligini oshirib, gepatotsitlarda yog'ni kamaytiradi, jigarda yog' va oqsil almashinuvini yaxshilaydi. Jigarning zaharlarni parchalovchi faoliyatini kuchaytiradi. Jigarda qon aylanishini yaxshilaydi.

Essensial surunkali gepatitlarda, jigar sirrozida, alkogolizm va qandli diabet kasalligida hamda jigarning jarohatlarida 3–6 kapsuladan (12 kapsuladan 3 mahal) 30–45 kun davomida ichish uchun tavsiya qilinadi. Og'ir hollarda esa 10–20 ml dan 250–500 ml glukozaning 5 foizli eritmasida venaga tomchilab yuboriladi hamda ichishga yuqoridagi miqdorlarda tavsiya etiladi.

Dori odatda, bemorlar tomonidan yaxshi qabul qilinadi. Ammo ba'zi bemorlarda ich ketish va SOE ning tezlashishi kabi salbiy ta'sirlar ham kuzatilishi mumkin.

LIV-52. Bir qancha o'simliklarning shira va qaynatmalaridan tayyorlangan dori. Yuqumli va toksik gepatitlarda, surunkali gepatitlarda va jigarning boshqa kasalliklarida jigar faoliyatini yaxshilash uchun ishlatiladi. Dori, shuningdek, ishtahani ochadi, ovqat hazm bo'lishini yaxshilaydi va ichaklardan yel chiqishini ta'minlaydi.

Kattalarga 2–3 donadan, bolalarga esa 1–2 donadan kuniga 3 mahal ichish uchun tavsiya etiladi.

24-bob. Gistaminga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Gistamin – gistidin aminokislotasidan sintez qilinadigan tabiiy amin bo'lib, 90% bulutsimon, 10% bazofillarda bog'langan (faolsiz) ko'rinishda bo'ladi.

Gistamin markaziy asab tizimida gistaminergik neyronlarni presinaptik tolalarida ajralib neyromediator vazifasini bajaradi.

Gistamin antigen-antitelo reaksiyasida, ba'zi bir dorilar va turli patologik jarayonlarda (asidoz, gipoksiya, kuyganda, jarohat, karaxtlikda) biologik faollikka uchraydi va ajraladi.

Gistamin, gistamin₁ va gistamin₂-sezuvchan qurilmalarni qo'zg'atadi.

Gistamin – qurilmalarga ta'sir qilib hujayra devoridagi fosfolipazani faollaydi, bu ferment fosfatidilinozitolni inozitol C-3-fosfat va diatsilglitscerolga parchalaydi, bu o'z navbatida silliq muskullar retikulumidan sof kalsiyning ajralishiga va mushaklar qisqarishiga olib keladi.

Gistamin bronx silliq muskulini arteriola, venulalarni, ichak sfinkterini, bachadonni qisqartiradi.

Gistamin ko'p ajralganda bronxlar torayadi, qonni yurakka qaytib kelishini, yurak urishlarini va daqiqali hajmini kamaytiradi, qonni suyuq qismining to'qimaga o'tishini ko'paytiradi, qon qo'yuqlashadi. Bu o'z navbatida arterial bosimni kamaytiradi va to'qimalarni qon bilan ta'minlanishini yomonlashtiradi. Teridagi sezuvchan asab oxirlarini qitiqlab achishish, qichishish va og'riq chaqiradi.

Gistamin chaqiradigan yuqoridagi ta'sirning oldini olish uchun H₁-gistaminlitiklar yuboriladi.

Bular 2 avlodga bo'linadi:

I avlod dorilari: difengidramin (dimedrol, benadril), prometazin (diprazin, pipolfen), xlorpiramin (suprastin), mebgidrolin (diazolin), klemastin (tavegil), fenkarollar;

II avlod dorilariga: loratidin (klaritin), terfenadin (teldan, bronal), astemizol (gistanal), akrivlastin (sempreks), setirizin (zirtek), levokobastin (livostin), azelostin (allergofil, rinoplast), ebastin (kestinlar) kiradi.

Avlod dorilari bir-biridan ta'sirlarining davomiyligi, farmakokinetik o'ziga hosligi va salbiy ta'sirlari bilan farqlanadi.

Farmakodinamikasi. Bular H_1 -gistamin-qurilmalarni qitqilab o'ziga xos farmakologik ta'sir ko'rsatadi.

Bundan tashqari, xlorpiramin (suprastin) antigenga javob sifatida kuzatiladigan gistaminni bulutsimon hujayralar va qon oqsillarida bog'langan holda qolishini ko'paytiradi, ya'ni gistaminni ajralishiga qarshilik ko'rsatadi. Fenkarol gistaminni faolsizlantiradigan diaminoksidazani faollaydi. Bu guruh dorilari gistamin bilan bog'lanmagan qurilmalarnigina faolsizlantiradi.

Bular gistaminni retseptor bilan bog'dan siqib chiqara olmaydi, chunki ularni gistaminga nisbatan retseptor qurilmalarga yaqinligi kam.

II avlod dorilarida I avlod dorilariga nisbatan bu qurilmalarga yaqinligi (afinitetligi) ko'proq.

Bular gistaminolitik xossasidan tashqari, yana quyidagi farmakologik faolliklarga ega. Masalan, prometazin (diprazin, pipolfen), difengidramin (dimedrol, benadril) va xlorpiramin (suprastin) markaziy asab tizimiga tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi va atropinga o'xshash ta'sirga ham ega.

Primetazin (diprazin, pipolfen) va dimedrol mahalliy og'riq qoldirish ta'siriga ega.

Difengidramin (dimedrol) vegetativ gangliyalarda impuls o'tishini falajlashi mumkin, silliq mushaklarni bo'shashtiradi.

Primetazin (diprazin) adrenolitik xususiyatga ega, qon bosimini tushirishi mumkin, ayniqsa venaga yuborilganda.

Farmakokinetikasi. Dorilar mushakka, venaga (tomchilab), yuboriladi va ichishga beriladi. Bular oshqozon-ichak tizimidan yaxshi so'riladi. Biroq, I avlod n_1 -gistaminolitiklarining biologik o'zlashtirilishi 40% ga teng, chunki bular jigarda birlamchi eliminatsiyaga uchraydi. II avlod gistaminolitiklarining biologik o'zlashtirilishi 95% teng, bular birlamchi eliminatsiyaga kamroq uchraydi, ularning metabolitlari qisman farmakologik faolligini saqlaydi. Hamma n_1 -gistaminolitiklar 90% gacha qon plazmasi oqsili bilan bog'lanadi. Terapevtik samarasi 20–40 daqiqadan keyin, qonda eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin kuzatiladi.

qondagi terapevtik miqdorini saqlanish vaqti I avlod dorilari uchun 4-6 soat, II avlod dorilariniki ancha ko'p. shuning uchun dori I marta. I avlod dorilari esa 4 marta (tavegil – 2 marta) beriladi. Dorilarni qondan yarim chiqib ketish vaqtida ham farq bor: dimedrol va I avlod n_1 -gistaminolitiklarining tarqalish hajmi 120–130 l. Ularning ko'pchiligi to'qimalarga, jumladan gematoentsefal to'siqdan ham yaxshi o'tadi (diazolin va fenkaroldan tashqari). II avlod n_1 -gistaminolitiklarining tarqalish hajmi (250 l ga yaqin), to'qimalarda yaxshi to'plansa-da, kimyoviy tuzilishidagi tafovutga ko'ra miya to'qimasida, likvorda setirizin (10%gacha to'planadi) kamroq ko'rsatkichga ega.

Bular metillanish yo'li bilan jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Dimedrol to'qimalarni zararlantirib antigenga aylana-digan nitrooksidga aylanadi. Dori o'zgarmagan holda yoki metabolit ko'rinishida jigar va buyraklar orqali chiqariladi. Jigar yetishmovchiligida dori miqdorini korreksiya qilish zarur bo'ladi. Boshqalardan farqli o'laroq, setirizin 70% siydik (o'zgarmagan holda), 10% esa saftro orqali chiqariladi. Shu sababli buyrak yetishmovchiligida miqdorini kamaytirish kerak.

O'zaro ta'siri. Dimedrol va pipolfen mahalliy anestetiklar, issiq pasaytiruvchi va xolinolitiklar ta'sirini kuchaytiradi, bular hammasi uyqu chaqiruvchi, neyroleptiklar, narkoz moddalari, markaziy asab tizimi faolligini susaytiruvchi boshqa guruhdagi dorilar ta'sirini quvvatlaydi.

Terpenadin va astemizolni eritromitsin va boshqa gepatotoksik dorilar bilan birga berib bo'lmaydi (jigar faoliyatini buzadi), shuningdek, ketokanazol, flukanazol va intrakanazollar bilan (kardiomiopatiya kuzatiladi) birga berib bo'lmaydi.

Dimedrol, pipolfenlar jigar ferment tizimi induktorlari bo'lib, ko'pgina dorilar samarasini kamaytiradi.

Salbiy ta'sirlari. I avlod H_1 -gistaminolitiklar, ayniqsa pipolfen, dimedrollar markaziy asab tizimi faolligini susaytiradi, M-xolinolitik (og'iz kurishi, sekret va balg'amni quyultiradi, ich qotish, dispeptik hodisalar, ko'z ichki bosimini oshiradi) ta'sirga xos belgilar chaqiradi. Kichik yoshdagi bolalarda, aksincha, qo'zg'alish va uyqusizlikka sabab bo'ladi.

II avlod vakillaridan setirizin kuchsiz M-xolinolitik ta'sir qilishi sababli, bu dori avtomashina haydovchilar hamda aqliy ish bilan shug'ullanuvchilarga berilmaydi.

Pipolfen venaga yuborilganda qon bosimi pasayishi (adrenolitik ta'siri) kuzatiladi. Pipolfen, diazolin, fenkarollar oshqozon-ichak tizimini qitiqlab dispeptik o'zgarishlarga sabab bo'lishi mumkin.

Terdenadin (terapevtik miqdorlarda), astemizol va ebastinlar (terapevtik miqdorlarga yaqin dozalarda) kardiotsiklik ta'sir qiladi, kaliy kanallarini bloklab aritmiya keltirib chiqarishi mumkin. Astemizol ishtahani oshirib, bemor og'irligini ko'paytiradi.

II avlod vakillariga o'rganish (ayniqsa loratidinga) asta-sekin rivojlanadi. I avlod dorilariga o'rganish 5–7 kundan keyin kuzatiladi, bundan tashqari, bularning o'zi allergik reaksiyaga sabab bo'lishi mumkin.

Samaradorligini va xavfsizligini nazorat qilish bemorda kasallik simptomlarining kamayishi va salbiy ta'sirlanishni hisobga olib aniqlanadi.

Ishlatilishi. Teri allergik kasalliklari (atopik dermatit, eshakem, angionevrotik shish va boshqalar), allergik rinit, konyunktivit, anafilaktik shok va boshqalar, pollinoz (pichan isitmasi).

Allergik, yuqumli va vazomotor rinitni davolash uchun klamazin (loratidin va psevdofedrin) nomli dori shakli yaratilgan. Bu tabletkaga ovqatdan keyin beriladi, tabletkaga chaynalmay yutiladi.

Psevdofedrin – to'g'ridan to'g'ri ta'sir qilmaydigan adrenomimetik bo'lib, beta-adrenoqurilmalarni qitiqlab, mayda qon tomirlarni toraytirib, burun shilliq qavati shishini kamaytiradi.

Efedrindan farqli o'laroq psevdofedrin yurak-qon tomirlar tizimiga hamda MNSga qo'zg'atuvchi ta'sir qilmaydi va bu tizimlar tomonidan salbiy ta'sir simptomlarini keltirib chiqarmaydi.

Psevdofedrinning biologik o'zlashtirilishi (85% ga teng), jigarda deyarli (1%) biotransformatsiyaga uchramaydi va siydik orqali (95%) o'zgarmagan holda chiqib ketadi. Dorining organizmda uzoq bo'lishi siydik pH ga bog'liq. Siydikning kislotali muhitida chiqishini tezlashtiradi, ishqoriyligi esa uning ajralib

chiqishini sekinlashtiradi. Yarim chiqib ketish vaqti – 3 soat, ta'sir davomiyligi – 12 soatgacha. sutka davomida 2 marta yuboriladi.

H₁ – gistaminolitiklar bronxial astmani davolashda monoterapiyada amaliy ahamiyatga ega emas. ular bronxlarni kengaytiradi, nafas yo'llari shilliq pardasi shishini kamaytiruvchi preparatlar bilan qo'shib ishlatiladi.

Bular qayt qilishni qoldiruvchi dori sifatida (dengiz va havo kasalligida, Menyer sindromida) ishlatilishi mumkin.

Bu dorilar uyqu keltiruvchi dorilar sifatida ham ishlatilmaydi, uyqusizlik sababi teri qichishi bo'lgandagina ularni berish mumkin. Bu dorilar litik va premedikatsiya aralashmalari tarkibiga ham kiradi.

25-bob. Viruslarga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Viruslar hujayra ichidagi parazitlar bo'lib, virusga qarshi dorilar hamma vaqt ham samara beravermaydi, salbiy ta'sirining xavfi yuqoridir. Bu dorilar tor doiradagi terapevtik kenglikka ega. Bular profilaktik yoki mahalliy ishlatilganda yaxshi samara beradi.

Amaliy ahamiyatga ega bo'lgan virusga qarshi guruhdagi dorilar (grippga qarshi, gerpesga qarshi, gerpetik va megaloviruslarga qarshi, odam immuntanqisligi virusiga qarshi) va keng doirada ta'sir qiluvchi dorilar (interferon va interferonogenlar) farq qilinadi.

Dori tanlashda kasallikning klinikasidan tashqari, gistologik belgilar (biopatda virusga tegishli belgilarning topilishi), virusga qarshi antitelolarning topilishi, hujayra kulturasida virus topilishi, molekular gibrizatsiya yo'li bilan virus antigenini yoki virus DNK-sini topish kabi laboratoriya metodlariga tayangan ma'qul.

25.1. Gripp qo'zg'atuvchisiga qarshi dorilar. Bularga remantadin, deytiforin, adapromin, oksolinlar kiradi.

Farmakodinamikasi. Bu dorilarning hammasi viruslarning hujayraga kiruvchi yuzasini falajlash yo'li bilan ularning hujayraga kirishiga qarshilik ko'rsatadi. Hujayra ichidagi virusga ta'sir qilmaydi, shu sababli ular virus bilan zararlangan (og'riqanlar) bilan muloqotda bo'lganlarda grippni oldini olish maqsadida ishlatiladi.

Kasallikning birinchi ikki kunida kasallikning tarqalmasligi maqsadida yengil og'riqan bemorlarga ham berish mumkin.

Ta'sir doirasi. Remantadin va deytiforinlar grippning A virusga (ko'proq A_2 shtammiga); adapromin esa – A va B gripp virusiga; oksolin esa gripp A virusi va adenovirusga ko'proq ta'sir qiladi.

Farmakokinetikasi. Oksolindan tashqari hammasi ichishga beriladi. Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 50–60% ga teng. Kam miqdorda qon oqsili bilan bog'lanadi, to'qima va biologik suyuqlikka (likvorga ham) yaxshi o'tadi.

Chiqib ketishi qisman jigar va 90% buyraklar orqali, shu tufayli buyrak yetishmovchiligida dorilar to'planishi mumkin. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 12–24 soatgacha, kuniga 3 mahal beriladi.

Oksolin malham ko'rinishida yoki tomchi ko'rinishida 5–6 marta tomiziladi (burunga va ko'zga).

Salbiy ta'sirlari. 1. Remantadin, deytiforin va adapromin endogen dofamin (ayniqsa markaziy asab tizimida) ta'sirini kuchaytiradi, shu sababli ko'ngil aynishi, qayt qilish, ataksiya, besaranjomlik, gallutsinatsiya, psixozlar keltirib chiqarishi mumkin. 2. Periferik dofaminga sezuvchi retseptorlarni qitqlashi hisobiga arterial bosimni tushirishi, siydik ajralishini kamaytirishi mumkin. 3. Teri toshmalari – allergik reaksiyalar 4. Oksolin – aksirish, qitqlash, burundan oqadigan suyuqlikni ko'payishi, ko'z yoshi oqishini ko'paytirishi mumkin.

25.2. Gerpes va megaloviruslarga qarshi dorilar. Gerpesga qarshi dorilarga – tebrofen, riodoksol, idoksuridin, vidarabir, asiklovir, valasiklovir; megaloviruslarga qarshi gansiklovir, fosfonofomatlar kiradi.

Farmakodinamikasi. Bu guruhdagi dorilar replikatsiya (ya'ni, virusning nuklein kislota sintezini buzadi) xususiyatga ega.

Ta'sir doirasi. Bular 1 va 2 tip Herpes simplex, Varicella zoster adenoviruslarga ta'sir qiladi. Riodoksol – qo'shimcha ravishda zamburug'lar (mikrosporiya, trixofitiya, kandidoz)ga qarshi ta'sir qiladi.

Asiklovir va valasiklovir – qo'shimcha ravishda Epshteyn-Barr virusiga, 6-tip gerpes inson tipiga, sitomegalovirusga kuchsiz ta'sir qiladi.

Gansiklovir va fosfonofomatlar – sitomegaloviruslarga ta'sir qiladi.

Fosfonofomat – immuntanqisligi virusiga ta'sir qiladi.

Farmakokinetikasi. Tebrofen va riodoksol – malham ko'rinishida mahalliy ishlatiladi. Idoksuridin: ko'z gerpesida ko'z tomchisi ko'rinishida kunduzi har soatda, kechasi esa har 2 soatda ko'zga tomiziladi. Vidarbin – mahalliy va ensefalitda tomchilab venaga yuboriladi. Bu dorining miyaga o'tishi qon plazmasidagi

miqdorining 30% ga teng. Jigarda dori gipoksantin arabinozinga aylanadi, bu metabolit dorining o'zi singari faollikka ega, to'qimalarga yaxshi kiradi, 50% siydik va axlat bilan chiqariladi.

Asiklovir, valasiklovir va gansiklovir ovqat vaqtida ichishga, mushakka (faqat asiklovir) va venaga (faqat asiklovir va gansiklovir) yuboriladi.

Ichilganda biologik o'zlashtirilishi 15–20% (valasiklovir uchun – 54%) va bu ko'rsatkich ta'sir ko'rsatishi uchun kifoyadir. Dorilar yuqori samarali miqdorlarda virus bilan zararlangan hujayralarda to'planadi. Zararlangan hujayralarda dorining miqdori qon plazmasidagi miqdoridan 30–120 martagacha yuqori bo'lishi mumkin.

Qon oqsili bilan 9–30% gacha bog'lanadi, shu sababli bu dorilar to'qimalarga va suyuqliklarga (likvorga ham) yaxshi kiradi. Organizmda valasiklovir, valasiklovirgidrolaza ta'sirida asiklovir va valinga aylanadi. Kiritilgan asiklovir va galsiklovirning 10–15% jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. 80–40% o'zgarmagan va metabolit (9-karboksimetoksimetilguanin ko'rinishida) buyraklar orqali chiqariladi. Yarim chiqib ketish davri taxminan 3.3 soat. buyrak yetishmovchiligida – 20 soatgacha ortishi mumkin, shu sababli buyrak yetishmovchiligida dori miqdorini korreksiyalash kerak bo'ladi. Masalan, $Cl_{kr} < 70$ ml / daq bo'lsa dori miqdori 2 marta kamaytiriladi: $Cl_{kr} < 50$ ml / daq. – miqdor yana $\frac{1}{3}$ qismiga; $Cl_{kr} < 15$ ml / daq – yana $\frac{1}{2}$ ga va $Cl_{kr} < 10$ ml / daq. bo'lsa 3 marta qisqartiriladi.

Fosfonofomat (foskarnat) venaga yuboriladi. Uning yarim chiqib ketish vaqti 2–4 soatgacha. Dori o'zgarmagan holda buyraklar orqali chiqariladi.

Salbiy ta'sirlari. Vidarabin – dispeptik hodisalar, ataksiya, skelet mushaklari tonusining oshishi, gallutsinatsiya, pansitopeniya, megaloblastoz, miya shishiga sabab bo'ladi.

Asiklovir va valatsiklovir – ensefalopatik reaksiyalar (bosh og'rig'i, gallutsinatsiya, talvasa tutishi). Arterial gipotoniya; dispeptik hodisalar; jigar, immunitet va qon yaratilishining buzilishi; venaga yuborilganda flebit, siydik kanalchalarida kristallar hosil bo'lishi.

Gansiklovir – neytropeniya, leykopeniya, trombotsitopeniya, ensefalopatik reaksiyalar, immunitetning pasayishi, erkak va ayollar reproduktiv faoliyatining buzilishi, mutagen, teratogen va kanserogen ta`sirlarga ega.

Fosfonorformat – ko`mik depressiyasi, jigar va buyraklar faoliyatining buzilishi, teratogen, mutagen va kanserogen ta`sirlariga ega.

Ushbu guruhdagi vositalar hammasi sitostatiklar bo`lganligi sababli, bu dorilarni immun tizilmasini faollovchi, qon yaratilishini faollovchi dorilar bilan qo`shib ishlatish tavsiya qilinadi. Ular ishlatilganda qonni nazorat qilib turish tavsiya qilinadi, agar leykotsitlar soni 500/mkl va trombotsitlar soni 25000/mkl ga tushganda, bu dorilarni tayinlashni darhol to`xtatish kerak.

25.3. Odam immuntanqisligi virusi(VICII)ga ta`sir qiluvchi dorilar

Amaliy ahamiyat kasb etuvchi dorilarga azidotimidin (zidovudin) va fosfonorformat (foskarnat)lar kiradi.

Farmakodinamikasi. Limfotsitlarga kirgan kasallik qo`zg`atuvchisi qaytar transkriptazalar (revertaza) yordamida virus DNK sintez qiladi, bu o`z navbatida limfotsitlarning zararlanishiga olib keladi.

Azidotimidan va fosfonorformatlar ta`sir mexanizmiga ko`ra revertaza fermentini salajlaydi. Bu dorilar virus infeksiyasi tushgandan kasallikni klinik belgilari paydo bo`lguncha samarali hisoblanadi. Hozir yangi dorilar: dideoksimitosin (DDI) va dideoksitsidin (DDS) paydo bo`ldi (25.1-jadval).

VICH-proteazalarning samaradorligi va farmakokinetik ko'rsatkichlari

Dori vositalari	Virusga qarshi samaradorligi	Bioo'zlashtirilishi, %	Dorining qon zarbobidagi eng yuqori to'planish vaqti (T_{max}), s	Yarim chiqib ketish vaqti ($t_{1/2}$), s	Zardob oqsillari bilan bog'lanishi, %	Jigarda parchalanishi, %	Miya suyuqlig'idagi miqdori, %	Buyraklar orqali o'zgarmagan ko'rinishda chiqadigan miqdori, %
Sakvinavir	++	<4-12	2-4	7-12	98	>97	>1	1
Nelfinavir	+++	>78	2-4	3,5-5	>98	>78	>1	1-2
Indinavir	+++	60-65	0.8	1,8	60-65	88-90	~12	5-12
Rinonavir	+++	66-75	2-4	3-5	98-99	>95	1	3,5-5

Azidotimidin farmakokinetikasi. Dori ichishga va venaga yuboriladi. Oshqozon-ichakdan biologik o'zlashtirilishi 60% ga teng. Oqsil bilan 35% bog'lanadi. Dori turli to'qimalarga va suyuqliklarga yaxshi kiradi. Jigarda, bosh metabolit C-O glukuronid hosil bo'lishi bilan biotransformatsiyaga uchraydi. 90% dori buyraklar orqali o'zgarmagan va metabolit holida chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 1 soatga teng (25.2-jadval).

**Qayta transkriptazalarning samaradorligi
va farmakokinetik ko'rsatkichlari**

Dori vositalarining kimyoviy guruhlari va nomlari	Virusga qarshi samaradorligi	Bioo'zlashtirilishi, %	Dorining qon zarbdidagi eng yuqori to'planish vaqti (T_{max}), s	Yarim chiqib ketish vaqti ($t_{1/2}$), s	Zardob oqsillari bilan bog'lanishi, %	Jigarda parchalanishi, %	Buyraklar orqali o'zgarmagan ko'rinishda chiqadigan miqdori, %
Nukleozidlar							
Zidovudin	++	60-70	0,5-1	0,8-1,9	20-38	60-80	15
Didanozin		40	0,5-0,75	1,0	>5	50	20-50
Zalstabin	+	~90	0,8	1-2	>5	20	60-70
Stavudin		80-90	0,5-0,75	1,4	>5	80	40
Lamivudin		80	0,5-1,5	5-7	>35	20-30	50-85
Abakavir	+++	>70	0,5-0,63	0,8-1,5	~50	>80	<5
Nukleozidsiz birikmalar							
Nevirapin	+++	90	2-4	25-30	60	>97	>3
Dalavirdin		85	0,5	2-11	40-50	>97	>3
Efavirens		50	3,5-5	40-50	99	>97	>1

25.4. Keng doirada ta'sir qiluvchi virusga qarshi dorilar.

Intenferonlar leykotsitlar (α -interferonlar), fibroblastlar (β -interferonlar) yoki limfotsitlar (gamma-interferon) lar o'stirilayotgan suyuqlikdan olinadi.

Farmakodinamikasi. Interferon maxsus sezuvchan kam molekullali glikoproteid. Dorining o'zi virusga qarshi faollikka ega emas.

Maxsus bog'lanuvchi yuzasi yordamida hujayra yuzasi bilan o'zaro ta'sirlanib, oqsil sintezini falajlovchi maxsus kichik molekulasi (2-5A-oqsil) oqsil sintezini buzadi, 2-5A-oqsil normada RNK-virusi makroorganizm hujayralarida buzuvchi endonukleazalarni faollaydi.

Farmakologik ta'siri. Virusga qarshi ta'siridan tashqari interferon susaygan immunitetni faollaydi, o'smaga qarshi va radioprotektor xususiyati bor. Bundan tashqari, interferon organizmni, jumladan markaziy asab tizilmi faoliyatini ham faollaydi.

Amaliyotda quyidagi dorilar ishlatiladi:

- alfa-2A–interferonlar: reaferon, roferon
- alfa-2V–interferonlar: intron-A, inrek, viferon
- alfa-2S–interferonlar: berofor, epiferon, velferon
- beta–interferonlar: betaseron, fron
- gamma–interferonlar: gammaferon, immunoferon.

Ta'sir doirasi. Gripp va boshqa respirator kasalliklar virusi, gepatit, sitomegaliya, qizamiq, epidemik parotit, VICH, tukli hujayralari bo'lgan leykemiya.

Farmakokinetikasi. Yaxshi tozalanmagan preparat burunga, ko'zga tomizish yo'li bilan ishlatiladi (profilaktik maqsadlarda).

Kosmos sharoitida olingan o'ta tozalangan (1 mg – 5000.000 TB) dori shakli mavjud, uni ichishga va parenteral yo'l bilan yuborish mumkin, biroq preparat to'qimalarga yomon kiradi va tezda faolsizlanadi, shu sababli dori sutkasiga 4-6 marta beriladi. Asosan buyraklar orqali chiqariladi. Virusli kasalliklar va o'sma kasalliklarini davolash uchun ishlatiladi. Rekombinat interferonlar (reaferon, roferon, intron A, viferon va velferon)lar tabiiy interferonlarga nisbatan chidamliroq, shu sababli ular sutkasiga 2-3 marta yuboriladi.

Salbiy ta'sirlari. Parenteral yuborilganda tana haroratining ko'tarilishi, bosh og'rihi, mialgiya, anafilaksiya, arterial qon bosimining pasayishi, yurak ritmining buzilishi, taxikardiya, qorinchalar ekstrasistoliyasi, parez, falajlar, qon shakllari hosil bo'lishining buzilishi, darmonsizlik, kollagenozlar, jigarning nekrotik o'zgarishlari uchrashi mumkin.

Interferonlar. Tabiiy interferonlar hosil bo'lishini faollovchi moddalar. Bularga viruslar, bakteriyalar, rikketsiyalar, zamburug'lar ekstrakti va turli kimyoviy moddalar kiradi. Bular kimyoviy tuzilishi jihatidan polimerlar va ikkilamchi nukleozidlar

hisoblanadi. Bularga 1) poludan (poliadenil-uridin kislota) kiradi. Koʻzning virusli kasalliklarida mahalliy ishlatiladi; 2) neovir-alfa va beta-interferonlarning kichik molekullali sintetik induktorlari. Dori mushakka yuboriladi, biologik oʻzlashtirilishi 90% ga teng. Qonda yuqori miqdori 30 daqiqadan keyin paydo boʻladi. Neovir, rekombinant interferonlardan farqli oʻlaroq, gistogematik toʻsiqlardan yaxshi oʻtadi. 98% dori oʻzgarmagan holda chiqariladi. shu sababli buyrak yetishmovchiligida dori toʻplanib qolishi mumkin.

Yarim chiqib ketish vaqti – 60 daqiqaga teng. Neovir bilan faollangan interferonlar 48 soat davomida oʻz faolligini saqlaydi.

Salbiy taʼsirlari. Katta boʻgʻimlarda ogʻriq tana haroratining subfebril koʻtarilishi, inyeksiya joyida ogʻriq, shuning uchun dori novokain yoki lidokainda eritib yuboriladi.

Ishlatilishi. Virusli gripp yoki respirator kasalliklarning oldini olish va davolash uchun ishlatiladi. VICH infeksiya, arbovirusli va gerpetik ensefalitlar, B va C gepatitlar.

26-bob. Zamburug'larga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Kasallik qo'zg'atuvchi zamburug'larning o'sishini to'xtatish uchun quyidagi dori guruhlari: polien antibiotiklar, imidazol unumlari, trinazol unumlari, turli kimyoviy tuzilishga ega moddalar kiradi.

Zamburug'larga qarshi dori tanlashda kasallik simptomlariga va zamburug'ni laboratoriya yo'li bilan topishga asoslanadi:

1) balg'am, til, bodomcha bezlari qirindisi, yuvilgan suyuqliklar, ekssudatlarda zamburug'larni topish;

2) bo'yalgan biosubstratlarda zamburug' yoki ularning elementlarini aniqlash;

3) zamburug'larni maxsus muhitlarga ekish;

4) biosubstratlar va bioptatlarni sitologik yoki gistologik tekshirish;

5) immunologik usullar yordamida zamburug'ga qarshi antitelolarni va zamburug'larga sezuvchanlik darajasini aniqlash.

26.1. Polien antibiotiklar. Bularga nistatin, levorin, amfoteritsin B, mikogeptinlar kiradi, bular nursimon zamburug'lari yashashi davrida hosil bo'ladigan moddalardir.

Farmakodinamikasi. Yuqorida nomi keltirilgan dorilar o'z molekulasida konyugatsiyalanmagan qo'sh (polien) bog'ini saqlaydi, bu bog' yordamida ular zamburug' sitoplazmasidagi xolesterin bilan birikib, ular hayotining buzilishiga, ya'ni o'sishdan to'xtatish (fungistatik) yoki o'ldiruvchi (fungitsid) ta'sir qiladi. Buning sababi, ular zamburug' hujayrasi hayoti uchun zarur kam molekullari birikmalar (kaliy, fosfor, aminokislotalar, qandlar va b.)ni yo'qotadi.

Polien antibiotiklarga mikroblarning ikkilamchi chidamliligi sekinlik bilan rivojlanadi. Bitta doriga chidamlilik boshqalari uchun ham tarqaladi.

Polien antibiotiklarni boshqa guruhdagi dorilar bilan o'zaro ta'siri. Bularni tetratsiklinlar, rifampitsinlar, polimiksinlar va levomitsetin bilan birga ishlatilganda ularning zamburug'ga qarshi samarasi kuchayadi.

Nistatinni kandida, amyobalar, leishmaniylarga;

Levorin – kandida va trixomonadga;
Natamitsin esa kandidaga ta'sir qiladi.

Farmakokinetikasi. Bularni ichishga, sirdan, bo'shliqlarga yuborish yo'li bilan ishlatish mumkin. Mahalliy ta'sir qiladi. Sutkasiga 4-6 marta beriladi.

Salbiy ta'sirlari. Ich ketishi, ishtaha yo'qolishi. Agar davomli yo'tal paydo bo'lsa, tana harorati ko'tarilsa, dori ishlatishni to'xtatish kerak.

Ishlatilishi. Teri va shilliq pardalar zamburug'li kasalliklarining oldini olish va davolash uchun tavsiya qilinadi.

B-amfoteritsin (fungizon) kandida, aspergilezlar, mog'or, chuqur zamburug'lar (blastomitsetlar, kriptokokklar, gistoplazma, axorionlar), tripanosomalarga qarshi ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Dori venaga, endolumbal yoki bo'shliqlarga yuboriladi. 95% gacha plazma oqsillari bilan bog'lanadi. Oqsil kamayganda zaharlanish xavfi ortadi. To'qimalarga yaxshi kiradi. Kerak bo'lsa, bo'shliqlarga va orqa miya suyuqlig'iga yuboriladi. Dori turli to'qimalarda biotransformatsiyaga uchraydi. Safro va siydik bilan chiqariladi. Yarim chiqib ketish vaqti 24–48 soat. ajratuvchi a'zolar faolligi susayganda bu vaqt 15 kungacha uzaytirilishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Dorilar o'ta zaharli, chunki polienlar inson hujayrasi xolesterini bilan ham bog'lanadi.

Nefrotoksik, gepatotoksik, gipokalsiyemiya, gipomagniyemiya holatlari, shuningdek, gematotoksik ta'sir, arterial gipotoniya, yurak yetishmovchiligini ham chaqirishi mumkin. Isitma, mushaklarda og'riq, talvasaga sabab bo'lishi mumkin.

Pediatriya amaliyotida B-amfoteritsinning N – metilglukamin bilan aralashmasi amfoglukamin nomli dori ishlatiladi. B-amfoteritsindan farqi: 1) ichishga berish mumkin, chunki yaxshi so'riladi; 2) bemor yaxshi ko'taradi, kam zaharli.

Ishlatilishi. Chuqur joylashgan mikoziar: mikogeptin. Kandida zamburug'i: aspergillar, chuqur joylashgan mikoziar (kriptokokk gistoplazma, koksidioidlar), teri osti mikoziari (fialofora, sporotriks).

Farmakokinetikasi. Dori ichishga beriladi va mahalliy ishlatiladi. Oshqozon-ichak tizimidan yaxshi soʻriladi. Buyrak orqali chiqariladi.

Salbiy taʼsirlari. Nefrotoksik. gepatotoksik. dispeptik hodisalar, allergik reaksiyalar.

Ishlatilishi. Teri ostiga chuqur tarqalgan kandidoz va aspergillezlarni davolash uchun ishlatiladi.

26.2. Imidazol unumlari. Quyidagi imidazol unumlari guruhlarini farq qilinadi: a) mahalliy ishlatiladigan va ichishga beriladiganlar: ketokonazol (nizoral), mikonazol (daktarin); b) mahalliy ishlatiladigan: klotrimazol (kanesten), ekonazol, izokonazol, sulkonazol, tiokanazol va boshqalar.

Farmakodinamikasi. Bu guruhdagi dorilar peroksid vodorodni zararsizlantiruvchi fermentni susaytiradi, shu sababli zamburugʻ hujayrasi autolizga uchraydi. Ular koʻproq tanlab taʼsir qiladi, shu sababli ularning salbiy taʼsirlari kamroq. Fungitsid taʼsir qiladi.

Zamburugʻda bu dori guruhiga ikkilamchi chidamlilik sekinlik bilan rivojlanadi.

Oʻzaro taʼsiri. Ketokinazol mikonazolarni polien C antibiotiklari va gistaminolitiklar (terfenadin, astemizollar bilan) birga ishlatilmaydi (farmatsevtik ziddiyatlik mavjudligi sababli).

Ketokinazol (nizoral). Kandida, aspergillez, trixifitonlar, mikrosporum, epidermofitinlarga va chuqur joylashgan mikoz chaqiruvchilar (parakoksidioidlar, kriptokokklar, gistoplazma, blastomitsitlar)ga qarshi ishlatiladi.

Farmakokinetikasi. Dorilar ichishga beriladi. Yogʻda yaxshi eriganligi uchun biologik oʻzlashtirilishi yuqori (75-90%). Dorining 85% qon plazmasi oqsillari bilan bogʻlanadi. 15% esa eritrotsitlar bilan bogʻlanadi.

Ketokinazol toʻqima va biosuyuqliklarga yaxshi kiradi, likvorga va siydikka kamroq kiradi. Kiritilgan dorining 50% jigarda biotransformatsiyaga uchrab, safro bilan chiqariladi. Metabolitlar faollikka ega emas. Siydik bilan dorining faqat 5–10% chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 8 soatga yaqin.

Salbiy ta'sirlari. Gematotoksik ta'siri (10000 bemorga 1 kishi), dispeptik hodisalar, ginekomastiya, isitma, fotofobiya, buyrak usti bezi ishining susayishi.

Mikonazol (daktarin). Ta'sir doirasi: kandida, aspergillez va mukar, dermatomikozlar va chuqur joylashgan mikozlar qo'zg'atuvchisi.

Farmakokinetikasi. Dori ichishga, venaga va sirtga ishlatilishi mumkin. Ichakdan 50% dan kam so'riladi. Ketokinazolga nisbatan to'qima va biosuyuqliklarda yomon tarqaladi. Jigarda parchalanadi va safro suyuqlig'i bilan chiqariladi.

Salbiy ta'sirlari. Teri qichishi, ko'ngil aynishi, qaltirash, toshmalar, flebit, kamqonlik, trombositopeniya, giponatriyemiya, buyrak yetishmovchiligi, yurak aritmiyalari, psixoz, steroidlar almashinuvining buzilishi.

Ishlatilishi. Dermatomikozlar, chuqur mikozlar, tarqalgan kandidoz va aspergillez.

Klotrimazol (kanesten) va boshqa imidazol unumlari faqat mahalliy ishlatiladi.

Ta'sir doirasi: kandida, aspergillezlar, dermatomikozlar chaqiruvchisi, gram (+) kokklar (stafilokokk va streptokokk)lar.

Ishlatilishi. Urogenital kandidoz.

26.3. Triazol unumlari. Bularga: a) flukonazol (diflyukon), b) intrakonazol (sporanaks)lar kiradi.

Farmakodinamikasi. Triazollar zamburug' sterinlari sintezini buzadi, buning sababi ular sitoxrom R-450 ning gem qismini bog'lab oladi.

Bularning zamburug'larga ta'siri selyektiv bo'lib, zaharli ta'siri kam. Fungitsid ta'sir ko'rsatadi.

Bularga mikroblarning ikkilamchi chidamliligi sekinlik bilan rivojlanishi mumkin, bu hol faqat o'sha dorining o'ziga xos, ya'ni boshqalarga tarqalmaydi.

O'zaro ta'siri. Triazollarni bilvosta qonni suyultiruvchilar, sintetik qand pasaytiruvchilar, gidroxlortiazidlar, difenin va teofillinlar bilan birga berilsa, triazol to'planib qolishi; terdenadin

va astemizol qoʻshib berilganda kardiomiopatiyaga olib kelishi mumkin.

Rifampitsinlar va flukonazol bilan berilganda bu dorilarning yarim chiqib ketish vaqti qisqaradi, shu sababli bu dorilarning miqdorini oshirish kerak.

Flukonazol taʼsir doirasi: kandida, chuqur joylashgan mikroorganizmlar qoʻzgʻatuvchisi.

Farmakokinetikasi. Dori ichishga yoki venaga tomchilab 10 ml/daq. tezlikda yuboriladi. Ovqatga bogʻliq boʻlmagan holda oshqozon-ichakdan yaxshi soʻriladi. Dorining 12% plazma oqsillari bilan bogʻlanadi. Ichilganda dorining qon plazmasidagi eng yuqori miqdori 0,5–1,5 soatdan keyin kuzatiladi. Flukonazol toʻqima va biosuyuqliklar (likvorga ham) yaxshi oʻtadi.

Flukonazol buyraklar bilan oʻzgarmagan holda butunlay chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 25–30 soatga teng. Sutkasiga bir marta beriladi.

Buyrak yetishmovchiligida dori miqdorini korreksiya qilish kerak. Endogen kreatinin miqdori CL_{kr} 40ml/daq. kam boʻlsa, kiritish vaqtini 2 marta, yoki miqdorini 50% ga kamaytirish kerak; CL_{kr} 20 ml/daq. kam boʻlsa kiritish oraligʻini 3 marta uzaytirish, yoki kiritilayotgan miqdorini 70% ga kamaytirish kerak. Bemor dializ olayotgan boʻlsa, har bir dializdan keyin dorining bir miqdorini yuborish tavsiya qilinadi.

Salbiy taʼsirlari. Gepatotoksik uzoq ishlatilganda jigar nekrozi chaqirishi tasdiqlangan; teri toshmalari, analilaksiya, diarreya, meteorizm kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Flukonazol kam zaharli, shu sababli sitostatiklar olayotgan bemorlar uchun tanlov dori hisoblanadi.

– urogenital kandidoz;

– kriptokokk chaqirgan meningit.

Intrakonazol. Faqat ichishga beriladi.

26.4. Turli kimyoviy guruhlariga kiradigan zamburugʻlarga qarshi dorilar

Bularga: flutsitozin (ankotil), grizeofulvin, terbinafin (lamizil), siklopiroksolamin (batrafen)lar kiradi

Flutsitozin. Farmakodinamikasi. Zamburug' hujayrasiga kirib, maxsus konvertatsiyalovchi fermentlar ta'sirida flurouratsil va flurodezkoksiuridin kislotalariga aylanib, pirimidinlar almashinuviga aralashib zamburug'da DNK sintezini buzadi. Dori o'ziga xos ta'sirga ega, shu sababli inson uchun kam zaharli. Fungitsid ta'sir qiladi.

Ta'sir doirasi. Kandida, kriptokokklar, fialofara.

Ikkilamchi chidamlilik kam uchraydi

Farmakokinetikasi. Ichishga yoki venaga yuboriladi. Ichilgandan biologik o'zlashtirilishi 75–90% ga teng. Dorining 2–4% qon oqsillari bilan bog'lanadi. Flutsitozin to'qima va biosuyuqliklarga (likvorga 88%) yaxshi kiradi. 80% buyraklar orqali o'zgaragan holda chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 4 soatga teng. Buyrak yetishmovchiligida 40 soatgacha ortishi mumkin. Shu sababli kiritish tartibini korreksiya qilish kerak bo'ladi.

Salbiy ta'sirlari: dispeptik o'zgarishlar, teri toshmalari, leykopeniya, anemiya, trombotsitopeniya, transaminazalarning ortishi, ishqoriy fosfatazaning ortishi, kreatinin va siydik miqdorining ortishi. kamdan-kam – gallutsinatsiya kuzatiladi.

Islatilishi. Urogenital kandidoz; kriptokokklar chaqirgan meningit; xromomikoz.

Grizeofulvin. Mog'or zamburug'lari ishlab chiqaradigan modda.

Farmakodinamikasi. Grizeofulvin keratin bilan bog'lanadi va zamburug' qobig'i sintezini buzadi, bundan tashqari, DNK va oqsil replikatsiyasini buzadi va cruvchan RNK bilan kompleks hosil qiladi. Fungistatik ta'sir qilib, keratinni zamburug'dan qayta zararlanishini to'xtatadi.

Ta'sir doirasi. Epidermomikoz chaqiruvchisi. Ikkilamchi chidamlilik rivojlanmaydi.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi, yog'li ovqat qabul qilinganda so'rilishi ortadi. Dorining qon plazmasidagi eng yuqori miqdori 4–5 soatdan keyin kuzatiladi. To'qimalarga, yog' qatlamiga yaxshi o'tadi. lekin dorining terida samarali miqdori hosil bo'lishi uchun 33–56 kun, tirnoqlarda esa kamida 8 oy vaqt kerak. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydi.

Jigar fermentlarini induksiylab endogen vitaminlar-gormonlar kiritilayotganda dorilarning parchalanishi ortadi.

Dori siydik va safro orqali metabolitlar (30–75%) va 1% oʻzgarimagan holda chiqariladi. Qondan yarim chiqib ketish vaqti 20–36 soatga teng.

Salbiy taʼsirlari:

– bosh ogʻrishi, bosh aylanishi, qayt qilish, muvozanatning buzilishi;

– leykopeniya, limfopeniya, eozinofiliya;

– porfirinlar almashinuvining buzilishi, fotosensibilizatsiya;

– jigar va buyraklarning zararlanishi;

– periferik nevrillar kuzatilishi mumkin.

Ishlatilishi. Dermatomikozlar.

Terbinafin (lamizil). **Farmakodinamikasi.** Dori zamburugʻ hujayra qobigʻidagi sterinlar biosintezini buzib, fungitsid taʼsir koʻrsatadi.

Taʼsir doirasi: kandida, aspergillezlar, penitsillin, mogʻor, epidermomikozlar qoʻzgʻatuvchisi.

Ikkilamchi chidamlilik uchramaydi.

Farmakokinetikasi. Ichakdan yaxshi soʻriladi. biologik oʻzlashtirilishi 70% ga teng.

Qondagi eng yuqori miqdori 2 soatdan keyin kuzatiladi. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Buyraklar orqali metabolitlar koʻrinishida chiqariladi. Teridan oʻtib yogʻ bezlarida toʻplanadi va chiqariladi, tuklar piyozchasida yuqori miqdorda toʻplanadi.

Salbiy taʼsirlari: dispeptik oʻzgarishlar; terida allergik oʻzgarishlar; qichish, ogʻriq sezgisi: neytropeniya; jigar va safro yoʻllari faolligining buzilishi.

Ishlatilishi. Dermatomikozlar, aspergillez va kandidoz.

Siklopiroksalamin (batrofen).

Farmakodinamikasi. Zamburugʻ hujayra devorini buzadi, kaliy, fosfatlar, aminokislotalar transportini izdan chiqaradi.

Zamburugʻ mitoxondriy va ribosomalarda qaytmas buzilish jarayonlarini chaqirib, fungitsid taʼsir qiladi.

Taʼsir doirasi. Epidermomikozlar qoʻzgʻatuvchisi, kandida, aspergillezlar, kriptokokklar, blastomitsetlar. Gram (--), esherixi-

yalar, salmonellalar, gram (+) kokklar hamda trixomonadalar, likoplazma va xlamidiyalar.

Ikkilamchi chidamlilik kuzatilmaydi.

Farmakokinetikasi. Dori critmalar, krem va loklar ko'rinishida mahalliy ishlatiladi. Zamburug'dan zararlangan teri, tirnoqlarga yaxshi kiradi. 1.5–6 soatdan keyin terida eng kam zamburug' o'sishini to'xtatuvchi miqdordan 15 marta ko'p to'planadi. Qo'l tirnoqlarida samarali miqdori 7 kundan keyin, oyoq tirnoqlarida esa 14 kundan keyin kuzatiladi. Samarali miqdori dori berish to'xtatilgach 7–14 kun davomida saqlanadi.

Salbiy ta'sirlari. Terida qichishish va achishish sezgilari kuzatiladi.

Ishlatilishi. Onixomikozlar, dermatomikozlar, tirnoqning zamburug'li kasalliklari.

27-bob. Gijjalarga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Ichak nematodoz (askaridoz, enterobioz, trixotsefalez, strongiloidoz, ankilostomidoz va nekatoroz)larga, sestodoz (difillobotrioz, gimenolepidoz, tenioz va teniarinxoz)larga va ichakdan tashqarida parazitlik qiluvchi trematodoz (opistorxoz, klonorxoz, fassiiolez)larga qarshi ishlatiladigan dorilar farqlanadi.

27.1. Nematodozlarga qarshi dorilar. Nematod (dumaloq chuvalchanglar): askaridalar, ostritsalar, qilbosh, ichak usritsasi, ankilostoma, nekator deb nomlangan chuvalchanglar guruhi bo'lib, bulardan tozalanish maqsadida – levamizol (dekaris), mebendazol (vermoks), ditiazonin (telmid) va pirantela pamoat (kombantrin) nomli dorilar ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Dumaloq gijjalarga qarshi ishlatiladigan dorilar sianit bo'yoqlariga kiruvchi moddalar bo'lib, ular gijja tanasida to'qima nafasini buzadi, ATF hosil bo'lishini kamaytiradi, shu sababli gijjalar mushaklarini falajlaydi.

Dumaloq gijjalar klinikasida oshqozon-ichak faoliyatining buzilishi, allergik reaksiyalar va kamqonlik kuzatiladi.

Shu sababli dori tanlash, axlatda qaysi gijja topilishiga qarab bo'ladi.

1. Levamizol askaridozda yaxshi natija beradi. Uni ovqatdan oldin bir marta beriladi. Kerak bo'lsa, 1 haftadan keyin davolashni qaytarish mumkin.

2. Mebendazol – enterobioz va trixotsefalezda tavsiya qilinadi. Bir marta (ba'zan 2–3 kun davomida) beriladi. Davolash kursini 2 va 4 haftadan keyin takrorlash mumkin.

3. Ditiazonin strongiloidoz va trixotsefalezda yaxshi natija beradi, ovqatdan keyin 2 marta 5–10 kun davomida beriladi.

4. Pirantela pamoat ankilostomidoz va nekatorozlarda yuqori samarali. Ovqatdan keyin bir marta 2–3 kun beriladi.

Farmakokinetikasi. Yuqorida nomi keltirilgan dorilar oshqozon-ichak tizimidan deyarli so'rilmaydi. Gijjalar buzgan ichak devoridan dorilar qonga tushishi mumkin. Ditiazonin gepatotoksik ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Dorilar buyraklar orqali chiqariladi, ditiazonin siydikni havorangga bo'yaydi, bunday hollarda dori berishni to'xtatish kerak. Bu dori axlatni yashil havorang yoki ko'k rangga bo'yaydi.

Bular ishlatilganda bemor parhezga amal qilishi, surgi dori ichishi shart emas.

Salbiy ta'sirlari.

1. Dispeptik buzilishlar. 2. Bosh og'rishi. 3. Bosh aylanishi, bo'shshish, uyqusirash. 4. Bachadon mushaklarining tonusi kuchayishi mumkin, shu sababli bu dorilar homiladorlik davrida berilmaydi.

27.2. Sestodozlarni davolash uchun ishlatiladigan dorilar.

Sestodozlarga yassi gijjalar (keng tasmasimon, pakana tizma, cho'chqa va ho'kiz tizmalari) kiradi. Bulardan tozalanish uchun ko'proq filiksan, fenasal va aminoakrixinlar ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Bu dorilar gijjalarni so'rg'ichlari va yopishuvchi apparati mushaklarini falajlaydi.

Bu gelmintozlarning klinik belgisi – oshqozon-ichak tizimi tomonidan buzilishlar, allergik reaksiyalar, ba'zan og'ir kamqonlik keltirib chiqarishi mumkin. Dorilar axlat analiziga qarab tanlanadi.

1. Filiksan – sestodozlarning hamma turlarida yaxshi natija beradi. Nahorga 1 marta beriladi (geminolepidozda esa har 7 kunda 3 marta beriladi).

2. Fenasal – sestodlarning hamma turlarida yuqori samarali, epeniozlarda bolalarga berilmaydi yoki juda ehtiyotkorlik talab qiladi. Chunki dori tenitsid samara ko'rsatadi, ovotsitlarga ta'sir qilmaydi, ya'ni ular o'lgan gijja a'zolaridan hosil bo'ladigan tuxumiga ta'sir qilmaydi. Natijada gijja tuxumi onkosferalarga aylanib, ular oshqozonga tushadi va o'z qobig'idan ajralib oshqozon-ichak devori orqali qonga tushishi mumkin. Miyaga va ko'zga kirib hayot uchun havfli sistotserkozga olib kelishi mumkin. Nahorga bir marta beriladi.

3. Aminoakrixin gimenolepidozda yuqori samara beruvchi dori.

Naxorga bir marta (yoki 2 marta har 30 daqiqa ichida). Davolash kursi 3–4 sikldan iborat, siklning davomiyligi 3 kun, 3–6 kunlik tanaffusdan keyin.

Farmakokinetikasi. Yuqorida sanab o'tilgan dorilar oz miqdorda bo'lsa ham oshqozon-ichakdan qonga so'riladi. Qonga so'rilishini kamaytirish uchun bemor davolanish davrida yog'li va go'shtli ovqatlar yemasligi kerak. Bundan tashqari, dori berilgan bemorga tuz surgilari berish kerak, bu ularni so'rilishini kamaytiradi va o'lgan gijjalarni haydaydi. Surgi berilgach 3 soatdan keyin samara bo'lmasa, klizma qilish tavsiya qilinadi. Axltda gijjalar boshi topilmasa, davolashni takrorlash darkor.

Salbiy ta'sirlari. Sestodozlarni haydaydigan dorilar yuqori zaharli, shu sababli faqat statsionar sharoitida beriladi. Bular ishlatilganda dispeptik hodisalar, allergiya, gipotoniya, nafas susayishi, giperkinex, psixoz, psoriaz qaytalanishi, teratogen ta'siri kuzatilishi mumkin.

27.3. Trematodozlarni davolash uchun ishlatiladigan dorilar. Trematodozlarga – opistorxoz, klonorxoz, fastsiolezlar kiradi. Trematodozlar ichakdan tashqarida parazitlik qiluvchi bo'linmaydigan gijjalar turi: opistorxos, klonorxis, fastsiola.

Bu gijjalardan tozalanish uchun quyidagi dorilar xlorsil va prazikvantel ishlatiladi.

Farmakodinamikasi. Bu dorilar gijjalar so'rg'ichlarini qaytmas falajlantiradi. Bular gijjalarning yetilmagan shakllariga ta'sir qilmaydi, shu sababli kasallikning qaytalanish xavfi bor.

Trematodozlar klinik kechishida jigar va oshqozon osti bezining zararlanish belgilari, allergik reaksiyalar ko'rinishda kechishi mumkin.

Dori tanlash koproloskopik analizlarga asoslanadi.

1) xloksil – trematodozlarning hamma turlariga ta'sir qiladi. Ovqatdan keyin sutkasiga 3 marta yarim stakan sut bilan beriladi. Davolash kursi 5 kun. Kerak bo'lsa davolash kursi 4 oydan keyin takrorlanishi mumkin;

2) prazikvantel – yuqori samarali dori, 1–2 kun davomida kuniga 3 marta beriladi.

Farmakokinetikasi. Dorilar yaxshi so'riladi, ayniqsa prazikvantel qonga yaxshi o'tadi. Qon plazmasida uning eng yuqori miqdori 1–2 soatdan keyin kuzatiladi. Dorilar jigarida

metabolizmga uchraydi, metabolitlar koʻrinishida buyraklar orqali chiqariladi.

Bular ishlatilganda surgi berish va parhez saqlash shart emas.

Salbiy taʼsirlari. Xloksil ishlatilganda jigarining kattalashuvi, jigar sohasida ogʻriq, proteinuriya, yurak ritmining buzilishi, yurak sohasida ogʻriq, cozinofiliya kuzatilishi mumkin.

Prazikvantel ancha samarali va bemor bu dorini yaxshi koʻtaradi. Baʼzan koʻngil aynishi, bosh ogʻrigʻi, ogʻizda metall taʼmi sezgisi, epigastral sohada ogʻriq (bu belgilar tezda oʻtib ketadi) kuzatiladi.

28-bob. Psixotrop dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Markaziy asab tizimining ruhiy faoliyatiga va turli ruhiy sindromlarga taʼsir qiluvchi dori moddalari psixotrop dori vositalari guruhini tashkil qiladi. Psixotrop moddalarga shuningdek, qon bosimini pasaytirish, talvasaga qarshi, qayt qilishni qoldiruvchi, gistaminga qarshi, aritmiyaga qarshi faolliklar ham xosdir.

JSST ilmiy guruhi tasnifiga koʻra psixotrop moddalar 7 guruhga: neyroleptiklar, trankvilizatorlar, antidepressantlar, nootrop-lar, normomimetiklar, ruhiy faollikni kuchaytiruvchilar va psixo-leptiklarga boʻlinadi.

28.1. Neyroleptiklar

Kimyoviy tuzilishiga koʻra bular 7 guruhga:

1. Fenotiazin (alifatik unumlar: aminazin, propazin, metirazin, frenolon, tioproperazin, ftorfenazin); Piperidin unumlari: tioidazin, ftorfenazin.

2. Raufolfiya unumlari (VIII – bobga qarang).

3. Butirofenon unumlari: galoperidol, trifluperidol, droperidol.

4. Indol unumlari: karbidin.

5. Tioksantin unumlari: xlorproteksin.

6. Bizepin unumlari: klozapin.

7. Benzamid unumlari: sulpiridlariga boʻlinadi.

Farmakodinamikasi. Neyroleptiklarning taʼsir mexanizmi asosida ularning limbik tizimdagi dofamin qurilmalarini falajlashi yotadi.

Bosh miyaning oldingi qismidagi dofamin, adrenalin va serotoninga sezuvchan qurilmalarni falajlab, ular miyaning boshqa tizimlariga impuls oʻtishini qiyinlashtiradi.

Neyroleptik moddalar kuchli antipsixoleptik taʼsir koʻrsatib oʻziga xos tinchlantiruvchi va ataraktik (vazminlik, xotirjamlik) xossaga ega. Bu moddalar vaxima, xavotirlik xissiyotini, emotsional zoʻriqish, tashvishni yoʻqotadi. Ular ashaddiy ruhiy kasalliklarda tinchlantiruvchi taʼsir koʻrsatadi, shizofreniya, maniakal va paranoid sindromlarni yoʻqotadi.

Bundan tashqari, neyroleptiklar quyidagi farmakologik faolliklarga ega:

– tinchlantiruvchi, uyqu chaqiradigan, narkotik, nonarkotik va maxalliy ogʻriq qoldiruvchi dorilar samaradorligini oshiradi. Miyani toʻrtinchi qorinchasida joylashgan trigger zona impulslarini falajlab qayt qilish va hiqichoqni yoʻqotadi;

– tana haroratini pasaytiradi. Yurak-qon tomirlariga taʻsir qilib, qon bosimini pasaytiradi, yurak urishlar sonini koʻpaytiradi; periferik qon tomirlari qarshiligini kamaytiradi, yurak ritmi buzilishlarini normallashtiradi, oʻpka qon tomirlar tonusini pasaytiradi.

Oshqozon shirasi ishlab chiqarilishini va shira kislotaliligini kamaytiradi. Yalligʻlanish mediatorlari gistamin, serotonin, bradikinin faolligini susaytirib yalligʻlanishga qarshi va antioksidativ taʻsir koʻrsatadi.

Buyraklar qon aylanishini kamaytiradi. Qonda qand miqdorini koʻpaytiradi. Ogʻriq qoldiruvchi, silliq muskullar tonusini susaytiruvchi taʻsir koʻrsatadi.

Neyroleptiklarning yuqorida sanab oʻtilgan farmakologik faollik darajasi va uning davomiyligi ularning miqdoriga va ishlatilish muddatiga bogʻliq.

Neyroleptiklarning bosh faollik xususiyatlaridan biri, ularning tinchlantiruvchi (sedativ) faolligi quyidagi tartibda kamayib boradi (28.1-jadval): xlopromazin = etipirazin > tizersin > > triptazin galoperidol > tioidazin > neucleptil mapsetil > > frenolon meterazin.

28.1-jadval

Neyroleptiklarning solishtirma faolligi

Dorilar	Antipsixotik faolligi (shartli birlik)	Tinchlantiruvchi (sedativ) taʻsiri	Ekstrapiramid reaksiyalarini susaytiruvchi taʻsiri	Antixolinergik taʻsiri
Xlopromazin	1	+++	++	+++
Tioidazin	1	+++	+	++
Tifluoperazin	20	+/++	+++	+
Perfenazin	10	+++	+/+++	+

Fluperazin	50	+	+++	+
Xlorproteksin	1	++	+/-	+++
Galoperidol	50	i/++	+++	-
Loksapin	6	++	++/+++	+/+
Molindol	10	-	-	++

Frenolon, meterazin, melleril va mapsetidlar uchun kayfiyatni yaxshilash. nutq va ruhiy faollikni oshirish xususiyatlariga ham ega.

Ularning gipotenziv faolligi quyidagi tartibda kamayib boradi: tizersin > aminazin > teralen tiordazin meterazin triptazin = neuleptil > galoperidol frenalon.

Salbiy ta'siri. Neyroleptiklarning salbiy ta'sirlari bosh miyaning turli qurilmalar ta'siriga bog'liq. Masalan: galoperidolga xos parkinsonga o'xshash salbiy ta'siri uning striatumdagi dofaminergik qurilmalar ta'siriga bog'liq bo'lsa, limbik tizim dofamin qurilmalariga ta'sir qiluvchi tiordazin parkinsonga xos belgilarisiz kuchli antipsixotik faolikka ega.

Bir xil kimyoviy guruhga kiruvchi neyroleptiklar uchun bir xil salbiy ta'sirlar xos. Masalan: alifatik tuzilishga ega bo'lgan aminazin uchun qon bosimining kamayishi, taxikardiya, shilliq pardalarning quruqshab qolishi kabi vegetativ buzilishlar xos bo'lsa, pirazin unumlari (triptazin, etapirazin) va butirofenonlar (galoperidol, droperidol)ga vegetativ buzilishlar xos emas.

Quyida amaliyotda keng tarqalgan ba'zi bir neyroleptiklarning klinik farmakologiyasini keltiramiz.

Aminazin (plegomezin, xlorpromazin). Farmakodinamikasi. Aminazinning psixotrop ta'siri taxminan yarim soatlardan keyin kuzatiladi: xavotirlanish, qo'rquv, psixomotor zo'riqishlar susayadi, gapirish kamayadi, biroz keyinroq harakatlar (jismoniy) zo'riqishlarning kamayishi kuzatiladi. Uyqu bosish, xotirjamlik kuzatiladi. Davolash davomida (taxminan 1 haftalardan keyin) yuqorida aytilgan faolligi, kayfiyat susayishi kuchayadi. Davolashning ma'lum bosqichida atrofga qiziqishning susayishi, ba'zan depressiya kuchayadi. Davomli ishlatilganda Parkinson kasalligiga xos simptomlar, harakatni susayishi, ichki va tashqi

qitiqlagichlarga loqaydlik belgilari kuzatiladi. Ta'sir mexanizmidagi aminazinning markaziy asab tizimlaridagi adreno- va dofaminergik qurilmalar ishining susayishi yotadi. Katexolaminergik qurilmalarining falajlanishi, membranalarning mustahkamlanishi neyronlardagi elektrolitlar almashinuvini susaytiradi. Aminazinning psixotrop samarasining susayishi miya o'zagi retikular formatsiyasining bosh miya qismlariga faollovchi ta'sirini susaytiradi. Bu o'z navbatida boshqa dorilarning (uyqu chaqiruvchi, talvasaga qarshi, mushaklarni bo'shashtiruvchi, alkogolni, narkotik va boshqalarni) miyaga tinchlantiruvchi ta'sirini kuchaytiradi.

Aminazin issiqlik ishlab chiqarishni susaytiradi, issiqlik chiqarishni pasaytirish hisobiga tana haroratini pasaytiradi.

Trigger zona faolligini susaytirishi hisobiga qayt qilishni to'xtatadi.

Farmakokinetikasi. Og'iz orqali kiritilganda so'rilishi kam, venaga, mushakka yuborilganda so'rilishi yaxshi. Ichilganda qon plazmasidagi yuqori miqdori 2–4 soatdan keyin, mushakka yuborilganda esa 1–2 soatdan keyin kuzatiladi. Qon oqsili bilan 90–99% bog'lanadi. Aminazin eng ko'p o'pkada, so'ngra jigarda, kamroq buyrakda, taloqda, miyaning oq moddasida to'planadi. Aminazinning qon va miya suyuqlig'idagi miqdori va to'qimalarda to'planish darajasi orasida bog'liqlik bor. Yarim ajralib chiqish vaqti 15–30 soatga teng.

Jigarda oksidlanish (30%), gidrolizlanish (30%), demetillanish (20%) yo'li bilan biotransformatsiyaga uchraydi. Oksidlangan va gidrolizlangan metabolitlari farmakologik faollikka ega. Metabolitlari glyukuron kislotaga qoldig'i bilan yoki sulfoksid hosil qilish bilan faolsizlantiriladi.

6% ga yaqini buyraklar orqali o'zgarmagan holda chiqib ketadi. Antipsixotik samarasi 2 haftadan keyin, tinchlantiruvchi ta'siri 15 daqiqadan keyin (mushakka yuborilganda), ichilganda esa 2 soatdan keyin kuzatiladi.

Ishlatilishi. Endogen, ekzogen psixozlar, epilepsiyada, nevrozlarda psixomotor qo'zgalishlarda tavsiya etiladi. Bundan tashqari qayt qilishga, hiqichoq tutishga qarshi, tana haroratini

pasaytirish uchun, qon bosimini tushirish, mushaklar tonusini kamaytirish uchun ham ishlatiladi.

Davolash oz miqdorlardan boshlanadi. kerak bo'lsa bir kecha-kunduzgi miqdori 1,0 gacha (3–4 marta ichishga) ko'paytiriladi. Neyroleptik aralashmalar (dimedrol, galoperidol) tarkibida narkozni kuchaytirish uchun ishlatiladi, o'tkir miokard infarktida og'riqni qoldirish uchun tavsiya etiladi. Mushakka, venaga yuborilganda 0,5–1 ml 2.5% eritmasi ishlatiladi.

Salbiy ta'sirlari. Parenteral yuborilganda kollaps, yurak urishlar sonining ortishi, tana haroratini ko'tarilishi, qo'l mushaklarining o'z-o'zidan harakati va dispepsiya kuzatilishi mumkin. 2–3 haftadan keyin sezgining buzilishi, dispeptik va dizuretik buzilishlar, tana haroratining pasayishi, tromboflebitlar kuzatilishi mumkin. Aminazin jigarni zaharlab, xolestatik sariqlik keltirib chiqarishi mumkin. Teri va shilliq pardalar tomonidan turli ko'rinishda allergik buzilishlar kuzatilishi mumkin.

Psixofarmakologik ensefalopatiya ekstrapiramid tizimga ta'siri ko'rinishidagi simptomlar bilan kechadi.

Ishlatishga monelik. Jigar, buyrak, oshqozon-ichak tizimini organik kasalliklari, kollaps, koma, homiladorlik, bosh va orqa miyaning organik kasalliklarida tavsiya etilmaydi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Aminazin markaziy va periferik asab tizimini susaytiruvchi (narkotik va nonarkotik og'riq qoldiruvchilar, barbituratlar, parkinson kasalligiga qarshi va tütqanoqqa qarshi), narkoz moddalari, mushaklarni susaytiruvchi dorilar ta'sirini kuchaytiradi.

Barbituratlar, karbonatlar, ringer eritmasi bilan aminazinni bitta shprisda aralastirilmaydi. chunki u cho'kmaga tushib qoladi (farmatsevtik ziddiyat).

Galoperidol (galofen). Farmakodinamikasi. Uning antipsixotrop ta'siri gallusinatsiyani va ruhiy qo'zg'alishlarni tezlikda bartaraf qiladi.

Galoperidolning yuqoridagi ta'sir mexanizmi asosida dofamin parchalanishining tezlashuvi va miya to'qimasida noradrenalin miqdorining kamayishi yotadi.

Galoperidol narkoz moddalari ta'sirini kuchaytiradi. Uning qayt qilishni to'xtatuvchi ta'siri aminazinga nisbatan 50 marta kuchli. Fenotiazinlardan farqli o'laroq uning talvasaga qarshi ta'siri kuchli va fenotiazinlarga xos (yurak urishlar sonining oshishi, qon bosimining kamayishi, oshqozon-ichak tizimi faoliyatining kuchayishi, ortostatus) vegetativ reaksiyalarga sabab bo'lmaydi.

Farmakokinetikasi. Galoperidol oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Biologik o'zlashtirilishi 50–70%. Qon plazmasi oqsillari bilan dorining 90% bog'lanadi. Ichilgandan so'ng dorining qon plazmasida eng yuqori miqdori 10–60 daqiqadan keyin kuzatiladi va 3 sutka davomida deyarli yuqori miqdorlarda saqlanadi.

Asosan jigarda biotransfarmatsiyaga uchraydi, kiritilgan dorining 15% miqdori safro suyuqlig'i bilan ajralib chiqadi. Keyinchalik 5 kecha-kunduz davomida yuborilgan miqdorning 40% buyraklar orqali ajralib chiqadi. Yarim ajralib chiqish vaqti, o'rta hisobda 21 soat.

Ishlatilishi. Shizofreniyaning gallusinogen – paranoid shakli, psixomotor zo'riqishlarda tavsiya etiladi.

Kuchsiz psixomotor qo'zg'alishlarda sutkasiga 0,005–0.01 g 3–5 marta ichishga, kuchliroq qo'zg'alishlarda 0,002–0,005 g dan 2–3 marta mushakka yoki venaga yuboriladi.

Dori miqdori klinik samaraga erishilgach kamaytiriladi. Ekstrapiramidal buzilishlarda uzoq vaqt qon bosimni pasaytiruvchi dorilar ishlatilganda tavsiya etilmaydi.

Salbiy ta'sirlari. Dori yuborilgach taxminan 30 daqiqadan keyin ko'pchilik bemorlarda yengil taxikardiya, ba'zan ko'ngil aynishi, qayt qilish kuzatilishi mumkin. 30–35% bemorlarda (ekstrapiramidal buzilishlarga xos o'zgarishlar) kuzatilishi mumkin.

Ishlatilmaydi. Markaziy asab tizimining organik kasalliklarda, yurak ritmi buzilganda tavsiya etilmaydi.

Boshqa guruhdagi dorilari bilan o'zaro ta'siri. Markaziy asab tizimini falajlovchi dorilar ta'sirini kuchaytiradi. Parkinson kasalligiga qarshi dorilar bilan qo'shib ishlatilsa ta'siri kuchayadi.

Droperidol (dridol). **Farmakodinamikasi.** Psixotrop samarasi galoperidolga yaqin. Samarasi tez (5–15 daqiqa) va ta'siri davomiyligi 5–6 soat. Og'riq qoldiruvchi ta'siri kuchliroq.

pentanilni og'riq qoldiruvchi samarasini oshiradi, shu sababli u bilan birga neyroleptoanalgeziyada ishlatiladi.

Ko'proq venaga 0,0025–0,005 g narkozga kirish uchun 0,0025 g tavsiya etiladi.

Salbiy ta'sirlari. Katta miqdorlarda nafasni susaytiradi va qon bosimini tushiradi.

Ekstrapiramidal buzilishlarda uzoq vaqt qon bosimini pasaytiruvchi dorilar ishlatilganda tavsiya etilmaydi.

Triptazin (stelazin). Farmakodinamikasi. Aminazinga nisbatan kuchliroq antipsixotik samaraga ega. Gallusinatsiya simptomlarini tezroq yo'qotadi shu bilan birga tinchlantiruvchi va mushaklarni bo'shashtiruvchi ta'siri kamroq. Qayt qilishni qoldiruvchi ta'siri kuchliroq.

Ishlatilishi. Shizofreniya, involutsion psixozlar, o'tkir va surunkali ekzogen psixozlar, gallusionogen – paranoid sindromlar, qo'zg'alishlarda tavsiya etiladi.

Davolashni kuniga 0,001–0,005 g dan boshlanadi va asta-sekin miqdori ko'paytirib boriladi. Bir kecha-kunduzgi eng yuqori miqdori 0,1–0,2 g, 2–4 martadan, 1–3 oy davomida ichiladi. Erishilgan samarani quvvatlab turuvchi miqdori sutka davomida 0,02–0,05 g. Tez yordam olish uchun mushakka 0,006 g, kamdan-kam hollarda 0,01 g gacha yuboriladi.

Salbiy ta'sirlari. 60–78% bemorlarda turli ekstrapiramida ko'rinishlardagi buzilishlar kuzatiladi.

Jigar, oshqozon-ichak tomonidan buzilishlar kamroq uchraydi. Allergik reaksiyalar ham kam kuzatiladi.

Ishlatilmaydi. O'tkir jigar kasalliklarida, dekompensatsiya bilan kechadigan yurakning organik kasalliklarida, buyrakning og'ir kasalliklarida, homiladorlikda tavsiya etilmaydi.

O'zaro ta'siri. Boshqa psixotrop, tinchlantiruvchi prepreparatlar, antidepressantlar, parkinsonga qarshi dorilar bilan birga ishlatilsa bo'ladi. Alkogoldan bo'ladigan gallusinozlarda yaxshi yordam beradi.

Prenolon (metofenazat, silador). Farmakodinamikasi. Psixotrop ta'siridan faollovchi ta'siri yuqori bo'ladi, bu ta'siri tinchlantiruvchi ta'siridan ko'ra yaxshi namoyon bo'ladi.

Davolashning 2–5 kunlarida jismoniy qoʻzgʻalishlar yoʻqoladi. Bemor mimikasida, harakatida ijobiy siljishlar yuz beradi, keyinchalik depressiya belgilari susayadi. Bemorning ruhiy faolligi ortadi, baʼzan oʻziga xos cyforik oʻzgarishlar kuzatiladi. Dorining taʼsiri uning miqdoriga bogʻliq, 0,01 g da tinchlantiruvchi, 0,01–0,04 g da faollovchi taʼsiri, 0,04–0,05 g da antipsixotik taʼsirlari namoyon boʻladi. Antigistamin va gipotenziv taʼsiri jihatidan aminazindan ustun turadi. Yurak toj qon tomirlarini kengaytiradi.

Ishlatilishi. Shizofreniyani substuporoz va stuporoz shakllarida va patologik klimaksda tavsiya etiladi.

Salbiy taʼsirlari. Aminazinga nisbatan 3–4 marta kam zaharli. Yoʻldosh kasalliklar qoʻzgʻatmasligi sababli kamquvvat odamlarga va qariyalarga tavsiya etiladi. Boshqa piperazin unumlariga nisbatan ekstrapiramida yoʻllariga kam taʼsir qiladi. Baʼzan prenonon bilan davolash jarayonida qoʻzgʻalish, koʻproq uyqusizlik avj oladi. Kamdan-kam hollarda yuzni shishinqirashi, bosh aylanishi, kamdan-kam teri toshmalari, sariqlik, periferik qonda oʻzgarishlar kuzatiladi.

Ogʻir jigar, buyrak, yurak kasalliklarida, endokarditda, alko-goldan va uxlatuvchi dorilardan zaharlanganda tavsiya etilmaydi.

Oʻzaro taʼsiri. Ekstrapiramidal oʻzgarishlarni kamaytiruvchilar – siklodol, tropatsin, noraninlar bilan yaxshi samara beradi.

Neuleptil (peritsiazin). Farmakodinamikasi. Adrenolitik, xolinolitik taʼsiri aminazinga nisbatan kuchliroq. Uning spazmolitik taʼsiri yuqoridagi taʼsiriga bogʻliq. Qayt qilishni qoldiruvchi taʼsiri aminazinga nisbatan – 17 marta, tana haroratini pasaytiruvchi taʼsiri – 2 marta koʻproq.

Neuleptil koʻproq bemor kayfiyatiga yaxshi taʼsir qilganligi sababli **bolalar psixiatriya** amaliyotida ishlatiladi.

Ishlatilishi. Shizofreniya, tutqanoq, psixopatiyalarda tavsiya etiladi. Bemor bilan muloqotga kirish osonlashadi.

Davolash sutka davomida 0,02–0,03 g ichishdan boshlanadi va dori miqdori asta-sekin 0,04–0,07 g ga yetkaziladi. Barqaror taʼsir olingach erishilgan samarani quvvatlab turuvchi miqdorlarda sutkasiga 0,01–0,02 g, bolalarga va qariyalarga bu miqdor 0,005–0,03 g qilib belgilanadi.

Salbiy ta'sirlari. Ekstrapiramidal buzilishlar va allergiya kam uchraydi.

O'zaro ta'siri. Alkogol, barbituratlar, morfin ta'sirini, aminazinga nisbatan 10 marta oshiradi. No-shpa, papaverin, atropin va platifillin ta'sirini kuchaytiradi.

Xloprotiksen (truksal). Farmakodinamikasi. Aminazindan farqi uning psixotrop faolligida, antidepresantlik ta'siri esa yuqoridir. Samarasi tez va davomliroqdir. Davolash jarayonida alaxsirash, gallusinatsiya, paranoid belgilari yo'qolib boradi. Anti-depressiv faolligi jihatidan MAO falajlovchi moddalariga yaqin turadi.

Qayt qilishni qoldiradi, tana haroratini va qon bosimini pasaytiradi.

Farmakokinetikasi. Ichakdan so'rilgach jigarda birlamchi metabolizmga uchraydi. Siydik va axlat orqali ajralib chiqadi. Sedativ ta'siri mushakka yuborilgach 10–30 daqiqadan keyin kuzatiladi.

Sutka davomida 0,025–0,6 g gacha ichishga yoki 0.025–0,05 g gacha 3–4 marta mushakka yuboriladi.

Salbiy ta'sirlari. Nevrologik simptomlar kamroq uchraydi. Ko'proq qon bosimining pasayishi, shilliq pardalar qurishi, ko'z akkomodatsiyasining buzilishi kuzatiladi. Ba'zan jinsiy maylning susayishi va leykotsitlar sonining kamayishi kuzatiladi.

Alkogol, barbituratlardan zaharlanganda, tutqanoqda, kollapsda, parkinsonizmda ehtiyotkorlik tavsiya qilinadi.

O'zaro ta'siri. Uyqu keltiruvchi va nonarkotik og'riq qoldiruvchilar ta'sirini uzaytiradi. Asab tizimini qo'zg'atuvchi (amfetaminlar va boshqalar)larning raqobatchisi hisoblanadi.

28.2. Talvasaga qarshi dori vositalari

Ko'pgina uyqu chaqiruvchi moddalar (fenobarbital) talvasaga qarshi ta'sir ko'rsatadi.

Talvasaga qarshi dorilarni, ularning terapevtik maqsadlarda ishlatilishiga qarab, 2 guruhga bo'lish rasm bo'lgan:

1. Epilepsiyani davolash uchun ishlatiladigan moddalar.
2. Giperkinezlarga, xususan parkinson kasalligi va spastik holatlarga qarshi ishlatiladigan moddalar.

28.2.1. Epilepsiyaga qarshi dori vositalari

Epilepsiya (tutqanoq) – surunkali davom etuvchi, ko'p sonli simptomlar yig'indisi bo'lib, vaqti-vaqti bilan talvasa xurujlari bilan namoyon bo'ladigan kasallik. Talvasa anomal, neyronal razryadlardan kelib chiqadigan miyaning disfunktsiyasidan iborat. Talvasaga turli nevrologik kasalliklar, infeksiya, miya shishi va shikastlar sabab bo'lishi mumkin.

Talvasaga qarshi dorilar shuningdek, turli kasalliklar, masalan: meningit natijasida kuzatiladigan talvasani ham davolashda ishlatiladi. Talvasa xurujlari sababi turli zaharlanishlar yoki organizmda kuzatiladigan turli metabolitik buzilishlar bo'lishi ham mumkin. bu holatlarda davolash talvasa sababchilarini (masalan, gipokaliyemiyani) bartaraf etishga qaratiladi.

Difenin (fenitoin). Farmakodinamikasi. Fenitoin miya to'qimasidagi natriy, kaliy, kalsiy ionlari oqimiga, membrana potentsiallariga, aminokislotalar miqdori va noradrenalin, asetilxolin va GAMK neyromediatorlariga ta'sir qiladi. Samarali miqdorlarda faolsizlangan natriy ionlari bilan bog'lanadi va membranadan Na⁺ ionlari oqimini susaytiradi (Macdonald, 1989).

Yuqori miqdorlarda fenitoin, serotonin, noradrenalin ajralishini kamaytiradi. Dofaminoksidazalar faolligini susaytiradi. Bundan tashqari, preparat membranalar moy qatlamini mustahkamlaydi. Fenitoinni kalsiyga aloqador sekret ajratuvchi bezlar (masalan, gormonlar va neyromediatorlar) faoliyatini susaytiradi.

Farmakokinetikasi. Fenitoinning natriyli tuzi oshqozon-ichak tizimidan butunlay so'rilsa-da, uning qon plazmasida yuqori miqdor hosil qilish vaqi 3–12 soat ichida kuzatiladi. Fenitoin qon oqsillari bilan oson bog'lanadi. Uremiya va gipoalbuminemiya sharoitida uning qondagi miqdori kamayadi, biroq uning qondagi sof miqdori bilan klinik samarasi orasida bog'liqlik borligi aniqlanmagan. Dorining orqa miya suyuqlig'idagi miqdori, uning qon plazmasidagi sof miqdoriga bog'liq. Dori miya hujayrasi endoplazmatik retikulumida, jigarda, mushaklarda va yog' to'qimasida to'planadi.

Fenitoin paragidroksillanib 5-(r-gidronsifenil)-5-gidantion-gacha parchalanadi, bu metabolit glukuronlanish yo'li bilan chiqib ketadi.

Fenitoinni chiqarilishi uning kiritilayotgan miqdoriga bog'liq.

Yarim chiqarish vaqtida katta farq bo'ladi, ya'ni 12–36 soatga, o'rtacha 24 soatga teng (miqdori kam va o'rta bo'lgan bemorlarda). Uzoq yarim chiqarilish vaqti yuqori miqdorlar olayotgan bemorlarda kuzatiladi.

Ishlatilishi. Fenitoin essensial tutqanoqni, xususan kasallikning ulkan turlarida (grand mal) tavsiya etiladi.

Fenitoinning qondagi terapevtik miqdori ko'p kasallarda 10–20 mkg/ml ni tashkil qiladi. Birinchi miqdorni ichishga yoki venaga (tutqanoq xurujlari davrida) tavsiya etiladi.

Davolash kuniga 0,3 g miqdordan boshlanadi (0,1g x 3 marta) bunda ko'pchilik bemorlar qonida dori miqdori 10 mkg/kg (eng kam terapevtik miqdor) kuzatiladi. Talvasa tutish to'xtamasiga uning miqdorini asta-sekin terapevtik miqdor chegarasigacha ko'paytiriladi. Har galgi dori miqdorini oshirish kattalar uchun 25–30 mg dan oshmasligi kerak. Dori miqdori birdaniga kuniga 300 mg dan 400 mg/gacha oshirilganda doridan zaharlanish belgilari paydo bo'ladi. Bolalar uchun boshlang'ich miqdor kuniga 5 mg/kg so'ngra dorining qondagi miqdoriga qarab dozasi ko'paytiriladi.

Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri. Fenilbutazon va sulfanilamidlar fenitoinni oqsil bilan bog'dan siqib chiqarishi mumkin. Buyrak kasalliklarida uning oqsil bilan bog'lanishi pasayadi. Fenitoin yodni oqsildan siqib chiqarib qalqonsimon bez faoliyatini buzishi mumkin.

Fenitoin jigarni mikrosomal ferment tizimini faollaydi. Karbamazepin fenitoin miqdorini kamaytirishi, izoniazid esa aksincha uning qondagi sof miqdorini ko'paytirishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Ko'proq bosh aylanishi, qo'l barmoqlarining titrashi, ataksiya, qayt qilish; giperplastik gingivit, terida toshmalar toshishi mumkin. Bundan tashqari, fenitoinidan zaharlanganda burundan qon oqishi, tana haroratining ko'tarilishi, tana og'irligining kamayishi kuzatiladi.

Fenitoin (difenin) jigar, buyrak va yurak yetishmovchiligida tavsiya etilmaydi.

Karbamazepin. Fenitoidan farqi geterotsiklik halqasida ureid guruhini (N-Co-NH₂) saqlaydi.

Farmakodinamikasi. Karbamazepin fenitoin singari natriy kanallarini va yuqori chastotali neyroimpulslarni falajlaydi. Sinaptik impuls o'tkazishni susaytiradi. Karbamazepin noradrenalinni ushlab qoladi va uning ajralishini kamaytiradi. GAMK ergik tizimlarga ta'siri aniq emas.

Farmakokinetikasi. Oshqozon-ichakda yaxshi so'riladi. Qondagi eng yuqori miqdori 6–8 soatdan keyin kuzatiladi. Ovqatdan keyin ichilganda dori sekin so'riladi, shu sababli dorining yuqori miqdorlarini bemorlar yaxshi ko'taraoladilar.

Tarqalish hajmi 1l/kg yaqin. Dorining 70% qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanadi, klirensi – davolash boshida 1l/kg kunga teng.

Karbamazepin birinchi marta qabul qilinganda uning yarim chiqib ketish vaqti 36 soatga teng, muntazam qabul qilinganda uning yarim chiqib ketish vaqti 20 soatgacha qisqaradi.

Karbamazepin organizmda 10,11-digidrokso metabolit hosil qiladi. Uning bu metaboliti barqaror epoksid (karbamazepin-10, 11-epoksid) hosil qiladi, bu metabolitik talvasaga qarshi faollikka ega.

Ishlatilishi. Karbamazepin partsiyal talvasalarda tanlov dorisi hisoblanadi. Dori faqat ichishga beriladi. Kattalarga kuniga 1–2 g, bolalarga esa kuniga 15–25 mg/kg beriladi. Sutkalik miqdorini 3–4 marta ichishga bo'lib beriladi. Dorining qondagi miqdori 4–8 mkg/ml ni tashkil qiladi. Ba'zi bemorlar uning qon plazmasidagi miqdori 7 mkg/ml ga yetganda diplopiyaga shikoyat qilsa, ba'zi bemorlar esa, uning qondagi 10 mkg/ml miqdorini yaxshi ko'taradilar. Ayniqsa, bemor karbamazepinni o'zini yakka holda ishlatilganda yaxshi ko'taradi.

O'zaro ta'siri. Karbamazepin bilan birga primidon, difenin, etosuksimid ishlatilganda jigar induksiyasi hisobiga ularning qondagi miqdorini kamaytirishi mumkin.

Salbiy ta'sirlari. Ko'proq miqdorga bog'liq diplopiya va ataksiya kuzatiladi. Dozaga bog'liq oshqozon-ichak tizimi faoliyatining buzilishi, katta miqdorlarda esa uyquchanlik kuzatiladi.

O'lim bilan tugaydigan applastik kamqonlik va agranulotsitoz kabi xavfli salbiy ta'sirlarni ham e'tiborga olish zarur. Keyingi salbiy ta'sirlari ko'proq qariyalarda uchraydi. Shu sababli ularda periferik qonni nazorat qilib turish zarur.

Doriga idiosinkraziya – terida eritematoz toshmalar ko'rinishida uchrashi mumkin.

Oksikarbazepin. Kimyoviy tuzilishi jihatidan karbama-zepinga o'xshaydigan yangi dori. uning salbiy ta'sirlari kamroq.

Dorining faolligi uning metaboliti 10-gidroksikarbazepin hosil bo'lishiga bog'liq. Bu metabolitining yarim chiqib ketish vaqti 8–12 soatga teng. U nativ karbamazepinga nisbatan kam faolroq. Uning nazorat qilinadigan samarali miqdori karbamazan-ning 50% ni tashkil qiladi. Karbamazepinga nisbatan jigar induksiyasiga kam ta'sir qiladi, shu sababli birga ishlatilayotgan boshqa dorilar miqdorini kam o'zgartiradi.

Salbiy ta'sirlari. Karbamazepinnikiga o'xshaydi.

Fenobarbital. Bromidlardan keyin keng qo'llaniladigan talvasaga qarshi dori. Ko'p klinitsist-pediatrlar fikricha, fenobarbital chaqaloqlar uchun tanlov dori hisoblanadi.

Farmakodinamikasi. Natriy oqimiga bog'liq anomal impuls-larni sekinlashtiradi. Fenobarbital yuqori miqdorlarda hujayra mem-branalaridan kalsiy ionlari harakatini ham susaytiradi. Fenobarbital GAMK-ergik qurilmalarga bog'liq xlor kanallari oqimini kuchaytiradi. Fenobarbital terapevtik miqdorlarda GAMK-ergik falajlanishni, va glutamatga bog'liq tormozlanishni kuchaytiradi.

Farmakokinetikasi. Fenobarbital boshqa barbituratlar sin-gari jigardan C₅ kimyoviy guruh fermentlari yordamida oksidla-nadi. Hosil bo'lgan spirtlar va ketonlar siydik bilan glukuronidlar ko'rinishida chiqib ketadi. Hosil bo'lgan metabolitlar asosan faolsiz moddalar hisoblanadi.

Fenobarbitalning yarim chiqib ketish vaqti 4–5 kuni tashkil qiladi. Uni qayta qabul qilish dorini to'planishiga olib kelishi mumkin. Jigar sirrozida uning yarim chiqib ketish vaqti 4–8 kungacha ortadi.

Og'iz orqali qabul qilinganda 80% gacha so'riladi. Ichilgandan 2–8 soat o'tgach, uning qondagi miqdori 5,1–5,3 mg/ml ni. mushakka

yuborilganda esa 1,5 soatdan keyin kuzatiladi. 0,1 g dori qabul qilgan bemor qonida uning eng yuqori miqdori 22–23 mg/l, talvasaga qarshi faol miqdori – 15–25 mg/ml, baʼzan –40 mg/ml ni tashkil qiladi. Orqa miya suyuqligida kamroq (12 mg/l ni tashkil qiladi) yigʻiladi.

Ishlatilishi. Fenobarbital partsiyal talvasalarda va grand mallda yaxshi yordam beradi.

Oʻzaro taʼsiri. Fenobarbital markaziy asab tizimini falajlovchilar taʼsirini kuchaytiradi (sumratsiyalaydi). Fenobarbital va boshqa barbituratlarining boshqa dorilar bilan oʻzaro taʼsiri jigar induk-siyasiga bogʻliq. Barbituratlar – dikumarol, difenin, digitalis preparatlari, grizcofulvin samaradorligini kamaytiradi (induksiya hisobiga).

Salbiy taʼsirlari. Fenobarbital va boshqa barbituratlarni salbiy taʼsiri ruhiy buzilishlar, uyqu bosish, bosh ogʻrish, bosh aylanishi, koʻrishni buzilishi, ataksiya, nistagm koʻrinishida yuz beradi.

Baʼzi bemorlarda terida turli koʻrinishdagi toshmalar, tana haroratini koʻtarilishi. Kam hollarda – gepatit belgilari, boʻgʻim-larda ogʻriq kuzatiladi.

Terapevtik taktika. 1. Talvasaga qarshi dorilar uchun dorining samaradorligi va qondagi miqdori orasida bogʻliqlik katta ahamiyatga ega. Talvasani samarali davolashda dorining samaradorligi, farmakokinetik koʻrsatkichlari hamda ularni salbiy taʼsirini hisobga olish katta ahamiyatga ega (28.2-jadval).

28.2-jadval

Talvasaga qarshi dorilarning qondagi samarali miqdori

(Porter R.J. *Epilipsy: 100 Elementary Princips end ed saundres, 1989*).

Dorilarning nomi	Qondagi samarali miqdori, mkg/ml	Eng yuqori samarador miqdori, mkg/ml	Zaharlovchi miqdori, mkg/ml
Karbamazepin	4 12	7	>8
Primidon	5 15	10	>12
Fenitoin	10 20	18	>20
Fenobarbital	10 40	35	>40
Etosuksemid	50 100	80	>100
Volproat	50 100	80	>100

2. Doriga chidamli bemorlarga kerak bo'ladigan miqdor; bu miqdor ertalab dori qabul qilishdan oldingi miqdor. Bitta dori ishlatilgandagi miqdorlardan yuqoriroq bo'lganda ham dorini zaharli belgilari kuzatilmaydi.

Tutqanoqni davolash. Parsial va tarqalgan (grand mal) tonik-klonik talvasalar. Yaqinlargacha fenitoin, karbamazepin yoki barbituratlar tanlov dori hisoblanardi. Keyingi paytlarda talvasaga qarshi dorilarni sedativ samarasi darajasida ishlatish, qolaversa bularni boshqa dorilarni ko'taraolmaydigan bemorlarda ishlatish bilan chegaralanilgan edi. 1980-yillardan boshlab karbamazepinni kengroq ishlatishga o'tilmoqda. Hozirgi kunda oksikarbazepinni tavsiya etish ham kengaymoqda, vigabatrin va lamotridinni paydo bo'lishi bilan dori tanlash masalasi yanada mushkulashmoqda.

Tarqalgan (grand mal) talvasalarda ham yuqoridagi dorilar, qolaversa yana valproat ham tavsiya etilmoqda.

Absans (pitet mal) da sedativ samarasi yo'q etosuksimid va valproat ishlatiladi. Klonazepam ham yaxshi samara beradi, biroq dorining miqdorga bog'liq salbiy ta'sirlari ko'proq va o'rganib qolish hollari uchraydi. Etosuksimid tanlov dori hisoblanadi, unga chidamlilik kuzatilganda valproat tavsiya etiladi.

Maxsus mioklonik sindromlarda asosan valproat ishlatiladi. Uni sedativ samarasi yo'q va yaxshi samarali hisoblanadi. Ba'zi bemorlarga klonazepam va boshqa benzodiazepinlar yaxshi yordam beradi.

Atonik talvasalar yuqoridagi dorilarga chidamli bemorlarda valproat va lamotridin terapevtik samara beradi degan ma'lumotlar ham bor.

Infantil spazmlarda ko'proq mushakka kortikotropin va kortikosteroidlarni ichishga berish bilan davolash mumkin. Bularning salbiy ta'sirlari farmakoterapiyani to'xtatishga majbur qiladi. Talvasa takrorlanganda kortikotropin yoki kortikosteroidlar bilan davolash kursi o'tkaziladi yoki benzodiazepinlar, jumladan klonazepam va nitrozepamnlarni tayinlash mumkin.

Amaliyotda kuniga 25–40 TB gacha kortikotropinni, ba'zi klinisistlar 240 TB gacha tavsiya etadi. Dori samarasi kuzatilgan

bemorlarning 60% da talvasa sonining 1–5 haftagacha kamayishi kuzatiladi.

Kortikoidlar bilan davolashda prednizolon 2 mg/kg yoki deksametazon 0,3 mg/kg hisobida beriladi. Bularga xos salbiy taʼsir belgilari qon bosimini ortishi, kushingoid semirish, oshqozon-ichak tizimi tomonidan buzilishlar, terida oʻzgarishlar va elektrolitlar muvozanatining buzilishi kuzatilishi mumkin.

Tutqanoq xuruji (status). Tarqalgan toniko-klonik xurujlar yigʻindisi boʻlib, hayot uchun xavfli bu holat, tezda yordam talab qiladi. Bu holatni davolash venaga talvasaga qarshi dorilar yuborish bilan boshlanadi. Diazepam – koʻpgina bemorlar uchun tanlov dori hisoblanadi. Uning katta yoshdagilar uchun talvasani toʻxtatadigan qondagi miqdori 20–30 mg ga teng. Diapezam yurak-tomir tizimi va nafas markazi ishini susaytirishi mumkin, shuning uchun diazepamni venaga yuborganda nafas va qon tomir markazini jonlantiruvchi dorilar berish kerak. Diazepam taʼsiri 30–40 daqiqa davom etadi, tutqanoqni xuruji toʻxtatgach uzoqroq taʼsir qiladigan dorilar, masalan fenitoin berish mumkin. Baʼzi vrachlar lorezepam beradi, bu dori diazepamga oʻxshash, biroq uzoqroq taʼsir qiladi.

Tutqanoq xurujidan chiqaradigan asosiy dori fenitoin hisoblanadi, uni venaga yuboriladi, sedativ taʼsiri kamroq. Dorini 13–18 mg/kg hisobida tavsiya qilinadi. Vrach zaharli taʼsiridan choʻchib kam miqdorda yuborib xato qiladi. Venaga yuborish tezligi 50 mg/daq tashkil qiladi. Uni glukozada critib boʻlmaydi, chunki u choʻkmaga tushadi va oʻz samarasini yoʻqotadi. Nafas, yurak urishlar sonini, qon bosimini nazorat qilish lozim. Dorining kardiotsikligi uning tarkibiga kirgan (erituvchi sifatida) etilenglikolga bogʻliq.

Tutqanoq xurujini yoʻqotish maqsadida ilgari fenitoin olgan bemorlarda miqdorga bogʻliq salbiy taʼsirlar kuzatilishi mumkin, Masalan, ataksiya, uni dori miqdorini korreksiya qilish yoʻli bilan yoʻqotish mumkin.

Bemorda fenitoinga sezgirlik susayganda, fenobarbitalni yuqori miqdorlarda venaga 100–200 mg dan 400–800 mg gacha yuboriladi. Bunda, ayniqsa bemor fenobarbitalga qadar

benzodiazepin olgan bo'lsa nafas buzilishi mumkin. Bu vaqtda bemorni darhol ikkilanmay intubatsiyaga o'tkazish tavsiya qilinadi.

Tarqalgan toniko-klonik talvasalarni to'xtatish uchun ba'zan lidokain ham yoki umumiy anesteziya ham tavsiya qilinadi.

Tutqanoqqa qarshi dorilarning teratogenligi ancha murakkab masala bo'lib homiladorlik davrida tutqanoqqa qarshi dorilar olgan onaning bolasi turli majruhliklar bilan tug'ilish xavfi 2 marta ortadi. Fenitoin, fenobarbital va karbamazepin hamda valproatlar spina bifida sabab bo'lishi mumkin (Valproate, 1983).

Ko'p epileptologlar homilador ayolga tutqanoqqa qarshi dorilar yuborilganda, ular miqdorini iloji boricha kamaytirish va tutqanoq xuruji davrida homilador ayol ahvolini nazorat qilishni tavsiya qiladilar.

Dori to'xtatish sindromi. Dorilarni birdaniga yoki rejasiz to'xtatish talvasalar soni va og'irligining kuchayishiga sabab bo'ladi. Dorini to'xtatish sindromi darajasi turli dorilar uchun turlicha bo'ladi.

Absans (ptit mal) ga qarshi dorilarni to'xtatish, partial va grant mal ni davolovchi dorilarga nisbatan osonroq kechadi. Ayniqsa, fenobarbital, benzodiazepinni to'xtatish qiyin bo'lib, bir necha haftalar, oylar talab qilinadi, ayniqsa ambulatoriya sharoitida.

Tutqanoqni geterogenligini hisobga olganda, unga qarshi ishlatiladigan dorilarni butunlay to'xtatish mushkul ish. Bemorda 2–4 yil davomida tutqanoqni kuzatilmasa, shundan keyingina dorini to'xtatishga harakat qilish tavsiya etiladi.

Preparatlar:

1. Karbamazepin (generik nomi, Tegretol) ichishga tabletkalar ko'rinishida 200 mg, chaynab ichish uchun esa – 100 mg /5 ml suspenziya ko'rinishida chiqariladi.

2. Fenitoin (generik nomi, dilantin, difenin) ichishga kapsulada 30, 100 mg; chaynash uchun tabletkada 30, 50 mg; 125 mg/5ml dan suspenziya. Uzoq ta'sir qiladigan dori shakllari: kapsula 30, 100 mg dan. Venaga yuborish uchun 50 mg/ml ampulalarda chiqariladi.

3. Primedon (generik nomi, mizomin) tabletkalarda 50, 250 mg dan, 250 ml/5 ml suspenziyada chiqariladi.

4. Trimetadien (tridion) chaynash uchun tabletkalarda 150 mg; kapsulada 300 mg; 40 mg/ml eritmalarda chiqadi.

5. Valproat kislota (generik nomi, dekapan, miproev kislota).
Kapsula 250; sirop (valproat natriy) 250 mg/5 ml.

Uzoq ta'sir qiluvchi dorilar (depikot) tabletka (divalproat natriy) 125; 250; 500 mg dan chiqariladi.

28.2.2. Parkinson kasalligi va boshqa tana harakatlari buzilishlarida ishlatiladigan dorilar

Parkinson kasalligi turli sabablar natijasida, ko'pincha sababi aniq bo'lmagan mushaklar tonusining oshishi, bradikineziya, tana holatini vaziyati buzilishi va tana qismlarining titrashi bilan kechadigan simptomlar majmuasidir. Idiopatik parkinson kasalligining patofiziologiyasi negizida ba'zi bir neyrotoksinlar yoki oksidlanish jarayonlarida hosil bo'ladigan sof radikallar yotishi ehtimoli bor.

Parkinson kasalligi davolanmasa kuchayib ketadi. Bu kasallikda miya bazal gangliylarida dofamin miqdori kamayib ketadi. Levodopa yoki uning agonistlari yordamida dofaminergik qurilmalar faolligini oshiruvchi hamda xolinergik va dopaminergik moddalar bu kasallik belgilarini kamaytirishi mumkin.

Idiopatik Parkinson kasalligida miyadagi targ'il tanada GAMK-ergik xujayralar ta'sirini susaytiruvchi qora tanacha neyrondagi dofaminergik qurilmalar faolligini yo'qotadi. Parkinson sindromini keltirib chiqaruvchi dori moddalari dofaminergik qurilmalar antagonistlari (Masalan, antipsixotik moddalar) yoki nigrostriat neyronlarning buzilishiga sabab bo'lishi mumkin.

Levodopa. Dofamin sof holda gematoensefalik to'siqdan o'tmaydi, uning metaboliti 3-(3,4-digidroksifenin)-L – alanin (levodopa) orqa miya suyuqlig'iga o'tadi va dekarboksillanib dofaminga aylanadi. Biokimyoviy va farmakologik xususiyatlariga qarab dofamin sezuvchi qurilmalari tasniflanadi. Masalan, ulardan ba'zi-birlari adenilsiklaza bilan bog'lanadi, adenilsiklazani faollanishi natijasida sAMF hosil bo'ladi va dofamin ta'sirining kelib chiqishiga sabab bo'ladi. Adenilsiklaza faollovchi qurilmalarni D₁, ularni falajlovchilarini esa D₂ deb nomlash odat tusiga kirgan.

Dofamin qurilmalar: D₁ (DA₁) D₅ miyada, buyrak qon tomirlarida joylashgan adenitsiklazani faollaydi, sAMFni ko'paytiradi.

D₂ (DA₂) miyada, silliq mushaklarda, presinaptik nerv oxirlarida topilgan, adenilsiklazani falajlaydi; kaliy kanallari o'tkazuvchanligini oshiradi.

D₃ – miya to'qimasida uchraydi. Adenilsiklazani falajlaydi (D₂-kenja tipi bo'lishi ham mumkin).

D₄ – miyada, yurak va qon tomirlarda uchraydi. Adenilsiklazalarni falajlaydi. (D₂-kenja tipi ko'rinishida ham uchrashi mumkin).

D₁ qurilmalar qora tanachalarda va striatik aksonlarda joylashgan.

D₄ striatik akson va qora tanachalarda presinaptik joylashgan bo'lib, bazal gangliyalar neyroni hisoblanadi.

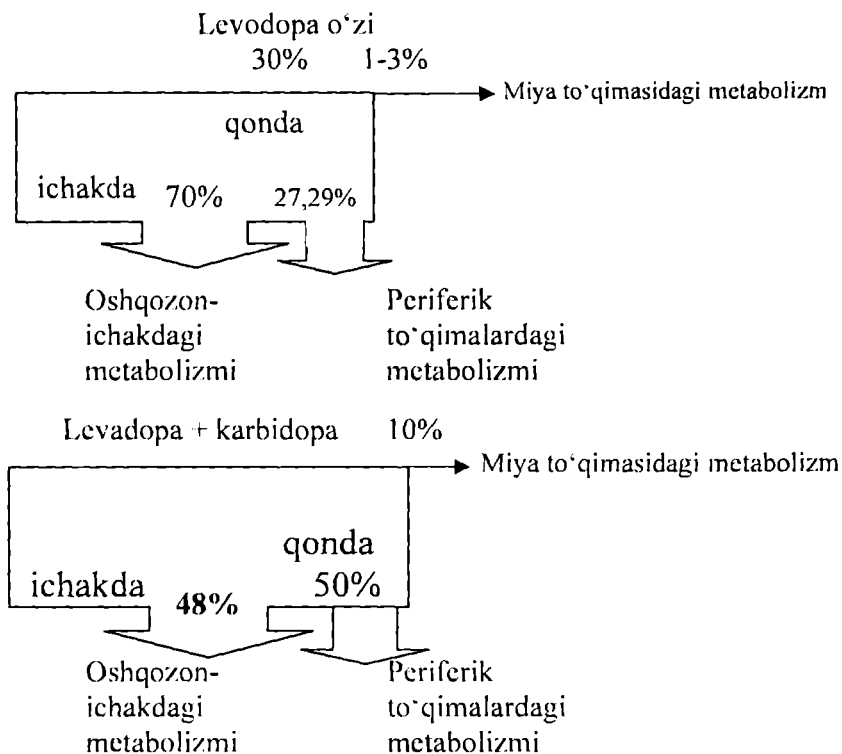
Dofaminergik parkinsonga qarshi dorilar ta'siri D₂ qurilmalarni faollanishiga bog'liq, ammo ularning yuqori darajadagi samarasi uchun D₁ qurilmalarni ham faollanishi talab qilinadi. Antiparkinson ta'sir qiluvchi dorilar dofamin agonistlari qoramug' (спориня) alkaloidlari, masalan: lergotril va bromkriptin, ya'ni D₂ qurilmalarni qo'zg'atuvchilari hisoblanadi. Aksincha, ba'zi selyektiv D₂ agonistlarning o'zi ham parkinson kasalligi belgilarini keltirib chiqarishi mumkin.

Farmakokinetikasi. Levodopa ingichka ichakdan yaxshi so'riladi, ammo uning so'rilishi oshqozon bo'shashiga va uning pllga bog'liq. Oshqozonda ovqat bo'lsa uni qonga o'tishi sekinlashadi. Ovqat tarkibidagi ba'zi aminokislotalar uning ichakdan so'rilishini susaytiradi. Uning eng yuqori miqdori qabul qilingandan 1–2 soat o'tgach qonda kuzatiladi. Bir marta qabul qilinganda ya'ni yarim chiqib ketish vaqti ko'proq 1 va 3 soatlar orasida yuz beradi.

Yuborilgan miqdorning 2/3 qismi metabolit ko'rinishida ichilgandan so'ng 8 soatlar davomida paydo bo'ladi. Levodopaning asosiy metaboliti – 3-metoksi-4-gidroksifenil sirka kislota (gomovalinil kislota) va digidroksifenil sirka kislotalari hisoblanadi. Yuborilgan miqdorning faqat 1–3% miyaga o'tadi, qolgan qismi boshqa to'qimalarda metabolizmga uchraydi, dekarboksillanish yo'li bilan dofaminga aylanadi. Dorini samarasini olish uchun uni ko'p miqdorda kiritish talab qilinadi. Biroq levodopani dopa-dekarboksilaza ingibitorlari bilan yuborilganda, periferik a'zolardagi metabolizmi susayadi va uning qondagi miqdori

ko'payadi, yarim chiqib ketish vaqti uzayadi. Dofaminning ko'p qismi miya to'qimasiga o'tadi (28.1-shakl.)

Levodopaning periferik dofadekarboksilaza ingibitorlari (karbidopa bilan) levodopaga chtiyojni taxminan 75% ga kamaytiradi.



28.1-shakl. Levodopa --metabolizmiga karbidopaning ta'siri. Strelkalar kengligi dorining komponentdagi miqdori, qabul qilingan miqdorning % lari. Karbidopani qo'shib ishlatilganda levodopaning periferik to'qimalarda metabolizmga uchraydigan qismi kamayadi, uning miya to'qimasidagi qismi ortadi (Nutt dl Fellman, 1984).

Ishlatilishi. Levodopa Parkinson kasalligining boshlang'ich davrlarida samarali hisoblanadi, keyinchalik uning ta'siri kamaya boradi, salbiy ta'sirlari esa oshib boradi. Ammo dori qancha erda ishlatilsa, kasallarda o'lim hodisasi shuncha kam bo'ladi.

Yuqorida keltirilgan dalillardan kelib chiqib levodopani karbidopa bilan ishlatish tavsiya etiladi.

Sinemet – Dofa preparati bo‘lib o‘z tarkibida 1:10 karbidopa yoki 1:4 levodopa nisbatda saqlaydi. Davolash kam miqdorlardan boshlanadi (karbidopa 25 mg, levodopa (100 mg) 3 marta.

Dori samaradorligi va salbiy ta’sirining kelib chiqishiga qarab dori miqdori ko‘paytirilib boriladi. Ko‘p bemorlarda 25 mg karbidopa + 250 mg levodopa 3–4 marta berilganda yaxshi natija beradi. Uzoq ta’sir qiluvchi dori shakllarini ishlatish hisobiga dori kiritishlar sonini kamaytirish mumkin.

Salbiy ta’sirlari. Dofa-dekarboksilaza ingibitorlarisiz ishlatilganda 80% bemorlarda levodopa ko‘ngil aynish, qayt qilish, ishtaha yo‘qolishi kabi o‘zgarishlarga sabab bo‘ladi. Uni karbidopa bilan ishlatilganda dorining yuqoridagi salbiy ta’sirlari kam (20% bemorlarda) uchraydi.

Levodopa qabul qilgan bemorlarda yurak ritmini buzilishi, qorincha ekstrasistoliyalari, kamroq hollarda yurak utrashlari (fibrilatsiya)lar uchrashi mumkin. Levodopani yurak tomondina chaqiradigan salbiy ta’sirlari kam uchraydi. Yurak tomonidan uchraydigan salbiy ta’sirlari katexolaminlar miqdori ko‘payishi bilan bog‘liqdir.

Gipotenziya yoki gipertenziya ham kuzatilishi mumkin. Gipertenziya katta miqdorlarda yuborilganda yoki uni noselyektiv monoaminoksidaza ingibitorlari va simpatomimetiklar bilan ishlatilganda ko‘proq uchraydi.

Levodopa uzoq ishlatilganda 80% bemorlarda diskineziya uchraydi. Diskineziyani kelib chiqishi dori miqdoriga bog‘liq va u individuallikka ega. Diskineziya ko‘proq periferik dekarboksilaza ingibitorlari bilan qo‘shib ishlatilganda uchraydi. Ko‘proq diskineziya yuz va oyoqlar paresteziyasi ko‘rinishida uchraydi.

Turli ko‘rinishlardagi (depressiya, ruhiy qo‘zg‘alish, gallsinatsiya) ruhiy buzilishlar uchrashi mumkin. Bu ko‘rinishdagi ruhiy buzilishlar ko‘proq levodopa va karbidopa birga ishlatilganda yuz beradi. Davolash dori miqdorini kamaytirishdan iborat bo‘ladi.

29-bob. Qondagi qand miqdorini kamaytiradigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi

Qand kasalligi keng tarqalgan, masalan, AQSH da hozirgi kunda 10 mln. bemor bo'lib, bulardan 800000 nafari insulinga bog'liq bemorlar hisoblanadi.

Qand kasalligining insulinga bog'liq (I turi) va insulinga bog'liq bo'lmagan (II tur) turi farq qilinadi.

Qand kasalini davolashdan maqsad, imkon darajasida kasallik davrida uchraydigan modda almashinuvi buzilishini tiklashga qaratilgan. Qand kasalligining asosiy belgisi qonda va siydikda qand miqdorining oshib ketishi hisoblanadi. Qonda qand miqdorini kamaytiruvchi insulin preparatlari va ichishga beriladigan qandni kamaytiruvchi dori vositalari ishlatiladi.

29.1. Insulin dorilari

Qand kasaliga uchragan bemorlarning 20–30% insulinga muxtoj bemorlar hisoblanadi. qolgan 40% ga yaqinini ichishga beriladigan dori vositalari yordamida ham davolash mumkin.

Insulin 2 ta zanjirdan (Λ -zanjir 21 aminokislota, V-zanjir 30 ta aminokislotadan) iborat polipeptid bo'lib, normada oshqozon osti bezining β -hujayralarida ishlab chiqariladi. Insulin anabolik gormon bo'lib, qandlar va oqsillar parchalanishini nazorat qiladi.

Insulin, unga sezuvchan a'zolar (skelet mushaklari, miokard, ko'z gavhari, moy to'qimasi. leykotsitlar va boshqalar) hujayrasi qobig'ining glukozaga o'tkazuvchanligini oshiradi.

Insulin hujayralarda glukozaning fosforlanishi natijasida hosil bo'luvchi glukoza-6-fosfat hosil bo'lishini nazorat qiluvchi glukokinazalar faolligini oshiradi. Insulin glukozaning glikogenga o'tishini va gepatotsitlarda zaxira ko'rinishda to'planishida ishtirok etadi, glikoliz jarayonini jonlantiradi, Krebs siklida hosil bo'ladigan moddalar va ATF sintezini kuchaytiradi. Insulinning qonda qand miqdorini kamaytirishining sababi, birinchidan, jigarda

glikogenolizni susaytirishi natijasida qonga glukoza tushishining kamayishi, ikkinchidan esa, jigar to'qimasi va skelet mushak to'qimalari bilan glukozani ushlab qolishining kuchayishi bilan tushuntiriladi.

Insulin yog' to'qimasida glikolitik va pentoz yo'li bilan uglevodlarni moy kislotalari va triglitsridlarga o'tishini faollaydi.

Insulin yetishmasligida glukozaning oksidlanishi va liponeogenez susayadi, glukoneogenez esa kuchayadi. Yog'lar parchalanishining kuchayishi va ular assimilatsiyasining susayishi qonda NEJK miqdori ko'payishiga olib keladi. NEJK hosil bo'lishining oshishi va jigarda Krebs sikli davomida asetil-KoAga o'tishining susayishi, undan keton tanachalari beta-gidroksimoy va asetosirka kislotalar va qonda aseton miqdorining to'planishiga olib keladi. Bu jarayon natijasida diabetik ketoasidoz kelib chiqadi, bu o'z navbatida koma kelib chiqish xavfini oshiradi. Insulin yetishmasligida qonda xolesterin miqdori ham oshadi.

Insulin ribosomalarga to'g'ridan to'g'ri ta'sir qilib, oqsil hosil bo'lishini kuchaytiradi. Insulin yetishmovchiligida oqsil hosil bo'lishining buzilishi natijasida albuminlar miqdori kamayadi, α_2 -globulinlar ko'payadi. Glukoneogenez kuchayadi, natijada aminokislotalardan keton tanachalari hosil bo'lishi oshadi.

Insulin yetishmasligi natijasida jigarda β -lipoproteidlar hamda xolesterin sintezining kuchayishi bemorlarda ateroskleroz rivojlanishiga sabab bo'ladi. Mukopolisaxaridlar sintezining buzilishi natijasida qonda mukopolisaxarid miqdorining ko'payishiga va ularning gialinlangan shakllari ko'payishi, mikroangiopatiyaning rivojlanishiga sabab bo'ladi.

Giperglikemiya va glukozuriya tanada suvning yo'qolishiga (poliuriya) va chanqoqlikning ortishi (polidipsiya) ga sabab bo'ladi.

Insulin dorilari, gormon yetishmasligi natijasida yuqoridagi sanab o'tilgan modda almashinuvi buzilishlarini bartaraf etadi. Shu sababli insulin va uning preparatlari qand kasalligining o'rtacha og'irlikda va og'ir kechayotgan ko'rinishlarida hamda diabetik

ketoasidozda, infeksiya rivojlanganda, xirurgik operatsiyalarda, homiladorlikda va kamquvvatlikda tavsiya etiladi.

Diabetik retinopatiya, nefropatiya va oyoqlar qon tomirlarining zararlanishi ham insulin yuborishni taqozo etadi.

Insulin bilan davolashning samaradorligi bir kecha-kunduz davomida qonda qand miqdorini kamaytirishi va kasallikning asosiy klinik belgilari poliuriya va polidipsiyani yo'qolishi bilan belgilanadi. Shu bilan bir vaqtda bemorning umumiy ahvoli yaxshilanadi va tana og'irligi ko'payadi.

Klinika amaliyotida yirik shoxli hayvonlar va cho'chqa oshqozon osti bezidan olinadigan hamda odam insulinini (sintez va geninjeneriya yo'li bilan olinadi) ishlatiladi.

Inson insulinini ko'proq insulin dorilariga sezuvchanlik susayganda va allergiya paydo bo'lganda tavsiya etiladi. Keyingi vaqtlarda insulinini maxsus tozalash yo'li bilan uning allergiya keltirib chiqarish xususiyatlarining kamaytirishga erishilgan dori shakllari olinganligi tufayli insulindan paydo bo'ladigan xavfli asoratlarni kamaytirishga muvaffaq bo'lindi.

Insulin tarkibiga turli dori ta'sirini uzaytiruvchilar (rux, oqsil, polimerlar) kiritish yo'li bilan dorining yarim chiqib ketish vaqtini uzaytirishga erishilgan.

Ilozirgi kunda qisqa muddatda (tez), o'rtacha va uzoq ta'sir qiluvchi insulin dori shakllari farq qilinadi.

Tez ta'sir qiluvchi insulin dori shakllari ketoasidoz, diabetik koma, jarrohlik operatsiyalarida va insulinga bog'liq diabetni davolashda ishlatiladi.

Diabetik komada insulinini ikki yo'l bilan: 1) tana og'irligiga 0.1 TB/kg hisobida olingan 6–10 TB insulinini har soatda (qonda qand miqdorining nazorati ostida yuborish usuli); 2) 20 TB insulinini mushakka, so'ngra har soatda 6–10 TB da mushakka insulin yuborish (qonda qand miqdori nazorati ostida) kiritish yo'li mavjud.

Bemorni koma holatidan chiqarilgach dori yuborish oralig'i 2-3 soatga ko'paytiriladi, venaga, mushakka yuborishdan teri ostiga yuborishga o'tiladi.

Insulin yuborish monand regidratatsiya (5% glukoza, osh tuzining fiziologik eritmasi), kerak bo'lsa kaliy xlorid eritmasi yuboriladi.

Davolashni tez ta'sir qiluvchi preparatlar yuborish bilan boshlagan ma'qul. chunki uzoq vaqt ta'sir qiluvchi insulin dorilariga individual sezuvchanlik borligi sababli ular bilan davolashning qiyinligi aniqlangan.

Tez ta'sir qiluvchi insulin dori shakllari bilan davolashda dorini 0.5-0.6 TB/kg tana vazni hisobidan sutkasiga 3-4 marta yuboriladi.

3 martalik yuborish quyidagicha tartibda: 2-3 - 1 TB da. 4 marta yuborishda esa 2,5-2,5-3-1 TB da yuboriladi. Insulin ovqatdan 30 daqiqa oldin teri ostiga yuboriladi. Keyinchalik glikemiya va glukozuriya darajasidan kelib chiqib, miqdorlashni korreksiya qilinadi.

Qonda qand miqdori insulin yuborishdan oldin, siydikdagi qand miqdori esa sutka davomida kamida 3 marta (2 marta kunduzgi va tungi soat 20⁰⁰ dan ertalab 8⁰⁰ gacha yig'ilgan siydikdagi) qand miqqorini aniqlash tavsiya etiladi.

Uzoq ta'sir qiladigan insulin dorilari kompensatsiyalangan qandli diabetni davolashda tavsiya qilinadi. Uzoq ta'sir qiluvchi insulin dorilarini oddiy insulin dori shakllari bilan birga ishlatish tavsiya qilinadi. Dorini miqdorlash glikemiya va glukozuriya darajasiga qarab individual tanlanadi.

Insulin bilan o'tkazilayotgan davolashning maqsadi. uglevodlar almashinuvidagi buzilishlarnigina emas, balki boshqa modda almashinuvidagi buzilishlarni ham bartaraf etishni ko'zda tutadi.

Bunda kecha-kunduz davomida 3 marta, ya'ni ertalab ovqatlanishdan oldin tez va o'rtacha tezlikda ta'sir qiluvchi

insulinni, kechki ovqatdan oldin qisqa ta'sir qiluvchi insulin va kechasi soat 22–23 lar orasida o'rtta davomlikda ta'sir qiluvchi insulin (kerak bo'lsa tushlikdan oldin qisqa ta'sir qiluvchi insulin) yuborish yaxshi samara beradi. Ko'proq tarqalgan insulin yuborish tartibi kun davomida har gal ovqatlanishdan oldin qisqa muddatga ta'sir qiluvchi insulinni. kechasi esa, uzoq ta'sir qiluvchi insulin miqdorini 1/3 qismini yuborish tartibidan ko'proq foydalaniladi. Sutka davomida 2 marta yuborish ham ma'qul hisoblanadi, bunda bir vaqtning o'zida qisqa va o'rtacha uzoq muddat ta'sir qiluvchi insulinni, masalan, insulin + insulongning 2/3 qismini ertalab ovqatdan 30 daqiqa oldin va 1/3 qismini esa 10–12 soatdan keyin ovqatdan yarim soat oldin yuborish usuli keng tarqalgan.

Insulin dori shakllarini saqlashda, ishlatishda, yuborishda dori instruksiyasiga qat'iy rioya qilish, uning samaradorligini ta'minlash garovi ekanligini esda tutish kerak.

Salbiy ta'sirlari. Ko'proq va xavfli nojo'ya ta'siri – gipoglikemik koma bo'lib, bu asorat ko'pincha insulin miqdori ortiqcha yuborilganda yoki parhez buzilganda kuzatiladi. Xavfli, ammo kam uchraydigan ikkinchi nojo'ya ta'siri anafilaktik shokdir.

Ba'zan insulina chidamlilik, mahalliy allergiya va lipodistrofiya ham uchrashi mumkin.

Koma venaga 60–80 ml 40% glukoza eritmasi yuborish bilan davolanadi. Qolgan salbiy ta'sirlari antigistamin, glukokortikoidlar va MPI va MKI insulinlar yuborish bilan davolanadi.

Jahon tibbiyoti amaliyotida ishlatiladigan insulin dori shakllari: 5 ml flakonda, (1 ml da 40 TB; flakon 200 TB saqlaydi, RF), chet ellarda 5 va 10 ml dan flakonda (1 ml da 40, 80, 100 va 500 TB insulin saqlaydi). O'zbekistonda quyidagi insulin dori shakllarini ishlatishga ruxsat etilgan (29.1-jadval).

Jahon tibbiyoti amaliyotida ishlatiladigan insulin dori shakllarining farmakodinamik ko'rsatkichlari

Dorilar	Ta'sirining boshlanishi va davomiyligi	Yuqori miqdorining kuzatilishi (qonda)	Dorining pH	Sutka davomidagi yuborishlar soni va yo'li
I. Qisqa muddatda ta'sir qiluvchi dorilar				
A. Kristall ko'rinishidagi tozalanmagan insulin				
Insulin teri ostiga	30 daqiqadan – 8 soatgacha.	2-3 soat	Hayvon insulini, pH 3,0-3,5	6 martagacha teri ostiga, mushakka, venaga.
B. Monotsiklik insulinlar, tozalangan (MSI)				
Mono Su-insulin. (RF)	–		Hayvon, cho'chqa insulini (neytral insulin)	6 martagacha t/o, m/o, v/o
Aktrapid (Daniya), insulrap	10 daqiqadan – 8 soatgacha	1,5-4,5 soat	Hayvon, cho'chqa insulini (neytral insulin)	Venaga
D. Monokomponentli insulinlar, tozalangan (MKI)				
Aktrapid MS (Daniya),	15 daqiqadan – 8 soatgacha	2-4 soat	Odan insulini (neytral)	6 martagacha t/o, m/o, v/i
II. O'rtacha davomli ta'sir qiladigan insulin dorilari				
A. Kristall insulin				
ITSS "A" B insulin (Germaniya), ITSS (RF) LENTE (Hindiston), SIF (RF) LENTE (Yugoslaviya)	30 daqiqadan – 24 soatgacha	2-18 soat	Neytral hayvon insulini, amorf kristall modda	1-2 marta, t/o.
B. Monotsiklik insulinlar (MSI).				
Semilong (RF) Semilente (Daniya), Long (RF) Insulong (Sobiq Yugoslaviya)	–	3-12 soat	Hayvon neytral insulini. Amorf kristall moda	1-2 marta, faqat t/o.

D. Monokomponentli insulinlar (MKI)				
Semilente Iletin I., Semilente MS (Daniya), Protafan MS (Daniya), Lente Iletin I, II, Lente MS (Daniya)	40 daqiqadan – 24 soatgacha	3–20 soat	Neytral, hayvon insulinini, amorf kristall modda	1–2 marta t/o
Protafan NM (Daniya), Monotar NM (Daniya), Xumulin I (AQSH)	2soatdan 24soatgacha	4–20 soat	Amorf kristall odam insulinini	1–2 marta t/o
III. Uzoq muddat ta'sir qiluvchi				
A. Kristall insulinlar				
PTSI suspenziya (RF)	4–36 soat	14–20 soat	Neytral, Protamin rux insulin	1 marta t/o
B. Monotsiklik insulin				
Ultralong (RF), Ultralente (Daniya)	6–36 soat	12–18 soat	Neytral, kristall insulin suspenziyasi	1 marta t/o
D. Monokomponentli insulinlar				
Ultralente MS, Ultralente Iletin I, Iletin I, II (AQSH) Protamin rux-insulin	4–36 soat	14–26 soat	Hayvon, cho'chqa kristall insulin suspenziyasi	1 marta t/o
Ultra NM (Daniya)	4–28 soat	8–24 soat	Kristall odam insulinini	1 marta t/o

29.2. Ichishga ishlatiladigan gipoglikemik dori vositalari Sulfamochevina unumlari. Farmakodinamikasi. Sulfamochevina dorilari oshqozon osti bezining β -hujayrlaridan insulin

ajralib chiqishini kuchaytiradi: glukoza ta'sirida chiqadigan insulinga to'qimalar hujayrasi sezuvchanligini oshiradi: mushak, jigar hujayralarida glukoza parchalanishini kuchaytiradi; yog' to'qimasi lipolizini susaytiradi.

Sulfamochevina dorilarining tasnifi

Bu guruhdagi dorilar shartli ravishda 2 avlodga bo'linadi, yuqori samaradorli va kam zaharli.

1-avlod sulfamochevina dorilariga – karbutamid, tolbutamid, xlorpropamidlar kiradi.

2-avlod dorilariga – glibenklamid, glibornurid, glizoksepid, glipizid, glikvidon, gilklazidlar kiradi.

Ular oshqozon-ichak tizimidan yaxshi so'riladi, bir-biridan organizmdan ajralishi (eliminatsiya) bilan farqlanadi.

Sulfamochevina dorilarining farmakokinetik ko'rsatkichlari (29.2-jadvalda) keltirilgan.

29.2-jadval

Sulfamochevina dorilarining farmakokinetik ko'rsatkichlari

Kinetik ko'rsatkichlari	Glibenklamid	Xlorpropamid	Tolbutamid
Sutkalik miqdori, mg	2,5 15	125 500	500 2000
So'rilishi, %	48 84	296	289
Yuqori miqdori (daq.)	220 240	60 420	180 300
Insulin ajralish vaqti	120 daq.	60 120 daq.	90 daq.
Yarim chiqish vaqti (soat)	10 16	24 42	5 6
Ta'sir davomiyligi	12 soatgacha	24 soatgacha	12 soatga yaqin
Oqsillar bilan bog'liq, %	99	96	95 97
Umumiy ajralib chiqishi (Eliminatsiya)	1-kun 59%, keyingi 5 kun davomida 95%	10 14 kun davomida 100% chiqib ketadi.	1-kuni 80%, keyingi 5 kun davomida 95% chiqadi

Tolbutamid (butamid, aglitsid, arkozal, diabetsid, diabetol, orezan, rastinon, tolbusal) va karbutamid (bukarbon, nadisan, alentin, diabetsid, glutsidorol, invenol, lidozal, orabetik, oranil, sulfadiabet) jigarda karboksillanish yo'li bilan faolsiz metabolit

ko'rinishida buyraklar orqali 1–15 soatdan keyin chiqa boshlaydi, yuqori samarasi 4–8 soatdan keyin kuzatiladi, ta'sirining davomiyligi 12 soatga teng. Bulardan farqli o'laroq xlorpropamid (bioglumin, katanil, diabamid, galiron) organizmda kam metabolizmga uchraydi, asosan o'zgaragan ko'rinishda buyraklar orqali chiqib ketadi. Ta'siri 3 soatdan keyin boshlanadi, ta'sirining davomiyligi 24 soatga yaqin. Siydik ajralishini kamaytiradi, shuning uchun qandsiz diabetda ishlatiladi. Eliminatsiyasining o'ziga xosligi sababli surunkali buyrak yetishmovchiligida organizmda to'planish xavfi bor.

Amaliyotda glibenklamid kengroq ishlatiladi, uzoqroq ta'sir qiladi, asosan jigarda metabolizmga uchraydi va siydik bilan faolsiz metabolit ko'rinishida chiqib ketadi. Surunkali buyrak yetishmovchiligiga kam ta'sir qiladi.

Insulin ajralib chiqishini kuchaytiruvchi glikvidon ta'sir mexanizmi jihatidan glibenklamidga yaqin, ammo organizmdan tezroq chiqib ketadi. Yarim chiqib ketish vaqti 4–5 soatga teng. Boshqa sulfamochevina dorilardan farqi dorining 95% oshqozon-ichak tizimida, 5% esa siydik orqali chiqib ketganligi sababli buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda va nefropatiyaning boshlang'ich bosqichlarida ishlatiladi. Ta'siri 60–90 daqiqalardan keyin, eng yuqori ta'siri 2–3 soatdan keyin kuzatiladi.

Siklamid (agliral, diaboral) butamidga nisbatan kam zaharli va kam faolroq.

Xlotsiklamid (oradian) – siklamidga nisbatan faolroq, boshqa sulfamochevina unumlariga chidamli bemorlarda samarali hisoblanadi.

Gliklazid (diabeton, diamikron) 2-avlod qandli diabetga qarshi dorilariga xos ta'sirlardan tashqari, qon shakllarining yopishqoqlik xususiyatini kamaytiradi, dorining bu xususiyati uni boshqa angioprotektorlarsiz ishlatishga imkon beradi.

Ishlatilishi. Sulfamochevina dorilari qandli diabetning II turida ishlatiladi. Qandli diabetning boshqa turlarida ham insulin

bilan birga ishlatish mumkin. Dorilarni ta'siriga qarab 15–40–60 daq., ovqatlanishdan oldin 2–3 marta tavsiya qilinadi.

Sutkasiga 40 TBda insulin olayotgan bemorlarga tavsiya qilinmaydi. Nahorga qonda qand miqdori 11 mmol/l, ovqatlanishdan keyin esa 14 mmol/l ga oshgan bemorlarni sulfamochevina dorilariga o'tkazish mumkin.

Davolash dorini katta miqdorlarda berishdan boshlab, qonda qand miqdori normaga tushgach erishilgan samarani saqlab turuvchi dori miqdori berib turiladi. Dori miqdorini ko'paytirish terapevtik samarani kuchaytirmaydi, dorining salbiy ta'sirlarini ko'paytiradi.

Terapevtik samara 5–7 ba'zan 14 kundan keyin kuzatiladi. Doriga chidamlilik rivojlanishining oldini olish uchun dorilarni vaqti-vaqti bilan almashtirib turish yoki ma'lum kunlarda insulin berish tavsiya qilinadi.

Tavsiya etilmaydi. I tip qand kasalligida, qand kasalligining og'ir ko'rinishlarida, koma va komadan oldingi holatlarda, homiladorlikda, buyrak, jigar yetishmovchiliklarida, ketoasidozda sulfamochevina unumlari tavsiya etilmaydi.

Salbiy ta'sirlari. Dori miqdori oshib ketganda, yetarli uglevodlar qabul qilinmaganda, alkogol ichilganda, sulfamochevina unumlari ta'sirini kuchaytiradigan dorilar bilan birga ishlatilganda qonda qand miqdorining kamayish belgilari kuzatilishi mumkin: allergik dermatit, teri toshmalari ko'rinishidagi allergik belgilar; ko'proq ishtahaning pasayishi, qorin sohasida og'riq, ko'ngil aynishi, qayt qilish, ich ketish belgilari; jigar, buyraklar, ko'mikning zararlanish (pansitopeniya, leykopeniya, neytropeniya va trombositopeniya) belgilari kuzatiladi.

Sulfamochevina unumlari tavsiya qilinganda har oyda qondagi va siydikdagi qand miqdorini nazorat qilib turish tavsiya etiladi.

O'zaro ta'siri. Salitsilatlar, butadion, silga qarshi dorilar, levomitsetin, tetratsiklinlar, kumarin unumlari, siklofosamid, MAO va beta-falajlovchi dorilar sulfamochevina unumlari bilan

qo'shib ishlatilganda ularning salbiy ta'siri kuchayadi. Ichiladigan kontratseptiklar, aminazin, simpatomimetiklar, kortikosteroidlar, qalqonsimon bez gormonlari, nikotin saqlovchi dorilar sulfamochevina unumlarining gipoglikemik samarasini kamaytiradi.

29.3. Biguanidlar

Buformin (glibutid, adebit). Metformin (difamin. glukofag, glukofaks-retard).

Farmakodinamikasi. Taxmin qilinadi:

1. Periferik to'qimalarda glikolizning kuchayishi, qonda glukozaning kamayishi.

2. Jigarda glukoneogenezni falajlaydi.

3. Oshqozon-ichak tizimidan glukozaning so'rilishini kamaytiradi.

4. Qon zardobida glukoza miqdorini kamaytiradi.

5. Insulin sezuvchi qurilmalar bilan insulin bog'lanishini ko'paytiradi.

Biguanidlarning tasniflanishi. 2-guruhdagi biguanidlar: 1) dimetilbiguanidlar; 2) feniletilbiguanidlar farq qilinadi. 29.3-jadvalda biguanidlarning ba'zi farmakokinetik ko'rsatkichlari keltirilgan.

Biguanidlar buyrak faoliyati buzilganda ishlatilmaydi.

Ishlatilishi. Biguanidlar semizlikning og'ir darajalari bilan kechayotgan bemorlar qonida qand miqdori oshib ketganda tavsiya qilinadi.

Insulinga bog'liq bo'lmagan qand kasalini davolashda, sulfanilmochevina unumlaridan samara bo'lmaganda ularga biguanidlar qo'shib beriladi. Bu holatlarda qisqa muddatlarda qand normallasuvi va bemor tana og'irligining kamayishi kuzatiladi. Biroq sulfamochevina va biguanidlar qo'shib ishlatilganda qonda laktat, piruvat, alanin, keton tanachalari miqdori oshib ketishi xavfi bor.

Biguanidlarning farmakokinetik ko'rsatkichlari

Kinetik ko'rsatkichlar	Buformin	Metformin
Samarali sutkalik miqdori (mg)	100-150	300-500
So'rilishi, %	50% ga yaqin	48-52%
Qondagi eng yuqori miqdori	120-140 daq.	90-120 daq.
Yarim chiqib ketish vaqti (soat)	4-6	1-2
Ta'sirini davomiyligi (soat)	6-8	3-6
Chiqarilishi	Buyraklar orqali o'zgarmagan holda	Buyraklar orqali o'zgarmagan holda

Ishlatilmaydi. Biguanidlar jigar, buyraklar ishi buzilgan bemorlarga, alkogolizm, to'qima gipoksiyasi (surunkali yurak-o'pka yetishmovchiligi bor bemorlarga) tavsiya etilmaydi. Chunki yuqoridagi holatlarda dorilar chaqiradigan laktoatsidoz yuz berish xavfi kuchayadi.

Salbiy ta'sirlari. Metformin 20% bemorlarda ishtahaning yo'qolishi, ko'ngil aynish, qayt qilish, ich ketish, qorin bo'shlig'i sohasida ko'ngilsiz sezgilar chaqiradi: 3-5% bemorlarda uzoq vaqt ich ketish sababli dori berishni to'xtatishga to'g'ri keladi.

O'zaro ta'siri. Salitsilatlar, sulfamochevina unumlari biguanidlar samarasini kuchaytiradi.

Samaradorligini va xavfsizligini nazorat qilish. Bemor umumiy ahvoning yaxshilanishi, chanqoqlik, og'iz qurishi, poliuriyaning kamayishi yoki yo'qolishi biguanidlarning klinik samara berganidan dalolatdir.

Sutkalik siydik miqdori, nahorda qondagi qand miqdori, sutkalik siydikdagi qand miqdori, glikemiya va glukozuriya darajasini aniqlash (ya'ni qonda 6-8 marta va siydikda har 3-4 soatda qandni aniqlash), qon pH, siydikdagi tanachalar, qondagi qoldiq azot va kreatinin, protrombin, qoldiq oqsil sinamali, bilirubin, xolesterin, beta-lipoproteidlarni, EKG va ko'z tubini, nevrologik statusni tekshirish majburiy hisoblanadi.

Qonda keton tanachalarini, NEJK, insulin, glukagon, STG, immunoglobulinlar va trombositlar agregatsiyasi ko'rsatkichlarini nazorat qilish – maxsus klinik sharoitlarda o'tkazilishi mumkin bo'lgan dori samaradorligini aniqlaydigan laborator ko'rsatkichlar hisoblanadi.

O'rtacha va og'ir kechayotgan qand kasalligining normallashuv ko'rsatkichlari qondagi qand miqdorining sutka mobaynida 130–180 mg % (Xagedorn Yensen metodi bo'yicha) yoki 110–180 mg% (Ortoluidin metodi bo'yicha) va sutkalik siydikdagi qand miqdorining kamayishi hisoblanadi.

Ichishga beriladigan qandni kamaytiruvchi dorilar samaradorligini ham yuqorida sanab o'tilgan laboratoriya ko'rsatkichlar bilan nazorat qilish mumkin.

Glikemiyani nazorat qilishda bemorning glikemik profili emas, balki ko'proq nahordagi yoki ovqat qabul qilingandan 2 soat keyin, qondagi qand miqdorini aniqlashning ahamiyati katta. Shu sababli insulinga qaram diabetda klinika sharoitida hafta davomida kamida 3 marta, poliklinika sharoitida esa kamida 2 marta qonda glukoza miqdorini aniqlash tavsiya etiladi.

II tip diabet bilan og'rigan bemorlarda statsionarda hafta davomida bir marta, ambulatoriya sharoitida esa bir oyda bir marta qonda glukoza miqdorini nazorat qilish shart hisoblanadi.

II tip qandli diabetda insulin bilan davolash samaradorligini nazorat qilish maqsadida hafta davomida bir marta siydikdagi qand miqdorini, bolalarda esa glukozuriyani tez-tez nazorat qilish tavsiya etiladi. Bundan tashqari, qonda va siydikda kaliy, laktat, piruvat, laktat/piruvat nisbatini, keton tanachalari miqdorini kuzatib turish kerak bo'ladi.

Alc gemoglobin miqdorini aniqlash qand kasalligi kompensatsiyasining ishonchli ko'rsatkichi hisoblanadi. Bundan tashqari, davolashning samaradorligi haqida qondagi xolesterin, triglitseridlar, kam qalinlikdagi beta-lipoproteidlar miqdoriga qarab ham ishonch hosil qilish mumkin.

30-bob. Fitopreparatlarning klinik va farmakologik tavsifi

Fitoterapiya – shifobaxsh o‘simliklar bilan davolash usuli (grekcha «fiton») bo‘lib, o‘simliklarni davolash maqsadida ishlatish, «terapiya» – davolash so‘zlaridan olingan.

Insoniyat o‘simliklar olami bilan uzviy bog‘langan. O‘simliklar olami insonni yedirib-ichiradi, kiyintiradi, havoni poklab beradi, go‘zal manzaralar yaratadi. O‘simliklarning serxosiyat tomonlarini sanab intixosiga yetish qiyin. O‘simliklarning eng ajoyib xossalari biri – ularning shifobaxshligidir. Insoniyat qadim-qadim zamonlardan buyon o‘simliklarning shifobaxsh xususiyatlaridan baxramand bo‘lib kelganlar. Ibtidoiy jamoa davrlarida odamlar o‘z dardlariga davo izlab, avvalo o‘simliklar olamiga hamda hayvonot mahsulotlariga intilar edilar. Dastlab, inson uchun o‘simlik, uning mevalari va ildizlari, shuningdek, hayvon mahsulotlari nafaqat, oziq-ovqat davolovchi vazifasini ham o‘tagan. Ilgari o‘simliklarning shifobaxshligi tasodifan topilgan bo‘lsa, keyinchalik ular hayotiy sinov va kuzatishlardan o‘tgach, xalq tabobatida qo‘llanila boshlangan.

O‘z davrining mashxur tabiblari Abu Ali ibn Sino, Abu Bakr Muhammad ibn Zakariya ar-Roziy, Arabmuhammad o‘g‘li Abdulg‘ozixon, Ismoil al-Jurjoniy va boshqalar bemorlarni davolashda dorivor o‘simliklardan keng ko‘lamda foydalanganlar.

Abu Ali ibn Sino 900 xil shifobaxsh o‘simliklar bilan davolash ishini san‘at darajasiga ko‘targanlar.

Fitoterapiya qonun-qoidalari

Hozirgi kunda dunyoning ko‘pgina mamlakatlarida o‘zining tarkibiy qismi bilan inson organizmi uchun yaqin bo‘lgan o‘simliklar va ulardan olingan fitodorilarga qaytish kuzatilmoqda, buning sababi:

Birinchidan, o‘simliklar va ulardan tayyorlanadigan fitopreparatlarni ishlatish, organizm uchun yod bo‘lgan sintetik dorilarga nisbatan xavfsizroq, shuning uchun ham ularni profilaktik maqsadda, qolaversa simptomatik va davolash maqsadlarida ishlatish imkoniyati kengroq.

Ikkinchidan, o‘simliklardan tayyorlangan Galen preparatlari turli darajada davolash xususiyatini saqlovchi biologik faol moddalar majmuasini saqlaydi, qo‘shib ishlatilganda ularning bu xususiyati bir birini kuchaytirishi yoki susaytirishi mumkin. Shu sababli o‘simliklarning shifobaxshlik xususiyati (kimyoviy tarkibiga nisbatan) o‘simliklardan tayyorlanadigan dori yig‘malari (choylar) yoki boshqa ko‘p tarkibli Galen preparatlarini tayyorlashda asos qilib olinishi bejiz emas.

Kasallik xarakteri va uning simptomlarining individualligini hisobga olgan holda samarali va xavfsiz o‘simlik tanlash ishi vrachning san‘ati va tajribasiga bog‘liq. Fitoterapiyani bemor uchun xavfsiz deb yuzaki qarash, xavfli salbiy ta‘sirarga ham sabab bo‘lishi mumkin chunki o‘simliklar ham zaharli moddalar saqlaydi; bundan tashqari hatto zaharsiz o‘simlikni tarkibiy qismi ortib ketsa, qolaversa davolash vaqti asossiz cho‘zib yuborilganda ham turli salbiy ta‘sirarga sabab bo‘lishi mumkin.

Fitopreparatlarning samaradorligi va xavfsizligini to‘g‘ri baholash, xomashyoni to‘g‘ri tayyorlash, qayta ishlash va saqlashga bog‘liq.

Hozirgi kunda insonlar salomatligini saqlash va davolashda zamonaviy yangi texnologiyalar yordamida o‘simliklardan tayyorlanayotgan murakkab tarkibli biofaol moddalar katta amaliy ahamiyat kasb etmoqda.

Fitoterapiyaning afzalliklari. Keyingi yillarda kimyo fanining rivojlanishi, sintez yo‘li bilan yangi kimyoviy birikmalar hamda o‘ta kuchli ximioterapevtik moddalar olinishi tufayli o‘simliklarni qo‘llash ikkinchi darajali bo‘lib qoldi. Tabobatda o‘ta faol kimyoviy moddalar ko‘plab qo‘llanishi oqibatida «dori kasalligi» paydo bo‘ldi, bunday bemorlar soni kundan-kunga ortib bormoqda. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti keltirgan raqamlarga ko‘ra, kasalxonadagi bemorlarning 2,5–5%ni dori moddalarning nojo‘ya ta‘siridan azob chekkanlar tashkil etadi. Shuning uchun hozirgi kunda shifobaxsh o‘simliklar bilan davolashga katta ehtiyoj tug‘ilgan, bu borada izlanishlar olib borish shu kunning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qoldi. Dorivor o‘simliklar bilan davolash – fitoterapiyaning afzalligi quyidagilardan iborat.

1. Shifobaxsh o'simliklar ko'p asrlar mobaynida sinovlardan o'tib kelayotgan omil hisoblanadi, organizmga fiziologik ta'sir ko'rsatadi, chunki tabiatdagi uzluksiz shakllanish tufayli o'simliklar va odam organizmi hujayralarining tuzilishi bir-biriga juda yaqin. Sintez yo'li bilan olingan kimyoviy moddalar esa odam organizmi uchun yot hisoblanadi, ular o'ta faol bo'lib, organizmning murakkab molekulari tuzilishini buzishi. ba'zan yanada faolroq, hujayralar uchun zaharli yangi birikmalar hosil qilishi mumkin.

2. Shifobaxsh o'simliklarning davolash doirasi keng, chunki ular kimyoviy jihatdan juda boy, ularning tarkibida glikozidlar, alkaloidlar, fermentlar, vitaminlar, bioelementlar va boshqa moddalar mavjud. O'simliklar ta'siri sekin boshlanadi, ular keskin biokimyoviy o'zgarishlarga olib kelmaydi, shu jihatdan ayniqsa surunkali kasalliklarni davolashda katta ahamiyat kasb etadi.

3. Ko'pchilik bemorlar, ayniqsa qariyalar bir necha kasallik bilan og'rishlari mumkin, o'simliklar esa ko'p tomonlama ta'sir xususiyatlarga ega bo'ladi. Shuning uchun o'simliklar ana shunday bemorlarni davolashda juda qo'l keladi.

4. Fitoterapiyaning afzalligi – kasalliklarning oldini olish uchun qo'llanishidir. Masalan, bolalarga vitaminli choylar, kattalarda eleuterokokk, jen-shen kabi adaptogenlar qo'llanilganda respirator kasalliklar 2–3 barobar kamaygani qayd qilingan.

Shifobaxsh o'simliklar kam zaharli, shu tufayli ularni asosiy dori moddalar sifatida kasallikning boshlang'ich davrida ham qo'llash mumkin. Kasallik avjiga chiqqanda shifobaxsh o'simliklar organizmning himoya kuchlarini oshirish, qo'llanayotgan kimyoviy moddalarning nojo'ya ta'sirlarini kamaytirish uchun ishlatiladi. Sog'ayish davrida shifobaxsh o'simliklar olingan davoni qo'llab-quvvatlash uchun qo'llanadi.

Hozirgi kunda shifobaxsh o'simliklar ta'siri aniq bo'lsa ham, ta'sir mexanizmi, ayniqsa uning molekular bosqichdagi ta'siri oxirigacha o'rganilmagan. Shuning uchun ular ta'sir mexanizmi bo'yicha emas, asosan davolash ta'siri bo'yicha tasniflanadi. Dorivor o'simliklarni davolash ta'siri bo'yicha ham tasniflash

qiyin, chunki bitta o‘simlik kamida 3–4 xil ta‘sirga ega, shuning uchun ular asosiy ta‘siri bo‘yicha 7 guruhga bo‘linadi:

1. Markaziy asab tizimiga ta‘sir etuvchi o‘simliklar.
2. Yurak va qon tomir tizimiga ta‘sir etuvchi o‘simliklar.
3. Siydik haydovchi va shishlarga qarshi ta‘sir etadigan o‘simliklar.
4. Yallig‘lanishga, yaralarga qarshi ta‘sir etadigan o‘simliklar.
5. Me‘da-ichak faoliyatiga ta‘sir etadigan o‘simliklar.
6. Balg‘am ko‘chirish. qayt qildirish xususiyati bor o‘simliklar.
7. Qon ketishini to‘xtatuvchi, bachadon mushaklari tonusini oshiruvchi o‘simliklar.

O‘simliklar va ulardan olinadigan biofaol moddalarning klinik farmakologiyasi

Ma‘lumki, o‘simliklarda kechayotgan biologik sintez jarayonida birlamchi (oqsillar, uglevodlar, moylar, fermentlar va vitaminlar), turli kimyoviy tuzilishdagi va maxsus ta‘sirga ega bo‘lgan (alkaloidlar, terpen va terpenoidlar, fenollar va boshqalar) ikkilamchi kimyoviy birikmalar hosil bo‘ladi.

Fitofarmakologiya nuqtai-nazardan o‘simliklarda sintez bo‘ladigan biofaol moddalar tuzilishi va kimyoviy tarkibiga qarab, ularni shartli ravishda quyidagi guruhlarga: – plastik material o‘rnini bosuvchi ovqatli moddalar:

- yetarli biologik faollikdagi kam zaharli moddalar;
- kuchli va zaharli moddalar saqlovchilarga bo‘lish mumkin.

O‘simliklarda uchraydigan biofaol moddalar kompleksi bo‘lib, ularning organizm ta‘siri jihatda kimyoviy farmakologik dorilar aralashmasiga o‘xshab ketadi.

O‘simliklarning farmakologik ta‘sirini kimyoviy tuzilishiga bog‘liqligi o‘simliklardan tayyorlangan dorilarni ta‘sirini o‘ziga xosligi ularning kimyoviy komponentlarini o‘zaro va inson organizmi bilan o‘zaro ta‘sirini murakkabligidir. O‘simlik tarkibiga kiruvchi u yoki bu biofaol modda o‘simlik tanlab ta‘sirini hamma-vaqt ham aniq aytishga imkoniyat bermaydi. Misol uchun, o‘simlik tarkibiga kiruvchi flavonoidlar radioprotektorlik, antioksidanlik, yurak toj temirlarini kengaytiruvchi, safro haydovchi, zaharsizlan-

tiruvchi, siydik haydovchi, azot miqdorini kamaytiruvchi, rakka qarshi ko'p qirrali ta'sir ko'rsatadi. Flavonoidlarni bitta o'simlik yoki o'simliklar yig'malarida tarkibida bog'ligi uning biokimyoviy tarkibi, qolaversa davolash samaradorligini oldindan aytish qiyindir.

– Preparatni o'simlikni qaysi qismida tayyorlanganligiga qarab uning kimyoviy tarkibi va shifobaxshligi o'zgarishi mumkin. Misol uchun, chuchukmiya ildizi 23% glitsirrizin kislotasi, flavonoidlar va boshqa kimyoviy moddalar saqlaydi. Glitsirrizin traxeya va bronx epiteliysini qitiqlab, bronxlar sekretsiyasini kuchaytirganligi uchun yuqori nafas yo'llari kasalliklarida ishlatiladi. O'simlik ildizidan tayyorlangan ekstrakt likvitozid flavonoid oshqozon-ichak tizimi silliq mushaklarini bo'shashtiruvchi sifatida ishlatiladi. Shirinmiya ildizining yallig'lanishga qarshi uning tarkibidagi glitsirrizin kislota ta'siriga bog'liq bo'lib, gistamin, serotonin, bradikininlar chaqiradigan yallig'lanishni bartaraf etishda namoyon bo'ladi. O'simlik yer ustki qismida ushbu kislota bo'lmaydi. o'simlikni yer ustki qismida topilgan burishtiruvchi moddalar, flavonoidlar, saponinlar esa o'simlik ildiziga xos shifobaxshlik samara bermaganligi sababli tibbiyot amaliyotida ishlatilmaydi.

– O'simlikni shifobaxsh samarasi dori preparatini tayyorlanishiga qarab o'zgarishi mumkin.

Misol uchun, quritilgan chernika urug'i yoki undan tayyorlangan damlamalar, ekstrakt yoki sirop: burishtiruvchi, antiseptik, ichni to'xtatuvchi vosita sifatida enterit, kolitda tavsiya etiladi.

Chernikani pishmagan mevasi esa, ayniqsa sut bilan ichilganda ichni suradi, uning bu xususiyati kimyoviy tarkibidagi qandlar (9,4%), organik kislotalar (7% gacha) va boshqalar borligi bilan tushuntiriladi.

– O'simliklardan tayyorlangan yig'ma (choy)lar, yoki ulardan tayyorlangan biofaol qo'shimchalarning organizmning o'zaro ta'siri samarasi, alohida-alohida olingan o'simliklar samarasidan farq qiladi. Natijada, o'simlik yig'imasining o'zaro ta'siri natijasida yig'maning ta'sir kuchi o'zgaradi.

O'simlik yig'malarining samarasi yig'ma tarkibiga kiruvchi har bir o'simlik ta'sirining algebraik yig'masi bo'lmaydi, chunki ular tarkibiga kiruvchi biofaol moddalar turli yo'nalishdagi ta'sirga ega bo'lishi mumkin, yoki bir-birini samarasini o'zaro quvvatlash mumkin.

Misol uchun, yalpiz va dorivor mellisa saqllovchi yig'ma yalpizning tinchlantiruvchi ta'sirini melissa tarkibidagi efir moyining komponentlari, sitral neytrallashi, yoki geraniol bilan kuchayishi hisobiga kuzatiladi.

Xulosa qilib aytganda, o'simlik, yoki ularning yig'malari (choylar) hamda o'simliklardan olingan turli biologik faol moddalar saqllovchi qo'shimchalarga organizm javobi, ularning farmakologik ta'siri hamda organizmning individualligi bilan aniqlanadi va ikki variantdagi terapevtik samara bilan tavsiflanadi:

a) yig'malar yoki biologik faol moddalar (BFM) saqllovchi qo'shimchalar tarkibida bir-biriga kimyoviy o'xshash moddalarning analoglari borligi, organizmda kechayotgan metabolizm jarayonlarni bloklash yoki faol moddalarni organizmdan chiqib ketishini hamda BFM tarkibiga kiruvchi ziddiyatli ta'sirlarni yo'qotish hisobiga – yig'ma yoki BFM qo'shimchalar tarkibidagi asosiy ta'sir qiluvchi modda davolovchi xossasi kuchayishi;

b) yig'ma tarkibida asosiy komponent metabolizmini kuchaytiruvchi yoki uning ta'sir mexanizmga qarama-qarshi ta'sir qiluvchi komponent borligi;

d) organizm funksional javobgar tizimlariga qarama-qarshi yo'nalishiga javob berishi;

c) yig'ma tarkibiga kiruvchi komponentlar xossalaridan kelib chiquvchi samaraga qarama-qarshi sinergistik-antagonistik reaksiyani kuzatish.

O'simliklar tarkibiga kiruvchi biologik faol moddalar (BFM) passiv yoki faol transport sistemasi ishtirokida oshqozon-ichak tizimida qonga o'tadi. Biofaol modda qonda tarqalish jarayoni davomida eliminatsiyaga (metabolizm ekskretsiyaga) uchraydi. BFM larning turli komponentlari uchun yuqoridagi mexanizm o'rganilgan bo'lsa-da, ko'pgina o'simliklar BFM farmakokinetikasi yetarlicha o'rganilmagan.

Farmakokinetikasi. BFM tarkibiy qismi asosan ingichka ichak proksimal qismida soʻrilishi aniqlangan, shuning uchun dori taʼsirini kelib chiqishi va uning samaradorligi oshqozon evakuatsiyasiga bogʻliq. Bundan tashqari oshqozon shirasi kislotaligi pH ishqorlanganda kumarinlar, yurak glikozidlari, salitsilatlar faolligi susayishi mumkin.

Ichak harakatining faolligiga qarab dorini qonga soʻrilishi koʻpayishi yoki kamayishi mumkin.

BFM larning soʻrilishiga oshqozon-ichakdagi ovqat moddasi va dorilar ham taʼsir qilishi mumkin. Masalan, BFM larning ichakdan soʻrilishiga M-xolinolitik taʼsirga ega boʻlgan oʻsimliklar (belladonna, bangi devona, durman); ichak qisqarishini susaytirishi; – krushina, (*Frangula alnus* Mill.), joster (*Rhamnus cathartica* L.) makkai sano (*Cassia acutifolia* Del.) va boshqalar kuchaytirishi mumkin.

Koʻp hollarda BFMlarning organizmda tarqalishi gemodinamikaga bogʻliq. Misol uchun, yurak-qon tomirlari yetishmovchiligi jigar va buyraklar qon aylanishini buzilishiga olib keladi. bu vaziyatda BFM lar organizmda toʻplanishi, yoki ularning samaradorligini oʻzgarishiga sabab boʻlishi mumkin.

Biofaol moddalar tarkibiga kiruvchi faol ingridiyentlar qonga soʻrilgach qon zardobi oqsillari: albuminlar, lipoproteinlar, kislotali α_1 -glikoproteidlar, γ – globulinlar bilan bogʻlanishi mumkin.

BFMlar tarkibiga kiruvchi komponentlar samarasini boshlanishi va davomiyligi ular hosil qilgan bogʻlarni buzish tezligiga bogʻliq. Masalan, strofantin va digitoksinlar taʼsirining tezligi va davomiyligi orasida farq strofantin oqsil bilan boʻshroq (2%), digitoksinning (90% ortiqrogʻi) qon zardobi albuminlari bilan bogʻ hosil qilganligi sababli. digitoksin taʼsirini sekinlashtiradi.

Bu hodisa BFM larning ekskretsiyasiga ham aloqasi boʻlganligi sababli yigʻma tarkibidagi birorta modda tezroq ekskretsiyaga uchrasa, dori taʼsiri choʻzilgan va turlicha kattalikda boʻlishi mumkin.

Masalan, Glycyrrhiza glaba L. va Gl. Uralensis Fisch., dorivor tirnoqgulning, Calendula officinalis. lar tarkibiga kiruvchi flavonoidlarning davolovchi samarasi faqat bu moddalarning

kimyoviy tuzilishigagina bog'liq bo'lmay, organizmda ulardan hosil bo'ladigan faol metabolitlarga ham bog'liqligi aniqlangan.

O'simlik yig'malari va BFM qo'shimchalar tarkibiga kiruvchi asosiy komponentini ta'sir vaqti ko'p omillarga bog'liq bo'ladi, jumladan ularning moylarda yoki suvda eruvchanligiga, oshqozon-ichaklar harakatiga, so'rilishi tezligiga bog'liq bo'ladi.

Shuning uchun ham BFM lar tarkibiga kiruvchi alkaloidlar, glikozidlar, flavonoidlar efir moylari, achchiq moddalar, fermentlar, vitaminlar ta'siri davomiyligida bir xillikka erishishni iloji yo'q narsa.

BFMlarning ba'zi komponentlarning so'rilishiga, metabolizmiga va eliminatsiyasiga ta'sir qilishi mumkin. Masalan, qo'sh bog'larga boy to'yinmagan yog' kislotalari (linol, linolen, araxadon organizmda ishlab chiqarilmaydi, shu sababli ularni o'rnini bosmaydigan komponentlar sifatida insonni kundalik ratsionga kiritilishi kerak. Bu to'yinmagan moy kislotalari kungaboqar – 56%, paxta – 50%, makkajo'xori moyida – 49% gacha mavjud.

Askorbin kislotalasi saqllovchi (na'matak Rosa L.). E-vitamin-ga boy (uzun andiz (дьявил высокий) – *Inula helenilum L*), xitoy limonnigi (*Schizandra chinensis Baile*), Ryabina chernoplodnaya (*Aronia melanocarpa (Michx.) Elliot*) saqllovchi o'simliklar qo'shilganda to'yinmagan moy kislotalarining organizmdagi faolligi kuchayadi.

O'simliklar asosiy biofaol komponentlari albatta o'simliklardagi yo'ldosh moddalar: pektinlar, kraxmal, organik kislotalar, shilliq moddalar, bo'yoqlar, saponinlar, anorganik tuzlar, mikroelementlar v.b.lar bilan birga uchraydi. Bu yo'ldosh moddalar BFM lar asosiy tarkibiy komponenti kinetikasiga ta'sir qiladi. Masalan, angishvona gul (иван-чай) tarkibidagi saponinlar o'simlik tarkibidagi glikozidlar so'rilishini tezlashtiradi va yaxshilaydi, burishtiruvchi moddalar BFMlar faolligi davomiyligini oshiradi.

BFMlarning moyda eruvchi qismlari jigar va boshqa to'qimalarda biotransformatsiyalanib suvda eruvchi moddalarga aylanadi va siydik yoki safro suyuqlig'i bilan chiqariladi.

Biofaol moddalar biotransformatsiya ko'rsatkichlaridan biri ularning yarim chiqib ketish vaqtidir, ya'ni vaqt ichida qon

zardobidagi yuborilgan miqdorni 50% kamayishiga teng kattalik bo'lib, t_{50} simvol bilan ifodalanadi.

BFM lar tarkibiga kiruvchi qismlar uchun bu ko'rsatkich turlicha kattalikka ega va hammavaqt ham bu ko'rsatkichni aniqlash imkoniyati yo'qdir. Shu sababli, BFMlarning shifobaxshlik samarasi, ko'proq uni tayyorlash texnologiyasi, dori shakli va miqdori bilan belgilanadi.

Shunday qilib, BFM lar kasallikni davolash va oldini olishda kimyoviy dori-darmonlarning tabiiy raqibi bo'lib, ular zamonaviy kimyo dorilari bilan birga ishlatilsa ularni samaradorligini oshiradi va salbiy ta'sirlarini kamaytiradi.

O'TKIR ZAHARLANISHLARDA TEZ YORDAM. ZAHARLANISHNING UMUMIY TAVSIFI

Hozirgi kunda ilm-fan, texnika kimyoning taraqqiy qilishi natijasida insonning kundalik hayoti davomida turli kimyoviy moddalar ta'siriga duch kelishi va ulardan zaharlanish xavfi oshib bormoqda.

Turli moddalarning organizmga tushishi hayot uchun xavfli o'zgarishlarga (zaharlanishlarga) sabab bo'lishi mumkin.

Zaharlanishning kelib chiqish soni va kechishiga qarab o'tkir, surunkali va o'rtacha zaharlanishlar farq qilinadi. O'tkir zaharlanish organizmga zahar tushgach daqiqalar, soatlar ichida uning simptomlari va belgilari yuzaga keladi.

Zaharli moddalar kam miqdordalarda organizmga qayta tushganda o'rtacha kechadigan zaharlanish kuzatiladi.

Zaharning kam miqdorda uzoq vaqt davomida kirib turishi natijasida surunkali zaharlanish kuzatiladi.

Zaharlanish qaysi kimyoviy modda sababli kelib chiqqanligi va qaysi vaziyatlarda ro'y berganligiga qarab kasbga aloqador zaharlanish, uy sharoitida keng qo'llaniladigan kimyoviy moddalardan zaharlanish, dorilardan zaharlanish, bilib turib yoki bilmasdan zaharlanish farq qilinadi.

Kasbga aloqador zaharlanish ko'proq sanoat va qishloq xo'jaligida turli kimyoviy moddalar bilan ishlash jarayonida kuzatiladi.

Ro'zg'orda ishlatiladigan (yuvish vositalari, bo'yoqlar, insektitsidlar, dorilar) kimyoviy moddalardan zaharlanish hollari yildan-yilga ko'payib bormoqda.

Ko'proq qaysi moddalar zaharlanishga sabab bo'lishi kuzatishlarda aniqlanishicha, uy-ro'zg'orda ishlatiladigan kimyoviy moddalar birinchi o'rinni, keyin insektitsidlar, oziq-ovqat mahsulotlari, kasbga aloqador zaharlar, so'nggi o'rinni esa o'simlik va hayvon zaharlaridan zaharlanish egallashi kuzatilmoqda.

Uy-ro'zg'orda ishlatiladigan moddalar ichida insektitsidlar, kosmetik, yuvish uchun ishlatiladigan, rassomchilikda ishlatiladigan kimyoviy moddalar, kasbga aloqador zaharlovchi moddalardan: benzin, kerosin, organik erituvchilar, kislota ishqorlar, gazlar, bug', is gazi bilan zaharlanish, dorilar ichida uxlatuvchi va tinchlantiruvchilar,

ogʻriq qoldiruvchi, dezinfeksiyalovchi va antiseptik moddalardan zaharlanish koʻp uchramoqda.

Zaharlarni taʼsiriga qarab, mahalliy va umumiy, reflektor taʼsir qiladigan turlarga boʻlishi mumkin.

Mahalliy taʼsir qiluvchi moddalarga koʻpincha kislotalar, ishqorlar va ularning bugʻlari, baʼzi tuzlar kiradi. Surma va simobning boshqa turlari, margimush va uning birikmalari, sirka va oksalat organik kislotalar, flor va xlor saqlovchi birikmalar koʻpincha mahalliy va umumiy taʼsir koʻrsatadi.

Reflektor taʼsir qiluvchi moddalarga xlor, fosgen, xlorpikrin, ammiak bugʻlari reflektor yoʻl bilan kuchli bronxospazm, laringospazm, halqum shishiga sabab boʻlib, inson hayoti uchun xavfli holatlarga sabab boʻladi.

Zaharlarning qonga soʻrilgandan keyin chaqiradigan umumiy taʼsiri organizmning turli tizimlari yoki aʼzolari tomonidan kuzatiladi.

Politrop – bir vaqtning oʻzida koʻpgina organizm tizimlariga (masalan, xinin, fosfororganik va boshqalar) taʼsir qiluvchi yoki biror tizilmaga tanlab taʼsir qiluvchi zaharlar (benzol, nitratlar, kumarin va boshqalar) boʻlishi mumkin. Buni bilish bemorga yordam koʻrsatishda asqotadi.

Zaharlanishning taraqqiy etishi zaharning fizik-kimyoviy xossalari, konsentratsiyasiga; zahar taʼsir qilayotgan organizmga (kiritish yoʻli, soʻrilishi tarqalishi, bemor yoshiga, jinsiga, ovqatlanishiga, individual sezuvchanligiga); zahar taʼsir qilayotgan sharoitga (harorat, namlik, atmosfera bosimi) kabi omillarga bogʻliq boʻlib, bemorga yordam koʻrsatishda eʼtiborga olinishi kerak.

Zaharlanishni davolashning umumiy asoslari. Bemorga koʻrsatiladigan davolash choralari: umumiy va maxsus koʻrsatiladigan yordamga boʻlinadi.

Umumiy choralar zaharni soʻrilishining oldini olish, zaharning chiqib ketishini tezlashtirish, qonda va toʻqimalarda zahar miqdorini kamaytirish va hayot uchun zarur tizimlarning normal ishlashini taʼminlashga qaratiladi.

Davolashning samaradorligi koʻrsatilayotgan davolash choralarining tez muddatlarda koʻrsatilishiga bogʻliq.

Tez yordam choralari quyidagi maqsadlarni oʻz oldiga qoʻyadi: zaharning organizmga tushishini toʻxtatish; zaharning qonga soʻrilib ulgurmagan qismini chiqarish; zaharni bogʻlab olish yoki uni zararsizlantirish, zahar soʻrilishiga toʻsqinlik qilish.

Anamnez. zaharlanish simptomlari, qusuq moddalarni kimyoviy analiz qilish, bemor chiqarayotgan havo tarkibida zahar hidi bor-yo'qligiga asoslanib aniq tashxis qo'yilgach tez yordam rejasini puxta tuzish kerak.

Zaharning organizmga qaysi yo'l bilan tushganligini ko'zda tutib bemorni bu holatdan qutqarish choralarini ko'rish: havo yo'llari orqali tushgan bo'lsa, bemorni toza havoga chiqarish, teri orqali tushgan bo'lsa, terini suv bilan yuvish yoki 5–10% nashatir spirt yoki soda eritmasi, 2–5% xloramin eritmasida (fosfororganik moddalarni) yuvish. Xlororganik moddalar esa teridan organik erituvchilar yordamida tozalanadi.

Zahar og'iz orqali tushgan bo'lsa, oshqozonni zond yordamida tozalash, qayt qildirish, ichakka o'tgan zaharni (alkaloidlar, glikozidlar) faollangan ko'mir yordamida so'rib olish. Buning uchun 1–2 osh qoshiqdagi faollangan yog'och ko'mirini 1 stakan suvda aralashtirib bemorga ichirish kerak.

Zaharning qonga so'rilishini kamaytirish uchun o'rab oluvchi moddalar (kisel, sut, qatiq, tuxum oqsili) ichiriladi, bular kislota-ishqorlar, og'ir metallar tuzidan zaharlanganda yaxshi samara beradi. Bundan tashqari, zaharning so'rilishiga uni kimyoviy yo'l bilan neytrallashtirish bilan ham erishish mumkin.

Ishqorlar ichilganda 1% limon kislotasi yoki sirka kislotasi eritmalarini ichirish, kislotalardan zaharlanganda esa, 2–3% soda eritmasi va magniy oksidi eritmalarini bilan oshqozon yuviladi.

Zaharsizlantirishning yana bir turi, suvda eruvchi zaharlarni erimaydigan, so'rilmaydigan ko'rinishga o'tkazishdan iborat.

Ishqoriy yer metallarni oqsilli suv, sut yordamida erimaydigan albuminatlarga o'tkazish mumkin. Ba'zi metallar, metalloidlar oltin saqlovchi birikmalar yordamida metall sulfidlarga o'tkaziladi. Bu maqsadlarda natriy tiotsulfat yoki magniy sulfat eritmalarini yuboriladi.

Alkaloidlar va ba'zi metallar (masalan, rux) 1–3% tannin eritmasi bilan bog'lanadi.

Fosforini 1% li sulfat natriy, ftorni esa eruvchi kalsiy xlorid yordamida bog'lanadi.

Turli organik moddalarni 0,25–1% kaliy permanganat (margan-sovka) eritmasi bilan oshqozonni yuvish yo'li bilan oksidlab zaharsizlantirish mumkin (masalan, morf in oksimorfinga o'tadi).

Teri orqali tushgan iprit, lyuizit, ba'zi-bir fosfororganik birikmalarni xloramin yordamida oksidlash (zararsizlantirish) mumkin.

Zaharning ichakdan ajralib chiqishini tezlashtirish uchun tuz surgilar (20–30 g magniy yoki natriy sulfatni 1 stakan suvda eritib) ichiriladi.

Zaharni neytrallash yoki uni birlashtirib olishga xizmat qiladigan dorilar bilan bir qatorda zaharning salbiy ta'sirlarini kesuvchi fiziologik antidotlar (masalan, atropin muxomordan zaharlanganda) ham ishlatiladi, insulindan kelib chiqqan xarakterda glukozaning yuborish, qonni suyultiruvchi dorilardan zaharlanganda vikasol yuborish va boshqalar, shular jumlasiga kiradi.

Shunday qilib, zaharga qarshi kurashishning umumiy qoidalaridan o'z vaqtida, to'g'ri foydalanish o'tkir zaharlanishning ko'rinishlarini kimyoviy yo'l bilan o'z vaqtida bartaraf qilishga olib keladi.

ZAHARSIZLANTIRISH VA ZAHARNI ORGANIZMDAN CHIQARISHGA QARATILGAN CHORALAR

Zaharlanish natijasida organizmga ma'lum bir sharoitda tushgan zahar turli o'zgarishlarga uchrab zaharsiz moddalarga aylantiriladi.

Zaharsizlantirish organizmga tushgan zaharning so'rilishi, tarqalishi, zaharning organizmda bo'lish vaqti hamda chiqarish usullari hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarga asoslangan. Zaharsizlantirish jarayoni turli fermentlar tizilmasi yordamida kechadi.

Mikrosomal ferment tizilmasiga, organizmda kechayotgan endogen metabolizm jarayonlarini emas, organizm uchun yot bo'lgan kimyoviy moddalarni kataliz qilish xosdir.

Zaharsizlantirish jarayoni zahar kimyoviy inert bo'lmagan holatlarda oksidlanish, qaytarilish, gidroliz hamda sintez (konyugatsiyalanish) yo'li bilan kechadi.

Ko'pgina zaharlar oksidlanadi, masalan, metall guruhi karboksil guruhiga o'tishi natijasida birlamchi spirt va aldegidgacha oksidlanadi. Shu yo'l bilan spirt – aldegid bosqichi yordamida sirka kislotasiga, benzol, fenolga, gidroksinon, pirokatexin, ko'proq esa tutilmagan mukon kislotasigacha parchalanadi. Ba'zi bir organik moddalar is gazi va suvgacha parchalanadi.

Aromatik nitrobirikmalar gidroksilaminlar va aminlarga qaytarildi; pikrin kislotasi – pikraminga, xloralgidrat trixloretil spirtga qaytariladi.

Ayrim kimyoviy moddalar gidrolizga uchraydi. Masalan, asetilxolin organizmda xolinesteraza ta'sirida sirka kislotasi va xolingacha gidrolizlanadi.

Gidroksil, karboksil, amin va sulfidril guruhlarini saqlovchi kimyoviy moddalar sintetik jarayonlar natijasida konyugatsiyalanib qo'shaloq metabolitlar hosil qilib organizmdan chiqib ketadi.

Ba'zi zaharli moddalar oksidlanish-qaytarilish, gidroliz jarayonlarini bosib o'tgach, ikkinchi bosqichda konyugatsiyalanadi va chiqarib yuboriladi.

Sintetik jarayonlarning turlari: glukuronlanish (gipur kislotasi, merkaptopur va ornitur kislotalar) hosil bo'lishi va sulfatlanish, asetillanish va metillanish hamda tiatsionat hosil bo'lishi. Zahar birin-кетин yuqoridagi metabolitik jarayonlarga uchrashi mumkin.

Yuqorida tilga olingan konyugatsiyalanish jarayonlari ATF yordamida hosil bo'ladigan energiya sarfi bilan kechadi.

Bu jarayonlar natijasida suvda eruvchi metabolitlar hosil bo'ladi va ajratish a'zolari tomonidan chiqarib yuboriladi.

Bu jarayonlar ichida glukuronlanish jarayoni katta ahamiyatga ega. Glukuron kislotasi glukozaga va glikogendan hosil bo'ladi.

Spirtlar va fenollar hamda aromatik kislotalar yoki organizmda parchalanib spirt va fenollar hosil qiluvchi moddalar glukuron kislotasi bilan reaksiyaga kirishadi.

Agar glukuron kislotasi gidroksil saqlovchi birikmalar bilan birikib oddiy efirlar, kislotalar guruhlarini bilan biriksa, murakkab efirlar hosil qiladi. Masalan, trixloretil spirti glukuron kislotasi bilan birikib uroxloral kislotaga hosil qiladi. Murakkab efirlarga salitsilat kislotasining glukuron kislotasi bilan hosil qilgan efirlari misol bo'lishi mumkin.

Tashqaridan kiritilgan benzoy kislotadan glitsin glikol ishtirokida gippur kislotaga hosil bo'lishi ma'lum.

Benzoy kislotasi yuborilganda gippur kislotasining hosil bo'lishi va ajralish tezligiga qarab jigarning zararsizlantirish faoliyati haqida xulosa chiqarish mumkin (Kvik sinamasi).

Glitsin bilan ko'proq aromatik birikmalar (piridin, furan, tiofen), karbotsiklik yoki geterotsiklik birikmalar reaksiyaga kirishishi mumkin. Hosil bo'lgan karboksil guruhi glitsin bilan reaksiyaga kirishadi.

Zaharlovchi moddalar biotransformatsiya jarayonida sistein bilan reaksiyaga kirishsa, merkaptopur kislotaga hosil bo'ladi.

Ko'pgina aromatik, alifatik uglevodorodlar politsiklik uglevodorodlar va o'z yadrosida galoid saqlovchi birikmalar sistein bilan birikuvchi moddalarga kiradi.

Yuqorida sanab o'tilgan birikmalar sistein tarkibidagi sulfidril guruhi bilan reaksiyaga kirishadi. Keyin esa buning natijasida hosil bo'lgan aril yoki alkilsistein merkaptopur kislotaga atsetillanadi va siydik orqali buyraklar yordamida chiqariladi. Hozirgi kunda atsetilsistein qoldig'i bilan reaksiyaga kirishuvchi – vodorod, galogen, nitro- va metilsulfo guruhlari mavjudligi aniqlangan. Merkaptopur kislota fiziologik modda almashinuvi jarayonida hosil bo'lmaydi, yuqorida nomi keltirilgan aromatik moddalar kiritilganda hosil bo'ladi va bu moddalarni zararsizlantirish ko'rsatkichi bo'lib xizmat qiladi.

Organizm uchun yot bo'lgan moddalarni sirka kislotasi (atsetillanish) va sulfat kislotasi (sulfatlanish) bilan ham bog'lanish yo'li bilan zaharsizlantirish mumkin.

Aromatik aminlar, sulfanilamidlar, gidrazin unumlariga asetillanish xos. Bu jarayon maxsus fermentlar (asetilazalar) yordamida sirka kislotasini faollash yo'li bilan kechadi, buning natijasida sirka kislotasi organizmga tushgan zaharlarning amin guruhlari uchun akseptor (bog'lab oluvchi) xizmatini bajaradi. Aminlarni asetillash uchun kerak bo'ladigan asetil guruhi uglevodlar, moylar va oqsillarning parchalanishidan hosil bo'ladi.

Zahar molekulasiga metil guruhini kiritish – metillanish yo'li bilan organizm uchun yod moddalarni zararsizlantirish keng tarqalgan jarayonlardan hisoblanadi. Metil guruhi saqlovchi modda metionin hisoblanadi.

Fenollar, alifatik aminlar, azot saqlovchi geterotsikllar va tiollar metillanishga uchrashi mumkin. Metionin bilan azot atomi reaksiyaga kirishadi. Masalan, piridin tipidagi geterotsikllar metionin bilan N-metilpiridin gidroksid hosil qiladi. Bu jarayon uchun metionin va ATF dan hosil bo'ladigan faol metionin shakli kerak bo'ladi.

Sianid kislota va sianidlarni fermentativ zaharsizlantirish natijasida ham zaharli tiotsian hosil bo'lishi mumkin.

Kuchli zahar hisoblangan bu moddalar organizm ichki muhitida rodinazalar yordamida oltingugurt bilan reaksiyaga kirishishi mumkin. Buning natijasida hosil bo'lgan zaharsiz rodanit birikmalar siydik orqali organizmdan chiqariladi.

Organizmدا kechayotgan normal modda almashinuvida hosil boʻladigan tiosulfat zaharsizlantirish uchun ishlatiladigan oltingugurt boʻlib xizmat qiladi.

• Bu kimyoviy va biokimyoviy jarayonlar natijasida hosil boʻladigan kam zaharli qoʻshaloq birikmalar organizmdan u yoki bu yoʻllar bilan chiqariladi. Bu reaksiyalar uchun uglevodlar yoki aminokislotalar almashinuvi natijasida hosil boʻladigan (glukoza, glikogen, riboza, aminokislotalar – sistein, metionin, glyutamin kislota va serin) endogen metabolitlar sarf boʻladi.

Bu jarayonlar natijasida hosil boʻladigan metabolitlar ishlatilishi natijasida organizmda bu metabolitlar tanqisligi yuz beradi, bu esa xavfli hisoblanadi. Masalan, merkaptopur kislotasi hosil boʻlishi uchun sistein sarf boʻladi, bu oʻz navbatida patologik jarayonni kuchaytirib yuborishi mumkin. Shuning uchun zaharlanish sababini va u yoki bu zaharni zaharsizlantirish yoʻlini bilgan holda uni davolash choralari sifatida metabolitik moddalar kiritish yoʻli bilan jigarining funksional faolligini saqlab turish kerak.

Zaharlar organizmdan buyraklar va oshqozon-ichak tizimi orqali chiqarib boriladi. Buyraklar orqali suvda yaxshi eriydigan noelektrolit va elektrolit moddalar, shuningdek eriydigan va erimaydigan organik va noorganik moddalar (tuzlar, koʻpgina alkaloidlar va glikozidlar) chiqariladi. Organizm uchun yod moddalar buyrak koptokchalar filtratsiyasi hamda kanalchalar ekskretsiyasi (yodidlar, penitsillin va boshqalar) va diffuziya yordamida chiqariladi.

Moylarda eruvchi noelektrolitlar (masalan, uglevodorodlar) buyraklar orqali chiqarilmaydi. Oʻz tarkibida gidrofil guruhlari saqlovchi noelektrolitlar buyraklar yordamida siydikda konsentratsiyalanadi.

Oshqozon-ichak shilliq pardalari va safro suyuqligʻi orqali suvda yomon eriydigan (xlorlangan uglevodorodlar, ogʻir metallar, galogenlar va boshqalar) moddalar ajraladi.

Zaharning siydik bilan ajralib chiqishini tezlashtirish uchun koʻp miqdorda suyuqlik va siydik haydovchi dorilar yuboriladi. Safro haydovchi va surgilarni ishlatish moyda eruvchi moddalarning oshqozon-ichak tizimi orqali chiqishini tezlashtiradi. Nafas olishni kuchaytirish is gazi va turli efir moddalarini oʻpka orqali chiqishini tezlashtiradi.

Zahar chaqiradigan turli asoratlarning oldini olish maqsadida turli choralar koʻrish, masalan, barbituratlar ajralib chiqishini tezlatish uchun koʻp miqdorda ishqoriy suyuqliklar tavsiya qilinadi: simob va

vismutdan bo'ladigan stomatit va kolitlarning oldini olish uchun turli antiseptik moddalar bilan og'iz bo'shlig'ini chayqash, burishtiruvchi moddalar kiritish lozim.

Zaharsizlantirishni tezlatish uchun jigar ferment tizimini faollovchi dorilar kiritish, turli biokimyoviy jarayonlarni tezlashtiruvchi vitaminlar, mikroelementlar yuborish tavsiya etiladi.

O'TKIR ZAHARLANISHINI ANTIDOT (ZIDDIZAHAR) BILAN DAVOLASH ASOSLARI

Ziddizahar (antidot) moddalar deb, organizmga kiritilganda qonda aylanib yurgan yoki turli biologik substratlar bilan bog'langan zaharlarni zararsizlantirish yoki uni zaharli xossasini bartaraf etuvchi va zaharning organizmdan chiqarilishini tezlashtiruvchi dori moddalariga aytiladi. Antidotlarga zaharni so'rilishini susaytiruvchi moddalar ham kiradi.

Ta'sir mexanizmiga qarab antidotlar quyidagi guruhlariga bo'linadi.

1. Fizik-kimyoviy antidotlar ta'siri fizik-kimyoviy jarayonlarga (so'rib olish, eritishga) asoslangan. Bularga so'rib oluvchi adsorbentlar: faollangan ko'mir kiradi, u katta so'rib olish sathiga ega bo'lib, terida, oshqozon-ichakda zaharni so'rib oladi. Kamchiligi zahar so'rilmagandagina ta'sir ko'rsatadi. Ularni sirdan va og'iz orqali ishlatish mumkin.

2. Kimyoviy antidotlarning ta'siri zahar bilan turli kimyoviy reaksiyalarga kirishish yo'li bilan ularni zararsizlantiradi. Bunda zahar ziddizahar yordamida bog'lanish, cho'ktirish, siqib chiqarish va oksidlanish-qaytarilish reaksiyalari yordamida siydik yoki axlat orqali chiqarilib yuboriladi.

3. Fiziologik yoki funksional antidotlar, ularning zaharga ta'siri uni zaharsizlantirishga emas, balki zaharning ta'sirini kamaytirishga qaratilgan. Bu antidotlar oldingi guruhdagi antidotlar singari ta'sir qiluvchi biologik substratlarga ta'sir qiladi.

Ziddizahar samaradorligini belgilovchi omillardan biri uni zaharlangandan keyin tezlik bilan yuborilishidir. Antidot zaharlangandan keyin qancha tez yuborilgan bo'lsa, uning samarasi shuncha yuqori bo'lishi mumkin.

Amaliyotda ishlatilayotgan antidotlar uncha ko'p bo'lmasa-da, turli zaharlanishlarni muvaffaqiyatli davolashda yordam bermoqda.

3 va 5 valentli organik va noorganik margimush birikmalari, og'ir metallar va radioaktiv (simob, mis, poloniy, kadmiy va boshqalar) moddalardan zaharlanishga qarshi **unitiol** va **BAL** yaxshi samara beradi.

Ikkala preparat ham ditiollar – (ikkita sulfidril guruhi) saqlovchi kimyoviy antidot hisoblanadi. Unitiol kimyoviy tuzilishi jihatidan BAL (OII) guruhi urniga sulfogurnh (SO_3Na) saqlashi bilan farq qiladi.

Unitiol tibbiy maqsadlar uchun 5%–5 ml dan ampulada, BAL esa 10%–2 ml dan moysimon suyuqlik ko'rinishida chiqariladi.

Unitiol BALga nisbatan kam zaharli, keng terapevtik ta'sirga ega, uni parenteral va og'iz orqali kiritish mumkin. BAL esa zaharliroq, faqat mushakka yuboriladi.

Yuqoridagi antidotlarni topishida, margimush birikmalarini zaharlovchi ta'sir mexanizmi ochishda, ularning zaharlovchi ta'siri asosida hujayra nafas olishida fiziologik katta o'rin tutuvchi tiooqsillar, merkaptoguruh saqlovchi fermentlar tizilmasining falajlanishi yotishi bilan tushuntiriladi. Bunda fermentlarning sulfidril guruhi tiol zaharlar bilan tez reaksiyaga kirishib (oqsil-zahar) kompleks hosil qiladi, buning natijasida tiooqsillar reaksiyaga kirishish qobiliyatini yo'qotadi.

Margimush yoki metallar saqlovchi moddalardan zaharlanganda unitiol va BAL tarkibidagi faol sulfidril guruhi margimush va metallar bilan o'zaro reaksiyaga kirishib, zaharning ferment tizilmalari tarkibidagi merkaptoguruh bilan reaksiyaga kirishishining oldini oladi. Buning natijasida ditiollar margimush yoki metallar bilan kam zaharli, suvda eruvchi birikmalar, siklik arsenitlar va merkaptidlar hosil qiladi va siydik orqali chiqarilib yuboriladi.

Hosil bo'lgan tioarsenitlar zahar va fermentlar CH guruhi bilan reaksiyaga kirishishi natijasida hosil bo'ladigan birikmalarga nisbatan barqaror va zaharsiz hisoblanadi. Shu sababli davo olgan zaharlanganlar siydigida margimush yoki metallar miqdori davolanmaganlarga nisbatan ko'proq bo'ladi. Shu sababli unitiol va BAL o'tkir va surunkali zaharlanganda margimush va metallarni olib chiqib ketuvchi vosita sifatida katta ahamiyat kasb etadi.

Bu antidotlarda faqat qonda aylanib yurgan sof ko'rinisdagi zaharnigina emas, balki to'qimalar bilan bog'langan zaharni ham biriktirib olish xususiyati bor, shu sababli ular zaharlanishning oldini olish va davo vositasi sifatida ahamiyatga ega.

Keyingi yillarda **suksimer** (ditiol-dimerkaptokaxrabo kislota) nomli antidot taklif qilindi. Suksimer oq rangli kukun, 5% li ishqorli eritmalarda eriydi, tiol zaharlaridan zaharlanganda tavsia etiladi.

Ma'lumki, unitiol va BAL margimush vodorodiga ta'sir qilmaydi, buning sababi ushbu birikmaning zaharlovchi ta'sir mexanizmi margimushning boshqa birikmalarinikidan farq qiladi.

Margimush vodorodning zaxrini kesuvchi merkaptid nomli antidot yaratilgan. Merkaptid moysimon suyuqlik bo'lib, moy-aromatik qator ditioli hisoblanadi. 40%–1 ml mushakka yuborish tavsiya etiladi.

Dorining yuqori oksidlovchi xususiyati sulfid saqlovchi birikmalar hosil bo'lishiga olib keladi, hosil bo'lgan disulfid birikmalar margimush vodorod va uning metaboliti margimush gidratni oksidlaydi.

Buning natijasida qaytalgan ditiol va margimush vodorodning oksidlanishidan vujudga kelgan siklik tioarsenitlar siydik orqali organizmdan chiqib ketadi.

Metallardan zaharlanishni davolashda tiol dorilaridan tashqari (unitiol, BAL, sulsimer), samarali antidot sifatida **kompleksonlar** ham ishlatiladi. Ikki, uch valentli metallar yoki ularning tuzlari bilan suvda eruvchi moddalar hosil qiladigan moddalar guruhiga kompleksonlar deyiladi.

Ko'p tarqalganlari: **tetatsin-kalsiy** (etilendiamin-tetraacetat kislota va kalsiyning dinatriyli tuzi. EDTA), **pentatsin** va boshqalar.

Tetatsin-kalsiy venaga tomchilab 20 ml dan 10% eritma ko'rinishida yuboriladi, shuningdek uni 0.5 g dan tabletka ko'rinishida ichishga ham berish mumkin. Bir martalik eng yuqori miqdori – 2.0, sutkaligi esa – 4.0.

Kompleksonlar antidot sifatida metallar, kam uchraydigan metallar radioizotoplaridan surunkali zaharlanganda ularni olib chiqib ketuvchi omil sifatida keng qo'llaniladi. Masalan, sianid kislota birikmalaridan zaharlanganda metgemoglobin hosil qiluvchi preparatlar (amilnitrit, propilnitrit, amidnitrat, nitratlar) yuborib davolash kiradi. Hosil bo'lgan siananionini biriktirib oluvchi natriy tiosulfat va xromosmon yoki glukoza ham yuborish tavsiya etiladi.

Zahar parchalanishi natijasida yanada kuchli metabolit hosil bo'lgan holatlarda oksidlanish yo'li bilan konyugatsiyaga kirishuvchi antioksidantlar yuborish tavsiya qilinadi. Masalan, etil spirti metil spirtining ziddizahari bo'lishi mumkin. Etil spirti metanolning oksidlanishini kamaytirish bilan formaldegid va chumoli kislota hosil bo'lishini kamaytiradi, bu esa metanoldan zaharlanish belgilarini susaytiradi.

Antioksidant sifatida vitaminlar va aminokislotalar (masalan, vitamin E, sistin, sistamin va metionin – benzoldan zaharlanganda) tavsiya etilishi kerak.

Zaharni neytrallash yoki bogʻlab olish yoʻli bilan uni zaharsizlantiradigan ziddizaharlardan tashqari, amaliyotda zaharning salbiy taʼsirining oldini oladigan yoki yoʻqotadigan antidotlar, yaʼni fiziologik (funktional) antidotlar ham keng qoʻllaniladi.

Fiziologik antidot sifatida ishlatilgan dori bu atropindir. **Atropin** muxomor zamburugʻlaridan zaharlanganda antidot sifatida ishlatilgan. Atropin turli xolinomimetiklar (asetilxolin, karboxolin, pilokarpin, arekolin, muskarin) va antixolinesteraz moddalar (ezerin, prozerin, galantamin, fosfororganik moddalar)ning zaharli taʼsirini bartaraf qiladi.

Xolinomimetik va xolinolitik moddalar mexanizmini oʻrganish ustidagi ilmiy ishlar koʻrsatishicha, xolinolitiklar xolinomimetiklarga nisbatan xolin qurilmalarga bir necha marta yuqori agonistik xususiyatiga ega, yaʼni xolinolitiklar (masalan atropin sulfat) xolinomimetik va antixolinestraz moddalarining bir necha oʻldiruvchi miqdoridan saqlab qolish xossasiga ega.

Fosfororganik moddalar (tiofos, mentafos, xlorofos, metilmerkaptos, karbofos) xalq xoʻjaligida, jumladan qishloq xoʻjaligida pestitsidlar sifatida ishlatiladi va bular xolinestraz falajlovchilar ingibitori hisoblanadi.

Xolinestraz fosforlanishi (inaktivlanishi) asetilxolin gidroksizlanishi buzilishiga olib keladi. Buning natijasida toʻqimalarda ortiqcha asetilxolin toʻplanadi va fosfororganik moddalar (FOM)dan zaharlanish belgilari asab tizimini qoʻzgʻalishi, silliq mushaklar tonusini oshishi, koʻndalang targʻil mushaklar qisqarishi va boshqalarga sabab boʻladi.

FOMdan zaharlanishni davolash uchun atropin sulfat ishlatiladi, atropin M xolinqurilmalarni falajlab, FOM muskaringa oʻxshash taʼsirini (bronxospazmni, bezlarning soʻlak ajratishini) kamaytiradi. Tropatsin, aprofen, spazmolitin kabi moddalar FOMni nikotinga xos taʼsirini susaytiradi. Atropinning antidotlik xususiyatini kuchaytirish uchun uni markaziy xolinolitiklar (amizil) bilan ishlatish tavsiya etiladi. Bunday sxemalar fosfororganik insektitsidlardan zaharlanganda yaxshi samara beradi.

Fosfororganik birikmalar tomonidan falajlangan xolinestrazaning oʻz vazifasiga qaytishi (reaktivatsiya) gidroksam kislota unumлари

ta'sirida kechadi. FOSdan zaharlanishni maxsus moddalar, ya'ni xolinesteraza reaktivatorlari yordamida davolash bemorning sog'ayishiga olib keladi.

Reaktivatorlar FOSni xolinestrazadan siqib chiqaradi, buning natijasida xolinestrazaga o'z vazifasini bajara boshlaydi (asetilxolinini gidrolizlaydi). Hozirgi kunda gidroksam kislotasi reaktivatorlariga nisbatan faolroq moddalar: TMB – 4 dipiroksim; izonitrozin hamda PAM (piridin-2-aldoksi-miodmetilat), MINA (monoizonitrozoatseton), DAM (diatsetilmonooksim) va toksogonin nomli antidotlar olingan.

Bu moddalar xolinestrazani reaktivlabgina qolmay ular bilan suvda cruvchi birikmalar ham hosil qiladi degan fikrlar bor.

Shunday qilib, fosfororganik moddalardan zaharlanishni davolash ikki yo'nalishda xolinolitiklarni va xolinestrazaga reaktivatorlarini ishlashga asoslangan.

Is gazi (CO)dan zaharlanganda kislorod va karbogen (O_2 – 95% va CO_2 – 5% aralashmasi) ishlatilishi, barbituratlardan zaharlanganda bemigrdni, morfından zaharlanganda – nalorfin, geparından zaharlanganda protaminsulfatni ishlatish (ular orasidagi fiziologik) fiziologik ziddiyatga asoslangan.

Hozirgi kunda tibbiyot kimyoviy va fiziologik tipdagi zaharlanishlarga qarshi moddalarga ega, ularni o'z vaqtida ishlatish bemorlar hayotini saqlab qolish imkoniyatini ko'paytiradi.

Shuni esda tutish kerakki, o'tkir zaharlanishni davolash faqat maxsus antidotlarni yuborishdangina iborat bo'lmay, balki keng ko'lamda ishlatiladigan patogenetik va simptomatik davo choralari hayotiy zarur tizilmalar faoliyatining o'z holiga qaytishiga yordam beradi.

Patogenetik va simptomatik davo. Og'riqni qoldirish, gipertermiya, talvasa sindromlarini davolash va nafas buzilishi, qon aylanishi tizimi faoliyatini, buyrak, jigar kabi hayotiy zarur a'zolar faoliyatini hamda suv-elektrolit hamda kislota-ishqor muvozanatini normallashtirishga qaratilgan muolajalar majmuidan iborat bo'lib, bu muolajalarni o'tkazish reanimatsiyaga doir adabiyotlarda yaxshi yoritilganligini va maxsus kurslarda o'qitilishini hisobga olib, shu qisqa ma'lumot bilan chegaralanishni lozim topdik.

KLINIK RETSEPTURADAN NAMUNALAR

Antibakterial dorilar

Rp.: Benzylpenicillini natrii 1000000 TB
 Dt.d. №5
 S. 10 ml 0,5% novokainda eritib 500.000 TB dan
 har 4 soatda mushakka yuborish uchun.

Rp.: Bicillini – 3 600.000 TB №5
 D.S. 3 ml bidistillangan suvda eritib mushakka
 1 haftada bir marta yuborish uchun.

Rp.: Tetracyclini hydrochloridi 0,1
 Dt.d. № 6
 S. Flakonni 2,5 ml 1% novokainda eritib
 mushakka yuborish uchun.

Rp.: Tab. Tetracyclini hydrochloridi 0,1 N20
 D.S. 2 tabletkadan kuniga 3-4 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Laevomyectini 0,25% – 10 ml
 D.S. Ikkala ko'zga 1 tomchidan 3 marta tomizish uchun.

Rp.: Linimenti Synthomycini 1% – 5 ml
 D.S. Teriga surtish uchun.

Rp.: Sol. Gramicidini spirituosae 2% – 5 ml in ampull
 D.S. 500 ml distillangan suvda eritib
 yaralarni yuvish uchun.

Rp.: Tab. Nistatini obdyctac 250.000 TB №10
D.S. 2 tabletkadan 3–4 marta ichish uchun.

Rp.: Ung. Nistatini 10,0
D.S. Sirtga surtish uchun.

Rp.: Tab. Sulfadimezini 0,5 №20
D.S. 1 tabletkadan 4–6 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Furacilini 0,02% – 200 ml
D.S. Yaralarni yuvish uchun.

Rp.: Tab. Furazolidoni 0,1 №20
D.S. 1 tabletkadan 4 marta (ovqatdan keyin).

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi diluti 50 ml
D.S. 1 osh qoshiqda 1 stakan suvda
critib chayqash uchun.

Rp.: Sol. Acidi borici 2% – 50 ml
D.S. Koʻzni yuvish uchun.

Rp.: Sol. Methylenii cocrylei 1% – 100 ml
Sterilisetur!
S. Venaga yuborish uchun.

Vitaminlar

Rp.: Tab. Thiamini chloridi 0,002 №50
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Riboflavini 0,01% – 10 ml
D.S. 1–2 tomchidan ikkala ko‘zga tomizish uchun.

Rp.: Sol. Acidi nicotinic 1% – 1 ml №10 in ampull.
D.S. Venaga yuborish uchun.

Rp.: Sol. Pyridoxini 5% – 1 ml №10 in ampull.
D.S. kuniga ikki marta mushakka yuborish uchun.

Rp.: Sol. Cyanocobalamini 0,01%–1ml
Dt. d. №10 in ampullis
S. 1 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Sol. Vikasoli 1% – 1 ml №10 in ampull
D.S. 1 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Tab. «Decamevitum» obductae №50
D.S. 1 drajedan 3 marta ichish uchun.

Ferment preparatlari

Rp.: Tripsini crystallisatae 0,005
Dt. d. №10 in ampullis
S. 2 ml osh tuzining izotonik eritmasida (0,9%)
eritib mushakka yuborish uchun.

Rp.: Abductae panzynorm-forte №30
D.S. 1 drajedan ovqat vaqtida ichish uchun.

Rp.: Lydasae 64 YE (1fl) №5
D.S. Flakondagi dorini 1 ml 0,5%
novokainda eritib teri ostiga yuborish uchun.

546

Safro haydovchi preparatlar

Rp.: Tab. «Allocholium» obductae №50
D.S. 2 drajedan kuniga 3 marta ichish uchun (ovqat vaqtida)

Rp.: Tab. Cycvaloni 0,1 №20
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Tab. Liv 52 №50
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Magnesi Sulfatis 25% – 200,0
D.S. O‘n ikki barmoq ichakni zondlash uchun.

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0.1% – 1 ml №10
D.S. 1 ml dan teri ostiga yuborish uchun.

Surgi preparatlar

Rp.: Sol. Magnesii sulfatis 25% – 100,0
D.S. Bir osh qoshiqdan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Olei Ricini 50,0
D.S. Bir osh qoshiqdan ichish uchun.

Rp.: Tab. Rhenolphhtaleini 0,1 №24
D.S. Bir donadan 2 marta (kattalarga).

Antatsidlar

Rp.: Almagel 170 ml
D.S. 1–2 osh qoshiqdan ovqatdan
30 daqiqa oldin 3 marta.

Rp.: Cimetidini 0,2 D.t. d. №20 in talull
S. 1 tabletkadan 6 marta (ovqatdan keyin).

Rp.: Tab. liguiritoni 0,1 №25
D.S. 1 tabletkadan 3–4 marta ovqatdan 30 daqiqa
oldin, bir marta ovqatdan 2 soat keyin.

Qayt qilishni qoldiruvchi dorilar

Rp.: Metoclopramidi (Cerucali) 0,01 №20
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ovqatdan oldin.

Rp.: Sol. Cerucali 2 ml №10
D.S. 2 ml dan mushakka 2 marta yuborish uchun.

Rp.: Sol. Chlopromazini hydrochloridi (Aminazini) 2,5% – 1 ml
D.t. d. №10 in ampullis
S. 1 ml dan mushakka yuborish uchun.

Qon ivishini oshiruvchilar

Rp.: Sol. Etamsylati 12,5% – 2 ml
D.t. d. №10 in ampullis
S. 2 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Fibrinogeni 1,0
D.S. 250 ml bidistillangan suvda
critib venaga tomchilab yuboriladi.

Rp.: Tincturae Lagochili 50 ml
D.S. 25 tomchidan 3–5 marta ichish uchun.

Rp.: Infusi herbae Lagochili 20,0–200,0
D.S. Yarim stakandan 3–4 marta ichish uchun.

Qon ivishini susaytiruvchilar

Rp.: Heparini (a 10.000 TB) № 3
D.S. 2 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Phenylini 0,03
D.t. d. № 20 in tab.
S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Fibrinolitiklar

Rp.: Sol. Acidi aminocapronici 5% – 100 ml
D.S. venaga tomchilab yuborish uchun.

Trombolitik dorilar

Rp.: Acidi acethylsalicylatis 0,25
D.t. d. №20 in tabl.
S. 1 tabletkadan ovqatdan keyin 3 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Pentoxophyllini 2% – 5 ml
D.t. d. №10 in ampull.
S. venaga 250 ml osh tuzining izotonik
critmasida tomchilab yuboriladi.

Temir dorilari

Rp.: Fercoveni 5 ml № 10
D.S. 2 ml dan venaga yuborish uchun

Rp.: Ferrum I.ck 2 ml №10
D.S. 2 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Ferramidi 0,02 (0,1)
D.t. d. №100 in tab.
S. 1 tabletkadan ichish uchun (ovqatdan keyin)

Siydik haydovchi dorilar

Rp.: Sol. Manniti 15% – 200 ml
D.t. d. №3 in amp.
S. Venaga tomchilab yuborish uchun.

Rp.: Sol. Furosemidi 1% – 2 ml №5
D.S. 2 ml dan mushakka kun oralab yuborish uchun.

Rp.: Tab. Furosemidi 0,04 №50
D.S. Bir tabletkadan nahorga va tushlikdan
oldin ichish uchun

Rp.: Spironolactoni 0,025 №20
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Dichlothiazidi 0,025 (0,05; 0,1)
D.t. d. №20 in tab.
S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

**Bronx mushakrlarini bo'shashtiruvchi
dorilar**

Rp.: Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% – 1 ml
D.t. d. №6 in amp.
S. 0,5 ml dan teri ostiga yuborish uchun.

Rp.: Tab. Ephedrini hydrochloridi 0,025 № 10
D.S. 1 tabletkadan kuniga 2 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Ephedrini hydrochloridi 5% – 1 ml
D.t. d. №5 in amp.
S. 1 ml dan teri ostiga kuniga 2 marta yuborish uchun.

Rp.: Solbutamoli 10 ml (200 doza)
D.S. ingalatsiya yo'li bilan kiritish uchun.

Rp.: Sol. Euphyllini 2.4% – 10 ml
D.t. d. №10 in amp.
S. 5 ml dan venaga sekinlik bilan yuborish uchun.

Antigistamin moddalari

Rp.: Sol. Suprastini 2% – 1 ml
D.t. d. №6 in amp.
S. 1 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Ketotifeni 0,001
D.t. d. №10 in tabull.
S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Tab. Tavegyl 0,001 №20
D.S. 1 tabletkadan kuniga 3 marta ichish uchun.

Glukokortikoidlar

Rp.: Tab. Prednizoloni 0,005 №20
D.S. 1 tabletkadan 2 marta ichish uchun.

Rp.: Ung. Prednizoloni 0,5% – 5,0
D.S. Teriga surtish uchun.

Rp.: Sol. Prednizoloni 0,3% – 5 ml

D.S. Ko'zga tomizish uchun 1 tomchidan 3 marta

Rp.: Decsametasoni dipropionatis 50 mkg (200 doza)
D.S. Ingalatsiya uchun.

Balg'am ko'chiruvchi dorillar

Rp.: Inf. herbac Thermopsidis 0,6–180,0
Natrii hydrocarbonatis 6,0
M. Mixtura
D.S. 1 osh qoshiqdan 4–6 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Kalii iodidi 5% – 200,0
D.S. 1 osh qoshiqdan 5–6 marta ichish uchun.

Rp.: Sol. Acetylcysteini 20% – 5 ml №20
D.S. Ingalatsiya uchun kuniga 3 marta

Rp.: Bromhexini 0,008 № 20
D.S. 1 tabletkadan kuniga 3 marta ichish uchun.

Yurak glikozidlari

Rp.: Sol. Strophanthini 0,05% – 1 ml
D.t. d. №10 in amp.
S. 0,5 ml dan venaga yuborish uchun.
10 ml natriy xlarning izotonik eritmasida.

Rp.: Tab. Digoxini 0,00025
D.t. d. №20 in tab.
S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Aritmiyaga qarshi dorilar

Rp.: Sol. Novocainamidi 10% – 5 ml
D.t. d. №10 in amp.

S. 5 ml dan mushakka yuborish uchun.

Rp.: Tab. Aetmozini 0.1 №50
D.S. 1 tabletkadan kuniga 3–4 marta ichish uchun.

Antianginal dorilar

Rp.: Nitroglycerini 0,0005 №40
D.S. 1 tabletkadan til ostiga stenokardiya xuruji davrida.

Rp.: T.rae Convallariae
T.rae Vallerianae āā 10 ml
Sol. Nitroglycerini 2% – 1 ml
Validoli 2 ml
M.D.S. 10–15 tomchidan 3–4 marta ichish uchun.
(Votchal tomchisi)

Rp.: Tab. Sustac №25
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Tab. Eryniti 0.01 №10
D.S. 1 tabletkadan 2–4 marta ichish uchun.

Rp.: Tab. Dipyridamoli 0,025 (0,075) №20
D.S. 1 tabletkadan ichish uchun.

Kalsiy antagonistlari

Rp.: Sol. Verapamili 0,25% – 2 ml №10
D.S. venaga yuborish uchun.

Gipotenziv dorilar

Rp.: Tab. Reserpini 0,0001 №50
D.S. 1 tabletkadan 2 marta ovqatdan keyin ichish uchun.

Rp.: Tab. Clophelini 0,00075
D.t. d. №50
S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Tab. Apressini 0,01 №20
D.S. 1 tabletkadan 2–4 marta ichish uchun.

Rp.: Tab. Dibazoli 0,02 №12
D.S. 1 tabletkadan 3 marta ichish uchun.

Rp.: Enam 0,0025 (0,005) №20
D.S. 1 tabletkadan kuniga bir marta ichish uchun

Dorilarning farmakokinetik va farmakodinamik ko'rsatkichlari
(Bertram, Kattsung, MD, PhD, (1998), V. G. Kukes, (2000))

Dorilarning nomi	Biologik o'zlash-tirilishi (%)	Siydik or-qali chiqarilishi (%)	Plazma oq-sili bilan bog'lanishi (%)	Klirensi (l/soat 70 kg)	Tarqalishi hajmi (l 70 kg)	Yarim chiqish vaqti (soat)	Qondagi samarali miqdori
fenofen	88	3	0	21	67	2	10-20 ml/l
r	23 (15-30)	75	15 (9-33)	19,8	48	2,4 (2,5)	-
in	-	98	4	5,46	19	2,3	-
sillin	93 (60)	86	18	10,8	13	1,7	-
itsin	-	4	90	1,92	53	18	-
lin	62 (40)	82	18-22	16,2	20	1,3	-
	68	1	49	39	11	0,25	-
	56	94	5	10,2	67	6,1	1 mg/l
	50	57	18	24,6	120	4,3	-
l	65	38	30	50,4	57	2,2	50 ng/ml
azepin	70	1	74	5,34	98	15	6,5 mg/ml
n	90	91	14	18	18	0,9	-
	-	52	71	28,2	18	0,57	-
enikol	80	25	53	10,2	66	2,7	-
epoksid	100	1	97	2,28	21	10	> 0,7 mg/l
	89	61	61	45	130	8,9	15-30 ng/ml
amid	90	20	96	0,126	6,8	33	-
n	62	62	19	32,4	70	1,9	-
ksatsin	60	65	40	25,2	130	4,1	-
n	95	62	20	12,6	150	12	0,2-0,5 ng/ml
rin	23	1	93	24,6	85	5,6	100-400 ng/m

m	100	1	99	1,62	77	43	300-400 ng/m
sin	90	32	97	0,234	38	6,7	>10 ng/ml
m	70	60	25	7,8	440	39	>0,8 ng/ml
m	44	4	78	50,4	22	3,7	-
amid	83	55	12	5,04	41	6	3 mg/l
il	95	90	55	9	40	3	>0,5 ng/ml
itsin	35	12	84	38,4	55	1,6	-
tol	77	79	9	36	110	3,1	-
tin	60	3	94	40,2	2500	53	-
mid	61	66	99	8,4	77	1,5	-
itsin	-	90	10	5,4	18	2,5	100 ng/ml
zin	40	10	87	23,4	105	1	100 ng/ml
in	40	2	90	63	1600	18	100-300 ng/ml
atsin	98	10	90	8,4	18	2,4	0,3-3 mg/l
ol	18	5	50	105	660	4,9	0,13 mg/l
n	35	2	70	38,4	77	1,8	1,5-6 mg/l
	100	95	0	1,5	55	22	0,5-1,25 mkv/l
lin	53	12	58	72	310	3,2	0,4-0,7 mg/l
ksat	70	48	34	9	33	7,2	-
lol	38	10	11	63	290	3,2	25 ng/ml
dazol	99	10	10	5,4	52	8,5	3-6 mg/l
am	44	56	95	27,6	77	1,9	-
	24	8	35	60	230	1,9	65 ng/ml
n	50	0	96	29,4	55	1,8	47 ng/ml
ilin	51	2	92	30	1300	31	50-140 ng/ml
bital	100	24	51	0,258	38	4,1	10-25 mg/l
	90	2	89	Miqdoriga bogliq 3	45	Miqdoriga qarab 4	10 mg/l

n	68	1	95	12,6	42	2,9	-
amid	83	67	16	36	130	3	3-14 mg/l
olol	26	1	87	50,4	270	3,9	20 ng/ml
min	14	85	-	36	77	1,9	50-100 ng/ml
	80	18	87	19,8	190	6,2	2-6 mg/l
n	52	69	15	43,8	91	2,1	100 ng/ml
tsin	-	7	89	14,4	68	3,5	-
kislotalasi	100	15	85	0,84	12	13	150-300 mg/l
toksazol	100	14	62	1,32	15	10	150-300 mg/l
amin	14	56	20	-	125	14	-
klin	77	58	65	7,2	105	11	-
a	96	18	56	2,88	35	8,1	10-20 mg/l
tsin	-	90	10	4,62	18	2,2	-
d	89	38	10	10,8	210	14	6-15 mg/l
mid	93	0	96	1,02	7	5,9	80-240 mg/l
prim	1000	69	44	9	130	11	-
in	-	63	50	8,1	27	2	0,6 mg/l
kislota	100	2	93	0,462	9,1	14	30-100 mg/l
itsin	-	79	30	5,88	27	5,6	-
nil	22	3	90	63	350	4	-
	93	3	99	0,192	9,8	37	-
in	63	18	25	61,8	98	1,1	-

1. 16.6 ga ko'paytirish bilan ml/daq. ga o'tkaziladi.

2. Miqdoriga qarab o'zgarib boradi.

3. $S < V_{max}$ 415 tenglama asosida S_r yordamida ifodalash mumkin.

4. $Cl = V_{max} (K_m + C_p)$; $V_{max} = 415$ mg/sut. $K_m = 5$ mg/l Umumiy klirens/miqdorga qarab o'zga

5. (-) ma'lumotlar yo'q.

Vitaminlarni sutkalik ehtiyojga ko'ra tavsiya etiladigan me'yorlari
Qirg'iziston Respublikasi asosiy dori vositalari formulyari «Odyssey nashriyoti». Bishkek

Hajmi	Yoshi (yillarda)	Vitaminlar										
		A	E	D	K	C	B ₁	B ₂	B ₅	B ₆	B _c	B ₁₂
		ME	ME	ME	MKG	MKG	MKG	MKG	MKG	MKG	MKG	MKG
0-5 yoshidagi	0-0.5	1250	3	300	5	30	0.3	0.4	2	0.3	0.025	0.3
	0.5-1	1250	4	400	10	35	0.4	0,5	3	0,6	0.035	0,5
6-10 yoshidagi	1-3	1335	6	400	15	40	0,7	0,8	3	1	0,05	0,7
	4-6	1665	7	400	20	45	0,9	1,1	4	1,1	0,075	1
	7-10	2335	7	400	30	45	1	1,2	5	1,4	0,1	1,4
11-14 yoshidagi	11-14	3333	10	400	45	50	1,3	1,5	4-7	1,7	0,15	2
	15-18	3333	10	400	65	60	1,5	1,8	4-7	2	0,2	2
	19-24	3333	10	400	70	60	1,5	1,7	4-7	2	0,2	2
	25-50	3333	10	200	80	60	1,5	1,7	4-7	2	0,2	2
	51 va undan kattalar	3333	10	200	80	60	1,2	1,4	4-7	2	0,2	2
15-18 yoshidagi	11-14	2667	8	400	45	50	1,1	1,3	4-7	1,4	0,15	2
	15-18	2667	8	400	55	60	1,1	1,3	4-7	1,5	0,18	2
	19-24	2667	8	400	60	60	1,1	1,3	4-7	1,6	0,18	2
	25-50	2667	8	200	65	60	1,1	1,3	4-7	1,6	0,18	2
	51 va undan kattalar	2667	8	200	65	60	1	1,2	4-7	1,6	0,18	2
19-24 yoshidagi		2667	10	400	65	70	1,5	1,6	4-7	2,2	0,4	2,2
25-50 yoshidagi		4333	12	400	65	95	1,6	1,8	4-7	2,1	0,28	2,6

Asosiy mineral moddalarning sutkalik ehtiyojga ko'ra tavsiya etiladigan me'yori
Qirg'iziston Respublikasi dori vositalari formulyari «Odissey nashriyoti». Bishkek,

Yoshi	Yoshi (yillarda)	Makro – va mikroelementlar									
		Ca	Mg	P	Fe	Cu	Zn	F	Mn	I	Mo
		mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mkg	mkg	mkg
yoshi- lar	0–0,5	400	40	300	6	0,4–0,6	5	0,1–0,5	0,3–0,6	40	15–30
	0,5–1	600	60	500	10	0,6–0,7	5	0,2–1	0,6–1	50	20–40
	1–3	800	80	800	10	0,7–1	10	0,5–1,5	1–1,5	70	25–50
	4–6	800	120	800	10	1–1,5	10	1–2,5	1,5–2	90	30–75
	7–10	800	170	800	10	1–2	10	1,5–2,5	2–3	120	50–150
	11–14	1200	270	1200	12	1,5–2,5	15	1,5–2,5	2–5	150	75–250
51 va undan kattalar	15–18	1200	400	1200	12	1,5–3	15	1,5–4	2–5	150	75–250
	19–24	1200	350	1200	10	1,5–3	15	1,5–4	150	150	75–250
	25–50	800	350	800	10	1,5–3	15	1,5–4	2–5	150	75–250
	51 va undan kattalar	800	350	800	10	1,5–3	15	1,5–4	2–5	150	75–250
	11–14	1200	280	1200	15	1,5–2,5	12	1,5–2,5	2–5,2–5	150	75–250
orlik	15–18	1200	300	1200	15	1,5–3	12	1,2–4	2–5	150	75–250
	19–24	1200	280	1200	15	1,5–3	12	1,5–4	2–5	150	75–250
	25–50	800	280	800	15	1,5–3	12	1,5–4	2–5	150	75–250
	51 va undan kattalar	800	280	800	10	1,5–3	12	1,5–4	2–5	150	75–250
	orlik	1200	320	1200	30	1,5–3	15	1,5–4	2–5	175	75–250
va		1200	355	1200	15	1,5–3	19	1,5–4	2–5	200	75–250

O‘zbekiston Respublikasi hayotiy zarur dorilari
R O‘ Y X A T I T oshkent 2002

T/p Xalqaro nomi Dori shakllari
I. ANESTETIKLAR VA MIORELAKSANTLAR

Narkoz uchun vositalar

- | | | |
|-----|--------------------|--|
| 1. | Galotan | Fl. 50 mg |
| 2. | Nitrogen dioksid | Ingalatsiya uchun balon 10 l |
| 3. | Ketamin | Amp. 500 mg/10 ml, 200 ml/20 ml |
| 4. | Midazolam | Tab. 78,5 mg; 15 mg; amp. 5 mg; 15 mg |
| 5. | Fenobarbital | Tab. 0,005 g; 0,05 g; 0,1 |
| 6. | Tiopental natriy | Kukun, 1,0 g; 0,5 g in. Uchun |
| 7. | Nitrazepam | Tab. 5 mg; 10 mg |
| 8. | Geksobarbital | In. uchun kukun |
| 9. | Propofol | Amp., fl. 10 mg/ml, 200 mg - 20 ml |
| 10. | Etilxlorid | Amp. 30 ml dan |
| 11. | Natriy oksibutirat | 20% 10 ml erit. amp., 5% - 400 ml sirop,
66,7:37,5 ml erit. |
| 12. | Zolpidam tartrat | Tab. 5 mg; 10 mg |

Mahalliy anestetiklar

- | | | |
|----|------------|--|
| 1. | Bupivakain | In. uchun erit. 25 mg, 100 mg, amp., fl. 0,25%,
0,5%. 0,75% |
| 2. | Lidokain | amp., fl. 0,25%, 0,5%. 0,75%, amp. 1%, 2% 2 ml,
10 ml, aerezol 750 doz, 10% - 2 ml quloqqa tom. |
| 3. | Prokain | Kukun, amp. 0,25%, 0,5, 1%, 2 % - 2 ml,
5 ml, 10 ml, shamcha. |
| 4. | Tetrakain | 0,25%, 0,3%, 0,5%, 1%, kukun. |

Miorelaksantlar

- | | | |
|----|---------------------|--|
| 1. | Atrakuriy bezilat | Amp. 0,25 mg/1ml, 0,05 mg/ml, 2,5 mg/5 ml |
| 2. | Pepekuroniy bromid | In. uchun kukun 4 mg amp. |
| 3. | Suksametoniy xlorid | 1 ml eritma 0,02 g amp., fl-da 0,2 g quruq
modda, 2% 5 ml, 10 ml. |

**2. ANALGETIKLAR, YALLIG‘LANISHIGA QARSII NOSTEROID
DORI VOSITALARI, REVMAIIK KASALLIKLAR VA
PODAGRANI DAVOLASHI UCHUN DORILAR**

Narkotik analgetiklar

- | | | |
|----|-----------------------|---|
| 1. | Buprenorfin | Tab. 0,4 mg; 0,2 mg |
| 2. | Morfin | 1% 1 ml, amp. Tab. 0,01 g, kaps., supp. |
| 3. | Trimeperidin | Amp. 1%; 2%, tabl. 0,025 g |
| 4. | Fentanil/Remifentanil | 0,005% 1ml, 2 ml, 10ml, amp. kukun, plastir |

- | | |
|---------------------------|-------------------------------|
| /Sufentanil | 0,05 mg – 1 ml, 5 ml |
| 5. Etilmorfin gidroxlorid | Kukun, tabl. 0,015 g, 0,01 g. |
- Nonarkotik analgetiklar va yallig‘lanishga qarshi nosteroid dori vositalari**
- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Asetilsalitsilat kislotasi | Kukun, tabl. 100 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, tab. cruv., tabl. retard, shamcha, draje, er., fl., amp., emul. gel |
| 2. Diklofenak | Tabl. 25 mg, 50 mg, 100 mg, draje, tabl. retard. 100 mg, suppoz. 50 mg, 100 mg, amp., in. uchun er. 75 mg/3ml, fl., gel, emul gel, rektokaps., depokaps. |
| 3. Ibuprofen | Tabl. 200 mg, 400 mg, 600 mg, kaps. 300 mg, draje, susp, surtma, subs. |
| 4. Parasetamol | Tabl. 250 mg, 500 mg, susp. 200 mg 100 ml fl., sirop, amp., suppoz, kukun, shamcha, tomchi, eliksir |
| 5. Piroksikam | Tabl. 20 mg; 10 mg, kaps. 10 mg; 20 mg. supp. 20 mg, gel |
| 6. Natriy metamizol | Tabl. 500 mg, 25%; 50% 2 ml amp., kuk., kaps, surtma, shamcha |
| 7. Tramadol | Tabl., amp. 5% 0,05 g, 0,1 g 2 ml, tomchi, kaps. 50 mg, shamcha 100mg |
| 8. Fenilbutazon | Tabl. 50 mg; 0,15 g, amp. 5 ml, 5% malham |
| 9. Naproksen | Tabl. 0,75 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg; 750 mg, shamcha 500 mg, susp. 0,125 g 5 ml |

PODAGRANI DAVOLASHI UCHUN DORILAR

- | | |
|----------------|--------------|
| 1. Allopurinol | Tabl. 100 mg |
|----------------|--------------|

3. ALLERGIK REAKSIYALARNI DAVOLASH UCHUN DORI VOSITALAR

Antigistamin vositalar

- | | |
|------------------|--|
| 1. Ketotifen | Kaps., tabl. 1 mg, sirop 0,02%, 0,0002 g 1 ml |
| 2. Xloropiramin | 2% – 1 ml, amp. tabl. 25 mg |
| 3. Mebgidrolin | Draje 50 mg; 100 mg |
| 4. Difengidramin | Tabl. 0,02 g; 0,03 g; 005 g, amp. 1% li, kukun, shamcha 0,005, 0,001, 0,0015, 0,02 |
| 5. Klemastin | tabl. 1 mg, amp. 0.01 g 1 ml, 2 ml |

4. MARKAZIY ASAB TIZIMIGA TA'SIR KO'RSATUVCHI VOSITALAR

Talvasaga qarshi va parkinsonizmni davolash uchun dorilar

- | | |
|------------------|---------------------|
| 1. Benzobarbital | Tabl. 0,1 g; 0,05 g |
|------------------|---------------------|

2. Valproat natriy/
Valproat kislotasi tabl. 300 mg, 500 mg kaps. 100 mg – 200 mg – 5 ml, mikstura, 5% – 150 ml., draje, tomchi
3. Karbamazepin tabl. 100 mg, 200 mg, 400 mg
4. Klonazepam Tabl. 0,5 mg; 1 mg; 0,25 mg; 2 mg, draje, kapli, amp. 1 mg/2 ml
5. Levodopa Kaps., tabl. 0,25 g, 0,125 g
6. Trigeksifenidil Tabl. 0,005 g; 0,001 g
7. Fenitoin Tabl. 0,117 g
8. Lamotridjin Tabl. 25 mg; 50 mg; 100 mg; 200 mg
9. Etosuksimid Kaps. 250 mg, 5 g 100 ml

Neyroleptiklar, trankvilizatorlar, sedativlar i nootrop vositalar

1. Alprazolam tabl. 0,5 mg; 1 mg; 0,25 mg
2. Galoperidol tabl. 1,5 mg, 5 mg, 1 ml – 0,5% amp., tom.5 ml
3. Diazepam tabl. 1 mg, 2 mg, 5mg, 0,5%li 2 ml. crit. draje.
4. Droperidol 0,35% -- 2 ml, 5ml, 10 ml amp.
5. Klozapin Tabl. 0,025 g; 0,1 g, kaps.
6. Levomepromazin Tabl. 0,025 g, amp. 2,5% – 1 ml
7. Medazepam Tabl. 0,01 g, kaps.
8. Oksazepam Tabl. 0,01 g
9. Peritsiazin Kaps. 0.01 g; kapli 4%-125 ml
10. Pirasetam 20%, 200 mg 1 ml-5ml, amp. tabl. 0,2 kaps. 0,4 g.
11. Tioproperazin tabl. 0,001 g, 0,005 g, 0,01 g 0,2% – 1 ml. amp.
12. Tioridazin Draje 0,01 g; 0,025 g, 0,01 g, amp. 0,2% – 1 ml
13. Trifluoperazin Tabl. 0,5 mg, amp. 0,2% 1 ml erit.
14. Trifluperidol Tabl. 0,5 mg, amp. 1 ml – 0,0025 g
15. Fenazepam Tabl. 0,001 g; 0,0005 g, amp. 0,1% – 1 ml
16. Flufenazin 25 mg/1 ml amp.
17. Xlopromazin Tabl., amp. 0,5%, 1,5, 2,5% crit 1 ml, 2 ml, draje 25 mg, 50 mg
18. Litiy karbonat tabl. 300 mg
19. Xlorprotiksen Tabl. 0.015 g; 0,05g, amp. 2,5% – 1 mg
20. Serebrolizin 5%li 1 ml. 5 ml amp.
21. Etilbromizovalerianat Fl. 20 ml; 50 ml

Mannakal-depressiv(affekt) holatlarini davolash

- 1 Amitriptilin draje 10 mg, 25 mg, 0,02 g–0,05 g 2 ml, amp.tabl. 25 mg
2. Doksepin Tabl., kaps. 10 mg; 25 mg. 50 mg. 75 mg
3. Imipramin Amp. 1,25% – 2 ml, tabl. 0,025 g
4. Mezokarb Kaps. 0,04 g
5. Sertralın Tabl. 50 mg; 100 mg, 200 mg

- | | | |
|-----|-----------------------|--|
| 6. | Trimipramin | Tabl., darje 25 mg |
| 7. | Fluoksetin | Kaps. 20 mg, tabl. |
| 8. | Kofein benzoat natriy | Kukun amp. 20%; 10% – 1 ml, tabl. 75 mg;
100 mg; 200 mg |
| 9. | Mianserin | Tabl. 10 mg, 20 mg, 30 mg, 60 mg. |
| 10. | Trazodon | Tabl. 75 mg; 150 mg, amp. |

Analeptiklar va MNSni tonuslovchi vositalar

- | | | |
|----|-----------------------|--|
| 1. | Niketamid | 15 ml fl. 25% – 1 ml. 2 ml, 30 ml amp. |
| 2. | Sulfokamfor kislotasi | 10% – 1 ml, 2 ml amp. |
| 3. | Sitizin | 1 ml amp. |

Xolinomimetik va xolinesterazaga qarshi vositalar

- | | | |
|----|---------------------------|---|
| 1. | Galantamin
gidrobromid | Amp. 0,5% – 1 ml, 0,1% 1 ml, 0,25%
1 ml, 1% – 1 ml |
| 2. | Piridostigmin
bromid | Amp. 5 mg/ml, tabl., draje 0,06 g |
| 3. | Neostigmin/
distigmin | 0,5 mg/ml; 1mg/ml, amp. tabl.0,015 g. |
| 4. | Pilokarpin | 1% – 5 ml, 10ml, amp., 2% – 5 ml, 10 ml. fl.
1% – 5 ml, ko'z tomchisi; 1% va 2% ko'z
malhami. |

Alkogolizm va giyohvandlikni davolash

- | | | |
|----|------------------------|---------------------------------|
| 1. | Nalokson | 1 ml (0,4 mg) amp. |
| 2. | Unitiol | Amp. 5% – 5 ml |
| 3. | Penitsilamin | Tabl. 250 mg, kaps. 0.15 g |
| 4. | Naltrekson gidroxlorid | Tabl. 50 mg |
| 5. | Nalbufin gidroxlorid | Amp. 10 mg/ml – 1 ml; 2 ml, fl. |

5. YURAK – QON TOMIR TIZIMIGA TA'SIR KO'RSATUVCHII DORI VOSITALAR

Antianginal vositalar

- | | | |
|----|--|---|
| 1. | Nitroglytserin va uning
ta'sir qilish muddati
uzaytirilgan shakllari | tabl. 0,0065g; 2,5mg; 2,6 mg, 5mg/ml 2 ml
amp., kaps.2,5 mg; 5 ml |
| 2. | Izobita mononitrati
deninrat | acroz., til osti tabl. 5 mg, kaps. 10 mg, 20 mg.
40 mg, retard tabl., 1 mg/ml 10 ml amp. |

Antiarritmik vositalar

- | | | |
|----|-------------|---|
| 1. | Allapinin | tabl. 0,025 g, 0,5% amp., kukun. |
| 2. | Atenolol | tabl. 50 mg, 100 mg |
| 3. | Sotalol | tabl. 80 mg, 160 mg. |
| 4. | Prokainamid | Tabl. 250 mg, 500 mg. fl., amp. 10% 5 ml. 10 ml |
| 5. | Metoprolol | Tabl. 50 mg; 100 mg; 0,1% -- 5 ml rit. |
| 6. | Amiodaron | 3 ml/150 mg amp. tabl. 200 mg. |

Gipotenziv vositalar

1. Aminofillin /
Teofilin tabl. 0,015g, amp. 1 ml 24%, 10 ml 2.4%,
draje, kaps. retard, kaps., retard tabl.
2. Amlodipin kaps. 5 mg; 10 mg, tabl. 5 mg; 10 mg
3. Klonidin Tabl. 0,075 mg, 0,15 mg, amp. 0,01% – 1 ml
4. Verapamil tabl. 40 mg, 80 mg, 120 mg, 240 mg, 2,5 mg--
1 ml amp., draje 40 mg, 80 mg, 120 mg.
5. Vinopotsetin /
Vinkamin Tabl. 5 mg, 10 mg, amp. 2 ml
6. Doksazozin Tabl. 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg
7. Rezerpin tabl. 0,1 mg, 0,25 g, draje.
8. Valsartan Kaps. 80 mg, 160 mg
9. Nimodipin Amp., tabl. 30 mg
10. Nifedipin tabl., amp., kaps. 10 mg, 20 mg, 40 mg, draje.
11. Papaverin gidrokslorid Tabl. 0,01 g, 0,04 g, amp. 2%–2 ml, kukun,
suppoz. 0,02 g
12. Pentoksifillin draje 100 mg; 400 mg, tabl., amp. 5 ml
neбиволол (100 mg) va 15 ml (300 mg)
13. Neбиволол Tabl. 5 mg
14. Propranolol tabl. 10 mg, 40 mg, 80 mg, 0,1%–5 ml amp.

Gangliyalarni falajlovchi vositalar

1. Geksametoniy
benzosulfonat Amp. 2,5% 1 ml, tabl. 0,25, 0,1 g
2. Azametoniy bromid Amp. 5%–1 ml, 2 ml

Yurak yetishmovchiligini davolash uchun vositalar

1. Digoksin tabl. 62.5 mkg, 250 mkg, 0,025%–1 ml amp.
2. Korglukon 0,06% 1 ml amp.
3. Strofantin 0,025%–1 ml amp.
4. Lanatozid Draje 250 mkg №60
5. Kaptopril Tabl. 25 mg, 50 mg
6. Enalapril Tabl. 5 mg, 10 mg, 20 mg

Vazopressorlar

1. Dopamin 4%–5 ml amp.
2. Efedrin Kukun, amp. 2% 3%; 5%, shamcha, tabl.
0,025 g; 0,01 g, sirop 125 g.
3. Timolol 0,5%; 0,25%–9,5 ml ko'z tomchisi
4. Fenilefrin Amp. 1% 1 ml

6. QON TIZIMIGA TA'SIR KO'RSATUVCHI DORI VOSITALAR

Kamqonlikka qarshi vositalar

1. Temir tuzlari.
birikmalari Fl., tabl. 100 mg; 300 mg, Draje 325 mg, kaps.
165 mg; 350 mg, 500 mg, 1000 mg, amp. 2 ml

2. Foli kislota tabl. 0,001g
3. Sianokobalamin 30 mkg, 100 mkg, 200 mkg, 500 mkg 1 ml amp.

Qon ivishiga ta'sir ko'rsatuvchi dori vositalar

1. Aminokapron kislota kukun 5g, 5% 100 ml fl., granula
2. Etil biskumatsetat Tabl. 300 mg
3. Geparin/ geparinoidlar 1000TB, 5000TB, 20000TB ampulalarda 1 ml dan, 600XB amp. 2 ml dan, kaps. 250 mg, fl., malham, gcl.
4. Nadroparin Shprints-tyubik 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml, 1 ml
5. Protamin sulfat 1%-2ml amp.
6. Streptokinaza amp., fl. 250000XB amp., fl. 750000XB, 1500000XB
7. Fitomenadion/mcna dion 1% 1 ml amp., tab. 15 mg.
8. Emoksipin Amp. 1 ml
9. Etamzilol Tabl. 0,25 g, amp. 2 ml 12,5%
10. Tiklopedin Tabl. 250 mg
11. Minometilbenzoy kislotalari Amp. 50 mg -5ml, tabl. 250 mg

Nur kasalligini oldini oluvchi va eritropoetz, leykopoetzni stimullovchi vositalar

1. Leykogen Tabl. 0,02 g
2. Epoetin Erit., fl., shpris 30-100 TB/kg, 50-150 TB/kg

Plazma o'rnini bosuvchilar, eritmalar

1. Dekstran 70,40 6% li 200 ml, 400 ml infuziya uchun fl.
2. Disol / Trisol / Asesol Infuziya uchun erit. 200 ml, 400 ml
3. Jelatinol Infuziya uchun erit.
4. Polividon Infuziya uchun erit. 100 ml, 200 ml, 400 ml
5. Regidron: Kukun 20 donadan paketchalarda
natriy xlorid 3,5 g
natriy titrat 2,9 g
kaliy xlorid 2,5 g
suvsiz glukoza 10,0 g
6. Aminokislotalar eritmatalari Infuziya uchun erit. 100 ml, 250 ml, 500 ml
7. Dekstroza Amp., tabl., kukun, infuziya uchun erit., granulat 5%, 10%, 40%

Plazma vositalari

1. Albuminlar Infuziya uchun erit. 5%, 10%, 25% - 50 ml, 100 ml, 200 ml
2. Ivish faktorlari In. uchun kukun faktor IX – 250 XB faktor X – 250 XB

Gipolipidemik vositalar

1. Inozin Tabl. 0.2 g, amp. 2% – 2 ml, 5 ml, 100 ml
2. Tsiprofibrat Kaps., tabl. 100 mg, 200 mg
3. Essentsial fosfolipidlar Amp. 5 ml, kaps. 300 mg
4. Piridoksin Kukun, amp. 1%, 5%–1 ml, tabl. 0,002 g, 0,01 g, 5 mg, draje, kaps.
5. Nikotin kislotasi Kukun, amp. 1%–1 ml, tabl. 0,05 g
6. Aktovegin Amp. 10%–20%, malham 5%, jel. 20%

7. Nafas a'zolariga ta'sir qiluvchi dori vositalari

Astmaga qarshi vositalar

1. Beklomctazon Ingalatsiya uchun aeroc. 50 mkg – 1 doza, 100 mkg-1 doza, maz
2. Ipratropiy bromid Ingalatsiya uchun aeroc., 20 mkg – 1 doza, 50 mkg, 50 mkg–1 doza, kaps. 200 mg-kukun, amp. ing. uchun erit. 1 ml–0,25 mg–20 ml
3. Kromoglitisit kislotasi (Kromoglikat natriya) Kaps.. kukun, ko'z tomchisi, tomchi, aeroc. 1 mg, 5 mg 1 dozda, amp. 1%–2 ml
4. Norepinefrin Amp. 0,2%–1 ml
5. Salbutamol Aeroc. 25 mkg, tabl. 2 mg, 4 mg
6. Tetrizolin Tomchi 0,01%, 0,05%
7. Epinefrin Amp. 0,1%–1 ml, tomchi 30 ml
8. Ortsiprenalin Aeroc. 0,75 mg–1 doza, tabl. 2 mg, ing.uchun erit. 0,5 mg–5 ml
9. Nafazolin Fl. 10 ml 0,05%, 0,1%
10. Budezonid Aeroc. 200 mkg–1 doza

Yo'talga qarshi, balg'am ko'chiruvchilar

1. Bromgeksin Tabl. 4 mg, 8 mg, kaps., susp., tomchi 20 ml, draje 8 mg. sirop 4 mg/5 ml, 10 mg/5 ml, mikstura 4 mg/5 ml. 8 mg/5 ml, 10 mg/5 ml

8. OSHQOZON-ICHAQ TRAKTI KASALLIKLARIDA QO'LLANILUVCHII DORI VOSITALAR

Antatsid va yaraga qarshi vositalar

1. Aluminiy gidro-oksidi va tuzi tabl. 500 mg, susp. 320 mg–5 ml. gel, gran.
2. Omeprazol tabl., kaps. 20 mg, subst.

3. Pirenzepin tabl. 25 mg, 50 mg, amp. 5 mg/1ml amp.
4. Ranitidin tabl. 150 mg, 300 mg, amp. 10-25 mg- 1 ml, 2 ml
5. Aktivlangan ko'mir tabl. 250 mg, Kukun 500 mg
6. Mezalazin Tabl. 250 mg, 500 mg, shamcha 250 mg, 500 mg, susp. 4 g, 60 g

Spazmolitiklar

1. Atropin tabl., kukun, fl., ko'z tomchilari 0,3%, 1%, 0,1% 1 ml amp.
2. Platifillin 0,1% 1 ml amp., kukun.
3. Tropikamid fl., 0,5% 10 ml, 1% 10 ml ko'z tomchilari.
4. Drotaverin tabl. 0.04 g, 2%- 2 ml amp.

Pankreatik enzimlar

1. Pankreatin Tabl. 0.25 g, 0,5 g, kaps., draje

O't haydovchilar va gepatoprotektorlar

1. Alloxol tabl. 0,21g, 0,105 g
2. Ursodezoksiy kislotasi Kaps. 250 mg
3. Laktuloza 200 ml sirop

Ferment preparatlar va antiferment faollikka ega vositalar

1. Apritinin qobiq bilan o'ralgan quruq pl.10000XB -1ml amp.
2. Lidaza Fl. 64TB
3. Pepsin Kukun
4. Tripsin 2,5 mg, 5 mg, 10 mg fl. in. uchun kukun

Qustiruvchi va qusishga qarshi vositalar

1. Metoklopramid Tabl. 10 mg, amp. 1,5% - 2 ml

Bo'shashtiruvchilar

1. Bisakodil Tabl., shamcha 0,01g, draje 0,005 g
2. Senozidlar A+V tabl. 13,5 mg, draje, 75 g. li mevali briket

9. O'SMAGA QARSHI VA IMMUNODEPRESSIV VOSITALAR

1. Azatioprin tabl. 50 mg, kukun, 50 mg amp.
2. Asparaginaza in. uchun kukun., fl. 10000TB
3. Bleomitsin in. uchun kukun., amp. 15 mg
4. Vinblastin in. uchun kukun., amp., fl. 5 mg, 10 mg.
5. Vinkristin in. uchun kukun., er., fl. 0,5 mg, 1 mg, 2 mg
6. Doksorubitsin in. uchun kukun, er., fl. 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg
7. Ifosfamid Kukun 0,2 g, 0,5 g, 1g, 2g amp.
8. Mesna Fl. 10% po 2 ml, 4 ml, 10 ml, tabl.
9. Metotreksat tabl. 2,5 mg, 10 mg, fl. kukun 5 mg, 20 mg, 50 mg, 500 mg, 1g. In. uchun erit. 1 ml, 5 ml

- (1 mlda 0,01g).
10. Klodron kislotasi Kaps. 400 mg. amp. 5 ml 1 ml–0,06 g
 11. Prokarbazin Kaps. 50 mg
 12. Tamoksifen tabl. 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg.
 13. TSiklosporin kaps. 25 mg, 50 mg, 100 mg, 50 mg – 1 ml amp., fl.
 14. Fluorouratsil In. uchun erit. amp. 25 mg – 1 ml, 50 mg – 1 ml. amp. 5 ml., 10 ml, fl., malham
 15. Xlorambutsil Tabl. 0,002 g, 0,005 g
 16. Tsiklofosfamid tabl. 25 mg, 50 mg. in. uchun kukun 100 mg, 200 mg, 500 mg fl., inf.cr.
 - 17 Tsisplatin in. uchun kukun 5 mg, 10 mg, 20 mg fl., in. uchun erit. 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 mg. fl.(1 mlda 0,5 mg)
 18. Tsitarabin In. uchun. erit. 100 mg, 500 mg, 1g fl.
 19. Etopozid fl.50mg, 100 mg 2,5 ml, 5 ml, 10 ml ichish uchun. in. uchun erit. 5 ml (1 mlda 20 mg)
 20. Gidrosikarbamid Kaps. 500 mg
 21. Busulfan Tabl. 2 mg
 22. Merkapurin Tabl. 50 mg

10. GORMONLAR VA ENDOKRIN TIZIMGA TA'SIR QILUVCHI VOSITALAR

Buyrak usti bezi po'stlog'i va gipofiz preparatlari

- 1 Betametazon 30g li malham, surtma,qulok tom., 1% amp., loson, tabl.
2. Gonadotropinlar Amp. 75TB, 500TB, 1000TB, 1500TB, 2000TB, 5000TB
- Gidrokortizon malham, amp. 1%. malham 0,5% 1%, 2,5%. Susp., ko'z tom. tabl., in. uchun erit. 0,025 g fl., mikstura, aerosol
4. Dezoksikorton Tabl. 0.005 g, amp. 0,5% po 1 ml
5. Deksametazon tabl. 500mkg, malham, amp. 0,4% – 1 ml, ko'z va quloq uchun tom.
6. Desmopressin. fl., tom., kukun
- Vazopressin
- 7 Klomifen sitrat Tabl. 0,05 g
8. Metilprednizolon tabl. 4 mg, susp. amp. 1 ml–0,2 g, 0,04 g, 0,123 g, 0,25 g, 0,5 g in. uchun kukun, malham, fl.
9. Prednizolon tabl. 1 mg, 5 mg, malham, amp. 30 mg–1ml, fl.
10. Somatotropin Amp., fl po 2 ml–12 ED, 18 ED

11. Triamtsinolon In. uchun susp. 10 mg/ml, 40 mg/ml.
tabl., amp., malham 0,1%. surtma
0,1%, aerosol 100mg/1doza
12. Fluokortolon Shamcha, malham 10 g. 30 g, surtma

**Qalqonsimon va qalqonsimon oldi bezi funksiyasiga ta'sir
ko'rsatuvchi vositalar, biogen stimulatorlar**

1. Levotiroksin natriy tabl. 50 mg, 100 mg
2. Liotironin Tabl. 50 mkg
3. Tiamazol tabl. 5 mg

Erkaklar va ayollar jinsiy gormonlari, anabolik steroidlar

1. Allilestrenol Tabl. 0.005 g
2. Bromkriptin Tabl. 2.5 mg
3. Danazol Kaps. 100 mg, 200 mg
4. Didrogesteron Tabl. 10 mg
5. Norctisteron draje, amp. fl. tabl. 5 mg, 0.5 mg, forte tabl.
6. Progesteron Amp. 1%, 2,5% 1 ml
7. Sinestrol Amp. 1 ml 0,1%, 2%, tabl. 0,001 g
8. Testosteron va uning efirlar aralashmasi Amp. 200 mg--1 ml, kaps. 5%--1 ml, shpris-tyubik
9. Estron Amp. 0.05%--1 ml, 0,1%--1 ml
10. Etililestradiol Tabl. 30 mkg, 35 mkg, 0.05 mg, draje
11. Estradiola valirat Tabl., draje 2 mg
12. Nandrolon Amp. 5%--1 ml
13. Siproteron Tabl. 0.05 g, amp. 100 mg/ml

Insulin preparatlari va diabetga qarshi boshqa dorilar

1. Glibenklamid Tabl. 5 mg
2. Glipizid Tabl. 5mg
3. Odan va hayvonlardan olingan insulin 10 ml fl. 40XB -ml, 80XB -ml, 100XB ml
4. Metformin Tabl. 0,5 g, 0,85 g
5. Glikvidon Tabl. 30 mg
6. Gliklazid Tabl. 80 mg

**11. SIYDIK AJRATISH YO'LLARI KASALLIKLARI UCHUN
DORI VOSITALAR**

Diuretiklar

- 1 Hidroxlortiazid Tabl. 25 mg, 100 mg
- 2 Mannitol In. uchun crit. 15% - 200 ml, 400 ml fl.
- 3 Spironolakton Tabl. 25 mg
- 4 Furosemid Amp. 10 mg/ml, 20 mg/2 ml, tabl. 40mg

**12. BACHADON MUSHAKLARIGA TA'SIR KO'RSATUVCHI
DORI VOSITALAR**

- | | |
|--------------------|--|
| 1. Dinoprost | Amp. 0,1% – 1 ml, 5 mg/1ml, gel shprisda, tabl. |
| 2. Dinoproston | Tabl. 0,5 g, gel 0,5 mg/3g, erit |
| 3. Metilergometrin | Amp. 0,2%–1 ml, 1 ml–0,1–0,2 mg, tabl. 0,0125 mg |
| 4. Oksitotsin | Amp. 1 ml (5TB) |
| 5. Alprostadi | Amp. 20 mkg |
| 6. Ergometrin | Amp. 0,02%–1 ml, tabl. 0,0002 g |

13. TURLI INFEKSIYALARNI DAVOLASH VA OLDINI OLISH UCHUN DORI VOSITALAR

Penitsillin va sefalosporinlar guruhi antibakterial vositalari

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Amoksisillin | Kaps. 250 mg, 500 mg, In. uchun kukun 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, sirop 125/5 ml, erit, tomchi 100 mg/1ml, granular, tabl. 500 mg, 1000 mg |
| 2. Ampitsillin | Tabl., susp., In. uchun kukun 0,25 g, 0,5g, 1,0 g, 2,0 g, subst., kaps. 250 mg, 500 mg, kukun |
| 3. Benzilpenitsillin | In. uchun kukun 1000000TB, 500000TB |
| 4. Benzilpenitsillin-benzatin | In.uchun kukun 600000TB, 1500000TB, 2400000TB, Sirop, tomchi |
| 5. Sefazolin | In. uchun kukun 0,5 g, 1g |
| 6. Sefoperazon | In. uchun kukun 0,5 g, 1,0 g, 2,0 g, fl., tabl. |
| 7. Sefotaksim | In. uchun kukun 1,0 g, 025 g, 0,5 g |
| 8. Seflazidim | In. uchun kukun, fl. 250 mg, 500 mg, 1G, 2 g |
| 9. Seftriakson | In. uchun kukun 250 mg, 0,5 g, 1 g |

Aminoglikozidlar, tetratsiklinlar va levomitsetin guruhi vositalari

- | | |
|------------------|--|
| 1. Doksitsiklin | Kaps. 100 mg, erit., tabl., sirop |
| 2. Gentamitsin | Malham, surtma. 0,3%li koʻz tom., amp. 80 mg/2 ml. 40 mg/2 ml |
| 3. Xloramfenikol | Kukun, tabl. 0,25 g, 0,5 g, kaps. 250 mg, malham, linim. 5%, 10%, shamcha, In. uchun erit., aerazol |
| 4. Tetratsiklin | Tabl. 100 mg, 200 mg, kukun malham, kapsula 100 mg, 50 mg, sirop 10 mg/ml, In. uchun erit. 100 mg/5 ml |

Turli guruh antibiotiklari

- | | |
|-----------------|--|
| 1. Linkomitsin | 2%li malham, kaps. 0,25 g, erit.,amp. 30%, 600 mg/2 ml |
| 2. Vankomitsin | In. uchun erit. |
| 3. Eritromitsin | Tabl. 250 mg, 500 mg, malham 10000TB/1g, sirop, susp. 125 mg/5ml. 250 mg/5 ml, 400 mg/5ml, fl. |
| 4. Kanamitsin | In. uchun kukun 0,5 g, 1 g amp. 5% – 10 ml |

Sulfanilamid vositalar

1. Ko-trimoksazol Susp. 240 mg/40mg/5mmg, tabl. 480 mg, sirop, tomchi, amp. 480 mg- 5ml, tabl. Forte 960 mg, crit.
2. Sulfatsil natriy Kukun, ko'z tom. 20%, 30% –1,5 ml, 5 ml

Turli kimyoviy tuzilishga ega antibakterial vositalar

1. Pefloksatsin Tabl. 400 mg, amp. 5 ml (400 mg)
2. Siprofloksatsin Tabl. 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, in. uchun, kukun ko'z tom., infuz. uchun crit. 0,2% 50 i 100 ml. 0,1% amp.
3. Ofloksatsin Tabl. 200 mg, amp. 200 mg/100 ml
4. Nalidiksinn kislotalari Kaps., tabl. 500 mg, susp. 100 mg dan
5. Pipemidin kislotalari Kaps. 400 mg
6. Nitroksalin Tabl. 0,05g, draje
7. Tilbroksinol Kaps. 0,1 g

Silga qarshi vositalar

1. Izoniazid Tabl. 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg, amp.
2. Pirazinamid Tabl. 500 mg
3. Rifampitsin Kaps. 0,75g, 0,05g, amp. 1,5 g, 3 ml, tabl., tomchi 0,15g, 0,3g
4. Etambutol Tabl. 400 mg, 100 mg, kaps.
5. Streptomitsin sulfat In. uchun kukun 0,5 g, 1g

Virusga qarshi vositalar

1. Asiklovir Tabl. 200 mg, 400 mg, 800 mg, amp. 0,25 g kukun, malham 30 mg/1g, 5%li surtma, susp. 0,2g – 0,4g – 5ml
2. Interferon Amp. 1000XB, 1000000XB, 3000000XB, 5000000XB, 10mln.XB, 18mln.XB 30mln.XB
3. Remantadin Tabl. 0,05 g

Zamburug'ga qarshi vositalar

1. Grizeofulvin Tabl. 0,125g. susp. – 100 g liniment 30 g
2. Klotrimazol 1%li malham, 1%-2% li surtma, erit., vagin. tabl. 0,1 g, 0,2 g
3. Nistatin Tabl. 250000, 500000, malham 100000XB–g, 2% malham. vagin. tabl., shamcha
4. Flukonazol infuz. uchun erit.200 mg/100 ml, kaps. 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
5. Itrakonazol Kaps. 100 mg

Protozoy va malyariyaga qarshi dori vositalar

Malyariyani davolash uchun vositalar

1. Xlorokvin Tabl. 0,25 g, amp. 5%-5 ml

Trixomonoz, leishmanioz va i moxovni davolash uchun vositalar

1. Metronidazol Forte tabl. 200 mg, 400 mg, tabl. 250 mg, 500 mg, In.uchun crit. 1 ml-5 mg 100 ml, 20 ml, susp., shamcha
2. Tinidazol Tabl. 500 mg

Gijjalarga qarshi dori vositalar

1. Levamizol Tabl. 50 mg, 150 mg
2. Mebendazol Tabl. 0,1g, susp. 30 ml, 1 ml-0,02g

Immunobiologik vositalar (bakteriyali, virusli, vaksinalar, zardoblar, immunoglobulinlar)

1. Anatosinlar
2. Bakteriofaglar
3. Vaksinlar
4. Immunoglobulinlar
5. Interferonlar
6. Zardoblar
7. Eubiotiklar

14. ERITMALAR, ELEKTROLITLAR, KISLOTA ALMASHINUVINI KORREKSIYALOVCHI VOSITALAR

1. Kaliy tuzi Amp. 4%-20 ml, draje, infuzion crit., tabl. 0,5 g, 0,1g
2. Kalsiy tuzi Kukun, amp. 10% - 5 ml, kaps., tabl. 0,5 g, 0,1 g
3. Magniy tuzi Kukun 25%-5 ml, 10 ml, 20 ml, tabl.
4. Natriy tuzi Kukun amp., tabl., subst., tomchi, infuziya uchun crit. 0,9%, 10%, tabl. 0,9 g, mikstura 0,025 g.

15. VITAMINLAR VA ULARNING ANALOGLARI

1. Askorbin kislotasi Kukun tabl. 0,1g, amp. 5%-10% 2 ml 500 mg, draje 0,05g, r-r granularlar, gel
2. Riboflavin Tabl. 2 mg, 5 mg, 10 mg. amp., kukun 5 mg
3. Tiamin bromid Kukun, amp. 5%, 2,5%-5 ml, tabl., sirop
4. Tokoferol Amp. 5%, 10% 30%, kaps., draje
5. Retinol Kaps. 25000TB, amp., tomchi
6. Ergokalsiferol 5 ml crit., yog'li-spirтли, draje 0,0125 mg, fl. 0,0625%-15 ml, fl. 0,3%
7. Kokarboksilaza Amp. 0,05 g

16. DIAGNOSTIK VOSITALAR

Rentgenokonstrast vositalar

1. Amidotrizoat natriy Amp. 60%, 76%-20 ml
2. Bariy sulfat Rentgen uchun kukun
3. Gadopentetit Fl.20 ml dan kislotasi

- | | |
|-------------|--------------------------------|
| 4. Yogeksol | Fl. 180 mg, 240 mg, 300 mg |
| 5. Yopromid | Amp., fl. 20 ml, 50 ml, 100 ml |

Flyuoressirlovchi vositalar

- | | |
|-------------------------|--|
| 1. Flyuoresssein natriy | Amp., tomchi, ln. uchun erit. 10%, 25% -- 5 ml |
|-------------------------|--|

Boshqa dori vositalar

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1. In'ektsiya uchun suv | Amp. |
| 2. Benzilbenzoat | Erit., malham, 10%, 20% 50 g, 100 g |
| 3. Permetrin/Sumetrin | Erit., malham, surtna. loson, fl. 4% |
| 4. Tibbiyot vazelini | Fl. |
| 5. Glitserin | Fl. |
| 6. Mentol | Kukun, tabl., fl. 10 ml |
| 7. Metiltioniniy xlorid (metsin) | Amp., kukun, tabl. 0,05 g |
| 8. Adenozintrifosfat | Amp. 1% 1 ml, ko'z tomchisi |
| 9. Etil spirti | |
| 10. Kislorod | Ballon |

17. DEZINFEKSIYA UCHUN ANTISEPTIK DORI VOSITALAR

Tarkibida yod tutuvchi vositalar

- | | |
|-------------|---------------------|
| 1. Yod | Kukun, 5% li erit. |
| 2. Yodoform | Kukun 2,5 g, 10,0 g |

Og'ir metallarning antiseptik vositalari

- | | |
|---------------------|-------|
| 1. Proteinat kumush | Kukun |
| 2. Kolloidal kumush | Kukun |

Antiseptik vositalar

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| 1. Fenol va uning unumlari | Suyuqlik, liniment, kukun |
|----------------------------|---------------------------|

Boshqa guruhdagi antiseptiklar

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Nitrofuril | Kukun, tabl. 0,02 g, 0,1 g, malham 0,2% |
| 2. Etakridin laktat | Kukun, malham 3%-25 g, 0,05%, 0,1%, 0,2% li erit |
| 3. Benzododetsiniy gidrobromid | Fl. |
| 4. Geksametilentetramin | Tabl. 0,25 g, 0,5 g, Kukun, amp. 40%-5 ml, 10 ml. |
| 5. Salitsil kislotasi | Kukun, malham, 1%, 2%, 5%, 10%li erit. |
| 6. Malaxit ko'ki | Kukun, 1%, 2% li erit. |

Dezinfeksiya uchun vositalar

- | | |
|----------------------|------------------------------------|
| 1. Vodorod perckis | Erit 3%, tabl. |
| 2. Xlorgeksidin | 20%li erit. fl. 300 ml, 500 ml dan |
| 3. Kalsiy gipoxlorid | |
| 4. Xloramin B | |
| 5. Xlorli ohak | |

MUNDARIJA

I qism. UMUMIY KLINIK FARMAKOLOGIYA

1-bob. Klinik farmakologiya fani maqsadi, vazifalari va qisqacha tarixi, boshqa fanlar orasida tutgan o`rni	7
2-bob. Klinik farmakodinamika. «Nishon» molekularining kimyoviy tabiati, dori vositalarining spetsifik, nospetsifik va selyektiv ta`siri	9
3-bob. Farmakokinetikaning klinik ahamiyati	18
4-bob. Farmakodinamika va farmakokinetikaning o`zaro bog`liqligi	50
5-bob. Dori vositalarining salbiy ta`sirlari	56
6-bob. Dori vositalarining o`zaro ta`siri	66
7-bob. Klinik farmakologiyaning pediatriyaga xos tomonlari	77
8-bob. Homiladorlik davri va homilada dori vositalarining klinik farmakologiyasini o`ziga xosligi	89
9-bob. Yangi dorilar qidirib topish va klinik sinovdan o`tkazish qoidalari	113

II qism. XUSUSIY KLINIK FARMAKOLOGIYA

10-bob. Yurak va qon tomir sistemasiga ta`sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	117
11-bob. Yurak ritmining buzilishiga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	129
12-bob. Qon tomirlari tonusiga ta`sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	149
13-bob. Stenokardiya va miya qon aylanishi buzilishida ishlatiladigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	186
14-bob. Siydik va tuz haydovchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	207
15-bob. Qon ivishiga va qon to`qimasiga ta`sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	223
16-bob. Mikroblarga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	264

17-bob. Silga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	326
18-bob. Yallig`lanishga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	336
19-bob. Osmotik gomeostaz, kislota-ishqor muvozanatini korreksiyalovchi va parenteral ovqatlantirish uchun ishlatiladigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	354
20-bob. Metabolizmga ta`sir qiluvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	370
21-bob. Giperlipoproteinemiya (ateroskleroz)da ishlatiladigan dori vositalarining farmakologik va klinik tavsifi	397
22-bob. Bronxlarni kengaytiruvchi va balg`am ko`chiruvchi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	405
23-bob. Oshqozon-ichak tizilmasi faoliyati buzilganda ishlatiladigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	425
24-bob. Gistamininga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	464
25-bob. Viruslarga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	469
26-bob. Zamburug`larga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	477
27-bob. Gijjalarga qarshi dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	485
28-bob. Psixotrop dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	489
29-bob. Qondagi qand miqdorini kamaytiradigan dori vositalarining klinik va farmakologik tavsifi	510
30-bob. Fitopreparatlarning klinik va farmakologik tavsifi	523
1-ilova	532
2-ilova	544
3-ilova	555
4-ilova	558
5-ilova	559
6-ilova	560

**Yu. M. MAMADOV, M. A. XO‘JAMBERDIYEV,
B. Yu. MAMATOV**

KLINIK FARMAKOLOGIYA

Toshkent «Turon-Iqbol» -- 2010

Muharrir	<i>H. Qo‘ldasheva</i>
Badiiy muharrir	<i>E. Muratov</i>
Texnik muharrir	<i>T. Smirnova</i>
Musahhah	<i>S. Abdunabiyeva</i>
Kompyuterda sahifalovehi	<i>I. Zohidova</i>

Bosishga 14.10.10 da ruxsat etildi. Bichimi 60x84^{1/16},
«Times» garniturası. Ofset bosma usulida bosildi.
Shartli b. t. 30,24. Nashr t. 34,07. Adadi 1000 nusxa.

«TURON-IQBOL» MCHJ
100182. Toshkent sh., H. Boyqaro ko‘chasi, 51-uy.

«Sano-standart» MCHJ bosmaxonasida chop etildi.
Toshkent sh., Shiroq ko‘chasi, 100-uy. 1132 raqaroli buyurtma.