

Тошкент педиатрия тиббиёт институти
Клиник фармакология кафедраси
Маъруза матни

Мавзу №1: Клиник фармакология фанининг мақсади ва вазифалари. Фармакодинамика тушунчаси. Фармакокинетикаси тушунчаси, асосий фармакокинетик параметрлар ва уларнинг клиник ахамияти.

Мақсад:

- Талаба клиник фармакологиянинг асослари ва вазифаларини билиши керак.
- Талаба ўтказилган фармакотерапиянинг самарадорлигини баҳолаш усулларини ва бехатарлигини таъминлаш мезонларини билиши керак

Вазифалар:

1. Клиник фармакологиянинг асосларини билиш
2. Рационал ва бехатар фармакотерапияни ўтказиш принципларини билиш.
3. Дори воситаларини соғлом ва бемор организмга таъсирини билиш.
4. ДВларни таъсир механизмларини ва фармакологик эффектларини билиш

Режа:

1. Клиник фармакологиянинг тарихи ва асосчилари
2. Клиник фармакологиянинг асосий мақсади, вазифаси ва муаммолари (полипрагмазия, ДВларнинг ножўя эффектлари, наркомания).
3. ДВларнинг фармакодинамикаси ва фармакологик эффектлари

Илмий ва амалий тиббиётда дориларнинг организмга таъсири ҳақида тўпланган дунё тиббиёти тажрибасини эътиборга олиб, 1971 йили Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан «Клиник фармакология»нинг алоҳида фан сифатида эътироф этилиши дорилар фармакодинамикаси, фармакокинетикаси, ўзаро таъсири ва дориларнинг ножўя (салбий) таъсири ҳақидаги текширувларни ҳозирги замон билимлари асосида чуқурлаштириш, илмий ва амалий тажрибага асосланган самарали, хавфсиз индивидуал фармакотерапияни ўтказишдек долзарб масалани ўртага қўяди.

Фармакотерапиянинг асосчиси шарқнинг буюк қомусий олими ва табиби Абу Али ибн Сино ҳисобланади.

М. Д. Машковский, С. В. Аничков, В. В. Закусов, А. В. Вальдман, Д. А. Харкевич, В. Қ. Лепяхин, К. М. Лакин, Ю. Д. Игнатъев, Ю. Б. Белоусов, Н. В. Маркова, В. А. Гусель, И. Б. Михайлов, К. Н. Лоуренцларнинг, республикамізда И. К. Комилов, Қ. Н. Нажмитдинов, С. С. Азизова, Р. И. Усманов ва бошқаларнинг фармакология ва фармакотерапия соҳасидаги ишлари клиник фармакологиянинг фан сифатида ривожланишида босқич бўлиб хизмат қилди.

Илмий ва амалий клиник фармакологиянинг асосчилари қаторига таниқли рус физиологи И. П. Павлов, терапевтлари Б. Е. Вотчал, Б. А. Абрамовларни кириштириш мумкин.

Клиник фармакология — аниқ касаллик ёки синдром билан оғриган беморга дорининг клиник ва фармакологик тавсифидан келиб чиққан ҳолда дори танлаш, дорилар аралашмасини тавсия этиш ва ўтказилаётган фармакотерапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш ҳақидаги фандир.

Беморга дори тавсия қилишда дорининг эътиборга олинadиган асосий клиник ва фармакологик кўрсаткичлари:

1. Дорининг таъсир механизми ва асосий фармакологик самараси, яъни дорининг фармакодинамикаси.
2. Фармакокинетик кўрсаткичлари (яъни юбориш йўллари, сўрилиши ва биологик ўзлаштирилиши, қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши, чиқиб кетиши).

3. Дориларнинг фармацевтик, фармакокинетик ва фармакодинамик ўзаро таъсири.
4. Дори самарадорлигини назорат қиладиган (клиник, параклиник, лаборатория) усуллари.

5. Дориларнинг салбий таъсири.

6. Дориларни хавфсиз ишлатишни назорат қилиш усуллари.

Беморга дори танлаш учун врачнинг тажрибаси ёки дори ишлаб чиқарувчи фирмаларнинг дори тўғрисидаги рекламалари етарли бўлмайди. Дори танлаш фақат бемор ахволидан ва дорининг юқорида санаб ўтилган илмий ва амалий тиббиётда тасдиқланган клиник ва фармакологик тавсифидан келиб чиққан ҳолда тўғри ҳал қилиш клиник фармакология фанининг асосий вазифаси бўлиб, бу самарали, хавфсиз, индивидуал фармакотерапия асосларини ташкил қилади.

Фармакодинамика — дори моддаларининг организмга таъсири натижасида келиб чиқадиган ўзгаришлар (жараёнлар)ни ўрганади.

Дори моддаларининг таъсири организмнинг умумий жавоби ёки организмда кечаётган биологик жараёнларнинг маълум қисмига таъсири натижасида намоён бўлади. Дори моддаларининг организмга таъсири дориларнинг организмнинг махсус макромолекулари билан ўзаро таъсири натижасида келиб чиқади. Бу таъсирнинг асосида рецепторларда кечаётган биокимёвий ва физиологик ўзгаришлар ётади ва организм фаолиятининг кучайиши ёки сусайиши билан намоён бўлади. Дори моддалари молекулаларининг рецептор қурилмаларига таъсир тезлиги ва унинг мустаҳкамлиги «аффинитет» термини билан ифодаланади. Дори моддалари молекулалари юқори сезувчан рецептор қурилмалари билан тезда реакцияга киришади, айниқса бу қурилмаларнинг сезувчанлиги юқори даражада бўлганда дори моддаларининг оз миқдорлари ҳам самара беради.

Дори моддаларининг миқдори ортиб борса, улар рецептор қурилмаларининг дорига кам сезувчи марказлари билан ҳам ўзаро таъсир қила боради, бунинг натижасида дорининг фармакологик таъсири ортиб боради, яъни дори моддаларининг селективлиги сусаяди. Масалан, бетаадреноблокатор кам миқдорда фақат бетаадреноқурилмаларини фалажлайди, уларнинг миқдори ортиб борса, бошқа адреноқурилмаларни ҳам фалажлайди. Бу ҳодиса бетаадреноқурилмаларни кўзғатувчи дориларда ҳам кузатилади.

Шу сабабли, дори моддаларининг киритилаётган миқдори ортиши билан уларнинг клиник самарадорлиги ва айни вақтда уларнинг салбий таъсирлари ҳам ортиб боради. Дорига бўлган индивидуал сезувчанлик аъзоларда махсус сезувчи рецептор қурилмаларнинг тўпланганлиги даражаси билан изоҳланади. Бу эса ўз навбатида бу рецептор қурилмаларнинг индивидуал фарқи, ёки турли касалликларда уларнинг сон ва сифат ўзгаришлари билан ҳам боғлиқ бўлади. Бунинг устига, дори моддалари ўзи ҳам фаол рецептор қурилмалари сонини ўзгартириши мумкин. Бунинг натижасида бир турдаги рецепторларга таъсир қиладиган дори моддаларига сезувчанлиги ўзгариши мумкин. Бу вазиятда рецептор қурилмаларига кам сезувчан моддалар юқори аффинитет моддалар томонидан сиқиб чиқарилиши мумкин.

Дори моддаларининг сезувчи қурилмаларга таъсир қилиб, шу қурилмаларга хос самара чакириш қобилияти «ички фаоллик» деб номланади. Сезувчи қурилмаларга «аффинитет»лик ва «ички фаолликужа эга дори моддалари бу қурилмаларнинг агонистлари ҳисобланади.

Сезувчи қурилмаларга аффинитет бўлиб, ички ва ташқи агонистлар билан бу қурилмаларнинг ўзаро таъсирига қаршилик кўрсатаётган моддаларни антагонистлар деб юритилади. Агонистлик ва антагонистлик табиатига эга бўлган дори моддалари қисман агонистлар деб номланади, сезувчи қурилмага кучли фалажловчи таъсир қиладиган моддалар ўзига хос фаолликка эга бўлган антагонистлар деб номланади. Кўпчилик дорилар бир вақтнинг ўзида физиологик ва фармакологик характеристикалари билан бирбиридан фарқ қиладиган сезувчи қурилмаларга таъсир қилиши мумкин.

Дорилар таъсир қиладиган қурилмалар кимёвий тузилиши жиҳатидан мураккаб ва кўп қирралидир. Булар организмнинг турли қатламларида жойлашган ксенобиотиклар ёки метаболитлари билан қайтар ёки қайтмас даражада бирика оладиган нерв тўқима қурилмаларидан ташкил топган. Кўп ҳолларда бу қуршшалар нуклеин кислоталари, ионлар, нуклеотидлар, гликозидлар, сиал кислоталари ва цереброзитлар сақловчи оксил табиатли макромолекулалар ҳисобланади. Нейромедиаторлар билан ўзаро таъсир қиладиган қурилмалар улар билан, яъни нейромедиаторлар билан боғланадиган хужайра ташқарисига қараган гидрофил молекула лигандларини сақлайди. Гормонлар (стероид, тироксин) ни сезувчи қурилмалар хужайра мембранаси ичига очиладиган гормонлар билан комплекс ҳосил қиладиган ҳаракатдаги (яъни енгил хужайра ичига гормон чиқарувчи) гидрофоб лигандлар сақлайди.

Қурилмаларнинг асосий қисми хужайра мембранаси ташқарисида ва ички қобиғида ва хужайра органеллаларида жойлашган. Дорилар таъсир қиладиган асосий нуқтаси медиаторлар ва гормонал қурилмалар, Na^+/K^+ — АТФаза насоси, хужайра қобиғидаги Ca^{++} , K^+ ва Na каналлар ҳисобланади. Бундан кўриниб турибдики, дори моддалари асосан филогенетик детерминланган биологик жараёнлар орқали ўз таъсирини намоён қилади.

Дори моддаларининг рецептор билан таъсири кимёвий ёки физиккимёвий жараёнлар ёрдамида юзага келиб чиқади ва рецептор фаол лигандлар конформациясининг ўзгариши ёки бир неча фаол лигандлар гуруҳлари таъсири натижасида юз беради (аллостерия назарияси).

Бу жараёнлар табиати, кучи, қайтувчанлиги ва давомийлиги дори моддаларининг рецепторлар билан боғланиш хусусиятига боғлиқ бўлади. Боғланишнинг мустаҳкамлиги икки атом орасидаги электростатик ўзаро таъсирга боғлиқ. Бу боғланиш мураккаб жараён бўлиб, турли хилдаги боғланишлар иштирок этиши мумкин, бу кўпроқ рецепторнинг дори моддаси билан комплементарлик хусусияти билан аниқланади ва уларнинг қай даражада яқинлашувига боғлиқ бўлади.

Дори моддалари ва рецептор орасидаги энг кучсиз боғланиш •—Вандерваал боғланиш ҳисобланади. Бу боғланиш дипол боғланиш ёрдамида рўй бериб, модданинг реактив тузилмага махсус алоқадорлигини кўрсатади. Кўпроқ фармакологик жараённинг бошланиш даврида дори моддалари ва рецептор қурилмалари орасида ионли боғланиш юз беради. Бу вазиятларда дорилар таъсири қайтар даражада бўлади.

Баъзи бир моддалар (масалан, алкилловчи моддалар) биологик субстратлар билан мустаҳкам ва қайтмас ковалент боғ ҳосил қилади. Дори моддалари ва рецептор қурилмалари билан координацион ковалент бор ҳосил бўлиши катта амалий аҳамият касб этиши мумкин. Масалан, дори моддалари ва антидотлар орасидаги боғ унитиол ва маргимуш орасидаги боғ). Бу боғ мустаҳкам бўлади, чунки бу боғда рецептор қурилма бутунлай ишдан чиқади. Бу боғлар хелатлар таъсири асосида ётса, бошқа ҳолларда дорилардан захарланишга сабаб бўлиши мумкин.

Организмнинг функционал бузилишларига таъсир қилиш мақсадида ишлатиладиган дориларни рецептор қурилмалари билан қайтар даражада боғ ҳосил қилгани маъқул бўлса, юқумли касалликлар чақирувчиларига таъсир қиладиган дориларнинг касаллик чақирувчиси билан қайтмас боғ ҳосил қилгани маъқул.

Дориларнинг бир марта киритилишига организм томонидан берилган жавобнинг миқдори икки кўрсаткич — биринчидан, умумий рецептор қурилмаларининг дори билан банд қилинган қисми орасидаги миқдори, иккинчидан эса дорининг махсус рецептор қурилмаларида сақланиб қолиш вақти билан ифодаланади. Киритилган дорининг фармакологик жавоб кучини Михаэлис — Ментен кинетик тенграмаси билан ифодалаш мумкин, яъни фармакологик жавоб дорилар билан банд қилинган рецептор қурилмалари сонига пропорционал бўлади. Бу ҳодиса қандли диабетни инсулин ёки темир етишмовчилигида темир препаратлари билан даволаш жараёнида кузатилади.

Дори таъсирининг кучи эса дорилар томонидан рецептор қурилмаларида ҳосил қилинган конформацион ўзгаришлар тезлиги ва характерига боғлиқ. Бу пайтда дори

миқдорининг ортиши дорига жавоб миқдорини кучайтирмайди, чунки рецептор қурилмалар дори билан банд, шу сабабли фармакологик жавоб кучаймайди. Нитритлар таъсирини шу механизм (жараён) билан тушунтириш мумкин, чунки нитритлар чақирган фармакологик самара улар миқдорининг ортгани билан кўпаймайди. Юқорида айтилганлардан кўриниб турибдики, дориларнинг фармакологик жавобини миқдорий аниқлаш жуда мураккаб жараёндир. Бунда рецептор қурилмаларининг ахволи, дорилар билан реакцияга киришадиган рецептор қурилмаларининг жойланиши ва уларнинг табиатини кўп томонлама таҳлил қилиш йўли билан тушунтириш мумкин. Дориларнинг рецептор қурилмалари билан ўзаро таъсирини билишнинг мураккаблиги шундаки, маълум рецептор қурилмаси бир неча дори моддалари билан, дори моддаларининг ўзи эса бир неча функционал рецептор қурилмалари билан реакцияга киришиши мумкин.

Дори моддаларининг рецептор қурилмалари билан ўзаро таъсир кучи ва характери фармакологик жавоб бўлиб, бу жараён дори моддаларининг рецептор қурилмалари билан тўғридантўғри таъсири, камданкам эса бу тизилма ўзгариши, кам ҳолларда эса рефлектор ўзгариш натижаси бўлиши мумкин.

Фармакологик жавоб умумий ёки маҳаллий бўлиши мумкин. Дорига маҳаллий жавоб терига дори суртилганда, сепилганда ёки ошқозоничак йўлидан сўрилмайдиган дорилар ишлатилганда кузатилади. Дорилар биосуюқликларга ўтганда фармакологик жавоб организмнинг бирор қисмида юз бериши мумкин.

Беморни даволаш мақсадида дорининг берган самараси асосий таъсир, қолган таъсирлари эса иккинчи

даражали таъсири ҳисобланади. Дориларнинг кейинги таъсири организмнинг функционал бузилишларига сабаб бўлса, дорининг бу таъсири салбий таъсир (Ст) дейилади. Шундан келиб чиқиб, дорининг Ст ини, дорининг асосий таъсири ёки Ст деб ифодалаш мумкин. Масалан, 12 бармоқ ичак яра касаллигида атропин ишлатилганда ошқозон шира ишлаб чиқаришининг камайиши асосий таъсири бўлса, бу вақтда кузатиладиган бемор оғзининг қуриши унинг салбий таъсири деб қаралиши мумкин.

Фармакологик таъсирга қараб ҳамма дориларни икки гуруҳга: специфик (махсус) ва носпецифик (номахсус) таъсирга эга бўлган дориларга бўлиш мумкин.

Дормондорилар, глюкоза, фосфат кислота унумлари, адаптогенлар (элеутерококк, женьшень) ва бошқа моддалар организмнинг турли биологик таъмин тизилмаларига таъсир қилиб, кенг қамровли фармакологик таъсир доирасига эга моддалар ҳисобланади.

Дори моддалари маълум тизилмалар (рецептор) қурилмаларига агонист ёки антагонист сифатида таъсир қилса, бундай таъсир специфик (махсус) таъсир деб қаралади. Масалан, альфа, бетаадреноқурилмалар ва М, Нхолинқурилмаларнинг агонист ва антагонистлари. Бу моддалар юқоридаги турли аъзоларда жойлашган қўрилмаларга таъсир қилиб, турли хил фармакологик таъсир чақиради.

Дори моддалари тананинг маълум қисмида ўзга ришга сабаб бўлса, бундай таъсирини танлаб (селектив) таъсири дейилади. Масалан, пропраналолбета адреноқурилмаларни, атенолол бета₁-адреноқурилмаларни фалажласа, салбутамол эса бета₂-адреноқурилмаларни танлаб (селектив) кўзгатади.

Фармакологик таъсир тез ва кучли намоён бўлиши дорига сезувчан қурилмаларнинг таъсирланувчанлик даражасига боғлиқ. Бу ўз навбатида агонистнинг юқори аффинитетлик хусусиятига боғлиқ бўлиб, агонистни табиий агонистнинг молекуласига ўхшашлиги билан тушунтирилади. Агонистнинг фаоллиги кўп ҳолларда рецептор қурилмалари билан комплекс ҳосил қилишга ва бу комплекснинг тезликда бузилишига боғлиқ. Рецептор қурилмаларнинг бирламчи юборилган дори таъсирида бўлганлиги туфайли дори қайта юборилганда самараси пастроқ намоён бўлади.

Дорининг танлаб таъсири (селективлиги) дорининг эффектор тўқимада тўпланиш даражаси (бу эса дорининг физиккимёвий хоссалари билан аниқланади) ва тўқимага ўхшашлигига (яъни мембраналар тузилиши, назорат қилинишининг ўзига хослиги, хужайра метаболизми) билан тушунтирилади. Танлаб таъсир қиладиган дорилар катта

миқдорларда бутун тизилмага таъсир қилади ва дорига хос умумий фармакологик самара чақиради.

Дори таъсирини баҳолашда яширин, энг юқори таъсир чўққиси, самаранинг давомийлиги ва қолдиқ таъсир даври тафовут қилинади.

Клиник вазиятларда дорининг яширин таъсир даври уни танлашда амалий аҳамият касб этади; дорининг яширин таъсир даври дақиқаларда (масалан, тил остига қўйиладиган нитроглицерин шакллари), кунлар ёки ойларида (верошпирон, кризанол) бўлиши мумкин.

Яширин таъсир даври дорининг таъсир қиладиган жойда тўпланиши (резохин, далагил, олтин препаратлари), ёки таъсири оралиқ механизмларнинг (симпатолитикларнинг гипотензив таъсири) иштирокига боғлиқ бўлади.

Дори таъсирининг сақланиш даври дорининг неча марта қўлланиш ва даволаш давомийлигини аниқлайдиган кўрсаткичдир. Дорилар самараси давомийлигининг қисқа ёки узоклиги унинг фармакокинетикасининг ўзига хослиги билан ифодаланади.

Дори самарасининг кучи ва давомийлиги биринчидан, дорининг киритиш тезлиги ва рецептор қурилмалари билан ўзаро бириктириш миқдорига боғлиқ. Масалан, 80 мг фуросемидни венага юборилганда сийдик ҳайдаш самараси тезликда кузатилади, шу миқдорни венага томчилаб юборилса, унинг сийдик ҳайдаш самараси кучи кўпаймайди.

Киритилаётган фуросемид миқдори кўпайтирилса, унинг сийдик ҳайдаш самараси ортади. Нитритлар миқдори кўпайтирилганда ҳам уларнинг оғриқ қолдириш самара кучи ортмайди.

Иккинчидан, дори самараси дори таъсир қиладиган функционал тизилмалар фаолиятига боғлиқ, чунки дорининг фармакологик таъсири бу тизилмалар билан ўзаро таъсир қилиш тезлиги ва бу таъсирнинг биринкетинлиги билан аниқланади. Бу функционал қурилмалар фаоллиги сақланганда фармакологик таъсир меъёрида ва адекват детерминланган бўлади. Ҳаддан ташқари ортиқча ёки етарли бўлмаган ҳолларда эса фармакологик жавоб салбий бўлиши мумкин. Организмнинг дорига бундай жавоб реакцияси функционал тизилмалардаги органик ўзгаришлар даврида кузатилиши мумкин.

Масалан, кучли оғриқ даврида қон босимнинг тушиб кетишига жавоб сифатида оғиз орқали қабул қилинаётган дорининг сўрилиши ва дори билан ўзаро таъсир қиладиган тизилмалар реакцияси ҳам бузилади. Шунга ўхшаш вазият тиреотоксикозда дигоксин юборилганда кузатилади, микседемада эса бунга қарамақарши реакция кузатилади.

Дори таъсир қиладиган функционал тизилмалар ҳолатига инсон ёши ҳам таъсир қилади.

Учинчидан, ишлатилаётган дориларнинг ўзаро таъсирига боғлиқ. Дориларнинг ўзаро таъсири натижасида дорининг фармакокинетикаси ёки рецептор қурилмаларининг сезувчанлиги ўзгариши сабабли дори самараси кучайиши ва сусайиши мумкин. Масалан, глюкокортикоидлар альфа ва бетаадреноқурилмаларини уларнинг агонистларига сезувчанлигини оширади.

Циметидин жигарда теофиллин, анаприлиннинг парчаланишини камайтириб уларнинг клиник самарадорлигини оширса, фенобарбитал бунга қарамақарши, уларнинг клиник самарасини сусайтиради (индуктор сифатида).

Амалиётда ишлатиладиган баъзи дорилар патологик жараён натижасида ўзгарган тизилма ишига кучли таъсир қилиши мумкин. Масалан, иссиқни пасайтирувчи ностероид дорилар тана ҳарорати кўтарилганда кучлироқ таъсир қилади, антидепрессантлар эса депрессия вазиятида ўз самарасини яхши кўрсатади ва ҳоказо.

Беморга дори танлашда ва оптимал дорилар аралашмасини тузишда дориларнинг фармакологик самарасининг ўзгариши заминидан турли механизмлар ётишини ҳисобга олиш катта амалий аҳамиятга эга.

Клиник фармакокинетика

Фармакокинетика — дориларнинг сўрилишини, оқсиллар билан боғланишини, тарқалишини, биотрансформацияси ва организмдан чиқиб кетиш жараёнларини ўрганади ва дорининг организмда миқдорий динамикаси хақида маълумот беради.

Дориларнинг фармакологик самараси дори моддаларининг рецептор қурилмаларидаги миқдorigа боғлиқ бўлиб, бу миқдорни организмда аниқлаш мураккаб жараёндир, амалда уни аниқлаб бўлмайди. Шу сабабли амалда дорининг миқдорини биосуёқликлар (қон, қон плазмаси, зардоби, сўлак, сийдик) да аниқланади, чунки дорининг киритилаётган миқдorigа нисбатан унинг қондаги миқдори ва дорининг фармакологик самараси орасида коррелятив боғлиқлик борлиги аниқланган.

Дориларнинг қондаги миқдори кўпроқ уларнинг организмда тарқалиши ва чиқиб кетишига боғлиқ жараёндир.

ДОРИЛАРНИНГ ФАРМАКОКИНЕТИК КЎРСАТКИЧЛАРИ

Дориларни биосуёқликларда аниқлаш дорининг қонга тушиши ва чиқиб кетиши хақида маълумот беради. Дориларнинг қон плазмасидаги миқдори суёқлик ва газсуёқлик, хроматография, радиоиммун ёки ферменткимёвий, полярографик, спектрофотометрик йўллар билан аниқланади.

Юқоридаги усуллар билан олинган маълумотларга асосланиб дори динамикаси графигини қуриш мумкин: абсцисса ўқига дори юборилгандан кейинги ўтган вақт бирлиги, ордината ўқига эса дорининг қон плазмасидаги миқдори (тегишли бирликларда) жойлаштирилади.

Дорининг қон плазмасидаги миқдори амалий аҳамиятга эга, дори томиргаёки оғизорқалиюборилганда икки хил кўринишда бўлади. Олинган маълумотларга асосланиб математик моделлар ёрдамида қуйидаги кўрсаткичлар: ярим чиқиб кетиш вақти (T_{50}), дор>илар клиренси

Элиминация — организмдаги метаболитик ва экскретор жараёнлар йиғиндиси натижасида киритилган. фаол модда (дори)нинг танадан чиқиб кетишига айтилади.

Дориларнинг чиқариладиган асосий йўли буйраклар ва жигар бўлганлиги сабабли умумий клиренс шу икки аъзо клиренслари йиғиндисидан иборат бўлади. Жигар клиренси жигардаги метаболитик клиренс ва сафро билан чиқадиган миқдорга тенг бўлади. Масалан, циметидиннинг буйрак клиренси 600 мл/дақ, метаболитик клиренси 200 мл/дақ, сафро клиренси 10 мл/дақиқага, умумий клиренси — 810 мл/дақиқага тенг.

Клиренсни аниқловчи асосий физиологик омиллар аъзодаги қон ҳажми ва қон айланиш тезлиги ҳисобланади. Жигар клиренси жигардаги қон айланиш тезлиги ёки дорилар метаболизмида қатнашадиган ферментларнинг физиологик фаолиятига боғлиқ. Масалан, жигар ферментлари иштирокида метаболизмга учрайдиган лидокаин учун жигардан ўтаётган қон ҳажми, яъни қон ўтиш тезлигига боғлиқ. Шу сабабли жигарда қон айланиш бузилганда (юррак етишмовчилиги шароитида) лидокаин метаболизми пасаяди, унинг қондаги миқдори ортиб кетиши мумкин.

Фенотиазинлар клиренси жигардаги ферментлар фаолиятига боғлиқ бўлиб, гепатоцитлар зарарланган шароитда бу жараён бузилиши сабабли қонда фенотиазинлар миқдори ортиб кетади.

Дорилар клиренси қуйидаги тенглама бўйича ифодаланади:

$$CL = VdK^{\ast} = AUC = Vd \cdot 0,693$$

Vd — тарқалиш ҳажми, D — дори миқдори, AUC • концентрация остидаги майдон вақт, $T_{1/2}$ — дорининг ярим чиқарилиш даври.

Клиник шароитда клиренс эришилган самарани сақлаб турувчи миқдор (Осақ)ни топиш учун керак бўлади.

$$(D \text{ сақ}) = CL \times G_s S$$

C_{ss} — бир меъёрдаги миқдор.

D сақ. турувчи миқдор.

CL — умумий клиренс

Дориларнинг тарқалиш ҳажми (V_d) дориларнинг қон плазмасида тенг миқдорда тарқалиши учун керак бўладиган суюқликнинг тахминий ҳажмига тенг.

Дориларнинг тарқалиш ҳажми қуйидаги омилларга боғлиқ. Дориларнинг физик, кимёвий хоссалари (молекуляр оғирлиги, ионланиш ва полярланиш (кутбланиш хусусияти, сув ва мойларда эриш қобшшяти) мембраналардан ўтишига, яъни уларнинг тарқалишига таъсир қилади. Бундан ташқари, беморнинг ёши, жинси, танадаги ёғлар миқдорига ҳам боғлиқ. Масалан, қарияларда ва болаларда дорининг тарқалиш тезлигикамаяди, бундан ташқари, жигар, буйраклар ва юракқон томирлар тизими касалликларида ҳам дориларнинг тарқалиш ҳажми ўзгаради.

Дориларнинг организмдан чиқиб кетиши ҳақида дориларнинг ярим чиқиб кетиш даври кўрсаткичи ёрдамида фикр юритиш мумкин. Ярим чиқарилиш даври вақт давомида юборилган миқдорнинг 50% камайиши ($T_{1/2}$) билан ифодаланади.

Ярим чиқарилиш даври тарқалиш ҳажми ва клиренс вазифаси бўлиб, қуйидаги тенглама билан топилади.

$$T_{1/2} = 0,693 \times V_d / CL$$

$T_{1/2}$ — ярим чиқарилиш даври; V_d — тарқалиш ҳажми; CL — умумий клиренс.

Масалан, юрак ётишMOVчйльйгда лйдокаиннинг тўқималарга кириши бузилиши сабабли унинг тарқалиш ҳажми камаяди, буйракларда қон айланиши бузилиши сабабли уларнинг клиренси ҳам камаяди. Бу шароитда унинг ярим чиқиб кетиш вақти кам ўзгаради. Шу сабабли лидокаинни миқдорлаш режасини шу кўрсаткич асосида аниқлаш, унинг қондаги миқдорининг кўпайиб кетишига ва заҳарланишга сабаб бўлиши мумкин. Шунинг учун ҳам дорининг чиқиб кетиш кўрсаткичи клиренс ҳисобланади.

Ярим чиқиб кетиш вақти, асосан дориларни юбориш режимини (оралиғи), қонда сақланиб турадиган миқдорини ҳосил қилиш вақтини аниқлашда қўл келади ва бу вақт кўпроқ 5—7 ярим чиқиб кетиш даврига тенг бўлади.

Дорининг бир меъёрдаги миқдори бу вақтда сўрилаётган ва чиқарилаётган миқдор бирбирига тенг бўлади. Бу вақтда организмда дори бир хил ўртача катталиқда бўлади.

Дори бир меъёрдаги катталиқда бўлган вақт ичида унинг клиник самараси сезиларли даражада намоён бўлади. Дорининг ярим чиқиб кетиш даври қанча қисқа бўлса, унинг бир меъёрдаги миқдори тезроқ юзага келади ва катта кўрсаткичларда ўзгарувчан бўлади. Шу сабабли кейинги пайтларда амалиётда катта кўрсаткичлардаги бир меъёрдаги миқдорнинг тез ва катта кўрсаткичларда ўзгаришининг олдини олиш учун секинлик билан ажраладиган дори шакллари кенг ишлатилмоқда.

Амалиётда дорининг «бир меъёр»даги миқдорини (G_{ss}) — бир марта юборилганда (қуйидаги тенглама билан ифодалаш мумкин:

$$C_{ss} = F D$$

$$K_{el} \cdot V_d t$$

Элиминация константаси (K_{el}) ўрнига дорининг ярим чиқиб кетиш вақти ($T_{1/2}$) олинганда тенглама қуйидаги кўринишга эга бўлади:

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

бу ерда F — биологик ўзлаштирилиши, t —вақт оралиғи.

Дорининг биологик ўзлаштирилиши оғиз орқали дорининг (F) — юборилган миқдорига нисбатан қонга тушган фоизлардаги қисми.

Венага юборилганда дорининг ёиологик ўЗлаштйрНлиши 100 фоиз бўлса, бошқа йўллар билан юборилганда турли сабабларга кўра бу кўрсаткич 100 фоиздан кам бўлади.

Шу сабабли амалиётда дорининг биологик ўз[^] лаштирилиши қуйидаги тенглама билан аниқланади;

AUC (мушакка юборилганда) у D (венага)

AUG (венага) D (мушакка)

(турли миқдорларда юборилганда)

Биологик ўзлаштирилиш ва биоэквивалентлик тушунчалари тафовут қилинади.

Биоэквивалентлик — солиштирма биологик ўзлаштирилиш. Масалан, турли дори шакллари (таблеткалар, капсулалар, эритмалар) кўринишида чиқарилган бир хил дори турли. биологик ўзлаштирилишга эга, яъни биологик эквивалент эмас.

Дорининг биологик ўзлаштирилиши ва сўрилиши бир хил тушунча эмас. Ичишга тавсия этилган дори яхши сўрилсада унинг биологик ўзлаштирилиши раст бўлиши мумкин.

Бунинг сабаби дори сўрилиш жараёнида ичакда метаболизмга учраши ёки жигардан бирламчи ўтиш жараёнида ҳам дори метаболизмга учраши натижасида дори қонга кам миқдорда тушади. Масалан, дипразин (пипольфен) ошқозоничак тизилмасида яхши (80%) сўрилсада, унинг биологик ўзлаштириладиган қисми 25%ни ташкил қилади.

ДОРИЛАРНИНГ СУРИЛИШИ

Дорининг сўрилиши юбориш йўлига борлик. Энтерал (оғиз орқали, тил остига, йўғон ичак орқали) ва парентерал (вена, артерия қон томирига, мушакка, тери остига), нафас аъзолари орқали юбориш йўллари мавжуд бўлиб, дори вена ва артерия қон томирига юборилганда тўғридантўғри қонга тушади ва тез орада қонда Дорининг юқори миқдори пайдо бўлади, бу эса дори самарасининг тез юзага келишини таъминлайди. Дори венага кўпроқ тез самара олиш талаб қилинадиган вазиятларда юборилади, айниқса чақалоқ болаларда. Дори венага тезликда (болус), секинлик билан (бир неча

Дақиқа давомида), еки томчилаб юборилиши мумкин. Амалиётда болусюбориш ва секинлик (томчилаб) билан юбориш бир вақтда тавсия этилиши мумкин. Дори вена ва артерия қон томирига юборилганда оғиз орқали юборилгандагидан фарқли ўларок биотрансформацияга кам учрайди, шу сабабли венага, артерия қон томирига юборилганда дорининг юбориладиган миқдори бироз камроқ олинади.

Дори энтерал ва бошқа йўллари билан юборилганда сўрилгандан кейин жигардан ўтгач қатта қон айланиш тизилмасига тушади.

Дорининг қон ва лимфа тизилмаларига тушиши сўрилиш (адсорбция) деб номланади. Дори юборилган жойдан пасив диффузия, фильтрация, актив (ташилиш) транспорт, енгил транспорт, пиноцитоз жараёнлари ёрдамида сўрилади. Дори сўрилишида юқорида санаб ўтилган жараёнлар ҳаммаси қатнашсада, булардан биттаси устунлик қилади. Бу ўз навбатида дори юборилган жойга ва дорининг физиккимёвий хоссаларига боғлиқ. Дори ошқозоничак тизилмаси орқали юборилганда дориларнинг сўрилишида пасив диффузия, қисман фильтрация жараёнлари юқори бўлади. Тери орқали сўрилишида ҳам юқоридаги сўрилиш механизмлари асосий ўрин тутади.

Дорининг сўрилиш тезлиги юборилган аъзо морфологик тузилишига, айниқса сўрилиш майдонига боғлиқ. Энг қатта сўрилиш юзасига эга бўлган ошқозоничак тизилмаси (унинг сўрилиш юзаси 120 м² га яқин), ўпка (70—100 м²), тери эса 1,73 м² сўрилиш майдонига эга. Терининг ўзига хос анатомогистологик тузилиши дориларнинг сўрилишини қийинлаштиради.

Мушакка юборилган дорининг сўрилиши унинг рН ва эрувчанлигига боғлиқ бўлади. Сувда, ош тузининг, изотоник эритмасида яхши эрувчи дорилар тезликда тўқималараро суюқликка, сўнгра эса қонга ўтади. Бундан ташқари, дорининг сўрилиши дори юборилган аъзо (жойнинг) маҳаллий қон айланиш тезлигига боғлиқ, бу эса систем қон айланиши ва дори юборилган жойнинг скелет мушаклари функционал фаоллиги билан белгиланади. Масалан, дельтасмон мушакка юборилган лидокаин думба мушагига

юборилгандагига нисбатан тез сўрилади. Сувда эрийдиган дорилар мушакка юборилганда биоўзлаштириш қобилияти оз эканлигини кўзда тутиш керак. Мушакка юборилган дифенин, дигитоксин, диазепам ёки хлордиазепоксид (элениум) секинлик билан сўрилади ва индивидуаллик хусусиятига эга.

Дориларнинг бу хусусиятидан амалиётда уларнинг таъсирини узоқ сақлаб туриш (масалан, ретаболил) учун фойдаланилади. Бу дорилар мушакка юборилганда депо ҳосил қилинади ва дори узоқ вақт давомида қонга тушиб туради.

Сувда эрийдиган дорилар тери остига юборилганда тез сўрилади, мойда эрийдиганлари эса секинлик билан сўрилади ва маҳаллий оғриқ сезгиси билан давом этади.

Упка орқали ингаляция йўли билан киритилган дорилар тез ва яхши пассив диффузия йўли билан сўрилади. Бу йўл билан газ (умумий оғриқ қолдирувчи дорилар) ва аэрозол (бета адреноқўзғатувчи, атропинга ўхшаш ва глюкокортикоидлар) ҳолида киритилади. Аэрозол бўлакчаларининг ўлчами 20 мкм дан катта бўлмаслиги керак, акс ҳолда дори бронхлар шиллик пардасида ўтириб қолиб йўталиш жараёнида чиқарилиб ташланади. Микдорланган ингаляторларда аэрозол бўлакчалари 2 мкм га яқин катталиқда бўлганлиги сабабли улар майда бронхлар ва бронхиолаларга яхши ўтиб боради, тез ва яхши самара беради.

Дорилар тери, конъюнктура, шиллик пардалар орқали ҳам киритилиши мумкин. Тери орқали киритиладиган дорилар асосан маҳаллий таъсир кўрсатиш мақсадида ишлатилсада, дориларнинг қонга тушиши таъминлаш мақсадида тери орқали дори киритиш кенг ишлатилади. Масалан, стенокардия хуружининг олдини олиш мақсадида ишлатиладиган нитроглицерин малҳами, пластири. Терининг дерма қисми мойда ва сувда эрувчи дорилар учун яхши ўтказувчи бўлиб, эпидермис орқали мойда эрувчи дорилар яхши сўрилади, мойда эрийдиган ионлар эса мой безлари ва соч пиёзчалари орқали секинлик билан сўрилади.

Нитроглицерин ва нитросорбид махсус дори шакллари кўринишида оғиз шиллик пардаси орқали яхши сўрилади ва қонда самарали микдорда тўпланади.

Конъюнктура орқали киритиладиган дорилар маҳаллий таъсир қилиш мақсадида ишлатилади.

Оғиз орқали дори юбориш кенг тарқалган, хавфсиз ва иқтисодий жиҳатдан тежамли йўл бўлиб, амалиётда кенг қўлланилади. Дори сўрилишининг тўлиқлиги ва тезлиги турли омилларга боғлиқ бўлиб, кўпроқ индивидуал характерга эга бўлади.

Оғиз орқали киритилган дори оғиз бўшлиғи шиллик пардаси орқали, унинг асосий қисми эса ичак шиллик пардалари орқали сўрилиб, жигардан ўтгач катта қон

айланиш тизилмасига тушади. Оғиз орқали ичилган дори сўлак билан намланиб қизилўнгач ва ошқозонга тушади. Қўпгина дори шакллари махсус қоплама (ёки капсула) кўринишида бўлади ва бу дорини сўлак таркибидаги ферментлар (масалан, амилаза, липаза) таъсирдан сақлаш мақсадида тайёрланади.

Ошқозон сутка давомида 2—2,5 литр ошқозон шираси ажратади, у 0,3—0,5% водород хлорид ва оксилларни парчаловчи пепсин ферментини сақлайди. Ошқозон шираси липолитик хусусиятига ҳам эга.

Ишқорий муҳитга эга бўлган дорилар ичилганда ошқозон шираси муҳитини (рН) кўзда тутиш керак, чунки бу дорилар кислотали муҳитда ионланади. Масалан, эритромицин, хинидин, теофиллин кам ишқорий муҳитли бўлади, шунинг учун бу дориларни оч қоринга ёки кучсиз ишқорий (минерал) сувлар билан ичган маъқул. Ошқозон шираси кучли кислотали муҳитга эга бўлган ҳолларда пилорус спазми натижасида дорининг ошқозондан ичакка ўтиши секинлашади. Шу сабабли дори ичишдан олдин ортиқча ошқозон шираси кислотали муҳитини нейтраллаган маъқул. Бу мақсадларда сут, минерал сувлар, содали ичимликлар ёки оддий сув ичиш тавсия этилади.

Дори ичишдан олдин ва ичилгандан кейин сутли кисель тавсия қилиш керак, бу ошқозон ширасини нейтраллаш билан бирга ичилган дорининг ошқозон шиллик

пардасига зарарли (китикловчи) таъсирини сусайтиради. Кам кислотали муҳитга эга бўлган воситалар (тетрациклинлар) сода суюқлиги билан ичилганда унинг сўрилиши 50 фоизга камайишини ҳам кўзда тутиш керак. Гипоацид ҳолатларда ошқозоннинг бўшалиш (эвакуацияси) кучли бўлган беморларда ичилган дори тезда ичакка ўтади ва бундай беморларда дори самараси тезроқ кузатилади.

Кўп дорилар ошқозонда кам сўрилади, дориларнинг асосий қисми ингичка ичакда (юқори қисмида) сўрилади. Ошқозон ҳаракати (эвакуацияси) натижасида пилорик жом очилиб, ичилган дори ўн икки бармоқ ичакка тушади ва бу ердаги сафро (ўт) суюқлиги (1,5—1 л аралашмаси pH=8) ва оксил полипептид табиатли дори моддалар, гормонлар (вазопрессин, кортикотропин, инсулин, прогестерон, тестостерон) фаоллигини бутунлай йўқотади. Сафро (ўт) суюқлиги таркибидаги моддалар мойда эрувчан дори моддаларини, дори қобиғини (капсулалари), ичакда эрийдиган таблетка қобиғини эритади. Дори моддалари ичакда қўшимча моддалардан озод бўлади. Дори моддаси ичак ширасида бузилса, дорининг фаол қисми қўшимча қисмидан секин ажралади, бу дорининг қонга тез ва батамом сўрилишини камайтиради.

Дори қўшимчаларининг (наполнитель) турлитуманлиги бемор қонида дори миқдорининг катта кўрсаткичларда фарқланишига сабаб бўлади.

Соф ҳолда ажралиб чиққан дори моддаси ичак шираси билан ўзаро таъсир қилади. Сафро (ўт) суюқлиги компонентлари баъзи дори моддалари билан бирикиб, эримайдиган аралашма (комплекс) ҳосил қилади, бу эса ўз навбатида дорининг биологик ўзлаштирилишини камайтиради (тубокурарин, нистатин, полимиксин).

Сафро (ўт) кислоталари мойда эрийдиган дори моддаларининг эришига олиб келади ва улар пассив диффузия йўли билан қонга сўрилади. Бунда дори моддалари ичак ширасида эриб, фаол транспорт жараёни натижасида қонга сўрилади. Бу жараён энергия сарфи билан кечади.

Ичак ҳаракатининг ортиши дори сўрилишини секинлаштиради, унинг секинлашуви эса бу жараённи кучайтиради.

Дорининг сўрилиши дори шаклига боғлиқ. Дори моддаси эритмадан яхши сўрилади, ундан кейинги ўринни суспензия кўринишидаги дорилар, капсулалар, оддий таблеткалар, қобикли таблеткалар эгаллайди ва секинлик билан сўриладиган дори шакллари охириги ўрин

да туради. Дори шаклининг кўринишидан қатъи назар, уни овқатдан 2—3 соат кейин 200—250 мл сув билан ичилса яхши сўрилади. Жигарда бирламчи биотрансформацияга учрайдиган дорилар (анаприлин, апрессин, верапамил, этмозин)ни овқатдан кейин ичган маъқул, чунки бу ҳолда улар жигарда камроқ бирламчи биотрансформацияга учрайди, шунинг ҳисобига уларнинг биологик ўзлаштирилиши ортади.

Дори моддаларининг сўрилишига овқат ҳам таъсир қилади. Овқат қабул қилишда ошқозон ҳаракати бузилиши ҳисобига изониазид, леводопа, эритромицин ва бошқа дорилар сўрилиши камаяди. Айниқса, ошқозон эвакуациясини ҳаддан ташқари иссиқ, кислотали, ёғли, қуюқ, ортиқча шўр ва аччиқ овқатлар дори сўрилишини секинлаштиради. Дори моддаларининг ошқозонда узоқ сақланиши дорининг эрувчанлигини ошириш ҳисобига ичакка ўтгач унинг биологик ўзлаштирилишини кўпайтиради (масалан, нитрофурантоин, гипотиазид). Овқат ошқозон шираси кислоталигини ошириб дори таркибидаги моддаларнинг физиккимёвий хоссаларини ўзгартиради, унинг парчаланишига олиб келади (масалан, пирацетам таркибидаги карбонат магнийнинг парчаланиши).

Ичакда овқатнинг дори моддаларига таъсири турлича бўлиши мумкин. Биринчидан, овқат дори моддаларининг ичак деворига яқинлашувида қаршилиқ кўрсатиши мумкин. Иккинчидан, овқат ичакда қон айланишини яхшилаш ҳисобига дори сўрилишини кучайтириши мумкин. Учунчидан, овқат таркибидаги икки валентли элементлар дорилар билан комплекс (хелатлар) ҳосил қилиб, уларнинг фаоллигини

сусайтириши мумкин. Мойлар, углеводлар ёки оксилга бой овқатлар ампициллин, 'оксациллин, изониазид каби дорилар сўрилишини сусайтурса, гризеофульвин — сўрилишини кўпайтиради. Овқатда юқори молекулали (спиронолактон, нитрофуранлар, гризеофульвин) дори моддалари яхши эрийди. Овқат сафро (ўт) суюқлиги ишлаб чиқилишини кучайтириб мойда эрувчи (карбомазепин, спиронолактон, дикумарин сингари) дорилар сўрилишини яхшилайтиди.

Ҳамма вақт ҳам дори сўрилишининг камайиши дори умумий миқдорининг камайиши билан кечмайди, дорининг қондаги миқдори камайиши қондаги керакли дорининг бу миқдорини ҳосил қилиш вақтини кўпайтиради. Дори самараси унинг қондаги соф ҳолдаги миқдорига боғлиқ бўлганлиги сабабли, дори сўрилишининг камайиши унинг самараси сусайишига сабаб бўлади. Айниқса қисқа муддатли ярим чиқарилиш даврига эга, яъни кам биологик ўзлаштириладиган (масалан, фуросемид) дорилар қабул қилинганда шундай ҳодиса юз беради. Демак, дори оғиз орқали юборилганда, унинг қондаги миқдорини тез ҳосил қилиш учун уни овқатдан илгари қабул қилиш керак. Эришилган самарани сақлаб туриш керак бўлган ҳолларда эса дорини овқатдан кейин қабул қилган маъкул. Овқат ҳазмини яхшиловчи ва дармондориларни (витами́нларни) овқат вақтида, тузлар кўринишидаги ва ўсимликлар тиндирмаларини овқатдан кейин тавсия этган маъкул. Овқат вақтида ичилган баъзи бир дорилар сўрилиши (биологик ўзлаштирилиши)нинг камайиши ҳамма вақт уни овқатдан илгари ичишга берса бўлаверади дегани эмас, чунки бу ҳолда дори ошқозоничак тизилмасини қитиқлаб, ошқозон яллиғланиши ва яра касаллиги кўзғалишига ёки диспептик ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкин.

Овқат моддалари қуйидаги — амоксициллин, ацетилсалицилат кислота, бутаметамид, дигоксин, нитросорбит, цефалоспоринлар, нитрофурантоинлар, сульфаниламидлар, фенобарбитал, фуросемид, фенацетин дорилар сўрилишини камайтурса, глибенкамид, нитразепам, оксазепам, преднизолон, хлорпропамид, теофиллин сўрилишига таъсир қилмайди.

Овқат моддалари қуйидаги — аспирин, изониазид, цефалоспоринлар, леводопа, пенициллинлар, рифампицин, соталол, сульфален, теофиллин, тетрациклинлар, фенацетин биологик ўзлаштирилишини камайтурса, қуйидагилар — гидролазин, гипотиазид, гризеофульвин, дикумарол, дифенин, карбамазепин, лабеталол, литий тузлари, метапролол, нитрофурантоин, пропранолол, спиронолактон, фенитоин, эритромицинларнинг биологик ўзлаштирилишини кучайтиради.

Дори моддалари ва овқат моддаларининг ўзаро таъсири тўғрисида гапирганда, дори моддалари томонидан овқат таркибидаги организм учун фойдали турли биологик фаол моддалар сўрилиши бузилишини кўзда тутиш керак, бу айниқса улар узоқ муддат бирга ишлатилганда кузатилади. Масалан, ичиладиган гормон кўринишидаги фаол моддалар фолат кислотаси, аскорбин кислотасини, рибофлавинни; билвосита таъсир қилувчи антикоагулянтлар эса витамин К сўрилишини камайтириб, сургилар эса мойда эрийдиган витаминлар сўрилишини камайтириб, турли патологик ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин.

ДОРИ МОДДАЛАРИНИНГ БОЛАЛАРДА ВА ҚАРИЯЛАРДА СУРИЛИШИНИНГ УЗИГА ХОСЛИГИ

Болаларда ошқозон шираси нейтрал муҳитга яқин

- бир ойлик болаларда рН—5,8;
- 3—7 ойлик болаларда— 5;
- 8—9 ойликларда —4,5;
- 3 ёшдан катталарга яқин— 1,5—2,5,

Ичакда эса кучсиз ишқорий (7,3—7,6 муҳитга тенг бўлади), бу ўз навбатида ошқозондан дорининг ичакка ўтишини секинлаштиради. Болалар ичагида микрофлора

яхши таракқий этмаган, глкжуронидаза фаоллиги юқори, сафро (ўт) ажралиши паст, дорининг йўғон ичакдан сўрилиши секинлашган. Юқорида келтирилган физиологик омилларнинг ўзига хослиги, болалар амалиётида ишлатиладиган махсус йўл билан тайёрланган дори шакллари ишлатишни талаб қилади. Қарияларда ҳам ошқозон шираси кислота муҳитининг камайганлиги қайд этилади, бу эса ўз навбатида дориларнинг ошқозондан ичакка ўтишини ва сўрилишини ҳамда биологик ўзлаштирилишини камайтиради .

Шу сабабли болаларга дорини ичишга берилганда самараси ҳамма вақт ҳам яхши бўлавермаганлиги сабабли педиатрия амалиётида дорилар кўпроқ парентерал (мушакка, тери остига), гемодинамика, микроциркуляция бузилган ҳолларда венага юборилади.

ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ТАРҚАЛИШИ

Организмга киритилган дори моддалари кўпинча бир хилда тарқалмайди, эндотелиал капилляр тўсиқдан ўтганлари хужайралараро суюқликда кўпроқ тўпланса, хужайра дезоридан осон ўтадиганлари барча тўқималарга яхши тарқалади. Дориларнинг организмда тарқалиши натижасида дори моддалари таъсир (самара) кўрсатадиган жойга (биофазага) етиб бориб, ўз фармакологик таъсирини кўрсатади. Биофазага етиб бориш учун дори молекуласи сувда эрийдиган бўлиши керак, йирик молекулали дори моддаларининг сўрилиши ва тарқалишининг асосий шарти уларнинг мойларда эриш қобилиятига боғлиқ бўлади.

Сувда ва мойларда эримайдиган дорилар хужайра қобиғи орқали ёки бошқа ташувчи (транспорт) механизмлари орқали хужайра ичига тушгандан сўнг биофаза жараёнида иштирок этади ва самара кўрсатади.

Дориларнинг тарқалиши қайси механизм томонидан амалга оширилишига, яъни хужайра транспорти ёки унинг қон оқими орқали келиб чиқишига боғлиқ. Биринчи вариантда дорининг тарқалиш кўрсаткичи (катталиги) дорининг қонда соф ҳолдаги қисмига боғлиқ бўлади. Иккинчи вариантда ҳам дорининг тарқалиш кўрсаткичи шу тамойилга боғлиқ бўлади, аммо дорининг қондаги боғланган қисми парчаланиши натижасида дорининг соф ҳолдаги ва боғланган қисми оралиғидаги тенгликнинг тикланиши билан ўлчанади.

Тўқималарга секин ўтадиган дориларнинг қон плазмаси оқсиллари билан боғланишининг кўпайиши дориларнинг секин ўтишига сабаб бўлади.

Дори молекулалари биофазада қуйидаги кинетик жараёнларга учрайди:

1. Специфик курилма (рецепторлар)лар билан боғланиб, дорига хос таъсир (эффект) беради;

2. Носпецифик йўл билан (тўқима оқсиллари) билан бирикади.

3. Соф эриган ҳолда қолиши мумкин.

4. Қон плазмасига ўзгармаган кўринишда қайта тушиши мумкин.

5. Биотрансформация (метаболизм)га учраши мумкин.

6. Узгармаган кўринишда чиқиб кетиши мумкин. Дорининг тарқалиши тўқима транспортига боғлиқ бўлса, қон плазмаси оқсиллари билан дориларнинг боғланиши дорининг тарқалиш интенсивлигини камайттиради, тўқима компонентлари билан боғланган қисмини кўпайтиради. Дорининг тарқалиши қон оқимига боғлиқ бўлганда, дорининг тўқималардаги миқдори қондаги миқдорига яқин бўлади. Қонда дори миқдорининг тўқимадагига нисбатан камайиши дорининг тўқимадан қонга ўтишини (тарқалишини) ўзгартиради.

Дорининг тарқалишида гемодинамиканинг ҳолати катта ўрин тутади. Гемодинамиканинг бузилиши, масалан геморрагик қарахтлик, юрак етишмовчилиги дорилар тарқалишини камайтирса, буйракнинг қон билан таъминланишининг камайиши, жигарда қон айланишининг бузилиши дорининг буйрак ва жигар клиренсини камайттиради. Бунинг натижасида дорининг қондаги миқдори, айниқса венага

юборилганда ортади. Бу ҳолда дори самараси унинг қондаги миқдорига боғлиқ бўлса, дори таъсирининг кучи ва давомийлиги ортади. Масалан, тиопентал таъсири қарахтликда ортади. Юқоридаги айтилганлардан келиб чиқиб, клиник амалиётда патологик ҳолатни дорилар тарқалиши, қолаверса уларнинг самарасини ўзгартиришини эътиборга олиш керак.

ДОРИЛАРНИНГ ОҚСИЛЛАР БИЛАН БОҒЛАНИШИ

Қонга ва лимфа оқимига тушган дорининг бир қисми қон оксиллари билан боғланади, бу ўз навбатида дори фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига таъсир қилади, чунки дорининг оксиллар билан боғланган қисми фаоллик кўрсатмайди, чунки улар махсус қурилмалар (рецепторлар) билан ўзаро таъсирга киришмайди.

Қон оксиллари ўзига хос тузилишга эга бўлиб, турли дори моддалари ёки уларнинг метаболитлари билан ўзларининг фаол марказлари ёрдамида боғланади. Боғланиш тезлиги ва мустақамлиги оксилнинг конформацион кўриниши ва оксил марказларининг дори молекуласи билан ўхшашлиги ва ҳосил бўладиган боғларнинг (ковалент, ион, водород, вандервал) табиатига боғлиқ.

Дори ва оксилларнинг ўзаро таъсири қайтар жараён бўлиб, масса таъсири қонунига бўйсунди. Бу жараён жуда тез кечади, T_{50} 20 м/сек атрофида бўлади ва дорининг қондан чиқиб кетишини таъминламайди, чунки оксил дори комплекси хужайра қобиғидан ўтмайди. Дорининг киритилаётган миқдори унинг чиқиб кетаётган миқдорига тенг бўлганда дорининг қон ва тўқимадаги миқдори тенг бўлади. Дори жигар ва буйрақлар, бош мия орқали ўтаётганда маълум даражада фаолсизланади ва оксиллар билан боғланади. Бу ҳолатда диссоциация даражаси ҳосил бўлган оксил дори комплексига ҳамма вақт ҳам тенг бўлмайди. Шу сабабли баъзи бир дори моддаларининг қонда ёки тўқимада кўпроқ тўпланиши кузатилиши мумкин.

Масалан, пропранолол ва гидралазин жигардан биринчи марта ўтаётганда метаболизмга учрайди. Бу ҳолда оксил билан дорининг боғланган қисми қанча кўп бўлса, дори тўқимага шунчалик кам тушади ва жигарда метаболизмга шунчалик тез учрайди.

Дорининг организмда тарқалиш ҳажми қанча кўп бўлса, унинг қондаги миқдори шунча кам бўлади.

Дори моддалари барча оксил фракциялари (альбуминлар, глобулинлар ҳамда қон липопротеинлари, кислотали альфаргликопротеинлар) билан боғланиши мумкин. Масалан, тетрациклинлар 14 фоизгача альбуминлар, 38 фоизгача турли липопротеинлар, 8 фоизгача бошқа оксиллар билан боғланиши мумкин. Морфин ва кодеин кўпроқ глобулинлар; аминазин, имизинлипопротеинлар; пропранолол ва верапамил эса кислотали альфаргликопротеинлар билан боғланади. Ксенобиотиклар қон плазмаси оксиллари билан турли (бир неча фоиздан 100 фоизгача) бирикиши мумкин.

Кўп ҳолларда оксил депо вазифасини (яъни дорининг боғланган ва соф ҳолдаги қисмини бошқариб турувчи) бажаради. Дори ва оксил орасидаги боғ қайтар кўринишда бўлганлиги сабабли, қондан чиқиб кетган ҳар бир дорининг фаол молекуласи оксил комплексининг диссоциацияланиши ҳисобига тўлдирилади. Бу ҳодиса дори қон тўқима оксиганига яқин бўлганда кузатилади. Дорининг тўқима оксигани ва ёғларга яқинлиги (сродство) юқори бўлса, дорининг қондаги миқдори кам, тўқимада эса юқори бўлади. Масалан, дори 75 фоизга оксиллар билан боғланганда, мия ва ёғларга сўрилгач унинг бу тўқималарда миқдори ортади, бу эса оксил дори комплекси диссоциация ҳисобига тўлдирилади. Шу сабабли қонда дори миқдори камаяди, мия тўқималарида ва ёғларда унинг миқдори ортади.

Баъзи тўқималарда, масалан, қалқонсимон без тўқимасида йод ва мис, суяк тўқимасида эса тетрациклинлар яхши тўпланади. Тана куйганда, ўема касаллиги, юрак етишмовчилиги, жигар касалликларида, нефротик синдром, сепсис, турли жароҳатлар, узоқ ётган беморларда ва қарияларда оксил миқдори камайиб кетади.

Миокард инфаркти, буйрак кўчириб ўтказилганда, жарроҳлик операцияларидан кейинги даврда, ўсма касалликларида, қон касаллигида, ярали колитда кислотали альфаргликопротеинлар кўпаяди.

Гипотиреоз, сурункали ўпка касалликлари, алкоголизмда липопротеинлар миқдори ортади. Бириктирувчи тўқима касалликлари, жигарнинг сурункали касалликларида, миелом касаллигида **глобулинлар миқдори ортади**.

Клиникада учрайдиган юқорида санаб ўтилган Х<3латлар дорининг қондаги ва тўқимадаги соф ҳолдаги миқдорини кўпайтириши ёки, аксинча, камайитириши мумкин, шу сабабли бундай ҳолатларда беморга дорини миқдорлашда буни назарда тутиш катта аҳамиятга эга.

Айниқса буйрак ва жигарнинг сурункали касалликлари оксилларнинг сифат ўзгаришларига сабаб бўлади, бу эса дориларнинг оксил билан бирикишини ўзгартиради (2жадвал).

Дори моддаларининг оксил билан боғланишининг бузилиши турли йўналишда бўлади. Масалан, юрак етишмовчилигида хинидиннинг оксил билан боғланиши (86 фоиздан 82 фоизга) камаяди, сурункали ўпка етишмовчилигида (84 фоиздан 93 фоизга) ортади, ёки жарроҳлик операцияларидан кейин (78,5 фоиздан 87,5 фоизга) ортади. Кейинги икки клиниквазиятда хинидиннинг оксил билан боғланиш жараёнининг кўпайишини қондаги оксилларда конформацион ўзгаришлар сабабли, хинидин билан боғланадиган марказларнинг кўпайиши билан тушунтириш мумкин. Буйрак фаолияти сусайиши билан кечадиган клиник ҳолларда беморларда дифенин, бутадион, барбитуратлар, салицилатлар ва сульфаниламидларнинг альбуминлар билан боғланиш фоизи соғлом одамларга нисбатан камаяди.

ДОРИЛАР ТАРҚАЛИШИНING БОЛАЛАРДА ВА ҚАРИЯЛАРДА ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Болаларда дориларнинг оксил билан боғланиши катталардан миқдорий жиҳатдан фарқ қилмасда, бу боғлар кучсиз бўлади ва дори оксилдан бирбирини ёки эндоген метаболитлар томонидан тезда сиқиб чиқарилиши мумкин, айниқса чақалоқлик даврида оксил билан боғланиш камроқ бўлади.

Қарияларда ҳам дориларнинг оксил билан боғланишида фарқ бўлади, бу қонда оксил (альбуминлар) миқдорининг камайганлиги билан тушунтирилади ва 10—15 фоизни ташкил қилади. Бу ўзгариш дори ажралиб чиқаётган аъзоларда қон айланиши натижасида дориларнинг чиқиб кетишини камайтиради. Айниқса, дорининг чиқиб кетиши (элиминацияси) аъзонинг қон айланишига боғлиқ бўлган ҳолларда дорилар организмда тўпланиб қолиб, салбий таъсир келтириб чиқариши мумкин.

Дорининг клиник самараси кўп жиҳатдан унинг қондаги соф ҳолдаги миқдори билан боғланишда бўлади, зп жигар ва буйрак касалликлариди дорининг оксиллар билан боғланиши камайиши мумкин, бу ўз иавбатида дорининг қондаги соф ҳолдаги миқдорини кўпайтиради, шу сабабли баъзан киритилаётган дори миқдорини камайитиришга тўғри келади. Дориларнинг оксил билан боғланишига эндоген метаболитлар (билирубин, беталипопротеинлар ва бошқалар) таъсир қилиши мумкин, гемосорбциядан кейин дориларнинг оксиллар билан боғланишининг ортиши буни тасдиқлайди.

Рецепторлар билан фақат соф ҳолдаги дори ўзаро таъсирга киришади, шу сабабли ўзаро таъсир тезлиги ва даражаси дорининг биофазадаги умумий миқдори билан эмас, балки дорининг соф ҳолдаги миқдори билан, масалан, оксил билан дори ўртасидаги боғланишнинг 98 фоиздан 96 фоизга камайиши унинг қондаги соф ҳолдаги миқдори 2 марта ортди деган гапдир, бу эса дори самарасининг кучли ўзгаришига сабаб бўлади. Дори 80%дан кам миқдорда оксил билан боғланганда унинг қондаги соф ҳолдаги миқдорининг ўзгариши клиник аҳамиятли даражада таъсир қилмайди, яъни унинг самарасини ўзгартирмайди.

ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ БИОТРАНСФОРМАЦИЯСИ.

Биотрансформация кўпгина ташқаридан тушадиган экзоген ва организмда ҳосил бўладиган эндоген моддалар (масалан, актив радикаллар, мутантхужайралар, аутоантигенлар), яъни ксенобиотиклар, ёки организм учун ёт моддалар деб юритилади. Бу моддалар кимёвий фаолликка эга бўлиб, организмда биотрансформация жараёнига тортилади (масалан, юқори молекуляр моддалар ошқозоничак тизилмасида ҳазм бўлса, қон таначалари лизосомалар ва ретикулоэндотелиал тизилмаларда биотрансформацияга учрайди). Қичик молекулали ёт моддалар қандай тузилишга эга бўлишидан қатъи назар, буларга хос ферментлар ёрдамида пластик ёки энергетик аҳамияти бўлган кўринишда ишлатилади ёки организмдан ажралиб чиқадиган кўринишни олади. Ксенобиотикларни биотрансформацияга олиб келадиган фермент тизилмалари хужайрааро бўшлиқда, хужайра ёки хужайра органеллаларида, ёки альбуминлар, липопротеинлар, қон таначаларида жойлашган бўлади. Биотрансформация мураккаб жараён бўлиб, қатор босқичлардан ташкил топган ва махсус ферментлар иштирокида кечади.

Эволюцион жиҳатдан қадимий ҳисобланган биотрансформация йўли — бу ксшўгайя, йънй ксенобиотиККй юқори молекулали моддалар (глюкурон кислота, сульфатлар, глицин, фосфат, ацетил гуруҳлар)ни бириктириш жараёни бўлиб, бунинг натижасида ксенобиотик сувда эрувчи моддага айланади.

Оксидланишқайтарилиш йўли эволюция нуқтаи назаридан нисбатан янги йўл бўлиб, икки фазада кечади.

I ва II фазани амалга оширишда иштирок этадиган фермент тизилмаси кўпроқ хужайра органеллаларида жойлашган бўлади.

Масалан, ацетилланиш жараёни цитосомаларда ва митохондрияларда, оксидланиш жараёни эса микросомаларда кечади.

Биотрансформация жараёнида ҳосил бўладиган моддалар захарсиз ёки канцероген, мутагенлик хоссаларига эга бўлиши ҳам мумкин. Бу табиатга эга бўлган моддаларнинг ҳосил бўлиши ташқи муҳитнинг ёмонлашуви ва экологик муҳитнинг бузилиши билан янада кўпайиб бормоқда.

Дори моддалари ва бошқа табиатли ксенобиотиклар биотрансформацияси натижасида ҳосил бўлган моддаларга нисбатан захарлироқ бўлиши ҳам мумкин. Масалан, амидопирин диметилнитрозаминга, лидокаин эса ксилдид моноэтилглицинга (глицин талваса қақирини хусусиятига эга) ҳосил бўлиши мумкин.

Зжадвалда баъзи дори моддаларни мацияси натижасида ҳосил бўлган фаол метаболитиклар қатори келтирилган.

Кеенобиотиклар ўзгаришининг биринчи фазаси носинтетик, II фазаси эса синтетик жараён ҳисобланади.

Носинтетик жараёнлар икки гуруҳга: эндоплазматик ретикулумда кечадиган (яъни микросомал) ферментлар таъсирида кечадиган; иккинчи гуруҳ носинтетик жараёнлар микросомал ферментлари иштирокисиз кечадиган реакциялар. Бу иккала жараён натижасида ксенобиотик молекуласи махсус (специфик) ўзгаришларга учрайди, бунинг натижасида фаол гуруҳлар ҳосил бўлади, натижада модданинг сувда эрувчанлиги ошади.

Носинтетик реакцияларга оксидланишқайтарилиш ва гидролиз жараёнлари киради.

Организмда оксидланиш реакцияси асосий энергия манбаи бўлиб, бу энергия организмда органик молекулаларнинг парчаланишидан ҳосил бўлади.

Қайтарилиш, айниқса гидролизланиш реакциялари ҳам ксенобиотикларнинг метаболизмида катта аҳамият касб этади. Гидролизланиш жараёни ичак тизилмаси, жигар, буйракларда ва қон плазмасида турли ферментлар иштирокида боради. Бу далилни дори ишлаб чиқаришда эътиборга олинади. Масалан, ичишга бериладиган левомецетин фаолликка эга эмас, ичакдаги липаза ёрдамида фаол микробга қарши таъсири бўлган моддага

айланади.

Иккинчи типдаги реакциялар (синтетик тип) асосида дори моддаларининг эндоген моддалар (глюкурон кислота, сульфат, глицин, глутатион, метил гуруҳлари ва сув), эндоген субстратлар билан бирикиши (конъюгацияланиши) ётади. Ацетилланиш ва метилланиш реакциялари гидроксил, карбоксил, амин, эпоксид ва бошқа фаол гуруҳлар иштирокида кетади, натижада дори молекуласи сувда эрувчан кўринишга ўтади ва организмдан чиқиб кетади.

Дарҳақиқат, биотрансформациянинг II фазаси натижасида нофаол моддалар ҳосил бўлади, шунинг учун ҳам синтетик жараён ксенобиотикларни заҳарсизлантириш реакцияси ҳисобланади.

Куйида дори моддаларининг синтетик реакциялари турлари келтирилган:

1. Глюкурон кислота қолдиғи билан конъюгацияга учрайди: аспирин, морфин, парацетамол, налорфин ва сульфаниламидлар.

5. Парацетамол, морфин, изадрин, салициламидлар сульфатлар билан конъюгацияланади.

3. Аминокислоталар, салицилат ва никотин кислоталари глицил билан, изоникотин кислота глутатион билан, парацетамол глутамин билан конъюгациялананади.

Ацетилланиш — новокаинамид, сульфаниламидлар. Метилланиш — нордреналин, гистамин, никотин кислотаси, тиоурацил.

Дориларнинг метаболизми кўпроқ жигарда, камроқ буйракда, мушакларда, ичак деворида, тери ва ўпкада кечади. Қисман дорилар қонда ҳам метаболизмга учрайди. 1,73 м² сатҳга эга бўлган терида (оғирлиги эса 4 кг га яқин) юқорида санаб ўтилган метаболизм жараёнлари, айниқса дорилар терига суртилган вақтда кузатилиши мумкин.

Ичакда ҳам юқорида айтиб ўтилган носинтетик ва синтетик метаболизм жараёнлари ичак ферментлари ва микрофлора иштирокида кечади.

Ичак ферментлари гидролиз ва конъюгация жараён

ларини кучайтириши мумкин. Масалан, изадрин ичилганда ичакда сульфат билан конъюгацияга учрайди ва фаолсизлантирилади, шу сабабли уни тил остига берилади. Гидрализин — синтетик йўл билан ичакда биотрансформацияга учрайди. Баъзи бир дорилар ичак ширасидаги носпецифик ферментлар, масалан, пенициллин, аминазин, метотрексат, леводопа, допаминларнинг ичакдаги биотрансформацияси эса ичак таёқчаси ажратадиган ферментлар ёрдамида кечади.

Дориларнинг кўпроқ (50—55%) жигарда метаболизмга учрайдиган (алпренолол, лабеталол, этмозин, верапамил, морфин, фенацетин, кортизон, аминазин, изадрин, метапролол, салициламид, импрамин, органик нитритлар, лидокаин, резерпин, окспренолол, метилтестостерон, альдостерон, пентазоцин, пропранолол, гидрализин, нортриптилин, аспирин) ва ўзгармаган кўринишда сийдик ва ахлат билан чиқиб кетадиган гуруҳларга бўлиш мумкин.

Жигарда метаболизмга учрайдиган дориларни икки гуруҳга: жигар клиренси юқори ва паст бўлган дориларга бўлиш мумкин.

Биринчи гуруҳдаги дорилар учун юқори даражада қондан сўрилиш (экстракция) қобилияти бўлган дорилар бўлиб, уларнинг бу хусусияти уларнинг биотрансформациясида иштирок этувчи фермент тизилмаларининг кучли фаолликка эга эканлиги билан тушунтирилади. Бу дориларнинг жигар клиренси жигарнинг қон билан алминланишига (яъни жигардан оқиб ўтаётган қон миқдorigа) боғлиқ.

Иккинчи гуруҳдаги дорилар биотрансформациясида иштирок этувчи фермент тизилмалари ҳажми катта эмас, шу сабабли уларнинг жигар клиренси жигардан оқиб ўтаётган қон миқдorigа эмас, балки ферментлар фаолиятига ва қон плазмаеи оксиллари билан боғланиш даражасига боғлиқ. Бир хил фермент ҳажмига эга, бироқ қон оксиллари билан кучли боғланган дифенин; хинидан, толбутамид, қон оксиллари билан кам боғланган теофиллин, парацетамолга нисбатан кам клиренсга эга бўлади.

Дориларнинг жигар клиренсига караб фарқлаш, ОРИЗ орқали берилётган дорининг биологик ўзлаштирилишини билишда катта аҳамиятга эга. Дорилар ичилганда ингичка ичакдан сўрилиб дарвоза вена тизилмасига тушади, жигар орқали ўтиб, сўнгра катта қон айланиш тизилмасига тушади. Жигар клиренси юқори бўлган кучли экстракцияга учрайдиган дорилар жигардан бирламчи ўтиш вақтида кўпроқ метаболизмга (ичилган дори миқдорининг 70—80 фоизи) учрайди, бу ҳодисани «пресистем элиминация» ёки бирламчи ўтиш давридаги метаболизмга учраш ҳодисаси деб юритилади.

Бу ҳодиса натижасида ичилган дориларнинг биологик ўзлаштирилиши камаяди (дори қарийб 100 фоиз сўрилса ҳам).

Дориларнинг юборилаётган миқдори ортиши билан фермент тизилмаси ҳажми камаяди (ферментларни дорилар билан тўйиниши ҳисобига). Бунинг натижасида дорининг биологик ўзлаштирилиши ортиши мумкин. Иккинчи гуруҳдаги дорилар учун пресистем метаболизм характерли эмас, яъни улар жигар орқали ўтаётганда биотрансформацияга учрамайди. Жигарда биотрансформацияга учраш йўли билан чиқариладиган дорилар 4жадвалда келтирилган.

Пресистем метаболизмга учраши натижасида дорилар биологик ўзлаштирилишининг камайиши ичишга тавсия этиладиган дорилар миқдорини венага юборгандагига нисбатан кўпайтиришни тақозо қилади (масалан, верапамил, пропраналол). Дори пресистем метаболизмга учраб фаол метаболитлар ҳосил қилса, дори миқдорини кўпайтириш шарт эмас. Дориларнинг пресистем элиминация ҳодисаси, нофаол доридан фаол метаболит олиш мақсадида махсус ишлатилиши мумкин (ишлатилаётган интакт (натив) дорилар кимёвий жиҳатдан беқарор ва ошқозоничак тизилмасидан ёмон сўрилган ҳолатларда). Бу ҳодиса ошқозоничак тизилмасидан сўрилмайдиган антибиотикларни ишлатишда «пропрепаратлар» номи билан юритилади.

Дорилар биотрансформациясига беморнинг ёши, жинси, овқатланиш характери, кўшилиб келгап касалликлар, ташқи муҳит омиллари таъсир қилади. Асосий биотрансформация кечадиган аъзо жигар фаолиятининг бузилиши натижасида дорилар фармакокинетикаси ўзгаради.

Кўп дорилар жигарда кечаётган биотрансформация жараёнини камайитириши (ингибиция) ёки кучайтириши (индукция) мумкин. Баъзи дорилар (бутадиион, мепробамат, толбутамид, фенобарбитал, гексобарбитал ва бошқа барбитуратлар) аутоиндукторлар, яъни ўз метаболизмини кучайтириши ёки, аксинча, камайитириши (верапамил, пропраналол) мумкин.

Никотин (чекиш) цитохром 450 тизилмаси оксидаза ферментлари фаолиятини кучайтирганлиги сабабли фенацетин, теофиллин каби дорилар биотрансформациясини кучайтиради.

Жигарда кечаётган дорилар биотрансформациясини сусайтирувчи сабаблардан қатъи назар дориларнинг ярим чиқарилиш вақтининг узайиши ва қондаги миқдорининг ортиши билан характерланади (айниқса дори узоқ ишлатилганда). Теофиллин, оксазепам, верапамил, этмозин, левомецетин — жигарда биотрансформацияга учрайдиган дориларнинг фармакокинетикасига таъсири аниқланган. Жигар циррози, гепатитларда жигар ҳужайралари (гепатоцитлар) ва қон айланишининг ҳам бузилганлиги сабабли жигар клиренси юқори бўлган дориларнинг фармакокинетикаси ва биологик ўзлаштирилиши ҳам ўзгаради. Жигар циррозида бу дориларнинг биологик ўзлаштирилиши ортади, бунинг сабаби, биринчидан, улар метаболизмининг камайиши бўлса, иккинчидан портакавал анастомоз орқали бу дориларнинг кўп қисми жигарга тушмай тўғридантўғри катта қон айланиш тизимига тушиши мумкин. Жигар клиренси юқори бўлган дорилар венага юборилганда ҳам уларнинг метаболизми камаяди, бироқ бу камайишининг катталиги ўзгарувчан, чунки бу дориларнинг метаболизми жигарда қон айланишининг аҳволига боғлиқ бўлади.

Жигар клиренси юқори бўлган дорилар венага юборилганда ҳам уларнинг метаболизми камаяди, бироқ бу камайишнинг катталиги ўзгарувчан, чунки бу дориларнинг метаболизми жигарда қон айланишининг аҳволига боғлиқ бўлади.

Жигар клиренси кам бўлган теофиллин ва диазепам ҳам жигар циррозида ўз метаболизмини ўзгартиради (гепатоцитлар фаолиятининг бузилиши сабабли). Оғир жигар циррозида қонда альбуминлар миқдорининг камайиши сабабли кислотали характерга эга бўлган дорилар (альбуминлар билан боғланадиган) фенитион ва толбутамид метаболизмини ўзгартиради, яъни қонда уларнинг боғланмаган миқдори ортиши мумкин.

Ўшарда жигар клиренси юқори бўлган дориларнинг жигар касалликларида фармакокинетик кўрсаткичларининг ўзгаришлари келтирилган.

Жигар касалликларида дорилар клиренси камаяди, ярим чиқарилиш даври эса ортади, бунга жигарда қон айланиши ва дорилар экстракциясининг бузилиши сабаб бўлади. Дориларнинг жигар экстракциясининг бузилиши; а) жигар тўқималари фаоллигининг камайиши; б) жигар тўқималари томонидан дорининг тутиб қолиниши боғланиши ва бузилиши; в) дори моддаларининг қон плазмаси оқсиллари билан боғланишининг камайиши билан боғлиқ бўлади.

Жигар фаолияти бузилганда дориларнинг марказий асаб тизилмасига заҳарловчи таъсири ортади. Жигарбуйрак синдроми дорилар метаболизмига ва уларнинг чиқарилишига ҳам ёмон таъсир қилади. Шу сабабли жигар касалликларида барбитуратлар, наркотик анальгетиклар, МАО ингибиторлари, фенотиазинлар, андроген стероидлар умуман тавсия этилмайди ёки эҳтиётлик билан тайинланади.

ДОРИЛАРНИНГ ЧИҚИБ КЕТИШИ (ЭКСКРЕЦИЯ)

Дорилар элиминацияси (чиқиб кетиши) кўрсаткичи умумий (плазма) клиренс ҳисобланади. Умумий клиренс - вақт бирлиги ичида доридан (дори метаболитларидан) бутунлай тозаланадиган плазма (зардоб) шартли ҳажмига тенг.

Элиминациянинг асосий йўли метаболизм ва экскреция ҳисобланади.

Дорилар метаболизм натижасида бошқа кимёвий моддага айланади ва организмдан чиқариб юборилади.

Буйрак экскрецияси дори ва дори метаболитлари, буйрак коптокчалар фильтрацияси (пассив жараён) ва каналчалар секрецияси (фаол жараён бўлиб, ферментлар иштирокида кечади) ёрдамида дори метаболитлари қондан чиқарилади ва каналчалар реабсорбцияси натижасида дорилар ёки дори метаболитларининг бир қисми қонга қайта сўрилади.

Коптокчалар фильтрацияси жараёни давомида қон плазмасидаги эркин (соф) кўринишдаги 5000 D молекула оғирлигига эга бўлган моддалар бирламчи сийдикка ўтади. Бу жараён энергия сарфи билан кечади: Фильтрация жараёни куйидагиларга боғлиқ:

1. Ҳужайра метаболизмига ва энергия баланси ҳолатига.

2. Дори моддаларининг энергия мувозанати таъсирига.

3. Ташувчи транспорт тизилманинг чиқиб кетувчи дори билан тўйинишига ва бошқа нарсалар билан қарамақарши ўзаро таъсирига боғлиқ.

Яхши ионланадиган кучсиз кислоталар ва ишқорлар яхши секрецияга учрайди.

Қайта сўрилиш дистал каналчаларда оддий диффузия миқдор (концентрация) градиенти асосида кечади. Ионланмаган ва мойда эрувчан моддалар қайта яхши сўрилади.

Аминокислоталар, глюкоза, аскорбин кислотаси, сийдик кислотаси ва бошқа сувда эрувчан моддаларни бирламчи сийдикдан қонга ташлайдиган махсус тизилма ҳам ишлайди. Бу моддалар сийдик билан чиқариб юборилади.

Дори ва дори метаболитларининг сийдикбилан чиқиб кетиш тезлиги фильтрация, секреция ва реабсорбция жараёнларининг тезлиги билан ифодаланади. Сон жиҳатдан чиқиб кетиш тезлиги буйрак клиренси билан ифодаланади, бу эса ўз навбатида вақт ичида дори моддасидан (метаболитдан) бутунлай тозаланган (1 ёки мл лардаги) қон плазмаси (зардоби) миқдorigа тенг.

Ионланган ва сувда эрувчан моддаларнинг мойда эрувчан моддаларга нисбатан буйрак клиренси юқори, шу сабабли биринчи гуруҳга кирувчи дорилар буйраклар орқали тез чиқиб кетади, липофил моддалар эса буйракларда қайта яхши сўрилганлиги сабабли узоқ ва секинлик билан чиқиб кетади.

Кучсиз кислота ва ишқорий муҳитга эга бўлган дори моддаларининг ионланиш даражаси сийдикнинг кисло тали муҳитига боғлиқлиги билан ифодаланади ва уларнинг буйрак клиренси сийдик рН ига боғлиқ бўлади, кучсиз ишқор муҳитига эга бўлган дори моддалари ($pK_a = 7,5-10$) сийдикнинг кислотали муҳитида яхши ионланади, қайта кам сўрилади ва тез чиқарилади. Кучсиз кислоталар ($pK_a = 3-7,5$) сийдикнинг нейтрал ёки кислотали муҳитида яхши ионланади ва бу муҳитда уларнинг чиқиб кетиши тезлашади. Сийдик муҳитининг у ёки бу томонга ўзгариши дориларнинг чиқишини тезлаштирқши ёки секинлаштириши мумкин.

Баъзи бир дорилар қон ва сийдик муҳитини (рН) ўзгартириши мумкин. Масалан, аммоний хлорид, аскорбин кислотаси, ацетилсалицил кислотаси ва бошқа салицилатлар сийдик муҳитини кислотали томонга, диакарб, антацид моддалар: натрий бикарбонат (сода), тиазид сийдик ҳайдовчилар, аксинча, сийдикни ишқорлайди. Бу дориларнинг ўзаро таъсир қилиш йўли бўлиб, дориларни кўшиб ишлатилганда буни ҳисобга олиш керак бўлади.

Кучли кислоталар ($pK_a > 2$) ва кучли ишқорлар ($pK_a < 12$) бирламчи сийдикда яхши ионланади ва уларнинг клиренси сийдик рНига боғлиқ бўлмайди.

Беморнинг ёши дориларнинг буйрак экскрециясига таъсир қилади. Масалан, буйрак каналчалари орқали ажраладиган дориларнинг чиқиб кетиши қарияларда кам сезиларли бўлади (новокаинамид, клофибрат, пенициллинлар, метилдофа). Юқори молекулали юрак гликозидлари — коптокчалар филтрацияси орқали ажралаш тезлиги камаяди. Болаларда, айниқса чақалоқлик даврида дориларнинг буйраклар орқали чиқарилиши катталарга нисбатан секин боради, шу сабабли болаларга дори танлашда буни эътиборга олиш керак бўлади.

Буйрак етишмовчилиги бор беморларда қуйидаги ҳодисалар содир бўлади:

1. Буйрак коптокчалари филтрацияси, каналчалар реабсорбциясининг камайиши сабабли дорилар организмда тутилиб қолиб, қонда уларнинг миқдорини кўпайтиради.

2. Буйрак етишмовчилиги бор беморларда асосий тизилмадар фаолиятининг бузилиши сабабли дорилар ёки улар метаболитларнинг захарлилиги ортади.

3. Буйрак етишмовчилигида дорилар метаболизмининг бузилиши уларнинг чиқиб кетиши сусайишига олиб келади.

4. Дориларнинг оксил билан боғланишининг камайгаилиги сабабли қонда дорининг соф ҳолдаги миқдори кўпаяди ва шу сабабли, бу беморларга дорининг бир марталик миқдори камайтиради ёки киритиш интер» вали (оралиқ вақти) узайтиради.

Юқоридаги сабабларнинг йиғиндиси буйрак етишмовчилиги бор беморларда дориларнинг (захарловчи) таъсирини кучайтиради.

Амалиётда буйрак етишмовчилиги бор беморларга дориларни киритиш ва миқдорлаш тартибини коррекция қилиш мақсадида номограммалардан фойдаланилади. Номограммаларда қон зардобдаги креатинин миқдоридан келиб чиқиб, бемор тана оғирлиги ва бўйи ўлчамига қараб креатинин клиренси аниқланади. Беморнинг креатинин клиренси даражасига қараб, беморга берилаётган дори клиренсини аниқласа бўлади. Буйрак етишмовчилигини эътиборга олмаслик дорилар тўпланиши натижасида уларнинг салбий таъсирининг кучайишига олиб келиши мумкин.

Буйрак етишмовчилиги билан кечаётган касалликда гемодиализ ёки перитонеал диализ ўтказилаётган беморларда дориларни миқдорлаш тартиби қийин масала ҳисобланади. Диализ натижасида киритилаётган дориларнинг бир қисми чиқиб кетади, бу эса уларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари ўзгаришига олиб келади. Масалан, буйрак етишмовчилигининг оғир кўринишида салицилат кислотасини ярим чиқиб кетиш вақти

2-3соатдан, диализ натижасида 4 соатгача; фенобарбиталники-115 соатдан 8 соатгача камаяди.

Дориларнинг физик-кимёвий хоссаларини ва фармакокинетик хусусиятларини билиб, уларни диализ даврида чиқиб кетиш тезлиги ҳақида мулоҳаза юритиш мумкин. Қичик молекула оғирлигига (молекула оғирлиги 500D) эга бўлган дорилар диализ мембранасидан яхши ўтса, юқори молекулали дорилар (гепарин – 6000-20000D яқин), ванкомицин (молекуляр оғирлиги -3300D) кам ўтади.

Сувда эрувчан дорилар яхши, мойда эрувчан ва таркалиш ҳажми катта бўлган моддалар (масалан, дигоксин-600 л) ёмон диализланади, чунки дорининг кўп қисми тўқималарда тарқалган бўлади. Оксил билан боғланган моддалар ёмон диализланади.

Буйрак етишмовчилиги натижасида оксил сифати, синтезининг бузилиши ва турли эндоген метаболитлар билан оксилнинг бирикиши ҳисобига дори моддаларининг оксил билан боғланиши камайиши мумкин, бу дорилар жигар клиренсининг кўпайишига олиб келиши мумкин, чунки гемодиализ жигар қон айланишини яхшилади.

Аминогликозидлар, пенициллинлар, теofilлин, изониазид ва кўпгина бошқа дориларнинг гемодиализ жараёнида организмдан яхши чиқарилиши маълум.

Дориларнинг сафро (ўт) суюқлиги билан чиқиб кетиши. Молекулалар оғирлиги 300 дан кам бўлмаган мойда эрувчи кўпгина дорилар гепатоцитлар қобиғи орқали оддий диффузия йўли билан организмдан чиқарилиши мумкин. Дориларнинг сафродаги миқдори қон плазмасидаги миқдорига тенг бўлади. Дориларнинг фаол транспорт йўли билан жигар орқали чиқишида глутатион-S-трансфераза катта аҳамият касб этади. Дориларнинг сувда эрувчи метаболитлари (конъюгатлари) қон плазмасидан сафрога фаол ўта олади.

Дорилар молекуляр оғирлигининг ортиши ва уларнинг оксиллар билан боғланиши уларнинг сафро (ўт) суюқлиги билан чиқиб кетишига монелик қиладиган омиллар ҳисобланмайди, чунки кўп дорилар учун бу йўл асосий чиқиб кетиш йўли ҳисобланмайди. Шу билан бир вақтда дориларнинг (ампициллин, рифампицин) сафро билан кўпроқ чиқиб кетиши бу дориларнинг сафро (ўт) суюқлигида миқдорининг юқори бўлиши, бу дориларни ўт йўллари касалликларида самарали ишлатишга имкон беради. Дориларнинг физиккимёвий хоссалари, ўпка вентиляцияси ва қон айланиши, дориларнинг қонда ва тўқималарда эрувчанлиги каби омиллар (газсимон оғриқ қолдирувчилар, аммоний хлорид, йодидлар, камфора, кумаринлар, эфир мойлари, этанол) дориларнинг нафас йўллари орқали чиқиб кетишини белгилайди. Этанолнинг 90 фоизи жигарда оксидланади, қисман ўпка орқали чиқарилади. Чиқарилаётган ҳаво таркибидаги этанолнинг миқдори унинг қон плазмасидаги миқдори билан яхши корреляцияда бўлади, бу амалий аҳамиятга эга.

Дориларнинг она сути билан ажралиб чиқиши. Дориларнинг кўкрак сути орқали чиқиб кетиши амалий аҳамият касб этмасада, бироқ кўпроқ сут билан эмизиш Даврида бунини ҳисобга олиш керак бўлади, чунки сут таркибидаги дори миқдори она қони плазмасидаги миқдорига тенг ёки юқори бўлиши мумкин.

Дориларнинг чақалоқ организмга ўтадиган қисми уларнинг физиккимёвий хоссаларига, унинг оксил билан боғланиши, киритиш режасига (миқдори, киритиш оралиғига ва киритиш йўлига) боғлиқ бўлади. Оксил билан яхши боғланадиган дорилар она қон плазмасида, мойда эрувчилари эса она сути таркибида (масалан, барбитулатлар) яхши тўпланади. Она сутида теofilлин она қон плазмасидаги миқдорнинг 70 фоизига яқин, левомецетин -50 фоиз, пенициллин ва цефалоспоринлар эса 20 фоизини ташкил қилади. Эритромицин, тетрациклинлар, сульфаниламидлар, литий, мепробамат, аспирин, тербуталин она сутида яхши тўпланади.

Она сутидаги дориларнинг оз миқдори ҳам чақалоқда турли аллергиялик белгиларни чақиришини эсда тутиш керак.

Она сути билан чақалоққа ўтган кўпгина дорилар бола учун хавф туғдирмасада, қуйидаги дори (литий, ўсмага қарши дорилар, изониазид, левомецетин, цитостатиклар,

радиоактив ташхис) моддалари ишлатилганда бэлани эмизишни вақтинча тўхтатиш тавсия этилади.

Дориларнинг сўлак билан ажралиши. Дорилар ёки дори метаболитлари сўлак орқали пассив диффузия йўли билан ажралиб чиқади. Уларнинг чиқиб кетиш тезлиги дорининг плазма оқсили билан боғланиши ҳамда сўлак рНига, дорини мойларда эрувчанлиги варкага боғлиқ. Дориларнинг сўлак билан ажралиш қобилияти жуда ўзгарувчан бўлганлиги сабабли бу йўл амалий аҳамият касб этмайди. Бироқ рКа7 га яқин бўлган (антипирин) етарли миқдорда сўлак билан ажралганлиги учун уни жигар оксидазалари фаоллигини аниқлаш мақсадида ишлатилади.

Бошқа йўллар (тер орқали, кўз ёши билан, вагинал суюқлик билан) ва бошқалар амалий жиҳатдан аҳамиятли эмас.