Ю М. МАМАДОВ, М. А. ХЎЖАМБЕРДЙЕВ, Б. Ю. МАМАТОВ

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ

Узбекистон Республикаси Олий ва ўрта
махсус таълим вазирлиги тиббиёт институтларининг
талабалари учун дарслик сифатида рухсат этган

ҚАЙТА ИШЛАНГАН ВА ТЎЛДИРИЛГАН
II НАШРИ

ТОШКЕНТ
АВУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ
ТИББИЁТ НАШРИЁТИ
2003

Ю. М. Мамадов, М. А. Хўжамбердиев, &. tO. Маматбё

Тиббиёт институтларининг даволаш ва педиатрия куллиётлари талабалари ва амалиёт врачлари учун

Тақризчилар: А. В. Ёқубов — II ТошДавТИ клиник фармакология кафедраси мудири, т. ф. д., И. Р. Мавлонов — I ТошДавТИ клиник фармакология кафедраси мудири, т. ф. д., проф.

Китобда клиник фармакологиянинг умумий ва хусусий қисми (дориларнинг фармакодинамикаси, фармакокинетикаси, ўзаро таъсири, салбий таъсирлари, ишлатилиши, миқдорлаш, киритиш йўллари ва тартиби, болаларда, қарияларда дориларни ишлатишнинг ўзига хос кўпгина томонлари) ёритилган.

Самарали, хавфсиз, индивидуал фармакотерапия масалалари, даволаш жараёнининг, самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш каби, умумий амалиёт врачи учун долзарб масалалар ёритилган.

Дарслик тиббиёт институтлари даволаш ва педиатрия куллиётлари талабалари ҳамда врачлар учун мўлжалланган.

м 410703000049
М 354(04)—2003

ISBN 56380203300

D Мамадов Ю. М., Хўжамбердиев М. А,, Маматов Б. Ю., 2003 йил.

«Виз ўз истеъдодли, фидоий болаларимиз,

фарзандларимизга билим ва касб чўққиларини забт этиши учун қанот беришимиз керак».

(Ислом Каримов)

СЎЗ БОШИ

Клиник фармакологиянинг бош мақсади талабанй ва врачни самарали, хавфсиз, индивидуал фармакотерапияни ўтказишни ўргатишга қаратилган.

Тиббиётнинг турли соҳаларида беморни даволаётган врач юқоридаги мақсадга фақат дориларнинг клиник ва фармакологик тавсифини билгандагина эришиши мумкин.

Дарслик Олий ва ўрта махсус таълим ва Соғлиқни сақлаш Вазирликлари томонидан умумий амалиёт врачлари тайёрлаш учун тасдиқланган (2002) дастур асосида ёзилди.

Клиник фармакологияни ўқитиш учун дастурда ажратилган соатлар чегараланганлиги сабабли китобда онкология, эндокринология, дерматовенерология, психиатрияда ишлатиладиган дорилар махсус ёритилмади. Шу билан бирга китобда юқоридаги дастурда кўзда тутилмаган янги дорилар ёритилди.

Қитобни ёзишда чет элларда ва Узбекистонда клиник фармакологияни ўқитишда амалда ишлатилаётган монографиялар, қўлланмалардан фойдаланилди.

Китоб талаба ва амалиёт врачи учун фармакологиядан олган билимини амалиётда қўлланиш, беморни даволашдек долзарб масалага, яъни фармакотерапияга эмпирик эмас, аксинча илмий ёндошишга кўмаклашади. Дарслик ҳажмининг чегаралангашшги ва ундан фойдаланиш қулай бўлиши учун материал аниқ беморга ишлатиш схемаси асосида ёзилди.

Кўп йиллик иш тажрибамиздан келиб чиқиб, талабаларга ва врачларга кўмаклашиш мақсадида китобга клиник рецептурадан намуналар, дорилардан заҳарланишда ёрдам кўрсатишда қўл келадиган керакли материаллар илова сифатида киритилди.

Қитоб клиник фармакологиядан биринчи ўқув адабиёти эканлигини кўзда тутиб, ундаги камчиликлар ва нуқсонлар ҳақида билдирилган фикрларни бажонидил қабул қиламиз ва уни такомиллаштириш устидаги кейинги ишларимизда бартараф этишга ҳаракат қиламиз.

Муаллифлар

«Noli Nocere» — Зиен етказма
(Гиппократ)

МУҚАДДИМА

«Таълим тўғрисида» (1997) ва «Кадрлар тайёрлаш Миллий дастури»да (1997) белгиланган вазифалардан келиб чиқиб ҳамда Вазирлар Маҳкамасининг «Узлуксиз таълим тизимини дарсликлар ва ўқув адабиётлари билан таъминлашни такомиллаштириш тўғрисида»ги Қарорини бажариш мақсадида замон талабига жавоб берадиган рақобатдош, юксак маънавий ва аҳлоқий талабларга жавоб берувчи мутахассис тайёрлашга имкон берадиган ўқув адабиётларини яратиш долзарб масала бўлиб қолади.

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. Лепахин, К. М. Лакин, Ю. Д. Игнатьев, Ю. Б. Белоусов, Н. В.Маркова, В. А. Гусель, И. Б. Михайлов, К. Н. Лоуренцларнинг, республикамизда И. К. Комилов, Қ. Н. Нажмитдинов, С. С. Азизова, Р. Н. Иноғомов ва бошқаларнинг фармакология ва фармакотерапия соҳасидагй "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 кири'тиш мумкин.

Клиник фармакология — аниқ касаллик ёки синдром билан оғриган беморга дорининг клийик ва фармакологик тавсифидаи 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 олинадиган 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 аҳволидан 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.

I ҚИСМ.
КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ УМУМИЙ ҚОНУНИЯТЛАРИ
I боб. ФАРМАКОДИНАМИКА.

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 қўзғатувчи дориларда ҳам кузатилади.

Шу сабабли, дори моддаларининг киритилаётган миқдори ортиши билан уларнинг клиник самарадорлиги ва айни вактда 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 килиб, шу қурилмаларга хос самара чакириш қобилияти «ички фаоллик» деб номланади. Сезувчи қурилмаларга «аффинитет»лик ва «ички фаоллиюжа 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 оқсил табиатли макромолекулалар ҳисобланади. Нейромедиаторлар билан ўзаро таъсир қиладиган қурилмалар улар билан, яъни нейромедиаторлар билан боғланадиган ҳужайра ташқарисига қараган гидрофил молекула лигандларини саклайди. Гормонлар (стероид, тироксин) ни сезувчи қурилмалар ҳужайра мембранаси ичига очиладиган гормонлар билан комплекс ҳосил қиладиган харакатдаги (яъни енгил ҳужайра ичига гормон чикарувчи) гидрофоб

лигандлар сақлайди.

Қурилмаларнинг асосий қисми ҳужайра мембранаси ташқарисида ва ички қобиғида ва ҳужайра органеллаларида жойлашган. Дорилар таъсир қиладиган асосий нуқтаси медиаторлар ва гормонал қурилмалар, Na^+/K^+— АТФаза насоси, ҳужайра 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 таъсирига боғлиқ. Бу боғланиш мураккаб жараёнбўлиб, 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 заҳарланишга 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 тенгламаси билан ифодалаш мумкин, яъни фармакологик жавоб дорилар билан банд қшшнган 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 аҳволи, 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 доринг берган самараси асосий таъсир, қолган таъсирлари эса иккинчи

даражали таъсири ҳисобланади. Дориларнинг кейинги таъсири организмнинг функционал бузшшшларига сабаб бўлса, доринг бу таъсири салбий таъсир (Ст) дейилади. Шундан келиб чиқиб, доринг Ст ини, доринг 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 таъсирига 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 бета$_г$адреноқурилмаларни фалажласа, салбутамол эса бета$_2$адреноқурилмаларни танлаб (селектив) қўзғатади.

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.

Доринг танлаб таъсири (селективлиги) доринг эффектор тўқимада тўпланиш даражаси (бу эса доринг физиккимёвий хоссалари билан аниқланади) ва тўқимага ўхшашлигига (яъни мембраналар тузилиши, назорат қилинишининг ўзига хослиги, ҳужайра 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 доринг яширин таъсир даври уни танлашда амалий аҳамият касб этади; доринг яширин таъсир даври дақиқаларда (масалан, тил остига қўйиладиган нитроглицерин шакллари), кунлар ёки ойларда (верошпирон, кризанол) бўлиши мумкин.

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

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

Дори самарасининг кучи ва давомийлиги биринчидан, доринг киритиш тезлиги ва

рецептор қурилмалари билан ўзаро бирикиш 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 натижасрда 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 заминида турли механизмлар ётишини ҳисобга олиш катта амалий аҳамиятга эга.

II боб. ДОРИЛАР ФАРМАКОКИНЕТИКАСИНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

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 миқдорига боглиқ бўлиб, бу миқдорни организмда аниқлаш мураккаб

жараёндир, амалда уни аниқлаб бўлмайди. Шу сабабли амалда дорининг миқдорини биосуюқликлар (қон, қон плазмаси, зардоби, сўлак, сийдик) да аниқланади, чунки дорининг киритилаётган миқдорига нисбатан унинг қондаги миқдори ва дорининг фармакологик самараси орасида коррелятив боғлиқлик борлиги аниқланган.

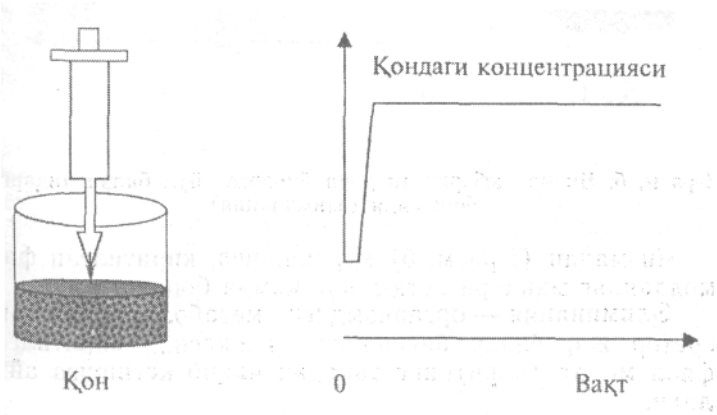
Дориларнинг қондаги микдори кўпроқ уларнинг организмда тарқалиши ва чиқиб кетишига боғлиқ жараёндир.

2.1. ДОРИЛАРНИНГ ФАРМАКОКИНЕТИК КЎРСАТКИЧЛАРИ

Дориларни биосуюқликларда аниқлаш доринг қонга тушиши ва чиқиб кетиши ҳақида маълумот беради. Дориларнинг қон плазмасидаги миқдори суюқлик ва газсуюқлик, 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 доринг қон плазмасидаги миқдори (тегишли бирликларда) жойлаштирилади.

Доринг 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

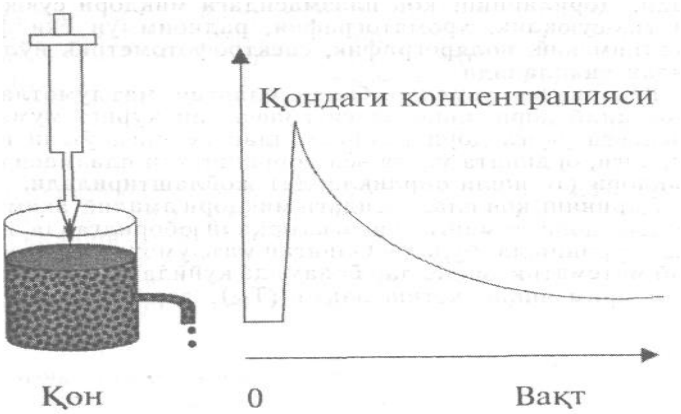


1расм, а. Ведага юборилган дориаинг тарқаяиш Ёа чиқиб ке^йШ моделлари (чизмаси) келтйриЛган

(Cl), тарқалиш ҳажми (Vd), бир меъёрдаги МиҚДОр (Css), биологик ўзлаштирилиши (F) аниқланади.

Дориларнинг организмдаги динамикасини математик йўл билан ифодалашда организм битта ёки бир неча камера (компартамент) лардан ташкил топган деб (papas қилинади. Юборилган дори камераларга дори юборилган жойдан тўғридантўғри тушиш йўли билан ёки бир камерадан иккинчисига ўтиш йўли билан тарқалади.

Дори моддаси қонга тушади, қон оқсиллари билан бутунлай бирикади, метаболизм (биотрансформация) га учрамайди ва чиқиб кетмайди. Бу шароитда доринг қондаги миқдори тезликда юқори даражага кўтарилади ва узоқ вақт бир хилда сақланиб қолади (1расм, а).

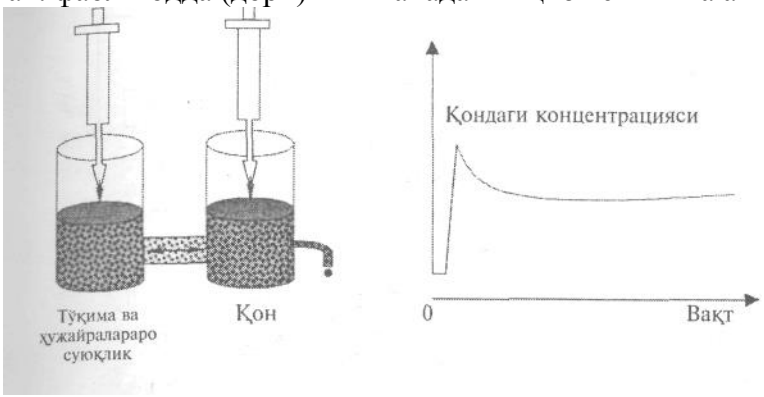


1расм, б. Чизма юборилган дори бирорта йўл билан чиқарила бошлайди (элиминация)

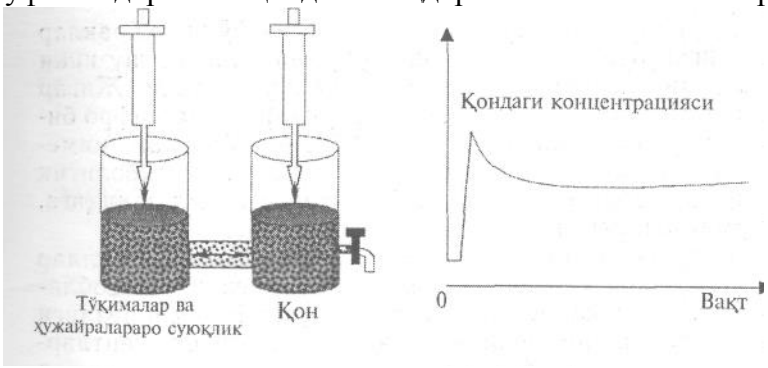
Чизмадан (1расм, б) кўринишича, киритилган фаол модданинг миқдори астасекин

камая боради.

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



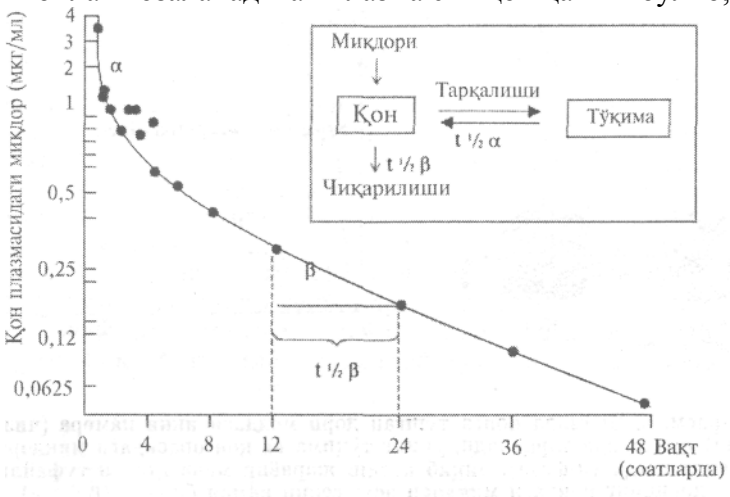
1расм, в. Чизмада қонга тутган дори моддаси икки камера (чизма) оралигида тарқалади, унинг туқима ва қон орасидаги миқдори тенглашади (афаза), чиқиб кетиш жараёни мавжудлиги туфайли дорининг қондаги миқдори астасекин камая боради (рфаза).



1расм, г. Дори моддаси иккй камера орасйда ТарқалаДи ва чйҚарила бошлайди. Аввалига доринг қондаги миқдори энг юқори даражага кўтарилади, сўнгра эса қондаги ва қон томирлари ташқарисидаги суюқлик ва тўқималарда тенглашади(афаза), кейин эса оекинлик билан (рфаза) чиқарила бошлайди.

2расмда дорилар венага (диазепам 25 мг/кг) бир марта юборилганда кинетикасининг яримлогарифмик шакли келтирилган.

Умумий клиренс (CL) — вақт ичида жигар, буйраклар, ўпкалар ёки биотрансформация йўли билан тозаланадиган плазма ёки қон ҳажми бўлиб, мл/дақ. да ифода



2расм. Венага (диазепам 25 мг/кг) юборнлганда дорйларнинг қон плазмасидаги миқдорий ўзгариши

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 клиренси600 мл/дақ, метаболитик клиренси 200 мл/дақ, сафро клиренси10 мл/дақиқага, умумий клиренси — 810 мл/дақиқага тенг.

Қлиренсни 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 (юрак 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^ =

AUG
= Vd
0,693

Vd — тарқалиш ҳажми, D — дори миқдори, AUC • концентрация остидаги майдонвақт, T'/a — доршшнг ярим чиқарйлиш даври.

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

(D сақ) =CLxGsS

Css — бир меъёрдаги миқдор.

D сақ. турувчи миқдор.

CL — умумий клиренс

Дориларнинг тарқалиш ҳажм$_{и}$ (Vd) дориларнин? кон 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 (қутбланиш 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 организмда тарқалиш ҳажми қуиидаги тенглама ёрдамида топилади:

VdКэл. D AUC

Дориларнинг организмдан чиқиб кетиши ҳақида дориларнинг ярим чиқиб кетиш даври кўрсаткичи ёрдамида фикр юритиш мумкин. Ярим чиқарилиш ^даври вақт давомида юборилган миқдорнинг 50% камайиши (Tvs) билан ифодаланади.

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

T'/2 = 0,693xVd CL

T$^{!}$/2 — ярим чиқарилиш даври; Vd — тарқалиш ҳажми; CL — умумий клиренс.

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

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

Дори бир меъёрдаги катталикда 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 (Gss) — бир марта юборилганда (қуйидаги тенглама билан ифодалаш мумкин:

Css =

FD

Кэл.Vdt

Константа элиминация (Кэл.) ўрнига дорининг ярим чиқиш вақти (T'/2) олинганда тенглама қуйидаги кўринишга эга бўлади:

Css =

l,44F.p.T'/$_2$ Vdt

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 юборилгапда) у D (вбнага)

AUG (вонага) 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.

2.2. ДОРИЛАРНИНГ СУРИЛИШИ

Дорининг сўрилиши юбориш йўлига борлиқ. 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 (болюс), секинлик билан (бир неча

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

Дори энтерал ва бошқа йўллар билан юборилганда сўрилгандан кейин жигардан ўтгач

катта қон айланиш тизилмасига тушади.

Дорининг қон ва лимфа тизилмаларига тушиши сўрилиш (адсорбция) деб номланади. Дори юборилган жойдан пассив 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 пассив 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 катта сўрилиш юзасига эга бўлган ошқозоничак тизилмаси (унинг сўрилиш юзаси 120 $м^2$ га яқин), ўпка (70—100 $м^2$), тери эса 1,73 $м^2$ сўрилиш майдонига эга. Терининг ўзига хос анатомогистологик тузилиши дориларнинг сўрилишини қийинлаштиради.

Мушакка юборилган дорининг сўрилиши унинг pH 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 ҳидлатиш йўли билан киритилган дорилар тез ва яхши пассив диффузия йўли билан сўрилади. Бу йўл билан газ (умумий оғриқ қолдирувчи дорилар) ва аэрозсл (бета адреноқўзғатувчи, атропинта ўхшаш ва глюкортикоидлар) ҳолида киритилади. Аэрозол бўлакчаларининг ўлчами 20 мкм дан катта бўлмаслиги керак, акс ҳолда дори бронхлар шиллиқ пардасида ўтириб қолиб йўталиш жараёнида чиқарилиб ташланади. Микдорланган ингаляторларда аэрозол бўлакчалари 2 мкм га яқин катталикда бўлганлиги сабабли улар майда бронхлар ва бронхиолаларга яхши ўтиб боради, тез ва яхши самара беради.

Дорилар тери, конъюнктива, шиллиқ пардалар орқали ҳам киритилиши мумкин. Тери орқали киритиладиган дорилар асосан маҳаллий таъсир кўрсатиш мақсадида ишлатилсада, дориларнинг қонга тушишиии 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 шиллиқ пардаси орқали яхши сўрилади ва қонда самарали миқдорда тўпланади.

Конъюнктива 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 шиллиқ пардаси орқали, унинг асосий қисми эса ичак шиллиқ пардалари орқали сўрилиб, жигардан ўтгач катта қон

айланиш тизилмасига тушади. Огиз орқали ичилгап 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) таъсиридан сақлаш мақсадида тайёрланади.

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

Ишқорий муҳитга эга бўлган дорилар ичилганда ошқозон шираси муҳитини (pH) кўзда тутиш керак, чунки бу дорилар кислотали муҳитда ионланади. Масалан, эритромицин, хинидин, теофиллин кам ишқорий муҳитли бўлади, шунинг учун бу дориларни оч қорингa ёки кучсиз ишқорий (минерал) сувла,р билан ичган маъқул. Ошқозон шираси кучли кислотали муҳитга эга бўлган х,олларда 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 шиллиқ пардасига зарарли (қитиқловчи) 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 оқсил полипептид табиатли дори моддалар, гормонлар (вазопрессин, кортикотропин, инсулин, прогестерон, тестостерон) фаоллигини бутунлай йўқотади. Сафро (ўт) суюқлиги таркибидаги моддалар мойда эрувчан дори моддаларини, дори қобиғини (капсулаларии), 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 ўзлаштиришини 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 секинлаштирса, 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, қобиқли таблеткалар эгаллайди ва секинлик билан сўриладиган дори шакллари охирги 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 х,олда 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 ширасн кислоталигини ошириб дори таркибидаги моддаларнинг физиккимёвий хоссаларипи 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 яқинлашувига қаршилик кўрсатиши мумкин. Иккинчидан, овқат ичакда қон айланишини яхшилаш ҳисобига дори сўрилишини кучайтириши мумкин. Учинчидан, овқат таркибидаги икки валентли элементлар дорилар билан комплекс (хелатлар) ҳосил қилиб, уларнинг фаоллигини сусайтириши мумкин. Мойлар, углеводлар ёки оқсилга бой овқатлар ампициллин, 'оксациллин, изониазид каби дорила,р сўрилишини сусайтирса, 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 яхшилайди.

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 кабул қилинганда шундай ҳодиса юз беради. Демак, дори оғиз орқали юбориланда, 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 маъқул. Овқат ҳазмини яхшиловчи ва дармондориларни (витаминларни) овқат вақтида, тузлар кўринишидаги ва ўсимликлар тиндирмаларини овқатдан кейин тавсия этган маъкул. Овқат вақтида ичилган баъзи бир дорилар сўрилиши (биологик ўзлаштирилиши)нийг камайиши ҳамма вақт уни овқатдан илгари ичишга берса бўлаверади дегани эмас, чунки бу ҳолда дори ошқозоничак тизилмасини қитиқлаб, ошкозон яллиғланиши ва яра касаллиги қўзғалишига ёки диСпептик ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкин.

Овқат моддалари қуйидаги — амоксициллин, ацетилсалицилат кислота, бутаметамид, дигоксин, нитросорбит, цефалоспоринлар, нитрофурантоинлар, сульфаниламидлар, фенобарбитал, фуросемид, фенацетин дорилар сўрилишини камайтирса, 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 камайтирса, 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.

2.3. ДОРИ МОДДАЛАРИНИНГ БОЛАЛАРДА ВА ҚАРИЯЛАРДА СУРИЛИШИНИНГ УЗИГА ХОСЛИГИ

Болаларда ошқозон ширасн 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 доринииг ичакка ўтишини секинлаштиради. Болалар ичагида микрофлора яхши тараққий этмаган, глкжуронидаза фаоллиги юқори, сафро (ўт) ажралиши паст, доринииг йўғон ичакдан сўрилиши секинлашган. Юқорида келтирилган физиологик омилларнинг ўзига хослиги, болалар амалиётида ишлатиладиган махсус йўл билан тайёрланган дори шаклларини ишлатишни талаб қилади. ҚарияларДа ҳам ошқозон ширасн кислота муҳитининг камайганлиги қайд этилади, бу эса ўз навбатида дориларнинг ошқозондан ичакка ўтишини ва сўрилишини ҳамда биологик ўзлаштирилишини камайтиради (1жадвал).

1ж а д в а л

Юбориш йўлига караб дориларни қондаги юкори миқдорининг келиб чиқиш вакти

Дорилар	Миқдори, мкг/мл		юқори миқдори вақти	
	Ректал	Оғиз орқали	Ректал	Оғиз орқали
Индометацин Сибазон (седуксен) Теофиллин Аспирин	2,1 5 0,1 9 0,12 25	2, 85 0, 19 0,6 40	50 дақиқа 4 соат 1 соат 2 соат	100 дақиқа 1 соат 4 соат 1 соат

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.

2.4. ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ТАРҚАЛИШИ

Организмга киритилган дори моддалари кўпинча бир хилда тарқалмайди, эндотелиал капилляр тўсиқдан ўтганлари ҳужайраларарО суюқликда кўпроқ тўпланса, ҳужайра 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 бор.иш учун дори молекуласи сувда эрийдиган бўлиши керак, йирик молекулали дори моддаларининг сўрилиши ва тарқалишининг асосий шарти уларнинг мойларда эриш қобнлиятига боғлиқ бўлади.

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

Дориларнинг тарқалиши қайси механизм томонидан амалга оширилишига, яъни ҳужайра транспорти ёки унинг қон оқими орқали келиб чиқишига боғлиқ. Биринчи вариантда доринииг тарқалиш кўрсаткичи (катталиги) доринииг қонда соф ҳолдаги қисмига боглиқ бўлади. Иккинчи вариантда ҳам доринииг тарқалиш кўрсаткичи шу тамойилга боғлиқ бўлади, аммо доринииг қондаги боғланган қисми парчаланиши натижасида доринииг 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 қурилма (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 камайтитиради, 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 карахтлик, юрак етишмовчилиги дорилар тарқалишини камайтирса, буйракнинг қон билан таъминланишининг камайиши, жигарда қон айланишининг бузилиши дорининг буйрак ва жигар клиренсини камайтиради. 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 карахтликда ортади. Юқоридаги айтилганлардан келиб чиқиб, клиник амалиётда патологик ҳолатни дорилар таркалиши, қолаверса уларнинг самарасини ўзгартиришини эътиборга олиш керак.

2.5. ДОРИЛАРНИНГ ОҚСИЛЛАР БИЛАН БОРЛАНИШИ

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

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

Дори ва оқсилларнинг ўзаро таъсири қайтар жараён бўлиб, масса таъсири қонунига бўйсунади. Бу жараён жуда тез кечади, T_{5}о 20 м/сек атрофида бўлади ва дорининг қондан чиқиб кетишини таъминламайди, чунки оқсил дори комплекси ҳужайра қобиғидан ўтмайди. Дорининг киритилаётган миқдори унинг чиқиб кетаётган миқдорига тенг бўлганда дорининг қон ва тўқимадаги миқдори тенг бўлади. Дори жигар ва буйраклар, бош мия орқали ўтаётганда маълум даражада фаолсизланади ва оқсиллар билан боғланади. Бу ҳолатда диссоциация даражаси ҳосил бўлган оқсил 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 оқсил 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 оқсил фракциялари (альбуминлар, глобулинлар ҳамда қон липопротеинлари, кислотали альфаргликопротеинлар) билан боғланиши мумкин. Масалан, тетрациклинлар 14 фоизгача альбуминлар, 38 фоизгача турли липопротеинлар, 8 фоизгача

бошқа оқсиллар билан боғланиши мумкин. Морфин ва кодеин кўпроқ глобулинлар; аминазин, имизинлипопротеинлар; пропранолол ва верапамил эса кислотали альфаргликопротеинлар билан боғланади. Ксенобиотиклар қон плазмаси оқсиллари билан турли (бир неча фоиздан 100 фоизгача) бирикиши мумкин.

Кўп ҳолларда оқсил депо вазифасини (яъни дорининг боғланган ва соф ҳолдаги қисмини бошқариб турувчи) бажаради. Дори ва оҚсйл орасидаги боғ қайтар кўринишда бўлганлиги сабабли, қондан чиқиб кетган ҳар бир дорининг фаол молекуласи оқсил комплексининг диссоциацияланиши ҳисобига тўлдирилади. Бу ҳодиса дори қон тўқима оқсилига яқин бўлганда кузатилади. Дорининг тўқима оқсили ва ёғларга яқинлиги (сродство) юқори бўлса, дорининг қондаги миқдори кам, тўқимада эса юқори бўлади. Масалан, дори 75 фоизга оқсиллар билан боғланганда, мия ва ёғларга сўрилгач унинг бу тўқималарда миқдори ортади, бу эса оқсил 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 оқсил 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 ор**тади.

2 ж а д в а л

Буйрак ва жигар касалликларида дориларнинг оқсил билан бирикиш хусусиятининг ўзгариши

Дорилар	Соф ҳолда дори миқдори, %		Касалликлар
	Сог	Касалда	
Диазепам	2	6	Жигар касаллигида
Диазоксид	10	13	Буйрак касаллигида
Дигоксин	75	82	Буйрак касаллишда
Клоксациллин	4	11	Буйрак касаллигида
Сульфаметазол	38 16	62 28	Буйрак касаллигида
Тиопентал			Буйрак касаллигида
Фуросемид	2	6	Буйрак касаллигида

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

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

Дори моддаларининг оқсил билан боғланишининг бузилиши турли йўналишда бўлади. Масалан, юрак етишмовчилигида хинидиннинг оқсил 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. Қейинги икки

клиниквазиятда хинидиннинг оқсил билан боғланиш жараёнининг кўпайишини қондаги оқсилларда 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.

2.6. ДОРИЛАР ТАРҚАЛИШИНИНГ БОЛАЛАРДА ВА ҚАРИЯЛАРДА ЎЗИГА ХОСЛИГИ

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

Қарияларда ҳам дориларнинг оқсил билан боғланишида фарқ бўлади, бу қонда оқсил (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 касйллйкларйдй дорйнйнг оқсйлЛар билан боғланиши камайиши мумкин, бу ўз иавбатида дорининг қондаги соф ҳолдаги миқдорини кўпайтиради, шу сабабли баъзан киритилаётган дори миқдорини камайтиришга тўғри келади. Дориларнинг оқсил билан боғланишига эндоген метаболитлар (билирубин, беталипопротеинлар ва бошқалар) таъсир қилиши мумкин, гемосорбциядан кейин дориларнинг оқсиллар 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, оқсил 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 оқсил билан боғланганда унинг қондаги соф ҳолдаги миқдорининг ўзгариши клиник аҳамиятли даражада таъсир қилмайди, яъни унинг самарасини ўзгартирмайди.

2.7. ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ БИОТРАНСФОРМАЦИЯСИ.

Биотрансформация кўпгина ташқаридан тушадиган экзоген ва организмда ҳосил бўладиган эндоген моддалар (масалан, актив радикаллар, мутантҳужайралар, 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 ҳужайрааро бўшлиқда, ҳужайра ёки ҳужайра 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 йўлй — бу ксшъйгацйя, 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 ҳужайра 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.

3ж а д в а л.

Дори моддаларининг биотрансформацияси натижасида ҳосил бўлган фаол метаболитлар

Дори моддалари	Фаол метаболитлар
Аллопуринол Амитриптилин Аспирин Бутадион	Аллоксаптин Нортриптилин Салицилат кислота Оксиметилбутазон
Диазепам Дигитоксин Кортизон Метилдофа	Дезметилдиазепам Дигоксин Гидрокортизоп Метилнорадреналин
Предпизон Новокаинамид	Преднизолон Ацетилновокаинамид
Пропранолол Фенацетин Хлордиазепоксид	Гидроксипропроналол Парацетамол Дезметилхлордиазепоксид

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

3жадвалда 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 левомицетин 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.

Қуйида дори моддаларининг синтетик реакциялари турлари келтирилган:

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

5. ПарацетаМол, морфин, изаДрйи, саЛйциламйДлар сульфатлар билан конъюгацияланади.

3. Аминокислоталар, салицилат ва никотии кислоталари глицшг билан, изоникотин кислота глутатион билан, парацетамол глутамин билан конъюгациялана Нади.

Ацетилланиш — новокаинамид, сульфаниламидлар. Метилланиш — норадреналин, 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 $м^2$ 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 жигарнйнг қон билан falминланишига (яъни жигардан оқиб ўтаётган қон миқдорига) боғлиқ.

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

Дориларнинг жигар клиренсига қараб фарқлаш, ОРИЗ орқали берилаётган дорининг биологик ўзлаштирилишини билишда катта аҳамиятга эга. Дорилар ичилганда ингичка ичакдан сўрилиб дарвоза вена тизилмасига тушади, жигар орқали ўтиб, сўнгра катта қон айланиш

4ж а д в а л

Жигар метаболизми ёрдамида организмдан чиқиб кетадиган дорилар

Дорилар тавсифи	Дорилар номи	Жигар экстракцияси индекси	Оқсиллар билан боғланиш даражаси, %
Жигар клиренси юқори бўлган дорилар	Верапамил Лабеталол Лидокаин Морфин Пентозацин Пропранолол Этмозин	0,8 0,7 0,7 0,5—0,75 0,8 0,64 0,7	95 50 48—50 35 93
Жигар клиренси паст, қон плазмаси оқсиллари билан богланиш даражаси юқори бўлган дорилар	Аминазин Диазепин Дигитоксин Дифенин Толбутамид Хинидин	0,22 0,03 0,005 0,3 0,02 0,27	98 98 97 90 98 82
Жигар клиренси паст ва қон плазмаси оқсиллари билан кам богланадиган дорилар	Антипирин Левомицетин Парацетамол Теофиллип Тиопентал	0,3 0,28 0,43 | 0,09 1 0,28	25 00—80 5 59 72—88

тизилмасига тушади. Жигар клиренси юқори бўлган кучли экстракцияга учрайдиган дорилар жигардан бирламци 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, қўшилиб келгап касалликлар, ташқи муҳит омиллари таъсир қилади. Асосий биотрансформация кечадиган аъзо жигар фаолиятининг бузилиши натижасида дорилар

фармакокинетикаси ўзгаради.

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

Никотин (чекиш) цитохром450 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, левомицетин — 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 ўзлаштириши 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 камайишнинг 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.

5жадвалда 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

5ж а д в а л

Жигар касалликларида жигар экстракцияси юқори бўлган дориларни фармакокииетик кўреаткилари ўзгариши

Дори моддалари	Жигар экстракцияси кўрсаткичи	Юбориш йўли	Плазма клиренси ўзгариши, %	Биологик ўзлаштирилишининг ўзгариши %
Лабсталол Лидокаин Пептазоцин Нропраиолол	0,7 0,7 0,8 0,6	ичшнга венага венага ичишга ичишга	62 26 35—40 4,6 33	91 278 42

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, фенатиазинлар, андроген стероидлар умуман тавсия этилмайди ёки эҳтиётлик билан тайинланади.

2.8. ДОРИЛАРНИНГ ЧИҚИБ КЕТИШИ (ЭЛИМИНАЦИЯ)

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 қуйидагиларга боғлиқ:

1. Ҳужайра метаболизмига ва энергия баланси ҳолатига.
2. Дори моддаларининг энергия мувозанати таъсирига.
3. Ташувчи транспорт тизилманинг чиқиб кетувчи дори билан тўйинишига ва бошка нарсалар билан қарамақарши ўзаро таъсирига боғлиқ.

Яхши ионланадиган кучсиз кислоталар ва ишқорлар яхши секрецияга учрайди (6жадвал).

6 ж а д в а л

Каналчаларда фаол ташиладиган тизилмалар ёрдамида чиқариладиган моддалар

Кучсиз кислоталар	Кучсиз ишқорлар
Диакарб, урегит, фуросемид, верошпирон, гипотиазид, ацетилсалицилат кислота, бутадион, индометацин, пробенецид, сульфинпуразон, клофибрат, метотрексат. Пенициллинлар, сульфаниламидлар, фенобарбитал, хлорпрамазин, налидиксон кислота, аминазин.	Трициклин антидепрессантлар (амитриптилин, имизин), фенамин, гистамин, морфин, хинин, хинидин.

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 вакт ичида дори модДЭсидан (метаболитдан) бутунлай тозаланган (л ёки мл лардаги) қон плазмаси (зардоби) миқдорига 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 pH ига боғлиқ бўлади, кучсиз ишқор муҳитига эга бўлган дори моддалари (рҚа = 7,5—10) сийдикнинг кислотали муҳитида яхши ионланади, қайта кам сўрилади ва тез чиқарилади. Кучсиз кислоталар (рҚа = 3—7,5) сийдикнинг нейтрал ёки кислотали муҳитида яхши ионланади ва бу муҳитда уларнинг чиҳиб кетиши тезлашади. Сийдик муҳитининг у ёки бу томонга ўзгариши дориларнинг чиқишини тезлаштиркши ёки секинлаштириши мумкин (7жадвал).

7 ж а д в а л

Дориларниг чиқиб кетишининг сийдик pH га боғлиқлиги

Ишқорий муҳитда тез чиқиб кетадиган дорилар	Кислотали муҳитда тез чиқиб кетадиган дорилар
Аминокислоталар, пробеницид, ацетазоламин, стрептомицин, барбитуратлар, салицидатлар, сульфаниламидлар, иитрофурантоин, налидиксон кислота, бутадион.	Имипрамин, хлорохин, кодеин, хинии, хинидин, микселитип, морфин, фенамин, новокаин, еовокаинамид.

Баъзи бир дорилар қон ва сийдик муҳитини (pH) 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 қўшиб ишлатилганда буни ҳисобга олиш керак бўлади.

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

Беморнинг ёши дориларнинг буйрак экскрециясига таъсир қилади. Масалан, буйрак каналчалари орқали ажраладиган дориларнинг чиқиб кетиши қарияларда

8жа д в а л

Буйрак етишмовчилигида баъзи дори моддаларининг фармакологик фаол метаболитлари тўпланиши ва салбий таъсири

Дори моддалари	Фаол метаболитлар	Салбий таъсири белгилари
Аллопуринол	Оксипуринол	Тошмалар, ксантин — оксидазалар фаоллигининг сусайиши
Клофибрат	Хлорфеноксиизомой кислота	Миопатия
Метилдофа	0сульфаметилдофамин	Гипотензия
Нитропруссид натрий	Тиоцианат	Тўқима гипоксияси ва метаболитик ацидоз
Новокаинамид	Мацетилновокаинамид	Тўқима гипоксияси ва метаболитик ацидоз, юрак ритмининг б5[г]зилиши
Сульфаииламидлар	Ацетилланган метаболитлар	Микробга қарши фаоллиги сусайиши, заҳарланиш белгиларининг ошиши

кам сезиларли бўлади (новокаинамид, клофибрат, пенициллинлар, метилдофа).

Юқори молекулали юрак гликозидлари — коптокчалар фильтрацияси орқали ажралиш 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 фильтрацияси, 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 заҳарлилиги ортади.

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

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

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

Амалиётда буйрак етишмовчилиги бор беморларга дориларни киритиш ва миқдорлаш тартибини^коррекция қилиш мақсадида номограммалардан фойдаланилади. Номограммаларда қон зардобидаги креатинин миқдоридан келиб чиқиб, бемор тана оғирлиги ва бўйи ўлчамига қараб креатинин клиренси аниқланади. Беморнинг крёатинин 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 дориларниг бир қисми чиқиб кетади, бу эса уларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари ўзгаришига олиб келади. Масалан, буйрак етишмовчилигининг оғир кўринишида салицилат кислотасини ярим чиқиб кетиш вақти 2__3 соатдан, диализ натижасида 4 соатгача; фенобарбиталники—115 соатдан 8 соатгача камаяди.

8жадвалда буйрак етишмовчилиги бор беморларда дорилар ёки фаол метаболитларнинг тўпланиш хусусияти ва уларнинг салбий таъсири белгилари келтирилган.

Дориларнинг физиккимёвий 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), ванқомицин (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. Оқсил билан боғланган моддалар ёмон диализланади.

Буйрак етишмовчилиги натижасида оқсил сифати, синтезининг бузилиши ва турли эндоген метаболитлар билан оқсилнинг бирикиши хисобига дори моддалари

нинг оқсил билан боғланиши камайиши мумкин, бу дорилар жигар клиренсининг кўпайишига олиб келиши мумкин, чунки гемодиализ жигар қон айланишини яхшилайди.

Аминогликозидлар, пенициллинлар, теофиллин, 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 глютатион — Sтрансфераза катта аҳамият касб этади. Дориларнинг сувда эрувчи метаболитлари (конъюгатлари) қон плазмасидан сафрога фаол ўта олади.

Дорилар молекуляр оғирлигининг ортиши ва уларнинг оқсиллар 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 вактда 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 кон 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 буни ҳисобга олиш керак бўлади, чунки сут таркибидаги дори миқдори она қони плазмасидаги миқДорига тенг ёки юқори бўлиши мумкин.

Дориларнинг чақалоқ организмига ўтадиган қисми Дорининг физиккимёвий хоссаларига, унинг оқсил билан бокланиши, киритиш режасига (миқдори, киритиш оралиғига ва киритиш йўлига) боғлиқ бўлади. Оқсил билан яхши боғланадиган дорилар она қон плазмасида, мойда эрувчилари эса она сути таркибида (масалан, барбитуратлар) яхши тўпланади. Она сутида теофиллин она қон плазмасидаги миқдорнинг 70 фоизига яқин, левомицетин —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 аллергик белгиларни чақиришини эсда тутиш керак.

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

III боб. ДОРИЛАР ФАРМАКОДИНАМИКАСИ ВА ФАРМАКОҚИНЕТИҚАСИНИНГ УЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Дориларнинг самарадорлиги уларнинг қондаги соф миқдорига боғлиқ, дори миқдори ортиши билан (маълум даражага қадар) унинг таъсири ортиб боради. Лекин, бу конуният ҳамма вақт ҳам кузатилавермайди, чунки дорининг фақат маълум қисмигина унга сезувчан рецептор қурилмалари билан бкрикади. Бундан кўринадики, дориларнинг фармакодинамикаси дорилар фармакокинетикаси билан узвий боғлиқдир. Шу сабабли самарали, индйвидуал фармакотерапиянй хавфхатарсиз ўтказишда дорилар фармакодинамикасини унинг фармакокинетикасисиз тасаввур қилиш қийин.

Дори моддалари организмга киритилганда қуйидаги босқичлардан ўтади: дорининг киритилган жойи—қондаги дори миқдори—тўқима ва аъзолардаги дори миқдори бирламчи фармакологик жавоб.

Дори венага юборилганда сўрилиш фазаси бўлмайди. Дорига бирламчи жавоб дори моддаларининг унга сезувчан рецептор қурилмаларида тўпланиш даражаси билан

ифодаланади. Тўқима (аъзолар) қон билан яхши таъминланаётган ҳолларда унга сезувчан рецептор қурилмалари дори моддаларига тез тўйинади ва уларда тўпланаётган дори миқдори тезликда унинг қондаги миқдорига яқин бўлади. Шунинг учун бу ҳолатда дорининг самараси унинг миқдорига мувофиқ бўлади. Қонда дори миқдори эса унинг юборилган миқдорига пропорционал равишда ортади. Шундай қилиб, дорининг таъсири маълум фазаларда кечади, яъни дорининг сўрилиши ва тарқалиши дорининг фармакокинетик босқичини, дорига организм томонидан биологик реакция эса фармакодинамик босқични ташкил қилади.

Дорининг фармакологик самарасини миқдорий аниқлаш имконияти бўлса, бу самаранинг дори миқдорига боғлиқлигини аниқлаш мумкин бўлади. Бу боғлиқлик кўпроқ гиперболик ёки чизиқли боғланиш кўринишида бўлади: яъни дори миқдори ортиши билан дори самарадорлиги астасекин энг юқори нуқтага чиқади. Энг юқори самара 20% ва 80% оралиғида дорининг қон зардобидаги миқдори билан пропорционалликда юз беради. Дорининг 50% самарасига жавоб берадиган дори миқдори орасидаги боғлиқлик амалий аҳамиятга эга бўлган қиймат бўлиб, ECso белгиси билан ифодаланади.

Терапевтик ва салбий таъсир чақирадиган дори миқДори сифат жиҳатидан бир хил кўринишда бўлади. EC_5о катталиги билан фарқланади: 50% самара салбий таъсир чақирадиган миқдорга нисбатан камроқ миқдорда кузатилади. EC_5о катталиги терапевтик самара учун кам ва биринчи салбий таъсир чақирадиган дори миқдори орасидаги фарқ дорининг самара диапазоии (хавфсизлик «йўлати», самара кўзгуси) деб юритилади. Самара риапазонининг юкори чегараси билан унинг энг пастки чегарасидаги оралиқни дорининг ўртача терапевтик ДИапазони деса бўлади.

Дори бир марта киритилганда унинг қондаги миқДори ортиб боради ва знг юқорига кўтарилгач камая бошлайди. Дорининг қондаги МиқДори тёрапёвтШ Дйапазонга кўтарилганда унинг терапевтик самараси кузатилади. Самара дорининг қондаги миқдорини кўрсатувчи чизиқ энг кам терапевтик кўрсаткичга камаяди. Дорининг қондаги миқдори терапевтик диапазонда қанча узоқ сақланса, унинг самараси ҳам шуичалик давомли бўлади. Дори самарасини узайтирувчи усул унинг миқдорини кўпайтириш ҳисобланса, бу усулнинг имконияти чегараланган; дорининг қондаги миқдори терапевтик диапазони юкори чегарасидан ортиб кетса, унинг салбий таъсири кузатила бошлайди. Шу сабабли дорини қайта

9ж а д в а л

Баъзи бир дори моддаларининг цон зардобидаги терапевтик диапазони (кенглиги)

Дориларпинг номи	Терапевтик диапазони (кенглиги)
Қонтомирларига таъсир қилувчи дорилар	
Дигитоксин Дигоксин Лидокаин Хинидин	10—20 нг/мл 0,8—2 нг/мл 2—7 мкг/мл 3—6 мкг/мл
Марказий асаб тизилмасига таъсир қилувчи дорилар	
Амитриптилин Галоперидол Диазепам (седуксен) Имипрамин (имизин) Литий Нортриптилин Оксазепам (тазепам) Хлордиазепоксид (элениум) Хлорпромазип (аминазип)	100—250 нг/мл 20—250 нг/мл 10—100 нг/мл 100—250 нг/мл 0,6—1,2 Е/мл 50—150 нг/мл 1 — 2 мкг/мл 1 — 3 мкг/мл 50—300 нг/мл
Талвасага қарши дорилар	
Карбамазепин (тригретол) Фенитоин (дифенин) Фенобарбитал	5 — 10 мкг/мл 10—20 мкг/мл 10—40 мкг/мл
Бошқа дорииар	
Ацетаминофен (парацетамол) Варфарин Индометацин "Геофиллин Толбутамид	1—10 мкг/мл 1 — 10 мкг/мл 0,5 — 3 мкг/мл 5—20 мкг/мл 50—100 мкг/мл

юбориш зарурийти туғилади. Фармакбкйнётйкй 6а фйрмакодинамиканинг вазифаси дорини киритиш режимига доир асосли маслаҳат беришдан иборат, яъни дорининг эришилган самарасини сақлаб турувчи миқдори ва уни киритиш режими—дори самараси тез ва дори миқдорини терапевтик диапазонда саклаб туришни таъминловчи миқдорда бўлиши керак. Қуйида (9жадвал) баъзи дориларни терапевтик диапазонда ушлаб туришни таъминловчи миқдорлари келтирилган.

Баъзи бир дорилар учун индивидуал чегара ўртача сезувчан миқоридан кам фарқ қилади, шу сабабли бу миқдорни индивидуал даволаш мақсадларида бехавотир ишлатса бўлади. Баъзи бир дорилар, масалан, кўпгина фалажловчи моддалар учун организмнинг индивидуал сезувчанлиги катта диапазонда ётганлиги сабабли, уларнинг ўртача терапевтик миқдори индивидуал фармакотерапкя учун кўл келмайди.

Дориларнинг терапевтик диапазонини (таъсир доирасини) аниқлашни қийинлаштирадиган омиллардан бири фаол метаболитлар ҳосил бўлишидир. Бу ҳолатлар қон зардобини дори ва унинг фаол метаболитлари миқдорини аниқлашга текширишни тақозо этади. Дори метаболитлари самараси натив дорининг самарасига тенг бўлганда улар (дори ва метаболитлари)нинг миқдорини қўшиш билан кифояланиб қолинади. Бироқ кўп ҳолларда метаболит самараси дорининг самарасидан фарқ қилади, бу дорининг терапевтик диапазонини аниқлашни қийинлаштиради. Махсус топилган усулларни қўллаш йўли билан метаболитлар ўрнини ва уларнинг самарали ва токсик миқдорини аниқлаш мумкин.

Дориларнинг терапевтик диапазонини ва уларнинг ўртача фармакокинетик кўрсаткичларини аниқлаш йўли билан дориларни қондаги ўртача терапевтик диапазонда ушлаб турадиган киритиш режимини аниқлаш мумкин. Индивидуал фармакотерапиянинг вазифаси бундай ҳолларда индивидуал беморда дориларнинг фармакокинетик кўрсаткичларига асосланган ҳолда киритиш режасини аниқлашдан иборат бўлади.

Масалан, маълум сабабларга кўра беморда дорининг клиренси соғлом одамларда топилган ўртача кўрсаткичДан кам бўлган ҳолатларда бу беморда эришилган самаРани сақлаб туриш мақсадида дорини камроқ миқД°Рда юборилади, акс ҳолда дорининг салбий таъсири ортиши мумкин. Ярим ажралиб чиқиш даври ўртачадан кам бўлган индивидларга дорини тезтез киритиш тавсия Қилинади, акс ҳолда даволаш самарасиз бўлади.

Даволаш курси давомида (айниқса, давблаш бошланган даврда) дорининг қон плазмасидаги миқдорини аниқлаб боришни терапевтик мониторинг (кузатув) дейилади. Бу кузатув юборилаётган дори миқдори ҳар бир одам учун аниқланган самарали диапазон чегарасида ёки унинг ортиб кетганлигини аниқлаш мақсадида ўтказилади. Бундай кузатувлар, айниқса қисқа терапевтик диапазонли дорилар (литий препаратлари, талвасага қарши дорилар, антиаритмик, юрак гликозидлари, трициклик антидепрессантлар, аминогликозидлар) юборилганда катта аҳамият касб этади.

IV боб. ДОРИЛАРНИНГ САЛБИЙ ТАЪСИРЛАРИ

ЖССТ маълумотларига кўра, дориларни даволаш, ташхис қўйиш ва касалликларнинг олдини олиш мақсадида ишлатиш жараёнида кузатиладиган организм учун зарарли таъсири дориларнинг салбий таъсири деб ҳисобланади.

Дориларнинг салбий таъсири патогенезига қараб қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Асосий фармакологик таъсири билан бирга кечадиган салбий таъсирлар.
2. Заҳарли таъсири.
3. Аллергик таъсири.
4. Дориларга ўрганиб қолиш.

4.1. АСОСИИ ФАШАКОЛОГИК ТАЪСИРИ БИЛАН БИРГА КЕЧАДИГАН САЛБИЙ ТАЪСИРЛАРИ

Аниқ клиник ҳолатларда даволаш мақсадида юборилган дори моддалари бир вақтнинг ўзида турли кўринишдаги сезувчан қурилмаларга таъсир қилиши натижасида кузатиладиган ва даволаш мақсадларига жавоб бермайдиган таъсирларга салбий таъсир дейилади. Масалан, юрак гликозидлари терапевтик миқдорда миофибриллалардаги $К^+$, Na+ АТФазани фалажлаб юрак мушаги қисқаришини кучайтиради, бир вақтнинг ўзида томирлардаги $К^+$ Na+, АТФазани фалажлаш ҳисобига периферик қон томирлар қаршилигиии кучайтириши мумкин. Бу ҳолатда юрак гликозидларининг кейинги таъсири салбий таъсир ҳисобланади.

Антиангинал, гипотензив мақсадларда юборилган кальций насосини фалажловчилар, ошқозоничак тизилгиси томонидан ич қотишига сабаб бўлиши мумкин, буларнинг кейинги таъсири уларнинг салбий (нохуш) таъсири ҳисобланади.

Яллиғлаиишга ёки аллергияга қарши ишлатиладиган глюкокортикоидлар қандли диабет, подагра, ошқозоничак тизилмасида эрозив яралар чақириши мумкин, уларнинг кейинги таъсири салбий (нохуш) таъсир ҳисобланадй.

Спазмолитик мақсадларида юборилган атропин сульфат чақирган оғиз қуриши, Юрак уришлар сонйнйнг ҲаДдан ташқари ортиши ҳам унинг салбий таъсирлари ҳисобланади.

Баъзи дориларнинг салбий таъсири уларнинг терапевтик таъсири натижасида ҳам келиб чиқиши мумкин. Масалан, таъсир доираси кенг антибиотиклар чақирадиган ич кетиш уларга чидамли стафилококклар ўсиши ёки улар чақирадиган дисбактериоз натижасида келиб чиқиши мумкин. Дорилариинг салбий таъсири уларнинг миқдорига боғлиқ бўлмайди.

4.2. ДОРИЛАРНИНГ ЗАҲАРЛИ ТАЪСИРИ

Дориларнинг заҳарли таъсири, дорининг қон плазмасидаги миқдори ортиб кетиши, ёки тўқима қурилмаларининг дорига сезувчанлиги ортиб кетиши натижасида келиб чиқиши мумкин. Биринчи ҳолатда дорининг заҳарли таъсири бемор учун адекват миқдор юборилганда ёки дорилар фармакокинетикаси ўзгарган ҳолатларда (уларнинг қон плазмаси

оқсиллари билан боғланиши камайганда ва унинг соф кўринишдаги миқдори ортиб кетганда, дорилар биотрансформацияси секинлашганда, буйраклар билан чиқиб кетиши сусайганда) юз бериши мумкин.

Дорилар кинетик кўрсаткичларининг ўзгариши бир вақтда ишлатилган дориларнинг ўзаро таъсири ҳамда дорилар кинетикасида иштирок этувчи фермент тизилмалари фаолиятининг бузилиши билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин.

Дориларнинг заҳарли таъсирининг иккинчи сабаби тўқима қурилмаларининг дорига сезувчанлиги ортиб кетиши — идиосинкразия ҳисобланади ва туғма (генетик детерминацияланган) ёки турли касалликлар натижасида орттирилган бўлиши мумкин.

Дориларга сезувчанликнинг ортиб кетиши дорилар биотрансформацияси босқичида учраб, дориларнинг турли биологйк реатёнтлар билан ўзаро таъсйрй натйжасида юз беради.

Бунинг асосий сабабларидан бири дори биотрансформациясида қатнашадиган ферментларнинг йўқлиги ёки улар фаоллигининг сусайишидир. Масалан, салицилатлар, сульфаниламидлар ва нитрофуранлар келтириб чиқарадиган гемолиз кўпроқ глюкоза6фосфатдегидрогеназалар етишмаслиги натижасида келиб чиқади.

Дориларнинг заҳарли таъсири маҳаллий (терининг қитиқланиши натижасида турли тери тошмалари, некроз, тромбофлебит) ёки умумий (гипогликемия — антидиабетик дорилар, гипотензия қон босимини туширувчи дорилар, депрессия — антидепрессантлар, марказий симпатолитиклар) кўринишида учраши мумкин.

Дориларнинг заҳарли таъсири кўпроқ терапевтик диапазони кам бўлган, айниқса, организмда тўпланиш хусусияти юқори бўлган дорилар (антиаритмик, аминогликозидлар, цитостатиклар) ишлатилганда учрайди.

Буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда ажраладиган дорилар (юрак гликозидлари) ёки жигарда метаболизмга учрайдиган дорилар (антиаритмик, транквилизаторлар)нинг қондаги миқдори бу аъзолар фаолияти бузилганда ортиб кетишига ва салбий таъсирлари пайдо бўлишига сабаб бўлади.

Дориларнинг жигар биотраисформациясида иштирок этувчи ферментлар тизилмаси ишининг фалажланиши дорининг қондаги миқдори ортиб кетишининг асосида ётади. Фермент тизилмасининг фалажланиши қайтар ёки қайтмас даражада бўлиши мумкин. Дорининг тўқима қурилмалари билан боғланиши (ковалент, электростатик боғланишлар) дорилардан қайтмас заҳарланишларга сабаб бўлади.

Дориларнинг жигар биотраисформациясида иштирок этувчи ферментлар тизилмаси ишининг фалажланиши дорининг қондаги миқдори ортиб кетишининг асосида ётади. Фермент тизилмасининг фалажланиши қайтар ёки қайтмас даражада бўлиши мумкин. Дорининг тўқима қурилмалари билан боғланиши (ковалент, электростатик боғланишлар) дорилардан қайтмас заҳарланишларга сабаб бўлади.

Дорилардан заҳарланишнинг умумий қонунларини кузатиб, ҳаёт учун зарур аъзолар фаолияти бузилган ҳолларда ўзига хос кечишини эсда тутиш керак. Жигар гепатоцитлари қобиғи жароҳатланганда, юқори реакцияли табиатга эга бўлган (пероксидлар ва гидропероксидлар) соф радикаллар ҳосил бўлади. Дори моддалари ўзаро таъсирга киришиб бу қурилмалар юзасида ўзига хос ўзгаришлар юз бериши мумкин, бу ўзгаришлар ҳужайра бутунлиги бузилишига олиб келиши мумкин. Масалан, метгемоглобин ҳосил қилувчи дори моддалари гемоглобиннинг кислород ташиш фаоллиги фалажланишига олиб келиши мумкин. Баъзи гуруҳдаги дорилар эритроцитларни бузиб гемолизга сабаб бўлиши мумкин. Организмда пироузум, сут кислота, майда молекулали

Мой киблогаларй миқдбрйнйнг ортйши, КоАетишмййчилиги, электр ва кислотаишқор мувозанатининг бузилиши, К+, Na+ АТФаза фаоллигининг сусайиши, мембраналар ўтказувчанлигининг ортиши дориларнинг заҳарлй таъсири юзага чиқиш патогенезида катта ўрин тутишй мумкйн.

Баъзи дориларнинг бирламчи заҳарли таъсири натижасида антигенлар ҳосил бўлиб, антитела биосинтезига ва организм сезувчанлйгининг ортиб кётишйга сабаб бўлиши мумкин. Шу сабабли баъзи вақтларда *д,ори*ларнинг заҳарли таъсирини бир вақтнинг ўзида аллергик таъсир деб қараш хам мумкин. (масалан, Лайел синдроми, токсикодермия).

Дориларнинг заҳарли таъсири уларнинг кўпроқ айрим аъзоларга танлаб таъсир қилишига боғлиқ бўлади (жигар, буйраклар, ўрта қулоқ, марказий асаб тизилмасига танлаб таъсири).

Дорилар эркак ва аёл жинсий ҳужайраларининг такомилланишига таъсир қилиб, хромосомалар аберрацияси ва мутациясига таъсир қилиши мумкин.

4.3. ДОРИЛАРГА АЛЛЕРГИК РЕАКЦИЯЛАР

Аллергик реакциялар кўп дориларга хос бўлиб, организмни олдиндан. дорига сезувчанлиги ошган беморларда учрайди.

Дориларга аллергия уларнинг миқдорига боғлиқ бўлмаган ҳолда учрайди. Аллергик реакцияларнинг кучи дорининг хоссалари, киритиш йўли, беморнинг индивидуал ва специфик сезувчанлиги билан белгиланади.

Дориларга аллергия асосида майда молекулали дори моддаларининг қон плазмаси протеинлари билан бирикиб антиген хусусиятли бирикмалар—«гаптенлар» ҳосил қилиши ёки оқсилларнинг ацетилланиши уларга антигенлик табиатини бериши ётади.

Тўқималарнинг аллергияланиши 4 хил кўринишда юз бериши мумкин.

Биринчи типдаги аллергик реакциялар бензилпенициллин, стрептомицин, новокаин, В витамини, турли вакцина ва зардоблар қайта юборилганда учрайди ва анафидактик шок, бронхлар спазми ёки эшакем каби клиник белгилар билан намоён бўлади.

Дориларга анафилаксия иммунологик жараён бўлиб, семиз ҳужайралар ва базофилларда учрайдиган IgE антигени иштирокида кечади (семиз ҳужайра ва базофил

ларнинг бузилйши кўп миқдордаги аллергия мёдиаторлари гистамин, брадикинин, серотонин), секинлик билан реакцияга киришувчи А субстанция ҳосил бўлиши билан кечади.

Биринчи типдаги аллергик реакциялар ичида бемор ҳаёти учун энг хавфлиси анафилактик шок бўлиб, аллергия медиаторлари таъсирида периферик майда қон томирлар ўтказувчанлигининг ортиши, қон босимининг тушиб кетиши, тромбоцитлар ёпишқоқлик хусусиятининг кучайиб кетиши каби клиник белгилар билан кечади.

Хинидин, фенацетин, салицилатлар, сульфаниламидлар, пенициллинлар, цефалоспоринлар, метилдофа ва бошқа қатор дорилар периферик қон шаклли элементлари юзасидаги оқсиллар билан бирикиб цитотоксик таъсир қилувчи антиген комплексини ҳосил қилади. Бу антиген комплекси гуморал антителалар ҳосил бўлишини кучайтиради, ҳосил бўлган антителалар қон шаклли элементлари юзасига сўрилиб, уларниинг бузилишигацитотоксик иммун жараёнга сабаб бўлади (иккинчи типдаги реакция).

Бу жараённинг ривожланишида фаолловчи антителалар комплекси ҳосил бўлиши асосий ўрин тутади. Цитотоксик таъсир этувчи бу моддалар — анемия, тромбоцитопения ва агранулоцитозга сабаб бўлади.

Учинчи типдаги аллергик реакциялар IgM, IgG иммуноглобулинларни бириктирувчи заҳарли иммункомплекслар ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Бу комплекслар қон томирлари базал мембранасида ва уларни ўраб турган тўқималарда топилган. Ҳосил бўлган комплекслар гистаминни, кинин тизилмасини фаоллаштиради ва тромбоцитлар ёпишқоқлигини ошириб, микротромблар пайдо бўлишини ва қон томирларни торайтирувчи аминлар ҳосил бўлишини кўпайтиради.

Аллергик зарарланиш ривожланган жойга қараб васкулит, дерматит, нефрит, альвеолитлар кўринишида намоён бўлиши мумкин.

Комплементнинг ортиқча фаоллашуви натижасида кининлар, серотонин, гистаминнинг ортиши натижасида анафилактик шок ривожланиши мумкин.

Бу типдаги (IV тип) аллергик реакция зардоб касаллиги келиб чиқишида асосий ўрин тутади. Пенициллинлар, сульфаниламидлар ва қатор бошқа дори моддалари юборилгач 8—10 кундан кейин зардоб касаллигига ўхшаш симптомлар (тери тошмалари, тери қичиши, тана ҳароратининг кўтаршшши, артралгия ва лимфоаденопатия) юзага келиши мумкин.

IV типдаги аллергик реакциялар кўпроқ дори юборилгандан сўнг 24—48 соатдан кейин астасекинлик билан ривож топадиган (туберкулин типида) аллергик реакция билан характерланиб, ҳужайра иммунитети кўринишида кечади.

Бу типдаги аллергик реакцияларнинг асосий медиатори лимфокининлар (юқори молекулали полипептид, оқсил ёки гликопротеид табиатли) бўлиб, сенсибилизацияланган Тлимфоцитларнинг аллергенлар билан ўзаро таъсири натижасида ҳосил бўлади. Бу типдаги

аллергик реакциялар дерматит ҳамда кўчириб ўтказилган аъзолар (буйрак, жигар)нинг организм томонидан қабул қилинмаслиги кўринишида бўлиб, аллергенлар трансдермал йўл билан тушганда учрайди.

Дориларга нисбатан пайдо бўладиган реакцияларнинг клиник белгилари ривожланиш тезлигига қараб 3 турга (типга) бўлиниши мумкин.

Биринчи турдаги реакцияларрга: эшакем, бронхиал астма, гемолитик анемия, анафилактик шок кириб, бу реакциялар дори юборилгач ўткир, баъзан бир неча дақиқалар ёки бир соат давомида келиб чиқади.

Дори киритилгач бир неча соат ёки кунлардан кейин келиб чиқадиган реакциялар ўртача тезликда ёки секинлик билан ривожланади ва шиллиқ парда ёки тери томонидан (эшакем, дерматит, ангионевротик шиш, эксфолиатив дерматит, некротик эпидермолиз, конънюктивит), коллагенозлар (периартриит, тери сили, артралгия), қоннинг зарарланиши (агранулоцитопения, апластик анемия, тромбоцитопения), тана ҳароратининг кўтарилиши, ринит, бронхиал астма, буйраклар, жигар, юракқон тизилмаси фаолиятининг бузилиши кўринишиДа кечиши мумкин.

Дори моддалари салбий таъсирларининг клиник кечишини оғиренгиллигига қараб қуйидаги гуруҳларга бўлиш мумкин;

ўлим билан тугайдиган (фетал кўриниши) анафилактик шок;

оғир (МорганьиАдамсСтокс синдроми), Лайел синдроми билан кечадиган салбий таъсирлар;

дори бериш тўхтатилгач келиб чиққан нохуш таъсирларда даво талаб қиладиган ўртача оғирликда кечаДиган салбий таъсирлар;

дори беришни тўхтатиш ёки миқдорини камайтириш, махсус даво талаб қилмайдиган ва дори бериш тўхтатилиши билан ўтиб кетадиган енгил салбий таъсирлар.

Дорилар чақирадиган салбий таъсир хавфини тўғри аниқлаш учун дорилардан келиб чиқадиган салбий таъсирларнинг келиб чиқишини кўпайтирадиган ва уларнинг кечишини оғирлаштирадиган омилларни ҳисобга олиш керак:

— дори моддалари таъсир қиладиган аъзо ва тизилмаларнинг функционал ҳолатини;

— дори тўғридантўғри таъсир қиладиган аъзоларнинг яширин ёки аниқ касаллик ҳолати, жигар, буйраклар фаолиятининг бузилиши натижасида дорилар биотрансформацияси клиник кечишининг оғиренгиллиги,у ёки бу тизилманинг зарарланиш табиати ва оғиренгиллиги билан белгиланади.

Дориларнинг сўрилиши ва биотрансформациясида ошқозоничак тизилмаси катта ўрин тутади. Шу сабабли ошқозоничак тизилмаси томонидан келиб чиқадиган дориларнинг салбий таъсири патогенетик келиб чиқиш механизмига қараб турлича бўлиши мумкин.

Ошқозоничак тизилмаси томонидан учрайдиган салбий таъсирлар келиб чиқиши дори моддаларининг бу тизилмадан тўғридантўрри таъсирланиши ёки дориларнинг жигар ва ичакдаги биотрансформациясининг издан чиқишидан вужудга келиши мумкин. Бунда дори ёки унинг метаболитларининг бу аъзолар билан таъсирининг давомийлиги ва табиати катта ўрин тутади.

Ошқозоничак тизилмаси томонидан дорилар чақирадиган аллергик реакциялар тез ёки астасекинлик билан ривожланиши мумкин. Улар клиник белгиларига қараб, турлитуман бўлади ва дорилар чақирадиган касалликлар ичида катта гуруҳни ташкил қилади ва ошқозоничак тизилмасида яралар пайдо бўлиши, гастрит, энтерит, гепатитлар кўринишида кечади.

Дориларга аллергик реакция натижасида жигар кам зарарланади ва бу зарарланиш жигар паренхимасининг яллиғланиши натижасида келиб чиқадиган тиқилиб қолиш сариқлиги кўринишида кечади. Масалан, изониазид жигар паренхимасини зарарласа, фенотиазинлар — тиқилиб қолиш сариқлигини вужудга келтиради.

Сийдик ажратувчи аъзоларнинг дориларни организмдан ажралиб чиқиш ўрнининг ўзига хослиги туфайли улар дориларнинг салбий таъсирига кўпроқ учрайди.

Буйрак тизилмасида ва буйраклар лимфа бўшлиқларида қонга нисбатан дорилар миқдори юқори бўлиши ҳамда буйраклар қон айланишининг юқорилиги, буйрак

ларнинг дори биотрансформацияси ва элиминациясидаги ўрни, буйраклар тўқимасининг дорилар билан узоқ вақт тўқнашуви уларнинг салбий таъсир қилиши учун қулай имконият яратади. Дориларнинг энг хавфли салбий таъсири нефрит ва некронефроз ҳисобланади.

Буйраклар тўқимаси зарарланишининг патогенетик механизмида кўпроқ буйрак тўқимасининг дорилардан тўғридантўғри заҳарланиши ётади.

Баъзан нефроннинг зарарланиш асосини иммун жавобнинг бузилиши ташкил қилиб, бунда кўпроқ нефрон қурилмалари, асосан базал мембрана оқсил денатурацияси ётади. Аитибиотиклар, цитостатиклар проксимал каналчалар ва Генли ҳалқаси ферментлари тизилмаси ингибиторлари бўлиб, уларда қайтмас ўзгаришларга сабаб бўлиб, фаолиятининг бузилишига олиб келади. Баъзи ҳолларда дорилар ва уларнинг метаболитлари нефрон структуралари базал мембранаси, каналчалар, томирлар атрофида ва интерстицийда тўпланиб қолиши ҳам мумкин. Уларнинг буйрак жомчаларида тўпланиб қолиши буйрактош касаллигига олиб келиши мумкин. Бунга сульфаниламидлар мисол бўла олади.

Дорилар чақирадиган нефропатиялар симоб, олтин, сульфаниламидлар, антибиотиклар, анальгетиклар ишлатилганда кўпроқ учрайди. Нефропатия симптомлари, лаборатория ўзгаришларига қараб буйракнинг қайси к%исми, яъни буйрак жомчалари ёки каналчалари ва интерстицийнинг кўпроқ зарарланганлигини фарқлаш уни даволашда врач тактикасини танлашга ёрдам беради.

Юрак қон томирларининг дорилардан зарарланиши флебосклероз, флебит, васкулитлар кўринишида кечиши мумкин. Сульфаниламидлар, дикумаринлар, резерпин препаратлари миокардит, перикардитга сабаб бўлиши мумкин.

Дорилар нафас йўллари орқали киритилганда юқори нафас йўлларининг қитиқланиш белгилари (тумов, ҳиқилдиқ шиши, трахеобронхит) юзага келиши мумкин.

Қон ҳосил қилувчи аъзолар ва периферик қон томонидан дорилар: ДВС синдроми, панцитопения, агранулоцитоз белгиларини чақириши мумкин.

Кейинги йилларда дориларга руҳий ва жисмоний ўрганиб қолишга қарши курашга катта эътибор берилмоқда.

4.4. ДОРИЛАРГА УРГАНИБ ЦОЛИШ (ҚАРАМЛИК)

Дориларга ўрганиб қолиш инсон руҳий ва жисмоний вужудида маълум ўзгаришлар билан кечадиган ҳолат бўлиб, маълум гуруҳдаги дориларни инсон руҳий ва жисмоний кайфиятида енгиллик сезиш учун ичади, ўрганиб қолган дориларни киритиш тўхтатилганда руҳий ва жисмоний жиҳатдан оғир изтиробга тушади.

Дориларга ўрганиб қолиш (қарамлик) маълум шартли рефлектор алоқалар ёки дориларнинг марказий асаб тизилмасида кечаётган баъзи нейромедиатор ва биокимёвий жараёнларга таъсири билан боғлиқ. Опий гуруҳига кирувчи оғриқ қолдирувчи дориларга қарамлик уларнинг опиат қуршшалари ёки эндоген лигандлари (эндорфин ва энкефалинлар) таъсиридан бўлса керак деган тахминлар бор.

Дориларга руҳий қарамлик марказий асаб системасига таъсир қилувчи дориларга патологик талпиниш бўлиб, бу дорилар тўхтатилганда инсон руҳий кайфиятида абстиненция (кайф) кўринишида кечадиган дискомфорт юзага келади.

Дориларга жисмоний қарамлик ўрганиб қолинган дориларни организмга киритиш тўхтатилганда абстиненция (кайф) ҳодисаси билан тавсифланадиган ҳолат ҳисобланади (опий гуруҳидаги дорилар). Ҳозирги кунда бундай ҳолатларнинг олдини олиш ва даволаш билан наркологик марказлар шуғулланади.

4.5. «ТЎХТАТИШ» СИНДРОМИ

Истеъмол қилиб юрилган баъзи дориларни киритиш тўхтатилганда келиб чиқадиган организм ҳолати бўлиб, бунда касалликнинг қайталаниши кузатилади. Масалан, клофелин бериш тўхтатилганда гипертония (хафақон) хуружи, хинидин тўхтатилганда юрак ритми бузилишининг кучайиши, антиангинал дорилар тўхтатилганда юрак соҳасидаги оғриқнинг

кучайиши кузатилиши мумкин.

4.6. «УҒИРЛАШ» СИНДРОМИ

Баъзи бир дорилар айрим аъзо ёки унинг маълум соҳаси фаолиятини яхшилаш ҳисобига аъзокинг қолган қисми фаолиятининг бузилишига сабаб бўлиши мумкин. Масалан, кучли вазодилятаторни ишлатиш қон томирлари нормал аъзо ёки тизилмалар фаолиятини яхшилаш ҳисобига қон томирлари склерозга учраган аъзо (юрак) ёки унинг бирор қисмига қон келишини камайтириб, ишемияга олиб келиши мумкин. Масалаи, стенокардия оғирлашиши мумкин.

Дорига чидамлилик, дори самарасизлиги дори миқдорини кўпайтириш ҳисобига қопланади, бу эса ўз навбатида дорининг заҳарли (салбий) таъсирини келтириб чиқаради. Бу ҳодиса асосида кўпроқ дорига индивидуал сезувчанликнинг камайиши ётади.

V боб. ДОРИЛАРНИНГ ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Дориларни қўшиб ишлатилганда бирор дорининг фармакологик таъсири ўзгаради. Бунинг асосида синергизм ёки антагонизм ҳодисаси ётади.

Синергизм — дориларни бир йўналишдаги таъсири бўлиб, комбинациянинг фармакологик таъсири комбинация таркибига кирган алоҳидаалоҳида моддалар таъсиридан кучли бўлади. Бу ҳодиса ўтказилаётган фармакотерапияни кучайтиришга ва дориларнинг салбий таъсири камайишига сабаб бўлиши мумкин.

Дорилар орасидаги антагонизм ходисаси натижасида комбинация таркибига кирган бир дори таъсири иккинчи бир дори таъсиридан сусаяди ёки бутунлай йўққа чиқади. Бу ҳодиса баъзи клиник ҳолатларда фойдали ҳисобланади. Масалан, бетаадреноблокаторлар, вазодилятаторлар чақирадиган тахикардияни тўхтатади.

Дорилар орасидаги синергизм ҳодисаси қуйидаги кўринишларда юз бериши мумкин: сентизация, дорилар таъсири қўшилиши (суммация), ўзаро бирбири таъсирини ўзгартирмаслиги (аддитив), таъсирнинг кучайиши (потенцирлаш).

Қомбинация таркибига кирган дори моддалари бир йўналишда таъсир қилса, бундай ходисалар синергизм деб аталади (грекЧаSyn—биргаликда, ergo—ишлаяпман деган сўзлардан олинган). Қомбинация таркибига кирган айрим дори моддалариниг таъсир кучи бирга қўшиладиган бўлса, бундай ҳодисани аддитив таъсир дейилади, бордию, аралашма таъсири комбинация таркибига кирган дорилар таъсири йиғиндисидан (жамидан) юқори бўлса, бу ҳодисани кучайтириш (потенцирлаш) Деб юритилади. Комбинация таркибнга кирган дори модДалари бирбирига акс таъсир кўрсатадиган бўлса, бу ҳодисани антагонизм (грекча anti—қарши, agon—кўрсатиш деган сўзлардан олинган). Аралашма таркибига кирган дори моддаларининг кимёвий йўл билан нейтраллаш ходисасига антидотизм дейилади.

Масалан, глюкоза билан бирга киритилган инсулин калий ионларининг ҳужайрага киришини яхшилаши, темир препаратлари билан бирга юборилган Свитамини темирнинг қондаги миқдорини кўпайтириши (синергизм ҳодисаси): фуросемид ва тиазид унумларини нитроглицерин ва бетаадреноблокаторларни, бетаадренопозитив ва теофиллинни бирга ишлатилганда аддитив ҳодиса рўй беради: преднизолон ва эуфиллиннинг бронхлар астмаси хуружида ишлатилиши, бетаадреноблокаторлар ва кальций блокаторларнинг қўшиб ишлатилиши (ИБС касаллигида) потенцирлаш ҳодисасига асосланган.

Дориларнинг қуйидаги ўзаро таъсири фарқланади:

дорилар юборилганга қадар шприцдаги ёки томизгичлардаги ўзаро таъсири фармацевтик таъсири;

дорилар юборилгандан сўнг организмдаги ҳаракати вақтидаги (сўрилиши, биотрансформацияси, оқсил билан боғланиши, тарқалиши) ўзаро таъсири — фармакокинетик таъсири;

— дориларнинг рецептор қуршшалари билан боғланиш жараёни давомидаги ўзаро таъсири (рецептор қурилмалари учун рақобатда бўлиши) ва нейромедиаторларга таъсири, рецептор қурилмаларининг дорига сезувчанлигининг ўзгариши — фармакодинамик таъсири дейилади.

5.1. ДОРИЛАРНИНГ ФАРМАЦЕВТИК ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Бирбирига знд бўлгаи дорилар (масалан, ишқор ва кислоталар, бошловчи моддалар ва юрак гликозидлари, алкалоидлар ва ишқорлар)ни қўшиб ишлатилганда ўзаро физик ва кимёвий реакцияга киришиб, бирбирининг фармакологик таъсирини йўқотади.

Бунинг натижасида дори чўкмага тушиб қолиши, эрувчанлиги, рангги, ҳиди, энг муҳими унинг фармакодинамик самарадорлиги ўзгариши мумкин. Кўпроқ зид ҳодисалар микстуралар, порошок (кукун)лар, венага юбориладиган эритмалар тайёрлаш жараёнида учраши мумкин.

Фармацевтик зид ҳодисалар дориларнинг ошқозоничак тизилмасидан сўрилиши бузилишига сабабчи бўлиши мумкин. Масалан, гидрохлорид ва магний трисиликат (альмагел), дигоксин, аминазиннинг сўрилишини бузиши мумкин. Холестирамин таъсирида қалқонсимон

без гормонлари (трийодтиронин) сўрилишининг бузилиши, бу дориларни олаётган беморларда гипотиреоидизм келиб чиқиши мумкин.

5.2. ДОРИЛАРНИНГ ФАРМАКОКИНЕТИК ФАЗАСИДАГИ УЗАРО ТАЪСИРИ

Дориларнинг сўрилиш, тарқалиш, битрансформация, чиқиб кетиш жараёнида бир дори томонидан иккинчи дорининг қондаги миқдори ўзгариши натижасида фармакокинетик ўзаро таъсири кузатилади. Бунинг натижасида дорининг махсус қурилмалар билан боғланиб, фармакологик таъсир чақирадиган соф ҳолдаги қисми камаяди.

Дориларнинг сўрилиши жараёнидаги ўзаро таъсири ошкозоничак тизилмасининг ҳамма қисмларида юз бериши мумкин. Қлиник нуқтаи назардан дориларнинг сўрилиш тезлиги ва тўлиқлигининг ўзгариши аҳамиятга эга.

Ошқозон ва ичак муҳитининг ўзгариши дорилар молекуласининг ионланиш қобилиятини, уларнинг мойларда эрувчанлигини ўзгартириб, сўрилишни бузиши мумкин. Шу сабабли антацид моддалар, ошқозон ширасн рН ини кўпайтириб, кислотали муҳитга (антикоагулянтлар, баъзи бир сульфаниламидлар, салицилатлар, бутадион) эга бўлган дори моддаларининг ионланишини кўпайтириб, уларнинг сўрилишини камайтиради.

Бундан ташқари, антацидлар ошқозон моторикасини сусайтиради, кўп дорилар билан бирикма ҳосил қилиб, уларнинг сўрилишини бузади, яъни бошқа дорилар билан ўзаро таъсирини олдиндан айтиш мушкул масала

бўлиб қолади.

Ошқозон моторикасини секинлаштирувчи моддалар улар билан бир вақтда ишлатилган дорилар сўрилишини бузади. Холинблокаторлар, трициклик антидепрессантлар, опиатлар ошқозоничак моторикасини ўзгартиради. Наркотик оғриқ қолдирувчилар билан бирга ичишга берилган антиаритмик дорилар сўрилишини секинлаштиради. Фенобарбиталгризеофульвин ва дикумарин сўрилишини камайтиради: контрацептик стероидлар С витаминнинг қондаги миқдорини кўпайтиради, фолат кислота сўрилишини бузади. ПАСК — рифампицин, метотрексат сўрилишини камайтиради. Ошқозоничак

тизилмасида қон айланишининг камайиши (ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигида) дорилар сўрилишини камайтиради.

Ичак флорасининг ўзгариши ҳам дорилар сўрилишига таъсир қилиши мумкин. Масалан, антибактериал моддалар таъсирида ичак микробларининг бузилиши К витамини синтезини бузади, бу эса ўз навбатида билвосита таъсир қилувчи қон суюлтирувчи дорилар (антикоагулянтлар) таъсирини кучайтириши мумкин.

Овқат моддалари ҳам дорилар сўрилишига ва биологик ўзлаштирилишига таъсир қилиши мумкин. Овқат моддаси каптоприл, аспирин сўрилишини камайтирса, аксинча гидролазин, лабетолол, пропраналол, спиролактонлар сўрилишини кучайтиради.

5.2.1. Тарқалиш фазасида дориларнинг ўзаро таъсири

Аъзо ва тўқималар қон айланишига таъсир қиладиган дори моддалари бирга ишлатилаётган дориларнинг тарқалишига таъсир қилиши мумкин. Масалан, юрак етишмовчилиги бор беморларда буйраклар қон айланиши камайиши ва буйрак коптокчалари фильтрацияси бузилганлиги сабабли сийдик ҳайдовчи моддаларнинг таъсири анча суст кечади. Беморларга киритилган қон томирларини кенгайтирувчи ва юрак қисқариш қобилиятини оширувчи дорилар диуретиклар таъсирини кучайтиради.

Қоннинг реологик хусусиятларини яхшиловчи моддалар (трентал, дипиридамол, реополиглюкин) препаратларнинг майда қон томирларда тарқалишини яхшилайди.

Интал, глюкокортикоидлар олаётган бронхлар обструкцияси бор беморга бир вақтда бронхларни кенгайтирувчи дорилар (симпатомиметиклар) юборилса, юқорида айтилган препаратларнинг бронхларнинг керакли жойига тарқалишини яхшилайди.

5.2.2. Дориларнинг оқсил билан боғланиш фазасидаги ўзаро таъсири

Дорилар комбинациясидаги оқсил билан боғланиш қобилияти юқори бўлган дорилар оқсил билан боғланган бошқа дориларни сиқиб чиқариш, уларнинг қон плазмасидаги соф миқдорини ошириш ҳисобига уларнинг фармакотерапевтик самарасини ва салбий таъсирини кучайтириши мумкин. Юқоридаги қонуният қон плазмаси оқсили билан 85 фоиздан кўп боғланган дорилар учун (масалан, оқсил билан боғланган дигитоксиннинг 98 фоиздан 96 фоизга камайиши унинг қондаги соф ҳолдаги миқдорини 2 мартага ошйради), бу эса бемор учун хавфлидир. Бу ҳодиса дигитоксин билан клофибрат бир вақтда ишлатилганда кузатилиши мумкин. Салицилатлар, бутадион, клофибрат билвосита таъсир қилувчи конни суюлтирувчи моддаларни кўпайтиради, булар ўз навбатида лидокаин, пропраналол, хинидин, веропамил, дигитоксинни оқсилдан сиқиб чиқаради.

5.3. ДОРИ МОДДАЛАРНИНГ БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЖАРАЁНИДАГИ ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Дорилар биотрансформацияси асосаи жигарда микросомал ферментлар таъсирида кечади, кўп дорилар бу жараённи тезлаштириши ёки секинлаштириши аниқланган. \

Бу жараённи тезлаштирувчи дориларни индукторлар (барбитуратлар, ДДТ, гексахлоран, алкоголь, кофе), ўз метаболизмини кучайтирувчиларни (фенобарбитал, бутадион, нитратлар) аутоиндукторлар деб юритилади. Индукторлар билан бирга юборилаётган дорилар миқдорини кўпайтириш керак (масалан, билвосита антикоагулянтлар). Индукторларни киритиш тўхтатилганда у билан юбориладиган дори миқдорини камайтириш тавсия қилинади, акс ҳолда дорининг салбий таъсири кузатилиши мумкин.

Микросомал фермент тизилмаси фаоллигини сусайтирувчи моддалар (наркотик, оғриқ қолдирувчи, актиномицин, антидепрессантлар, циметидин ва бошқалар) ингибиторлар деб аталади, булар билан бир вақтда киритилаётган дорининг жигарда метаболизми сусайиши ҳисобига уларнинг қондаги миқдори *ошиб* кетади ва салбий таъсир қилиш хавфи

кучаяди. Масалан, циметидин билвосита таъсир қилувчи қонни суюлтирувчи дориларни жигардаги метаболизмини сусайтириб, қон оқиш хавфини кучайтиради.

Левомицетин — толбутамид, дифенилгидантоин ва неодикумаринни жигардаги метаболизмини сусайтиради, натижада (левомицетин ва толбутамид бир вақтда ишлатилганда) гипогликемик комага сабаб бўлиши мумкин.

Бир дорининг иккинчи бир дори метаболизмини бузишидан амалиётда фойдаланилади. Масалан, алкоголизмни даволаш мақсадида тетурамдан фойдаланилади, чунки тетурам алкоголь метаболизмини ацетилальдегид босқичида фалажлайди, ацетилальдегиднинг тўпланиши инсонда нохушлик келтириб чиқариши аниқ.

Кигар қон айланишини ёузувчи дорилар, жигардай биринчи бор ўтишда метаболизмга учровчи (пропранолол, верапамил) ларнинг қондаги миқдори кўпайишига олиб келади, чуики уларнинг жигардаги метаболизми жигардан ўтаётган қон миқдорига боғлиқ бўлади.

5.4. ДОРИЛАРНИИГ ЧИҚИБ КЕТИШ ДАВРИДА ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Дори ва дори метаболитлари (фаол метаболитлар ҳам) организмдап буйраклар, сафро (ўт) суюқлиги, ўпкалар ҳамда сўлак, сут билан чиқиб кетади. Дори ва уларнинг метаболитларини ажратиб чиқарадиган асосий аъзо буйраклар ҳисобланади.

Дориларнинг буйраклардаги ўзаро таъсир механизми асосида кучсиз кислота ва ишқорларнинг буйрак каналчаларидаги фаол транспорт учун кураши ётади. Сийдик муҳитини (рН) ўзгартирувчи модда иккинчи бир дори ёки унинг метаболитииинг ажралиб чиқишини ўзгартириши мумкин (масалан, натрий бикарбонат рН ни кучайтириши, ёки аскорбин кислотаси — рН ни сусайтириши). Дориларнинг буйраклар орқали чиқишини сезиларли ўзгартириши мумкин. Сийдик ишқорий муҳитида «кислотали» хоссага эга бўлган дорилар (бутадион, барбитуратлар, сульфаниламидлар, салицилат кислота) клиренсини оширади. Аксинча, кодеин, морфин, новокаиннинг буйраклар орқали чиқиши сийдикнинг кислотали муҳитида кўпаяди. Бу ҳодиса, масалан, барбитуратлардан заҳарланганда ёки дориларнинг салбий таъсирининг олдини олиш мақсадида (масалан, сульфаниламидларни ишқорий муҳитли суюқликлар билан тавсия этиш) ишлатилади.

Нефрондаги секреция ёрдамида чиқиб кетишга рақобат натижасида баъзи дориларнинг буйрак клиренсини камайтириб, уларнинг организмдаги миқдори кўпайишига олиб келади. Шу йўл билан дигоксин секрециясиспиронолактон, пенициллинлар, индометацин, бутадион, аспирин ажралиб чиқишига таъсир қилади, яъни уларнинг тўпланишига олиб келади.

Фуросемид — аминогликозидлар, ампициллин ва цефалоспоринларнинг тўпланишига ва уларнинг салбий таъсирига сабаб бўлади [уларнинг секрециясини блоклаш (тўхтатиш) натижасида].

Хинидин дигоксиннинг ажралиб чиқишини камайтириши натижасида унинг қондаги миқдорини 2 марта ошириши мумкин.

Глйкокбртйкойдлар — саЛйцйлат сёкрециясймй тёзлаштиради, глюкокортикоидларни т}^{г}хтатиш салицилатлардан заҳарланишга олиб келиши мумкин.

Демак, дориларнинг фармакокинетик фазасида ўзаро таъсири дориларнинг сўрилиши, тарқалиши, метаболизми ва ажралиб чиқиши, оқсил билан боғланиши даврида юз бериши мумкин, бу ўз навбатида дорининг қоидаги миқдори ўзгаришига олиб келади. Фармакокинетик фазада дориларнинг ўзаро таъсирини олдиндан айтиш қийин масала ҳисобланади.

5.5. ДОРИЛАРНИНГ ФАРМАКОДИНАМИК ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Таъсир қилиш жойига қараб фармакодинамик таъсирлар шартли равишда специфик қурилмаларга (сезувчан қурилмалар учун кураш, таъсир қилиш жойида дорилар кинетикасининг ўзгариши, медиаторларга таъсири, махсус қурилмалар сезувчанлигининг ўзгариши) таъсири, ёки организм физиологик бошқарув тизилмаларига таъсири кўринишида юз бериши мумкин.

Рецептор учун курашда бир томонлама (агонистлар) ёки қарамақарши йўналишда (антагонистлар) таъсир қиладиган дори моддалари бир вақтда юборилгандаги таъсири мисол бўлиши мумкин. Альфаадренорецепторларни фентоламин фалажлаши натижасида адреналин паст қон босимини кўтарувчи таъсир қилиши ёки, аксинча, қон босимини пасайтириши мумкин.

Юрак ишемик касаллиги ва бронхоспазм бор беморларга бир вақтнинг ўзида бетаадренокурилмаларни фалажловчи ва фаолловчи моддалар юборилганда дорилар таъсирининг бутунлай камайиши кузатилмайди, чунки юборилган дорилар турли типдаги (кўринишдаги) бетаадренокурилмаларга таъсир қилади ҳамда бетаадренофалажловчи моддалар бетаадренокурилмалар билан кучли боғланганлиги сабаб бўлади.

Дорига сезувчан қурилмаларда бир вақтда юборилган икки ёки ундан ортиқ дорилар бири иккинчисини фаол бўлмаган қисми билан боғланишига (кинетикасига) таъсир қилиши мумкин. Трициклик антидепрессантлар томонидан гуанетидиннинг гипотензив таъсирини сусайтириши бунга мисол бўлиши мумкин.

Дориларнинг медиатор атрофидаги ўзаро таъсири. Қўзғатувчи медиаторга таъсирига қараб дориларни бундай ўзаро таъсири 3 хил кўринишда бўлиши мумкин.

Виринчи кўриниши. Вирор дори йккйнчй Дори таъсирида иштирок этадиган медиаторнинг тарқалишини, транспортини, метаболизмини ёки унинг боғланишини бузиши мумкин. Масалан, бир вақтда резерпин ва моноаминооксидаза фалажловчиларини юбориш. Резерпин МАО бузадиган катехоламинлар ажралиб чиқишини осонлаштиради, уларнинг заҳирасини камайтиради. МАО фалажловчилари катехоламинларни бузилишдан сақлаб, уларнинг миқдорини кўпайтиради, бу эса қон босимининг кўтарилишига олиб келиши мумкин.

Иккинчи кўриниши бирор дори медиаторни унинг махсус сезувчи мос келмаган қурилма билан ўзаро таъсирини бузиши мумкин. Қальций ионлари учун ўтказувчанликни бузувчи аритмияга қарши дорилар — лидокаин ва верапамил орасидаги ўзаро таъсир бунга мисол бўлади.

Учинчи кўринишида дори моддаси организмдаги физиологик жараённи биринкетин фалажлайди. Масалан, симпатик асаб тизилмасининг турли қисмларининг фаоллигига таъсир қилувчи клонидин ва ганглиоблокаторларни бир вақтда ишлатиш.

Махсус сезувчи қурилмаларнинг ўзгариши икки турда бўлиши мумкин: дори эффектор ҳужайра ёки аъзоларда жойлашган иккинчи бир дори учун нишонҳужайраларга таъсир қилиб, уларнинг сезувчанлигини ўзгартириши мумкин. Масалан, фторотан ёки циклопропан наркози вақтида юрак мушагининг адреналинга сезувчанлигининг ортиши, диуретиклар киритилганда ионларнинг камайиши (гипокалиемия) натижасида юрак мушакларининг юрак гликозидларига сезувчанлигининг ўзгариши.

Сезувчи қурилмаларнинг иккинчи тур ўзгариши (масалан, юрак гликозидлари ва резерпин ишлатилганда юрак уришлари сонининг камайиб кетиши билан намоён бўлиши мумкин).

5.6. ДОРИЛАРНИНГ ОРГАНИЗМ ФИЗИОЛОГИК НАЗОРАТ МЕХАНИЗМИНИНГ ТУРЛИ ПОҒОНАЛАРИДАГИ УЗАРО ТАЪСИРИ

Физиологик назорат тизилманинг турли поғоналарини ташкил қилган тўқима ва аъзоларга турли гуруҳдаги дориларнинг бирбирига алоқадор бўлмаган ўзаро таъсири. Масалан, юрак етишмовчилиги бор беморга қон айланиши тизилмасининг турли қисмларига

таъсир қилиш мақсадида юрак гликозидлари, қон томирларини кенгайтирувчи ва сийдик ҳайдовчи дориларни бир вақтда юбориш.

Бундай ўзаро таъсир ва юқорида кўриб ўтилган дориларнинг ўзаро таъсири натижасида дориларнинг организмга салбий таъсири, айниқса сувтуз мувозанати бузилган ҳолатларда бу хавф янада ортади. Масалан, сийдик ҳайдовчи дорилар чақирган гипокалиемия юрак гликозидларининг салбий (заҳарловчи) таъсирини кучайтирадй.

Дориларнинг бемор лаборатория кўрсаткичларига таъсири ҳам кузатилади. Масалан, пропранолол қоида тироксин ($Т_4$) миқдорини ошириши, глЮкозани зса *кА*майтириши ва инсулин пайдо қилган гипогликемияни узайтириши мумкин. Метилдофа, хинин, никотин кислотаси, рибофлавин, тетрациклинлар катта миқдорларда киритилганда сийдикда катехоламинлар миқдорини оширади, уларнинг сийдик билан ажралиб чиқиши вазодилятаторлар (нитроглицерин, кальций антагонистлари, гидролазин) таъсирида кучаяди.

Дориларни комбинация қилишнинг асосий максади дорилар самарадорлигини оширишдан ва хавфсизлигини камайтиришдан иборат бўлиб, фармакотерапиянинг бу бош мақсадига врач фақат физиология, касаллик патогенези, дориларнинг фармакокинетик ва фармакодинамик кўрсаткичларини яхши билганидагина эришиши мумкин.

VI боб. КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ ПЕДИАТРИЯДАГИ ЎЗИГА ХОС ТОМОНЛАРИ

6.1. КЛИНИК ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика тушунчаси Фогель (1959) томонидан киритилган. Фармакогенетика индивидларнинг дори моддаларига ирсий омиллар натижасидаги ўзига хос реакцияларининг келиб чиқишини ўрганадиган фармакологиянинг бир қисми.

И. Соради (1984) фикрича, фармакогеиетиканинг мақсади дорилар метаболизмида иштирок этувчи ферментлар тизимидаги бузилишлар ва шу сабабли келиб чиқадиган патологик ҳолатларни ташхислаш, олдини олиш ва даволаш билан шуғулланадиган фан ҳисобланади.

Маълумки, дориларнинг организм билан ўзаро таъсири дориларнинг биологик фаоллиги, биологик ўзлаш

тиршшШи, дорилар меѓаболизмида ва ажралиб чиқарилишида иштирок зтувчи тизилмаларнинг фаолияти билан белгиланади. Юқорида айтилганидек, фармакогенетика ирсий бериладиган типик ва атипик организм реакциясини ўрганади.

Организмнинг дориларга атипик реакциясининг ирсий омиллари асосан дориларни катализлашда иштирок этувчи ферментлар нуқсонидир, бироқ дорилар таъсир қиладиган ^урилманинг ирсий камчилиги (дефекти) ҳам учраши мумкин,

Дорилар метаболизмининг ирсий бузилиши натижасида учрайдиган атипик реакцияларни икки асосий гуруҳга бўлиш мумкин:

1) дорилар киритиш натижасида аниқланадиган фермент тизилмаларининг ирсий нуқсони;

2) модда алмашинувининг ирсий бузилиши натижасида дориларга нисбатан учрайдиган атипик реакциялар.

Организмга тушган дори моддалари махсус ферментлар ёрдамида метаболизмга учрайди, бу ферментлар махсус оқсиллар бўлиб, бу ферментларнинг организмда ҳосил бўлиши ирсий назорат остида кечади. Ихтисослашган генлар мутациясининг бузилиши шу ген назоратида бўлган ферментлар тузилиши ва хоссаларининг ирсий бузилиши энзимопатияга олиб келади.

Ген мутацияси табиатига қараб ҳосил бўлаётган фермент синтезининг тезлиги бузилиши ёки атипик фермент ҳосил бўлиши мумкин.

6.2. ДОРИЛАР КИРИТИЛГАНДА АНИҚЛАНАДИГАН ФЕРМЕНТ ТИЗИЛМАСИНИНГ ИРСИЙ ЕТИШМОВЧИЛИГИ (ФЕРМЕНТОПАТИЯЛАР)

6.2.1. Атипик псевдохолинэстераза

Қон зардобида ва турли тўқималарда учрайдиган псевдохолинэстераза ферменти 300000 молекула оғирликдаги гликопротеид бўлиб, у холин эфирларини^ ва турли алифатик кислоталар гидролизини таъминлайди. Бу ферментга қизиқиш сукцинилхолин (дитилин, листенон, миорелаксин) тиббиёт амалиётига киритилгач, турли беморларда бу дорига сезувчанликнинг катта диапазонда фарқ қилиши аниқланганидан сўнг бошланди. Сукцинилхолин (дитилин) холин ва каҳрабо кислотаси эфири бўлиб, уни 0,21 мг/кг венага юборилгач кўпчилик беморларда скелет мушаклари бўшашиб нафас олиш тўхтайди, бу реакция давомийлиги 2—3 дақиқани ташкил қилади. Бунинг сабаби сукцинилхолин қонда ва тўқималарда псевдохолинэстераза ферменти иштирокида гидролизланиб фаолсизлантирилади.

Бироқ баъзи бир одамларда мушакларнинг бўшашуви ва нафаснинг тўхташи 2—3 соатгача давом этиШи мумкин. Бу одамлардаги бйокймёвий кузатувлар уларнинг қон зардобида псевдохолйнэстеразанинг кайлигинй кўрсатди. Аввалига бунинг сабаби псевдохолйнэстеразанинг жигарда ҳосил бўлиши билан TyntyHfHриладиган бўлса, кейинчалик фермент фаоллигининг пасайиш сабаби унинг аминокислота таркиби ўзгаришига боғлиқлиги аниқланди. Бу беморлар қариндошларини текшириш улар қонида ҳам псевдохолинэстераза камлиги аниқланди ва бу касалликни ирсий табиатга эга эканлиги маълум бўлди.

Псевдохолинэстераза ферменти оқсил қисмининг синтезини назорат қилувчи ген аллелияси ҳосил бўлишига олиб келади, ҳосил бўлган фермент нормал (фаол) ферментдан ўзининг аминокислота таркиби билан фарқ қилади.

Атипик псевдохолинэстеразанинг берилиши аутосомрецессив характерда 1:2500 нисбатда учрайди. Энзимопатия борлиги эҳтимоли бўлса, генетик маслаҳатхоналарда (анамнезга қараб) текширилади ва аниқланади.

Ирсий берилган атипик псевдохолинэстераза етишмовчилиги турли миллат ва элатлар орасида турли миқдорда тарқалган. Масалан, гетерозиготали Е? аллелияли атипик псевдохолинэстераза европаликлар орасида 2—4 фоиздан ошмаган ҳолда баъзи бир популяциялар ичида, чех ва словакларда (7 фоизгача), эрон ва ироқ яҳудийлари орасида бу индивидлар сони 10 фоизгача боради, яъни 1:400 нисбатда учрайди.

Узоқ давом этаётган апноэни даволаш учун беморга нормал холинэстераза юбориш тавсия этилади.

Саркоплазматик ретикулум ирсий аномалияси бор беморга галотан, кофеин, суксаметоний ва бошқа баъзи бир дориларни юбориш кальций ионларининг актомиозин билан боғланиши бузилиши натижасида кислотаишқор мувозанатини бузади. Анестезиология амалиётиДа бу аномалия хавфли гипертермияга олиб келади ва ўлим билан тугайди. Бу ҳолат бирданига юрак уриши сонининг ортиши, полиапноэ, тана ҳароратининг 42°С кўтаршгаши, қон босиминипг кўтарилйшй, юрак қоринчалари фибрилляциясидан бемор иобуд бўлади. Бу синдромни даволаш гипотермик аралашма юбориш, беморни муз бўлаклари билан ўраш, ошқозонни ювиш кальцийни яхши утилизация қилиш мақсадида новокаин юборишдан иборат. Хавфли гипертермия жарроҳлик операциялари вақтида болалар ўртасида 1:400, катталарда.эса 1:50000 нисбатда учраши мумкин.

6.2.2. Глюкоза6фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги (Г6ФД)

Г6ФДнинг ирсий етимовчилиги энг кўа учрайдиган энзимопатия бўлиб, дунё бўйича 2 млн га яқин одам бу энзимопатия ташувчи индивидлар ҳисобланади.

ГбФД ферменти углеводлар (эритроцитларда ҳам) алм=ашинувида асосий ўрин

тутади. Г6ФД глюкоза6фосфатнинг 6фосфоглюконатга оксидланишини бошқаради. Бу реакция натижасида ҳосил бўлган никотинамид адениндинуклеотидфосфат ($НАОФН_2$) глутатионни (глутатионредуктаза иштирокида) қайтариш ҳамда метгемоглобинни гемоглобинга қайтариш учун ишлатилади.

Қайтарилган глутатион эса гемоглобин ва олтингугурт сақловчи ферментларни турли овқат ва дори моддаларининг оксидловчи таъсиридан сақлайди ва эритроцитлар қобири бутунлигини таъминнлайди.

Г6ФД етишмовчилиги бор индивидлар оксидловчи (10жадвал) дорилар киритилганда эритроцитлар қобиғининг бузилишига (қайтарилган глутатион камайиши сабабли), яъни гемолитик кризга сабаб бўлади.

10ж а д в а л

Глюкоза6фосфатдегидрогеназа етишмовчилигида гемолитик таъсир килувчи дорияар

Ацетанимид	Понтахин	Толуидин кўки
Дапсон	Примахип	Тринитротолуол
Киноцид	Сульфаниламид	Фуральтадон
Нафталин	Салазосульфапиридин	
Неоарсфенамин	Сульфаметоксипиридазон	Ф енилгидразин
Нитрофуран	Сульфапиридазон	Фуразолидон
Нитрофурантоин	Сульфацетамид	
Памахин	Тиасульфон	

Уткир эритроцитлар гемолизи биринчи марта безгакқа қарши примахин ишлатилган Америка негрларида топилган бўлиб, 1:10 нисбатда кузатилади. Биокимёвий ва генетик кузатувларнинг кўрсатишича (Г6ФД), фермент фаоллиги бу негрларда 15 фоиздан ошмаганлигини кўрсатди, Г6ФД синтези рибосомалардаги Ххромосомалар ирсий аппарати томонидан бошқарилади. 150 дан ортиқ Г6ФД атипик фермент турлари маълум. Г6ФД камлиги, мавжуд индивидлар борлиги оксидловчи таъсирга эга дори ёки овқат моддалари истеъмол қилингач маълум бўлади. Бундай индивидларда сурункали носпецифик камқонлик учрайди ва бу камқонлик билирубин миқдорининг ортиб кетиши (гипербилирубинемия), сафро йўлларида ва ўт пуфагида билирубин тошлари ва оёқларда сурункали яралар билан кечади.

Урта ер денгизи ҳавзасида ва Яқин Шарқ мамлакатларида яшовчи аҳоли орасида Г6ФД фаоллиги 4 фоизга яқин бўлиши адабиётларда келтирилган.

Бу индивидларда оксидловчи дориларгина эмас, балки аҳоли томонидан овқат учун кенг ишлатиладиган от ловияси «Vicia fava» ҳам гемолитик кризга сабаб бўлиши маълум, бу касаллик «Фавизм» деб номланган.

Vicia fava таркибига кирувчи Вгликозид метаболитлари (вицин ва конвицин) кучли оқсидловчи заҳар бўлиб, унинг оқсидловчи кучи аскорбин кислотасидан 10—20 баробар юқори эканлиги аниқланган.

«Фавизм» касаллиги кўпроқ тана ҳароратининг кўтарилиши, адинамия, қонда эритроцитлар сони 2 млн/$мм^3$ гача камайиши ва коллапс билан, камроқ эса бош оғриши, уйқу босиши, қайт қилиш, сариқлик билан бошланади. Г6ФД етишмовчилигидаги сариқлик жигарнинг билирубинни глюкуронлаш фаоллигининг бузилиши билан тушунтирилади.

Қуйидаги дорилар (аскорбин кислота, ацетилсалицилат кислота, метил кўки, нитритлар, сульфаниламидлар, фенацетин, хлорамфеникол, хлорохин) маълум ҳолатларда (инфекция, жигар ва буйраклар фаоллиги бузилганда, диабетик ацидоз шароитида) Г6ФД етишмовчилиги бор индивидларда гемолиз келтириб чиқариши мумкин.

Бундай индивидлар сони 0—15 фоиз, ер куррасининг баъзи жойларида 30 фоизга етади.

Г6ФД энзимопатияси бор индивидларда дорилар ва овқат моддалари келтириб чиқарадиган гемолитик камқонликнинг олдини олиш учун бу энзимопатияни топиш мақсадида оилаларни генетик текширувдан ўтказиш керак. Г6ФД энзимопатияси топилганларга гемолитик камқонлик чақирадиган дориларни ишлатиш хавфли экашшгини тушунтириш ва от ловияси, қизил смородина ва қорақатларни овқатдан чиқариб ташлаш тавсия этилади.

Г6ФД нуқсони бор отаоналар бу энзимопатия билан уларнинг болалари ҳам касалланиши мумкинлигини билишлари керак.

6.2.3. Ацетилтрансферазалар етишмовчилиги

Силни даволаш учун ишлатиладиган дорилар (изониазид, тубазид)ларни амалиётда ишлатиш бу дориларни кўтара олиш хусусияти беморлар орасида турлича эканлигини кўрсатди. Бу дориларни баъзи беморлар яхши қабул қилса, бошқа беморларда бу дорилар бош орриши, бош айланиши, кўнгил айниши, қайт қилиш, тўш орқасида оғриқ, юрак уришлар сонининг кўпайиши, полиневрит, қўзғалувчанлик, уйқусизлик каби оғир салбий таъсирларга сабаб бўлиши маълум бўлди.

Индивидларнинг изониазидга сезувчанлигининг ҳар хиллигига унинг метаболизми, ацетилланиш, қисман гидролизланишнинг бузилиши сабаб эканлиги аниқланди.

Изониазиднинг жигарда ацетилланиши Nацетилтранефераза иштирокида кечади. Одамларда бу ферментнинг фаоллиги турлича бўлиб, уларда изониазидга сезувчанликшшг турлича эканлиги шу билан изоҳланади. 4 мг/кг изониазид қабул қилган беморларнинг бир қисмида препаратнинг 6—7 фоизигина сийдик билан ацетилланган метаболитлар кўринишида, бошқаларида эса бу кўрсаткичнинг икки баробар кўплиги аниқланган. Секинлик билан ацетилловчиларда изониазиднинг қондаги миқдори тез ацетилловчиларга нисбатан юқори бўлгани аниқланган. Изониазиднинг фаолсизлантириш даражаси беморга 10 мг/кг ҳисобида бир марта дори берилгандан 6 соат вақт ўтгач унинг қон плазмасидаги миқдори 1 мкг/кг бўлганлар тез ацетилловчилар, бу кўрсаткич 5 мкг/кг бўлган беморлар эса секин ацетилловчиларга киради.

Бир ва икки тухум ҳужайрали эгизаклар устида олиб борилган популяция кузатувлари одамларда учрайдиган изониазидга сезувчанлик турлича экани ирсий табиатга эга бўлиб, Nацетилтрансферазалар полиморфизми билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Бу ҳодиса турли миллат ва элатлар орасида кенг диапазонда тарқалган бўлиши аниқланган (11жадвал).

11ж а два л

Турли этиик гуруҳлар ва элатлар орасида тез ёки секин ацетилловчиларнинг тарқалиши

Этник гуруҳлар ва элатлар	Теа ацетилловчилар, %	Секин ацетилловчилар, %
Оврупоидлар	58,6	41,4
Негроидлар	54,6	45,4
Эскимослар	10,5	89,5
Японлар	12,0	85,0
Хитойлар	22,0	78,0
индуслар	59,0	41,0

Изониазид метаболизмидаги фарқ дори билан даволаш натижасига таъсир қилади, секин ацетилловчиларда дорининг салбий таъсирлари кўпроқ ва кучлироқ кечиши мумкин.

Беморларни изониазид билан даволаш вақтида изониазид метаболизмидаги фарқни кўзда тутиб, дорини миқдорлаш тавсия этилади, яъни секин ацетилловчи беморларга дори миқдорини тез ацетилловчиларга нисбатан кам миқдорда бериш тавсия қилинади. Бундан ташқари, секин ацетилловчи беморларга изониазид билан пиридоксин (B_6 витамини) бирга бериш тавсия этилади, бу изониазид чақирадиган полиневрит ва бошқа заҳарланиш белгиларининг олдини олади.

Апрессин, сульфадимезин, гидролазинлар учун ҳам одамларда ацетилланиш турлича эканлиги аниқланган. Шу сабабли изониазид ва апрессин ёки сульфадимезин бир вақтда берилганда улар орасида мос келмаслик бўлишини ҳисобга олиш керак.

6.2.4. Акаталазия ва гипокаталазия

Каталаза вазифаси модда алмашинуви ва дорилар таъсирида организмда ҳосил бўлаётган пероксидларни қуйидаги тенгламада ($2H_20_2 \xrightarrow{(катадаза)} 2HO_2+02$) кўр

атилганидек парчалашдан иборат. Водород пероксид тиббиёт амалиётида яралар ва жароҳатларни механик тозалаш мақсадида ишлатилади. Каталазалаш яна этил ва метил алкоголи метаболизмида ҳам қатнашади. Қаталаза фаол бўлганда эндоген ва экзоген ҳосил бўлган пероксидлар ва бошқа эндоген моддалар, шу жумладан гемоглобинни оксидлаб улгурмайди.

Одам қонида ва тўқималарида каталаза бўлмаслигини япон олимлари Такахара ва Миджомото аниқлашган. Булар бурун синусларнинг гангренали грануломаси бор 11 ёшли қиз бола ярасини пероксид билан ювганларида кислород пуфакчалари ҳосил бўлмаган, қон ранги жигарранг қора тусга бўялганлигини кузатганлар. Биокимёвий текширувлар бу қизча қонида ва тўқималарида каталаза йўлигини тасдиқлаган. Бу касаллик акаталазия деб номланган.

Бу касалликка чалинган оила аъзоларини ирсий текширув натижалари кўрсатишича, акаталазия аутосомрецессив йўл билан берилишини кўрсатди. 1978 йилга келиб дунё бўйича 100 мингдан ортиқ акаталазия касаллиги тасвирланган, бу беморларнинг 50 фоизидан ортиғида касаллик оғиз ва бурунҳалқум гангренаси кўринишида кечганлиги аниқланган.

Акаталазия балорат ёшига етмаган болаларда қайталаниб турадиган тиш милклари яраси билан кечади. Касаллик оғир ўтганда милк гангренаси, милк атрофияси ва тишларнинг тушиши кузатилади.

Акаталазия (гипокаталазия)га ташхис қўйиш анамнез маълумотлари ва махсус биокимёвий текширувлар кўрсаткичларига асосланади. Бемор анамнезида тезтез оғиз бўшлиғи ва бурунҳалқум соҳасида шамоллаш касалликлари борлиги ва бундай беморларнинг спиртли ичимликларга юқори сезувчанлиги аниқланган. Акаталазияда этанол секин оксидланиши натижасида спиртнинг парчаланишидан ҳосил бўлаётган формальдегид (спирт ёнишидан ҳосил бўладиган оралиқ маҳсулот) қонда кам тўпланганлиги сабабли этанолдан заҳарланиш белгилари кучсизроқ намоён бўлади.

Акаталазияни аниқлашнинг оддий усули бемор қонига водород пероксид эритмаси қўшилганда унинг кўпиклашуви акаталазия белгиси ҳисобланади. Ярим соат муддат ўтгач қоннинг жигарранг қора кўриниши йўқолади, оқсил денатурацияси натижасида оқсариқ чўкма пайдо бўлади. Чўкма усти суюқлигида гемоглобин парчаланишидан ҳосил бўладиган пентдиопентни топиШ мумкин.

Акаталазияни даволашнинг махсз^с усули йўқ. Яллиғланиш ўчоғи бўлганда антибиотиклар, сульфанила

мидлар тавсия этиш, антисептиклардан фойдаланиш мумкин. Қасаллик асоратларининг олдини олиш учун оғиз, бурунҳалқум бўшлиқлари гигиенасига риоя қилиш тавсия қилинади.

6.2.5. Уридиндкфосфоглюкуронтрансфераза (УДФГТ) етишмовчилиги

Бу энзимопатия етишмовчилиги билан туғилган болага жигарда глюкуронланишга учрайдиган дорилар (К ва РРвитаминлари, эстрогенлар, андрогенлар, глюкокортикоидлар) киритилганда қон гемолизисиз камқонлик ва боғланмаган билирубин миқдори кўпайиб кетиши билан кечади. Ирсий бериладиган энзимопатия (УДФГТ етишмовчилиги) юқоридаги дори моддалари юборилганда аниқланади.

Гемолизсиз ирсий сариқлик икки кўринишда: ядроли сариқлик билан кечадиган гипербилирубинемия (КриглерНайяр синдроми) ва ўсмирлар идиопатик оилавий гипербилирубинемияси (ЖильберМейленграхт синдроми) учрайди.

Новобиоцин, стрептомицин, хлорамфеникол, прогестеронлар нормада уриндин дифосфоглюкурон трансфераза (УДФГТ) фаоллигини фалажлайди, шу сабабли бу дориларни юқоридаги беморларга тавсия этилмайди; кортизон, хлормицетин метаболизми ирсий бериладиган сариқликларда бузилган: улар глюкуронидларга айланмайди ва организмда тўпланиб қолади, шу сабабли бу препаратларни юқоридаги касалликларда жуда оз миқдорларгача камайтириш тавсия этилади.

Фенобарбитал, зиксорин каби дорилар эса УДФГТ фаоллигини оширади, шу сабабли бу дорилар ирсий бериладиган сариқликларни, фермент етилмаслиги ёки прогестероннинг ферментга фалажловчи таъсиридан келиб чикадиган чақалокларда учрайдиган физиологик сариқликни даволаш учун тавсия этилади.

6.2.6. Модда алмашинувининг ирсий бузилишларида дориларга атипик реакциялар

Модда алмашинувининг ирсий бузилиши натижасида учрайдигал касалликлар: турма метгемоглобинемия, чақалоқлар ирсий гемолитик сариқлиги, подагра ва қанд касалликларида дориларга сезувчанлик ўзгаради.

Туғма метгемоглобинемия. Оксигемоглобиндан фарқли ўлароқ метгемоглобин кислород билан кучли боғланадиган 3валентли темир сақлаганлиги учун кислород ташиш вазифасини бажара олмайди. Эритроцитлар нормада 0,5—3 фоизгача метгемоглобин сақлайди. Қуйидаги дорилар (нитроглицерин, сульфаниламидлар, хлорамфеникол, ПАСК, антипирин ва бошқалар) катта миқдорда, узоқ вақт ишлатилганда метгемоглобинметгемоглобинредуктаза ёки диафоразалар таъсирида тезда қайтарилади. Метгемоглобинредуктаза ирсий етишмовчилиги бор беморлар қонида метгемоглобин миқдори 30—40 фоизгача ошиши мумкин. Бу беморларнинг юқорида санаб ўтилган (метгемоглобин ҳосил қилувчилар) дориларга сезувчанлиги юқори бўлиб, бемор қонида метгемоглобин ҳосил бўлиши кучайиб, беморнинг кўкариб кетишига сабаб бўлади, буни эса даволашга тўғри келади. Метгемоглобинредуктаза етишмовчилиги аутосомрецессив йўл билан берилади. Унинг қуйидаги: 1) метгемаглобинредуктазанинг бутунлай бўлмаслиги: 2) фаоллиги сусайган фермент борлиги: 3) атипик тузилишдаги фермент етишмовчилиги кўриниши фарқ қилинади. Энг оғири метгемоглобинредуктаза бутунлай йўқлиги бўлиб, бунда беморда кислород етишмаслиги доим сақланади. Яширин кечадиган метгемоглобинредуктаза бузилиши махсус белгиларсиз кечади ва метгемоглобин ҳосил қилувчи дорилар киритилганда аниқланади. Бу дорилар киритилиши натижасида келиб чиққан ёки кучайган метгемоглобинемияларни даволаш бемор вена қон томирига 1—2 мг/кг метил кўки ёки 0,3 г 3 маҳал аскорбин кислотаси беришдан иборат.

Метгемобинредуктаза етишмовчилигининг олдини олиш бундай беморларни ўз вақтида аниқлаш ва уларга метгемоглобин ҳосил қилувчи дорилар киритишдан (ичишдан) сақлашдан иборат.

Метгемобинредуктаза етишмовчилиги бор одамларнинг цианид кислотага сезувчанлиги жуда камлиги (адабиётларда бундай одамлар калий цианидни ўлим чақирадиган миқдоридан 40 баробар ортиқ қабул қилганда ҳам заҳарланиш белгилари

кузатилмаганлиги ҳақида ёзилган) аниқланган.

Қонда метгемоглобинредуктаза ферменти ҳаддан ташқари юқори бўлиши билан кечадигаи яширин жигар порфирия касаллигидир. Яширин кечаётган жигар порфирияси бор одамларда синтетазаларнинг кучли фаоллиги натижасида улар қонида, сийдигида саминолевулин ва порфобилиноген миқдори юқори эканлигини аниқланган. Бу касаллик ўткир ичак санчиги, қўллардан бошланадиган полиневрит ва мушак фалажлиги, руҳий бузилишлар ва эпилептик тутқаноқлар кўринишида кечади.

Барбитура,тлар, сульфаниламидлар, эстрогенлар (контрацептик эстрогенлар ҳам), аминдопинин, гризеофулвин, баъзи тинчлантирувчи ва эпилепсияга қарши дорилар бу касалликнинг бошланишига ва қайталачишига сабаб бўлиши мумкин. Бунга бу дорилар томонидан эпсилонаминолевулин кислота миқдорининг қонда кўпайиши сабаб бўлади. Порфирия касаллиги бор беморларда руҳий бузилишлар ва эпилептик талваса хуружлари борлиги сабабли, бундай беморларда тинчлантирувчи дорилар ва барбитуратлар ишлатишнинг хавфи катта. Бу дориларни киритиш оғир асоратларга, ҳатто ўлимга сабаб бўлиши мумкинлигини назарда тутиш керак. Порфирия касаллиги Швеция, Норвегия, Жанубий Африкада кенг тарқалган.

Адабиётларда шу кунгача ёзилган энзимопатияларнинг мавжудлиги, уларни ўз вақтида аниқлаш, олдини олиш ва даволаш фармакогенетика фанининг асосий мақсадидир.

Бироқ врачлик амалиётида беморларни фармакогенетика талаблари даражасида текшириш (энзимопатияларни аниқлаш) қийинлигини ҳисобга олган ҳолда реал ҳаёт учун турли касалликлар ва дорилар ҳақидаги фармакогенетик маълумотлар банкини яратиш ва врачга ўз вақтида етказиб туриш билан инсон саломатлиги учун юқорида санаб ўтилган хатарли энзимопатиялар хавфини камайтириш мумкин.

VII боб. ҲОМИЛАДОР ВА ҲОМИЛАДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ КЛИНИҚ ФАРМАКОЛОГИЯСИНИНГ УЗИГА ХОС ТОМОНЛАРИ

Ҳомиладор аёлни даволаш мураккаб жараён бўлиб, врачдан ҳомиладорлик даврида ишлатиладиган дориларнинг клиник фармакологиясини ўзига хос томонларини пухта билишни тақозо қилади.

Биринчидан, ҳомиладорлик даврида онайўлдошҳомила яхлит бир мураккаб биологик тизилма бўлиб фаолият кўрсатади.

Иккинчидан, адабиётларда келтирилган маълумотларга қараганда мажруҳ туғилган 5% болаларда мажруҳликнинг сабаби дорилар ҳисобланади.

Учинчидан, ҳомиладор аёлларнинг 60—80 фоизи турли хилдаги дорилар (кўнгил айниши ва қайт қилиш тўхтатувчи — ҳомиланинг биринчи 3 ойлигида; гистаминга қарши дорилар — ҳомиланинг 6 ойлик даврида; турли тинчлантирувчи ва сийдик ҳайдовчи дорилар)ни қабул қилиши аниқланган.

Тўртинчидан, оналар ўлимининг 76,4 фоизи (S. Shinagama, Katagir[1], 1979) тўғридантўғри дориларга боғлиқ эканлиги аниқланган.

Бешинчидан, ҳомиладор аёл ичаётган дорилар жинсий ҳужайралар ҳосил бўлиши ва уларнинг ривожланиш даврларида уруғланиш, ёпишиш (имплантация) эмбриогенез таъсир қилиши мумкинлиги аниқланган.

Юқоридагиларни кўзда тутган ҳолда ҳомиладор аёлларни даволашда врач қуйидагиларни билиши керак:

1. Ҳомиладор алё қабул қилаётган дориларнингҳаммасини ҳам хавфсиз деб бўлмайди, чунки ҳамма дорилар йўлдош орқали ҳомилага ўтиши мумкин; ҳомиладорликнинг 32—35 ҳафталарида йўлдошнинг дори ларга ўтказувчанлиги (айниқса она асабийлашганда) кучаяди. Диабет, преэклампсия ва хафақон касалликлари ҳомиладорликнинг охирги кунларида қон айланишининг нисбатан секинлашувига, бу эса дориларнинг йўлдош орқали ҳомилага ўтишини бироз секинлаштирсада, дориларнинг ҳомила организмидан ажралиб чиқишини сусайтиради.

2. Ҳомиладор аёлга бериладиган дориларнинг самарадорлик имконияти уларнинг

зарарли хавфидан юқори бўлиши керак.

3. Ҳомиладорликда ва ҳомилада дорилар фармакологияси бирбиридан кескин фарқ қилади.

4. Ҳомиладорлик даврида дорилар фармакокинетик кўрсаткичларининг ўзгариши, уларни киритиш йўлларини, миқдорлашни ва кирнтиш режасини ўзгартиришни тақозо қилади.

5. Туғиш ёшидаги аёлларга тератоген ёки эмбриотоксик таъсир хавфи юқори бўлган дорилар аниқ кўрсатмалар ва қониқарли контрацептик ҳимоясиз берилмайди.

6. Дориларнинг фаолсизлантирилиши ва чикарилиши пасайганлиги сабабли ҳомиладор аёлда (ҳомилада ҳам) уларнинг таъсири давомлироқ (жумладан, салбий таъсирлари ҳам) бўлади.

Қуйидаги омиллар ҳомиладор аёл организмида дорилар миқдорининг ўзгаришига таъсир қилади:

1. Дориларни миқдорлаш режаси, яъни уларнинг йир марталик миқдори, қайта киритишлар сони, киритишнинг давомийлиги, киритиш йўллари.

2. Ҳомиладор аёл организмининг физиологик ҳолати (ошқозоничак тизилмаси, қон айланиш аъзолари, жигар, буйраклар ва йўлдош)нинг функционал ҳолати.

3. Дори моддаларининг физиккимёвий хоссалари — молекуляр оғирлиги, мойда эрувчанлиги, ионланиш қобилияти, қон зардоби оқсиллари билан боғланиши, тарқалиши.

4. Ҳомилага алоқадор омиллар дори моддаларининг ҳомила организмида метаболизмга учраши.

Ҳомила ривожланиши давомида қуйидаги қалтис (критик) даврлар фарқланади:

1. Бластогенез даври, яъни амнионнинг имплантацияланишидан олдинги ривожланиш даври бўлиб, жинсий ҳужайралар қўшилгандан бластоцитларнинг децидуал қобиққа киргуича бўлган даври 1 ҳафта давом этади. Бу даврда дори моддаларининг эмбриотоксик таъсир хавфи юқори бўлиб, ҳомиладорлик юз бермай эмбрион ўлими билан тугайди.

2. Эмбриогенез даври (имплантация ҳамда органогенез ва йўлдош ҳосил бўлиш даври) ҳомиладорликнинг 3—4 ойлик даврига тўғри келади. Бу даврда дори моддаларининг кўнгилсиз таъсири тератоген ва эмбриотоксик таъсири билан намоён бўлиши мумкин, яъни ҳомила турли туғма мажруҳликлар билан туғилиши мумкин.

3. Туғишдан олдинги давр — бу даврда онага юборилган дори моддалар чақалоқнинг она қорнидан ташқари муҳитда яшашга мослашиш кобилиятини сусайтириши мумкин.

Дори моддалари эмбриотоксик ва тератоген хавфи даражасига қараб қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Юқори даражада хавфли дорилар ишлатиб қўйилганда ҳомиладорликни сунъий тўхтатиш тавсия этилади. 1. Цитостатиклар (метотрексат, циклофосфамид, винкристин, фторурацил), булар фолат кислотаси синтезини бузади ва ҳомиладорликнинг бошларида эмбрионнинг ўлимига ва ҳомиланинг тушиб кетишига олиб келади. Нормал ҳомилада эса бош суяги юз қисми деформацияланишига, суякланишнинг бузилишига сабаб бўлади.

2. Антимикотик ва ўсмага қарши антибиотиклар (актиномицин, рубомицин).

3. Иммунодепрессантлар (азатиоприн, имуран), булар оталаниш даврида ҳам таъсир қилиши мумкин.

II. Эмбриотоксик ва тератоген таъсир даражаси ўртачадан юқори бўлган дйри мОддаЛари, бу моддалар ҳомиладорликиинг 3—10 ҳафтасида ишлатилганда эмбрионнннг ўлимига ва димиланинг тушишига сабаб бўлиши мумкин.

1. Антибиотиклар (аминогликозидлар, тетрациклинлар, рифампицинлар).

2. Протозойларга қарши моддалар: аминохинолинлар (делагил, плаквенил, хлорохин), хинйн, хинидин.

3. Талвасага қарши (дифенин, финлепсин) моддалар.

4. Паркинсонизмга қарши моддалар.

5. Литий тузлари.

6. Стероид ва ностероид яллиғланишга қарши моддалар.

7. Перорал антидиабетик моддалар.

8. Нейролептиклар.

9. Этил спирти.

10. Билвосита таъсир қилувчи антикоагулянтлар (синкумар, пелентан).

11. Антитиреоид (мерказолил, йодидлар) моддалар. III. Тератоген ва эмбриотоксик таъсир хавфи кам

бўлган дорилар.

1. Микробларга қарши (жумладан, бисептол ҳам) моддалар.
2. Протозойларга (метранидазол, фажизин) қарши сульфаниламидлар.
3. Трициклик антидепрессантлар.
4. Транквилизаторлар (мепротан, мепробамат).
5. Паркинсонизмга қарши (LДопа) моддалар.
6. Жинсий (эстроген) гормонлар.

7.1. ҲОМИЛАДОРЛИК ДАВРИДА ДОРИ МОДДАЛАР ФАРМАКОКИНЕТИКАСИНИНГ ЎЗИГА ХОС ТОМОНЛАРИ

Ҳомиладорлик даврида ошқозоничак тизилмаси фаолиятининг ўзгариши дорилар сўрилишини ўзгартириши мумкин. Ошқозон ҳаракати ва шира ишлаб чиқариш фаолиятининг сусайиши сувда ёмон эрийдиган дорилар сўршшшини камайтирса, аксинча, ичак фаоллигининг сусайиши натижасида кўп дориларнинг узоқ вақт ичакда туриб қолиши натижасида уларнинг сўрилиши кўпайиши мумкин. Мушакка юбориладиган дориларнинг сўрилиши ҳам сусаяди, бунга қон айланишининг камайиши сабаб бўлади.

Ҳомиладорлйк даврида айланиб юрувчи қон ҳажми кўпаяди, буйракнинг фильтрлаш қобилияти ҳамда жигарнинг фермент фаолиятининг ортиши маълум дарожада дориларнинг тарқалишига, метаболизмига ва ажралиб чиқиб кетишига таъсир қилади.

Ҳомиладорлик даврида ҳужайра ташқарисидаги суюқлик қисми ва оқаётган қон ҳажми ҳамда буйраклар қон айланиши ва гломеруляр фильтрациянинг ошиши ҳомила ва амнион суюклигида дори моддалари миқдорининг ортишига олиб келиши натижасида ҳомиладор аёл қон зардобида ҳомиласиз аёл қон зардобидагидан дори миқдорининг камроқ бўлишига (масалан, ампициллин, цефазолин, канамицин ва гентамицин) олиб келади.

Ҳомиладорлик токсикози даврида суюқликнинг ҳужайра ташқарисида тутилиб қолиши натижасида дориларнинг тарқалиши ўзгаради.

Ҳомиладорлик ва ҳомиладорликдан кейинги даврнинг биринчи кунларида (альбуминлар миқдорининг ортиши, улардаги сифат ўзгаришлар ва қонда мой кислоталари миқдорининг ортиб кетиши натижасида) дориларнинг қон зардоби оқсиллари билан боғланиши камайишига, бу эса ўз навбатида дорининг қондаги соф миқдорининг ортиб кетишига олиб келади. Масалан, ҳомиладорликда диазепамнинг қонда соф ҳолдаги миқдори 3 баробардан юқори бўлгани кузатилган.

Ҳомиладорлик даврида жигардаги дорилар метаболизмида қатнашадиган ферментлар фаоллиги эстрогенлар таъсирида камаяди, прогестинлар эса, аксинча, цито хромга боғлиқ монооксидазалар фаолиятини оширади. Ҳомиладорлик даврида пдеметилазалар ва глюкуронилтрансферазалар фаоллиги сусайгашшги аниқланган. Бунинг тасдиғи сифатида ҳомиладорлик даврида кофеиннинг ярим ажралиб чиқиш даври (1_5о) кўпайганлиги сабабли (хомиладорликнинг биринчи 3 ойлигида — 5,3 с, 6ойлигида — 12 с, 9ойлигида — 18 соатни ташкил қилади) унинг қондаги миқдори ортиб кетади.

Ҳомиладорлик даврида (айниқса 9 ойликдан кейин) буйрак фильтрация қобилиятининг ошиши баъзи бир моддаларнинг (масалан, нитритларнинг) қайта сўрилишини кучайтиради.

7.2. ҲОМИЛАДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ФАРМАКОКИНЕТИКАСИНИНГ ЎЗИГА ХОС ТОМОНЛАРИ

Ҳомилада ҳужайра ташқарисидаги суюқликнинг мўллиги сувда эрувчи дори моддаларининг тарқалиш кўламини кўпайтиради ва мойда эрувчи (тиопентал, диазепам)

дори моддаларнинг тарқалиши камаяди.

Ҳомила аъзоларининг махсус дорилардан зарарланиши ўша аъзонинг таркибига боғлиқ. Масалан, ҳомила миясида сувнинг кўплиги ва миелин моддасининг камлиги мия тўқимасининг мойда эрувчи моддалардан заҳарланишидан сақлайди.

Ҳомилада оқсил камлиги туфайли унинг тўқималари она ва чақалоқларга нисбатан дорилар билан кам боғланади. Бироқ ҳомиладорлик даврида она қони оқсилларининг дорилар билан боғланиш қобилиятининг камайиши табиий метаболитлар—гормонлар, мой кислоталари томонидан дориларни она қони оқсилидан сиқиб чиқариш ҳисобига она қонида дорилар миқдорининг ортиб кетиши ва онаҳомила тизимида дориларнинг тарқалишига таъсир кўрсатиши мумкин. Бу ўз навбатида ҳомила қон айланиш системасининг ўзига хослиги ҳисобга олинадиган бўлса, ҳомила учун заҳарланиш хавфини туғдириши мумкин.

Ҳомила жигаридаги дорилар метаболизмида иштирок этувчи ферментлар фаоллигининг пастлиги ёки йўқлиги туфайли ҳомилада дорилар метаболизми секинлик билан кечади.

Оқсидланишда иштирок этувчи микросомал ферментлар (цитохром Р45о) ҳомила жигарида ҳомиладорликнинг 1—3ойида пайдо бўлсада, бу ферментларнинг фаоллиги катталардаги ферментнинг 1/5—4/5 қисмига тенг бўлади. Жигар бирлигига олганда цитохром $P_4$5о миқдори катталарникига ўхшаш ҳомиланинг 14—25ҳафталигида пайдо бўлади. Дориларни гидроксидловчи (НАДФмахсус цитохромСредуктаза ва НАДФцито. хром $P_4$5оредуктаза) ферментлари етарли фаолликка эга бўлади. Фенобарбиталнинг ферментлар фаоллигини кучайтириш (индукцияловчи) қобилияти кам бўлади. Ферментларнинг эндоген метаболитларни оксидлаш хусусиятига нисбатан кучли бўлади. Катталарда жигар метаболизм маркази бўлса, ҳомилада бу вазифани кўпроқ буйрак усти безлари бажаради. Чунки цитохромP_4so миқдори буйрак усти безларида жигарга нисбатан юқори бўлади. Цитохром$P_4$5о изоэнзимларининг айни вақтда фаолликка эга бўлмаган турли хил ксенобиотик

ларга нисбатан оксидловчи таъсйри турлича бўлаДй. Масалан, теофиллин кофеинга нисбатан эрта ва тез метаболизмга учрайди. Ҳомила жигар тўқимасининг теофиллинни кофеинга айлантириш қобилияти ҳам аниқланган.

Йўлдошнинг оксидловчи қобилияти ва дегидрогеназалар (алькогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа) фаоллиги паст ва ҳомиланинг ривожланиш даврига қараб ўзгариб боради.

Ҳомилада бошқа ферментлар ва ферментатив Жараёнлар фаоллиги ҳам орқада бўлади. Глюкуронилтрансфераза тизилмаси етишмовчилиги сульфатазалар фаоллиги ҳисобига қопланади. Перинатал даврда сульфатлаш конъюгацияси фаоллигининг устунлиги ҳомиладорлик даврида юқори фаолликка эга бўлган гормонлар таъсиридан бўлиши мумкин. Дори моддаларининг глюкуронил кислота билан зарарсизлантириш имконияти чегараланган, унинг етишмовчилиги сульфат кислота ёрдамида заҳарсизлантириш (конъюгациялаш) ҳисобига қопланган.

Иўлдош ҳомиланинг бош экскретор аъзоси ҳисобланади. Бунда дори моддаларининг мойларда эриш қобилияти катта аҳамиятга эга.

Экскретор аҳамияти жиҳатидан ҳомилада иккинчи ўринда буйраклар туради. Демак, дорилар фармакокинетикасининг ҳомиладаги ўзига хослиги қуйидаги ҳолатларга боғлиқ.

1. Махсус йўл (ductus venosus) борлиги туфайли шу йўлдан ўтган 20—40 фоиз қон жигарга эмас, тўғридантўғри катта қон айланиш тизимига тушади.

2. Ҳомилада гистогематик тизилманинг турли моддалар ва дорилар учун ўтказувчанлиги юқори.

3. Баъзи тўқималарнинг дориларга сезувчанлиги юқори бўлади (масалан, қалқонсимон безнинг йодга, суяк тўқималарининг тетрациклинларга нисбатан сезув

чанлиги).

4. Ҳомила қон оқсилининг кўп дориларга нисбатан

кам сезувчанлиги.

5. Ҳомилабуйракамнион суюқлиги орасида дориларнинг узоқ вақт айланиб юриши.

6. Дорилар метаболизмида қатнашадиган ферментлар тизилмаси фаолиятининг сустлиги.

7.3. АЛОҲИДА ГЎРУҲДАГИ ДОРИЛАРНИНГ ҲОМИЛАДОРЛИК ДАВРИДА ИШЛАТИЛИШИ

I. Кимётерапевтик дорилар. Ҳомилага антибиотикларнинг заҳарли таъсир қилиш хавфи юқори. Масалан, ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида тетрациклинларнинг юқори миқдорлари ҳомила жигарининг ўткир сариқ дистрофиясини келтириб чиқариши мумкин (айниқса, парентерал юборилганда). Ҳомиладорликнинг охирги ойларида ҳомила тишларининг ранггига, гипоплазиясиfа ҳамда скелет суякланишининг секинлашувига сабаб бўлиши мумкин.

Пенициллинлар йўлдош орқали ҳомилага яхши ўтади ва катта миқдорда тўпланиши мумкин. Ярим синтез пенициллинларнинг йўлдош орқали ўтиши уларнинг қон зардоби оқсиллари билан боғланиш қобилиятига тескари пропорционал бўлади. Пенициллинларга аллергия бўлганда эритромицин ишлатиш тавсия этилади. Стрептомицин йўлдош орқали ҳомилага яхши ўтади ва асаб тизилмаси томонидан микромиелия, скелет суякларининг турли ўзгаришларига сабаб бўлиши ҳамда ототоксик таъсир қилиши мумкин.

Левомицетин чақалоқларда коллапс, кулранг синдром белгиларини вужудга келтириши мумкин.

Ҳомиланинт 9 ойлигида она қони оқсиллари билан кучли боғланадиган сульфаниламидлар (айниқса, узоқ таъсир қилувчи) ишлатмаслик керак, чунки булар билирубинни оқсил билан боғдан сиқиб чиқариб, чақалоқ сариқлигини чақириши мумкин. Сульфаниламидлар, нитрофуранлар, глюкозабфосфатдегидрогеназа етишмаган чақалоқларда гемолитик камқонлик чақириши мумкин. Она ва ҳомила организмида фолат кислота синтезини бузувчи бисептол ҳам ҳомиладорликда ишлатилмайди. Хулоса қилиб айтганда, ҳомиладорликнинг IIIтриместрида пенициллинлар, цефалоспоринлар, линкомицин, фузидин;

4—8 ойларида пенициллинлар, цефалоспоринлар, линкомицин, фузидин, сульфаниламидлар, нитрофуранлар, невиграмон.

Ҳомиладорликнинг охирги ҳафталарида: пеницилинлар, цефалоспоринлар, линкомицин, фузидинларни ишлатиш мумкин.

II. Ностериод яллиғланишга қарши дорилар. Ҳомиладорлик даврида буларни кам миқдорларда ва қисқа муддатда ишлатиш мумкин (айниқса, парацетамол 0,2—0,3; аспирин 0,25).

Ҳомиладорлйкнйнг охйргй ҳафталарида ёулйрМЙ ишлатиш ҳомила туғилишининг узайишига (простагландинлар синтези камайишига боғлиқ бўлган туғиш фаоллигининг камайиши ҳисобига), ҳомиладор ва ҳомиладан қон кетиши мумкин, боталлов йўлининг барвақт беркилиши натижасида ўпка гипертензияси келиб чиқиши мумкин (айниқса, индометацин).

III. Нейролептиклар. Ҳомиладорлик токсикозларинй даволашда аминазин ишлатилади, бироқ аминазин ҳо* мила жигарига таъсир қилиши мумкин. Ретинопатия қўзғатиши мумкин. Шу сабабли ҳомиладорлик токсикозларида диэтилпирамин хавфсизрок ҳисобланади.

Ҳомиладор аёл уйқуси бузилганда диазепам (кам миқдорда) ҳомиладорликнинг охирги ҳафталарида тавсия этилмайди, чунки у бола нафас маркази ишини сусайтириши мумкин.

IV. Гипотензив моддалардан: кам миқдорларда резерпин (0,5 мг кунига), допегит, клофелин, бетаблокаторлар ишлатиш мумкин.

Пропранолол—бачадон мускулларининг қисқаришини камайтириши мумкин, юрак фаолиятини сусайтиради, йўлдош ва ҳомила гипотрофиясини чақириши

мумкин.

Магний сульфатни мушакка юбориш чақалоқ нервмушак ўтказувчанлигини бузиши мумкин.

Тиазид—сийдик ҳайдовчи моддалар тромбоцитопения ва сувтуз алмашинувини бузиши мумкин.

Иўлдош томирларини қисқартирувчи дорилар тав

сия этилмайди.

V. Гормонлар. Диэтилстильбэстрол олган аёллардан ҳомиланинг 8—17 ҳафтасида туғилган қиз болаларда бачадон раки, қин аномалиялари, цилиндрсимон зпителийнинг ясси эпителийга айланиши бузилганлнги

аниқланган.

Ҳомиладорликнинг 4ҳафтасида ишлатилган эстроген ва прогестинлар юрак ва оёққўллар мажруҳлигига сабаб бўлади. Шу сабабли улар ишлатилмайди. Ҳомиладан сақланиш учун ишлатиладиган гормон сақловчн дорилар мажруҳлик «VACTERL» синдроми деб номланади ва бутун тизилмалар мажрухлиги билан ифодаланади.

Қортикоидларкатаракта, буйрак усти безлари гипоплазиясига сабаб бўлиши мумкин. Бироқ, она учун Ҳаётга хавф соладиган вазиятларда глюкокортикоидлар ишлатилади, туғишдан олдин унинг миқдорини кўпайтириш тавсия этилади.

VI. бғрнқ қблдйрувчи моДдалар. Наркоз моДДЗЛаридан виадрил (йўлдош орқали секин ўтади, тез парчаланади) тавсия этилади.

Морфин, барбитуратлар, бензодиазепинлар йўлдош орқали яхши, тез ўтади. Ҳомила нафас маркази ишинн бузицш мумкин.

VII. Тиреостатиклар. Бу моддалар ҳомиланинг 4ойидан .бошлаб ишлатилганда туғма гипотиреозга сабаб бўлиши мумкин.

VIII. Антикоагулянтлар. Гепарин йўлдошдан ўтмайди, уни ишлатиш мумкин. Билвосита таъсир қиладиган антикоагулянтлар йўлдош орқали яхши ўтади ва хомиладор ва ҳомиладан қон оқишига сабаб бўлиши мумкин.

Булар айниқса (варфарин) ҳомиладорликнинг биринчи 3 ойлик даврида эмбриотоксик ва тератоген таъсирлар: .бурун гипоплазияси, қўлларнинг катталашуви, кўз атрофияси, суяклар ўсиш мажруҳликларига сабаб бўлиши мумкин.

IX. Витаминдар. Гипова гипервитаминозлар гипоплазияга олиб келади. Вз витамини етишмаслиги оёққўллар мажруҳлигига, қаттиқ танглайнинг битмаслигига; А витамин етишмовчилиги эса юракқон томирлари, кўриш аъзолари бузилишига сабаб бўлади.

С витамини етишмовчилиги ҳомиладорликнинг тўхташига сабаб бўлади. Сгипервитаминоз—капиллярлар ўтказувчанлигининг бузилишига, тўқималар озиқланишининг бузилишига олиб келади.

Египовитаминоз — эмбрион ривожланишининг бузилишига ва ўлимига сабаб бўлади.

X. Талвасага қарши дорилар. Дифенин 10 фоизҳолларда ҳомиланинг турли мажруҳлигига сабаб бўлганлиги сабабли, ҳомиладор аёлга талвасани даволаш учун барбитуратлар ва бензодиазепинлардан тавсия қилинади.

XI. Қандни камайтирувчи дорилар. Ичишга бериладиган қандни камайтирувчи дориларни тератоген ва эмбриотоксик таъсири кузатилмаган бўлсада, кўпроқ инсулин тавсия этилади. Бигуанид унумларига кирувчи қанд пасайтирувчиларга нисбатан сульфаниламид унумлари хавфсизроқдир. Ичишга бериладиган қандни камайтирувчилар ҳомиладорликда қуйидаги ҳолатларда тавсия этилади.

1, Ҳомиладорликка қадар самарали ишлатилган бўлса.

2. Илгари парҳез билан юрган аёлларда қанд миқдори ошганда.

3. Ҳомиладорлик даврида биринчи марта қанд миқдори ошганда ва у парҳез билан бартараф бўлмаганда.

XII. Қайт қилишга қарши дорилар. Ҳомиладорлик билан алоқадор бошқоронғшшк даволашсиз ҳам ўтади, бироқ ҳомиладор кўп сувсизланганда, тана вазни камайиб кетганда, метаболитик ацидоз ривожланганда витамин B_6 (50—150 мг/кунига ёки 5 мг хар 6 соатда венага), пипольфен гидрохлорид ёки дйпразин билан (10—25 мг/кунига) ёки метоклапрамид 10 мг мушакка ёки 5 мг венага ҳар 6 соатда) тавсия қилинади. Охирги препарат ҳомиладорликнинг сўнгги кунларидаги тўхтовсиз қайт қилишда тавсия этилади.

7.4. ЭМИЗИКЛИ ОНАДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Эмизикли она қабул қиладиган дориларнинг кўп қисми кўкрак сути орқали ажралиб чиқйши мумкин. Эмадиган бола дорилар билан (айниқса терапевтик таъсир доираси тор бўлган) узоқ контактда бўлганда улар болада турли руҳийжисмоний салбий таъсирлар чақириши мумкин. Шу билан бир вақтда баъзи дорилар кўкрак сути ажралишини камайтириши, ҳатто тўхтатиб қўйиши мумкин, бу эса ўз навбатида она ва бола учун мушкул муаммодир.

Дори моддалари она қони зардобидак кўкрак сутига диффузия, пиноцитоз ва апикал секреция йўли билан ўтиши мумкин.

Қуйидаги омиллар дори моддаларининг қон зардобидан она сутига ўтишига таъсир қилиши мумкин.

1. Дори моддаларининг миқдори, киритиш йўли, киритишлар сони, даволашнинг давомийлиги, дори клиренси, қон зардоби оқсили билан бирикиш қобилияти, дориларнинг метаболитик ўзгарувчанлиги.

2. Кўкрак безида қон айланиш тезлиги ва она сутининг муҳити (рН), ажралаётган сут миқдори, қон ва транспорт механизми, дорилар метаболизми.

3. Сут таркиби (мойлар, оқсиллар, сув) ва рН.

4. Бир эмизишда чақалоқ олаётган сут миқдори, эмизишлар орасидаги вақт, онанинг дори қабул қилиши ва эмизиши орасидаги вақт.

5. Дори моддаларининг қон зардобида ва она сути

да ионланиш константаси (рКа), дориларнинг молекуляр орирлиги, мойда ва сувда эрувчанлиги, кон зардоби оқсиллари билан ўзига хос боғланиши.

Унча катта молекула оғирлигида бўлмаган, ионланмаган молекулалар сутга осонлик билан ўтади. Енгил ионланадиган, оқсиллар билан қаттиқ боғланган дори моддалари сутга ёмон ўтади. Кучсиз ишқорлар кучсиз кислоталарга нисбатан қон зардобига нисбатан кам рН ли сутда тўпланади.

Мойда эрийдиган дори моддалари сутга яхши ўтади. Масалан, этанол (ионланмаган, кичик молекулали, юқори даражада мойда эрувчи модда), худди шунингдек сут/қон зардоби (с/қ) нисбати мочевина ва антипирин учун 1 га яқин.

Она сутига қон зардоби оқсили билан боғланмаган дорилар ўтади. Масалан, қон оқсили билан кўп ва кучли боғланадиган варфарин она сутида деярли йўқ бўлади.

Она сутига кўпроқ молекуляр оғирлиги 200 га қадар бўлган дорилар ўтиши аниқланган. Масалан 398 молекуляр оғирликка эга бўлган сульфасалазин она сутига ўтмайди. Бироқ, унинг парчаланишидан она организмида ҳосил бўлган 5аминосалицилат ва сульфапиридин, айниқса кейингиси сутга осонликча ўтади, чунки унинг с/қ нисбати 0,6—0,8 га тенг.

Кўп дориларнинг она сутидаги миқдори она қабул қилган дори миқдорининг 1—2 фоизи атрофида бўлади ва чақалоқ учун хавф туғдирмайди (аллергияни ҳисобга олмаганда).

Бироқ, баъзи дорилар, она болани кўкрак сути билан эмизаётган даврда онага бу дорилар берилса, кўкрак сути билан эмизишни вақтинча тўхтатиш керак бўлади. Масалан, литий (кўкрак сутида унинг миқдори она қабул қилаётган миқдорнинг 30 — 50 фоизини ташкил қилиши мумкин), ўсмага қарши дорилар, изониазид (жигарга заҳарли, ДНҚ фаолиятини бузиши мумкин), левомицитин (кўмик ривожланишини камайтиради), ташхислаш учун ишлатиладиган радиофаол моддалар ҳамда мойда яхши эрувчи (гексахлоран, ДДТ) моддалар.

Бундан ташқари, баъзи дори моддалари маълум ферментлар етишмовчилиги шароитида (масалан, сульфаниламидлар глюкозабфосфатдегидрогеназалар етишмовчилигидо гемолитик камқонликка сабаб бўлиши) заҳарли таъсир кўрсатиши эҳтимол (12жадвал).

12ж а д в а л

Эмизикли она цабул қилган дориларнинг чақалоқларда эҳтимол

тутилган салбий таъсирлари

Дорилар	Салбий таъсирлари
Метронидазол Теофиллин	Иштаҳа йўқолиши, қайт қилиш Цўзгалувчанликнинг ошиши, юрак уришлар сонининг кўпайиши (тахикардия)
Резерпин	Бурун шиллиқ қаватининг шиши, нафас бузилиши, марказий асаб тизилмаси фаолиятининг сусайиши, уйқучанлик, бўшашишлик
Магний сульфат	Ич кетиши, мушакларнинг бўшашиши, умумий бушашиш, нафас марка зининг фалажланиши
Маккаи Сано барги, крушина пўстлоғи, пурген	Ич кетиши, қорин бўшлигида оғриқ
Атропин	Нафаснинг фалажланиши, уйқучанлик
Цемитидин	Пролактин чкқишининг ортиши, сут безларининг катталашуви
Диазепам	Марказий асаб тизилмасининг фалажланиши, нафас фалажланшпи, тана вазнининг камайиши
Левомицетин	Қон таначалари ҳосил бўлишининг фалажланиши, камқонлик, ўсишдан орқада қолиш, дисбактериоз
Тетрациклинлар	Тишлар ва суяк тўқимаси ўсишининг бузилиши, дисбактериоз
Аминогликозидлар	Ототоксик таъсири, ошқозоничак ти зилмасининг яллирланиши
Невиграмон	Гепатотоксик таъсири Билирубин
Сульфаниламидлар	энцефалопатияси хавфининг ошиши, метгемоглобинемия (ай никса глюкозабфосфатдегидрогеназа лар етишмовчилиги бор болаларда)
Бутамид, хлорпропамид Глюкокортикоидлар	Гипогликемия, олигурия Буйрак усти безининг гипоплазияси, модда алмашинуви бузилиши, билиру бин энцефалопатияси хавфининг ошиши.
Усмаларга қарши дорилар	Қон яратилишининг фалажланиши ошқозоничак тизими фаолиятиниш бузилиши, инфекциянинт кучайиш хафи
Литий тузлари	Кўкариш, қон босимининг камайиши тана ҳароратknинг пасайиши
Цорамуғ алкалоидлари	Ич кетиши, қайт қилиш, тери ранги нинг оқариши, тутқаноқ тутиши
Фенобарбитал	Уйқучанлик
Дорилар	Салбий таъсирлари
Этанол	Марказий асаб системаси ва нафаснинг фалажланиши, гипогликемия, қон ивиш хусусиятининг сусайиши Нафас фалажи
Наркотик анальгетиклар Салицилатлар	Қон оқиш

7.5. ЭМИЗИКЛИ АЁЛНИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ БИЛАН ДАВОЛАШНИНГ УМУМИЙ ҚОИДАЛАРИ

1. Она сутининг бола учун аҳамиятини кўзда тутиб, болани эмизишдан вақтинча танаффус қилиш учун она қабул қиладиган дорининг чақалоққа ҳақиқатан хавфли эканлигини аниқ билиш керак.

2. Эмизикли .она врач тавсия қилган доридан ташқари дори қабул қилмаслиги керак.

3. Она соғлиғининг бузилиши. Она қабул қилаётган дорининг чақалоққа хавфи нисбатан кам бўлиши мумкин.

4. Имкон даражасида эмизикли она учун бериладидиган дорилар она сутига кам ўтадиган ва чақалоқ учун хавфсиз бўлгани маъқул.

Ҳомиладорлик даврида эмизикли даврга нисбатан чақалоқ учун дорилар хавфлироқ, чунки кўп дорилар йўлдош тўсиғидан сут бези тўсиғига нисбатан осон ўта олади.

6. Сут билан чақалоқ организмига тушадиган дори миқдори уни қабул қилиш давринг узоқ ёки қисқалигига боғлиқ.

7. Эмизиш олдидан ёки эмизишдан кейин тезда дори қабул қилинса, дорининг сутдаги миқдори кейинги эмизишдан олдин кам бўлади. Дори сутка давомида бир марта қабул қилинаётган бўлса, уни кечқурун қабул қилган маъқул.

13жадвалда сутга ўтадиган баъзи дориларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари келтирилган.

Қуйидаги дориларни эмизикли аёлларда ишлатиш қатъий ман этилади: индометацин, олтин препаратлари, левомицетин, тетраЦиклинлар, билвосита таъсир қилувчи қон ивишини сусайтирувчи дорилар, литий тузлари, йодидлар, эстрогенларнинг катта миқдори, ўсмага қарши дорилар, атропин, эрготамин, витаминлар А ва Д катта миқдорларда.

Эмизикли аёлларда ишлатилиши мумкин бўлган препаратлар ибуброфен, напроксен, мефанам кислотаси, парацетамол, салицилатлар, замбуруғларга қарши антибиотиклар, цефалоспоринлар, макролидлар, метронидазол (кам миқдорларда), пенициллинлар, линкомицин, рифампицин, фурадонин, бензодиазепинлар, галоперидол, фенотиазинлар, барбитуратлар (кам миқдорларда), кортикостероидлар (кам миқдорларда), эстрогенлар, тиоурацил, тироксин, инсулин, прогестерон; антацидлар, қайт қилишга қарши дорилар, бисакодил, сенаде, аэрозол кўринишдаги бронх кенгайтирувчилар, балғам кўчирувчилар, кодеин, интал, темир препаратлари, А, Д (кам миқдорларда), В ва С витаминлари.

Қуйидаги дорилар сут ишлаб чиқаришни кучайтиради: окситоцин ва унинг унумлари, никотин, аскорбин, глутамин кислоталари, тиамин, пирроксан, церукал, теофиллин, токоферол, допегит.

Кўкрак сутини ишлаб чиқаришни сусайтирувчи дорилар: эстрогенлар, прогестерон, левадопа, орал контрацептив моддалар, бромкриптин, эфедрин, фуросемид, адреналин, этанол, эргокриптин.

7.6. ЧАҚАЛОҚЛАРДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ КЛИНИК ФАРМАҚОЛОГИЯСИНИНГ УЗИГА ХОС ТОМОНЛАРИ

Дориларнинг **сўрилиши.** Чақалоқлик даврида (туғилгандан кейинги бир ой давомида) ошқозоничак тизилмаси морфологик ва функционал жиҳатдан катта ўзгаришларга учрайди. Чақалоқларда (айниқса, чала туғилганда) ошқозон ширасининг кислоталиги кам, ошқозоннинг бўшаши (эвакуацияси) секин кечади (6—8 ойликда катталарникига тенглашади), йчак ҳаракати тез ўзгарувчан бўлади.

Юқорида айтилганлар чақалоқларда дориларнинг сўрилишига таъсир қилади. Масалан, 15 кунлик чақалоқларда: рифампицин, ампициллин, цефалексинларнинг сўрилиши секинлашган бўлса, аксинча, дигоксин, ва диазепамларнинг сўрилиши катталардан фарқ қилмайди.

Жигар клиренси юқори бўлган пропраналолнинг биологик ўзлаштирилиши чақалоқларда катта ёшдаги болаларга нисбатан камроқ бўлсада, ўз индивидуаллигига эга.

Ичакда кечаётган турли патологик жараёнлар ҳам дорилар сўрилишига таъсир қилади; масалан, ичак ўсишдан қолганда цефалексин, ич кетганда — ампициллин, ич қотганда — А ва Д гуруҳидати витаминлар сўрилиши бузилади.

Чақалоқлар мушагига юборилган дориларнинг сўрилиши регионар қон айланишига боғлиқ. Чақалоқларда турли гуруҳдаги мушакларда қон айланиши ҳар хил даражада бўлганлиги (масалан, шишлар бўлганда) сабабли дориларнинг сўрилиши турлича бўлади.

Резорбтив таъсир олиш мақсадида чақалоқларга дорини тери орқали юбориш режалаштирилганда (масалан, глюкокортикоидлар) кам заҳарли дори шаклларини танлаш керак. Чақалоқлар терисига сепиш учун чиқарилган пудра (упа)лар таркибига кирувчи бор кислотаси теридан сўрилиб чақалоқда ич кетишга, анилин (турли бўёқлар таркибига кирувчи) чақалоқ терисида яхши сўрилиб метгемоглобин; нафталин гемолиз, камқонлик ва сариқлик (глюкозабфосфатдегидрогеназалар етишмовчилигида) юзага чиқариши мумкин.

Дориларнинг тарқалиши. Турли ёшдаги болаларда дориларнинг тарқалишидаги фарқ бола танасидаги суюқлик ҳажмига (чала туғилган боланинг 86% фоизи, нормал туғилган чақалоқнинг — 75% фоизини, 1 яшар боланинг 65% га яқин тана оғирлигини сув ташкил қилади). Дори моддаларининг қон зардоби оқсиллари ва тўқима қурилмалари билан боғланиши, қон айланиши, гистогематик тизилмалар ўтказувчанлигига боғлиқ. Масалая, мойда эрувчи моддалар наркотик оғриқ қолдирувчи, умумий ва маҳаллий оғриқ қолдирувчи моддалар, тинчлантирувчи ва ухлатувчи моддалар бош ва орқа мия тўқимасидан яхши ўтади ва гоқори миқдорларда тўпланади. Чақалоқ бош мия тўқимасида катта ёшдаги болаларга нисбатан морфин микдори юқори бўлади. Гипоксия, ацидоз ва гипотермия шароитида юқорида санаб ўтилган моддалар марказий асаб тизилмасига яхши ўтади ва йиғилиб қолиши сабабли улар чакалоқларда оғриқсизлантириш мақсадида ишлатилмайди, 6 ойдан 1 ёшгача бўлган болаларда камроқ миқдорда ишлатилади.

Ацидозда дориларнинг тарқалиши анча ўзгаради: кислотали доридарни тўқималар томонидан ўзлаштирилиши кучаяди, ишқорий дариларники эса. аксинча, сусаяди. Сийдик рН ортганда. аксинча салицилатларнинг ажралиб чиқиши кўпаяди..

Ҳужайра ташқарисидаги суюклик чақалоқларда тана оғирлигининг 45% фоизини (чала туғилганларда эса 50% фоизини) ташкил қилса, 4—6 ёшли болаларда — 30% ва 1 ёшда эса — 25% га тенг;

Бир кечакундуз давомида ҳужайра ташқарисида суюқлик алмашинуви: эмизикли болаларда бу кўрсаткич 50%, катталарда эса 14% га яқин бўлади. Бу сувда эрувчи дориларнинг тезда ҳужайра ташқарисидаги суюқликка ўтишига ва тезда чиқиб кетишига сабаб бўлади. Чақалоқларда ёғ тўқимаси кам: чала туғилган болаларда бу кўрсаткич 3%, нормал туғилган болаларда — 12%, 1 ёшдаги болаларда —30% ва катта ёшдагиларда тана вазнининг умумий оғирлигидан 15% ни ташкил қилади. Дориларнинг тарқалишида уларнинг сувда ёки ёғда эрувчанлиги асосий рол ўйнайди. Сувда яхши эрувчи ва қон зардоби билан кам боғланувчи дори моддалари ҳужайра ташқарисидаги суюқликда тез тарқалади ва уларнинг қондаги миқдори тезда камаяди. Шу сабабли баъзи вақтларда дорилар

(сульфаниламидлар, бензилпенициллин, амоксициллин) миқдорини тана оғирлигига эмас, балки ҳужайра ташқарисидаги суюқлик миқдорига қараб аниқлаш маъқул бўлади (14жадвал). Тана сувсизланганда ёки карахтлик (шок)да ҳужайра ташқарисидаги суюқлик ҳажми камаяди, сувда эрувчи дориларнинг қон зардобидаги миқдори кўпайганлиги сабабли дориларнинг салбий таъсир қилиш хавфи ортади.

14ж а д в а л Чақалоқ тугилгандан кейинги даврда дориларнинг тарқалиши

Дориларнинг номи	ЁШИ					
	1 ҳафта чала туғилган	1 ҳафта норм. Туғилган	1—4 ҳафта	—12 ой	1—16 ёш	Катталарда
Диазепам		1,8			2,6	0,7—2,6
Дигоксин	7,7	6—8	—.	5,4	1 6,1	5,8
Гентамицин	0,5	0,5	—		—	028
Канамицин	0,6—0,8	0,5—08	0 ,5—0.6		—	0,2
Фенилбутазон	—	—	0 ,25	,16	0, 15	0,02—0,15
Сульфален	0,69 0,69	—	—		0,	0,22
Теофиллин				,36	2 0, 2—0,4	0,3—0,6

Эслатма: (—) йўқ.

Дигитоксин, талвасага қарши, тинчлантирувчи дорилар, транквилизаторларнинг тарқалиши (ҳужайрадан ташқари суюқликда ва умумий тана суюқлигида) болаларда катталарга нисбатан юқори бўлади.

Оқсил билан **боғланиши.**

Қуйидаги сабабларга кўра:

1) Чақалоқ қонида оқсил (альбуминлар) камлиги.

2) Оқсилларнинг дориларни боғлашидаги сифат ўзгаришлар.

3) Чақалоқлар қонида мой кислоталари, гормонлар, билирубин кўп бўлади (онадан ўтган), булар дориларни оқсил билан боғдан сиқиб чиқариши мумкин.

4) Чақалоққа бир нечта дори юборилганлиги сабабли дорилар бирбирини оқсилдан сиқиб чиқариш ҳисобига дорининг чақалоқ қонидаги соф миқдори кўпроқ бўлиши мумкин.

Чақалоқларда дориларнинг оқсил билан боғланиши бузилиши ацидозда, уремияда, нефротик синдромда, организмга овқат билан оқсил кам тушганда, шунингдек баъзи бир дорилардан заҳарланганда учраши мумкин.

Чақалоқларда дориларнинг ўзи турли эндоген моддаларнинг оқсил билан бирикишини бузиши мумкин. Масалан, сульфаниламидлар ва салицилатлар альбуминлар билан яхши бирикиб, билирубинни сиқиб чиқаради.

Соф ҳолдаги билирубин осонлик билан марказий асаб тизилмасидан (айниқса, ацидоз, гипотермия, гипогликемия шароитида) яхши ўтиб, энцефалопатияга сабаб бўлиши мумкин.

Метаболизм. Чақалоқларда сульфатланиш ва оксидланиш (деметилланиш ҳам) бошқача, метаболитик йўлларга нисбатан фаолроқ кечади.

Чақалоқларда кўпроқ конъюгациялаш жараёни яхши ўрганилган. Масалан, бола тана вазни ҳисобига ўртача терапевтик миқдорда юборилган левомицетин, уни конъгацияловчи

фарментлар етарли бўлмаган болаларда «кулранг» синдромини пайдо қилиши мумкин. Салицилатларни, индометацин ва налидиксон кислотаси конъюгацияси бузилишлари ҳам аниқланган. Бироқ, чақалоқларда парацетамол ажралиб чиқиши катталарникига яқин туради, чунки у сульфатланади.

Болаларда (чақалоқда) метаболитик жараён қуйидагича: янги туғилган болада сульфатланиш, деметилланиш. Биринчи ҳафтада — қайталаниш; биринчи ойДа ацетилланиш; иккинчи ойда — глюкурон кислота билан конъюгацияланиш; учинчи ойда — глицин, глутамин, цистеин аминокислоталари билан конъюгаияланиш; 6 ойда — ҳамма метаболизм жараёнлари такомиллашади.

Чақалоқларда (айниқса, чала туғилганларда) оксидланувчи гидрокбйдланиш секйн Кёчадй, шу сабабли фенобарбитал, лидокаин, дифенин ва диазепамларнинг организмдан чиқиб кетиши секинлашади. Масалан, диазепамнинг ярим ажралиб чиқиш даври ёшга қараб ўзгариб боради (чала туғилган чақалоқларда 38—120 с, нормал туғилган чақалоқларда 22—46с, 1—2 ешли болаларда 15—21 соатга тенг). Шу сабабли туғиш арафасида она қабул қилган диазепам чақалоқда анчагина миқдорларда тўпланиб қолиши мумкин.

Чақалоқларда эфирли гидр_олизланиш секин кечади, чунки эстеразалар фаоллиги ёшга боғлиқ бўлади. Туғруқ даврида маҳаллий оғриқ қолдирувчи дорилар ишлатилганда чақалоқ нафасининг фалажланиши, брадикардия чақалоқда бу дориларинг метаболизми сусайганлигидан дарак беради.

Чақалоқларда дорилар метаболизмига юқорида санаб ўтилган бола ёшига алоқадор физиологик жараёнлардан ташқари, бошқа таъсир қилувчи омиллар ҳам бор (индуктор, ингибитор дорилар). Фенобарбитал чақалоқлардаги физиологик сариқликни йўқотади, диаз(пам метаболитлари ва салицилатларни организмдан ажралиб чиқишини тезлаштиради.

Турли касалликлар ва патологик жараёнлар организмда дорилар метаболизмини қўшимча бузиши мумкин, бу эса ўз навбатида дориларнинг фармакодинамик самарадорлигини ўзгартириши мумкин, натижада чақалоқни рационал даволаш қийинлашади.

Ярим ажралиб чиқиш даври. Кўпгина дориларни ярим чиқиб кетиш даври давомли бўлганлиги сабабли бу дориларни киритиш оралиғини узайтириш керак Чала туғилган чақалоқларда дориларнинг ярим чиқиб кетиш даври энг узоқ бўлади, бола улғайган сари бу курсаткич камайиб бориб, 1—2 ойликда катта одамга t батан 50% фоизни ташкил қилади. Болалар организмининг анатомофизиологик индивидуал ўзига хослиги туфайли баъзи болаларда дориларнинг ярим ажралиб чиқиш даври катталарга нисбатан қисқа бўлади (1.

жадвал).

Дориларнивг чиқарилиши. Чақалоқларда буйракнинг чиқариш фаоллиги суст (коптокчаларнинг фильтрлаш қобилияти тана сатҳи бирлигнга ҳисоблаганда катта одамга нисбатан 30—40 фоизни, каналчалар фильтрацияси эса 17 фоизни ташкил қилади), бу икки жараён чақалоқ ўсган сайин такомиллашиб боради.

Чақалоқларда, айниқса чала туғилганда, каналчалар сийдик ишлаб чиқариш механизми такомиллашма 15ж а дв а л .

Туғилгандан кейинги ривожланиш даврида болаларда дори моддаларининг ярим ажралиб чиқиш даври (соат)

Дори моддалари						
	1ҳафта (чала туғилган)	1 ҳафта (нормал бола)	1 — 4ҳафталар	1— 12ойлар	1— 16 ёшли	катталарда
Ампициллин	3,6—6,2	2—4,9	1,7—2,8			11,8
Карбеницциллин	6,6	2,9—4,7	1,5—2,2	—	—	1
Цефалоридин	—	3,7	2,1	—	—	11,

		—5,4				5
Цефалотин	2	2,4	—	0,3	0,2 —0,3	0,5 —0,9
Доксициклин	7,6	6,9	—	3,7	3,2 —3,7	12 —22
Гентамицин	5,1—5,9	3,85,5	2,3 —3,9	2,3 —3	—	2,3
Канамицин	8—18	6—7,5	46	—	—	2
Метициллин	2,43 —3	1,3 —3,3	1,2	0,9	—	0,4
Оксациллин	1,5	1,5	1,2	1,1	—	0,7
Пенициллии		3,2	1,7	1,4	—	0,6 —0,7
Фенилбутазон	—	— .	27	17	2040	76
Салицнлатлар	—	4—11,5	—	—	2,3	23, 5
Диазоксид	—	—	—	24	10— 20	25 —35
Дигоксин	90	25— 50	3540	20— 25	35	304 0
Фенобарбитал	40— 300	102 —260	65— 100	4585	53— 65	51 —110
Фенитоин	—	17— 60	—	—	5	15
Теофиллин	30	—	— •	—	1,8 —4	4,5 6,7

Эслатма: мжқдорга богляц кинетжка. (—) маълумот йўқ.

гак. Чақалоқлик даврйда дориларнйнг ажралиб чиқишй суст, кислота ва ишқорий моддалар учун тубуляр транспорт тизилмасининг ривожланиши даражасига боғлиқ. Электролитларнинг чиқарилишига жавобгар механизмларнинг такомиллашмаганлиги сийдик ҳайдовчи дориларга сезувчанликнинг ўзгаришида намоён бўлади. Проксимал каналчалар ва Генли ҳалқаси фаоллигининг сустлиги натрийнинг нефрон дистал қисмидаги сўрилиш юқорилиги ҳисобига қопланади. Чақалоқларда сийдикнинг суюқлиги сезувчи тўқималарнинг аденогипофизга кам сезувчанлиги билан тушунтирилади. Альдостерон ва ренинниng чақалоқ қонида кўп бўлиши ҳам бу гормонларга сезувчан тўқималарнинг (рецепторлар) такомиллашмаганлиги билан тушунтирилади.

Чақалоқларда инфузион терапия ўтказилаётганда уларда сув в.а электролитлар чиқаришнинг ўзига хослигини ҳисобга олиш керак. Электролитлар, айниқса чақалоқларда натрийнинг экскрецияси камайган. 3 кунлик чақалоқларга натрий юбориш тавсия қилинмайди. Сув ва электролитларнинг ушланиб қолишини ҳисобга олиб, айниқса инфузион терапия даврида чақалоқларга диуретиклар тавсия этиш лозим, бироқ рецептор қурилмаларининг уларга сезувчанлиги пастлигини ҳисобга олиб, миқдорини (катталарга нисбатан) кўпроқ тавсия этишга тўғри калади. Бу айтилганлар тиазидлар учун хос, Генли ҳалқасига таъсир қилувчи фуросемидга ва бошқа сийдик ҳайдовчиларга тегишли эмас, чунки уларнинг самараси дорининг каналчалар ҳужайрасида тўпланишига боғлиқ эмас. Коптокчалар фильтрацияси ва каналчалар секрецияси сустлиги сабабли чақалоқларда фуросемиднинг ярим чиқарилиш даври катталарга нисбатан 8 марта (30—70 дақиқа ўрнига, 4—9 соатга тенг) узайган бўлади. Фуросемид билирубиннинг оқсилдан сиқиб чиқаришини ва ото, гепатотоксиклигини кўзда тутиб, фуросемидни чақалоқларга қайта юборишда эҳтиётбўлиш керак бўлади. Чақалоқларда глюкоза, аминокислоталар, сийдик кислоталарни ташувчи транспорт механизмлари ҳам такомиллашмаган.

Чала туғилган ва нормал чақалоқлар. Буйраклар фаоллигининг сустлиги,

антибиотиклар кинетикасининг ўзига хослиги асосини ташкил қилади (айниқса, ампициллин, карбенициллин, гентамицин, цефалоспоринлар ва бошқа антибиотиклар). Чақалоқларда нитрофуранларнинг қайта диссоциацияланишига ва уларнинг юқори даражада қайта сўрилишига сабаб бўлади.

Чақалоқларда дориларнинг қайта сўрилиши буйрак каналчаларининг морфологик фаолсизлиги билан эмас, акеинча, улардаги биотрансформация жараёнларининГ суётлигига боғлиқ бўлиб, дорйлар (айиикса[1], ёгда эрувчилари) кўпроқ ўзгармаган кўринишда чиқиб кетадй, улар КўпроҚ қайта сўрилади. Чақалоқларда сийдик рН нинг камлиги сут киелоталарнинг қайта сўрилишига сабаб бўлади.

Дорилар учун буйрак экскрециясининг ўзига хосЛиГй сабабли ксенобиотикларнинг нефротоксиклиги катта амалий аҳамият касб этади. Қсенобиотикларнинг иефротоксиклиги уларнинг буйрак тўқимасида тўпланиши билан боғлиқ бўлиб, бу эса ўз навбатида фаол тубуляр транспорт, қайта сўрилиш жараёнларига боғлиқ, амалиётда кўп ҳолларда чақалоқларда ксенобиотикларнинг нефротоксиклиги камроқ кузатилади. Қейинги йилларда каналчалар экскрециясини кучайтирувчи (циклометиазид, фенобарбитал, этакрин кислота) дорилар топилган. Бу дорилар транспорт тизилмаси оқсилнинг транспортлик фаоллигини оширади ва каналчалар оқсилларига яқин иш бажарувчи каналчалар ҳужайраси фаоллигини ошириши мумкин. Фолат кислотаси ва пиридоксин буйрак транспорт системаси такомиллашувига таъсир қилади, бу витаминлар етишмаганда буйраклар фаолияти бузилишида аниқланган.

Юқорида санаб ўтилганлардан ташқари, болаларда дориларнинг фармакодинамик самарадорлигининг ўзгаришига таъсир кўрсатадиган қуйидаги омиллар ҳам бор:

1. Болаларда сезувчан қурилмалардаги дориларга сезувчанликда фарқ борлиги, болаларга бериладиган стандарт миқдорларга сезувчанликнинг индивидуаллигини белгилайди.

2. Болаларда (айниқса чақалоқларда) адашган асаб фаолиятига хос самара симпатик асаб тўқимасига хос самарага нисбатан кучлироқ намоён бўлади. Шу сабабли парасимпатик асаб таъсирини сусайтириш учун (масалан, брадикардияда) атропинни, аксинча симпатик асаб тизилмаси фаоллигини ошириш учун (масалан, адреналинни) кўпроқ миқдорда юбориш керак бўлади.

3. Чақалоқларда дориларнинг салбий таъсири баъ

ЗаН ирсии бузйлйшлар* натижаси бўлишй мумкий. (масалан, глюкоза6фосфатдегидрогеназалар ва бошқалар).

Шундай қилиб, чақалоқларда дориларнинг фармакокинетикасини ўзига хослиги қуйидагилардир:

1. Дориларнинг ошқозоничак тизилмасидан сўрилиши катта ёшдаги болаларга нисбатан секинроқ кечади, Шу сабабли шошилинч ҳолатларда дориларни венага юбориш тавсия қилинади;

2. Нозик ва қон билан яхши таъминланган тери орцалй дорилар яхши сўрилади.

3. Чақалоқларда қон зардобида оқсиллар камлиги, қонда дори моддасининг соф ҳолдаги миқдори кўпайиб кетишига сабаб бўлиши мумкин ёки дорилар билирубин томонидан оқсил боғидан сиқиб чиқарилиши мумкин.

4. Метгемоглобин осон ҳосил бўлади ва гемолиз ennui юзага келади.

5. Болаларда ёғ қатламининг камлиги, қон зардобида мойда эрувчи дорилар миқдорининг кўпроқ, сувда эрувчи дориларнинг камроқ тўпланишига олиб келади.

6. Буйраклар билан чиқиб кетадиган моддалар секинлик билан чиқарилганлиги сабабли уларнинг сутка давомида киритилиши орасидаги вақт узоқроқ бўлиши керак, айниқса туғишни биринчи ҳафтасси давомида.

7. Жигарда биотрансформацияга учрайдиган дорилар юборилганда жигар фермент тизилмаси фаоллиги пастлигини ҳисобга олиш керак.

Дигоксин, пропраналол, теофиллин, фенобарбитал, дифенин, карбамазепин, микробларга қарши дорилар болаларда ўзига хос фармакокинетик кўрсаткичларга эга.

Дигоксин — чақалоқларда ишлатиладиган асосий юрак гликозиди. Тана оғирлиги

ҳисобида олинадиган миқдори турли ёшдаги болаларда турлича (16жадвал).

Бу феномен дигоксиннинг ошқозоничакдан сўрилиши турли даражадалигини, қон зардоби оқсиллари билан боғланишини кўрсатади (миокард ва қонда дигоксин миқдори катталарга нисбатан 2—3 марта юқори). Бироқ дорининг боғланиши ва тарқалиши орасидаги тафовут миқдорининг юқори (айниқса 1 —11 ойликда) бўлишини қисман изоҳлаши мумкин.

16ж а д в а л

Дигоксиннйнг »урли ёшдаги болаларда ўртача фармакокинетик кўрсаткичлари ва мицдорлаш режаси

Кўрсаткичлар ёши	3 — 9 кунлик	1 — 11 ойлик	2 — 5 йиллик
Ярим чиқиб кетиш вақти (соат)	69	18	37
Зардоб клиренсй (мл/дақ. кг)	1,8	10,7	5,8
Тарқалиш ҳажми (л/кг оғирликка)	7,5	16,3	10,1
Миқдори (мг/кг оғирликка)	11,1	22,8	17,3
Миқдорлаш режаси	0—6 ойлик	11 ёшгача	11 ёшдан юқори булган болаларга катта ёшдагилар
Чала тугилгап болаларга	1012,5 мкг/кг оғирл.	—	
Нормал тугилган болаларга	15—20 мкг/кг орирл.	1015 мкг/кг огирл.	

II қисм ХУСУСИЙ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ
VIII боб. ҚОН ТОМИРЛАРИ ТАРАНГЛИГИГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГНК ТАВСИФИ

Қон томирлари тонусига таъсир қилувчи дори воситалари 2 гуруҳга: 1) қон томирлари тонуоини оширувчи (марказий асаб ва периферик асаб тизилмасини қувватловчилар: альфа, бетаадренокурилмаларни; альфаадренокурилмаларни; альфа, бета ва дофамин қурилмаларни) ва миотроп таъсирга эга дори воситаларига бўлинади.

Марказий асаб тизилмаси орқали таъсир қилувчи дори воситалари. Бу гуруҳдаги дори воситаларига руҳиятни, нафас марказини жонлантирувчи (аналептиклар) ва бошқа тизилмалар орқали қон босимини оширувчи дори воситалари киради. Юқорида саналган дори гуруҳларининг асосий фармакологик таъсири қон томири тонусини оширувчи бўлмаганлиги сабабли бу гурухдаги дори воситаларининг клиник фармакологияси бу бобда ўрганилмайди.

8.1. ПЕРИФЕРИК АСАБ ТИЗИЛМАСИНИ ҚИТИКЛОВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

8.1.1. Альфа, бетаадренокурилмаларни қитиқловчилар

Адреналин (эпинефрин) альфа ва бетаадренокурилмаларни қитиқлаб қон томирига симпатик асаб таъсирини кучайтиради. Физиологик миқдорларда адреналин скелет мушаклари, бош мия, коронар артерия қон томирларини кенгайтиради ва организмнинг кучли қитиқлагичларга чидамлилигини оширади. Кўпроқ миқдорларда тери, ички аъзолар артериолалар ва веналарни кучли торайтириб, систолик ва диастолик босимни қисқа муддатга оширади. Адреналии бетаадренокурилмаларини қитиқлаб бронх силлиқ мушакларини кенгайтиради, юрак уришлар сонини кўпайтиради, юракнинг қўзғалувчи ва ўтказувчи тизилмаларини қўзғатади, ошқозоничак тизилмаси ҳаракатини сусайтиради. Жигарда ва скелет мушакларида гликогенолиз жараёнини кучайтиради, инсулин ишланишини камайтириб, қонда глюкоза миқдорини оширади. Адреналин таъсирининг бошланиши, юқори чўққисига кўтарилиши ва давомийлиги юборилган миқдорига ва киритиш йўлига боғлиқ. Узоқ вақт ва тезтез ишлатилганда организм сезувчанлиги пасаяди (толерантлик), дори юбориш тўхтатилгач ўтиб кетади. Тери остига ва мушакка юборилгач 3—10 дақиқадан кейин бронхлар кенгаяди, бу таъсири 20 дақиқа давом этади, ингаляция қилинганда эса 20 дақиқадан кейин бошланиб бир соатгача давом этади.

Фармакокинетикаси. Оғиз орқали юборилганда тезда парчаланганлиги сабабли таъсири юзага чиқмайди. Симпатик нерв охирларида, жигарда ва бошқа тўқималарда сульфатланиш, қисман эса глюкуронланиш йўли билан фаолсизлантирилади.

Ишлатилиши. Умумий қсн ҳажми сақланган гипотония. Эфедрин ва бошқа симпатомиметиклардан тўхтамаган бронхлар торайиши; анафилактик шок, AV ўтказувчанлиги бузилиши.

Ишлатилмайди. Мия, юрак қон томирларининг органик ўзгаришларида, қандли диабет, хафақон касаллиги, Паркинсон касаллигида, гипертиреоз.

Садбий таъсирлари: бош айланиши, юз кизариши, кўнгил айниши, қалтираш, уйқу бузилиши, нафаснинг қийинлашуви, ҳолсизлик, терлаш белгилари билан намоён бўлади.

Узаро таъсири. Альфаадренофалажловчилар, нитратлар адреналиннинг қон томирларни торайтирувчи самарасини камайтиради. Умумий оғриқ қолдирувчи дори воситалари миокарднинг адреналинга сезувчанлигини оширади, бирга ишлатилганида юрак уришлар сони ортиб кетади. Қандни камайтирувчи дорилар таъсирини камайтиради, шу сабабли бир вақтда ишлатилганда уларнинг миқдорини кўпайтириш керак. Трициклик антидепрессантлар адренолиннинг қон босимини ошириш таъсирини кучайтиради.

Эфедрин (эфалон) альфа ва бета адренокурилмаларни билвосита қўзғатади. Фармакологик таъсири пресинаптик симпатик қурилмаларда норадреналинни сиқиб чиқариш билан боғлиқ, қайта сўрилишининг фалажланиши, адренокурилмаларнинг

норадреналин, адреналинга сезувчанлигининг ортиши, буйрак усти безларида адреналин ажралиб чиқиши кўпайиши билан боғли^. Эфедрин антиген—антитело реакцияси жараёнида оз миқдорда ацетилхолин ва гистамин чиқишини камайтиради.

Фармакодинамикаси. Эфедрин альфаадреноқурилмаларни қўзғатиб адреналинга нисбатан озроқ, бироқ, систолик қон босимини узоқроқ оширади. Юқори миқдорларда 3—4 кун давомида суткасига 40—60 мг/кг юборилса, норадреналин заҳирасини тугатиш ҳисобига эфедрингa чидамлилик (тахифилаксия) келтириб чиқаради.

Оз миқдорларда (10—20 мг) узоқ муддат ишлатилганда тахифилаксия кузатилмайди, чунки симпатик нерв охирларида катехоламинлар тўпланиб улгуради. Эфедрин бронх силлиқ мушакларини бўшаштиради.

Мушакка юборилгач бронхларни бўшаштириш таъсири 10—15 дақиқадан сўнг кузатилади ва 3 соатча давом этади. Ичилганда эса бу самара кечроқ — 40—60 дақиқадан кейин кузатилади ва 4 соатдан ортиқроқ давом этади. Венага юборилганда коронар ва қон томирларини қисқартирувчи таъсири бир соатча давом этади. Марказий асаб тизилмасини қўзғатади, ретикуляр формацияга таъсир қилади, кўз қорачиғини кенгайтиради, бачадон мушаклари қисқаришини сусайтиради, сийдик пуфаги сфинктри қисқаришини оширади. Кичик қон айланиши қон томирларини қисқартириш ҳисобига ўпкада газ алмашинувини бузиши мумкин.

Фармакокинетикаси. Эфедрин ичилганда, мушакка юборилганда яхши сўрилади. Моноаминооксидаза (МАО) таъсирига чидамлироқ, жигарда секинлик билан парчаланади, кўпроқ буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади, сийдикнинг кислотали муҳитда 24 соат давомида юборилган миқдорнинг 90 фоизи, ишқорий муҳитда эса 30 фоизи чиқиб кетади. Ярим чиқиб кетиш вақти 3—6 соат (юборилган дори миқдорига ва сийдик рНга боғлиқ, масалан, сийдик рН = 5 га тенг бўлганда бу вақт 3 соат, рН—6 га тенг бўлганда эса 6 соатга тенг).

Ишлатилиши. Бронхиал астма хуружининг олдини олиш ва даволаш; бронхлар шиллиқ қаватининг шиши билан кечаётган бронхлар торайишини тўхтатиш учун; бурун шиллиқ пардалари шишганда бурунга томизиш учун; гипотониянинг олдини олиш ва даволаш учун; юрак AV блокадасида юрак тўхтаб қолишининг олдини олиш учун, синус тугуни сустлиги синдромида; кечаси сийиб қўйиш касаллигида; миастенияни даволаш, дисменорреяда оғриқни камайтириш учун; қорачиқни кенгайтириш учун.

Ичиш учун бир марталик миқдори 25—50 мг, суткалик миқдорини 6—8 қабулга бўлиб бериш мумкин. Мушакка, тери остига юборилганда миқдори 25—50 мг, венага эса 25 мг дан ошмаслиги керак.

Ишлатилмайди. Хафақон касаллигида, мия, юрак қон томирлари атеросклерозида, юрак ишемик касаллдгида, гипертиреозда, уйқусизликда, простата бези катталашганда. Катта ёшли беморлар эфедрингa юқори сезувчан бўладилар. Эфедрин қисман кўкрак сути билан ажралиб чиқишини ҳомиладор аёлларга беришда ҳисобга олиш лозим. Амфетамин ва бошқа биоген аминларга юқори сезувчан беморлар эфедрингa ҳам юқори сезгир бўлади.

Садбий таъсирлари бемор юрак уришининг тезлашуви, аритмия ва беморнинг бесаранжомлиги, уйқусизлик, қўзғалиш, кўнгил айниши, қайт қилиш; баъзи болаларда патологик уйқучанлик; қарияларда — сийдик тутилиши билан кечади.

Узаро таъсири. Сульфаниламидлар, йод, ширинмия илдизи қайнатмаси билан эримайдиган чўкмага тушади. Адреналин билан ишлатилганда бронхлар силлиқ мушаги тонуси сусайишининг давомийлиги ошади. МАО ингибиторлари, резерпин билан ишлатилганда қон босими бирмунча кўтарилиши мумкин; бетафалажловчилар билан бронхларни кенгайтирувчи таъсири камаяди. Умумий наркотиклар, оғриқ қолдирувчилар самарасини камайтиради. Альфаадренофалажловчилар эфедриннинг қон босимини ошириш таъсирини йўқотади.

8.1.2. Альфаадренақурилмаларни қўзғатувчилар Норадреналин гидротартрат (левартеренол) — қон томирларидаги альфаадреноқурилмалар ва юракдаги бета$_1$адреноқурилмаларнинг енгил агонисти. Асосий фармакологик таъсири артериолалар тонусини оширади, бу эса периферик қон томирлари қаршилигини, қон босимини оширади,

буйраклар ва жигар қон айланишини яхшилайди. Қон босимини кўтариш мақсадида юбориладиган норадреналин миқдори миокарднинг кислородга сезувчанлигини деярли ўзгартирмайди, юрак уришлар сонини камайтиради. Норадреналинни бошқа таъсирлари адреналинникига ўхшайди.

Ишлатилиши. Жарроҳлик, шикастланиш ва инфекциядан кейинги карахтликларда тавсия этилади. Геморрагик карахтликда тавсия этилмайди, юрак карахтлигиДа жуда эҳтиёткорлик билан ишлатиш мумкин.

Венага томчилаб 1 мг (0,5 мл) 0,2% эритма кўринишида 200 мл натрий хлорнинг изотоник эритмасида, артериал босимни назорат қилган ҳолда юборилади. Таъсири тез бошланади ва дорини юбориш тўхташи билан тўхтайди.

Салбий таъсири тўқима жонсизланиши (некроз), аритмия, камданкам бош оғриши ва нафаснинг бузилиши билан намоён бўлади.

Мезатон (фенилэфрин) альфаадреноқурилмаларга танлаб таъсир қилади, қисман пресинаптик синапслардан норадреналин чиқишини кўпайтиради. Артериал қон босимини оширади, юрак уришлар сонини бироз камайтиради, Венага юборилганда давомийлиги — 20 дақиқа, тери остига юборилганда 60 дақиқага тенг.

Ишлатилиши. Артериал гипотония, шикастланиш, жарроҳлик операцияларидан, инфекциядан келиб чиққан ва кардиоген карахтликда. Мезатон тери остига ёки венага 1 мл 1% эритмаси 100—200 мл натрий хлорнинг изотоник эритмасида юборилади. Таъсир кучи адреналин, норадреналиндан кучсиз, лекин давомлироқ.

8.1.3. Альфа, бета ва дофаминқурилмаларини қўзғатувчилар

Дофамин (допамин) альфа, бета ва дофаминқурилмаларини қўзғатади. бу таъсири унинг киритилаётган миқдорига боғлиқ.

Қам миқдорларда 0,5—2 мкг/кг/дақ. дофаминқурилмаларига кўпроқ таъсир қилиб, буйраклар ва ичаклар қон томирларини кенгайтиради. 2—10 мкг/кг/дақ. миқдорларда бетаадреноқурилмаларини қўзғатиб юрак иш фаолиятини кучайтиради, бу эса ўз навбатида юракнинг қисқарувчанлигини оширади. Юрак ишини қувватлайди, систолик ва пульс артериал қон босимини оширади, диастолик босим кам ўзгаради. Коронар қон айланиши ва миокарднинг кислородга талаби кучаяди.

Дофамин 10 мкг/кг дақ. миқдорда альфаадреноқурилмаларни қўзғатиб, периферик қон томирларнинг умумий қаршилигини оширади, буйраклар қон томирини торайтиради, сурункали қон айланиши бор беморларда юракнинг бир марталик қон хайдашини камайтиради. Юрак қискариши сақланган беморларда систолик ва диастолик қон босими, юракнинг қисқарувчанлиги, бир марталик ва дақиқалик ҳажми ортади. Юқорида кўрсатилган дофамин миқдорлари шартли, чунки юқоридаги ўзгаришлар сезувчи қурилмалар ва тизилмалар сезувчанлигига боғлиқ.

Фармакокинетикаси. Дофамин МАО, КОМТ таъсирида жигарда, буйракларда ва қон зардобида фаолсиз бирикмаларга парчаланади. Бир қисми эса тўқималарда норадреналинга айланади. Оз қисми буйраклар оркали ўзгармаган кўринишда чиқиб кетади.

Ишлатилиши. Миокард инфаркти, жароҳат, септикопиемия натижасида келиб чиққан карахтликда, очиқ юракдаги жарроҳлик операциясида, жигар ва юрак димланишидан келиб чиққан юрак етишмовчилигида ишлатилади.

Дофамин венага гомеостазни коррекция қилингач, гемодинамикада ижобий самара берган миқдорда юборилади.

Инфузия 0,5—1 мг/кг/дақ. дан бошланади; 2—5 дақиқадан сўнг гемодинамика берган самарани монандлиги аниқланади, Дори таъсири инфузия тўхтатилгач 10—15 дақиқадан кейин ўтиб кетади. 10 мкг/кг/дақиқа юборилганда гемодинамикада ижобий самара кузатилмаса, дофамин юбориш тўхтатилади. Феохромоцитомада ишлатилмайди.

Салбий таъсири. Кўкрак қафасида оғриқ, нафас қийинлашуви, бесоранжомлик, юрак уришлар сонининг ошиши, бош оғриғи, қайт қилиш кўринишида бўлади. Симпатик аминларга юқори сезувчан беморлар дофаминга кучли реакция билан жавоб берадилар.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири. Умумий наркоз воситалари билан ишлатилганда юрак қоринчалари аритмиясини чақиради, диуретикларнинг самарасини

оширади, Гуанетидин ва трициклик антидепрессантлар дофаминнинг қон томирларини торайтириш самарасини ошириши мумкин. Альфаадренокурилмаларни фалажловчилар дофаминнинг периферик қон томирлари умумий қаршилигини камайтириш таъсирини сусайтиради.

8.2. Гип тсизив дори воситаларининг клиник фармакологияси артериал гипертензия ривожланган мамлакатларнинг 8—25% аҳолксида аниқланган. Артериал гипертониянинг олдини олишда ва даволашда фармакотерапия асосий ўринда туради. ЖССТ маълумотларига караганда, антигипертензнв дориларни узоқ муддат ва доимий равишда қўллаш артериал босимни 60—85% ҳолатларда мўътадиллаштиради ва беморлар умрининг давомийлигини ўртача 10—12 йилга узайтиради. Бу гуруҳга кирувчи дориларнинг таъсир механизмларини, фармакокинетик ва фармакодинамик хусусиятларини ҳамда уларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро муносабатларини, салбий таъсирларини билган ҳолда мақсадга мувофиқ тавсия этиш беморлар умрини янада узайтиради. Шу туфайли бу гуруҳдаги дориларни самарали қўллаш врачдан уларнинг клиник фармакологиясини яхши билишни тақозо этади.

Замонавий қон босимини туширувчи дори воситалари қуйидаги гуруҳларга бўлинади. Марказий таъсирга эга бўлган дорилар: марказий асаб альфақурилмаларини кучайтирувчилар (альфаметилдофа); — қон томирларига симпатик асаб системаси таъсирини сусайтирувчилар (симпатолитиклар); — периферик таъсирга эга бўлган дори моддалари; ганглияларни фалажловчилар; альфаадренокурилмаларни фалажловчилар; — периферик вазодилятаторлар.

Миотроп таъсирга эга бўлган дорилар: нитритлар ва ва нитратлар; томир силлиқ мускулларини тўғридантўғри бўшаштирувчилар; ангиотензинни конвертация қилувчи ферментни фалажловчилар, кальций каналларини «секин» блокловчилар.

8.2.1. Марказий таъсирга эга бўлган дори воситалари Альфаметилдофа (метилдофа, допегит, альдомет)

Фармакодинамикаси. Альдометнинг гипотензив таъсири унинг марказий асаб тизилмасига бўлган таъсирига боғлиқ. Метаболизм жараёнида метилдофа МНС да аввал альфаметилдофаминга, кейинчалик эса альфаметилнорадреналинга айланади. Бу модда сохта медиатор ҳисобланади ва у адренергик рецепторларга таъсир қилади. Лекин сохта медиаторнинг фаоллиги норадреналинга нисбатан анча суст. Шу сабабли дўнглик ости паравентрикуляр ядро депрессор таъсирининг кучайишига ва узунчоқ миянинг постсинаптик альфаадренорецепторлари қўзғалиши натижасида қон босимнинг пасайишига олиб келади.

Альдометни узоқ қўлланиш натижасида артериал қон босими асосан қон томирларининг умумий қаршилигининг сусайиши ҳисобига пасаяди. Юракнинг дақиқа

лик ҳажми ўзгармаслиги ҳам мумкин.

Умуман олганда, альдомет юракнинг ишига ижобий таъсир кўрсатади, чунки дори юрак қисқаришлари сонини ва юракнинг механик ишини пасайтиради. Миокардда органик ўзгаришлар бўлган беморларда дори юрак соҳасида оғриқ чақиради ва юракнинг қон ҳайдаш вазифасини сусайтиради, шу сабабли бундай ҳолларда альдомет ишлатшшайди.

Альдометни кўп вақт қабул қилган беморларда буйрак қон томирларининг қаршилигини камайтиради, буйракдан қон оқишини кўпайтиради ва буйрак фильтрациясини оширади. Шунингдек, кўп ҳолларда бош мия қон айланишининг яхшиланиши ва бош миянинг электрик фаоллигининг мўътадилланиши кузатилади. Альдомет қондаги ренин фаоллигини ҳам оширади.

Альдометни узоқ вақт ишлатилганда танада натрий ва сувнинг ушлаб қолиниши натижасида қон зардоби ҳажмининг кўпайиши кузатилади, бунинг натижасида альдометнинг қон босимини пасайтириш қобилияти сусаяди. Баъзи бир беморларда тана оғирлиги 3—4 кг га ошади, баъзиларда эса ҳатто шишлар ҳам пайдо бўлади. Бу натрийнинг организмда ушланиб қолиши, унинг буйрак каналчаларида альдомет таъсирида қайта сўрилиши ҳисобига бўлади.

Фармакокинетикаси. Альдометни оғиз орқали қабул қилинганда қон босимининг пасайиши 3—5 соатда, вена орқали юборилганда эса 2—3 соатда, дорига сезгир беморларда

эса анча тезроқ кузатилади. Дорининг гипотензив таъсири давомийлиги 6 соатгача, шунинг учун дорининг суткалик миқдорини 2—3 қисмга бўлиш мақсадга мувофиқдир. Даволаш эрталаб 250 мг миқдорда қабул қилишдан бошланади ва ҳар 4—7 кундан кейин дори миқдори 500 мг (250 мг дан эрталаб ва кундузи, тушликда)гача кўпайтирилади. Сўнгра дори миқдори ҳар ҳафтада 250 мг дан ошириб борилади. Энг юқори кундузги миқдори 1,5—2 г бўлиши керак. Дорининг кунлик миқдорини иложи борича 750—1000 мг дан оширмаслик керак. Артериал қон босими 2—5 кундан кейин турғун пасаяди. Қон зардоби ҳажми ошишиининг олдини олиш ва альдометнинг гипотензив таъсирини кучайтириш учун альдомет одатда даволашнинг биринчи куниданоқ гипотиазид (кунига 50—100 мг дан) билан биргаликда ишлатилади. Альдомет билан даволаш тўхтатилгандан сўнг қон босими 2—3 кундан кейин ўзининг дастлабки ҳолатига қайтади. Баъзи беморларда альдометни қабул қилишни тўхтатиш кон босимининг тезда кўтарилишига олиб келади, шунинг учун даволашии астасекин тўхтатиш керак бўлади.

Салбий таъсирлари. Беморлар альдомет қабул қилишни яхши кўтара олсалар ҳам у ишлатилганда салбий таъсирлари учраб туради. Баъзи беморларда альдомет билан даволашнинг 7—10 кунларида уйқу босиш, нафас қисиши, ақлий фаолликнинг пасайиши, шунингдек оғиз қуриш ҳоллари ҳам кузатилади.

Одатда, бу белгилар 3—4 кундан ортиқ давом этмайди. Мабодо бемор уйқу босишдан шикоят қилса, альдометнинг кўпроқ миқдорини тушлик вақтига тавсия қилиш маъқул. Жуда кам ҳолларда беморларда тунда қўрциш, жинсий бузилишлар (либидонинг сусайиши), аменорея, бурун шиллиқ қаватининг қуриши, ичак дискинезияси каби салбий таъсирлари ҳам кузатилади. Бундай ҳолларда дорининг миқдорини камайтириш ёки альдомет билан даволашни тўхтатиш керак бўлади.

Диэнцефал бузилиш (дўнглик ости соҳаси дисфункцияси) бўлган беморлар альдометни қабул қилганда ўзларини ёмон ҳис қиладилар, уларда безовталаниш кучаяди, тахикардия, полиурия, бўшашиш билан кечадиган вегетатнв хуружлар тезлашади. Бундай беморларга альдомет билан резерпинни қўшиб ишлатиш тавсия қилинмайди. Альдометни катта миқдорда қабул қилувчи, озғин ва буйрак иши бузилган беморлар коллапсга мойил бўладилар.

Альдометнинг бошқа салбий таъсирлари аллергик табиатга эга: баъзан мусбат Кумбс тести билан кузатиладиган гемолитик камқонлик, бўғимларда (артралгия), мушакларда (миалгия) оғриқ туриши, терида тошмалар пайдо бўлиши, эозинопения билан кечадиган псевдосептик иситма ва гипербилирубинемия учраши хам мумкин. Альдометни кўллашга монелик қиладиган ҳолатлар. Жигардаги фаол жараёнлар (гепатитлар, цирроз), беморларнинг иммунологик касалликларга ва тушкунликка мойиллиги кучли бўлса, паркинсонизм, феохромоцитома бўлганда альдомет тавсия этилмайди. Катапрессан (клонидин, клофеллин, гемитон) Фармакодинамикаси. Катапрессан организмга тушгандан сўнг у гематоэнцефал тўсиқдан тез ўтади ва дўнглик ости паравентрикуляр ядро нейронларини, мия устунининг (стволининг) пастки қисмидаги постсинаптик альфаадренорецепторларни, айниқса узунчоқ мияни қўзғатади, периферияга, яъни қон томирларга, юракка ва .буйракка чиқадиган симпатик импульсларни чеклайди.

Қатапрессан альфаадреноқурилмаларни қўзғатувчилар қаторига киради ва шу сабабли унинг таъсири икки фазада кечади. Катапрессан венага тез юборилганда 5'5—2,5 дақиқа давомйда қон босиминйнг S—15% fa кўтарилиши кузатилади. Бир вақтнинг ўзида юрак қискаришлари сони, юракнинг дақиқалик ҳажми 10—20% ₍а камаяди ва вена босими ўзгармайди.

Биринчи фазада катапрессаннинг қон босимини кўтариш таъсири — унинг периферик альфаадреномиметик, яъни қон томирларини торайтириши билан боғликдир. Иккинчи фазаси эса қон босимининг секинаста пасайиши билан характерланади, бунда 20—40 дақиқадан сўнг кон босими знг паст даражага тушади. Катапрессан гипотензив таъсирининг давомийлиги 2—3 соатга тенг. Катапрессан оғиз орқали қабул қилинганда унинг фақат гипотензив таъсири кузатилади.

Қатапрессан марказий ва орқа мия соҳасидаги бир қанча қон томирлар тонусини

бошқарувчи марказларига таъсир қилади.

Катапрессанни венага ёки оғиз орқали қабул қилинганда қон босимини пасайтириш қобилияти, юракнинг дақиқалик ҳажмининг камайиши билан боғлиқ. Бу катга веналарнинг кенгайиши натижасида юракка окиб келаётган қон миқдорининг камайиши ҳамда юрак фаолиятининг сусайиши натижасидир. Бемор ётган ҳолатда қон том.ирларининг умумий қаршилиги юракнинг дақиқалик ҳажми билан биргаликда камаяди. Қон босими турғун кўтарилган беморларни катапрессан билан узоқ вақт даволаш қон томирлари умумий қаршилигининг пасайишига ва юрак уришлари сонининг камайишига олиб келади. Барорецептор рефлекси эса сақланиб қолади. Буйрак етишмовчилиги бўлган беморда катапрессан коптакчалар фильтрацияси тезлигини камайтиради.

Альдометга ўхшаб, катапрессанда ҳам натрий ва сувни тутиб қолиш хусусияти бор. Катапрессан билан даволаш вақтида адреналин ва норадреналиннинг сийдик орқали ажралиб чиқиши камаяди. Шунингдек, қон зардобида ренин ва альдостерон фаоллиги пасаяди.

Фармакокинетикаси. Катапрессан оғиз орқали ичилгандан сўнг яхши сўрилади. Унинг зардобдаги юқори миқдори 3—5 соатдан кейин юз беради. Қондан ажралиб чиқиб кетиш даври 12—16 соатга тенг. Катапрессан йўлдош орқали яхши ўтади ва ҳомиланинг юрак уришларини камайтиради.

Ишлатилиши. Қатапрессан хафақон касаллигининг ҳамма даврларида тавеия қилинади. Қатапрессан билан Даволашни оз миқдорда, яъни 0,075 мг дан кунига 3 [a]ҳал, ёки 0,1 мг дан 2 маҳал (нонушта ва тушлик вақтида) беришдан бошлаш мақсадга мувофиқдир. Миқдори кўпайтирйлганДа уНйнг кўпроқ қиеМййй Мечкн пайтда бериш тавсия қилинади. Даволашнинг 1,2даврида унинг миқдорини секинаста кўпайтириб боришга тўғри келади. Уй шароитида даволанганда дорининг мицдори ҳар 3—7 кунда 0,075—0,1 мг дан, касалхонада эса ҳар 1—2 кунда ошириб борилади. Унинг суткалик миқдори кўпроқ 0,3—0,45 мг, қон босимининг турғун кўтарилиш ҳолларида эса 0,6—2,5 мг гача етади. Даволаш 1 ойдан 1 йилгача ва ундан кўпроққа чўзилиши мумкин.

Салбий таъсирлари. Катапрессан ишлатилганда кўпинча унинг миқдорига боғлиқ бўлган салбий таъсирлари ҳам кузатилади. 80 фоиз беморлар қулоқ олди ва жағ ости сўлак безларининг секрецияси сусайиши билан боғлиқ бўлган оғиз қуришидан шикоят қиладилар. Шунингдек, ошқозон шираси ва хлорид кислота ишлаб чиқиши ҳам пасаяди. Бундай ҳолларда аскорбин кислотаси яхши наф беради. Қабзият келтириб чиқариши мумкин. Бундай ҳолда ични юмшатувчи дорилар ва мевалардан тайёрланган ичимликлар яхши ёрдам беради ва улар бир вақтнинг ўзида йўқотилган калий миқдорининг ўрнини ҳам тўлдиради. 60 фоиз беморларда уйқу босниш, бўшашиш кузатилади, эрталаб ёки катапрессан қабул қилингандан 2—3 соат ўтгач, бу белгилар яққол намоён бўлади.

Жинсий заифлик, руҳий тушкунлик жуда кам учрайди, аммо руҳий тушкунликка тушган беморларга катапрессанни истеъмол қилиш тавсия этилмайди. Қатапрессан алкогол, барбитуратлар, тинчлантирувчи моддаларнинг сусайтирувчи таъсирини кучайтиради.

Қатапрессан билан даволаш бирданига тўхтатиб қўйилганда безовталаниш, асабийланиш, уйқусизлик, қўлларнинг қалтираши, юрак уришининг тезлашиши каби белгилар кузатилади. Қейинроқ, бош оғриғи, сўлак кўпайиши, қорин оғриғи, кўнгил айниши каби белгилар ҳам пайдо бўлади. Камданкам ҳолларда эса артериал босим юқори рақамларгача кўтарилиб кетади («сапчиб кетиш» феномени). Бу ҳолат феохромоцитомадаги гипертензия хуружини эслатади. Шу сабабли катапрессан билан даволашни секинаста, дори миқдорини камайтириб бориш билан тўхтатиш тавсия этилади.

8.2.2. Периферик таъсирга эга бўлган дори воситалари (симпатолитиклар)

Гуанетидин (исмелин, изобарин, октадин, санотензин). Унинг гипотензив таъсири периферик симпатолигик ГаъсирДан иборат бўлиб, вена Қой ^Мйрлйр*и1'й юборилганда икки фазадан иборат бўлади. Давомийлиги Ю—15 дақиқа бўлган биринчи фазада қон босими кўтарилади. Иккинчи фаза гуанетидин постсинаптик асаб охирларида норадреналиннинг гранулалардан ажралиб чиқишини тўхтатиши ҳисобига қон босимини узоқ муддатга пасайтиради. Буйрак усти безининг мия қисмидан ажралаётган катехоламинлар синтезига таъсир қилмайди. Шу сабабли қон зардобидаги норадреналин

миқдори ва унинг сийдик билан ажралиб чиқиши ўзгармайди.

Фармакодинамикаси. Гуанетдинни қон босимини тушириш таъсири қуйидаги қатор омилларга боғлиқ: веналар таранглигининг камайиши, улар ҳажмининг кўпайиши, артериолаларнинг кенгайиши, брадикардия ва юрак мускуллари қисқариш кучининг камайиши ҳисобига. Буларнинг ичида энг асосийси — веналарнинг кенгайиши, юракка оқиб келаётган вена қон оқимининг камайиши ва бунинг натижасида юракнинг дақиқалик ҳажмининг камайишига боғлиқ бўлади.

Гуанетидинни қон босимини пасайтириш таъсири тик ҳолатга ўтилганда кучаяди, яъни жисмоний зўриқиш, ташқи муҳит ҳарорати кўтарилганда ортостатик гипотония пайдо бўлиши мумкин. Ҳушни йўқотиш, бош айланиши, кўнгил айниши, рангнинг оқариши, тер босиши, кўришнинг сусайиши билан кечадиган коллапс 34—45% беморларда кузатилади. Танада сувнинг йўқолиши гуанетидиннингг гипотензив таъсирини кучайтиради, сувнинг тўпланиб қолиши эса (масалан, бутадион, индометацин таъсирида) дорининг артериал босимни пасайтириш қобилиятини 60—70% га камайтиради.

Гуанетидин узоқ ишлатилганда унинг гипотензив таъсири асосан қон томирларининг умумий қаршилиги камайишига боғлиқ бўлади. Лекин юракнинг қон ҳайдаши ҳам камаяди. Бу эса маҳаллий қон айланишига сезиларли таъсир кўрсатади. Юрак, буйраклар, жигар, бош мияда қон айланишини сусайтиради. Бемор тик ҳолатга ўтганда қон оқими ва коптокчалар фильтрациясининг тезлиги ҳам камаяди. Гуанетидиннинг гипотензив таъсири 4—7 кундан кейин тўлиқ намоён бўлади. Гуанетидин организмда тўпланиб қолганлиги сабабли, уни қабул қилишни тўхтатиб қўйилгандан кейин ҳам гуанетидиннинг гипотензив таъсири 1—2 ҳафта давом этиши мумкин.

Фармакокинетикаси. Гуанетидин ичакдан фақат 50% сўрилади ва умумий қон айланишига тушгунга қадар Қисман Метаболизмга учрайди. Ярим чиқиб кетиш айрим 5 кунга тенг. Гуанетидиннинг тахминан ярми ўзгармаган ҳолда (асосан буйрак орқали), қолган қисми эса метаболитлар кўринишида чиқиб кетади. Гуанетидиннинг зардобдаги турғун миқдорини олиш учун ўртача 15 кун керак, чунки дори организмда секинаста тўпланади.

Ишлатилиши. Гуанетидиннинг фармакокинётик хуеусиятлари, айниқса унинг танадан секинаста чиқиб кетиши унинг миқдорини секинаста кўпайтиришни тақозо этади: касалхона шароитида хар 3—4 кунда, уй шароитида эса хар 6—7 кунда қабул қилиш лозим. Миқдорини кўпайтиришга зарурият туғилса, юқорида кўрсатиб ўтилган муддатларда дорининг суткалик миқдори 12,5 мг гача кўпайтирилади. Кўпинча 2—3 таблетка кифоя қилади, яъни 50—75 мг, эрталаб 1 марта овқатдан кейин қабул қилинади. Қон босимини қувватлаб турувчи миқдоргача камайтириш мумкин.

Салбий таъсирлари. Гуанетидин қон босимини тез туширувчи дори, таъсири жиҳатидан альдомет, катарессан ва бошқа кўпгина дорилардан кучли. Уни бир кунда бир. марта қабул қилиш лозим. Беморларда тушкунлик ҳолатини келтириб чиқармаслиги, уйқу босиш ҳолатининг юз бермаслиги ва интеллектни пасайтирмаслик каби ҳолатлар унинг энг афзал белгиларидандир. Гуанетидин билан даволашда 30—45 фоиз ҳолларда, айниқса эрталаб ортостатик гипотензия кузатилади.

Гуанетидиннинг бошқа салбий таъсирлари ичида кўпроқ импотенция (мижоз сустлиги) сақланиб қолган ҳолда эякуляциянинг бузилиши, ич кетиши, қулоқ олди бези соҳасида оғриқ, эрталаб мушакларнинг қувватсизланиши, брадикардия, оёқ веналарининг кенгаг йиши ва шиши кузатилади. Ич кетиш одатда атропин, беладонна дорилари тавсия этилганда тезда бартараф этилади. Болдир веналари кенгайганда ва шишганда эластик пайпоқ, шунингдек веналар таранглигини кучайтирувчи дорилар, айниқса дигидроэрготоксиннинг 0,1% ли эритмаси кунига бир маҳал 10 томчидан, астасекин 20 томчигача кўпайтирилганда яхши ёрдам беради.

Танада натрий, сув ва қон ҳажмини кўпайтириш, баъзан шишлар пайдо бўлири альдомет ва катапрессанга нисбатан кўпроқ гуанетидинга хосдир. Натрий ва сувнинг тўпланиши гуанетидин гипотензив таъсирининг камайишига олиб келади. Дорининг бу хусусиятини сийдик ҳайдовчи дорилар билан йўқотиб тиклаш мумэритмасйнй олдйндан юбориш (нитрофуранларни) қайта сўрилишини камайтиради.

Чақалоқларда буйрак экскрециясида фарқни уларга, юрак гликозидлари юборишда ҳам назарда тутиш керак.

Чақалоқларда дориларнинг қайта сўрилиши буйрак каналчаларининг морфологйк фаолсизлиги билан эмас, аксинча, улардаги биотрансформация жараёнларининг сустлигига боғлиқ бўлиб, дорилар (айниқса, ёғда эрувчилари) кўпроқ ўзгармаган кўринишда чиқиб кетадй, улар кўпроқ қайта сўрилади. Чақалоқларда сийдйк рН нинг камлиги сут кислоталарнинг қайта сўрилиШиға[1] сабаб бўлади.

Дорилар учун буйрак экскрециясининг ўзига хоСЛигй сабабли ксенобиотикларнинг нефротоксиклигй каттй амалий аҳамият касб этади. Қсенобиотикларнинг нефротоксиклиги уларнинг буйрак тўқимасида тўпланиши билан боғлиқ бўлиб, бу эса ўз навбатида фаол тубуляр транспорт, қайта сўрилиш жараёнларига боғлиқ, амалиётда кўп ҳолларда чақалоқларда ксенобиотикларнинг нефротоксиклиги камроқ кузатилади. Қейинги йиллардз каналчалар экскрециясини кучайтирувчи (циклометиазид, фенобарбитал, этакрин кислота) дорилар топилган. Бу дорилар транспорт тизилмаси оқсилнинг транспортлик фаоллигини оширади ва каналчалар оқсилларига яқин иш бажарувчи каналчалар ҳужайраси фаоллигини ошириши мумкин. Фолат кислотаси ва пиридоксин буйрак транспорт системаси такомиллашувига таъсир қилади, бу витаминлар етишмаганда буйраклар фаолияти бузилишида аниқланган.

Юқорида санаб ўтилганлардан ташқари, болаларда дориларнинг фармакодинамик самарадорлигининг ўзгаришига таъсир кўрсатадиган қуйидаги омиллар ҳам бор:

1. Болаларда сезувчан қурилмалардаги дориларга сезувчанликда фарқ борлиги, болаларга бериладиган стандарт миқдорларга сезувчанликнинг индивидуаллигини белгилайди.

2. Болаларда (айниқса чақалоқларда) адашган асаб фаолиятига хос самара симпатик асаб тўқимасига хос самарага нисбатан кучлироқ намоён бўлади. Шу сабабли парасимпатик асаб таъсирини сусайтириш учун (масалан, брадикардияда) атропинни, аксинча симпатик асаб тизилмаси фаоллигини ошириш учун (масалан, адреналинни) кўпроқ миқдорда юбориш керак бўлади.

3. Чақалоқларда дориларнинг салбий таъсири баъзан ирсий бузилйшлар натйжаси бўлишй мумкин. (масалан, глюкозаб6фосфатдегидрогеназалар ва бошқалар).

Шундай қилиб, чақалоқларда дориларнинг фармаКокинетикасини ўзига хослиги қуйидагилардир:

1. Дориларнинг ошқозоничак тизилмасидан сўрилиШи катта ёшдаги болаларга нисбатан секинроқ кечади, liiy сабабли шошшшнч ҳолатларда дориларни венага юбориш тавсия қилинади;

2. Нозик ва қон билан яхши таъминланган тери орҚали дорилар яхши сўрилади.

3. Чақалоқларда қон зардобида оқсиллар камлиги, Қонда дори моддасининг соф ҳолдаги миқдори кўпайиб кетишига сабаб бўлиши мумкин ёки дорилар билирубин томонидан оқсил боғидан сиқиб чиқарилиши мумкин.

4. Метгемоглобин осон ҳосил бўлади ва гемолиз енгил юзага келади.

5. Болаларда ёғ қатламининг камлиги, қон зардобида мойда эрувчи дорилар миқдорининг кўпроқ, сувда эрувчи дориларнинг камроқ тўпланишига олиб келади.

6. Буйраклар билан чиқиб кетадиган моддалар секинлик билан чиқарилганлиги сабабли уларнинг сутка давомида киритилиши орасидаги вақт узоқроқ бўлиши керак, айниқса туғишни биринчи ҳафтасси давомида.

7. Жигарда биотрансформацияга учрайдиган дорилар юборилганда жигар фермент тизилмаси фаоллиги пастлигини ҳисобга олиш керак.

Дигоксин, пропраналол, теофиллин, фенобарбитал, дифенин, карбамазепин, микробларга қарши дорилар болаларда ўзига хос фармакокинетик кўрсаткичларга эга.

Дигоксин — чақалоқларда ишлатиладиган асосий юрак гликозиди. Тана оғирлиги ҳисобида олинадиган миқдори турли ёшдаги болаларда турлича (16жадвал).

Бу феномен дигоксиннинг ошқозоничакдан сўрилиши турли даражадалигини, қон зардоби оқсиллари билан боғланишини кўрсатади (миокард ва қонда дигоксин миқдори

катталарга нисбатан 2—3 марта юқори). Бироқ дорининг боғланиши ва тарқалиши орасидаги тафовут миқдорининг юқори (айниқса 1 —11 ойликда) бўлишини қисман изоҳлаши мумкин.

1бж а д в а л

Дигоксиннинг турди ёшдаги болаларда ўртача фармакокинети кўрсаткичлари ва миқдорлаш режаси

Кўрсаткичлар ёши	3 — 9 кунлик	1 — 11 ойлик	2 — 5 йиллш
Ярим чиқиб кетиш вадти (соат)	69	18	37
Зардоб клиренси (мл/дақ. кг)	1,8	10,7	5,8
Тарқалиш ҳажми (л/кг орцрликка)	7,5	16,3	16,1
Миқдори (мг/кг оғирликка)	11,1	22,8	17,3
Миқдорлаш режаси	0—6 ойлик	11 ёшгача	11 ёшдан юқори бўлган болаларга
Чала тугилган болаларга	10—12,5 мкг/кг оғирл.	—	катта ёшда гиларде к
Нормал туғилган болаларга	1520 мкг/кг орирл.	10—15 мкг/кг орирл.	

11 ҚИСМ ХУСУСИЙ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ
VIII боб. ҚОН ТОМИРЛАРИ ТАРАНГЛИГИГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАҚОЛОГИК ТАВСИФИ

Қон томирлари тонусига таъсир қилувчи дори воситалари 2 гуруҳга: 1) қон томирлари тонусини оширувчи (марказий асаб ва периферик асаб тизилмасини қувватловчилар: альфа, бетаадреноқурилмаларни; альфаадреноқурилмаларни; альфа, бета ва дофамин қурилмаларни) ва миотроп таъсирга эга дори воситаларига бўлинади.

Марказий асаб тизилмаси орқали таъсир қилувчи дори воситалари. Бу гуруҳдаги дори воситаларига руҳиятни, нафас марказини жонлантирувчи (аналептиклар) ва бошқа тизилмалар орқали қон босимини оширувчи дори воситалари киради. Юқорида саналган дори гуруҳларининг асосий фармакологик таъсири қон томири тонусини оширувчи бўлмаганлиги сабабли бу гуруҳдаги дори воситаларининг клиник фармакологияси бу бобда ўрганилмайди.

8.1. ПЕРИФЕРИК АСАБ ТИЗИЛМАСИНИ ҚИТИКЛОВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

8.1.1. Альфа, бетаадреноқурилмаларни қитиқловчилар

Адреналин (эпинефрин) альфа ва бетаадреноқурилмаларни қитиқлаб қон томирига симпатик асаб таъсирини кучайтиради. Физиологик миқдорларда адреналин скелет

мушаклари, бош мия, коронар артерия қон томирларини кенгайтиради ва организмнинг кучли қитиқлагичларга чидамлилигини оширади. Кўпроқ миқдорларда тери, ички аъзолар артериолалар ва веналарни кучли торайтириб, систолик ва диастолик босимни қисқа муддатга оширади. Адреналин бетаадренокурилмаларини қитиқлаб бронх силлиқ мушакларини кенгайтиради, юрак уришлар сонини кўпайтиради, юракнинг қўзғалувчи ва ўтказувчи тизилмаларини қўзғатади, ошқозоничак тизилмаси ҳаракатини сусайтиради. Жигарда ва скелет мушакларида гликогенолиз жараёнини кучайтиради, инсулин ишланишини камайтириб, қонда глюкоза миқдорини оширади. Адреналин таъсирининг бошланиши, юқори чўққисига кўтарилиши ва давомийлиги юборилган миқдорига ва киритиш йўлига боғлиқ. Узоқ вақт ва тезтез ишлатилганда организм сезувчанлиги пасаяди (толерантлик), дори юбориш тўхтатилгач ўтиб кетади. Тери остига ва мушакка юборилгач 3—10 дақиқадан кейин бронхлар кенгаяди, бу таъсири 20 дақиқа давом этади, ингаляция қилинганда эса 20 дакиқадан кейин бошланиб бир соатгача давом этади.

Фармакокинетикаси. Оғиз орқали юборилганда тезда парчаланганлиги сабабли таъсири юзага чиқмайди. Симпатик нерв охирларида, жигарда ва бошқа тўқималарда сульфатланиш, қисман эса глюкуронланиш йўли билан фаолсизлантирилаДи.

Ишлатилиши. Умумий қон ҳажми сақланган гипотония. Эфедрин ва бошқа симпатомиметиклардан тўхтамаган бронхлар торайиши; анафилактик шок, AV ўтказувчанлиги бузилиши.

Ишлатилмайди. Мия, юрак қон томирларининг органик ўзгаришларида, қандли диабет, хафақон касаллиги, Паркинсон касаллигида, гипертиреоз.

Салбий таъсирлари: бош айланиши, юз қизариши, кўнгил айниши, қалтираш, уйқу бузилиши, нафаснинг қийинлашуви, ҳолсизлик, терлаш белгилари билан намоён бўлади.

Узаро таъсири. Альфаадренофалажловчилар, нитратлар адреналиннинг қон томирларни торайтирувчи самарасини камайтиради. Умумий оғриқ қолдирувчи дори воситалари миокарднинг адреналинга сезувчанлигини оширади, бирга ишлатилганида юрак уришлар сони ортиб кетади. Қандни камайтирувчи дорилар таъсирини камайтиради, шу сабабли бир вақтда ишлатилганда уларнинг миқдорини кўпайтириш керак. Трициклик антидепрессантлар адренолиннинг қон босимини ошириш таъсирини кучайтиради.

Эфедрин (эфалон) альфа ва бета адреноқурилмаларни билвосита қўзғатади. Фармакологик таъсири пресинаптик симпатик қурилмаларда норадреналинни сиқиб чиқариш билан боғлиқ, қайта сўрилишининг фалажланиши, адреноқурилмаларнинг норадреналин, адреалинга сезувчанлигининг ортиши, буйрак усти безлаРида адреналин ажралиб чиқиши кўпайиши билан боғлиқ. Эфедрин антиген—антитело реакцияси жараёнида Оз мйқдорда ацетилхолин ва гистамин чиқишини камайтиради.

Фармакодинамикаси. Эфедрин альфаадреноқурилмаларни қўзғатиб адреналинга нисбатан озроқ, бироқ, систолик қон босимини узоқроқ оширади.

Юқори миқдорларда 3—4 кун давомида суткасига 40—60 мг/кг юборилса, норадреналин заҳирасини тугатиш ҳисобига эфедрингa чидамлилик (тахифилаксия) келтириб чиқаради.

Оз миқдорларда (10—20 мг) узоқ муддат ишлатилганда тахифилаксия кузатилмайди, чунки симпатик нерв охирларида катехоламинлар тўпланиб улгуради.

Эфедрин бронх силлиқ мушакларини бўшаштиради. Мушакка юборилгач бронхларни бўшаштириш таъсири 10—15 дақиқадан сўнг кузатилади ва 3 соатча давом этади. Ичилганда эса бу самара кечроқ — 40—60 дақиқадан кейин кузатилади ва 4 соатдан ортиқроқ давом этади. Венага юборилганда коронар ва қон томирларини қисқартирувчи таъсири бир соатча давом этади. Марказий асаб тизилмасини қўзғатади, ретикуляр формацияга таъсир қилади, кўз қорачиғини кенгайтиради, бачадон мушаклари қисқаришини сусайтиради, сийдик пуфаги сфинктри қисқаришини оширади. Қичик қон айланиши қон томирларини қисқартириш ҳисобига ўпкада газ алмашинувини бузиши мумкин.

Фармакокинетикаси. Эфедрин ичилганда, мушакка юборилганда яхши сўрилади. Моноаминооксидаза (МАО) таъсирига чидамлироқ, жигарда секинлик билан парчаланади, кўпроқ буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади, сийдикнинг кислотали муҳитда 24

соат давомида юборилган миқдорнинг 90 фоизи, ишқорий муҳитда эса 30 фоизи чиқиб кетади. Ярим чиқиб кетиш вақти 3—6 соат (юборилган дори миқдорига ва сийдик pHга борлиқ, масалан, сийдик pH = 5 га тенг бўлганда бу вақт 3 соат, pH = 6 га тенг бўлганда эса 6 соатга тенг).

Ишлатилиши. Бронхиал астма хуружининг олдини олиш ва даволаш; бронхлар шиллиқ қаватининг шиши билан кечаётган бронхлар торайишини тўхтатиш учун; бурун шиллиқ пардалари шишганда бурунга томизиш учун; гипотониянинг олдини олиш ва даволаш учун; юрак AV блокадасида юрак тўхтаб қолишининг олдини олиш учун, синус тугуни сустлиги синдромида; кечаси сийиб қўйиш касаллигида; миастенияни даволаш, дисменорреяда оғриқни камайтириш учун; қорачиқни кенгайтириш учун.

Ичиш учун бир марталик миқдори 25—50 мг, суткалик миқдорини 6—8 қабулга бўлиб бериш мумкин. Мушакка, тери остига юборилганда миқдори 25—50 мг, венага эса 25 мг дан ошмаслиги керак.

Ишлатилмайди. Хафақон касаллигида, мия, юрак қон томирлари атеросклерозида, юрак ишемик касаллигида, гипертиреозда, уйқусизликда, простата бези катталашганда. Катта ёшли беморлар эфедрингa юқори сезувчан бўладилар. Эфедрин қисман кўкрак сути билан ажралиб чиқишини ҳомиладор аёлларга беришда ҳисобга олиш лозим. Амфетамин ва бошқа биоген аминларга юқори сезувчан беморлар эфедрингa ҳам юқори сезгир бўлади.

Салбий таъсирлари бемор юрак уришининг тезлашуви, аритмия ва беморнинг бесаранжомлиги, уйқусизлик, кўзғалиш, кўнгил айниши, қайт қилиш; баъзи болаларда патологик уйқучанлик; қарияларда — сийдик тутилиши билан кечади.

Узаро таъсири. Сульфаниламидлар, йод, ширинмия илдизи қайнатмаси билан эримайдиган чўкмага тушади. Адреналин билан ишлатилганда бронхлар силлиц мушаги тонуси сусайишининг давомийлиги ошади. МАО ингибиторлари, резерпин билан ишлатилганда қон босими бирмунча кўтарилиши мумкин; бетафалажловчилар билан бронхларни кенгайтирувчи таъсири камаяди. Умумий наркотиклар, оғриқ қолдирувчилар самарасини камайтиради. Альфаадренофалажловчилар эфедриннинг қон босимини ошириш таъсирини йўқотади.

8.1.2. Альфаадренақурилмаларни қўзғатувчилар Норадреналин гидротартрат (левартеренол) — қон томирларидаги альфаадреноқурилмалар ва юракдаги бета$_1$адреноқурилмаларнинг енгил агонисти. Асосий фармакологик таъсири артериолалар тонусини оширади, бу эса периферик қон томирлари қаршилигини, қон босимини оширади, буйраклар ва жигар қон айланишини яхшилайди. Қон босимини кўтариш мақсадида бориладиган норадреналин миқдори миокарднинг кислородга сезувчанлигини деярли ўзгартирмайди, юрак ришлар сонини камайтиради. Норадреналинни бошқа аъсирлари адреналинникига ўхшайди.

Ишлатилиши. Жарроҳлик, шикастланиш ва инфекядан кейинги карахтликларда тавсия этилади. Геморк карахтликда тавсия этилмайди, юрак карахтлигида жуда эҳтиёткорлик билан ишлатиш мумкин.

Венага томчилаб 1 мг (0,5 мл) 0,2% эритма кўринишида 200 мл натрий хлорнинг изотоник эритмасида, артериал босимни назорат қилган ҳолда юборилади. Таъсири тез бошланади ва дорини юбориш тўхташи билан тўхтайди.

Салбий таъсири тўқима жонсизланиши (некроз), аритмия, камданкам бош оғриши ва нафаснинг бузилиши билан намоён бўлади.

Мезатон (фенилэфрин) альфаадреноқурилмаларга танлаб таъсир қилади, қисман пресинаптик синапслардан норадреналин чиқишини кўпайтиради. Артериал қон босимини оширади, юрак уришлар сонини бироз камайтиради. Венага юборилганда давомийлиги — 20 дақиқа, тери остига юборилганда 60 дақиқага тенг.

Ишлатилиши. Артериал гипотония, шикастланиш, жарроҳлик операцияларидан, инфекциядан келиб чиққан ва кардиоген карахтликда. Мезатон тери остига ёки венага 1 мл 1% эритмаси 100—200 мл натрий хлорнинг изотоник эритмасида юборилади. Таъсир кучи адреналин, норадреналиндан кучсиз, лекин давомлироқ.

8.1.3. Альфа, бета ва дофаминқурилмаларини қўзғатувчилар

Дофамин (допамин) альфа, бета ва дофаминқурилмаларини қўзғатади, бу таъсири унинг киритилаётган миқдорига боғлиқ.

Кам миқдорларда 0,5—2 мкг/кг/дақ. дофаминқурилмаларига кўпроқ таъсир қилиб, буйраклар ва ичаклар қон томирларини кенгайтиради. 2—10 мкг/кг/дақ. миқдорларда бетаадренокурилмаларини қўзғатиб юрак иш фаолиятини кучайтиради, бу эса ўз навбатида юракнинг қисқарувчанлигини оширади. Юрак ишини қувватлайди, систолик ва пульс артериал қон босимини оширади, диастолик босим кам ўзгаради. Коронар қон айланиши ва миокарднинг кислородга талаби кучаяди.

Дофамин 10 мкг/кг дақ. миқдорда альфаадренокурилмаларни қўзғатиб, периферик қон томирларнинг умумий қаршилигини оширади, буйраклар қон томирини торайтиради, сурункали қон айланиши бор беморларда юракнинг бир марталик қон хайдашини камайтиради. Юрак қисқариши сақланган беморларда систолик ва диастолик қон босими, юракнинг қисқарувчанлиги, бир марталик ва дақиқалик ҳажми ортади. Юқорида кўрсатилган дофамин миқдорлари шартли, чунки юқоридаги ўзгаришлар сезувчи қурилмалар ва тизилмалар сезув» чанлигига боғлиқ. фармакокинетикаси. Дофамин МАО, К.ОМТ таъсирида жигарда, буйракларда ва қон зардобида фаолсиз бирикмаларга парчаланади. Бир қисми эса тўқималарда норадреналинга айланади. Оз қисми буйраклар орқали ўзгармаган кўринишда чиқиб кетади.

Ишлатилиши. Миокард инфаркти, жароҳат, септикопиемия натижасида келиб чиққан карахтликда, очиқ юракдаги жарроҳлик операциясида, жигар ва юрак димланишидан келиб чиққан юрак етишмовчилигида ишлатилади.

Дофамин венага гомеостазни коррекция қилингач, гемодинамикада ижобий самара берган миқдорда юборилади.

Инфузия 0,5—1 мг/кг/дақ. дан бошланади; 2—5 дақиқадан сўнг гемодинамика берган самарани монандлиги аниқланади. Дори таъсири инфузия тўхтатилгач 10—15 дақиқадан кейин ўтиб кетади. 10 мкг/кг/дақиқа юборилганда гемодинамикада ижобий самара кузатилмаса, дофамин юбориш тўхтатилади. Феохромоцитомада ишлатилмайди.

Салбий таъсири. Кўкрак қафасида оғриқ, нафас қийинлашуви, бесоранжомлик, юрак уришлар сонининг ошиши, бош оғриғи, қайт қилиш кўринишида бўлади. Симпатик аминларга юқори сезувчан беморлар дофаминга кучли реакция билан жавоб берадилар.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири. Умумий наркоз воситалари билан ишлатилганда юрак қоринчалари аритмиясини чакиради, диуретикларнинг самарасини оширади, Гуанетидин ва трициклик антидепрессантлар дофаминнинг қон томирларини торайтириш самарасини ошириши мумкин. Альфаадренокурилмадарни фалажловчилар дофаминнинг периферик қон томирлари умумий қаршилигини камайтирвш таъсирини сусайтиради.

8.2. Гипстензив дори воситаларининг клиник фармакологияси артериал гипертензия ривожланган мамлакатларнинг 8—25% аҳолисида аниқланган. Артериал гипертониянинг олдини олишда ва даволашда фармакотерапия асосий ўринда туради. ЖССТ маълумотларига қараганда, антигипертензив дориларни узоқ муддат ва доимий равишда қўллаш артериал босимни 60—85% ҳолатларда мўътадиллаштиради ва беморлар умрининг давомийлигини ўртача 10—12 йилга узайтиради. Бу гуруҳга кирувчи дориларнинг таъсир механизмларини, фармакокинетик ва фармакодинамик хусусиятларини ҳамда уларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро муносабатларини, салбий таъсирларини билган ҳолда мақсадга мувофиқ тавсия этиш беморлар умрини янада узайтиради. Шу туфайли бу гуруҳдаги дориларни самарали қўллаш врачдан уларнинг клиник фармакологиясини яхши билишни тақозо этади.

Замонавий қон босимини туширувчи дори воситалари қуйидаги гуруҳларга бўлинади. Марказий таъсирга эга бўлган дорилар: марказий асаб альфақурилмаларини кучайтирувчилар (альфаметилдофа); — қон томирларига симпатик асаб системаси таъсирини сусайтирувчилар (симпатолитиклар); — периферик таъсирга эга бўлган дори моддалари; — ганглияларни фалажловчилар; альфаадренокурилмаларни фалажловчилар; — периферик вазодилятаторлар.

Миотроп таъсирга эга бўлган дорилар: нитритлар ва ва нитратлар; томир силлиқ мускулларини тўғридантўғри бўшаштирувчилар; ангиотензинни конвертация қилувчи ферментни фалажловчилар, кальций каналларини «секин» блокловчилар.

8.2.1. Марказий таъсирга эга бўлган дори воситалари Альфаметилдофа (метилдофа, допегит, альдомет)

Фармакодинамикаси. Альдометнинг гипотензив таъсири унинг марказий асаб тизилмасига бўлган таъсирига боғлиқ. Метаболизм жараёнида метилдофа МНС да аввал альфаметилдофаминга, кейинчалик эса альфаметилнорадреналинга айланади. Бу модда сохта медиатор ҳисобланади ва у адренергик рецепторларга таъсир қилади. Лекин сохта медиаторнинг фаоллиги норадреналинга нисбатан анча суст. Шу сабабли дўнглик ости паравентрикуляр ядро депрессор таъсирининг кучайишига ва узунчоқ миянинг постсинаптик альфаадренорецепторлари қўзғалиши натижасида қон босимнинг пасайишига олиб келади.

Альдометни узоқ қўлланиш натижасида артериал қон босими асосан қон томирларининг умумий қаршилигининг сусайиши хисобига пасаяди. Юракнинг дақиқалик ҳажми ўзгармаслиги ҳам мумкин.

Умуман олганда, альдомет юракнинг ишига ижобий таъсир кўрсатади, чунки дори юрак қисқаришлари сонини ва юракнинг механик ишини пасайтиради. Миокардда органик ўзгаришлар бўлган беморларда дори юрак соҳасида оғриқ чақиради ва юракнинг қон ҳайдаш вазифасини сусайтиради, шу сабабли бундай ҳолларда альдомет ишлатилмайди.

Альдометни кўп вақт қабул қилган беморларда буйрак қон томирларининг қаршилигини камайтиради, буйракдан қон оқишини кўпайтиради ва буйрак фильтрациясини оширади. Шунингдек, кўп ҳолларда бош мия кон айланишининг яхшиланиши ва бош миянинг электрик фаоллигининг мўътадилланиши кузатилади. Альдомет қондаги ренин фаоллигини ҳам оширади.

Альдометни узоқ вақт ишлатилганда танада натрий ва сувнинг ушлаб қолиниши натижасида қон зардоби ҳажмининг кўпайиши кузатилади, бунинг натижасида альдометнинг қон босимини пасайтириш қобилиятн сусаяди. Баъзи бир беморларда тана оғирлиги 3—4 кг га ошади, баъзиларда эса ҳатто шишлар ҳам пайдо бўлади. Бу натрийнинг организмда ушланиб қолиши, унинг буйрак каналчаларида альдомет таъсирида қайта сўрилиши ҳисобига бўлади.

Фармакокинетикаси. Альдометни оғиз орқали қабул қилинганда қон босимининг пасайиши 3—5 соатда, вена орқали юборилганда эса 2—3 соатда, дорига сезгир беморларда эса анча тезроқ кузатилади. Дорининг гипотензив таъсири давомийлиги 6 соатгача, шунинг учун дорининг суткалик миқдорини 2—3 қисмга бўлиш мақсадга мувофиқдир. Даволаш эрталаб 250 мг миқдорда қабул қилишдан бошланади ва ҳар 4—7 кундан кейин дори миқдори 500 мг (250 мг дан эрталаб ва кундузи, тушликда)гача кўпайтирилади. Сўнгра дори миқдори ҳар ҳафтада 250 мг дан ошириб борилади. Энг юқори кундузги миқдори 1,5—2 г бўлиши керак. Дорининг кунлик миқдорини иложи борича 750—1000 мг дан оширмаслик керак. Артериал қон босими 2—5 кундан кейин турғун пасаяди. Қон зардоби ҳажми ошишининг олдини олиш ва альдометнинг гипотензив таъсирини кучайтириш учун альдомет одатда даволашнинг биринчи кунидансқ гипотиазид (кунига 50—100 мг дан) билан биргаликда ишлатилади. Альдомет билан даволаш тўхтатилгандан сўнг қон босими 2—3 кундан кейин ўзининг Дастлабки ҳолатига қайтади. Баъзи беморларда альдометни қабул килишни тўхтатиш қон босимининг тезда кўтарилишига олиб келади, шунинг учун даволашни астасекин тўхтатиш керак бўлади.

Салбий таъсирлари. Беморлар альдомет қабул қилишни яхши кўтара олсалар ҳам у ишлатилганда салбий таъсирлари учраб туради. Баъзи беморларда альдомет билан даволашнинг 7—10 кунларида уйқу босиш, нафас қисиши, ақлий фаолликнинг пасайиши, шунингдек оғиз қуриш ҳоллари ҳам кузатилади.

Одатда, бу белгилар 3—4 кундан ортиқ давом этмайди. Мабодо бемор уйқу босишдан шикоят қилса, альдометнинг кўпроқ миқдорини тушлик вақтига тавсия қилиш маъқул. Жуда кам ҳолларда беморларда тунда қўрқиш, жинсий бузилишлар (либидонинг сусайиши), аменорея, бурун шиллиқ қаватининг қуриши, ичак дискинезияси каби салбий таъсирлари

ҳам кузатилади. Бундай ҳслларда дорининг миқдорини камайтириш ёки альдомет билан даволашни тўхтатиш керак бўлади.

Диэнцефал бузилиш (дўнглик ости соҳаси дисфункцияси) бўлган беморлар альдометни қабул килганда ўзларини ёмон ҳис қиладилар, уларда безовталаниш кучаяди, тахикардия, полиурия, бўшашиш билан кечадиган вегетатив хуружлар тезлашади. Бундай беморларга альдомет билан резерпинни қўшиб ишлатиш тавсия қилинмайди. Альдометни катта миқдорда қабул қилувчи, озғин ва буйрак иши бузилган беморлар коллапсга мойил бўладилар.

Альдометнинг бошқа салбий таъсирлари аллергик табиатга эга: баъзан мусбат Кумбс тести билан кузатиладиган гемолитик камқонлик, бўғимларда (артралгия), мушакларда (миалгия) оғриқ туриши, терида тошмалар пайдо бўлиши, эозинопения билан кечадиган псевдосептик иситма ва гипербилирубинемия учраши ҳам мумкин. Альдометни қўллашга монелик қиладиган ҳолатлар. Жигардаги фаол жараёнлар (гепатитлар, цирроз), беморларнинг иммунологик касалликларга ва тушкунликка мойиллиги кучли бўлса, паркинсонизм, феохромоцитома бўлганда альдомет тавсия этилмайди.

Катапрессан (клонидин, клофеллин, гемитон) Фармакодинамикаси. Катапрессан организмга тушгандан сўнг у гематоэнцефал тўсиқдан тез ўтади ва дўнглик ости паравентрикуляр ядро нейронларини, мия устунининг (стволининг) пастки қисмидаги постсинаптик альфаадренорецепторларни, *айтқса* узунчоқ мияни қўзғатади, периферияга, яъни қон томирларга, юракка ва буйракка чиқадиган симпатик импульсларни чеклайди.

Қатапрессан альфаадреноқурилмаларни қўзғатувчилар қаторига киради ва шу сабабли унинг таъсири икки фазада кечади. Қатапрессан венага тез юборилганда

Q 5—2,5 дақиқа давомида қон босимининг 5—15% га $_{к}$'утарилиши кузатилади. Бир вақтнинг ўзида юрак қисқаришлари сони, юракнинг дақиқалик ҳажми 10—20% га камаяди ва вена босими ўзгармайди.

Биринчи фазада катапрессаннинг қон босимини кўтариш таъсири — унинг периферик альфаадреномиметик, яъни қон томирларини торайтириши билан боғликдир. Иккинчи фазаси эса қон босимининг секинаста пасайиши билан характерланади, бунда 20—40 дақиқадан сўнг кон босими энг паст даражага тушади. Катапрессан гипотензив таъсирининг давомийлиги 2—3 соатга тенг. Қатапрессан оғиз орқали қабул қилинганда унинг фақат гипотензив таъсири кузатилади.

Катапрессан марказий ва орқа мия соҳасидаги бир канча қон томирлар тонусини бошқарувчи марказларига таъсир қилади.

Катапрессанни венага ёки оғиз орқали қабул қилинганда қон босимини пасайтириш қобилияти, юракнинг дақиқалик ҳажмининг камайиши билан боғлиқ. Бу катга веналарнинг кенгайиши натижасида юракка оқиб келаётган қон миқдорининг камайиши ҳамда юрак фаолиятининг сусайиши натижасидир. Бемор ётган ҳолатда қон томирларининг умумий қаршилиги юракнинг дақиқалик ҳажми билан биргаликда камаяди. Қон босими турғун кўтарилган беморларни катапрессан билан узоқ вақт даволаш қон томирлари умумий қаршилигининг пасайишига ва юрак уришлари сонининг камайишига олибкелади. Барорецептор рефлекси эса сақланиб қолади.. Буйрак етишмовчилиги бўлган беморда катапрессаи коптакчалар фильтрацияси тезлигини камайтиради.

Альдометга ўхшаб, катапрессанда ҳам натрий ва сувни тутиб қолиш хусусияти бор. Катапрессан билан даволаш вақтида адреналин ва норадреналиннинг сийдик орқали ажралиб чиқиши камаяди. Шунингдек, қон зарДобида ренин ва альдостерон фаоллиги пасаяди.

Фармакокинетикаси. Катапрессан оғиз орқали ичилгандан сўцг яхши сўрилади. Унинг зардобдаги юқори миқдори 3—5 соатдан кейин юз беради. Қондан ажралиб чиқиб кетиш даври 12—16 соатга тенг. Катапрессан йўлдош орқали яхши ўтади ва ҳомиланинг юрак уришларини камайтиради.

Ишлатилиши. Қатапрессан хафақон касаллигининг даврларида тавсия қилинади. Қатапрессан билан элашни оз миқдорда, яъни 0,075 мг дан кунига 3 ёки 0,1 мг дан 2 маҳал (нонушта ва тушлик вақт беришдан бошлаш мақсадга мувофиқдир. Миқдори кўпайтирйлганда унйнг кўпроқ қйсмйнй кёчки пайтда бериш тавсия қилинади. Даволашнинг

1,2даврида унинг миқдорини секинаста кўпайтириб боришга тўғри келади. Уй шароитида даволанганда дорининг миқдори ҳар 3—7 кунда 0,075—0,1 мг дан, касалхонада эса ҳар 1—2 кунда ошириб борилади. Унинг суткалик миқдори кўпроқ 0,3—0,45 мг, қон босимининг турғун кўтарилиш ҳолларида эса 0,6—2,5 мг гача етади. Даволаш 1 ойдан 1 йилгача ва ундан кўпроққа чўзилиши мумкин.

Салбий таъсирлари. Қатапрессан ишлатилганда кўпинча унинг миқдорига боғлиқ бўлган салбий таъсирлари ҳам кузатилади. 80 фоиз беморлар қулоқ олди ва жағ ости сўлак безларининг секрецияси сусайиши билан боғлиқ бўлган оғиз қуришидан шикоят қиладилар. Шунингдек, ошқозон шираси ва хлорид кислота ишлаб чиқиши ҳам пасаяди. Бундай ҳолларда аскорбин кислотаси яхши наф беради. Қабзият келтириб чиқариши мумкин. Бундай ҳолда ични юмшатувчи дорилар ва мевалардан тайёрланган ичимликлар яхши ёрдам беради ва улар бир вақтнинг ўзида йўқотилган калий миқдорининг ўрнини ҳам тўлдиради. 60 фоиз беморларда уйқу босиши, бўшашиш кузатилади, эрталаб ёки катапрессан қабул қилингандан 2—3 соат ўтгач, бу белгилар яққол намоён бўлади.

Жинсий заифлик, руҳий тушкунлик жуда кам учрайди, аммо руҳий тушкунликка тушган беморларга катапрессанни истеъмол қилиш тавсия этилмайди. Катапрессан алкогол, барбитуратлар, тинчлантирувчи моддаларнинг сусайтирувчи таъсирини кучайтиради.

Катапрессан билан даволаш бирданига тўхтатиб қўйилганда безовталаниш, асабийланиш, уйқусизлик, қўлларнинг қалтираши, юрак уришининг тезлашиши каби белгилар кузатилади. Кейинроқ, бош оғриғи, сўлак кўпайиши, қорин оғриғи, кўнгил айниши каби белгилар ҳам пайдо бўлади. Камданкам ҳолларда эса артериал босим юқори рақамларгача кўтарилиб кетади («сапчиб кетиш» феномени). Бу ҳолат феохромоцитомадаги гипертензия хуружини эслатади. Шу сабабли катапрессан билан даволашни секинаста, дори миқдорини камайтириб бориш билан тўхтатиш тавсия этилади.

8.2.2. Периферик таъсирга эга бўлган дори воситалари (симпатолитиклар)

Гуанетидин (исмелин, изобарин, октадин, санотен зин). Унинг гипотензив таъсири периферик симпатолик таъййрдан иборат булиб, вена Қой томйрлй^игй юборилганда икки фазадан иборат бўлади. Давомийлиги Ю—15 дақиқа бўлган биринчи фазада қон босими кўтарилади. Иккинчи фаза гуанетидин постсинаптик асаб охирларида норадреналиннинг гранулалардан ажралиб чиқишини тўхтатиши ҳисобига қон босимини узоқ муддатга пасайтиради. Буйрак усти безининг мия қисмидан ажралаётган катехоламинлар синтезига таъсир қилмайди. Шу сабабли қон зардобидаги норадреналин миқдори ва унинг сийдик билан ажралиб чиқиши ўзгармайди.

фармакодинамикаси. Гуанетдинни қон босимини тушириш таъсири қуйидаги қатор омилларга боғлиқ: веналар тараиглигининг камайиши, улар ҳажмининг кўпайиши, артериолаларнинг кенгайиши, брадикардия ва юрак мускуллари қисқариш кучининг камайиши ҳисобига. Буларнинг ичида энг асосийси •— веналарнинг кенгайиши, юракка оқиб келаётган вена қон оқимининг камайиши ва бунинг натижасида юракнинг дақиқалик ҳажмининг камайишига боғлиқ бўлади.

Гуанетидинни қон босимини пасайтириш таъсири тик ҳолатга ўтилганда кучаяди, яъни жисмоний зўриқиш, ташқи муҳит ҳарорати кўтарилганда ортостатнк гипотония пайдо бўлиши мумкин. Ҳушни йўқотиш, бош айланиши, кўнгил айниши, рангнинг оқариши, тер босиши, кўришнинг сусайиши билан кечадиган коллапс 34—45% беморларда кузатилади. Танада сувнинг йўқолиши гуанетидиннингг гипотензив таъсирини кучайтиради, сувнинг тўпланиб қолиши эса (масалан, бутадион, индометацин таъсирида) дорининг артериал босимни пасайтириш қобилиятини 60—70% га камайтиради.

Гуанетидин узоқ ишлатилганда унинг гипотензив таъсири асосан қон томирларининг умумий қаршилиги камайишига боғлиқ бўлади. Лекин юракнинг қон ҳайдаши ҳам камаяди. Бу эса маҳаллий қон айланишига сезиларли таъсир кўрсатади. Юрак, буйраклар, жигар, бош мияда қон айланишини сусайтиради. Бемор тик ҳолатга ўтганда қон оқими ва коптокчалар фильтрациясининг тезлиги ҳам камаяди. Гуанетидиннинг гипотензив таъсири 4—7 кундан кейин тўлиқ намоён бўлаДи. Гуанетидин организмда тўпланиб қолганлиги сабаб^и, уни қабул қилишни тўхтатиб қўйилгандан кейин ҳам гуанетидиннинг гипотензив таъсири 1—2

ҳафта давом этиши мумкин.

Фармакокинетикаси. Гуанетидин ичакдан фақат 50% сўрилади ва умумий қон айланишига тушгунга қадар

Қйсман метаболизмга ўчрайди. Ярим чйқиб* кетиш Да"ври 5 кунга тенг. Гуанетидиннинг тахминан ярми ўзгармагац ҳолда (асосан буйрак орқали), қолган қисми эса метаболитлар кўринишида чиқиб кетади. Гуанетидиннинг зардобдаги турғун миқдорини олиш учун ўртача 15 кун керак, чунки дори организмда секинаста тўпланади.

Ишлатилиши. Гуанетидиннинг фармакокинетик хусусиятлари, айниқса унинг танадан секинаста чиқиб кетиши унинг миқдорини секинаста кўпайтиришни тақозо этади: касалхона шароитида ҳар. 3—4 кунда, уй шароитида эса ҳар 6—7 кунда қабул қилиш лозим. Миқдорини кўпайтиришга зарурият туғилса, юқорида кўрсатиб ўтилган муддатларда дорининг суткалик миқдори 12,5 мг гача кўпайтирилади. Кўпинча 2—3 таблетка кифоя қилади, яъни 50—75 мг, эрталаб 1 марта овқатдан кейин қабул қилинади. Қон босимини қувватлаб турувчи миқдоргача камайтириш мумкин.

Салбий таъсирлари. Гуанетидин қон босимини тез туширувчи дори, таъсири жиҳатидан альдомет, катапрессан ва бошқа кўпгина дорилардан кучли. Уни бир кунда бир. марта қабул қилиш лозим. Беморларда тушкунлик ҳолатини келтириб чиқармаслиги, уйқу босиш ҳолатининг юз бермаслиги ва интедлектни пасайтирмаслик каби ҳолатлар унинг знг афзал белгиларидандир. Гуанетидин билан даволашда 30—45 фоиз ҳолларда, айяиқса эрталаб ортостатик гипотензия кузатилади.

Гуанетидиннинг бошқа салбий таъсирлари ичида кўпроқ импотенция (мижоз сустлиги) сақланиб қолган ҳолда эякуляциянинг бузилиши, ич кетиши, қулоқ олди бези соҳасида оғриқ, эрталаб мушакларнинг қувватсизланиши, брадикардия, оёқ веналарининг кенгайиши ва шиши кузатилади. Ич кетиш одатда атропин, беладонна дорилари тавсия этилганда тезда бартараф этилади. Болдир веналари кенгайганда ва шишганда эластик пайпоқ, шунингдек веналар таранглигини кучайтирувчн дорилар, айниқса дигидроэрготоксиннинг 0,1% ли эритмаси кунига бир маҳал 10 томчидан, астасекин 20 томчигача кўпайтирилганда яхши ёрдам беради.

Танада натрий, сув ва қон ҳажмини кўпайтириш, баъзан шишлар пайдо бўлири альдомет ва катапрессанга нисбатан кўпроқ гуанетидинга хосдир. Натрий ва сувнинг тўпланиши гуанетидин гипотензив таъсирининг камайишига олиб келади. Дорининг бу хусусиятини сийдик ҳайдовчи дорилар билан йўқотиб тиклаш мум

g.7.1. Юрак тож томирларини кенгайтирувчи дорй воситалари

Бу гуруҳга кирувчи дорилар таъсир механизмлари ва самарадорлиги жиҳатидан ҳар хилдир.

Буларни қуйидаги гуруҳларга ажратиш мумкин:

1. Нитроглицерин.
2. Узоқ таъсир қилувчи нитратлар (нитроглицериндан ташқари).
3. Пурин ҳосилалари.
4. Изохинолин ҳосилалари.
5. Фенилалкиламин ҳосилалари.
6. Фенотиазин ҳосилалари.
7. Пиримидин ҳосилалари.
8. Хромен ҳосилалари;
9. Гексобендин ҳосилалари.
10. Хроменфлавинлар ва бошқалар.

Бу гуруҳдаги дориларнинг битта гуруҳга бирлашиШйга асосий . сабаб уларнинг юрак тож томирларида қон оқимини кўпайтириш хусусиятидир. Шу сабабли ҳам уларни кўпинча коронар актив ёки антиангинал моддалар деб аталади.

Нитроглицерин. Фармакодинамикаси. Нитроглицерин қон томирлар деворининг силлиқ мускул қаватига спазмолитик (миотроп) таъсир кўрсатади. Нитроглицерин юрак тож томирлар қаршилигини камайтиради ва уларда қон оқимини кўпайтиради. Аммо бу таъсири турғун эмас. Қоронар етишмовчилиги бўлган беморларда миокарднинг кучли гипертрофияси

бўлгани ҳолда икки фазадаги таъсири кузатилиши мумкин; 2 дақиқача давом этадиган қон босимининг кўтарилишидан (3—13% гача) сўнг тож томирлардаги қон оқими пасаяди. Венага киритилган нитроглицерин тож томирлар рецепторларида ўрнашади ва тож томирларни кенгайтирувчи таъсир кўрсатади. Тож томирлар атеросклероз билан шикастланганда нитроглицерин таъсир кўрсатмайди, чунки бу ҳолДа тож томирлар кенгайган ҳолатда бўлади.

Нитроглицерин коллатералларга бевосита, нисбатан туррун таъсир кўрсатади ва ретроград оқимни кучайтиради. Нитроглицериннинг коллатералларга бевосита таъсири эса, юрак қоринчалари ичидаги босимнинг камайиши ҳисобига бўлади. Бу миокард деворларининг таранглигини камайтириб, коллатераллардаги қон оқимига Қаршиликнинг камайиши ҳисобига бўлади. Нитроглицерин муҳим хусусиятга эга, у тож томирлардати оқимни миокард ишемияси бўлган қисмларга йўналтиради, жумладан, сўбэндокардиал бўлимларга юборади. Митроглйцерин венага юборилганда, умумий коронар қон оқимининг камайтиришига қарамай, стенокардия хуружини йўқотади. Бу миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжини камайтириш ҳисобига бўлса керак, деган тахминлар бор.

Марказий гемодинамика қуйидагича ўзгаради: юрак ва бўлмалари қисқаради, жумладан, чап қоринча (сўнгги систолик ва диастолик босимнинг камайиши ҳисобига). Бунинг натижасида юракнинг зарбли ҳажми ва қонни ҳайдаш даври қисқаради. Ҳар хил даражадаги юрак етишмовчилиги бўлган беморларда артериал система қаршилигининг камайиши ҳисобига юракнинг қон ҳайдаш фаолияти 18% га, ҳатто 25% гача компенсатор равишда кўпаяди. Бироқ, юрак етишмовчилиги бўлмаган ҳолларда эса юракнинг қонни ҳайдаш қобилияти 9% гача камаяди. АБ пасаяди, юрак уришлар сони кўпаяди. Миокарднинг қисқарувчанлиги ортади. Артериялар ва веналарнинг кенгайиши юракка келаётган вена қон оқимининг камайишига сабаб бўлади, бу эса қоринчалар бўшлиғида босимнинг камайишига олиб келади. Бунинг натижасида қоринчалар осон қисқаради ва уларга бўлган гемодинамик зўриқишнинг камайиши миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжининг сусайишига олиб келади.

Нитроглицерин таъсирида бошқа қон томирларидаги ўзгаришлар қуйидагича бўлади: бош мия қон томирлари кенгаяди, ички аъзоларники тораяди, буйракларда қон оқими камаяди, ўпкаларда АБ пасаяди.

Фармакокинетикаси. Тил остига қабул қилинган дори бир неча сония ичида шиллиқ пардадан қонга ўтади ва фармакодинамик таъсир кўрсата бошлайди. Нитро глицерин шундай йўл билан қабул қшшнганда унинг кўп бўлмаган қисми жигарда биотрансформацияга учрайди. Оғиз орқали қабул қилинганда жуда катта тезлик билан сўрилади, лекин шунга қарамай, дори биринчи марта жигардан ўтиш вақтида тезлик билан биотрансформацияга учрайди ва мононитратларга айланади. Тил остига қабул қилинган нитроглицериннинг ярим чиқиш даври бир неча дақиқани ташкил қилади (ўртача 5 дақиқадан камроқ), метаболитларининг ярим чиқиш даври ўртача 4 соат. Айни вақтда барбитуратлар билан ишлатилганда нитроглицерин сақловчи дорилар метаболизми кучаяди бу эса уларнинг самарадорлигини камайтириши мумкин. Метаболитлари кам фаолликка эга бўлган моддалар асосан буйрак орқалй ва камроқ қисми (25%) — ўпкалар оралиқ чиқиб кетади.

Ишлатилиши. Нитроглицерин, асосан, стенокардия хуружини даволашда ишлатилади. Кўпчилик беморларда стенокардия хуружини йўқотиш учун нитроглицериннинг 1 донаси (0,5 мг) тил остига қўйиш учун берилади. Баъзан беморлар бир вақтда ёки бирданига 2—3 таблеткани қабул қиладилар.

Нитроглицериини кўтара олмайдиган беморларга унинг кичик миқдорларини (0,5 табл.) тавсия этиш зарур, ёки унинг эритмаларини қандга (1—2 томчидан) томизиб тавсия этиш мумкин. Нитроглицерин тил остига қабул қилинганда унинг таъсир давомийлиги бир неча дақиқадан 0,5 соатгача давом этиб, ўртача 10—15 дақиқани ташкил қилади.

Салбий таъсирлари. Нитроглицериннинг салбий таъеирлари АБ паст бўлган беморларда кўпроқ кузатилади ва у кучли бош оғриғи, қулоқларда шовқин ва бош айланиши сингари кўринишларда бўлади. Баъзан нитроглицерин коллапсга ўхшаш ҳолат ва ҳатто ЭКГ да инфарктга ўхшаш ўзгаришларни чақириши мумкин.

Нитроглицеринви ишлатиш мумкин бўлмаган ҳолатлар. Нитроглицеринни кўтара олмайдиган беморлао: гипотония, бош оғриғи, юрак ўйнаши, гипотония ва коллапс билан кечадиган миокард инфаркти, бош мияга қон қуйилиши, бош мия босимининг кўтарилиши, глаукома билан касалланганлар ҳисобланади.

Нитроглицериннинг 1% ли спиртли эритмаси. Унинг 2—4 томчиси 1 дона нитроглицерин таблеткаси самарасига тўғри келади. Қанд бўлагига 2—4 томчидан томизилиб тил остига қўйилади, ёки тўғридантўғри тил остига 2—4 томчидан томизилади.

Нитроглицеринни «Вотчал томчиси» кўринишида ҳам ишлатилади, бу томчи ментол, бангидевона (беладонна) аралашмаларидан иборат. Бундай аралашма нитроглиЦеринга хос бош оғриғи, бош айланиши каби салбий таъсирларни чақирмайди.

Нитронг сустак сингари микрокапсула усулида тайёрланган, 6,5 ва 2,6 мг нитроглицерин сақловчи таблеткалар ҳолида чиқарилади. 6,5 мг нитроглицерин сақловчи нитронг таблеткаси таъсирининг давомийлиги 2,4 мг сустакка нисбатан 2—3 соат узоқроқ. Тринитролонг капсула ва полимер пластинкалари шаклида чиқарилади. Қапсулалар 3—12 мг, пластинка[ла]р эса 1,2 ва 3 мг нитроглицерин тутади.

Стенокардия хуружининг олдини олиш мақсадида 3— 6 ёки 12 мг нитроглйцерин тутувчя капсуЛалар ОРЙз орқали оз миқдорда сув билан қабул қилинади. Бунда унинг таъсири биринчи соат охирларида кузатилади. Агар капсулани бироз оғизда ушлаб, кейинчалик ютилса, унинг таъсири 20—30 дақиқадан сўнг бошланади. Таъсир давомийлиги 4 соат ва ундан кўпроқ. Капсулани бир кунда 3—4 маҳал қабул қилиш мумкин. Энг юқори миқдори 36 мг.

Стенокардия хуружларининг олдини олиш мақсадида тринитролонг полимер пластинкалари оғиз бўшлиғи шиллиқ пардасига, ит тишлари ёки кичик озиқ тишлари милкига ёпиштирилади.

Стенокардия хуружлари(ни даволаш мақсадида ҳам полимер пластинкалар ишлатилади.

Узоқ таъсир этувчи нитратлар (нитроглицериндан ташқари).

Эринит. Таблетка ҳолида 10 ва 20 мг дан чиқарилади.

Фармакодинамикаси. Нитроглицерин фармакодинамикасига ўхшаш, лекин метаболизмининг ўзига хос хусусиятлари туфайли кучсизроқ намоён бўлади.

Фармакокинетикаси. 10—15 мг қабул қилинганда қонда 100 мкг/мл дан 12 мг/мл гача аниқланади. Қонда метаболитларидан моно ва динитратлар топилган.

Дори жигарда глюкурон кислотаси билан бирикиб, тез метаболизмга учрайди. Қабул қилинган миқдорнинг 22 фоизи 24 соат ичида организмдан чиқарилади. Эринит 4—6 соатда бир марта қабул қилинади.

Сустак нитроглицериннинг узоқ таъсир қилувчи шакли бўлиб, микрокапсула усулида тайёрланган. Таблетка ҳолида чиқарилади, 2,6 ва 6,4 мг нитроглицериндан иборат. Оғиз орқали қабул қилинади. Ошқозоничак йўллари орқали секин сўрилиши туфайли портал тизимига узоқ вақт тушиб туради. Таъсир давомийлиги 4—5 соатни ташкил қилади.

Нитросорбит. Ичиш учун 5—10 мг дан таблетка холида ва тил остига қўйиш учун 2,5 ва 5 мг дан чиқарилади. Узоқ вақт таъсир қилувчи таблеткалари эса 20 ва 40 мг дан чиқарилади.

Фармакодинамикаси нитроглицерин фармакодинамикасига ўхшаш. Юрак етишмовчилиги бўлган беморларда юракнинг дақиқали ҳажми тахикардия ҳисобига кўпайиши мумкин, шу сабабли бир вақтнинг ўзида юрак глйкозидлари ва диуретиклар тавсия этилади.

Фармакокинетикаси. Оддий таблеткалари ичилганда уларнинг биологик ўзлаштирилиши 58% ни, узоқ таъсир этувчи таблеткаларники эса 43% ни ташкил қилади. Тил остига қўйилганда ярим ажралиб чиқиш даври 0,5 соатни, ичилганда эса 0,67 соатни ташкил қилади. Дори жигар орқали биринчи марта ўтганда глутатион —S— трансфереза ёрдамида тез метаболизмга учрайди. Метаболитлари изосорбид, мононитратлар кўринишида чиқади.

Ишлатилиши, Дори стенокардия хуружларининг олдини олиш мақсадида 5 ёки 10 мг

дан кунига 3—4 маҳал тавсия этилади. Узсқ вақт таъсир қилувчи шакли эса 1 донадан, 6—12 соатда бир марта тавсия этилади.

Пурин унумлари. Пурин унумлари антиангинал дори сифатида эхтиёткорлик билан тавсия этилади. Шу жумладан, эуфиллин махсус кўрсатмалар, яъни юрак астмаси, бронхиал астма, бронхоспазм, бронхообструктив компоненти бўлган сурункали бронхит, ўпкаюрак етишмовчилиги бўлган беморларгагина тавсия этилади. Пурин ҳосилалари миокарднинг қисқарувчанлик қобилиятини оширади, лекин бу ҳолат миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжининг кўпайиши билан кечади.

Эуфиллин. фармакодинамикаси ва фармакокинетикаси (Бронхларни кенгайтирувчи дори моддалари клиник фармакологияскга қаралсин).

Ишлатилиши. Факат махсус кўрсатмалар булгандагина ишлатилади. Ичиш учун 0,1—0,15 г дан таблетка ёки талқон холида кунига 2—3 маҳалдан овқатдан сўнг тавсия этилади. Венага 2,4% ли эритмаси 5—10 мл миқдорида глюкозанинг 20% ёки 40% эритмасида эритилиб, жуда секинлик билан (2—4 минут) юборилади. Яхшиси, глюкозанинг 250—500 мл 5% ли эритмасида томчилаб юборилгани маъқул.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Юрак тож томирларининг атеросклерози, инфаркт.

Изохинолин ҳосилалари. Папаверин. Фармакодинамикаси. Эуфиллин сингари фосфодиэстеразани фалажлайди (сусайтиради) ва миокардда ва юрак тож томирларида ЦАМФ тўпланишига олиб келади. Доринипг самара бериш вақти унинг спазмолитик таъсирининг бошланишига тўғри келади. Тахминларга кўра, папаверин миокардда аденозин ўзлаштирилишини тўхтатиши мум[ки]н. Юқори миқдорлари, айниқса, тоғли шароитда куч[л]и гипотензия чақиради, миокардга қўзғатувчи таъсир <Урсатади, атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг секинлашувига олиб келади. Папавериннинг манфий инотооп таъсир кўрсатиши хақида етарли маълумотлар бор. Папаверин таъсирида гемодинамиканинг ўзгариши унинг бошланғич ҳолатига боғлиқ: бошланғич кўрсаткичлари юқори бўлган ҳолларда юрак уришлари сонининг камайиши, систола вақтининг қисқариши, сўнгги диастолик босим, юракнинг зарбли ва дақиқалик ҳажмининг камайиши кузатилади. Аммо бу кўрсаткичлар паст бўлган беморларда эса ўзгаришлар аксинча бўлади. Гемодинамик ўзгаришлар папаверинни мускул орасига юборганда таъсири 30 дақиқадан сўнг кузатилади.

Фармакокинетикаси. Папаверин ичилганда ва биринчи марта жигардан ўтганда тезлик билан метаболизмга учрайди. Оғиз орқали қабул қилинган 150 мг папавериннинг қондаги юқори миқдори 30 дақиқадан сўнг кузатилади ва бу 254 мг/мл ни ташкил қилади, лекин бу миқдор кескин камаяди ва 4—6 соатдан сўнг 33,6—7,1 мг/мл га етади. Препаратнинг биологик ўзлаштирилиши яхши. Ярим ажралиб чиқиш даври 1—3 соатга тенг. Папавериннинг қон зардобидаги альбуминлар билан мустаҳкам боғланиши маълум.

Ишлатилиши. Тери остига, мускул орасига, айрим ҳолларда венага 2% ли эритмаси 1—2 мл дан юборилади. Ичиш учун 0,04—0,08 г дан 3—4 маҳал тавсия этилади.

Папаверин нитроглицарин таъсирида йўқолмаган стенокардия хуружини даволаш мақсадида тери остига, мускул орасига ва венага промедол ёки морфин билан биргаликда юборилади. Стенокардия хуружларининг олдини олиш мақсадида ичиш учун тавсия этилади.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилишида тавсия этилмайди.

Ношпа. Фармакодинамикаси. Таъсир механизми папаверинга ўхшаш спазмолотик таъсир кўрсатади. Лекин папаверинга қараганда қон томирлар, ичаклар, ўт ва сийдик йўллари, бронхларнинг силлиқ мускулларига бир неча баравар кучлироқ, сусайтирувчи таъсир қилади. Ношпа АБ ни ўртача пасайтиради, юракнинг дақиқалик ҳажмини оширади, чап қоринча ишини камайтиради. Коронар қон оқимига таъсири бўйича аниқ маълумот йўқ.

Ишлатилиши. Нитроглицерин таъсир қилмаган ва чўзилиб кетгац стенокардия хуружини даволашда 2% ли эритмасидан 2 мл ишлатилади. Стенокардия хуружининг олдини олиш учун эса 0,04—0,08 г дан кунига 3 маҳал қабул қилиш тавсия этилади, керак бўлганда таблеткалар сони 8 тагача етказилиши мумкин.

Папаверин ЮИҚ нинг бошланғич даврида, енгил гипотония билан кечадиган ЮИК,

ЮИК билан бир вақтда кечаётган ўт йўллари ва ичак санчиқларида, сурункали гастрит, периферик кон томирлар атеросклерози билан боғлиқ бўлган ўткинчи оқсоқлик ҳолатларида ишлатилади.

Ишлатилиши мумкин бўлмагаи ҳолатлар. Простата безининг катталашуви, глаукомада ишлатилмайди.

Фенилалкиламин унумлари. Бу гуруҳдаги дориларнинг ҳаммаси ҳам ўз аҳамиятини сақлаб қолган эмас. Қимёвий тузилиши бўйича адреналинга яқин, лекин тузилишидаги адреналинга хос белгиларнинг модификацияси кучли бўлган фармакологик ўзгаришларни келтириб чиқаради. Жумладан, адреномиметик ва қон томирларни торайтирувчи фаоллигининг йўқолишига ва қон томирларни кенгайтирувчи таъсирининг пайдо бўлишига олиб келади.

Лидофлазин. фармакодинамикаси. Юрак тожқон томирларини кенгайтирувчи таъсир чақирмайди. Шу билан бирга узоқ вақт ишлатилганда коллатерал қон оқимини кўпайтиради. Лидофлазиннинр бундай таъсирини миокарддаги аденозинга нисбатан «авайловчи» самараси билан ва силлиқ мускуллар сезувчанлигини аденозиннинг бевосита ўзгариши билан боғлашади. Шу билан аденозинни ва АТФ ни коронар коллатериалларга бўлган таъминланишнинг авторегуляцияси яхшиланади. Лидофлазин миокард метаболизмига, юрак қисқаришлари қувватига ва сонига таъсир қилмайди. Коронар қон таъминланишига эмоционал зўриқиш таъсирини камайтиради ва организмнинг зўриқишларга чидамлилигини оширади. Сезиларли фармакодинамик натижалар лидофлазинни катта миқдорларда узоқ вақт давоида (2 ойдан кўп) қабул қилганда олинади.

Фармакокинетикаси кам ўрганилган. Оғиз орқали 1бул қилинганда унинг биологик ўзлаштирилиши яхши ишлатилиши. Лидофлазинни кунига 240—360 мг иқдорда ичилганда натижага эришиш мумкин. Бу миқдорлар 2—3 га бўлиб ичилади. Даволаш узоқ вақт (2 ^{J}АЗН кам эмас) давом этиши зарур. Лидофлазин юрак қон томирларининг асосий шохларидан биридаги халлий стенозда ва етарлии даражада ривожланма коллатерал тизилмаси бўлган, тез такрорланмай ишлатилиши билан кечади.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Коронар артерияларининг тарқалган атеросклерози, ўткир миокард инфаркти, атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилишида, шунингдек ҳомиладор аёлларга тавсия этиш мумкин эмас.

Фенотиазин унумлари. Бу гуруҳдаги дориларидан хлорацизин салбий таъсирининг кўплиги туфайли антиангинал терапияда ўз аҳамиятини йўқотган. Нонахлазин ҳозирги вақтда амалиётда ишлатилиб келинмоқда. Бу ҳақда маълумот олиш учун бетаадреноактиваторлар гурухига қаралсин.

Хромен унумлари. Карбохромен (интенсаин, интеркордин). Фармакодинамикаси. Қарбохромен коронар қон оқимини яхшилайди. Узоқ вақт ишлатилганда коллатералларнинг ривожланишига олиб келади ва миокардда микроциркуляцияни яхшилайди. Миокарднинг метаболизмига таъсири фосфодиэстеразани фалажлайди ва цАМФ нинг тўпланиши билан боғлиқ. АБ га, юрак уришлар сонига карбохромен таъсир қилмайди. Уртача мусбат инотроп самараси оқибатида юракнинг дақиқалик ҳажмининг бироз кўпайиши, шунингдек, периферик қон томирлари қаршилиги камайиши кузатилади.

Фармакокинетикаси. Оғиз орқали қабул қилинганда ёки венага юборилганда карбохромен тезда кислотали метаболитларга гидролизланади. Венага юборилганда қон зардобидан матаболитларнинг ярим чиқиш даври 0,8 соат, карбохроменники эса — 10 дақиқа. Оғиз орқали қабул қилинганда метаболитларининг ярим ажралиш даври 1,16 соат, биологик ўзлаштирилиши 28%ни ташкил қилади. Метаболитнинг ўртача миқдори 0,06 мкг/мл. Карбохромен организмда тўпланмайди. Венага юборилганда 68% миқдори сийдик орқали, қолганлари эса ўт суюқлиги орқали чикади. Оғиз орқали кабул қилинганда 77% метаболитлари сийдик орқали, қолган қисми эса ўт суюқлиги орқали чиқади.

Ишлатилиши. 150 мг дан кунига 3 маҳал овқатдан сўнг ичилади. Даволаш муддати бир неча ҳафтадан 6 ойгача давом этиши мумкин. Венага 40 мг дан глюкозанинг 5% ли эритмасида ёки натрий хлориднинг изотоник эритмасида секинлик билан, 3—5 дақиқа давомида юборилади. Қарбохроменни юрак гликозидлари, антигипертензив дорилар ва

транквилизаторлар бялан биргаликда ишлатса бўлади.

Карбохромен маҳаллий сте.ноз бўлган ва турғун кечадиган стенокардияда ишлатилади.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Тарқалган атаросклероз туфайли тинчликда ва зўриқишда бўладиган стенокардияда ишлатиш мумкин эмас. Қарбохроменни сшқозсн яра касаллигида, сурункали тез қайталанувчи гастритда, жигар касалликларида ва буйрак етишмовчилигида тавсия этилмайди.

Хроменфлавинлар. Молсидомин (карватон) Фармакодинамикаси. Молсидомин веналарнинг периферик қаршилигини камайтириш, катта артериал қон $_т$омирларининг эластиклигини ошириш ҳисобига чап қоринчанинг тўлиш босимини камайтириш ва миокард деворларининг таранглигини камайтириб, юракнинг иши зўриқишини камайтиради. Бунинг натижасида юрак диаметрлари кичраяди, миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжи камаяди. Молсидомин коллатерал қон оқимини яхшилайди, тромбоцитлар ёпишқоқлигини сусайтиради. Тил остига ва оғиз орқали ичилганда антиангинал таъсир кўрсатади ва миокарднинг зўриқишларга чидамлигини оширади. Тил остига кўйилганда антиангинал самараси 2—10 дақиқадан кейин бошлакади ва 5 соатгача, баъзан 7 соатгача давом этади. Молсидомин тик ҳолатда (ортостаз) АБ ни пасайтирмайди. Фармакокинетикаси. Ошқозоничак йўлларидан тез сўрилади. Қондаги юқори миқдори 4,4 мкг/мл, 1 соат давомида ҳосил бўлади. Ярим чиқарилиш даври 3,5 соатга тенг. 24 соат давомида қабул қилинган миқдорнинг 88 фоизи сийдик орқали чиқиб кетади. Молсидоминнинг метаболитларидан бири (3морфинсиднонимин) гипотензия чақиради.

Ишлатилиши. Оғиз орқали '/2—1 донадан кунига 2—• 3 махал овқатдан сўнг ичилади. Тил остига '/2—1 таблеткадан қўйилади. Молсидоминни бетаадреноблокаторлар билан ишлатиш мумкин. Молсидомин стенокардия хуружларининг олдини олиш ва йўқотиш учун ишлатилади.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган холатлар. Оғир гипотония, кардиоген карахтлик, ўткир миокард инфаркттида эҳтиёт 65'либ ишлатиш керак.

8.7.2. Кальций антагонистлари

Номидан кўриниб турибдики, бу гурухдаги дорилар кальцийга хусусий антагонизмга эга ва шу сабабли миокарднинг кислородга бўлган эҳтисжини камайтиради. Қальций ионларининг миофибрилларга киришига қарилик кўрсатиб, улар Са++активлаштирувчи миофибрилляр АТФазанинг фаоллигипи фалажлайди, Бу миокарддаги оксидланишқайтарилиш жараёнлари даражасшинг пасайишига олиб келади ва шу билан бирга энергия механик иш учун кам сарф бўлади. Бетаадреноблокаторлардан фарқли ўлароқ, кальций антагонистлари юрактож қон томирлари ва умумий томирларларнинг кенгайишига ва миокарднинг кислород билан таъминланишининг яхшиланишига олиб келади. Умумий артериялар қаршилигининг камайиши АБ нинг пасайишига олиб келади ва миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжини билвосита камайтиради. Шундай қилиб, бу гуруҳдаги дорилар уч хил йўл билан таъсир қилади:

1. Юракнинг механик ишини камайтириш билан энергия сарфини тўғридантўғри камайтириш. 2. Юракнинг кислород билан таъминланишини яхшилаш. 3. Юрак ишини камайтириш йўли билан билвосита унинр кислородга бўлган эҳтиёжини сусайтиради.

Кальций антагонистлари, шунингдек антиаритмик таъсирга ҳам эга (антиаритмик дориларга қаралсин). Бу гуруҳга кирувчи бир нечта дори моддалари маълум: верапамил, нифедипин (коринфар, адалат, фенилгидин) ва бошқалар (кальций антагонистларига қаралсин).

8.7.3. Юракка адренергик таъсирни сусайтирувчилар

Миокарднинг ўтказувчи тизимида катехоламинлар таъсирига берилувчи бетаадренорецепторлардан ташқари, глюкагоннинг таъсирига берилувчи Хрецепторлар борлиги тахмин қилинмоқда. Кўриб чиқиладиган гуруҳдаги дорилар (амиодорон ва янги препарат бенозилиндолизш) иккала турдаги рецепторларини 50% га блокада қилади. Бетаблокаторлар эса фақатгина катехоламинлар таъсирига қаршилик қилади, холос. Шу вақтнинг ўзида Хрецепторлар уларнинг таъсиридан четда қолади. Амиодароннинг таъсир

механизми унинг катехоламинларни альфа ва бета рецепторларининг қитиқловчи таъсирига бўлган қисман антагонистик хусусияти билан тушунтирилади.

Бу гуруҳдаги препаратларнивг яна бир муҳим хусусиятларидан бири шундаки, улар рақобатдош бўлмаган антиадренергик таъсир кўрсатади, яъни улар бетаадренорецепторларнинг агонисти изопротеренол миқдори кўпайганда уларни рецепторлардан сиқиб чиқара олмайди. Булардан фарқли ўлароқ, бетаадреноблокаторлар рақобатдош антагонистлар ҳисобланади.

Буларнинг яна бир муҳим хусусиятларидан бири пропраналол юборилиши натижасида эришилган юкори брадикардиядан сўнг тавсия этилган бу гуруҳдаги препарат бензоилиндолизин юрак ритмини яна ҳам камайтиради.

Амиодарон (кордарон). фармакодинамикаси. Амиопарон юрак қисқаришларини ва дақиқалик ҳажмини ўзгартирмаган ҳолда юрак ишини камайтиради. Бир вақтнинг ўзида коронар артериялар қаршилигини камайтириш ҳисобига коронар қон оқимини кўпайтиради. Юрак кисқаришларини камайтиради ва периферик қон томирларининг кенгайиши билан боғлиқ бўлган АБ нинг вақтинчалик пасайишини келтириб чиқаради. Бу миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжини камайтиради. Амиодарон буйраклар, жигар, қораталоқ, ичаклар ва қўлоёқларнинг қон билан таъминланишига таъсир қилмайди. Шу билан бирга миокардда креатинин фосфат ва гликоген миқдорини кўпайтириш йўли билан унинг энергетик ўрнини оширади.

Амиодароннинг юрак ўтказувчанлигига таъсирини ўрганиш бўйича антиаритмик моддаларга қаралсин.

Амиодарон ЭҚГ да Т тишининг текисланиши ва кенгайиши, у икки фазали бўлиб қолиши ҳам мумкин. Uтўлқинининг пайдо бўлиши, Q—T оралиғи ўзгармаган ҳолда S—T оралиғининг узайиши каби ўзгаришларни чакириши мумкин. ЭҚГ даги бу ўзгаришлар миокарднинг амиодарон билан тўйинганини билдиради ва даволашни тўхтатмасдан унинг эришилган самарасини ушлаб турадиган миқдорларини тавсия этишни тақозо қилади.

Фармакокинетикаси. Амиодарон қабул қилингандан сўнг, унинг қондаги миқдори 0,5 мкг/мл ни ташкил килади. Амиодароннинг терапевтик таъсири унинг қондаги миқдори билангина эмас, балки унинг рецепторлар боғланиши билан хам белгиланади. Амиодароннинг метаболизми жигарда кечади, бунда амиодарон молекуласидан йод ажралиб чиқади ва у йод тузлари ҳолида сийдик орқали чиқиб кетади. Препарат тўқималарда тўпланиш хусусиятига эга. Амиодарон асосан ошқозоничак йўллари орқали жуда кам миқдорда чиқади. Фақат 5ир неча кундан кейингина дори доимий равишда кабул <илинган бўлса, амиодароннинг қабул килинган миқдорига эквивалент миқдорда танадан ажралиб чиқиши кузатилади.

Ишлатилиши. Даволашни бошлаш жараёни (5 кун давомида) катта микдорларда 200 мг дан кунига 3 маҳал овқатдан сўнг кабул килиш билан бошланади. Кейинчалик эса 200 мг дан кунига 2 маҳал тавсия этилади.

Амиодарон асосан зўриқиш стенокардйясида яхши самара беради.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Брадикардия, синоаурикуляр ва атриовентрикуляр блокадалар бронхиал астма, гипертиреоидизм, ҳомиладорлик, коллапсда фойдаланиш тавсия этилмайди. Амиодаронни ёши 70 дан ошган беморларда эҳтиётлик билан ишлатиш керак.

8.7.4. Бетаадреноактиваторлар

Бетаадреноактиваторлар юракнинг бета 2адренорецепторларига қўзғатувчи таъсир кўрсатадиган ва нисбатан янги антиангинал моддалар гуруҳидир. Улар бизга маълум бўлган адреноактиваторлар, бета ва бета адреноактиваторларни қитиқловчилар изопреналин (изадрин)дан фарқ қилиб, ЮИҚ бўлган беморларниig умумий аҳволига нохуш таъсир қилувчи кучли тахикардия, аритмия ва юрак қисқаришларининг кескин кучайиб кетишини чгқирмайди.

Оксифедрин (ильдамен). Фармакодинамикаси. Оксифедрин мусбат инотроп таъсир кўрсатади. Миокарднинг кислородга бўлган эхтиёжи камаяди. Оксифедрин юрак тож қон томирларини кенгайтиради ва коронар қон окимини кўпайтиради. Оксифедрин

бета$_2$адренорецепторларгагина агонист бўлиб қолмай, балки у қисман альфа$_г$адренорецепторларга ҳам агонистдир, лекин бу деярли сезиларли эмас. Оксифедриннинг бетаадренорецепторларни қитиқловчи таъсири изопреналин шундай таъсирининг 1/500 қисмига тенг, лекин унинг таъсири изопреналинга нисбатан узоқроқдир.

Клиник шароитларда оксифедрин сезиларли тахикардия чақирманди ва одатда ўртача АБ ни кўтармайди. Фармакокинетикаси. Оғиз орқали қабул қилинганда препарат миқдорининг 25% ошқозоничак йўлларидан сўрилади. Оксифедриннинр қон зардобидаги терапевтик миқдори 3,5—5 мкг/мл ни ташкил қилади.

Оксифедрин организмда фаол метаболитлар, норэфедрин ва метаоксиакрилофенонга айланади ва уз таъсирини кўрсатади.

Ишлатилиши. 8 мг дан кунига 3 маҳал, самараси унчалик сезилмаганда эса, 16 мг дан кунига 3 маҳалдан қабул қилинади. Оксифедрин брадикардия билан кечадиган стенокардияларда ишлатилади.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Аорта клапанининг етишмосчнлиги, субаортал стенозда тавсия этилмайди.

Нонахлозин. Фармакодинамикаси. Нонахлозин мусбат инотроп таъсир кўрсатади, миокарднинг қисқарувчанлиги ортиши билан бирга укинг кислородга бўлган эҳтиёжи ҳам сртади, лекин бу коронар артериялардаги кон оқимининг кўпайишига нисбатан анча камроқ бўлади. Нонахлозиннинг таъсир механизми мураккаб бўлиб, шу кунгача тўлатўкис ўрганилмаган. Нонахлозин АБ га икки фазада таъсир кўрсатади: биринчи фазада қиска вақт босимнинг пасайиши, иккинчи фазада эса 15—20 дақиқа давомида унинг кўтарилиши кузатилади. Коронар артериялар тонусини камайтиради. Нонахлозин норадреналиннинг ажралиб чиқишига таъсир қилмагани холда, унинг қайта транспортига тўскинлик қилади. Натижада, миокард тўқималарида норадреналин миқдори купаяди, лекин асаб ҳужайралари ичида норадреиалиннинг ушланиб туриши камаяди. Нонахлозин"миокардда фосфорилаза фаоллигини оширади, бу гликогенолиз тезлашишига олиб келади. Нонахлозин 300 мг миқдорда бир марта қабул қилинганда S—T сегментининг пасайиши кузатилмайди.

фармакокинетикаси. Нонахлозинни суюқ ҳолда 300 мг миқдорида қабул қилинганда, унинг қондаги юқори миқдори 2 соатдан кейин кузатилади ва 50—100 нг/мл ни ташкил қилади.

Ишлатилиши. Нонахлозин оғиз орқали қабул қилиш учун овқатдан олдин 30 мг дан кунига 3—4 махалдан тавсия этилади. Зарур бўлганда кунлик миқдорини 6 дона (180—200 мг)гача етказиш мумкин.

Нонахлозин гипотония ва брадикардия билан бирга кечадиган стенокардияларда ишлатилади.

Ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар. Оксифедрингa қаралсин.

Миокардни гипоксияга бўлган чидамлилигини оширувчи моддалар Пиридоксинилглиоксилат (глио6, глиосиз). Фармакодинамикаси. Пиридоксинилглиоксилат сурункали гипоксия шароитида миокардда кечаётган анаэроб жараёнларни кучайтиради ва бир вақтнинг ўзида аэроб жараёнларни фалажлайди. Пиридоксинилглиоксилат кислотаси ва пиридоксин ҳосиласидир. Глиоксилат кислотаси ҳайвонларда тўқима нафас олишини фаажлайди. Пиридоксин оксидланиш жараёнининг кофак сифатида маълум. Пиридоксинил гипоксияда иокард ультраструктураларига ҳимояловчи таъсир кўр^{с}атади. Жисмоний зўриқишга бўлган чидамлиликни оширади.

Бармакокинетикасй ўрганилмаган.

Ишлатилиши. Қоронар қонтомирларнинг учала асосий шохларига тарқалган торайтирувчи атеросклероздан келиб чиққан стенокардияда ишлатилади. 1 капсуладан кунига 3 маҳал қабул қилинади. Зарур бўлганда капсулалар сонини 6 тага етказиш мумкин. Пиридоксинидглиоксилатни бошқа антиангинал дорилар билан биргаликда ишлатиш мумкин.

8.8. АНАБОЛИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Антиангинал модда сифатида юракнинг иш қобилиятини ошириш ва бир вақтда қисман коронар қон оқимини кўпайтириш мақсадида ишлатилади. Стероид анаболик дорилардан антиангинал модда сифатида асосан ретаболил, озроқ неробол ва нераболил ишлатилади, чунки улар кам андроген таъсирга эга. Ностероид анаболиклардан калий оротат ишлатилади.

Бу моддаларниинг фармакодинамикаси, фармакокинетикаси, ишлатилиши ва ишлатилиши мумкин бўлмаган ҳолатлар ҳақида маълумот олиш учун метаболизмга таъсир қилувчи моддалар гуруҳига қаралсин.

Антибрадикинин таъсирга эга бўлган моддалар

Бу гуруҳга кирувчи дорилар қон томирларни кенгайтирувчи, бетаадренорецепторларни блокада қилувчи таъсирларга эга эмас. Улар кинин тизимига, жумладан, брадикинингa таъсир қилади.

Пармидин (ангинин). Фармакодинамикаси. Пармидин брадикинин томонидан чақириладиган қон томирларнинг торайиши, АБ нинг кўтарилиши, тахикардия ва юрак қисқаришларининг кучайиши каби ўзгаришларни брадикинингa қарши таъсир кўрсатиш йўли билан камайтиради. Бундан ташқари, кимёвий шикастланиш ва стресс омиллари таъсирида бўладиган қон томирлар деворлари шишининг олдини олади, қон томирлар девори ўтказувчашшгини камайтириш йўли билан уларда микроциркуляцияни яхшилайди. Антибрадикинин дорилар тромбоцитлар ва лейкоцитлар ёпишқоқлик хусусиятини камайтиради, қон томирлар деворларида холестерин ўтириб қолган жойларда мускул ва ластик толаларининг тикланишини яхшилайди, гликолитик ферментларни фаоллаштиради, атероматоз билан шикастланган қон томирларда АТФаза ва нуклеотидаза фаоллигини оширади. Майда артериолаларни фибриноид дегенерациядан сақлайди.

Фармакокинетикаси. Пармидин ошқозоничак йўлла ридан тез сўрилади. 500 мг дори қабул қилингандансунг унйнг қон зардобидаги миқдори 31,3—34 мкг/мЛ gl_6 соат давомида сақланиб туради, кейин 16—24 $со_{ат}$ давомида 10 мкг/мл гача камаяди. Асосан сийдик орқали (48 соат ичида қабул қилингаи миқдорнинг 30— 51%) чиқади.

Ишлатилиши. 1—2 донадан кунига 3—4 маҳал ичилади. Даволаш бир неча ҳафтадан 6 ойгача ва ундан хам кўпроқ давом этади. Пармидин стенокардияда, ўткинчи оқсоқлик, диабетик ретино ва ангиопатияларда ишлатилади.

8.9. БЕТААДРЕНОҚУРИЛМАЛАРНИ ФАЛАЖЛОВЧИЛАР

Бу гуруҳдаги дорилардан қуйидагилар: пропранолол (анапирин, обзидан, индерал), надолол (каргард), алпреналол, окспренолол (тразилар), пиндалол (вискен), атенолол (тенормин, теноблок), метопролол (беталок), талинолол (корданум), ацебуталол (сектрал) кўпроқ амалий аҳамиятга эга.

Фармакодинамикаси. Бетаадреноқурилмаларни фалажловчилар, бета,адреноқурилмаларни (юрак мушагида, ўтказувчи тизилмасида буйракни юкстагло қурилмаларида) ва бетаадреноқурилмаларни (бронх мускулларида, бачадонда, скелет мушакларида, жигар ва бошқа аъзоларда топилган) фалажлайди.

Селектив (танлаб) таъсир қилувчи адренолитиклар топилган, масалан, бетаадреноқурилмаларни фалажловчилар: метопролол, атенолол, талинолол ва ацебуталол. Бироқ, бу дорилар юқори миқдорларда бета ва бета адреноқурилмаларни ҳам фалажлайди, шунинг учун буларни тўғри миқдорлашнинг катта аҳамияти бор.

Булар яна ички симпатомиметик ва ҳужайра мембранасини мустаҳкамлаш хусусиятига ҳам эга.

Пиндолол, оксфеналол, симпренолол, камроқ дараада ацебуталол ва талинололлар ички симпатомиметик фаолликка эга. Буларнинг кимёвий тузилишида ўзига хослик, яъни ароматик ҳалқасида амин ёки идроксил гуруҳларининг бўлиши, буларга адреноқулмаларни фалажлаш билан бирга, адреноқурилмардаги фаол марказлар билан бирикиб уларни физи

ологик фаоллик даражасида қўзғатиш хусусиятини беди. Шу сабабли юрак уришлар

сони ва қисқаришати ўзгармайди, уларнинг адренокурилмаларни фачи фаоллиги физик ва эмоционал зўриқиш, яъни катехоламинлар миқдори ортганда намоён бўлади, Мем.браналарни мустаҳкамловчи фаоллик пропранолол, окспреналол, ацебуталол, кам даражада $ц_a$. долол, алпреналол, пиндалол ва метапрололларга хос Буларнинг бу фаоллиги адренокуршшаларни фалажламасдан ҳужайра мембранасининг калий ва натрий ионларини ўтказувчанлигини сусайтиради.

Фармакологик таъсирлари. Синус тугунида ва турли гетсротроп ўчоқларда ўтказувчанликни фалажлайдимиокард қисқарувчанлигини камайтиради; қон томирлари тонусини сусайтиради.

Бу дори воситалари марказий асаб марказлари ишини камайтиради; пресинаптик асаб охирларида норадреналин чиқишини камайтиради ва юкстагломеруляр курилмалардан репин ажралиб чиқишини камайтиради.

Миокард ва қон зардобида соф ҳолдаги мой кислоталарининг ҳосил бўлишини камайтиради (липолизни камайтириш ҳисобига). Бу эса уларнинг парчаланиши учун сарф бўладиган кислород, яъни энергияни камайтиради, бу эса ўз навбатида юрак ишини камайтиради; инсулин чиқишини камайтиради; бронх силлиқ мушаклари таранглигини оширади.

Охирги 2 та фаоллик селектив бета$_г$адренофалажловчилар учун хос эмас.

Фармакокинетикаси. Бу дорилар парентерал йўл билан ва оғиз орқади юборилади. Кўпчилик дорилар 70— 90%) яхши сўрилади, аммо жигарда бирламчи ўтаётганда уларнинг биологик ўзлаштирилиши (пропранолол, окспренолол, алпренолол, метапролол ва ацебуталоллар) 50% гача камаяди. Бошқаларинш биологик ўзлаштирилиши сўрилиши даражасига (масалан, пиндолол — 90%, атенолол ва талинолол 60—65%) тўғри келади. Биотрансформацкя даражаси индивидларда ўзига хос кўрсаткичга эга, бу ўз навбаткда дорини (ичилганда) миқдорлашни қийинлаштиради.

Бетаадренофалажловчиларнинг оқсил билан боғланиш даражаси ҳам ўзига хос. Масалан, пропранолол, окспреналол, ацебуталоллар учун бу кўрсаткич 80— 90% гача, атенолол, метопронолол, талинолол ва надололлар учун эса 5% дан 25% гача бўлиши мумкин.

Мойда эрувчи дорилар (пропранолол, окспреналол, пиндалол, алпреналол, метопронолол, ацебуталол)ларнинг тарқалиш ҳажми 3—4 л/кг га тенг, булар тўқималарга ва марказий асаб тизилмасига ҳам яхши киради.

Кўпчилик дориларнинг таъсир давомийлиги 8соатгача, шунинг учун булар сутка давомида 3 маҳал берилади. МетопронолоЛнйкй эса — 12 соат (2 марта берилади), атенол ва надололники эса 24 соат (бир марта берилади).

Бу гуруҳдаги дорилар асосан жигарда тезлик билан биотрансформацияга учрайди (75—90% гача), мойда ёмон эрувчилари атенолол (95%), надолол (70%), талиналол (50%), пиндолол (40%) буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади.

Қондан ярим чиқиб кетиш вақти ўрта хисобда 3 соатни ташкил қилади. Надололники (20 соат), атенолол ва пропранололники эса 6 соатга тенг.

Узоқ ишлатилганда уларнинг жигардаги биотрансформацияси камая боради, шунинг учун уларнинг миқдорини камайтиришга тўғри келади.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири. Буларни альфаадренолитиклар, узоқ таъсир қилувчи нитритлар, диуретиклар, хинидин, новокаинамид, ИАПФ, ангиотензин Плитиклар, кальций каналларини блокловчи (нифедипин гуруҳи) билан қўшиб бериш яхши натижа беради.

Буларни симпатолитиклар (резерпин), холинолитиклар (пилокарпин, прозерин ва бошқалар) билан бирга бериб бўлмайди.

Веропамил билан берилганда брадикардия, артериал гипотония, чап юрак қоринчаси етишмовчилиги хавфи ортади; бетаадренокурилмаларни қўзратувчилар, гистаминга қарши ва кортикостероидлар билан берилганда самараси камаяди; антидепрессантлар (имиприлин ва бошқалар) билан берилганда юракқон томирларига салбий таъсир қилиш хавфи ортади; теофиллин (жигарда парчаланиши камаяди ва тўпланиб қолиши мумкин); инсулин ва

синтетик қандни камайтирувчи дорилар билан берилганда гипогликемия кузатилади.

Салбий таъсирлари. 1. Юрак уришлар сонининг камайиши, атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилиши, юрак етишмовчилиги, гипотония. 2. Атероген липопротеидларнинг кўпайиши. 3. Бронхлар спазми. 4. Чарчаш, бош айланиши, бош оғриғи, уйқунинг бузилиши, Қўзралувчанлик ёки депрессия, скелет мушакларининг тиришиши, импотенция. Бу салбий таъсирлар мойда эрувчи бетаадренофалажловчиларга хос, чунки булар марказий асаб тизилмасига яхши ўтади. 4. Утиб кетаДиган гипергликемия. Шу сабабли қанд касалликлариДа булар тавсия этилмайди. 6. Оёқлар қон томирлариНинг тор.айиши. 7. Ҳомиладорларда бачадон тонусининг ортиши, ҳомила юрак уришлари сонининг камайиши.

8. Тўхтатйш сйндроми дори бериш тўхтатилгач купроқ 1—2 сутка давомида юз беради. Шунинг учун буларнинг миқдорини астасекин камайтириш билан тўхтатиш тавсия қилинади. 9. Диспептик ҳолат (кўнгил айниши, қайт қилиш, ич кетиш). 10. Камданкам аллергик реакциялар рўй беради.

Бетаадренофалажловчилар самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат қилиш.

1. Лаборатория усуллари. Қонда дори миқдорини аниқлаш амалий аҳамиятга эга эмас, чунки индивидуал сезувчанлик бунга имкон бермайди.

Эришилган самара ва профилактик мақсадлардаги дори миқдорини аниқлашда қуйидаги тестдан фойдаланилади: ўтириб туриш ёки велоэргометрия билан зўриқиш берилганда юрак уришлар сони 100—120 тадан (дақиқа давомида) бемор олаётган дори миқдори қонда адэкват деб ҳисобланади.

Қонда қанд ва атероген липопротеидлар, сийдикда қанд миқдорини аниқлаш.

2. Параклиник усуллар. ЭҚГда Р—Q оралиғи 25%дан ортса, бу хавфли ҳисобланади.

3. Клиник белгилар. Брадикардия (15—30% ҳолатларда); артериал қон босимини ўлчаш, юрак етишмовчилиги белгиларинвнг пайдо бўлиши.

Ишлатилиши.

1. Психоэмоционал жисмоний зўриқишлар, феохромоцитома, тиреотоксикоз, ЮИК натижасида кучаядиган бўлмачалар аритмияси ва экстрасистолияларнинг олдини олиш ва даволаш учун. Дориларнинг бу самяраси мембраналарни мустаҳкамловчи ва ичак симпатомиметик таъсири бўлмаган дориларда яхши натижа беради (пропранолол).

2. Эссенциал ва симптоматик хафақон касаллигяда. Гипотензия самараси кўпроқ 15—30 кундан кейин аниқ кузатилади. Гиперкинетик тип реакция берадиган (систолик босим юқори бўлганда, ортиқча юрак уришлар сони ортганда) беморларда яхши самара кузатилади. Бу пайтда бу дорилар қон босимини пасайтирувчи бошқа дорилар билан бирга берилади. Кўпроқ хафақон касаллигида талинолол, ацебутанол (ички симпатомиметик таъсирга эга бўлган) дорилардан фойдаланилган маъқул.

3. Нитритларда, артериал қон босимини ва юрак уриши сонининг ортиши билан кечаётган стенокардия.

Селектив бетаадренофалажловчилар тавсйя қйЛинаДй $_{ва}$ бошқа дорилар билан қўшиб берилади.

Пульси кам, юрак уришлар сони камайиши билан кечаётган, юрак етишмовчилиги белгилари бор беморларга ички симпатомиметик таъсирга эга бўлган дори$_{ла}$р. тавсия қилинади.

Қон босимини пасайтирувчи, юрак оғриғини қолдирувчи миқдори антиаритмик миқдоридан юқори бўлади:

4. Гипертрофик кардиомиопатия юрак мушакла^ ри ва юрак қоринчалари таранглигинй камайтириш *учун,* бу ўз навбатида юракни бир марталик ва дақиқалик хажмини кўпайтиради ва гемодинамикани яхшилайди.

5. Турли экстрагенитал касалликлари бор ҳомиладорларда туғишни рағбатлантириш учун, оғир хафақонлик билан кечаётган токсикозда, хомиладорларда қоғаноқ суюқлиги барвақт кетганда. Бу мақсадлар учун носелектив бетаадренокурилмаларни фалажловчилар тавсия этилади.

6. Мерказолилга аллергия бўлганда тиреотоксикозда. Тиреотоксикозда струмэктомия

ўтказиладиган беморни тайёрловчи восита ҳисобланади, чунки булар тироксинни физиологик фаол трийодтиронинга ўтишини бузиш йўли билан адренокурилмаларни катехоламинлар таъсиридан сақлайди.

7. Қўрқув, ҳаяжон билан кечаётган руҳий бузилишларда ҳамда Паркинсон касаллигида. Бундай беморларга мойда эрувчан, яъни марказий асаб тизилмасида яхши тўпланадиган Дорилар тавсия этилади.

Шундай қилиб, бетаадренокурилмаларни фалажловчилар (пропранолол, надалол, алпренолол, пиндалол, аненолол, танинолол, ацебуталол) юқори самарали дори воситаларидир. Бироқ булар мой, углевод алмашинувини бузиш ҳисобига (айниқса узоқ ишлатилганда) беморлар умрини қисқартириши мумкин.

Қальций каналларини фалажловчилар.

Бу гуруҳдаги дорилар 3 авлодга:

I авлод дорилари. Дигидропиридин унумлари верапамил (изоптин, феноптин); фенилалкиламин унумлари нифедипин (фенигидин, адалат, коринфар, кордипин, кардипин); бензотиазепин унумлари дилтиазем (дилзем) киради.

I авлод дорилари: I авлод дориларидан таъсирининг Давомийлиги, тўқималарга селективлиги ва салбий таъгирларининг камлиги билан фарқланади.

I авлод. Нафтпидил махсус хусусиятга эга (альфа^Дренокурилмаларни фалажловчи), эмопамил (симпатолитик хусусийтга эга) дорйлар киради. Буларнинг[1] клиникадаги ўрни ўрганилмоқда.

Фармакодинамикаси. Қальций каналлари мураккаб тузилишдаги трансмембран оқсиллар бўлиб, 5 суббирликдан иборат, ҳужайра ичига кальций ионлари киришини таъминлайди. Бир сония давомида ҳар бир канал 30 мингга қадар кальций ионларини ўтказиши мумкин. Бу каналлар орқали ҳужайрага натрий, калий ва водород ионлари ҳам тушади. Потенциал ва медиаторга боғлиқ кальций каналлари фарқ қилинади. Қайси тўқималарга жойлашувига қараб I, N, P, L типидаги потенциал боғлиқ каналлар фарқланади. Кальций каналини блокловчилар миоцитларда, юрак ўтказувчи тизилмасида, бронх, қон томирлари, бачадонда, сийдик чиқарув каналларида, ўт пуфагида, ошқозоничак тизилмасида, скелет мушакларида ва тромбоцитларда жойлашган Lтипдаги каналларга таъсир қилади.

Ҳужайрада кальций ва натрий миқдорининг ўзгариши ҳужайрада актомиозиннинг тропомиозин депрессиясини чақиради, АТФаза фаоллигини бузади, қўзғалувчанлик ва ўтказувчашшк жараёнларини издан чиқаради. Фармакологик таъсири. Қон томирлари тонусини сусайтириб (артериал босимни камайтиради; юракка бўлган охирги ва олдинги зўриқишни камайтиради; коронар, мия, буйраклар қон айланиши, оёққўлларда микроциркуляцияни яхшилайди, кичик қон айланишида босимни камайтиради) ва ички аъзолар қон томирларини кенгайтиради.

Миокарднинг қисқарувчанлигини камайтиради; синус тугунида Рҳужайралар автоматизмини ва бўлмачалардаги эктопик ўчоқларда автоматизмни камайтиради, атриовентрикуляр тугун ўтказувчанлигини сусайтиради; тромбоцитлар агрегациясини камайтиради.

Булардан верапамил гуруҳидаги дорилар қон томирлар тонусига нисбатан юракни атриовентрикуляр ўтказуванлигига кучлироқ, нифедипин гуруҳи дорилари, аксинча, ўтказувчи тизилмага нисбатан қон томирларни кучли бўшаштиради; дилтиазем гуруҳидаги дорилар қон томирлар тонусига ва юрак ўтказувчи тизилмасига қарийб бир хил фаолликда таъсир кўрсатада, уларнинг бу таъсири юқоридаги икки гуруҳ дориларга нисбатан сустроқ бўлади.

Фармакокинетикаси. Бу гуруҳдаги дорилар ичилганда яхши (90% кўпроғи) сўрилади, бироқ жигардан бирламчи ўтиш даврида маълум қисми метаболизмга учрайди. Қўпчилигининг биологик ўзлаштирилиши 35% дан камроқ, нифедипинники (65%), нитрендипин (70%) $_{в}$а амлодипинники (65—90%). Шу сабаблй булар оғиз орқали юборилганда (парентерал юборишга нисбатан)

4__5 марта ортиқ миқдорларда берилади. Қабул қилин

гандан кейин қондаги энг юқори миқдори 45—60 дақика (тил остига қўйилганда 5—

10 дақиқа)ни ташкил қилади. Бу гуруҳдаги дорилар қон оқсиллари билан 90% дан ортиқ боғланади, буни гиполипопротеинемияда кўзда тутиш керак, чунки бу ҳолда дорининг қондаги соф миқдори ортиб кетиши мумкин. Булар барча тўқималар, марказий асаб тизилмасига ҳам яхши киради (тарқалиш ҳажми 5—6 л/кг ни ташкил қилади). I авлодга мансуб дорилар таъсирининг давомийлиги

4__6 с (3—4 марта юборилади), II авлод дориларники

ўрта ҳисобда 12 с (1—2 марта юборилади).

Булар жигарда фаол бўлмаган метаболит ҳосил қилиб метаболизмга учрайди, бироқ верапамил метаболити — норверапамил ва дилтиазем метаболити — диацетилдилтиаземлар фармакологик фаолликка эга.

Булар асосан буйраклар (80—90%), қисман жигар орқали чиқиб кетади.

Жигар касалликларида буларнинг миқдорини камайтириш, буйрак етишмовчилигида эса фақат верапамил ва дилтиаз.ем миқдорини камайтириш керак бўлади.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири

Ностероид яллиғланишга қарши дорилар, сульфаниламидлар, лидокаин, диазепам, дизопирамид, дигитоксин ёки билвосита таъсир қилувчи антикоагулянтлар билан қўшиб ишлатилганда кальцийни блокловчи препаратларнинг қондаги миқдори анча ортиши мумкин.

Буларни (айниқса верапамил ва дилтиаземни) хинидин, новокаинамид ва юрак гликозидлари билан қўшиб ишлатиш хавфли, чунки юрак уришлари сони ҳадДан ташқари ортиб кетиши мумкин.

Диуретиклар, клофелин, апрессин, бетаадренокуэилмаларни фалажловчилар, ангиотензинни конвертаЦия қилувчи фермент ингибиторлари, ангиотензин Плигиклар буларнинг синергистлари ҳисобланади.

Салбий таъсирлари

Кўп ҳолларда бош оғриғи, бош айланиши, артериал гипотоння.

Юз терисининг қизариши, иссиқ сезиш кайфияти, [к]упроқ верапамил ичилганда.

3. Оёкларда шиш пайдо бўлиши.

4. Юрак уришлар сонининг камайиши (верапамилга), баъзан юрак уришининг рефлектор тезлашуви (тахикардия) нифедшин ишлатилганда учрайди.

5. Ичнинг қотиши (верапамил).

6. Қамданкам юрак етишмовчилиги ва паркинсонизм.

Самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат қилиш

1. Манфий хронотроп самараси (ЭКГ да P—Q оралиғи 25% дан ошмаслиги керак).

2. I стандарт каналда S—T интервали ва Ттишининг нормага қайтиши.

3. Артериал қон босимининг нормагача пасайиши.

4. Тўш суяги орқасидаги ва юрак соҳасидаги оғрицнинг камайиши, жисмоний зўриқишга чидамлиликнинг орти.ши.

Ишлатилиши. 1. Эссенциал ва симптоматик хафақон касаллигида бошқа гипотензив дорилар билан бирга ишлатилади. Хафақон кризлари даврида нифедипин тил остига қўйилганда: 10 дақиқадан кейин қон босими 12% га, 30 дақиқадан кейин эса 22% га тушади. 2. Зўриқиш стенокардиясида ва бошқа кўринишларда. Агар стенокардия бўлмачалар ритмининг бузилиши, тахикардия билан кечаётганда дилтиазем гуруҳидан танлаш керак, бордию брадикардия, атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилиши, қон босимининг кўтарилиши билан кечаётганда нифедипин ва унинг гуруҳидаги дорилардан танлаш керак. 3. Синусли тахикардия, тахиаритмия, экстрасистолия, юрак бўлмачаларининг титраши ва қалтирашида дилтиазем гуруҳидан танланади. 4. Кичик қон айланишида қон димланиш, мия қон айланишининг бузилишида мигрен, Рейно касаллигида нимодипин тавсия қилинади. 5. Гипертрофик кардиомиопатияда II авлод дорилари ишлатилади. 6. Совуқдан келиб чиқадиган бронхлар торайишининг олдини олиш учун. 7. Тромбозлар. 8. Марказий асаб тизилмаси касалликларини даволашда бошқа дориларга қўшиб берилади.

Юқоридагилардан кўриниб турибдики, кальций каналларини блокловчи дорилар гуруҳи юрак қон томирлари касалликларини даволашда, беморлар ҳаёти сифатини

оширишда ва умрини узайтиришда катта амалий аҳамиятга молнк дорилар ҳисобланади.

IX боб. ЮРАК МУШАГИ ҚУЗҒАЛУВЧАНЛИК, ҚИСҚАРУВЧАНЛИК, УТКАЗУВЧАНЛИК ФАОЛИЯТИГА ВА АВТОМАТИЗМИГА ТАЪСИР КИЛУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ҚЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

Амалиётда юрак мускулларининг қўзғалувчанлик, кисқарувчанлик, ўтказувчанлик ва автоматизм фаолиятларининг бузилиши юрак ишемик касаллиги, стенокардия, миокард инфаркти, миокардитлар, кардиопатиялар, юрак қопқоқчаларининг касалликлари, миокард дистрофиялари ва хафақон касаллиги, нафас йўлларининг сурункали касалликлари, гипертиреоз, қандли диабет, буйрак касалликлари — иккиламчи гипертонияда кузатилади. Бу гуруҳдаги дорилар асосий касалликнинг клиник белгилари: юрак етишмовчилиги (ёки қон айланиши етишмовчилиги) ҳамда аритмиялар пайдо бўлган ҳолатларда қўлланилади.

9.1. ЮРАК ГЛИКОЗИДЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Юрак гликозидлари доривор ўсимликлардан олинадиган дори препаратлари бўлиб, улар икки қисмдан: гликон (қандли) ва агликон (қандсиз) қисмдан ташкил топган бўлади. Гликон қисми юрак гликозидларининг фармакокинетикасини, агликон қисми эса унинг фармакодинамикасини белгилайди. Гликон қисмининг хусусиятларига қараб, юрак гликозидлари 2 гуруҳга: 1) сувда яхши эрувчилар ва 2) ёғда яхши эрувчиларга бўлинади. Агликон қисмининг хусусиятларига қараб эса 2 гуруҳга: 1) кучли инотроп ҳамда кучсиз хронотроп (брадикардия чақириш хусусияти) таъсирига эга бўлган, 2) кучли хронотроп ҳамда кучсиз инотроп таъсирга эга бўлган гуруҳлар фарқланади.

Фармакодинамикаси. Юрак гликозидлари ички дигиталис (кардиодигинлар)ларга ўхшаш таъсир қилади. Саркомадаги Na+, Қ'" — АТФазасини фалажлайди. Бунинг натижасида ҳужайра ичидаги натрий миқдорининг кўпайиши, кальций миқдорининг ортиши кузатилади. Кальций актомиозини тропомиозин депрессиясини йўҚотади, миозин — АТФ азасини фаоллайди, бу эса миоФибриллар қисқариш кучини оширади, яъни мусбат инотроп самара чақиради. Юрак гликозидларининг бу таъсири Na+, $К^+$ — АТФаза тахминан 35%га фалажланганда кузатилса, бу фермент фаоллиги 60% га $Ф^а$лажланганда заҳарланиш белгилари кузатилади.

Юрак гликозидлари ҳужайра ичидаги калийга ҳам таъсир қилади, калий ионлари макрозрглар ва қисқариш оқсиллари ҳосил бўлишини, ҳужайра қобиғининг қутбланишини, ҳужайра ичидаги ацидоз, ҳужайра ташқарисидаги алкалозни йўқотишда катта аҳамиятга эга Юрак гликозидларининг даволовчи миқдори ҳужайра ичида калий миқдорини кўпайтиради, бу эса юракқон томирлар етишмовчилиги натижасида кузатиладиган альдостерон кўпайишини камайтиради.

Юқорида санаб ўтилган миоцитлардаги ион ва мод. далар алмашинувининг фаоллашуви юрак гликозидлари ионотроп таъсирининг асосини ташкил қилади.

Юрак гликозидлари гипосистолияни йўқотиш билан бирга юрак уришлари сонини камайтиради, яъни манфий хронтроп таъсир кўрсатади. Буларнинг бу таъсири кўпроқ систола даврида юракдан ҳайдалаётган қон ҳажмининг ортиши ва унинг аорта ёйидаги ва каротид синусдаги барорецепторларга таъсиридан бўлиб, бу ўз навбатида адашган асаб толаси марказини қўзғатади, бу эса ўз навбатида юрак уришлари сонини камайтиради. Буларнинг манфий хронотроп таъсири дигиталисда кўпроқ намоён бўлади.

Юрак уришлар сонининг нормаллашуви (юрак уришлари сонининг камайиши) диастола даврида миокарднинг энергетик имкониятини яхшилайди, бу эса миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжини қондиради. Бу ўз навбатида кальций ионларини ҳужайрадан ҳужайра ташқарисига ҳамда саркоплазматик ретикулум ва митохондрийларда камайишига сабаб бўлади. Шу сабабли улар гиподиастолияни йўқотади, яъни энергия сарфини камайтиради.

Юрак гликозидларининг миқдори секинаста кўпайиб борганда манфий дромотроп (юрак атриовентрикуляр ва синоаурикуляр ўтказувчанлигининг секинлашуви) таъсири кузатилади. Юрак гликозидларининг бу таъсири уларнинг юрак ўтказувчи йўлларига тўғридантўғри ва адашган асаб толасининг қўзғалиши билан боғлиқ.

Юрак гликозидларининг мусбат батмотроп таъсири эса уларнинг заҳарловчи миқдорларда юрак бўлмачалари ва қоринчаларида ўтказувчи тизилма хужайраларига қўзғатувчи таъсир қилишига боғлиқ бўлиб, гетеротроп ўчоқларнинг келиб чиқишига олиб келади.

Фармакологик самараси. 1. Юракни дақиқалик хажмини кўпайтиради.

2. Веноз димланишни камайтиради, бу юракка оқиб келаётган веноз қонни (олдинги зўриқишни) камайтиради, ўз навбатида бу диастола даврида ўнг коринчанинг'чўзилишини ва зўриқишини камайтиради.

3. Буйракларда қон айланишини тезлаштириш хисобига сийдик ажралишини кўпайтиради.

4. Катта қон айланиши веноз тизилмасида димланишни йўқотиш ва гидростатик босимни камайтириш ҳисобига шишларни камайтиради.

5. Қон қолдиқ ҳажмининг камайиши, диастола даврида юрак қоринчаларида босимни камайтириши ҳисобига юрак тож қон томирларининг қон билан таъминланишини яхшилайди.

6. Катта қон айланиш тизилмасида қон айланишининг яхшиланиши, кичик қон айланиши тизилмасида босимни камайтиради, бу ўз навбатида ўпка шишини камайтиради ва газ алмашинувини яхшилайди.

7. Артериал қонда кислороднинг ортиши. кузатилади, карбонат кислота пасаяди, бу нафас ва юракқон томирлари ишини бошқарувчи марказлар ишини пасайтиради ва томирларнинг умумий периферик қаршилиги (кейинги зўриқиш) камаяди.

Фармакокинетикаси. Юрак гликозидлари ошқозоничак тизилмасини қитиқлаши, овқат моддалари таркибидаги икки валентли элементлар билан ва ошқозон ширасини пасайтирувчи дорилар, аминогликозидлар, тетрациклинлар, холестираминлар билан сўрилмайдиган бирикмалар ҳосил қилганлиги учун уларни овқатдан 1 — 1,5 соат, юқорида санаб ўтилган дорилардан 2—3 соат кейин ичиш тавсия қилинади.

Дигоксиннинг биологик ўзлаштирилиши 60—80% дигитоксинники —95—97%, строфантинники 3—5% ни ташкил қилади. I—II даражали юракқон томирлар етишмовчилиги бу кўрсаткичларга таъсир қилмайди, III даражада эса уларнинг сўрилиши камаяди.

Қон зардоби оқсиллари билан боғланиши уларнинг сувда ёки мойда эрувчанлигига боғлиқ бўлади: бу кўрсаткич дигитоксин учун —95% га, дигоксин учун 20— 0% ва строфантин учун 0—3% га тенг. Буйрак, жигар касалликларида, гипотрофияда, қондаги креатинин, қолдиқ азот, сийдикчил (мочевина), билирубин ошиб кет^{г}анда ва баъзи бир дорилар билан бир вақтда берилганда уларнинг оқсиллар билан боғланиш даражаси камаяди.

Юрак гликозидлари ҳамма тўкималарга киради, уларнинг тўпланиш даражаси тўқималарнинг қон билан таъминланиш даражасига, оксиллар, мойларнинг мйқдорига ва махсус сезувчи қурилмаларнинг тўпланганлигига боғлиқ.

Дигитоксин ичилганда самараси 2—3 соатдан кейин, дигсксинники —0,5—1 соатда (венага юборилганда Ю—.' 20 дақиқадан кейин) вужудга келади. Уларнинг энг юқори самараси эса 8—12 с, 1—2 с ва 0,5—1,5 с дан кейин кузатилади.

Дигитоксин кўпроқ жигарда биотрансформацияга учрайди ва фаолсиз ёки фаоллиги кам метаболитлар кўринишида (80% яқин) ва 20% сафро (ўт) суюқлиги билан ажралиб чиқади; дигоксин асосан (90%) ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали, строфантин эса (60%) ўзгармаган холда буйраклар, 40% эса сафро (ўт) суюқлиги билан чиқиб кетади.

Юрак гликозидлари юбориш йўлидан қатъи назар энтерогепатик айланиш хусусиятига эга, бу эса уларнинг чиқиб кетишини узайтиради.

Уларнинг суткалик чиқиб кетиш микдорининг катталиги элиминацияси коэффициенти билан ўлчанади, бу катталик дигитоксин учун 7—10%, дигоксин учун— 20—

35%, строфантин учун эса 40—50% тенг.

Буйрак етишмовчилигида дигоксин миқдорини камайтириш талаб қилинади, чунки препарат асосан буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Эндоген креатинин миқдори 50 мл/дақиқагача камайганда унинг эришилган самарани сақлаб турувчи миқдорини 1/3—1/2 қисмга камайтириш керак бўлади. Дигоксин миқдорини аниқ бемор учун қуйидаги эмпирик формула:

$К_{эл} = 14 + СЬ_{кр}/5$. бўйича аниқлаш мумкин,

Кэл аниқ беморнинг элиминация коэффиценти, CL кр беморнинг эндоген креатинин клиренси (мл/дақиқа).

Дигитоксиннинг ярим ажралиб чиқиш вақти —7 кун, дигоксинники тахминан 1,5 кун, строфантинники эса 1 суткага тенг.

Эришилган самарани сақлаб турувчи миқдори тўхтатилгач дигитоксиннинг терапевтик самараси 21 кун давомида, дигоксинники —7 кунгача, строфантинники эса 3 кунгача сақланади.

Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири. Юрак гликозидлари — калий препаратлари, витаминлар, стероиД анаболиклар, калий оротат, рибоксин, карнитинлар бялан синергист ҳисобланади.

Юрак гликозидларини сийдик ҳайдовчилар, ангиотензин ингибиторлари билан ҳам қўшиб ишлатиш мумкин. Юрак гликозидларини тиазид диуретик дорилари билан ишлатиш (кальций миқдорининг кўпайиши ва магний, калий миқдорининг камайиш хавфи) юрак гликозидларидан заҳарланишни кучайтириши мумкин. Ностероид яллиғланишга қарши дорилар, сульфаниламидлар, гепарин, билвосита антикоагулянтлар юрак гликозидларини оқсил билан боғланишдан сиқиб чиқаради ва юрак гликозидларидан заҳарланиш хавфини оширади; адреномиметиклар ва ксантинлар (юрак гликозидларига сезувчанликни ошириб захарланиш хавфини оширади); антацидлар, холестирамин, аминогликозидлар, тетрациклинлар юрак гликозидларини боғлаб олиб уларнинг сўрилишини ва биологик ўзлаштиришини камайтиради. Жигар ферментлари индукторлари (фенобарбитал, дифенилгидантоин, бутадион, рифампицин ва бошқалар) юрак гликозидлари самарасини камайтиради.

Ишлатилиши. 1. Сурункали систолик юрак етишмовчилигини даволашда ёки қон ҳажмининг кўпайиши билан боғлиқ (юрак қопқоқчалари етишмовчилиги, қорин

чалар орасидаги нуқсон, Боталов йўлининг очиқ қолиши) натижасида келиб чиқадиган юрак зўриқишини даволаш учун ишлатилади. Упка артерияси стенози, аорта коарктацияси, хафақон касалликларидан кейин келиб чиққан юракнинг систолик сурункали етишмовчилигида юрак гликозидларининг самараси камроқ, экссудатив перикардит, миокард ўсмалари, кавак вена қон томирларининг босилиши, юрак қоринчалари липиллашидан ва титроқ натижасида келиб чиққан сурункали юрак етишмовчилигида самараси йўқ.

2. Юрак бўлмачалари тахикардиясида дигиталис препаратлари *(д,нгок.сш* ва дигитоксин) афзалроқ, чунки булар юрак етишмовчилиги бор беморларда юрак бўлмачаларининг титрашининг олдини олади.

3. Юрак гликозидлари ўпка шамоллаши, токсикозлар, турли заҳарланишларда, юрак ревматизмидан келиб келиб чиқадиган юрак етишмовчилигининг олдини олиш учун ҳам тавсия қилинади.

Кейинги пайтларда организм учун хавфсизроқ янги к»рилар (масалан, ангиотензинни конвертация қилувчи рермент ингибиторлари) пайдо бўлишн сабабли, ўткир [5]ак етишмовчилигида юрак гликозидлари тавсия этилмайди, чунки бу ҳолатларда уларнинг самараси 0,5—1.5 соатдан кейин кузатилади.

Юрак гликозидлари бемор ҳаёти сифатини ва давомийлигини узайтиради.

Самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш;

1. Лаборатория усуллари (юрак гликозидларининг терапевтик миқдорини аниқлаш, бу кўрсаткич дигитоксин учун —20—30 нг/мл, дигоксин учун—1,5—2,5 нг/мл ва строфантин учун 3—5 нг/мл га тенг.

Эритроцитлардаги Na+/K+ нисбати коэффициентини аниқлаш. Юрак гликозидлари берилгач бемордаги бу кўрсаткичнинг 30—40% га ортиши бемор қонида терапевтик миқдор ҳосил бўлганлигини кўрсатади.

2. Параклиник: (PQ оралиғининг 0,14—0,15 м/сек) ортиши, Ттишчасининг ўзгаришига қараб эндокард остидаги коронар қон айланиши ҳақида фикр юритиш мумкин. Эхокардиография йўли билан чап қоринча дилятацияси, қон ҳайдаш қуввати, охирги диастолик қон ҳажми, миокард қисқаришининг ўзига хослиги хақида ҳамда чап қоринча кенгайиши (аневризмаси), юрак қоринчаларида тромб борлиги ёки перикардда суюқлик борлиги ҳақида ҳам маълумот олиш мумкин. Эхокардиография систолик ва диастолик юрак қоринчалари етишмовчилигини аниқ кўрсатадиган ноинвазив усул ҳисобланади: кичик қон айланиши тизилмасидаги қон димланиш белгиларини рентген текшируви ёрдамида аниқлаш мумкин.

3. Қлиник белгилари: нафас етишмаслиги (тахипноэ), кечаси зўраядиган ҳаво етишмаслиги хуружи (ортопноэ)нинг камайиши, юрак урушлар сонининг нормаллашуви, пульс фарқи (дефицит)нинг йўқолиши, юрак чегарасининг кичрайиши, ўпкада хириллаш белгиларининг йўколиши, кўкариш, шишлар камайиши; жигарнинг кичрайиши, сийдик миқдорининг кўпайиши, тана оғирлигининг камайиши; бўйин веналари бўртиб қолишининг йўқолиши.

Юрак гликозидларини миқдорлаш икки босқичдан: биринчи босқичда миокардни тўйинтириш (дигитализация), яъни терапевтик миқдор ҳосил қилишдан иборат. Дигитализация меъёри ҳақида юқоридаги клиник белгиларга караб хулоса чикарилади.

Дигитализация турли тезликда ўтказилиши мумкин. Амалиётда кўпроқ ўртача (3 кун давомида) ёки секинлик билан (8 кун давомида) тўйинтириш ишлатилади. Тезлик билан тўйинтириш (сутка давомида 6 мартагачг дори юбориш билан тўйинтириш) камроқ ишлатилади. 3 кун давомида тўйинтириш усули (бемор учун ҳисоблаб топилган тўйинтирувчи дори миқдорининг 50% —jкуни 3—4 қабулга берилади); 2куни бу миқДбрНйнГ i/$_4$ қисми (2 қабулга) ва биринчи куни берилган миқдорнинг ажралиб чиққан миқдори (яъни биринчи куни берилган миқдорнинг ажралиб чиққан коэффициентига тенг).

3куни бемор учун топилган тўиинтирувчи миқдорнинг $^{!}$А қисми ва 2 кун давомида доринипг чиқиб кетган миқдори (яъни 2 сутка давомида бемор организмида қолган дори чиқиб кетган коэффициентига тенг миқдор) 2босқичда беморни эришилган самарани (юқоридаги клиник белгилар асосида аниқланади) сақлаб турувчи микдори ҳисоблаб гопилади ва гликозиднинг чиқиб кетиш коэффициентини кўзда тутган ҳолда бемор учун ушлаб (қувватлаб) турувчи дори миқдори топилади (17жадвал).

17ж а д в а л

Ўртача ва секинлик билан тўйинтириш учун юрак гликозидларининг миқдори

Кунлар	Строфантин венага (мг)	Дигоксин (мг) венага	Дигоксин ичиш учун (мг)	Дигитоксин ичиш учун (мг)
Ўртача тезликда тўйинтириш				
1	0,25+ 0,25	0,5+0, 25	1,25	0,8
2	0,25+ 0,125	0,5+0, 25	125	0,6
3	0,25	0.5	1,0	0,5
Секинлик билан тўйинтириш				
1	0,25	0.5	0.75	0,5
2	0,25	0.5	0.75	0,4
3	0,25	0,5	0.75	0,4
4	0,25	0,5	0,75	0,3
5	0.25	0,5	0,75	0,3

6	0,25	0,5	0,25+	0.5	0,2
7	0.25	0,5	0,25+	0.5	0,2

Ишлатилмайди. Кучли брадикардия, гуруҳли экстрасистолия, гипокалиемия, атриовентрикуляр ўтказувчанликнинг бузилиши, юрак гликозидларини ишлатмаслик[к]а нисбий кўрсатмалар ҳисобланади.

Гипертрофия миокардиопатия, жумладан, қандли .иабети бор оналардан туғилган чақалоқлардаги заҳарланиш белгилари юрак гликозидларини ишлатмасликка монелик қиладиган ҳоллар ҳисобланади.

Юрак гликбзйДларидаЯ заҳарланиш. Юрак глйк зидларининг терапевтик таъсир доираси кичик бўлган лиги сабабли юрак гликозидлари олаётган 4 беморнин биттасида заҳарланиш кузатилади.

Заҳарланиш сабаби кўпроқ миокардда, маркази асаб тизилмасидаги ва бошқа тўқималардаги Na+ К$^{+}$—АТФаза 60% гача фалажланганда кузатилади.

Юрак гликозидлари заҳарловчи миқдорларда ми цитлардан натрий чиқиб кетишини ва калий иони ҳжайрага киришини бузади, бу ўз навбатида кальцй ионларининг кўпайишига ва диастола даврида кальци нинг тўпланишига сабаб бўлади. Қальций миқдорини ортиши лизосомалардан турли протеолитик фермен[1] лар чиқишини кучайтиради, бу эса миокардаги бузи лишларга сабаб бўлади ва некроз ўчоқлари пайдо бў лади, бу гипосистолия сабабларидан бири ҳисобланади.

Калий —юрак гликозидларининг антагонисти, чунки калий ҳам натрий АТФаза фаоллигини сусайтиради кальций эса синергисти ҳисобланади.

Гиподиастолия ва гипосистолия натижасида юракнинг қонни ҳайдаш қобилияти бузилади, бу диастолик қолдиқ қон миқдорининг купайишига, натижада эндокард остида қон айланиши бузилишига олиб келади, ишемия чуқурлашади. Юрак уришлари сони камайиб бориши юракдан қон ҳайдашнинг камайиб боришини тўлдира олмайди ва қок айланишининг бузилишига сабаб бўлади.

Юрак гликозидларидан заҳарланганда рўй берадиган белгилар.

1. 50—90% юрак қон томирлари томонидан бузилишлар: брадикардия, PQ оралиғининг узайиши, Ттишининг манфий бўлиши, бўлмачалар экстрасистолияс! юрак бўлмачалари тахикардияси, юрак ва коронар (тож) томирлар қон айланишининг бузилиш белгилари

2. 75—90% ҳолларда иштаҳанинг йўқолиши, кўнги айниши, қайт қилиш, ич кетиш, қоринда оғриқ белги лари кузатилиши мумкин.

3. 30—90% ҳолларда чарчаш, бош оғриши, кўз ра ажратиш қобилиятининг пасайиши, қўрқиш, алаҳси галлюцинация, талваса тутиши билан кечиши мумкш

4. Қамданкам ҳолларда тромбоцитопения, аллерп васкулит, бронхлар қисқариши, гинекомастия кечади.

Заҳарланганда қуйидагилар тавсия этилади.

1) 1драк глйкозНДларидай захарЛанганДа Дори юбориш тўхтатилади, ошқозоничак тизилмаси доридан риш тўхтатилади, ошқозоничак тизилмаси доридан тозаланади (қайт қилдирувчилар, адсорбентлар, тузли

2) Юрак гликозидлари антидотлари — унитиол, диджибайнд (дигиталис гликозидларига антителолар ёки уларнинг Fabпарчалари).

3) Венага калий хлорид, панангин, қутбловчи эритма (калий хлорид, инсулин ва глюкоза) юборилади.

Юрак гликозидларидан заҳарланишнинг оғир турларида дори бериш тўхтатилади, антидотлар (унитиол), қайт қилишни камайтирувчи (метоклопрамид, домперидон), гиперкалиемия ҳодисаларини камайтирувчи (инсулин ва глюкоза, магний тузлари), аритмия, экстрасистолияларга қарши (кальций блокаторлари — мио:ард ва қонда кальций миқдорини камайтиради), дифенин, атропин, лидокаин, верапамил, тинчлантирувчи препаратлар

(фенобарбитал ва аминазин) тавсия этилади.

9.2. ЮРАК РИТМИНИНГ БУЗИЛИШИ (АРИТМИЯ)ГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯСИ

Бу гуруҳдаги дорилар аритмия сабабини (стероид, яллиғланишга қарши, миокардда электролит ва энергетик модда алмашинувини яхшиловчилар, тинчлантирувчи дорилар, қонда кальций миқдорини нормаллаштирувчи моддалар) йўқотувчи ва ҳақиқий аритмияга қарши гуруҳдаги дориларга бўлинади. Иккинчи гуруҳДаги дори воситалари тахиаритмия ва брадиаритмияларни йўқотувчиларга бўлинади.

А) Тахиаритмияни йўқотувчилар ўз навбатида қуйидаги гуруҳларга:

IA синф—хинидин, новокаинамид, дизопирамид; 5 синф—лидокаин, дифенилгидантоин, мексилетин,

1С синф—аймалин, морицизин, этацизин, бонекор, пропафенон; II синф — бетаадренокурилмаларни фалажловчилар; III синф — амиодарон, бретилий; IV синф — кальций каналларини фалажловчилар — ^{Be}Рапамил, дилтиазем ва б. *")* Брадиаритмияни йўқотувчилар: I Мхолинолитик (атропин). 9 А Адреномиметиклар (адреналин).

3. Глюкагон гормонй гуруҳларига бўлинади. Амалиётда иккита гуруҳдаги дорилар бир вақтда ишлатилади.

90% ҳолатларда юрак ритмининг бузилиш сабаби (ЮИК, миокардит, кардиосклероз, юрак қопқоқчалари касалликлари), қолган ҳолларда инфекция ёки токсик аллергик омиллар (ревматизм, вирусли инфекция); юрак гликозидлари, фторотан, циклопропан, ксантинлар, аритмияга қарши дорилардан заҳарланиш; электролитик (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкалиемия, гипокальциемия) бузидишлар; гормонал бузилишлар; туғма патологиялар (Вольф — Паркинсон—Уайт (ВПУС) синдроми).

Чақалоқларда юрак ритми бузилишининг сабаби гомеостаз бузилишидан бўлиши мумкин, чунки бу ёшдаги болаларда миокарднинг органик ўзгаришлари учрамайди. 1—2 ёшли болаларда бўлмачалар аритмияси кўпроқ учрайди ва бу эмбрион даврида импульс ўтказувчи йўлларнинг сақланиб колганлигидан бўлади.

Аниқланганки, синус ва атриовентрикуляр тугуннинг дистал қисми «секин» қўзғаладиган, қолган қисм лар эса «тез» қўзғаладиган ҳужайралардан иборат. Юрак ритми Равтоном «секин» ҳужайра фаоллиги билан аниқланади. Тинчлик даврида Рҳужайрага «секин» кальций каналлари орқали кириши натижасида ўзўзидан қутбсизланади (потенциал таъсирнинг 4фазаси). Бу ҳодиса чегара (бўсаға) даражасига етганда ҳужайра қобиғининг кальций ва натрий ионлари учун ўтказувчанлиги кўп марта ортади ва улар «тез» каналлар орқали ҳужайрага киради ва тезлик билан қутбланиш (потенциал таъсирнинг О фазаси) бошланади. Шундан сўнг ҳужайра қобиғининг қутбсизланиши бошланади. Бу жараён 3 босқични ўтади:

тез (1босқич), ҳужайрага хлор ионлари кириши билан боғлиқ; секин (2босқич), калий ионларининг чиқиши ва секинлик билан кальций ионларининг кириши;

— кеч (3босқич) Na+, K^+ — АТФаза фаоллигига боғлиқ бўлиб, ҳужайрадан натрий чиқиб кетади, кальций эса киради. Бу жараён билан бир вақтда ортиқча кальцийни ҳужайрадан митохондрийда ва саркоплазматик ретикулумда тўплайдиган кальций насоси ҳам ишлайди.

Рҳужайраларда кечаётган қутбсизланиш жараёнининг тезлиги вегетатив асаб фаолиятига боғлиқ: симпатик асаб фаоллигининг кучайиши кальций (ва натрий) ийнг ҳужайрага киришини кўпайтиради ёки спонтай қутбланишни тезлаштирса, парасимпатик асабнинг фаолланиши, аксинча, ҳужайрадан калийнинг чиқишини тезлаштиради ва ҳужайра қобиғининг қутбланишини оширади, бу ўз навбатида ҳужайранинг қутбланишини секинлаштиради, яъни юрак уришлар сонини камайтиради.

«Тез» кечаётган ҳужайраларда спонтан қутбланиш йўқ. Бироқ маълум ҳолатларда, яъни уларнин.г қўзға* лиши учун кўпроқ натрий ва камроқ кальцйй каналларини очиш учун злектр импульси керак. Маълум шароитларда, яъни аритмия чақирувчи омиллар мавжуд

бўлганда Рҳужайра қобиғи натрий типи кўринишидаги спонтан қутбланиши, яъни ўзўзидан қўзғалиши мумкин. Бу ҳодиса ўтказувчи тизилмани дистал қисмларида юз берса, гетеротроп қўзғалувчи ўчоқлар пайдо бўлади, бу шароитда ишчи миокард ҳужайрасида бундай ўчоқлар ишлай бошласа, бу ҳолда «секин» кечаётган ритм ўчоғи ва экстрасистолалар пайдо бўлади.

Юрак ўтказувчи тизилмасида қўзғалишнинг тарқалиши бузилса ёки қўшимча гетеротроп қўзғалиш пайдо бўлиши рефрактер вақтини ўзгартиради, бу эса қўзғалишнинг тескарисига қайтишига ҳамда экстрасистолия ёки жиддий тахикардияга олиб келиши мумкин.

Аритмияга қарши дори воситаларининг самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат қилиш.

1. Параклиник усуллар: а) сутка давомида ЭКГ кузатув аритмиялар сонини, пайдо бўлиш вақтини аниқ. лашга ёрдам беради. Бу кузатувни биринчи кунлари ва препаратнинг миқдорини ўзгартириш вақтларида ўтказиш керак; б) агар даволаш давомида юрак уришлари сони 15—30% дан кам, PQ 25% га, QRS—25%, QT—20% оралиқлари камайса, бу дори қўллашни тўхтатиш керак ёки унинг миқдорини '/4—7з қисмгача камайтириш керак.

2. Лаборатория усуллари. Қондаги дори миқдорини аниқлаш. Афсуски, дорининг қондаги миқдори ва унинг самарадорлиги орасида ҳамма вақт ҳам боғлиқлик бўлавермайди.

3. Клиник назорат. Динамикада юракқон томир тизилма ишини кузатиб туриш лозим.

Аритмияга қарши дориларни танлаш. Беморга дори танлашда аритмия тури, асосий касалликнинг характери, аритмияга қарши дориларнинг фармакодиномикаᶜини, фармакокинетикасини, салбий таъсирлари, ўзаро ва бошқа дори воситалари билан таъсирини ва даволашнинг давомийлигини ҳисобга олиш керак.

Энг яхши таъсир қйлўвчи дори ва унйнг Мйқдорйнй касалликнинг ремиссия даврида электрофармакологик йўл билан аниқланади; қизилўнгачга юборилган электрод ёрдамида электростимуляция қилиниб, енгил юрак ритми бўзилиши чақирилади ва маълум гуруҳдаги дори воситаси берилади. ЭҚГда РР оралиғининг узайиши Дорининг етарли миқдорда олинганлигининг кўрсаткичи ҳисобланадй.

Тахиаритмияни тўхтатувчи дорилар

IA синфга оид аритмияга карши дорилар (хинидин, новокаинамид). Дизопирамид (ритмилен, ритмоден, норпейс).

Фармакодинамикаси. Бу гуруҳдаги дори воситалари эктопик ўчоқларда миоцитлар қобиғидан «секин»лашган каналлари орқали натрийнинг ўтишини камайтиради, яъни натрий типидаги қутбланиш тезлигини секинлаштиради (4фаза). Бундан ташқари, бу дорилар юқорида номи келтирилган ўчоқлар ҳужайрасида натрий ва кальцийнинг «тез»лашган каналлар орқали ҳам киришини фалажлайди (О фаза) ва қутбланиш вақ. тида калийнинг ҳужайрадан чиқишини ҳам фалажлайди (2фаза), яъни самарали рефрактер даврини узайтиради.

Шундай қилиб, булар эктопик ва нормал ишчи миокарддаги рефрактер давр давомийлигини тенглаштиради, бу эса қўзғалишнинг қайтишига тўсқинлик қилади.

Булар ЭҚГда PQ ва QT ҳолида QRS (фақат катта миқдорларда) оралиқларини узайтиради. Чап қоринча ишини ва қон босимини камайтиради. Хинидин ва дизопирамидларда М холин фалажловчи хусусияти борлиги туфайли улар юрак уришлар сонини кўпайтиради. Хинкдин фармакокинетикаси. Ошқозоничакдан яхши сўрилади. Энг юқори қондаги миқдори 2,5 соатдан сўнг юзага келади. Биолстик ўзлаштирилиши 44—89 фоизга тенг. Беморлар жигарида хинидиннинг тез ёки секин парчаланиши бунинг асосий сабабидир. Қонда оқсиллар билан 79—90 фоиз боғланади, қоннинг рН ортса, оқсил билан боғланиши кўпаяди ва, аксинча, камайиши ҳам мумкин. Организмда хинидиннинг тарқалиш ҳажми 2,1—2,7 литр/кг. 80 фоизи жигарда парчаланади, 20 фоизи ўзгармаган ҳолда буйрак оркали чиқиб кетади. Буйрак етишмовчилигида хинидиннинг қондаги миқдори ортиб кетади. Қондаги даволовчи миқдори 2—6 мг/ литрга тенг. Сийдикнинг ишқорий муҳитида дорининг қайта сўрилиши қийинлашади. Унинг умумий клиренси 0,3—0,5 л/кг соатга тенг. 12 ёшгача бўлган болаларда эса 6,05—0,12 л/иг соатга тенг бўлади. Ярим чиқиб кетиш даври катталарда 4—8 соатгача, болаларда —2,5— 7 соатга тенг.

Хинидинни «тез» (57% европоид), «секин» (37%) ва биотрансформацияловчилар, «ўта секин» (6%) оксидловчи индивидлар фарқ қилинади.

Гипоальбуминемия, гепатитда ҳамда цемитидин, мбтилдофа ва бошқа дорилар билан қўшиб ишлатилганда биотрансформацияси секинлашади, аксинча индукторлар (фенобарбитал, дифенин, рифампицин) унинг жйгарда метаболизмини тезлаштиради ва ярим чиқиб•кетиш даврини узайтиради.

Зарарсиз даволаш даражасини аниқлаш. Касалллик белгилари йўқолиши заҳарланишнинг биринчи белгисидир. ЭК.Г да QRS комплексининг 25 фоизга ортиши заҳарланиш белгисидир, 50 фоизга ортиши эса ўта заҳарланиш белгисидир.

Бошқа дори моддалари билан ўзаро таъсири. Хинидин юрак гликозидларининг қондаги миқдорини кўпайтиради. Дифенин, фенобарбиталлар хинидиннинг жигарда парчаланишини тезлаштиради. Нитратлар хинидиннинг гипотензив таъсирини, хинидин эса анаприлиннинг антиаритмик таъсирини кучайтиради. Анаприлиннинг юрак қисқариш қобилиятини заифлаштирганлиги буйрак қон айланишини сусайтиради ва хинидиннинг чиқиб кетишини секинлаштиради. Шунинг учун анаприлин билан бирга ишлатилганда, хинидиннинг миқдорини камайтириш тавсия этилади.

Салбий таъсирлари. Беморнинг иштаҳаси пасаяди, кўнгил айниши мумкин, ваготоникларда AV ўтказувчанликни оширади, бўлмачаларда қўзғалувчанлик пасайиб, эктопик ўчоқлар йўқолади. Юрак гликозидлари билан бирга берилганда қоринчалар жимирлаши мумкин. Чунки юрак гликозидлари Пуркинье ҳужайраларида қўзғалувчанликни ва автоматизмни кучайтиради. Юракка симпатик асаб таъсирининг кучайганлиги сабабли, синусли тахикардияни келтириб чиқаради. ЭКГ ва QRS оралиғи узаяди, ST оралиғи узайиб изочизиқдан пастга тушади. AV блокада, экстрасистолия, қоринчалар тезтез қисқариб жимирлашига олиб келади. Бу эса беморни ҳолсизлантириб, ҳушидан кетишига олиб келади. Бемор нафас маркази фалажланишидан ўлади. AV блокларда, актив ревмокардитларда, карахтлик, коллапс, жигар ва буйракларнинг иши бузилганда, юрак гликозидларидан заҳарланганда хинидин берилмайди. Хинидиндан заҳарланганда дори беришни тўхтатиш керак. Венага сода эрйтмасидан 10—50 дақиқа йчнд$_a$ 50—100 мол. экв юбориш керак. Гипотонияда венага мезатон, норадреналин юбориш керак. AV блокадада электростимуляция қилиш тавсия қилинади.

Ишлагилиши. Хинидин бўлмачалар аритмияси, айниқса пароксизмал ва турғун кечувчи бўлмачалар тахйкардйясида, бўлмачалар титрашида яхши самара беради. Дюрант хинидин (хинипэк, хинидинполигалактозанат, хинидин сульфат ва бошқалар) кунига 2—3 марТа бериладиган дори шаклларини тавсия этиш мумкин.

Новокаинамид. Фармакодинамикаси. Мембрана ўтказувчанлигини К+, Na+, Са++ учун пасайтиради. Шу туфайли миокардда ва ўтказувчи йўлларда вақт узаяди, ўтказувчанлик пасаяди, импульс ҳосил бўлиши ҳам пасаяди. Эктопик ўчоқлар йўқолиб, воготоник таъсир қилади, AV ўтказувчанлик, миокард фаолияти ошиб. қоринчалар титрашига ва жимирлашига олиб келади. Миокард тонуси пасайиб қисқариш кучли заифлашади. Венага юборилганда эса қон босими пасаяди.

Фармакокинетикаси. Ошқозоничакдан 75—90 фоизгача сўрилади. Юрак етишмовчилигида сўрилиш вақти ва ҳажми камаяди. Қондаги энг юқори миқдори 2 соатдан кейин, мушакка юборилганда эса 1 соатдан кейин, венага юборилганда эса 15 дақиқадан сўнг юзага чиқади. Қондаги даволовчи миқдори юборилганда эса 15 дақиқадан сўнг юзага чиқади. Қондаги даволовчи миқдори 4—8 мг/мл, ундан юқори миқдорда берилганда заҳарланиш белгилари кузатилади. Новокаинамид қонда эстеразалар таъсирида астасекин гидролизланади. Tgo 2—4 соатга тенг, 15 фоизи қонда оқсиллар билан боғланади. Тўқимадаги миқдори қондаги миқдордан юқори бўлади. Жигарда парчаланади, 60—80 фоизи сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Юрак етишмовчилигида тўпланиб қолади, сийдикнинг ишқорий муҳитида қайта сўрилиб тўпланади.

Қўлланилиши ва миқдорлаш. Қондаги даволовчи миқдори 10—12 мг/кг га тенг. Дастлаб 0,25—0,5 миқдори беморга ичиш учун берилиб, натижаси кузатилади. Салбий таъсири кузатилмаса, ҳар соатда 0,25—0,5 г дан бериб туриш тавсия қилинади. Бир кунлик

энг юқори миқдори 3,0—4,0, мушакка 0,5—1,0 (5,0—10,0— 10% ли эритмаси), керак бўлса, венага ҳар 4 соатда 10 мл дан юборилади. Венага пароксизмал тахикардияда натрий хлорнинг изотоник эритмасида суюлтириб астасекин АД ва ЭКГ кузатувчи остида юборилади. Буйрак етишмовчилигида, НК, қари беморларда новокаинамид суткалик миқдори 25—40 фоизга камайтирилади. Пароксизмал тахикардия, юрак қалтираши ва титрашларида ишлатилади.

Заҳарланиш белгилари. Венага юборилганда қон босими пасайиб кетади. Синоаурикуляр, AV, Гис тутамида бдокадалар ҳосил бўлади. Экстрасистолия, тахикардияда энг хавфлиси қоринчаларнинг титраши ва асистолия юз бериши мумкин. QRS оралиғи 25 фоиз кенгайганда дори юбориш тўхтатилади. Шунинг учун венага юборилганда ЭКГ кузатиб турилади. Агранулоцитоз, геморрагик диатез, лимфоаденопатия, адинамия ва уйқусираш ҳоллари рўй беради.

Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири, ишлатилиши. Новокаинамид сульфаниламидлар, ПАСК билан бирга берилмайди, чунки новокаинамид ПАСК гача парчаланиб, уларнинг микробга қарши таъсирини сусайтиради. Юрак гликозидларидан заҳарланганда, блокадаларда, гипотонияда, НК да ва беморнинг сезгирлиги ошганда новокаинамид тавсия қилинмайди. Заҳарланганда дарҳол тўхтатилади, қон босимини кўтариш учун тезда мезатон ёки адреналин юборилади.

Дизопирамид (ритмодон, норпейс). Фармакодинамикаси. Мембрана ўтказувчанлигини мустаҳкамлайди. Шу туфайли самарали рефрактер вақт узаяди. Автоматизм, қўзғалувчанлик ва ўтказувчанлик ГисПуркинье тутамида пасаяди. Бир оз холинолитик таъсири бор. Миокард таранглигини, қисқарувчанлигини пасайтиради. Юрак қонтомирларида қон айланишни пасайтиради.

ФармакОкинетикаси. Ошқозоничакдан яхши сўрилади. Биологик ўзлаштирилиши 70—80 фоиз. Миокард

инфарктида сўрилиш сусайганлиги туфайли бу куосаткич пасаяди, жигарда парчаланади, 50—60 фоизи ўзгармаган ҳолда буйрак орқали чиқиб кетади. T_{5}о 5—6— соат. Тахминий тарқалиш ҳажми 40—60 л/кг, чиқиб кетиш константаси 0,1—0,15—1 соатгача. Қонда 25—30 фоизи оқсиллар билан боғланади, энг юқори миқдори 3 соатдан кейин ҳосил бўлади, 4—6 соат давомида сақланиб қолади. Қонда даволовчи миқдор ҳосил қилиш учун аввал 300 мг, сўнгра ҳар 5 соатда 100—200 мгдан °бориш тавсия этилади. 1 суткада 1000 мг гача бериш мумкин. Пароксизмал тахикардияни йўқотиш учун 1,5— мг/кг венага юбориш тавсия этилади. Венага секинлик билан 10 дақиқа мобайнида юборилади. Венага

ооориш учун энг юқори миқдори 600—800 мг. Юрак, Уирак ва жигар етишмовчилигида ичиш учун энг юқори миқдори 200 мг дан, сўнгра 100 мг дан ҳар 6—8 соатда тавсия этилади.

Ишлатилиши. Қоринча ва қоринча усти пароксизмал тахикардиясида, экстрасистолияда, ВольфПаркинсонУайт синдромида ва миокард инфарктидаги аритмияларда ишлатилади.

НҚ IIII, гипотонияда, кардиоген карахтликда, AV блокадада, глаукомада, Гис тутами блокадасида, синус тугунининг заифлигида, простата бези аденомасида ишлатилмайди.

Дизопирамидни хинидин, новокаинамид, допамид ва юрак гликозидлари билан бирга қўшиб берилмайди. Дизопирамиддан келиб чиққаи юрак етишмовчилигида юрак гликозидлари эмас, балки периферик вазодилятаторлар бериш тавсия этилади.

Лидокаин (ксикаин). I В синфга оид дорилар. Фармакодинамикаси. Ҳужайра мембранасининг Na^{+}, Ca^{+}+ ионлари учун ўтказувчанлигини пасайтиради. Қутбсизланишга "таъсир қилмайди. Қутбланишни тўхтатади. Рефрактерлик вақтини узайтиради. Утказувчанликка таъсир қилмайди. Автоматизмни пасайтиради, импульслар ҳосил бўлиши пасайиб, эктопик ўчоқлар йўқолади. AV ва қоринчалардаги ўтказувчанликка, миокард қисқарувчанлигига таъсир қилмайди. Ишемия зонасида қон айланишини яхшилайди, миокард мембранасини баркарорлаштиради. Рефрактерлик вақтини узайтиради, ўтказувчанликни ошириб, маҳаллий блокадаларни йўқотиб, юрак меъёрини мувозанатлаштиради.

Фармакокинетикаси. Лидокаин жигарда 70 фоизгача парчаланади, биоўзлаштирилиши 30—35 фоиз, даволовчи миқдори қон зардобида 2 соатдан кейин 6 мкг/мл га тенг, 10 фоизи ўзгармаган ҳолда буйрак орқали чиқиб кетади. Танада тахминий тарқалиш ҳажми 1,3 л/кг. T_5о—90 дақиқадан 4 соатгача. Юрак етишмовчилигида тахминий тарқалиш ҳажми камаяди, чиқиб кетиш даври узаяди. Шунинг учун даволовчи самара 10 дақиқадан кейин кузатилади. Мушакка юборилганда эса 30—60 дақиқадан кейин, 3—5 соат давом этади. Ичилганда 1 — соатдан кейин қонда даволовчи миқдори пайдо бўлади. Лекин ичиш миқдорини 500 мг гача кўпайтириш керак. Бу миқдордан ошиб кетса, заҳарловчи миқдори келиб чикади. Гемодинамикани яхшиловчи, жигарда қон айланишини оширувчи моддалар, лидокаиннинг жигарда парчаланишини тезлатади, Даволовчи таъсир олиш учун венага бирданига 80—120 мг дан 3—5 дақиқа давомида юборилади. Ичиш учун 1—2 таблеткадан 3—4 маҳал ерилади. Юрак, жигар ва буйрак етишмовчилигида лидокаин миқдорини 25 фоизга камайтириш тавсия этилади. ишлатилиши. Синусли тахикардияларда, катехоламинлар кўп ажралиб чиққанда (феохромоцитомада, гипертиоеоз руҳий ва жисмоний зўриқишлар) бўлмачаларнинг калтираши ва титраши, экстрасистолиясида, қоринчалар тахикардиясида тавсия этилади. Юрак гликозидларидан заҳарланганда ишлатилади.

Салбий таъсири. Бош оғриғи, ланжлик, тез чарчаш, кўнгил айниши, ич кетиши, кўз хиралашуви юз бериши мумкин. Заҳарланганда гипотония, юрак етишмовчилиги, AV блок, брадикардия кузатилади. Бу белгиларни венага атропин юбориб йўқотиш мумкин. Оғир ҳолатда венага 5—10 мг глюкагон юбориш керак. НҚ, гипотония, AV блокадалар, бронхиал астма, брадикардия. Эфир ва хлороформ наркози даврида ишлатилмайди.

Мексителин. Мексителин лидокаинга ўхшаш, лекин коринча титрашида кучли таъсир кўрсатади. Юрак гликозидларидан заҳарланишдан келиб чиққан қоринчалар аритмиясига кучлироқ таъсир қилади. Юрак уришлар сонига, атриовентрикуляр ўтказувчанликка, қон айланишига, қон томирлар қаршилигига таъсир қилмайди.

Фармакокинетикаси. Ошқозондан яхши сўрилади. Қонга сўрилиши 80—87 фоизга тенг. Ичилганда қонда энг юқори миқдори 2 соатдан кейин пайдо бўлади. Инфаркт ва шишлари бор беморларда дорининг биоўзлаштирилиши 16 соатгача ортади. Суткада 600—1000 мг берилганда қондаги даволовчи миқдори 0,5—2,5 мг/мл га тенг. Клиренси —5 мл дақ/кг. Қонда 50—53 фоиз оқсиллар билан боғланади. Жигарда парчаланади, 10 фоизгача ўзгармаган ҳолда сийдик билан чикиб кетади. Ичиш Учун 2 хил тартибда тавсия этилади: биринчи вариантиДа 400—600 мг берилади, сўнгра 4—6 соатдан кейин ^ар соатдан венага 150—350 мг дан бериб турилади. Иккинчи вариантида эса 250 мг дан ҳар 8 соатда ичиб ^Урилади. Венага 2—3 мг/кг ҳисобида биринчи юбориш 50—200 мг 5 дақиқа давомида, сўнгра эса ярим соат давомида 250 мг томчилаб юборилади. 2,5 соат Давомида яна шу миқдор такрорлапади. Кейин эса ҳар соат давомида 500 мг, сўнгра 500—1000 мг юборилади. Қарияларда, инфаркт бўлган беморларда, жигар ва юраги хаста ва НҚ бор беморларда мексителиннинг миқдорини кузатиш йўли билан юборилади.

Ишлатилиши. Мексителин қоринчалар экстрасистосида, тахикардиясида ва фибрилляциясида қўлланилади. Брадикардия синус тугуни қувватсизлигида, юрак буйрак ва жигарнинг ўткир етишмовчилигида, паркинсонизмда мексителинни эҳтиёткорлик билан ишлатиш тавсия қилинади.

Салбий таъсири. Даволовчи миқдор ошиб кетса, бемор бўшашади, кўнгли айнийди, қусади, сезгилар flуқолади, нафас қисади, қон босими пасаяди. Брадикардия юз беради, AV блокада, синус тугуни заифлиги рўй беради. Юқоридаги белгилар дори берилиши тўхтатилгандан сўнг йўқолади.

I синф дори воситалари. Этмозин. Нейролептик таъсирга эга бўлмаган фенотиазин унумларидан ҳисобланади.

Фармакодинамикаси. Мембранани барқарорлаштириб хинидинга ўхшаш таъсир қилади. Ҳужайрага Na+ тез оқимини секинлаштиради. Спазмолитик ва холинолитик таъсир қилиб, юрак тож қон томирларини кенгайтиради. Бўлмачада ва Гис тутамларида ўтказувчанликни камайтиради. Қўшимча Кент тутамларида икки томонлама ўтказувчанликни йўқотади. Миокард қисқарувчанлигига ва қон босимига таъсир қилмайди.

ФармакОкинетикаси. Ичилганда қонда энг юқори миқдори 1—2 соатдан кейин юзага чиқади, ТБО—вақти 1—2 соат, тарқалиш ҳажми 400—900 л. Умумий клиренси 4,5—16 л/дақиқа. Қондаги даволовчи миқдори 40—200 нг/мл. Юрак ва буйрак етишмовчилигида TSO вақти узаяди. Юрак ўйнашини тўхтатиш учун венага 100—200 мг юборилади. Ичиш учун эса 100—200 мг дан 3 маҳал тавсия этилади. Суткада 600—800 мг юбориш мумкин. Мускул орасига 100—150 мг (1,0—2,0— 0,5%) новокаинда эритилиб, экстрасистолия, пароксизмал тахикардия, ВольфПаркинсонУайт синдромида ва юрак гликозидларидан заҳарланганда ишлатилади. Юборилган жойни жуда кучли қитиқлайди, венага юборилганда бош айланиши, қон босими пасайиши мумкин. AV блокада, гипотонияда, жигар ва буйрак етишмовчилигида тавсия этилмайди. МАО фаоллигини пасайтирувчи дорилар билан бирга ишлатилмайди.

Этацизин. Этмозиннинг диэтиламинли ҳосиласи. Фармакодинамикаси. Ҳужайра мембранасини барқарорлаштиради. Натрийнинг «тез» оқимини, Na^+ ва Са++ нинг «секин» оқимини тўхтатади. Эктопик ўчоқларда бирданига бўладиган деполяризацияни йўқотади. Холинолитик таъсир туфайли, синус тугуни автоматизмини оширади. Синоаурикуляр ўтказувчанлик пасаяди. Бўлмачада, AV тугунчада, Гис тутамида импульс ўтишини пасайтиради. Юрак қисқарувчанлигига а қон босимига таъсир қилмайди. Суст оғриқ қолдириш усусиятга эга. Спазмолитик таъсир қилиб, юрак тож кон томирларини кенгайтиради.

фармакокинетикаси. Ичилганда 30 дақиқа ўтгач, конда энг юқори миқдори ҳосил бўлади. Қондаги даволовчи миқдори 300—400 мг/мл, ярим чиқиб кетиш даври —5 соат, тарқалиш ҳажми 200—500 литр, умумий клиренси 0,5—1,5 литр/дақиқа. Ишлатилиши. Пароксизмал тахикардияни даволаш учун венага 50—100 мг дан 20 млнатрий хлорнинг физиологик эритмасида эритиб, астасекин 5—10 дақиқа давомида юборилади. Ичиш учун 50 мг дан 3 маҳал берилади. Суткасига 300—400 мг гача берилади. ЭКГ назорати остида юборилади. Бўлмача ва қоринча экстрасистолиясида, пароксизмал тахикардияда тавсия этилади.

Салбий таъсири. Синоаурикуляр, AV ва қоринчалар блокадасини келтириб чиқаради. Бош айланиши, қулоқ шанғиллаши рўй беради, бу белгилар дори бериш тўхтатилганда ўзўзидан йўқолади. Синоаурикуляр ва AV блокадаларда берилмайди.

Аймалин. Мембраналар барқарорлигини ошириб $К^+$, Na+ ионлари ўтказувчанлигини пасайтиради. Диастолик қутбсизланишни заифлаштириб, автоматизмни пасайтиради, қутбланиш вақти секинлашади, рефрактер вақти узаяди. Миокард ўтказувчанлигини камайтиради. Утказувчи йўллардан импульс ўтиши пасаяди, миокарднинг қисқарувчанлиги ва таранглиги пасаяди. Адренонегатив таъсир қилиб, юрак тож кон томирларида қон айланишини бир оз яхшилайди.

Фармакокинетикаси. Қондаги даволовчи миқдори

—0,05 мкг/мл. Ошқозоничакдан кам сўрилади. Оғиз орқали, венага, мушакка юбориш мумкин. Пароксизмал ахикардия ва титровчи аритмияларда венага юборилади (50 мг ёки Юм л 5% ли эритмаси), натрий хлорнинг физиологик эритмасида берилади, дорини шу миқдорда бир соатдан кейин қайтадан юбориш мумкин. Суткалик миқдори 150 мг дан ошмаслиги керак. QRSкомплекск 5 фоизга кенгайганда, дорини юбориш тўхтатилади Ускулга юбориш миқдори венага юборгандан 2 баробар кўпроқ бўлади.

II синф дори воситалари. Бетаадренокурилмаларни фалажловчи дори воситалари.

Фармакокинетикаси. Бетаадренокурилмаларнинг фалажловчилари синус ҳамда гетеротроп ва эктопик ўчоқларда спонтан қутбланиш (4фаза) даврида кальций ва натрийнинг ҳужайрага тушишини бузади. Бундан ташқари, қутбсизланишнинг 2фазасида миокард ҳу. жайрасидан калий ионларининг ажралиб чиқишини тезлаштириб самарали рефрактер даврини тезлаштиради. Марказий асаб тизирмасига ва миокарддаги модда алмашинувига таъсири ҳам катта аҳамиятга эга. Биро^, булар қутбланиш фазасида ишчи миокард ва юрак ўтказувчи тизилмасида натрий ва кальций ионларининг киришини бузиб миокарднинг қисқариш қобилиятини ва ўтказувчи йўлларидан қўзғалиш ўтишини бузади. Бу гуруҳдаги дорилар ЭКГ да PQ оралиғини узайти

ради, юрак уришлар сонини ва юракнинг қисқариш қобилиятини ва артериал қон

босимини камайтиради (пропранолол ва бошқа бетаблокловчилар ҳақида ги

потензив гуруҳдаги дориларга қ.).

III синф аритмияга қарши дори воситалари. Бу синфга амиодарон, бретшшйлар киради. Фармакокинетикаси. Амиодарон ҳужайра мембрана

сини калийнинг ўтиши учун (ҳужайрадан чиқишини), бретилий эса кальций ионларини (ҳужайрага киришини) камайтириб, шу йўл билан ҳужайра қутбланишини, яъни самарали рефрактер вақти давомийлигини узайтиради.

Бундан ташқари, амиодарон миокарддаги бетава альфаадренокурилмаларни, қисман глюкагонга сезувчан қурилмаларни бутунлай фалажлаш хусусиятига эга. Бретилий симпатик асаб тизими пресинаптик толалари охиридан катехоламинлар чиқишини камайтириб юракка симпатик асаб таъсирини сусайтиради.

Бу гуруҳдаги дорилар ЭҚГ да QT оралиғини узайтиради. Юрак уришлари сонини, артериал қон боси мини камайтиради ва чап юрак қсринчасини қисқариш цобилиятига таъсир қилмайди. Амиодарон PQ оралиғини хам узайтиради.

Амиодарон (кордарон, седакоран). фармакокине каси. Дори венага (бирданига ёки томчилаб) ёки ич! га берилиши мумкин, Ичилганда ичакларда ва жигар бирламчи биотрансформацияга учраб, яхши сўрилмайбиологик ўзлаштирилиши 20% га тенг. Бир марта ₁₀б'орилгач дорининг қондаги энг юқори миқдори 7 соатпан кейин кузатилади. Қон оқсиллари билан 90% гача боғланади, ўзи эса юрак гликозидлари, гепарин ва бошкаларни оқсилдан сиқиб чиқаради. Амиодарон юборишнинг биринчи кунларида ёғ қатлами ва юрак мушагида тўпланади. Тарқалиш ҳажми 71 л/кг га тенг. Организм тўйингач дорининг чиқиб кетаётган миқдори унинг киритилаётган миқдорига тенг бўлади. Даволовчи самараси унинг юрак мушагидаги миқдорининг қондаги миқдоридан 100 баробар ортиқ бўлганда кузатилади. Дорининг самараси қабул қилишнинг 3—4 кунлари юзага келади. Дори киритиш тўхтатилгач унинг таъсири бир неча кундан 4 ҳафтагача сақланиши мумкин. Жигарда ўзидан йод ажратиш йўли билан метаболизмга учрайди, йод эса тузлар кўринишида сийдик билан чиқиб кетади. Дорининг 1% га яқини буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетиши мумкин. Ярим чиқиш вақти 28—30 кунга тенг.

Салбий таъсири. Иштаха бўғилиб кўнгил айниши ва қалқонсимон без фаолияти сусайиши мумкин, систола вақти узаяди. Дори кўзнинг шох пардасида тўпланиб қолади. Ёруғликка қаралганда, кўз олдида рангдор ҳалқачалар кўринади. Терида пигментация ёки депигментация, яъни фотосенсибилизация ҳолатини келтириб чиқаради.

Бретилий тозилат (орнид, бретилан) Фармакокинетикаси. Дори мушак ва венага юборилади. Дорининг қондаги энг юқори миқдори мушакка юборилганда 30—60 дақиқадан кейин кузатилади. Тарқалиш ҳажми 1,6 л/кг тенг. Дори танада бир меъёрда тарқалмайди, унинг юрак мушагидаги микдори қондаги миқдоридан 30 баробар ортиқ бўлади. Дорининг гипотензив таъсири 20—40 дақиқадан, аритмияга қарши таъсири эса 6 с дан кейин кузатилади ва 12 соат давом этади. Дори ўзгармаган ҳолда 100% буйраклар орқали чиқиб кетади, шу сабабли буйрак етишмовчилиги бор эеморларда унинг тўпланиш хавфи юқори бўлади. Дорини қондан ярим чиқиб кетиш вақти 10 соатга тенг. Салбий таъсирлари. Иссиқ сезиш, болдир мушакларида оғриқ, қаттиқлик сезиш, кўнгил айниши, қайт Қилиш, кўришнинг вақтинча ёмонлашуви, дори юборилган жойда некроз, камданкам ортоколлапс кузатилади. Ишлатилиши. Юрак қоринчалари ритми (экстрасистолия, тахикардия, фибрилляция) бузилганда, айниқса миокард некрози (инфаркт)нинг ўткир даврида ёки ли докаин ва мексителинга чидамли ритм бузилишларида тавсия этилади.

Соталол (соталекс) II ваП1 синфга оид дорилар хусусиятига эга.

Фармакодинамикаси. Ички симпатолитик хусусиятга эга бўлмаган бетаадренокурилмаларни фалажловчи ва III синфга оид дорилар хусусияти ҳам бор (қутбланишни узайтиради ва рефрактерлик даврини ҳам узайтиради).

Фармакокинетикаси. Овқатдан олдин кунига *3* марта ичишга берилади. Буйрак етишмовчилигида креатинин кўрсаткичига қараб миқдори (масалан, креатинин клиренси 10—30 мл/ дақиқа камайганда микдор 50% га, 10 мл/ дақиқага ёки бундан кам бўлганда дори миқдори 1/4 қисмгача) камайтирилади.

Салбий таъсирлари. Брадикардия, атриовентрикуляр блок, юрак етишмовчилиги белгиларининг кучайиши, қон босимининг пасайиши, бронхлар қисиши, бош айланиши, бош оғриғи, чарчаш, уйқучанлик, сезгининг пасайиши, оёқларнинг совқотиши, мушаклар ҳолсизланиши; камданкам — кўнгил айниши, ич кетиши ёки қотиши кузатилади. Аллергик жараёнлар, уйқу, кўриш қобилиятининг бузилиши, стенокардия хуружларининг кўпайиши кўринишида кечиши мумкин.

Ишлатилиши. Юрак бўлмачалари ритмининг бузилиши (бўлмачалар пароксизмал тахикардияси, тугунчалар пароксизмал тахикардияси, ВольфПаркинсонУайт синдроми)даги тахикардия ва юрак қоринчалари ритмининг бузилишлари (тахикардия, қоринчалар фибрилляцияси) да тавсия қилинади.

VI синфдаги воситалар — кальций каналлари блокаторлари. Верапамил, дилтиазем ва бошқалар.

Фармакодинамикаси. Бу гуруҳдаги дорилар «секин» Lканаллари ёрдамида ҳужайра қобиғидан кальций ионларининг ҳужайра ичига ўтишини сусайтириб, автоматик «секин» хужайраларни спонтан қутбсизланишини секинлаштиради. (Гипотензия чақирувчи дорилар гуруҳига қ.)

Турли гуруҳдаги аритмияга қарши дори воситалари нинг ўзаро таъсири

Қуйидаги тавсиялар бўлиши мумкин. IA ва IB синфга оид дорилар; IA ва IB ёки 1C ва II синфдаги дорилар; IB (мекситил) ва III синфдаги дорилар; IA ва IV синфдаги дориларни бир вақтда ишлатиш мумкин. Лекин эҳтиётлик зарур.

Қуйидаги синфларни, яъни 1A еки 1C дорилариНй jll синф дорилари; II ва III синф дориларини II ва IV синф дорилари билан бир вақтда тавсия этилмайди.

Брадиаритмияларни йўқотувчи дорилар

Атропин. Фармакодинамикаси. Атропин синус ва атриовентрикуляр тугунларидаги Мхолинергик қурилмаларни фалажлаб, юракка адашган асаб толаси таъсирини сусайтиради ва брадиаритмияни камайтиради. Брадиаритмияни йўқотиш учун атропинни оғиз қуриши, аккомодация ва енгил парез чақирадиган миқдорлари ишлатилади.

Фармакокинетикаси. Дори парентерал ёки овқатдан олдин ичишга берилади. Яхши сўрилади. Атропин қон оқсиллари билан 50% гача боғланади, тарқалиш ҳажми 3 л/кг атрофида бўлади. Атропин тўқималар, айниқса мия тўқимасига ҳам яхши ўтади.

Венага юборилганда 2 босқичда, биринчи босқич, яъни «тез» ярим чиқиб кетиш даври 2 соатга тенг. Бу вақт ичида юборилган миқдор 80% сийдик билан чиқиб кетади. 2босқичда дорининг қолган қисми 13—16 соатда ярим чиқиб кетади.

Атропин жигарда биотрансформацияга учрайди. 30% га яқини ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Қуйидаги аралашмалар кўринишида: клофелин билан Гис тутамида ўтказувчанликни бузиши мумкин; юрак гликозидлари билан экстрасистолиялар чақириши; фторотан билан бўлмачалар тахикардиясини чақириши; ниаламид билан — тахикардия ва аритмиялар; хинидин ва дизопирамид билан эса холин тизилмасини фалажлаш қуввати ортади; наркоз чақирувчи моддалар билан — наркоз уйқусини узайтириши ва чуқурлаштириши мумкин; адреномиметиклар, барбитуратлар, ганглияларни фалажловчи ва гистаминга қарши дорилар билан уларнинг таъсир кучи ва давомийлигини узайтиради.

Салбий таъсирлари. Оғиз қуриши. Юрак уришлар сонининт ортиши (тахикардия), кўз ички босими ошиши, мидриаз (кўз қорачиғининг кенгайиши), аккомодаЦия фалажи; ичаклар ҳаракатининг секинлашуви, ич қотиши; қовуқ тонусининг сусайиши; ошқозон ширасининг камайиши, тери орқали иссиқлик чиқишининг камайи[1И]; катта миқдорларда қўзғалиш, тиришиш, галлюцинациялар, нафасни фалажлайди.

Ишлатилиши. Синус брадиаритмиясида, атриовен[т]Рикуляр блокада, юрак гликозидларидан заҳарланган[1] тавсия этилади. **Адреналин. Фармакодинамикаси.** Синус ва атриовен

Ишлатилиши. Камданкам ҳолларда атриовентрикуляр блокада, МорганьиАдамСтокс хуружларида ишлатилади, бироқ миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжини ошириб юборади. Юрак уришлар сони ҳаддан ташқари секинлашганда ёки юрак уришдан тўхтаганда адреналин венага секинлик билан ёки юракка юборилади.

Глюкагон. Фармакодинамикаси. Ошқозон ости безидан чиқадиган гормон бўлиб, юрак ўтказувчи тизилмасидаги глюкагонга сезувчан махсус қурилмаларни қитиқлайди.

Фармакокинетикаси. Болюс ёки томчилаб венага юборилади. Жигар ва бошқа тўқималарда тезлик билан зарарсизлантирилади. Самараси 20—130 дақиқа давом этади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 3—6 дақиқага тенг.

Салбий таъсирлари. Кўнгил айниши, қайт қилиш. Коронар қон айланиши ёмонлашуви, гипертония хуружлари, узоқ ишлатилганда — гипергликемия, гипокалиемия, тўхтатилгач эса — гипогликемия чақириши мумкин.

Ишлатилиши. Юракда қон димланиши ва брадикардия; фибрилляция ва тўлиқ блок давридаги юрак етиш мовчилиги: ўткир юрак етишмовчилиги, юрак карахтли ги; адренолитиклар ва кальций каналлари блокаторлари дан заҳарланишда тавсия этилади.

X боб. СИЙДИК ВА ТУЗ ҲАЙДОВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

Сийдик ва туз ҳайдовчи дори моддалари юрак қо: томирлари, буйрак, жигар ва бошқа сабаблардан либ чиққан шишларни ва заҳарланишни ҳамда хафақс касаллигини даволашда ва кўзнинг ички босими oinrai да кенг қўлланилади.

Сийдик ҳайдовчи дорилар сув ва тузларнинг < низмга тушишига нисбатан чиқишини кўпайтирадиган кимёвий моддалар ёки ўсимликлардан тайёрлана; дори воситаЛари ҳисобланади.

Булар тёзлиги ва давомийлигига қараб, бир неча гуруҳларга бўлинади.

1. Тез таъсир қилувчиларга фуросемид, лазикс, фурантрил, этакринат кислота, урегит, буметамид (буфенокс), пиретонид (ареликс), торасмид (унат), сорбит, мочевина.

Булар организмга киритилгач бир неча дақиқадан кейин самараси бошланади ва таъсири 2 соатдан 8 соатгача давом этади, фуросемидники эса 24 соатгача давом этади.

2. Уртача тезликда ва узоқ таъсир қилувчилар: гидрохлортиазид (гипотиазид, дихлортиазид), циклокетиазид, мефрузид, индапамид (арифон), ксипамид (аквафор), клопамид (бринальдикс), метазолон, оксодомин (гигротон, хлорталидон), амилорид, мидамер, триамтерен, анетозоламид (диакарб), дихлорфенамид (даранид). Триамтерен самараси 15—30 дақиқа, метазолон 1 соат, индапамид 1,5 соат, оксодолин 3 кундан кейин, қолганларининг таъсири 1—4 соатдан кейин бошланади ва 9 соатдан 12 соатгача давом этади.

3. Секин ва узоқ таъсир қилувчилар: спиронолактон (верошпирон, альдактон), калий конкреонат (солдактел). Самараси 2—5 кундан кейин бошланади, 5—7 кунгача давом этади.

Сийдик ҳайдовчи кучи уларнинг натрийнинг қайта сўрилиши даражасига қараб белгиланади ва булар қуйидаги турларга бўлинади:

1. Кучли (фуросемид, этакрин кислота, буметанид, пиретамид, торасемид, маннит, сорбит, мочевина, клопамид), булар натрий реабсорбциясини 10—25% га камайтиради.

2. Уртача сийдик ҳайдаш кучига эга бўлган препаратлар (гидрохлортиазид, циклометиазид, мефрузид, метазолан, ксипамид, индапамид, аксодолин), булар натрий реабсорбциясини 5—10% га камайтиради.

3. Кучсиз сийдик ҳайдовчилар — булар натрий реабсорбциясини 3% гача камайтиради (спиронолактон, калий канреонат, амилорид, триамтерен, ацетозоламид, Дихлорфенамид).

Булар ишлатилганда қоннинг кислотаишқор кўрсаткичларининг ўзгариши ва уни назорат қилиш катта амалий аҳамиятга эга. Сийдик ҳайдовчилар қоннинг ^{6}У кўрсаткичи таъсирига қараб қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1 Кучли метаболитик ацидоз чақирувчилар (ацетазоламид, дихлорфенамид).

2. Уртача ацидоЗ чаҚИрувчИлар: аМилбриД, трйаМтерен, спиронолактон, канкреонат калий.

3. Кучсиз ацидоз чақирувчилар: ҳамма қолганлап$_{и}$ катта миқдорларда, узоқ вақт ишлатилганда.

Самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш 1. Лаборатория усуллари: сийдик билан электролитлар ажралиб чиқишини ва уларнинг қон зардобидаги миқдорини аниқлаш; сийдик кислота миқдорини қанд ва холестерин миқдорини аниқлаш.

2. Асбоблар ёрдамида. ЭКГ (Ттишининг манфий бўлиши ва QRST оралиғининг камайиши, яъни гипокалиемия белгиларининг пайдо бўлиши).

3. Клиник усуллар: суткалик сийдик миқдорини ўлчаш (бу кўрсаткич 2 мартадан ортмаслиги керак, акс ҳолда гиперкоагуляция хавфи ортади).

Тана оғирлигини ўлчаш (кунлик тана оғирлигининг камайиши 1 кг дан ошмаслиги керак); шишларнинг йўқолиши, ўпка шиши белгиларининг йўқолиши (ўткир чап қоринча етишмовчилигида).

Сийдик ҳайдовчи дорилар самараси пасайишининг сабаблари:

1. Гипонатриемия, сийдик ҳайдовчилар билан даволаш ёки буйракдан ташқари

натрийни йўқотиш натижасида кузатилади. Бу вақт ичилаётган суюқлик ҳажмини камайтириш, бемор овқатига ош тузи қўшиб бериш, сийдик ҳайдовчи дорилар беришда танаффус қилиш тавсия этилади.

2. Гипоальбуминемия, нефротик синдром натижасида, жигар касалликлари, дистрофия натижасида келиб чиқиши мумкин. Бу ҳолда дори миқдорини кўпайтириш ёки концентрланган альбумин қуйиш, осмотик сийдик ҳайдовчи дорилардан юбориш тавсия қилинади.

3. Альдостерон миқдорининг ошиши (гиперальдостеронизм) сийдик ҳайдовчи дорилар узоқ вақт ишлатилганда, глюко, минералокортикоидлар ишлатилганда ёки асосий хасталик (ўнг юрак етишмовчилиги, жигар циррози, хафақон касаллиги) натижаси бўлиши мум кин. Бу ҳолда бошқа сийдик ҳайдовчиларни аралашмада ишлатилади ёки калий хлорид, аспаркам, панангин тавсия этилади.

4. Уткир буйрак етишмовчилигининг буйрак і

чи. Бу ҳолатда сийдик ҳайдовчиларга сезувчанлик бузилади. Шу сабабли бундай ҳолларда экстракорпорал ультрафильтрация тавсия этилади.

Сийдик ҳайдовчи дори воситаларининг баъзи (макодинамик кўрсаткичлари 18жадвалда келтирилга

18 ж а д в а л

Сийдик ҳайдовчи дори моддаларининг фармакодинамик кўрсаткичлари

Дориларнинг номи	**Таъсирининг бошланиши**	**Таъсирнинг давомийлиги**	**Сув ва тузларни чиқариш қобилияти**				
			$_2$0	Na+	1 К+) С1 1		СОз
Дихлортиазид	2 соат	14 соат	+++	+++	+++	'+++	++
Диакарб (ацетозоламид)	2 соат	10 соат	++	++	+++	+	++++
Спиронолактон (алдак	48—72 соат	3 — 4 кун	++	++	+	: ++	+
тон, верошпирон)	48 с ва кўпроқ	3 — 4 кун	+++ +	++	• —	+•+	+
Промеран							
Фуросемид	30 дақиқа	6 соат	+++ +	+++	+++	++++	+
Этакрин кислота	30 дақиқа	8 соат	+++ +	+++	++	++++	+

Эслатма: + сони таъсир кучини кўрсатади;—таъсирга эга эмас; ± таъсири муҳим эмас.

Фармакодинамикаси. Қоннимг осйотйк боСиМийй кўпайтиради ва шишли тўқималардан суюқликнинг Қонга ўтишига ва оқаётган қон ҳажмининг кўпайишига олиб келади. Натижада қон оқиши ва коптокчаларнинг сийдик ажратиш фаоллиги кўпаяди, бундан ташқари, йретубуляр бўшлиқда $қо_н$ оқимининг ортиши Генли ҳалқасинйнг юқорига чиқиш қисмида хлор, натрийнинг сустлик билан қайта сўрилишини бузади, бунга қайтишfa қаршилик кўрсатадиган айланма тизилма ишининг йздан чиқиши сабаб бўлади.

Осмотик сийдик ҳайдовчилар (маннит, сорбит, мочевина)

Бу гуруҳ дориларпинг нефронда осмотик босимнинг ошириши каналчалар дистал қисмидаги нефрон ишини издан чиқаради, сув ва натрийнинг қайта сўрилиш вақтини узайтиради ва ажралиб чиқиши кўпаяди.

Бундан ташқари, оқаётган қон ҳажмининг ортиши юрак ўнг бўлмачаси ва жигардан махсус натрий уретик омилнинг чиқишини кучайтиради, бу омил проксимал каналчалардан

натрийнинг қайта сўрилишини бузади ва каналчаларнинг дистал қисмидан натрийнинг қайта сўрилишини фалажловчи қондаги альдостерон ажралиб чиқишини камайтиради.

Натижада булар суткалик сийдик миқдорини кучайтиради, қон босимини оқаётган қон ҳажмини ортиши ҳисобига оширади. Булардан кўпроқ маннит ишлатилади, қолганларининг самарадорлиги кам, бунинг устига мочевинани жигар касалликларида бериб бўлмайди.

Фармакокинетикаси. Асосан венага секинлик билан юборилади (томчилаб эмас). Маннит 10% тўқималарга ўтади, қолган қисми қонда қолади. Мочевина ва сорбит эса тўқималарга тезда ўтади. Мочевина секинлик билан биотрансформацияга учрайди, шу сабабли у тўқималардан суюқликнинг қонга ўтишга сабаб бўлади. Сорбит эса, тўқималардан бутунлай ва тез гликогенга айланади, бу унинг самарадорлигини камайтиради.

Қаттароқ ёшдаги болаларга нисбатан 3—4 ойлик болаларда маннит секинлик билан чиқарилганлиги сабабли, унинг қуритувчи таъсири кучлироқ ва давомлироқдир.

Салбий таъсирлари. Бош оғриши, кўнгил айниши, қайт қилиш, тери остига тушган жойда некроз, билирубин ва дори воситаларининг гематоэнцефалитик тўсиқдан ўтишини оширганлиги сабабли болаларда билирубин энцефалопатияси ва қон қуйилиши мумкин;

Ишлатилиши. Мия тўқимаси шишининг олдини олиш ва даволаш учун. Мия тўқимаси шиши жароҳат, мия пардаси ёки тўқималарининг яллиғланиши натижасида келиб чиққан бўлса, осмодиуретиклар юборилмайди.

Чақалоқлардаги мия тўқима шишида тавсия этилмайди, буларда гистогематик тўсиқнинг ўтказувчанлиги юқори бўлиши сабабли мия шиши кучайиши мумкин.

1. Бензин, керосин, скипидар ва формалинлардан заҳарланганда, ўпка шишида, юрак етишмовчилигида келиб чиққан мия тўқимаси шишида буларни бериб бўлмайди, бу ҳолатларда улар юрак зўриқишини кучайтиради.

2. Ҳалқум шиши, глаукома, дорилар билан барбитуратлар, салицилатлар, сульфаниламидлар, ПАСК, борат кислотаси ва бошқалар. ҳамда гемолиз чақирувчи заҳарлар (антифриз, ацетат ва оксалат кислоталари)дан зарарланганда ишлатилади.

Юқоридаги моддалардан заҳарланганда буларнн беморга юбориш маннит сийдик муҳитини ишқор томонга буриши ҳисобига уларнинг парчаланишини тезлаштиради, иккинчидан, оқсиллар ва гемоглобиннинг чўкмага тушишининг олдини олади. Шу сабабли каналчалар тиқилиб қолишининг олдини олади.

3. Остеомиелит, перитонит, сепсис, куйишда ва карахтликда бу дорилар заҳарнинг чиқиб кетишини яхшилаб, қон босимининг ортишига олиб келади. Уткир буйрак етишмовчилигининг бошланғич даврида ҳали буйрак иши бузилмасдан олдин осмодиуретиклар юбориш мумкин.

4. Соатига тана сатҳи $м^2$ ҳисобига 50 мл сийдик ажралса, даволаш самарали саналади.

Генле ҳалқасига таъсир қилувчи сийдик ҳайдовчилар.

Бу гуруҳга фуросемид, этакрин кислота, буметамид, пиретанит ва торасемидлар киради.

Фармакодинамикаси. Бу гуруҳдаги дориларнинг сийдик хайдовчи таъсири улар бирламчи сийдик таркибига тушгач, яъни проксимал каналчаларда секрецияга учрагач юз беради. Чақалоқ ва кичик ёшдаги болаларда нефрон яхши тараққий қилмаганлиги туфайли уларнинг таъсири катта ёшдаги болаларга ва катталарга қараганда секинроқ бошланади. Булар томирлар эндотелийсида Ь, $Е_2$ простагландинлар синтезини кучайтириб, коптокчалар қон томирларини кенгайтириб чўзади ва сийдик

Ҳосил булишйни кучайтиради. Бундан ташқари, булап енле ҳалқасининг юқорига кўтариладиган қисми эпи телийларидаги сульфгидрил ферментларини фалажлаш йўли билан фосфориллаш ва гликолизни бузади, бу навбатида натрий, хлор ва калийнинг қайта фаол сурилишини сусайтиради. Генли ҳалқасининг шу қисмида булар магний ионларининг фаол қайта сўрилишини 6vзиб, унинг сийдик билан ажралиб чиқишини оширади Қон зардобида магний ионларининг камайиши паратгармон чикишини сусайтиради, бу эса кальций ионларининг қайта сўрилишини камайтиради.

Булар карбоангидраза ва электронейтрал помпа йшинй фалажлаш йўли билан

организмдан тузлар ва сувнинг чиқишини кучайтиради. Электронейтрал помпа насоси Генли ҳалқасининг юқорига кўтарилувчи қисмидаги апикал мембранада органик ва ноорганик кислоталарни натрий, калий ва хлор ионларига алмаштиришни назорат қилиб туради.

Этакрин кислота эса сийдик тўпловчи найчаларда антидиуретик гормон билан рецептор учун рақобат қилади.

Фармакологик таъсирлари: сийдикни кўпайтиради; веналар таранглигини камайтириб юракка зўриқишни камайтиради; буйрак қон айланишини ва коптокчалар фильтрациясини кўпайтиради; сийдик билан магнийнинг чиқишини, бу эса ўз навбатида кальцийнинг чиқишини кучайтиради.

Фармакокинетикаси. Дорилар венага, мушакка юборилади ёки наҳорга ичилади. Ошқозоничакдан яхши сўрилади, биологик ўзлаштирилиши 60—70% га тенг, 95% қон оқсиллари билан бирикади.

Жигарда глюкурон кислота қолдиғи билан бирикиш йўли билан биотрансформацияга учрайди. Булар буйраклар орқали фильтрланиш ва қайта сўрилиш (75%) билан, қисман жигар орқали ўт (сафро) билан ажралиб чиқади.

Буйракнинг ўткир ва сурункали етишмовчилигида буларнинг сийдик билан ажралиши камаяди, бироқ ичаклар орқали ажрала бошлайди. Қондан ярим чиқиш даври 30 дақиқадан 90 дақиқагача бўлади. Суткасиг; 1 ёки 2 марта берилади.

Узаро таъсири. Бу препаратларни бошқа сийдо ҳайдовчилар билан қўшиб бериш мумкин. Масалан, q росемид каби бошқа дорилар билан қўшиб чиқар! дори шакллари бор. Уларни қон босимини туширув дорилар ва юракқон томирлари етишмовчилигини даволовчи дори гуруҳлари билан қўшиб берилади.

Уларни ото ва нефротоксик антибиотиклар (салбий таъсири) ҳамда ностероид яллиғланишга қарши дорилар (фармакодинамик антагонизм) билан бериб бўлмайди.

Билвосита қон ивишини сусайтирувчилар, клофибрат ва бошқалар бирга ишлатилганда сийдик ҳайдовчиларни қон оқсили билан боғдан сиқиб чиқариш натижасида уларнинг самараси ортиши мумкин.

Салбий таъсирлари. 1. Қон босимининг тушиб кетиши (гипотония). 2. Қуритувчи таъсири ҳисобига қон ивишини кучайтириши мумкин. 3. Гипонатриемия, асаб тизими иши бузилиши, кўнгил айниш, қайт қилиш, ич кетиши, ҳолсизланишга сабаб бўлади. 4. Гипокалиемия белгилари (ҳолсизланиш, иштаҳа йўқолиши, ич кетиши, юрак фаолиятининг бузилиши, яъни ЭҚГ да QRST оралиғининг кенгайиши, ST нинг изочизиқдан пастга тушиши, Ттиши инверсияси) намоён бўлади. 5. Гипомагниемия ва гипокалиемия қуйидаги симптомлар (юрак соҳасида оғриқ, талвасалар, юрак ритмининг бузилиши, қон ивишининг бузилиши, урова холелитиаз) *би*лан намоён бўлади. Бу белгил?рни йўқотиш учун бир вақтда гидрохлортиазид қўшиб ишлатиш керак. 6. Хлор етишмаслигидан келиб чиқадиган алкалоз гипохлоремик сийдик ҳайдовчи дориларни узоқ муддат ишлатилганда келиб чиқиши мумкин, чунки унинг келиб чиқиш сабабларидан бири булар томонидан карбоангидраза ферментининг фалажланишидир. Гипохлоремик алкалозни камайтириш мақсадида аммоний хлорид ва калий хлорид тавсия этилади, кейингиси афзалроқ, чунки у калий етишмаслигини ҳам йўқотади. 7. Сийдик кислотасининг ортиб кетиши (гиперурекемия) каналчаларда сийдик кислотаси синтезининг бузилишидан келиб чиқади. Сийдик кислотасининг қондаги миқдори 6,8 мг/100 мл ёки 7,5 мг/100 мл (аёл ва эркакларда) ортиб кетса, сийдик кислотасини камайтирадиган дорилар тавсия Қилинади. 8. Генли ҳалқасига таъсир қилувчи сийдик Ҳайдовчилар инсулин ишлаб чиқаришни камайтириб, сийдикда ва қонда қанд миқдорини кўпайтириб юбориши мумкин. 9. Фуросемидга боғланиб қолган буйрак уни узоқ ишлатиш оқибатидир. 10. Ототоксиклик. Сийwк хайдовчиларни бошқа ототоксик дорилар билан қўшиб ишлатилганда беморда отит, менингит, буйрак ишмовчилиги каби белгилар юзага келади. Ишлатилиши. Генли ҳалкасига таъсир қилувчи сийдик ҳайдовчилар ўткир ва турғун (рефрактер) юрак қон томирлари етишмовчилигида ишлатилади.

Сурункали етишмовчиликда узоқ таъсир қилувчилардан пиретанид ва торосемидлар қўл келади.

Бу гуруҳдаги сийдик ҳайдовчилар хафақон хуружларида ҳам венага юборилади

(фуросемид ёки этакрин кислотаси).

Упка ва мия шишида булар энг яхши самара берадиган дорилар ҳисобланади. Мия шишида қонда антидиуретик гормон миқдори ортиб кетади, шу сабабли бу ҳолда бу гормон антагонисти этакрин кислотаси тавсия этилади, чунки бу препарат шу гормонни сезувчи қурилмаларни эгаллаб олади.

Бу гуруҳдаги дорилар ўткир ва сурункали буйрак етишмовчилигида яхши самара беради. Нефротик ва нефротик гломерулонефритларда гипоальбуминемия ҳисобига буларнинг таъсири сусаяди, шу сабабли бундай ҳолларда уларни катта миқдорларда юборилади.

Коптокчалар фильтрацияси анча сусайган шароитда ҳам уларнинг сийдик ҳайдовчи самараси сақланган бўлади. Бу диализ ёрдамида чиқиб кетмайдиган заҳарлардан заҳарланганда кузатилади.

Булар эссенциал ёки витамин Д етишмаслигидан келиб чиққан гиперкальциемияларда тавсия этилади. Булардан этакрин кислотаси сульфаниламид кислота кимёвий тузилишига эга бўлмаганлиги сабабли, сульфаниламидларга ўхшаш дориларга (масалан, антидиабетик, инфекцияда ишлатиладиган сульфаниламидлар) сезувчи бўлган беморларга яхши кор қилади.

Тиазидлар гурухи. Буларга гидрохлортиазид, циклометиазид, мефрузид, индапамид, клопамид, метазолон, оксодолинлар киради.

Фармакодинамикаси. Булар проксимал каналчалар ҳужайралари томонидан нефронга фаол ажралиб чиқади ва у ерда натрийнинг фаол ва хлор ионларининг пассив реабсорбциясини камайтиради. Бундан ташқари, улар карбоангидраза фаоллигини озроқ сусайтиради, бу ерда улар натрий ионларини фаол қайта сўрилишини сусайтиради.

Сийдик таркибида натрий миқдорининг ортиши натрийни йиғувчи найчаларда қайтиш механизмини фаоллаштиради ва ка$_{л}$ийнинг тез чиқарилишини таъминлаиди.

Тиазидлар буйрак каналчаларида қайта сўрилишни штиради ва кальцийнинг қондаги миқдорини оширади, сийдикдаги кальций миқдорини камайтиради, бу ўз навбатида паратгормон чиқииини фалажлайди. Бу эса Генли ҳалқасида магний иошарининг фаол қайта сўрилишини камайтиради, бу магвшнинг сийдик билан ажралиб чиқишини кўпайтиради, 5у ҳол айниқса узоқ ишлатилганда кузатилади.

Фармакологик таъсири. Сийдикш кўпайтиради; коптокчаларда қон айланишини ва сийдик ҳосил бўлишини бироз камайтиради; сийдикэилан кальций ажралиб чиқишини камайтиради, бу аа ўз навбатида магнийнинг сийдик билан чиқишини купайтиради.

Фармакокинетикаси. Тиазидлф овқатдан илгари ичишга тавсия этилади, яхши сўшлади, биологик ўз лаштирилиши 60—80% га тенг. Булар тўқималарга яхши киради, айниқса индамин вг оксолидонда бу кўраткич кучли. Гидрохлортиазид, ц:клометиазид ва мефрузиднинг ярим чиқиб кетиш дари 6—10 с га тенг.

Булар 1—2 марта берилади. Қолгаг тиазидларнинг ярим чиқиб кетиш ва таъсир кўрсатиш луддати узокроқ. Бу лар амалий жиҳатдан биотрансффмацияга учрамайди, буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Уткир ва сурункали буйрак етишмовчидагида тиазидларнинг ярим чиқиш даври ва таъсир самграси камаяди.

Узаро таъсири. Тиазидлар боиқа сийдик ҳайдовчи дорилар билан қўшиб берилса, ;ларнинг сийдик ҳайдаш фаоллиги ортади. Буларни кглий хлорид ва калий чиқишини камайтирувчилар билан бирга берилса, калий миқдорининг камайиш хавфиэзаяди. Бундай тайёр дори шакллари триампур (гидрослортиазид ва калий чиқишини камайтирувчи сийдик гайдовчи модда тутувчи триамтерен ва амилоридлар) С1қлайди. Буларни ишлатишда тиазидлар беришдан 23 соат олдин калий сақловчилар бериш ва кейин тшзидларни тайинлаш мақсадга мувофиқдир. Қон томирларни кенгайтирувчи дорилар билан қўшиб хафақон ка:аллигини даволашда тавсия этилади.

Бироқ тиазидлар юрак гликозилари билан заҳарланиш белгиларини оширади; улар шюкокортикоидлар ва қандни камайтирувчи дорилар чашрадиган қондаги калий миқдорининг камайиб кетишши кучайтиради; антидеполяризация чақирувчи миорелгксантлар ва барбитуратлар таъсирини кучайтиради, аютилсалицилат кислотадан

заҳарланишни кучайтиради (аспириннинг сийдик билан чиқиб кетишини камайтириии натижасида).

Салбий таъсирлари. 1. Гипокшиемия кўпроқ учрайДи. Қондаги калий миқдорини текшириб туриш керак. Бу салбий таъсирнинг олдини *оши* учун тиазидларни танаффус қилиш йўли билан ишлатиш, калий ва калий сақловчилар билан қўшиб ишлатиш, овқат билан киритилаётган натрий миқдорини чегаралаш, калийга бой овқат моддалари (майиз, туршак, баргак ва бошқалар) истеъмол қилиш тавсия қилинади. Тиазидлар киритиш тўхтатилгач 4—6 суткадан кейин калий миқдори нормаллашади. 2. Гиперлипидемия. 3. Гиперкальциемия. 4. Гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, глюкозага сезувчанликнинг сусайиши, гипохолеремик алкалоз, гипотония ҳам учрайди.

Ишлатилиши. 1. Сурункали юрак етишмовчилиги. Креатинин миқдори 30 мл/дақ дан камайганда тиазидлар ўрнига Генли ҳалқасига таъсир қилувчи сийдик ҳайдовчиларга ўтиш керак. 2. Эссенциал ва симптоматик хафақон касаллигида кўпроқ индапамид тавсия этилади, қолганлари кам ишлатилади. Индапамид кальцийни блокловчиларга ўхшаб қон томирларида тўпланиб қон томирларини кенгайтиради, бундан ташқари, қоннинг ёпишқоқлик хусусиятини камайтиради ва юрак қоринчаларининг кенгайишини қайтаради. Метаболитик ўзгаришларни кам чақиради. Беморлар дорини яхши кўтара оладилар. 3. Оксалат тузлари (тошлар) ҳосил бўлади.

4. Йиғувчи найчаларни антидиуретик гормонга сезувчанлигининг ортиши қандсиз диабет келтириб чиқаради.

5. Шишлар келтириб чиқариши мумкин.

Тиазидларга ксипамид ҳам киради, таъсир механизми бошқа тиазидлардан фарқ қилади, яъни каналчалар дистал қисмида жойлашган перитубуляр қисмига таъсир қилади. У буйрак қон айланишига ва фильтрацияга таъсир қилмайди. У терминал буйрак етишмовчилигида ҳам ўз фаоллигини сақлаб қолади.

Фармакокинетикаси. Қсипамид эрталаб овқатдан кейин, таблеткани бутунича кўп миқдорда суюқлик билан ичилади. Дори яхши сўрилади. Биологик ўзлаштирилиши 73% га яқин. Қондаги юқори миқдори ичилгандан 1 соат кейин кузатилади, 99—100% оқсил билан боғланади.

Дори қисман жигарда глюкуронланиш билан биотрансформацияга учрайди. Буйраклар билан ўзгармаган (40% га яқин) ва метаболит кўринишида чиқиб кетади. Ярим чиқиб кетиш вақти 7 соат, буйрак етишмовчилиги бор беморларда бу вақт 9 соатгача чўзилиши мумкин, жигар циррозида эса бу кўрсаткич ўзгармайди.

Узаро таъсири. Гипотензив дорилар таъсирини кучайтиради. Қон босимини камайтириш ва сийдик миқдорини кўпайтирувчи таъсири ностероид яллиғланишга

қарши дорилар билан ишлатилганда (индометацин) камаяди. Қалий ва магний дефицити бўлганда юрак гликозидларининг салбий таъсирини кучайтиради, айниқса глюкокортикоидлар, фуросемид, сургилар, литий, карбеноксолон ва бошқалар.

Ишлатилиши. Хафақон касаллиги ва юрак етишмовчилигида, буйрак касалликлари ва жигар циррозида тавсия қилинади.

4. Қалийни сақлаб қолувчи сийдик ҳайдовчилар. Триамтерин ва амилорид.

Фармакодинамикаси. Булар альдостероннинг рақобат. сиз антагонистлари бўлиб, дистал каналчалар апикал мембранаси эпителийларида натрий ва калийнинг пассив транспортини фалажлайди.

фармакологик таъсири. Сийдик билан калийнинг чиқиб кетишини камайтиради ва оз миқдорда сийдик ажралишини кўпайтиради.

Фармакокинетикаси. Овқатдан кейин ичишга берилади. Яхши сўрилади, триамтереннинг биологик ўзлаштирилиши 50—70% ва амилоридники —90%. Дорининг қарийб 80% қон оқсили билан боғланади.

Триамтерен 90%, амилорид камроқ даражада биотрансформацияга учрайди. Триамтерен кўпроқ ўзгарган ҳолда жигар орқали чиқарилади, шу сабабли уни жигар касалликларида тавсия этилмайди. Амилорид ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилади, шу сабабли уни буйрак етишмовчилигида ишлатилмайди. Қондан ярим чиқиб

кетиш вақти триамтерен учун 1,5— 2,5 соат, амилорид учун эса 24 с. Шу сабабли сутка давомида булар 1 ёки 2 марта берилади.

Узаро таъсири. Бошқа сийдик ҳайдовчилар (бошқа гуруҳларга қаранг), калий билан бирга тавсия этиш хавфли.

Салбий таъсирлари. Калий миқдорининг ортиб кетиши (гиперкалиемия) ва метаболитик ацидоз кўпроқ буйрак етишмовчилиги бор беморларда ривожланади.

Фолат кислотаси етишмовчилиги белгилари келиб чиқиши мумкин, чунки триамтерен птеридинларга кириб, кимёвий тузилиши жиҳатидан фолат кислотасига ўхшаганлиги учун птеридин ва фолат кислотаси фолат кислотасини фолиен кислотасига айлантиришда иштирок этадиган фолатредуктаза ферменти учун рақобатдошлик қилади.

Ишлатилиши. Буларни кўпроқ бошқа сийдик ҳайдовчиларга қўшиб гипокалиемия ва метаболйтик алкалознинг олдини олиш мақсадида ишлатилади.

Спиронолактон ва калий конкреонат

Фармакодинамикаси. Булар киритилгандан 1—2

соат вақт ўтгач, нефроннинг дистал қисмидаги Na+, K^+ АТФазани фалажлайди, бу эса ўз навбатида калийнинг нефронга чиқишини камайтиради, бу калийнинг сийдик билан чиқиб кетишини камайтиради. Кейинча лик булар альдостерон фаоллигига боғлиқ пермеазалар фаоллигини фалажлайди. Бу фермент каналчаларнинг дистал қисмида натрийнинг қайта сўрилишини таъминлайди. Булар альдостерон антагонисти бўлиб, фақат гиперальдостеронизм ҳолатларида таъсир қилади. Бу лар қон томирлар деворига натрий киришини сусайтириб, қон деворларини торайтирувчи моддаларга сезув чанликни сусайтиради.

Булар альдостерон билан рақобат қилиб, юракда фибробластларнинг фаоллашувига қаршилик кўрсатади, бу ўз навбатида коллаген ҳосил бўлишини камайтиради, бу эса коллаген матрикси ривожланишини камайтиради ва миокардда интерстициал фиброзни камайтиради, буларнинг ҳаммаси сурункали юрак етишмовчилигининг кучайиши секинлашувига олиб келади.

Фармакологик самараси. Сийдик билан калий чиқиб кетишини камайтиради. Сийдикни оз миқдорда кўпайтиради. Юракка зўриқишни (постнагрузкани) камайтиради.

Фармакокинетикаси. Қалий конкреонат венага, спиронолактон эса овқатдан кейин ичишга берилади. Спиронолактон 90% гача сўрилсада, жигардан ўтаётганда бирламчи биотрансформацияга учраганлиги сабабли унинг биологик ўзлаштирилиши кенг даражада индивидуалликка эга ва 30% дан 70 %га теиг. Қон оқсиллари билан 90% фоизгача бирикади. Уларнинг тарқалиш хажми кичик—0,05 л/кг га тенг. Спиронолактон жигарда бир неча фаол метаболитларга парчаланади, улардан энг фаоли конкренон спиронолактоннинг 70% фаоллигига эга. Спиронолактоннинг 50% сийдик, 50% эса сафро (ўт) суюқлиги билан метаболитлар кўринишида чиқиб кетади. Калий конкреонат ва спиронолактон метаболити конкренон асосан 75% буйраклар орқали чиқиб кетади, шунинг учун *хам* буйрак етишмовчилигида улар тўпланиб қолиб, калий миқдорининг ортиб кетишига олиб келиши мумкин.

Спиронолактон ва калий конкреонатиинг ярим чиқнб кетиш вақти 10 соатдан 35 соатга тенг. Сутка давомида булар 3—4 марта ичиладн.

Узаро таъсири. Бошқа сийдик ҳайдовчи дорилар ва ISO юрак гликозидлари билан қўшиб ишлатилади. Тайёр ҳолдаги дори шакллари — лазилактон бор. Калий дорилари билан қўшиб ишлатиш ман этилади.

Салбий таъсирлари. Буйрак етишмовчилиги бор беморларда гиперкалиемия ва метаболитик ацидоз кузатилиши мумкин. Эркакларда — гинекомастия, эркаклик қувватининг пасайиши; аёлларда — вирилизация, ҳайз кўришнинг бузилиши; камроқ умумий холсизланиш, қайт қилиш, гипонатриемия, терида тошмалар, холестаз, тромбоцитопения учрайди.

Ишлатилиши. Бирламчи гиперальдостеронизм (Крон касаллиги), сурункали юрак етишмовчилиги, жигар циррози, нефротик синдром, хафақон касаллиги бошқа сийдик ҳайдовчи дориларни узоқ вақт ишлатишдан кейин келиб чиққан иккиламчи

гиперальдостеронизмда ишлатилади.

5. Карбоангидраза ингибиторлари, буларга ацетазоламид ва дихлорфенамидлар киради.

Фармакодинамикаси. Булар проксимал каналчалар эпителийсида CO_2 ва H_2O дан HCO_3 кислота ҳосил бўлишини бошқарадиган карбоангидраза ферменти фаоллигини сусайтиради. Бунинг натижасида CO_2 дан H+ ионларининг ҳосил бўлишини камайтиради. Водород ионларининг каналчаларда натрийга алмашинуви бузилади, бу эса ўз навбатида натрийнинг қайта сўрилишини камайтиради, булар бикарбонатлар ажралиб чиқиши ва гиперхлоремик ацидоз кўринишида кечади. Қоннинг ишқор заҳираси дори бериш тўхтатилгач 1—2 кундан кейин нормаллашади. Қарбоангидраза ингибиторлари чақирган метаболик ацидозда компенсатор тарзда CO_2 ўпка орқали чиқа бошлайди, шу сабабли бу дорилар орир нафас етишмовчилигида, оғир уремияда, диабетда ва ичак инфекцияларида берилмайди.

Карбоангидраза ингибиторлари кучсиз натрийуретиклар бўлганлиги сабабли, проксимал каналчаларда қайта сўрилиб улгурмаган натрий Генли ҳалқасида сўрилади ва дистал каналчаларда калийга алмашинади, Шу сабабли улар калийурезга сабаб бўлади.

Амалиёт нуқтаи назаридан уларнинг бошқа тузилмаларда карбоангидразани фалажлаши катта аҳамият касб этади. Улар бош мия қоринчаларида, томирларда карбоангидразани фалажлаши сабабли орқа мия суюқлиги ва кўз тўр пардасида цилиар танадан кўз ичи суюқлигининг чикишини камайтиради, мия ненронларида натрий ва сув миқдорини камайтиради.

Фармакологик самараси. Кўз ички ва орқа мия босимини пасайтиради, бош мия нейронлари қўзғалувчанлигини оширади; калийнинг сийдик билан чиқишини кўпайтиради, — сийдик ажралиб чиқишини бироз кўпайтиради. **Фармакокинетикаси.** Булар ичишга берилади ва яхши сўрилади. Қондаги энг юқори миқдори 2 соатдан кейин пайдо бўлади. Юборилган дорининг 90% қон оқсиллари билан боғланади. Ярим чиқиш вақти 3 соатга тенг. Дори суткада бир марта, яхшиси кун оралаб, бикарбонатга қўшиб берилгани маъқул бўлади.

Узаро таъсири. Тиазидлар билан бирга берилганда сийдик хайдаш самараси кўпаяди, бироқ гипокалиемия хавфи юқори бўлади.

Қалий сақловчи диуретиклар билан қўшиб берилганда оғир ацидоз юз беради, шу сабабли улар бирга ишлатилмайди.

Сийдик муҳитининг ишқорий томонга бурилганлиги сабабли, кучсиз ишқор характеридаги дорилар (хинидин ва эфедрин) нинг чиқиб кетиши камаяди; аксинча, кучсиз кислота муҳитли салицилатлар, барбитуратлар чиқиши тезлашади; аминогликозидлар, макролидлар, линкозаминлар ва сульфаниламидларнинг сийдик йўлларида микробга қарши таъсирини кучайтиради.

Булар калий тузлари билан бирга ишлатилганда уларнинг самараси ортади.

Салбий таъсирлари. Гипокалиемия, гиперхлоремик ацидоз, остеопороз, гиперкальциурия, сийдик йўлларида кальций тузларидан ҳосил бўлган тошларнинг кўпайиши (цитратлар чиқишининг камайиши ҳисобига); ошқозонда НС1 чиқишини камайтиради, бу самараси дори бериш тўхтатилгач 3—5 кун давом этади, бунда ошқозон ширасининг протеолитик фаоллиги 20% гача камаяди; катта миқдорларда диспепсия, парестезия, мушакларнинг ҳолсизланиши, уйқучанлик, камданкам аллергик жараёнлар тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз чақиради.

Ишлатилиши. 1. Секинлик билан ривожланаётган энцефалопатия. 2. Глаукома. 3. Кичик эпилепсия. 4. Упка, юрак етишмовчилигидан келиб чиққан шишларда. Бу холда улар қонда гидрокарбонат анионлари ҳосил бўлишини камайтириб, нафас маркази қўзғалувчанлигини камайтиради. 5. Уткир тоғ, кессон касаллиги,

XI боб. ОСМОТИК ГОМЕОСТАЗ, КИСЛОТАИШҚОР МУВОЗАНАТИНИ ТУҒРИЛОВЧИ ВА ПАРЕНТЕРАЛ ОВҚАТЛАНТИРИШ УЧУН ИШЛАТИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИҚ ВА ФАРМАКОЛОГИҚ ТАВСИФИ

Турли касалликлар ва синдромлар, айниқса ёш болаларда қайт қилиш, ич кетиш, ҳароратнинг кўтарилиши, организмда осмотик гомеостаз ва кислота ишқор муҳитининг бузилиши билан кечади. Бу бузилишларни ўз вақтида даволаш бемор аҳволини яхшилайди ҳамда тезда тузалиб кетишига имкон беради. Сув йўқотиш натижасида келиб чиқадиган сувсизланишда сув йўқотиш туз йўқотишдан устун бўлади. Масалан, тана ҳарорати юқори бўлганда (тери сатҳидан ва ўпка орқали сувнинг буғланиши йўли билан) туз йўқотиш натижасида келиб чиқадиган сувсизланишда тана сувга нисбатан кўпроқ тузни йўқотади (масалан, қайт қилиш натижасида келиб чиқадиган сувсизланиш). Изотоник сувсизланишда эса организм тенг миқдорда сув ҳамда туз йўқотади (19жадвал).

Сувэлектролит алмашинуви бузилишини даволашдан олдин унинг қайси кўринишда эканлигини ва унинг бузилиш даражасини аниқлаш керак. Компенсацияланган кўринишида — суюқлик ва тузларни ичишга тавсия этилса, декомпенсацияланган кўринишида юборилиши керак бўлган суюқлик миқдорини формула ёрдамида топиш керак бўлади.

Изотоник ва туз етишмовчилигидан келиб чиққан сувсизликка гематокрит кўрсаткичини кўзда тутиб юборилиши керак бўлган суюқлик миқдори Рачев формуласи ёрдамида топилади.

19ж а д в а л

Сувсизланишнинг клиник ва лаборатория белгилари

Сувсизлик белгилари	Сув йўқотишдан келиб чиққан сувсизланиш	Туз йўқотишдан келиб чиққан сувсизланиш	Изотоник сувсизланиш
МНС нинг ҳолати	Дўзғалучанлик, бесарапжомлик, кучли сувсираш	Кома, тутданоқ тутиши	Бўшашиш, уйқусираш
Тана ҳарорати	Юдори	Меъёрга яқян ёки пасайяб кетнши мумкин	Субфебрил
Тери	Эластиклиги сақланган, иссиқ	Совуқ, кўкарганлик белгмлари, тери бўшашгаи	Совуқ, куруқ
Шиллиқ пардалар	Дуриб кетган	Шиллиқ билан қопланган	Дуруқ
Нафас Ошқозоничак йўллари	Нафас олиш кучайган; баъзан тўхтаб қолади. Тезтез ич кетади, баъзан қайт қилиш кузатилади	Нафас олиш секин, ўпкада ҳўл хириллашлар бўлади Кофега ўхшаш қайт қилиш, сувга ўхшаш суюқ ич кетиш, ичаклар ҳаракати фалажланган	Меъёрга яқин Иштаҳа йўқ, ахлатда шиллиқ бўлиши мумкин 1
Сийдикнинг солиштирма орирлиги Плазманинг осмотик босими Цонда натрий Умумий оқсил Эритроцитлар сони Гематокрит	Секинлик билан ортиб бора ди 10251035 + + Нн	Камаяди 1010 ва ундан ҳам пасаяди + + +	Меъёрга яқин ёки бироз юқори бўлади Н Н + + +

Эслатма: (+)кўпайган, (Н)нормада

Сув етишмовчилигидан келиб чиққан сувсизланишда суюқлик миқдори Зейферт формуласи бўйича топилади.

Тананинг сувсизланиши қон айланишининг декомпенсацияси билан кечаётган бўлса, сувтуз бузилишини даволаш учун оқаётган қон миқдорини кўпайтирувчи суюқликлар (қон

зардоби, 10% ли альбумин, реополиглюкин) ва микроциркуляцияни яхшиловчи моддалар (гемодез, полидез) ва 10% ли глюкоза эритмаси тавсия этилади.

Туз етишмовчилиги натижасида келиб чиққан сувсизланишда глюкоза ва тузли эритмалар, сув етишмовчилигидан келиб чиққан сувсизликда —5% ли глюкоза эритмаси қуйилади.

Инфузион даволаш самарадорлигини беморнинг тана оғирлигини тортиш, марказий вена қон босимини ва сийдикнинг йсмотик босимини ўлчаш билан назорат қилиб борилади.

Трансфузион моддалар ёрдамида қоннинг морфологик таркибига, қон айланиш динамикасига, қоннинг агрегат ҳолатига, сувтуз алмашинувига ва тананинг ички муҳити реакциясига таъсир қилиш мумкин.

Трансфузион моддалар ҳозирги функционал таснифга кўра 6 гуруҳга бўлинади:

1. Гемодинамик таъсирга эга қон ўрнини тўлдирувчилар (карахтликда гемодинамикани тўғрилаш учун

ишлатилади).

2. Заҳарсизлантирувчи моддалар. Турли заҳарланишларда қўлланилади, куйишда ва нурланишдаги токсикозларда, буйрак ва жигар касалликларида, дизентериянинг токсикоз кўринишларида ишлатилади.

3. Сувтуз ва кислотаишқор мувозанатини тўғриловчилар (тузли инфузион эритмалар).

4. Парентерал озиқлантириш учун ишлатиладиган дорилар оқсил етишмовчилигида ишлатиладиган оқсил гидролизатлари, аминокислота аралашмалари, энергия манбалари (углеводлар, спиртлар, ёғ эмульсиялари).

5. Қислород ташувчилар — оғир клиник ҳолларда қоннинг ўрнини тўлдиради ва кислород ташиш вазифасини бажаради.

6. Кўп (полифункционал) вазифани бажарувчи қоннинг ўрнини босувчилар.

Амалиётда 1—4 гуруҳ дорилари кенг қўлланилади. Гемодинамик таъсирга эга қон ўрнини босадиган дори моддалари турли сабабларга кўра вужудга келтириш натижасида келиб чиққан гемодйнамик бузилишларни ва микроциркуляцияни тиклаш учун ишлатилади.

Полиглюкин —60000+10000 молекуляр массали қисман гидролизланган декстраннинг 0,9 фоизли ош тузидаги эритмаси.

Полиглюкин юборилгандан сўнг 1кунда умумий миқдорининг 40 фоизи, 2кунда 20—25 фоизи, 4кундан сўнг 8—10 фоизи сақланиб қолади, 5—8кунлардан сўнг эса дори танадан бутунлай чиқиб кетади. Чиқиш тезлиги дорининг молекуляр оғирлигига боғлиқ. Молекуляр оғирлиги 50000 дан юқори бўлса, декстран жигарда, лим фатик тугун, макрофагларда, талоқда ва бошқа тўқималарда ўтириб қолади. Декстраннинг озроқ қисми ўт суюқлиги орқали чиқиб кетади. Танада қолган декстран специфик фермент декстранглюкозидаза таъсирида секинаста глюкозагача парчаланади. Полиглюкин сувга ўч (гидрофил) полимер бўлиб, унинг ҳар бир мисқоли (грамм) 25 мл сувни ўзига тортади, шу боисдан дори юборилгандан сўнг, қон томирларда қоннинг ҳажми тезда тикланади. Полиглюкин физиологик жиҳатдан инерт модда ҳисобланади, у қоннинг шаклли элементларига таъсир қилмайди. Қон зардоби таркиби билан муносабатда бўлмайди, ўпка ва бошқа аъзолар фаолиятига салбий таъсирлар кўрсатмайди.

Полиглюкин кимёвий инертлиги уни адреналин, инсулин, антибиотиклар, витаминлар ва бошқа дорилар билан бирга киритишга имкон беради.

Полиглюкин жароҳатлар, ўткир қон йўқотиш, заҳарланиш, сепсис, куйиш, операциялар ва бошқа сабабларга кўра вужудга келган карахтликларни (шокни) даволаш ҳамда унинг олдини олиш мақсадида ишлатилади. Полиглюкин артериал қон босимини кескин кўтаради, шу сабабли юқори артериал қон босимда ҳамда томирга кўп миқдорда суюқлик юбориш мумкин бўлмаган ҳоллар (мия ички босими ортиши билан кечаётган бош мия жароҳатлари)да тавсия этилмайди.

Карахтлик (шокда) полиглюкин бирданига 400—1200 мл миқдорда юборилади. Зарур бўлганда унинг бир марта юбориладиган миқдорини 2 литргача кўпайтириш мумкин. Юбориш тезлиги беморнинг умумий аҳволига, қон босими кўрсаткичига, пульс сонига ва гематокрит кўрсаткичларига қараб белгиланади.

Операциялар пайтида бўладиган карахтлик (шок)нинг олдини олиш мақсадида дори томчилаб берилади, қон босими тушиб кетганда эса узлуксйз юбориш Лозим. Қон босими 60 мм сим. устунига тушиб кетганда, полиглюкинни 400 мл миқдорда артерия қон томирига юбориш тавсия этилади. Полиглюкинни узлуксиз томчилаб юбориш операциядан сўнг вужудга келадиган карахтлик (шок)нинг олдини олишнинг энг яхши йўлидир, Тана куйганда келиб чиқадиган карахтлик (шок)да дорини миқдорлаш ва юбориш тезлиги беморнинг умумий аҳволига қараб, биринчи 24 соатда 2000—3000 мл, кейинги сутка давомида эса 1500 мл гача юбориш мумкин.

Одатда дорини қуйиб бўлгандан кейин реакция кузатилмайди. Лекин беморнинг шахсий сезувчанлигини ҳисобга олиб, дори юборишни бошлаш керак ва биринчи 10 томчини ва кейинги 30 томчини қуйиб булгандан кейин 3 дақиқа танаффус қилиш тавсия этилади. , Подифер — молекуляр оғирлиги 60000+10000 бўлган, қисман гидролизланган, 0,015 фоизли темир декстран бирикмаси сақловчи ўрта молекуляр декстраннинг 6 фоизли эритмасидир.

Полифер ўткир қон йўқотишда ва карахтликда гемодинамикани тиклашда ва эритропоэтик таъсир кўрсатади. Полифер ўткир қон йўқотишдан сўнг ва жароҳат карахтлигида, шунингдек заҳарланишда ва сепсисда, операция вақтида, операциядан сўнг учрайдиган карахтликларнинг олдини олишда ва гемопоэзни жонлаштириш учун, куйиш карахтлигида, операциялар вақтида қон йўқотилганда ишлатилади.

Полифер бош мия жароҳатларида (бош мия суяги ичидаги босимнинг кўтарилиши билан кечадиган), ўпка шишларида ва қон айланиш етишмовчилигида тавсия этилмайди. Полифернинг ишлатилиши ва уни миқдорлаш полиглюкинникига ўхшаш. Қон йўқотиш натижасида келиб чиққан карахтликда полифер узлуксиз равишда 400—1200 мл дан юборилади. Зарурат туғилса, унинг миқдори 2000 мл гача етказилиши мумкин. Гемодинамика кўрсаткичлари меъёрига етганда, томчилаб юбориш тартиби ва миқдори беморнинг умумий аҳволига боғлиқ бўлади.

Одатда полифер ишлатилганда салбий таъсирлар кузатилмайди, аммо беморнинг дорига шахсий сезувчанлиги ортиши кузатилиши мумкин.

Реополиглюкин ва глюкозали реополиглюкин. Молекуляр оғирлиги 35000+5000 бўлган декстраннинг 10 фоизли ош тузининг изотоник эритмасидаги суюқлик. Дори қон томирларида оқаётган қон ҳажмини кўпайтиради, қбйнинг реологнк хусусйятйни мўътадиллаштиради, ажралаётган қон ҳажмини сақлаб туриш таъсири полиглюкинга нисбатан кам. Бу полимернинг қон айланишидан тез чиқиб кетиши билан боғлиқ. Дори юборилгандан сўнг 6 соат ўтгач унинг қондаги миқдори 2 марта камаяди. Бу давр ичида дорининг 60 фоизи сийдик билан чиқиб кетади, 24 соат ичида эса 70—80 фоизи чиқиб кетади. Дори қайтақайта қуйилганда ҳам организмда тўпланмайди. Ярим чиқиш даври 8—12 с га яқин.

Реополиглюкин, полиглюкин, глобулин ёки бошқа оқсил препаратлари билан қўшиб ишлатилганда гипоболемияда яхши натижа беради. Қон йўқотишда, тромбоцитлар ёпишқоқлигини камайтиришда ва эритроцитларнинг қуюқланишини йўқотишда жуда муҳим омилдир. Микроцикуляция ва қоннинг реологик хусусиятини мўътадиллаштиради, шунингдек оқаётган қон ҳажмини тезда кўпайтириш зарур бўлган ҳолларда реополиглюкинни тавсия этиш зарур.

Реополиглюкин — ҳужайра ичидаги ва ҳужайралараро бўшлиқлардаги суюқликни кескин ҳаракатлантирувчи гипертоник эритмадир. Шу сабабдан уни ишлатилганда суюқлик мувозанатини кузатиб бориш тавсия этилади.

Реополиглюкинни қуйидаги ҳолларда: капилляр қон айланишининг бузилишларида, жароҳат, операция ва куйиш натижасида келиб чиққан карахтликларнинг олдини олиш ва даволаш учун; артериал ва веноз қон айланишининг бузилишида, тромбоз, тромбофлебит ва Рейно касаллигининг олдини олиш ва даволашда; юрак операцияларида; қон томирлар ва пластик хирургик операцияларда; куйишда, перитонит, панкреатит, буйрак, жигар касалликларида учрайдиган заҳарланишларни даволашда ишлатилади.

Юрак қонтомирлар ва пластик жаррроҳлик амалиётида дори бевосита операциядан

олдин 30—60 дақиқа давомида 10 мл/кг ҳисобида, операция вақтида 400— 500 мл ва операциядан кейин 5—6 кун давомида ҳар куни бир марта венага томчилаб юборилади.

Заҳарсизлантириш (дезинтоксикация) мақсадларида венага томчилаб 400—1000 мл миқдорида юборилади, керак бўлса бир мунча вақтдан сўнг қайтадан яна 400— 500 мл миқдорда қуйиш мумкин. Кейинги 5 кун давомида дори томчилаб, кунига 400 мл дан юборилади.

Буйрак фаолияти сусайган беморларда ёки натрий хлоридни юбориш чекланган ҳолларда реополиглюкиннинг глюкозали эритмаси ишлатилади. Углеводлар ал

машИНуви бузилганда ёки углеводларни юбориш муйкин бўлмаган бошқа ҳолатларда ош тузидаги реополиглюкин эритмаси ишлатилади. Тромбоцитопенияда, анурия билан кечадиган буйрак касалликларида, юрак етишмовчилигида ва кўп ҳажмда суюқлик юбориш мумкин бўлмаган ҳолларда реополиглюкинни ишлатиш мумкин эмас.

Реоглюман — диуретик таъсирга эга, қон ўрнинй 6d= сувчи кўп қиррали суюқлик. Реоглюманнинг махсус таъсири унинг таркибидаги декстран ва маннитнинг физиккимёвий ва биологик хусусиятлари билан боғлиқдир. Паст молекуляр декстран эритроцитларнинг манфий зарядларини кўпайтириб, қоннинг реологик хусусиятини яхшилайди, эритроцитларнинг ёпишқоқлиги ва тромблар ҳосил бўлишига қаршилик кўрсатади, қоннинг ёпишкоқлигини камайтиради, периферик қон айланишини яхшилайди. Декстран юқори концентрацияли суюқлик бўлганлиги туфайли, ҳужайралараро бўшлиқдан суюқликни қон томирларига ҳаракатлантиради, қон босимини тезда кўтаради ва қон томирларида оқаётган қон ҳажмини кўпайтиради. Дори таркибига кирган 50 фоизли маннит диуретик таъсир кўрсатади.

Реоглюман капилляр қон оқимини яхшиловчи дори сифатида танада сув тўпланиши билан кечадиган маҳаллий ва умумий микроциркуляциянинг бузилишига олиб келадиган касалликларнинг олдини олиш ва даволаш мақсадида ишлатилади. У капилляр қон оқимининг бузилишида (жароҳат, кардиоген ҳамда куйишдан келиб чиқадиган карахтликларда), артериал ва веноз қон айланишининг бузилишида, тромбозлар, тромбофлебитлар, эндоартериитлар, Рейно касаллиги, қон томирлар ва пластик операцияларда, буйрак фильтрлаш фаолияти сақланиб қолган, буйрак ва жигар етишмовчилиги бўлган беморларда, қон қуйганда келиб чиққан асоратларда, перитонит, панкреатит ва куйиш давридаги заҳарланишни камайтириш мақсадида ишлатилади.

Реоглюманни узлуксиз равишда юбориш гиперволемияга олиб келиши мумкин. Шу сабабли уни венага томчилаб юборилади. Дорининг миқдори ва юбориш тезлиги беморнинг умумий аҳволига қараб индивидуал белгиланади. Қарахтликни комплекс даволашда реоглюман венага томчилаб 400—800 мл миқдорда 30—60 ДЗқиқа давомида юборилади. Қон ўта суюлиб кетганда (гематокрит кўрсаткичи 25 ТБ дан кам бўлганда, геморрагик диатезда (тромбоцитопения), қон айланиш

бйшмовчйлигида (анасарка), буйрак етйшмовчйЛигида (анурия билан кечадиган), оғир аллергик ҳолатларда тавсия этилмайди.

Реоглюманнинг салбий таъсирлари кузатилмайди. Аммо, оғир аллергик реакциялар, пульснинг тезлашиши ва қон босимининг пасайиши кузатилиши мумкин. Бу ҳолатларда реоглюманни қуйиш тўхтатилади., Беморга тезлик билан антигистамин, юрак қонтомир дорнлари ва кортикостероидлар юборилади.

Желатинол — қисман гидролизланган желатинанинг 8% ли ош тузининг изотоник эритмасидаги суюқлик.

Уткир қон йўқотишда желатинолни қуйи.ш биринчи соатларда қон зардобида оқсиллар миқдорини камайтиради. Лекин бир кундан сўнг уларнинг миқдори кўпаяди, 5—10 кундан кейин эса уларнинг мўътадиллашиши кузатилади, нооқсил азотнинг миқдори кўпаяди. Желатинол жигарнинг оқсил, углевод ва пигментлар алмашинувидаги фаолиятини бузмайди. Желатинолнинг асосий қисми сийдик орқали чиқади. 1куни—40 фоизи, 2куни 10 фози чиқиб кетади. Кейинги кунларда желатинолнинг сийдик таркибида борлиги аниқланмайди, желатинол ва унинг асосида тайёрланган дориларнинг оғир карахтликларни (шок) даволашдаги самарадорлиги полиглюкинга қараганда камроқ. Бу унингтаркибида қон

томирлардан тез чиқиб кетадиган кичик молекуляр оғирликдаги фракциялар борлиги билан тушунтирилади.

Желатинол биринчи ва иккинчи даражали постгеморрагик ва жароҳат карахтликларини даволашда, беморларни операцияга тайёрлашда, куйиш давридаги заҳарланишни камайтиришда ишлатилади. Дори венага, артерияга юборилади, унинг миқдори беморнинг умумий аҳволига қараб аниқланади. Бир марта 2000 мл гача юбориш мумкин. Уртача оғирликдаги операцияларда желатинолни қўллаш гемодинамика кўрсаткичларини мўътадиллаштиради. Операция ва операциядан сўнг пайдо бўлган карахтликларда желатинол ва бошқа дориларни қўллаш, одатда карахтлик ҳолатини йўқотади.

Гемодез—молекуляр оғирлиги 12000 бўлган поливинилпирролидоннинг 6 фоизли эритмаси бўлиб, организм учун зарур бўлган тузларнинг физиологик миқдорини тутади. Гемодез тана учун зарарсиз бўлиб, унинг асосий миқдори 6—8 соат ичида, қолган қисми эса бир кечакундуз давомида сийдик билан бирикмалар кўринишида чиқади. Гемодез қонга қуйилганда, токсинлар

(заҳарлар) билан бирикмалар ҳосил қилади, диурезни кучайтириши эса бу заҳарли бирикмаларнинг тезда чиқиб кетишини таъминлайди. Дорининг заҳарсизлантириш таъсири тез келиб чиқади ва ҳатто юбориш давридаёқ бошланади. Гемодез заҳарланиш даврида учрайдиган капиллярлар қон оқишининг бузилишини мўътадиллаштиради. Буйраклардаги қон оқимининг бузилиши ва буйрак коптокчаларида фильтрацияни кўпайтириш ҳисобига кучли диуретик таъсир кўрсатади.

Дизентерия, салмонеллёз, заҳарланиш ва диспепсия касалликларининг бошланғич даврларида гемодезнинг ўта тозаловчи таъсири кузатилади.

Жарроҳлик амалиётида йирингли касалликларда, жигар циррозида, ўпканинг сурункали касалликларида, ўткир буйрак ва жигар етишмовчилигида гемодез жуда самарали таъсир кўрсатиб, яхши натижа беради.

Гемодез ўткир ошқозоничак касалликлари: дизентерия (ичбуруғ), диспепсия, салмонеллёз, куйиш касаллигидаги заҳарланиш даврининг 4—5 кунларида, чақалоқларнинг гемолиз касаллигида ва операциядан кейинги даврда кенг қўлланилади. Перитонитлар ва ичак тутилишида операцияга тайёрлаш ва операциядан кейинги даврда гемодез кенг қўлланилади. Турли сабабларга кўра келиб чиққан ўткир буйрак етишмовчилигида ва тиреотоксикозда ҳам тавсия этилади.

Гемодезнинг энг асосий хусусиятларидан бири унинг капиллярларда эритроцитларнинг тўхтаб қолишини йўқотишдир. Гемодез оқаётган қон ҳажмини кўпайтиради, умумий ва маҳаллий қон айланишини яхшилайди.

Гемодезни бир кечакундуз бир марта ёки бир неча марта юбориш мумкин, чунки у антиген хусусиятига эга эмас. Гемодезнинг юбориладиган миқдори беморнинг ёши ва умумий аҳволига боғлиқ. Қатталар учун энг юқори миқдори 400 мл, кўкрак ёшидаги болаларга 5— 10 мл/кг, улар учун энг юқори миқдори — 70 мл, 2 ёшдан 5 ёшгача болаларга 100 мл, 10 ёшдан 15 ёшгача — 200 мл ҳисобида юборилади.

Парентерал озиқлантириш дори воситалари. Парентерал озиқлантиришнинг асосий вазифаси ошқозоничак йўлини органик ва функционал етишмовчилигидан келиб чиқадиган бузилган модда алмашинувини тиклашдир. Танадаги бажарадиган асосий фаолиятига кўра, бу моддалар азот манбалари, энергия манбалари ва ионсув алмашинувини таъминловчи гуруҳларга бўлинади.

Азот манбаларини парентерал озиқлантиришда иш латишдан асосий мақсад ҳужайралар ўз оқсилларини синтез қилиши учун уларнинг ассимиляциясига эришишдир. Амалиётда парентерал озиқлантириш учун асосан оқсил гидролизатлари ва қисман аминокислоталар аралашмалари ишлатилади.

Фармакодинамикаси. Қлиник кузатишлар кўрсатишича, азот манбаларини тўғри ишлатиш оқсил, сувтуз ва модда алмашинувини анча даражада мўътадиллаштиради. Азот моддалари жигар, ошқозон ости бези шира ишлаш аппаратлари фаолиятига ижобий таъсир кўрсатади, нейрогуморал бошқариш омиллари ишини фаоллайди (буйрак усти безининг мия

ва пўстлоқ қисми, ошқозон ссти безининг ички секреция қисми, қалқонсимон без), улар сафронинг суюқ қисмини ва бикарбонатлар ажралишини кучайтиради, липопретеидлар, ўт кислотаси, фосфолипидлар ва холестеринни камайтиради. Асаб тизилмасининг трофик фаолиятини яхшилайди.

Оқсил гидролизатларидан казеин гидролизати, гидролизат Л—103, аминопептид, аминокровин ва бошқалар ишлатилади. Гидролизатларни вена томирига, тери остига, зонд орқали ошқозон ёки ингичка ичакка юбориш мумкин.

Гидролизатлар 20—40 томчидан юборилади, 1 дақиқада юбориладиган томчилар сони қанча кам бўлса, уларнинг ўзлаштирилиши шунча яхши кечади, аллергик реакциялар кам учрайди.

Оқсил гидролизатларини ишлатганда 0,5—2 фоиз ҳолларда тананинг қизиши қалтираш, тана ҳароратининг кўтарилиши, кўнгил айниши, қусиш кузатилади. Карахтлик, гемодинамиканинг ўткир бузилишида, юрак етишмовчилигида, тромбоэмболияда казеин гидролизати тавсия этилмайди.

Энергия манбалари — одам ва ҳайвон танасида пластик ва энергетик жараёнлар боришини таъминлаш учун зарурдир. Пластик жараёнлар углевод ва ёғлар оксидланишида ҳосил бўладиган энергия сарфисиз кечмайди.

Қалория етишмовчилигида ташқаридан киритилаётган оқсиллар қисман ёки тўла энергия манбаи сифатида парчаланиб кетади. Шу жумладан оқсил бўлмаган энергетик моддаларни киритиш, ҳатто кундалик рационда оқсиллар етишмаётган ҳолатларда, шунингдек катта операциялардан кейин ҳам кучли азот сақловчи таъсир кўрсатади.

Углеводлар — ҳайвон танасидаги муҳим энергия манбаидир. Глюкоза парентерал озиқлантириш учун қулай углеводдир. Бу моносахарид яхши эрийди, модда алмашинувига тезда қўшилади. Глюкоза бош мия, эритроцитлар, илик, периферик асаб тўқимаси фаолиятини таъминлаш учун жуда зарурдир. Тўқималарда глюкозага бўлган кундалик эҳтиёж 180 г ташкил қилади, жароҳатларда ва регенерация жараёнларида бу эҳтиёж 2 баравар кўпаяди.

Глюкоза энергия манбаи сифатида юборилганда, у сақлаб қолувчи таъсиридан ташқари, яна оқсилларни ҳам сақлаб қолиш ва аминокислоталардан тўқима оқсиллари синтезини тезлатувчи таъсир кўрсатади. Бундан ташқари, глюкоза РНК тузилишидаги бошланғич таркибий қисмлардан биридир.

Глюкозанинг анаболик самараси — унинг инсулин ажралишини кучайтириши билан боғлиқдир. Глюкоза ва инсулинни биргаликда юбориш аминокислоталарнинг оқсилларга кўпроқ киришини ва калий, натрий ионларини танада мўътадил тақсимланишини таъминлайди. Кўпинча глюкозанинг изотоник (5 фоизли) эритмаси ишлатилади, унинг 1 литри 200 ккал энергия беради.

Гипергликемия ва глюкозуриянинг олдини олиш мақсадида кўпинча ҳар 3—5 г глюкозага 1 ТБ инсулин қўшиб юборилади. Глюкоза ягона энергия манбаи сифатида ишлатилганда шуни эътиборга олиш керакки, уни тўхтовсиз ишлатиш жигарнинг иш фаолиятига салбий таъсир қилиши мумкин, глюкоза жигарда альбуминлар синтезини пасайтиради. Гипергликемия чақириб углеводлар гомеостазини бузади ва ошқозон ости безининг инсулин чиқариш қобилиятини пасайтиради.

Ҳужайралар ва умумий сувсизланишда суюқлик ҳажмини тўлдириш учун глюкозанинг изотоник эритмалари тери остига ва венага кунига 300 мл дан 2000 мл миқдоргача юборилади.

Гипертоник эритмалар эса фақат венага 10—15 мл дан бир марта ёки 300 мл дан томчилаб юборилади.

Глюкозани тўлиқ ўзлаштириш учун шу билан бир вақтда унинг ҳар бир г миқдорига 1 ТБ инсулин қўшиб юборилади.

Фруктоза — глюкозадан фарқли равишда танада инсулин иштирокисиз ўзлаштирилади.

Педиатрия амалиётида глюкозанинг изотоник эритмалари тана сувсизланганда суюқлик ҳажмини тўлдириш ва энергия манбаи сифатида парентерал озиқлантириш учун

ишлатилади. 10% ва 20% ли эритмалари дориларни суюлтириш учун жигар касалликларида, турли юқумли касалликларда ва заҳарланишларда ишлатилади. Кунига 10—15 мг/кг ҳисобида венага томчилаб юборилади. 40% ли эритмаси тери остига тушганда тўқималар некрози ва венага юборилганда флебит, тромбоз чақиради.

Спиртлар. Этил спирти юқори калориялилиги жиҳатидан глюкозага қараганда 1,7 марта юқори. 1 г спирт ёнганда 7,1 ккал беради. Танага киритилган спирт асосан, жигарда тезда, дастлабки 5 соатда анча тез оксидланади, у ерда ацетилкоэнзимА га айланиб Кребс цикли орқали метаболизмга учрайди ва энергия манбаи сифатида хизмат қилади.

Спирт энергия алмашинуви жараёнига тезда аралашади ва углевод ҳамда ёғларнинг парчаланишидан сақлайди.

Бундан ташқари, спиртлар азот сақловчи таъсирга ҳам эга. Алкоголни даволовчи миқдорларда ишлатиш жигар фаолиятига салбий таъсир кўрсатмайди.

Клиникада алкоголни қуйидаги ижобий таъсирлари аҳамиятга эга: тинчлантирувчи ва оғриқ қолдирувчи, юрак қонтомирлар тизилмасини қувватлантирувчи ва артериал босимни кўтарувчи ва сийдик X_4айдовчи хусусиятлари шулар қаторига киради.

Тананинг энергияга бўлган эҳтиёжини қондириш мақсадида спиртлар, гидролизатлар, аминокислоталар ва бошқа суюқликлар билан биргаликда ишлатилади (1 г спирт 1 кг тана оғирлиги ҳисобидан юборилади).

Полиоллар. Кейинги йилларда энергия манбаи сифатида кўп атомли спиртлар (полиоллар) — сорбит ва ксилит ишлатилмоқда.

Сорбит. Кўп атомли спирт жигарда фруктозага айланади ва гликоген ҳолида тўпланади. Ксилит эса беш атомли спирт, глюкозанинг метаболити хисобланади. Спиртларнинг моносахаридлардан афзаллиги шундаки, улар юқори энергия қимматига эга ва полиол зритмаларини аминокислоталар эритмалари билан биргаликда стерилизация қилиш мумкин, чунки углеводлардан фарқли ўлароқ аминокислоталар билан муносабатга киришмайди. Улар қонтомирлар деворини кам қитиқлайди ва уларни гипертоник эритма ҳолида киритиш мумкин. Полиоллар витамин сакловчи хусусиятга эга, айниқса Вгуруҳидаги витаминларни парчаланишдан сақлайди. Венага юборилганда 20—35% миқдори сийдик орқали чиқиб кетади.

Сорбит кукун ҳолида ва 20% ли стерил тайёр эритма кўринишида чиқади. Қлиник мақсадларда дори натрий хлориднинг изотоник эритмасида эритилади. Парентерал озиқлантириш мақсадида дори изотоник эритма ҳолида кунига 500—1000 мл дан киритилади. Айниқса углевод алмашинуви бузилган беморларда (диабет, атеросклероз), шунингдек ошқозон ости бези патологияси бўлган беморларда яхши самара беради.

11.1. Қоннинг сувминерал тузлар ва кислотаишқор мувозанатинй тўғриловчи дорилар

Лактасол — изотоник, мўътадиллаштирилган, минерал буферли эритма. Дори қон зардоби асосий катионларининг физиологик аралашмасидир.

Лактат — тузли эритмаларнинг терапевтик самарадорлиги карахтликда, бузилган сувэлектролит мувозанатини тўғрилашда, ҳар хил патологик ҳолатларда бузилган қоннинг кислотаасос муҳитини тўғрилашда, йўқотилган қонда эритма етарли миқдорда ишлатилган шароитда қон томирлар бўшлиғини тўлдириш, қоннинг реологик хусусиятини яхшилаш билан, микроциркуляцияни яхшилаш, диурезни кўпайтириш ва буйрак фаолиятини яхшилаш билан боғлиқдир.

Лактасол ҳужайрадан ташқари суюқликнинг камайиши ёки сувсизлик билан кечадиган ўткир циркуляр бузилишларда, травматик, термик (геморрагик, операцияда ва операциядан сўнг кузатиладиган карахтликда), перитонитда, ичак тутилишида, турли диареяларда, шунингдек метаболитик ацидозларда ишлатилади.

Лактасол алкалоз ҳолатида (айниқса унинг оғир кўринишида), кўп миқдорда суюқлик киритиш тақиқланган ҳамма ҳолатларда (бош суягининг ёпиқ жарохатларида), бош мия ички босими кўтарилиши билан кечадиган ҳолатда, юрак фаолияти сусайганда ва ўпка шишида тавсия этилмайди.

Лактасол куйиш касаллигининг ҳамма даражаларида ишлатилади. Лактасол венага томчилаб ва узлуксиз юборилади. Жароҳат карахтлигининг енгил кўринишларида лактасол

2—3 л миқдорда, оғир ҳолатларида эса қон, полиглюкин, реополиглюкин, протеин билан биргаликда 1—2 л миқдорда ишлатилади.

Болаларга венага томчилаб, оғир ҳолатларда узлуксиз юборилади ва томчилаб юборишга ўтилади.

Болаларга кунига 10—25 мл/кг миқдор ҳисобида тавсия этилади.

Лактасол ишлатилганда баъзан тана ҳароратининг кўтарилиши, қалтираш каби салбий таъсирлар кузатилиши мумкин.

Трисамин — буфер моддадир. Трисамин танага киритилганда водород ионлари миқдорини камайтиради ва ацвдозни йўқотади. Натрий гидрокарбонатдан фарқли ўлароқ, трисамин қонда CO_2 ни кўпайтирмайди. Дори ҳужайра қобиғидан яхши ўтади, шу сабабли у ҳужайра ичидаги ацидозни ҳам йўқотади. Шунингдек, осмотик ва диуретик таъсирга ҳам эга.

Трисамин буйраклар орқали ўзгармаган кўринишда чиқиб кетади.

Трисамин метаболитик ацидозлар билан кечадиган ўткир ва сурункали касалликларда, карахтликда, кўп миқдорда қон қуйишда, перитонитда, ўткир панкреатитда ва бошқа клиник ҳолатларда ишлатилади. Трисамин реанимация вақтида ва операциядан сўнгги ацидозни зудлик билан йўқотишда ҳам ишлатилади. Ацидозни камайтирувчи ва гипоглнкемик таъсир кўрсатувчи модда сифатида трисамин диабетик ацидозни даволашда ҳам ишлатилади. Дори, шунингдек, салицилатлар, бутадион, барбитурат кислотаси ҳосилаларидан заҳарланишни даволашда х,ам ишлатилади (осмодиуретик ва сийдикни ишқорловчи таъсири бу заҳарли моддаларнинг организмдан тез чиқиб кетишига олиб келади).

Трисамин венага 3,66% ли эритма кўринишида юборилади. Оғиз орқали қабул қилинганда ичакка бўшатувчи таъсир кўрсатади. Эритманинг ўртача миқдори 60 кг вазндаги беморга 500 мл ва бир дақиқада 120 томчидан венага юборилади. Трисаминни юбориш нафас бузилишига, қонда қанд, натрий ва калий миқдорининг камайишига олиб келади.

Педиатрия амалиётида трисамин ацидозга қарши курашишда ва диурезни кўпайтиришда ишлатилади. Венага томчилаб ҳар 1 кг вазнга 1,5 г ҳисобида кислотаишқор мувозанати кўрсаткичларини назорат қилган ҳолда юборилади.

Буйраклар фаолияти бузилганда трисаминни тавсия этиш тақиқланади. Бундай ҳолатда оғир гиперкалиемия кузатилиши мумкин. Трисаминнинг миқдори кўпайиб кетганда нафас бузилиши (тўхтабтўхтаб нафас олиш), гипокалиемия, гипотония, кўнгил айниши, қусиш куззтилади.

Натрий гидрокарбонат — оғир ацидоз билан кечадиган турли касалликларда ишлатилади (диабет, юқумли касалликлар ва б.). Антацид сифатида кенг қўлланилади, шунингдек антиаритмик модда сифатида ҳам ишлатилади.

Метаболик ацидозни тўғрилаш мақсадида натрий гидрокарбонат ичиш учун ёки венага томчилаб 4% ли эритмаси юборилади. Ацидознинг оғир кўринишида 3,5% ли эритмаси 50—100 мл миқдорда венага юборилади. Шунингдек, 4,5% ли эритмаси ҳам ишлатилади, ўткир оғир кечаётган ацидозларда — 8,4% ли эритмаси 50—100 мл миқдорда ишлатилади. Даволаш жараёнида қоннинг кислотаишқор муҳитини кузатиб бориш зарур.

Педиатрияда натрий гидрокарбонатнинг 4% ва 8,4% ли эритмалари метаболик ацидозни тўғрилаш учун 6 ммоль/кг ҳисобида ишлатилади, чала туғилган болаларда эса 2 баробар кўпроқ миқдорда ишлатилади. Натрий гидрокарбонатни узоқ вақт киритиш иштаҳа йўқолиши, кўнгил айниши, қусиш, қорин соҳасида оғриқ; безовталаниш, бош оғриги, тиришиш билан кечадиган алкалозга олиб келиши мумкин.

XII боб. МИҚРОБЛАРГА ВА ВИРУСЛАРГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИҚ ВА ФАРМАКОЛОГИҚ ТАВСИФИ

12.1. АНТИБИОТИКЛАР

Антибиотиклар микроорганизмлар, ўсимликлар ёки ҳайвон маҳсулотларидан олинадиган микробларга қарши таъсир қилиш хусусияти бўлган биологик фаол

моддалардир. Дори препаратлари сифатида яримсинтез ёки уларнинг синтетик (ўхшашлари) турлари ҳам ишлатилади.

Пенициллинлар: қуйидаги гуруҳ пенициллинлари (табиий пенициллинлар, изоксазол пенициллинлар, амидинопенициллинлар, аминопенициллинлар, карбоксипенициллинлар, уреидопенициллинлар) фарқланади.

Фармакодинамикаси. Юқорида санаб ўтилган гуруҳдаги пенициллинлар фармакодинамикаси жиҳатдан бир хил. Улар ҳужайра девори орасида пептидлараро кўприк ҳосил бўлишини назорат (катализ) қилувчи транспептидаза ферментларни фалажлаб, микроб ҳужайрасининг кўпайиши митоз даврида микроб девори ҳосил қилишини бузади. бундан ташқари, улар микробларни макроорганизм билан боғлайдиган ипчаларни ўраб олувчи оқсил адгезинлар ҳосил бўлишини бузади. Микроб макроорганизм билан боғланган ҳолдагина кўпайиши мумкин. Улар бактерицид таъсир қилади.

Юқорида санаб ўтилган пенициллин гуруҳлари ўз таъсир доираси ва фармакокинетик хаарактеристикаси билан бирбиридан фарқ қилади. Табиий пеитидлар таъсир доираси грамманфий стафилококклар (беталактамаза ишлаб чикармайдиган микроблар), стрептококк, пневмококклар, нейссерлар, клостридийлар, коринебактериялар, куйдирги бациллалари, спирохеталарга таъсир қилади.

Изоксазолпенициллинлар санаб ўтилган микроблардан ташқари, грам ()) стафилококкларга хам таъсир қилади, амидинопенициллинлар — эшерихиялар, шигеллалар, сальмонеллалар, клебсиелла, грам (±) протейларга тарқалади;

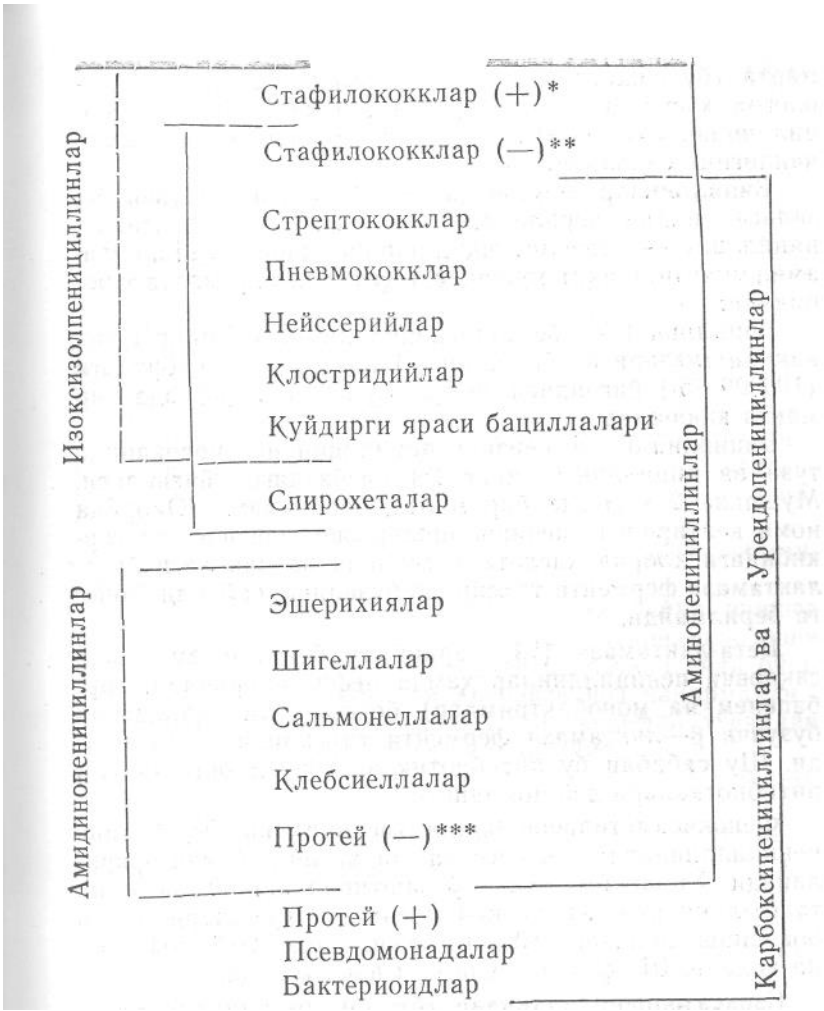
Карбоксипенициллин ва уреидопенициллинлар юқоридаги гуруҳлар таъсир доирасидаги микроблардан ташқари, псевдомонад ва бактериоидларга ҳам тарқалади.

Аминопенициллинлар таъсир доираси: грам (—) стафилококклар, стрептококк, пневмококк, нейссерлар, клостридийлар, коринебактериялар, куйдирги бациллалари, спирохеталар, эшерихийлар, шигеллалар; сальмонелла, клебсиелла ва грам (±) иротейларга тарқалади (3расм).

Табиий пенициллинлар (бензилпенициллинлар, бициллинлар, феноксиметилпенициллин) киради. Табиий пенициллинлар — тор доирадаги антибиотиклар. Улар грам (+) бактериялар ва кокларга жуда кам миқдорларда: қон плазмасидаги энг кичик миқдори (ПҚМ <0,ОХ—О.ООХ мкг/мл) таъсир қилади, бу кўрсаткич бошқа гуруҳдаги пенициллинларга қараганда анча юқори ҳисобланади.

Фармакокинетикаси. Бензилпенициллиннинг натрийли тузини (Gпенициллин) мушакка, венага, эндолюмбал ва турли бўшлиқларга юбориш мумкин. Бензилпенициллиннинг калий ва новокаин тузлари фақат мушакка юборилади. Мушакка юборилганда ўртача қон плазмасида самарали миқдори 15 дақиқа (новокаинли тузи юборилганДа 30—40 дақиқада) кузатилади.

Юборилган миқдорнинг 40—60% плазма оқсиллари билан боғланади, қолган 50% соф ҳолда бўлади, шу сабабли пенициллинлар тез ёрдам дори воситаси қаторига киради. Дори қондан шиллиқ пардалар, ўпка, буй



3расм. Пенициллинларнинг таъсир доираси

Беталактамаза ишлаб чиқарувчи — стафилококклар .(+). ** Беталактамаза ишлаб чиқармайдиган — стафилококклар (—). Протейлар, — ипдол ишламайдиган (—) ва индол ишлайдиДиган (+).

Юрак, миокард, ичак деворларига, плевра ва синовиал бўшлиқларга яхши ўтади ва унинг қондаги миқдорининг 25—50% атрофида тўпланади. Орқа мия пардасидан кам ўтганлиги сабабли унинг мия суюқлигидаги миқдори қон плазмасидаги миқдорининг 10% ини ташкил қилади. Қондаги терапевтик (самаралн) миқдори 3—4 соат давомида сақланади. Шу сабабли уни 1 ҳафталик болаларга — 2 марта, 1 ойликкача болаларга — 3—4 марта (бу ешдаги болалар буйрагининг анатомофизиологик хусусиятларига кўра) юборилади. Бензилпенициллиилар сийдикнинг кислотали муҳитнда ўз таъсирчанлигини сақлайди.

Бициллинлар — узоқ (дюрант) таъсир қилувчи безилпенициллин дорилари. Бициллин1 (Gбензатинпенициллин) — бензилпенициллиннинг дибензилэтилендиаминли тузи. Фақат мушакка 1 ҳафтада бир марта юборилади.

Бициллин3 — бензилпенициллин натрийнинг новокаинли тузлари ва бициллин—1 нинг тенг миқдоридаги (100000 ТБ) йиғиндиси. Фақат мушакка 1 ҳафтада бир марта юборилади.

Бициллин5 — бензшшеницилллиннинг новокаинли тузи ва бициллин1 нинг 1:4 нисбатдаги йиғиндиси. Мушакка 2 ҳафтада бир марта юборилади. Юқорида номи келтирилган пенициллинлар ошқозон шираси таркибидаги хлорид кислота таъсирида ва ичакдаги беталактамаза ферменти таъсирида бузилиши сабабли ичишга берилмайди.

Беталактамаза (ўз таркибида беталактам ҳалқа сақловчи пенициллинлар ҳамда цефалоспоринлар, карбапенем ва монобактримлар) беталактам халқасини бузувчи р—

лактамаза ферменти таъсирида парчаланади. Шу сабабли бу антибиотиклар гуруҳи беталактам антибиотиклари деб номланган.

Фенокисиметилпенициллин (пенициллин—V) табиий пенициллинлардан кислотага чидамлиги билан фарқланади. Унинг биологик ўзлаштирилиши 30—60% ни ташкил қилади. Унинг қон плазмаси оқсиллари билан боғланиш даражаси 80% га яқин, фақат 20% соф ҳолда қолади. Шу сабабли уни кам ишлатилади.

Изоксазолпенициллинлар (буларга оксациллин, клоксациллин, флуклоксациллин)лар киради. Бу гуруҳдаги дориларни стафилококкларга қарши пенициллинлар деб ҳам юритилади. Юқорида кўриб чиқилган беталактам пенициллинлар сингари, булар ҳам метициллинга чидамли стафилококкларга таъсир қилмайди. Уларнинг таъсир доираси табиий пенициллинларга ўхшайди, улардан фарқли ўлароқ, булар беталактамаза ишлаб чиқарувчи стафилококкларга кўпроқ таъсир қилади.

Табиий пенициллинлардан ўзининг қуйидаги фармакокинетик кўрсаткичлари билан фарқланади:

1) уларни венага, мушакка, овқатдан 1 —1,5 соах олдин ичишга ҳам бериш мумкин. Кислотага чидамсиз, шунянг учун уларнй Юқбрида кўрсатилған §ақ*Ла> да ишлатиш лозим ва шу сабабли уларнинг биологик ўзлаштирилиши кенг диапазонда (30—50%) бўлади.

2) уларнинг плазма оқсили билан боғланиши (90% дан) юқори.

3) Булар, айниқса оксациллин организмдан чиқиши кўпроқ жигар орқали бўлганлигидан, буйрак етишмовчилиги бор беморларда уларнинг миқдори коррекция қилинмайди.

Амидинопенициллинлар (амидиноциллин, пивамдиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин)лар киради. Юқоридаги гуруҳ пенициллинлари сингари булар ҳам таъсир доираси тор пенициллинлар ҳисобланади, бироқ буларнинг таъсир доираси грам (—) энтеробактерияларга қаратилган Буларни таъсир доирасини кенгайтириш учун изоксазолпенициллинлар ва табиий пенициллинлар билан қўшиб берса бўлади.

Бензилпенициллинлардан фармакокинетик жиҳатидан фарқи:

1) Амидиноциллиндан ташқари ҳаммасини ичишга берса бўлади. Уларнинг биологик ўзлаштирилиши яхши (40%). Ичишга бериладиган дори шакллари ичак бўшлиғида фаол эмас, амалда дисбактериоз чақирмайди.

2) Тарқалиш ҳажми кўп. Гематоэнцефал тўсиқдан яхши ўтади, ҳужайра ичига кира олмайди.

3) Буларга микррбларнинг иккиламчи чидамлилиги кузатилмайди.

Аминопенициллинлар (буларга ампициллин, амоксициллин, талампициллин, бакампициллин, пивампициллин) лар киради. Таъсир доираси кенг (юқорида санаб ўтилган гуруҳдаги пенициллинлар таъсир қиладиган микробларга таъсир қилади) антибактериал моддалар (4расм). Улар қўшимча листериялар, энтерококкларга, гемофил таёқчага, бордетелларга, пилорик хелибактер ва грам (+) бактерияларга кўпроқ сезгир, бироқ улар рлактамаза ишлаб чиқарувчи стафилоккларга таъсир қилмаганлиги, «госпитал» инфекция масаласини ҳал қила олмаганлиги сабабли уларнинг аралашмасини тутувчи дори шакллари ишлаб чиқилган. Ампиокс (ампнциллин+оксациллин), клонаколР (ампициллин + клоксациллин), уназин ва унинг ичишга бериладиган дори шакли сулациллин, сультамицин (ампициллин +сульбактам) рлактамазани фалажлайди.

Аминопенициллинлар бензилпенициллинлардан қуйидаги асосий фармакокинетик кўрсаткичлари билан фарқланади:

1) Ву гуруҳдаги дориларнинг ҳаММасйни ичиШга бериш мумкин. Ампициллин овқатдан 1—1,5 соат олдин берилади. Унинг биологик ўзлаштирилиши 40% га яқин; амоксициллинни ичиш овқатга боғлиқ эмас, биологик ўзлаштирилиши 70—80%. Уни флемоксин солютаб дори шаклининг биологик ўзлаштирилиши 90% ни ташкил қилади. Юқори биологик ўзлаштирилиши сабабли, дори ичак флорасига кам таъсир қилади, яъни дисбактериоз чақирмайди. Дорининг ичак шиллиқ пардасига қитиқловчи таъсирини қисқартиради, яъни диспептик ҳодисалар чақирмайди. Ичишга берилган дори миқдори самараси шу миқдорни парентерал юборилгандагига тенг. Солютаб таблеткасини синдириш,

чайнаш ва эритиб ҳам ичиш мумкин, бу унинг қабулини осонлаштиради, яъни қабул қилиш тартиби бузилмайди. Антибиотикни қабул қилиш тартибининг бузилиши унинг самарасизлигига олиб келади.

Тал, бак ва павампициллинлар етарли биологик ўзлаштирилишга эга, ичак бўшлиғида фаол эмас, шу сабабли дисбактериоз ва диспептик ҳодисалар чақирмайди.

2) Ампициллинлар 80% қон плазмасида соф кўринишда бўлади, кўп тўқима ва суюқликларга яхши кир>ади. Менингитда уларнинг мия суюқлигидаги миқдори қон плазмасидаги миқдорининг 70—95% ини ташкил қилади.

3) Сутка давомида комбинациялашган дори шакллари киритилиши 2—3 мартага тенг.

Карбоксипенициллинлар (карбенициллин, карфециллин, кариндациллин, тикарциллин) кўкйиринг бактерияларга қарши антибиотиклардир. Стафилококк буларга сезгир эмас ҳисобланади. Шу сабабли буларни изоксазолпенициллинлар билан қўшиб бериш лозим: Масалан, тиметин (тикарциллин+клавулон кислота).

Фармакокинетик фарқи/ 1) карфециллин ва кариндациллин карбенициллиннинг фенол ва инданил эфири ҳисобланади. Булар ичишга берилади, биологик ўзлаштирилиши 40%га яқин. Карбенициллин ва тикарциллин ичакдан сўрилмайди. 2) булар гематоэнцефал тўсиқдан кам ўтади, 3) сутка давомида 4 марта берилади, 4) буларга микроб тезда ўрганиб қолади.

Уреидопенициллинлар (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин) киради. Кўк рангли таёқчага таъсир қилувчи антибиотиклар, энг фаоли пиперациллин, унинг препарати тазоцин (килерациллин+тазабактам) тазабактам Лактамаза ингиёитори. Таъсир дойраси Жйҳатдан карбоксипенициллинларга яқин.

Фармакокинетик фарқи: 1) ҳаммасини мушакка, венага юбориш мумкин. Пиперациллин 16% қон оқсиллари билан боғланади, 2) уларнинг чиқиб кетишида буйраклар ва жигарнинг ўрни катта, 3) сутка давомида 3 марта юборилади, 4) буларга микробларнинг иккилам$_{чи}$ ўрганиши юз беради. Қарбокси ва урединопенициллинлар бошқа пенициллинлардан микробларнинг иккиламчи ўрганиб қолиши билан фарқ қилади.

Пенициллинларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар бйлан ўзаро таъсири. Пенициллинлар — ишқорлар, оғир металл ва ишқорий металлар, гепарин, гентамицин, линкомицин, левомицетин, тетрациклин, амфотерицинВ; иммуноглобулинлар, барбитуратлар, эуфиллин ва бошқа қатор дорилар билан фармацевтик зиддиятда бўлади. Шу сабабли уларни алоҳидаалоҳида шприцда юборилади.

Макролидлар, тетрациклинлар, полимиксинМ (самарасини камайтиради) билан фармакодинамик зиддият эга, Пенициллинлар аминогликозидлар, цефалоспоринлар, монобактамлар билан синергист ҳисобланади.

Менингококк, пневмококк ёки Втипидаги гемофил таёқчаси чақирган менингитда аминопенициллинлар левомицетин билан синергист ҳисобланади. Левомицетин касалликни келтириб чиқарган микробларга ўлдирувчи таъсир қилади.

Бутадион, фуросемид ва глюкокортикоидлар пенициллинлар ажралиб чиқишини тезлатади (фармакокинетик мос келмаслик).

Салбий таъсирлари. Табиий пенициллинлар, изоксазолпенициллинлар, амидопенициллинлар, аминопенициллинлар — кенг терапевтик диапазондаги кам захарли моддалар бўлгани туфайли уларни катта миқдорларда юбориш мумкин. Бироқ катта миқдорларда орқа мия ва мия суюқлигига ўтиб нейтротоксик таъссир: галлюцинация, алахсираш, артериал босимни назорат қилишнинг бузилиши, талваса тутиши каби салбий таъсирлар кўрсатиши мумкин. Уларнинг бу таъсири остида гаммааминомой кислота билан рақобати ётади.

Карбокси, уреидопенициллинлар fop доирадаги пенициллинларга кириб, уларга аллергик реакциялар, нейротоксик симптомлар, ўткир интерстициал нефрит, дисбактериоз, тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, гипокалиемия ва гипокалигистия, гипернатриемия чақириши мумкин. Шу сабабли уларни миқдорлаш қат

Клавулон кислота сақловчилари жигарни ўткир заҳарлаши мумкин.

Ишлатилиши. Пенициллинлар уларга сезувчан микроблар чақирган касалликлар (юқори нафас йўллари касалликларида, ангина, скарлатина, отит; сепсис; септик

эндокардитлар, захм, сўзак, менингит; сийдик йўллари касалликларида) ишлатилади.

Цефалоспоринларнинг 4 хил гуруҳи фарқ қилинади. Уларни бундай гуруҳларга бўлиш асосида уларнинг таъсир қилиш доираси ва фармакокинетик кўрсаткичлари асосий ўрин тутади. Шу билан бир вақтда улар рлактам стафилококкларга чидамлилиги билан характерланади ва бензилпенициллинларга чидамли микроб штаммларига таъсир қилади. Цефалоспоринлар билан бошқа беталактам антибиотиклар ўртасида аллергияривожланиш хавфи бор (пенициллинлар, карбопенем, монобактамлар). Буларнинг фармакодинамикаси бир хил. Улар пенициллинлар сингари микроб ҳужайра қобиғи синтезини бўлиниш даврида бузади. Цефалоспоринлар таъсири кенг доирали антибиотиклар ҳисобланади.

Цефалоспоринларга иккиламчи резистентлик астасекин тараққий қилади. Ҳар хил турдош цефалоспоринлар бирбиридан фарқланади.

I авлод цефалоспоринлари. 1) цефалоридин (цепорин)*, цефалотин (кефлин), цефалозин (кефзол), цефапидин, цефацитрил (цефалоспор)лар киради. Юқорида номи келтирилган дорилар асосан мушакка, венага юборилади.

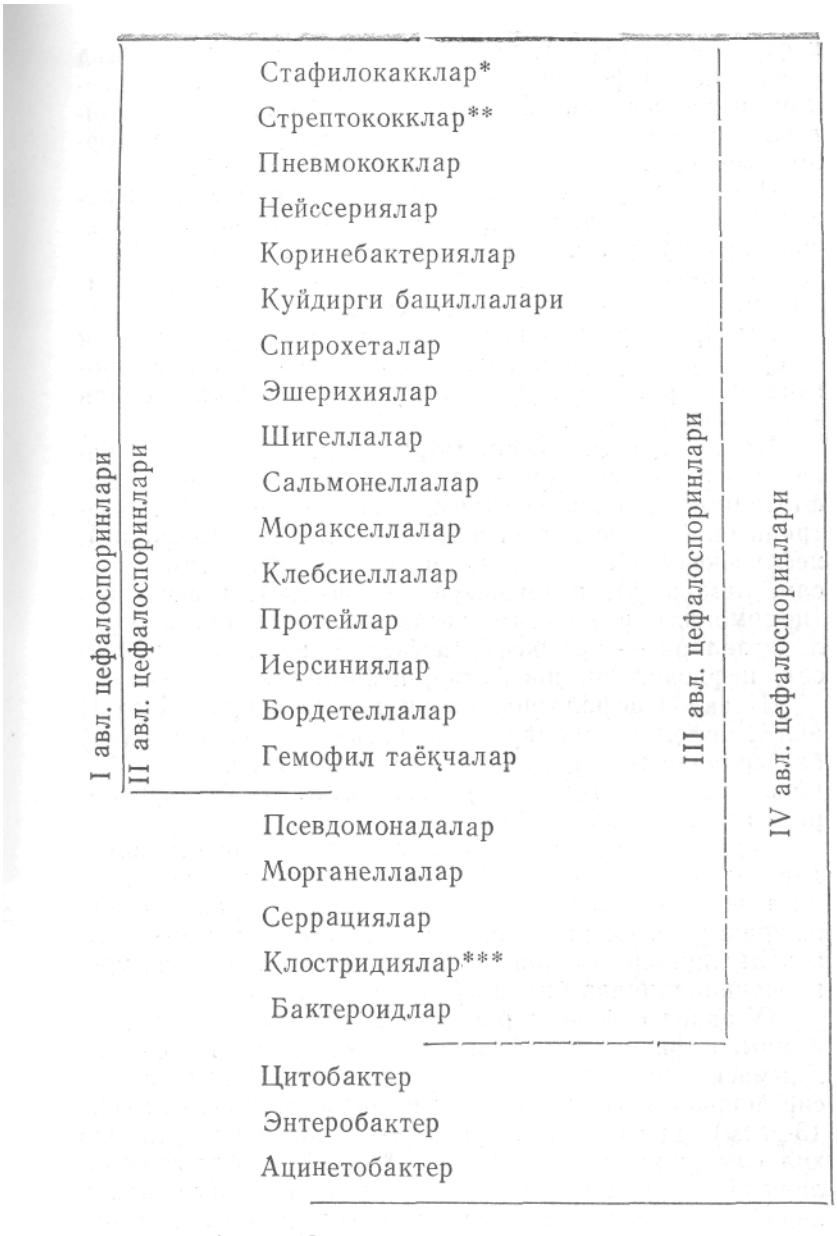
2) ичиш учун бериладиган цефалоспоринлар цефалексин (кефлекс, оспексин, цепорекс), цефадроксил (ультрацен, дурацеф), цефрадин (велоцеф). Сўнгги дорини мушак ва венага ҳам юбориш мумкин.

I авлод цефалоспоринлар таъсир доираси 4расмда келтирилган

I авлод цефалоспоринларга грам (+) бактериялар ва кокклар, камроқ грам (—) бактериялар сезувчан ҳисобланади. Самарадорлиги ва таъсир доирасини кенгайтириш учун уларни амидопенициллинлар, монобактамлар, аминогликозидлар ва бошқа антибактериал дорилар билан бирга ишлатиш мумкин.

II авлод цефалоспоринлари. 1) мушакка, венага юбориш учун: цефуроксим (кетоцеф, зинацеф), цефамандол (мандол, лекацеф), цефокситин (мефоксин, мефокситин),

* Китобда дориларнинг гвнерик, қавсда эса патентланган номи келтирилган.



* Метициллинга резистент стафилококклардан ташқари Энтерококклардан *(Sir.* faecium, ntr. faecalis) ташқари *** Cl. difficile дан ташқари

Цефотетан (цетофан), цефотиам (галоспор), цефоницЙД (моноцид), цефоранид (прецеф), цефметазол, цефатидин, цефалоглицин, цефатризин. 2) ичишга бериладиганлари: цефуроксим (зиннат), цефаклор (цеклор, цефлор, верцев, альфацет), цефапрозил, лоракарбеф.

II авлод цефалоспоринларининг таъсир доираси I авлодникига ўхшаш, бироқ грам (—) микроблорга таьсири кучлироқ. Ундан ташқари, цефокситин ва цефотетанда бактероидларга, цефамандолда эса метилпенициллинларга чидамли таъсири аниқланган.

Таъсир доирасини кенгайтириш ва самарадорлигини ошириш учун уларни изоксазолпенициллинлар, аминогликозидлар ва бошқа антибактериал дорилар билан қўшиб ишлатилади.

III авлод цефалоспоринлари. 1) парентерал йўл билан юбориладиганлари цефатаксим (клафоран), цефтазидим (фортум, кефадим, тазидим, тизацеф), цефтриаксон (роцефин, лонгацеф), цефаперазон (цефобид), цефтизоксим (эпоцелин, цефизокс), моксалактам (моксам, ламоксеф), цефменоксим (цефмакс), цефсулодин (цефомонид), цефодизим, латамоксеф, 2) ичишга бериладиганлари цефиксим (цефспан), цефетамет пивоксил, цефподоксим, проксетил, цефтибутен (цедекс).

III авлод цефалоспоринлари таъсир доираси I ва II авлод цефалоспоринларига нисбатан кенг ва грам (—) бактериялар томон кенгайган (3расм). III авлод цефапоринлари ҳам грам (—) беталактамаза бактерияларига яхши таъсир қилади.

Буларнинг кўпчилигига псевдомонадалар,серрациялар ва анаэроблар сезувчан. III авлод цефалоспоринлари таъсир доирасини кенгайтириш ва самарадорлигини ошириш учун уларни табиий пенициллинлар, изоксазолпенициллинлар, аминопенициллинлар, карбокси ва уреидопенициллинлар билан қўшиб ишлатиш керак.

IV авлод цефалоспоринлари: цефпиром (кейтен), цефепим, цефклидин, цефквином, цефозопран, цефозелиз. Ҳаммаси мушакка ва венага юборилади. Уларнинг таъсир доираси I, II ва III авлод цефалоспоринлардан кенг (3расм). Грам (+) ва грам (—) бактерияларга бир хил самарали таъсир қилади. IV авлод цефалоспоринлари кўп дориларга ўрганиб қолган микробларга таъсир қилади. Микроб деворидаги пенициллин боғловчи оқсилларга жуда ўхшашлиги сабабли улар билан бирикиб, зардоб олди периплазматик бўшлиқда юқори миқдор ҳосил қилади. Улар бактероидларга таъсир қилмайди, шу сабабли таъсир доирасини кенгайтириш учун уларни карбокси ва уреидопенициллинлар ва метронидазол билан бирга қўшиб ишлатиш мумкин. Псевдомонадларга таъсирини кучайтириш учун уларни аминогликозидлар, карбокси ва уреидопенициллинлар билан қўшиб ишлатилади.

Фармакокинетикаси. Ичишга бериладиган цефалоспоринларнинг биологик ўзлаштириши 50% дан 90% гача боради ва овқат қабулига боғлиқ эмас. Бироқ, улар қон оқсили билан боғланиш даражаси бўйича бирбиридан фарқ қилади. Масалан, цефотаксим ва цефтриоксон (III авлод цефалоспоринлари) цефотаксим қон оқсили билан 20—40% га боғланса, цефтриаксон — 80—95% га боғланади. Авлод ичидаги дориларининг тарқалиш ҳажми ҳам катта фарқ қилади. Умуман олганда III авлод цефалоспоринлари IV авлод, айниқса II авлод вакилларига нисбатан тўқималарга (масалан, суяк ва гематоэнцефалик тўсиқлардан) яхши ўтади.

Улар қондаги самарали миқдорини сақланиш давомийлиги билан ҳам фарқ қилади. Шундай қилиб, I авлод вакилларини тўқималардаги сақланиш вақти 3—4 с (суткасига 6 марта юборилади). II авлод вакилларинки 6—8 с (уларни 3 марта берилади), III авлод вакилларинки 12—14 соат (1—2 марта) ва ниҳоят IV авлод вакилларинки 8—12 соат *2*—3 марта юборилади. Фақат цефалотин (30%) ва цефотаксим (40%) жигар ва буйракларда қисман фаол метаболитлар ҳосил қилиб, деацетилланади. I авлод вакиллари каналчалар секрецияси ёрдамида чиқарилгани сабабли улар бирмунча нефротоксик ҳисобланади. II ва IV авлод дбрйлари коптокчалар фильтрацияси ёрдамида чиқарилади. IV авлод вакилларининг организмдан чиқишида жигар ҳам маълум даражада ўрин тутади. III авлод дорилари жигар ва буйраклар орқали чиқади. Шу сабабли буйрак етишмовчилиги бор беморларда улар миқдорини коррекция қилиш шарт эмас, фақат оғир буйрак етишмовчиликларида ($С1_{кр}$<30 мл/дақиқа) бўлганда IV авлод дорилари миқдорини камайтириш керак бўлади.

Цефалоспоринларвинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. I авлод цефалоспоринлари нефротоксик дорилар (полимиксинлар, амфотерицин В, фуросемид, этакрин кислотаси, индометацинлар) билан бирга тавсия этилади.

Цефалоспоринлао ва аминогликозидларни битта шприцда юбориб бўлмайди, ўзаро кимёвий таъсир натижасида фаолсиз метаболитлар ҳосил бўлади. Эуфил Лин ва цефалоспоринлар бирга берилганда чўкмага тушади.

Салбий таъсирлари. I авлод цефалоспоринларининг терапевтик таъсир доираси катта, хавфи кам, шу сабабли поликлиника шароитида ишлатилади. II, айниқса III ва IV авлод цефалоспоринларни миқдорлаш чегараланган бўлади.

1) теридаги тошмалар, тана ҳароратининг кўтарилиши, эозинофилия кўринишидаги аллергик реакциялар 18% беморларда учрайди. Қесишма аллергия хавфи ҳам бор.

2) парентерал (мушакка юборилганда оғриқ бўлади, новокаинда эритиб юбориш керак), венага юборилганда флебитлар келиб чиқади, шу сабабли дорини секин, яхшиси томчилаб юбориш керак. Ичишга берилганда кўнгил айниши, қайт қилиш, ошқозон соҳасида оғриқ, ич кетиш кўринишидаги диспептик белгилар кузатилиши мумкин.

3) нефротоксик таъсири I авлод дориларидан цефалоридин ва цефалотин

ишлатилганда учр.айди (бу дорилар каналчалар реабсорбцияси иштирокида ажратилади). Бунда монооксигеназа тизилмаси таъсири остида проксимал каналчалар эпителийсини бузувчи эпоксидлар ҳосил бўлади.

4) нистагм, нерв ўтказувчанлигининг бузилиши, галлюцинация, талваса тутиш каби нейротоксик симптомлар учраши мумкин (гаммаоксимой кислотаси билан цефалоспоринлар орасидаги мос келмаслик натижасида) ва тромбоцитопения, нейтропения, коагулопатиялар рўй беради, бу дориларнинг тўпланиб қолишидан бўлади. Қон оқиши цефалоспоринларнинг Квитамини циклида қатнашувчи эпоксидредуктазаларнинг II ва III авлод цефалоспоринлари фалажлаши натижасида келиб чиқади.

5) гепатотоксик таъсири. АЛТ, АСТ, 1ПФ ферментлари ва билирубиннинг қонда кўпайиши (айниқса 1 ёшгача бўлган болаларда), сариқлик билан намоён бўлиши мумкин.

6) антабусга ўхшаш таъсири. Ацетилальдегидни парчаловчи дегидрогеназа фаоллигини бузади. Шу сабабли цефалоспоринлар қабул қилинаётганда спиртли ичимликлар ичиш мумкин эмас.

7) цефалоспоринлар ичишга берилганда дисбактериоз кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши

1. Нафас йўллари касалликлари (пневмония, ўпка

214

абцеслари, плевритлар), жумладан бензилпенициллинларга чидамли стафилококклар келтириб чиқарган касалликлар.

2. Менингококклар, пневмококклар, гемофил таёқчалар, Вгуруҳи стрептококклари чақирган менингитлар. Гематоэнцефал тўсиқдан яхши ўтадиган III авлод цефалоспоринлари ишлатилади.

3. Чақалоқни интенсив даволашда энтерококклар ва листерийларга таъсир доирасини кенгайтириш мақсадида аминопенициллинлар билан биргаликда ишлатилади.

4. Суяклар, бўғимлар, тери ва юмшоқ тўқималар юқумли касалликлари. III ва IV авлод (тўқималарга яхши кирувчи) цефалоспоринлари тавсия этилади.

5. Ичак таёқчалари, клебсиелла, протей, стрептококк ва бошқа микроблар чақирган сийдик йўллари касалликларида II ва III авлод вакиллари, чунки бу авлод дорилари сийдик билан ўзгармаган ҳолда яхши ажралиб чиқади.

6. Касалхона инфекциясини даволаш учун қўзғатувчиси аниқ бўлмаган септицемиялар ва тана ҳароратининг

кўтарилиши. Бу вазиятларда танлов дори IV авлод цефалоспоринлари ҳисобланади.

Карбапенемлар. 2 гуруҳга бўлинади. I авлод дориларига (имипенем, тиенам, примаксин). II авлод дориларига меропенем (меронем). Тиенам ва примаксинлар (имипенем ва циластатинни 1:1 нисбатдаги) аралашмаси. Циластатин имипенемни буйракларда бузадиган 1дегидрогеназа ферментини фалажлайди. Меропенем эса бу фермент таъсирида бузилмайди.

Фармакодинамикаси. Карбапенемлар микроб ҳужайрасининг бўлиниш (митоз) даврида бузадиган беталактам дорилардир. Буларнинг бошқа гурухдаги дорилардан фарқи қуйидагилар. Булар бошқа гуруҳ беталактам дориларига нисбатан микроб ҳужайрасига яхши киради. Карбапенемлар, пенициллинлар, цефалоспоринлар, монобактамлар, тетрациклинлар, левомицетин сингари фақат Fпорин мембрана оқсилларини эмас, балки махсус (специфик) $Д_2$оқсилларни ҳам боғлайди, чунки буларнинг молекулалари майдароқ. Улар пенициллинларни боғловчи оқсиллар турларига жуда яқин. Баъзи бир микроб штаммлари (энтерококклар, пневмококклар) ишлаб чиқарадиган 2рақамли пенициллин боғловчи оқсилларни ҳам боғлаб олади. Юқорида келтирилган карбапенемлар таъсир механизмининг ўзига хослиги улар таъсир доирасининг кенглигига мосдир. Булар бактериоцид таъсир қилади,

Карбапенемларнинг ўзига хос томонларидан бири уларнинг доридан кейин 7—10 соат давом этадиган самараси бўлиб, бу даврда микроорганизм кўпая олмайди, макроорганизм эса микробга қарши ҳимоя кучини сафарбар қилиб инфекцияни енгади. Бошқа беталактам антибиотиклардан фарҳли ўлароқ, карбапенемларнинг «доридан кейинги самараси» грам (+)

ва (—) бактерияларга қаратилган. Яна бир фарқи, карбапенемларнинг грам (—) бактерияларни эндтоксин ишлаш ва чиқариш қобилиятини тўхтатиши бўлиб, бу ўз навбатида турли оғир гемодинамик бузшшшларга олиб келмайди.

Таъсир доираси. Карбапенемлар жуда кенг доирадаги антибактериал моддалар ҳисобланади. Улар грам (+) ва (—) аэроб ва анаэроб бактерияларга, ҳатто энтерококклар, листериялар ва CI. difficile ларга ҳам таъсир килади.

Тиенам примаксинга нисбатан тилларанг, эпидермал, сапрофит, коагулонегатив стафилококкларга 2—4 марта камроқ самарали бўлсада, грам (—) энтобактерия ва псевдомонадларга нисбатан 2—8 марта юқори самарага эга.

Бироқ, хламидиялар., микоплазмалар, коринебактериялар, сил ва лепра таёқчаларида флавобактерияларда Enterococcus faecium, псевдомонад (Pg. cepacia ва Xanthomonas maltophilia), метилрезистент стафилококкларда ва замбуруғларда карбапенемларга нисбатан бирламчи (табиий) чидамлилик мавжудлигини эътиборга олиш керак.

Карбапенемларга псевдомонадлар, тилла ранг ва эпидермал стафилококк ва ацинетобактерлардан ташқари, микробларда иккиламчи чидамлилик кам ва секин тараққий қилади. Қарбапенемлар бошқа беталактам антибиотикларга нисбатан хромосом беталактамазалар ҳосил бўлишини кучайтиради. Шу сабабли уларни цефалоспоринлар, пенициллинлар ва монобактемлар билан бирга бериб бўлмайди ва шунингдек карбапенемлар олган беморга юқоридаги гуруҳдаги антибиотикларни бериб бўлмайди.

Карбапенемлар грам (+) флора ва бактероидларга қарши энг кучли антибиотиклар, грам (—) флоралар учун фторхинолларга нисбатан кучсизроқ.

Фармакокинетикаси. Уларни вена, мушакка юборилади. Юбориш олдидан натрий гидрокарбонат буфер

эритмасида эритилади ва 5—7 дақиқа давомида юбо^ рилади. Дорини томчилаб юбориш учун уни ош тузининг ёки глюкозанинг изотоник эритмасида эритилади ва 30— 60 дақиқа давомида юборилади. Мушакка юборилган дорилар фақат мушакка юборилиши керак. Юборишдан олдин дорини 1 % лидокаш ёки фирма томонидан чиқарилаётган махсус эритувчида эритилади. Тайёрланган суспензия совутгичда 4 соатдан ортиқ сақланмайди. Мушакка юбориладиган дорининг биологик ўзлаштирилиши 75% га тенг.

Тиенам 15—25%, примаксин ва меропенем 20% гача қон оқсиллари билан бирикади. Шу сабабли дори юборилгач қонда унинг юқори даражада соф миқдори кузатилади ва тўқималарга яхши киради. Уларнинг тарқалиш ҳажми катта, гемодиализ даврида организмдан тез чиқарилади, бу дорилардан заҳарланганда буни ёдда тутиш керак. Меропенем бошқаларига нисбатан марказий асаб тизилмасига яхши киради, Ярим чиқиб кетиш вақти венага юборилганда 1 соатга (чақалоқларда 2 с), мушакка юборилганда эса 2,6 соатга тенг. Тиенам, примаксин венага 4 марта, меропенем эса 3 марта, мушакка 2 марта юборилади. Имипенем буйрак проксимал каналчалари жиягидаги ишқорий муҳитли дегидропептидаза таъсирида заҳарли метаболитга айланади. Шу сабабли таркибида дегидрогеназа 1 ингибитори сақловчи тиенам ва примаксин ишлатилади. Морепенем ўзининг кимёвий тузилишига кўра нефротоксик метаболитлар ҳосил қилмайди.

Тиенам, примак 50%, меропенем 70% коптокчалар фильтрацияси ва каналчалар секрецияси ёрдамида ўзгармаган кўринишда буйраклар орқали чиқарилади. Буйрак етишмовчилигида венага юборилаётганда, $Q_{кр}$ <80 мл/дақиқа; мушакка юборилаётганда $C1_{кр}$ <30 мл/дақиқа бўлганда дори юбориш тартибини ўзгартириш керак.

Бироқ, карбапенемларни креатинин клиренси ($C1_{кр}$ <5 мл/дақ.) бўлган ҳолатларда, беморга гемодиализ ўтказилаётганда юборса бўлади.

Карбапенемларнинг бошқа дорилар билан ўзаро таъсири. Мос келмаслиги боис карбапенемларни бошқа беталактамаза антибиотиклари билан юборилмайди. Битта шприцда бошқа дорилар билан (фармацевтик зиддият сабабли) юбориб бўлмайди.

Салбий таъсирлари. Улар катта терапевтик таъсир доирасига эга бўлган, кам заҳарли дорилар.

1. Мушакка юборилган жойда оғриқ, венада — вена

қон томирларининг қаттиқлашуви, тромбофлебитлар кузатилади.

2. Тошмалар, эозинофилия кўринишидаги аллергик реакциялар. Бошқа беталактам антибиотиклардан кейин буларга чидамлилик кам кузатилади.

3. Кандидалар.

4. 1 % га яқин беморларда сийдик қизил рангга бўялади.

5. Имипенем кўпроқ нефротоксик таъсир қилади.

6. Тиенам ёки примаксшни венага юборилганда буйрак ва марказий асаб тизими фаоллиги бузилган беморларда бўшашиш ёки мушаклар тонусининг ошиши, сезгининг ўзгариши, талвасалар, энцефалопатиялар кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши. Бошқа антибактериал дорилар самарасиз бўлган ҳолларда булар заҳира дорилари ҳисобланади.

1. Жарроҳлик амалиётида учрайдиган аэробанаэроб микроблар ассоциацияси чақирган абдоминал касалликлар.

2. Туғруқдан, абортдан, гвнекологик жарроҳлик операцияларидан кейин учрайдиган инфекциялар.

3. Чақалоқларни интенсив даволаш (тана ҳароратининг 38°С дан юқори, Среактив оқсил миқдори 2 мг/дл, етилмаган нейтрофилларни етилганларига нисбатиО,2га тенг бўлганда, менингит борлигига шубҳа қилинганда).

4. Сийдик йўлларининг асоратли инфекциялари.

5. Асоратли суяклар, бўғимлар, тери, юмшоқ тўқима инфекциялари.

6. Зотилжам, сепсис, нейтропенияси бор беморларда учрайдиган инфекция, менингит.

Монобактамлар. Азтреонам (азактам) киради.

Фармакодинамикаси. Азтреонам кўпайиш (митоз) даврида микроб қобиғи синтезини бузади. Бактериоцид таъсир қилади. Кенг рН интервалида фаол ҳисобланади.

Таъсир доираси. Тор, грам (—) бактериялар (гемофил таёқчаси, нейссерийлар, моракселлар, морганеллар, протейлар, провиденцилар, клебсиеллалар, эшерихиялар, сальмонеллалар, шигеллалар, энтеробактер, серрацилар, иерсинозлар, псевдомонадлар). Иккиламчи резистентлик (чидамлилик) кам учрайди. Цефалоспоринлар билан кесишма чидамлилик ёзилган.

Фармакокинетикаси. Азтреонам мушакка ва венага гоборилади. Биологик ўзлаштирилиши 100%. Қон плаз* маси билан боғланиши — 60% га тенг. Препарат аъзо лар ва тўқималарга яхши тарқалади, Мия тўқимасидаги

миқдори қон плазмасидаги миқдорининг 17% ига тенг, бронхлар шилимшиғи, ҳомила олди суюқлигига ҳам кам киради.

Гемодиализ ва перитонеал диализ даврида қон зардобидан яхши чиқади. Ярим чиқиш вақти 2,4 соат (чақалоқларда 5,7 с). Суткасига 3х4 марта (2 ҳафталик чақалоқларга 2 марта) юборилади. Буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Буйрак етишмовчнлигида, чақалоқларда киритиш тартибини ёки миқдорини камайтириш керак.

Узаро таъсири. Азтреонамни бошқа дорилар билан битта шприцда юбориб бўлмайди (фармацевтик мос зиддиятлик кузатилади). Азтреонам аминогликозидларга қараганда аминопенициллинлар самарадорлигини кўпроқ кучайтиради.

Салбий таъсирлари. Қам заҳарли. 1. Тошмалар, эозинофилия кўринишидаги аллергик реакциялар; 2, Протромбин индексининг сусайиши (камайиши); 3. Жигар ферментларининг (АЛТ, АСТ, ШФ) фаоллашуви; 4. Венага юборилганда флебит; 5. Кўнгил айниши, ич кетиши; 6. Дисбактериоз; 7. Псевдомембраноз колит.

Ишлатилиши. Азтреонам кам заҳарли бўлгани учун аминогликозидлар ўрнини тўлатўкис босиши мумкин. Уни бошқа антибиотиклар билан бирга сепсис, перитонит, сийдик чиқариш аъзолари касалликларида, юмшоқ тўқима, тери, бронх, ўпка инфекцияларида, баъзан менингитда ишлатилади.

Макролидлар. 3 авлоди: 1авлод эритромицин, олеандомицин; 2авлод спирамицин (ровамицш), рокситромицин (рулид), кларитромицин (клацид), мидекамицин (макропен), диритромицин (динабак); 3авлод азитромицин (сумамед)*. Азиромицин кимёвий тузилишига кўра азамидларга киради.

Буларнинг бўлиниши асосида уларнинг таъсир доираси, фармакокинетик

характеристикаси ва салбий таъсирлари ётади.

Фармакодинамикаси. Макролидлар рибосомалар 50S суббирлик атрофида РНК синтезини блоклаб, бактериостатик таъсир кўрсатади.

Таъсир доираси кенг. Юқори сезувчан микробларга бактериоцид таъсир кўрсатади, грам (+) кокклар (метициллинга сезувчан стафилококклар, стрептококклар, пневмококклар), грам (+) бактериялар (коринебакте

* Китобда дориларнинг генерик, қавсда эса патентланган номи келтирилган.

риялар), грам (—) бордетеллилар, марокселлилар, хламидалар ва микоплазмалар. Қолган микроблар (нейссериялар, легинеллар, гемофил таёқчалар, бруцеллалар, трепанемалар, клостридиялар ва риккетсияларга) бактериостатик таъсир қилади. 2 ва 3авлод макролидлар таъсир доираси кенгроқ. 2авлод доираси джозамицин ва клоритромицинларга геликобактер пилорининг юқори сезувчанлиги аниқланган; спирамицинга — токсоплазмаларнинг юқори сезувчанлиги аниқланган. 2 ва 3авлод дорилари грам (—) бактериялар; кампилобактер, листерий, гарднерелл каби баъзи микобактериялар сезувчан.

Макролидларга иккиламчи резистентлик тез кузатилади, шу сабабли буларни 7 кунгача (қисқа муддатга) юбориш тавсия этилади, ёки бошқа гуруҳдаги антибиотиклар билан бирга ишлатиш керак. Микроб буларнинг биттасига чидамли бўлиб қолса, бу ходиса бошқаларига, ҳатто бошқа гуруҳ дориларига: микомицин, клиндамицин ва беталактамазадан бузиладиган стрептококкларга ҳам хос.

Фармакокинетикаси. Эритромицин фосфат, спирамицинларни венага юбориш мумкин. Ҳаммасини ичишга бериш мумкин. Биологик ўзлаштирилиши 30—70%. Булардан олеандомицин ва 2, 3авлод дорилари кислотага чидамли, шу сабабли уларни овқатдан олдин ёки кейин беришнинг фарқи йўқ. Таблеткасини «боржоми» ёки сода эритмалари билан ичиш тавсия қилинади.

Ичилганда дорининг қондаги юқори миқдори 1,5—2 соатдац кейин кузатилади. Кўп макролидлар қон плазмаси билан 60—70% га боғланади. Бироқ дорилар оқсилдан оеон ажралади ва тўқималарга ўтади. 2 ва 3авлод дорилари эритромицин ва олеандомициига нисбатан тўқималарга яхши тарқалади. Макролидлар аденоидлар ва бодомча безлар тўқимасига, ўрта ва ички қулоқ суюқликларига, бронхлар секретига, балғамга, плеврал, перитонеал, синовиал суюқликларга, терига яхши киради. Улар фагоцитар ҳужайраларда тўқимадан ташқари суюкликларга нисбатан 13—20 марта ортиқ тўпланади. Макролидлар фагоцнтозни тезлаштиради. Бу ҳолсизланган беморларда касаллик қайталанишининг олдини олади, макролидларнингмакрофаглар билан богланишини уларни инфекция ўчоғига ташлашда катта амалий ахамиятга эга.

Макролидлар йўлдош орқали ўтади, уларнинг ҳомила қонидаги миқдори она конидаги миқдорининг 20—25% ини ташкил қилади. Кам заҳарлилиги учун уларни ке

рак бўлганда ҳбМиладОр онада қўллаш мумкин. Кўкрак сутига яхши тўплангани учун эмизишни вақтинча тўхтатишни талаб қилади. 1авлод дориларининг қондаги таъсир миқдори — 6 соат; 2авлодники 8—*Л2* соат; 3авлодники 20 соатдан кейин кузатилади. Шу сабабли буларни сутка давомида киритишлар сони 4,2 (3) ва 1 мартани ташкил қилади. 2 ва 3авлод дориларини қонда узокроқ бўлишига сабаб, уларнинг тўқималарга ва ҳужайраларга яхши кириши ва узоқ сақланиши, кучли энтерогепатик циркуляциясидир.

Макролидлар жигар секрецияси ва сафро суюқлиги билан чиқарилади. Бу сафро суюқлиги реологиясини бузиши мумкин, 2авлод дорилар^и жигар монооксигеназ ферментларини фалажлаши мумкин, 2авлод дорилари (спирамициндан ташқари) бу тизилмага кам, 3авлод дорилари эса бутунлай таъсир қилмайди. Шу сабабли жигар фаолиятининг бузилиши уларнинг тўпланишига сабаб бўлиши мумкин.

Сийдик билан юборилган дорининг фақат 2—3% чиқади. Венага юборилганда сийдикдаги миқдор 12— — 15% гача ошиши мумкин. Бу миқдор сийдик йўлларидаги микроблар ўсишини тўхтатиш учун етарли, бироқ сийдикни ишқорлаш даркор. Эритромициннинг қондан ярим чиқиш вақти — 1,2—2,6 соат, 2 ва 3авлод дорилар учун бу вақт бироз кўпроқ.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. Макролидларни В гуруҳ витаминлари,

аскорбин кислотаси, цефалотин, тетрациклинлар, левомицетин, гепарин; дифенин билан битта шприцда юбориб бўлмайди (фармацевтик зиддиятлик кузатилади).

Макролидларни терфенадин ва астемизол билан ишлатилганда гепатоксик таъсири кучаяди. Левомицетин ҳам РНК синтезини рибосома 50—S суббирлик циклида бузгани учун булар орасида мос келмаслик кузатилади ва антимикроб таъсири сусаяди, шунинг учун бирга ишлатиб бўлмайди.

1авлод макролидлари ўтиб кетувчан ототоксик ва нервмушак блокини пайдо қилгани учун уларни аминогликозидлар, полимиксинлар, гликопептид ва полиен антибиотиклари билан бирга ишлатилганда юқорида номи келтирилган салбий таъсирлари кўпайиши мумкин. 1авлод макролидлари, камроқ 2 ва 3авлод макролидлари томонидан жигардаги монооксигеназа ферменти тизилмаси иши бузилиши мумкин, булар билан бирга ишлатилаётган баъзи бир дорилар (теофиллин, левомицетин, бромокриптин, варфарин, циметидин; карбамазейин, Дй№др.6эргоТаМйй, айтйпйрин, МеталпреДнйзолон ва б. лар) нинг организмдан чиқиб кетиши сусаяди ва уларнинг салбий таъсирлари кузатилиши мумкин.

Макролидларни бошқа таъсир механизмли бактериостатик дорилар, масалан, тетрациклинлар (РНҚ синтезини рибосома 30—S суббирлигида бузувчи) ёки сульфаниламидлар (парааминобензой кислота рақобатчилари) билан қўшиб ишлатиш мумкин.

Салбий таъсирлари. Кам заҳарли. Қуйидаги салбий таъсирлари учраши мумкин: 1) кўнгил айниши, қайт қилиш, ич кетиши; 2) стоматит ва гингивитлар; 3) холестаз; 4) венага юборилганда флебитларнинг олдини олиш учун дорини ош тузининг ёки глюкоза эритмасининг изотоник эритмаларида эритиб (1 мг препарат 1 мл зритувчида) томчилаб 30—60 дақиқа мобайнида юбориш тавсия этилади.

Ишлатилиши. 1) Пенициллинлар ва цефалоспоринларни кўтара олмайдиган беморларга (бронхит, тонзиллит, отит, синуситлар: лимфангит, маститларда) тавсия этиш мумкин. 2. Кўкйўтал ва дифтерия; 3. Хламидалар чақирган конъюнктивитлар суртма кўринишида; а) зотилжам, айниқса, хламидалар чақирган чақалоқлар зотилжамида; б) микоплазмалар зотилжамида; в) легионеллалар, марокселлалар чақирган зотилжамда; 4. Бирламчи захм ва сўзакда; 5. Холециститлар, холангитлар, энтеритлар, колитлар; 6. Токсоплазмоз (спирамицин препарати); 7. Уроген инфекция.

Линкозамидлар. Линкомицин ва клиндамицин (далацинС)лар киради. Линкозамидлар РНҚ синтезини рибосомалар 50—S суббирлигида бузади.

Таъсир доираси кенг. Грам (+) кокклар, грам (—) анаэроблар, грам (+) таёқчалар (гемофил таёқчаларининг баъзи бир штаммларига) таъсир қилади. Менингококклар, гонококклар ва микоплазмаларга суст таъсир қилади. Клиндамицин безгак токсоплазмози ва плазмоцитларига ҳам таъсир қилади. Клиндамицин бактероидларга 5—8 баравар кучли таъсир қилади. Линкозаминларга иккиламчи чидамлилик секин ривожланади. Фармакокинетикаси. Линкозаминлар мушакка, венага ва оғиз орқали берилади. Биологик ўзлаштирилиши 50% га тенг. Клиндамицин линкомицинга нисбатан яхши сўрилади. Мушакка юборилганда қондаги юқори миқдори 0,5—1 соатга, ичилганда 2—4 соатга тенг.

Плазма оқсиллари билан 50% га боғланади. Тўқима биосуюқликларга яхши киради (ликвордан ташқари). ўзига хос сонларидан бири улар суяк туқимйСйда яхши тўпланади, бундан ташқари, йиринг ва балғамда 40—45% га йиғилади. Иккала препарат ҳам йўлдош орқали яхши ўтади ва она сутида яхши тўпланади.

Қондан ярим ажралиб чиқиш вақти — 2,4—3 соат. Шифобахш миқдорининг қонда сақланиш вақти — 5—• 6 соат, шунинг учун 4 марта киритилади. Дорининг 80% фоизи жигар орқали сафро суюқлиги билан фаолсиз кўринишда чиқарилади, шу сабабли уларни холецистит, холангитларда қўллашдан фойда йўқ. Буйраклар орқали 10—20% фаол кўринишда чиқарилади. Сийдикнинг ишқорли муҳитида улар яхши кор қилади.

Линкозамидларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. Ликозамидларни нервмушак ўтказувчанлигини бузувчи дорилар (миорелаксантлар, амииогликозидлар, магний препаратлари) ва гипертензияни пасайтирадиган дорилар (бетаальфаадренолитиклар,

сийдик ҳайдовчи дорилар, ангиотензинни фалажловчилар) билан ишлатиб бўлмайди, нафас мушаклари тонусини сусайтиради ва қон босими бирданига тушиб кетиши мумкин.

Салбий таъсирлари. Кам заҳарли. Бироқ тўпланиб қолганда, нотўғри ишлатилганда қуйидагиларга сабаб бўлиши мумкин:

1) Кўнгил айниши, қайт қилиш, ич кетиш кўпроқ линкомицин ишлатилганда рўй беради.

2) Венага юборилганда — тромбофлебитлар.

3) Терида тошмалар, қичиш белгиларини қўзғатади.

4) Трансаминазаларнинг ошиши, сариқлик, гипотензив белгилар.

5) Нейтропения, *тромбоцнтопения,* эозинофилия, камданкам ҳолларда агранулоцитозга сабаб бўлади.

6) Дисбактериоз ҳисобига псевдомембраноз колит.

7) Нервмускул блокадасида, айниқса венага юборилганда.

Ишлатилиши. Линкозамидлар заҳира антибиотиклари ҳисобланади. бошқа антибиотикларга чидамли микроблар қўзғатадиган касалликларда тавсия этилади. Даволаш давомийлиги 7—14 кундан 21 кунгача.

Сепсис, септик артрит, септик эндокардит, остеомиелит, кичик чаноқ бўшлиғи аъзолари операцияларида (клиндамицин). Нафас йўллари касалликлари, юмшоқ тўқималар ва теридаги яра инфекцияларида, токсоплазмоз, безгакда ишлатилади.

Аминогликозидлар. Булар 4 авлодга бўлинади. 1авлод (стрептомицин, неомицин, канамицин, мономицин). жаввал: гентамицин (гар.амицин). 3авлод: тобрамицин (небцин, бруламицин, обрацин), сизомицин, амиацин (амикин, биклин), нетилмицин (нетиллин, нейромицин), 4авлод: изепамицин (исепацш).

Буларнинг бундай гуруҳларга бўлиниши асосида уларнинг таъсир доираси, иккиламчи чидамлилик ривожланиши ётади.

Фармакодинамикаси. Булар: 1) цитоплазматик мембранида бузади; 2) РНҚ синтезини 3—5 рибосом суббирлиги бузади. Улар бактериоцид таъсир қилади.

Таъсир доираси кенг. Грам ({) таёқчалар (эшерихия, клебсиелла, шигелла, протей, серрация; моракселла; энтеробактер, гемофил таёқчалар) га ва грам (+) кокларга, тилларанг ва эпидермал метициллинга сезувчан стафилококларга таъсир қилади.

2 ва 3авлод аминогликозидларининг 1авлод вакилларидан фарқи Pseudomonad aeruginosa га таъсир қилади. 4авлод вакили изепамицин (исепацин) қолган авлод вакилларидан ацинетобактер, цитробактер, аероманас, морганелла, листерия ва нокардияларга таъсир қилиши билан фарқ қилади.

Микробларнинг буларга иккиламчи ўрганиб қолишининг сабаби улар томонидан турли аминогликозид трансферазалар, ацетил, фосфонуклеотидтрансферазалар ва бошқа ферментлар ишлаб чиқиши ётади. Иккиламчи ўрганиб қолиш буларга тез ривожланади, шунинг учун буларни 5—7 кун киритиш тавсия қилинади.

Фармакокинетикаси. Булар асосан мушакка, венага секинлик билан болюс ёки томчилаб юборилади, эндолимфатик, маҳаллий, трахеяга ёки ичишга берилиши мумкин. Булар мойларда ёмон эрийди.

Ошқозоничак ва бронхлардан биологик ўзлаштирилиши 1—5% ни ташкил қилади, яъни дори амалда сўрилмай, маҳаллий таъсир қилиши мумкин.

Аминогликозидларнинг қон плазмаси оқсиллари билан бирикиши 10% дан 30% гача. Канамицин ва табромицин қон плазмаси оқсиллари билан амалий бирикмайди. Тарқалиш ҳажми 0,15—0,3 л/кг га тенг, шу сабабли кўпроқ тўқималар ва ҳужайра ташқарисидаги суюқликларда бўлади (ликвордан ташқари). Ҳужайра ичига кирмайди. Ҳужайра ичидаги микробларга таъсир қилмайди.

Аиногликозидлар оз миқдорларда она сутига тушади, бироқ улар ичакдан сўрилмайди, шунга қарамай антибиотик олаётган даврда болани эмизишдан тўхтатишни тақозо қилади. Улар қон билан яхши таъмин

Лйй^ан аъзбларга осон киради. Шу сабабли аминбгликбзидлар йўлдош орқалн ҳомилага осон (она қонидаги миқдорнинг 50%) ўтади ва ички қулоқ ва буйракка бемалол

ўтади. Дорининг бу аъзоларда кўп тўпланишига сабаб, уларда аминогликозидларни бириктириб олувчи лигандлар полифосфатидилинозитларнинг мавжуд

лигидир. Бу аъзоларда аминогликозидларнинг миқдори она қони плазмасидаги миқдоридан 10 баравар ва ундан кўпроқ бўлиши ҳам мумкин.

Аминогликозидларнинг қонда энг юқори миқдори, мушак ва эндолимфатик йўл билан юборилганда — 0,5—1 соатдац кейин ҳосил бўлади. Қонда самарали миқдори 8 соат давомида сақланади. Шу сабабли сутка давомида дори 3 марта (цепамицин, катталарга 1 марта ёки 1 ойдан 12 ёшгача бўлган болаларга 2 марта, амикамицин 2 марта) юборилади.

Аминогликозидларнинг қонда энг юқори миқдори, мушак ва эндолимфатик йўл билан юборилганда — 0,5— 1 соат. Қонда самарали миқдори 8 соат давомида сақланади. Шу сабабли сутка давомида дори 3 марта (цв'памицин, катталарга 1 марта ёки 1 ойдан 12 ёшгача бўлган болаларга 2 марта, амикамицин 2 марта) юборилади.

Буйрак етишмовчилигида ярим чиқиб кетиш вақти 7 мартагача ошиши мумкин, шунинг учун дори миқдориии эндоген креатинин миқдорига қараб аниқлаш керак. Бунинг устига булар терапевтик таъсир доираси тор дорилардир.

Эндоген креатинин клиренси қондаги креатинин миқдорига қараб топилади, сўнгра махсус формула ёки номограммалар ёрдамида юбориладиган дори миқдори топилади.

Масалан, эришилган самарани сақлаб турувчи дори миқдори қуйидаги формула ёрдамида аниқланади:

ҳисоблаб топилган микдор х

Самарани сақловчи миқдор = яя;;—

С1 кр беморни мл/дақ

С1 кр норма (мл/дақ)

Дори миқдорини ёки неча марта юбориш сонини қондаги креатинин миқдорига қараб ҳам аниқлаш мумкин:

ҳисоблаб топилган миқдор х

Самарани сақловчи микдор = тана оғирлиги (кг)

Қондаги креатининнинг миқдори (мг/100 мл) Дори $С1_{кр}$ — қонда креатинин миқдори Юборишлар орасидаги вақт (соат) = қондаги креа

тинин мйқдори (мг/100 мл) х8; 8 — эмпирйк коэффициент (бу коэффициент амикацин ва канамицин учун 9 га тенг).

Ички қулоқ ва буйракдан аминогликозидлари ярим чиқиб кетиш даври катта, 350 соатгача етиши мумкин. Шу сабабли буларни қайта киритиш (қайта даволаш курси)ни 2—4 ҳафтадан кейингина ўтказиш мумкин.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. Амийогликозидларни пенициллин, цефалоспоринлар, гепарин, левомицетин сукцинат билан битта шприцда юбориб бўлмайди (чўкмага тушади, фармацевтик мос келмаслик),

Аминогликозйдлар қабул қилинаётганда ва юбориш тўхтатилгандан 2 (яхшиси 4) ҳафта ичида қуйидагиларни юбориб бўлмайди:

1) Ототоксик препаратлар; фуросемид, полимиксинлар, ристомицин, гликопептидлар, этакрин кислотаси.

2) Нефротоксик препаратлар: 1авлод цефалоспоринлари, метициллин, уреидо ва карбоксипенициллинлар, ристомицин, полимиксинлар, ваикомицин, ацикловир; ганцикловир, фуросемид, этакрин кислота, платина ва олтин препаратлари, декстранлар (полиглюкин, реополиглюкин), индометацин ва б.);

3) Миорелаксантлар, магний препаратлари, антидепрессантлар, линкомицин, клиндамицин, чунки булар нервмушак ўтказувчанлигини фалажлаб, нафас олишни бузади.

4) Дигитоксин, феноксиметилпенициллинларнинг сўрилиши бузилади.

Салбий таъсирлари

1) 10—25% ҳолларда ототоксик таъсири кузатилади. Чунки булар кортий аппаратининг ташқи ва ички сочсимон хужайраларида тўпланиб, ички кулоқ афферент нерв охирларида дегенератив ўзгаришларга сабаб бўлади.

Стрептомицин ва гентамицин биринчи навбатда вестибуляр, аминогликозид Крхлеар

бузилишларга (болаларнинг кар бўлиб қолишига, 1 ёшгача бўлган болаларда карсоқовликка) сабаб бўлади. Бу асоратлар кўпроқ неомицин, мономицин, канамицин ва амикацинлар парентерал юборилганда кузатилиши мумкин.

2) 8—26% беморларда нефротоксик асоратлар учрайди. Аминогликозидлар буйрак проксимал каналчалари эпителийсида тўпланиб лизосомаларни бузади. Na+, К+АТФ аза, простагландин, синтетазалар, нафас олиш ферментлари фаолиятини издан чиқаради.

Интерстициал вефрит белгилари: буйракларнинг сийдикни куюлтириш фаолияти бузилади, сийдикда оқсил ва лейкоцитлар пайдо бўлади.

Аминогликозидларнинг ототоксик ва нефротоксик салбий таъсирлари қуйидаги шароитларда кузатилади: а) терапевтик миқдорининг узоқ вақт давомида оширилиши (чунки бу шароитда ички қулоқ ва буйраклар фаоллигининг бузилиши тўйиниш табиатига боғлиқ, шу сабабли уларнинг тўйиниши учун вақт керак бўлади); Бу ҳол уларни қисқа муддат ичида ишлатиш лозимлигини кўрсатади. б) Дорининг тўпланишига олиб келадиган буйрак ва юракқон томирлари касалликлари, бундан ташқари чала туғилган чақалоқларда, қарияларда уларни ишлатишда эҳтиётлик талаб қилинади. Бироқ 3 ёшгача болаларда аминогликозидларни ушлаб қолувчи буйрак эпителий жияклари яхши ривожланмаганлиги сабабли юқоридаги салбий таъсирлари бу ёшдаги болаларда кам учрайди. в) Отит, менингит, туғруқ давридаги жароҳатлар ва гипоксиялар аминогликозидларнинг мия суюқлигига ўтишини тезлаштиради. г) Аминогликозидларнинг ототоксик хавфи юқори бўлганда унинг олдини олиш мақсадида беморга кокарбоксилаза, унитиол, пантотенат ва аденозин трифосфат кислота; уларнинг нефротоксик салбий таъсирининг олдини олиш учун фосфомиции (лизосомал мембраналарни мустаҳкамлаш учун) тавсия қилинади.

3) Нервмушак фалажи диафрагма, қобирғалараро мушаклар тонусини камайтириб, нафас олишни фалажлаши мумкин. Қуйидаги омиллар бу салбий таъсирларга сабаб бўлади: дори миқдорининг кўпайиб кетиши (самарали миқдорлардан 8—10 марта катта бўлганда):

— ирсий ёки орттирилган нервмушак фалажига (миастения) мойиллик;

— чала туғилган чақалоқларда пресинаптик мембраналарда ацетилхолин заҳираси кам бўлади, бундан ташқари, бу ёшдаги болаларда адетилхолинни парчаловчи ацетил ва бутирилхолин эстераза фаоллиги юқори бўлади.

— аминогликозидлар билан бир вақтда миорелаксантлар, магний препаратлари, антидепрессантлар, линкомицин ва клиндомицин юборилганда.

Нафас фалажи кузатилганда гемодиализ, перитониал диализ қилиш керак, венага кальций хлорид ва прозерин юборилади. Прозерин атропиндан кейин юборилади.

4) Аминогликозидлар ошқозоничак тизилмасидаги транспорт вазифасини бажарувчи механизмларни бузади. Бу ўз навбатида ичакдан аминокислоталар, қандлар, мой кислоталари, витаминлар ва дигоксин, феноксиметилпенициллин сўрилишини бузади.

5) Тери тошмалари, қичишиш, шиш каби аллергик жараёнлар.

6) Полиневритлар, флебитлар кузатилади. Ишлатилиши. Аминогликозидлар таъсир доираси тор, заҳарли дорилардир, шу сабабли уларни грам (—) бактериялар ва стафилококклардан келиб чиққан оғир касалликлардагина ишлатилади.

Ишлатишда қуйидагиларга риоя қилиш шарт: тана оғирлигига қараб дори миқдорини тўғри миқдорлаш ва киритиш режаларини аниқ бажариш:

— самара мониторингини ўтказиш:

— қон плазмасида креатинин миқдорини аниқлаш:

— даволашгача, даволаш даврида, даволангач аудиометрия ўтказиш. 1) сийдик йўллари касалликларида; 2) қорвн бўшлиғи инфекциялари асоратлари (перитонит, қорин бўшлиғидаги абсцесс); 3) нафас йўллари ннфекцияларида (бронх секретига аминогликозидлар ўтмайди, шу сабабли парентерал юбориш билан бирга ингаляция қилиш керак); 4) остеомиелит; 5) стафилококклар чақирган септицемия; 6) менингитда эндолюмбал юборилади.

Қуйидаги ҳолатлар аминогликозидлар юборишга нисбий кўрсатмалар ҳисобланади: 1) бемории қорин бўшлиғи операцияларига тайёрлашда (беморнинг сувсизлангани, қонииng реологик хусусиятлари ўзгаргани, тромбофлебитлар хавфи ошгани, буйраклар фаолияти

бузилгани) инобатга олиш керак. 2) жигар фаолияти бузилиши билан кечаётган инфекциялар, чунки бу дорилар жигарда биотрансформацияга учрамайди ва жигар орқали чиқарилмайди. 3) беталактам антибиотикларига кучли аллергияси бор беморлар.

Полимиксинлар полимиксин М, В (аэроспорин, полмикс, бациллоспорин) ва полимиксин Е (колистин)лар киради.

Фармакодинамикаси. Полимиксинлар цитоплазматик мембрана тузилиши ва фаоллигини бузади. Улар бўлинаётган ва бўлинмаётган микробларга бактерицид таъсир қилади.

Таъсир доираси тор. Улар баъзи бир грам (—) таёқчаларга (псевдомонадлар, энтеробактериялар, гемофил таёқча, иерсиниялар, эшерихиялар, шигеллалар, салмонеллалар)га таъсир қилади.

Фармакокинетикаси. Полимиксинлар сувда яхши эрувчи моддалар. Полимиксин Мичишга ва маҳаллий ишлатилади. Ошқозоничакдан киритилганда унинг биологик ўзлаштирилиши 1—2%. Аммо, ичак инфекциясида, ичак ярасида, эрозиясида уларнинг биологик ўзлаштирилиши 10—15% гача ошиши мумкин, терапевтик таъсир доираси тор бўлганлиги сабабли буни кўзда тутиш керак.

В ва Е полимиксинлар мушакка, венага, эндолюмбаль ва аэрозол кўринишида юборилади. Дорилар қон плазмаси оқсиллари билан кам боғланади.

Мушакка юборилганда дорининг қон плазмасидаги энг юқори миқдори 2 соат (чақалоқларда — 1 соат)дан кейин кузатилади.

Уларнинг таркалиш ҳажми кам, плевра, перитонеал ва асцит суюқликларига кам киради. Ҳатто менингитда ҳам ликворга ўтмайди. Шу сабабли уларни тўғридантўғри бўшлиқларга ёки эндолюмбал юборган маъқул.

Юборилган миқдорнинг фақат 2—4% жигарда биотрансформацияга учрайди. Дорининг 90% буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади ва сийдикда юқори миқдорларда тўпланади. Дори сийдикнинг кислотали муҳитидагина фаоллик кўрсатади.

В ёки Еполимиксинларнинг қон плазмасидан ярим чиқиб кетиш вақти 3,5—4 соатга генг. Буйрак етишмовчилигида ярим чиқиб кетиш вақти 6—36 соатгача чўзилади, шу сабабли бу ҳолатларда киритиш тартибини ўзгартириш талаб қилинади. Чақалоқларда ҳаётий кўрсатмалар бўлганда бир, баъзан икки марта юборилади.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. В ва Е полимиксинларни гепарин билан битта шприцда юбориб бўлмайди (кимёвий антагонизм, чўкма ҳосил бўлади). Полимиксинларни миорелаксантлар (дитилин, тубокурарин), магний препаратлари, аминогликозидлар, тетрациклинлар, левомицетин билан бирга ишлатилмайди, чунки бу нервмушак ўтказувчанлиги бузилишига сабаб бўлиши мумкин. Нефротоксик дорилар ва 1авлод цефалоспоринлари, ванкомицин, индометацин ва бошқалар буйракни заҳарлантириши мумкин.

Салбий таъсирлари. 1) нервмушак ўтказувчанлиги бузилиши натижасида мушаклар қувватсизлиги, нафас олишнинг бузилиши, периферик невропатиялар (оғиз, кўз соҳасида қичишишлар), кўриш, гапириш, эшитишнинг бузилиши каби нейротоксик ўзгаришлар кузатилади.

2) сийдикда оқсил, цилиндрлар, эритроцитлар, олигурия ва қонда сийдикчилнинг кўпайиши каби нефротоксик белгилар кузатилади,

3) ичишга берилганда ошкозон соҳасида оғриқ, кўнгил айниши, иштаҳаининг йўқолиши, мушакка юборилганда игна санчилган жойда оғрик, венага юборилганда флебит, аэрозол кўринишида юборилганда бронхоспазм кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши. Полимиксинлар терапевтик таъсир доирасн тор, заҳарли препаратлар бўлганлиги сабабли фақат ҳаётий зарурат бўлганда қисқа муддатга (5—7 кун давомида) берилиши мумкин, 12 ёшгача бўлга« болаларда ва қарияларда қўлланилмайди.

1) ингичка ва йўғон ичак касалликларида, 2) кўк таёқча, клебсиеллалар ва энтеробактерлар чақирган зотилжам, сепсис, эндокардитларда, 3) йиринглаётган яраларда, куйишларда, йирингли отит, конъюнктивитларда (маҳаллий) ишлатилади, 4) сийдик чиқариш йўлларинин? асорат берган инфекцияларида (кам ишлатилади, чунки буйрак

тўқимасини бузиши мумкни).

Хлорамфеникол (левомицетинлар) синтетик антибиотиклардир. Кўпроқ ишқорий мухитли левомицетин, левомицетинстеарат, левомицетин пальмитат) ва сукцинатлар ишлатилади.

Фармакодинамикаси. Рибосома 50—S суббирлиги давомида РНК синтезини бузади. Бактериостатик таъсир қилади.

Таъсир доираси жуда кенг левомицетинга юқори сезувчан (гемофил таёқчаси, пневмококклар, менингококкларнинг айрим штаммларига) бактериоцид таъсир қилади.

Стафилококк, энтерококк, коринебактериялар, P. aeruginosa, цитобактериялар, энтеробактерлар, ацинетобактерлар, серрациялар, протей, сил ва мохов таёқчаси C1. Difficili, замбуруғлари левомицетинга чидамли бўлади.

Левомицетинга микробларншг иккиламчи чидамлилиги кам учрайди, аммо шигеллаларнинг баъзи штаммлари (Зонне, Флекснер 2 а) тез ўрганади.

Фармакокинетикаси. Ишқорий муҳитда левомицетин, унинг стеарат ва пальмитин кислотали эфирлари ичишга берилади. Левомицетин сукцинат венага (камрок мушакка ва аэрозол кўринишида) юборилади. Ишқорли левомицстин ошқозоничакдан яхши сўрилади, ич кетиши бу жараёнга таъсир қилмайди. Клизма, шамчалар кўринишида йўғон ичакка юборилиши мумкин. Биологик ўзлаштирилиши 90% дан ортиқ. Бироқ дори ўта аччиқ бўлганлиги сабабли бемор қайт қилиши мумкин. Левомицетинстарат ва левомицетин пальмитат аччиқ эмас, ичакдан липаза (этераза) таъсирида гидролизлангач сўрилади.

Левомицетин сукцинат парентерал йўл билан юборилганда фаол эмас, тўқималарга ёмон тарқалади. Гидролазалар ёрдамида қонда левомицетин асосига айланади. Ичакдаги липазалар қондаги гидролазаларга нисбатан фаолроқ ва бемор ёшига боғлиқ.

Чақалоқ ва 3 ёшгача бўлган болаларда липазаларнинг фаоллиги камроқ. Шу сабабли антибиотикнинг ичакдан сўрилиши секин кечади ва дорининг қондаги энг юқори миқдори 10—12 соатдан кейин кузатилади. 5 ойдан кейин дорининг ичакдан сўрилиши катталардагидек кечади. Беморнинг индивидуал ўзига хослигининг ҳам аҳамияти бор.

Левомицетин терапевтик самарасн унинг қондаги соф миқдорига боғлиқ дейиш қийин, шу сабабли унинг қондаги миқдорини назорат (мониторинг) қилиш тавсия этилади.

Қондаги энг юқори миқдори (тахминан 60 дақиқага тенг) ичилганда ва парентерал юборилганда ҳам бирбирига яқин, шу сабабли левомицетинни оғиз орқали киритиш афзалроқ ҳисобланади. Бемор ҳушсиз ётганда, қайт қилганда (менингит) уни венага юбориш керак, бироқ иложи борича тезроқ ичиш йўли билан киритган маъқул.

Левомицетиннинг қон плазмаси оқсиллари билан бирикиши 50—60% (чақалоқларда 30—40%)га тенг. Ишқорий муҳитга эга бўлган левомицетин қондан турли тўқима ва биосуюқликларга яхши ўтади. Дори ҳужайра ичида юқори миқдорларда тўпланади, мия суюқлигида қондагига нисбатан кўпроқ тўпланиши мумкин, йўлдош орқали ҳомилага яхши ўтади, шу сабабли ҳомиладор аёлга левомицетин берилмайди.

Ичишга берилганда левомицетиннинг ликвордаги миқдори қондагига нисбатан юқори, бунинг сабаби: 1) левомицетин сукцинатнинг секинлик билан ишқорий левомицетинга айланиши; 2) сувда эрувчи левомицетин сукцинатнинг ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали (60% га яқин) тез чиқарилишидир.

Дорининг қондаги самарадор миқдори 6—8 соат давомида сақланади, шу сабабли дори бир кечакундузда 4 марта киритилади (бир ойлик ёшдан бошлаб). Биринчи 2 ҳафталик ичида бир марта, 3 ҳафталикдан бошлаб 2 марта сутка давомида юборилади (жигар фермент тизилмасининг фаолсизлиги билан боғлиқ). Ишқорий левомицетин 90% гача жигарда биотрансформацияга учрайди, жигарда нитрогуруҳга алмашиниб фаолсиз метаболитга айланади ва асосан сийдик билан чиқарилади. 10% га яқини сийдик билан ўзгармаган кўринишда чиқиб кетади.

Левомицетиннинг қон плазмасидан ярим чиқиб кетиш вақти катталарда 2—3 соатга, кичик ёшдаги болаларда анча кўп. Буйрак етишмовчилигида левомицетиннинг фаолсиз метаболити тўпланганлиги сабабли унинг миқдорини камайтиришга эҳтиёж туғилмайди. Жигар етишмовчилигида эса унинг фаол қисми тўпланганлиги сабабли бу ҳолатларда

қондаги миқдорини назорат (мониторинг) қилиш ёки бошқа антибиотик бериш тавсия этилади.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. Левомицетинни макролидлар, пенициллинлар., карбепенемлар, аминогликозидлар билан бир шприцда юбориб бўлмайди (чўкмага тушади).

Левомицетинни бошқа гуруҳдаги антибактериал дорилар билан қўшиб берилганда унинг салбий таъсири кучаяди: макролидлар, линкозамидлар, фузидин билан мос келмаслик (чунки бу гуруҳдаги дорилар ҳам левомицетин сингари битта рибосоманинг 50—S суббирлигига) таъсир қилади: беталактамаза антибиотиклар билан (чунки микроб ҳужайрасининг бўлиниши бузилади); ёки тетрациклинлар, аминогликозидлар, полимиксинлар билан салбий таъсирининг қўшилиши юз беради.

Левомицетинни заҳарли таъсирни кучайтирувчи моддалар билан қўшиб бўлмайди, Масалан, гемолиз чақирадиган моддалар (сульфаниламидлар, пиразолонлар, цитоетатиклар), гепатотоксик дорилар (амфотерицин В, гризеофульвин, парацетамол), темир препаратлари билан берилса, капилляротоксикозга сабаб бўлади.

Левомицетинни менингококк, пневмококк ёки гемофил таёқча чақирган менингитда ампициллин ва амоксициллин билан бирга ишлатилади, чунки булар касаллик қўзғатувчисига бактериоцид таъсир қилади.

Левомицетин баъзи бир цитохром Р450 ни боғлаб олиб қуйидаги дорилар (бутамид, теофиллин, дикумарин, бензодиазепинлар, дифенин, фенобарбитал)нинг жигардаги биотрансформациясини бузади.

Маннитол, этакрин кислота, гипотиазид, амид билан бирга ишлатилганда левомицетиннинг организмдан ажралиб чиқиши секинлаи!ади.

Салбий таъсирлари: левомицетин тор терапевтик доирадаги заҳарли дори.

Левомицетинни индивидуал кўтара олиш хусусияти бор.

1. Миелотоксик таъсири. Ичилгандан 3—5 кун ўтгач қизил қон таначалари ишлаб чиқарувчи иликни заҳарлаб, камқонликка сабаб бўлиши мумкин, 10—14 кундан кейин эса гранулоцит ва мегакариоцитлар иликни фалажлаб лейкопения (4 минг/мл дан кам), нейтропения (500/мкл дан кам) ва тромбоцитопения (25 минг/мл дан кам) юз беради. Қондаги бу ўзгаришлар дори бериш тўхтатилгач 2—3 ҳафта ичида ўтиб кетади. Бироқ, камданкам (1:40000 нисбатда) левомицетинни ирсий кўтара олмаслик ҳам учрайди. Бундай индивидларда левомицетиннинг ҳар қандай миқдори оғир гипопластик анемия, агранулоцитоз чақиради. Бу ўзгаришлар бирданига учраши, кўпроқ 2—5 ҳафтадан кейин кузатилиши ҳам мумкин.

Левомицетинни асоссиз узоқ ва қайта юбориш ман қилинади. Кўмик депрессияси бор чақалоқларга (болаларга) левомицетин бериб бўлмайди.

2. Уткир дори гемолизи генетик етишмовчиликка боғлиқ, яъни глюкоза6фосфатдегидрогеназа етишмовчилиги бор индивидларда учрайди, сариқлик ва камқонлик белгилари билан кечади, трансаминазалар қонда нормал ҳолда қолади, билирубин конъюгацияланиб улгурмайди.

3. Гемолитик бўлмаган камқонлик уридиндифосфоглюкуронтрансфераза энзимопатиясида учрайди, бу ирсий детерминланган. Левомицетин қабул қилган бундай одам сарғайиб кетади. Сабаби боғланмаган билирубиннинг конъюгацияланиши бузилади, гемолиз белгилари ва трансаминазаларнинг қондаги кўрсаткичи нормада бўлади.

4. Темир етишмовчилиги камқонлиги, гипотрофия, миодистрофиямитохондрийлар ферменти феррохелатазаларнинг левомицетин билан фалажланиши натижасида бу симптомлар кузатилади. Бу фермент темирнинг гемга киришига ёрдам беради, бу жараённинг бузилиши гем ферментлари фаоллиги бузилишига, бу эса ўз навбатида тўқималарни темир бириктириб олиш хусусиятининг бузилиши ва камқонликка сабаб бўлади.

Бу вақтда қонда темир миқдори етарлн, қон плазмасининг темир бириктириш хусусияти 0 га тенг, бундай ҳолларда темир дориларини юбориш хавфли!

5. Кулранг коллапс. Чала туғилган чақалоқларда левомицетиннинг қондаги миқдори

50 мкг/мл бўлганда юз беради.

Тана ҳароратининг пасайиши, қорин таранглиги, қайт қилиш, нафас етишмаслиги ва қийинчилик билан йўқ қилинадиган ацидоз билан кечади. 12 соатлардан кейин терининг кулранг бўялиши, коллапс кузатилади. 2—3 кун давомида бу синдром 40—60% ҳолларда ўлим билан тугайди.

Бу синдром асосида гем ташийдиган, тўқима нафас олишида иштирок этадиган миокарддаги ферментларнинг митохондрийлар фаоллигини бузиши ётади. Бунга метаболизмга учраган левомицетин метаболитлари билан заҳарланиш сабаб бўлади.

Камроқ ҳолларда левомицетин ичишга берилганда: аллергик реакциялар, периферик неврит, диспептик ҳодисалар, дисбактериоз, ЯришГерксгеймер синдроми (кўп миқдордаги салмонеллалар. ва грам (—) бактериялар ҳалокати натижасида ҳосил бўлган токсинлардан заҳарланиш) белгилари кузатилади.

Ишлатилиши. Левомицетинга сезувчан бактериялар чақирадиган оғир юқумли касалликларда тавсия этилади. Дори заҳарли бўлгани учун уни ишлатганда қуйидагиларга қаттиқ риоя қилиш: тана оғирлигидан келиб чиққан ҳолда унинг суткалик миқдорини аниқлаш, киритиш тартибини, даволаш давомийлигиии (10—14 кун) сақлаш; самарадорлигини мониторинглаш; жигар аҳнолини назорат (боғланмаган билирубин миқдорини) қилиш (3 ёшгача болаларда левомицетин ҳаётий кўрсатмалар бўлгандагина ишлатилади); даволашга қадар, даволаш давомида ва ундан кейин ретикулоцитлар, эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар ва гемоглобин миқдорини хар 3—4 кунда бир марта назорат қилиш керак.

Замбуруғ касалликларида лавомицетин берилмайди, чунки у темир утилизациясини бузади, иммунитетни фалажлаб замбуруғлар кўпайишини кучайтиради. 1) гемофил таёқчаси, менингококк ва пневмококклар чақирган бактериал менингит; 2) умумий сальмонеллез (тифоид иситма); 3) риккетсиозлар. 4) кўз ичи инфекциялари; 5) дизентерия, бруцеллёз, туляремия.

Тетрациклинлар. Булар табиий (террамицин, тетрациклин) ва яримсинтетик: метациклнн (рондомицин), доксициклин (вибрамицин, пенидокс), миноциклин (миноцин).

Фармакодинамикаси. Рибосомаларни 30—S суббир

лик давомида РНК синтезини бузади. Бактериостатик таъсир кўрсатади.

Таъсир доираси кенг ва ҳамма тетрациклинлар учун бир хил. Стафилококклар. энтерококклар, коринебактериялар, Ps. aeruginosa, PS. серасіа ва Xanthomonas maltophilia, цитобактер, энтеробактер, протей, серрациялар, сил таёқчаси ва мохов. Cl. difficile, бактероидлар, В «тип» гемофил таёқчаси, замбуруғлар — булар чидамли штамм ҳосил қиладиган микроблар қаторига киради. Тетрациклинлар таъсир доираси левомицетинга ўхшайди. Левомицетиндан уларнинг фарқи булар бактероидларга, гемофил таёқчаси, Ps. серрасіа ва Xanthomonas maetophilia ларга таъсир қилмайди.

Доксициклин гелиобактер пилорусга таъсир қилади.

Тетрациклинларга иккиламчи микробнинг ўрганиб қолиши секинлик билан ривожланади. Бу ҳодиса (миноциклиндан ташқари) кесишма бўлиб, яъни битта препаратга чидамлилик куз.атилса, бошқа тетрациклинга ҳам микроб чидамли бўлади.

Фармакокинетикаси. Тетрациклинларнинг ҳаммасини ичишга бериш мумкин: окситетрациклин мушакка, доксоциклинни венага ҳам юбориш мумкин.

Табиий тетрациклинларнинг ошқозоничакдан биологик ўзлаштирилиши 50% тенг, овқатдан 1 —1,5 соат олдин ёки 3 соат кейин ичилганда улар яхши сўрилади. Улардан кейин сут ичилса, сут таркибидаги кальций билан комплекс хосил қилиб фаолсизланади.

Яримсинтетик татрациклинлар 100% гача сўрилади ва овқат таркибидаги 2 валентли металлар билан комплекс ҳосил қилмайди.

Қондаги энг юқори миқдор.и ичилганда 2—5 соатни, венага юборилганда эса 1—2 соатни ташкил қилади.

Окситетрациклин — 20%, тетрациклии 40%, ме

тациклин 60%, доксициклин 95% ва миноциклин

• 75% гача қон плазма оқсиллари билан боғланади.

Тетрациклинлар тўқима ва суюқликларга яхши киради
ва тўпланади.

Жигар, сафро, ўпка, суяклар, буйраклар, шиллиқ каватларда уларнинг миқдори қондагидан 10—15 марта кўп; плевра, синовиал ва асцитик суюқликларда қондаги миқдордан 50—100% кўп бўлади. Амнион суюқлигида қон плазмасидаги миқдорнинг 60—80% ини ташкил қилади, бу ҳомила учун хавфли бўлиб қолганда кўкрак сути билан эмизишни тўхтатиш керак.

Тетрациклинлар ҳужайра ичига ҳам яхши киради ва у ердаги паразитларга таъсир қилади. Ликвор, кўз ёши,
сўлакда, терида кам тўпланади (миноциклиндан ташқари).

Дориларнинг қондаги терапевтик миқдори: окситетрациклин ва тетрациклин 4—6 соат (4 марта юборилади), метациклин учун 12 соат (2—3 марта берилади); доксициклин ва миноциклин учун 24 соатга яқин (1— 2 марта берилади).

Тетрациклинлар буйрак ва жигар орқали чиқарилади. Масалан, окситетрациклин, тетрациклин ва метациклинлар 50% буйраклар фильтрацияси ёрдамида ўзгармаган кўринишда ва 50% эса жигар биотрансформациясида сафро билан ўзгарган ва ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Доксициклин ва миноциклин 90% жигар ёрдамида сафро орқали чиқарилади.

Кўпгина тетрациклинлар учун ярим ажралиб чиқиш даври 6—12 соатга, доксициклин ва миноциклинлар учун 16—18 соатга тенг.

Буйрак етишмовчилигида бу вақт табиий тетрациклинлар учун 40—100 соатгача чўзилиши мумкин. Шу сабабли уларнинг миқдорини ва киритиш тартибини коррекция қилиш тавсия этилади.

Доксициклин ва миноциклинни жигар касалликларида бериб бўлмайди, бироқ буйрак етишмовчилигида берса бўлади.

Тетрациклинларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири

Улар антацидлар, темир, рух, мис препаратлари, юрак гликозидлари билан комплекс ҳосил килади ва сўрилиши 20—25% га камаяди. Тетрациклинларни гепарин, барбитуратлар, глюкокортикоидлар, макролидлар билан бир шприцда юбориб бўлмайди (кимёвий мос келмаслик туфайли чўкма ҳосил бўлади).

Тетрациклинлар куйидаги гуруҳга оид дорилар: 1) орал антидиабетик моддалар фаоллигини кучайтиради, гипогликемия хавфи ортади; 2) билвосита қонни суюлтирувчилар билан ишлатилса геморрагия хавфи бор; 3) миорелаксантлар ва магний прспаратлари билан миокард ва нервмушак ўтказувчанлигини бузади; 4) аминогликозидлар билан мос келмаслик; 5) левомицетин — гемато ва гепатотоксик таъсири кучаяди (фармакодинамик зиддиятлик натижасида келиб чиқади).

Тетрациклинларни макролидлар, масалан, эрициклин (окситетрациклин + эритромицин), олететрин (олеандомицин + тетрациклии) қўшиб ишлатса бўлади, аммо бунда гепатотоксик хавфи ошади.

Салбий таъсирлари. Тетрациклинлар заҳарли, улар миякро ва Макроорганизм ҳужайралари бўлинишинй бузади:

1) тез бўлинадиган ҳужайралар (тромбоцитопения, лейкопения, анемия); сперматогенез, ичак ва тери эпителийси ҳужайраларининг бузилиши;

2) катаболитик таъсири — оқсил ҳосил бўлишини бузади (гипотрофия, инфекцияга чидамлиликни камайтириш, нервмушак ўтказувчанлигининг бузилиши). Тетрациклинларнинг бу таъсири чала туғилган чақалоқларда, кекса ёшли беморларда, узоқ вақт гормон олаётган беморларда, дистрофия ва миастенияларда бу хавф янада ортади.

3) гепатотоксик (альбуминлар синтези камаяди, карбоксипротромбин, проконвертин ва бошқа оқсиллар синтези бузилади, билирубин ва азот қолдиқларининг ажралиб чиқиши бузилади) таъсири.

4) суяклар (айниқса тишларнинг сариқ рангга бўялиши, кеч чиқиши, тиш шаклининг бузилиши) ривожланишининг бузилиши.

5) доксициклинни венага тез юборилганда қондаги кальцийнинг кўп миқдорда

боғланиши натижасида юрак фаолиятининг бузилиши, коллапс кузатилади.

6) тетрациклинлар узоқ сақланганда уларнинг эпиангидробирикмалари ҳосил бўлиши ҳисобига буйрак каналчаларининг иши бузилиши мумкин (Фанкони синдроми дейилади). Бу беморларда полиурия, чанқоқлик, ацидоз, протеинурия, глюкозурия, аминоацидурия симптомлари билан кечади. Беморлар жуда қийинчилик билан тузаладилар. Шу сабабли ишлатилиш муддати ўтган тетрациклинларни қўллаш қатъиян ман этилади!

7) кичик ёшли болаларда бош мия ичидаги босимнинг кўтарилиш белгилари (бош оғриғи, қайт қилиш ва бошқалар) кузатилади. Бу синдромда орқа мияни.пункция қилиш, ликворни чиқариб ташлаш тавсия қилинади.

8) дисбактериоз, кандидоз,

9) минокцилин вестибуляр ототоксик (кўнгил айниши, қайт қилиш, бош айланиши, атаксия) таъсир қилади. Ишлатилиши. Тетрациклинлар билан даволаш антибиотикограммага асосланган ҳолда хавфсиз дори юбориш билан бошланади. Даволаш курси 5—7 кун. Кейинги йилларда хавфсиз антибиотик дори воситаларининг топилиши тетрациклинларга бўлган талабни камайтирди, чунки булар заҳарли антибиотиклардир. 8 ёшгача бўлган болаларда ҳаётий кўрсатмалар бўлгандагина тавсия қилинади.

Бунда қуйидагиларга риоя қилиш тавсия қилинади:

- Тана оғирлигидан келиб чиқиб, а«иқ МйкдорЛаш ва киритиш тартибини қатъий назорат қилиш;

жигар, буйрак ва ичак фаолиятини назорат қилиш;

периферик қонни ва қон ивиш жараёнини даволашни бошлашдан олдин, даволаш даврида ва ундан сўнг назорат қилиш;

— дистрофия ва миастения билан оғриган беморларга тавсия қилмаслик керак.

1) Вабо, тоун, куйдирги, бруцеллёз, туляремия, бореллиозлар.

2) Риккетиозлар (терлама касаллиги, ало иситма, Қу иситмаси). Бундай ҳолларда танлов препарати доксициклин ва минокциклин ҳисобланади.

3) Остеомиелитлар.

4) Хламидоз.

5) Микоплазмалар келтириб чиқарган зотилжам.

6) Хламидиялар, микоплазмалар, трепонема ва гококклардан юзага келган ургент инфекциялар. Танлов препарати табиий тетрациклинлар шамча кўринишида. Самарасини ошириш учун сийдик муҳитини кислотали томонга буриш зарур.

7) Юмшоқ тўқима ва тери инфекцияларида танлов препарати — миноциклин.

Рифампицинлар. Буларга рифампицин Sv (рифоцин, рифогал) •— табиий препарат ва рифампицин (рифампицин, бенемицин) ярим синтетик аналоги. Рифампициннинг фарқи;

— уни ичиш мумкин, биологик ўзлаштирилиши яхши; таъсир доираси кенгроқ; шу сабабли амалиётда рифампицин кўпроқ ишлатилади.

Фармакодинамикаси. Рифампицин РНК синтезини ДНКга боғлиқ РНК полимеризация атрофида бузади.

Таъсир доираси кенг. Рифампицинга сезгир баъзи бир микробларга бактероцид таъсир кўрсатади: сил ва мохов таёқчаси, «в» типидаги гемофил таёқчаси рифампицин метициллинга сезувчан стафилококк ва энтерококклардан ташқари, грам (+) коккларга юқори сезувчан, клостридий, хламидалар, бруцелла, куйдирги бацилласи, моракселлар сезгир, бактероидлар, протей, легионелла, эшерихий, шигелла ва салмонеллалар кам сезгир.

Микроблар рифампицинга тез ўрганиб қолади, шу сабабли унга заҳира антибиотик деб қаралади ва уни бошқа антибиотиклар билан аралаштириб бериш шарт, масалан макролидлар + фузидин; грам (—) микроблар чақирган инфекцйяда аминоглйкозйдлар, тетрациклинлар билан ва б.

Фармакокинетикаси. Рифампицин овқатдан олдие 1,5 г ичишга берилади, у яхши ва секинлик билан сўрилади, биологик ўзлаштирилиши 70% га тенг.

Қонда энг юқори миқдори ичилганда 2 соатдан кейин кузатилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 80— 90% гача бўш боғланади.

Рифампицин балғамга, сафрога, жигар, миокард. ошқозон ости бези, кундалангтарғил

мушакларга, суякларга, плевра суюқлигига, йўлдошдан яхши ўтади. Она сутига яхши ўтмайди.

Қондан ярим ажралиб чиқиш вақти 8—24 соатгача, бу препарат миқдорига боғлиқ бўлади (суткасига 2—3 марта ичилади).

Рифампицин кўпроқ жигар сафро суюқлиги билан фаол дезацетил кўринйшидаги метаболит ҳолида ёки ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Юқори миқдорларда юборилганда препарат буйраклар орқали (60%га яқин) ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Буйрак касаллигида тўпланиб қолиш хавфи юқори.

Қондан ярим ажралиб чиқиш вақти 1,5—4 соат. Узоқ ишлатилганда дорини жигарда биотрансформацияси тезлашади, яъни ярим ажралиб чиқиш вақти қисқаради.

Римфампициннинт ўзаро таъсири. Рифампицин беталактам антибиотиклар, ристомицин ва фосфомицинлардан ташқари, бошқа антибиотиклар билан яхши муносабатда бўлади.

Рифампицин Д, К, В гуруҳ витаминлар, билвосита антикоагулянтлар, дигитоксин, диабетга қарши синтетик дорилар, контрацептив моддаларнинг жигарда метаболизмини кучайтиради, уларнинг қондаги миқдори камаяди (индуктор сифатида), теофиллин ва бошқалар биотрансформациясини секинлаштиради ва уларнинг қондаги миқдорини кўпайтиради.

Салбий таъсирлари. Рифампицин кам заҳарли, жигар касалликлари сабабли тўпланиб қолиши мумкин.

Асоратларидан аллергик реакциялар, диспептик ўзгаришлар, жигар фаолиятининг бузилиши, миопатия, камданкам гемолитик камқонлик, тромбоцитопения, сийдикни, балғамни, кўз ёшини, ахлатни, терини сариққизил рангга бўяйди.

Ишлатилиши. 1. Сил ва мохов касаллиги. 2. Нафас йўллари касаллиги. 3. Менингит. 4. Сафро йўлларидаги инфекция. 5. Остеомиелитлар.

Фузидин. Фармакодинамикаси. Фузидин (генерик номи фузидат кислота). Рибосом 50S суббирлигида РНК синтезини бузади. Бактериостатик таъсирр кўрсатади.

Таъсир доираси. Асосан стафилококкларга (тилларанг, эпидермал, метилга сезувчан ва чидамли) таъсир кўрсатади, грам (+) стафилококкларга стреплококк, пневмококк, фекал зитерококкларга ҳамда нейссерийлар, коринебактерияларга, клостридиялар (Cl difficile дан ташқари), листерияларга ҳам таъсир қилади. Грам (+) бактерияларга таъсир қилмайди. «стрептомицин» типидаги иккиламчи чидамлилик тез ривожланади.

Фармакокинетикаси. Фузидиннинг натрийли тузи ичишга берилади. Ошқозоничакка қитиқловчи таъсирини сусайтириш учун сут ёки қанд шарбати билан ичиш тавсия қилинади.

Диэтиламин тузи цитратфосфат буферида эритилиб, фақат венага юборилади, мушакка юборилса некроз келтириб чиқаради.

Ичилганда биологик ўзлаштирилиши 90% ни ташкил қилади, дори секинлик билан сўрилади. Қондаги юқори миқдори 3—4 соатдан кейин кузатилади. Қон оқсили билан 95% гача боғланади. Оқсил билан бўш боғланади, шу сабабли у тезда тўқималар ва суюқликларга ўтади. Дори ликворга ва она сутига кам ўтади.

Қондаги самарали миқдори 8 соат ичида сақланади, шу сабабли 2—3 марта юборилади.

Асосан жигарда биотрансформацияга учрайди ва сафро билан чиқарилади. Ут суюқлиги ва йўлларида самарали миқдорларда тўпланади.

Дори ичакка тушгач қайта сўрилади. Сийдик билан 0,1% чиқарилади, шу сабабли буйрак касалликларида унинг миқдорини тартибга солиш шарт эмас. Қондан ярим ажралиб чиқиш вақти 16 соатга яқин.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. Фузидиннинг антибактериал таъсирини кучайтириш ва уларга иккиламчи микроб ўрганишининг олдини олиш учун уни тетрациклинлар, рифампицин, аминогликозидлар билан қўшиб берилади.

Салбий таъсирлари. Фузидин кам заҳарли препарат, бироқ у диспептик ҳодисаларга сабаб бўлиши мумкин. Венага юборилганда флебит таъсири бор.

Ишлатилиши. Стафилококклардан келиб чиққан менингит, нафас йўллари, жигар, ўт

йўллари касалликлари,

Гликопептид антибиотиклар. Ёанкомицин (ванкОЦИн Х. О.) ва тейкопланин (тейкомицин A_2) киради.

Фармакодинамикаси. Гликопептидлар: 1) ацилДаланилДаланин мукопептидлар билан бирикиб, микроб қобиғи синтезини бузади. 2) цитоплазматик мем* брана фаолиятини ва синтезини бузади. 3) рибосомада РНК синтезини бузади. 4) бактериоцид таъсир кўрса* тади. 5) гликопептидларга микробни иккиламчи ўрга^ ниши жуда секинлик билан вужудга келади.

Фармакокинетикаси. Гликопептидлар венага секинлик билан томчилаб юборилади. Ичилганда биологик ўзлаштирилиши 0% га тенг, яъни сўрилмайди.

Қон плазмаси оқсиллари билан боғланиши ванкомицин — 55%, тейкопланид учун — 90% га тенг. Самарали миқдорларда плевра, перикардиал, асцит суюқликларига, сийдикка яхши ўтади. Булар йўлдош орқали онага ўтади, сут билан ажралади, шу сабабли эмизишни тўхтатган маъқул, ликворга кам ўтади.

Қон плазмасида ванкомициннинг самарали миқдори — 8 с (3—4 марта юборилади), тейкопланин 24 с (суткасига бир марта юборилади) сақланади.

Дорининг 70—90% буйраклар фильтрациясида чиқарилади.

Ванкомициннинг ярим ажралиб чиқиш вақти 4— 6 с, тейкопланинники — 40 соат.

Буйрак етишмовчилигида бу вақт 7—8 кунгача узаяди. Миқдорлашни тартибга солиш керак.

Гликопептидларнинг бошка препаратлар билан ўзаро таъсири. Рифампицин, аминогликозидлар билан бир вақтда қўшиб берилса, антибактериал таъсири кучаяди. Аммо уларни ото ва нефротоксик препаратлар билан юбориш хавфли, чунки улар бу моддаларнинг салбий таъсирини кучайтиради.

Маҳаллий оғриқ қолдирувчилар билан юборилганда анафилактик реакция юз бериш хавфи кучаяди.

Салбий таъсирлари. Гликопептидлар тор терапевтик диапазондаги токсик дорилардир:

1) «қизил бўйин» ёки «қизил одам» синдроми. Препарат тезлик билан ёки маҳаллий анестетиклар билан юборилганда сохта аллергик реакция бўлиб, бўйин соҳаси қизаради (қон қуйилиши) ва қичишади. Бу синдром бир неча дақиқа (20 дақиқа) ичида йўқолади ёки бир неча соат давом этиши мумкин. Унинг олдини олиш мақсадида НІ гистаминлитиклар юборилади.

2) қонда креатинин, қолдиқ азот, сийдикчил миқдори ошиши билан кечадиган нефротоксик белгилар.

3) катта ёшдаги болаларда М катТалйрда бтотоксйк таъсир кузатилади.

4) нейтропения, тромбоцитопения ва агранулоцитоз каби гематоксик белгилар.

5) тромбофлебит.

6) камданкам анафлаксиялар, СтивенсЖонсон синДроми.

Ишлатилиши. Гликопептидларга сезувчан микроблар сабаб бўладиган касалликларда ишлатилади. Қуйидагиларга риоя қилиш шарт:

— тана оғирлигига қараб миқдорлаш ва киритиш тартибини сақлаш;

— терапевтик мониторинг қилиш; •— аудиометрия ўтказиш;

— қон плазмасида креатинин миқдорини аниқлаш. Буйрак етишмовчилиги бор беморларда қондаги мик

дори аниқланади ёки креатинин миқдорига қараб индивидуал тайинланади.

Суткалик миқдори (мг) $C1_{кр}$ (мл/дақ) Х 15.

1) сепсис, стафилококк сабаб бўлган эндокардит, тери ва юмшоқ тўқималар инфекцияси, зотилжам, менингит (менингитда танлов препарати ванкомицин венага инфузион юборилади; кўпроқ рифампицин билан бирга киритилади).

2) Микробланган шунт, катетерлар, қопқоқчалардан келиб чиққан инфекцияларда гликопептидлар кўпроқ аминогликозидлар биран бирга юборилади.

3) Cl. difficile қўзғатчан сохта мембраноз колит ва стафилококклар келтириб чиқарган энтерколитларда ичишга берилади.

Ристомицин. Фармакодинамикаси. Ристомицин (ристоцетин, спонтин) микроб бўлинаётган даврда микроб қобиғи синтезини бузади. Бактериоцид таъсир қилади.

Таъсир доираси. Грам (+) кокклар (пневмококк, энтерококк, стафилококк, стрептококк), қисман грам (+) бактерияларга (коринебактер, листерия, клостридийларга) ҳам таъсир қилади.

Ристомициига иккиламчи чидамлилик секин ривожланади.

Фармакокинетикаси. Ристомицин фақат венага юборилади. Ичакни қитиқлайди ва сўрилмайди. Мушаклар, тери остига юборилганда некрозга сабаб бўлади.

Препарат қон оқсиллари билан боғланмайди, қонда соф ҳолда бўлади, лимфа, ўпка, буйрак, қораталоқларга яхши, плевра, перитониал ликворда ёман тўпланади.

Қонда самаралй миқдбри і2 соат давомида сақланади, шу сабабли суткада 2 марта юборилади.

Препарат асосан буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда ажралиб чиқади, 1 даражали буйрак етишмовчилигида тўпланиш хавфи бор. Буйрак фаолияти меъёрнда бўлганида ҳам тўпланиши мумкин. Сафро суюқлигибчлан 0,1—0,2% ажралиб чиқиши мумкин.

Узаро таъсири. Ристомицинни отогемато ва неф; ротоксик антибиотиклар билан қўшиб бўлмайди.

Салбий таъсирлари. 1) дорини киритишда, айнинса биринчи кунлари ҳарорат кўтарилиши, қалтираш куза: тилади.

2) венага юборилганда тромбофлебит хавфи бор, шу сабабли юбориш охирида 10—20 мл ош тузининг изотоник эритмасида юбориш тавсия қилинади.

3) аллергик реакциялар кўпроқ учрайди. Уларнинг олдини олиш учун ристомициндан 15—20 дақиқа олдин Нігистаминлитиклар юбориш тавскя қилинади.

4) тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, баьзан эозинофилия ва анемия каби гематоксик белгилар учрайди.

5) Ото ва нефротоксик белгилари. Ишлатилиши. Энтерококклар, стафилококк, пневмо кокк ва стрептококклардан вужудга келган оғир септик ҳолатлар, айниқса бошқа препаратлар самара бермаганда даволаш курси 5—20 кунгача давом этиши мумкин.

Қуйидагиларга риоя қилиш керак:

— тана оғирлигидан келиб чиқиб миқдорлаш;

— қондаги эндокрин креатинин миқдори ёрдамида буйрак фаолиятини назорат қилиб туриш;

— гематологик назорат (2 кунда бир марта қонни умумий текшириш).

даволаш олдидан ва кейин аудиометрия қилиш.

Фосфомицин. Фармакодинамикаси. Фосфомицин (фосфономомицин) микроб ҳужайраси қобиғи синтезини УДФацетилмуром кислотаси ҳисобига бузади, яъни механизми жиҳатидан беталактам антибиотиклардан фарқ қилади. Бактериоцид таъсир қилади.

Таъсир доираси кенг, кўпгина грам (+) ва грам (—) бактерияларга таъсир қилади.

Фосфомицивга микробларнинг иккиламчи чидамлилиги секинлик билан ривожланади.

Фармакокинетикаси. Оғиз орқали ва венага юборилади. Ичилганда биологик ўзлаштирилиши 60% га тенг, овқатга боғлиқ эмас. Қон оқсиллари билан 10% га

яқин боғланади. Фосфомицин турли тўқима ва суюқликларга, суяк тўқимаси ва марказий асаб тизимига яхши киради. Қонда самарали миқдорининг сақланиши 6 соатдан ортиқ, 3—4 марта юборилади. Буйраклар орқали ўзгарган ва ўзгармаган кўринишда ажралиб чиқади. Қондан ярим ажралиб чиқиш вақти — 2,2 соат.

Узаро таъсири. Фосфомицинни пенициллинлар ва аминогликозидлар билан қўшиб ишлатилса, яхши натижа беради. Бунда нефротоксик таъсири ҳам камаяди.

Салбий таъсирлари. Дори кам заҳарли, диспептик Ҳодисалар кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши, Сепсис, менингит, остеомиелит, сийдик ва сафро чиқарувчи йўллар касалликларида ишлатилади. Ичак инфекцияларида ичишга берилади, давоЛаш давомийлиги 5—7 кун.

Инфекцияга қарши синтетик дорилар. Буларга сульфаниламидлар, хинолонлар,

нитрофуранлар ва нитроимидазол унумлари киради. Булар антибиотикларни кўтара олмайдиган ва уларга микроб чидамли бўлиб қолганда, ёки антибиотиклар билан қўшиб ишлатилади.

Сульфаниламидлар. Булар икки гуруҳга:

1. Умумий инфекцияларда ишлатиладиган сульфаниламидлар: 1) қисқа муддатда таъсир қиладиганлар (стрептоцид, сульфацил, норсульфазол, этазол, уросульфан, сульфадимезин, сульфазоксазол).

Уртача муддатда таъсир қиладиган (сульфазин, сульфаметоксазол, сульфамоксал).

3. Узоқ (давомли) таъсир қиладиганлар (сульфаниридазин, сульфамонометоксин, сульфадиметоксин).

4. Х.аддан ортиқ узоқ муддат таъсир қиладиганлар (сульфален, келфизин, меглюмин, сульфадоксин).

5. Турли узоқ муддат таъсир қиладиганлар, триметоприм билан аралашма дорилар потесептил (сульфадимезин+триметоприм), гросептол (сульфамеразин+триметоприм), котримоксазол (бактрим, бисептол; сульфаметоксазол + триметоприм).

II. Ошқозоничак инфекциясида йшлатиладиган сульфаииламидлар (сульгин, фталазол, фтазин, дисульформин 5аминосалицилат кислотаси билан аралашган дорилар (салазосульфапиридин, салазопиридазин, салазодиметоксин).

Фармакодинамикаси. Сульфаниламидлар кимёвий тузилиши жиаҳтидан параминобензой кислота (ПАБК.) га ўхшайди, бу кислота глутамин кислотаси ва птеридин билан фолат кислотаси (Ве витамин)га киради. Фолат кислотаси нуклеин кислоталари ва оқсил синтези учун

ишлатиладиган бир атомли углеродни ташишда қатнашади. Баъзи бир микроблар нормал ўсиши учун ўзи ишлаб чиқарган (эндоген) фолат кислотани ишлатади. Бу микроблар адашиб ўзининг ўсиши учун фолат кислота синтези учун парааминбензой кислотаси ўрнига сульфамиламидларни ишлатиши мумкин, бу микроб ҳужайраларининг тўлақонли синтезк бузилишига сабаб бўлади. Шундай қилиб, сульфаниламидлар таъсир механизми асосида уларнинг ПАБКга мос келмаслиги ётади. Фолат кислота ўзи эмас, балки унинг қайтарилган шакли — тетрагидрофолат (фолин, фолат) кислота ишлайди. Фаол шаклга ўтиш жараёнини дигидрофолатредуктаза ферменти бошқаради. Аралашган дорилар таркибига кирувчи триметоприм дигидрофолатредуктазани фалажлайди, шу сабабли уларнинг таъсир доираси кенгроқ, яъни улар ўз фаолияти учун керак бўладиган экзоген фолат кислотасига таъсир қилади. Булар бактериостатик комбинацияланган препаратлар эса бактериоцид таъсир кўрсатади.

Таъсир доираси кенг. Кўпгина сульфаниламидлар грам (—) микробларга (эшерихнйлрга, сальмонеллаларга, шигеллаларга, иерсинийларга, клебсиеллаларга), грам (+) кокк (энтерококк ва яшилланувчи стрептококк) ва нейссерияларга таъсир қилади. Сульфапиридазин ва сульфамонометоксиндан ташқари, қўшимча равишда хламидий, токсоплазмозлар, протей, нокардинлар ва безгак плазмодийсига таъсир қилади. Триметоприм билан аралашган препарат юқорида номи келтирилган микроблардан ташқари яна пневмоцисталар, аэромонадлар, легионеллаларга, гемофил таёқчага ва актиномицетларга таъсир қилади. Сульфаниламидларга иккиламчи ўрганиш тез ривожланади.

Фармакокинетикаси. Ҳамма сульфаниламидларни ичишга бериш мумкин. Ошқозоничак канали касалликларида ишлатиладиганлари ичакда сўршшайди. Кунига ёки 4—6 марта ичилади.

Сульфаниламидлар ингичка ичакдан сўрилади, биологик ўзлаштирилиши 70—90% га тенг. Қонда юқори миқдори 2—4 соатдан кейин кузатилади. Қон плазмаси оқсиллари билан 50—90% га боғланади (стрептоцид — 12%, сульфацим — 22% гача). Сульфаниламидлар кўпгина дориларни оқсилдан сиқиб чиқариши ва уларнинг қондаги соф миқдорини ошириши мумкин.

Сульфаниламидлар (айниқса узоқ ва ҳаддан ташқари узо^ таъсир қилувчилар) ўпка, аденоид ва бодом

ча безларига ва биосуюқликларга яхши (сульфадиметоксин ёмон) киради.

Йиринг ва некротик тўқималарда уларнинг самарадорлиги паст, чунки уларда ПАБК заҳираси кўп бўлади.

Биотрансформация ичакда, жигарда ва буйракларда содир бўлади. Ҳосил бўлган метаболитлари фаолмас, аммо салбий таъсирларни қувватлаши мумкин.

Қисқа ва ўртача давомли таъсир қилувчи сульфаниламидлар аъзоларда ацетилланиб ҳосил бўлган метаболитлари тўқималарни қитиқлаши мумкин, уларнинг бу хусусиятини камайтириш учун ишқорий суюқликлар билан ичиш тавсия қилинади

Узоқ ва ҳаддан ташқари узоқ таъсир қилувчи сульфаниламидлар жигарда глюкурон кислота билан бирикиб, буйраклар орқали чиқарилади. Бу метаболитлар сийдикнинг кислотали муҳитида чўкмага тушади, бошқа дорилар ва билирубиининг жигарда глюкуронланиш жараёнини бузиши мумкин.

Қисқа ва ўртача узоқ таъсир қилувчи сульфаниламидлар ўзгармаган ва метаболит кўринишида буйраклардан фильтрация йўли билан чиқиб кетади. Эндоген креатинин миқдори 20 мл/дақиқа бўлганда буларни ишлатиб бўлмайди. Узоқ ва ҳаддан ташқари узоқ таъсир қилувчи сульфаниламидлар буйраклардан қайта сўрилади. Уларнинг қонда узоқ бўлиши ярим ажралиб чиқиш вақти ўртача 36 ва 48 соатга тенг. Қисқа ва ўртача таъсир қилувчилар учун эса 8—16 соатга тенг.

Узоқ ва ҳаддан ташқари юқори таъсир қилувчи сульфаниламидлар ўзгармаган ва метаболит кўринишида л<игар орқали чиқарилади. Сульфален, сульфапиридазин ва сульфадиметоксинлар ўт йўлларида юқори миқдорларда тўпланади.

Қисқа муддатли дорилар 4—6 марта, ўртачалари 3—4 марта, узоқлари 2 марта, ҳаддан ташқари узоқ таъсир қилувчилари суткада бир марта берилади.

Сульфаниламидларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири

Сульфаниламидларни нефро ва гематоксик препаратлар ва новокаин, новокаинамид билан бирга ишлатиб бўлмайди, кейинги икки препарат организмда ПАБҚ га айланади, бу эса сульфаниламидлар билан мос келмайди (таъсирини сусайтиради).

Сульфаниламидларни оқсил боғидан сиқиб чиқарадиган дорилар, масалан, билвосита антикоагулянтлар билан қон оқиш хавфи туғилади: метотрексат билан Згранулоцитоз хавфи, синтетик қандни камайтирувчилар билан (бутамид, глибенкламид, букарбон) гипогликемик кома хавфи туғилади.

Таъсир доирасини кенгайтириш ва самарадорлигини ошириш мақсадида бошқа бактериостатик антибактериал дорилар билан қўшиб бериш мумкин.

Салбий таъсирлари. Сульфаниламидлар кимёвий тузилиши жиҳатидан фур'0семид, бутамид, диакарбга ўхшайди, агар бемор бу дориларни кўтара олмаса сульфаниламидларни хам кўтара олмайди.

1) Нефротоксик таъсири қисқа муддатли таъсир қилувчи дориларда (уросульфандан ташқари, чунки бу . ацетилланмайди) кузатилиши мумкин.

2) Метгемоглобинемия кўпроқ чақалоқларда ва кичик ёшдаги болаларда учрайди, уларда гемоглобин ўзига хос фетал ва қайталовчи (метгемоглобинредуктаза, глутатионредуктаза ферментлари) кам фаолликка эга. Қонда кислород ҳажми камаяди ва гипоксия, метаболитик ацидоз кузатилади.

Глюкоза6фосфатдегидрогенеза етишмовчилигида, айниқса сульфаниламидлар билан бир вақтда оксидловчи дорилар (парацетамол, фенацетин, аспирин, фурадонин, фуразолидон, викасол, бутамид, хинидин) билан бирга ишлатилганда метгемоглобинемия ва гемолитик камқонлик кузатилиши мумкин.

3) Узоқ ва ҳаддан ташқари узоқ таъсир қилувчи сульфаниламидлар ишлатилганда: кичик ёшдаги болаларда, қарияларда, жигар касали билан оғриётган беморларда, сульфаниламидлар билан бир вақтда жигарда глюкуронланадиган препаратлар олган (викасол, никотин кислота, левомицетин, парацетамол, глюкокортикоидлар, эстрогенлар. андрогенлар, трийодтиронин, адреналин ва б.) вақтда билирубиндан бош миянинг заҳарланиш белгилари (талваса, фалажлик, гиперкинезлар) учраши мумкин.

4) Ирсий ацетИшгрансфераза етишмовчилиги бўлган беморларда «тери сили» синдроми (бош оғриғи, кўнгил айниши, қайт қилиш, тахикардия, терида тошмалар, тана ҳароратининг кўтарилиши) симптомлари кузатилади. Бу симптомлар кўпроқ ацетилланувчи (сульфадимезин) сульфаниламидлар қабул қилинганда кузатилади.

5) Терида тошмалар, қичиш, қуёш нурига сезувчанлик ошиб кетиши, камроқ СтивенсЖонсон, Лайел ва Лефлер синдромлари кўринишида аллергик реакциялар учрайди,

6) Невритлар.

7) Фолат етишмовчилик синдроми (нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, диспептик ҳодисалар, гипотрофия, сперматогенезнинг бузилиши) белгилари пайдо бўлади. Бу гуруҳга оид симптомларни кўпроқ триметоприм билан бирга чиқарилган сульфаниламидлар юзага келтиради. Буларнинг олдини олиш мақсадида бундай ҳолларда фолат кислота препаратлари (фолат кальций, лейковорин, Вс витаминининг фаол шакллари) тавсия қилинади.

Триметоприм сақловчи сульфаниламид препаратлари тератоген таъсир қилиши мумкин.

Ишлатилиши. Чақалоқларда бу гуруҳдаги дорилар кам ишлатилади, чунки уларда билирубин миқдорининг кўпайиб кетиш, анемия ва метгемоглобинемия хавфи катта.

Буларнинг ишлатиш тартиби—аввалига катта миқдорларда, сўнгра кичикроқ, ниҳоят қувватлаб турувчи миқдорларда киритиш тавсия қилинади. Дори қанча қиска муддатда таъсир қилса, унинг бошланғич миқдори шунча юқори ва киритиш сони кўп бўлади.

Сульфаниламидлар ишлатилганда, айниқса 1 ёшгача бўлган болаларда қуйидаги кўрсаткичларни назорат қилиб туриш зарур:

қон плазмасида тўғри боғланмаган билирубин миқдорини (норма 20 мг% атрофида);

— эритроцитлариинг осмотик турғунлигини; нейтрофил, лейкоцитлар, эозинофиллар ва тромбоцитлар сонини;

— қуйидаги касалликларни даволаш тавсия қилинади:

бронхитлар, бронхоэктаз, ангина, фарингит, тонзиллит, отит (қисқа муддатга таъсир қилувчи ёки триметоприм сақловчи сульфаниламидлар).

пневмоцисталар сабаб бўлган пневмония (триметоприн сақловчи сульфаниламидлар);

сафро чиқарувчи йўллар касалликлари (сульфален, сульфапиридазин, сульфадиметоксин);

сийдик чиқарувчи йўллар касалликлари (уросульфан, узоқ ва ҳаддан ташқари узоқ таъсир қилувчи сульфаниламидлар).

уросепсис (триметоприм сақловчи дорилар), хламидия, токсоплазмоз ва нокардиялар ёки безгак плазмодийси чақирган касалликлар (сульфапиридазим, сульфамонометоксин ва триметоприл сақловчи дорилар).

2) ошқозоничак касалликлари: колиэнтерит, колитда — сульгин, фталазол; носпецифик ярали колит, Крон касаллигида 5аминосалицил кислота сақловчи сульфаниламидлар тавсия этилади.

Хинолонлар. 3 авлоди фарқланади. Буларнинг авлодларга бўлиниши асосида уларнинг таъсир доираси, иккиламчи микроб чидамлилиги ҳосил бўлиш тезлиги, фаоллиги, фармакокинетик кўрсаткичлари, салбий таъсирлари ва ишлатилиши ётади.

I авлод хинолонлар (хинозол, энтеросептол (виоформ), хлорхинальдол, хиниофон (ятрен), интестопан, нитроксолин (5НОҚ).

Аралашма дорилар: 1) мексаформ (энт«росептол. фанхинон микроб ва амёбаларга қарши дорилар ва бромид оксифенон — мхолинолитик)

Мексаза (энтеросептол, фанхинон, сафро кислоталари, панкреатин *ва бромелаин — ананасдан олинган протеолитик фермент).

Фармакодинамикаси. I авлод хинолонлар металл ионлари ёрдамида фаолланувчи микроб ферментларини фалажлайди (темир), чунки булар элементлар билан комплекс хосил қилади. Буларнинг кўплари галогенлар сақлайди (энтеросептол ва хиниофен йод: энтеросептол ва хлорхинальдол — хлор; интестопан—бром), галогенлар микроб оқсилини чўктириб қўяди (денатурация).

Бактериоцид таъсир қилади.

Таъсир доираси. Грам (—) энтеробактериялар (эшерихиялар, шигеллалар, клебсиеллалар, индол ишлайдиган — протейлар; амёбалар ва лямблиялар; кандида туркуми замбуруғлари.).

Буларга тез (1—2 кун ичида) микробларнинг иккиламчи ўрганиши кузатилади. Шу сабабли даволаш курси 5—7 кун бўлади ёки уларни бошқа гуруҳдаги антибактериал дорилар билан ишлатиш тавсия қилинади. Буларни бир неча ой ва йиллардан кейин қайта ишлатиш фойда бериши мумкин.

Фармакокинетикаси. Хинозол махаллий ёки яраларни ювиш ва чайиш учун ишлатилади.

Қолган I авлод хинолонлар ошқозоничакдан (нитроксолиндан ташқари) сўрилмайди ва ичак бўшлиғида таъсир қилади.

Нитроксолин тез ва яхши (50% га яқин) сўрилади, оз қисми қон плазмаси оқсиллари билан боғланади, тўқима ва биосуюқликларга ёмон ўтади, биотрансформацияга учрамай, ўзгармаган холда буйраклар оркали чнқарилади, сийдикни шафрансариқ рангга бўяйди.

Сутка давомида 4 марта берилади. Буйрак етишмов чилигида киритиш режими еки миқдорини туғрилаш тавсия этилади.

Таблеткасини антацидлар, сукралфат ва темир дорилари билан бериб бўлмайди.

Салбий таъсирлари. Кам заҳарли моддалар ҳисобланади. Буларни ишлатганда қуйидаги симптомлар: диспептик, аллергия, йодизм, бромизм белгилари кузатилади.

Мексаформ — Мхолинолитик препарат оксифенон бромид тутганлиги сабабли кўз ички босимининг ортиши, ютишнинг бузилиши, тахикардия, сийдик чиқишининг қийинлашуви ва ич қотиш белгилари кузатилади.

Ишлатилиши. 1) Ошқозоничакдан сўрилмайдиганлари енгил энтероколитларда, амёбалар чақирган колитларда ишлатилади. Беморни оғриқ кийнаса — мексаформ; беморда бижгиш жараёни кучли бўлса мексаза танлов дорилари ҳисобланади.

2) нитроксолин сийдик йўллари инфекцияларида ишлатилади, сийдикни кислотали муҳитга ўтказиш керак.

II авлод хинолонлари. Налидикс кислота (невиграмон, неграм), оксолин ва пипемид кислота унумлари (палин, пипрам), пиромид кислота, циноксацин (цинобак)лар киради.

Фармакодинамикаси. II авлод хинолонлар I авлод дорилари сингари микроблар ҳужайраси таркибидаги металлар сақловчи фермент тизилмасини фалажлайди. Бактериостатик ёки бактериоцид таъсир кўрсатади.

Таъсир доираси. Антибиотиклар, сульфаниламидлар ва нитроксолинга чидамли грам (—) энтеробактерияларга (эшерихиялар, шигеллалар, салмонеллалар, клебсиеллалар, иидол ишлайдиган протейларга) таъсир қилади.

Буларга микроб тезда ўрганиб қолиши мумкин.

Фармакокинетикаси. Булар фақат ичишга берилади, яхши сўрилади. Булар жигарда гидролизлангандан кейингина уларнинг фаол шакллари пайдо бўлади, бу метаболитлари тўқима ва суюқликларга яхши киради.

Д^рилар кўпроқ буйраклар, 5% жигар орқали чиқарилади. Дориларнинг қондаги самарали миқдори 4—6 соат сақланади, суткасига 4 марта берилади.

Қон плазмасидан ярим чиқиб кетиш вақти 8 соат, бироқ буйраклар етишмовчилигида бу вақт 20 соат ва ундан кўпроқ бўлиши мумкин. Керак бўлса, киритиш тартибини ўзгартириш керак, акс ҳолда дори организмда тўпланиб қолади.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири.

Антацидлар ва сукралфат, металлар сақловчи дорилар (темир дорилари) уларнинг сўрилишини камайтиради. Хинолонлар нитрофуранлар рақобатчиси. Улар левомицетин, тетрациклинлар, полиен антибиотиклар ва сульфаниламидлар билан яхши самара беради.

Салбий таъсирлари. I авлод дориларига нисбатан II авлод дорилари салбий таъсири камроқ (аллергия, диспептик симптомлар, фотодерматоз, бош оғриши, бош айланиши ва уйқусизлик) учрайди. Энг хавфли салбий таъсири уларнинг гепатотоксиклигидир.

Ишлатилиши. Булар ўткир ва сурункали сийдик йўллари касалликларида ишлатилади, сийдикни кислотали муҳитга ўтказиш керак.

III авлод (фторхинолонлар, 4оксихинолонлар, умумий «систем» хинолонлар) хинолонлар деб юритилади, 1 ва 2 авлод хинолонларидан фарқи булар кимёвий таркибига пиперазин ўзаги ва фтор киритилишидир. Шу сабабли буларнинг клиникфармакологик кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар юз берди. Молекуласида сақланувчи фтор атоми сонига қараб булар:

1) монофторхинолонлар: — норфлоксацин (флоксацин, баразон), эноксацин (гирамид), пефлоксацин (пефлацин, абактал), офлоксацин (таривид), ципрофлоксацин (ципробай), руфлоксацин.

2) Дифторхинолонлар: • ломефлоксацин (максаквин), спарфлоксацин (загам).

3) Трифторхинолонлар: — тосуфлоксацин, флероксацин (хинодис).

Фармакодинамикаси. Булар ДНК молекуласида узилип! ҳосил қилувчи ДНК ипларининг ечилишини бузувчи ва уларни хромосомда бир тартибда жойлаштиришни назорат қилувчи 2 тип топоизомераза (ДНК—гиразани) фалажлайди.

Бу дориларнинг инсонга кам заҳарлигига улар таъсир қиладитан микроблар (прокариотлар) ДНК гиразалар ўзининг (структураси, суббирликлари сони ва вазифаси) жиҳатидан инсон ҳужайрасидаги ДНК гиразалардан фарқ қилиши билан тушунтирилади.

Бундан ташқари, баъзи бир фторхинолонлар (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин)да, микроб ҳужайрасида ташқи муҳит зараридан сакловчи SOS тизилмаси оқсили синтезини назорат қилувчи IVтопоизомеразаларни фалажлайди.

Фармакологик самараси. Бактериоцид таъсир кўрсатади. Секин бўлинувчи микроб ҳужайрасига нисбатан тез бўлинувчиларга таъсири бир неча соат ичида пайдо бўлади. Уларнинг микробларга таъсир қилувчи энг оз миқдори уларнинг ўртача самарадор (терапевтик) миқдорига яқин туради. Микроблар чиқараётган экзотоксинлар индукциясини сусайтиради ва буларнинг таъсири дори тўхтатилгач 5—11 соат давом этади.

Таъсир доираси. Фторхинолонлар хаддан ташқарн кенг доирада таъсир қилувчи дорилар ҳисобланади.

Айтиш керакки, грам (+) кокклар учун спарфлоксацин кўпроқ фаол бўлса, хламидий ва микоплазмалар учун — спарфлоксацин, тосуфлоксацин ва флороксацин, сил таёқчаси ва лепра таёқчасига фаолроқ спарфлоксацин кучлироқ таъсир қилади.

Анаэробларга флероксацин ва тосуфлоксацин таъсир қилади.

Оқ трепонема, замбуруғларга, вирусларга, метициллинга чидамли стафилококк, Enterococcus faecium ва Ps. серасіа ларга нисбатан хлорхинолонларда табиий (бирламчи) чидамлилик мавжуд.

Буларга иккиламчи чидамлилик секинлик билан ривожланади. Бироқ иккиламчи чидамлилик ривожланса, 1 ва 2авлод фторхинолонларга ва баъзи бир антибнотиклар (тетрациклинлар, левомицетин, беталактам ва бошқалар)га ҳам тарқалади.

Фармакокинетикаси. Руфлоксацин, спарфлоксацин, флероксацинлардан бошқалари венага юборилади ва ичишга ҳам берилади. Эритмалари ишлатишдан олдин тайёрланади.

Ципрофлоксациллин, руфлоксацин, спарфлоксацинларнинг биологик ўзлаштирилиши 60%, офлоксацилинники 100% га тенг, порфлоксацилин учун эса 40% га тенг.

Қондаги энг юқори миқдори 1—2 соатдан (флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацинларники эса 3—6 соатдан) кейин кузатилади.

Қон оқсиллари билан 40% дан кам боғланади. Булар тўқима ва биосуюқликларга, ҳужайра ичига яхши киради, ликворга перфлоксацин яхши ўтади, йўлдошдан яхши ўтади, кўкрак сутида тўпланганлиги учун уларни «систем» фторхинолонлар деб юритилади.

Қонда самарали миқдорининг сақланиши вақти 12 соат, узоқ таъсир қилувчилари учун 24 соат, шу сабабли уларни 2 ёки 1 марта берилади.

Пефлоксацин ва спарфлоксацин жигарда 50—80% га биотрансформацияга учрайди, қолганлари камроқ, Буларнинг организмдан чиқарилиши асосан сафро орқали бўлади, Офлоксацин ва ломефлоксацин, аксинча, бутунлай ўзгармаган кўринишда буйраклар орқали чиқарилади. Шу сабабли қондаги эндоген креатинин миқдори 30 мл/дан паст бўлганда улар

миқдорини 2—3 марта камайтириш керак. Қолганлари буйрак ва жигар орқали чиқарилади, шу сабабли бу аъзолар касаллигида уларнинг миқдорини камайтиришга ҳожат қолмайди.

Кўпчилик фторхинолонлар учун уларнинг қондан чиқиб кетиш вақти 2—7 соатга тенг. Флероксацин учун — 12 соат, спарфлаксацин учун эса 20 с, руфлоксацин учун —36 соатга тенг.

Фторхинолонларнинг бошқа гуруҳдаги дориларбилан ўзаро таъсири.

Антацидлар, сукралфат ва темир препаратлари уларнинг сўрилишини сусайтиради. Қерак бўлса уларни бошқабошқа вақтда бериш керак.

Фторхинолонлар (айниқса перфлоксацин, спарфлоксацин, эноксацин, ципрофлоксацинлар) теофиллин ва билвосита қон ивишини сусайтирувчилар (варфарин ва бошқалар) клиренсини камайтиради.

Пробеницид, уредопеницциллинлар, циметидин фторхинолонлар (сфлоксацин, ломефлоксацин)нинг буйрак орқали чиқишини бузади ва уларнинг тўпланишига сабаб бўлиши мумкин.

Фторхинолонлар (ципрофлоксацин ва офлоксациндан ташқари) бактериостатик антибиотиклар билан ишлатилмайди, мос келмаслик мавжуд.

Грам (+) кокларга уларнинг таъсирини кучайтириш мақсадида ванкомицин билан анаэроб микроблар таъсирини кучайтириш учун метронидазол, клиндамицинлар билан бериш тавсия қилинади. Салбий таъсирлари. Улар кам заҳарли, бироқ уларни ишлатилганда қуйидаги; диспептик симптомлар, аллергик реакциялар, фотосенсибилизация, бош айланиши, оғриши, уйқусизлик, мўлжални ола билмаслик, анемия, тромбоцитопения, ўтиб кетувчи бўғимлар оғриғи, жуда кам ҳолларда дисбактериоз (кандидоз), сохта мембраноз колит, жигар ва буйрак функциясининг бузилити кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши. Фторхинолонлар фақат кенг доирадаги ги антибиотикларни венага юборилганда самара бўлмаган ҳолатларда тавсия этилади. Булар заҳира антибиотиклардир.

Фторхинолонларни қуйидаги ҳолатлардагина бирламчи танлов дори деб қараш мумкин:

1) кўп дориларга чидамли грам (—) анаэроб бак

2) кўп дориларга чидамли флора ва тилларанг стафилококклар, грам (—) микроблар чақирган оғир жарроҳлик инфекцияларида,

3) сепсис, менингит, перитонит, остеомиелитларда.

4) сил, муковисцидоз ва бошқа узоқ даво қилинадиган инфекцияларда.

5) нейтропения, ўсма касалликлари, иммун танқислиги шароитида кечаётган инфекциянинг олдини олиш ва даволаш учун.

Нитрофуранлар. Буларга фурациллин, фуразолидон (нифурозид), фурадонин (генерик номи — нитрофуратоин), фурагин (салафур), фуразолин, нифуроксазид (эрцефурил).

Фармакодинамикаси. Нитрофуранлар электростатик кучи ва водород ёрдамида нуклеин кислоталари билан борланиб, уларни фалажлайди, шу сабабли бактериостатик таъсир кўрсатади.

Бундан ташқари, микроблар редуктазаси ёрдамида нитро гуруҳларининг қайталаниши ва бунинг натижасида ҳосил бўлган моддалар заҳарли бўлиб, НАДФ нафас циклини ва Кребс циклини бошқа биокимёвий жараёнларни бузиб, микроб цитоплазматик мембранаси ва ҳужайра деворини бузади ва бактериоцид таъсир қилади.

Нитрофуранлар бошқа антибактериал дорилардан микроорганизмнинг инфекцияга қаршилигини ошириши билан фарқ қилади. Яна қимматли хусусияти йиринг ва тўқималар некрозидан ҳосил бўлган маҳсулотлар мавжуд бўлганда микробга қарши таъсирини сусайтирмайди.

Таъсир доираси. Грам (—) энтеробактериялар ва кокклар, грам (+) кокклар, оддий ҳужайралар (трихомонадлар, лямблиялар).

Буларга микробларнинг иккиламчи ўрганиши секинлик билан ривожланади. Бу ҳодиса фақат ўз гуруҳидаги дориларда учрайди.

Фармакокинетикаси. Фурациллиндан ташқари, ҳаммаси овқатдан кейин ичишга берилади. Фақат фурагин венага юборилади.

Ичилганда биологик ўзлаштирилиши 50% га тенг (фуразолидон — 30%, нифуроксазид'—0%). Қон оқсиллари билан ёмон боғланади. Улар лимфага яхши киради, сафрода фурадонин миқдори қондагидан 200 баробар юқори бўлади. Йўлдош орқали Ҳомилага ўтади, бироқ миқдори она қонидагидан кам.

Қон плазмасида терапевтик миқдорининг сақланиш даври 4—6 соат, шу сабабли улар сутка давомида 4 марта берилади.

Нитрофуранларнинг 5% жигарда, 3% буйракларда биотрансформацияга учрайди. Буларнинг 85% проксимал каналчалардан чиқарилади. Буйракнинг ажратиш фаоллиги бузилганда дорининг катта қисми буйракларда биотрансформацияга учрайди ва тўпланмайди, шу сабабли миқдорини коррекция қилиш шарт эмас.

Нитрофуранлар ишқорий муҳитда яхши чиқиб кетса, кислотали мухитда тўпланиб қолади.

Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 30 дақиқа, буйрак етишмовчилигида бу вақт 4,5 соатгача ортиши мумкин.

Бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири.

Нитрофуранлар бирорта антибиотик билан ишлатилса, антибактериал таъсири кўпаяди. Масалан, пенициллинлар, аминогликозидлар, макролидлар; ичак касалликларида:

— левомицетин, тетрациклинлар билан қўшиб ишлатиш тавсия қилинади.

Нитрофуранларни сульфаниламидлар, 1 ва 2 авлод хинолонлар, антидепрессантлар, МАОни фалажловчи ва адреномиметиклар билан қўшиб ишлатиб бўлмайди (артериал гипертензия ва тахикардия хавфи бор); аскорбин кислотаси, кальций ва аммоний хлоридлар билан бирга ишлатилганда нитрофуранларнинг тўпланиш хавфи бор.

Салбий таъсирлари. Қисқа муддатда ишлатилганда нитрофуранлар кам заҳарли моддалар. Э»г хавфлиси фурадонин ҳисобланади: 1) диспептик бузилишлар; 2) аллергик реакциялар; 3) артериал қон босимининг ошиб кетиши; 4) нейротоксикоз; 5) холестаз; 6) антабусга ўхшаш таъсири; 7) 1 ёшгача бўлган болалардн ва ирсий глюкоза — 6фосфатдегидрогеназа етишмаганда эритроцитлар гемолизи, ҳосил бўлган метгемоглобин оксидлаш хусусияти бўлади.

Ишлатилиши. Фармакокинетик кўрсаткичларидан келиб чиқиб, нитрофуранлар қуйидаги ҳолатларда қўлланади.

Фурадонин ва фурагин — сийдик чиқариш йўллари ва ошқозоничак касалликларида, лямблияларда.

Фуразолин ва фурагин — зотилжам, сепсис, остеомиелит. Чунки булар бошқаларига нисбатан қонда тез пайдо бўлади ва тўқималарга яхши ўтади.

Нитроимидазоллар. Буларга метронидазол (трихопол, флагил, метробил, клион), тинидазол (фасижин), орнидазоллар киради.

Таъсир доираси. 1) трихомонада, лямблия, ичак амёбаси, лейшманийлар. 2) анаэроб микроблар. 3) Helicobarter pylori ошқозон яраси қўзғатувчиси. 4) эшерихиялар.

Буларга микробнинг иккиламчи ўрганиши секинлик билан ривожланади.

Фармакокинетикаси. Нитроимидазолларни ичиш, йўғон ичакка, қинга ва венага юбориш мумкин.

Ичилганда уларнинг биологик ўзлаштирилиши 90%, овқатга боғлиқ эмас. Қондаги юқори миқдори 1—2 соатдан кейин кузатилади.

Йўғон ичакда биологик ўзлаштирилиши 60—70% га тенг. Қонда юқори миқдори ичилгандагина нисбатан камроқ ва кеч (4 соатлардан кейин) кузатилади. Шу сабабли йўғон ичакка юборилганда уларнинг миқдорини камида 30% га кўпайтириш керак.

Дориларнинг қон оқсиллари билан боғланиши 20% дан камроқ. Нитроимидазоллар тўқима ва биологик суюқликлар (ликвор. сафро, суяк тўқимаси, яллиғланиш ўчоғи ва некроз, абсцесс) га яхши киради.

Қонда самарали миқдорининг сақланиш вақти 12 соат (тинидазол учун 12—14 соат), шу сабабли улар 2—4 марта берилади.

Нитроимидазоллар жигарда гидроксиллаган фаол метаболитлар ҳосил қилади, бу метаболитлар энтерогепатик сўрилиш хусусиятига эга.

70% га яқини ўзгарган ва ўзгармаган кўринишда чиқарилади.

Қондан ярим чиқиб кетиш вақти катталарда 7—11 соат, чақалоқларда 23 соатта яқин, чала туғилган чақалоқларда 100 соатдан ортиқ.

Катта ёшдаги болаларда буйрак етишмовчилигида дори миқдорини ўзгартириш талаб қилинмайди.

Нитромидазаларнинг бошқа гуруҳдаги дорилар билан ўзаро таъсири. Аэроб ва анаэроб микробларга қарши антибактериал самарасини кучайтириш учун антибиотиклар ва сульфаниламидлар билан бирга тавсия қилинади.

Бошқа гепатоксик гуруҳдаги дорилар билан бирга ишлатиш тавсия этилмайди, чунки улар ўзи ҳам гепатотоксик салбий таъсир кўрсатади.

Салбий таъсирлари. Вулар кам заҳарли, бироқ уларни ишлатиш жараёнида қуйидаги салбий таъсирлар кЈзатилиши мумкин: диспептик бузилишлар, аллергик реакциялар, тетурамга ўхшаш таъсир, сийдикнинг сариққизил рангга бўялиши.

Узоқ (1 ойдан ортиқ) ишлатилганда марказий ва периферик асаб тизилмаси бузилишлари, лейкопения, дисбактериоз (кандидоз) сингари хавфли салбий таъсирлар кузатилиши мумкин.

Тератоген хавфи борлиги сабабли уларни хомиладорларга, айниқса ҳомиладорликнинг биринчи 3 ойй давомида ишлатилмайди.

Ишлатилигли. Нитроимидазолларни узоқ ишлатиш лозим бўлганда марказий ва периферик асаб тизилмаси, қонни назорат қилиб туриш ва профилактик мақсадларда замбуруғларга қарши нистатин (ёки леворин)лар ичиш тавсия қилинади.

1. Анаэроб инфекциялар келтириб чиқаргап эндокардитлар, мия ва ўпка абсцесслари, Крон касаллигн, некрозланувчи ва сохта мембраноз колитлар.

2. Аэроб ва анаэроб жарроҳлик инфекцияси. Дори венага юборилади.

3. Урогенитал трихомоноз, амёбиаз, лямблиоз, тери лейшманиози. Оғир кечаётган жигар ва ичак лямблиозларида дори венага юборилади.

4. Ошқозон яра касаллиги (шу мавзуга қаранг).

XIII боб. ГИЖЖАЛАР (ГЛИСТЛАР)ГА ҚАРШИ ГУРУҲДАГИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

Ичак нематодоз (аскаридоз, энтеробиоз, трихоцефалез, стронгилоидоз, анкилостомидоз ва некатороз)ларига, цетодоз (дифиллоботриоз, гименолепидоз, тениоз ва тениаринхоз)ларга ва ичакдан ташқарида паразитлик қилувчи трематодоз (оггасторхоз, клонорхоз, фасциолез) ларга қарши ишлатиладиган дорилар фарқланади.

Нематодозларга қарши дорилар. Нематод (думалоқ чувалчанглар): аскаридалар, острицалар, қилбош, ичак угрицаси, анкилостома, некатор деб номланган чувалчанглар гуруҳи бўлиб, булардан тозаланиш мақсадида: левамизол (декарис), мебендазол (вермокс), дитиазанин (тельмид) ва пирантела памоат (комбантрин) номли дорилар ишлатилади.

Фармакодинамикаси. Думалоқ гижжаларга қарши

йшлатиладйган Дорйлар Цианин бўёқларига Кирувчн моддалар бўлиб, улар гижжа танасида тўқима нафасини бузади, АТФ ҳосил бўлишини камайтиради, шу сабабли гижжалар мушакларини фалажлайди.

Думалоқ гижжалар клиникасида ошқозоничак фаолиятининг бузилиши, аллергик реакциялар ва камқонлик кузатилади.

Шу сабабли дори танлаш, ахлатда қайси гижжа топилишига қараб бўлади.

1) левамизол аскаридозда яхши натижа беради. Уни овқатдан олдин бир марта берилади. Керак бўлса, 1 ҳафтадан кейин даволашни қайтариш мумкин.

2) мебендазол — энтеробиоз ва трихоцефалезда тавсия қилинади. Бир марта (баъзан 2—3 кун давомида) берилади. Даволаш курсини 2 ва 4 ҳафтадан кейин такрорлаш мумкин.

3) Дитиазанин стронгилоидоз ва трихоцефалезда яхши натижа беради, овқатдан кейин 2 марта 5—10 кун давомида берилади.

4) Пирантела памоат — анкилостомидоз ва некаторозларда юқори самарали. Овқатдан кейин бир марта 2—3 кун берилади.

Фармакокинетикаси. Юқорида номи келтирилган дорилар ошқозоничак тизилмасидан амалда сўрилмайди. Гижжалар бузган ичак деворидан дорилар қонга тушиши мумкин. Дитиазанин гепатоксик таъсир кўрсатиши мумкин.

Дорилар буйраклар орқали чиқарилади, дитиазанин сийдикни ҳаво рангга бўяйди, бундай ҳолларда дори беришни тўхтатиш керак. Бу дори ахлатни яшил ҳаворадг ёки кўк рангга бўяйди.

Булар ишлатилганда бемор пархезга амал қилиши, сурги ичиши шарт эмас.

Салбий таъсирлари.

1) диспептик бузилишлар;

2) бош оғриши;

3) бош айланиши, бўшашиш, уйкусираш;

4) бачадон мушакларининг тонуси кучайиши мумкин, шу сабабли бу дорилар ҳомиладорлик даврида берилмайди;

Цестодозларни даволаш учун ишлатилганда дорилар. Цестодларга ясси гижжалар (кенг тасмасимон, пакана тизма, чўчқа ва ҳўкиз тизмалари) киради. Булардан тозаланиш учун кўпроқ филиксан, фенасал ва аминоакрихинлар ишлатилади.

Фармакодинамикаси. Бу дорилар гижжаларнинг сўр

ғйчЛарй ва ёпишувчи аппарати мушакларйни фаЛажлантиради.

Бу гельминтозларнинг клиник белгиси (ошқозоничак тизилмаси томонидан бузилишлар, аллергик реакциялар, баъзан оғир камқонлик).

Дорилар ахлат анализига қараб танланади.

1) филиксан — цестодозларнинг ҳамма турларида яхши натижа беради. Наҳорга 1 марта берилади (гименолепидозда эса ҳар 7 кунда 3 марта берилади).

2) фенасал — цестодларнинг ҳамма турларида юқори самарали, эпениозларда болаларга берилмайди ёки жуда эҳтиёткорлик талаб қилади. Чунки дори теницид самара кўрсатади, овоцитларга таъсир қилмайди, яъни улар ўлган гижжа аъзоларидан ҳосил бўладиган тухумига таъсир қилмайди. Натижада гижжа тухуми онкосфераларга айланиб, улар ошқозонга тушиб ўз қобиғидан ажралиб ошқозоничак девори орқали қонга тушиши мумкин. Нихоят, мияга ва кўзга кириб ҳаёт учун хавфли цистоцеркозга олиб келиши мумкин.

Наҳорга бир марта берилади.

3) Аминоакрихин гименоленидозда юқори самара берувчи дори.

Наҳорга бир марта (ёки 2 марта ҳар 30 дақиқа ичида). Даволаш курси 3—4 циклдан иборат, циклнингдавомийлиги 3 кун, 3—6 кунлик танаффусдан кейин.

Фармакокинетикаси. Юқорида санаб ўтилган дорилар оз миқдорда бўлса ҳам ошқозоничакдан қонга сўрилади. Қонга сўрилишини камайтириш учун бемор даволаниш даврида ёғли ва гўштли овқатлар емаслиги керак. Бундан ташқари, дори берилган беморга туз сургилари бериш керак, бу уларнинг сўрилишини камайтиради ва ўлган гижжаларни ҳайдайди. Сурги берилгач 3 соатдан кейин самара бўлмаса, клизма қилиш тавсия қилинади. Ахлатда гижжалар боши топилмаса, даволашни такрорлаш даркор.

Салбий таъсирлари. Цестодозларни ҳайдайдиган дорилар юқори захарли, шу сабабли фақат стационар шароитида берилади. Булар ишлатилганда қуйидагилар (диспептик ҳодисалар, аллергия, гипотония, нафас сусайиши, гиперкинез, психоз, псориаз қайталаниши, тератоген таъсир кузатилиши мумкин.

Трематодозларни даволаш учун ишлатиладиган дорилар. Трематодозларга — описторхоз, клонорхоз, фасциолезлар киради. Трематодозлар ичакдан ташқарида паразитлик қилувчи бўлинмайдиган гижжалар тури:

описторхис (мушук қўшоғизлиси), клонорхис, фасцнола (жигар қўшоғизлиси).

Бу гижжалардан тозаланиш учун қуйидаги дорилар: хлорсил ва празиквантель ишлатилади.

Фармакодинамикаси. Бу дорилар гижжалар сўрғичларини қайтмас фалажлантиради. Булар гижжаларнинг етилмаган шаклларига таъсир қилмайди, шу сабабли касалликнинг қайталаниш хавфи бор.

Трематодозлар клиник кечишида жигар ва ошқозон ости безининг зарарланиш белгилари аллергик реакциялар кўринишда кечиши мумкин.

Дори танлаш копроовоскопик анализларга асосланади.

1) Хлоксил трематодозларнинг ҳамма турларига таъсир қилади. Овқатдан кейин суткасига 3 марта ярим стакан сут билан берилади. Даволаш курси 5 кун. Керак бўлса даволаш курси 4 ойдан кейин такрорланиши мумкин.

2) Празиквантель юқори самарали дори, 1—2 кун давомида кунига 3 марта берилади.

Фармакокинетикаси. Дорилар яхши сўрилади, айниқса празиквантель қонга яхши ўтади. Қон плазмасида унинг энг юқори миқдори 1—2 соатдан кейин кузатилади. Дорилар жигарда метаболизмга учрайди, метаболитлар кўринишида буйраклар орқали чикарилади.

Булар ишлатилганда сурги бериш ва парҳез сақлаш шарт эмас.

Салбий таъсирлари. Хлоксил ишлатилганда жигарнинг катталашуви, жигар соҳасида оғриқ, протеинурия, юрак ритмининг бузилиши, юрак соҳасида оғриқ, эозинофилия кузатилиши мумкин.

Празиквантель самаралироқ ва бемор дорини яхши кўтаради. Баъзан кўнгил айниши, бош оғриғи, оғизда металл таъми сезгиси, эпигастрал соҳада огриқ (бу белгилар тезда ўтиб кетади) кузатилади.

12.3. ВИРУСЛАРГА ҚАРШИ ДОРИЛАР

Вируслар ҳужайра ичидаги паразитлар бўлиб,уларни даволаш ҳамма вақт ҳам самара беравермайди,салбий таъсирининг хавфи юқоридир. Бу дорилар тор доирада терапевтик кенгликка эга. Булар профилактик ёки махаллий ишлатилганда яхши самара беради.

Амалий аҳамиятга эга бўлган виррусга қарши гуруҳдаги дорилар (гриппга қарши, герпесга қарши, герпетик ва мегаловирусларга карши, иммун танқислиги вирусига қарши) ва кенг доирада таъсир қилувчи дорилар (интерферон ва интерфероногенлар) фарқ қилинади.

Дори танлашда касалликнинг клиникасидан ташқари, гистолигик белгилар (биоптатда вирусга тегишли белгиларнинг топилиши), вирусга қарши антителоларнинг топилиши, ҳужайра культурасида вирус топшшши, молекуляр гибридизация йўли билан вирус антигенини ёки вирус ДНКсини топиш каби лаборатория методларига таянган маъқул.

Грипп қўзғатувчисига қарши дорилар. Буларга ремантадин, дейтифорин, адапромин, оксолинлар киради.

Фармакодинамикаси. Бу дориларнинг ҳаммаси вирусларнинг ҳужайрага кирувчи юзасини фалажлаш йўли билан уларнинг ҳужайрага киришига каршилик кўрсатади. Хужайра ичидаги вирусга таъсир қилмайди, шу сабабли улар вирус билан зарарланган (оғриганлар) билан мулоқотда бўлганларнинг касалланмаслиги (профилактикаси) мақсадида ишлатилади.

Касалликнинг биринчи икки кунида касалликнинг тарқалмаслиги ёки екгил кечиати мақсадида оғриган беморларга ҳам бериш мумкин.

Таъсир доираси. Ремантадин ва дейтифоринлар гриппнинг А вирусга (кўпроқ А2 штаммига); адапромин эса А ва В грипп вирусига; оксолин эса грипп А вируси ва аденовирусга кўпроқ таъсир қилади.

Фармакодинамикаси. Оксолиндан ташқари, ҳаммаси ичишга берилади. Ичилганда биологик ўзлаштирилиши 50—60% га тенг. Кам миқдорда қон оқсили билан боғланади, тўқима ва биологик суюқликка (ликворга ҳам) яхши ўтади.

Чикиб кетиши қисман жигар ва 90% буйраклар орқали, шу туфайли буйрак етишмовчилигида тўпланиши мумкин. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 12 соатдан 24 соатгача, 3 марта берилади.

Оксолин малхам кўринишида ёки томчи кўринишида 5—6 марта томизилади (бурунга ва кўзга).

Салбий таъсирлари. 1.. Ремантадин, дейтифорин ва адапромин эндоген дофамин (айникса марказий асаб тизилмасида) таъсирини кучайтиради, шу сабабли кўнгил айниши, қайт қилиш, атаксия, бесаранжомлик, галлюцинация, психозлар келтириб чиқариши мумкин.

2. Периферик дофаминга сезувчи рецепторларни қитиқлаши ҳисобига артериал босимни камайтириши, сийдик ажралишини камайтириши мумкин. 3. Тери тошмалари — аллергик реакциялар. 4. Оксолин — чучкириш, қитиқлаш, бурундан оқадиган суюқлик кўпайиши, кўз ёши оқишини кўпайтириши мумкин.

Герпес ва мегаловирусларга карши дорилар. Герпесга қарши дорилар (теброфен, риодоксол, идоксуридин, видарабир, ацикловир, валацикловир)ва мегаловирусларга қарши (ганцикловир, фосфоноформат)лар киради.

Фармакодинамикаси. Бу гуруҳдаги дорилар репликация (яъни вирус нуклеин кислота синтезини бузади) хусусиятига эга.

Таъсир доираси. Булар 1 ва 2 тип Herpes simplex, Varicella zoster аденовирусларга таъсир қилади. Риодопсол — қўшимча равишда замбуруғлар (микроспория, трихофития, кандидоз)га қарши таъсир қилади.

Ацикловир ва валацикловир қўшимча равишда Эпштейн—Барр вирусига, 6тип герпес инсон типига, цитомегаловирусга кучсиз таъсир қилади.

Гангцикловир ва фосфоноформатлар — цитомегаловирусларга таъсир қилади.

Фосфоноформат — иммун танқислиги вирусига таъсир қилади.

Фармакокинетикаси. Теброфен ва риодоксол малҳам кўринишида маҳаллий ишлатилади. Идоксуридин: кўз герпесида кўз томчиси кўринишида кундузи ҳар соатда, кечаси ҳар 2 соатда кўзга томизилади. Видарбин маҳаллий ва энцефалитда томчилаб венага юборилади. Бу дорининг мияга ўтиши қон плазмасидаги миқдорининг 30% га тенг. Жигарда дори гипоксантин арабинозинга айланади, бу метаболит дорининг ўзи сингари фаолликка эга, гўқималарга яхши киради. 50% сиидик ва ахлат билан чиқарилади.

'Ацикловир, валацикловир ва ганциковир овқат вақтида ичишга, мушакка (фақат ацикловир) ва венага (фақат ацикловир ва ганцикловир) юборилади.

Ичилганда биологик ўзлаштирилиши 15—20% (валацикловир учун 54%), бу кўрсаткич таъсир кўрсатиши учун кифоядир. Дори юқори самарали миқдорларда вирус билан зарарланган ҳужайраларда тўпланади. Зарарланган ҳужайраларда дорининг миқдори қон плазмасидаги миқдоридан 30—120 мартагача юқори бўлиши мумкин.

Қон оқсили билан киритилган дори 9—30% гача боғланади, шу сабабли бу дорилар тўкималарга ва суюқликларга (ликворга хам) яхши киради. Организмда валацикловир тез ва қорайиб, бутунлай валацикловиргидролаза таъсирида ацикловир ва валинга айлана ди. Киритилган ацикловир ва ганцикловирнинг 10—15% жигарда биотрансформацияга учрайди. 80—40% ўз гармаган ва метаболит (9карбоксиметоксиметилгуанин кўринишида) буйраклар орқали чикарилади. Ярим чиқиб кетиш даври тахминан 3,3 соат, буйрак етишмовчи лигида — 20 соатгача чўзилиши мумкин, шу сабабли буйрак етишмовчилигида дори микдорини коррекциялаш керак бўлади. Масалан: $C1_{кр}$ <70 мл/дақ бўлса, дори миқдори 2 марта камайтирилади; $C1_{кр}$ <50 мл/дақ микдор яна 1/3 қисмига; $C1_{,ф}$<15 мл/дақ яна 1/2 га ва

Фосфоноформат (фоскарнат) венага юборилади. Унинг ярим чиқиб кетиш вақти 2—4 соатгача. Дори ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилади.

Салбий таъсирлари. Видарабин—диспептик ҳодисалар; атаксия, скелет мушаклари тонусининг ошиши, галлюцинация; панцитопения, мегалобластоз; мия шишига сабаб бўлади.

Ацикловир ва валоцикловир: энцефалопатик реакциялар (бош оғриғи, галлюцинация, талваса тутиши). Артериал гипотония; диспептик ҳодисалар, жигар, иммунитет ва қон яратилишининг бузилиши; венага юборилганда флебит, сийдик каналчаларида кристаллар ҳосил бўлиши.

Ганцикловир: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; энцефалопатик реакциялар: иммунитетнинг пасайиши: эркак ва аёллар репродуктив фаолиятининг бузилиши; мутаген, тератоген ва канцероген таъсирлар.

Фосфоноформат: кўмик депрессияси; жигар ва буйраклар фаолиятининг бузилиши; тератоген, мутаген ва канцероген таъсирлари.

Бу гуруҳдаги дорилар ҳаммаси цитостатиклар бўлганлиги сабабли, бу дориларни иммун тизилмасини фаолловчи, қон яратилишини фаолловчи дорилар билан қўшиб ишлатиш

тавсия қилинади. Булар ишлатилганда қонни назорат қилиб туриш тавсия қилинади, агар лейкоцитлар сони 500/мкл ва тромбоцитлар сони 25000/мкл га тушганда бу дориларни тайннлашни дарҳол тўхтатиш керак.

Инсон иммунтанқислиги вирусига таъсир қилувчи (ВИЧ) дорилар

Амалий аҳамият касб этувчи дориларга азидотимидин (зидовудин) ва фосфоноформат (фоскарнат)лар қиради.

Фармакодинамикаси. Лимфоцитларга кирган касаллик қўзғатувчиси қайтар транскитазалар (ревертаза) ёрдамндя вирус ДНҚ синтез қилади, бу ўз навбатида лимфоцитларнинг зарарланишига олиб келади.

Азидотимитидаи ва фосфонорформатлар таъсир механизмига кўра ревертаза ферментини фалажлайди. Бу дорилар вирус инфекцияси тушгандан касалликнинг клиник белгилари пайдо бўлгунча самарали хисобланади. Ҳозир янги дорилар: дидеоксимицотин (ДД1) ва дидеоксицидин (ДДС) пайдо бўлди.

Азидотимидин фармакодинамикаси. Дори ичишга ва венага юборилади. Ошқозоничакдан биологик ўзлаштирилиши 60% га тенг. Оқсил билан 35% боғланади. лимфоцитларнинг зарарланишига олиб келади. Дори турли тўқималарга ва суюқликларга яхши киради. Жигарда бош метаболит S^1—О глюкуронид ҳосил бўлиши билан биотрансформацияга учрайди, 90% дори буйраклар орқали ўзгармаган ва метаболит ҳолида чиқарилади. Қондан ярим чиқарилиш вақти 1 соатга тенг.

Кенг доирада таъсир қилувчи вирусга қарши дорилар. Интерферонлар лейкоцитлар (аинтерферонлар), фибробластлар (риптерферонлар) ёки лимфоцитлар (гаммаинтерферонлар) ўстирилаётган суюқликдан олинади.

Фармакодинамикаси. Интерферон махсус сезувчан кам молекулали гликопротеид. Дорининг ўзи вирусга қарши фаолликка эга эмас.

Махсус боғланувчи юзаси ёрдамида ҳужайра юзаси билан ўзаро таъсирланиб, оқсил синтезини фалажловчи махсус ккчик молекуласи (2—5Аоқсил) оқсил синтезини бузади, 2—5Аоқсил нормада РНКвируси макроорганизм ҳужайраларида бузувчи эндонуклеазаларни фаоллайди.

Фармакологик таьсири. Вирусга карши таъсиридан ташқари, интерферон сусайган иммунитетни фаоллайди, ўсмага қарши ва радиопротектор хусусияти бор. Бундан ташқари, интерферон организмни, жумладан марказий $_a$саб тизилмаси фаолиятини ҳам фаоллайди.

Амалиётда қуйидаги дорилар ишлатилади: альфа2А—интерферонлар: реаферон, роферон. альфа2В — интерферонлар: интрон — А, инрек, вуферон. — альфа2С — интерферонлар: берофор, эпиферон, велферон. бетаинтерферонлар: бетасерон, фрон. гаммаинтерферонлар: гаммаферон, иммуиоферон. Таъсир доираси. Грипп ва бошқа респиратор касалликлар вируси, гепатит, цитомегалия, қизамиқ, эпидемик паротит, ВИЧ, тукли ҳужайралари бўлган лейкемия.

Фармакокинетикаси. Яхши тозаланмаган препарат бурунга, кўзга томизиш йўли билан ишлатилади (профилактик мақсадларда).

Космос шароитида олинган ўта тозаланган (1 мг— 5000 000 ТБ) дори шакли олинган, уни ичишга ва парентерал йўл билан юбориш мумкин, бироқ препарат тўқималарга ёмон киради ва тезда фаолсизланади, шу сабабли дори суткасига 4—6 марта юборилади. Асосан буйраклар орқали чиқарилади. Вирусли касалликлар ва ўсма касалликларини даволаш учун ишлатилади. Рекомбинат интерферонлар (реаферон, роферон, интронА, виферон ва вельферонлар) табиий интерферонларга нисбатан чидамлироқ, шу сабабли улар суткасига 2—3 марта юборилади.

Салбий таъсирлари. Парентерал юборилганда тана ҳароратининг кўтарилиши, бош оғриши, миалгия, анафилаксия, артериал қон босимининг пасайиши, юрак ритмининг, бузилиши, тахикардия, қоринчалар экстрасистолияси, парез, фалажлар, қон шакллари ҳосил бўлишининг бузилиши, дармонсизлик, коллагенозлар, жигарнинг некротик ўзгаришлари учраши мумкин.

Инферферонлар. Табиий интерферонлар ҳосил бўлишини фаолловчи моддалар. Буларга вируслар, бактериялар, риккетсиялар, замбуруғлар экстракти ва турли кимёвий

моддалар киради. Булар кимёвий тузилиши жиҳатидан полимерлар ва иккиламчи нуклеозидлар ҳисобланади. Буларга: 1) полудан (полиаденилуридин кислота) киради. Қўзнинг вирусли касалликларида маҳаллий ишлатилади. 2) неовиральфа ва бетаинтерфеоонларнинг кичик молекулали синтетик индукторлари. Дори мушакка юборилади, биологик ўзлаштирилиши 90% га тенг. Қонда юқори миқдори 30 дақиқадан кейин пайдо бўлади. Неозир рекомбинант интерферонлардан фарқли ўлароқ, гистогематик тўсиқлардан яхши ўтади. 90% дори ўзгармаган холда чиқарилади, шу сабабли буйрак етишмовчилигида дори тўпланиб қолиши мумкип.

Ярим чикиб кетии! вакти — 60 дақикага тенг. Неовир билан фаолланган интерферонлар 48 соат давомида *ўз* фаоллигкни сақлайди.

Салбий таъсирлари. Қатта бўғимларда огриқ, тана ҳароратининг субфебрил кўтарилиши, инфекция жойида оғрик, шунинг учун дори новокаин ёки лидокаиида эритиб юборилади.

Ишлатилиши. Еирусли грипп ёки респиратор касалликларнинг олдини олиш ва даволаш учун ишлатилади инфекция: арбовирусли ва герпетик энцефалитлар, ^{Ba}і С гепатитлар.

З{$_{a}$мбуруғларга қарши дорилар. Қасаллик қўзғатувчи зсамбуруғлар ўсишини тўхтатиш учун қуйидаги доР$^{и'}$ лар: полиен антибиотиклар, имидазол унумлари, трина*« >унумлари, турли кимёвий тузилишга эга моддалар кира,)дц.

Зсамбуруғларга қарши $_{д0}$ри танлашда касалляк ятгомларига ва замбурурни лаборатория йўли билан ^ицлга асосланади.

!)) Балғам, тил, бодомча безлари қирмаси, экссудатларда замбуруғларни топининг бўялган биосубстратларда замбуруғ ёки уларнинг элементларини аниқлаш. <э)) Замбуруғларни махсус муҳитларга экиш. Биосубстратлар ва биоптатларни цитологик §^{кй} «сто»логик текшириш.

Фармакокинетикаси. Дори ичишга берилади ва маҳаллий ишлатилади. Ошқозоничак тизилмасидан яхши сўрилади Буйрак орқали чиқарилади.

Салбий таъсирлари. Нефротоксик, гепатотоксик, диспептик ҳодисалар, аллергик реакциялар.

Ишлатилиши. Тери остига чуқур тарқалган кандидоз ра аспергяллезларни даволаш учун и шлатилади.

Имидазол унумлари. Қуйидаги нмидазол унумлари гуруҳлари фарқ қшганади: а) маҳаллий ишлатиладиган ва ичишга бериладиганлар: кетоконазол (низорал), миконазол (дактарин); б) маҳаллий ишлатиладиган: клотримазол (канестен), эконазол, изоконазол, сульконазол, тиоканазол ва б.

Фармакодинамикаси. Бу гуруҳдаги дорилар ^водород пероксидни зарарлантирувчи ферментии сусайтиради, шу сабабли замбуруғ ҳужайраси аутолизга учрайди. Улар кўпроқ танлаб таъсир қилади, шу сабабли уларнинг салбий таъсирлари камроқ. Фунгицид таъсир қилади.

Замбуруғда дори гуруҳига иккиламчи чидамлилик ривожланиши секинлик билан кузатилади.

Узаро таъсири. Кетоконазол миконазолларни полиен антибиотиклари ва гистаминлитиклар (терфенадин, астемизоллар билан) бирга ишлатилмайди. (зиддиятлик мавжудлиги сабабли).

Препаратлари:

1) Кетоконазол (низорал). Қандида, аспергиллезлар, трихифитонлар, микроспорум, эпидермофитинларга ва чуқур жойлашган микоз чакирувчилар (паракокцидиодлар, криптококклар, гистоплазма, бластомицетлар)га қарши ишлатилади.

Фармакокинетикаси. Дорилар ичишга берилади. Мойда яхши эриганлиги учун биологик ўзлаштирилиши юқори (75—90%). Дорининг 85% дори плазмаси оқсиллари билан боғланади, 15% эса эритроцитлар билан боғланади.

Қетокиназол тўқима ва биосуюқликларга яхши киради, ликворга ва сийдикка камроқ киради. Киритилган дорининг 50% жигарда биотрансформацияга учраб, сафро билан

чиқарилади. Метаболитлар фаолликка эга эмас. Сийдик билан дорининг фақат 5—10% чиқарилади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 8 соатга яқин.

Салбий таъсирлари. Гематотоксик таъсири (10000 беморга 1 киши), диспептик ҳодисалар: гинекомастия; исптма; фотофобия, буйрак усти бези ишининг сусайиши.

2) Миконазол (дактарин). Таъсир доираси: кандида, аспергиллезлар ва могор, дерматомикозлар ва чуқур жойлашган микозлар қўзғатувчиси.

Фармакокинетикаси. Дори ичишга, венага ва сиртга ишлатилиши мумкнн. Ичакдан 50% дан кам сўрилади. Қетоконазолга нисбатан тўқима ва биосуюқликларда ёмон тарқалади. Жигарда парчаланади ва сафро суюқлиги билан чиқарилади.

Салбий таъсирдари. Тери қичиши, кўнгил айниши, қалтираш, тошмалар, флебит: камконлик, тромбоцитопения, гипонатриемия, буйрак етишмовчилиги, юрақ аритмиялари, психоз. стероидлар алмашинувининг бузилиши.

Ишлатилиши. Дерматомикозлар., чуқур микозлар, тарқалган кандидоз ва аспергиллезлар.

3) Клотримазол (канестен) ва бошқа имидазол унумлари фақат маҳаллий ишлатилади.

Таъсир доираси: кандида, аспергиллезлар, дерматомикозлар чақирувчиси, грам (+) кокклар (стафилококк ва стрептококк)лар.

Ишлатилиши. Урогенитал кандидоз. Триазол унумлари. Буларга; а) флуканазрл (дифлюкон), б) интраконазол (споранакс) лар киради.

Фармакодинамикаси. Триазоллар замбуруғ стеринлари синтезини бузади, бунинг сабаби улар цитохром Р450 нинг гем қисмини боғлаб олади.

Буларнинг замбуруғларга таъсири селектив бўлиб, заҳарли таъсири кам. Фунгицид таъсир кўрсатади.

Буларга микробларнинг иккиламчи чидамлилиги секинлик билан ривожланиши мумкин, фақат дорининг ўзига, яъни бошқаларга тарқалмайди.

Узаро таъсири. Триазолларни билвосита қонни суюлтирувчилар, синтетик қанд пасайтирувчилар, гидрохлортиазидлар, дифенин ва теофиллинлар билан бирга берилса, триазол тўпланиб қолиши: терденадин ва астемизол қўшиб берилганда кардиомиопатияга олиб келиши мумкин.

Рифампицинлар ва флюконазол билан берилганда бу дориларнинг ярим чиқиб кетиш вақти қисқаради, шу сабабли бу дориларнинг миқдорини ошириш керак. Препаратлари. 1) флуканозол таъсир доираси: кандида, чуқур жойлашган микозлар қўзғатувчиси.

Фармакокинетикаси. Дори ичишга ёки венага томчилаб 10 мл/дақ тезликда юборилади. Овқатга боғлиқ бўлмаган ҳолда ошқозоничакдан яхши сўрилади. Дорининг 12% плазма оқсиллари билан боғланади. Ичилганда дорининг қон плазмасидаги энг юқори миқдори 0,5—1,5 соатдан кейин кузатилади. Флуканозол тўқима ва биосуюқликлар (ликворга ҳам) яхши ўтади.

Флуканозол буйраклар билан ўзгармаган ҳолда бутунлай чиқарилади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 25—30 соатга тенг. Суткасига бир марта берилади.

Ёуйрак етишмовчйлйгида Дорй Мйқдорйни КоррёкЦйя қилиш керак. Эндоген креатинин миқдори $С1_{кр}$ 40 мл/ дақ кам бўлса, киритиш вақтини 2 марта, ёки миқдорини 50% га камайтириш керак; $С1_{кр}$ 20 мл/дақ кам бўлса, киритиш оралиғини 3 марта узайтириш, ёки киритилаётган миқдорини 70% га камайтириш керак. Бемор диализ олаётган бўлса, ҳар бир диализдан кейин дорининг бир миқдорини юбориш тавсия қилинади.

Салбий таъсирлари; қайтар гепатотоксик, узоқ ишлатилганда жигар некрози чақириши тасвирланган; тери тошмалари, анафилаксия; диарея, метеоризм кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши. Флуканозол кам захарли, шу сабабли цитостатиклар олаётган беморлар учун танлов дори ҳисобланади.

— урогенитал кандидоз;

— криптококк чақирган менингит.

2) Интраконазол. Фақат ичишга берилади.

Турли кимёвий гуруҳларга кирадиган замбуруғларга қарши дорилар.

Буларга: флутозин (анкотил), гризеофульвин, тербинафин (ламизил), циклопироксоламин (батрафен)лар киради.

Препаратлар. Флуцитозин. Фармакодинамикаси.

Замбуруғ хужайрасига кириб, махсус конвертацияловчи ферментлар таъсирида флуороурацил ва флуородезосиуридин кислоталарига айланиб, пиримидинлар алмашинувига аралашиб замбуруғда ДНК синтезини бузади. Дори ўзига хос ўта таъсирга эга, шу сабабли инсон учун кам заҳарли. Фунгицид таъсир қилади.

Таъсир доираси. Кандида, криптококклар, фиалофара.

Иккиламчи чидамлилик кам учрайди.

Фармакокинетикаси. Ичишга ёки венага юборилади. Ичакдан биологик ўзлаштирилиши 75—90% га тенг. Дорининг 2—4% қон оқсиллари билан боғланади. Флуцитозин тўқима ва биосуюқликларга (ликворга 88%) яхши киради. 80% буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чикарилади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 4 соатга тенг. Буйрак етишмовчилигида 40 соатгача ортиши мумкин. Шу сабабли киритиш тартибини коррекция қилиш керак бўлади.

Салбий таъсирлари; диспептик ўзгаришлар, тери тошмалари, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, трансаминазаларнинг ортиши, ишқорий фосфатазанинг

ортиши, креатйнйн ва сийдикчил Миқдориййг орfHmH, камданкам — галлюцинация кузатилади.

Ишлатилиши. 1) урогенитал кандидоз; 2) криптококклар чақирган менингит; 3) хромомикоз.

Гризеофульвин. Моғор замбуруғлар ишлаб чиқарадиган модда.

Фармакодинамикаси. Дори кератин билан боғланади ва замбуруғ қобиғи синтезини бузади, бундан ташқари, ДНК. ва оқсил репликациясини бузади ва эрувчан РНК билан комплекс ҳосил қилади. Фунгистатик таъсир қилиб, кератиннинг замбуруғдан қайта зарарланишини тўхтатади.

Таъсир доираси. ЭпидермомикОз чақирувчиси. Иккиламчи чидамлилик ривожланмайди.

Фармакокинетикаси. Ошқозоничакдан яхши сўрилади, ёғли овқат қабул қилинганда сўрилиши ортади. Дорининг қон плазмасидаги энг юқори миқдори 4—5 соатдан кейин кузатилади. Тўқималарга, ёғ қатламига яхши ўтади, лекин дорининг терида самарали миқдори ҳосил бўлиши учун 33—56 кун, тирноқларда эса камида 8 ой вақт керак. Жигарда биотрансформацияга учрайди. Жигар ферментларинг индукциялаб эндоген витаминлар—гормонлар ва киритилаётганда дориларнинг парчаланиши ортади.

Дори сийдик ва сафро орқали метаболитлар (30— 75%) ва 1% ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 20—36 соатга тенг.

Салбий таъсирлар:

бош оғриши, бош айланиши, қайт қилиш, мувозанатнинг бузилиши; лейкопения, лимфопения, эозинофилия; порфиринлар алмашинувининг бузилиши, фотосенсибилизация;

— жигар ва буйракларнинг зарарлан.иши; — периферик невритлар кузатилиши мумкин. Ишлатилиши. Дерматомикозлар. Тербинафин (ламизил). Фармакодинамикаси. Дори замбуруғ ҳужайра қобиғидаги стеринлар биосинтезини бузиб, фунгицид таъсир кўрсатади.

Таъсир доираси: кандида, аспергиллезлар, пенициллин, моғор, эпидермомикозлар қўзғатувчиси.

Иккиламчи чидамлилик учрамайди.

Фармакокинетикаси. Ичакдан яхши сўрилади, биологик ўзлаштирилиши 70% га тенг.

Қондаги энг юқори миқдори 2 соатдан кейин куза

тйлади. Жигарда биотрансформацияга учрайди. Вуйраклар орқали метаболитлар кўринишида чиқарилади. Теридан ўтиб, ёғ безларида тўпланади ва чикарилади,туклар пиёзчасида юқори миқдорда тўпланади.

Салбий таъсирлари: диспептик ўзгаришлар, терида аллергик ўзгаришлар, қичиш, оғриқ сезгиси, нейтропения, жигар ва сафро йўллари фаоллигининг бузилиши

Ишлатилиши. Дерматомикозлар, аспергиллез ва кандидоз.

Циклопироксаламин (батрофен).

Фармакодинамикаси. Замбуруғ ҳужайра деворини бузади, калий, фосфатлар, аминокислоталар транспортини издан чиқаради.

Замбуруғ митохондрий ва рибосомаларда қайтмас бузилиш жараёнларини чақириб, фунгицид таъсир қилади.

Таъсир доираси. Эпидермомикозлар қўзғатувчиси, кандида, аспергиллезлар, криптококклар, бластомицетлар. Грам (—), эшерихиялар, салмонеллалар, грам (+) кокклар ҳамда трихомонадалар, ликоплазма ва хламидиялар.

Иккиламчи чидамлилик кузатилмайди.

Фармакокинетикаси. Дори эритмалар, крем ва локлар кўринишида маҳаллий ишлатилади. Замбуруғдан зарарланган тери, тирноқларга яхши киради. 1,5—6 соатдан кейин терида энг кам замбурур ўсишини тўхтатувчи миқдордан 15 марта кўп тўпланади. Қўл тирноқларида самарали миқдори 7 кундан кейин, оёқ тирноқларида эса 14 кундан кейин кузатилади. Самарали миқдори дори бериш тўхтатилгач ?•—14 кун давомида сақланади.

Салбий таъсирлари. Терида қичишиш ва ачишиш сезгилари кузатилади.

Ишлатилиши. Онихомикозлар, дерматомикозлар, қиннинг замбуруғли касалликлари.

XIV боб. ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

14.1. НОСТЕРОИД ТУЗИЛИШДАГИ ЯЛЛИРЛАНИШГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Ностероид тузилишдаги яллирланишга қарши дориларнинг умумий таъсири яллирланишга қарши, оғриқни қолдириш, тана ҳароратини пасайтириш ва организм йинг сенсибилизация қобилиятини сусайтириш асосИДа арахидон кислотасидан простагландинлар ҳосил бўлишида иштирок этувчи циклооксигеназа ва простагландинсинтетаза ферментлари мажумаси фаолиятини сусайтириш қобилияти ётади. Маълумки, фосфолипаза А ҳужайра қобиғидаги фосфолипидлар—арахидон кислотадан циклооксигеназа циклида ундан простагландинлар (ПГ), липоксигеназа циклида эса лейкотриенлар (ЛТ) ҳамда секин реакция берувчи анафилаксия моддалари ҳосил бўлишига олиб келади. Бу жараёнлар мобайнида кучли оксидловчи таъсирга зга бўлган эркнн кислород радикалларининг ҳосил бўлиши яллиғланишнинг кучайишига сабаб бўлади. Шуни эсда тутиш керакки, турли кимёвий гуруҳларга мансуб ностероид тузилишга эга бўлган дорилар ҳар хил ПГ лар ҳосил бўлишини турли даражада сусайтиради ҳамда уларнинг бу таъсири барча аъзоларда кузатилади. Бу дориларнинг ва алоҳида гуруҳга кирувчи дориларнинг' умумий таъсир кучи бирбиридан фарқ қилганлиги сабабли уларни беморларга тавсия этишда ҳам фарқ бўлади.

Ностероид тузилишга эга бўлган яллиғланишга қарши дорилар яллиғланишни сусайтиради, бу дорилар майда қон томирларини кенгайтиради, лизосома мембраналар ўтказувчанлигини пасайтиради, яллиғланиш ўчоғининг энергия билан таъминланиши бузилиши (АТФ ҳосил бўлиши камайиши) натижасида яллиғланиш медиаторлари (гистамин, серотонин, кининлар, иммун хусусиятли моддалар, айниқса простагландинлар ҳосил бўлиши бузилиши, тўқималар тузилишини бузадиган реагентлар), кислород радикали ва бошқалар яллиғланишда иштирок этувчи моддалар тузилишининг ўзгариши билан уларнинг цитостатик таъсири табиий омиллар хусусиятини оширади.

Шу сабабли бу дорилар келиб чиқиш сабабидан қатъи назар ҳар қандай яллирланишни камайтиради. Масалан, стероид гормонлар, салицилат кислота ҳосилалари, индометацин қон томирлар ўтказувчанлигини, яллиғланиш ўчоғининг энергия билан таъминланишини сусайтиради, баъзи дорилар (масалан, колхицин, олтин препаратлари) эса фақат маълум турдаги яллиғланишгагина қарши таъсир қилади.

Ностероид яллиғланишга қарши қарши дориларнинг биринчи гуруҳига салицилат кислота ҳосиласи, Нфенилантранил, индолсирка, фенилалкан кислоталари^ҳамда пиразолон ва анилин унумлари киради. Булар ўткир ва сурункали яллиғланишларни сусайтиради. Уларнинг бундай таъсири соат ёки кун сайин рйвожланиб боради.

Бу гуруҳга кирувчилар оғриқни қолдириш ва ҳароратни пасайтириш хусусиятига ҳам эга.

Микроорганизмлар, вируслар, лимфокинлар f аъсирида фагоцитлар, моноцитларда, ретикулоцитларда ҳаро ратни кучайтирувчи моддалар ҳосил бўлади. Бу моддалар МНС да ПГ ларни (кўпроқ иссиқликни бошқаришга алоқаси бўлган ПГЕ) кўпайтиради.

ПГлар гипоталамус ҳужайра мембраналарида ЦАМФ миқдорини кўпайтириб юборади, бу ўз навбатида кальций ионларининг орқа мия суюқлигидаги миқдори ошиб кетишига сабаб бўлади. Бу эса иссиқлик ишлаб чиқарувчи марказ ҳужайралари қ}'[згал]У[вчанли]~ гини ошириши натижасида иссиқлик ишлаб чиқарилиши ҳамда қон томирлар марказининг фаоллиги ортади. Натижада периферик қон томирлар торайиб, иссиқликнинг организмдан чиқарилиши камайиши натижасида тана ҳарорати кўтарилади.

Ностероид тузилишига эга бўлган дорилар орқа мия суюқлигида ПГ лар миқдорини, уларнинг гипоталамус нейронларига қўзғатувчи таъсирини камайтиради, бу эса ўз навбатида иссиқлик ҳосил бўлишини камайтиради ва майда қон томирларни кенгайтириб, иссиқликнинг танадан чиқиб кетишини тезлаштиради. Бу механизм айниқса 5—7 ёшгача бўлган болаларда тана ҳароратини пасайтиришда катта аҳамиятга эга.

Ҳароратнинг фойдали томони шуки (антителалар ҳосил бўлиши ва интерферон фаоллигини оширади), у лейкоцитлар фаоллигини ва уларнинг фагоцитар хусусиятларини, АКТГ, ГК синтезини кучайтиради, жигарнинг токсинларни зарарсизлантириш вазифасини оширади. Унинг зарарли томони шуки, у микроциркуляцияни ва буйракда қон айланишини бузади, катаболик жараёнларни кучайтириши ҳисобига миянинг кислород билан таъминланиши бузилади, мия тўқималари шиши натижасида болалар шайтонлаб қолишлари мумкин. Ностероид дориларни ҳарорат кўтарилиши шайтонлашга сабаб бўлганда, зотилжам, менингит ривожланган пайтлардагина тавсия этиш мумкин.

Педиатрия амалиётида тана ҳароратини пасайтириш учун ишлатиладиган дориларни аҳамияти жиҳатидан қуйидаги тартибда жойлаштириш мумкин: индометацин, анальгин, амидопирин, мефенам кислота, напроксен, парацетамол, аспирин. Болаларда ҳароратни пасайтириш учун кўпроқ парацетамол (10—15 мг/кг дан 4—6 соатда ёки напроксен 7,5 мг/кг кунига 2 марта) тавсия

20 **ж а д в а л**

Ностероид яллигланишга царши дориларнинг солиштирма таъсири

Дорининг номи	Ҳароратни пасайтирувчи таъсири	Таъсир кучи, яллирланишга қарши таъсири			Огриқ цолдирувчи таъсири	Сенсибилизацияни сусайтирувчи таъсири
		Альтерация	Экссудация	Пролиферация		
АСК (аспирин) Амидопирин Анальгин Бутадион Парацетамол Индометацин Мефенам кислота Ибупрофен	+ +++ +++ ++ + +"+++ ++ +'+	++	++'+ +++ +++ +++ +++ ++ +++	+++++ + +	+ ++ ++ + ++++ +++	++ ++ ++ + ++++ ++

этилади. Пиразолон ҳосилаларидан кўпроқ анальгин ишлатилади, чунки у амидопирингa ўхшаб миқдори етарли бўлмай қолганда болаларда шайтонлашга сабаб бўлмайди, қалтис

ҳолатларда уни мушакка ва венага юбориш керак. Зарурат бўлса, ҳар бир соатда кайтадан юбориш мумкин. Лекин ҳарорат узоц вақтгача тушмаса, қон томирларни кенгайтирувчи, гистаминга қарши дорилар, дроперидол юбориш ва физик омиллардан фойдаланган маъқул.

Ностероидларнинг оғриқни колдириш механизми. Яллиғланиш ўчоғида ПГ лар миқдорининг ортиб кетиши, бу ердаги оғриқ сезувчи рецепторларнинг яллиғланиш воситаларига (гистамин, брадикинин), ҳужайраларнинг парчаланишидан ҳосил бўладиган моддалар ҳамда шиш суюқлигининг механик босимига бўлган сезувчанлигини ошириб юборади. Бу дориларнинг марказий асаб тизими (айниқса ПГЕ ва $ПГЕ_2$) синтезини камайтириши ҳамда оғриқ қолдирувчи хусусиятлари борлиги туфайли кўпроқ бўғим, мушак, асаб томирлари ўткир яллиғланишида, мигренда, тиш, бош оғриқларида тавсия этилади. Буларни оғриқ колдириш кучига кўра қуйидаги тартибда жойлаштириш мумкин: индометацин, бруфен, анальгин, амидопирин, мефенам кислота, бутадион, парацетамол, аспирин (20жадвал).

Яллиғланишга қарши ностероид дориларнинг (ЯҚНД) сенсибилизацияни пасайтириш механизми. Дориларнинг бу хусусияти секинлик билан (2—6 ой мобайнида) ривожланади. Улар қуйидагилар:

1. Яллиғланиш ўчоғида ва бошқа тўқималарда $ПГЕ_2$ миқдориниг камайиши моноцитларнинг хемотаксис хусусияти пасайишига сабаб бўлади.

2. Гидрогептанотриен кислота ҳосил бўлишининг камайиши эса Тлимфоцитлар, эозинсфилларнинг хемотаксис хусусиятини сусайтиради.

3. $ПГЕ_2$ иштирокида кечадиган лимфоцитлар бўлинишининг камайиши билан тушунтирилади.

Яллиғланишга қарши ностероид дориларнинг 2гуруҳига хинолин ҳосиласи (хингамин) ва олтин препаратлари киради. Булар ҳам ҳароратни пасайтириш, оғриқ қолдириш, яллиғланишга қарши хусусиятларга эга, лекин хингаминнинг сўнгги таъсири жуда секинлик билан (бир ҳафтадан кейин) юзага чиқади. Олтин препаратлари фақат ревматоид артритлардагина фойда қилади. Яллиғланишга қарши ностероид дориларнинг оғриқ қолдириш таъсири наркотик оғриқ қолдирувчи дориларникидан

21 ж а д в а л

Яллиғланишга қарши ностероид дориларни қўллашга доир кўрсатмалар

Дориларнинг иоми	Клиник жараёнлар
АСК Бруфен Бутадион Индометацин	Юрак қопқоқчалари ва бўгим боди, юқори нафас йўллари ва ўпка яллигланиши. Деформация билан кечадиган бўғим яллиеланиши, ревматик артритлар, коллагенозлар. Спондилоартроз, подагра, турли тўқималар яллирланиши (мушак, цонтомирлар ва ҳоказо). Ревматик артрит, коллагенозлар, деформацияловчи остеоартроз ва бошқалар.

фарқли ўлароқ, уйқу ва кайф қилиш таъсири билан бирга кечмайди.

Ностероид яллиғланишга қарши дориларнинг аъзо ва тўқималарга таъсирида фарқ борлиги буларни турли касалликларда танлаб ишлатишни тақозо қилади (21жадвал).

ЯҚНД нинг аъзо ёки тизимларда келиб чиқадиган салбий таъсири турли гуруҳдаги дорилар учун кучлилиги билан фарқ қилади.

Турли гуруҳга кирувчи яқинларнинг таъсир механизми ва фармакокинетикаси. Салицилатлар меъдаичак тизимида яхши сўрилади, қонда парчаланиб эркин салицилат кислота ҳосил бўлади. Қабул қилинган салицилатларнинг 75—90 фоизи қон зардобида альбумин оқсиллари билан боғланган ҳолда бўлади. Айниқса чақалоқларда

салицилатларнинг қон оқсили билан бирикмаган қисми қонда, МНСда кўпайиб кетиши мумкин. Салицилатлар л^игарда парчаланиб, буйраклар орқали чиқарилади. Салицилатларнинг организмдаги ярим чиқарилиш вақти 2,5—5,8 соат (аспиринники 15 дақиқа). Заҳарланганда ва жигар фаолияти бузилганда уларнинг буйрак орқали чиқиш вақти кўпаяди. Уларнинг ярим чиқарилиш вақти 20—30 соатга ортиши мумкин. Салицилатларнинг қон зардобидаги миқдори 70—100 мг/л га етганда оғриқ қолдирувчи таъсири, 200—350 мг/л да эса яллиғланишни тўхтатувчи таъсири келиб чиқади.

Салицилатларнинг бошқа дорилар билан ўзаро таъсири. Ностероид яллиғланишга қарши дорилар кўп дориларни, шу жумладан сийдик ҳайдовчи дориларни оқсил бирикмаларидан сиқиб чиқариши мумкин. Булар

глюкокортикоид гормонлар билан бир вақтда беморга берилганда яллиғланишга қарши таъсири кучаяди. Уларнинг меъдаичак йўлидаги салбий таъсири ҳам ортади. Аспирин парацетамол билан бир пайтда берилса, уларнинг орриқ қолдириш кучи ортади ва парацетамол меъдаичак йўли томонидан аспирин чакирадиган салбий таъсирни сусайтиради.

Салицилатларни қон ивишини сусайтирувчи ва меъдаичак йўлини таъсирловчи ёки шиллиқ пардаларни бузувчи дорилар билан бир пайтда бериб бўлмайди. Салицилатлар спиранолактон, фуросемидларнинг сийдик ҳайдаш таъсирини сусайтиради, бензилпенициллиннинг орқа мия суюқлигидан қонга ўтишини тўхтатади. Антацидлар аспириннинг қондаги миқдорини кўпайтиради, алкоголь эса унинг ошқозоничак шиллиқ қаватини шикастловчи таъсирини кучайтиради.

Салицилатлар тромбоцитлардаги циклооксигеназани ингибиция қилиши ҳисобига қон оқиш хавфини кучайтиради. Шу сабабли бу дориларни операциядан 7—10 кун илгари ва ҳомиладорликнинг охир>ги ҳафтасида бериб бўлмайди. Чунки улар йўлдош орқали ҳомилага ўтиб, янги туғилган болада қон оқиш хавфини кўпайтиради. Бундай пайтларда фақат қон қуйишгина болани бу хавфдан сақлаб қолади.

Пиразолон ҳосилалари паст ишқорий муҳитли бўлганлиги сабабли тез ва тўлиқ ҳолда ингичка ичакда, ошқозонда сўрилади. Уларни овқатдан илгари тавсия этилганда ошқозонда сўрилиши янада кучаяди. Амидопирин, анальгин 80—90 фоизгача қон зароби оқсиллари билан боғланган ҳолда бўлади. Булар глюкуронидлар ҳолида жигарда парчаланиб, метаболитлар ҳамда бир қисми ўзгармаган ҳолда буйраклар орқали чиқарилади. 3 ёшгача бўлган болаларда бу дорилар секин парчаланади. Масалан, амидопириннинг ярим чиқиш вақти чақалоқларда 40 соат бўлса, катталарда 2—4 соатга тенг. Буйраклар фаолияти бузилганда булар ортанизмда тўпланиб қолиши мумкин. Бутадион кам миқдорда индуктор сифатида жигар фаолиятини кучайтиради. Шу сабабли у болаларда билирубин ошиб кетганда уни даволаш учун ишлатилади. Лекин узоқ муддат қабул қилинганда дори жигар, юрак фаолиятини бузади.

Пиразолон ҳосилалари салицилатлар сингари кўп дориларни оқсилдан сиқиб чиқаради. Бундан ташқари, бутадион хингамин билан бирга берилса, тери яллиғланишига сабаб бўлиши мумкин. Бутадион дигитоксинННIr парчаланишини, инсулиннинг қандни пасайтириш хусусиятини тезлаштиради, холестирамин бутадионнинг сўрилишини камайтиради. Ёш болаларда амидопирин, анальгиннинг салбий таъсири натижасида оқ қон таначалари камайиб кетади (лейкопения, агранулоцитоз). Шу сабабли булар узоқ муддат ишлатилганда периферик қон таркибини текшириб туриш зарур. Оқ қон таначалари камайса, бу дорилардан фойдаланишни тўхтатиш керак.

Бутадионни дерматитлар, гастралгия ва организмда суюқлик ушланиб қолиши туфайли юз берган юрак етишмовчшшгида буюрилмайди. Баъзи пайтларда бутадион қон ивишини сусайтиради (сийдикда қон пайдо бўлади) ва юрак дистрофиясига (ЭКГ да ST тиши кўтарилади) сабаб бўлиши мумкин. Бутадион одам лимфоцитлари хромосомаларида аберация чақирганлиги туфайли уни ҳомиладор аёлларга бериб бўлмайди.

Анилин ҳосилаларида (фенацетин, парацетамол) иситмани пасайтириш ва оғриқни қолдириш хусусияти кўпроқ бўлади. Булардан парацетамол кам заҳарли бўлганлиги туфайли педиатрия амалиётида кўпроқ ишлатилади.

Парацетамолнинг биологик ўзлаштирилиш миқдори 63—89 фоизгача бўлиши

мумкин. У қон зардоби оқсиллари билан 20—50 фоизгача боғланади. T_5о катталарда ва болаларда 1—4 соат атрофида бўлади. Катталарда қабул қилинган даво миқдорининг 90—100 фоизи сийдик билан глюкуронидлар, сульфатлар, цистеин билан боғланган ҳолда, гидроксилланган, диацетилланган қолдиқлар кўринишида чиқиб кетади. Қолган ҳарорат пасайтирувчилардан фарқли ўлароқ парацетамол тромбаксан ($ТА_2$) синтезини бузмаганлиги сабабли қон оқиш хавфини туғдирмайди ҳамда бронх мускулларини торайтирмайди (бронхоспазм). Айниқса, бу юқори нафас йўлларида аллергияси бор беморлар учун катта аҳамиятга эга. Парацетамол диабетта қарши дориларни оқсилдан сиқиб чиқариши мумкин, антидиуретик гормон таъсиоини кучайтиради.

Салбий таъсири жуда кам, баъзи беморларда тери қичишиши, оқ қон "таначалари камайиши, чақалоқлик даврида метгемоглобин ҳосил бўлиши мумкин.

Индометацин (метиндол, индоцид). Бошқа ЯҚНДга нисбатан кучли ҳисобланади. Меъдаичак йулидан 100 фоизгача сўрилади. Шамча ҳолида юборилганда биологик ўзлаштириши 80 фоизга тенг, 97—99 фоизи қон оқсиллари билан биргаликда, ўсмирларда ва катта ёшдаги одамдарда T_5о 10—90 соат атрофида, чақалоқларда эса бир неча кундан 10 суткагача сўрилиши мумкин. Бир марта берилган миқдорининг кўпроқ қисми сийдик, ўт суюқлиги ва ахлат орқали чиқарилади. 10—20 фоизгача индометацин ўзгармаган ҳолда сийдик орқали чиқиб кетади. Юборилган миқдорнинг 50 фоизи жигарда метил гуруҳини йўқотади, 10 фоизгача қисми эса глюкуронидлар ҳосил қилади.

Индометациннинг катталар учун даволаш миқдори 75—100 мг атрофида, камданкам ҳолларда 125—150 мг га тенг. Индометацин яллиғланиш билан кечадиган касалликларда (артрозлар, спондилоартрозлар, подагра, фаол ревмокардитда, ревматик полиартритларда, resres қайталаниб турадиган ревматизмда, аллергик миокардитларда) индометацин ва преднизолон комбинацияси яхши фойда беради.

Индометацин 30—50 фоиз беморларда турли хил салбий таъсирларни келтириб чиқариши мумкин (кўвгил айниши, ошқозон оғриши, ич кетиши, бош айланиши, бош оғриши, терига қичишадиган тошмалар тошиши). Катта миқдори ошқозон ярасига сабаб бўлиши мумкин, қулоқ шанғиллаши, цитопения ҳам кузатилади. Индометацин ошқозоничак ярасида, асаб тизими ва руҳий касалликларда, ёш болаларга (7—10 ёшгача), эмизикли ва ҳомиладор аёлларга тавсия этилмайди (22жадвал).

Фенилпропион кислота ҳосилаларидан бруфен (ибупрофен) ва напроксинлар меъдаичак йўлида, айниқса овқат ейилмаганда яхши сўрилади. Сода эритмаси сўрилишни кучайтирса, магний оксиди, альмагель, аксин

22 ж а д в а л

ЯҚНД ларнинг салбий таъсири ва уларнинг сабаблари

Дориларнинг номи	ПГларнинг камайиши	Салбий таъсирлари
АСК, бутадион	$ПГЕ_2$, ПЦ	Овқат ҳазм қилиш тизими шил лиқ пардаларинипг бузилиши, ошқозон ширасн таркибидаги НС1 миқдорипинг ошиб кетиши Ошқозоничак ва бошқа аъзо
Салицилатлар	$ТХА_2$	лардан дон одиши Сяйдик
Салицилатлар. Пиразояон унум	$НГЕ_2$ ПЦ	миқдорининг камайиши, буйрак етишмовчилиги белгила

	лари Салицилатлар, ин дометацин	$ПГЕ_2$	Бронхоспазм

ча, унинг сўрилишини сусайтиради. Қонда юқори миқдори 1,5—2 соатдан кейин, яъни 15—20 мг фоизи (0,2 г 2SO қабул қилинганида ёки 30—40 мг фоизи 0,4 г қабул қилинганда) тўпланади. Бруфен қон зардобида 98— 99% гача альбуминлар билан бирикади. T_5о вақти 1—3,5 соатгача, напроксинники эса 13—14 соатга тенг.

Бруфен жигарда метаболизмга учрайди, ноактив метаболитлар ҳосил бўлади ва буйрак орқали кунига 45—80 фоизи чиқарилади, напроксеннинг 30 фоизигина (глюкуронид ҳолида) буйраклар орқали чиқарилади. Бурсит, тендовагинитларда, миозит, невритларда кенг қўлланилади. Ижобий томони шуки, бруфен беморга яхши сингади. Шу сабабли у меъда яраси, гастрити бор беморларга тавсия этилади.

Вольтареннатрий кучли яллиғланишга қарши хусусияти бор дори, салбий таъсири кам, шу сабабли уни беморларга узоқ муддатга тавсия этса бўлади.

Хинолин ҳосилалари. Хингамин узоқ вақт яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади ва яхши сўрилади, қонда даволовчи миқдори астасекин ошади ва узоқ сақланиб туради, кўпроқ сийдик ва ахлат билан ажралади. Сийдикнинг ишқорий муҳитида унинг ажралиб чиқиши камаяди. Плаквенилнинг 60 фоизи сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади, қолган қисми эса дезэтилхлорохон, дезэтилоксихлорин ва бисэтилхлорохин ҳолида чиқарилади. Холин ҳосилалари сурункали аллергик табиатли яллиғланиш билан кечаётган ва бошқа ЯҚНД таъсир қилмаётган касалликларда (ревматоид артритлар, узоқ ва тўхтовсиз кечаётган ревматизм, коллагенозлар, сурункали аллергик миокардит, саркоидоз, сурункали нефрит, амилоидоз) тавсия этилади.

Хинол унумлари узоқ вақт тавсия этилганда (6—10 ойдан сўнг) ўз таъсирини кўрсата боради, фақат катта миқдорларда (хлорохин —0,3, плаквенил —0,5) узоқ вақт берилганда тери касалликларини, тери қичишиши, диспептик ходисалар, бош айланиши ва кўриш қобилияти бузилиши сингари салбий таъсирларни келтириб чиқариши мумкин. Лекин бу дорилар микдорини камайтириш йўли билан унинг салбий таъсири камайтирилади. Бу дориларни ҳомиладор аёлларга, кўз пардаси касаллигида, цитопенияда, жигар ва рухий касалликларда тавсия этилмайди.

Метотрексат (аметоптерин, метиоаминоптерин) — фолат кислотанинг синтетик аналоги бўлиб,.актиметаболитлар гуруҳига кирадиган цитостатик модда. Метотрексат дигидрофолинредуктазани рақобат йўли билзн фалажлаши натижасида ҳулойра ичида метил гуруҳининр умумий ташувчиси бўлган фолат кислота етарли миқдорда ҳосил бўлмайди. Бунинг натижасида уридиннинг тиминга метилланиши бузилади, натижада эса ДНҚсинтези фалажланади.

Баъзи олимларнинг фикрича, метотрексат қайтар даражада рақобат йўли билан тимидилсинтетаза ферментини блокада қилади ва иммунокомплемент ҳужайралари бузилишини S ва *С?* босқичида тўхтатади.

Метотрексат гуморал ва ҳужайра иммунитетини сусайтиради.

У кўпроқ суяк тўқималарини кўчириб ўтказишда бемор организми уни «чиқариб ташлаш» реакциясининг олдини олиш учун ишлатилади. Метотрексат суяк кўчириб ўтказилганда 100 кун давомида танаффуслар билан бериб борилади. Сўнгра беморга азатиоприн билан преднизолонни комбинацияда қўлланилади.

Метотрексат ишлатиладиган иккинчи касаллик псориаз бўлиб, бунда препаратбир ҳафта давомида 2,5— 5 мг дан кунига 2 марта ичишга берилади.

Дорини ҳафтасига 7,5—50 мг дан мушакка, венага юбориш ҳам мумкин. Метотрексат юқорида келтирилган тартибда юборилганда касалликнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичлари яхшиланади. Метотрексат полимиозит ва дерматомиозитларда катта миқдорларда (30—50 мг) ҳафта ўртасида оралатиб берилганда яхши самара кўрсатади. Дорининг самараси касалликнинг бошланган даврида яхшироқ бўлади.

Препарат дигидрофолуредуктаза ферменти билан мустаҳкам боғланганлиги туфайли унинг иммун тизимини фалажлаш хусусияти узоқ сақланади. Эришилган таъсирини сақлаб туриш учун уни ҳафтасига бир марта юбориб туриш тавсия этилади.

Юбориш йўлини аниқлаш доринир миқдорига боғлиқ. Оз миқдорда (20 мг/м^2) юборилганда дори меъдаичакларда яхши сўрилади, юқори миқдорининг сўрилиши турлича кечади.

Дорининг ўртача ва юқори миқдори (айниқса венага юборилганда) фармакокинетикаси икки босқичда боради: 1босқич — тарқалиш босқичида юборилган миқдорнинг кўп қисми организмдан чиқиб улгуради; 2охирги терминал босқич. Кўп олимларнинг фикрича, дорининг бу босқичида лейкопения, анемия каби салбий таъсирлар келиб чиқади. Дорининг заҳарли таъсири унинг юбориладиган миқдорига боғлиқ бўлиб, уни бериш тўхтатилганда ёки камайтирилганда ўтиб кетади.

Шу сабабли метотрексат билан даволанганда даво лаш босқичи тугагач лейкоцитлар, тромбоцитлар сонини 1—2 ой давомида ҳафтасига бир марта текшириб туриш керак. Метотрексат сульфаниламидлар, салицилатлар ва антикоагулянтлар билан бир вақтда ишлатилмайди, чунки бунда уларнинг қон тўқимасига салбий таъсири кучаяди.

Асоратларидан яна бири меъда яраси, қорин соҳасидаги оғриқ, ахлатда қон бўлиши, кўнгил айниши, ич кетиши каби белгилардир.

Энг хафли асоратларидан (айниқса узоқ ва катта миқдорларда ишлатилганда) бири жигарнинг зарарланиши бўлиб, кўп ҳолларда фиброз ва цирроз билан тугайди. Жигарнинг зарарланишига кўпроқ дорининг катта миқдорда ишлатилиши, айниқса беморнинг спиртли ичимликлар ичиши сабаб бўлади. Бошқа асоратларидан буйракларнинг зарарланиши, соч тўкилиши, терига тошмалар тошиши, уйқу босиши, қулоқ оғриши, кўз оғриши каби белгилар кузатилиши мумкин.

ФармакОкинетикаси. Дорининг микдорига қараб фармакокинетикасида 2 та босқич: тез тарқалувчи ва терминал (охирги) босқичлар фарқ қилинади. Дори асосан жигарда парчаланади ва буйраклар орқали метаболит кўринишида, кўп қисми эса ўзгармаган ҳолда 8 соат ичида чиқиб кетади. Шу сабабли аёлларда меъдаичак касаллигида, суяк тўқимаси касалликларида ишлатилмайди.

Винбластни (розевин, велбан, винкалейкобластин) индол ядроли алкалоид бўлиб, бўригул ўсимлиги ва баъзи бир бошқа доривор ўсимликлардан олинади. Винбластин метафазага таъсир қиладиган заҳар, унинг ҳужайра зардобида оқсил синтезини бузиши ҳисобига ДНҚ ва РНК синтези бузилади ва микронайча қурилиши учун зарур тубулин етишмай қолади.

Винбластин суяк тўқимасида иммунитетга масъул ҳужайраларнинг етилишини бузади.

Препарат 0,05—0,1 мг/кг хисобида тромбоцитопеник пурпура ва аутоиммун гемолитик анемияни даволаш учун ҳафтасига бир марта венага юборилади. Даволаш босқичи учун ишлатиладиган миқдори 100 мг дан ошмаслиги керак.

Препарат қон элементларини, айниқса лейкопоэз ва тромбопоэзни сусайтиради. Шу сабабли дори ишлатилганда бир ҳафтада 3 марта қонни текшириб туриш тавсия этилади.

1 мл қонда лейкоцитлар сони 3000, тромбоцитлар сони 100 000 га тушиб қолганда дори бериш тўхтатилади.

Винбластин диспептик ўзгаришларни, умумий қувватсизлик, қўлнинг бош бармоғи фалажи, сариқ касаллиги, стоматит, терига турли тошмалар тошиши, депрессия, тери некрози, венага юборилганда вена томирининг яллиғланиши (флебит) каби асоратларни келтириб чиқариши мумкин.

Винбластин қон тўқималари фаолияти пасайганда, ошқозоничакнинг ўткир касалликларида, яра касаллигида ҳамда касалликнинг терминал босқичида ишлатилди.

Иммунодепрессив дорилар — булар иммунокомпетент (лимфоид) ҳужайралар тузилиши ва фаоллигининг бузилиши ҳисобига тана иммун тизими ишини пасайтиради. Кортикостероидлар, хинолин ҳосилалари, цитостатик дорилар иммун тизими ишини сусайтиради. Лекин алкилловчи (циклофосфамид, допан, лейкоран) препаратлар ва

антиметаболитлар, меркаптопурин, азатиоприн, метатрексат каби дорилар иммун тизими фаолиятини сусайтирувчи дорилар ҳисобланади. Бу дорилар кўпроқ гематология, онкология амалиётида ишлатилади.

Азатиоприн (имуран) — кимёвий тузилиши ва биологик хоссалари жиҳатидан меркаптопурингa яқин туради, лекин унинг цитостатик таъсирига қараганда иммун тизимини сусайтириш хусусияти кўпрок, шу сабабли азатиоприн кўчириб ўтказилган аъзолар (юрак, буйрак, жигар) ни сақлаш учун; ревматоид полиартрит, йўғон ичак яраси, сурункали гепатитларда соф ҳолда ёки бошқа дорилар (преднизолон, антибиотиклар) билан қўшиб ишлатилади.

Азатиоприн беморларнинг дорини кўтара олишига ҳамда салбий таъсирларининг кечишига қараб узоқ вақт давомида тавсия этилади. Азатиоприн билан даволаш пайтида қон таркибини (оқ қон таначалари миқдорини) кузатиб бориш керак. Буларнинг миқдори 4000 га қадар тушиб кетса, дори миқдорини камайтириш керак бўлади, 3000 га тушганда эса дори беришни тўхтатиш зарур. Азатиоприн иштаҳани бузади, кўнгилни айнитади, узоқ ва нотўғри ишлатилса юқумли гепатитни келтириб чиқаради.

Батриден организмнинг иммун хусусиятини пасайтиргани сабабли уни глюкокортикоидларга, антибиотикларга қўшиб, буйрак кўчириб ўтказилганда уни сақлаб қолиш учун ишлатилади. Батриден бошка цитостатиклар билан қўшиб ишлатилмайди, чунки бунда уларцинг салбий таъсири кучаяди.

Иммун тизилма ишини кучайтирувчи ДОрилар. Бу

гуруҳга кирувчи дорилар организмда кечаётган иммунологик жараёнларни кучайтиради ҳамда иммунокомпетент ҳужайралар (Т ва Блимфоцитлар) ва макрофаглар фаоллигини ошириш хусусиятига эга. Бу моддалар регенерацияни кучайтиради, одам организмининг умумий чидамлилигини оширади. Шу туфайли бу дориларни бошқа дориларга қўшиб (антибиотиклар, яллиғланишни сусайтирадиган дорилар) яллиғланиш билан кечадиган юқумли ва юқумсиз касалликларда ҳамда регенерацияни кучайтириш мақсадида кенг қўлланилади.

Левамизол (декарис) ичакда паразитлик қилувчи қуртларни (гижжаларни) ҳайдаш учун тавсия этилади. У организм умумий қувватини ошириш кучига эгалиги туфайли иммун тизими ишини кучайтирувчи дори сифатида ҳам ишлатилади. Левамизол Тлимфоцитлар ҳамда фагоцитларни ўзгартириб, иммун тизим ҳужайра механизмини тартибга солади. У Тлимфоцитларга танлаб таъсир қилади.

Левамизол аутоиммун табиатли касалликларда, сурункали ва тезтез қайталаниб турувчи юқумли касалликларда, ўсма касаллигида ишлатилади. Левамизол ичилганда, тери остига юборилганда қонга яхши сўрилади. Юқори миқдори қонда 2 соатдан кейин кузатилади. T_5о — 4 соатгача, лекин қонда 2 кундан кейин бутунлай қолади.

Ҳафтасига бир марта икки кун мобайнида берилганда таъсири кузатилади, салбий таъсирларидан энг хавфлиси оқ қон таначаларининг камайиб кетишидир. Терига тошма тошиши, қон босими ошиши ҳам кузатилади.

Левамизол ҳомиладор аёлларга тавсия этилмайди. Уни ревматизмга қарши ва қонни камайтирадиган дорилар билан бирга қўшиб ишлатилмайди.

Тималин. Иммун тизимни фаоллаштиради. Т ва Влимфоцитлар миқдорини кўпайтиради, фагоцитоз ва регенерацияни кучайтиради. Ҳужайра иммун тизимининг сусайиши билан кечаётган касалликларда шу тизим иш фаолиятини кучайтирувчи дори сифатида ишлатилади, жумладан, ўткир ва сурункали йирингли яллиғланиш касалликларида, куйганда, узоқ битмайдиган трофик яраларда 10—30 мг дан кунига 5—20 кун давомида мушакка 1—2 мл натрий хлорнинг изотоник эритмасида юборилади.

Продигиозан — бактериялардан олинган полисахарид. брганизмнинг носпецифик ва специфик кучййй оширади, айниқса Ттизим ва буйрак усти бези фаолиятини кучайтиради. Иммун тизим иш фаолияти сусайган касалликларда, сурункали касалликларда, операциядан кейинги даврда, нур касаллигида продигиозан мушакка юборилади (сезувчанлик аниқлангач, катталарга 15 мг, болаларга 10 мг, 3 кундан кейин эса 25— 30 мг дан), болаларга суткасига 10—20 мг дан ҳар 4 ёки 7 кунда бир марта юборилади. Дори берилгач, беморнинг ҳарорати

кўтарилиши, боши, бўғимлари оғриши, ўзини ёмон ҳис этиши мумкин. Шу сабабли бундай беморлар врач назорати остида даволаниши керак. Асаб касаллигида, ўткир юрак қонтомир етишмовчилигида, ўткир юрак инфарктида тавсия этилмайди.

Пирогенал — микроблардан олинадиган липополисахарид. Таъсири жиҳатидан продигиозанга ўхшаш. Пирогенал юборилган беморнинг тана ҳарорати, оқ қон таначалари, тўқималар ўтказувчанлиги ҳам ортади, кимётерапевтик дориларнинг тўқималарга кириши яхшиланади.

Пирогенал МНС жароҳатлари ва касалликларидан кейин тикланиш жараёнларини тезлаштириш учун, чандиқларнинг сўрилиши, юқумли касалликларни даволаш, айниқса улар узоқ ва қайталаниш билан кечаётганда ишлатилади. Дори миқдори оширилганда баъзи беморларда тана ҳарорати ҳаддан ташқари кўтарилиб кетиши мумкин, бел соҳасида оғриқ пайдо бўлади. Бу ҳодисалар 6—8 соатдан кейин ўтиб кетади, бундай пайтда дори миқдорини камайтириш керак бўлади.

Глюкокортикоидлар (ГК) гидрокортизон (кортизол), кортизон, преднизолон, преднизол, триамцинолон (поликартолон, кеналог), кепакорт, дексаметазон, метилпреднизолон (урбазон), бекламетазон (бекатил).

ГлюкОкортикоидларнинг биологик аҳамияти. Буларнинг аксарияти меъдаичакдан ва теридан яхши сўрилади, лекин триамцинолон ацетоид (фторокорт, кенакорт) асосини ташкил қилади, фақат маҳаллий қўллаш учун чиқарилади. Бекатил ҳам кўпроқ маҳаллий (аэрозол ҳолида) ишлатилганда таъсир қилади.

Қон зардобида глюкокортикоидлар соф ҳолда ҳамда глобулин ва транскортин билан бириккан ҳолда учрайди. У вақтивақти билан соф гормон ажратиб туради.

Синтез йўли билан олинган глюкокортикоидлар кам$_{рок}$ (60—70%) боғланган ҳолда бўлади, шу сабабли улар ҳужайраларга тез киради ва ўз таъсирини кўрсатади. ГК лар жигарда парчаланади, бу жиҳатидан катталар ва болаларДа Деярли фарқ қилмайди, сийдик билан узоқ вақт давомида (72 соатда) ажралиб чиқади. Қонида оқсил камайиб кетган касалларда (гипоальбуминемия) уларнинг қондаги эркин миқдори янада кўпроқ бўлади. Шу сабабли бундай беморларга уларнинг бир марталик миқдорини кўпроқ тавсия этиш керак. Синтетик глюкокортикоидлар тўқималарда секинроқ парчаланади, шу туфайли уларнинг ярим биологик ҳаёти узоқроқдир.

Қортизоннинг ярим биологик ҳаёти 8—12 соат бўлса, преднизолонники 12—36 соат, дексаметазонники эса 36—54 соат. Табиий ГҚ лар (гидрокортизон, кортизон) натрий хлор, бикарбонатлар ва сувни организмда кўпроқ ушлаб қолса, водород ва калийнинг кўпроқ чиқарилганлиги сабабли метаболитик алкалозни келтириб чиқаради. Сунъий ГҚ ларда юқорида қайд қилинган хусусиятлар камроқ (преднизолон, преднизон) ёки бутунлай йўқ (метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон). ГҚлар ҳужайраларга осонлик билан кириб, ҳужайра цитоплазмасидаги рецепторлар билан бирикади. У ҳужайра ядросига кириб, оқсил ҳосил бўлишида қатнашувчи генларга ҳамда апоферментлар ва турли кофакторларга бирикади. Натижада ферментлар ҳосил бўлишини бошқариш, оқсил синтези ва моддалар алмашинувини идора этишда, шунингдек, тўқималарнинг биологик фаол моддаларга реакциясини, шу жумладан асаб охиридаги медиаторлар сезувчанлигининг ошиб боришида иштирок этади.

ГҚларнинг яллиғланишни тўхтатиш механизми: 1. Лизосома мембраналарини мустаҳкамлаб, улардан турли оқсилларни парчалайдиган ферментлар чиқишини камайтириш ҳисобига альтерация жараёнини камайтиради. 2. Фосфолипаза A_2 фаоллигини камайтиради, бу ўз навбатида арахидон кислота, ПГ, ЛТ, серотонин, брадикинин, гистамин ҳосил бўлишини сусайтиради ва экссудацияни камайтиради. 3. Кислотали мукополисахаридларнинг камайиши қон зардобидан яллиғланиш ўчоғига тушган сув ва оқсиллар бирикиши сусайишига, фибрин тўпланиши (қон томирларида ва юрак қопқоқларида) камайиши эса пролиферация жараёни пасайишига сабаб бўлади.

ГК ларнинг иммун тизимга сусайтирувчи таъсири. Тимус пўстлоғидаги тинч ётган лимфа тўқималар таъсирига боғлиқ бўлиб, бу ҳужайра қобиғидаги лизосома ферментларини фаоллаштириш орқали катаболизмга таъсир этади. У шунингдек, ҳужайрада оқсил синтезини

тёзлаштириш йўли билан антианаболитйк таъсир Этади ва натижада лимфоцитлар сони камаяди. Бундан ташқари, преднизолон суяк кўмигида лимфоцитларнинг бўлиниш даврини узайтириши ҳисобига Тлимфоцитда пролиферацияни ҳам камайтиради.

ГК яллиғланиш ва аллергия билан кечадиган турли касалликларда кенг қўлланилади. Дифенин, барбитуратлар, рифампицин, ГК ларнинг парчаланишини тезлаштиради. ГК лар ичакда кальций сўрилишини пасайтиради, витамин D алмашинувини бузади, паратгормон ажралишини кучайтиради, фаол ревматизмда преднизолон суткасига 25—30 мг дан тавсия қилинади. Агар касаллик ривожланган бўлиб, ревмокардит серозит билан кечаётган бўлса, дори миқдорини 40 мг га қадар кўпайтириш мумкин. Терапевтик самара олингач, преднизолон миқдори 2,5 мг (0,5 табл.) дан ҳар 5—7 кунда камайтирилади. Даволаш вақти 1—2 ой. Даволаш курсига кўпинча 500—800 мг миқдорда дори сарф бўлади.

Ревматик артритларда суткасига 15—20 мг дан преднизолон тавсия этилади. Агар беморнинг ҳарорати юқори бўлса, дорининг суткалик миқдорини 40 мг гача камайтириш мумкин. Самара олингач, суткалик миқдорининг ярим ёки тўртдан бир қисмини ҳар ҳафтада камайтириб борилади. Зарур бўлса, 5—15 мг дан узоқ муддат бериб бориш мумкин.

Иммун тизим касалликларида гормонлар касалликнинг оғиренгиллик даражасини ҳисобга олган ҳолда суткасига 40—80—100 мг га қадар тавсия этилади. Бу касалликларда преднизолонни суткасига 10—15 мг дан узоқ йиллар давомида ичиб юриш тавсия этилади. Гормонлар преднизолон аллергик ва юқумлиаллергик табиатли касалликлар (миокардитлар, васкулит, саркоидоз, буйрак касалликлари) ни даволашда 6 ҳафта давомида берилади. Тез ўтувчи ўткир гепатитларда 50— 100 мг преднизолон кунига, ўткир бўлмаган ҳолатларда 20—40 мг дан ичишга буюрилади. Жигар касаллигида эса кунига 100 мг дан томирга юборилади. Педиатрияда гормонлар узоқ муддатли аутоиммун гемолитик анемияни, тромбоцитепения, нефритнинг баъзи бир кўринишлари, йўғон, ичак яраси, ўткир лейкоз, бод, бронхиал астма касаллигини даволашда тавсия этилади. Юқорида номи келтирилган касалликларда ва ўткир аллергик синдромларда глюкокортикоидларнинг кунлик миқдори, юбориш тартиби боланинг тана оғирлигига ҳамда касалликнинг кечишига ва оғиренгиллигига қараб якка тартибда танлаб олиш билан тавсия этилади.

fK нинг салбий таъсири. Дори қисқа муддат юборилганда салбий таъсири кузатилмайди, лекин баъзи беморларда иштаҳа кучаяди, тана вазни ортади, қон босими кўтарилади, меъдаичакда яра пайдо бўлиши мумкин.

ГК. ларнинг юқорида санаб ўтилган салбий таъсирини камайтириш учун бундай таъсирларни камайтирадиган (антибиотиклар, сийдик ҳайдовчи воситалар), қон босимини туширадиган ва бошқа дориларни тайёрлаб қўйиш керак. ГҚ лар узоқ муддат берилганда (ойлар, йиллар давомида) буйрак усти бези фаолияти пасайиб кетади. Шу сабабли ГК ларни бундай беморларга бериш бирданига тўхтатилганда асосий касаллик белгилари зўрайиб кетиши мумкин. Шу сабабли бундай беморлар операция қилинадиган бўлса ёки ҳомиладор аёлга ГК лар миқдорини бир оз кўпайтириш керак бўлади. Дорини тўхтатиш синдромининг олдини олиш учун узоқ вақт ГҚ қабул қилган касалларда ГК лар миқдорини астасекин камайтириб бориб, сўнгра бутунлай тўхтатиш тавсия этилади. Бу вазиятларда уни кунига бир марта ёки кунора бериш тавсия этилади. Чунки бундай тартибда ГҚ ларнинг биологик таъсири юзага чиқсада, салбий таъсирлари пайдо бўлишга улгура олмайди. Врач ГҚ лардан тўғри фойдалана билса уларнинг юқорида келтирилган салбий таъсири терапевтик таъсиридан орқада қолади ва касаллик синдроми кам учрайдқ.

XV боб. БРОНХЛАРНИ ҚЕНГАЙТИРУВЧИ ВА БАЛРАМ ҚУЧИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ҚЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

Бронхлар обструкцияси бронх ва ўпка касалликларининг кечишига ва бу касалликлар натижасида таъсир қилувчи патофизиологик бузилишларнинг сабабларидан биридир. Қейинги йилларда бронх ва ўпка хасталикларида бронхлар обструкцияси кўпайиб бормоқда ва кучли кўринишда намоён бўлмокда.

Беморларда бронхлар обструкцияси борлигини қуйидаги клиник белгиларга

асосланиб аниқлаш мумкин: 1. Ҳансирашнинг ўзгариб туриши ва унинг атмосфера омиллари (совуқ, намлик) билан боғлиқлиги. 2. Нафас чиқарилишининг қийинлашгани ва унинг нафас олишга нисбатан узайганлиги. 3. Ҳансирашни кучайтирувчи йўталнинг мавжудлиги. 4. Кўкрак қафасида ҳуштакси

Мон хйриллашнйнР сезилиши. 5. Тинч нафас олйш ёкй кучли нафас чиқариш вақтида қуруқ, айниқса юқори тембрдаги хириллашларнинг мавжудлиги, 6. Нафас олиш вақтида ўмров усти чуқурчасининг ва қовурга оралиғининг тортилиши. 7. Упка пастки чегарасининг пасайиши ва қутичасимон перкутор товушнинг пайдо бўлиши. 8. Нафас шовқинларининг қаттиқ тембри. 9. Пневмотахометрия ва кучайтирилган нафас чиқариш ҳажмийинг камайиши.

Бронхлар ўтказувчанлигини тиклаш бронх ва ўпкаДа ўткир кечаётган касалликларнинг чўзилиб кетиши ва сурункали касалликлар кучайиб кетишининг олдини олади, шунингдек, ўпка эмфиземаси ва юрак етишмовчилиги каби асоратлар келиб чиқишини камайтиради. Клиник тажрибалар ва махсус текширишлар натижасига кўра бронх обструкцияси механизмлари ҳар хил бўлишйга қарамай, энг асосийси бронх шиши ва балғам ажралишининг қийинлашувидир. Бронхларни кенгайтирувчи ва балғам кўчирувчи дори моддаларнинг клиник фармакологияси масаласи долзарблиги шу билан белгиланади.

15.1. БРОНХЛАРНИ КЕНГАЙТИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Бу дорилар механизмига қараб қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Симпатик асаб тизими ишини кучайтирувчи (симтомиметик)лар: а) тўғрдантўғри таъсир этувчилар (адреналин, изадрин, алупент, салбутамол, беротек); б) воситали таъсир этувчилар (эфедрин ва унинг унумларй, антастман, теофедрин).

2. Бронхларга парасимпатик асаб таъсирини сусайтирувчи (холинолитиклар), яъни атропин ва бошқалар.

3. Бевосита бронх ва бошқа аъзо мускулларига сусайтирувчи (миолитик) таъсир қилувчилар — эуфиллин, аминофиллин ва бошқалар. Бронх силлиқ мускуллари тонуси альфа ва бета ҳамда холин, гистамин ва триптаминергик қурилмалар билан идора этилади: альфаадренергик ва холинергик қурилмалар қўзғалганда бронхлар қисқаради, бетаадренорецепторлар эса уни кенгайтиради.

Бронхлар тараиглигининг сусайиши ва ошиши фаол жараён бўлиб, гликогеннинг фосфорилланиши ҳисобига энергия билан таъминланади, натрий ионларининг ҳужайрага кириши ва кальций ионларининг саркоплазматик ретикулумда тўпланниши актомиозин ҳосил бўлишига тўсқинлик қилганлиги туфайли бронх силлиқ мускуллари бўшашади. Ёу жараён ҳўжайрадаги цАМФ вй цГМФ нинг ўзгаришига боғлиқ, ҳужайрада цАМФ миқдорини кўпайтирувчи (симпатомиметиклар) ёки цГМФ миқдорини камайтирувчи (холинолитик) дорилар бронхиал астмани даволашда асосий гуруҳ дорилари ҳисоб ланнади.

Холинолитик моддалар. Бу гуруҳга кирувчи дорилардан тиббиётда атропин ва антастман кенгроқ қўлланила* ди. Атропиннинг бронхлар қисилишини сусайтириш ме* ханизми Мхолинергик қурилмалар. охирида цГМФ миқдорининг камайтириши ётади. Шу сабабли атропин ва унинг препаратлари кўпроқ кечаси тутадиган бронхиал астма хуружи ва жисмоний зўриқиш натижасида рўй берадиган астма хуружларида ишлатилади.

Бу мақсад учун 0,2—0,3 мг атропинни 1:5 ёки 1:10 сувда эритиб 3—5 дақиқа давомида ҳидлатилганда бронхларни кенгайтириш самараси 0,24—0,48 г эуфилинни венага юборилгандаги таъсирига тенгдир.

Атропиннинг терапевтик таъсири жуда тез, бир неча дақиқадан сўнг пайдо бўлади ва 6 соат давом этади. Атропиннинг 0,1 фоизли эритмасини мушакка ёки тери остига юбориш ҳам мумкин. Атропин жигарда гидролизланиш йўли билан парчаланади, бир қисми эса ўзгармаган ҳолда буйрак орқали чиқиб кетади. Антастман, теофедрин, солутан билан қўшиб сурункали бронхобструкциясида кенг қўлланилади.

Атропин миқдори кўпайиб кетганда беморнинг оғзи қурийди, кўз қорачиғи кенгаяди, кўз аккомодацияси бузилади, тахикардия бошланади. Ахлат, сийдик ажралиши

қийинлашади. Бош айланиши мумкин.

Глаукомада атропин тавсия қилинмайди. Атропян бронх суюқлиги чиқишини камайтиргани учун балғам кўчишини қийинлаштиради. Бу хусусияти туфайли у педиатрияда ишлатилмайди. Болалар амалиётида ипратропин бромид (атровент) кўп ишлатилади. Бу дори мойларда ёмон эриганлиги сабабли ичакдан кам сўрилади. Ҳидлатилганда таъсири 20—30 дақиқадан сўнг бошланиб, 1,5—2 соатдан кейин энг юқори даражага етади ва 4—8 соат давом этади.

Бета$_2$адреномиметиклардан таъсир кучи жиҳатидан камроқ бўлсада, атровентга ўрганиб қолиш секинроқ бўлади. 7 ёшга қадар болаларга 1 ингаляция учун бериладиган миқдори суткасига 20 мкг дан 3—4 марта, 7 ёшдан катта болаларга эса 2 ингаляция миқдори 40 мкг дан 3—4 марта. Атровент кекса ёшдаги беморларга (астманинг кўринишидан қатъий назар) катта диаметрлари бронхлар қисилишида ҳамда психоген астмаларда яхши ёрдам беради. Атропин, кромолин натрий ҳомила учун хавфсиз.

Симпатик нерв тизимининг таъсирини кучайтирувчи дорилар гуруҳи

Бу гуруҳга кирувчи дорилар бронх силлиқ мускулЛарини кучли бўшаштирувчилар бўлиб, қуйидаги гуруҳларга бўлинади:

1. Альфабетаадренопозитив моддалар (адреналин, эфедрин).
2. Бета—бета$_2$адренергик қурилмаларни қўзғатувчилар (изопротеренол).
3. Бета$_2$адренергик қурилмаларни қўзгатувчилар (алупент, фенотерол, солбутамол, тербутамин ва бошқалар) (23жадвал).

23 ж а д в а л

Альфа, бетаадреноқурилмалар қўзғалганда келиб чиқадиган натижалар

Китикловчи Sr * ,;s w	Тўқима	Самаралар
Альфаадренорецептор лар Вірецепторлар B_2рецепторлар B_2рецепторлар	Бронх мускуллари *Цоп* томирлари Миокард ёг тўқимаси Бронх мускуллари Бронх, қон томирлари Скелет мускуллари Жигар ва мушакларда	Осон қисцаради Цисқаради Цўзғалади Липолиз кучаяди Бўшашади Кенгаяди Цисқариши кучаяди Гликогенолиз кучаяди

Адреналин яқин кунларгача тез ёрдам кўрсатишнинг бронх мускулларини бўшаштирувчи асосий дориси ҳисобланар эди. У қон томир мускулларини ва скелет мускулларини қисқартиради. Юрак иши фаолиятини кучайтиради. Адреналин табиий катехоламин бўлиб, катехол0метилтрансфераза (КОМТ) ёрдамида тўқималарда гидроксил гуруҳининг тезда метилланиши ҳамда сульфатланиш йўли билан парчаланади. Шу сабабли адреналиннинг таъсири тез юзага чиқади ва (5—10 дақиқа) қисқа муддатли (40—60 дақиқа) бўлади.

Адреналин тез авж олаётган бронх қисқаришларини тўхтатиш учун ишлатилади. Шу мақсадда 0,1—0,5 мл 0,1% ли эритмаси тери остига юборилади, керак бўлса, ҳар 40—50 дақиқадан кейин қайта юбориш мумкин. Лекин юборишлар сони 3 мартадан ошмаслиги керак.

ЁШ болаларга ёшини ҳисобга олган ҳолда 0,1 млОД фоизли эритмасидан берилади. Адреналин бронх силлиқ мускулини бўшаштириш билан бирга қон томирлари қисқариши ҳисобига бронх безларидан чиқаётган шиллиқни ва бронх шиллиқ пардаси шишини камайтиради. Бу хусусияти ижобий ҳисобланади.

Бироқ, адреналин бетаадреноблокаторлар қабул қилиш натижасида келиб чиққан бронхлар қисқарйшида бемор аҳволини ёмонлаштиради. Кекса ёшдаги, юракнинг ишемик касаллиги бор беморларга, қандли диабетда уни бериб бўлмайди. Бета$_2$рецепторларнинг сезувчанлиги ўзгарганда, яъни:

1. Узоқ давом этаётган (4 соат ва ундан ортиқ) бронх қисиши.

2. Илгари адреналин ёрдам бермаган беморларга.

3. Адреномиметик дорилар бемор томонидан узоқ ва' нотўғри (айниқса аэрозол ҳолида) ҳамда катта миқдорларда ишлатилганда.

4. Глюкокортикоидлар узоқ ишлатилганда ва уларга ўрганиб қолинганда адреналин бериб бўлмайди.

Эфедрин норадреналинни (НА) синапс олди асаб охирларидан сиқиб чиқаради. Унинг қайта истеъмолини (сўрилишини) бузади. Адренергик рецепторларнйнг катехоламинларга сезувчанлигини оширади. Эфедрин кислотага чидамли бўлганлиги сабабли у ичишга ҳам буюрилади. Эфедрин енгил кислота табиатига эга. 'У овқатдан кейин қабул қилинса тез сўрилади. Эфедрин М.АО ва КОМТ иштирокида парчаланмайди. Бета$_2$адренергик рецепторларга тўғридантўғри таъсир этиши ёки катехоламинлар ажралиб чиқишини кўпайтириш йўли билан таъсир қилади.

Бронхларни кенгайтириш қобилияти мушакка юбо рилганда 15—20 дақиқада, ичишга буюрилганда 30—40 дақиқадан сўнг келиб чиқади. Селектив симпатомиметиклардан кучсизроқ, лекин таъсири 4—6 соат давом этади. Эфедрин гидрохлорид таблетка ҳолида 0,025 г дан ичишга ёки 5 фоизли эритмаси мушакка ва 1 фоизли эритмаси ингаляция учун буюрилади. Болаларга 0,1 мд 5% ли эритмасидан ёшини ҳисобга олган ҳолда берилади. Ингаляция 5 дақиқа давомида 0,5 мл 1 фоизли эритмасидан суткасига 4 мартадан ортиқ бўлмаслиги керак. Эфедрин енгил ва ўртача оғирликда кечаётган бронхиал астмада, айниқса эмфизема, пневмосклерозда' ёрдам беради.

Салбий таъсирлари. Марказий асаб тизимини қўзғатади, тинчлантирувчи дорилар қўшиб берилганда эса асабни тинчлантиради. Эркакларда сийдик тутилишига сабаб бўлиши мумкин. Ич қотиши (қабзият), қон босими кўтарилиши, қалтираш, уйқусизлик, тахикардия ва экстрасистолияни келтириб чиқариши мумкин.

Изадрин (изопротеренол, новодрин, изупрел, алурдин).

Бета\ ва бета2адреностимулятор. ҚОМТ таъсирида парчаланмайди, шунинг учун унинг таъсири 1—2 соат давом этади. Ҳидланганда бир дақиқадан кейин самараси юзага чиқади.

Чўнтакда олиб юриладиган ҳидлагичларда 25—75 мг дан тозаланган ҳолда чиқарилади, 1—4 марта ҳидланса 1 марталик миқдори ҳисобланиб, бир кунда 4—6 мартагача тавсия этилади. Изадриннинг 0,5—1 фоизли эритмаси нафас йўллари орқали юборилади (0,5—1 мл миқдорида) ёки 0,05 г дан таблетка батамом эригунча шимилади. Ингаляция ҳолида берилганда юрак уриши тезлашиши кузатилмаслиги мумкин. Лекин бошқа йўл билан юборилганда юрак уриши тезлашиши мумкин. Атеросклероз, юракнинг сурункали етишмовчилигида, кекса беморларга берилмайди.

Алупент (астмопент, орципреналин). КОМТ таъсирида парчаланмайди, таблетка ҳолида 10—20 мг дан ва миқдорланган ҳидлагичларда 400 миқдорда, ҳар бири 0,75 мг дан қилиб чиқарилади. Эритмаси тери остига, мушакка, венага 0,5—1,0 дан юборилади. Таъсири 15 дақиқадан кейин бошланади, 30 дақиқадан кейин юқори чўққига кўтарилади ва 2—3 соат давом этади (24жадвал). Юракнинг тез уриши ва титраши бу модданинг салбий таъсири ҳисобланади; 0,3 фоиз беморларда хафақон хуружини келтириб чиқаради. Шунинг учун венага секинлик билан юборилади.

24 ж а д в а л

Адреномиметикларнинг баъзи фармакодииамик кўрсаткичлари

Дориларнинг номи	Мивдори, мг	Бронхларни кенгайтиршп самараси		
		Бошланиши	Юқори чўққиси	Давомийлиги

Изопренал	0,2 0,75 0,1 0,2	30—40 дақиқа	30 дақиқа 30	1,5—2 соат 2—3 соат
Орципреналин	0,25	1—5 дақиқа 1—	дақиқа 30	2—3 соат 5—6 соат
Салбутамол		5 дақиқа 1—5	дақиқа 45	5—6 соат
Беротек		дақиқа 1—5	дақиқа 45	
Тербуталин		дацика	дақиқа	

Тербуталин (брикарин). Бета$_2$адренорецепторларга танлаб таъсир кўрсатади. Таъсир муддати 3—7 соат, тери остига 0,25—0,5 мг дан юборилганда адреналиндан фақат таъскхр муддати билан фарқ қилади. Салбий таъсири адреналинга ўхшаш.

Салбутамол (венталин). Бета$_2$адренорецепторларга танлаб таъсир кўрсатади, чўнтак ҳидлагичлари ҳолида 200 г миқдорда чиқарилади. Ҳар бири 0,01 мг дан дори сақлайди. Астма хуружини йўқотиш учун ишлатилади. Ичилганда 4—6 соатда таъсир қилади. КОМТ таъсирида парчаланмайди. Таъсири 1 соатдан кейин пайдо бўлади. Астма хуружининг олдини олиш учун 2—4 таблеткадан тавсия этилади. Таъсирининг келиб чиқиш тезлиги ва давомийлиги жиҳатидан салбутамол алупентга ўхшаш, лекин салбий таъсири камроқ бўлади.

Беротек (фенотерол). Бета$_2$адреномиметик. Баллонларда 0,2 мг дан 300 г миқдорда чиқарилади, таъсири 7—8 соат давом этади. Шамчаларда тўғри ичакка юборилганда ҳам таъсири 7—8 соат давом 'этади. У таъсири кучли ва зарарсиз модда бўлиб, 3—10 дақиқада астма хуружини йўқотади. Астма хуружининг олдини олиш учун ҳам 1—2 миқдордан 2—3 маҳал юборилиши мумкин. Баъзан қонда кислород миқдори камайиши руҳий, жисмоний қўзғалишни чақиради. Бета2адреномиметик, салбий таъсирлари камданкам ўчрайди, лекин уни палапартиш қўллаб бўлмайди. Беморларга кунига 3—4 маҳал тавсия этилади. Ортиқча қабул қилиш хавфли бўлиб, альвеола ва кичик бронхларда суюқлик тўпланиб, бронхлар тўсилиб қолишига олиб келади. Бунга бронх шиллиқ пардалари, қон томирларининг кучли кенгайиши сабаб бўлади. Бу салбий таъсирининг олдини олиш учун бета$_2$адреномиметикларга 0,025 эфедрин қўшиб берилади, чунки эфедрин қон томирларини торайтиради.

Бронхларни кенгайтирувчи моддаларни нафас йўллари орқали юбориш жуда қулай ҳисобланади, бу моддалар бевосита рецепторларга таъсир қилади. Резорбтив таъсири кузатилмайди ва жигарда парчаланмайди. Оғир аҳволда ётган беморга, қийин нафас олаётган ва оғир обструкция ҳолатида ишлатилганда самара бермайди. Бундай ҳолда ичиш учун, венага ёки мушакка юборилиши мумкин. Юқорида гюми келтирилган бета$_2$аДреномиметиклардан педиатрия амалиётида кўпроқ орципреналин (алупент), тербуталин, салбутамол ва беротек ишлатилади,

Ингаляция учун қуйидагича миқдорланади: 10 ёшгача бўлган болаларга суткасига 6 миқдоргача, ҳар 4 соатда 1 миқдордан; 10 ёшдан кейин эса суткасига 12 миқдор, ҳар 4 соатда 2 миқдордан берилади. Таблетка ҳолидаги бета$_г$адреномиметикларни миқдорлаш 25жадвалда келтирилган.

Буларни тери остига юборилганда таъсири 10—15 дақиқадан кейин юзага келади ва 4—6 соат давом этади. Уни қуйидаги миқдорда бериш мумкин: алупентнинг 0,1 мл 0,05 фоизли эритмаси 1 мл дан ортиқ бўлмаган миқдорда берилади. Тербуталиннинг 0,05 мл 0,1 фоизли эритмасидан 0,5 мл дан ортиқ бўлмаган миқдори боланинг ёшини ҳисобга олган ҳолда берилади.

Бетаадреномиметиклар, тербуталин, салбутамол, орципреналинлар, ҳомиладорликнинг охирги ойларида бачадон мускулларининг қисқаришини сусайтиради, шу сабабли акушерлик амалиётида булар боланинг вақтидан олдин туғилишининг олдини олишда ишлатилади. Уларни туғруқ олдидан бошланган бачадондан қон кетишларида бериб бўлмайди, чунки туғрукдан кейин улар қон кетишини янада кучайтириб юбориши мумкин.

Метилксантинлар. Фармакодинамикаси. Эуфиллин қуйидаги таъсирларга эга:

— аденозинга сезгир рецепторларни тўсиб қўйиб, пуринергик тормозлаш тизимига таъсир қилади (семиз ҳужайралардан гистамин ажралиб чиқишини камайтиради);

— буйрак усти бези пўстлоғидан глюкокортикоидлар ҳосил бўлиши ва уларнинг қонга ажралиб чиқишини кучайтиради;

чарчаган диафрагма мускули қисқаришини кучайтиради;

кучли бронх қисувчи E_2 простагландин таъсирини тўхтатади, лекин эуфиллиннинг асосий таъсирлари фосфодиэстераза ферменти фаоллигини камайтиришга боғлиқ, бу эса ўз навбатида ЦАМФ миқдори кўпайишига олиб келади ва Са++ каналини тўсиб қўяди. Натижада бронх силлиқ мускулларининг тонуси сусаяди.

Эуфиллин микроцилиар ташилишига таъсир қилиши натижасида бронх шиллиқ пардаси шишига сабаб бўлиши мумкин. Бундан ташқари, ўпка, юрак иш фаолиятини кучайтиради, буйракда қо« айланиши ортади. МНС фаолиятини яхшилайди ва ошқозоничак шиллиқ пардасини таъсирлантиради.

фармакокинетикаси. Эуфиллиннинг биологик ўзлаштирилиши 90 фоизни ташкил қилади. Шундай бўлишига қарамай, унинг сўрилиши овқат вақтида ва ўрнидан туролмайдиган беморлар қабул қилганда камаяди.

Юборилган эуфиллиннинг 10 фоизи ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади, қолган қисми жигарда ксантиноксидаза таъсирида парчаланади. Қонга сўрилган эуфиллиннинг танадан ярим чиқиб кетиш даври 8 соат, болаларда3,5 соат, чекувчиларда 5,5 соат, ўпка, юрак, жигар етишмовчилигида бу давр узайиши мумкин.

Фуросемид, бетаадреноблокаторлар, антибиотиклар (макролидлар, эритромицин), ҳомилага қарши ишлатиладиган стероид контрацептик дорилар бу даврни узайтиради ва эуфиллиннинг жигарда парчаланишини сусайтиради. Шу сабабли бу пайтда эуфиллин самарасини саклаб турувчи миқдорнинг ёки суткадаги қабул қилишлар сонини камайтиришда унинг қондаги миқдорини текшириб туриш тавсия этилади.

Барбитуратлар, изониазид, карбамазепин, эуфиллиннинг жигарда парчаланишини тезлаштиради. Шу сабабли юқорида номи келтирилган дориларни олаётган беморга эуфиллин юбориш зарур бўлса, буни ҳисобга олиш лозим. Эуфиллиннинг 50—60 фоизи (чақалоқларда 30—40 фоизи) оқсиллар билан бирикади. Эуфиллиннинг даволаш амалиётида ишлатилишининг қийинчилиги унинг жигардаги метаболизми катта кўламда ўзгарувчанлиги билан белгиланади. Эуфиллин чақалоқларда ва бир ёшгача бўлган болаларда катта ёшдагиларга қараганда секинроқ ва бир ёшдан кейин эса тезроқ парчаланади.

Буйрак, юрак етишмовчилигида, гипоксияда, тана ҳарорати юқори бўлганда парчаланиш кескин секинлашади. Бир ойликка қадар бўлган болаларда дорининг 30 фоизи фаол ҳолда, 2 ойдан бошлаб эса дорининг 10

фоизи фаол, 90 фоизи нофаол метаболит ҳолида чиқиб кетади. Юқорида айтилганидек, эуфиллинни болаларда фармакокинетикаси ўзига хослигини ҳисобга олиб, уни бир ёшли (айниқса бир ойлик) болаларда эҳтиётлик билан ишлатиш зарур.

Салбий таъсири. Эуфиллин ичилганда турли хил диспептик ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкин. Мушак тонусининг ошиб кетиши (тремор), қайт қилиш, шайтонлашни келтириб чиқариши мумкин. Тахикардия, экстрасистолия, юрак етишмовчилиги, ўпка шиши кузатилиши ва қон димланиб қолиши мумкин. Эуфиллин ҳомиласиз бачадон қисқаришини сусайтиради. Теофиллин қабул қилган ҳомиладор аёлларда бу дорини олмаган аёлларга нисбатан туғиш жараёни узоқ давом этади.

Қсантинларнинг ҳомила аъзоларига путур етказадиган зарарли таъсири кузатилмаган.

Ишлатиш тартиби. Эуфиллин бетаадренорецепторлар, адреномиметикларга ўрганиб қолинганда келиб чиқадиган астматик хуружни сусайтиришда қўл келадиган доридир. Тезтез қайталаниб турадиган бронхиал астманинг олдини олишда ҳам ишлатилади. Эуфиллин катталарга биринчи марта юборилаётганда 5—6 мг/кг, сўнгра эса ҳар соатда 3 мг дан юборилади (26жадвал). Вена қон томирига юборилганда 5—10 дақиқа ичида бронхни бўшаштира бошлайди ва бундай таъсири 30 дақиқа давом этади.

Таблетка берилганда қонда даволовчи миқдори 1—2 соатдан кейин таъсир қилади ва 6—8 соат давом этади. Қонда ўртача даво миқдори 10—12 мкг/кг, чекувчилар учун —18 мкг/кг, энг кам заҳарловчи миқдори —18—20 мкг/кг. Эуфиллиннинг 1 ёшгача бўлган болаларда энг юқори суткалик миқдорини қуйидаги формула (1,25х— 0,3 х ҳафталар сони +8) билан ҳисоблаб топиш мумкин. Катталар учун эса тана оғирлиги х мгх 85 (теофиллиннинг дори таркибидаги % миқдори). 3 ёшли болага 30 мг/кг бўлиб, бу миқдор 9 ёшгача сақланади. 9 ёшдан 12 ёшгача 25 мг/кг, 12 ёшдан кейин эса 22 мг/кг.

Юқорида келтирилган эуфиллин миқдори фақат касаллик оғир кечаётгандагина ишлатилади. Қолган пайтларда эса юқорида келтирилган миқдорнинг 50^60 фоизи атрофида ишлатилади. Эуфиллин юбориш тартиби касалликнинг кечишига боғлиқ. Оғир ҳолатларда тезлик билан бемор танасини эуфиллин билан тўйинтириш керак бўлади. Бунинг учун боланинг ёшига қараб 1 марта венага 30 дақиқада бошланғич миқдорн юбО"

26 ж а д в а л

Танани эуфиллинга тез тўйинтнриш тартнбн

Касалнинг ёши, йил ҳ исобида	Суткалик микдори		Биринчи марта юбориладиган мик дори		Қувватлаб турадиган миқдори		Г\увватлаб турадиган миқдорини юбориш тезлиги	
	мк /кг	мл, 2,4% ли эритмаси	мк/кг	мл, 2,4% ли эритмаси	мк/кг	мл, 2,4% ли эритмаси	мк/кг	мл, 2,4% ли эритмаси
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

рилади. Сўнгра олинган самарани қувватлаб туриш учун доринииг танадан ажралиб улгураётган миқдорига тенг бўлган миқдорда тезлик билан эуфиллин юборилади (27жадвал).

27 ж а д в а л

Бронхиал астма хуружини тўхтатиш учун қон зардобида эуфиллиннинг самарали миқдорини ҳосил қилиш тартиби

Миқдорлаш тартиби	Миқдори
Самарали мицдори (30 дақиқа давомида венага томчилаб юборилади) Эуфиллинни биринчи марта олаётган беморлар учун Олдинги кунлар эуфиллин олган беморлар учун Эришилган самарани қувватлаб турадиган миқдор 3—5 соат давомида венага томчилаб юборилади Чекувчи беморлар учун Чекмайдиган беморлар учун Жигар вазифаси бузилган, юрак етшпмовчилиги билан кечаётган бронхиал обструкцияси бор беморлар учун	5—6 мг/кг 3 мг/кг 0,9 мг/кг соат 0,6 мг/кг соат 0,25 мг/кг соат

Астма хуружида бронхни қисиб қолиш билан кечаётган ўткир респиратор вирус инфекциясида эуфиллиннинг суткалик миқдори 3—4 қабулга бўлиб берилса кифоя қилади. Бронхнинг қисилиб қолишининг олдини олишда асосий вазифа ҳар бир беморга алоҳида доринииг профилактик миқдорини (10—20 мг/кг) аниқлашдан иборат бўлиб, бу миқдор суткасига 6 қабулга тенг бўлади, ҳар 3—4 кунда бу миқдор 25 фоизгача касалда клиник ҳамда функционал ўзгаришлар меъёрига келгунча кўпайтириб борилади (28жадвал).

Нафас йўлларининг сурункали бронхиал обструкцияси бор беморларга эуфиллиннинг узоқ давом этувчи дориларидан теобиолонг, реафиллин, дурофиллин, теолур буюрилади. Дори шакллари қуйидаги тартибда юборилади. Даволашнинг 1—3 кунлари 400 мг дан (салбий таъсири кузатилмаса), 4—6 кунлари 800 мг дан, 7—9 кунлари эса 800 мг дан дори тайинланади.

Глюкокортикоидлар. Бу препаратлар простагландин ва яллирланишнинг бошқа медиаторларини камайтиради, ҳужайрада цАМФ миқдори фаоллигини ошириб, катехоламинлар таъсирини қувватлайди.

28 ж а д в а л

Эуфиллиннинг цон зардобидаги миқдорига қараб миқдорлаш Тартиби

Мивдори, мкг/мл	Кўрсатмалар
10—20 20—25 25—30 30 дан юқори бўлганда 6710 5—7 дан кам бўлганда	Даволашни давом эттириш. Бир ойдан кейин қондаги эуфиллин миқдорини аниқлаш. Миадорни 10% камайтириш. Сўнгги миқдор киритилмайди ва кейинги киритилаётган мивдори 25% га камайтирилади. Сўнгги 2 миқдори киритилмайди, кейинги миқдор 50% га камайтирилади ва эуфиллиннинг қопдаги миддорини апиқлаш такрорланади. Киритиладиган миқдор 25% га кўпайтирилади. Киритиладиган миқдор 25% га кўпайтирилади ва қондаги эуфиллин миқдори такрор аниқлаиади.

камайтиради. Силлиқ мускулларга тўғридантўғри сусайтирувчи таъсир қилиши туфайли бронх кенгаяди ва шиллиқ парда шиши камаяди.

Глюкокортикоидлар кенг доирада таъсир қилиши туфайли уларни бронхиал астманинг ҳар хил кўринишлари ва босқичларида қўллаш мумкин. Глюкокортикоидларнинг таъсир механизми қуйидагилардан иборат:

1. Простагландин ва бошқа. яллиғланиш медиаторлари ҳосил бўлиши ва ажралиб чиқишини фалажлайди.

2. цАМФ миқдорини ва фаоллигини ошириши туфайли катехоламинларнинг бронхга таъсирини кучайтиради.

3. цГМФ миқдорини камайтириб, бронхларга холинергик иннервацияни сусайтиради.

4. Силлиқ мускулларга тўғридантўғри таъсир этади ва уларни бўшаштиради.

Глюкокортикоидлар қонда боғлан{ан (транскортин билан) ва боғланмаган ҳолда бўлади. Боғланмагани фаол, боғлангани эса «депо» (заҳира) ҳолида бўлади. Боғланмаган глюкокортикоидлар жигарда тлюкуронидлар ва сульфатлар ҳосил қилиб, сийдик орқали чиқиб кетади.

Глюкокортикоидларнинг таъсир кучи, вақти ва салбий таъсири, келиб чиқиши, юборилган миқдори, юбориш тартибига боғлиқ бўлади. Глюкокортикоидларни ичиш, тери, шиллиқ пардаларга суртиш, мускулга ва венага юбориш мумкин.

Глюкокортйкойдлар МёъДаичакда яхши сўрйладИ, барча глюкокортикоидларнинг таблеткадаги миқдори бирбирига тенг. Нафас йўллари орқали юборилганда дексазон ва беклометазон танада сўрилиб, умумий таъсири юзага келади. Шунинг учун уни ичишга буюрган маъқул. Глюкокортикоидларни миқдорлаб беришнинг асосий қоидаси касалликнинг оғиренгиллигини назарда тутган ҳолда юқори даволаш миқдорида юбориб, бемор аҳволини енгиллатиш ва унинг суткалик миқдорини астасекин камайтириш ва тўхтатишдан иборат. Қандли диабети бор, тўладан келган ва меъдаичак яраси бор беморларга дори миқдорини 25—30 фоизгача камайтириш тавсия этилади.

Глюкокортикоидлар таъсир қилиш муддатига қараб қисқа ва тез (гидрокортизон, кортизон), ўрта (преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, триамцинолон), узоқ (параметазон, беклометазон, дексаметазон) гуруҳларга бўлинади. Беклометазон дипропионат (бектоид, бекломат) аэрозол ҳолида 1—4 марта нафас олишга кунига 4 маҳал 50—200 мкг дан тавсия этилади.

Беклометазон стероидларга ўрганиб қолган беморларда брохиал астмани даволашда ўринбосар дори ҳисобланади. Беклометазон юборилганда асосий кортикостероидлар миқдорини камайтириш ва бутунлай бермай қўйиш мумкин. Бунда унинг миқдорини

(преднизоннинг) астасекинлик билан ҳафтасига 5 мг дан камайтириш керак. Преднизонни бутунлай тўхтатиб, беклометазонни бир оз вақт камайтирилади, шу орада яна астма хуружи бошланса, хуруж тўхтагунча яна беклометазон берилади.

Беклометазон кучли астма хуружи даврида қўлланилмайди, чунки унинг рецепторларга ўтиб бориши қийин бўлади. Бу пайтда бронхлар қисилган ва секрет билан тўсилган бўлади. Дорини бронхоспазм камайиб, гиперсекреция тугатилган даврда берилади. Беклометазон буйрак усти бези фаолиятини сусайтиради. Аэрозол кўринишида юборилганда бронхиал астмани бошқариш мумкин, лекин стресс ҳолатда ичиладиган стероидлар ўрнини боса олмайди. Бемор дори ичишдан аэрозолга ўтказилганда яна хуруж бошланиши ва бошқа аллергик касалликлар (экзема, ринит, конъюнктивит) кузатилиши мумкин.

Фенобарбитал, дифенилгидантоин жигарнинг микросомал ферментлари фаоллигини ошириши туфайли глюкокортикоидлар метаболизмини ва унинг танадан чиқнб кетишини тезлаштиради. Салицилатлар, кумарин унумлари ҳам шундай таъсирга эга. ГлюкокортиКойДлар адренорецепторторлар сезувчанлигини кучайтириб адреномиметик дориларнинг юракка заҳарли таъсирини оширади.

Эуфиллин танада ишлаб чиқарилаётган катехоламинлар (А, НА) миқдорини кўпайтирганлиги туфайли глюкокортикоид гормонлар билан қўшиб ишлатилганда юрак адренергик тўқималари сезувчанлиги ортиши туфайли юрак уриш меъёри бузилади.

Глюкокортикоидларнинг педиатрияда ишлатилиши. Бронхообструкцияда бронх тонусини сусайтирувчи дориларнинг таъсири етарли бўлмаганда, астматик статуси бўлган беморларда ишлатилади. Ҳаёт учун хавфли клиник ҳолатларда эуфиллин фонида венага преднизолон юборилади. Уни 2—4 мг/кг дан бошлаб, астасекин 20—50 фоизгача кўпайтирилади. Уни бола бу ҳолатдан чиққунча ҳар 2—4 соатда юбориб турилади. Гормонларга ўрганиб қолган беморларда ҳамда тезтез қайталаниб турадиган бронхиал астманинг олдини олишда кўпроқ бекотид (беклomет) қўл келади. Чунки бекотиднинг маҳаллий таъсири кучли бўлиб, бронхлардан қонга сўрилиб улгурмайди, у бронх қисишини сусайтиради. Танадан кўпроқ ахлат билан қутбли метаболит кўринишида, озроқ қисми эса сийдик орқали чиқиб кетади.

Гормонларни ингаляция йўли билан киритиб даволашнинг иложи бўлмаган ҳолларда преднизолонни ичишга тавсия этилади. Глюкокортикоидларнинг организмга салбий таъсирини камайтириш мақсадида преднизолоннинг бошланғич миқдори (2—3 мг/кг) ни кун ора бир ёки 2 марта қабул қилиш тавсия этилади. Терапевтик мақсадга эришилгач, преднизолон миқдорини астасекин камайтириб (5 мг дан 2 ҳафта давомида) 2 кунда бир марта беклометазон ингаляцияси қилинса, яхши натижага эришиш мумкин.

Кўпчилик олимларнинг маълумотларига қараганда, глюкокортикоидлар ҳомиладорлик даврида ишлатилади, чунки уларнинг ҳомиладор аёл буйрак усти безига салбий таъсири кузатилмаган.

Бронхолитикларнинг ўзаро таъсири қуйидаги комбинацияларда: 1) эуфиллин + адреналин; 2) эуфиллин + ингаляция билан киритиладиган бетаадреномиметиклар; 3) бета$_2$адреномиметиклар ингаляцияси ва беклометазон дипропионат; 4) эуфиллин ва преднизолон (фақат бронхиал астма статусида); 5) адреналин ва эфедрин бронх тонуси таъсирини кучайтиради (синергизм ҳодисаси). Эуфиллин ва эфедрин комбинацийсйДа Дбриларинг МНС га таъсири кучайиши мумкин. Шу сабабли бу комбинация тавсия этилмайди.

Дориларнинг бронх тонусини сусайтириш самарасини кузатиш. Бронхларни кенгайтирувчи дорилар тайинлашда (айниқса, бемор бу дориларни биринчи марта олаётганда) фармакологик синама ўтказилади. Бемор дорининг 1 марталик миқдорини қабул қилгач дорининг фармакокинетик хусусиятини кўзда тутган ҳолда маъяум вақтдан кейин беморда • ЖБЛ, ФЖЛ, Тифно коэффициенти аниқланади. Бу олинган кўрсаткичларни дори юбормасдан олдинги кўрсаткичлар билан таққослаб дорининг бронхларни кенгайтириш даражасини аниқлаш мумкин. Худди шу усул билан олинаётган бронхолитик дорилар комбинацияси самарадорлигини ҳам аниқлаш мумкин. Фармакологик синама узоқ вақт бу дорилар ишлатилганда уларга ўрганиб қолишни ўз вақтида аеиқлашга ва керак бўлса,

дориларни алмаштиришга ёрдам беради. Тез ривожланган бронх шишини қайтариш учун глюкокортикоидлардан ёки фуросемиддан фойдаланиш мумкин. Гемодинамик бронхообструкцияда сийдик ҳайдовчи дорилар ва глюкокортикоидлар билан бир вақтда юрак гликозидлари ҳам берилади.

15.2. БАЛҒАМ КЎЧИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ.

Секрет ишлаб чиқариш кучайиши билан кечаётган бронх қисишларида балғамни юмшатувчи ва унинг ажрадишини тезлаштирувчи дорилар тавсия этилади. Балғам кўчирувчи дорилар ўраб олувчи ва бронхлар секретини суюлтирувчиларга бўлинади. Ураб олувчиларга қуйидаги ўсимликларнинг дамлама, қайнатма ва тиндирмалари (алтей ўсимлиги илдизи, чучукмия илдизи, қор.а андиз (девясил), бузноч барглари, багульник) ўраб олиш хусусиятига эга бўлиб, бронх шиллиқ пардаси яллиғланишини кучайтиради ва балрамнинг суюқ қисмини кўпайтириб, унинг кўчишини осонлаштиради.

Бронх секретларини эритувчилар эса балғамни суюлтиради. Безлардан суюқ секрет чиқишини кучайтиради, лекин бронхлар яллиғланишига таъсир қилмайди. Бу мақсадларда педиатрия амалиётида кўпроқ 2% сода, 2% ош тузи эритмаси, катталарга эса натрий ва калий йоднинг 3—5% эритмалари, бромгексин, ипекакуана ва термопсис қайнатмаси ишлатилади.

Ёронх бушлиғи йирингли балғам билан тўлиб қбЛганда трипсин, химотрипсин, химопсин, рибонуклеаза билан ингаляция қилиш яхши ёрдам беради. Лекин юқорида номи келтирилган ферментлар аллергик жараёнларни келтириб чиқариши мумкин. Бу мақсадлар учун мукосолвин ва мукалтин тавсия этилади.

XVI боб. ГИСТАМИНГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

Гистамин — гистидин аминокислотасидан синтез қилинадиган табиий амин бўлиб, 90% булутсимон, 10% базофилларда боғланган (фаолсиз) кўринишда бўлади.

Гистамин марказий асаб тизилмасида гистаменергик нейронларни пресинаптик толаларида ажралиб нейромедиатор вазифасини бажаради.

Антигенантитело реакциясида, баъзи бир дорилар ва турли патолошк жараёнларда (ацидоз, гипоксия, куйганда, жароҳат, карахтликда) биологик фаолликка учрайди ва ажралади.

Гистамин, гистамин! ва гистамин$_2$сезувчан қурилмаларни қузғатади.

Гистамин — қурилмаларга таъсир қилиб ҳужайра деворидаги фосфолипазани фаоллайди, бу фермент фосфатидилинозитолни инозитол С3фосфат ва диацилглицеролга парчалайди, бу ўз навбатида силлиқ мускуллар ретикулумидан соф кальцийнинг ажралишига ва мушаклар қисқаришига олиб келади.

Гистамин бронх силлиқ мускулини, артериола, венулаларни, ичак сфинктерини, бачадонни қисқартиради.

Гистамин кўп ажралганда бронхлар тораяди, қонни юракка қайтиб келишини, юрак уришларини ва дақиқали ҳажмини камайтиради, қон суюқ қисмининг тўқимага ўтишини кўпайтиради, қон қуюқлашади, Бу ўз навбатида артериал боснмни камайтиради ва тўқималарни қон билан таъминланишини ёмонлаштиради. Теридаги сезувчан асаб охирларини қитиқлаб ачишиш, кичишиш ва оғриқ чақиради.

Гистамин чақирадиган юқоридаги жараенларнинг олдини олиш учун нІ гистаминлитиклар юборилади.

Булар 2 авлодга бўлинади:

І авлод препаратлари: дифенгидрамин (димедрол, бенадрил), прометазин (дипразин, пипольфен), хлорпира (супрастин), мебгидролин (диазолин), клемйстйн тавегил), фенкароллар;

ІІ авлод дориларига: лоратидин (кларитин), терфенадин (талдан, бронал), астемиз.ол

(гистанал), акривластин (семпрекс), цетиризин (зиртек), левокобастин (ливостин), азелостин (аллергофил, ринопласт), эбастин (кестинлар) киради.

Буларнинг шундай бўлиниши асосида улар таъсирларининг давомийлиги, фармакокинетик ўзига хослиги ва салбий таъсирлари ётади.

Фармакодинамикаси. Булар Нігистаминқурилмаларни қитиқлаб ўзига хос фармакологик таъсир кўрсатади.

Бундан ташқари, хлорпирамин (супрастин) антигенга жавоб сифатида кузатиладиган гистаминни булутсимон ҳужайралар ва қон оқсилларида боғланган ҳолда қолишини кўпайтиради, яъни гистаминни ажралишига қаршилик кўрсатади. Фенкарол гистаминни фаолсизлантирадиган диаминоксидазани фаоллайди. Бир гуруҳ дорилари гистамин билан боғланмаган қурилмаларнигина фаолсизлантиради.

Булар гистаминни рецептор билан боғдан сиқиб чиқара олмайди, чунки уларни гистаминга нисбатан рецептор қурилмаларга яқинлиги кам.

II авлод дориларида I авлод дориларига нисбатан бу қурилмалар яқинлиги кўпроқ.

Булар гистаминолитик хоссасидан ташқари, яна қуйидаги фармакологик фаолликларга эга. Масалан, про метазин (дипразин, пипольфен), дифенгидрамин (димедрол, бенадрил) ва хлорапирамин (супрастин) марказий асаб тизилмасига тинчлантирувчи таъсир кўрсатади ва атропинга ўхшаш таъсирга ҳам эга.

Приметазин (дипразин, пипольфен) ва димедрол маҳаллий оғриқ қолдириш таъсирига эга.

Дифенгидрамин (димедрол) вегетатив ганглияларда нмпульс ўтишини фалажлаши мумкин, силлиқ мушакларни бўшаштиради.

Приметазин (дипразин) адренолитик хусусиятга эга,, кон босимини тушириши мумкин, айниқса венага юборилганда.

Фармакокинетикаси. Дорилар мушакка, венага (томчилаб), ичишга берилади. Булар ошқозоничак тизилмасидан яхши сўрилади. Бироқ, I авлод Нігистаминлитикларининг биологик ўзлаштирилиши 40% га тенг$_г$ чунки булар жигарда бирламчи элиминацияга учрайди. II авлод гистаминлитикларининг биологик ўзлаштирилиши 95% га тенг, булар бирламчи элиминацйяга каМроқ учрайди, уларнинг метаболитлари қисман фармакологик фаоллигини сақлайди. Ҳамма Нігистаминлитиклар 90% гача қон плазмаси оқсили билан боғланади. Терапевтик самараси 2040 дақиқадан кейин, қонда энг юқори миқдори 2 соатдан кейин кузатилади, қондаги терапевтик миқдорининг сақланиш вақти I авлод дорилари учун 46 соат, II авлод дориларники анча кўп, шунинг учун дори 1 марта, I авлод дорилари эса 4 марта (тавегйл — 2 марта) берилади. Дориларни қондан ярим чиқиб кетиш вақтида ҳам фарқ бор: димедрол ва Г авлод Н$_г$гистаминлитикларининг тарқалиш ҳажми 120130 л. Уларнинг кўпчилиги тўқималарга, жумладан гематоэнцефал тўсиқдан хам яхши ўтади (диазолин ва фенкаролдан ташқари). II авлод Н$_г$гистаминлитикларининг тарқалиш ҳажми (250 л га яқин), булар тўқималарда яхши тўпланса да, кимёвий тузилишидаги тафовут!а кўра мия тўқимасида, ликворда цетиризин (10% гача тўпланади) камроқ кўрсаткичга эга.

Булар метилланиш йўли билан жигарда биотрансформаиияга учрайди. Димедрол тўқималарни зарарлантириб антигенга айланадиган нитрооксидга айланади. Дори ўзгармаган ҳолда ёки метаболит кўринишида жигар ва буйраклар орқали чиқарилади. Жигар етишмовчилигида дори миқдорини коррекция қилиш зарур бўлади. Бошқалардан фарқли ўлароқ цетиризин 70% сийдик (ўзгармаган ҳолда), 10% эса сафро орқали чикарилади. Шу сабабли буйрак етишмовчилиги унииг миқдорини камайтиришни тақозо қилади.

Узаро таъсири. Димедрол ва пипольфен маҳалий анестетиклар, иссиқ пасайтирувчи ва холинолитиклар таъсирини кучайтиради, булар ҳаммаси уйқу чақирувчи, нейролептиклар, наркоз моддалари, марказий асаб тизилмаси фаоллигини сусайтирувчи бошқа гуруҳдаги дорилар таъсирини қувватлайди.

Терпенадин ва астемизолни эритромицин ва бошқа гепатотоксик дорилар билан бирга бериб бўлмайди (жигар фаоликтини бузади), шунингдек кетоконазол, флуконазол ва интраноназоллар билан (кардиомиопатия кузатилади) бирга бериб бўлмайди.

Димедрол, пипольфенлар жигар фермент тизилмаси индукторлари бўлиб, кўпгина

дорилар самарасини камайтиради.

Салбий таъсирлари. I авлод Нігистаминлитиклар, айниқса пипольфен, димедроллар марказий асаб тизилмаси фаоллигини сусайтиради, Мхолинолитик (оғизни қури?адй, секрёт ва балғамнй қуюлтйраДИ, ич қотйш, диуретик ҳодисалар, кўз ички босимини оширади) таъсирга хос белгилар чақиради. Қичик ёшдаги болаларда, аксинча қўзғалиш ва уйқусизликка сабаб бўлади. II авлод вакилларидан цетиризин кучсиз Мхолинолитик таъсир қилиши туфайли бу дори автомобиль ҳайдовчилар, ақлий иш билан шуғуллапувчиларга берилмайди.

Пипольфен венага юборилганда кон босими пасайиши (адренолитик таъсири) кузатилади. Пипольфен, диазолин, фенкароллар ошқозоничак тизилмасини қитиқлаб диспептик ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкин.

Терденадин (терапевтик миқдорларда), астемизол ва эбастинлар (терапевтик микдорларга яқин дозаларда) кардиотоксик таъсир қилади, калий каналларини блоклаб аритмия келтириб чиқариши мумкин. Астемизол иштаҳани ошириб, бемор оғирлигшш кўпайтиради.

II авлод вакилларига ўрганиш (айниқса лоратидинга) астасекин ривожланади. I авлод дориларига ўрганиш 5—7 кундан кайин куз.атилади, бундан ташқари, буларнинг ўзи аллергик реакцияга сабаб бўлиши мумкин.

Самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат килиш беморда касаллик симптомларининг камайиши ва салбий таъсирларини ҳисобга олиб аниқланади.

Ишлатилиши. Тери аллергик касалликлари (атопик дерматит, эшакем, ангионевротик шиш ва бошқалар), аллергик ринит, конъюнктивит, анафилактик шок ва бошқалар, поллиноз (пичан иситмаси).

Аллергик, юқумли ва вазомотор ринитни даволаш учун кламазин (лоратидин ва псевдоэфедрин) деган дори шакли яратилган. Бу таблетка овқатдан кейин берилади, таблетка чайналмай ютилади.

Псевдоэфедрин — тўғридантўғри таъсир қилмайдиган адреномиметик бўлиб, бетаадреноқурилмаларни қитиқлаб, майда қон томирларни торайтириб, бурун шиллиқ қавати шишини камайтиради.

Эфедриндан фарқли ўлароқ, псевдоэфедрин юракқон томирлар тизилмасига ҳамда МНС га қўзғатувчи таъсир қилмайди ва бу тизилмалар томонидан салбий таъсир симптомларини келтириб чиқармайди.

Псевдо&федриннинг биологик ўзлаштирилиши (85% га тенг), жигарда деярли (1%) биотрансформацияга учрамайди ва сийдик орқали (95%) ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Дорининг организмда узоқ бўлиши сийдик pH ига боғлиқ. Сийдикнинг кислоталилигини тезлаштиради, ишқорийлиги эса унинг ажралиб чиқишини секинлаштиради. Ярим чиқиб кетиш вақти — 3 соат, таъсир давомийлиги—12 соатгача, сутка давомида 2 марта юборилади.

Нігистаминлитиклар бронхиал астмани даволашда монотерапияда амалий аҳамиятга эга эмас, улар бронхларни кенгайтиради, нафас йўллари шиллиқ пардаси шишини камайтирувчи препаратлар билан қўшиб ишлатилади.

Булар қайт қилишни қолдирувчи дори сифатида (денгиз ва ҳаво касаллигида, Менъер синдромида) ишлатилиши мумкин.

Бу дорилар уйқу келтирувчи дорилар сифатида ҳам ишлатилмайди, уйқусизлик сабаби тери қичиши бўлганда бериш мумкин. Бу дорилар литик ва премедикация аралашмалари таркибига ҳам киради.

XVII боб. ОШҚОЗОНИЧАК ТИЗИЛМАСИ ФАОЛИЯТИ БУЗИЛГАНДА ИШЛАТИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

17.1. ОШҚОЗОН ШИРАСИ ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ФАОЛИЯТИ ОШИБ КЕТГАНДА, ТРОФИКАСИ ВА РЕГЕНЕРАЦИЯСИ БУЗИЛГАНДА

ИШЛАТИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Умумий патология нуқтаи назаридан гастродуоденал зонанинг яраланиш жараёни агрессия ва ҳимоя омилларининг бузилиши натижасида келиб чиқадиган ҳолатдир.

Агрессия омиллари ичида ошқозон ширасининг кислоталилиги (хлорид кислотанинг кўпайиб кетиши) ҳамда бактериал омил (Helicobacter pylori) асосий ўрин тутади.

Қолган агрессия омилларига: сафро таркиби, дори моддалари (ностероид ва стероид яллиғланишга қарши ва бошқалар), сшқозоничак тизилмасини механик ва термик омилллардан бузилиши (овқат ва бошқалар) киради.

Ҳимоя омилларига (шиллиқ парда омили, ошқозон шиллиқ пардасида қон айланиши ва унинг регенератив хусусияти, бикарбонатлар секрецияси) киради.

Ошқозон шираси ишлаб чиқарилишшшнг бузилиши ва яра пайдо бўлиши ҳақида юқоридаги тушунчадан келиб чиқиб даволаш қуйидагиларга йўналтирилади:

— кислотапептик агрессияни камайтириш;

— Helicobacter pylori га қарши антибактериал таъ

сир;

— шиллиқ пардани ҳимоя хусусиятини ошириш;

— яра юзасининг битишини тезлаштиришга қара тилади.

1. Биринчи гуруҳ дорилари ошқозон ва ўн икки оармоқ ичак ширасининг тўғридантўғри кимёвий реакцияга киришуви (антацидлар) ёки секрецияни физиологик маханизмига таъсир (секрецияни камайтирадиган) қилувчилар киради.

2. Иккинчи гуруҳ дорилари яра ҳосил қилувчи микроб (Helicobacter pylori) га таъсир қилади. (Гастродуо

денумда Helicobacter pylori иррадиациясини чақирувчилар).

3. Гастропротектив (ошқозоничак шиллиқ пардаси ва яра) юзасининг ҳимоя хусусиятини кучайтирувчи дорилар.

4. Репарантлар (ошқозон ва дуоденум ярасининг битишини тезлаштирувчи дорилар гуруҳи).

Ишлатилиши. Гиперацид гастрит, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраси, ЗоллингерЭллисон синдроми, рефлюкс — эзофагит, «стресссдан пайдо бўлган яралар» (куйганда, кучли жароҳатларда учрайдиган яралар), ошқозоничак тизилмасининг юқори қисмидан қон оқишлар).

Ярага қарши дориларга қуйидаги талаблар қўйилади

— касаллик симптомларини даволаш (оғриқ, зарда, метеоризм);

— яра битишига таъсир қилиш;

— қайталанишларнинг олдини олиш.

Беморга дори танлаш секреция табиатига, Helicobacter pylori топилишига ва ошқозоничак шиллиқ пардасида нуқсон (яра борлиги)га қараб ўтказилади.

Ярага қарши дорилар самарадорлигини ва хавфсизлигини кузатиш.

1. Лаборатория усуллари: ошқозон ширасн кислоталилигиии аниқлаш (фракцион зондлаш, рНметрия), Helicobacter pylori ни топиш; қон, сийдик кўрсаткичлари, ахлатни; конда калий ва натрий миқдорини аниқлаш; ишқорий фосфатазани ва остеокальцитонин миқдорини аниқлаш.

2. Параклиник усуллар: ошқозонни қайта рентгенография қилиш (даволашдан 4—6 ҳафта ўтгач); фиброгастроскопия; УЗИ, рентгенда остеопорозни аниқлаш.

3. Қлиник усуллар: бемор аҳволини кузатиш (оғриқ, зарданинг йўқолиши, кўнгил айнишининг йўқолиши, қайт қилишнинг қолиши) ва дориларнинг салбий таъсирини аниқлаш.

17.1.1. Антацидлар буларга натрий гидрокарбоиат, кальций карбонат, магний оксиди, магний ва алюминий гидроксиди, алмагель, фосфолюгель, викаир, викалин ва бошқалар киради.

Булар беморнинг субъектив аҳволини яхшилайди, яранинг битишига имкон беради. Бироқ улар ўзи якка ишлатилганда ярани қайтишини тўхтатмайди.

Натрий гидрокарбонат. Натрий гкдрокарбонатнинг ошқозон шираси таркибидаги хлорид кислотани тезда нейтраллаш хусусиятини унинг антацид модда сифатида кенг қўлланишига имкон беради. Натрий гидрокарбонатни қабул қилиш зардани, яра оғриқларини деярли бирданига тўхтатади, шу сабабли кўпинча беморлар бошқа антацид моддаларига нисбатан уни афзал кўрадилар. Натрий гидрокарбонатнинг хлорид кислотаси билан реакцияси карбонат ангидрид газининг ажралиши билан боради, шунинг учун кекириш бўлади. Бу газ иккиламчи гиперсекрецияни чақиришини ҳисобга олиб, уни фақат кучли оғриқларни тезда тўхтатиш мақсадидагина ишлатиш лозим. Бундан ташқари ҳолатларда бошқа антацид дориларни ишлатиш керак бўлади.

Натрий гидрокарбонат ичилганда pH тезда кўтарилади ва ошқозон шираси муҳити нейтраллашади. Аммо унинг таъсири 15—20 дақиқа давом этади ва ошқоЗон шираси муҳитининг pH тезда қайта пасаяди. Натрий гидрокарбонат антацид таъсирининг қисқалиги уни бошқа антацидларга нисбатан тезтез қабул қилишни тақозо этади, бу эса унинг камчилигидир.

Натрий гидрокарбонат антацид модда сифатида 0,25—1 г миқдорда якка ўзини ёки бошқа антацид ва буруштирувчи дорилар билан биргаликда тавсия этилади. Болаларда ёшига қараб миқдори 2—3 баравар камайтирилади. Натрий гидрокарбонат ҳар хил сабабларга кўра келиб чиққан ацидозни даволашда ичиш учун 3—5 г дан венага (3—5 фоизли эритма 50—100 мл дан) ёки томчилаб (4 фоизли эритмаси) қоннинг кислотаишқор ҳолатини назорат қилган ҳолда юборилади.

Натрий гидрокарбонат ошқозоничак йўлидан қонга яхши сўрилиши мумкин. 29жадвалда асосий антацидларнинг бир марталик ва энг юқори миқдорлари берилган.

29ж а д в а л

Асосий антацидларнинг юқори ва бир марта бериладиган миқдори

Дорилар номи	Миқдори	
	Бир марталик	Юқори
1. Ошқозоничак тизилмасида сўрилувчилар:		
Натрий гидрокарбонат (сода) Магний гидрокарбонат асоси	1,5 10	20,0 ">0
Чўктиридган кальций карбонат 2. Ошқозоничак тизилмасида сўрил майдиганлар:	3,0	12,0
Магний трисиликат	10	ч л
Алюминий гидроксид	10	в п
Алмагель, фосфалюгель	2 чой қош.	0,2 литр.

Магний Оксиди. Кўп сўрилмайдиган антацид сифатица 0,25—1 г дан кунига 4—6 марта тавсия этилади. Шунингдек, енгил ични сурувчи дори сифатида 3—6 г миқдорда ва кислоталардан заҳарланганда 10—20 гва ундан кўп миқдорда тавсия этилади. Уни ҳар қандай ич кетишларда ишлатиш ман этилади.

Магний пероксид. Антацид модда сифатида ошқозоничак диспепсияларида ишлатилади. Унинг антацид таъсири водород пероксиди ажралиши ҳисобига бўлади. 0,25—1,0 г миқдордан кунига 3—4 маҳал овқатдан олдин ёки кейин берилади.

Магний карбонат асоси. Антацид енгил ични юмшатувчи дори сифатида 0,5—1,5 миқдорда кунига 4—6 маҳал тавсия этилади. Юқори миқдорларда ични суриши мумкин. «Викаир» ва «Викалин» таблеткалари таркибига киради.

Магний трисиликат. Антацид, сўрувчи ва ўраб олувчи таъсирларга эга. Магний

трисиликат ошқозон ширасн билан муносабатга киришиб, уни нейтраллайди, магний хлорид ҳосил бўлади ва ошқозон шиллиқ пардасини пепсиннинг протеолитик таъсиридан сақловчи ва юқори сўриб олиш хусусиятига эга бўлган силикон елими ҳосил қилади.

Ичакка ўтгандан сўнг, магний хлорид панкреатик шира таркибидаги бикарбонат билан бирикиб, эримайдиган ва ичак деворидан сўрилмайдиган магний карбонат ҳосил қилади.

Тоза ҳолда якка ўзи ёки бошқа антацид моддалар ва буруштирувчи дорилар билан биргаликда 0,5—1 г миқдордан кунига 4—6 маҳал тавсия этилади. Овқатланиш орасида ва овқатдан сўнг қабул қилицJ мақсад$_{га}$ мувофиқдир. Қатта миқдорларда ични суриши мумкин.

Алюминий гидроксиди. Монотерапия еки бошқа антацид ва буруштирувчи дорилар билан биргаликда 0,5— 1 г миқдорда кунига 4—6 маҳалдан тавсия қилинади. Қатта миқдорлари қабзиятга сабаб бўлиши мумкин. Алюминий гидроксидини кўп вақт қўллаш организмни фосфор етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Алмагель таркибига ҳам киради.

Даволаш самарадорлигини ошириш ва дориларнинг салбий таъсирини камайтириш мақсадида уларнинг аралашма дори шакллари (алма!ель, фосфолюгель, викаир, викалин, гаситал, глюсиллок, маалокс, миланта, делацид ва бошқалар) яратилган.

Алмагель. Мураккаб дори бўлиб, ҳар 5 мл да 4,75 алюминий гидроксид гели ва 0,1 магний оксидидан иборат бўлиб, унга Дсорбит қўшилгандир. Кучли ва узоқ давом этувчи антацид ҳамда сўрувчи, шунингдек ўраб олувчи, ўт ҳайдовчи таъсирларга ҳам эга.

Алмагель А. Алмагелдан таркибида анестезин борлиги билан фарқ қилади. Яра оғриқларини, кўнгил айниши ва қусишни тўхтатади ва шу сабабли касалликнинг бошланғич даврида тавсия этилади.

Фосфолюгель — алюмин фосфат гели, пектин ва агарагар сақлайди. Дори буферантацид ва сўриб олувчи хусусиятларга эга. Буфер хусусияти сабабли кислоталикни нормага келтиради, «кислота рикошет» синдромини чақирмайди, бу хусусияти билан бошқа антацидлардан фарқ қилади.

Алюмин мицеллалари ичакдаги бактериялар, токсинларни, газни сўриб олади. Ич қотишга сабаб бўлмайди, кислотаишқор мувозанатини ўзгартирмайди.

Пектин ва агарагар гели ошқозоничак юзасида ҳимоя қаватини ҳосил қилиб алюминий гели таъсирини тўлдиради.

Фосфолюгель ошқозоничакни ювиш иложи бўлмаганда (кислота, ишқордан заҳарланганда) хам ишлатилиши мумкин.

Викаир магний карбонат асоси ва крушина (еурги хусусиятига эга), висмут нитрат асоси, аир илдизолди порошоги (буруштирувчи таъсирга эга) ва натрий гидрокарбонат сақлайди.

Викалин эса яна қўшимча рутин (яллиғланишга қарши таъсири бор) ва келлин (силлиқ мўшакларни бўшатади) сақлайди.

Гастал, глюсаллак, маалокс, миланта, дельцидлар эса алюминий ва магний гидроксидини сақлайди. Булар ошқозон кислоталилигини 3,5—4,5 гача кўтаради ва бир неча соат давомида шундай сақлайди; бундан ташқари, ўраб ва сўриб олувчи таъсир қилади; ич қотишининг олдини олади. Барий гидроксиди тезроқ, алюминий гидроксиди секинроқ таъсир кўрсатади.

Антацид моддаларининг бошқа дорилар билан ўзаро таъсири. Антацидлар хлорид кислотасини нейтраллаб, ошқозон ичидаги овқатнинг эвакуациясини кучайтириб юборади, шу билан бирга антацидларнинг ҳам эвакуацияси кучаяди. Бунинг натижасида кучсиз асосларнинг (атропин, амидопирин, бутадион, морфин, эфедрин, хинин, хинидин) сўрилиши кучайиб, рН нинг ошиб кетиши натижасида кучсиз кислоталарнинг (барбитурат, салицилат, сульфаниламид) сўрилиши камади, лекин бу ҳолат уларнинг ичакка тезроқ ўтиши ҳисобига тўлдирилади.

Ошқозон ширасининг ишқорланиши темир моддасининг ошқозонда сўршшшини камайтиради, лекин сийдикнинг ишқорланиши сульфаниламид препаратларининг кристалланиш жараёнини камайтиради, 2 ва 3 валентли металларни ўз таркибида

сақлайдиган антацид моддалар тетрациклинлар билан бирикмалар (хелат) ҳосил қилиб, тетрациклинларнинг ичакдан сўрилишини камайтиради.

Антацид моддаларни танлаш. Антацид моддаларни танлашда уларнинг нейтралловчи кучи таъсирининг бошланиши ва давомийлиги ҳамда салбий таъсирлари ҳисобга олинади. Натрий гидрокарбонат тез таъсир қилувчи антацид, лекин унинг таъсир давомийлиги қисқа, атиги 15—20 дақиқа, бу эса дорини тезтез қабул қилишни тақозо этади. Магний оксиди энг кучли антацид таъсирга эга. Масалан, 1,0 магний оксиди — 500 мл, 1 г кальций карбонат — 200 мл, 1 г магний трисиликат— 155 мл, 1 г алюминий гидрооксиди — 200—250 мл 0,1 хлорид кислотасини боғлайди.

Энг узоқ давом этадиган ва тежамли таъсир магний трисиликат ва алюминий гидрооксиди қабул қилинганида кузатилади. Бу препаратлар ўртача миқдорларда қабул қилинганда ошқозон pH ни 4,6 атрофида 1—1,5 соат давомида сақлаб туради. Аммо жуда кучли яра оғриқларида уларнинг таъсири етарли бўлмаслиги мумкин, бундай ҳолатларда тезроқ таъсир қиладиган дорилар тавсия қилинади.

Антацид моддаларнинг салбий таъсирлари уларни назоратсиз, узоқ вақт самарасиз ишлатилганда кузатилади. Магний дорилари ошқозонда хлорид кислота билан реакцияга киришиб, магний хлорид ҳосил қилади, ўн икки бармоқ ичакка тушганда эса, натрий тидрокарбонат билан реакцияга киришиб эримайдиган ва сўрилмайдиган магний гидрокарбонат ҳосил қилади, бу эса ични енгил юмшаиувчи таъсир кўрсатади. Бунга қарамақарши кальций карбонат ва алюминий гидрооксиди қабзиятга олиб келиши мумкин. Эрувчан ва сўрилувчан антацидларни узоқ вақт ишлатиш, айниқса кальций бикарбонат ва натрий бикарбонат ишлатиш алкалоз вужудга келтириши ва азотемия билан кечадиган нефрокальцинозга олиб келиши эҳтимол. Алюминий дориларини узоқ вақт (кўп ойлаб) ишлатиш, эримайдиган ва сўрилмайдиган алюминий фосфатлар ҳосил бўлиши натижасида организмда фосфор етишмсвчилигига олиб келиши мумкин.

Антацидлар кунига 5—6 марта қабул қилинади, одатда беморларнинг ошқозон ширасининг «агрессивлили» ошган вақтда, унинг бел!илари пайдо бўлганда қабул қилишга ўргатиш керак. Масалан, яра касалликларида уларни овқатланиш оралиғида ва овқатдан 40—60 дақиқадан сўнг яра оғриқлари пайдо бўлиши вақтиДа ва уларнинг олдини олиш учун кечқурун ва тунда қабул қилган маъқул.

Антацид моддаларининг миқдори яра оғриқларини йўқотиш учун етарли бўлиши зарур. Антацид кўпинча бошқа дорилар, буруштирувчи, ошқозон секрециясини камайтирувчи Мхолинолитиклар, спазмолитиклар ва маҳаллий оғриқсизлантирувчилар билан биргаликда ишлатилади. Бундай мураккаб дориларга викалин, викаир, бикарбон, белалгин ва алмагель А лар киради.

17.1.2. Ошқозон ширасининг ажралиб чиқишини камайтирадиган дорилар

Бу дорилар гуруҳига Мхолинолитиклар (атропин, латифиллин, метацин), H_2гистаминолитиклар (циметидин, динол) киради.

Мхолинолитиклар ошқозон ширасининг ажралиши кам таъсир килсада, лекин улар ошқозон ва ичак қисқаришларини камайтириб, уларнинг шиллиқ пардаларини шикастланишдан сақлайди. Бунинг натижада оғриқ камаяди, ошқозондан овқат сурилишининг камайиши ҳисобига антацид дориларнинг таъсир қилиш вақти узаяди. Бу ҳолат айниқса, ўн икки бармоқ ичак ярасида катта аҳамиятга эга.

Атропин сульфат. Атропиннинг асосий фармакологик хусусияти, унинг мхолинергик асаб қурилмаларини фалажлашидир. Мхолин асаб қурилмаларига кучсиз таъсир кўрсатади.

Атропин мхолин асаб қурилмаларини фалажлаб, уларни постганглионар парасимпатик асаб охирларида ҳосил бўладиган ацетилхолин таъсирини сезмайдиган қилиб қўяди. Шу сабабли ҳам атропиннинг таъсирида келиб чиқадиган ўзгаришлар парасимпатик асаб тизилмаси қўзғалганда келиб чиқадиган ўзгаришларнинг аксидир.

Организмга атропин киритиш, ошқозон, бронхлар, ошқозон ости, сўлак ва тер безлари секрециясининг камайиши, юрак қисқаришларининг тезлашиши, силлиқ мушакли аъзолар тонусининг пасайиши (бронхларнинг кенгайиши, қорин бўшлиғи аъзолари тонусининг пасайиши) билан кечади.

Атропин кўз қорачиғини кенгайтиради, кўзнинг ички босимини кўтаради.

Атропин гематоэнцефалик тўсиқдан ўтиш хусусиятига эга ва шу сабабли у марказий ва периферик холинолитик таъсирга эга. Паркинсонизм билан оғриган беморларда мускуллар таранглигини пасайтиради, қалтирашни камайтиради. Атропиннинг катта миқдорлари бош мия пўстлоғини қитиқлаб, руҳий ва жисмоний қўзғалиш, бесаранжомлик, тутқаноқ ва алахсирашларни келтириб чиқаради. Унинг периферик холинолитик таъсири эса оғиз қуриши, юрак қисқаришлари«инг тезлашишини келтириб чиқаради.

Терапевтик миқдорларда атропин нафасни қитиқлаб, катта миқдорларда эса уни фалажлайди. Шу сабабли ҳам v педиатрияда қўлланилмайди.

Ишлатилиши. Атропин ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраларида, пилороспазмда, холециститда, ўт ва буйрак тошларида, ичак ва сийдик йўллари санчиғида, бронхлар астмасида, ошқозон ва бронх безларининг секрециясини камайтиришда, брадикапдия, атриовентрикуляр блокадаларда ишлатилади. Атропин теп безлари фаолиятини пасайтириши туфайли у қўл терлашини йўқотиш максадида хам ишлатилади.

Атропин ичиш учун 5—8 томчидан 0,1 фоизли эритмаси кунига 2—3 маҳалдан тавСия этнлади. Таблетка ҳолида 0,25—0,5—1 мг 2 маҳал тавсия этилади. Тери остига, мускул орасига ва венага 0,1 фоизли эритмаси 0,25—0,5—1 мл дан юборилади.

Болаларда унинг миқдори уларнинг ёшига қараб белгиланади.

Салбий таъсирлари. Оғиз қуриши, қабзият, тахикардия, кўз ички босимининг кўтарилиши. Глаукома, тахикардияда атропин тавсия этилмайди.

Платифиллин гидротартрат. Таъсир механизми атропинникига ўхшаш, лекин унга нисбатан сустроқ таъсир кўрсатади, аммо тўғри миқдорланса, атропиндан қолишмайди.

Периферик холинреактив тизилмаларига таъсири бўйича атропинга яқин. Вегетатив тугунларидаги холинорецепторларни атропинга нисбатан кучли фалажлайди. Марказий асаб тизилмасига, айниқса қон томирларни ҳаракатлантирувчи марказларга тинчлантирувчи таъсир кўрсатади. Шунингдек, спазмолитик таъсирга эга.

Ишлатилиши. Қорин бўшлиғи аъзоларининг силлиқ мускуллари санчиғида (спазм), ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраларида, бронхиал астмада ишлатилади, шунингдек, қон томирлар таранглигини ҳам камайтиради (хафақон касаллигида, стенокардияда, бош мия қон томирлари спазмида) тавсия қилинмайди.

Салбий таъсирлари атропинникига ўхшаш, лекин унга нисбатан кам ривожланган ва кам учрайди.

Носелектив атропин, метацин, платифиллинлар кам ишлатилади, ҳозирги кунда кўпроқ селектив (пирензепин, телензепинлар) Міхолиноқурилмаларни фалажловчилар кенгроқ ишлатилади. Булар самарали симптоматик таъсир кўрсатади ва монотерапия қилинса, яра битишини тезлаштиради ва яра қайталанишининг олдини олади.

Пирензепин. фармакокинетикаси. Дори парентерал ёки ичишга берилади. Биологик ўзлаштирилиши ичилганда 20—30% ни ташкил қилади. Қонда энг юқори миқдори 2 соатдан кейин кузатилади. Қон оқсиллари билан кам боғланади ва ўзгармаган ҳолда сафро суюқлиги билан чиқарилади. Унинг ярим ажралиб чиқиш вақти 11 соат. Суткасига 2 марта берилади.

Узаро таъсири. Холинолитик антацидлар ва репаРантлар ёки H_2гистаминлитиклар билан бирга ишлатилади. Атропиндан фарқи булар мия тўқимасига кам ўтади, шу сабабли марказий асаб тизилмаси томо

Мидан агроііНН чақирадйган салбий таъсйрлари кузатилмайди. Бошқа салбий таъсирлари атропинникига ўхшайди.

Телензепин пирензепинга яқин, бироқ у секрецияни пирензепинга нисбатан 25 марта кучлироқ камайтиради. Телензепин сўлак безлари секретини камайтиргани туфайли амалиётда кам ишлатилади.

H_2гистаминлитиклар. Булар 3 авлодга; I авлод — циметидин (гистодил, тогамет, беломет). II авлод — ранитидин (зантак, гертокалм, раниан). III авлод ~ фамотидин (гастер, сульфамид, гастросидин)ларга бўлинади.

Буларнинг генерацияга гуруҳланиши асосида: фаоллиги, фармакокинетикаси ва салбий таъсирлари ётади.

Нгистамин қурилмалар ошқозон (ўраб олувчи ва бош ҳужайралар)дан ташқари, юракнинг кардиомиоцитларида ва пейсмекер ҳужайраларида ҳам бўлади. Шу сабабли гистамин юрак уришлар сонини кўпайтириши ҳамда мастоцит (булутсимон)ларда ҳам бўлганлигидан ўзининг бу ҳужайрадан ажралишини назорат қилиши мумкин.

Фармакодинамикаси. Нгистаминлитиклар рақобат туфайли H_2гистамин қурилмаларни фалажлайди.

Шу сабабли уларнинг бу курилмаларга яқинлик даражаси катта аҳамиятга эга. I авлод дориларининг H_2гистамин қурилмаларига яқинлиги II ва III авлод дориларига нисбатан кам, шу сабабли улар амалиётда кам ишлатилади.

Булар базал кислота ишлаб чиқишни, тунги кислота ишлаб чиқарилишини, овқат кучайтирадиган HCI секрециясини, ошқозон девори чўзилишидан кучаядиган, гистамин, инсулин чақирадиган секрецияларни сусайтиради.

Улар цитопротектор хусусиятига эга бўлган E_2простагландинлар ажралиб чиқишини кўпайтиради. Улар яра битишининг тезлашувида маълум аҳамият касб этади.

Шундай қилиб, Нгистаминлитиклар ишлатилганда (монотерапияда) касаллик симптомлари (оғриқ, зарда ва бошқалар) йўқолади ва яранинг битиши тезлашади. Бироқ, кўпгина беморларда касаллик қайталанишининг олдини олиш таъсири йўқ. «Рикошет» синдроми кузатилиши мумкин.

Бу синдромнинг пайдо бўлиши HCI камайишига жавоб кўринишида кузатиладиган гастриннинг кўпайиши билан ёки рецептор қурилмалар қалинлигининг ўзгариши билан кёчадйган аптйв реакциялар ёки рецептор қурилмаларининг гистаминга яқинлиги ёки, аксинча, кам аффинентлиги билан тушунтириш мумкин.

Нгистаминлитиклар булутсимон ҳужайралардаги рецептор қурилмаларини фалажлаб гистамин чиқишини кўпайтириши ҳам мумкин. Шунинг учун буларнинг миқдорини секинлик билан ўзгартириш ёки уларни бериш тўхтатилганда секрецияни сусайтирувчи бошқа дорилар билан фармакологик ҳимоялаш керак.

Юракдаги Нггистамин қурилмаларнинг артериал қон босимига, юрак уришлар сонига ва ЭҚГ га таъсири кам бўлади. Аммо қон оқиш билан кечаётган ошқозон ярасида циметидан танлов дори ҳисобланади, чунки у қон босимига кам таъсир қилади.

Баъзан уларнинг гипотензив ва юракка манфий хронотроп таъсири беморга индивидуал кўрсаткич ҳам бўлиб хизмат қилади. Уларнинг катта бўлмаган гипотензив ёки брадикардия чақириши тўқималарнинг доридан тўйинганлигини кўрсатади.

Фармакокинетикаси. Булар венага томчилаб ёки болюс (бирданига) юборилади.

Ичилганда уларнинг биологик ўзлаштирилиши 50% (ранитидин, фамотидин)дан 70% гача (циметидин) учун. Қон оқсиллари билан улар 15—20% атрофида боғланади. Қонда энг юқори миқдори 1—2 соатни (фамотидин учун 1—3,5 соат) ташкил қилади. Дориларнинг тарқалиш ҳажми ўрта ҳиобда 1 — 1,3 л/кг га тенг. Булар йўлдош орқали она сутига ҳам ўтади, шу сабабли улар ҳомиладорлик ва лактация даврида берилмайди. Ранитидин ва фамотидин циметидинга нисбатан гемаэнцефал тўсиқдан мияга кам ўтади. Қонда самарали миқдорининг сақланиш вақти циметидин учун бсоат, ранитидин учун 8—12 соат, фамотидин учун эса 12—24 соатга тенг. Шу сабабли циметидин 4 марта (3 марта овқатдан кейин ва 1 марта кечаси), ранитидин — 2 марта (1 марта эрталаб овқатдан 30 дақиқа олдин, 1 марта кечаси), фамотидин эса 1 марта уйқудан олдин берилади.

Циметидин жигарда 50% гача биотрансформацияга учрайди; ранитидин эса камроқ, фамотидин бутунлай биотрансформацияга учрамайди. Шу сабабли жигар касаллигида дорини миқдорлаш тартибини I ва II авлод дорилари учун ўзгартириш керак бўлади. Дорилар асосан буйраклар орқали фильтрация ва каналчалар секРецияси ёрдамида чиқарилади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 2 соатга тенг. Буйрак етишмовчилигида креатйНин МйқДорига қараб миқдорлаш тартибини ўзгартириш мумкин.

Узаро таъсири. Мхолинолитиклар билан бирга ишлатиш мумкин. Циметидин, камроқ ранитидинни бетаадреноблокаторлар, теофиллин, билвосита қон ивишини сусайтирадиган дорилар ва тинчлантирувчилар билан бериб бўлмайди, чунки бу гуруҳдаги дориларнинг миқдори кўпайиб кетйши мумкин (микросомал ферментлар фаоллигини фалажлаш

ҳисобига). Нгистаминлитикларни антацидлар билан берилганда уларнинг биоло; гик ўзлаштирилиши камаяди.

Салбий таъсирлари. Кўпроқ циметидин ишлатилганда кузатилади.

Қисқа муддатларда ишлатилганда ич кетиши, диспептик симптомлар вужудга келиши мумкин.

Циметидин андроген қурилмаларни фалажлаб жинсий ожизликка сабаб бўлиши мумкин, ҳомиладорлик даврида берилса, бола андрогенитал синдром билан туғилиши мумкин.

Циметидин гонадотроп гормонлар ажралиб чиқишини камайтиради ва пролактин миқдорини кўпайтиради, гинекомастия, галанторея, макромастия ва ўғил болаларни жинсий ўсишдан орқада қолиш белгиларини юзага келтиради.

Нггистаминлитикларнинг кейинги авлодларига бу салбий таъсирлар хос эмас.

Баъзан чақалоқларда ва қарияларда улар гематоэнцефалитик тўсиқдан ўтиб назоратнинг бузилиши, кўзга нарсаларнинг қўшалоқ бўлиб кўриниши, бўғимларда оғриқ, галлюцинация ва талваса хуружлари пайдо бўлиши мумкин.

Булар яна лейкопения, тромбоцитопения ёки аутоиммун гемолитик анемияга сабаб бўлиши эҳтимол.

Катта миқдорларда венага юборилганда қон босими пасаяди, юрак уришлар сони камаяди, юрак ритми бузилади.

Амалиётга киритилаётган янги дорилар: низатидин (аксид, низакс), роксатидин (алтат) ва бошқалар фамотидинга нисбатан кам фаолликка эга. Бу дориларни клиник тавсифи ўрганилмоқда.

Протон помпаларни фалажловчилар. Буларга омепразол ва лансопразоллар киради. Протон помпа ўраб олувчи ҳужайра секретор каналчалар апикал қисмида жойлашган фермент оқсили.

Н+, К+ АТФазалар помпанинг каталитик суббирлиги бўлиб, МСІ ажралиши жараёнинй, гидрофил сёМреция охирги босқичини назорат қилади.

Фармакодинамикаси. Бу дорилар Н+, К+ АТФазани қайтмас даражада фалажлайди. Натив дорилар фармакологик фаолликка эга эмас, ўраб олувчи ҳужайраларда улар тетрациклик фаол сульфенамид ҳосил қилади, бу метаболит сульфгидрил гуруҳининг Н+, $К^{+}$ АТФаза жойлари билан бирикади. Улар бу қурилмаларни юқори даражада танлаб таъсир қилади.

Булар базал, тунги ва фаолланган НСІ ажралиб чиқишига таъсир қилади, жумладан Мхолинолитикларга, Н2гистаминлитикларга ҳам чидамли кислота ишлаб чиқарилишини камайтиради.

Булар Helicobacter pylori га бактериостатик таъсир кўрсатади.

Булар ишлатилганда қонда гастрин миқдори кўпаяди, шу туфайли буларни тайинлаш антацидлар ҳимоясида тўхтатилмаса, «Рикошет» синдроми кузатилиши мумкин.

Фармакокинетикаси. Булар венага ёки ичишга берилади. Қислотага чидамсиз бўлганлиги сабабли, суспензияси ичишга натрий гидрокарбонат билан юборилади.

Дорилар ўн икки бармоқ ичакда сўрилади, биологик ўзлаштирилиши суспензиялар учун 50%, капсулалари учун 35%. Дорилар қабул қилингач жигардан ўтиб бирламчи биотрансформацияга учрайди. Қарияларда жигарнинг биотрансформацияловчи имконияти сусайганда ёки жигар етишмовчилигида дори шаклларининг биологик ўзлаштирилиши 79% ва 98% га ошади.

Дориларнинг қондаги юқори миқдори 1—2 соатдан кейин кузатилади. Қон оқсиллари билан 95% гача боғланади. Тарқалиш ҳажми 0,34 л/кг гача, ярим чиқиб кетиш вақти 30—60 дақиқа. Бироқ ишқорий муҳитга эга бўлганлиги сабабли ўраб олувчи ҳужайраларнинг кислотали секрет ишлаб чиқарувчи каналчаларида тўпланиб ўзининг фармакодинамик таъсирини кўрсатади. Шу сабабли дори таъсири узоқ — 24 соат (баъзан 3—4 кунгача) сақланади. Уларнинг секрецияни бунчалик УЗОҚ тўхтатишини Н+, $К^{+}$ АТФ азанинг қайтмас фалажланиши билан тушунтирилади.

Жигарда иккиламчи биотрансформацияга учраб, 100 марта кам фаолликка эга бўлган

гидроксиметаболитлар вафаолсиз сульфен ҳосил қилади. 80% метаболитлари сийдик орқали чиқиб кетади.

Узаро таъсири. Протон помпа фалажловчиларни антзцйдлар билан (айтацйдлйр уларнй ошқозойда бузи лишдан сақлайди) ва Helibacter pylori ни эрадикаций чақирувчилар билан бирга ишлатиш тавсия этиладЭ Булар жигар МАО фермент тизилмаси ишини бузганлиги сабабли варфарин, диазепам ва дифенинлар билан (тўпланиб қолиш хавфи бор) берилмайди, теофиллин ва бетаадреноблокаторлар билан бирга бериш мумкин

Салбий таъсирлари. Уларни ичилганда кўнгил айниши, бош оғриши ва бош айланиши, ичак фаолиятининг бузилиши, йўтал, белда оғриқ кузатилиши мумкин.

Узоқ вақт давомида катта дозаларда ишлатилганда карценогенез (гипергастринемия ёки бактериал флора ўзгариши, нитрит ва азот, нитрозоаминларнинг миқдори ошиши) келиб чиқиши мумкин.

17.1.3. Гастродуоденумда Helicobacter pylori эрадикация чақирувчилар

Helicobacter pylori — грам (—) спиралсимон хивчинли микроб. Бу микроб кўпроқ ошқозоннинг антрал қисмини зарарлантиради. Микроб ишлаб чиқарган муциназа ва уреаза ферментлари ёрдамида эпителийлар орасига кириб жойлашади, бу ерга дориларнинг кириши қийин иш. Микробга денол, баъзи бир (меронидазол, амоксициллин, доксициллин, тетрациклинлар, фуразолидон) антибактериал моддалар ҳамда протон помпа фалажловчилари таъсир қилади. Кўпроқ дорилар аралашмаси.2—3 ҳафта давомида ишлатилади.

Қуйидаги дорилар аралашмаси ишлатилади: 1) денол ва метронидазол; денол ва амоксициллин, денол ва жозамицин; денол ва кларитромицин, денол ва доксициклин; омепразол ва амоксициллин (2 та дори аралашмалари).

2) дёнол амоксициллин+метронидол (ёки фуразолидон).

3) денол+тетрациклин+метронидазол ва омепразол.

Юқоридаги дорилар ошқозон шираси кислоталигини сусайтирувчилар билан берилади, чунки гиперацид ҳолат бу микробнинг ўсишига шароит яратади ва микроб яхши ўсади.

Юқоридаги дорилар аралашмаси 1 ой ичилгандан кейин микроб экилганда топилмаса, даволаш самарали деб ҳисобланади.

111.4. fастропротектив Дорйлар гуруХЙ

Буларга денол, карбеноксолон, мизокрестол, сукральфат ва бошқалар киради.

Денол. Фармакодинамикаси. Дори висмут субстратнинг коллоид эритмаси бўлиб, ошқозон ширасининг кислотали шароитида протеин билан бирикма (комплекс) ҳосил қилади. Бу комплекснинг ўзига хос хусусияти шундан иборатки, у эрозив ёки яра юзасида нозик ҳимоя пардаси ҳосил қилади, бу химоя тўсиқ водород ионларининг қайта сўрилишига тўсқинлик қилади ва яранинг битишини тезлаштиради. Бундан ташқари, денол ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак шиллиқ пардасида Епростагландин ишлаб чиқарилишини кучайтиради, ишқор секрециясини ва микроциркуляцияни тезлаштиради.

Висмут субстрат коллоиди таъсирида Helicobacter pylori ҳужайраси вакуолланиш ва ҳужайра ичидаги аъзолар конденсацияси, ҳужайра қобиғи эса фрагментланишга учраб, бактерияларнинг эпителий билан боғланиш хоссаларини йўқотади.

Дори ичилгач 30—90 дақиқадан кейин бактерия ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак шиллиқ пардасидан олинган суртма (мазокда) микроб йўқолади. 3—4 ҳафта даволангандан кейин организм бактериядан холи бўлади. Бироқ битта денолнинг ўзи билан даволаш ҳамавақт ҳам беморнинг бутунлай соғайиб кетишига олиб келавермайди, шу сабабли денол кимётерапевтик дорилар билан бирга ишлатилади.

Денол ошқозон ширасини ўзгартирмайди, шу сабабли гипергастринемияга олиб келмайди. Айниқса яра қайталанганда яхши таъсир кўрсатади.

Нгистаминлитиклар ва бошқа ярага қарши дориларга чидамли бўлган гастродуоденал яраларда, сурункали антрал гастритда ва ярасиз ич кетишида (диспепсия)да бу касалликлар ривожланишида Helicobacter pylori нинг кўпайишига катта ўрин берилади. Дори албатта юқори ёки сақланган шира ишлаб чиқариш шароитида самарали ҳисобланади.

Фармакокинетикаси. Дори таблетка ёки эритма кўринишида ичишга берилади. Биологик ўзлаштирилиши паст. Дорининг сўрилмаган қисми (95%) ахлат билан висмут сульфиди кўринишида чиқиб кетади. Дорининг сўрилган қисми (5%) буйраклар орқали чиқарилади. Дори 4 маҳал (3 марта овқатдан 30 дақиқа олдин ва 1 марта овқатдан 2 соат кейин) тавсия қилинади.

Ўзаро таъсири. Денолнинг махсус ф армакологи таъсири фақат ошқозон ширасининг кислотали шароитида кузатилади, шу сабабли уни антацидлар билан ишлатилмайди. Денол темир ва кальций препаратларининг сўрилишини ёмонлаштиради. Дори Helicobacter pylori га таъсир қилувчи антибактериал дорилар билан комбинацияда ишлатилади (юқорига қаранг).

Салбий таъсирлари. Кўнгил айниши, қайт қилиш, дйарёя,

— висмут сульфиди оғиз шиллиқ пардасини ва ахлат нй қора рангга бўяйди.

— бош оғриши, бош айланиши, узоқ ишлатилганда — висмут энцефалопатиясини келтириб чиқариши мумкин. ;

Клиникфармакологик таъсирига кўра денолга вентрисол (калий ва висмутнинг учламчи коллоиди) яқин туради.

Қарбеноксолон (биогастрон, дуогастрон)

Фармакодинамикаси. Чучукмия илдизидан ажратиб оливган биологик фаол тоза глицирритин кислотасидир. Минералокортикоид ва яллирланишга қарши таъсирга эга. Мукоцитлар эксфолиацияси тезлигини камайтиради, шунинг ҳисобига водород ионларини нейтралловчи муцин ва бикарбонатлар ҳосил бўлишини кўпайтиради, шиллиқнинг ёпишқоқлик даражасини оширади.

Бундан ташқари, ошқозон шиллиқ пардаси қон айланишини яхшилайди ва лизосомал ферментлар (гидролазалар) ажралишини камайтиради. Дори ошқозон шираси кислоталилиги унча юқори бўлмаган гастрал яраларда ишлатилади.

Фармакокинетикаси. Дори овқатдан 30 дақиқа олдин ичишга берилади, яхши (80%) сўрилади ва ўзлаштирилади.

Дуогастрон — карбеноксолоннинг махсус дори шакли, ўн икки бармоқ ичакда капсуладан ажралади ва сўрилади. Дори қон плазмасида қарийб 100% қон оқсиллари билан боғланади. Қонда энг юқори миқдори 1—2 соатдан кейин кузатилади. Тарқалиш ҳажми кам (0,1 л/кг).

Дори жигарда 98% гача глюкурон кислота эфири ҳосил қилиш билан биотрансформацияга учрайди. Меболитлари (60% гача) сийдик билан ажралади. Ярим чиқиб кетиш вақти 16 соатга тенг. Суткасига 3 марта берилади.

Қонда оқсил кам бўлганда ва жигар етишмовчилигида тўпланиб қолиш хавфи кўпаяди.

Узаро таъсири. Карбеноксолонни тиазид диуретиклар (натрий ушланиб қолиши камаяди) ва калий препаратлари (калийнинг кўп чиқю кетиши компенсацияланади) билан ишлатиш мумкин. Спиринолактон эса калийни ушлаб қоладиган карбеноксолон билан рецептор учун курашиб, унинг таьсирини камайтиради. Юрак гликозидлари билан бирга ишлатиш ҳам хавфли бўлиши мумкин.

Салбий таъсирлари. Минералокортикоид хусусияти борлиги сабабли шишлар ва тгна оғирлигининг ортиши, қон босими кўтарилишига, мушак қувватсизлигига, иштаҳа йўқолишига сабаб бўлиши мумкин.

Мизопростол (цитотек)

Фармакодинамикаси. Ерпростагландиннинг синтетик аналоги. Дори ностероид ва стероид яллиғланишга қарши дори олаётган беморларда яра касаллигининг олдини олиш ва даволашда яхши таъсир кўрсатади.

Фармакокинетикаси. Дори озқат вақтида ичишга берилади. Самараси 30 дақиқадан кейин кузатилади *вз* 3 соатгача давом этади. Суткасяга 3—4 марта (охирги ичишни уйқудан олдин) ичилади. Дори аслида сийдпк орқали чиқарилади. Буйрак касалликларида дори миқдори камайтирилади.

Салбий таъсирлари. Ич кетиши, қоринда оғриқ, кўнгил айниши, артериал гипо ёкн гипертензия, ҳайз кўришнинг бузилиши, ҳомиладор/икда ҳомила вақтидан илгари тушиши

мумкин, терида тошма, қичишиш, шиш, уйқучанлик келтириб чиқариши мумкин.

Қуйидаги дорилар (арбапростил, риопростил, энростил, тримопростил, орнопрос?ил ва розопростил) ўзиининг клиникфармакокинетик характеристикаси бўйича мизопростолга яқин туради.

Буларнинг терапевтик доирасининг торлиги, миқдорлашнинг қийинлиги уларни аиалиётда кенг ишлатишга имкон бермайди.

Сукральфат (вентер, ульцермин, улькогант)

Фармакодинамикаси. Дисахаридларнинг сульфидланган алюминли тузи, кимёвий тузилиши жиҳатидан гепаринга ўхшаш, антикоагулялт таъсирга эга бўлмаган дори.

Сукральфатнинг гастропротектор таъсири кислота, пепсин ва ўт кислоталарининг қитиқловчи таъсиридан сақлайдиган ҳимоя қатлами ҳосил қилишига асосланган. Дорининг бу таъсири ошқозоннянг кислотали муҳитида манфий зарядли пастасимон қават ҳосил қилади, бу қават мусбат хусусиятли эрозия сатҳидаги оқсил радикаллари билан боғланиб, яра сатхини ҳимоя қилади. Бу қават ошқозонда 8 соатгача, дуоденумда — 4 соатгача сақланади.

Бундан ташқари, сукральфат простагландин тизилмасини фаоллаб пепсин ва сафро кислоталарини сўриб олади.

Сукральфат эрозия ва яранинг ошқозонда битишига ёрдам беради, касаллик симптомларини камайтиради ва касалликнинг олдини олувчи енгил таъсир кўрсатади.

Фармакокинетикаси. Дори овқатдан олдин ва кечаси ичилади. Таблетка чайнамай ютилади ва озгина сув билан ичилади. Биологик ўзлаштирилиши паст, буйрак етишмовчилигида алюминий қонда тўпланиши мумкин. Сутка давомида 4 марта ичилади.

Узаро таъсири. Сукральфат билан бирга ичилган тетрациклинлар, дифенин, дигитоксин ва циметидиннинг биологик ўзлаштирилиши камайиши мумкин. Шу сабабли бу дорилар орасидаги қабул вақти 2 соатдан кам бўлмаслиги керак.

Антацидлар билан ишлатиш мумкин, бироқ булар сукральфатдан камида бир соат кейин берилгани маъқул.

Салбий таъсирлари. Ичак иши фаолиятининг бузилиши (ич котиши), оғиз қуриши;

— камроқ, кўнгил айниши, ошқозон соҳасида ёқимсиз сезги ва терида қичиш кузатилади.

4. Репарантлар. Бу гуруҳга эрозия — яра сатҳининг битишини тезлаштирадиган моддалар киради.

Булар касаллик қўзғалиш даври тўхтатилгач ёки даволаш самарасиз бўлган, узоқ битмайдвдан яраларда, айниқса қарияларда ишлатилади.

Уларнинг механизми аниқ ўрганилмаган, улар оқсил синтезини кўпайтиради, ҳужайралар бўлинишини, бўш радикалларни камайтиради, микроциркуляцияни яхшилайди, лизосом ферментлари ажралиб чиқишини камайтиради.

Булар фақат яра касаллигини эмас, балки қийинлик билан битадиган яраларда, куйишда, совуқ урганда, трансплантацияда, суяк синганда, нейрогуморал тизилмани фаоллайди. Эритро ва лейкопоэзни кучайтиради.

Буларга метилурацил, пентоксил, этаденлар киради. Бу препаратлар протеинлар синтезини яхшилайди. Уларнинг терапевтик самараси нуклеин алмашинувига таъсири билан тушунтирилади.

Репарантлар сифатида анаболик стероидлар кенгишлатилади (метандростенолон, ретаболил ва бошқалар). Буларнинг гормонал хусусияти кам, анаболитик таъсири бор.

Булар ишлатилганда азот алмашинуви мусбат кўринишга ўтади, иштаҳа кучаяди, сийдикчил, калий, олтингугурт, фосфор ажралиб чиқиши камаяди. Буларни бемор олаётганда оқсил, витаминлар, минерал мувозанати яхши бўлиши, бемор парҳезга амал қилиши

керак.

Булар ишлатилганда уларнинг (андроген) таъсири билан тушунтириладиган ҳайз кўришнинг бузилиши, овознинг дағаллашуви, гирсутизм, холестатик сариқлик кузатилиши мумкин.

Ностероид тузилишига эга бўлган метаболитик жараёнларни кучайтирувчиларга

калий оротат, АТФ препаратлари киради.

Репарант сифатида облепиха ва наъматак мойи ҳам ишлатилади. Улар каротинга, каротиноидларга, Е ва F витаминларига бой моддалар бўлиб, репарацияни кучайтиради.

Юқорида номи келтирилган дориларнинг ярани битирувчи таъсири ҳужжатлаштирилмаган, шу сабабли уларнинг бу таъсирига баҳо беришда эҳтиёткорлик зарур.

Бошқа фитопрепаратларга отқулоқ барги, чой ўти, тирноқгул, мойчечак ва эман пўстлоғи ва шунга ўхшаш бошқа доривор гиёҳлар киради.

17.2. ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛУВЧИ ФЕРМЕНТ ДОРИЛАРИ

Овқат ҳазм қилувчи фермент дорилари овқат ҳазм қилувчи шира ишлаб чиқарувчи безлар фаолиятининг етишмсвчилигида ишлатилади, булар маълум даражада овқат ҳазм бузилиши жараёнини мўътадиллаштиради. Ошқозон ширасн ишлаб чиқариш фаолиятининг етишмовчилигида табиий ошқозон ширасн ёки унинг ўрнини босувчи сунъий ошқозон ширасн, ацидинпепсин (бетацид) ва бошқа дорилар ишлатилади. Будорилар ошқозон ахилияси билан боғлиқ бўлган диспептик бузилишлар, ич кетиш, кекириш ва бошқа белгиларни йўқотади. Бемор ошқозон ширасида пепсин миқдори етарли бўлса, лекин хлорид кислотаси етишмаса ёки кам бўлса, бундай ҳолатларда суюлтирилган хлорид кислотаси тавсия этиш билан чекланиш мумкин.

Бу дориларни ишлатиш ошқозон ширасининг ўн икки бармоқ ичакка ўтишини мўътадиллаштиради, диспептик ва ич кетиш ҳодисаларини йўқотади,Ошқозон ширасн ва суюлгирилган хлорид кислотасини ошқозоннинг шира ишла)б чиқариш фаолиятининг етишмовчилиги бўлган суруикали атрофик гастрит (ахилия, ахлоргидрия), камқо!нликни даволашда темир дорилари билан бирга уларншнг сўрилишини яхшилаш мақсадида, шунингдек камқувюат, иштахаси йўқ беморларнинг иштаҳасини яхшилацц учун тавсия этилади.

Ошқозон ва ўн икки барм:оқ ичак яралари, қизилўнгачнинг пептик яраси, рефлнокс эзофагит, эрозив гастритларда тавсия этилмайди.

Ошқозон ости безининг секрэетор фаолиятининг етишмовчилигида панкреатин, фесгал, панзинорм ва бошқа дорилар тавсия этилади.

Суюлтирилган хлорид кислютаси. 1 улуш сув ва 2 улуш хлорид кислотасидан ташгкил топган. 1/4 стакан сувга 10—15 томчидан овқатдаш олдин 4 маҳалдан тавсия этилади. Болаларга иштаҳасини яхшилаш ва тезтез қусганда гипохлоремиянитг олдини олиш учун тавсия этилади.

Табиий ошкозон ширасн. Ошқозон ширасининг ҳамма ферментларини сақлайди в;а 0,5 фоиз хлорид кислотаси бор. Ахилияда, гипо ва анацид ҳолатларда 1—2 қошиқдан овқатланиш вақтидга ичиш учун тавсия этилади.

Пепсин. Протеолитик фермент, чўчқа ошқозонининг шиллиқ пардасидан олинади. Ошқозон шира ишлаб чиқариш фаолияти пасайгандш, одатда 3 фоизли хлорид кислота билан биргаликдга 0,2—0,5 г миқдорида овқатланишдан олдин ёки ов1қатланиш вақтида ичиш учун тавсия этилади.

Ацидинпепсин (бетацид, ашипепсол). 1 улуш пепсин ва 4 улуш бетаин гидрохлориддан ташкил топган. Бетаин гидрохлорид ошқозонда гидролизланиб пепсинни фаоллаштириш учун зарур бўл!ган эркин хлорид кислотасини ҳосил қилади. Ахилия, гипо ва анацид ҳолатларда 0,5 г дан 3 маҳал овқгатдан олдин 1/2 стакан сувда эритиб ичилади.

Абомин, Бузоқ ошқозони ш!иллиқ пардасидан олинган фермент сақловчи дори. Жхшшя ва ошқозоничак тизилмасининг ферментлари етшшмовчилигида 1—Зтаблеткадан 3 маҳал овқат вақтидга ичилади.

Панкреатин. Қорамол ошқюзон ости безидан олинган. Асосан, таркибида трипсиш ва амилаза бор. Ахилияда, ошқозон ости бези фасштиятининг етишмовчилигида, жигар касаллигида, сурзункали энтероколитлар билан боғлиқ бўлган овқат ҳаз!М қилишнинг бузилишида тавсия этилади. Овқатлании1Д[,ан олдин 1 донадан 3 маҳал ичилади.

Панзинормфорте. Ошқозон юсти безининг экстракти.

Панкреатин, липаза, амилазаа, трипсин, хемотрипсин ва ўтнинг қуруқ экстрактидан

ташкил топган. Панзинорм овқат ҳозм қилиш фермеентларини кучайтиради, сурункали атрофик гастритда, фермент ишлаб чиқариш фаолияти пасайган сурункаии панкреатитда, гастродуоденитда, энтероколитда, с;урункали гепатитда,. холециститда, ошқозон, ошқозон ости бези, жигар ва ичакларда қилинган операциялардан кейин 1—2 донадан 3 маҳал ичиш учун тавсия қшлинади. 31жадвалда кўп ишлатиладиган дориларнинг фермент таркиби ва фаоллик даражаси келтирилган.

31ж а д в а л

Овқат ҳазмини яхшиловчи фермент деориларнинг таркиби ва фаоллиги

Дорилар номи	Дорининг фермент таркиби ва фаоллиги
Абомин Ацидинпепсин Дигестал Мезимфорте Мексаза Панзинорм Панкреатин Фестал	Протеолитик ферм!ентлар йигиндиси 0.2 (50000 ТБ) Пепсин, ацидин (х:лорид кислота чиқаради) 200 мг панкреатин, 50 мг гемицеллюлоза, 25 мг сафро экстракти,, 150 мг панкреатин, 4200 ТБ амилаза, 3500 ТГБ липаза, 250 ТБ протеазалар 50 мг бромелин, 15Ю мг панкреатип, 25 мг дигидрохол кислотас;и, оксихинолинлар. 600 МЕ липаза, 45(0 МЕ трипсин, 150 МЕ химотрипсин, 7500 МЕ амилаза, аминокислоталар, сафро экстрэакти амилаза + трипсин, 0^,5 г (12,5 ТБ) липаза, амилаза 10 ТБ дан, 15 ТБ протеазалар, 25 мг сафро эксстракти

Фестал, дигестал, мезим дори.лари ҳам паизинорм ишлатиладиган касалликларда тавсия қилинади.

17.3. ОШҚОЗОНИЧАК ТИЗИЛМАСИ :ҲАРАКАТ ФАОЛЛИГИ БУЗИЛГАНДА ИШЛАТИЛАДИ1ГАН ДОРИЛАР

17.3.1. Қустирувчи дори юоситалари

Қустирувчи дориларни ошқозождан заҳарли моддалар (бензин, керосин, скипидар, кислоталар ва ишқорлар)ни ва сифатсиз овқат маҳсулютларини зудлик билан чиқариб ташлаш зарур бўлган ҳолатларда ишлатилади. Ҳозирги пайтда қустирувчи модда сифатида одатда апоморфин гидрохлорид ва камданкам ҳолларда мис сульфат ишлатилади.

Апоморфин гидрохлорид. Морфинни хлорид кислотаси билан қиздириш йўли билан олинади.

Фармакодинамикаси. Апоморфин гидрохлорид узунчоқ мияда тригер зоналаридаги дофаминергик қурилмаларни қитиқлайди, у нейронлардан чиққан импульсларнинг қусиш марказига боради ва унинг фаоллигини ошириб қусишни келтириб чиқаради. Айрим ҳолларда апоморфиннинг ўзи қусишни келтириб чиқаради, шунингдек бош миянинг бошқа тизилмаларини тинчлаштириши, юзаки ва чуқур уйқу чақириши, нафасни сийраклаштириши, қон босимини пасайтириши мумкин. Юқорида санаб ўтилган белгилар болаларда, айниқса, ёш болаларда кўпроқ учрайди ва шу сабабли ёш болаларда апоморфин ишлатилмайди. Қатта ёшдаги болаларда уни жуда эҳтиёт бўлиб ишлатиш керак. Коллапснинг олдини олиш учун апоморфин эфедрин билан бирга қўшиб юборилади. Апоморфиннинг антидоти бўлиб налорфин ҳисобланади. Наркоз вақтида уйқу дорилари таъсирида апоморфин қусиш марказига таъсир қилмайди.

Фармакокинетикаси. Апоморфин ошқозоничак йўлидан жуда ёмон сўрилади, шунинг учун ҳам дори тери остига юборилади. Дори жигарда глюкуронидлар ҳосил қилиб парчаланади, 4 фоизи буйраклар орқали ўзгармаган ва метаболитлар ҳолида чиқиб кетади.

Ишлатилиши. Препарат 0,2—0,5 мл дан тери остига юборилади. Болаларда (5 ёшдан

ошган) 0,07 мг/кг х.исобидан, ўрта ҳисобда 1% ли эритма 0,1—0,25 мл дан тери остига юборилади. Тери остига юборилганда таъсири 4—5 дақиқа (20—15 дақиқа)дан сўнг бошланади. Агар бемор қусмаса, препаратни қайта юбориш мумкин эмас, чунки унинг қусиш маркази ва марказий асабтизилмасининг бошқа тизилмаларига сусайтирувчи таъсири кучайиб кетади.

17.3.2. Қусишни қолдирувчи дори воситалари

Қусишни қолдирувчи хусусияти нейролептикларда (аминазин, этапиразин, триптазин), антигистамин мод: далар (димедрол, дипразин) каби марказий асаб тизилмасининг фаолиятини, шу жумладан қусиш марказини сусайтирувчи моддалар бор. Аммо бу моддаларни узоқ муддатга тавсия этишга уларнинг сусайтирувчи, уйқу чақирувчи хусусиятлари халал беради.

Метоклопрамид (церукал, реглан)

Таъсир механизми бўйича дофаминолитикларга киради. Кўпроқ узунчоқ миянинг хеморецептор зонасига таъсир кўрсатади. Қизилўнгач мушакларининг тонусини оширади, овқат массасининг ошқозондан ингичка ичакка ўтишини тезлаштиради. Лекин йўғон ичакнинг ҳаракатига таъсир қилмайди, ич кетишга (диарея) олиб келмайди. Қусишни қолдирувчи дорилар циклофосфан, юрак гликозидлари ишлатилгацда дорилар келтириб чиқарадиган кўнгил айниши ва қусишнинг олдини олишда кенг қўлланилади. by дорцдарни антацидлар, холинолитиклар, гистами$^{Н_{2}Л}$А^{ТИКЛа}Р билан биргаликда ишлатиш мумкин.

ФармакОкинетикаси. Церукал ошқозоничак йўлидан тез ва бутунлай сўрилади. Қон зардобидаги энг юқори миқдори 30—120 дақиқаларда ҳосил бўлади. Жигарда биотрансформацияга учрайди. 20 фоизи сийдикдан ўзгармагац ҳолда ажралади. Ярим чиқиш даври 2,5—3 Овқат ҳазм қилиш тизилмасининг фаолиятига таъсир қилиш вақти 20—40 дақиқа. Ошқозондаги овқат массасининг ичакка ўтиш вақтини 3 соатга тезлаштиради. Қусишга қарши таъсирининг давомийлиги 12 соат ва ундан кўпроқ бўлиши мумкин.

Яшлатилиши. Дори ошқозон операциясидан кейинги атснияда, токсемияда (вирусли инфекция, уремия), нур билан даволаш даврида келиб чиққан қусишларга даво қилишда ишлатилади. Шунингдек, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраларини комплекс даволашда, сурункали гастритлар, ўт йўллари ва ичак дискинезияларида, метеоризм ва бошқаларда қўлланилади. Дори 1/2—1 Донадан кунига 3 маҳал ёки 1—2 чой қошиқдан 3 маҳал овқатланишдан олдин ичилади. Зарурат туғилганда му$_{СК}$у$_{л}$ орасига ёки венага 1—2 ампулада юборилади.

Салбий таъсирлари. Церукал ишлатилганда салбий таъсирлар кузатилмайди. Айрим ҳолларда катта ёшдаги болаларда бош, бўйин ва қўл мускулларида гиперкинетик ҳаракатлар кузатилиши мумкин. Бундай салбий таъсирини кофеин юбориш билан йўқотиш мумкин.

Трописетрон (навобан). Фармакодинамикаси

Дори периферик (ҳазм тизилмаси) ва марказий (узунчоқ мия соҳаси) серотонинга сезувчан қурилмаларии фалажлайди.

Фармакокинетикаси. Дори венага юборилади ва овқатдан 1 соат олдин сув билан ичилади. Ичилгач дорининг қондаги энг юқори миқдори 3 соатдан кейин кузатилади. Дорининг чиқиб кетиши турли беморларда турлича бўлади. Биотрансформация юқори бўлган индивидларда дорининг 8% га яқини сийдик орқали ўзгармаган ҳолда ажралади, 70% га яқини фаолликдаги метаболитлар кўринишида чиқиб кетади. Секинлик билан метаболизмга учрайдиган индивидларда дорининг кўпроқ қисми сийдик орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади.

Дори таъсири 24 соат давомида сақланади, шу сабабли суткасига 1 марта, биринчи куни венага, кейинги кунлари ичишга берилади.

Ўзаро таъсири. Жигар фермент тизилмаси индукторлари фенобарбитал, дифенин, рифампицин ва бошқалар тропистероннинг қондаги миқдорини камайтиради. Цитостатиклар билан бирга юборилганда цистостатиклар миқдорини кўпайтириш тавсия қилинади.

Салбий таъсирлари. Бош оғриши, ич қотиши, камроқ бош айланиши, қувватсизлик, қорин бўшлиғида оғриқ, ич кетиши, аминотрансферазалар фаоллигининг ошиши, коллапс, юракнинг тўхтаб қолиши, кўриш галлюцинациялари.

Ишлатилиши. Қимётерапия даврида учрайдиган кўнгил айниши ва қайт қилишни тўхтатиш, жарроҳлик операцияларидан кейинги кўнгил айниши ва қайт қилишнинг олдини олиш ва даволаш.

Узининг клиникфармакологик тавсифи билан трописептолга яқин турадиган ондансетрон (зофран) хисобланади, бироқ бу дори суткасига 3—4 марта берилади, фаоллиги ҳам бироз камроқ.

17.4. ИЧНИ СУРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Бу дорилар ичак бўтқасининг силжишини кучайтириб, юмшатиб, ич юришини осонлаштиради. Ични юмшатувчи дорилар асосан йўғон ичак атонияси ва унинг қисқаришларининг сусайиши билан боғлик бўлган қабзиятларда ва шунингдек, ичакни тезда тозалаш зарур бўлган ҳолатларда (заҳарланишда, ректоёки колоноскопияга тайёрлашда) ишлатилади. Аммо ични юмшатувчи дориларни тавсия этишдан олдин қабзият келиб чиқиш сабабларини аниқлаш ва шундан кейингина ични юмшатувчи дорилар тавсия этиш керак. Қабзиятнинг сабаблари умумий ва маҳаллий бўлиши мумкин, уларни махсус даволамасдан ични юмшатувчи дори

Лар йшлатиш самарасйз ва ҳаПо зарарли бўлиши ҳам мумкин.

Таъсир механизмига кўра, ични юмшатувчи дорилар шартли равишда қуйидаги 4 гуруҳта бўлинади:

1. Қимёвий йўл билан ичак шиллиқ пардаси рецепторларини қитиқлаб рефлектор равишда ичак ҳаракатини кучайтирувчилар.

2. Ичакларда суюқликнинг сўрилишини қийинлаштирувчилар.

3. Ахлат массасининг механик силжишини енгиллаштирувчилар.

4. Иўғон ичак рецепторларини механик ва кимёвий йўл билан қитиқловчилар ва асосан тўғри ичак орқали киритилувчилар.

Биринчи гуруҳдаги дориларга антрагликозидлар тутган ўсимликлар (итжумрут меваси, сабур), фенолфталеин, изофенин ва бошқалар киради. Антрагликозидлар ошқозон ва ингичка ичак ҳаракатига таъсир қилмайди, лекин овқат ҳазм қилувчи ферментлар ва бактерия ферментлари таъсири остида астасекин парчаланади. Йўғон ичакда антрахиноннинг энг юқори миқдори тўпланади ва шу ерда унинг асосий таъсири бошланади. Антрагликозидлар тутувчи ични юмшатувчи дориларининг таъсири улар ичилганда 8—10 соат ўтгандан сўнг бошланади. Сурги дориларнинг катта миқдорлари қорин соҳасида оғриқ, кучанишга (тенезм) сабаб бўлиши мумкин. Бунинг олдини олиш учун уларнинг миқдорини тўғри танлаш ва миқдор катта бўлса, уни 2—3 га бўлиб қабул қилиш керак.

Ични сурувчи ўсимлик дориларини эмизикли аёлларда, жигар ва буйрак касаллиги бўлган беморларда эҳтиёт бўлиб ишлатиш керак.

Фенолфталеин ва изофенин таъсир механизми ва унинг кўриниши бўйича антрагликозидлардан деярли фарқ қилмайди. Улар ҳам асосан ичак ҳаракатига таъсир кўрсатади. Изофениннинг бошланғич фаол таъсир қилувчи қисми, изофенининг ичакда парчаланишидан ҳосил бўладиган диоксифенилизиатиндир. Ични юмшатувчи таъсири 8 соатдан сўнг бошланади. Фенолфталеин ва озроқ даражада изофенин узоқ вақт ишлатилганда буйрак паренхимасига қитиқловчи таъсир кўрсатади. Ишқорли муҳитда фенолфталеин сийдикни қизил рангга бўяйди.

Иккинчи гуруҳга тузлар, натрий ва магний сульфат, минерал сувлар (таркибида кўп миқдорда натрий ва магний тузларийи сақловчи) ва таркибида кўп миқдорда натрий сульфат бўлган карловар тузи киради.

Тузлар ичак деворлари орқали ёмон сўрилганлиги туфайли сув, овқат ва суюқликларнинг сўрилишига қаршилик кўрсатади. Шу билан бирга тузларнинг гипертоник эритмалари ичак бўшлиғида сувнинг сўрилишини ва бундан ташқари, ошқозон ва ичак безлари секрециясини кучайтиради. Натрий сульфатнинг гипова изотоник эритмалари ошқозон секрециясини сусайтириши мумкин. Ичакларда тўпланган суюқлик ичак рецепторларини механик равишда қитиқлаб, ичак ҳаракатини кучайтиради. Сульфатнинг ични юмшатувчи таъсири ичак бўшлиғида ҳосил бўладиган сульфидга ҳам боғлиқ. Магний

тузларининг ични юмшатувчи таъсирини ичакларда ҳосил бўладиган эримайдиган магний ссвунлари кучайтиради. Туз сургилар ичакларнинг ҳамма бўлимларида ҳам таъсир қилади.

Ичак инфекцияларида, заҳарланишда овқат маҳсулотлари ва заҳарларнинг сўрилишига қаршилик кўрсатиш мақсадида тузли ични сурувчилар катта миқдорларда ишлатилади. Тузли сургилар таъсирининг бошланиши уларнинг миқдорига боғлиқ: 5 фоизли гипертоник эритмаси 1—3 соат ичида, изотоник ва гипотоник эритмалари 10—15 соат ичида таъсир қилади. Уларни одатда наҳорга ишлатилади. Туз сургиларини узоқ вақт ичиб бўлмайди, чунки улар ичакда яллиғланишни кучайтириши ёки келтириб чиқариши мумкин.

Магний сульфат. Сурги сифатида катталар учун кечқурун ёки эрталаб наҳорда 10—30 г дан '/2 стакан қайнатилган сувда эритиб ичишга, болаларда эса хар бир ёшига 1 г миқдорда тавсия этилади. Асосан ўткир қабзиятда ва заҳарланишда тавсия этилади. Баъзан сурункали қабзиятларда 20—30 фоизли эритмаси 100 мл миқдорда клизма йўли билан юборилади.

Натрий сульфат. Қатталарда тана оғирлигига қараб 15—30 г эрталаб наҳорда >/2 стакан қайнатилган сувда эритиб, 1—2 стакан сув билан ичилади. Болаларда ҳар бир ёшига 1 г миқдорида тавсия этилади.

Учинчи гуруҳдаги ич юмшатувчиларга асосан ёғлар — канакунжут, бодом, ўсимлик ва балиқ ёғлари киради. Бу ёғлар ичакларда парчаланмайди ва сўрилмайди (вазелин) ёки қисман парчаланади (канакунжут, бодом, ўсимлик, балиқ ёғлари). Уларнинг кўпчилиги ичак ферментлари билан муносабатда бўлиб, ичак рецепторларини қитиқловчи совунлар ҳосил қилади. Улар яхлат массасййй юмшатадй ва Ичак деворини ёғлаб ахлатнинг ичакда силжишини осонлаштиради. Бу дорилар эрталаб наҳорда қабул қилинади, таъсири 2—6 соат ичида кузатилади. Енгил ични юмшатувчилар сурункали қабзиятда ва айниқса, парапроктитда беморларга тавсия қилинади.

Вазелин мойи 1—3 ош қошикдан тавсия этилади. Узоқ вақт ишлатилганда ёғда эрувчи витаминларнинг ичакдан сўрилишини камайтириши мумкин.

Қанакунжут мойи катталарга 15—20 г дан, болаларга 5—15 г дан ичиш тавсия этилади.

17.5. ИЧНИ ҚОТИРУВЧИЛАР

Бу гугуҳга холестирамин, активланган кўмир, липерамид, дифеноксилитлар киради. Булар микробсиз ич кетишларда (овқат бузилиши, руҳий қабзият бузилишидан келиб чиққан) ич қотишларда тавсия қилинади. Микроблар чақирган ич қотишларда антибактериал дорилар билан бирга берилади.

Холестирамин. Ичак бўшлиғида сафро кислоталари ва микроб эндотоксинлари билан комплекс ҳосил қиладиган анион алмаштирувчи қатрон. Дори юқоридаги омиллар чақирувчи ингичка ичак секрециясини камайтиради. Дори ичишга берилади. Холестирамин сафро кислоталарини бириктириб олиб, мойлар ва мойларда эрувчи А, Д, Е ва К витаминлари сўрилишини бузади.

Активланган кўмир сатҳига заҳарларни ва газсимон моддаларни сўриб олувчи хусусияти бўлган ҳайвон ёки ўсимликлардан олинадиган модда.

Сувга аралаштирилиб кунига 3—4 марта ичишта буюрилади.

Турли заҳарлардан захарланганда сўриб олувчи сифатида ишлатилади.

Бошқа дориларни ҳам сўриб олиб, уларнинг таъсирини камайтиради.

Узоқ ишлатилганда организмнинг витаминлар билан таъминланишини бузади. Ахлатни қора рангга бўяйди.

Липерамид (имодиум). Дори аналгетик оғриқ қолдирувчиларга ўхшайди, аммо оғриқ қолдирувчи таъсири кам. Дори ошқозоничак тизилмасидаги опиатларга сезувчан қурилмаларни фаоллаштиради ва ичак ворсинкалари (қилчалари) секрециясини ва сўрилишини камайтиради, ичак рефлексларини сусайтиради, ичак ҳаракатини фаоллаштиради.

ЛарЯйМг холёретйк хусусйяти биринчи навбатда улардаги эфир мойлари, смола, флавонлар ва фитостеронлар, шунингдек баъзи витаминлар борлиги билан боғликдир. Усимликлардан тайёрланган дамламалар жигарнинг фаолиятини кучайтиради ва

яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади.

Оддий зирк (барбарис обмкновенньш). Зирк баргЛаридан тайёрланган спиртли тиндирма 25—30 томчиДан 3 маҳал ичиш учун тавсия этилади. Даволашнинг Давомийлиги 2—3 ҳафта. Тиндирмани ҳомиладорлик даврида ва тухумдонлар фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ бўлган қон кетишларда ишлатиш тақиқланади. Зирк алкалоидларидан берберин холеретик хусусиятга эга.

Берберин сульфат. Ут ҳайдовчи дори йўллари дискинезияси билан боғлиқ холециститларда, тошли холециститлар қайталаниш даври орасида ишлатилади. Касалликнинг кечишига қараб ва бемор тана оғирлигини ҳисобга олиб, 5 мг дан 20 мг гача кунига 2—3 маҳалдан тавсия этилади. Ҳомиладорлик даврида дори тавсия этилмайди.

Бўзноч, ўлмасўт (бессмертник песчаньш). Гулидан тайёрланган қайнатма ва дамламалар ўт, ошқозон ва ошқозон ости бези ширасини кучайтиради, холатхолестерин коэффициентини кўпайтиради. Шу билан бирга ошқозоннинг эвакуатор ф"аолиятини кучайтиради, ичак қисқаришларини камайтиради. Бўзноч бактериоцид таъсирга эга.

Фламин. Улмасўт қуруқ экстракти бўлиб, ўзида флавонлар тутади, ўт пуфаги ва ўт йўлларининг сурункали яллиғланишларида тавсия этилади. Кунига 3 маҳал овқатланишдан олдин 0,05 г дан сув билан ичилади. Даволаш 2—3 ҳафта давом этади.

Маккажўхори попуги. Ут ва сийдик ҳайдовчи дори сифатида ишлатилади. Холецистит, холангит, гепатит ва айниқса ўт тутилиб қолишида ишлатилади. Дори ўт ҳосил бўлишини кучайтиради, ёпишқоқлигини камайтиради, протромбин миқдорини кўпайтириб, қоннинг ивишини тезлаштиради.

Суюқ спиртли экстракт ҳолида 30—40 томчидан ёки дамлама (10—20 г 200 мл га) ҳолида ош қошиқлаб кунига 3—4 маҳал 1 ой давомида тавсия этилади.

Холосас. Наъматак ва қанднинг қуюқлаштирилган сувли экстрактидир. 1 ош қошиқдан кунига 3 маҳал қабул қилинади. Ишлаб чиқарилаётган ўтнинг умумий миқдорини ва ундаги ўт кислотасини кўпайтиради, Ут суюқлигини йчакка туШишини кучайтирувчй Дбрилар (хологога).

Утнинг ўн икки бармоқ ичакка келиб тушишини кўпайтирувчи дорилар холекинетиклар ва холеспазмолитиклар гуруҳига бўлинади. Биринчи гуруҳ дорилари ўт пуфаги тонусини ва унинг ҳаракат фаолиятини кучайтиради, умумий ўт йўли тонусини (таранглигини) ка* майтиради. Иккинчилари эса ўт пуфагига сезиларлй таъсир қилмайди, ўт тизилмаси сфинктерларига ва жигардан ташқари ўт йўлларига бўшаштирувчи таъсир кўрсатади.

Холекинетиклар ичида энг кўп магний сульфат ишлатилади. Ут ҳайдовчи таъсири ўн икки бармоқ ичак деворидаги асаб охирларига таъсир қилишидан келиб чиқади.

Холеспазмолитик моддалар ўт йўллари қисқаришини сусайтиради. Оғриқ қолдирувчи дорилар билан бирга ўт пуфаги санчиқларида ишлатилади. Бошқа дорилар билан биргаликда ўт пуфаги дискинезиясида, ўт тошларида, сурункали холецистит, холангитларда қўлланилади. Холеспазмолитик сифатида атропин, платифиллин, папаверин, зуфиллин, нитроглицеринлар ишлатилади.

Сафрони суюлтирувчи дориларга адурсол ва хенофальк, ўт кислоталарини модификациялаш йўли билан олинган. Бу дорилар сафро таркибидаги холестериннинг кристалланишига қаршилик қилиб, унинг чўкишига тўсқинлик қилади ва эриб кетишига сабаб бўлади. Булар антибактериал дорилар билан бирга бер.илади, чунки антибактериал дорилар ўт пуфаги ва йўлларидаги яллиғланишни камайтиради. Бу эса сафро таркибидаги холестериннинг кристалланиш жараёнини тўхтатади ва сафронинг минерал таркибини бузади.

Хенофальк (хендол). Сафро (ўт) суюқлитидан махсус йўл билан тайёрланади. Бу дори ўз таркибида хенодезоксихол кислотасини тутганлиги туфайли жигар фаолиятини, айниқса холестеринни чиқариш функциясини, сафро (ўт) таркибида компонентларининг парчаланишини кучайтириш ҳисобига яхшилайди.

Хенолфальк кунига 20 мг/кг 3 маҳал, овқатдан кейин ичилса ўт таркибида холестерин сақловчи 0,5—1,0 см катталикдаги конкрементларни 1 ой ичида парчалайди.

Салбий таъсири. Ошқозон ичак тизилмаси шиллиқ пардасиии қитиқлайди, беморларда эрозив гастродуоденит ва энтероколит белгиларини юзага чиқаради.

Адурсал (десколит). йчилгандан кейин махсус ингичка ичак флораси таъсирида 7кетолитохол кислотасига, бу эса ўз навбатида гепатоцитларда хенодезоксихол кислотасига ўтади. Таъсир механизми хенофалькникига ўхшайди. Згидрооксиз3метил глутарилСоАредуктаза ферменти активлигини сусайтириш йўли билан холестериннинг умумий миқдорини камайтириши ҳам мумкин. Хенофалькка нисбатан 2 марта кам миқдорда тавсия этилади.

17.6.2. Гепатопротекторлар

Бу моддалар таъсир механизмидан қатъи назар жигарнинг синтетик заҳарсизлантирувчи ҳамда турли биомаҳсулотларини чиқариб ташловчи вазифасини кучайтиради. Буларга витаминлар, нуклеин кислотаси синтезини яхшиловчи моддалар (аспаркам, калий оротат, метилурацил, рибоксин), табиий детоксикантлар (цитруллин, аспаргин, глутамин), митохондрий нафаси метоболитлари (цитохром, натрий сукцинат, олма кислотаси, аминолон), аллергенлардан тозаланган ҳайвон жигаридан тайёрланадиган экстрактив моддалар (витогепат ва ўсимлик шарбатлари)ни ҳам киритиш мумкин.

Гепатоцитлар фаоллигини ва жигарнинг морфологик тузилишини яхшиловчи гепатопротекторларга зиксорин, катерген, силибор ва тритерпенлар, дипсакозид киради.

Зиксорин. Микросомал оксидланишда иштирок этувчи субстратлар компонентлари синтезини кучайтириш дорининг асосий фармакодинамик самараси асосини ташкил қилади. Дорининг бу самараси қабул қилиш бошлангач 5 суткадан кейин тўлиқ намоён бўлади.

Фармакокинетикаси. Дори ошқозоничак тизилмасида яхши сўрилади. 96% қон зардоби оқсиллари билан бирикади. 0,1 г дори қабул қшшнгандан кейин унинг фармакокинетик кўрсаткичлари ўрта ҳисобда қуйидагиларни ташкил қилади: $T^{1}/2$ альфа = 1,25 соат, $T'/_2$ бета =17,2 соат, t_{max} ==2,1 соат, V_c =269 л/кг.

Ишлатилиши. Сариқлик белгиси билан кечаётган ўткир гепатитларда, Жильбер типидаги гипербилирубинемия («озод билирубин» кўпайган)да, чақалоқлар сариқлик касаллигида ҳамда бу синдромнинг олдини олиш учун, алкогол биотрансформациясини кучайтириш учун, дорилар ва эндоген стероидлар метаболизмини тезлаштириш учун қўлланилади.

Ишлатиш тартиби клиник шароитдан келиб чиқиб аниқланади. Масалан, Жильбер касаллигида ёки холеграфияга тайёрлаш учун дори ҳафтасига бир марта 1 капсуладан 10 кг тана оғирлиги ҳисобидан юборилади. Уртача оғирликда кечаётган паренхиматоз сариқликда эса бир капсуладан суткасига берилади. Оғриқ борлигида (ўткир гепатитлар, холангит, ўткир заҳарланишларда) кунига 1,5—2 капсуладан 10 кг оғирлиги ҳисобига юборилади. Сурункали деструктив ўзгаришлар билан кечаётган жигар касалликларида дори '/2 капсула 10 кг тана оғирлигига ҳисоб қилиб берилади, катта миқдорларда эса дори жигарда бу ўзгаришларни кучайтириб юбориши мумкин.

Салбий таъсири. Бирга ишлатилаётган дорилар клиренси, биотрансформацияси, тезлашганлиги сабабли бу дориларнинг самарадорлиги камаяди. Зиксорин узоқ ишлатилганда, айниқса қари беморларда витамин Дз биотрансформацияси кучайиши ҳисобига остеопороз кузатилади. Зарда пайдо бўлиши мумкин, баъзан аллергия ҳам келиб чиқиши мумкин.

Катерген — флавоноидларнинг ярим синтез маҳсулоти ҳисобланади. Ошқозоничак тизилмасидан яхши сўрилади.

Фармакокинетикаси. 500 мг бир марта қабул қилингач қон зардобидаги энг юқори миқдори 1—4 соатдан кейин кузатилади. Юборилган миқдорнвнг 70—80 фоизи биринчи сутка давомида сийдик орқали ажралади. Экскреция 9—11 соатдан кейин бошланади.

Фармакодинамикаси. Дори жигар тўқимасида актив радикалларни бириктиради, гепатоцитлар, лизосомалар мембранасини мустаҳкамлайди; гепатоцитларни ёғли дегенерациядан сақлайди ва унинг қайта сўрилишини таъминлайди; Купер ҳужайраси ва гепатоцитлар регенерациясини кучайтиради; простагландин ва коллаген синтезини ингибиция қилади. Жигарнинг микросомал оксидланиш жараёнини сусайтиради.

Ишлатилиши. Овқатланиш бузилишидан келиб чиқ қан, алкоголдан, заҳарланишдан, эндокринопатик ёғли гепатозларда, фиброз ва циррозларда, гепатомегалияда ишлатилади.

Миқдорлаш меъёри сутка давомида 2 капсуладан 8 капсулагача бўлиб, катталашган жигар кичрайиши билан миқдори камайтирнлади. Секинлик билан ҳар 3—7 кунда бир капсуладан камайтирилади. 1—2 соатдан кейин дорини чиқариш кучаяди, 80 фоиз дори метаболитлар кўринишида чиқарилади.

Салбий таъсири. Кучли сариқликда холестазни кучайтириши мумкин, баъзан гемолитик анемия кузатилади. Бошқа дорилар биотрансформациясини кўп ўзгартирмайди.

Легалон (силибинин)—темиртикан (растропша) ўсимлиги уруғи флавоноидлари йиғиндисидан иборат.

Фармакокинетикаси. Тез сўрилади ва сафро суюқлиги билан ажралади. Энг юқори ажралиш муддати 1—2 соатга тўғри келади, 80 фоизи метаболитлар кўринишида чиқиб кетади.

Фармакодинамикаси. Бўш радикалларни бириктиради; мсмбраналарни мустаҳкамлайди; ёғлари пероксидли оксидланишни сусайтиради; РНК оқсили синтезини кучайтиради.

Ишлатилиши. Жигарнинг сурункали ва ўткир яллиғланиш белгилари (яллиғланиш, холестаз)да ишлатилади. Секинлик билан ривожланаётган жигар касалликларида кўп йиллаб ишлатилади. 35—70 мг дан кунига 3—4 марта бир неча ой давомида берилади.

Салбий таъсирлари. Баъзан ич қотиши кузатилади. Бирга ишлатилаётган дорилар биотрансформациясига таъсир қилмайди.

Силибор. Флавонлар йиғивдисидан ташкил топган ўсимлик дорисидир. Юқорида қайд этилган жигар касалликларида ишлатилади. Даволаш 1—2 дан 3—6 ойгача давом этади. Дори 0,04—0,08 г дан, кунига 3 маҳал ичишга буюрилади. Зарурати бўлса, даволашни 1 — 2 ойдан такрорлаш мумкин.

Эссенциал. Эссенциал фосфолипид, холинфосфат кислотасининг диглицерид эфиридан, тўйинмаган мойлар (айниқса линолен), пиридоксин гидрохлорид, цианокобаламин, никотинамид, натрий пантотенат, рибофлавинлар йиғиндисидан иборат.

Фармакодинамикаси. Эссенциал таркибидаги фосфолипидлар митохондрийлар регенерациясини кучайтиради, тўқима мембраналариншг ўтказувчанлигини ошириб, гепатоцитларда ёғни камайтиради, жигарда ёғ ва оқсил алмашинувини яхшилайди. Жигарнинг захарларни парчаловчи фаолиятини кучайтиради. Жигарда қон айланишини яхшилайди.

Эссенциал сурункали гепатитларда, жигар циррозида, алкоголизмда ва қандли диабет касаллигида ҳамда жигарникг жароҳатларида 3—6 капсуладан (1—2капсуладан 3 маҳал) 30—45 кун давомида ичиш учун тавсия қилинади. Оғир ҳолларда эса 10—20 мл дан 250—500 мл глюкозанинг 5 фоизли эритмасида венага томчилаб борилади ҳамда ичишга юқоридаги миқдорларда тавсия этилади.

Дори, одатда, беморлар томонидан яхши қабул қилинади. Аммо баъзи беморларда ич кетиш ва СОЭнинг тезлашиши каби салбий таъсирлар ҳам кузатилиши мумкин.

ЛИВ52. Бир қанча ўсимликларнинг шира ва қайнатмаларидан тайёрланган дори. Юқумли ва токсик гепатитларда, сурункали гепатитларда ва жигар фаолиятини яхшилаш учун ишлатилади. Дори, шунингдек, иштаҳани оширади, овқат ҳазм бўлишини яхшилайди ва ичаклардан ел чиқишини таъминлайди.

Катталарга 2—3 донадан, болаларга эса 1—2 доиадан кунига 3 маҳал ичиш учун тавсия этилади.

XVIII боб. МЕТАБОЛИЗМГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИҚ ВА ФАРМАКОЛОГИҚ ТАВСИФИ

Витаминлар — организмда кечаётган биокимёвий ва бошқарув жараёнларида иштирок этувчи турли кимёвий тузилишга эга бўлган экзоген моддалардир. Кўпгина витаминлар коферментлар таркибига киради ва апоферментлар билан бирикади ва турли

ферментлар ҳосил қилиб, модда алмашинувида иштирок этади. Баъзилари (масалан Dвитамини) гормонларга ўхшайди. Витаминлар сақловчи ўсимликлар экстракти, синтетик дори шакллари ёки уларнинг кофакторлари ишлатилади.

Витамин дорилари ўрин босувчи даволашда ёки организмда витамин етишмаслигидан келиб чиққан ҳолатларда метаболизмни коррекция қилиш мақсадида ишлатилади.

Витамин етишмовчилигининг сабаблари:

1. Организмга витаминлар ёки оқсилларнинг етарли тушмаслиги.
2. К, Вгуруҳидаги витаминларни ишлаб чиқарадиган ичак флорасининг етишмаслиги.
3. Ичакка сафро суюқлигини тушмай қолиши (механик тўсиқ, ўт йўллари битиб қолиши, холестатик гепатит), мойда эрийдиган А, К, Е ва Д витаминлари сўрилишининг бузилиши.
4. Витаминларнинг ичакда« сўрилиши бузилиши (яралинекротик энтероколит, кам сўрилиш синдроми).
5. Жигар ва буйрак касалликларида витаминларнинг фаол метаболитларининг кам ҳосил бўлиши.
6. Витамин алмашинувининг ирсий бузилишлари.
7. Витаминларга организм эҳтиёжининг ортиши (юқумли касалликлар, асфиксия, балоғатга етиш даври, ҳомиладорлик, эмизиш даври ва бошқалар).

Витамин дорилари:

1. Мойда (А, Д, Е, К) эрийдиган,
2. Сувда (С, Р, В, B_2, B_3, B_5, B_6, $B_{,2}$, С ва бошқалар) эрийдиган турларга бўлинади.

18.1. МОЙДА ЭРИЙДИГАН ВИТАМИНЛАР

Авитамин (аксерофтол). Бу гуруҳ (ретиноид)ларга:

1) рстинол ва А! витамини, 3дегидроретинол *(A_1* ва б.);

2) ретиналь;

3) ретинол кислотаси киради. Фармакодинамикаси. Аъзоларда махсус цитозин қу

рилмалари бор, булар ретинолни сақлаш ва уни боғлаб олувчи махсус оқсил билан боғлайди. Ҳосил бўлган комплекс ядрога киради ва генлар депрессиясини юзага келтиради, шу йўл билан оқсил (фермент) синтезини ёки тўқималар компонентлари ҳосил бўлишини бошқаради.

Организмда ҳар бир ретиноид ўз вазифасини бажаради. Масалан, ретинол тўқималар такомиллашувини, ўсишини ва кўпайиш жараёнини бошқаради.

Ретинол кислота — эпителийнинг такомиллашувига, кальцитркол учун сезувчи қурилмаларни фаоллайди; ретинол эса кўз тўрсимон пардасининг нормал фаоллиги учун зарур.

Фармакологик таъсирлари.

1) мукополисахаридлар (хондроитин, сульфат кислота ва сульфогликанлар) бириктирувчи тўқима, тоғайлар, суяк, гиалурон кислота — ҳужайралараро асосий мод. да; гепарин таркибига кирувчи фосфоаденозин фосфосульфатни фаолловчи ферментлар синтезини яхшилайди.

2) мушак оқсилини яхшиловчи; ДНК таркибига фосфатлар ва тимидиннинг киришини; РНК таркибига пролин, уридин киришини, липолизни фалажлайдиган $A_ь$ A_2, В ва С сомотидинлар синтезини яхшилайди:

3) қон гликопротеидлари ($а_г$макроглобулинлар); митохондрий ва лизосомалар таркибига кирувчи гликопротеинлар таркибига кирувчи полипептидларнинг гликозидланишини фаоллаштиради.

4) жинсий гормонлар, интерферон, Аиммуноглобулин, лизоцимлар синтезини яхшилайди.

5) эпителий тўқимасининг муддатидан олдин кератинланишини бошқарувчи ферментларини фаоллайди.

6) Dвитамини фаол метаболити — кальцитриолнинг сезувчи қурилмаларини

фаоллайди.

7) кечқурун (тунда) кўриш учун зарур родопсин синтезини фаоллайди.

Фармакокинетикаси. Овқат моддалари (тухум сариғи, сариёғ) ва дори шаклларида эфир кўринишидаги А витамини ўзлаштирилиши ошқозон ости безидан ва ингичка ичак шиллиқ пардасидан чиқувчи махсус гидролазалар иштирокида кечади. 6 ёшгача бўлган болаларда бу ферментлар кам фаолликда бўлади. Нормал сўрилиши учун овқат таркибида етарли микдорда ёғлар ва сафро суюқлиги бўлиши шарт. А витаминининг биологик ўзлаштирилиши 12% га яқин. Ичак эпителийсига TyujraH витамин пальмитин кислота эфирига айланади ва шу кўринишда қонга ўтади. Мушакдан ацетат ретинол кўрииишида сўрилади.

Қонда витамин А махсус оқсил билан бирикади (жигарда синтез бўладиган оқсил). Қон оқсили билан боғланмаган витамин А заҳарли хисобланади. Ҳосил бўлган комплекс (витамин А+ретинолни боғловчи оқсил) транстеритш оқсили билан бирикади (буйракдан ажралиб чиқишига тўсқинлик қилувчи шакли). Тўқималарда ўзлаштнрилиши учун витамин А юқоридаги боғлардаи ажралиб чиқади. Ортиқча витамин А жигарда пальмитин кислота эфири кўринишида тўпланади. Жигардаги витамин А заҳираси 20 мкг/г тўқима ҳисобида (чақалоқларда), катталарда 270 мкг/г бўлганда заҳира етарли деб ҳисобланади.

Қондаги унинг миқдорига қараб жигардаги захира тўғрисида хулоса чиқариш мумкин: қондаги миқдори 10 мкг/дл бўлса, гиповитаминоз белгиси хисобланади. Нормал туғилган чақалоқдаги витамин А заҳираси 2— 3 ойга етади.

Витамин А жигарда фаол метаболитга, сўнгра эса нофаол метаболитга айланиб, буйраклар ва ичаклар орқали чиқиб кетади.

Ичакдан жигарга қайта сўрилиши мумкин. Чиқиб кетиши секин кечади: 26 кун давомида киритилган миқдорнинг 84% чиқиб улгуради. Қайта юборилганда тўпланиш хавфи юқорн.

Узаро таъсири. Витамин D, витамин А нинг синергисти ҳисобланади. Витамин Д билан бирга тавсия этилади. гемералопатияни даволашда рибофлавин, никотин кислота билан бирга юборилади.

Холестирамин, фаолланган кўмир сўрилишини камайтиради.

Салбий таъсирлари. Салбий таъсири витамин миқдори ошиб кетиши билан тушунтирилади. Уткир заҳарланиш талваса, фалажлик кўринишида кечади. Сурункали заҳарланганда мия ички босими ортади (бош оғриши, бош айланиши, кўнгил айниши, қайт қилиш, кўришнинг бузилиши) симптомлари билан кечади. Қон қуйилиши, гепато ва нефротоксик симптомлар кузатилади.

Асоратларни даволаш учун маннит (мия ички босимини пасайтирувчи), глюкокортикоидлар (витамин А метаболизмини тезлаштиради), Е витамини (мембраналар ўтказувчанлигини камайтирувчи) ва викасол тавсия этилади.

Тератоген хавфи кучли бўлганлиги учун ҳхшиладорликдан олдин ёки ҳомиладорлик даврида витамин А тавсия этилмайди.

Ишлатилиши.

1) Гиповитаминознинг олдини олиш. Гиповитаминозга қуйидаги симптомларига қараб (иштаҳанинг йўқолиши, ўсишдан орқада қолиш, турли касалликларга чалинувчанлик, менингизм белгилари, шиллиқ пардаларда яра пайдо бўлиши ва қондаги А витамини миқдорига) қараб ташхис қўйиш мумкин.

2) Юқумли касалликлар (С витамини билан бирга берилади).

3) Рахит (D витамини билан).

4) Псориаз, дерматитлар ва бошқа тери касалликлари.

Витамин А нинг тери касалликларини даволашда ишлатиладиган махсус дорилари: Тизагон (этретинат) ва Роекутан (изотретиноин) бўлиб, булар ретинолга нисбатан фаолроқ ҳисобланади.

D витамини. Хозирги кунда D витамини фаоллигига эга бўлган 7 та биологик моддалар (секостероид) аниқ. Булардан тиббиёт амалиётига $Д_2$ эргокальциферол ишлатилади. Ультрабинафша нурлар таъсирида кун давомида 1—2 МЕ Дз витамини

(холекальциферол) ҳосил бўлади.

Кальцидиол, калийцитрол, оксидевий номли Д витамини фаоллигига эга моддалар синтез қилинган. Балиқ мойи хам Д витамин фаоллигига эга.

Фармакодинамикаси, $Д_2$ ва $Д_3$ витаминлари фарма

кологик фаол моддадир. Организмда уларнинг буйракда ҳосил бўладиган метаболитлари 1,25 $(OH)_2$ Д; 24, 25 $(OH)_2$ Д. Д витаминининг бу метаболитлари махсус сезувчи қурилмалар орқали ҳужайра цитоплазмасига, қурилмалар бирлашиб ҳужайра ядросига киради, генларни депрессиялаб махсус кальцийни бириктирувчи оқсил синтезини фаоллайди ва иоспецифик (ишқорий фосфатаза, коллаген, кальбидинлар ва бошқалар) оқсиллар синтезини яхшилайди, яъни Д витамини оқсил алмашинуви орқали фосфоркальций алмашинувига аралашади.

Фармакологик таъсирлари

А) Д витамини таъсири остида ингичка ичак шиллик пардасида кўпаяди:

1) Кальцийни боғловчи ва кальций, магний ва фосфорни бириктирувчи, аниқланмаган махсус оқсил синтези ошади ва бу кальций, магний, фосфорнинг ичакдан

қонга сўрилишини яхшилайди.

2) Ичак бўшлиғидан кальцийни ушлаб қолувчи ишқорли фосфатаза синтезини яхшилайди.

3) Организмдаги (қондаги) ортиқча кальцийни ушлаб қолувчи калбидинлар синтезини яхшилайди.

Б) Д витамини таъсирида суякларда:

1. Суякланиш учун зарур бўлган остеокальцин, оқсил синтезини кўпайтиради.

2. Суякнинг ўсиш зонасида кальцийни қондан ушлаб қолишни таъминлайдиган ишқорий фосфатаза синтези кучаяди.

3. Фосфор — кальций тузлари тўплайдиган етилмаган коллаген синтезини яхшилайди.

4. Диафизларда эрувчан цитрат тузлари ҳосил бў лиши ҳисобига кальцийни сўриб олишни яхшилайди.

В) Д витамини таъсирида буйрак каналчалари эпителийсида:

1. Проксимал каналча бўшлиғидан кальцийнинг қайта сўрилишини таъминлайдиган оксил синтези.

2. Каналча бўшлиғидан оқсилни ушловчи ишқорий фосфатаза синтези.

3. Фосфор, карнитин, цитратлар, аминокислоталар ва натрийнигнг қайта сўрилишини таъминловчи аниқланмаган оқсил синтезини кучайтиради.

Г) Тиреотропин гормони ва интерлейкин I секрецияси кўпаяди; гаммаглобулинлар ва интерлейкин II ҳосил бўлиши камаяди; иммунитет бошқарувида ҳам иштирок этади.

фармакокинетикаси. Д витамини ингичка ичакнинг

дйстал қисмида сўрилади. Унинг биологик ўзлаштирилиши учун сафро ва ёғ катта аҳамиятга эга. Биологик ўзлаштирилиши ўртача 60—90% ни ташкил қилади.

$Д_2$ витамини дори шаклларининг сўрилиши учун ичакда сафро ва ёғнинг бўлиши шарт эмас. Қонда Д витамини альфаглобулин билан боғланган ҳолда бўлади, бу боғланиш уни жигарда парчаланишдан ва буйрак орқали чиқиб кетишидан сақлайди.

Д витамини ҳамма тўқималарга яхши киради, бироқ жигарда кўпроқ спирт ва махсус оқсил билан бириккан ҳолда сақланади, керак бўлганда жигардан қонга тушади.

$Д_2$ витамини ва кальцитриол йўлдошдан ёмон, кальцидиол эса яхши ўтади, унинг ҳомила қонидаги миқдори она қонидаги миқдорига тенг бўлади. Ҳомила буйрагида кальций триолга айланадимийўқми, аниқ эмас.

Д витамини жигарда 25гидроксилазалар таъсирида метаболизмга учраб 25гидроксихолекальциферолга (кальцидиол)га айланади. Бу унинг транспорт кўриниши бўлиб, қонда у махсус ташувчи оқсил билан бирикади. Проксимал каналчаларда альфагидрооксилазалар таъсирида дикальцидиолдан 100—1000 марта фаолроқ 1,25 дигидроксихолекальциферол (кальцитриол) ҳосил бўлади. Бу ишчи Д витамини қонда махсус глобулин билан бирикиб нишонаъзоларга етказилади. Альфатидроксилазалар

паратгормон, соматотропин гормони, С, Е, B_2 витаминлари ва бошқа моддалар билан фаолланади. 1,15дигидроксихолекальциферолдан ташқари, Д витаминининг яна қуйидаги фаол шакллари: 24, 25 $(OH)_2$Д; 25,26 $(OH)_2$; 1,24,25 $(OH)_3$Д витаминлари топилган, аммо буларнинг биологик аҳамияти ўрганилмаган.

Жигар, буйрак касалликларида Д витаминининг юқоридаги фаол шаклларининг хосил бўлиши бузилади ва Д гиповитаминозга олиб келади. Бу ҳолатларда махсус фаолликни талаб қилмайдиган Д витамини дорилари ишлатилади. 24—48 ссат давомида киритилган миқдорнинг 30% сафро иштирокида ичакка ажралиб чиқади. Ичакка тушган Д внтамини кисман қайта сўрилади. 1—2 кун давомида сийдик билан 1—2% Д витамини ажралади.

Д витаминининг ярим чиқнб кетиш вакти 18—31 кун ва кўпрок, синтетик дориларда эса бу вақт тахминан 10—12 соатга тенг.

Узаро таъсири. Д витамини ишлатилганда айни вақтда унинг терапевтик самарадорлигини таъминлайдиган

fla гйперЁйтаМйнозйинГ олдини оладиган А, ё витаминлари, аскорбин ва пантотенат кислота ҳолидаги тиамин, рибофлавин, пиридоксин, магний препаратлари киритиш тавсия этилади.

Узоқ вақт глюкокортикоидлар олаётган беморларда остеопорозни камайтириш учун кальцийтриол ишлатилади.

Тутқаноқни даволаш мақсадида узоқ вақт фенобарбитал ёки дифенин олаётган беморларга гиповитаминознинг олдини олиш учун Д витамини юбориш тавсия этилади.

Салбий таъсирлари. Д витамини катта миқдорларда юборилганда гипервитаминоз белгилари кузатилади. Бундай холатларда беморда Д витаминининг ичакдан кўп сўрилиши ва суякларнинг кальцийсизлаеиши кузатилади, бунинг натижасида қонда кальций миқдорининг кўпайиши ва юмшоқ тўқималарни, қон томирлар девори, юрак қопқоқчаларининг кальцийланиши кузатилади.

Бир вақтнинг ўзида соф ҳолдаги кислород радикаллари кўпаяди. Бу ўз навбатида ҳужайра ва ҳужайра ичидаги органеллалар ўтказувчанлигини бузади, хусусан калий ва магний транспорти бузилади, натижада юрак қисқариш фаолиятининг ёмонлашувига, микросклерозлар ва аритмия пайдо бўлишига сабаб бўлади. Лизосомал ферментлар ажралиб чиқиши кучайиши натижасида жигар ва буйраклар ҳужайраларининг фаолияти бузилади.

Д гипервитаминознинг 3 даражаси фарқ қилинади:

I. Енгил даражасида иштаҳа йўқолади, терлаш, қўзғалувчанлик, уйқу бузилиши, тана оғирлигиининг кўпайиши, Сулкович синамаси (++ +) белгилари кузатилади.

II. Уртача оғирликдаги даражасида иштаҳа йўқолиши, вақтивақти билан қайт қилиш, тана оғирлигининг камайиши, қонда кальций ва цитратлар миқдорининг ортиши, фосфор, магний миқдорининг камайиши кузатилади. Сулкович синамаси *(*\—\\—().

III. Оғир даражасида: кўп қайт қилиш, тана оғирлигининг анча камайиши, қонда кучли биокимёвий ўзгаришлар, пневмония, пиелонефрит, миокардит, панкреатит ва бошқа асоратлар қўшилади.

Даволаш:

1) Заҳарланишнинг енгил шаклида вазелин мойи (сўрилмаган Д витаминининг ичакдан сўрилишини камайтиради), Е витамини (ҳужайра мембранасини мустаҳкамлайди), А витамини (таурин ҳосил бўлишини кўпайтиради, кальцийнинг тўқималарга ўтишини камайтиради);

Фуросемид (сийдик орқали кальций ажралиб чиқишини кўпайтиради), аспаркам ёки панангин (калий, магнийни тўлдирзди).

2) Заҳарланишнинг ўртача оғирлигида юқорида санаб ўтилган дориларни иложи борича парентерал юбориш керак бўлади; верапамил (тўқималарда кальций тўпланишини сусайтиради), ксидифон (кальций ҳосил бўлишини камайтиради, ҳужайра қобиғини мустаҳкамлайди), фенобарбитал (Д витамини жигарда фаолсиз метаболитларга ўтишини тезлаштиради).

3) Заҳарланишнинг оғир даражасида юқорида айтилган дорилар ва қуйидаги дорилар фақат парентерал йўл билан юборилади: глюкокортикоидлар (кальцийнинг ичакдан

сўрилишини камайтиради), ҳужайра қобиғини мустаҳкамлайди, кальцийни ташувчи оқсил ҳосил бўлишини камайтиради, Д витаминининг жигарда фаолсиз метаболитларга ўтишини тезлаштиради, кальцийтриол (суяк сўрилишини сусайтиради), сода ва трисамин (ацидозни йўқотади).

Ишлатилиши. 1) 1 ёшгача бўлган болаларда Д гиповитаминозининг олдини олиш учун суткасига 400—500 МЕ/сут берилади. Бунда йил фаслларини ва бола қўшимча овқат олаётганлигини эътиборда тутиш зарур, акс ҳолда боланинг заҳарланиш хавфи ортади.

Асфиксиянинг оғир даражаси билан чала ёки нормал туғилган чақалокларга (буларда жигар ва буйрак фермент тизилмаси етарли фаолликка эга эмас), жигар ва буйрак касалликлари бор болаларга, бирламчи ёки иккиламчи гипопаратиреоидизмнинг олдини олиш мақсадида Д витаминининг синтетик дори шаклларини бериш тавсия этилади.

2) Д витамини даволаш мақсадида индивидуал миқдорланади, даволаш суткасига 5000 МЕ миқдордан бошланади.

Организмнинг Д витамини билан тўйинганлик даражасини (соматик ва руҳий статус билаи туғилишининг рентген текшируви) ва лаборатория кўрсаткичлари (Сулкович синамаси; қонда ишқорий фосфатаза фаоллиги; қонда кальций, фосфор, остеокальций ва Д витамини метаболитларини аниқлаш) йўли билан назорат қилинади. Д витамини билан албатта кальций дорилари ҳам берилади. Д витамини дорисини гиповитаминоз fa блиб келган сабаблардан келиб чиққан ҳолда айланади.

Д витамини даволаш мақсадида қуйидаги касалликларда: рахит; Фанкони синдромида, I ва II типдаги Д витаминига чидамли рахитда кальцийтриол ёки оксидевит; Прадер касаллигида фақат кальцитриол; суяклар синганда, остеомкелитларда, тери силида ишлатилади.

Евитамини 8 та токфероллар, Е витамини фаолликка (айниқса, альфатокоферол) эга.

Фармакодинамикаси. Е витамини гистон бўлмаган хромосомалар, протеинлари билан ўзаро таъсир қилиб, генлар экспрессиясини бошқаради, оксил ва ген синтезини бошқаради. Бундан ташқари, у тўйинмаган мой кислоталари пероксидлари билан боғланиб мойларнинг пероксидли оксидланишини сусайтиради.

1) Альфатокоферол таъсирида суякларда ва тери ости ёг қатламида коллаген синтезини; мушакларда қисқариш оқсилларини; шиллиқ қаватлар ва йўлдош оқсиллари синтезини; жигар ферментлари; креатининфосфокиназалар; вазопрессиназалар ва гонадотропин гормонлари синтезини назорат қилади.

2) Шунингдек, гемоглобин, миоглобин, цитохром (Р —450, цитохром — Средуктазалар) синтезини ҳамда Ко энзим—Q, миозин — АТФазалар, кальций АТФаза, каталазалар ва пероксидазалар синтезини назорат қилади. Е витамини гем синтезини кўпайтириб эритропоэзни фаоллайди.

3) Ҳужайра ва ҳужайра ичидаги мембраналарда ёғларни пероксидлаш йўли билан парчаланишини камайтириб — антиоксидантлик таъсирини кўрсатади.

Фармакокинетикаси. Е витамини сирка ва каҳрабо кислоталари эфири кўринишида мушакка юборилади. Тўқима ёки ичакларда гидролизлангач ўзлаштирилади.

Ингичка ичак ўрта қисмида сафро ва ёғлар, махсус транспорт механизмлари иштирокида сўрилади.

Е витамини аввал лимфага, сўнгра эса қонга сўрилади. Аввалига хиломикронлар, сўнгра эса жуда кам қалинликдаги липопротеидлар таркибида қонда айланиб юради. Альфатокоферол тўқималарга тушгач ҳужайра ичига киради.

Кўп қисми ёғ тўқимасида, жигарда, мушакларда, кўзнинг тўр^ пардасида тўпланади. Йўлдошдан альфатокоферол кам ўтади. Е витамини хинон тузилишидаги бирикмалар кўринишда метаболитларга айланади. Сафро иштирокида ичакка ажралади, у ерда қисман қонга қайта сўрилади. Токоферол кислота ва унинг гамма лйктон глЮКуройидлари кўринишида сийдик орқалй чйқарилади.

Е витамини секинлик билан ажралиб (айниқса чала туғилган чақалоқларда) чиққанлиги сабабли тўпланиб қолиш хавфи бор.

Узаро таъсири. Ностероид ва стероид яллиғланишга қарши дорилар билан Е витамини

яхши натижа бер>ади. Альфатокоферолни А, Д витаминлари ва юрак гликозидлари билан ишлатиш яхши самара беради, улардан заҳарланишни камайтиради.

Салбий таъсирлари. Гипервитаминоз қуйидагиларга боғлиқ:

1) Нейтрофиллар ва бошқа фагоцитларда мойларни соф радикалланиши бузилиши билан;

2) Нейтрофиллар, тромбоцитлар, ичак эпителийсида, жигар ва буйрак ҳужайраларида тўғридантўғри заҳарловчи таъсирига;

3) К витаминига боғлиқ бўлиб, карбоксилазалар фаоллигини сусайтириш билан.

Альфатокоферолдан заҳарланиш қуйидаги касалликлар: сепсис, некрозли энтероколит, гепатомегалия, гипербйлирубинемия (20 мг/дл дан юқори), азотемия (40 мг/дл дан юқори), тромбоцитопения (50—60 минг/ мкл дан кам), буйрак етишмовчилиги белгилари, кўз тўрсимон пардаси ва мияга қон қуйилиши, асцит белгилари кўринишида кечиши мумкин.

Ишлатилиши. Е витамини билан тўқималар тўйинишини унинг қондаги миқдорини аниқлаш (нормада 21—• 22 мкмоль/л) билан назорат қилинади. Эритроцитлар мембранасида Е витамини фаол кўринишда бўлади, шу сабабли эритроцитларни водород пероксиднинг 0,12% зритмасида гемолизланиш (нормада 10% зритроцитлар гемолизга учрайди) қобилиятини аниқлаш йўли билан альфатокоферолнинг фаол қисмини аниқлаш мумкин. Гиповитаминознинг яна бир кўрсаткичи зардобдаги альфатокоферолнинг қон плазмасидаги умумий мойларга нисбати (нормада 0,8 мг/г), кейингиси — клиник белгилар тавсифи.

Альфатокоферолнинг ишлатилиши.

1. Кислород ва темир дорилари олаётган чала туғилган чақалоқлар. Булар соф ҳолдаги кислород радикаллари ҳосил бўлишини кўпайтиради ва Е витамининг ичакдан сўрилишини камайтиради. Бундан ташқари, альфатокоферол темирнинг гемга кириши учун керак.

2. Гипербилирубинемия (билирубин метаболизмини фаоллаш учун).

3. Гемолитик (эритроцитлар мембранаси бутунлйгйни сақлаш учун) ёки"гипохром (гемоглобин синтезини фаоллаш учун) камқонликларда.

4. Склерема ва склерема (тери ости ёғ қаватида мой алмашинувини ва унинг таркибидаги коллагенни кучайтириш мақсадида).

5. Гипотрофия, миокард дистрофиясида, рахитда, миопатияларда (коллаген синтезини, қисқариш оқсиллари синтезини яхшилаш учун).

6. Бола кўрмасликда (гонадотропинлар ва йўлдоШ оқсиллари синтезини кучайтириш учун).

18.2. СУВДА ЭРИЙДИГАН ВИТАМИНЛАР

С витамини, бу бирикмаларга С] (аскорбинат кислотаси), $С_2$ (пентаоксифлаво«) киради. Улар цитрус ўсимликларида топилган. Бу витаминлар гуруҳи скорбут хасталигини йўқотади. Шунинг учун синтетик аскорбинат кислотага нисбатан табиий экстрактлари фойдалидир.

Фармакокинетикаси ва таъсир механизми. Сўрилиш оғиз бўшлиғида бошланади, лекин у суст бўлади. Фаол сўрилиш эса ингичка ичакда бошланиб, унга глюкозанинг меъёрдаги миқдорда бўлиши ёрдам беради. Пептик яра, қабзият, ич кетиши, ичакда гижжалар кўпайиши, лямблиоз витаминнинг сўрилишини бузади.

Қондаги энг юқори миқдори дори ичилгандан 4 соат кейин юзага келади, қон зардобидан лейкоцитларга ва бошқа аъзоларга ўтади. Кичик ёшли болаларда катталарга нисбатан кўп бўлади, ортиқча миқдори лейкоцитлар, мия ва тестикулаларда (заҳира кўринишида) сақ

ланади,

Танада аскорбинат кнслота дегидроаскорбат кислотага (заҳира кўриниши), дезоксиаскорбат, дикетогулон кислоталар, оксалат кислоталарига айланиб, сийдик оркали чиқарилади. Тана аскорбинат кислота дегидроаскорбинат кислота билан

оксидланишқайтарилиш тизилмасини ташкил қилиб, Н+ ионларини ташишда иштирок этади, яъни тўқималар нафас олишида иштирок этиб, ферментлар фаоллигини бошқариб туради: темир сўрилишида иштирок этиб темирнинг гемга киришида ва унинг гемда икки валентли кўринишда сақлашда, фолат ва тетрагидрофолат кислоталарининг қайтарилган кўринишида сақлаб туришда иштирок этади.

С витамин Кребс циклида глюкоза ва пироузум кис

Лбтйси МетаболизМини яхшилаб, катехоламинлар фаоллигини яхшилаб (оксидланишдан сақлаб), уларнинг син тезини кучайтиради.

Аскорбинат кислота оқсил, коллаген, тери, шиллиқ парда, тоғай, суяк, тишлар синтезини, ҳужайраларараро модда, гиалурон кислота синтезларини яхшилаб, томир девори мустаҳкамлигини, антителолар, интерферон синтезини назорат қилиб туради. Аскорбинат кислота лейкоцитлар фагоцитози учун зарурдир.

Аскорбинат кислота тўқимадан гистаминнинг ажралиб чиқишига қаршилик кўрсатиб, унинг қон зардобидаги миқдорини камайтиради. Жигарда нафас олиш ферментлари фаоллигини кўтариб, оқсил синтези ва заҳарсизлантириш фаолиятини оширади. Аскорбинат кислота катехоламинлар метаболизмини оширади, жинсий аъзолар ва стероид гормонлар синтезини, ўт кислоталарининг ҳосил бўлишини кўпайтчфади.

Организмнинг аскорбинат кислотага бўлган эҳтиёжи жисмоний ёки руҳий зўриқишларда, шамоллаш, инфекцияларда, аллергияда, ревматоид артритда, неоплазмаларда ошади.

Ишлатилиши. Гиповитаминоз, болаларни сунъий овқатлантириш, зотилжам, инфекцион ва аллергик касалликлар, камқонлик, гнпотрофик болаларда Д витаминига қўшиб берилади.

Гипервитаминоз аскорбинат кислота юқори миқдорларда узоқ вақт ишлатилганда юз беради. Қонда дигидроаскорбинат кислотаси миқдори ошиб кетади ва у билан глюкоза ўртасида ташиш учун рақобат бошланади.

Натижада қонда қанд миқдори кўпаяди. Бундан ташқари, ошқозон ости бези бетаҳужайраларининг дегрануляцияси ортади, инсулин ишлаб чиқариш камаяди. С витамини сийдик орқали жуда кўп миқдорда чиқади ва сийдик йўлларида оксалат тошлари ҳосил қилади, сийдик йўлларининг ачишишига сабаб бўлади. Ошқозоничак йўллари шиллиқ пардасининг қаттиқ қитиқланиши натижасида кўнгил айниши, қусиш, ич кетвдли кузатилади. Қайта қабул қилинганда аллергик реакциялар келтириб чиқариши мумкин. Витаминнинг ортиқча миқдори марказий асаб тизилмасининг қўзғалишига, уйқу бузилишига, гиперхолестеринемияга сабаб бўлади. Жуда юқори миқдори фагоцитознинг секинлашувига олиб келади.

С витамини. 0,025; 0,05; 0,1 таблетка ҳолида ичиш учун ва 5 фоизли 1—2 мл дан эритма ҳолида чиқарилади. Маъматак мёваларйдан тайёрланган шарбатларй ҳам ишлатилади.

Р витамини. Биофлавоноидлар, наъматак, лимон, смородина, рябина меваларидан ва чой баргидан олинган бўлиб, рутин, кварцетин, катехинлар ва гесперединлар кўринишида ишлатилади. Р витамини аскорбин кислотанинг тўқималарга ташилиши ва тўпланишини енгиллаштиради. Бундан ташқари, қон томирлар деворининг ўтказувчанлигини мустаҳкамлайди.

Биофлавоноидларнинг фармакологик хусусиятларидан яна бири оксидланишқайтарилиш жараёнларида иштирок этиши ва гиалуронидаза таъсирини тўхтатишидир.

Р витамини дорилари қон томирлар девори ўтказувчанлигининг бузилиши билан боғлиқ бўлган қон қуйилишларда (кўз тўр пардасидаги қон қуйилишларда, геморрагик диатезлар, капилляротоксикоз, нур касаллиги, септик эндокардит, бод касаллиги, гломерулонефрит, хафақон касаллиги, арахноидит, аллергик касалликлар, юқумли касалликлар: қизамиқ, скарлатина, терлама ва б. ишлатилади. Шунингдек, биофлавоноидлар антикоагулянтлар ва салицилатлар ишлатилганда, капиллярлар шикастланишининг олдини олиш ва даволашда ишлатилади. Рутин ва кварцетин 0,02 дан ичиш учун тавсия этилади.

Қатехин (чой баргидан тайёрланган Р витамини) 0,05 ва 0,1 дан таблетка ҳолида ичиш учун тавсия этилади.

Гасперидин (цитрус меваларидан олинган Р витамини) 0,05 ва 0,1 дан таблетка ҳолида ичиш тавсия этилади.

В] витамини, тиамин. Бу гуруҳнинг сунъий дориларига тиаминнинг тузли ҳосилалари бўлмиш тиамин бромид ва тиамин хлоридлар., шунингдек ВІ витаминининг кофермент шакли — кокарбоксилаза киради.

В] витамини гуруҳининг биологик фаоллиги ва таъсир доираси уларнинг танада кокарбоксилазага айланиб, унинг бир неча муҳим биологик жараёнларининг синтезида иштирок этувчи кофермент фаолиятидир.. Бу жараёнларга биринчи навбатда альфакислоталарининг (пироузум кислотаси) кислородли ва кислородсиз декарбоксилланиши, шунингдек пентоза давридаги нуклеин кислоталари, оқсил ва липидлар биосинтези учун зарур бўлган қайтарилган никотинамиддинуклеотид фосфат ва рибоза5 фосфатнинг транскетолаза ферменти ёр дамида ҳосйл бўлишидир. Пироузум кйслотасинймг декарбоксилланиши сирка кислотасининг фаол кўриниши А ацетилкоферментининг ҳосил бўлишига олиб келади, бу эса ўз навбатида оқсил, ёғ ва углеводларнинг эиергия алмашинувида иштирок этишига олиб келади.

Тиамин дорилари холинэстераза фаоллигини фалажлаб, эндоген ацетилхолин таъсирини кучайтиради ва уни парчаланишдан сақлайди. Бошқа тўртламчи азот ҳосилалари сингари у синапсларда асаб импульсларининг ўтишига таъсир кўрсатади, ганглияларни фалажловчи ва кураресимон таъсирга эга. Шу сабабли в! авитаминозида асосий белгилар асаб тизилмаси фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ белгилар (тери сезувчанлигининг ўзгариши, невритлар, фалажланиш, юрак ва ошқозоничак тизилмаси фаолиятининг бузилиши) ҳисобланади.

Фармакокинетикаси. Тиамин оғиз орқали ичилганда ингичка ичакда сўрилади. Унинг кўп қисми жигарда фосфорилланиш жараёнида моно,дива трифосфат эфирларини ҳосил қилади. Тиаминнинг қолган қисми бошқа тўқималарга тақсимланади ёки яна ичакларга тушиб, у ерда қайта сўрилади ва унинг танадаги доимий айланишини таъминлайди. Тиамин асосан буйраклар орқали ўзгармаган ва ичакларда тиаминаза ферменти таъсирида ҳосил бўлган нофаол метаболитлар кўринишида чиқиб кетади.

Тиаминнинг ичакларда сўрилишига ва ичакларда унинг бошқа маҳсулотлардан синтез қилинишида ичак микрофлорасининг таъсири катта. Бу жараён айниқса, ичак инфекцияларида ва микробларга қарши дорилар билан даволаш даврида бузилиши мумкин. Шу туфайли оғиз орқали қабул қилинадиган микробга қарши дорилар ишлатилганда тиамин дориларини тавсия этиш мақсадга мувофиқ бўлади.

Ишлатилиши. Махсус даволовчи модда сифатида тиамин дорилар.и Bj гиповитаминозини даволашда ва олдини олишда ишлатилади. Бундан ташқари, витамин в! дорилари невритлар, радикулит, невралгия, периферик фалажлар, полиартритлар, кексаларда атеросклерозни даволашда ишлатилади. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак ярасида, жигар касалликларида, қон айланишининг сурункали етишмовчилигида, тери касалликларида тиамин дорилари ижобнй натижалар беради.

Қокарбоксилазанинг фармакологик хусусияти алоқида эътиборга лойиқ. Дори кома ҳолатларида ацидозни камайтиради, аритмияларда юрак уриш меъёрини

мўътадиллаштиради, стенокардияда юрак соҳасида оғриқларни камайтиради. Кокарбоксилаза кома, прекоматоз ҳолатларда, қанд касаллиги ацидозида, юрак аритмияларида (экстрасистолия), қон айланишининг етишмовчилигида ишлатилади.

Кокарбоксилаза 50—100 мг дан мускул орасига ва венага юборилади. Тиамид бромиднинг 3 ва 6 фоизли эритмаси 1—2 мл дан тери остига, мускул орасига юборилади.

Тиамин дорилари беморлар томонидан яхши ўзлаштирилади. Лекин унинг эритмалари рН кам бўлганлиги учун тери остига ва мускул орасига юборилганда кучли оғриққа сабаб бўлади. Тиаминни пиридоксин ва цианокобаламин билан биргаликда ишлатиш тавсия этилмайди, чунки бундай ҳолатда тиаминнинг аллергик хусусияти ошиб кетади.

Тўқималарда тиамин миқдорининг ортиб кетиши қон босимининг кўтарилишига,

мушаклар қисқаришининг бузилишига, нафас бузилишига ва синаптоплегияга сабаб бўлиши мумкин. Бундай ҳолатларда прозерин ва кальций дорилари тавсия этилади.

B_2 витамини (рибофлавин) амалиётда рибофлавин B_2 витаминидан ташқари, унинг икки кофермент шакли: ррибофлавин мононуклеотид ва флавинат ҳам ишлатилади.

Текширишлар натижасига кўра, рибофлавиннинг ўзи фармакодинамик фаолликка эга эмас. Фақат биотрансформацияланиш жараёнидан сўнг рибофлавйн кофермент шаклига ўтгандан кейингина водородни ташиш йўли билан тўқималар нафас олишидаги оксидланишқайтарилиш хусусиятини намоён қилади. Рибофлавинларни биотрансформацияловчи ферментларнинг етишмовчилиги кўпгина эндоген B_2 гиповитаминозига сабаб бўлади. Бунда иштаҳа ва тана оғирлиги камаяди, бош оғриғи кузатилади, парестезия, тери қичишиши, қалтираш, кўзларда санчиқ, шабкўрлик, оғиз бурчакларининг яраланиши, конъюнктивит, блефарит, кўз гавҳарининг хиралашиши, жигар ва ичак фаолиятининг бузилиши каби белгилар кузатилади.

Рибофлавин мононуклеотид ёки флавинат организмда оқсил компонентлари билан бирикиб, 50 га яқин ҳар хил ферментлар ҳосил қилади. Флавин фермеитлари углевод алмашинувини бошқариш хусусиятига эга, оқсиллар синтезида иштирок этади, ёғларнинг ўзлаштирилншида қатнашади,

Флавин ферментлари кўришни, ранг ажратиш фаолиятини таъминлашда иштирок этади.

Фармакокинетикаси. Рибофлавин ичакларда сўрилади ва унинг кўп қисми ичак деворида, жигар ҳужайраларида, қон ва тананинг бошқа тўқималарида фосфорилланишга учрайди. Бунда аввал рибофлавин5монофосфат (бу жараён нотурғун хусусиятга эга) ҳосил бўлади, кейинчалик эса флавинадениндинуклеотид ҳосил бўлади. Эркин рибофлавин танадан сийдик оркали тезда чиқиб кетади.

Ишлатилиши. Амалиётда рибофлавин фақат ички (эндоген) гипо ва авитаминозни даволашда ва олдини олишдагина эмас, балки флавин ферментлари фаоллигининг камайиши билан боғлиқ бўлган касалликларми даволашда ҳам ишлатилади. Боткин касаллигида, жигар циррозида, шунингдек қон айланиш етишмовчилиги билан боғлиқ бўлган жигар фаолиятининг етишмовчиликларида, миокардиодистрофияда, юқумли касалликларда ишлатилади.

Рибофлавин дорилари тери ва кўз касалликларини даволашда кенг қўлланилади. Бундан ташқари, улар овқатланиш бузилганда умумий таъсир кўрсатади, антибиотиклар ва сульфаниламид дорилари узоқ вақт ишлатилганда бирга қўшиб қўлланилади.

Рибофлавин 0,002; 0,005; 0,01 г дан таблетка ҳолида ичиш учун ва 0,01 фоизли эритмаси кўзга томизиш учун ишлатилади.

Флавинатнинг 0,002 г ли ампуладаги кукунини бевосита юбориш олдидан ош тузининг изотоник эритмасида эритилиб, мускул орасига ва конъюнктива остига юборилади.

B_6 витамини (пиридоксин) дорилари. Пиридин ҳосилаларидан бир қанчаси B_6 витамини фаоллигига эга, улардан дори модда сифатида пиридоксин гидрохлорид, пиридоксальфосфат ва пиридитол кўринишида ишлатилади.

^Улар танада бирбирига айланиши мумкин, лекин қайта ўзгармайдиган пиридоксал кислота ҳолида, сийдик билан танадан чиқиб кетади. Улар ичак флораси томонидан синтез қилинади.

Гиповитаминоз ҳолати ичак микрофлорасининг ўси>ши бузилганда, яъни бола сунъий овқатлантирилганда юз бериши мумкин. Ҳомиладор аёл танасида пиридоксиннинг камайиши эрта токсикоз сабабларидан бири деб ҳисобланади. Бу ҳолат боланинг она қорнида ва туғилишдан кейинги ривожланишига салбий таъсир кўрсатади.

Пиридоксин ва пиридоксал фосфатнинг биофаоллик роли танада оқсил алмашинувига фаол бошқарувчи таъсиридир. Айнан пиридоксальфосфат кўпгина аминокислоталарни декарбоксилловчи ва қайта аминловчи ферментлари — триптофан, метионин, серин, тирозин, глутамин ва бошқа аминокислоталар алмашинувида ҳамда гистамин алмашинувида муҳим аҳамиятга эга. Ёғ алмашинувига ижобий таъсир кўрсатиб, атеросклерозда холестерин ва липидлар миқдорини камайтиради. Пиридоксал ферментлари углеводлар алмашинуви

жараёнида иштирок этиб, жигарда гликоген миқдорини кўпайтиради. Пиридоксил фосфатнинг пиридоксиндан афзаллиги шундаки, у тез натижа беради.

Ишлатилиши. Пиридоксин гидрохлорид ва пиридоксальфосфат ҳомиладорлик токсикозида, атеросклерозда, жигар касаллигида, дерматология амалиётида — псориаз, экзема, нейродермитларни даволашда ишлатилади. Пиридоксальфосфат сидеробласт ва ирсий сидероахрестик камқонликда, порфириянинг тери ва буйрак кўринишларида, ювенил қон кетишда, вестибулосенсор бузилишларда ишлатилади.

Иккала дори ҳам сил касалликларини даволашда тубазид ва бошқа дорилардан заҳарланишнинг олдини олиш мақсадида бирга қўшиб ишлатилади.

Пиридоксин гидрохлорид ва пиридоксал фосфатлардан фарқли равишда пиридитол витаминлик хусусиятига эга эмас, у кучли психофармакологик таъсирга эга, унинг бу таъсири марказий асаб тизилмасининг метаболитик жараёнларига ижобий таъсири билан тушунтирилади.

Пиридитол кексалардаги руҳий ўзгаришларда: церебрал атеросклерозларда, инволюцион депрессияда қўлланилади. Дори, шунингдек, посттравматик энцефалопатияда, паркинсонизмда, тутқаноқда, невроз ва невралгияда, сурункали алкоголизмни даволашда ишлатилади.

Педиатрия амалиётида пиридитол марказий асаб тизилмасининг органик касалликларида ишлатилади. Дори кам заҳарли бирикма бўлиб, танада фаоллигини йўқотиб, сийдик орқали чиқиб кетади. Пиридоксиц гидрохлорид 0,002; 0,005; 0,01 дан таблетка ҳолида ичиш учун, 1 ва 5 фоизли эритмаси 1 ва 2 мл тери остига, мускул орасига ва венага юбориш учун тавсия этилади.

Пиридоксальфосфат 0,01 ва 0,02 г, пиридитол 0,05; S59

0,1; 0,2 г дантаблетка ҳолида ичиш учун тавсия этилади.

Салбий таъсирларидан аллергия, тери тошмалари ва қичишишлар учрайди. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яраларида, кучли заҳарланишда, жигар касалликларида эхтиёт бўлиб ишлатиш керак. B_{12} витамини билан бирга битта шприцда юбориб бўлмайди.

B_3 витамини. Фармакодинамикаси. Витамин B_3 (РРвитамин, никотин кислотаси) никотинамидадениннуклеотид (НАД) ва никотинамидадениндинуклеотид фосфат (НАДФ) таркибига кирувчи дегидрогеназалар коферменти бўлиб, тўқималар нафас олишида ва метаболитик жараёнларда қатнашади.

Фармакологик таъсирлари:

1) тўқималар нафас олишида иштирок этади; оқсил, мой синтезида ва коллагеннинг парчаланишида иштирок этади.

2) родопсин синтезида иштирок этувчи ретинолнинг транскўринишини цискўринишга ўтишини таъминлайди.

3) фибрИнолитйк тизилмани фаоллайди, тромбоцитлар ёпишқоқлигини (тромбоксан А2 ҳосил бўлишини камайтириш ҳисобига) камайтиради.

4) гистамин ажралиши ва кинин тизилмасини фаоллайди.

5) жуда кам қалинликдаги липопротеидлар синтезини камайтиради ва кўп қалинликдаги липопротеидларга холестерин ўтишини кўпайтиради.

Фармакокинетикаси. B_3 витамини ва унинг амиди (никотинамид) парентерал ва ичишга берилади. Улар ошқозон ва ўн икки бармоқ ичакларда яхши сўрилади. ОшқозоничаК тизилмаси касалликларида витамиени қонга ташиб ўтиш (транспортировка) бузилиши мумкин.

Биотрансформация жигарда кечади, бунинг натижасида қуйидаги: Nметилникотинамид, метилпиридонкарбоксамидлар, глюкурон кислота эфири ва глицин билан комплекслар ҳосил бўлади. Никотин кислота сийдик билан ўзгармаган кўринишда чиқарилади.

Витамин B_2 ва Ве иштирокида жигарда ва эритроцитларда триптофан аминокислотадан синтез бўлиши мумкин.

Узаро таъсири. Никотин кислотани қон томирларини кенгайтирувчи ва фибринолитик моддалар билан бирга ишлатиш самарали ҳисобланади.

Бундай тайёр дори шакллари (никошпан, никоверин, нигоксин, ксантинол, никотинат) мавжуд. B_3 витамини гиполипидемик дорилар билан синергист ҳисобланади.

Бироқ B_3 витаминини битта шприцда бошқа дорилар билан юбориб бўлмайди, чунки кислотали муҳитда фармацевтик ўзаро таъсири кузатилади. Холестирамин, холестиполлар билан бирга ичилганда уларнинг йчакдан сўрилиши камаяди, шу сабабли уларни қабул қилиш орасидаги вақт 1,5—2 соатни ташкил қилиши керак. Этанолнинг жигарга салбий таъсири кучаяди, қандни камайтирувчи дорилар самарасини камайтиради.

Салбий таъсирлари. Қон босимининг тушиб кетиши, бош айланиши, терининг қизариши, тошмалар тошиши, тери қичиши, сийдик ажралишида ачишиш каби салбий таъсирлари гистамин ва кинин тизилмасининг фаоллашуви билан тушунтирилади.

Гипервитаминозда ич кетиши, иштаҳа йўқолиши, қайт қилиш, қанд кўпайиши, гиперурикемия, ошқозон шиллиқ пардасининг яраланиши, жигар фаолиятининг бузилилиши, юрак ритмининг бузилиши билан кечиши мумкин.

Ишлатилиши. Унинг Nметилникотинамид сийдикдаги креатиннинг миқдорига нисбати гиповитаминозни аниқлашга ёрдам беради. Нормада 0,5 г Nметилникотинамид 1,0 креатинга нисбатда ва ундан ортиқ бўлади.

1. Пеллагрода (марказий асаб иши бузилиши белгилари: ялқовлик, чумоли юриши каби сезгилар, бўшашиш, иштаҳа йўқолиши, қалтираш, невроз, фикрлашнинг сусайиши, тутқаноқ хуружлари; ич кетиши ёки атоник ич қотиши, ичакда ел тўпланиши, қайт қилиш; дерматит, глоссит, отит ёки ярали стоматит симптомлари билан кечадиган симптомокомплекс) ишлатилади.

2. Атеросклерозда (жуда катта миқдорларда суткасига 3—9 г) юборилади.

3. Зндоартериит. Рейно касаллиги, мигрень, сафро ва сийдик йўллари санчиғида.

4. Тромбозларда.

5. Хартнуп касаллиги (триптофан аминокислотасининг сўрилиши ва тўкималарга кириши бузилиши билан кечадиган ирсий касаллик). Бунда триптофандан никотин кислота ҳосил бўлиши бузилади.

B_5 витамини

Фармакодинамикаси (пантотенат кислота) коэнзим А таркибига киради. ҚоэнзимА ацетат ва бошқа ацил гуруҳлар транспортини назорат қилади, бу гуруҳлар сафро кислоталари, фосфолипидлар, холестерин, стероидлар, ацетилхолин синтези учун зарур.

Фармакологик таъсирлари:

1) EF ва бошқа моддалар алмашинувида қатнашади,

2) Ҳужайра қобиғининг нормал тузилишини назорат қилади.

3) Холинергик қурилмаларда нормал импульс ўтишида қатнашади.

4) Глюкокортикоидлар, жинсий гормонлар ва минералкортикоидлар синтезини тартибга солади.

Фармакокинетикаси. Дори мушакка юборилади ёки ичишга берилади. Яхши сўрилади ва тўқималарга яхши тарқалади, айниқса жигар, буйрак усти безларида, юракда ва буйракларда кўп тўпланади. Биотрансформацияга учрамайди. Бироқ B_5 витамини, B_6 витамини иштирокида жигарда пантотенат кислотаси ва бетааланиндан синтез бўлиши мумкин. Узгармаган ҳолда буйраклар (70%) ва жигар (30%) орқали чицарилади.

Узаро таъсири. Пантотенат кислота ичак ва сийдик пуфаги тонуси сусайганда прозерин ва кальций препаратлари билан яхши самара беради, худди шунингдек улар яллиғланишга ва аллергияга қарши дорилар билан яхши натижа беради.

Салбий таъсирлари. Кўнгил айниши, қайт қилиш, зарда бўлиши ҳам кузатилади.

Ишлатилиши. Гиповитаминоз борлигини аниқлаш учун BS витамини қон плазмасидаги миқдорини аниқлаш (чақалоқларда нормада 40,5—63,0 нмоль/л; 1—2 ёшли болаларда — 18 нмоль/л; 2 ёшдан катта бўлган болаларда 12,1 —14,1 нмоль/л, B_5 витамини етишмовчилиги кам кузатилади).

B_5 витамини жигарнинг ёғли дистрофиясида, апатияда, камқувватликда, нервмушак ўтказувчанлиги бузилганда, полиневрит, фалажликларда, силлиқ мушак тонуси сусайганда даволаш мақсадида ишлатилади. Цианокобаламин. B_{12} витамини гуруҳидан циаиокобаламин

ва витамин $B_{,2}$ кофермент шакли, табиий метаболитлари, оксикобаламин ишлатилади.

Цианокобаламин дорилари танада биологик фаол метаболитлар ролини ўйнаб, унинг ўсиши ва ривожланиши, эритроцитларнинг етилиши ва мўътадил қон хосил бўлишини таъминлайди. Улар оқсил, углевод, липидлар алмашинувида ҳаракатчан (лабил) метил гуруҳлари биосинтезида (холин, метионин, креатинин, нуклеин кислоталари) иштирок этади, эритроцитларда сульфгидрил гуруҳларини ушлаб турувчи бирикмаларнинг тўпланишига олиб келади, жигар ва асаб тизилмаси фаолиятига ижобий таъсир этади, қон ивиш жараёнини фаоллаштиради, атеросклерозда қондаги холео терин миқдорини камайтиради, лецитинхолестерин кўрсаткичини оширади. Цианокобаламинга нисбатан оксикобаламин танада тезкор фаол кофермент шаклига ўтади, оқсиллар билан мустаҳкам бирикма ҳосил қилгани учун танада узоқроқ сақланади ва сийдик орқали секин чиқиб кетади.

Қобаламин B_{t2} витаминининг тайёр кофермент шакли бўлиб, цианокобаламиндан жигар хужайраларида узоқ ушланиб қолиши ва кучли анаболик таъсири борлиги билан фарқ қилади. Гематоэнцефалик тўсиқдан яхши ўтиб, бош мия тўқималарида модда алмашинувини яхшилайди, ақлан заиф ривожланган болаларга яхши таъсир кўрсатади.

Ишлатилиши. Цианокобаламин дорилари камқонликка қарши самарали дорилар ҳисобланади. Улар АддисонБирмер ва бошқа қатор камконликларда ишлатилади.

Бундан ташқари, бу дорилар нурланиш касаллигида, чала туғилган болалар яхши ривожланмаганда ва бирламчи ёки иккиламчи гипотрофияси бор болаларда, анорексияда, жигар касалликларида (Боткин касаллигида, гепатитларда, цирроз), полиневритларда, рарикулитларда, баъзи тери касалликларида, алкоголизмни даволашда, диабетик нейропатияда, фуникуляр миелозда тавсия этилади.

Цианокобаламинни 0,003; 0,01; 0,02; 0,05 фоизли эритмалари 1 мл дан тери остига, мускул орасига ва венага юбориш учун тавсия этилади.

Оксикобаламин 0,01; 0,05; 0,1 фоизли эритма холида 1 мл дан парентерал йўл билан киритиш учун тавсия этилади.

Қобаламид 0,1; 0,5 ва 1 мг дан таблетка ҳолида ичиш учун тавсия этилади.

Салбий таъсирлари. Цианокобаламин дорилари, одатда, беморлар томонидан яхши қабул қилинади, сезувчанлик ошганда беморларда аллергик реакциялар, асабийлашиш ва тахикардия кузатилиши мумкин.

Пангамат кислотаси дорилари. Амалиётда пангамат кислотасининг иккита дориси ишлатилади: кальцин пангамат (Bis витамини) ва кимёвий тузилиши жиҳатидан шу гуруҳга ўхшаш бўлган — дипрамоний.

Кальций пангамат. Глюкон кислотаси зфирининг кальцийли тузи ва диметилглицин билан кальций глюконат ва кальций хлорид аралашмасидир.

Қальций пангамат липидлар алмашинувида креатининфосфат миқдорини оширади ва мускулларда, жигарда гликогенни кўпайтиради. У тананинг ҳар хил тўқималарида кислород алмашинувида иштирок этади ва гипоксияни йўқотади, метил гуруҳларининг ташувчиси бўлиб, трансметиллаш жараёнида иштирок этади. Дори таркибида бўлган кальций ҳам маълум биологик вазифани бажаради.

Ишлатилиши. Кам заҳарли бирикма бўлиб, атеросклерозни комплекс даволашда, ўпка эмфиземаси ва заҳарланишда, тери касалликларида, шунингдек, сульфаниламид, кортикостероид ва бошқа дориларнинг салбий таъсирларини камайтириш мақсадида ишлатилади.

Қальций пангамат таблетка ҳолида 0,05г дан чиқарилади. Дипрамоний. Тажрибаларда ганглияларни фалажловчи ва қон босимини пасайтирувчи таъсир кўрсатади.

У танада оксидланиш жараёнида иштирок этади, липотроп таъсир кўрсатади, жигарнинг пигмент ва антитоксик фаолиятини яхшилайди, тананинг гипоксияга ва ҳар хил заҳарланишларга чидамлилигини оширади. Ишлатилиши. Қўл, оёқ, периферик артерияларнинг касалликлари, эндоартрит, артериялар атеросклерозининг енгил даврларида, микроцикуляцияси бузилган қўлоёқ қон томир касалликларида ишлатилади.

Дипрамоний бош мия қон томирлари атеросклерозида ҳам ишлатилади. Бевосита киритиш олдидан, махсус сувда 2,5 фоизли эритмаси тайёрланиб, мускул орасига

юборилади.

18.3. АНАБОЛИК МОДДАЛАР

18.3.1 Стероид тузилишига эга бўлган анаболик моддалар

1. Стероид тузилишига эга бўлган анаболиклар. Метанандростеналон (нерабол, дианабол). Андроген ва анаболик фаоллик хусусиятларига эга. Тестостерон билан бир хил анаболик таъсирга эга, лекин андроген таъсири 1000 баравар камдир.

Азот алмашинувига ижобий таъсир қилиб, танада азот ва сийдикчилнинг ушланиб қолишига сабаб бўлади ва калий, олтингугурт ҳамда фосфор бирикмаларининг буйрак орқали чиқишини камайтиради. Кальцийнинг суякларда тўпланишига ёрдам беради.

Анаболик стероидларнинг фармакодинамик таъсири — иштаҳанинг очилиши, мушаклар ва тана вазни билан бир хил кўпайиши, суякларда кальций тўпланишини тезлашувй каби клиник кўринишларда намоён бўлади. Юқорида келтирилган самарага эришиш учун бемор анаболик дорилар билан бир вақтда овқат таркибида етарли миқдордаги оқсил, ёғ, углеводлар, витаминлар ва минерал моддаларни қабул қилиши керак.

Ишлатилиши. Астения, кахексия, юқумли ва оқсил йўқотиш билан кечувчи касалликлар. Эндокринологияда гипофиз фаолиятининг етишмовчилигида, ретинопатияда, қандли ва стероид диабетда, гипофизар нанизмда қўлланилади. Ички касалликлар амалиётида миокард инфарктида, миокардитлар, ревматокардитлар, атеросклеротик кардиосклероз, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак касалликларида, оқеил йўқотилиши ва азотемия билан кечаётган сурункали буйрак касалликларида, ўпканинг сурункали касалликларида қўлланилади. Онкологияда сут безининг раки, нур билан даволаш вақтида ишлатилади. Остеопороз, суяклар синишида, тезлашган мушак дистрофиясида ва миопатияда, тўр парданинг қарилик дегенерациясида, экзема ва псориазда ҳам қўлланилади,

Педиатрия амалиётида кахексия, овқатланишнинг пасайишида, бола жисмоний ривожланишдан орқада қолганда ишлатилади.

Дорининг миқдори ва даволашнинг давомийлиги, беморнинг умумий аҳволига қараб белгиланади. Кунлик миқдори 0,005 дан 0,1 ггача ва даволаш 4—8 ҳафта давом этади, танаффус 1—2 ой, 2 ёшгача бўлган болаларга 0,1 мг/кг ҳисобидан олинади, 2—5 ёшгача болаларга 0,001—0,002 мк/кг, 6—14 ёшгача 0,0003—0,0005 мк/кг ҳисобидан олинади.

Салбий таъсирлари. Диспепсия, жигарнинг катталашуви, сариқлик, шишларда тавсия этилмайди. Аёлларда ҳайз кўришнинг бузилиши, товушнинг йўғонлашуви кузатилади, лекин юқорида кўрсатилган ўзгаришлар дори беришни тўхтатиш билан ўтиб кетади. Простата раки, ўткир ва сурункали простатит, жигарнинг ўткир касалликларида анаболик моддалар тавсия этиш ман этилади.

Ҳомиладорлик ва эмизикли даврда эҳтиётлик билан ишлатилади.

Фенаболин (дураболин, нераболин). Андроген таъсири нераболга нисбатан анча кам, анаболик таъсири деярли бир хил. Нерабол ишлатиладиган ҳолатларда ишлатилади. 7—15 кунда бир мартадан 25—50 мг дан мускул орасига юборилади.

Ретаболил. Қучли ва узоқ Давбм этаДйган анаболйк таъсирга эга. Мускул орасига юборилгач, таъсири 3 кундан кейин юзага келади, бир ҳафта ва 10 кундан кейин энг юқори даражага етади.

Ишлатилиши. Неробол сингари 35—50 мг дан ойига 1 маротаба мускул орасига юборилади. Болаларга 4 ҳафтада бир маротаба юборилади. 10 кг вазндаги болага 5 мг, 10—20 кг—7,5 мг, 20—30 кг—10—15 мг; 40—50 кг,—20 мг, 50 кг дан ошганига 25 мг миқдорида юборилади.

Метиландростендиол. Кимёвий тузилиши ва биологик хусусиятлари жиҳатидан метилтестостеронга яқиндир, лекин кам андроген фаолликка ва юқори анаболик таъсирга эгадир. Нерабол сингари ишлатилади, ҳам дори шаклида тил остига қўйилади. Қатталарга кунига 0,025 ва 0,05 г дан, болаларга эса кунига 1 мг/кг ҳисобидан 4 ҳафта мобайнида бир марта берилади. Дори қабул қилинаётган пайтда бемор оқсилга бой овқатлар қабул қилиши керак.

18.3.2. Ностероид тузилишга эга бўлган анаболиклар

Қалий оротат. Орат кислотасининг калийли тузи. (Bis витамини). Орат кислотаси уринфосфат биосинтезининг охирги маҳсулоти бўлиб, оқсил молекулалари синтезида қатнашувчи аминоксилоталар таркибига киради. Шунинг учун орат кислотаси оқсил алмашинуви бузилганда ва модда алмашинуви жараёнини қўзғатувчи восита сифатида қўлланилади.

Ишлатилиши. Жигар касалликлари (цирроздан ташқари), миокард дистрофияси, юрак гликозидларидан заҳарланишда тавсия этилади. Болаларда учрайдиган алиментар дистрофияда, овқатланишдан 1—1,5 соат олдин ёки овқатдан 1—2 соат кейин, 0,25—0,5 г дан куиига 3 маҳал ичиш учун берилади. Даволаш муддати 20—40 кун. Керак бўлса 1 ойлик танаффусдан кейин даволаш курси такрорланади.

Метилурацил. Пиримидин ҳосиласи ҳисобланади. Дори анаболик фаолликка эга бўлиб, ҳужайралар қайта тикланишини, яраларнинг битишини тезлаштиради, ҳимоянинг гуморал ва ҳужайра омилларини кучайтиради. Яллиғланишга қарши таъсирга эга. Метилурацил эритропоэзни ва лейкопоэзни кучайтиради.

Ишлатилиши. Агранулоцитар ангина, алиментар токсик алейкия, секин битувчи яралар, куйишлар, суяк си

Нишлари, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касалликлари, сурункали ошқозон яллиғланиши, гепатитлар, панкреатитда ишлатилади.

Овқатдан сўнг 0,5 г дан кунига 3 маҳал ичиш учун тавсия этилади. 3—8 ёшгача бўлган болаларга 0,25 г дан, 8 ёшдан ошган болаларга 0,25—0,5 г дан ичиш учун тавсия этилади. Даволаш муддати 30—40 кун.

Салбий таъсири. Аллергик реакциялар, бош оғриғи кузатилиши мумкин. Уткир ва сурункали лейкемик лейкозлар, лимфогранулематоз, суяк илигининг хавфли касалликларида тавсия этилмайди.

Пентоксил ҳам пиримидин ҳосиласи бўлиб, фармакодинамик хусусиятлари турли касалликларни даволашда ва глюкокортикоидларнинг салбий таъсирларини камайтириш мақсадида улар билан қўшиб ишлатилади. Кунига 3—4 маҳал 0,2—0,4 г дан ичиш учун тавсия этилади.

Болаларга бир марта ичиш учун ёшига қараб қуйидаги миқдорларда тавсия этилади: 1 ёшгача бўлган болаларга 0,015, 3 ёшгача — 0,025, 3—8 ёшгача — 0,075 ва 12 ёшдан ошганига 0,1—0615 г.

Салбий таъсирлари. Даволаш даврида диспептик ҳолатлар кузатилиши мумкин.

Аденозин трифосфат кислотаси. (АТФ; фосфатин, атрефос)

АТФ тўқималарда оксидланиш ва мушакларда углеводларнинг гликолитик парчаланиши жараёнида ҳосил бўлади, АТФ актомиозин билан ўзаро муносабат га киришганда аденозин дифосфат кислотага, ноорганик фосфатга ажралади. Бу жараёнда ажралиб чиққан энергия мушакларнинг механик иши, оқсиллар ва сийдикчил синтезида ишлатилади. Мушакларда дистрофик жараёнларда АТФ нинг қайта тикланиши камаяди. АТФ ганглиялардан, сайёр (адашган) асабдан, юрак тугунларидан чиқаётган импульсларнинг тарқалишини яхшилайди. Бундан ташқари, юрак тож томирларини кенгайтирувчи цАТФ ҳосил бўлишини кучайтиради.

Ишлатилиши. Мушак дистрофиялари, периферик қон томирларининг торайиши, юрак тож томирлари етишмовчилиги, миокардиодистрофия. Даволашнинг бошланишидан кунига 1 мл дан 1 марта, кейин эса 1 мл дан кунига 2 маҳалдан мускул орасига юборилади. Даволаш даврида ҳаммаси бўлиб 30—40 марта юборилади.

Салбий таъсирлари. Бош оғриғи, диурезнинг кўпайиши, юрак урйшлар бонййнг орташи билан намоён бўлиши мумкин.

Кучли гипотонияда ва юрак гликозидлари билан бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Рибоксин (инозин). Пурин ҳосиласи бўлиб, АТФ ҳрсил бўлиш жараёнида АТФ дан олдин ҳосил бўлувчи моддадир.

Инозин Кребс циклидаги бир қатор ферментлар фаоллигини оширади. Нуклеотидлар

синтезини тезлаштиради, миокарддаги модда алмашинуви жараёнига ижобий таъсир қилиб, юрак тож томирларида қон оқимини яхшилайди.

Ишлатилиши. Юрак ишемияси, юрак инфаркти, миокардиодистрофия, аритмиялар, гепатит, цирроз, глаукомада ишлатилади. Овқатдан сўнг кунига 3—4 маҳал 0,3—0,6 г дан ичиш тавсия этилади.

Салбий таъсирлари. Баъзи ҳолларда аллергик реакциялар кузатилади.

184. ГИПОЛИПИДЕМИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Қонда кўпайган липидлар, асосан холестерин ва триглицеридлар миқдорини камайтирувчи фармакологик моддалар, гиполипидемик моддалар деган ном билан юритилади.

Гиполипидемик моддалар атеросклерозни даволаш ва олдини олиш, шунингдек унинг асорати — юракнинг ишемия касаллигининг олдини олишга қаратилгандир. Юракнинг ишемия касаллигида гиперлипидемиянинг асосий омиллардан бири ҳисобланиши, бунга далил бўлиб хизмат қилади. Ишончли маълумотларга кўра, ўз вақтида бошланган тўғри гиполипидемик даволаш атеросклерознинг тузалишига олиб келади. Клиник хуружларнинг камайиши, ЭҚГ кўрсаткичларининг яхшиланиши, жисмоний зўриқишга чидамлиликнинг ошиши билан намоён бўлади.

Липид алмашинувини мўътадиллаштиришга тавсия этилган кўпгина моддалар ичидан клофибрат, никотин кислотаси, бетаситостерин, холестирамин, декстратироксин, неомицин, тўйинмаган ёғ кислотаси препаратлари кенгроқ қўлланилмоқда.

Гиполипидемик дориларнинг таъсир механизми ва уларнинг тўғри тавсия этишни билиш учун қисқача бўлсада липопротеидларнинг таснифи ва гиперлипопротеидемия турларини кўриб чиқиш зарур.

Липопротеидлар оқсиллар билан кучсиз (нокoвалёнт) боғланган лйпидлар (холестерйн, трйглйцерйДлар, фосфолипидлар, ёғ кислоталари) ҳосиласидир. Бу аралашма липидларга эрувчанлик, транспорт ва метаболизм хусусиятларини беради.

Таркибидаги холестерин ва триглицеридлар миқдорига қараб липопротеидлар жуда кам қалинликдаги липопротеидлар (ЛПНОП), кам қалинликдаги липопротеидлар (ЛПНП) ва юқори қалинликдаги липопротеидларга (ЛПВП) бўлинади. Қонда липопротеидлар алмашинувининг бузилиши у ёки бу турдаги гиперлипопротеидемияга олиб келади.

Бирламчи гиперлипопротеидемия Фредриксон ва Леви (1972) бўйича 5 турга бўлинади:

1. Гиперхиломикронемия.
2. Гипербеталипопродемия.
3. Диспротеидемия.
4. Гиперпребеталипопротеидемия.
5. Гиперхиломикронемия ва гипербеталипротеидемия.

Амалиётда гиполипидемик дориларни тавсия этишда кўпроқ холестерин ва триглицериднинг қон зардобидаги миқдорига қаралади.

Гиперхолестеринемия деб, шартли равишда 2—2,2 г/л га тенг бўлган умумий ХС миқдори (ўрта ёшдаги кишилар учун эса 2,5 г/л) ёки ундан кўпроқ, гипертриглицеринемия учун эса қондаги триглицеридлар миқдори 1,5 г/л дан юқори бўлган даражалари олинади.

Гиполипидемик дорилар ўз таъсирини липидлар синтезини ўзгартириши ёки катаболизмни кучайтириши йўли билан, ошқозоничаклар йўлида липидлар сўрилишини камайтириш, ёғ кислоталарини камайтириб, уларнинг танада циклик айланишига ва липидларнинг эндоген синтезида иштирок этишга қаршилик кўрсатиш ёки умуман юқорида келтирилган бир неча механизмларни ўзида мужассам қилган бўлиши мумкин.

Гиполипидемик моддалар липопротеидлар ҳосил бўлишига қаршилик қилувчилар, липидлар катаболизмининг ва танадан чиқишини кучайтирувчилар ва бошқа гуруҳларга бўлинади.

Липопротеидлар ҳосил бўлишига қаршилик қилувчи дорилар

Клофибрат (мисклерон, атромидин). Қлофибрат барча гиполипидемик дорилар ичида энг самарали ва хавфсиздир. Гиперлипопротеидемиянинг 1 туридан ташқари ҳамма турларида, айниқса III турида яхши натижа беради.

Клофибрат лйпйдлар алмашйнувйга кўп қиррйлй таъсир қилади. У ёғ тўқимасидан эркин ёғ кислоталарининг кўчишини (мобилизация) тўхтатади, уларнинг жигарда ушланиб қолишини камайтиради.

Дори самараси қондаги триглицеридлар миқдорини 30—40 фоизга камайтириш билан кечади. Холестерин даражасига камроқ таъсир қилади.

Фарм^кокинетикаси. Қлофибрат ошқозоничак йўЛидан яхши сўрилади. Энг юқори миқдори қонда 3 соатдан кейин кузатилади. Ярим чиқиш даври 12 соатга тенг. У эстеразалар таъсирида эркин парахлорфенилизомой кислоталарига гидролизланади, бу ёғ кислоталарини альбумин билан боғланган кўринишдан сиқиб чиқаради ва уларни тўқималарда оксидланишини осонлаштиради, бу эса қонда ёғ кислоталари миқдори камайишига олиб келади.

Салбий таъсирлари. Дори кам заҳарлилиги билан ажралиб туради. Баъзида кўнгил айниши, қусиш, диарея, миозит, агранулоцитоз, жигар ва буйрак фаолиятининг бузилиши, камқувватлик, тери тошмалари, қичишиш, стоматит кузатилади. Даволаш вақтинча тўхтатиб турилганда бу салбий таъсирлар йўқолиб кетади. Қлофибрат билан даволанганда вақтивақти билан протромбин вацтини аниқлаб туриш лозим. Агар бемор антикоагулянтлар қабул қилаётган бўлса, уларнинг миқдорини камайтириш керак. Дорининг суткалик миқдори 1,5—2 г ни ташкил қилади ва бу миқдор 3 маҳалга тақсимлаб қабул қилинади.

Жигар ва буйрак касалликларида, ҳомиладорликда қўлланиб бўлмайди.

Цетамифен. Уртача гипохолестеринемик таъсирга эга. Цетамифеннинг гипохолестеринемик таъсири тўлиқ ўрганилмаган. Холестерин синтезининг бошланғич босқичида тўхтатади, деган тахмин бор. Цетамифен, шунингдек, гипофизнинг тиреотроп фаолиятини кучайтиради. Бундан ташқари, у жигарнинг ўт ажратишини кучайтиради.

Цетамифен атеросклероз ва гиперхолестеринемия билан кечадиган хафақон, сурункали юрак тож томирининг етишмовчилиги касалликларида ишлатилади. Кунига 3—4 маҳал 0,25—0,5 г дан овқатдан 15 дақиқадан сўнг ичиш учун тавсия этилади. Даволаш 3—4 ой давом этади.

Салбий таъсирлари. Кўнгил айниши, зарда бўлиш, иштаҳанинг пасайиши билан намоён бўлади.

Эссенциалфорте. 5—10 мл дан ампулаларда чи

Царилади. 16 мл ампулада: 166 мг фосфолипидлар, 5 мг гидрохлорид пиридоксин, 15 мкг цианокобаламин, 100 мг никотинамид тутади; 1 мл ампулада эса 250 мг фосфолипидлар, 2,5 мг гидрохлорид пиридоксин, 10 мкг цианокобаламин, 1,5 мг натрий пантотенат, 25 мг никотинамид сақлайди. 1 капсулада 6 мкг цианокобаламин, 6 мг гидрохлорид пиридоксин, 300 мг фосфолипидлар, 6 мг рибофлавин, 30 мг никотинамид ва 6 мг токоферол тутади.

Клиникада зссенциал жигарнинг ёғли дистрофиясида, ўткир ва сурункали гепатитларда, юрак касалликлари натижасида келиб чиқадиган жигар фиброзида ишлатилади.

Липостабил. 10 мл да 500 мг фосфолипидлар йиғиндиси, 4 мг B_6 витамини, 2 мг РР витамини ва 2 мг аденозин 5монофосфат тутади. Қапсулада 300 мг фосфолипидлар ва 500 мг этозмилин тутади.

ЁҒ алмашинуви бузилишлари корректори сифатида ишлатилади.

Полиспонин. Нипон диоскореяси ўсимлиги ва илдизолди қисмининг қуруқ экстракти сақлайди. Холестерин сўрилишини камайтиради. Гиперлипидемияда 0,1—0,2 овқатдан кейин 2—3 марта ичилади. Даволаш камида 4 ҳафта давом этади.

Салбий таъсири. Тери қичишиши, иштаҳанинг сусайиши, терлаш билан кечади.

Трибуспонин. Темиртикан ўсимлиги стероид гликозидлари йиғиндисидан иборат. 0,1 г дан кунига 3 марта овқатдан олдин берилади. Даволаш 3—4 ҳафта давом этади.

Дипсакозид. Ворсянка ўсимлиги тритерпен гликозидлари йиРиндисини сақлайди. Бизнинг тажрибалар натижаларига кўра дипсакозид жигарда липидлар метаболизмини

яхшилайди, холестеринни ўт (сафро) кислоталари кўринишида чиқиб кетишини тезлаштиради. Жигарда билирубиннинг конъюгацияланиш жараёнини яхшилайди. Кукун ва таблетка ҳолида 0,1—0,2 г дан кунига 2—3 марта овқатдан олдин ишлатилади. Атеросклероз, юрак ишемик касаллигида, ўткир ва сурункали гепатитларда гепатопротектор сифатида шифобахш ичимлик кўринишида тавсия этилади.

Линитол. Кунжут мойидан олинади, олеин, линолен тўйинмаган мой кислоталарининг этил эфирларини сақлайди. Мой алмашинувини тиклайди. ГиперлипидемияДа 20 мл дан кунига бир марта, овқатланиш вақтида цабул қилинади, даволаниш курси 1,5 ой давом этади,

Салбий таъбири. Диспептик бузилишлар кўринишида кечади, холецистити бор беморларда ўт пуфаги соҳасида оғриқ кучайиши мумкин.

Арахидон. Арахидон, линол ва бошқа тўйинмаган мой кислоталари йиғиндисидан иборат. Шохли ҳайвонлар ошқозон оети ва буйрак усти безларининг экстракти ҳисобланади. Фармакологик таъсири ва ишлатилиши линетол сингари. 10—12 томчидан овқат вақтида 2 марта ичилади.

XIX боб. ҚОН ИВИШИГА, ҚОН ТУҚИМАСИГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИҚ ТАВСИФИ

Замонавий тасаввурларга кўра, тромбоэмболик ва геморрагик касаллик ва синдромларнинг келиб чиқишида қон томирлар деворининг ўзгариши, гемодинамиканинг бузилиши, қоннинг ивиши ва фибринолиз хусусиятларининг бузилиши, қон элементларининг ўзгариш омиллари катта аҳамиятга зга. Қон ивиш бузилиши касалликларининг олдини олиш ва самарали даволаш учун қон ивиш жараёнидаги ўзгаришларни аниқ билиш муҳим аҳамиятга эга. Бу муаммони илмий асосда ҳал қилиш соҳасида анча ютуқларга эришилган бўлсада, амалий тиббиётда гемокоагуляциянинг алоҳида бўлимларига, яъни тромбоцитлар ёпишқоқлигига (агрегация), тромб ҳосил бўлиши ва фибринолитик тизилмага таъсир қилувчи дори воситалари кўпроқ ўрганилган.

19.1. ТРОМБОЦИТЛАР АГРЕГАЦИЯ ВА АДГЕЗИЯ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ФАОЛЛОВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Буларга адроксон, серотонин, кальций препаратлари, этамзилатлар киради.

Самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари:

1. Лаборатория кўрсаткичлари: тромбоцитлар сонини санаш (нормада 150—400х10^9/л), тромбоцитлар сони 50х10^9/л гача камайганда қон оқиш хавфи кузатилади; тромбоцитопатия белгиларини аниқлаш:

1) гемолизат агрегация тести эритроцитларда эритроцит ва аденозиндифосфат борлиги асосида гемолизланган эритроцитлар томонидан тромбоцитлар агрегациясини чақиришга асосланган;

2) коллаген, адреналин, тромбин, АТФ ёрдамида тромбоцитлар агрегацияси ва адгезиясини чақириш;

3) тромбоцитлар каттакичиклиги ва ультраструктурасини ўрганиш — цитометрия;

4) қонда серотонин, 5оксиндолсирка кислота ва кальций миқдорини аниқлаш;

5) тромбоэластография ёрдамида қон плазмасининг гепаринга чидамлилигини аниқлаш.

Қлиник усуллар:

— Дюк (норма 1—7 дақиқа) бўйича қон оқиш вақти давомийлигини аниқлаш;

— эндотелиал («чимчилаш», «жгут», «манжет») синамаларини ўтказиш;

— терига қон қуйилиши белгиларини (петехия, экхимоз, бурундан қон оқиши) ўтказиш; томирлар пульсациясини ўрганиш.

Андроксон (хромодрен, адреноксил, семикарбазон)

Фармакодинамикаси. Адреналин метаболити, адреналиндан фарқи қон томирларидаги, юрак мушакларидаги адреналинга сезувчан курилмаларни қитиқламайди ва

шу сабабли қон босимини оширмайди.

Андроксон тромбоцитлар қобиғи юзасидаги альфаадренокурилмаларни фаоллаштиради ва махсус Gпротеин ёрдамида Сфосфолипазани фаоллайди (ФЛС). Тромбоцитлар қобиғи ва цитозолларда ўз субстратлари ва фосфатидилинозитол дифосфатни катализ қилиш тезлиги билан фарқланувчи ФЛС бор.

Бу каталитик жараёнлар натижасида ҳосил бўладиган (инозитолтрифосфат ва диацилглицероллар) тромбоцитлар эндоплазматик ретикулумида тез ва секин алмашинувчи йўл ёрдамида ҳосил бўладиган ҳужайра цитоплазмасидаги соф ҳолдаги кальций миқдорини оширади.

Ҳосил бўлган фаол кальций боғланган актинни ҳосил бўлишини бошқарувчи протеазани фаоллаштиради; арахидон кислотасидан ҳосил бўлувчи кучли агрегантлар (эндопероксидлар, тромбоксан A_2) ни ишга солиб юборувчи тромбоксан A_2; тромбоцитлар қобиғидаги фосфолипидлардан ҳосил бўлувчи тромбоцитларнинг фаолловчи омиллар ҳосил бўлишини кучайтиради.

Кальций кальмодулин билан бирикиб миозин занжири фосфорланишини бошқарувчи фосфокиназани фаоллайди, ҳосил бўлган миозин актин билан бирикади.

Актомиозни тромбоцитлар қисқарувчан аппаратини фаоллаштиради ва тромбоцитлар ёпишқоқлигини оширувчи омиллар (АТФ, Виллебранд омили, эндопероксидлар, тромбоксан A_2, серотонин, тромбоцитларни фаолловчи омиллар)ни активлаштиради, бу ўз навбатида тромбоцитларнинг бирбири билан ва эндотелий ҳужайралари билан ёпишиш қобилиятини таъминлайди.

Андроксон маҳаллий ишлатилади, камроқ ичишга, мушакка ва тери остига юборилади. Фармакокинетикаси ўрганилмаган.

Узаро таъсири. Адроксонни тромбин, аминокапрон кислоталар билан ҳамда рутин, этамзилат ва бошқа қон томирлари ўтказувчанлигини камайтирувчи дорилар билан қўшиб ишлатса бўлади.

Салбий таъсирлари аниқланмаган.

Ишлатилиши. Паренхиматоз ва капилляр қон оқишларда, ичакдан қон оққанда, чақалоқлар меленасида, терига қон қуйилиш билан кечаётган тромбоцитик пур пурада тавсия этилади.

Серотонин. Тиббиёт амалиётида серотониннинг синтез йўли билан олинган дорилари ишлатилади.

ФармЗкодинамикаси. Тромбоцитлар ёпишқоқлигининг кучайиши дорининг тромбоцитлар қобиғидаги серотонин$_2$қурилмаларга таъсирига боғлиқ (андроксонга қаранг).

Бундан ташқари, серотонин қон томирлари эндотелийсидаги серотонин$_1$қуршшаларга таъсир қилиб, эндотелийнинг қисқарувчанлик фаоллигини оширади. Бу таъсири уларнинг капилляр қон оқишларни тўхтатишида амалий аҳамиятга эга. Серотонинга сезувчан қурилмалар бронхлар ва ошқозоничак тизшшасида ҳам бор, уларнинг қитиқланиши серотониннинг салбий таъсирларига сабаб бўлади.

Фармакокинетикаси. Венага ёки мушакка юборилади. Ичилганда МАО ёрдамида ичаклар ёки бошқа тўқималардаги катехолортометилтрансфераза ёрдамида парчаланади. Юборилган дорининг 20—50% 5оксиндол сирка кислотасига айланади, қолган қисми сульфатланиш ёки глюкуронидлар кўринишида чиқиб кетади.

Мия тўқимасига ўтмайди, унинг юқорида номи келтирилган метаболитлари буйраклар орқали чиқиб кетади. Дори сутка давомида 4 марта (кўп юбориб бўлмай ди) ҳар 4 соатда юборилади. Буйрак касалликларида унинг чиқиб кетиши камаяди. Ўзаро таъсири. Серотонинни МАО ингибиторлари (ипразид, ниаламид, фуразолидон) билан бирга юбориб бўлмайди; трициклик антидепрессантлар серотоннинг ушлаб қолинишига тўсқинлик қилади; норадреналин, мезатон, ангиотензинамид ва аллергия чақирувчилар (бензилпенициллин ва б.) билан бериб бўлмайди.

Салбий таъсирлари. Венага юборилганда тромбофлебит хавфи бор, бронхлар торайиши, қорин соҳасида оғриқ, ич кетиш, қон босимининг ошиши; бош оғриши; юрак соҳасида оғриқ, диурезнинг камайиши кузатилади.

Ишлатилиши. Тромбоцитопения ва тромбоцитопатиялардаги қон қуйилишларда (Верльгоф, Виллебранд касалликлари), цитотоксик моддалар юборишдан келиб чиққан геморрагияларда.

Кальций (хлорид ва глюконат) дорилари. Фармакодинамикаси. Қальций тромбоцитлар агрегацияси ва адгезиясида иштирок этишдан ташқари, тромбин ва фибринни фаоллашда қатнашади.

Кальций қон ивиит жараёнида иштирок этишдан ташқари, организмда муҳим ўрин тутади, у асаб тизилмасида қўзғалувчанлик ва ўтказувчанлик жараёнларида қатнашади, пресинаптик асаб қурилмаларида медиаторлар чиқишида, силлиқ ва тарғил мушаклар қисқаришида, суяк тўқимаси ҳосил бўлишида, қон томирлари девори ўтказувчанлигида, секреция жараёнида, антитело ҳосил бўлишида ва бошқа қатор жараёнларни бошқаришда иштирок этади.

Фармакокинетикаси. Глюконат кальцийни венага, мушакка юбориш мумкин, овқатдан олдин ичишга бериш ҳам мумкин, хлорид кальцийни фақат венага юборилади ёки овқатдан кейин ичишга бериш мумкин. Махсус оқсил ёрдамида транспорт қилинганлиги сабабли уни ошқозоничакдан сўрилиши камлиги боис биологик жиҳатдаи кам ўзлаштирилади. Сўрилган дорининг чиқарилиши буйраклар орқали кечади. Сутка давомида 3—4 марта берилади.

Узаро таъсири. Кальцийни юрак гликозидлари ва қон босимини туширувчи дорилар билан венага юбориш хавфли. Уни тетрациклинлар, фторхинолонлар ҳамда бошқа ба!^зи бир дорилар билан ичилганда уларнинг биологик ўзлаштиришини камайтиради.

Салбий таъсирлари. Ичилганда ошқозоничак шиллиқ пардаларини қитиқлаб турли диспептик ўзгаришларга сабаб бўлиши мумкин: венага юборилганда қон босими тушиб кетиши мумкин. Мушак ва тери остига юборилганда тўқималарнинг некрозига сабаб бўлиши мумкин.

Ишлатилиши. Қон зардобида кальций миқдорининг камайиши билан боғлиқ қон оқишларда (кўп миқдорда

цитратланган донор қони ва кальцийни кам сақловчи ёки сақламайдиган қон ўрнини босувчи суюқликлар юборилганда келиб чиққан қон оқишлар). Баъзан тромбоцитопатия ва тромбоцитопенияларда тавсия қилинади.

Этамзилат (дицинон, циклонамин).

Фармакодинамикаси. Простациклин самарасини фалажлаб, тромбоцитлар агрегациясини оширади. Тўқима тромбопластинини озроқ фаоллайди.

Этамзилат капиллярлар деворида мукополисахаридларнинг полимеризацияланиш жараёнини кучайтириб, томир девори ўтказувчанлигини мустаҳкамлайди.

Фармакокинетикаси. Этамзилат мушакка, венага юборилади, ичишга бериш мумкин. Дори яхши тарқалади, унинг бу хусусияти аъзо ёки тўқиманинг қон билан таъминланишига боғлиқ. Қон оқсили ва элементлари билан енгил боғланади. Венага юборилганда қон тўхтатиш самараси 5—15 дақиқадан, мушакка юборилганда 30—40 дақиқадан кейин бошланади ва 1—2 соатдан кейин энг юқори чўққисига чиқади ва 4—6 соат давом этади, 24 соат давомида сақланади. Ичилганда энг юқори самараси 3 соатдан кейин бошланади. Тахминан 4 соатдан кейин ортанизмдан бутунлай чиқиб кетади. Сутка давомида 3—4 марта юборилади.

Узаро таъсири. Уни аминокапрон кислотаси, викасол, кальций хлорид билан бирга ишлатиш мумкин. Бошқа дорилар билан битта шприцда юбориб бўлмайди.

Салбий таъсирлари. Қатта миқдорларда юборилганда бош айланиши, бош оғриғи кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши. Ангиопатия, капилляропатиялар натижасида келиб чиқадиган паренхиматоз ва капилляр ёки тромбацитлар вазифаси бузилиши ёки уларнинг сони камайиши натижасида келиб чиқадиган қон оқишларда самараси яхши. Операциялардан кейинги қон оқишларда, буррундан, ўпкадан, ичаклардан, бош мия тўқимасидан қон оққанда ишлатилади.

192.2ФИБРИН ТРОМБЛАРИ ҲОСИЛ БУЛИШИНИ ОШИРУВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Буларга тромбин, фибриноген, витаминК препаратлари киради. Булар коагулопатияларда ишлатилади.

Самарадорлиги ва хавфсизлигини назорат қилиш усуллари.

1. Лаборатория кўрсаткичлари:

— ЛиУайт (нормада 5—10 дақиқа) бўйича қон оқиш вактини аниқлаш;

Протромбопластин вақтини ёки ПТИни аниқлаш (нормада 50—70%);

• Тромботест, микрокоагуляция тести (норма 10— 12 сония);

— Кальций вақтини (нормада 90—130 сония);

— Тромбоэластограмма кўрсаткичлари;

— Қон плазмасининг гепаринга сезувчанлигини аниқлаш (нормада 135 сония).

Сийдик ва ахлатда эритроцитлар борлигини аниқлаш (Грегерсен синамаси).

Клиник кўрсаткичлар — юмшоқ тўқималарга қон қуйилиш белгиларини ва ички аъзолардан қон кетишини аниқлаш.

Тромбин. Фармакодинамикаси. Донор қонидан олинадиган протеолитик фермент. Фибриноген молекуласидаги аргинилгликол орасидаги махсус боғни узади ва молекула ядросидан манфий зарядли А ва Б фибринопептидни узади. Натижада электростатик итариш кучлари сусаяди ва кальций иштирокида фибрин полимери ҳосил бўлишига имкон яратилади. Бундан ташқари, тромбин полимери фибринни «тикувчи» ва тромбоцитлар юзасидаги махсус қурилмаларни катализловчи жараённи бошқарувчи XIII плазма омилини фаоллаштиради.

Фармакокинетикаси. Тромбинни маҳаллий ингаляция йўли билан ва оғиз орқали киритиш мумкин. Ампуладаги дори натрий хлориднинг изотоник эритмасида ёки эпсилонаминокапрон кислотасида эритилиб, кунига 3—4 марта ичишга берилади. Тромбиннинг чиқиб кетиши антитромбин III таъсирида ва қон томири эндотелийси юзасида жойлашган махсус оқсил тромбомодулин билан бирикиб комплекс ҳосил қилиш йўли билан организмда элиминацияга учрайди.

Узаро таъсири. Тромбинни эпсилонаминокапрон кислотаси ва андроксон билан бирга ишлатиш мумкин.

Ишлатилиши. Қон оқишларни тўхтатиш учуи, ички аъзолардан ва нафас йўлларидан қон оққанда ингаляция билан киритилади.

Фибриноген. Венага юборилади ва махаллий ишлатилади. Венага юборишдан олдин махсус эритувчи (бидистилланган сув) да эритилади ва 25—Зб^С гача иситилади, сўнгра венага юборилади. Сутка давомида томчилаб бир марта қуйилади.

Ўзаро таъсири. Уни қон ивиш жараёнига таъсир қилувчи бошқа дорилар билан ишлатиш мумкин. Ишлатилиши.

1. Фибрин пардаси кўринишида қон оқаётган жойга қўйилади;

2. Гипо ёки афибриногенемия ҳолатлари (йўлдошнинг вақтидан олдин кўчиши, ДВС синдромииг II ва III босқичлари);

3. Проактиваторга бой аъзоларда жарроҳлик (упка, простата бези) операцияларидан кейин; фибринолитик моддалар ортиқча юборилганда; кўп миқдорда донор қони ва қон ўрнини босувчи суюқликлар қуйилганда;

4. Агемофилияда, чунки гемофилияга қарши глобулин А (VIII омил) тутувчи фибриноген препарати бор.

К витамини препаратларига; фитоменадион, викасол киради.

Витамин Кі (филлохинон) ўсимликлардан таёрланган овқат моддалари ва К2 (менахинон) ҳайвонот маҳсулотлари билан организмга киради ва айрим ичак бактерияларини синтез қилиши билан фарқланади.

Табиий Кі (транс кўриниши) синтетик олинган фитоменадион (транс ва цисизомерлар аралашмаси) рацемат бўлиб, Кі витамини биологик хусусиятларини сақлайди.

Викасол ҳам К витамини синтетик ўрнини босувчи дори, фарқи у сувда эрийди ва $К_3$ витамини (менадион) деб қаралади. Викасолнинг қон оқишини тўхтатиши унинг жигарда

парчаланишидан ҳосил бўладиган Кі ва 1<2 витаминларига боғлиқ бўлиб, шу сабабли унинг қон тўхтатувчи самараси астасекин кузатилади. Викасол кучли оксидловчи хусусиятга ҳам эга.

Фармакодинамикаси. К витамини фақат организмдагина (пробиркада эмас) қон ивиш жараёнига таъсир қилади. Бунинг сабаби К витамини организмда гидрохинонэпоксид хинон йўналишида биринкетин ҳосил бўлиб туради. Гидрохинонэпоксид кўринишидаги шакли турли оқсиллар таркибидаги глутамин кислота колдиғини карбоксилловчи карбоксилаза ферментини фаоллайди. Шундан кейин бу сқсиллар фаолланади, шу йўл билан қо$_н$ ивишида иштирок этувчи (ПпротромVllпроконвертин, IXВгемофилияга қарши глобулин, Хтромботропин) ҳамда С ва S протеинлар (қон ивишини сусайтирувчи хусусиятли) ва кальцийни боғлаб олувчи (КБО), қон зардобидаги, ичак деворидаги, буйраклар каналчаларидаги модда (остеокальцин) лар фаолланади.

Витамин К етишмаса қон ивишида фаол қатнашадиган оқсиллар ҳосил бўлсада, нофаол кўринишда (яъни акарбокси II, VII, IX, X омиллар) бўлади. (акарбокси II протомбинга қарамақарши хусусиятга эга). Фаолланган С ва S протеинлар тромбоцитлар, эндотелий ҳужайралари юзасидаги фосфолипидлар билан бирикиб проацеллерин (Va) ва Агемофилияга қарши глобулин (Villa) плазма омилларини фаолсизлантиради ва қон оқишни тўхтатади. Бир вақтнинг ўзида улар тўқималар активатори плазминогенни фаолсизлантирувчи омилларни фалажлаб, плазминогеннинг эндотелийдан чиқишини кўпайтиради, бу эса ўз навбатида фибринолизни кучайтиради. Нормада витамин К нинг бу хусусияти ўзини намоён қила олмайди. Бироқ витамин К рақобатчилари (неодикумарин ва бошқалар) кўпайиб кетганда бу механизм ўзини кўрсатиши ва қон оқиши кучайиши мумкин.

Витамин К нинг организмдаги яна бир биологик ахамияти шуки, у нафас олиш занжирида водород ионининг НАДН дан KoQ га ўтишига, флавопротеин I (НАДН дегидрогнеза иштирокисиз) кечишига ёрдам беради. Шу йўл билан у митохондрийларда АТФ ҳосил бўлишини осонлаштиради. К витамини иштирокида альбуминлар, миофибрил оқсиллар, қон томирларининг эластиклик омиллари ҳосил бўлиши аниқланган.

Фармакокинетикаси. фитоменадион овқатдан 30 дақиқа олдин ичишга, викасол эса ичишга, венага, мушакка юборилади. Викасол ошқозоничак тизилмасида секин, фитоменадион эса тез сўрилади, аммо унинг ўзлаштирилиши учун сафро ва ёғлар керак бўлади. Фитоменадион ичилгач қонда 30 дақиқадан кейин пайдо бўлади, энг юқори миқдори 2—8 с дан кейин кузатилади.

Викасол ўзи эмас, балки унинг табиий метаболитлари, Кі ва К2 витаминлари таъсир этади, шу сабабли унинг таъсири 24 соатдан кейин кузатилади. Булар ишлатилаётганда ПТИ кўрсаткичи ўзгармаса, қон оқишни бошқа йўл билан тўхтатишни ўйлаб кўрган маъқул. Булар йўлдошдан ёмон ўтади, сутга эса яхши ўтади,

Дори ичиш тўхтатилгач уларнинг таъсири 3—5 кунгача сақланади. Улар жигарда метаболизмга учрапди, метаболитлари сийдик, сафро суюқлиги оркали чиқарилади. Сутка давомида 3—4 марта берилади.

Узаро таъсири. Қ витаминини ацетилсалицилат кислотаси, II ва III авлод цефалоспоринлари, ПАСК, неодикумарин, фенилинлар билан бирга бериб бўлмайди (рақобатчи).

К витамини агрегантлар, фибринолиз ингибиторлари (эпсилонаминокапрон) билан бирга ишлатилганда уларнинг қон тўхтатиш самараси ортади.

Салбий таъсирлари. Викасол оксидловчи булганлиги сабабли катта миқдорларда юборилганда ёки тўпланиб қолган ҳолатларда эритроцитларни гемолиз қилади ёки қонда метгемоглобин ҳосил бўлишига сабаб бўлади. Айниқса, эритроцитлардаги қайталаниш жараёнларида иштирок этувчи глюкозабфосфатдегидрогеназалар, глутатионредуктазалар етишмаганда (энзимопатия) ёки чақалоқларда эритроцитлар тезда оксидланиш (фетал) хусусиятига эга бўлади. Шунингдек, мегемоглобинредуктаза етишмовчилигида викасолнинг жигардаги биотрансформацияси секинлашади.

Гемолитик сариқлик белгилари бор беморларга викасол берилмайди, бундай болаларда эритроцитлар бусиз ҳам гемолизга берилувчан бўлади. Фитолинадон бу

ҳодисаларга сабаб бўлмайди.

Витамин К препаратлари тромбоцитлар функциясини бузади, шу сабабли унинг препаратларини тромбоцитопения ва тромбоцитопатияси бор беморларга бериб бўлмайди.

Ишлатилиши. 1. Витамин К ҳомиладорликнинг охирги 2ҳафтасида, эмизикли оналарга ва янги туғилган болаларга профилактик мақсадларда берилади.

2. Чақалоқларда учрайдиган идиопатик ёки ҳомиладорлик даврида онанинг неодикумарин, рифампицин қабул қилиши натижасида кузатиладиган эрта қон оқишларда тавсия этилади.

3. Туғилгандан кейин 2—5 ҳафта ичида учрайдиган (боланинг сифатли овқатланмаслигидан, жигар ёки ўт йўллари касалликларидан келиб чиқадиган касаллик) қон оқишларда.

4. 1 ойликдан ошган чақалоқларда (болалар овқатида К витамини етишмаслиги, болаларда узоқ ич кетишидан, муковисцидоз, ўт йўллари тиқиб қолишидан, гепатитлардан, антикоагулянтлар ёки антибиотиклар олаётган болаларда учрайдиган) қон оқишларда.

5. Жарроҳлик операцияларидан олдин ва кейин, қон алмаштириш мақсадида донор қонини қуйишдан кейин.

6. Протромбин (II) ва проконвертин (VII) омилларидан келиб чиққан қон оқишларда (сохта гемофилия),

7. К витамИни антагоййстлари ИшлатйлгайиДан кёлиб чиққан мушак қувватсизлиги, ичак атонияси, юрак етишмовчиликларида.

8. Рахитда тавсия этилади.

19.3. ФИБРИНОЛИЗ ИНГИБИТОРЛАРИ

Буларга эпсилонаминокапрон кислота, парааминометилбензой кислота, пантриптин, ингитрил, контринол, гордокслар киради. Булар фибринолитик тизилма фаоллиги ошганда етарли миқдорда фибрин ишлаб чиқилмаслиги билан боғлиқ коагулопатиялар (томир пурпураси ва гематома табиатидаги қон оқишлар)да ишлатилади.

Фибринолиз ингибиторлари самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат қилиш:

1. Лаборатория кўрсаткичлари бу дорилар ишлатилганда асосий назорат усуллари ҳисобланади: а) 10 марта суюлтирилган қон ёрдамида қоннинг умумий фибринолитик фаоллигини аниқлаш, эуглобулин тести, тромбоэластография.

б) қон зардобидаги фибриноген миқдорини аниқлаш (критик кўрсаткич 100 мг%) га тенг.

в) қон ивиш ва протромбин вактини аниқлаш.

г) фибриномономер комплексини топиш, стафилококклар ёпишқоқлигини аниқлаш, паракоагуляцион (этанол, протаминсульфат, ортофентролин тестлар), фибрин ва фибриноген парчаланишидан ҳосил бўлган метаболитларни аниқлаш.

д) сийдикни эритроцитларга, ахлатни яширин қон оқишга текшириш.

2. Параклиник усуллар; ультратовуш ва ангиография усулида тромбинни аниқлаш.

3. Қлиник белгилар: юмшоқ тўқималарга, ички аъзоларга, бўшлиқларга сабабсиз қон қуйилишини аниқлаш, ичакдан, бачадон ва ўпкадан қон оқиши, шикастланган жойдан узоқ қон оқиши.

Эпсилонаминокапрон кислота (афибрин, амикар, эпсамон)

Фармакодинамикаси. Лизин аминокислота ҳосиласи ҳисобланади. Фибриноген ва фибрин молекуласидаги лизин аминокислотаси билан плазминоген ва плазминнинг фаол марказлари билан реакцияга кириб, уни гидролизлайди. Эпсилонаминокапрон кислотаси плазминоген ва плазминнинг фаол марказлари билан бирикиб, фибрин молекуласи (тромбин)ни парчаланишдан саклайди. У плазминогенни ФЗОЛЛОЁЧЙ МоДдалар билан бирикиб уни фалажлайди.

Бундан ташқари, эпсилонаминокапрон кислота тромбопоэзни кучайтиради ва тромбоцитлардаги сезувчи қурилмаларни табиий агрегантлар (тромбин, коллаген, тромбоксан А2)га сезувчанлигини оширади. Қатта миқдорларда, аксинча, бу дори

тромбоцитларни оширади ва бузади.

Эпсилонаминокапрон кислота енгил десенсибилизацияловчи ва яллиғланишга қарши таъсир ҳам кўрсатади, бунинг сабаби кининлар ҳосил бўлишини фалажлайди.

Унинг иммуносупрессор самараси комплемент тизилмасини фалажлашга боғлиқ. Ва ниҳоят бу дори жигарнинг заҳарсизлантирувчи фаолиятини оширади ва вирусга қарши таъсирга ҳам эга.

Фармакокинетикаси. Препарат венага томчилаб юборилади, ичишга ҳам берилади, ичишдан олдин талқон дорини (порошокни) енгил ширин сувда эритилади ёки порошок ичилгач шу суюқлик билан ичилади. Ошқозоничак тизилмасида 60% ва ундан ортиқроқ сўрилади. Қонда энг юқори миқдори 1—2 соат давомида кузатилади. Қон плазмаси оқсиллари билан кам боғланади (2—3%). Қондаги самарали миқдори 6 соатгача сақланади. Суткасига 4 марта киритилади. Дори киритиш тўхтатилгач унинг фибриногенга таъсири 1—3 кун давомида сақланади.

Киритилган дорининг 20—30% жигарда биотрансформацияга учрайди, қолгани буйраклар орқали сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Буйрак етишмовчилигида тўпланиб қолиш хавфи ортади.

Узаро таъсири. Препарат ичилганда тромбин ва адроксон билан самарали ҳисобланади (чақалоқлар меленасида). Венага фибриноген, глюкоза эритмаси, гидролизатлар, карахтликка қарши эритмалар билан юбориш самарали ҳисобланади. Препаратни контрикал билан қуйиш хавфли, бунда массив тромб ҳосил бўлиши хавфи бор.

Салбий таъсирлари. Юқори нафас йўллари шамоллаши, терида тошмалар, кўз склерасининг қизариши, буруннинг битиб қолиши кўринишидаги аллергик реакциялар; кўнгил айниши, ошқозон соҳасида оғриқ, ич кетиши; венага тез юборилганда бош айланиши, қулоқ шанғиллаши, ортостатик реакциялар, брадикардия, юрак ритмининг бузилиши, тромбоз, эмболия тўпланиб қолганда қон оқиш; камдан кам ҳолатларда мушак тонусининг пасайиши кузатилади.

Ишлатилиши. Қсн ва тўқималарнинг бирламчи фибринолитик фаоллигини ортиши ва гипофибриногенемия билан кечаётган қон оқишлар; фибринолизни фаолловчи омилларга бой тўқималар (ўпка, простата бези)да ўтказилган жарроҳлик муолажаларида қон оқишнинг олдини олиш, фибринолитик моддалар ва консервацияланган донор қони юборилганда тавсия этилади.

Бундан ташқари, комплемент (гломерулонефрит) ва кининлар фаоллиги ошган касалликлар (травматик, геморрагик ва септик карахтликлар), куйганда, менингитда тавсия этилади.

Қлиникфармакологик кўрсаткичлари билан эпсилонамиинокапрон кислотага яқин парааминометилбензой кислота (амбен), лекин бу дори ундан 3—7 марта юқори фаоллиги билан фарқ қилади.

Протеаза табиий ингибиторлари. Табиий маҳсулотлар (пантрипин, ингитрил, контрикал, гордокс) ошқозон ости, қулоқ олди безидан ёки ўпка тўқималаридан олинган дорилар протеазалар ингибиторлари ҳисобланади.

Фармакодинамикаси. Бу дорилар таъсир қилувчи апротинин—ишқорий хусусиятли полипептид ҳисобланади. Апротинин—протеолитик ферментлар плазмин (фибринолизин), трипсин, химотрипсин, калликреин, кислотали гликопротеидлар ва мукополисахарид (гепарин) билан фаолсиз комплекслар ҳосил қилади.

Буларнинг фалажланиши ўз навбатида тўқималарда бу бйологик фаол активаторларни фалажлайди ва клиник самара беради.

Фармакокинетикаси. Булар венага томчилаб ёки секинлик билан қуйилади. Апротининнинг қондаги миқдори тездан юқори даражаларга кўтарилиб, тезда ҳул<айра ташқарисидаги суюқликларга ўтади ва буйрак проксимал каналчалари эпителийсида тезда тўпланиб биотрансформацияга учрайди.

Асосан метаболитлар кўринишида буйраклар орқали чиқиб кетади. Ярим чиқиб кетиш вақти дори сифатига ва буйрак фаолиятига қараб 1 — 12 соатгача бўлиши мумкин. Дорининг қондаги миқдорини ушлаб туриш учун томчилаб юборилади.

Узаро таъсири. Булар глюкокортикоидлар билан қўшиб ишлатилади, чунки глюкокортикоидлар ҳам яллиғланишга қарши ва протеазалар ингибиторлари асоратларининг олдини олади.

Салбий таъсйрлари; алЛергйк жараёнлар, қон босимининг пасайиши, бронхлар торайиши, мия қон айланиши бузилиши.

Ишлатилиши. Уткир ва сурункали панкреатит, пневмококклар чақирувчи деструктив ўпка шамоллашлари, буйрак ишемияси, ДВС синдромининг II ва III фазалари ва қонда кининлар ошиб кетганда (эпсилонаминокислотага қаранг) ишлатилади.

19.4. ТРОМБОЛИТИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Буларни 3 гуруҳга бўлинади: агрегацияга қарши, қон ивишини сусайтирувчилар ва фибринолитик моддалар.

Булар тромбоцитлар ёпишқоқлигй ва қоннинг ивиш хусусияти ошиб кетганда тавсия этилади.

19.4.1. Агрегацияга қарши моддалар

Тромбоцитлар, эритроцитлар ёпишқоқлигини (агрегация) сусайтирувчи дориларни қуйидагича бўлиш мумкнн:

а) Циклооксигеназани фалажловчилар (ацетилсалицилат кислота, индометацин, сульфинпиразон, бруфен, напроксен ва бошқалар).

б) цАМФ фосфодиэстераза ва аденилциклазани фалажловчилар: дипиридамол (курантил), тиклопидин, рекорнал, пентоксифилин, трентал. Антиоксидантлар (ионол, бийохинол ва бошқалар).

в) Тромбоксантинсинтетаза ингибиторлари (имидазол унумлари).

г) Простациклин синтезини кучайтирувчилар (пирамизол унумлари, пентоксифиллин, кальцитонин, ангиотензин **IIj,** кумарин ва никотин кислота унумлари).

д) Простаноидлар (простациклин, простагландин EI ва $Д_2$).

е) Тромбоцитлар компонентлари чўкишига таъсир қилувчи ингибиторлари (вазафаол моддалар, сулоктидил, пирацетам).

Ишлатилиши. Қоронар, бош мия ва оёқлар тромбозининг олдини олиш ҳамда коронар шунт ва юрак қопқоқчалари протезлари тромбларида, ретинопатияда ишлатилади.

Гепарин билан бирга ДВС синдромининг II ва III фазасида, гепарин ва траксилол билан бирга ДВС синдромининг II фазасида тавсия қилинади.

384

Ацетилсалйцилат кислота (аспирин). фармакОдйнамикаси

Қондаги дори миқдорининг ортиши билан аввал антиагрегант, сўнгра эса иссиқ пасайтирувчи, яллиғланишга қарши, оғриқ қолдирувчи самараси ривожлана бошлайди (ностероид яллиғланишга қарши гуруҳдаги дориларга қаранг).

Тромбоцитларнинг ёпишқоқлигига қарши таъсири простагландинлар ҳосил бўлиши, ажралиши ва метаболизмга боғлиқ. Аспирин циклооксисинтетазани қайтмас даражада фалажлаб, тромбоцитларда тромбоксан *А%* ҳосил бўлишини камайтиради, бу эса фаол проагрегант ҳисобланади. Қатта миқдорларда аспирин бир вақтнинг ўзида томирлар ички қавати (эндотелий)да ҳам простациклин ва бошқа антитромболитик простагландинлар (Ei ва $Д_2$ ва бошкалар) синтезини камайтиради.

Ацетилсалицилат кислота жигарда витамин К билан фаолликка учрайдиган (II, VII, IX. ва X) зардоб омиллари ҳосил бўлишини бузади, яъни витамин К рақобатчиси ҳисобланади.

Фармакокинетикаси, ўзаро таъсири, салбий таъсирлари ҳақида ностероид дори воситалари гуруҳига қаранг.

Тиклопидин (тиклид), Фармакодинамикаси. Тиклопидин EI ва Д2 простагландинлар ва простациклин ҳосил бўлишини кучайтиради, тромбоцитлар ва эритроцитлар ёпишқоқлигини фалажлайди. Унинг бу хусусияти ацетилсалицилат кислотага нисбатан кучлироқ.

Фармакокинетикаси. Овқат вақтида ичишга берилади. Қиритилган миқдорнинг 80% дан ортиғи сўрилади. Қондаги энг юқори миқдори 2 соатдан кейин кузатилади. Асосан сийдик билан чиқиб кетади.

Узаро таъсири. Бошқа антиагрегант ва антикоагулянтлар билан бирга юборилганда қон қуйилиши ва тромбоцитопения кузатилиши мумкин.

Салбий таъсирлари. Ич кетиш, ошқозон сохасида оғриқ, терида аллергик тошмалар, бош айланиши, камданкам сариқлик, лейкопения, агранулоцитоз кузатилади.

Дипиридамол (курантил, персантин). фармакодинамикаси. Курантил аденозинни парчаловчи аденозиндезаминазани фалажлайди. Аденозин эндоген агрегантаденозиндифосфатнинг рақобатчиси ҳисобланади. Антиагрегант самараси яна дори томонидан цАМФ учун фосфадиэстеразани фалажлаб, бу ўз навбатида цАМФнинг тромбоцитлардаги миқдорининг ошишига, бу эса кальцийни боғланган ҳолда ушлаб туришга сабаб бўлади. Бу ўз навбатида тромбоцитларда фаолловчи агрегантлар ҳосил бўлишини секинлаштиради.

Дипиридамол қон томирлари эндотелийсида простациклин ҳосил бўлишини фалажлаб, тромбоцитларнинг эндотелийга ёпишишига қаршилик кўрсатади.

Дипиридамолнинг тромбоцитлар агрегациясини сусайтириш кучи ацетилсалицилат кислотасиникига тенг, бироқ у аспирингa хос салбий таъсирларни (яллиғланишга қарши ностероид дорилар гуруҳига қаранг) келтириб чиқармайди, ундан ташқари, дипиридамолда қон томирларини кенгайтирувчи ва иммун тизилмасини фаолловчи самараси ҳам бор.

Фармакокинетикаси. Венага секинлик билан юборилади, сабаби қон босими тушиб кетиш хавфи бор, мушакка, кўпроқ эса овқатдан бир соат олдин ичишга берилади. Тез ва етарли миқдорда қонга сўрилади, қонда эн,г юқори миқдори 1,5—2 соатдан кейин кузатилади. Тўқималарга яхши ўтади. Жигарда глюкуронидларга айланади, сийдик ва сафро суюқлиги билан чиқиб кетади. Метаболитлари ичакдан қонга қайта сўрилади, бу жараён турли индивидларда фарқ қилади. Шу сабабли метаболитларининг ярим чиқиб кетиш вақти 2 соатдан 10 соатгача кенг диапазонда бўлади. Сутка давомида 3 марта берилади.

Ўзаро таъсири. Дипиридамол бошқа дорилар билан битта шприцда берилмайди (игнани беркитиб қўядиган чўкма ҳосил бўлади). Уни ацетилсалицилат кислота ва гепарин билан ишлатиш мумкин.

Салбий таъсирлари. Юзнинг ўтиб кетадиган қизариши, қон томирлари уриши сонининг ортиши, қон босимининг тушиб кетиши, теридаги аллергик тошмалар, тери остига тушганда қитиқлайди.

Пентоксифиллин (трентал). Фармакодинамикаси. Кимёвий тузилиши жиҳатидан ксантин унуми ҳисобланади. Аденозин (пурин) қурилмаларини фалажлайди. Натижада қон томирлари ички қаватида простациклинлар ҳосил бўлиши кучаяди, тромбоксан Аз ҳосил бўлиши камаяди. Усма некрози чақирувчи альфаомил синтезини бузади. Бу омил нормада қон томирларида ҳужайра адгезияси сиқилишини фаоллайди ва қон томирларининг кучли торайтирувчи эндотелий қурилмасини кучайтиради. У фосфодиэстеразани фалажлаб, тромбоцитларда цАМФ тўпланишига олиб келади. Юқоридаги жараёнлар тромбоцит ва эритроцитларнинг ёпишқоқлигига каршилик қилади.

Трентал эритроцйтларда кечаётган глйколиз жйрЗнини фаоллайди, натижада эритроцитларда спектриннинг (эритроцитлар қобиғи ички каскади кисми) актинга яқинлигини пасайтиради, бу эритроцитлар қобиғи эластиклигини оширувчи дифосфоглицерат миқдорини оширади; эритроцитлар шаклининг ўзгарувчанлигини бошқарувчи гемоглобин (айниқса қайталангаи)ни идора этувчи АТФ миқдорини кўпайтиради (эритроцит 7 мкм, капилляр кенглиги 5 мкм);

Дори қабул қилишнинг 2—4 ҳафтасига бориб қоннинг умумий ёпишқоқлик хусусиятини камайтиради, қонда фибриноген миқдорини камайтиради ва фибринолизни фаолловчи моддаларни кўпайтиради.

Трентал қон томирларини кучсиз кенгайтиради, бу микроциркуляцияни яхшилаб, тўқималарнинг кислород билан таъминланишини яхшилайди.

Фармакокинетикаси. Венага, артерияга томчилаб ёки овқатдан кейин ичишга

берилади. Дорининг қондаги энг юқори миқдори 1—2 соатдан кейин кузатилади, самарали миқдори эса 4—8 соатгача сақланади. Сутка давомида 3—4 марта киритилади.

Пентоксифиллин жигарда 7 та фаол метаболит ҳосил қилади, булар (94% гача) сийдик орқали чиқарилади. Буйрак етишмовчилигида киритиладиган миқдори коррекцияланади.

Узаро таъсири. Трентални бошқа антиагрегантлар, гепарин, стрептокиназа, фибринолизинлар ва қон босимини пасайтирувчи, антидиабетик моддалар билан бирга бериш мумкин, бу ҳолатларда унинг миқдори камайтирилади.

Салбий таъсирлари. Диспептик ҳодисалар, бош айланиши, юзнинг қизариши, парентерал юборилганда қон босимининг тушиб кетиши, камданкам терида эшакем ва қичишиш кузатилади.

19.5. ФИБРИН ТРОМБЛАРИ ҲОСИЛ БЎЛИШИГА ЦАРШИЛИК ЦИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Антикоагулянтлар (гепариннинг натрий ва кальцийли тузлари, логипарин, фраксипарин, далтепарин, кливарин, неодикумарин, варфарин, синкумар, фепромарон, фенилин, омефин).

Гепаринлар. Булар анион электролитлар бўлиб, бирбиридан сульфат кислота қолдири сони ва сифати жиҳатидан фарқ қилади. Анион гурухлари улар молекуласига манфий заряд беради.

Ҳайвон ўпка ва жигар тўқимасидан олйнйдйгам (геПариннинг натрийли тузи ва чўчқа гепарининг кальцийли тузи ёки кальципарин). Булар юқори молекулали (молекула оғирлиги ўртача 10—16 кД ва бундан юқори) гепарин, яна кичик молекулали (2,5—8 кД) фракцияланган гепарин (логипарин, фраксипарин, дальтепарин, пливарин)лар. Булар юқори молекулали гепаринларни бактериал гепариназа ёрдамида ферментатив деполимерлаш йўли билан олинади. Буларни II авлод гепаринлари дейилади. Булар фақат молекуляр оғирлиги билан эмас, балки фармакодинамик, фармакокинетик кўрсаткичлари ва салбий таъсирлари билан ҳам фарқ қилади.

Фармакодинамикаси. Қонда айланиб юрган антитромбин III ни мусбат қутбланган амин гуруҳлари билан манфий қутбланган гепарин махсус қисмлари бирикади. Бунинг натижасида антитромбин III нинг махсус аргинил гуруҳлари Па, IXа, Ха, XIа ва XПа плазма омиллар фаол марказлари билан ўзаро реакцияга киради ва уларнинг фаоллигини ва фибрин тромблари ҳосил бўлишини сусайтиради.

Шундай қилиб, гепариннинг қон ивишини сусайтириш самараси қондаги антитромбин III миқдорига боғлиқ, шу сабабли антитромбин III нинг қондаги танқислигини гепарин юборишдан олдин янги тайёрланган донор қонини юбориб, унинг миқдорини кўпайтириш керак.

Гепарин антиплазмин билан бирикиб, фибринолитик тузилма фаоллигини оширади. Бундан ташқари, гепарин қон томирлари ички қаватида юқори миқдорларда (қондагига нисбатан 100 баробар ортиқ) эндотелий ва тромбоцит, эритроцит юзасини манфий қутбланишга олиб келади, бу эса уларнинг ёпишқоқлик хусусияти камайишига сабаб бўлади.

Демак, гепарин антикоагулянт, антиагрегант ва фибринолитик дори воситасидир. Унинг антикоагулянтлик самараси организмда ва пробиркада ҳам кузатилади. Кичик молекулали гепаринлар қон ивиш вақтига таъсир қилмасада уларнинг даволовчи самараси юқори молекулали гепаринларга нисбатан юқори. Бу гепариннинг асосий таъсири тромбоцитлар ёпишқоқлигининг фаолсизланишга боғлиқлигини кўрсатади. Қлиник самараси билан қон ивиш вақтининг ошиши орасида корреляция йўқлиги бунинг тасдиғи ҳисобланади.

Гепарин яна Т ва В лимфоцитларнинг кооперациясини, яъни гаммаглобулинлар ҳосил бўлишини бузади; гистаминни боғлаб олади ва гистаминазани фаоллайди; липаза фаоллигини оширади.

Фармакокинетикаси. Гепаринни венага, мушакка, тери остига, ингаляция, эндолюмбал ва электрофорез ёрдамида юбориш мумкин. Венага юборилганда қоннинг

суюлиши тез, мушакка юборилганда 15—30 дақиқада, тери остига юборилганда 40—60 дақиқа, ингаляция қилинганда энг юқори самара 18—20 соатдан кейин кузатилади ва юбориш йўлига мувофиқ қон ивишинингсусайиш самараси 4—5 с; 6—8 с; 12 соат ва 2 ҳафтагача давом этиши мумкин.

Венага, мушакка гепарин кунига 4—6 марта, тери остига 2—3 марта юборилади. Кам молекулали гепаринлар тери остига, мушакка юборилганда стандарт гепаринга (30%) нисбатан юқори биологик (100%) ўзлаштирилиш кўрсаткичига эга. Гепарин ингаляция йўли билан юборилганда альвеола макрофагларида тўпланиб, дорининг узоқ вақт қонга тушиб туришини таъминлайди. Ҳафта давомида 2—3 марта юборилади.

Гепарин қонда асосан липопротеинлар ҳамда фибриноген, макроглобулинлар ва альбуминлар билан боғланади. Фракцияланган (станарт) гепаринга нисбатан кичик молекулали гепаринларда қон оқсиллари билан боғланиш даражаси пастроқ. Тарқалиш ҳажми 40 дан 100 мл/кг атрофида бўлади. Гепарин йўлдош ва она кўкрак сути орқали ўтмайди. Қон томирлари ички қавати (эндотелий) билан яхши боғланади, ретикуляр эндотелий ҳужайралари билан бирикиб, жигарда ва қораталоқда тўпланади. Гепарин бу ҳужайраларда қанча кўп тўпланса.унинг антитромботик таъсири шунча давомлироқ ва кучлироқ бўлади. Қичик молекулали гепаринларда бу хуусият ортиқроқ, шу сабабли уларнинг таъсири стандарт гепаринга нисбатан кучлироқ ва давомлироқ бўлади. Шу туфайли улар тери остига кунига 1—2 марта юборилади.

Гепарин ҳамма тўқималарда нитродесульфамидазалар таъсирида сульфатсизланади ва тромбоцитлар гепариназалари таъсирида ҳам зарарсизлантирилади. Эндогликозидлар таъсирида ҳосил бўлган юқори молекулали моддалар буйракда кичик молекулали қисмларга парчаланади ва сийдик орқали чиқарилади.

Юқори молекулали гепариннинт ярим чиқиб кетиш даври 90 дақиқага (чақалоқларда — 35 дақиқага) тенг, кичик молекулали гепаринларники эса 2—4 марта катта.

Узаро таъсири. Гепаринни инфузион эритмаларда бошқа дориларга қўшиш фармацевтик ўзаро мос келмасликка сабаб бўлиши мумкин. Гепарин қонда аминогликозидлар, пенициллинлар, тетрациклинлар билан ком

плекс ҳосил қилиб, уларни микробга қарши таъсирдан, ўзини эса антитромботик самарадан маҳрум этади.

Салбий таъсирлари. 1) Юқори миқдорларда юборилганда ёки беморни гепаринга сезувчанлиги ошганда қон қуйилишига олиб келади. Бу ҳолатларда унинг рақобатчиси протамин сульфат ёки протамин юборилади (10 дақиқа давомида 5000 ТБ да протамин бирлигига тенг миқдорда).

Протамин юборилишига носпецифик аллергик жараёнлар (юзнинг қизариши, терида тошмалар, веналар бўйлаб оғриқ, кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғида оғриқ, қалтираш) кузатилади, бироқ ундан ҳам хавфлиси гепарин ва протамин сульфат комплекси таъсирида тромбоксан А2 ҳосил бўлишидан келиб чиққан ўпка қон томирларида босимнинг бирданига кўтарилиб кетиши, юракнинг ўнг қоринчаси етишмаслиги ва қон босимининг тушиб кетиши билан тавсифланадиган холатдир.

Юқоридаги ҳолатларнинг олдини олиш ва уларга тушиб қолмаслик учун гепарин юборишдан олдин қон ивиш вақтини ЛиУайт усулида аниқлаш, яна қон окишнинг биринчи белгилари (сийдикда эритроцитлар, ахлатни яширин қонга текшириб туриш керак).

2) Тромоцитопения. Гепарин юборишнинг 2—4 кунлари юз берадиган, гепарин юборилганда ҳам ўтиб кетувчи тромбоцитопения (10х9/л) ва юборишнинг 6—12 кунлари келиб чиқадиган тромбоцитопения кузатилади. Бунинг келиб чиқишига тромбоцитларда АТФ, тромбоксан $А_2$, серотонин ва бошқа агрегация омиллари ҳосил булишини кучайтирадиган G ва N иммуноглобулинлар пайдо бўлиши сабаб бўлади. Бунда гепарин кучайтирган тромбоз келиб чиқади, коронар, буйраклар, ўпка қон томирларида тромб эмболияси ҳосил бўлади, бу эса бемор ҳаёти учун хавфли ҳисобланади.

Гепарин юборишнинг 5—6 кунидан бошлаб тромбоцитлар сонини ва қон ивиш вақти тезлигини назорат қилиб туриш тавсия этилади. Бу кўрсаткичлар гепарин юборишдан олдинги кўрсаткичига нисбатан 2—3 марта кўп бўлиши мумкин.

3) Кўнгил айниши, қайт қилиш, иштаҳа йўқлиги (анорексия), ич кетиш кузатилади.

4) Терида тошмалар, қичиш, артралгия, миалгиялар кузатилади (аллергик жараёнлар).

5) Остеопороз ва юмшоқ тўқималарнинг кальцийланиши. Остеопороз белгилари (тана вазнининг камайиши, белда оғриқ, синишга мойиллик). Бу гепарин ва мой кислоталари билан кальцийнинг боғланишига боғлиқ, бу ўз навбатида липопротеидлипаза ва паратгормоннинг фаолланиши билан тушунтирилади.

6) Чегараланган (баъзан умумий) соч оқариши.

7) Тромбознинг қайталаниши (гепарин эрта тўхтатилганда учратиш мумкин). Шунинг учун гепарин юборишлар сонини камайтириш йўли билан ва пелентал билан бериб туриб, кейин гепарин юборишни тўхтатиш тавсия қилинади.

Ишлатилиши. 1) Турли синдромлар (гипоксия, организмнинг сувсизланиши, сепсис, тўқима жароҳатлари ва тез бошланувчи пурпура, гемолитикуремик синдром, чақалоқларда нафас бузилиши) натижасида келиб чиққан ДВСсиндромида.

2) Юрак қопқоқчалари протезида, стенокардия, миокард инфарктида, артерияларда тромбознинг олдини олиш учун.

3) Экстракорпорал гемодиализ ва гемабсорбцияда.

4) Йирингли менингит. Бу касалликда орқа мия суюқлигида гепариннинг камайиб кетиши ва оқсиллар (фибрин), серотониннинг кўпайиб кетиши орқа ва бош

мия қобиғи (пардаси)нинг некротик ўзгаришларига олиб келади ва тромблар ҳосил бўлишини камайтиради, беморлар ўлими ва бу касаллик натижасида келиб чиқадиган турли неврологик асоратларнинг олдини олади.

5) Гепарин шунингдек ревматизмни, бронхиал астмани, ўткир нефритда буйрак қон айланишини яхшилайди, чала туғилган чақалоқларда ёғ алмашинувини яхшилаш мақсадларида ишлатилади.

Юкорида санаб ўтилган касалликларда юқори молекулали, айниқса кичик молекулали гепаринлар тавсия этилади, чунки кейинги гурухдаги дорилар, айниқса узоқ дори юбориш керак бўлган касалликлар (6 ҳафтадан б ойгача) стандарт гепаринга нисбатан хавфсизроқ ва назорат талаб қилмайди.

Неодикумарин (пелентан). Фармакодинамикаси. Кимиёвий тузилиши жиҳатидан К вит.аминига ўхшайди, эпоксиредуктазани фалажлаб, витамин К нинг эпоксид кўринишидан Кхинон шаклига ўтишини бузиб, К витаминини фаол кўринишга ўтиш жараёнини бузади. Бу ўз навбатида протромбин (II), проконвертин (VII), гемофилияга қарши Вглобулин (IX) ва тромбопластин (X), фибрин, тромбин ҳосил бўлиши учун керакли плазма омиллари фаолланишини бузади. Бир вақтнинг ўзида булар антикоагулянт фаоллиги бўлган С ва S протеинларнинг фаолланишини сусайтиради (юқорига қаранг).

Неодикумарин, қон томирлари эластиклигини назорат қилувчи омилларни сусайтириб (айникса узоқ ишлатилганда), томирлар эластиклигини бузиб, капилляр ўтказувчанлигини оширади ва қон оқишга сабаб бўлиши мумкин. Неодикумарин фақат тирик организмда (in vivo) таъсир қилади.

Фармакокинетикаси. Препарат ичишга берилади, яхши сўрилади, қон ивишининг сусайиши 2—3 соатдан кейин кузатилади ва 12—24 соатдан кейин юқори даражасига етади (баъзан 48—50 соатдан кейин). Бериш тўхтатилгач самараси 1,5—2 (баъзан эса 3—4) кундан кейин йўқолади.

Қон плазмасида пелентанни қарийб 90% и, ҳатто ундан ортиғи қон оқсиллари билан кучсиз боғланади, шу сабабли кўпгина дорилар уни боғдан сиқиб чиқаради ва конда унинг соф ҳолдаги миқдорини кўпайтиради. Дори йўлдош орқали ҳомилага осон ўтади. Ҳомиланинг дастлабки 3 ойлигида нормал ўсишини бузиб, турли ақлий нуқсонларга сабаб бўлиши мумкин, хомиладорлик охирида ҳомила ва чақалоқ учун хавфли қон оқишларга сабаб бўлиши мумкин.

Препарат жигарда биотрансформацияга учрайди. Метаболитлар сафро суюқлиги билан ичакка тушгач қайта қонга сўрилиши мумкин ва сийдик орқали, қисман ахлат билан чиқарилади. Қондан ярим чиқиб кетиш вақти 7—10 соатга тенг. Суткасига 3—4 марта берилади.

Ўзаро таъсири. Неодикумариннинг кон ивишини сусайтирувчи таъсирини ацетилсалицилат кислота, индометацин, меренал кислотаси, пироксикам, клофибрат, сульфаниламидлар, ичишга тавсия этиладиган қандни камайтирувчилар (глибутид, глибенкламид ва бошқалар) ва метандростенолонлар уни оқсил билан боғдан сиқиб чиқаради (фармакокинетик ўзаро таъсир). *Бу*нинг устига ацетилсалицилат кислота К витамини рақобатчиси ҳисобланади.

Узоқ вақт давомида бирга ишлатилганда унинг самарасини циметидин, индометацин, аминазин, левомицетин, эритромицин, тетрациклинлар, новобиоцин, ПАСҚ ҳам кучайтиради. Бу дорилар неодикумариннинг жигарда биотрансформацияланишини (фармакокинетик таъсир) камайтиради. Аксинча, жигар монооксигеназалари тизими индукторлари (фенобарбитал, зиксорин, дифенин, рифампицин, теофиллин, ноксирон, хлордиазепоксид) унинг самарасини сусайтиради (фармакокинетик ўзаро таъсир).

Неодикумарин, сульфанилмочевина унумлари (бу

тамид, хлорпропамид, глибенкламид ва бошқалар) қандни камайтирувчи таъсирини, глюкокортикоидларнинг яра хосил қилиш ва дифенинпинг захарловчи таъсирини кучайтириши мумкин. Неодикумарин гепарин билан даволашда қўшимча дори сифатида ишлатилади. Салбий таъсирлари. 1) Қон оқиши (геморрагия). Унинг олдини олиш учун пелентан ишлатилаётганда 2— 3 кунда бир марта протромбин миқдорини ва сийдикни, ахлатни эритроцитлар борлигига текшириб туриш тавсия қилинади. Геморрагия нормал ПТИ кўрсаткичларида ҳам кузатилиши мумкинлигини эсда тутиб, қон плазмаси, гепарин толерантлиги, рекальцификация, протромбин индексини назорат қилиш керак бўлади. Қон оқишларда (микроскоп остида 75 тадан кўпроқ эритроцитлар пайдо бўлганда) неодикумарин бериш тўхтатилади, К ва Р витаминларини, аскорбин кислота ва 75—150 мл янги тайёрланган бир гуруҳдаги донор қоншш қуйиш тавсия қилинади.

2) Юмшоқ тўқималар (думба, ёноқ, кўкрак бези. олат)нинг ярали некрози майда артериолалар ва венулаларнинг тромбланиши натижасида келиб чиқади. Бу асоратлар даволашнинг 4—10 кунлари, кўпроқ аёлларда кузатилади. Бу асоратларнинг келиб чиқиши II, IX ва X плазма омилларига нисбатан (Tso—24 соат) С ва S протеинлари миқдорининг тез камайиши билан (уларнинг ярим чиқиб кетиш вақти 6—7 соат) боғлиқ. Шу сабабли ўткир (ўткир миокард некрозида) ҳолатларда касалликнинг дастлабки 3 куни давомида неодикумарин ва гепарин бирга тавсия этилади. Юқоридагн асоратларни даволаш учун янги тайёрланган плазма қуйиш тавсия этилади (С ва S протеин сақлайди).

3) Дори бериш бирданига тўхтатилганда ретромбоз кузатилиши мумкин. Шунинг учун камайтириб бориб, астасекинлик билан тўхтатиш тавсия қилинади.

4) Диспептик ўзгаришлар.

5) Аллергик жараёнлар.

6) Буйракнинр захарланиши (каналчаларининг дегенератив ўзгаришлари, альбуминурия, кучли шишлар) ва жигар (трансаминазалар, ишқорий фосфатазалар ёки билирубиннинг қонда ошиб кетиши) белгилари кузатилади.

7) Сочнинг оқариб кетиши (алопеция). Ишлатилиши. Неодикумарин протромбин вақти (нормага нисбатан) 1,5—2,5 баробар кўпайгунча берилади.

Тромбозлар, тромбофлебитларни даволаш ва миокард инфарктида, эмболик инсультларни, ўпка эмболйясини даволаш, жарроҳлик амалиётида жарроҳлик операцияларидан кейин кузатиладиган тромбоэмболиянинг олдини олиш учун. Узининг клиникфармакологик кўрсаткичлари жиҳатидан неодикумаринга; варфарин (кумардин), синкумар, фепромарон, фенилин, омефин яқин, бироқ буларнинг қон ивишини сусайтирувчи таъсири 12—72 соат ичида бошланади. Фенилин қабул қилинганда қўл кафти ва сийдикнкнг кизғишсарғиш рангга бўялиши кузатилиши мумкин.

19.6. ФИБРИИОЛИЗНИ ФАОЛЛОВЧИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Буларга фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, плазминни фаолловчи омиллар киради.

Фибринолизин (плазмин). Фармакодинамикаси. Фибриноген одам қонидаги

плазминоген (профибринолизин) нинг трипсин билан фаолланишидан ҳосил бўладиган протеолитик фермент ҳисобланади.

Қондаги антиплазмин билан тезда фалажланиши туфайли, препарат тромбни фақат ташқи томонидан эритади холос. Унинг бу таъсири организмда ва пробиркада ҳам кузатилади.

Фибринолизин ўзининг аминокислота таркиби ва унинг жойлашиши жиҳатидан трипсин ва химотрипсин га ўхшашлиги туфайли у эндоген плазминогенни плазминга ўтказувчи активатор хусусиятига эга.

Бундан ташқари, унинг парчаланиши натижасида хосил бўлган фибриноген, фибрин мономери полимерланишига ва тромбопластин ҳосил бўлишига қаршилик кўрсатади. Шунга қарамай, фибринолизин қон ивитиш омилларини ва антифибринолитик хусусиятини ошириб юбориши мумкин, шунинг учун уни гепарин билан бирга юбориш тавсия қюшнади.

Фармакокинетикаси. Препарат венага томчилабюборилади, эритмаси стерил натрий хлориднинг изотоник ёки 5% глюкоза эритмасида (1 мл 100—160 ТБ хисобида) эритиб тайёрланади. Фибринолизин эритмасига 10000—20000 ТБ гепарин қўшиб 10—15 томчи/дақиқа тезликда юборила бошланади. Бемор дорини яхши кўтара олса, томчилар сони 20—30 томчи/дақиқага кўлайтирилади. Клиник шароитдан келиб чиқиб, даволаш давомийлиги 10—14 кунни ташкил цилиши мумкин. Даволаш курси тугагач 3—4 кунгача гепарин юбориб туриш, сўнгра эса неодикумарин ёки тиклопидин бериш тавсия этилади.

Узаро таъсири. фибринолизинга гепарин, неодикумарин, ацетилсалицилат кислота, дипиридамол, тиклопидин қўшиб берилади. Аллергик жараёнларни камайтириш мақсадида антигистамин дорилар қўшиб берилади.

Салбий таъсирлари. (гепарин салбий таъсирларига қаранг).

Ишлатилиши. 1) Периферик артериал қон томирлари тромбозида (ўткир миокард инфарктида, ишемик инсультда) биринчи сутка давомида ишлатилади.

2) Периферик веналар тромбози (препарат касаллик бошлангандан 5—7 сутка давомида самарали ҳисобланади). Тромбоз ёки эмболия ҳосил бўлгандан кейин қанча кўп вақт ўтса, фибринолизиннинг самарадорлиги шунча камаяди.

Стрептокиназа. Фармакодинамикаси. Дори Сгуруҳига мансуб бетагемолитик етрептококк культурасидан олинади. Организмда таъсир қиладиган фибринолитик модда. Плазминогенни плазминга ўтказувчи қонда айланиб юрувчи проактиваторини активаторгача фаоллайди. Бундан ташқари, стрептокиназа плазминоген билан комплекс (1:1) ҳосил қилади, бу комплекс қолган плазминоген молекуласини фаоллайди. Препарат тромб ичига кириши ва фибринолитик тизилмани фаоллаштириши билан фибринолизиндан фарқ қилади. Дори 16—18 соат давомида 20—30 томчи/дақиқа тезликда юборилади.

Йирик артерия ва вена тромбларида доридан яхши самара олинганда 6 кунгача даволашни давом эттириш мумкин.

Антитело ҳосил бўлиши хавфининг ошиши ва сезувчанликнинг сусайганлиги муносабати билан даволаш давомийлиги 8—14 кундан ошмаслиги керак. Даволаш курсини 3—6 ойдан кейингина қайта ўтказиш мумкин, бу хам хавфли, чунки қонда антителолар миқдори кўпайганлиги сабабли дорини катта миқдорларда юбориш талаб қилинади.

Стрептокиназа қон билан тромб сақловчи аъзоларда тарқалади, бир қисми антитело билан бирикади. Молекуласи кичик бўлганлиги сабабли интерстициал ва лимфа суюқликларига ўтади.

Ҳомиланинг биринчи 3 ойлигида препарат йўлдош оркали яхши ўтади, ҳомилаиинг 2 ва 3ойликлари давомида йўлдошдан кам ўтади, она сутига хам кам ўтади.

Антителострептокиназа комплекси кисман сийдик оркали чикарилади, бир қисми эса жигар ва қораталоқ ретикулоэндотелиал ҳужайраларида олигопептидлар **ва** амянокислоталаргача парчаланади ва буйрак орқали чиқарилади.

Узаро таъсири. Дорини гепарин, неодикумарин, антиагрегантлар билан бирга ишлатилса бўлади, уларни бир вақтда юбориш тавсия этилмайди. Аллергиянинг олдини олиш учун уни глюкокортикоидлар билан қўшиб ишлатилади.

Салбий таъсирлари. 1) Геморрагия—гепарин ва билвосита таъсир қилувчи

антикоагулянтларга нисбатан кўпроқ учрайди. Бу асорат гепарин ишлатилганда янада кўпроқ учрайди. Шу сабабли стрептокиназа ишлатилганда гепаринни тўхтатиш керак. Бу асоратни йўқотиш учун эпсилонаминокапрон кислота ва антигемофил плазма юбориш керак.

2) Аллергик реакциялар, кўпчилик беморларда стрептокиназа ва унинг унумларига антитела борлиги учун юборишнинг биринчи кунларида ҳам учраши мумкин.

Шунинг учун уни синаб кўриш учун глюкокортикоидлар билан юбориб куриш тавсия қилинади, бу миқдорга аллергик реакциялар (ҳарсратнинг кўтарилиши, қалтираш, бош оғриғи, бўғимларда оғриқ, кўнгил айниши, қайт қилиш, тахикардия, ҳаво етишмаслиги, терида тошмалар) кузатилмаса, асссий миқдорни 1—*2* соатдан кейин юборилади.

3) Дорини эритроцитлар қобиғига эритувчи таъсиридан гемолиз ва НЬ микдорининг камайиши кузатилади.

4) Вазопатия натижасида буйракнинг заҳарланиш белгилари кузатилиши мумкин.

Ишлатилиши. Упка артериялари ва периферик артериялар эмболияси, чуқур ва юза веналар тромбози, ўткир миокард инфаркти (биринчи 8 соат давомида), кўз тўр пардаси тромбози ва бошқа тромбозлар юз бериш хавфи бор ҳолатлар,

Юқорида санаб ўтилган ҳолатларда иложи борича стрептокиназа юборнш тезроқ бошланганда самара яхши бўлади.

Стрептокиназа билан даволашни назорат қилиб туриш тавсия этилади, айниқса сийдикни эритроцитларга текшириш лозим.

Стрептодеказа. Стрептокиназанинг узоқ таъсир қиладиган дори шакли. Бир марта юборилганда 48—72 соат давомида фибринолитик таъсир қилади. Венага бирданига юборилади, ретромбознинг олдини олиш учун гепарин билан бирга ишлатиш тавсия қилинади. Гепарин ДОрйнпнг давОлоВчй микдори юборилгач бир суткадан кейин киритилади.

Урокиназа. фармакодинамикаси. Одам буйраги ҳужайралари культурасидан олинади. Урокиназа плазминогенни плазминга айлантиради. Антитромболитик таъсири стрептокиназага нисбатан тез кузатилади. Препарат тромбни ичидан ва ташқарисидан эритиш қобилиятига эга.

Фармакокинетикаси. Венага томчилаб, баъзан эса бирданига секинлик билан юборилади. Таъсири 10—20 дақиқадан кейин бошланади, ярим чиқиб кетиш вақти 20 дақнқага тенг. Узининг клиникфармакологик тавсифи бўйича стрептокиназага яқин. Стрептокиназадан фарқи унда камроқ аллергия кузатилади. Шу сабабли уни қайта юбориш мумкин.

Актилаза (тромбни эритувчи тўқима, фаолловчи плазминсген)

Эндотелийларда ишлаб чиқариладиган моддалар аналоги бўлиб, гликопротеид хисобланади, венага юборилганда фибрин ёрдамида фаоллангач плазминогеннинг плазминга ўткшини таъминлаб, фибрин тромбнинг эришнга олиб келади (тромб тўқимаси ичида).

Фармакокинетикаси. Венага болюс кўринишида юборилади (1—2 дақиқа ичида), сўнгра 1—3 соат давомида томчилаб юборилади.

Узаро таъсири. фибринолизинга қаранг.

Салбий таъсирлари. Кўнгил айниши, қайт қилиш, тана ҳароратининг кўтарилиши, эшакем, бош оғриши, камроц— кон оқишлар кўринишида учрайди. Қон оқиши кузатилса, янги тайёрланган плазма ёки қон қуйилади, шунингдек фибринолиз фалажловчиларини юбориш мумкин.

Ишлатилиши. Уткир артерия ва веналар тромбози.

19.7. КАМКОНЛИКДА ИШЛАТИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

«Сорлом авлод учун» халқаро хайрия жамғармасининг 1995 йилдаги анжуманида таъкидлаганидек, республика аҳолисининг 15 фоизига яқини камқонлик касаллигига учраган, ўсмирлар орасида бу рақам 20 фоизни, 14 ёшгача бўлган болалар орасида бу кўрсаткич 25 фоизни ташкил қилади. Ҳомиладор аёлларнинг 70 фоизи камқонлик касаллиги билан оғрийди.

Қамқонликка — кўп омилли, кўп нозологик, патологик жараён сифатида қараш умумий қабул қилинган бўлиб, бу касаллйкда қон таркибида гемоглобин умумий миқдорининг камайиши кузатилади.

Темир табиатда кенг тарқалган, ўзгарувчан валентли элемент.

Инсон организмида 4—5 г темир бўлади, унинг 65— 67 фоизи гемоглобин, қолган қисми эса жигар, қораталоқ ва иликда заҳира (депо) ҳолида тўпланади. Одам организмининг темирга суткалик талаби 1—2 мг.

Бирлашган Миллатлар Ташкилоти (БМТ) экспертларининг таъкидлашича, организмнинг темирга бўлган физиологик эҳтиёжи, бу организм томонидан ўзлаштирилиши лозим бўлган ва сутка давомида организм томонидан йўқотилган темир миқдори ўрнини босадиган ва янги тўқималар ҳосил бўлишини таъминлайдиган темир миқдорига тенг.

Темир — гемоглобин, миоглобин, цитохромлар, пероксидаза ва каталаза ферментларининг асосий таркибий қисми бўлиб, у тўқималарга кислород ташиш, тўқималар нафас олишида ҳосил бўладиган соф радикалли оксидларни чиқариб ташлашда иштирок этади.

Самарали эритропоэз (эритробластларнинг гемоглобин билан тўйиниши) учун организмда темир моддаси етарли бўлиши шарт. Темир моддасининг етилган эритроцитларга ўтказилиши асосан рецепторларда трансфериндан ажралиш йўли билан вужудга келади.

Эркакларда темир асосан сийдик, ахлат, тер орқали ва терининг мугузланиши натижасида (суткасига 1 мг га яқин), 95 фоиз аёлларда эса ҳайз кўриш натижасида (2 мг/кунга) чиқиб кетади. Ҳомиладорлик даврида темирга эҳтиёж (10 мг/кунга) ортади.

Болаларда темирни организмдан йўқотиш катталарга нисбатан кам бўлсада, организмнинг тез ўсиши ҳисобига темирга эҳтиёж юқори бўлади.

Темир етишмовчилиги организм томонидан ўзлаштирилаётган темир билан бир кечакундузда қабул қилинаётган темир орасидаги нисбат бузилганда кузатилади, бунинг натижасида кўмикнинг темир билан таъминланиши ва эритроцитлар пайдо бўлиши бузилади.

Темир ўзлаштирилишининг камайиши қабул қилинаётган овқат моддалари (гўшт, жигар, талоқ ва ўсимлик маҳсулотлари) таркибида унинг миқдорининг камлиги ёки биологик ўзлаштирилиши бузилиши натижасида кузатилади.

Темир етишмовчилиги физиологик сабаблар (организмнииг ўсиши), аёлларда ҳайз кўриш даврида, қон йўқотиш ва ҳомиладорликда ҳамда йчйкда яшовчн паразитлар натижасида кузатилади.

Сўрилган темирнинг 40—70 фоизи гўшт таркибидаги гемоглобин ва миоглобин ҳисобига тўғри келади. Аҳолининг тўлақонли овқатланмаслиги, айниқса углеводга сой овцат билан овқатланиш соғлом аҳоли орасида, тйниқса болалар, ўсмирлар, ҳайз кўраётган аёллар ва ҳомиладор аёлларда темирга талаб юқори бўлишини кўрсатади **(32жадвал).**

Темир етишмовчилиги натижасида келиб чиққан камқонликнинг патогенетик давоси темир тутувчи доридармонлар (33жадвал) юборишга асосланган. Бу дориларни беморга ичиш учун бериш, мушакка ва венага юбориш мумкин.

32 ж а д в а л

Турли ёшдаги одамларнинг темирга бўлган эҳтиёжи

Индивидлар	Тана оғирлиги, кг	Организм нинг та лаби (ккал/	Темирга бўлган эҳтиёж, мкг/кг	Овқат таркибидаги темир миқдори, мг
Чақалоқлар	8	100	67	3
2 — 3 ёшли болалар	20	80	22	9,6
Ўсмирлар	60	50	21	18
Қиз болалар	50	50	20	15
Эркаклар	70	40	13	18
Аёллар	60	30	21	11
Ҳомиладорлар	60	30	73	11

Бу дориларни амалиётда самарали ва хавфсиз ишлатиш врачдан бу дориларнинг фармакодинамикасини, фармакокинетикасини, уларнинг ўзаро таъсирини ва салбий таъсирини билишни тақозо қилади.

Ичишга бериладиган темир сацловчи дориларнинг фармакокинетикаси. Темирнинг ошқозоничак тизилмасида сўрилиши икки механизм (жараён) билан таъминланади: биринчиси, физиологик жараён, яъни тез тўйинадиган ферритин ташийдиган механизм бўлиб, бу механизм ёрдамида овқат таркибидаги кам миқдордаги (3—4 мг суткасига) органик темир моддасининг сўрилиши таъминланади. Ичакларда икки валентли қайтарилган темир, уч валентли темирга нисбатан яхши сўрилади.

33 ж а д в а л

Ичиладиган темир дорилари таркибида икки валентли темир миқдори (мг)

Дориларнинг номи	Темир тузининг номи	Таблеткадаги темирпинг умумий миқдори, мг ри, мг	Таблеткадаги икки валентли темир миқдо
Гемостимулин	Темир (П)лактат	240	50
Конферон	Темир сульфат	250	50
Тардиферон	Темир сульфат	256	80
Ферроградумет	Темир сульфат	525	105
Феррокаль	Темир сульфат	200	40
Ферроплекс	Темир сульфат	50	40
Ферроцерон	Карбоксибензоил	300	10
Гемофер	Темир хлорат	—	157
Ферамид	Томир (П)дихлорид, никотинамид	20—100	—

Иккинчи йўл (механизм) пассив диффузия йўли, бунда темир моддаси кўпроқ қабул килинганда (темир тутувчи дорилар билан даволаш пайтида) у оддий диффузия билан ичакдан қонга сўрилади.

Темирнинг физиологик сўрилиши кўпроқ ўн икки бармоқ ҳамда ингичка ичакнинг

юкори қисмида асосап ферритин механизми ёрдамида кечади Ошқозоничак шиллиқ пардасидаги апоферритин оқсили ичакдан сўрилган темирни бириктириб ферритин комплексини ҳосил қилади. Ичакдан ўтган икки валентли темир қондаги бетаглобулин трансферин билан бирикади. Трансферин билан бириккан икки валентли темир турли тўқималарга тарқалиб, қайтадан ажралиб чиқади ва гемоглобин ҳосил бўлишига сарф бўлади, ёки тўқималарда ферритин ёки гемосидерин кўринишида тўпланади Темирнинг пассив абсорбция йўли билан сўрилиши ^ичак тизилмасининг ҳамма қисмларида кетади, бироқ йўғон ичакка томон унинг сўршшши камайиб боради Хлорид кислотаси молекуляр темирнинг (ионланиш йўли билан) ошқозонда сўрилишини кўпайтирсада, темир дориларнинг ичакдан сўрилишига яхши таъсир қилмайдиАминокислоталар, пептидлар, фруктоза, аскорбин ва каҳрабо кислоталари уч валентли темирни икки валентли темирга айлантириш ҳисобига унинг сўрилишини кўпайтиради

Темирнинг сўрилиши унинг миқдорига боғлиқ: яъни бир мартада йчиладйган тёмир миқдорининг 46 мг ДЙН 400 мг га ошиши унинг сўрилишини 30—35 фоиздан 5—7 фоизгача камайтиради. Сутка давомида танага тушадиган темирниig энг юқори миқдори 100 мг атрофида бўлади, темирнинг сўрилиши унинг танада етишмаслик даражасига ҳам боғлиқ. Танада темир заҳираси нормага яқин бўлса, темир 3—7 фоиз атрофида сўрилса, организмда темир миқдори етишмаганда унинг сўрилиши 15—17 фоизгача ортади, камқонлик касаллигида эса бу миқдор 25—30 фоизгача ортиши мумкин Темир наҳорда (ошқозон бўш бўлганда) яхши сўрилади

Парентерал йўл билан юбориладиган темир дориларининг фармакокинетикаси. Темир декстран. Уч валентли темир гидроксидининг юқори молекулали декстран билан комплекси венага юборилади. Мушакка юбориш учун темир гидроксидининг қисман гидролизланган кичик молекулали декстран билан комплекси ишлатилади. Мушакка юборилган дори лимфодренаж ёрдамида секинлик билан қонга сўрилади. 72 соат давомида юборилган дорининг 50 фоизи сўрилади, юборилган дорининг 25 фоизи 3 ҳафтагача, 5—10 фоизи эса ундан ҳам ортиқ муддатда юборилган жойда сақланиши мумкин.

Эктофер. Темирнинг 3000—5000 молекуляр оғирликдаги сорбитол билан комплекси. Мушакка юборилганда тез сўрилади, юборилган дорининг 85 фоизи 12 соат давомида сўрилади. Дорининг қондаги энг юқори миқдори 2—8 соатдан сўнг келиб чиқади, 12^24 соатдан кейин эса икки валентли темир эритроцитларда пайдо бўлади. 24 соат давомида юборилган дорининг 30—40 фоиз миқдори сийдик орқали чиқиб кетади.

Фербитол. Темирсорбитол аралашмаси. Мушакка юборилгач 12 соатдан кейин юборилган миқдорининг 85 фоизи қонга сўрилиб улгуради, юборилган дорининг 20—30 фоизи буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чикарилади. Дори 20 кун давомида бутунлай организмдан чиқиб кетади.

Феррумлек. Темирнинг сахарат кўриниши. Ампулада 5 мл (0,1 г темир сахарат тутади) чиқарилади, венага юборилади; мушакка юбориш учун эса 2 мл (0,1 г уч валентли темирнинг мальтоза комплексини тутади) дан чиқарилади. Бошқа темир декстран комплекслари сингари лимфодренаж йўли билан сўрилади.

Ферковен. Темир сахарат комплекси венага юборилади. 90 фоиз юборилган дори организмда ўзлаштирилади. 10 фоизга яқини эса сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади.

Ёенага, мушакка юборилгач дори таркибидаги femирнинг бир қисми 12—24 соат давомида эритроцитларга киради. Гемоглобин синтези учун темир, асосан жигар, талоқ ва кўмикдаги заҳира ҳисобига тана эҳтиёжига қараб қондирилади.

Парентерал йўл билан юбориладиган темир дориларини миқдорлаш тартиби. Венага ёки мушакка темир дорйларини юборишдан 2—3 кун олдин ичилаётган темир дориларини тўхтатиш тавсия этилади. Парентерал юборилганда темирнинг қон зардобидаги миқдори 100 мг дан ошмаслиги керак, чунки бу миқдор трансферинни бутунлай тўйинишга олиб келади, бу миқдор кўпайиб кетса, салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Яхшиси (айниқса бемор анамнезида аллергия бўлганда) темирнинг бир марталик миқдорини кунига 25 мг дан 100 мг гача юборган маъқул.

Мушакка юборишга мўлжалланган дориларни венага юбориш ман этилади.

Темир дориларини парентерал йўл билан юборилганда келиб чиқадиган салбий таъсири умумий (резорбтив) ёки маҳаллий белгилар билан намоён бўлади. Мушакка юборилганда дори юборилган жойда оғриқ, инфильтратлар пайдо бўлади, чов лимфа тугунларининг оғриши, катталашуви кузатилиши мумкин, қориннинг пастки қисмида оғриқ пайдо бўлиши мумкин.

Темирдан заҳарланишнинг енгил кўриниши: дармонсизлик, юз қизариши, бош айланиши, бош оғриғи, юрак уришининг тезлашуви билан кечса, ўртача оғирликдаги заҳарланиш эса мушакларда дармонсизлик, бел соҳасида оғриқ, кўнгил айниши, кайт қилиш, ич кетиш, кучли дармонсизлик ва бош оғриғи, бош айланиши, қалтираш, тана ҳароратининг кўтарилиши, терлаш, терида майда (уртикар) тошмалар, кўкрак қафаси соҳасида сиқувчи оғриқ билан кечади; оғир заҳарланишда эса нафаснинг тезлашуви, кўкрак қафаси соҳасида сиқувчи оғриқ, кучли нафас тезлашуви ва терлаш, анафилактик шок, ўткир томир етишмовчилиги билан намоён бўлиши мумкин.

Темир дорилари парентерал юборилганда уларнинг салбий таъсири аксарият тезда (юборилганда 10—30 дақиқадан кейин) ёки кечроқ (1—24 соат давомида) келиб чиқиши мумкин. Бунинг олдини олиш учун дорини секинлик (3—5 ёки 8—10 дақиқа давомида) билан, шифохона шароитида врач назорати остида юбориш тавсия этилади.

Ишлатилиши. Темир дорилари кўп қон йўқотилганда (қон оҚишй, донбрлйк Қилиш), ёки темирга органйзМ талаби ошган ҳолатлар (ҳомиладорлик, эмизиш даври, Bi_2 танқислигидан бўладиган камқонликнинг маълум босқичлари)да парентерал йўл билан юборилади.

Ичишга бериладиган дориларни кўтара олмаслик (энтеритнинг оғир кўринишлари, ярали колит, ўн икки бармоқ ичак ва ошқозон яра касаллигининг қайталаниш даври); ичиладиган темир дориларининг сўрилиши бузилган ҳолатларда (узоқ давом этадиган ич кетишлар, кам сўрилиш синдроми; ҳомиладорликнинг 3даврида ўтказиладиган операциялардан олдин) ҳам темир дориларини парентерал йўл билан киритиш тавсия этилади.

Нормал ёки кўп темир заҳираси билан кечаётган гипохром камқонлик ёки танада темир моддаси ўзлаштирилиши бузилганда, қон зардобида нормал ёки кўп миқдорда темир бўлган ҳолатларда темир дорилари тавсия этилмайди.

Ичишга бериладиган темир дориларининг салбий таъсирлари. Темир дориларининг салбий таъсирлари тери қизариши, кўнгил айниш, иштаҳанинг пасайиши, ич қотиши (темир билан ичакдаги водород сульфид бирикиши ҳисобига), камданкам ҳолларда ич кетиш, эпигастрал соҳада оғриқ, ичак санчиғи, кекириш каби белгилар билан намоён бўлади.

Темирдан заҳарланиш енгил кечаётганда (кўнгил айниши, қорин соҳасида ёқимсиз сезги, енгил ичак бузилишлари) дори миқдорини камайтириш, дорини овқат пайтида ёки овқатдан кейин тезда қабул қилиш, дорини алмаштириш билан коррекция қилиш мумкин. Уртача оғирликдаги белгилар билан кечаётган темирдан заҳарланишда дорини киритиш йўлини ўзгартиришни, яъни дорини инъекция йўли билан киритишни ўйлаб кўриш керак бўлади.

Ичиладиган темир дориларидан заҳарланиш кўпроқ тана ҳароратининг кўтарилиши, терида тошмалар, ошқозоничак ёки кўкрак қафаси соҳасида, бўғимларда оғрнқ, лимфа тугунларда оғриш, лейкоцитоз, гемолиз, анафилактик шок кўринишида учраши мумкин. Қонда ионлашган темир миқдорининг ошиб кетиши оқсилларнинг ёпишиб қолишига, майда қон томирлар тонусининг пасайишига ва уларнинг ўтказувчанлиги ошиб кетишига, эритроцитларнинг гемолизига ва темир моддасининг РЭС хужайраларида тўпланиб қолиши (гемосидероз)га сабаб бўлиши мумкин. Бу пайтларда дориларни ичиш тўхтатилади. Темирнинг сўлак билан ажралиши оғизда пайдо бўлишига ёки таъм билиш сёзгисининг йўқолишига :сабаб бўлиши мумкин.

Темир дориларининг бошқа дорилар ва овқат билан ўзаро таъсири

Темир дорилари билан бир вақтда қабул қилинган баъзи дори моддалари унинг сўрилишини камайтириши мумкин.

Масалан, ошқозон ости бези дорилари ичилгандан кейин 1—2 соат давомида темирнинг сўрилиши бузилади, чунки юқорида номи келтирилган икки валентли металлар темир билан ёмон эрувчи бирикмалар (хелатлар) ҳосил қилади. Холестирамин ва десферроксиамин (темир дориларидан заҳарланганда) антидот сифатида ишлатилади.

Десферроксиамин (десферал) темир билан комплекс ҳосил қилиб, темирни тутувчи оқсиллардан (ферритин, гемосидерин) сиқиб чиқаради ва сийдик орқали чиқиб кетишига сабаб бўлади. Бироқ десферроксиамин гемоглобин ва темир тутувчи ферментлар таркибидаги темирга таъсир қилмайди.

Бирламчи ва иккиламчи гемохроматоз, гемосидерозларда ва темирдан ўткир заҳарланганда уни мушакка, венага ёки ичишга берилади. Дорининг ўртача бошланғич кунлик миқдори 1,0 (1—2 марта юбориш мумкин), қувватлаб турувчи миқдори эса 0,5. Ампуладаги дори 5 мл бидистилланган сувда эритилиб мушакка юборилади. Венага эса 15 мг/кг тана оғирлиги ҳисобидан томчилаб юборилади; суткалик юқори миқдори 80 мг/кг.

Темирдан ўткир заҳарланганда дори 5—10 г дан ичишга (сувда эритиб) берилади. Қондаги ва тўқималардаги сўрилган темирни чиқариб юбориш мақсадида бир вақтнинт ўзида дори мушакка ҳар 3—12 соатда 1—2 г дан, оғир ҳолатларда эса венага (1,0) томчилаб юборилади.

Баъзи бир вақтларда дори терида тошмалар тошишига сабаб бўлиши мумкин. Дори узоқ вақт ишлатилганда кўз косаси асосини ва сийдикда темир миқдорини текшириб туриш тавсия этилади.

Ҳомиладорлик даврида дорини ишлатиб бўлмайди.

Темир тетрациклинлар билан бирикма (хелатлар) ҳосил қилиб, унинг сўрилишини бузади. Аскорбин, каҳрабо кислоталари ва уларнинг тузлари, лактоза, фруктоза, асал, олтингугурт сақловчи аминокислоталар (цистеин, метионин), инозин бир вақтда ишлатилганда икки валентли темирнинг уч валентли темирга оксидланишидан сақлайди ва унинг сўрилишини кўпайтиради. Ҳар 30 мг икки валентли темирга 200 мг дан аскорбин кислота тўғри келганда ичакдан темирнинг юқори даражада сўрилиши таъминланади. Спиртли ичимликлар (айниқса узоқ ичилганда) темирнинг сўрилишини яхшилайди ва жигарда тўпланишини таъминлайди.

Левомицетин қизил кўмикнинг темирга сезувчанлигини пасайтириши мумкин. Темир дориларини чой билан ичиш тавсия этилмайди, чунки темир чой таркибидаги таннин билан бирикиб, темир сўрилигпини 30—80 фоизга камайтириши мумкин. Айниқса қаттиқ овқатлар, тухум, фосфат, оксалат, карбонат сақловчи овқатлар тавсия қилинмайди, чунки бу маҳсулотлар темир билан бирикмалар ҳосил қилади.

Темир дорилари билан даволаш самарадорлигини кузатиш. Темир етишмовчилигини даволашнинг биринчи даврида (3—4 ҳафта давомида) эритроцитлар сонини, гемоглобин миқдорини ва қоннинг ранг кўрсаткичини ҳафта давомида 1—2 марта текшириб туриш тавсия этилади. Сутка давомида гемоглобиннинг ўсиши 0,1 — 0,2 г фоизга, эритроцитлар сони 40000 мм^{3}га кўпайса, даволаш самарали ҳисобланади. Гемоглобин миқдорининг 11,5—12 г фоиз кўтарилиши касалликнинг биринчи даври тугаганлигини кўрсатади. Темир етишмовчили

34ж а д в а л

Темир дорилари билан самарали даволашнинг клиник ва лаборатория белгилари

5—10 кунда	Мушаклар тонусининг ошиши, ҳолсизланишнинг иштаха яхшиланиши, бош айланиш йўқолиши, сезиш.
3—7 кунда	Ретикулоцитлар реакциясининг бошланиши.
7—14 кунда	Ретикулоцитлар реакциясининг баланд кўрсаткичи.
2 — 3 ҳафта. да	Гемоглобин миқдори ошишининг бошланиши (икки валентли темир миқдори етарли бўлганда).

3—4 ҳафта	Гемоглобин миқдоршшнг 11,5—12 г фоизга кўтарилиши
5 — 6 ҳафта	Икки валентли темир миқдори кам бўлганда ҳам гемоглобин миқдорининг 11,5—13 г фоизга кўтарилиши
46 ҳаф тада	Глоссит, дисфагия, меноррагия, тирноқ ва сочлар даги ўзгаришларнинг камайиши.
2—3 ойда	Гемоглобин, эритроцитлар ва қон зардобида темир миқдорининг бутунлай нормаллашуви.
3 — 4 ойда	Кўмикда гемосидерин пайдо бўлиши
4 — 5 ойда	Организмда темир заҳираси, ферритин ва транс ферин микдорининг қон зардобида нормаллашуви.
5—6 ойда	Ошқозон ширасн ва ошқозон шиллиқ пардасининг нормаллашуви

fH билан кечаётган камқонликнипг яширин даврини даволаш давомида қон зардобидаги темир миқдорини назорат қилиб туриш тавсия этилади (бу кўрсаткич дори ичишни 5—7 кун тўхтатилгандан кейин аниқланади). Қон зардобида темир миқдорининг бемор учун индивидуал нормаллашуви яширин темир етишмовчилигининг тугатилгани ҳақида хулоса чиқариш имконини беради (34жадвал).

Организмда темир етишмаётганда даволаш курси учун ишлатиладиган дорининг миқдори қуйидаги формула ёрдамида

(мг) =/беморнинг тапа оғирлиги (кг)х2,5/х/16,5—(13х беморнинг 100 мл қон таркибидаги гемоглобин миқдори/ҳисобланади.

НЬ Сали билан аниқланганда г ларга ўтказиш учун 100 фоиз НЬ Сали бўйича 16,5 га 100 мл деб олинади.

50% НЬ 40% НЬ 35% НЬ 30% НЬ 25% НЬ

Мисол: 60 кг тана оғирлигидаги бемор учун НЬ миқдори Сали бўйича 35 фоиз ёки 5,78 г га тенг бўлса. Организмда етишмаётган темир миқдори — /60 кгх2,5/х х/16,5—(13—5,78) % = 1350 мг га тенг бўлади. Бу дегани 60 кг огирликдаги бемор организмидаги темир етишмовчилигини қоплаш учун даволаш курси давомида 67,5 мл ферковен олиши керак бўлади ва ҳоказо.

Цианокобаламин ва фолат кислотаси. Бу дори моддаларининг фармакокинетикаси ва фармакодинамикаси витаминлар бўлимида берилган. Ҳомиладор аёл жигарида Bi_2 витамини миқдори катталар жигаридаги миқдорнинг 1/3 қисмини ташкил этади. Чақалоқ бола жигарида 25 мкг га яқин Bi_2 бўлиб, у 1 ёшгача бўлганда сезиларли даражада камаяди. B_{12} етишмовчилиги организмда унинг барча тўпланган (заҳира) қисми тугаганда сезилади. Бу ҳолат эса организмга витамин тушиши тўхтагандан сўнг 2—4 йилдан кейингина юзага чиқади. Витамин Bi_2 етишмовчилигининг ягона бир сабаби Кастл ички омилининг туғма ва ҳаёт давомида орттирилган етишмовчилигидир, яъни унинг яхши сўрилмаслигидир. Шу сабабли организмга оксикобаламин киритиш маъқулдир, чунки у оқсиллар билан яхши боғланади. Организмга 80 мкг киритилганда 40 соатдан сўнг витаминнинг тўпланиши тикланади. Бу муддат ичида 90—95 фоизи организмда қолади ва ўзлаштирилади. Шунинг учун уни озоз миқдорда киритиш фойдали ҳисобланади. Касалликнинг оғиренгиллигини ҳисобга олиб, 6—7 кун давомида 100—200 мкг дан кунига бир мартадан бериб борилади. Гематологик кўрсаткичлар эса периферик қоннинг умумий анализидан ва қон зардобидаги Bi_2 миқдорини аниқлаш орқали билинади. Даволаш босқичи учун 1500—3000 мкг миқдорда бериш мумкин, қувватлаб турувчи миқдор эса 100 мкг дан бир ой давомида 2—3 мартадан берилади. Сўнгра 3 ойда бир марта 100 мкг бериб турилади. Кейинроқ эса ярим йилда 1 марта берилади. Камқонликнинг оғир кўринишида эса эритроцитлар сони бир млн га камайиб кетганда ёки функционал миелозларда дори кунига 500—1000 мкг дан 5—10 кун давомида ва кейинроқ эса ҳафтасига 1—2 марта ремиссия учун берилади. Касалликнинг оғир кўринишида эса бемор ҳушдан кетиб қолганда тезда беморга эритроцитар масса ёки 1

литргача янги тайёрланган донор қонини қуйиш тавсия этилади. Даволаш фойда бермаганда оз миқдорда кортикостероидлар қўшиб берилади. Чунки улар ошқозоничак шиллиқ пардаси тикланишини ва табиий кортикостероидлар ажралишини кучайтиради ҳамда аутоантитело ҳ,осил бўлишини камайтиради.

Даволашдан сўнг бемор фаол бўлиб қолади, нштахаси очилади, тилидаги оғриқлар камаяди, периферик қон анализида гематологик кўрсаткичлар меъёрига келади. Қасалликнинг неврологик белгилари бор беморлар 6 ойгача даволанади.

XX боб. ФИТОТЕРАПИЯ АСОСЛАРИ

Фитотерапия — шифобахш ўсимликлар билан даволаш усули (грекча «фитон»), ўсимликларни даволаш мақсадида ишлатиш, «терапия» — даволаш сўзларидан олинган.

Инсоният ўсимликлар олами билан узвий боғланган. Усимликлар олами инсонни едирибичиради, кийинтиради, ҳавони поклаб беради, гўзал манзаралар яратади. Усимликларнинг серхосият томонларини санаб интиҳосига етиш қийин. Усимликларнинг энг ажойиб хоссаларндан бири — шифобахшлигидир. Инсоният қадимкадим замонлардан буён ўсимликларнинг шифобахш хусусиятларидан баҳраманд бўлиб келган. Ибтидоий жамоа даврларида одамлар ўз дардларига даво излаб, аввало ўсимликлар оламига ҳамда ҳайвонот маҳсулотларига интилар эдилар. Дастлаб инсон учун ўсимлик мевалари, илдиз, илдиз мевалари, шунингдек ҳайвон маҳсулотлари озиқовқат вазифасини ўтаган. Илгари ўсимликларнинг шифобахшлиги тасодифан топилган бўлса, кейинчалик улар ҳаётий синов ва кузатишлардан ўтгач, халқ табобатида қўлланила бошлаган.

Эрамиздан II аср олдин «Тананинг ҳамма бўлимларига таъсир этувчи моддаларни тайёрлаш» деган асар ёзилган, унда қадимги Эберс папирусида ўша давр ўсимликларининг шифобахшлиги тўғрисида маълумот берилган. Қадимги Мисрда ҳар хил ўсимликлардан тайёрланган хушбўй мойлар, бальзамлар, алой, баргизубнинг шифобахш таъсири маълум бўлган. Хитойда женьшень ҳамда буғу шохидан олинадиган пантларга катта аҳамият берилган. Қадимги будда тиббиётининг ажойиб ривоятларида шундай дейилган: «Дармон излаган табиб нигоҳи билан оламга назар солинса, доридармонлар оламида ҳаёт кечираётганимизни билиш мумкин». Оламда дори сифатида ишлатиб бўлмайдиган бironта модданинг ўзи йўқ деса бўлади. Машҳур юнон табиби Буқрот (эрамиздан олдинги 460—377 йиллар) ўзининг «Қорпус Хиппократикум» асарида тиб илмига, жумладан доридармонларга оид кўп маълумотлар келтирган, унинг асарларида доривор ўсимликларнинг 236 таси тасвирланиб, уларнинг хусусиятлари баён этилган.

Римнинг энг машҳур табиби ва табиий фанлар билимдони Гален (Жолинус ҳаким, эрамизнинг 130—200 йилларида яшаган) ажойиб фалсафий иборани айтган: «Усимлик ва ҳайвонот оламидан олинган ҳар бир модданинг фойдали тарафи бор — уни ишлатиш лозим ҳамда зарарли тарафи бор — уни олиб ташлаш лозим». Гален ўз даврида ўсимликлар тўғрисида 2 та китоб ёзган, бу китоб лотин, араб, форс ва қадим Оврупо тилларига таржима қилинган.

Қадимги ҳинд табиби Сушрута (IV аср) ўзининг оламшумул «Аюрведа» асарида 700 дан ортиқ шифобахш ўсимликларни келтирган, уларнинг кўпчилиги ҳозирги кунда ҳам ҳинд тиббиётида қўлланиб келинмоқда (ЛИВ52, румалайя таблеткалари «Аюрведа» ёзуви билан чиқарилади). Уз даврининг машҳур табиблари Абу Али ибн Сино, Абу Бакр Муҳаммад ибн Закария арРозий, Арабмуҳаммад ўғли Абдулғозихон, Исмоил алЖуржоний ва бошқалар беморларни даволашда доривор ўсимликлардан кенг кўламда фойдаланганлар.

Абу Али ибн Сино 900 хил шифобахш ўсимликлардан дорилар тар^ёрлаб табобатда қўллаган.

Абу Райҳон Берунийнинг «Сайдана» номли қомусий китобида ўша даврда (XI аср) қўлланиладиган ҳамма шифобахш ўсимликлар фани — фармакогнозия табобат илмини эгаллашда энг биринчи босқич ҳисобланган. Кейинги йилларда Марказий Осиёдаги ўсимликларни ўрганишга олимлардан С. Ю. Юнусов, С. С. Саҳобиддинов, Ҳ. Х. Холматов, И. Э. Акопов, И. Ибрагимов, Т. А. Абдураҳмонов, Ю. М. Мамадов ва бошқалар дориларни

амалиётга татбиқ қилиш ишига катта ҳисса қўшдилар.

Шифобахш ўсимликларни тайёрлаш, қуритиш ва сақлаш. Шифобахш ўсимликлар ўз таркибида инсон организмига киритилганда физиологик таъсир кўрсатадиган биологик фаол (ҳаётий зарур) моддалар сақлайди. Бу биофаол моддалар ўсимликларнинг турли аъзоларида турли миқдорда тўпланади. Шунинг учун фитопрепаратлар тайёрлашда ўсимликнинг биофаол кўп тўпланган қисми йиғилади. Усимликнинг бу аъзоларини доривор маҳсулот хом ашёси дейилади. Усимликнинг бу қисмлари йилнинг маълум бир ойларида (фаслларида) йиғилади ва зудлик билан сояда қуритилади, чунки ўсимлик таркибидаги биофаол моддалар намлик ва иссккда қизиб, турли ферментатив ўзгаришлар натижасида тезда бузилади ва шифобахшлик хусусиятларини йўқотади.

Доривор хом ашё ўсимликларнинг барглари, гуллари, ер устки қисми (кўкати), куртаги, пўстлоги, мева, уруғлари ва илдизларидан иборат.

Усимликларнинг гули, барги, ер устки қисми ва куртаклари сояда, шамол юриб турадиган очиқ жойларда куритилади; меваси, уруғи, пўстлоғи, илдизпояси ва илдизи, туганаги, пиёзи очиқ жойда, офтобда қуритилади.

Уй шароитида дори тайёрлаш усуллари. Усимлик хом ашёсидан уй шароитида кўпроқ дамлама ва қайнатмалар тайёрланади. Булар Давлат Фармакопеясида келтирилган махсус кўрсатмалар асосида тайёрланади (ДФ XI, 1987):

Одатда ўсимликларнинг барги, ер устки қисми, гули баргларидан ва баъзи мева ҳамда уруғларидан қайнатма 1:10 нисбатда, яъни 10 қисм майдаланган хом ашё 100 қисм сув билан дамланади; илдизидан, мева ва уруғларидан, пўстлоғидан қайнатма ҳам юқоридаги нисбатларда совуқ ва иссиқ усулларда тайёрланади.

Совуқ усулда тайёрланганда майдаланган хом ашё эмалланган ёки фарфор, шишадан ясалган идишларда совуқ сув қуйиш йўли билан 6—8 соат давомида сақлангач докадан ўтказилади.

Иссиқ усулда эса хом ашё қайнаган сувда 15—20 дақиқа давомида сақлангач докадан ўтказилади.

Дамламалар заҳарсиз ўсимликлардан 1:10 ёки 1:20 нисбатда, кучли таъсир қилувчи ўсимликлардан эса 1:40 нисбатда тайёрланади.

Дамламалар тайёрлаш учун хом ашё 1—*2* соатга совуқ сувга қўйиб қўйилгач 20—30 дақиқа давомида паст оловда қайнатилади, вақтивақти билан аралаштирилиб турилади.

Дамламалар кўпроқ 1:10 нисбатда, заҳарли ўсимликлардан 1:400 ёки 1:500 нисбатда тайёрланади.

Дамламалар ва қайнатмалар тез бузилганлиги сабабли иложи бўлса, кунига ёки 3 кунга етадиган миқдорда тайёрланади.

Дамлама ва қайнатмалар ўсимликлар йиғмалари (чойлар)дан тайёрланади, баъзан уларга минерал моддалар ҳам қўшиш мумкин.

ДавОлаш ванналари учун 30—50 г хом ашёни 1—2 литр сувда тайёрланиб, докадан ўтказилгач 37—38°С ваннага қўшиб, 10—15 дақиқа давомида ёпилади, даволаш курси 5 дан 10 тагача.

Болалар учун оқ қайин, хвой, қорақиз (иттиканак), эман пўстлоғидан тайёрланган даволовчи ванналар ишлатилади.

Тиндирмалар ўсимликлардан 1:5, кучли таъсир қилувчи ўсимликлардан эса 1:10 нисбатда 70% этил спиртида қоронғи жойда сақлаш йўли билан тайёрланади,

Кейинги пайтларда ўсимликлар шарбатидан кенг фойдаланилмоқда, чунки шарбатларда таъсир қилувчи модда комплекс кўринишида бўлади ва минерал тузлар, микроэлементлар бўлади, шунинг учун шарбатлар таъсири кимё йўли билан олинган дориларга нисбатан фаол ҳисобланади. Шарбатлар болаларга 1 чой қошиқ дан 2 ош қошиққача миқдорда берилади. Шарбатлар аралашмаси ҳам кенг қўлланилади.

Болалар амалиётида доривор ўсимлик малҳамлар кўринишида ҳам ишлатилиши мумкин. Малҳам тайёрлаш учун майдаланган ўсимлик хом ашёси 1:4 ланолин, вазелин ёки чўчқанинг ички ёғи, эритилган мол ёғида тайёрланади.

Болалар касалликлари (педиатрия)да фитопрепаратларни ишлатишнинг асосий

қоидалари

1. Шифобахш ўсимликларни болаларга ўсимликнинг шифобахшлигини ҳисобга олиб индивидуал тавсия этилади.

2. Шифобахш ўсимликларни тавсия этишда асосий касалликдан ташқари, йўлдош касалликни ҳам ҳисобга олиш керак.

3. Даволашни битта ёки 2—3 та ўсимликдан ташкил топган чойлардан бошлаб, кейинроқ эса (айниқса сурункали касалликларда) янада мураккаброқ чойлар тавсия этиш мумкин.

4. Чойларни йиғишда ўсимликларнинг терапевтик таъсирига асосланилади. Мураккаб клиник ҳолатларда битта ўсимлик эмас, балки уларнинг ўзаро таъсири таъминланади, чунки бир ўсимлик таъсир қилувчи моддаси бошқа ўсимлик таъсир қилувчи моддасининг ажралиб чиқишини кучайтириши мумкин.

5. Усимликлар билан даволаш давомийликни талаб қилади, яъни узоқ вақт керак бўлади.

6. Сурункали касалликларни даволашда касаллик авж олишининг олдини олиш мақсадида хам бериб туриш керак (айниқса ўгкир респиратор ва юқумли касалликларда).

7. Фитотерапия ўтказишда (аллергик касалликлар) аллергологик анамнезга эътибор бериш лозим. Фитотерапия самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат қилиш керак.

8. Дорини кўтара олмаслик белгилари (кўнгил айниши, қайт қилиш, тери қичиши белтилари, ич кетиш) пайдо бўлганда ўсимликлар беришни тўхтатиш керак.

9. Кучли таъсир қилувчи ва заҳарли ўсимликлар тавсия қилинмайди.

Фитопрепаратларни (педиатрияда) миқдорлаш. Бо

лаларга 1%, 3%, 5% ли дамлама ва қайнатмалар ишлатилади. фитопрепаратларни микдорлаш бола ёшига, ўсимликларнинг фармакологик фаоллигига, касалликнинг ривожланиш даврига ва табиатига боғлиқ. Кўпроқ 3 ёшгача бўлган болаларга 1—3% ли, катта ёшдаги болаларга 3—5% ли дамлама ва қайнатмалар тавсия этилади.

Касалликнинг ўткир даврида кўпроқ миқдорда, касалликнинг олдини олиш мақсадида эса камроқ миқдорларда тавсия қилинади. Дорининг суткалик миқдори 3—4 марта қабулга бўлиб берилади.

Дамлама ва қайнатма кўринишида кўпроқ суюқлик киритиш болалар ўткир респиратор, ёки сийдик ва ошқозоничак тизилмаси юқумли касалликларида тавсия қилинади.

Юракқон томирлари касалликларида ва гломерулонефритда суюқлик миқдори чегараланади.

Дориларни болаларга миқдорлашда қуйидаги схемадан фойдаланиш мумкин.

Катталарга тўлиқ миқдор, 7—14 ёшдаги болалйрга катталар миқдорининг 1/2 қисми, 4—7 ёшли болаларга—1/3 қисм, 3:—4 ёшли болаларга — 1/6—1/4 кисм, 2 ёшли болаларга — 1/4—1/10 қисм, 1 ёшли болаларга эса катталар миқдорининг 1/18 қисми тавсия қилинади.

Қайнатмалар учун хом ашёнинг суткалик миқдори кўпроқ 6—10 г ни ташкил қилади.

Магистрал йўл билан тайёрланган дамлама ва қайнатмаларнинг хом ашё суткалик миқдори болалар учун қуйидагиларни ташкил қилади: 1 ёшгача — 1/2—1 чой қошиқ; 1—3 ёшли болаларга— 1 чой қошиқдан, 3—6 ёшли болаларга 1 десерт қошиқдан, 6—10 ёшли болаларга 1 ош қошиқдан, 10 ёшдан ошган болаларга ва катталарга 1—2 ош қошиқдан хом ашё олинади. Қуриган хом ашёни гуллар, барглар, кўкатлар учун 1 ош қошиқ оғирлиги 4—5 г га, илдиз, пўстлоқ, меваларники эса 6—8 г га тўғри келади.

Усимлик тиндирмалари болаларнинг ёши қанча бўлса, ўшанча томчидан, 10 ёшдан катта бўлган болаларга 10—20 томчи тавсия этилади.

Фитотерапиянинг афзалликлари. Қейинги йилларда кимё фанининг ривожланиши, синтез йўли билан янги кимёвий бирикмалар ҳамда ўта кучли кимётерапевтик моддалар олиниши туфайли ўсимликларнц қўллаш иккинчи даражали бўлиб қолди. Табобатда ўта фаол кимёвий моддалар кўплаб қўлланиши оқибатида «дори касаллиги» пайдо бўлди, бундай беморлар сони кунданкунга ортиб бормоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти келтирган рақамларга кўра, касалхонадаги беморларнинг 2,5—5% ини дори моддаларнинг ножўя таъсиридан азоб чекканлар ташкил этади. Шунинг учун ҳозирги кунда шифобахш

ўсимликлар билан даволашга катта эҳтиёж туғилган, бу борада изланишлар олиб бориш шу куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолди. Доривор ўсимликлар билан даволаш — фитоте.рапиянинг афзаллиги қуйидагилардан иборат.

1. Шифобахш ўсимликлар кўп асрлар мобайнида синовлардан ўтиб келаётган омил ҳисобланади, организмга физиологик таъсир кўрсатади, чунки табиатдаги узлуксиз шаклланиш туфайли ўсимликлар ва одам организми ҳужайраларининг тузилиши бирбирига жуда яқин. Синтез йўли билан олинган кимёвий моддалар эса одам организми учун ёт ҳисобланади, улар ўта фаол бўлиб, организмнинг мураккаб молекулалари тузилишини бузиши, баъзан янада фаолроқ, ҳужайралар учун заҳарли янги бирикмалар ҳосил қилиши мумкин.

2. Шифобахш ўсимликларнинг даволаш доираси кенг, чунки улар кимёвий жиҳатдан жуда бой, уларнинг таркибида гликозидлар, алкалоидлар, ферментлар, витаминлар, биозлементлар ва бошқа моддалар мавжуд. Усимликлар таъсири секин бошланади, улар кескин биокимёвий ўзгаришларга олиб келмайди, шу жиҳатдан айниқса сурункали касалликларни даволашда катта аҳамият касб этади.

3. Кўпчилик беморлар, айниқса қариялар бир неча касаллик билан оғришлари мумкин, ўсимликлар эса кўп томонлама таъсир хусусиятларига эга бўлади. Шунинг учун ўсимликлар ана шундай беморларни даволашда жуда қўл келади.

4. Фитотерапиянинг афзалиги — касалликларнинг олдини олиш учун қўлланишидир. Масалан, болаларга витаминли чойлар, катталарда элеутерококк, женьшень каби адаптогенлар қўлланилганда респиратор касалликлар 2—3 баробар камайгани қайд қилинган.

Шифобахш ўсимликлар кам заҳарли, шу туфайли уларни асосий дори моддалар сифатида касалликнинг бошланғич даврида ҳам қўллаш мумкин. Касаллик авжига чиққанда шифобахш ўсимликлар организмнинг Ҳимоя кучларини ошириш, қўлланаётган кимёвий моддаларнинг ножўя таъсирларини камайтириш учун ишлатилади.

Соғайиш даврида шифобахш ўсимликлар билан олинган давони қўллабқувватлаш учун қўлланилади.

Ҳозирги кунда шифобахш ўсимликлар таъсири аниқ бўлсада, таъсир механизми, айниқса унинг молекуляр босқичдаги таъсири охиригача ўрганилмаган. Шунинг учун улар таъсир механизми бўйича эмас, асосан даволаш таъсири бўйича таснифланади. Доривор ўсимликларни даволаш таъсири бўйича ҳам таснифлаш қийин, чунки битта ўсимлик камида 3—4 хил таъсирга эга, шунинг учун улар асосий таъсири бўйича 7 гуруҳга бўлинади:

1. Марказий асаб тизилмасига таъсир этувчи ўсимликлар.
2. Юрак ва қон томир тизилмасига таъсир этувчи ўсимликлар.
3. Сийдик ҳайдовчи ва шишларга қарши таъсир этадиган ўсимликлар.
4. Яллиғланишга, яраларга қарши таъсир этадиган ўсимликлар.
5. Меъдаичак фаолиятига таъсир этадиган ўсимликлар.
6. Балғам кўчириш, қайт қилдириш хусусияти бор ўсимликлар.
7. Қон кетишини тўхтатувчи, бачадон мушаклари тонусини оширувчи ўсимликлар.

Фитопрепаратларнинг клиник амалиётда ишлатилиши. Марказий асаб тизилмасига таъсир этувчи ўсимликлар ўз навбатида асаб тизилмасини рағбатлантирувчи ва тинчлантирувчи турларга бўлинади.

1. Марказий асаб тизилмасини рағбатлантирувчи ўсимликлар: манчжурия аралияси, женьшень, эхинопанакс, мохларсимон левзея, хитой шизандраси, элеутерококк, қизилча ўсимлиги (эфедра).

Келтирилган ўсимликларнинг ҳаммаси марказий асаб тизилмасига қўзғатувчи таъсир кўрсатади. Булар ухлатувчи моддалар (асосан барбитуратлар) таъсирини камайтиради, асабни рағбатлантирувчи моддалар (кофеин, камфора, фенамин) таъсирини кучайтиради. Инсоннинг ақлий ва жисмоний меҳнат қобилиятини оширади, чарчоқни ёзади, стрессларга қарши таъсир кўрсатади, тана чидамлилигини, ноқулай шароитларга мосланишини (женьшень, элеутерококк) яхшилайди. Баъзи ўсимликлар (кучала, қизилча) қон босимини кўтаради. Бошқа ўсимликлар (элеутерококк, женьшень) эса мияда қон айланишини, жинсий

қобилиятни яхшилайди. Бу ўсимликлар асаб тизилмаси тонусини ошириш учун астёнйк, астемйнбврбтИк ҳолагларнй, ақлий ва ЖИСмоний толиқишни, артериал гипотонияларни даволашда, нафас марказини рағбатлантиришда ишлатилади.

Марказий асаб тизилмасини тинчлантируви, огриқ қолдирувчи ўсимликлар: доривор валериана, арслонқуйруқ. Доривор валериана ўсимлиги бош мия пўстлоғида тормозланиш жараёнларини оширади, шартли рефлексларни камайтиради. Валериана дамлама, настойка, экстракт сифатида неврозда қўлланилади. Валериана валокордин, валидол, корвалол дорилари таркибига киради.

Эфферент иннервацияга таъсир этувчи доривор ўсимликларга: бангидевона, мингдевона, белладонна, ялпиз, галантус, захарли физостигма ва бошқалар . киради. Бангидевона, мингдевона ўсимликларининг Мхолинолитик таъсири бор. Бу ўсимликлардан олинган атропин, скополамин, платифиллинга ўхшаш дорилар парасимпатик асаб охирида жойлашган Мхолинергик қурилмаларни фалажлайди, атропинга ўхшаш таъсир кўрсатади. Усимликлардан белладоннанинг суюқ ва қуруқ экстракти спазмолитик сифатида меъдаичак санчиғида қўлланилади.

Ялпиз барглари тинчлантирувчи, спазмолитик, сафро ҳайдовчи, антисептик, оғриқ қолдирувчи хусусиятларга эга. Рефлектор йўл билан юрак тож томирларини кенгайтиради. Маҳаллий таъсири туфайли ялпиз барглари меъдаичак безларини, ўт (сафро) ажралишини кучайтиради. Ичакдаги ҳамма патоген микроорганизмларга таъсир этади. Ялпиз таркибидаги ментол асосий таъсир этувчи модда ҳисобланади.

Ялпиз барглари меъдаичак санчиғида, қабзиятда, кўнгил айниганда, қусишни қолдириш учун қўлланилади. Менгол стенокардия касаллигининг енгил хуружларида, мия томирлари қисқарганда қўлланилади.

Қичик ёшли болаларда шиллиқ пардаларни ментол билан артиш ман қшшнади, чунки у рефлектор йўл билан нафас олишни сусайтириши, ҳатто тўхтатиб қўйиши ҳам мумкин. Ялпиз барглари дамлама, тиндирма, ялпиз мойи сифатида, ментол, пектуссин таблеткалари (юқори нафас йўллари шамоллаганда қўлланади), меновазин суюқлиги (невралгия, миалгия, артралгияда қўлланади), валидол (стенокардия, неврозларда қўлланади), эвкамон малҳами таркибида (артрит, миозит, невралгияларда) қўлланади.

Пилокарпус ўсимлиғидан пилокарпия алкалоиди, галантусдан галантамин алкалоиди олинган. Пилокарпин глаукома, галантамин холинэстеразага қарши модда Сифатида, Йолалар фалажй — полйомйелйт асоратларини даволашда қўлланади.

2. Юрак ва қон томирлар тизилмасига таъсир этувчи доривор ўсимликлар. Буларга ўз таркибида юрак гликозидлари сақлайдиган ўсимликлар — баҳорги адонис, сувурўт (тилла рангли адонис), марваридгул, кендр, ангишвонагул (дигиталис), строфант ча бошка ўсимликлар киради. Бу ўсимликларнинг дамлама ва тиндирмалари, адонизид ва юрак гликозидлари — эрамизин, дигитоксин, дигоксин, строфантин, конваллятоксин юрак қонтомир етишмовчилигида қўлланади.

Қон босимини тушириш учун дўлананинг ҳар хил турлари, раувольфия ўсимлиги қўлланади. Дўлана экстракти ва спиртли тиндирмаси юрак тонусини оширади, анникса юрак толиққанда яхши ёрдам беради. Таркибида флавоноидлар бўлгани туфайли гипотензив таъсир кўрсатади, аритмияга қарши ҳам таъсир этади. Бу моддаларнинг атеросклерозга қарши, седатив таъсири ҳам аниқланган.

Дўлана экстракти, тиндирмаси хафақон касаллигида, ангионевроз, атеросклероз, аритмия, климактерик неврозларда қўлланади. Улар кам заҳарли моддалардир.

Раувольфия ўсимлиги қон босимини пасайтирувчи, марказий нерв системасини тинчлантирувчи (нейролептик, симпатолитик) таъсирга эга. Ундан олинган алкалоид резерпин, раунатин хафақон касаллигини даволашда, аймалин алкалоида аритмияга қарши дори сифатида кенг қўлланади.

3. Сийдик ҳайдовчи ва шишларга қарши таъсир этадиган ўсимликлар: оқ қайин барги, куртаги, оддий брусника барги, доривор қашқарбеда, оддий арча, оддий толокнянка, иттиканак, қирқбўғим.

Бу ўсимликлар орасида доривор толокнянка кўпроқ ишлатилади. Бу ўсимлик сийдик

ҳайдовчи, чунки унинг таркибида гликозид—гидрохинон бўлади. Гидрохинон буйрак тўқималари йўлларини таъсирлаб, сийдик ажралишини кўпайтиради, яллиғланишга қарши таъсир этади. Таркибида арбутин гликозиди бўлганидан микроорганизмларга ҳам қарши таъсир кўрсатади.

Оддий толокнянка баргидан дамлама ва қайнатмалар тайёрланади. Қовуқ, сийдик йўллари касалликларида, бу касалликлар оқибатида юзага келган шишларни даволашда қўлланади.

Қирқбўғим ўти сийдик ҳайдовчи, яллиғланишга қарши, қон кетишини тўхтатиш хусусиятига эга. Бу ўсимликнинг заҳарсизлантйрйш, танйдан қурғошйн тўзларини олиб чиқиб кетиш хусусияти ҳам бор. Қирқбўғим юракқон томирлар етишмовчилигида ҳосил бўлган шишларни даволаш учун қўлланади; қон тўхтатиш хусусияти эса бачадон, тўғри ичак (гемороидал) қон кетишларда қўлланади. Қўпчилик сийдик ҳайдовчи ўсимликлар такрор қўлланиш натижасида таъсири камаймасдан, сақланиб қолсада, улар буйрак тўқималарини таъсирлайди, шу туфайли уларни буйрак касалликларида — ўткир нефрит ва нефрозларда қўллаш тавсия этилмайди.

Иттиканакнинг сийдик ҳайдовчи, терлатувчи, меъдаичак фаолиятини ва моддалар алмашинувини нормаллаштириш хусусиятлари ҳам бор. Иттиканак таркибида аскорбинат кислота ва марганец ионлари борлиги туфайли шифобахш таъсир этади. Маълумки, марганец ионлари қон таначалари ҳосил бўлишига, қон қуйилишига, ички секреция безлари фаолиятига таъсир кўрсатади. Иттиканак болалар амалиётида кенг қўлланадиган ўсимлик. Чақалоқларга иттиканак дамламасидан ванна қилинади. Моддалар алмашинувига таъсири бўлгани учун болалар диатезида, нейродермитларда, псориазни даволашда қўлланади. Иттиканак ўти заҳарли модда ҳисобланади.

4. Яллиғланишга, яраларга қарши таъсир этадиган ўсимликлар: алой, андиз, тоғрайҳон, далачой, колонхоэ, тирноқгул, чаканда, зубтурум, мойчечак, маврак, намаътак ва бошқалар. Тирноқгулнинг яллиғланишга қарши хусусияти бор, шу билан яраларни битирувчи, спазмолитик, ўт (сафро) ҳайдовчи ва микробларга қарши таъсир қилади. Тирноқгул ўсимлигини ичга ва сиртга қўллаш мумкин. Болаларни гингивит, пародонтоз касалликларида оғизни чайиш учун, тонзиллит, ангиналарда, эрозияларда, трихомонадали кольпитларда, проктит; парапроктитларни даволашда қўлланади.

Тирноқгул енгил седатив таъсир этади, айрим юрак касалликларида, қон босими ошганда, меъдаичак касалликларида ижобий таъсир кўрсатади. Усимлик гулларида каротиноид, флавоноидлар, аскорбин кислота ва бошқа органик кислоталар бўлгани учун жигарнинг метаболитик фаолиятига ҳам ижобий таъсир кўрсатади. Сафронинг таркиби яхшиланади, билирубин, холестерин миқдори камаяди. Тирноқгулни мойчечак ўсимлиги билан бирга қўллаганда унинг таъсири янада самарали бўлаДи. Тирноқгулнинг дамлама ва тиндирмаси қўлланади.

Чаканда ўсимлиги мевалари витиминларга, Мйкроэлементларга, кумарин, флавоноидларга жуда бой. Чаканда мойи ҳам қўлланади, бу модданинг яралар, айниқса липидлар алмашинувига, жигар, ичак фаолиятига ижобий таъсири аниқланган. Чаканда мойи куйганда, трофик яраларда, бачадон эрозияларида, кўз куйганда, шох парда ярасида, ошқозон ярасини даволашда кенг қўлланади.

Мойчечак гуллари жуда кўп физиологик фаол моддаларга бой (эфир мойлари, флавоноидлар, полисахарйдлар, витаминлар, кумарин ва бошкалар). Мойчечак гулларининг спазмолитик, антисептик', яллиғланишга қарши, седатив, ўт (сафро) ҳайдаш, регенерацияни ошириш хусусиятлари бор. Мхолинолитик хусусияти ҳам бор, шунинг учун спазмолитик таъсир этади. Мойчечак гуллари дамламаси жуда кўп касалликларда — стоматит, гингивитларда, тонзиллит, ангина, ўткир ва сурункали гастрит, ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак ярасида, колит, энтероколитларда, сафро йўллари спазмида қўлланади. Мойчечак гуллари, қайнатмаси, мойчечакдан тайёрланган румазолон номли дорилар қўлланади.

Юқорида келтирилган бошқа ўсимликлар ҳам яллиғланишларда, яраларни даволашда ва бошқаларда қўлланади.

5. Меъдаичак фаолиятига таъсир этувчи ўсимликлар: бўзноч, эман пўстлоғи,

тоғжумрут, маккажўхори соқоли, момақаймоқ, аччиқ эрмон, равоч, зира, откулоқ ва бошқалар.

Бу ўсимликларнинг баъзилари асосан иштахани очади (эрмон), бошқа хиллари ичак ҳаракатини оширади, баъзи бирлари эса асосан ўт (сафро) ҳайдайди.

Бўзноч гуллари ўт (сафро) ҳайдайди, ўт кислоталарини, билирубин миқдорини, холат, холестерин коэффициентини камайтиради, ўт пуфаги қисқаришини оширади. Ичакка, ўт пуфагига, қон томирларнинг силлиқ мушакларига спазмолитик таъсир кўрсатади. Ошқозон ва ошқозон ости бези шира ишлашини оширади. Бўзноч кам заҳарли, узоқ муддат мобайнида қўллаганда жигар фаолиятининг ўзгариши мумкин. Бўзноч қайнатмалари, экстракти, ундан олинган моддалар жигар ва ўт (сафро) йўллари касалликларида — холецистит, гепатитларда қўлланади. Бўзноч ўсимлигидан фламин препарати олинган, фламин флавоноидлар йиғиндисидан иборат. Сурункали холецистит, гепатахолециститларни даволаш учун қўлланади.

Равоч таркибида антрагликозид, таногликозид, хризофок кислота, эмодин, пигмейтлар бўлади. Ву ўсимлик антрагликозидлар туфайли ичак ҳаракатини оширади, шу сабабли улар сурги модда сифатида қўлланади, таъсири 8—10 соатлардан кейин бошланади. Таногликозидлар эса буруштирувчи, ич кетишга қарши, антисептик таъсир қилади. Равоч ўсимлиги сурункали қабзиятда, ичак атониясида, асосан қариялар ва болаларни даволашда қўлланади. Таблеткалар кўринишида ишлаб чиқарилади, болалар амалиётида равоч шарбати қўлланади. Равоч енгил ич кетишда ҳам қўлланиши мумкин. Уткир аппендицит, холецистит, ҳомиладорликда қўллаш ман этилади.

6. Бағлам кўчириш, қустириш хусусияти бор ўсимликлар: арпабодиён, ипекакуана, оққалдирмоқ (кўка), баҳорги наврўзгул, чучукмия, афсонак, гулхайри, доривор укроп, етмак (бех) ва бошқалар.

Арпабодиён ўсимлиги таркибида кўп миқдорда эфир мойлари мавжуд, яллигланишга қарши, спазмолитик, балғам кўчирувчи таъсир кўрсатади. Арпабодиённинг эфир мойлари ичакдан сўрилиб, ошқозон ширасини кўпайтиради, бронх безлари орқали чиқиб, уларни таъсирлайди, шиллиқ ажралиши яхшиланади, нафас йўллари микрофлорасига бактерицид таъсир кўрсатади. Арпабодиён эфир мойи бронхларда парчаланиши натижасида ҳосил бўлган анетол моддаси нафасни рефлектор йўл билан қўзғатади, нафас йўллари фаоллигини оширади, балғамни суюлтириб, кўчишини осонлаштиради.

Арпабодиён айниқса болалар амалиётида нафас аъзолари касалликларида — бронхит, бронхопневмония, ларингит, трахеит, кўкйўтал касалликларида кенг қўлланади. Арпабодиён дамламаси, мойи, новшадил томчилари кўринишида қўлланади. Дамламасини меъдаичак касалликларида — ошқозон, ичак санчиғида, ошқозон ости бези ширасы камайганда қўллаш мумкин.

Чучукмия илдизидаги глицирризин трахея, бронхларнинг эпителийси тукчаларини қўзғатиб, юқори нафас йўллари шиллиғининг суюқлик ажратиш фаолиятини оширади. Чучукмия флавоноид бирикмалар бўлгани туфайли силлиқ мушакларга спазмолитик таъсир кўрсатади. Илдизи яллиғланишга қарши яхши таъсир этади. Чучукмиядаги глицирризиндан глицирризин кислота ҳосил бўлади, глицирризин кислота кортикостероидларга ўхшаш фаолликка эга. Усимликдан глицирам деган дори препарати олинган, бу модда яллиғланишга қарши таъсир этади; модданинг яллиғланишга қарши механизмида буйрак усти бези иштирок этади. Глицирам натрий ва каллий ионларининг ўзаро нисбатига таъсйр кўрсатади, бу модданинг аллергияга қарши таъсири ҳам бор. Усимлик дамламаси, экстракти, шарбати, эликсири (кўкрак эликсири) юқори нафас йўллари касалликларида балғамни юмшатиш, ўраб олувчи сифатида қўлланади. Бу ўсимлик ошқозон, ўн икки бармоқ ичак яраси, меъдаичакнинг сурункали яллиғланишида, айниқса ршқозон ширасы кислоталилиги ошганда қўлланади. Ёрдамчи модда сифатида чучукмия ўсимлиги моддалари буйрак усти бези етишмовчилигида — аддисон касаллигида қўлланади. Глицирам бронхиал астмада, аллергик касалликларда қўлланади. Усимлик ва ундан олинган глицирам кам заҳарли модда.

7. Қон кетишини тўхтатувчи ва бачадон мушаклари тонусини оширувчи ўсимликлар: сувқалампир, лагохилус, чаёнўт, жағжағ ва бошқалар.

Чаён ўт ўсимлиги барги таркибида ошловчи, оқсил моддалари, чумоли кислота, витамин, аскорбинат, пантотенат кислоталар, каротиноидлар, хлорофилл, ситос терин, темир тузлари мавжуд. Бу моддалар туфайли ўсимлик ёғ алмашинувини мўътадиллаштиради, эритропоэзни рағбатлантиради. Таркибида витамин бўлгани туфайли у гемостатик таъсирга эга, витаминК эсақон ивишини оширадиган омиллардан биридир, у жигарда протромбин ҳосил бўлишида иштирок этади. Гемостатик таъсир билан бир вақтда у қон томирларни торайтиради. Чаёнўт ўсимлиги яллиғланишни камайтиради, ўт (сафро) ҳайдайди, меъдаичак шиллиқ қавати регенерациясини яхшилайди, бачадон, меъдаичак силлиқ мускуллари қисқаришини оширади.

Чаён ўт бачадон мушаклари қисқарувчанлигини танлаб оширади. Усимлик дамламаси, экстракти ўпка, буйрак, бачадон, ичакдан қон кетишини тўхтатиш учун ва ҳомила туғилгандан кейин қўлланади. Чаёнўт баргининг дамламаси маҳаллий трофик яраларда, дерматитларда, куйган яраларни даволашда қўлланади. Усимлик барги витаминли, ошқозондан қон кетишини тўхтатувчи йиғмалар таркибига киради.

Нознеъматларнинг хосияти. Табиат неъматларидан тановул қилган инсон унинг таъми, мазаси, тўйимлилиги, сингиши, таъсирини сезади ва унинг хислатларига маълум даражада баҳо бера олади. Агар одам озиқовқат ўсимликларини чуқур ўрганиб, уларнингхислатларига, мижозига қараб тановул қилса, анча касалликларнинг олдини олган бўлур эди. Анжир, анор, беҳи, бодом, дўлана, ёнроқ, олма, жийда, лимон, олхўри, помидор, тарвуз, узум, шафтоли, ШОЛРОМ, шотут, ўрик, қовун, ловия, маккажўхори, шоли, сабзи, саримсоқ; турп; жамбил, кашнич ва бошқа нознеъматларнинг ажойиб хусусиятлари бор. Масалан, анжир қадимдан жигар, талоқ ва ўпка шамоллаганда қўлланиб келинган. Абу Али ибн Сино анжир мевасини йўтал қолдирувчи, балғам кўчирувчи дори сифатида ишлатган. Анжир баргидан олинган псоберан моддаси пес касаллигини даволашда қўлланади.

Анор пўстлоғи, меваси ва мева пўсти қўтир, йўтал, ичбуруғ, сариқ касаллигида даволаш учун қўлланади. Ибн Сино анор пўстини қон қусганда, милк ва ичакдан қон кетганда, ичбуруғда ва сийдик ҳайдаш, гижжаларни ҳайдаш учун қўллашга тавсия қилган.

Дўлана киши толиқканда, уйқусизликда, юракда оғриқ пайдо бўлганида қўлланади. Дўлананинг спиртли тиндирмаси ва экстракти ҳозирги кунда ангионеврозда, юрак нотекис урганда, хафақон касалликларини даволашда қўлланади.

Халқ табобатида жийда мевасининг дамламаси болаларнинг ичи кетганда, нафас йўллари шамоллаганда қўлланади. Жийда мевалари танада тузсув мувозанатини сақлайди, одамнинг фикрлаш қобилиятини ошириш учун ҳам истеъмол қилинади.

Жилонжийда дармон беради, сийдик ҳайдайди, қон босимини пасайтиради, балғамни кўчиради.

Халқ табобатида олма билан сийдик йўлидаги тошлар туширилган, сурункали бод, товуш ўзгариши, ошқозоничак йўли яллиғланиши каби касалликлар даволанган. Олма бир қатор микробларга қарши таъсир этади, қон ҳаракатини бир маромга солади, паришонхотирликка барҳам беради.

Олхўри шифобахш хусусияти билан қадимдан халқ табобатида қўлланиб келинади: у иштаҳани очади, ични юриштиради, овқатни ҳазм қилдиради, қайнатмаси енгил сурги ҳамда сийдик ҳайдовчи сифатида ишлатилади. Олхўри қонда гемоглобинни оширади.

Тарвуз халқ табобатида истисқо, сариқ касаллиги билан оғриган беморларга тавсия қилинади, ундан ўт ва сийдик ҳайдовчи восита сифатида фойдаланилади. Тарвуз шарбати ўт пуфаги, буйрак ҳамда қовуқдаги майда тош ва қумларни танадан чиқариб ташлаш хусусиятига эга. Тарвуз уруғини бачадондан қон кетишида, гижжа ҳайдовчи омил сифатида қўллаш мумкин^

Халқ табобатида қайнатиб пиширилган турп йўталга даво, шамоллашга қарши, сийдик ҳайдовчи, балғам кўчирувчи, томоқ ва ўпка касаллигида тавсия этилади. Турп шарбати оғриқ қолдирувчи сифатида ревматизм, подагра, мушаклар, нерв толалари шамоллаганда баданга суртиш учун тавсия этилади.

Шафтоли халқ табобатида овқатни ҳазм к,илдирувчи, қайт қилишни тўхтатувчи омил сифатида қўлланади. Шафтоли баргининг шарбати ёки баргидан тайёрланган қайнатма

ревматизм, бош оғриғи, баъзи ошқозоничак хасталикларини даволашда қўлланади. Шафтолининг гули ва ёш баргларининг шираси болаларда гижжани туширишга ёрдам беради.

Шолғом қадимдан қатор касалликларга даво сифатида қўлланиб келинган. Қайнатиб пиширилган шолғом кўкрак қафасини ва томоқни юмшатиш учун ишлатилади. Халқ табобатида шолғомдан ўпка, нафас йўллари касалликларида, баланд иситма, юрак безовта бўлганда фойдаланилган.

Шотут мевасининг қайнатмаси дифтерия, қизилўнгач касалликларини даволашда, оғиз бўшлиғи яллиғланганда чайиш учун тавсия этилади. Абу Али ибн Сино шотут шираси билан томоқ, оғиз, тиш касалликларини даволаган, мевасини дизентерия, бош оғриғи, қон кетиш касалликларида ишлатган.

Халқ табобатида юрак оғриганда, хафақон касаллигида^ўрик мағизидан чой дамлаб ичиш тавсия қилинади. Урик мевалари кишига дармон бағишлайди, камқонлик билан оғриганларга даво бўлади.

Халқ табобатида қовоқдан тайёрланган қайнатма кўкрак оғриганда, қуруқ йўталтанда, сувда пишган қовоқ сариқ касаллигида, буйрак касаллигида, буйрак, қовуқ, истисқо касалликларида сийдик ҳайдовчи сифатида қўлланади. Қовоқ ширасидан томоқ оғриғини ва мия касалликларини даволашда фойдаланилади. Гижжаларни тушириш учун қовоқ уруғини ейиш тавсия этилади.

Қовун ҳам анчагина шифобахш хусусиятларга эга. Абу Али ибн Сино қовуннинг эти ва айниқса уруғи етилтирувчи ва тозаловчидир, терини тозалайди, айниқса уруғи ва ичидаги бошқа моддалар сепкил, доғ ва бошнинг қазроқланишига фойда қилади, дейди. Қовуннинг етилгани хам, хоми ҳам сийдик ҳайдайди. Буйрак ва қовукдаги майда тошларга, айниқса буйракда бўлганида фойда қилади. Халқ табобатида қовун диққинафас, паришонхотирликни, бод, беланги, сил, камқонлик, жигар ва буйрак касалликларини даволашда қўлланилади.

Қуйида тиббиёт амалиётида кенг қўлланилаётган ўсимлик йиғмаларидан (чой) намуналар келтирилган.

ДОРИВОР ЙИҒМАЛАР 1. Витаминли (йигма) чойлар

1. Наъматак меваси 30,0 Қорақат (смородина) меваси 30,0

2. Наъматак меваси 40,0 Четан (рябина) меваси 40,0

1 ва 2 йиғмани бир литр қайнаган сувда дамлаб қўйиб,

ярим стакандан 3—4 маҳал ичиш тавсия қилинади.

3. Наъматак меваси 30,0 Газакўт (чаён ўт) кўкати 10,0

4. Қорақат (смородина) меваси 30,0 Газанда, кўкати 10,0

5. Наъматак, меваси 4 қисм Далачой (зверобой), кўкати 1 қисм Мойчечак, гуллари 1 қисм

6. Чаёнўт, барглари 3 қисм Наъматак, меваси 2 қисм Андиз (девясил), илдизи 1 қисм

5 ва 6 чойларни 1 литр қайнаган сув қуйиб, 45 дақиқа қайнатилади, совугач докадан ўтказилиб 0,5—1 стакандан кунига 3—4 марта ичишга тавсия қилинади.

2. Юракқон томирлари касалликларида ишлатиладиган

йиғмалар

1. Ялпиз, барги 30,0 Доривор валериана (кадиўт) 20,0 Арслонқуйруқ, кўкати 30,0 Оддий фенхель (сумбул) 20,0

1 ош қошиқ йиғмани 1 стакан қайнаган сувда 30 дақиқа дамлаб кунига 3 маҳал ярим стакандан ичилсин (уйқусизликда, қўзғалишда)

2. Доривор валсриана (кадиўт) 25,0

Арслонкуйруқ, кўкати 25,0

Оддий қоразира, меваси 25,0

Оддий фенхель, уруғи 25,0

Ош қошиқдаги йиғмани 1 стакан қайнаган сувда

30 дақиқа дамлаб кунига 3 маҳал ярим стакандан ичилсин (юрак уришлари сони

ошганда)

3. Доривор валериана (кадиўт) 30,0 Арслонқуйруқ, барги 30,0 Бўймадорон (тнсячилистник), кўкати 20,0 Оддий анис, меваси 20,0

Дамлама ҳолида 1/3—1/4 стакандан кунига 2—3 маҳал юрак соҳасида оғриқда тавсия этилади.

4. Наъматак меваси 30,0

Қорақат (смородина), меваси 10,0

Чаёнўт, барги 30,0

Сабзи, илдизи 30,0

Дамламани ярим стакандан кунига 2—3 маҳал

ичилсин (витаминли чой).

5. Оққайин барги 50,0 Дала қирқбўғими 50,0

Дамлама кўринишида 1/2 стакандан кунига 3—4 марта ичилади (сийдик ҳайдовчи сифатида)

6. Оддий арча (можжевельник), қуббаси 40,0 Дала қирқбўғими, ер устки қисми 40,0 Оққайин, барги 20,0 Дамлама кўринишида кунига 2—3 ош қошиқдан овқатдан олдин ичилади (сийдик ҳайдовчи сифатида)

7. Ялпиз, барги 30,0

Доривор валериана 20,0

Арслонқуйруқ, кўкати 30,0

Оддий фенхель (сумбул) 10

Ярим стакандан кунига 3 марта ичилади (уйқу

сизликда, қўзғалишда, юрак ўйнашида).

8. Қадиўт (доривор валериана) 25,0 Арслонқуйруқ, кўкати 25,0 Оддий қора зира 25,0 Ярим стакандан кунига 3 марта ичилади (юрак

ўйнаганда, юрак оғриганда).

9. Доривор гулхайри, илдизи 20,0 Мойчечак (ромашка), гули 20,0 Игир (аир), илдизи 20,0 Доривор қашқар (сариқ) беда, кўкати 10,0

Кунжут, уруғи 30,0

Илиқ дамлама ҳолида нафас йўллари ва оғиз бўшлиғи касалликларида оғизни чайқаш ёки ичиш учун тавсия қилинади.

10. Доривор гулхайри, илдизи 40,0 Чучук (ширин) мия, илдизи 25,0 Оддий оққалдирмоқ (кўка), барглари 20,0

Оддий дорихона укропи (фенхель) меваси 14,0

Илиқ дамлама ёки қайнатма кўринишида 1/3—

1/4 стакандан 3—5 маҳал ичиш (бронхитлар, эмфи

зема, зотилжамда).

11 Доривор гулхайри, иддизи 50,0

Оддий TOF жамбили (тимьян), кўкати 50,0

Илиқ дамлама кўринишида 1/3—1/4 стакандан кунига 3 маҳал ўпканинг сурункали касалликларида ичиш учун.

12. Доривор гулхайри, илдизи 40,0

Чучук (ширин) мия, илдизи 30,0

Қора андиз (девясил), илдизи 30,0

Дамламани 1/4 стакандан ҳар 3—4 соатда ичиш учун (нафас йўллари касалликларида)

13. Доривор гулхайри, илдизи 40,0

Чучук (ширин) мия илдизи 25,0

Оддий оққалдирмоқ (кўка), барг

лари 20,0

Оддий дорихона укропи (фенхель)

меваси 20,0

Дамламани илиқ ҳолида кунига 3—4 марта ярим стакандан ичиш учун (бронхитларда, ўпка шамоллаганда)

14. Доривор гулхайри, илдизи 40,0

Қора андиз (девясил), илдизи 30,0

Дамламани 1/4 стакандан ҳар 3—4 соатда ичиш учун (нафас йўллари касалликларида, ўпка силида).

3. Ошқозоничак тизилмаси касалликларида ишлатиладиган йиғма (чой)лар

1. Аччиқ шувоқ кўкати 75,0 Оддий бўймадорон кўкати 25,0 1 ош қошиқ дамламани овқатдан 15—20 дақиқа

олдин (иштаҳани очиш учун) ичиш учун

2. Аччиқ шувоқ, кўкати 40,0 Оддий бўймадорон, кўкати 20,0 Доривор қоқи, илдизи 20,0 Дамлама 1 ош қошиқдан овқатдан 15—20 дақиқа

олдин ичиш учун

3. Доривор мойчечак, гуллари 20,0 Доривор қуштирноқ (календула), гул

лари 20,0

Қатта зубтурум, барглари 20,0

Оддий бўймадарон, кўкати 20,0

Қорақиз (череда), кўкати 20,0

Дамламани 1/1 —1/3 стакандан овқатдан олдин 3—5 маҳалдан ичиш учун (ўткир гастритда).

4. Дорихона укропи (фенхель), меваси 25,0 Доривор гулхайри, илдизи 25,0

Чучук (ширин) мия, илдизи 25,0

Доривор мойчечак 30,0

Қайнатмани 1/2—1/3 стакандан илиқ ҳолида ов

қатдан 30 дақика олдин ичиш учун (сурункали гаст

ритларда).

5. Дорихона укропи, меваси 15,0 Игир илдизи 15,0

Доривор кадиўт (валериана), илдизи 20,0

Қалампир ялпиз, барглари 20,0

Доривор мойчечак, гуллари 30,0

Дамламани илик ҳолида 1/2—1/4 стакандан 3 маҳал овқатдан кейин ичиш учун (метеоризм ва ичак санчиқларида).

6. Аччиқ эрмон, кўкати 20,0 Дала қирқбўғими, кўкати 20,0 Оддий бўймадорон, кўкати 30,0 Ғозпанжа илдизи 30,0

1/2—1/3 стакан қайнатмани 3 маҳалдан ичиш учун (метеоризм, ич суюқ кетганда)

7. Доривор мойчечак, гуллари 10,0 Оддий дорихона укропи (фенхель),

меваси 10,0

Оддий қоразира, уруғи 10,0

Ольха, уруғолди қобиғи 10,0

Қалампирялпиз, барглари 10,0

Доривор гулхайри, илдизи 10,0

Далачой, кўкати ; 10,0

Катта зубтурум, барглари 10,0

Қумлоқ бўзночи, барглари 10,0

Сано, барглари ва уруғи 10,0

Дамламани 1/2—1/3 стакандан кунига 3 маҳал

овқатдан олдин ичиш учун (сурункали спастик колит

касаллигида)

8. Қалампирялпиз, барглари 24,0 Оддий қора зира, меваси 25,0 Оддий дорихона укропи, меваси 25,0 Доривор кадиўт, илдизи 25,0 Дамламани илиқ ҳолда эрталаб ва кечқурун (ичакдаги елни ҳайдовчи сифатида) бир стакандан ичилсин.

9. Доривор мойчечак, гуллари 50,0 Оддий коразира меваси 25,0 Оддий TOF райҳони, кўкати 25,0 Дамламани ярим стакандан кунига бир неча мар

та(елни ҳайдовчи сифатида) ичилсин

10. Ольхасимон франгула (крушина),

пўстлоғи 15,0

Чучук (ширин) мия, илдизи 15,0

Оддий дорихона укропи, меваси 25,0

Доривор гулхайри, илдизи 25,0 Кунжут, уруғи

15,0 15,0 25,0 25,0 30,0

1/2—1/3 стакан дамламани кунига бир марта кечқурун овқатдан кейин йўғон ичак атониясида келиб чиққан ич қотишни юмшатиш учун. кетганда ичиш учун

11. Ольхасимон франгула, илдизи 30,0 Доривор қашқарбеда, кўкати 20,0 Газанда, барглари 20,0

Дамламани 1/3—1/2 стакандан кечқурун ичилади (сурги сифатида)

12. Доривор откулоқ, илдизи ёки уруғи 50,0 Еркунок (илонсимон торон), илдиз

олди 50,0

Дамламани 1/3—1/2стакандан 3—4 маҳал ич кетганда ичиш учун

13. Оддий эман, пўстлоғи 30,0

Кунжут меваси, уруғи 30,0

Дорихона мойчечаги, гуллари 40,0

Дамламани 1/3—1/2 стакандан кунига 3 маҳал овқатдан кейин ич қотганда (бавосили бор беморларда).

14. Оддий эман, пўстлоғи . 50,0 Дала қирқбўғими, кўкати 30,0 Дала анониси (стальник), илдизи 20,0

Қайнатма бавосилда ванна қилиш учун ишлатилади.

15. Далачой, кўкати 10,0

Оддий дастарбош, гуллари 10,0

Оддий бўймадарон, кўкати 10,0

Дорихона мойчечаги, гуллари 10,0

Наъматак, меваси 10,0

Доривор мармарак (шалфей),

кўкати 10,0

Қуш торон (спориш), кўкати 10,0

Қорақиз (череда), кўкати 10,0

Дамламани 1/3—1/2 стакандан овқатдан 30 да

Қиқа олдин кунига 3 маҳал сурункали гепатит ва жигар

циррозида ичиш учун

16. Сувурўт, кўкати (адонис золотистий) 5,0 Дала қирқбўрими, кўкати 30,0 Оддий арпабодиён, кўкати 30,0 Қатта қончўп (чистотел), кўкати 20,0

Дамламани 1/2 стакандан кунига 2 маҳал овқатдан 30 дақиқа олдин гепатитларда, циррозда шиши бор беморларда ичиш учун.

17. Оддий укроп (фенхель), меваси 10,0 Оддий қоразира, меваси 10,0 Ольхасимон франгула, илдизи 10,0

Қалампирялпиз, барглари 20 0

Оддий бўймадарон, кўкати 20,0

Тиллабош, кўкати 20,0

Дамламани 1/3—1/2 стакандан кунига 3 маҳал овқатдан 30 дақиқа олдин ични юргизиш учун ишлатилади (сурункали гепатитларда).

18. Оддий қоразира, меваси 20,0 Ольхасимон франгула, илдизи 20,0 Доривор дягиль, илдизи 20,0 Қалампирялпиз, бартлари 20,0 Доривор мармарак (шалфей), барг

лари 20,0

Дамламани 1/1 —1/4 стакандан кунига 3 маҳал овқатдан 30 дақиқа олдин ўт пуфаги, тош касаллигида ичиш учун.

4. Буйрак ва сийдик чиқарувчи йўллар касалликларида ишлатиладиган йиғма (чой)лар

1. Доривор тирноқгул, гуллари 20,0 Чаёнўт, кўкати 10,0 Дала анониси (стальник), илдизи 15,0 Оддий бўймадорон, кўкати 20,0 Оддий фенхель (дорихона укропи),

меваси 10,0

Дала қирқбўғими, кўкати 10,0

Оққайин, барглари 15,0

Дамламани 1/3—1/4 стакандан кунига 3—4 маҳал буйрак ва сийдик чиқарувчи йўлларинингсурункали шамоллашида сийдик ҳайдовчи ва яллиғланишга қарши дори сифатида ичиш учун

2. Бўёқдор рўян (марена), илдизи

Дала анониси, кўкати 20,0

Оққайин, барглари 15,0

Буйрак чойи, кўкати 10,0

Дала қирқбўғими, кўкати 15,0

Дорихона мойчечаги, гуллари 14,0

Дала укропи, меваси 10,0

Дамламани 1/2—1/3 стакандан кунига 3—4 ма

х_ал буйрактош касаллигида ичиш учун

3. Маъматак, мейаси 20,0

Оддий арча, меваси 20,0

Оққайин, барглари 20,0

Бўёқдор рўян (марена), илдизи 40,0

Дамламани 1/3—1/4 стакандан кунига 3—4 ма

хал ҳўплабхўплаб буйрактош касаллигида сийдик ҳайдовчи дори сифатида ичилсин

4. Буйрак чойи, кўкати 15,0 Катта зубтурум, кўкати 15,0

Дала қирқбўғими, кўкати 10,0

Оддий бўймадорон, кўкати 15,0

Чаёнўт, барглари 15,0

Доривор тирноқгул, гуллари 15,0

Қорақиз, кўкати 15,0

Дамламани 1/2—1/3 стакандан кунига 3—4 маҳал сурункали гломерулонефритда сийдикда қон пайдо бўлганда ичиш учун

4. Акушерлик ва гинекология амалиётида ишлатилаётган йиғма (чой)лар.

а) Ҳомиладорликнинг бошланғич даврида қўлланила

диган йиғмалар:

1. Доривор валериана (кадиўт), илдизи 30,0 Қалампирялпиз, барги 30,0 Учбарг, барглари 40,0 Дамламани кунига икки маҳал (эрталаб ва кеч

қурун) ичилади

2. Доривор валериана (кадиўт) 10,0

Мойчечак, гули 30,0

Қорақиз, меваси 60,0

2 ош қошиқ йиғма устига 2 стакан қайнаган сув

қуйиб, 20 дақиқа дамланиб докадан ўтказилгач,

ярим стакандан кунига 2 маҳал ичилади.

б) Туғруқдан кейинги асоратларни даволаш учун иш

латиладиган йиғмалар

3. Аччиқ торон, кўкати 50,0 Газанда (чаёнўт), барги 50,0 1 ош қошиқ йиғма устига 2 стакан қайнаган сув қу

йиб дамлаб қўйилади. Сўнгра докада сузиб, кунига 3 маҳал 1/4 стакандан ичилади

4. Жағжар, кўкати 50,0 Аччиқ торон, кўкати 50,0 4 ош қошиқ йиғма устига 5 стакан қайнаган сув

қийиб, 2 соат дамлаб кўйилади. Докада сузилМч, кунига 1 стакандан ичилади.

5. Арпабодиён, меваси , 30,0 Дорихона укропи, меваси 30,0 Тоғрайх$_4$он, кўкати 30,4

1 чой қошиқ йиғма устига 1 стакан қайнаган сув қуйиб, 10 дақиқа дамлангач, докада сузиб кунига1 стакандан 2—3 маҳал ичилади.

6. ЁНҒОҚ, барги 33,3 Доривор мармарак, барги 33,3

Оддий кумоқ (хмель), илдизи 33,4

3 ош қошиқ йирма (чой) устига 3 стакан қайнаган сув қуйиб 20 дақиқа дамлаб, докадан ўтказиб кунига 2—3 маҳал 1 стакандан ичилади (кўкрак сути кўпайиб кетганда тавсия этилади)

7. Доривор мойчечак, гуллари 10,0 Бўймадорон, кўкати 40,0

2 ош қошиқ йиғмага 1,5 стакам қайнаган сув қуйиб 20 дақиқа дамлаб, докадан ўтказилгач (кўкрак учи ёрилганда, қин шиллиқ пардаси яраларида) чайиш учун ишлатилади.

8. Газанда (чаёнўт), барги 33,3 Зубтурум барги 33,3 Доривор мармарак, барги 33,4 1 ош қошиқ йирма (чой) устига 2,4 стакан қай

наган сув қуйиб 2 соат дамлаб қўйилади. Докада сузилгач кунига 3 маҳал ярим стакандан (чилла давридаги септик касалликларда) ичилади.

в) Гинекология амалиётида ишлатиладиган (чой) йиғмалар

9. Тоғрайҳон, кўкати 100,0 Уч қошиқ йиғма устига 2,5 стакан қайнаган сув

30 дақиқа дамлаб қўйилади. Докадан ўтказилгач кунига 3 маҳал (аменореяда) илиқ ҳолда ичилади.

10. Доривор мойчечак, кўкати 20,0 Қалампирялпиз, барги 20,0

Доривор валериана (кадиўт), илдизи 20,0

1 ош {^ошиқ йиғма устига 1,5 стакан қайнаган сув қуйиб, 30 дақиқа дамлаб қўйилади. Докадан ўтказилиб V3—1/2 стакандан 3—4 маҳал (оғриқ билан кечаётган ҳайз кўришда) ичилади.

11. Лагохилус (бозилбанг), кўкати

Жағжағ, кўкати 20,0

Оддий бўймадарон, кўкати 20,0

430

1 ош қошиқ иифмани 1 стакан қайнаган сув Цуйилиб 5 дақица қайнатилади. Совигач докадан ўтказилади. Қайнатма ҳўплабҳўплаб кун бўйи ичилади.

12. Далачой, кўкати 20,0 Тирноқгул, гули 20,0 Газанда (чаён) ўт, кўкати 20,0 Арслонқуйруқ, кўкати 20,0

Бўймадорон, кўкати 10,0

2 ош қошиқ йиғмани 4 стакан қайнаган сув қуйиб термосда 10—12 соат дамланади, сўнгра докада сузиб, ярим стакандан кунига. 2 маҳал, 1 ой давомида бачадон фибромиомасида ичилади (1 ойдан сўнг 10—14 кун дам олиб, яна давом эттирилади).

Аёллар жинсий аъзолари шамоллаш касалликларида (кольпит, эндоцервицит, эндометрит, аднексит) ишлатиладиган йиғмалар

13. Эман, пўстлоғи 10,0 Доривор мойчечак, гули 10,0 Газанда (чаёнўт), барги 30,0 Қуш торон, кўкати 50,0

2 қошиқ йиғма устига 4 стакан қайнаган сув қуйиб 5 дақиқа қайнатилади. Сўнгра докада сузиб, илиқ ҳолида қинни ювиш учун ишлатилади.

14. Эман, пўстлоғи 60,0 Тоғрайҳон, кўкати 40,0 Доривор гулхайри, барги (илдизи) 20,0 1 стакан қайнаган сувга 4 ош қошиқ йиғма (чой)

солиб, 2—3 дақиқа қайнатилад$_{и}$ ва 15 дақиқа қуйиб қўйилади. Докадан ўтказиб қинни чайиш учун ишлатилади.

Болалар диатези ва аллергик касалликларда тавсия этиладиган йиғма (чой)лар

Момақалдирмроқ, барглари 10 қисм

Ромашка гуллари 10 қисм

Иттиканак (череда), кўкати 10 қисм

Дала қирқбўғими, кўкати 3 қисм

Катта қончўп (чистотел большой), кўкати 1 қисм

Чистотел, кўкати Лопух, илдизи Қуштирноқ, илдизи

Ялпиз перечная, барглари тенг миқдорда Дамлама Чаёнўт, барглари Иттиканак кўкати

Мойчечак, гулларй

Оддий себарга (клевер луговой), гулла

ри, ҳаммасидан тенг миқдорда

Дамлама
Калина,гуллари 2 қисм
Чучук (ширин) мия, илдизи 4 қисм
Андиз (девясил), илдизи 1 қисм

XXI боб. ҚАНДНИ КАМАЙТИРАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ ҚЛИНИҚ ВА ФАРМАҚОЛОГИҚ ТАВСИФИ

Қанд касаллиги кенг тарқалган, масалан, АҚШ да ҳозирги кунда 10 млн. бемор бўлиб, булардан 800000 нафари инсулинга боғлиқ беморлар ҳисобланади.

Қанд касаллигининг инсулинга боғлиқ (Iтур) ва инсулинга боғлиқ бўлмаган тури (Птур) фарқ қилинади.

Қандли диабет касалини даволашдан максад, имкон даражасида касаллик даврида учрайдиган модда алмашинуви бузилишини тиклашга қаратилган. Қанд касаллигининг асосий белгиси қонда қанд миқдорининг ошиб кетиши (гипергликемия) ҳисобланади. Қонда қанд миқдорини камайтирадиган дори воситаларини қанд касаллигига қарши моддалар дейилади.

Бу гуруҳдаги дориларга инсулин препаратлари ва ичишга бериладиган қандни камайтирувчи дорилар киради.

21.1. ИНСУЛИН ДОРИЛАРИ

Қандли диабетга учраган беморларнинг 20—30% инсулинга муҳтож беморлар ҳисобланади, қолган 40% га яқинини ичишга бериладиган дори воситалари ёрдамида ҳам даволаш мумкин.

Инсулин 2 та занжирдан (Азанжир 21 аминокислота, Взанжир 30 та аминокислота сақлайди) иборат полипептид бўлиб, нормада ошқозон ости безининг рҳужайраларида ишлаб чиқарилади. Инсулин анаболик гормон бўлиб, қандлар ва оқсиллар парчаланишини назорат қилади.

Инсулин, унга сезувчан аъзолар (скелет мушаклари, миокард, кўз гавҳари, мой тўқимаси, лейкоцитлар ва бошқалар) ҳужайраси қобиғининг глюкозага ўтказувчанлигини оширади.

Инсулин ҳужайраларда глюкозанинг фосфорланиши

Натижасида ҳосил бўлувчи глюкозабфосфат ҳосил бўлишини назорат қилувчи глюкокиназалар фаоллигини оширади. Инсулин глюкозанинг гликогенга ўтишини ва гепатоцитларда заҳира кўринишда тўпланишида иштирок этади, гликолиз жараёнини жонлантиради, Кребс циклида ҳосил бўладиган моддалар синтезини кучайтиради, АТФ синтезини кучайтиради. Инсулиннинг қонда қанд миқдорини камайтиришининг сабаби, биринчидан, жигарда гликогенолизни сусайтириши натижасида қонга глюкоза тушишининг камайиши, иккинчидан эса, жигар тўқимаси ва скелет мушак тўқималари билан глюкозани ушлаб қолишининг кучайиши билан тушунтирилади.

Инсулин ёғ тўқимасида гликолитик ва пентоз йўли билан углеводларни мой кислоталари ва триглицеридларга ўтишини фаоллайди.

Инсулин етишмаслигида глюкозанинг оксидланиши ва липонеогенез сусаяди, глюконеогенез эса кучаяди. Ёрлар парчаланишининг кучайиши ва улар ассимиляциясининг сусайиши қонда НЭЖК миқдори кўпайишига олиб келади. НЭЖК ҳосил бўлишининг ошиши, ва жигарда Кребс цикли давомида ацетилҚоА га ўтишининг сусайиши, ундан кетон таначалари, бетагидроксимой ва ацетосирка кислоталар ва қонда ацетон миқдорининг тўпланишига олиб келади. Бу жараён натижасида диабетик кетоацидоз келиб чиқади, бу ўз навбатида кома келиб чиқиш хавфини оширади. Инсулин етишмаслигида қонда холестерин миқдори ҳам ошади.

Рибосомаларга тўғридантўғри таъсир қилиб, оқсил ҳосил бўлишини кучайтиради. Инсулин етишмовчилигида оқсил бўлинишининг бузилиши натижасида альбуминлар

миқдори камаяди, а2.глобулинлар кўпаяди. Глюконеогенез кучаяди, натижада аминокислоталардан кетон таначалари ҳосил бўлиши ошади.

Инсулин етишмаслиги натижасида жигарда Влипопротеидлар ҳамда холестерин синтезининг кучайиши беморларда атеросклероз ривожланишига сабаб бўлади. Мукополисахаридлар синтезининг бузилиши натижасида қонда мукополисахарид миқдорининг кўпайишига ва уларнинг гиалинланган шакллари кўпайиши микроангиопатиянинг ривожланишига сабаб бўлади.

Гипергликемия ва глюкозурия танада сувнинг йўқолишига (полиурия) ва чанқоқликнинг ортиши (полидипсия)га сабаб бўлади.

Инсулин дорилари гормон етишмаслиги натижасида юқоридаги санаб ўтилган модда алмашинуви бузилишларини бартараф этади. Шу сабабли инсулин ва унинг

премратлари қанд касаллйгининт ўртача оғирлйкда ва оғир кечаётган кўрииишларида ҳамда диабетик кетоацидозда, инфекция ривожланганда, хирургик операцияларда, ҳомиладорликда ва камқувватликда тавсия этилади.

Диабетик ретинопатия, нефропатия ва оёқлар қон томирларининг зарарланиши ҳам инсулин юборишни Тақозо этади.

Инсулин билан даволашнинг самарадорлиги бир кечакундуз давомида қонда қанд миқдорини камайтириши ва касалликнинг асосий клиник белгилари полиурия ва полидипсияни йўқотиши билан белгиланади. Шу билан бир вақтда беморнинг умумий аҳволи яхшиланади ва тана оғирлиги кўпаяди.

Клиника амалиётида йирик шохли ҳайвонлар ва чўчқа ошқозон ости безидан олинадиган ва одам инсулини (синтез ва генинженерия йўли билан олинади) ишлатилади.

Инсон инсулини кўпроқ инсулин дориларига сезувчанлик сусайганда ва аллергия пайдо бўлганда тавсия этилади. Кейинги вақтларда инсулинни махсус тозалаш йўли билан унинг аллергия келтириб чиқариш хусусиятларини камайтиришга эришилган дори шакллари олинганлиги туфайли инсулиндан пайдо бўладиган хавфли асоратларни камайтиришга муваффақ бўлинди.

Инсулин таркибига турли дори таъсирини узайтирувчилар (рух, оқсил, полимерлар) киритиш йўли билан дорининг ярим чиқиб кетиш вақтини узайтиришга эришилган.

Ҳозирги кунда қисқа муддатда (тез), ўртача ва узоқ таъсир қилувчи инсулин дори шакллари фарқ қилинади.

Тез таъсир қилувчи инсулин дори шакллари кетоацидоз, диабетик ксма, жарроҳлик операцияларида ва инсулинга боғлиқ диабетни даволашда ишлатилади.

Диабетик комада инсулинни икки йўл билан: 1) тана оғирлигига 0,1 ТБ/кг ҳисобида олинган 610 ТБ инсулинни ҳар соатда (қонда қанд миқдорининг назорати остида) юбориш усули; 2) 20 ТБ инсулинни мушакка, сўнгра ҳар соатда 6—10 ТБ да мушакка инсулин юбориш (қонда қанд миқдори назорати остида) йўли мавжуд.

Беморни кома ҳолатидан чиқарилгач дори юбориш оралиғи 2—3 соатга кўпайтирилади, венага, мушакка юборишдан тери остига юборишга ўтилади.

Инсулин юбориш монанд регидратация (5% глюкоза, ош тузининг физиологик эритмаси), керак бўлса калий хлорид эритмаси юбориш, даволашнй тез таъси қилувчи препаратлар юбориш билан бошлаган маъқу, Чунки узоқ вақт таъсир қилувчи инсулин дориларнг индивидуал сезувчанлик борлиги сабабли улар била даволашнинг қийинлиги аниқланган.

Тез таъсир қилувчи инсулин дори шакллари била даволашда дорини 0,5—0,6 ТБ/кг тана вазни ҳисобида 3—4 марта юборилади.

3 марталик юборишда қуйидагича тартибда: 2—J 1 ТБ да, 4 марта юборишда эса 2,5—2,5—3—1 ТБ д юборилади. Инсулин овқатдан 30 дақиқа олдин тер остига юборилади. Қейинчалик гликемия ва глюкозури даражасидан келиб чиқиб миқдорлашни коррекци қилинади.

Қонда қанд миқдори инсулин юборишдан олдин, си£ дикдаги қанд миқдори эса сутка давомида камида марта (кундузги ва тунги соат 20.00 дан эрталаб 8.0 гача йиғилган) қанд миқдорини аниқлаш тавсия этк лади.

Узоқ таъсир қиладиган инсулин дорилари компенсг цияланган қандли диабетни даволашда тавсия қилина ди. Узоқ таъсир қилувчи инсулин дориларини одди инсулин дори шакллари билан бирга ишлатиш тавси қилинади. Дорини миқдорлаш гликемия ва глюкозури даражасига қараб индивидуал қилинади.

Утказилаётган инсулин билан даволашнинг мақсад углеводлар алмашинувидаги бузилишларнигина эмас балки бошқа модда алмашинувидаги бузилишларни ҳа1 бартараф этишни тутиш керак.

Бунда кечакундуз давомида 3 марта, яъни эртала* овқатланишдан олдин тез ва ўртача тезликда таъси қилувчи инсулин кечки овқатдан олдин, қисқа таъси] қилувчи инсулин ва кечаси соат 22—23 лар орасида ўрт, давомликда таъсир қилувчи инсулин (керак бўлса туш ликдан олдин қисқа таъсир қилувчи инсулин) юбории режаси яхши самара беради. Кўпроқ тарқалган инсу лин юбориш тартиби кун давомида хар гал овқатланиш дан олдин қисқа муддатга таъсир қилувчи инсулин, ке часи эса узоқ таъсир қилувчи инсулин миқдорининг 1/< қисмини юбориш тартибидан кўпроқ фойдаланилади Сутка давомида 2 марта юбориш маъқул ҳисобланади бунда бир вақтнинг ўзида қисқа ва ўртача узоқ мудда' таъсир қилувчи инсулин, масалан, инсулин+инсулонг нинг 2/3 қисмини эрталаб овқатдан 30 дақиқа олдин вг 1/3 қисмини эса 10—12 соатдан кейин овқатдан ярил соат олдин юбориш усули кенг тарқалган.

21.2. ИЧИШГА ИШЛАТИЛАДИГАН ГИПОГЛИКЕМИК ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Сульфамочевина унумлари. Фармакодинамикаси.

Сульфамочевина дорилари ошқозон ости безининг рҳужайраларидан инсулин ажралиб чиқишини кучайтиради; глюкоза таъсирида чиқадиган инсулинга тўқималар ҳужайраси сезувчанлигини оширади; мушак, жигар ҳужайраларининг глюкозани ютишини кучайтиради; ёғ тўқимаси липолизини сусайтиради.

Сульфамочевина дориларининг таснифи

Бу гуруҳдаги дорилар шартли равишда 2 авлодга бўлинади, юқори самарадор ва кам заҳарли.

1авлод сульфамочевина дориларига карбутамид, толбутамид, хлорпропамидлар киради.

2авлод дориларига глибенкламид, глиборнурид, глизоксепид, глипизид, гликвидон, гилклазидлар киради.

Улар ошқозоничак тизилмасидан яхши сўрилади, бирбиридан организмдан ажралиши (элиминация) билан фарқланади.

Сульфамочевина дориларининг фармакокинетиқ кўрсаткичлари 35жадвалда келтирилган,

35 ж а д в а л

Сульфамочевина дориларининг фармакокинетик кўрсаткичлар

Кинетик кўрсаткичлари	Глибенкламид	Хлорпропа мид	Толбутамид
Суткалик мивдори, мг	2,5—15	125—500	500—200
Сўрилиши, %	48—84	296	289
Юцори мдцдори (дақ)	220—240	60420	180—300
Инсулин ажралиш вақти	120 дақ.	60—120 дақ	90 дақ.
Ярим чициш вақти (ооат)	1016	24—42	5—6
Таъсир давомийлиги	12 соатгача	24 соатгача	12 соатга
Оқсиллар билан богл. %	99	96	95—97

Умумий ажралиб чиқиши	1куни 59%, кейинги 5 кун давоми да 95%	10—14 кун давомида 100% чшф!б кетади.	1куни 80%, кейинги 5 кун давоми да 95% чи қади.

Толбутамид (бутамид, аглицид, аркозал, диабецид диабетол, орезан, растинон, толбусал) ва карбутами; (букарбон, надисан, алентин, диабецид, глюцидорал инвенол, лидозал, орабетик, оранил, сульфадиабет) жигарда карбоксилланиш йўли билан фаолсиз метаболит кўринишида буйраклар орқали 1 —15 соатдан кейик чиқа бошлайди, юқори таъсири 4—8 соатдан кейин кузатилади, таъсирининг давомийлиги 12 соатга тенг. Булардан фарқли ўлароқ хлорпропамид (биоглюмин, катанил, диабамид, галирон) организмда кам метаболизмга учрайди, асосан ўзгармаган кўринишда буйраклар орқали чиқиб кетади. Таъсири 3 соатдан кейин бошланади, таъсирининг давомийлиги 24 соатга яқин. Сийдик ажралишини камайтиради, шунинг учун қандсиз диабетда ишлатилади. Элиминациясининг ўзига хослиги сабабли сурункали буйрак етишмовчилигида организмда тўпланиш хавфи бор.

Амалиётда глибенкламид кенгроқ ишлатилади, узоқроқ таъсир қилади, асосан жигарда метаболизмга учрайди ва сийдик билан фаолсиз метаболит кўринишида чиқиб кетади. Сурункали буйрак етишмовчилигига кам таъсир қилади.

Инсулин ажралиб чиқишини кучайтирувчи гликвидон таъсир механизми жиҳатидан глибенкламидга яқин, аммо организмдан тезроқ чиқиб кетади. Ярим чиқиб кетиш вақти 4—5 соатга тенг. Бошқа сульфамочевина Дорилардан фарқи дорининг 95% ошқозоничак тизилмаси, 5% эса сийдик орқали чиқиб кетганлиги сабабли буйрак етишмовчилиги бор беморларда ва нефропатиянинг бошланғич босқичларида ишлатилади. Таъсири 60—90 дақиқалардан кейин кузатилади, энг юқори таъсири 2—3 соатдан кейин кузатилади.

Цикламид (аглирал, диаборал) бутамидга нисбатан кам заҳарли ва кам фаолроқ.

Хлоцикламид (орадиан) — цикламидга нисбатан фаолроқ, бошқа сульфамочевина унумларига чидамли беморларда самарали ҳисобланади.

2авлод қандли диабетга қарши дориларига хос таъсирлардан ташқари, гликлазид (диабетон, диамикрон) қон шаклларининг ёпишқоқлик хусусиятини камайтиради, дорининг бу хусусияти уни бошқа ангиопротекторларсиз ишлатишга имкон беради.

Ишлатилиши. Сульфамочевина дорилари қандли диабетнинг II турида ишлатилади. Қандли диабетнинг бошқа турларида ҳам инсулин билан бирга ишлатиш мумкин. Дориларни таъсирига қараб 15—40—60 дақ. овқатланишдан олдин 2—3 марта тавсия қилинади.

Суткасига 40 ТБ да инсулин олаётган беморларга тавсия қилинмайди. Наҳорга қонда қанд миқдори 11 ммоль/л, овқатланишдан кейин эса 14 ммол/л га ошган беморларни сульфамочевина дориларига ўтказиш мумкин.

Даволашни дорини катта миқдорларда беришдан бошлаб, қонда қанд миқдори нормага тушгач эришилган самарани сақлаб турувчи дори миқдори бериб турилади. Дори миқдорини кўпайтириш терапевтик самарани кучайтирмайди, дорининг салбий таъсирларини кўпайтиради.

Турғун терапевтик самара 5—7, баъзан 14 кундан кейин кузатилади. Дорига чидамлилик ривожланишининг олдини олиш учун дориларни вақтивақти билан алмаштириб туриш ёки маълум кунларда инсулин бериш тавсия қилинади.

Тавсия этилмайди. I тип қанд касаллигида, қанд ка
саллигининг оғир кўринишларида, кома ва комадан ол
динги ҳолатларда, ҳомиладорликда, буйрак, жигар етиш
мовчиликларида, кетоацидозда сульфамочевина унумла
ри тавсия этилмайди.

Салбий таъсирлари. Дори миқдори ошиб кетганда, етарли углеводлар қабул қилинмаганда, алкогол ичилганда, сульфамочевина унумлари таъсирини кучайтирадиган дорилар билан бирга ишлатилганда қонда қанд миқдорининг камайиш белгилари кузатилиши мумкин; аллергик дерматит, тери тошмалари кўринишидаги аллергик белгилар: кўпроқ иштаҳанинг пасайиши, қорин соҳасида оғриқ, кўнгил айниши, қайт қилиш, ич кетиш

белгилари; жигар, буйраклар, кўмикнинг зарарланиш (панцитопения, лейкопения, нейтропения ва тромбоцитопения) белгилари кузатилади.

Сульфамочевина унумлари тавсия қилинганда ҳар ойда қондаги ва сийдикдаги қанд миқдорини назорат қилиб туриш тавсия этилади.

Узаро таъсири. Салицилатлар, бутадион, силга қарши дорилар, левомицетин, тетрациклинлар, кумарин унумлари, циклофосфамид, МАОфалажловчилар ва бетафалажловчи дорилар сульфамочевина унумлари билан қўшиб ишлатилганда уларнинг салбий таъсири кучаяди.

Ичиладиган контрацептиклар, аминазин, симпатомиметиклар, кортикостероидлар, қалқонсимон без гормонлари, никотин сақловчи дорилар сульфамочевина унумларининг гипогликемик самарасини камайтиради.

21.3. БИГУАНИДЛАР

Буформин (глибутид, адебит). Митформин (дифамин, глюкофаг, глюкофаксретард).

Фармакодинамикаси. Тахмин қилинади:

1. Периферик тўқималарда гликолизнинг кучайиши, қонда глюкозанинг камайиши.
2. Жигарда глюконеогенезни фалажлайди.
3. Ошқозоничак тизилмасидан глюкозанинг сўрилишини камайтиради.
4. Қон зардобида глюкоза миқдорини камайтиради.
5. Инсулин сезувчи қурилмалар билан инсулин боғланишини кўпайтиради.

Бигуанидларнинг таснифланиши. 3гуруҳдаги бигуанидлар: диметилбигуанидлар, фенилэтилбигуанидлар фарқ қилинади. Қуйидаги 36жадвалда бигуанидларнинг баъзи фармакокинетик кўрсаткичлари келтирилган.

Бигуанидлар буйрак фаолияти бузилганда ишлатилмайди.

Ишлатилиши. Бигуанидлар семизликнингоғир даражалари билан кечаётган беморлар қонида қанд миқдори ошиб кетганда тавсия қилинади.

Инсулинга боғлиқ бўлмаган қанд касалини даволашда сульфанилмочевина унумлари самарали бўлмаганда уларга бигуанидлар қўшиб берилади. Бу холатларда қисқа муддатларда қанд нормаллашуви ва бемор тана оғирлигининг камайиши кузатилади, Бироқ сульфамо

36 ж а д в а л

Бигуанидларшшг фармакокинетик кўрсаткичлари

Киветик кўрсаткичлар	Буформин	Метформин
Самарали суткалик миқдори (мг)	100—150	300—500
Сўрилиши, %	50% га яқин	48% 52%
Дондаги энг юқори миқд.	120—140 дақ.	90—120 дақ.
Ярим чиқиш вақти (соат)	46	1—2
Таъсирининг давомий лиги (соат)	68	3—6
Чиқарилиши	Буйраклар ўзгар маган ҳолда	Буираклар ўзгар маган ҳолда

чевина ва бигуанидлар қўшиб ишлатилганда қонда лактат, пируват, аланин, кетон таначалари миқдори ошиб кетиши мумкин.

Ишлатилмайди. Бигуанидлар жигар, буйраклар иши бузилган беморларга, алкоголизмда тўқима гипоксиясида (сурункали юракўпка етишмовчилиги бор беморларга)

тавсия этилмайди. Чунки юқоридаги ҳолатларда дори лар чақирадиган лактоацидоз

юз бериш хавфи кучаяди.

Салбий таъсирлари. Метморфин 20% беморларда иштаҳанинг йўқолиши, кўнгил айниши, қайт қилиш, ич кетиш, қорин бўшлиғи соҳасида кўнгилсиз сезгилар чақиради. 3—5% беморларда узоқ вақт ич кетиш сабабли дори беришни тўхтатишга тўғри келади.

Узаро таъсири. Салицилатлар, сульфамочевина унумлари ва бигуанидлар самарасини кучайтиради.

Самарадорлигини ва хавфсизлигини назорат килиш. Бемор умумий аҳволининг яхшиланиши, чанқоқлик, оғиз қуриши, полиуриянинг камайиши ёки йўқолиши бигуанидларнинг клиник самара берганидан далолатдир.

Суткалик сийдик миқдорини, наҳорда қондаги қанд миқдори, суткалик сийдикдаги қанд миқдори, гликемия ва глюкозурия даражасини аниқлаш (яъни қонда 6—8 марта ва сийдикда ҳар 3—4 соатда қандни аниқлаш), қон рН, сийдикдаги таначалар, қондаги қолдиқ азот ва креатинин, протромбин, қолдиқ оқсил синамалари, билирубин, холестерин, беталипопротеидларни, ЭҚГ ва кўз асосини, неврологик статусни текшириш мажбурий ҳисобланади.

Қонда кетон таначаларини, НЭЖК, инсулин, глюкаг°н, СТГ, иммуноглобулинлар, тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларини назорат қилиш махсус клиник шароитларда ўтказилиши мумкин бўлганда дори самарадорлигини аниқлайдиган лаборатория кўрсаткичлари ҳисобланади.

Уртача ва оғир кечаётган қанд касаллигининг нормаллашув кўрсаткичлари қондаги қанд миқдорининг сутка мобайнида 130—180 мг% (Хагедорн—Йенсен методи бўйича) ёки 110—180 мг% (Ортотолуидин методи бўйича) ва суткалик сийдикдаги қанд миқдорининг камайиши хисобланади.

Ичишга бериладиган қандни камайтирувчи дорилар самарадорлигини ҳам юқорида санаб ўтилган лаборатория кўрсаткичлари билан назорат қилиш мумкин.

Гликемияни назорат қилишда беморнинг гликемик профиди эмас, балки кўпроқ наҳордаги ёки овқат қабул қилингандан 2 соат кейин қондаги қанд миқдорини аниқлашнинг аҳамияти катта. Шу сабабли инсулинга қарам диабетда клиника шароитида ҳафта давомида камида 3 марта, поликлиника шароитида эса камида 2 марта қонда глюкоза миқдорини аниқлаш тавсия этилади.

II тип диабет билан оғриган беморларда стационарда ҳафта давомида бир марта, амбулатория шароитида эса бир ойда бир марта қонда глюкоза миқдорини назорат қилиш шарт ҳисобланади.

II тип қандли диабетда инсулин билан даволаш самарадорлигини назорат қилиш мақсадида хафта давомида бир марта сийдикдаги қанд миқдорини,.болаларда эса глюкозурияни тезтез назорат қилиш тавсия этилади. Бундан ташқари, қонда ва сийдикда калий, лактат, пируват, лактат/пируват нисбатини, кетон таначалари миқдорини кузатиб туриш керак бўлади.

Ale гемоглобин миқдорини аниқлаш қанд касаллиги компенсациясининг ишончли кўрсаткичи ҳисобланади. Бундан ташқари, даволашнинг самарадорлиги ҳақида қондаги холестерин, триглицеридлар, кам қалинликдаги беталипопротеидлар миқдорига қараб хам ишонч ҳосил қилиш мумкин.

XXII боб. ПСИХОТРОП ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КЛИНИК ВА ФАРМАКОЛОГИК ТАВСИФИ

Марказий асаб тизилмасининг руҳий фаолиятига ва турли руҳий синдромларга таъсир қилувчи дори моддалари психотроп дори моддалари гуруҳини ташкил қилади. Психотроп моддаларга шунингдек қон босимини туширувчи, талвасага қарши, қайт қилиШнй қолдирувчи, гистаминга қарши, аритмияга қарши фаолликлар ҳам хосдир. ЖССТ илмий гуруҳи таснифига кўра психотроп моддалар 7 гуруҳга: нейролептиклар, транквилизаторлар, антидепрессантлар, ноотроплар, нормомиметиклар, руҳий фаолликни кучайтирувчилар ва психолептикларга бўлинади.

22.1. НЕЙРОЛЕПТИКЛАР

Қимёвий тузилишига кўра булар 7 гуруҳга: 1. Фенотиазин (алифатик унумлар: аминазин, пропазин, метиразин, френолон, тиопроперазин, фторфеназин). Пиперидин унумлари: тиоридазин, фторфеназин.

2. Раувольфия унумлари (VIII бобга қаранг).

3. Бутирофенон унумлари: галоперидол, трифлуперидол, дроперидол.

4. Индол унумлари: карбидин.

5. Тиоксантин унумлари: хлорпротексин.

6. Бизепин унумлари: клозапин.

7. Бензамид унумлари; сульпиридларга бўлинади. **Фармакодинамикаси.** Нейролептикларнинг таъсир

механизми асосида уларнинг лимбик тизилмадаги дофамин қурилмаларини фалажлаши ётади.

Бош миянинг олдинги қисмидаги дофамин, адреналин ва серотонинга сезувчан қурилмаларни фалажлаб, улар миянинг бошқа тизилмаларига импульс ўтишини қийинлаштиради.

Нейролептик моддалар кучли антипсихолептик таъсир кўрсатиб, ўзига хос тинчлантирувчи ва атарактик (вазминлик, хотиржамлик) хоссага эга. Бу моддалар ваҳима, хавотирликҳиссиётини, эмоционал зўриқиш, ташвишларни йўқотади. Улар ашаддий руҳий касалликларда тинчлантирувчи таъсир кўрсатади, шизофрения, маниакал ва параноид синдромларни йўқотади.

Бундан ташқари, нейролептиклар қуйидаги фармакологик фаолликларга эга:

— тинчлантирувчи, уйқу чақирадиган, наркотик, нонаркотик ва маҳаллий оғриқ қолдирувчи дорилар самарадорлигини оширади. Миянинг тўртинчи қоринчасида жойлашган триггер зонаси импульсларини фалажлаб, қайт килиш ва ҳиқичоқ тутишини йўқотади.

Тана температурасини пасайтиради. Юрак қонтомирларига таъсир қилиб қон босимини пасайтиради, юрак уришлар сонини кўпайтиради; периферик қон томирлари қаршилигини камайтиради, юрак ритми бузилишларини нормаллаштиради, ўпка қонтомирлар тонусини пасайтиради, ошқозон ширйси ишлаб чиқарйлйшийй ва 1пйра ЙйСлоталилигини камайтиради. Яллирланиш медиаторлари гистамин, серотонин, брадикинин фаоллигини сусайтириб яллиғланишга қарши ва антиэкссудатив таъсир кўрсатади.

Буйраклар қон айланишини камайтиради. Қонда қанд миқдорини кўпайтиради. Оғриқ қолдирувчи, силлиқ мускуллар тонусини сусайтирувчи таъсир кўрсатади.

Нейролептикларнинг юқорида санаб ўтилган фармакологик фаоллик даражаси ва унинг давомийлиги уларнинг миқдорига ва ишлатилиш муддатига боғлиқ.

Нейролептикларнинг асосий фаоллик хусусиятларидан бири, уларнинг тинчлантирувчи (седатив) фаоллиги қуйидаги тартибда камайиб боради (37жадвал): хлопротикон = этапиразин>тизерцин>триптазин = галоперидол>тиоридазин>неулептил = мапсетил>френолон = метеразин.

37ж а д в а л

Нейролептикларцинг солиштирма фаоллиги

Препаратлар	Антипсихотик фаоллиги (шартли бирлик)	Тинчлантирувчи (седатив) таъсири	Экстрапирамид реакцияларни сусайтирувчи таъсири	Антихолинергик таъ&ири
Хлорпромазин	1	+ + +	+ +	+'+ +

Тиоридазин	1	+ + +	+	+ +
Тифлуоперазин	20 10	+/+ + + +	+ + + +	+ +
Перфеназин		+	+/+++	
Флуперазин	50	+	+ + +	+
Хлорпротексен	1	+ + +	+/+ +	
Галоперидол			+ + + +	
Локсапин	50 6	+/+ + + +	+/+++	+/+ +
Молиндол	10	+ +	+ + +	

Френолон, метеразин, меллерил ва мапсетидлар учу* кайфиятни яхшилаш, нутқ ва руҳий фаолликни оширии. хос ҳисобланади.

Уларнинг гипотензив фаоллиги қуйидаги тартибдг камайиб боради: тизерцин>аминазин>терален = тио ридазин = метеразин = триптазин = неулептил>га лоперидол = френалон.

Салбий таъсири. Нейролептикларнинг салбий таъсир лари бош миянинг турли қурилмалар таъсирига боғлиқ Масалан, галопёридолга хос паркинсонга ўхшаш салбий таъсири унинг стриатумдаги дофаминергик қурилмалар таъсирига боғлиқ бўлса, лимбик тизилма дофамин қурилмаларига таъсир қилувчи тиоридазин паркинсонга хос белгиларсиз кучли антипсихотик фаолликка эга.

Бир хил кимёвий гуруҳга кирувчи нейролептиклар учун бир хил салбий таъсирлар хос. Масалан, алифатик тузилишга эга бўлган аминазин учун қон босимининг камайиши, тахикардия, шиллиқ пардаларнинг қуруқшаб қолиши каби вегетатив бузилишлар хос бўлса, пиразин унумлари (триптазин, этапиразин) ва бутирофенонлар (галоперидол, дроперидол)га вегетатив бузилишлар хос эмас.

Қуйида амалиётда кенг тарқалган баъзи бир нейролептикларнинг клиник фармакологиясиии келтирамиз.

Аминазин (плегомазин, хлорпромазин) фармакодинамикаси. Аминазиннинг психотроп таъсири тахминан ярим соатлардан кейиц кузатилади: хавотирланиш, қўрқув, психомотор зўриқишлар сусаяди, гапириш камаяди, бироз кейинроқ ҳаракатлар (жисмоний), зўриқишларнинг камайиши кузатилади. Уйқу босиш, хотиржамлик кузатилади. Даволаш давомида (тахминан 1 ҳафталардан кейин) юқорида айтилган фаоллиги кучаяди, кайфият сусайиши кучаяди. Даволашнинг маълум босқичида атрофга қизиқишнинг сусайиши, баъзан депрессия кучаяди. Давомли ишлатилганда Паркинсон касаллигига хос симптомлар, ҳаракатларнинг сусайиши, ички ва ташқи қитиқлагичларга лоқайдлик белгилари кузатилади. Таъсир механизмида аминазиннинг марказий асаб тизилмаларидаги адрено ва дофаминергик қурилмалар ишининг сусайиши ётади. Катехоламинергик қурилмаларнинг фалажланиши, мембраналарнинг мустаҳкамланиши нейронлардаги электролитлар алмашинувини сусайтиради. Аминазиннинг психотроп самарасининг сусайиши мия ўзаги ретикуляр формациясининг бош мия қисмларига фаолловчи таъсирини сусайтиради. Бу ўз навбатида бошқа дориларнинг (уйқу чақирувчи, талвасага қарши, мушакларни бўшаштирувчи, алкоголни, наркотик ва бошқаларни) мияга тинчлантирувчи таъсирини кучайтиради.

Аминазин иссиқлик ишлаб чиқаришни сусайтиради, иссиқлик чиқаришни кучайтириш ҳисобига тана ҳароратини пасайтиради.

Триггер зона фаоллигини сусайтириши хисобига қайт қилишни тўхтатади.

Ичилганда қон плазмасидаги юқори миқдори 2—4 соатдан кейин, мушакка юборилганда эса 1—2 соатдан кейин кузатилади. Қон оқсили билан 90—99% боғланади. Аминазин энг кўп ўпкада, сўнгра жигарда, камроқ буйракда, талоқда, миянинг оқ моддасида тўпланади. Аминазиннинг қон ва мия суюқлигидаги миқдори ва тўқималарда тўпланиш даражаси орасида боғлиқлик бор. Ярим ажралиб чиқиш вақти 15—30 соатга тенг.

Жигарда оксидланиш (30%), гидролизланиш (30%), деметилланиш (20%) йўли билан биотрансформацияга учрайди. Оксидланган ва гидролизланган метаболитлари фармакологик фаолликка эга. Метаболитлари глюкурон кислота қолдиғи билан ёки сульфоксид ҳосил қилиш билан фаолсизлантирилади.

6% га яқини буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Антипсихотик самараси 2 ҳафтадан кейин, тинчлантирувчи таъсири 15 дақиқадан кейин (мушакка юборилганда), ичилганда эса 2 соатдан кейин кузатилади.

Ишлатилиши. Эндоген, экзоген психозлар, эпилепсияда, неврозларда психомотор қўзғалишларда тавсия этилади. Бундан ташқари, қайт қилишга, ҳиқичоқ тутишга қарши, тана ҳароратини пасайтириш учун, қон босимини тушириш, мушаклар тонусини камайтириш учун ҳам ишлатилади.

Даволаш оз миқдорлардан бошланади, керак бўлса бир кечакундузги миқдори 1,0 гача (3—4 марта ичишга) кўпайтирилади. Нейролептик аралашмалар (димедрол, галоперидол) таркибида наркозни кучайтириш учун ишлатилади, ўткир миокард инфарктида оғриқни қолдириш учун тавсия этилади. Мушакка, венага юборилганда 0,1 — 1 мл 2,5% эритмаси ишлатилади.

Салбий таъсирлари. Парентерал юборилганда коллапс, юрак уришлар сонининг ортиши, тана ҳароратининг кўтарилиши, қўл мушакларининг ўзўзидан ҳаракати ва диспепсия кузатилиши мумкин. 2—3 ҳафтадан кейин сезгининг бузилиши, диспептик ва дизуретик бузилишлар, тана ҳароратининг пасайиши, тромбофлебитлар кузатилиши мумкин. Аминазин жигарни заҳарлаб, холестатик сариқлик келтириб чиқариши мумкин. Тери ва шиллиқ пардалар томонидан турли кўринишда аллергик бузилишлар кузатилиши мумкин.

Психофармакологик энцефалопатия экстрапирамид тизилмага таъсир кўринишидаги симптомлар билан ке

Йшлатилмайдиган ҳолатлар. Жигар, буйрак, ошҚбзоничак тизилмасининг органик касалликлари, коллапс, кома, ҳомиладорлик, бош ва орқа миянинг органик касалликларида тавсия этилмайди.

Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири. Аминазин марказий ва периферик асаб тизилмасини сусайтирувчи (наркотик ва нонаркотик оғриқ қолдирувчилар, барбитуратлар, паркинсон касаллигига қарши ва тутқаноққа қарши), наркоз моддалари, мушакларни сусайтирувчи дорилар таъсирини кучайтиради.

Барбитуратлар, карбонатлар, Рингер эритмаси билан аминазинни битта шприцда аралаштирилмайди, чунки у чўкмага тушиб қолади.

Галоперидол (галофен).

Фармакодинамикаси. Унинг антипсихотроп таъсири галлюцинацияни ва руҳий қўзғалишларни тезликда бартараф қилади.

Галоперидолнинг юқоридаги таъсир механизми асосида дофамин парчаланишининг тезлашуви ва мия тўқимасида норадреналин миқдорининг камайиши ётади.

Галоперидол наркоз моддалари таъсирини кучайтиради. Унинг қайт қилишни тўхтатувчи таъсири аминазинга нисбатан 50 марта кучли. Фенотиазинлардан фарқли ўлароқ, унинг талвасага қарши таъсири кучли ва фенотиазинларга хос (юрак уришлар сонининг ошиши, қон босимининг пасайиши, ошқозоничак тизими фаолиятининг кучайиши, ортостатус) вегетатив реакцияларга сабаб бўлмайди.

Фармакокинетикаси. Галоперидол ошқозоничакдан яхши сўрилади. Биологик ўзлаштирилиши 50—70%. Қон плазмаси оқсиллари билан дорининг 90% боғланади. Ичилгандан сўнг дорининг қон плазмасида энг юқори миқдори 10—60 дақиқадан кейин кузатилади ва 3 сутка давомида деярли юқори миқдорларда сақланади.

Асосан жигарда биотрансформацияга учрайди, киритилган дорининг 15% миқдори сафро суюқлиги билан ажралиб чиқади. 5 кечакундуз давомида юборилган миқдорнинг 40% буйраклар орқали ажралади. Ярим ажралиб чикиш вақти ўрта ҳисобда 21 соат.

Ишлатилиши. Шизофрениянинг галлюциногенпараноид шакли, психомотор зўриқишларда тавсия этилади.

Кучсиз психомотор қўзғалишларда суткасига 0,005— 0,01 г 3—5 марта ичишга, кучлироқ қўзғалишларда 0,02—0,05 г дан 2—3 марта мушакка ёки венага юборилади.

Дори миқдори клиник самарага эришилгач камайти

ЭкстрапирамидалБузилишларДа узоқ вақт қон босИмини пасайтирувчи дорилар ишлатилганда тавсия этилмайди.

Триптазин (стелазин). фармакодинамикаси. Аминазинга нисбатан кучлироқ антипсихотик самарага эга, Галлюцинация симптомларини тезроқ йўқотади, шу билан бирга тинчлантирувчи ва мушакларни бўшаштирувчи таъсири камроқ. Қайт қилишни қолдирувчи таъсири кучлироқ.

Ишлатилиши. Шизофрения, инволюцион психозлар, ўткир ва сурункали экзоген психозлар, галлюциногенпараноид синдромлар, қўзғалишларда тавсия этилади.

Даволашни кунига 0,001—0,005 г дан бошланади ва астасекин миқдори кўпайтириб борилади. Бир кечакундузги энг юқори миқдори 0,1—0,2 г, 2—4 мартадан, 1—3 ой давомида ичилади. Эришилган самарани қувватлаб турувчи миқдори сутка давомида 0,02—0,05 г. Тез ёрдам олиш учун мушакка 0,006 г, камданкам ҳолларда 0,01 г гача юборилади.

Салбий таъсирлари. 60—78% беморларда турли экстрапирамидал кўринишлардаги бузилишлар кузатилади.

Жигар, ошқозоничак томонидан бузилишлар камроқ учрайди. Аллергик реакциялар ҳам кам кузатилади.

Ишлатилмайди. Уткир жигар касалликларида, декомпенсация билан кечадиган юракнинг органик касалликларида, буйракнинг оғир касалликларида, ҳомиладорликда тавсия этилмайди.

Узаро таъсири. Бошқа психотроп, тинчлантирувчи препаратлар, антидепрессантлар, паркинсонга қарши дорилар билан бирга ишлатса бўлади. Алкоголдан бўладиган галлюцинозларда яхши ёрдам беради.

Пренолон (метофеназат, силадор). Фармакодинамикаси. Психотроп таъсиридан фаолловчи таъсири юкори бўлади, бу таъсири тинчлантирувчи таъсиридан кўра яхши намоён бўлади. Даволашнинг 2—5 кунларида жисмоний қўзғалишлар йўқолади. Бемор мимикасида, ҳаракатида ижобий силжишлар юз беради, кейинчалик Депрессия белгилари яахшиланади. Беморнинг руҳий фаоллиги ортади, баъзан ўзига хос эйфорик ўзгаришлар кузатилади. Дорининг таъсири унинг миқдорига боғлиқ, 0,01 г да тинчлантирувчи, 0,01—0,1 г да фаолловчи таъсири, 0,04—0,05 г да антипсихотик таъсирлари намоён бўлади. Антигистамин ва гипотензив таъсири жиҳатидан аминазиндан устун туради. Юрак тож қон томирларини кенгайтиради.

МшлатИлишИ. Шизофренияни субступороз ва cfупороз шаклларида ва патологик климаксда тавсия этилади.

Салбий таъсирлари. Аминазинга нисбатан 3—4 марта кам заҳарли. Йўлдош касалликлар қўзғатмаслиги сабабли камқувват одамларга ва қарияларга тавсия этилади. Бошқа пиперазин унумларига нисбатан экстрапирамидал йўлларга кам таъсир қилади. Баъзан пренолон билан даволаш жараёнида қўзғалиш, кўпроқ уйқусизлик авж олади. Камданкам ҳолларда юзнинг шишинқираши, бош айланиши, камданкам тери тошмалари, сариқлик, периферик қонда ўзгаришлар кузатилади.

Оғир жигар, буйрак, юрак касалликларида, эндокардитда, алкоголдан ва ухлатувчи дорилардан заҳарланганда тавсия этилмайди.

Узаро таъсири. Экстрапирамидал ўзгаришларни камайтирувчилар — циклодол, тропацин, норанинлар билан яхши самара беради.

Неулептил (перициазин). фармакодинамикаси. Адренолитик, холинолитик таъсири аминазинга нисбатан кучлироқ. Унинг спазмолитик таъсири юқоридаги таъсирига боғлиқ. Қайт қилишни қолдирувчи таъсири аминазинга нисбатан — 17 марта, тана ҳароратини пасайтирувчи таъсири 2 марта кўпроқдир.

Неулептил кўпроқ бемор кайфиятига яхши таъсир қилганлиги сабабли болалар психиатрия амалиётида тавсия қилинади.

Ишлатилиши. Шизофрения, тутқаноқ, психопатияларда тавсия этилади. Бемор билан мулоқотга кириш яхшиланади.

Даволаш сутка давомида 0,02—0,03 г ичишдан бошланади ва дори миқдори астасекин 0,04—0,07 г га етказилади. Барқарор таъсир олингач эришилган самарани қувватлаб турувчи миқдорларда суткасига 0,01— 0,02 г, болаларга ва қарияларга бу миқдор 0,005—0,03 г қилиб белгиланади.

Салбий таъсирлари. Экстрапирамидал бузилишларва аллергия кам учрайди.

Узаро таъсири. Алкогол, барбитуратлар, морфин таъсирини аминазинга нисбатан 10 марта оширади. Ношпа, папаверин, атропин ва платифиллин таъсирини кучайтиради.

Хлопротиксен (труксал). Фармакодинамикаси. Аминазиндан фарқи унинг психотроп фаоллигида, антидепресантлик таъсири эса юқоридир. Самараси тез ва давомлироқдир. Даволаш жараёнида алаҳсираш, галлю

цИййцИЯ, паранойд белгилар йўқолиб боради. Антйдёйрессив фаоллиги жиҳатидан МАО фалажловчи моддаларига яқин туради.

Қайт қилишни қолдиради, тана ҳароратини ва қон босимини пасайтиради.

Фармакокинетикаси. Ичакдан сўрилгач жигарда бирламчи метаболизмга учрайди. Сийдик ва ахлат орқали ажралиб чиқади. Седатив таъсири мушакка юборилгач 10—30 дақиқадан кейин кузатилади.

Сутка давомида 0,025—0,6 г гача ичишга ёки 0,025" 0,05 г гача 3—4 марта мушакка юборилади.

Салбий таъсирлари. Неврологик симптомлар камроқ учрайди. Қўпроқ қон босимининг пасайиши, шиллиқ пардалар қуриши, кўз аккомодациясининг бузилиши. кузатилади. Баъзан жинсий майлнинг сусайиши ва лейкоцитлар сонининг камайиши кузатилади.

Алкогол, барбитуратлардан заҳарланганда, тутқаноқда, коллапсда, паркинсонизмда эҳтиёткорлик билан тавсия қилинади.

Узаро таъсири. Уйқу келтирувчи ва нонаркотик оғриқ қолдирувчилар таъсирини узайтиради. Асаб тизилмасини қўзғатувчи (амфетаминлар ва бошқалар)нинг рақобатчиси ҳисобланади.

22.2. ТАЛВАСАГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ

Кўпгина уйқу келтирувчи моддалар (фенобарбитал) талвасага қарши таъсир кўрсатади.

Талвасага қарши дориларни, уларнинг терапевтик мақсадларда ишлатилишига қараб, 2 гуруҳга бўлиш расм бўлган:

1. Эпилепсияни даволаш учун ишлатиладиган моддалар.
2. Гиперкинезларга, хусусан паркинсон касаллиги ва спастик ҳолатларга қарши ишлатиладиган моддалар.

22. 2.1. Эпилепсияга карши дори воситалари

Эпилепсия (тутқаноқ) — сурункали давом этувчи, кўп сонли симптомлар йиғиндиси бўлиб, вақтивақти билан талваса хуружлари билан намоён бўладиган касаллик. Талваса аномал нейронал разрядлардан келиб чиҚадиган миянинг дисфункциясидан иборат. Талвасага турли неврологик касалликлар, инфекция, мия шишуви ва шикастлар сабаб бўлиши мумкин.

Талвасага қаршй ДорйЛар шунййгдек турлй касалликлар, масалан, менингит натижасида кузатиладиган талвасани ҳам даволашда ишлатилади. Талваса хуружлари сабаби турли заҳарланишлар ёки организмда кузатиладиган турли метаболитик бузилишлар бўлиши ҳам мумкин, бу ҳолатларда даволаш талваса сабабчиларини (масалан, гипокалиемияни) бартараф этишга қаратилади.

Дифенин (фенитоин). Фармакодинамикаси. Фенитоин мия тўқимасидаги натрий, калий, кальций ионлари оқимига, мембрана потенциалларига, аминокислоталар миқдори ва норадреналин, ацетилхолин ва ГАМК нейромедиаторларвга таъсир қилади. Самарали миқдорларда фаолсизланган натрий ионлари билан боғланади ва мембранадан Na+ ионлари оқимини сусайтиради (Macdonald, 1989).

Юқори миқдорларда фенитоин, серотонин, норадреналин ажралишини камайтиради. Дофаминоксидазалар фаоллигини сусайтиради. Бундан ташқари, препарат мембраналар мой қатламини мустаҳкамлайди. Фенитоинни кальцийга алоқадор секрет ажратувчилар (масалан, гормонлар ва нейромедиаторлар) сусайтиради.

Фармакокинетикаси. Фенитоиннинг натрийли тузи ошқозоничак тизилмасидан бутунлай сўрилсада, унинг қон плазмасида юқори миқдор ҳосил қилиш вақти 3—12 соат ичида кузатилади.

Фенитоин қон оқсиллари билан осон боғланади. Уремия ва гипоальбуминемия шароитида унинг қондаги миқдори камаяди, бироқ унинг қондаги соф миқдори билан клиник самараси орасида боғлиқлик борлиги аниқланмаган.

Дорининг орқа мия суюқлигидаги миқдори унинг қон плазмасидаги соф миқдорига боғлиқ. Дори мия ҳужайраси эндоплазматик ретикулумида, жигарда, мушакларда ва ёғ тўқимасида тўпланади.

Фенитоин парагидроксилланиб б(ргидроксифенил)5фенилгидантоингача парчаланади, бу метаболит глюкуронланиш йўли билан чиқиб кетади.

Фенитоиннинг чиқарилиши унинг киритилаётган миқдорига боғлиқ.

Ярим чиқарилиш вақтида фарқ катта бўлади, яъни 12—36 соапга, ўртача 24 соатга тенг (миқдори кам ва ўрта бўлган беморларда). Узоқ ярим чиқарилиш вақти юқори миқдорлар олаётган беморларда кузатилади.

Ишлатилиши. Фенитоин эссенциал тутқаноқни, хусусан касалликнинг улкан турларида (grand mal) тавси? этилади.

Фенитоиннинг қондаги терапевтик миқдори кўп ка салларда 10—20 мкг/мл ни ташкил қилади. *Бкринчь* миқдор ичишга ёки венага (тутқаноқ хуружлари даврида) тавсия этилади.

Даволаш кунига 0,3 г миқдордан бошланади (0,1 гх^ марта), бунда кўпчилик беморлар қонида дори миқдорр 10 мкг/кг (энг кам терапевтик миқдор) кузатилади Талваса тутиш тўхтамаса, унинг миқдорини астасекиь терапевтик миқдор чегарасигача кўпайтирилади. Ҳа{

галги дори миқдорини ошириш катталар учун 25—30 мі дан ошмаслиги керак. Дори миқдори бирданига кунигг 300 мг дан 400 мг гача оширилганда доридан заҳарла' ниш белгилари пайдо бўлади. Болалар учун бошланғич миқдор кунига 5 мг/кг, сўнгра дорининг қондаги миқдорига қараб дозаси кўпайтирилади.

Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири. Фенилбутазоь ва сульфаниламидлар фенитоинни оқсил билан боғдаь сиқиб чиқариши мумкин. Буйрак касалликларида унинг оқсил билан боғланиши пасаяди. Фенитоин йодни оқсил дан сиқиб чиқариб, қалқонсимон без фаолиятини бузиши мумкин.

Фенитоин жигарнинг микросомал фермент тизилма сини фаоллайди. Қарбамазепин фенитоин миқдорин^ камайтириши, изониазид эса, аксинча, унивг қондагг соф миқдорини кўпайтириши мумкин.

Салбий таъсирлари. Кўпроқ бош айланиши, қўл бар моқларининг титраши, атаксия, қайт қилиш; гиперпластик гингивит, терида тошмалар тошиши мумкин. Бундаь ташқари, фенитоиндан заҳарланганда бурундан қон оқИ' ши, тана ҳароратининг кўтарилиши, тана оғирлигиниш камайиши кузатилади.

Фенитоин (дифенин) жигар, буйрак ва юрак етиШ' мовчилигида тавсия этилмайди.

Карбамазепин. Фенитоиндан фарқи гетероцикли? ҳалқасида уреид гуруҳини ($NCoNH_2$) сақлайди.

Фармакодинамикаси. Карбамазепин фенитоин синга ри натрий каналларини ва юқори частотали нейроим пульсларни фалажлайди. Синаптик импульс ўтказишн! сусайтиради. Қарбамазепин норадреналинни ушлаб қо лади ва унинг ажралишини камайтиради. ГАМК эргю тизилмаларга таъсири аниқ эмас.

Фармакокинетикаси. Ошқозоничакда яхши сўрилади Қондаги энг юқори миқдори 6—8 соатдан кейин куза тилади. Овқатдан кейин ичилганда дори секин сўрилади шу сабабли дорининг юқори миқдорларини беморлар яхши кўтара оладилар.

Тарқалиш ҳажми 1 л/кг яқин. Дорининг 70% қон плазмаси оқсиллари билан боғланади, клиренси—даволаш бошида 1 л/кг кунга тенг.

Карбамазепин биринчи марта қабул қилинганда унинг ярим чиқиб кетиш вақти 36 соатга тенг, мунтазам қабул қилинганда унинг ярим чиқиб кетиш вақти 20 соатгача қисқаради.

Карбамазепин организмда 10, 11дигидрокси метаболит ҳосил қилади. Унинг бу метаболити барқарор эпоксид (карбамазепин10, 11эпоксид) ҳосил қилади, бу метаболитик талвасага қарши фаолликка эга.

Ишлатилиши. Қарбамазепин парциал талвасаларда танлов дориси ҳисобланади. Дори фақат ичишга берилади. Қатталарга кунига 1—2 г, болаларга эса кунига 15—25 мг/кг берилади. Суткалик миқдорини 3—4 марта ичишга тавсия этилади. Дорининг қондаги миқдори 4—8 мкг/мл ни ташкил қилади. Баъзи беморлар унинг қон плазмасидаги миқдори 7 мкг/мл га етганда диплопияга шикоят қилсалар, баъзи беморлар эса қондаги 10 мкг/мл миқдорини. яхши кўтарадилар. Айниқса карбамазепин ўзи якка ҳолда ишлатилганда.

Узаро таъсири. Қарбамазепин бирга ишлатилганда примидон, дифенин этосукцимидларнинг қондаги миқдорини жигар индукцияси хисобига камайтириши мумкин.

Салбий таъсирлари. Кўпроқ миқдорга боғлиқ диплопия ва атаксия кузатилади. Дозага боғлиқ ошқозоничак тизилмаси фаолиятининг бузилиши, катта миқдорларда эса уйқучанлик кузатилади.

Улим билан тугайдиган апластик камқонлик ва агранулоцитоз каби хавфли салбий таъсирларни ҳам эътиборга олиш зарур. Кейинги салбий таъсирлари кўпроқ қарияларда учрайди. Шу сабабли уларда қонни назорат қилиб туриш зарур.

Дорига идиосинкразия терида эритематоз тошмалар кўринишида учраши мумкин.

Оксикарбазепин. Қимёвий тузилиши жиҳатидан карбамазепинга ўхшайдиган янги дори, унинг салбий таъсирлари камроқ.

Дорининг фаоллиги унинг метаболити 10гидроксикарбазепин хосил бўлишига боғлиқ. Бу метаболитининг ярим чиқиб кетиш вақти 8—12 соатга тенг. Дори карбамазепинга нисбатан кам фаолроқ. Унинг назорат килинадиган самарали миқдори карбамазепиннинг

50% ини ташкил қилади. Карбамазепинга нисбатан жигар индукциясига кам таъсир қилади, шу сабабли бирга ишлатилаётган бошқа дорилар миқдорини кам ўзгартиради.

Салбий таъсирлари. Карбамазепинникига ўхшайди.

Фенобарбитал. Бромидлардан кейин кенг қўлланиладиган талвасага қарши дори. Кўп клиницистларнинг фикрича, фенобарбитал чақалоқлар учун танлов дори ҳисобланади.

Фармакодинамикаси. Натрий оқимига боғлиқ аномал импульсларни секинлаштиради. Фенобарбитал юқори миқдорларда ҳужайра мембраналаридан кальций ионлари ҳаракатини ҳам сусайтиради. Фенобарбитал ГАМҚергик қурилмаларга боғлиқ хлор каналлари оқимини кучайтиради. Фенобарбитал терапевтик миқдорларда ГАМКергик фалажланиш ва глутаматга боғлиқ тормозланишни кучайтиради.

Фармакокинетикаси. фенобарбитал бошқа барбитуратлар сингари жигардан Сз кимёвий гуруҳ ферментлари ёрдамида оксидланади. Ҳосил бўлган спиртлар ва кетонлар сийдикда глюкуронидлар кўринишида пайдо бўлади. Ҳосил бўлган метаболитлар асосан фаолсиз моддалар ҳисобланади.

Фенобарбиталнинг ярим чиқиб кетиш вақти 4—5 кунни ташкил қилади. Уни қайта қабул қилиш тўпланишига олиб келиши мумкин. Жигар циррозида унинг ярим чиқиб кетиш вақти 4—8 кунга тенг.

Оғиз орқали қабул қилинганда 80% гача сўрилади. Ичилгандан 2—8 соат ўтгач унинг қондаги миқдори 5,1—5,3 мг/мл ни, мушакка юборилганда эса 1,5 соатдан кейин кузатидади. 0,1 г дори қабул қилган бемор қонида унинг энг юқори миқдори 22—23 мг/л, талвасага қарши фаол миқдори 15—25 мг/мл, баъзан 40 мг/ мл ни ташкил қилади. Орқа мия суюқлигида камроқ (12 мг/л) йиғилади.

Ишлатилиши. Фенобарбитал парциал талвасаларда ва grand mal да яхши ёрдам беради.

Узаро таъсири. Фенобарбитал марказий асаб тизилмасини фалажловчилар таъсирини кучайтиради (суммациялайди). Фенобарбитал ва бошқа барбктуратларнинг бошқа дорилар билан ўзаро таъсири жигар индукциясига боғлиқ. Барбитуратлар — дикумарол, дифенин, дигиталис препаратлари, гризеофульвин самарадорлигини камайтиради (индукция ҳисобига).

Салбий таъсирлари. Фенобарбитал ва бошқа барбитуратларнинг салбий таъсири руҳий бузилишлар, уйқу босиш, бош оғриши, бош айланиши, кўришнинг бузи. лиши, атаксия, нистагм кўринишида юз беради.

Баъзи беморларда терида турли кўринишдаги тошмалар,тана ҳароратининг кўтарилиши. Кам ҳолларда — гепатит белгилари, бўғимларда оғриқ кузатилади.

Терапевтик тактика. Талвасага қарши дорилар учун дорининг самарадорлиги ва қондаги миқдори орасида боғлиқлик катта аҳамиятга эга. (38жадвал). Талвасани

38 ж а д в а л

Талвасага қарнш дориларнинг қондаги самарали миқдори

(Portar R. J. Epilipsy; 100 Elementary Princips end ed saundres 1989).

Дориларнинг номи	Дондаги самарали миқдори, мкг/мл	Энг юқори самарадорлиги (мкг/. мл)	Заҳарловчи миқдори (мкг/мл)
Карбамазепин	4—12	7	>8
Примидон	5—15	10	>*n*
Фенитоин	10—20	18	>20
Фенобарбитал	1040	35	>40
Этосукцимид	50—100	80	>100
Вальпроат	50—100	80	

самарали даволашда дорининг самарадорлиги, фармакокинетик кўрсаткичларини ҳамда унинг салбий таъсирини ҳисобга олиш катта аҳамиятга эга.

2. Дорига чидамли беморларда керак бўладиган миқдори; бу миқдор эрталаб дори қабул қилишдан олдинги миқдор. Битта дори ишлатилган миқдорлардан юқорирсқ бўлганда ҳам дорини заҳарли белгилари кузатилмайди.

Тутқаноқни даволаш. Парциал ва тарқалган (grand mal) тоникклоник талвасалар. Яқинларгача фенитоин, карбамазепин ёки барбитуратлар танлов дори ҳисобланарди. Қейинги пайтларда талвасага қарши дориларни седатив самараси даражасида ишлатиш, қолаверса буларни бошқа дориларни кўтара олмайдитан беморларда ишлатиш билан .чегараланилган эди. 1980 йиллардан бошлаб карбамазепинни кенгроқ ишлатишга ўтилмоқда. Ҳозирги кунда оксикарбазепинни тавсия этиш ҳам кенгаймоқда, вигабатрин ва ламотридмин па.йдо бўлиши билан дори танлаш масаласи янада мушкуллашмоқда.

Тарқадган (grand mal) талвасаларда ҳам юқоридаги дорилар, қолаверса яна вальпроат ҳам тавсия этил

моқда.

Абсанс (pitet mal) да седа.тив самараси йўқ этосукцимид ва вальпроат ишлатилади. Клоназепам ҳам яхши самара беради, бироқ дорининг миқдорга боғлиқ салбий таъсирлари кўпроқ ва ўрганиб қолиш ҳоллари учрайди. Этосукцимид танлов дори ,ҳисобланади$_{г}$унга чи, дамлилик кузатилганда вальпроат тавсия этилади.

Махсус миоклоник синдромларда асосан вальпроат ишлатилади. Унинг седатив самараси йўқ.ва яхши таъсирчан ҳисобланади. Баъзи беморларда клоназепам ;ва бошқа бензодиазепинлар яхши ёрдам беради.

Атоник талвасалар юқо.ридаги дориларга чидамли беморларда вальпроат ва ламотридмин терапевтик самара беради деган маълумотлар ҳам бор.

Инфантин спазмларда кўпроқ мушакка кортикотропин ва кортикостероидларни ичишга бериш билан улар'. ни даволаш мумкин. Буларнинг салбий таъсирлари фармакотерапияни тўхтатишга мажбур қилади. Талваса такрорланганда кортикотропин ёки кортикостероидлар билан даврлаш курси ўтказилади ёки бензодиазепинлар, жумладан клрназепам ва нитрозепамларни тайинлаш мумкин.

Амалиётда кунига 25—40 ТБ гача кортикотропйнни, баъзи клиницистлар 240 ТБ гача тавсия этади. Дори самараси кузатилган беморларнинг 60% ида талвасалар сонининг 1—5 ҳафтагача камайиши кузатилади.

Кортикоидлар билан даволашда преднизолон 2 мг/кг ёки дексаметазон 0,3 мг/кг ҳисобида берилади. Буларга хос.салбий таъсир белгилари қон босимининг ортиши, кушингоид семириш, ошқозоничак тизилмаси томонидан бузилишлар, терида ўзгаришлар ва электролитлар мувозанатининг бузилиши кузатилиши мумкин.

Тутканоқ хуружи (статус). Таркалган тоникклоник хуружлар йиғиндиси бўлиб, хаёт учун хавфли бу ҳолат тезда ёрдам талаб қилади. Бу ҳолатни даволаш венага талвасага қарши дорилар юбориш билан бошла^{г}надиДиазепам кўпгина беморлар учун танлов дори ҳйсобланади. Унинг катта ёшдагилар учун талвасани тўхтатадиган қондаги миқдори 20—30 мг га тенг. Диазепам юрактомйр тизилмаси ва нафас маркази ишини сусайтириши мумкин, шунннг учун диазепам венага юборилганда нафас ва қонтомир марказини жонлантирувчи дорйлар бериш керак. Диазепам таъсири 30—40 дақиқа давом этади, тутқаноқ хуружи тўхтагач узоқрок, таъсир қиладйган дорилар, масалан, фенитоин бериш мумкин. Баъзи врачлар лорезепам буюрадилар, бу дори диазепамга ўхшаш, бироқ узоқроқ таъсир қилади.

Тутқаноқ хуружидан чиқарадиган асосий дори фенитоин ҳисобланади, уни венага юборилади, седатив таъсири камроқ. Дорини 13—18 мг/кг ҳисобида тавсия қилинади. Врач заҳарли таъсиридан чўчиб кам миқдорда юбориб хато қилади. Венага юбориш тезлиги 50 мг/дақ. ташкил қилади. Уни глюкозада эритиб бўлмайди, чунки у чўкмага тушади ва ўз таъсирни йўқотади. Нафас, юрак уришлар сонини, қон босимини назорат қилиш лозим. Дорининг кардиотоксиклиги унинг таркибига кирган (эритувчи сифатида) этиленгликолга боғлиқ.

Тутқаноқ хуружини йўқотиш мақсадида илгари фенитоин олган беморларда миқдорга боғлиқ салбий таъсирлар кузатилиши мумкин, Масалан, атаксия, уни дори миқдорини коррекция қилиш йўли билан йўқотиш мумкин.

Беморда фенитоинга реакция бўлмаса, фенобарбитални юқори миқдорларда венага 100—200 мг дан 400— 800 мг гача юборилади. Бунда, айниқса бемор фенобарбиталга қадар бензодиазепин олган бўлса нафас бузичиши мумкин. Бу ҳолда беморни дарҳол иккиланмай ингубацияга ўтказиш тавсия қилинади.

Тарқалган тоникклоник талвасаларни тўхтатиш учун 5аъзан лидокаин ҳам, ёки умумий анестезия ҳам тавсия ^илинади.

Тутқаноққа қарши дориларнинг тератогенлиги анча мураккаб масала бўлиб, ҳомиладорлик даврида тутқаноққа қарши дорилар олган онанинг боласи турли мажруҳликлар билан туғилиш хавфи 2 марта ортади. Фезитоин, фенобарбитал ва карбамазепин ҳамда вальпро!тлар spina bifida га сабаб бўлиши мумкин (Valproate, 1983).

Кўп эпилептологлар ҳомиладор аёлга тутқаноққа ^арши дорилар юборилганда, улар миқдорини иложи эорича камайтириш ва тутқаноқ хуружи даврида ҳоми1адор аёл ахволини назорат қилишни тавсия қиладигар.

Дори тўхтатиш синдроми. Дориларни бирданига ёки >ежасиз тўхтатиш талвасалар сони ва оғирлигининг ку[айишига сабаб бўлади. Дорини тўхтатиш синдроми [аражаси турли дорилар учун турлича бўлади.

Абсанс (petit mal) га карши дориларни тўхтатиш, [арциал ва grand mal ни даволовчи дориларга нисбатан 'Сонроқ кечади, Айниқса, фенобарбитал, бензодиазепини тўхтатиш қийин бўлиб, айниқса амбулатория шароитида бир неча ҳафталар, ойлар талаб қилинади.

Тутқаноқнинг гетерогенлигини ҳисобга олганда, унга қарши ишлатиладиган дориларни бутунлай тўхтатиш мушкул иш. Беморда 2—4 йил давомида тутқаноқ кузатилмаса, шундан кейингина дорини тўхтатишга ҳаракат қилиш тавсия этилади.

Препаратлар:

1. Қарбамазепин (генерик номи Тегретол) ичишга таблетка кўринишида 200 мг, чайнаб ичиш учун эса 100 мг/5 мл суспензия кўринишида чиқарилади.

2. Фенитоин (генерик номи дилантин, дифенин) ичишга капсулада 30, 100 мг; чайнаш учун таблеткада 50 мг; 30, 125 мг/5 мл дан суспензия. Узоқ таъсир қиладиган дори шакллари: капсула 30,100 мг дан. Венага юбориш учун 50 мг/мл ампулаларда чиқарилади.

3. Примидон (генерик номи мизомин) таблеткаларда 50, 250 мг дан, 250 мл/5 мл суспензияда чиқарилади.

4. Триметадиен (тридион) чайнаш учун таблеткаларда 150 мг; капсулада 300 мг; 40 мг/мл эритмаларда чиқарилади.

5. Вальпроат кислота (генерик номи декапан, Мипроев кислота).

Қапсула 250; сироп (вальпроат натрий) 250 кг/5 мл. Узоқ таъсир килувчи дорилар (депикот), таблеткаси (натрий дивальпроат) 125; 250; 500 мг дан чиқарилади.

22.2.2. Паркинсон касаллигида ва бошқа ҳаракат бузилишларида ишлатиладиган дорилар

Паркинсон касаллиги турли сабаблар натижасида, кўпинча сабаби аниқ бўлмаган мушаклар тонусининг ошиши, брадикинезия, тана позаси (вазиятини) бузилиши ва тана қисмларининг титраши билан кечадиган симптомлар комплекси. Идиопатик паркипсон касаллигининг патофизиологияси негизида баъзи бир нейротоксинлар ёки оксидланиш жараёнларида ҳосил бўладиган соф радикаллар ётиши эҳтимол.

Паркинссн касаллиги даволанмаса кучаниб кетади. Бу касалликда мия базал ганглияларида дофамин миқдори камайиб кетади.

Леводопа ёки унинг агонистлари ёрдамида дофамигик қурилмалар фаоллигини оширувчи ҳамда холинергик ва допаминергик моддалар бу касаллик бслгиларини камайтириши мумкин.

Идиопатик паркинсон касаллигида миядаги тарғил танада ГАМКергик ҳужайралар таъсирини сусайтирувчи қора танача нейрондаги дофаминергик қурилмалар фаоллигини йўқотади.

Паркинсон синдромини келтириб чиқарувчи дори моддалари дофаминергик қурилмалар антагонистлари (масалан, антипсихотик моддалар) ёки нигростриат нейронларнинг бузилишига сабаб бўлиши мумкин.

Леводопа. Дофамин соф ҳолда гематоэнцефалик тўеиқдан ўтмайди, унинг метаболити (—)3 (3,4 дигидроксифенин)Ьаланин (леводопа) орқа мия суюқлигига ўтади ва декарбоксилланиб дофаминга айланади.

Дофамин сезувчи қурилмалари биокимёвий ва фармакологик хусусиятларига қараб таснифланади. Масалан, улардан айримлари аденилциклаза билан боғланади, аделинциклазанинг фаолланиши натижасида цАМФ ҳосил бўлади ва бу дофамин таъсирининг келиб чиқишига сабаб бўлади. Аденилциклазани фаолловчи қурилмаларни D_b уларнинг фалажловчиларини эса D_2 деб номлаш одат тусига кирган.

Дофамин қурилмалар: DI (DA,) D_5 мияда, буйрак қон томирларида жойлашган аденилциклазани фаоллайди, цАМФни кўпайтиради.

D_2 (DAg) мияда, силлиқ мушакларда, пресинаптик нерв охирларида топилган, аденилциклазани фалажлайди; калий каналлари ўтказувчанлигини оширади.

D'_3 — мия тўқимасида учрайди. Аденилциклазани фалажлайди (D_2— кенжа типи бўлиши ҳам мумкин).

D'_4 — мияда, юрак ва қон томирларида учрайди. Аденилциклазаларни фалажлайди. (D_2— кенжа тип кўринишида ҳам учраши мумкин).

DJ қурилмалар қора таначаларда ва стриатик аксонларда жойлашган.

$Ь_4$ стриатик аксон ва қора таначаларда пресинаптик жойлашган бўлиб, базал ганглиялар нейрони ҳисобланади.

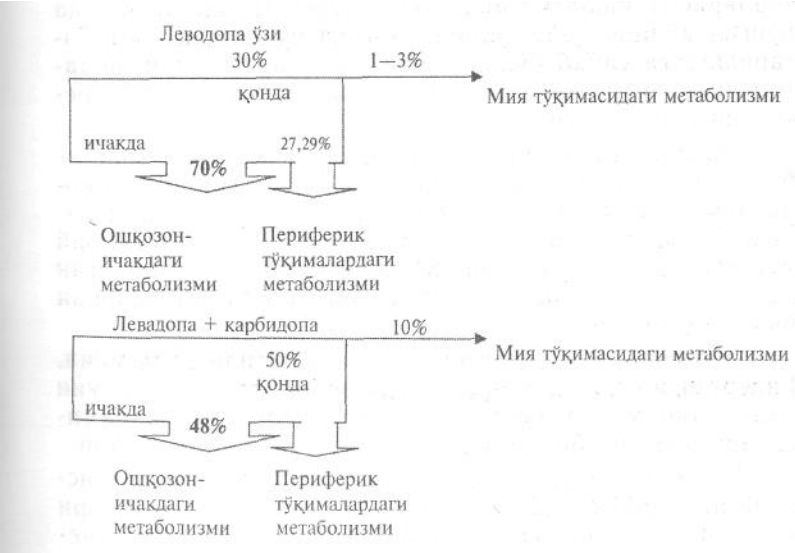
Дофаминергик паркинсонга қарши дорилар таъсири D_2 қурилмаларнинг фаолланишига боғлиқ, аммо уларнинг юқори даражадаги самараси учун DI қурилмаларнинг ҳам фаолланиши талаб қилинади. Антипаркинсон таъсир қилувчи дорилар дофамин агонистлари ва спориня (қорамуғ) алкалоидлари, масалан, лерготрил ва бромкриптин, яъни D_2 қурилмаларнинг қўзғатувчилари ҳисобланади. Аксинча, баъзи селектив D_2 агонистларнинг ўзи ҳам Паркинсон касаллиги белгиларини келти> риб чиқариши мумкин.

Фармакокинетикаси. Левадопа ингичка ичакдан яхши

сўрилади, аммо унинг сўрилиши ошқозон бўшашига йа унинг рН ига боғлиқ. Ошқозонда овқат бўлса, унинг қонга ўтиши секинлашади. Овқат таркибидаги баъзи аминокислоталар унинг ичакдан сўрилишини сусайтиради. Унинг энг юқори миқдори қабул қилингандан 1—2 соат ўтгач қонда кузатилади. Бир марта қабул қилинганда унинг ярим чиқиб кетиш вақти кўпроқ 1 ва 3соатлар орасида юз беради.

Юборилган миқдорнинг 2/3 қисми метаболит кўринишида ичилгандан сўнг 8 соатлар ичида пайдо бўлади. Леводопанинг асосий метаболити — Зметокси4гидроксифенил ацетат кислота (гомовалинил кислота) ва дигидроксифенил ацетат кислоталари ҳисобланади. Юборилган миқдорининг фақат 1—3% мияга ўтади, қолган қисми бошқа тўқималарда метаболизмга учрайди, декарбоксилланиш йўли билан дофаминга айланади. Дорининг самарасини олиш учун уни кўп миқдорда киритиш талаб қилинади. Бироқ леводопани допадекарбоксилаза ингибиторлари билан юборилганда, унинг периферик аъзолардаги метаболизми сусаяди ва қондаги миқдори кўпаяди, ярим чиқиб кетиш вақти узаяди. Дофанинг кўп қисми мия тўқимасига ўтади.

Леводопанинг периферик дофадекарбоксилаза ингибиторлари (карбидопа билан) леводопага эҳтиёжни тахминан 75% га камайтиради.



3шакл. Левадопа метаболизмига карбидопанинг таъсири. Стрелкалар кенглиги дорининг компонентдаги миқдори, % лар қабул қилинган миқдорнинг қисмлари. Қарбидопа қўшиб ишлатилганда леводопанинг периферик тўқималарда метаболизмга учрайдиган қисми камаяди, унинг мия тўқимасидаги қисми ортади Nutt df Fellman, 1984).

Ишлатилиши. Леводопа Паркинсон касаллигининг бошланғич даврларида самарали ҳисобланади, кейинчалик унинг таъсири камая боради, салбий таъсирлари эса ошиб боради. Аммо дори қанча эрта ишлатилса, ўлим ҳодисаси кам бўлади.

Юқорида келтирилган далиллардан келиб чиқиб, леводопани карбидопа билан ишлатиш тавсия этилади.

Синемет — Дофа препарати бўлиб, таркибида 1:10ёки 1:4 нисбатда карбидопа ва леводопа сақлайди. Даволаш кам миқдорлардан бошланади (карбидопа 25 мг, леводопа 100 мг) 3 марта.

Дори самарадорлиги ва салбий таъсирининг келиб чиқишига қараб дори миқдори кўпайтирилиб борилади. Кўп беморларда 25 мг карбидопа+250 мг левадопа 3—4 марта берилганда яхши натижа беради. Узоқ таъсир қилувчи дори шаклларини ишлатиш ҳисобига дори киритишлар сонини камайтириш мумкин.

Салбий таъсирлари. Дофа—декарбоксилаза ингибиторларисиз ишлатилганда 80% беморларда левадопа кўнгил айниш, қайт қилиш, иштаҳа йўқолиши каби ўзгаришларга сабаб бўлади. Уни карбидопа билан ишлатилганда юқоридаги салбий таъсирлари кам (20% беморларда) учрайди.

Левадопа қабул қилган беморларда юрак ритмининг бузилиши, қоринча экстрасистолиялари, камроқ ҳолларда юрак титрашлари (фибрилляциялар) учраши мумкин. Левадопанинг юрак томонидан бўладиган салбий таъсирлари кам учрайди. Юрак томонидан учрайдиган салбий таъсирлари катехоламинлар миқдори кўпайиши билан боғлиқдир.

Гипотензия ёки гипертензия ҳам кузатилиши мумкин. Гипертензия катта миқдорларда юборилганда ёки уни носелектив моноаминоксидаза ингибиторлари ва симпатомиметиклар билан ишлатилганда кўпроқ учрайди.

Левадопа узоқ ишлатилганда 80% беморларда дискинезия учрайди. Дискинезиянинг келиб чиқиши дори миқдорига боғлиқ ва у индивидуалликка эга. Дискине билан қўшиб ишлйтилгйнда учрайди. Купроқ дискинезия юз ва оёқлар парестезияси кўринишида учрайди.

Турли кўринишлардаги (депрессия, руҳий қўзғалиш, галлюцинация ва б.) идроклаш ва руҳий бузилишлар учраши мумкин. Бу кўринишдаги руҳий бузилишлар кўпроқ левадопа бирга ишлатилганда юз беради. Даволаш дори миқдорини камайтиришдан иборат бўлади.

УТКИР ЗАҲАРЛАНИШЛАРДА ТЕЗ ЁРДАМ. ЗАҲАРЛАНИШНИНГ

УМУМИЙ ТАВСИФИ

Ҳозирги кунда илмфан, техника, кимёнинг тараққий қилиши натижасида инсоннинг кундалик ҳаёти давомида турли кимёвий моддалар таъсирига дуч келиши ва улардан заҳарланиш хавфи ошиб бормоқда.

Турли моддаларнинг организмга тушигаи ҳаёт учун хавфли ўзгаришларга (заҳарланишларга) сабаб бўлиши мумкин.

Заҳарланишнинг келиб чиқиш сони ва кечишига қараб ўткир, сурункали ва ўртача заҳарланишлар фарқ қилинади. Уткир заҳарланиш организмга заҳар тушгач дақиқалар, соатлар ичида унинг симптомлари ва белгилари юзага келади.

Заҳарли моддалар кам миқдорларда организмга қайта тушганда ўртача кечадиган заҳарланиш кузатилади.

Заҳарнинг кам миқдорда узоқ вақт давомида кириб туриши натижасида сурункали заҳарланиш кузатилади.

Заҳарланиш қайси кимёвий модда сабабли келиб чиққашшги ва қайси вазиятларда рўй берганлигига қараб касбга алоқадор заҳарланиш, уй шароитида кенг қўлланиладиган кимёвий моддалардан заҳарланиш, дорилардан заҳарланиш; билиб туриб ёки билмасдан заҳарланиш фарқ қилинади.

Касбга алоқадор заҳарланиш кўпроқ саноат ва қишлоқ хўжалигида турли кимёвий моддалар билан ишлаш жараёнида кузатилади.

Рўзғорда ишлатиладиган (ювиш воситалари, бўёқлар, инсектицидлар, дорилар) кимёвий моддалардан заҳарланиш ҳоллари йилданйилга кўпайиб бормоқда.

Кўпроқ қайси моддалар заҳарланишга сабаб бўлиши кузатишларда аниқланган. Уйрўзғорда ишлатиладиган кимёвий моддалар биринчи ўринни, кейин инсектицидлар, озиқовқат маҳсулотлари, касбга алоқадор заҳарлар, сўнгги ўринни эса ўсимлик ва ҳайвон захарларидан заҳарланиш эгаллаши кузатилмоқда.

Уйрўзғорда ишлатиладиган моддалар ичида инсектицидлар, косметик, ювиш учун ишлатиладиган, рассомчиликда ишлатиладиган кимёвий моддалар, касбга алоқадор заҳарловчи моддалардан: бензин, керосиН, оргйник эритувчилар, кислота, ишқорлар, газлар, буғис газидан заҳарланиш, дорилар ичида ухлатувчи ва тинчлантирувчилар, оғриқ қолдирувчи, дезинфекцияловчи ва антисептик моддалардан заҳарланиш кўп учратилмоқда.

Заҳарларни таъсирига қараб, маҳаллий ва умумий рефлектор таъсир қиладиган турларга бўлиш мумкин.

Маҳаллий таъсир қилувчи моддаларга кўпинча кислоталар, ишқорлар ва уларнинт буғлари, баъзи тузлар киради. Сурьма ва симобнинг бошқа турлари, маргимуш ва унинг бирикмалари, сирка ва оксалат органик кислоталар, фтор ва хлор сақловчи бирикмалар кўпинча маҳаллий ва умумий таъсир кўрсатади.

Рефлектор таъсир қилувчи моддаларга хлор, фосген, хлорпикрин, аммиак буғлари рефлектор йўл билан кучли бронхоспазм, ларингоспазм, ҳалқум шишига сабаб бўлиб, инсон ҳаёти учун хавфли холатларга сабаб бўлади.

Заҳарларнинг қонга сўрилгандан кейин чақирадиган умумий таъсири организмнинг турли тизилмалари ёки аъзолари томонидан кузатилади.

Политроп — бир вақтнинг ўзида кўпгина организм тизилмаларига (масалан, хинин, фосфорорганик ва бошқалар) таъсир қилувчи ёки бирор тизилмага танлаб таъсир қилувчи заҳарлар (бензол, нитратлар, кумарин ва бошқалар) бўлиши мумкин. Буни билиш беморга ёрдам кўрсатишда асқотади.

Заҳарланишнинг тараққий этиши заҳарнинг физиккимёвий хоссалари, концентрациясига; заҳар таъсир қилаётган организмга (киритиш йўли, сўрилиши, тарқалиши, бемор ёшига, жинсига, овқатланишига, индивидуал сезувчанлигига); заҳар таъсир қилаётган шароитга (ҳарорат, намлик, атмосфера босими) каби омилларга боғлиқ бўлиб, беморга ёрдам кўрсатишда эътиборга олиниши керак.

Заҳарланишни даволашнинг умумий асослари. Беморга кўрсатиладиган даволаш чоралари: умумий ва махсус кўрсатиладиган ёрдамга бўлинади.

Умумий чоралар заҳар сўрилишининг олдини олиш, заҳарнинг чиқиб кетишини тезлаштириш, қонда ва тўқималарда заҳар миқдорини камайтириш ва ҳаёт учун зарур тизилмаларнинг нормал ишлашини таъминлашга қаратилади.

Даволашнинг самарадорлиги кўрсатилаётган даволаш чораларининг тезликда кўрсатилишига боғлиқ.

Тез ёрдам чоралари қуйидаги мақсадларни ўз олдйга қўяди; заҳарнинг организмга тушишини тўхтатиш; заҳарнинг. қонга сўрилиб улгурмаган қисмини чиқариш; заҳарни боғлаб олиш ёки уни зарарсизлантириш, заҳар сўрилишига тўсқинлик қилиш.

Анамнез, заҳарланиш симптомлари, қусуқ моддаларини кимёвий анализ қилиш, бемор чиқараётган ҳаво таркибида заҳар ҳиди борйўқлигига асосланиб аниқ ташхис қўйилгач тез ёрдам режасини пухта тузиш керак.

Заҳарнинг организмга қайси йўл билан тушганлигини кўзда тутиб беморни бу ҳолатдан қутқариш чораларини кўриш: ҳаво йўллари орқали тушган бўлса, беморни тоза ҳавога чиқариш, тери орқали тушган бўлса, терини^сув билан ювиш ёки 5—10% нашатир спирт ёки сода эритмаси, 2—5% хлорамин эритмасида (фосфорорганик моддаларни) ювиш. Хлорорганик моддалар эса теридан органик эритувчилар ёрдамида тозаланади.

Заҳар оғиз орқали тушган бўлса, ошқозонни зонд ёрдамида тозалаш, қайт қилдириш. Ичакка ўтган заҳарни (алкалоидлар, гликозидлар) фаолланган кўмир ёрдамида сўриб олиш. Бунинг учун 1—2 ош қошиқдаги фаолланган ёғоч кўмирини 1 стакан сувда аралаштириб беморга ичириш керак.

Заҳарнинг қонга сўрилишини камайтириш учун ўраб олувчи моддалар (кисель, сут, қатиқ, тухум оқсили) ичирилади. Булар кислотаишқорлар, оғир металлар тузидан заҳарланганда яхши самара беради. Бундан ташқари, заҳарнинг сўрилишига уни кимёвий йўл билан нейтраллаш билан ҳам эришиш мумкин.

Ишқорлар ичилганда кучсиз (1% лимон кислотаси ёки сирка кислота эритмалари ичириш) кислоталар, кислоталардан заҳарланганда эса 2—3% сода эритмаси, магний оксиди эритмалари билан ошқозон ювилади.

Заҳарсизлантиришнинг яна бир тури сувда эрувчи заҳарларни эримайдиган, сўрилмайдиган кўринишга ўтказишдан иборат.

Ишқорий ер металларни оқсилли сув, сут ёрдамида эримайдиган альбуминатларга ўтказиш мумкин. Баъзи металлар, металлоидлар олтин сақловчи бирикмалар ёрдамида металл сульфидларга ўтказилади. Бу мақсадларда натрий тиосульфат ёки магний сульфат эритмалари юборилади.

Алкалоидлар ва баъзи металлар (масалан, рух) 1—3% таннин эритмаси билан боғланади.

босфорни 1 % ли сульфат натрий, фторни эса эрувчй кальций хлорид ёрдамида боғланади.

Турли органик моддаларни 0,25—1% калий перманганат (марганцовка) эритмаси билан ошқозонни ювиш йўли билан оксидлаб зарарсизлантириш мумкин (масалан, морфин оксиморфинга ўтади).

Тери орқали тушган иприт, люизит, баъзи бир фосфорорганик бирикмаларни хлорамин ёрдамида оксидлаш (зарарсизлантириш) мумкин.

Заҳарнинг ичакдан ажралиб чиқишини тезлаштириш учун туз сургилар (20—30 г магний ёки натрий сульфатни 1 стакан сувда эритиб) чиқарилади.

Заҳарни нейтраллаш ёки уни бириктириб олишга хизмат қиладиган дорилар билан бир қаторда заҳарнинг салбий таъсирларини кесувчи физиологик антидотлар (масалан, мухомордан заҳарланганда атропин) ҳам ишлатилади, инсулиндан келиб чиққан карахтликда глюкоза эритмаси юбориш, қонни суюлтирувчи дорилардан заҳарланганда викасол юбориш ва бошқалар шулар жумласига киради.

Шундай қилиб, заҳарга қарши курашишнинг умумий қоидаларидан ўз вақтида, тўғри фойдаланиш ўткир заҳарланишнинг кўринишларини кимёвий йўл билан ўз вақтида бартараф қилишга олиб келади.

ЗАҲАРСИЗЛАНТИРИШ ВА ЗАҲАРНИ ОРГАНИЗМДАН ЧИҚАРИШГА ҚАРАТИЛГАН ЧОРАЛАР

Заҳарланиш натижасида организмга маълум бир шароитда тушган заҳар турли ўзгаришларга учраб заҳарсиз моддаларга айлантирилади.

Заҳарсизлантириш организмга тушган заҳарнинг сўрилиши, тарқалиши, заҳарнинг организмда бўлиш вақти ҳамда чиқариш усуллари ҳайвонларда ўтказилган тажрибаларга асосланган. Заҳарсизлантириш жараёни турли ферментлар тизилмаси ёрдамида кечади.

Микросомал фермент тизилмасига организмда кечаётган эндоген метаболизм жараёнларига таъсир қилмай, организм учун ёт бўлган кимёвий моддаларни катализ қилиш хосдир.

Заҳарсизлантириш жараёни заҳар кимёвий инерт бўлмаган ҳолатларда оксидланиш, қайтарилиш, гидролиз ҳамда синтез (конъюгацияланиш) йўли билан кечади.

Кўпгина заҳарлар оксидланади, масалан, металл гуруҳи карбоксил гуруҳига ўтиши натижасида бирламчи

егшрт ва альдегйдгача оксидланади. Шу йўл бшшт спирт — альдегид босқичи ёрдамида сирка кислотасига, бензол, фенолга, гидрохинон, пирокатехин, кўпроқ эса тутилмаган мукон кислотасигача парчаланади. Баъзи бир органик моддалар ис гази ва сувгача парчаланади.

Ароматик нитобирикмалар гидроксиламинлар ва аминларга қайтарилади; пикрин кислотаси — пикраминга, хлоралгидрат — трихлорэтид спиртга қайтарилади.

Айрим кимёвий моддалар гидролизга учрайди. Масалан, ацетилхолин организмда холинэстераза таъсирида сирка кислотаси ва холингача гидролизланади.

Гидроксил, карбоксил, амин ва сульфгидрил гуруҳлари сақловчи кимёвий моддалар синтетик жараёнлар натижасида конъюгацияланиб кўшалоқ метаболитлар ҳосил қилиб организмдан чиқиб кетади.

Баъзи заҳарли моддалар оксидланиш, қайтарилиш, гидролиз жараёнларини босиб ўтгач, иккинчи босқичда конъюгацияланади ва чиқариб юборилади.

Синтетик жараёнларнинг турлари: глюкуронланиш (гиппур кислота, меркаптопур. ва орнитур кислоталар) ҳосил бўлиши ва сульфатланиш, ацетилланиш ва метилланиш ҳамда тиационат ҳосил бўлиши. Заҳар биринкетин юқоридаги метаболитик жараёнларга учраши мумкин.

Юқорида тилга олинган конъюгацияланиш жараёнлари АТФ ёрдамида ҳосил бўладиган энергия сарфи билан кечади.

Бу жараёнлар натижасида сувда эрувчи метаболитлар ҳосил бўлади ва ажратиш аъзолари томонидан чиқариб юборилади.

Бу жараёнлар ичида глюкуронланиш жараёни катта аҳамиятга эга. Глюкурон кислотаси глюкоза ва гликогендан ҳосил бўлади.

Спиртлар ва феноллар ҳамда ароматик кислоталар ёки организмда парчаланиб спирт ва феноллар ҳосил қилувчи моддалар глюкурон кислотаси билан реакцияга киришади.

Агар глюкурон кислота гидроксил сақловчи бирикмалар билан бирикиб оддий эфирлар, кислота гуруҳлари билан бирикса, мураккаб эфирлар ҳосил қилади. Масалан, трихлорэтил спирти глюкурон кислотаси билан бирикиб урохлорал кислота ҳосил қилади. Мураккаб эфирларга салицилат кислотасининг глюкурон кислотаси билан ҳосил қилган эфирлари мисол бўлиши мумкин.

Ташқаридан киритилган бензой кислотадан глицин гликол иштирокида гиппур кислота ҳосил бўлиши маълум.

Бензой кислотаси юборилганда гиппур кислотасининг ҳосил бўлиш ва ажралиш тезлигига қараб жигарнинг зарарсизлантириш фаолияти ҳақида хулоса чиқариш мумкин (Квик синамаси).

Глицин билан кўпроқ ароматик бирикмалар (пиридин, фуран, тиофен), карбоциклик ёки гетероциклик бирикмалар реакцияга киришиши мумкин. Ҳосил бўлган карбоксил гуруҳи глицин билан реакцияга киришади.

Заҳарловчи моддалар биотрансформация жараёнида цистеин билан реакция киришса, меркаптопур кислота ҳосил бўлади.

Кўпгина ароматик, алифатик углеводородлар полициклик углеводородлар ва ўз ядросида галоид сақловчи бирикмалар цистеин билан бирикувчи моддаларга киради.

Юқорида санаб ўтилган бирикмалар цистеин таркибидаги сульфгидрил гуруҳи билан реакцияга киришади, кейин эса бунинг натижасида ҳосил бўлган арил ёки алкилцистеин меркаптопур кислотага ацетилланади ва сийдик орқали буйраклар ёрдамида чиқарилади. Ҳозирги кунда ацетилцистеин қолдиғи билан реакцияга киришувчи водород, галоген, нитрова метилсульфогуруҳлар мавжудлиги аниқланган. Меркаптопур кислота физиологик модда алмашинуви жараёнида ҳосил бўлмайди, юқорида номи келтирилган ароматик моддалар киритилганда ҳосил бўлади ва бу моддаларни зарарсизлантириш кўрсаткичи бўлиб хизмат қилади.

Организм учун ёт бўлган моддаларни сирка кислотаси (ацетилланиш) ва сульфа$_т$ кислотаси (сульфатланиш) билан ҳам борланиш йўли билан зарарсизлантириш мумкин.

Ароматик аминлар, сульфаниламвдлар, гидразин унумларига ацетилланиш хос. Бу жараён махсус ферментлар (ацетилазалар) ёрдамида сирка кислотасини фаоллаш йўли билан кечади, бунинг натижасида сирка кислотаси организмга тушган заҳарларнинг амин гуруҳлари учун акцептор (боғлаб олувчи) хизматини бажаради. Аминларни ацетиллаш учун керак бўладиган ацетил гуруҳи углеводлар, мойлар ва оқсилларнинг парчаланишидан ҳосил бўлади.

Заҳар молекуласига метил гуруҳини киритиш — метилланиш йўли билан организм учун ёт моддаларни зарарсизлантириш кенг тарқалган жараёнлардан ҳисобланади. Метил гуруҳи сақловчи модда метионин ҳисобланади.

Феноллар, алифатик аминлар, азот сақловчи гетероцикллар ва тиоллар метилланишга учраши мумкин. Метионин билан азот атоми реакцияга киришади. Масалан, пиридин типидаги гетероцикллар метионин билан Nметилпиридин гидроксид ҳосил қилади. Бу жараён учун метионин ва АТФ дан ҳосил бўладиган фаол метионин шакли керак бўлади.

Цианид кислота ва цианидларни ферментатив заҳарсизлантириш натижасида ҳам заҳарли тиоциан ҳосил бўлиши мумкин.

Қучли заҳар ҳисобланган бу моддалар организм ички муҳитида родиназалар ёрдамида олтингугурт билан реакцияга киришиши мумкин. Бунинг натижасида ҳосил бўлган захарсиз роданит бирикмалар сийдик орқали организмдан чиқарилади.

Организмда кечаётган нормал модда алмашинувида ҳосил бўладиган тиосульфат заҳарсизлантириш учун ишлатиладиган олтингугурт бўлиб хизмат қилади.

Бу кимёвий ва биокимёвий жараёнлар натижасида ҳосил бўладиган кам заҳарли қўшалоқ бирикмалар организмдан у ёки бу йўллар билан чиқарилади. Бу реакциялар учун углеводлар ёки аминокислоталар алмашинуви натижасида ҳосил бўладиган (глюкоза, гликоген, рибоза, аминокислоталар — цистеин, метионин, глютамин кислота ва серин) эндоген метаболитлар сарф бўлади.

Бу жараёнлар натижасида ҳосил бўладиган метаболитлар ишлатилиши натижасида организмда бу метаболитлар танқислиги юз беради, бу эса хавфли ҳисобланади. Масалан, меркаптопур кислотаси ҳосил бўлиши учун цистеин сарф бўлади, бу ўз навбатида патологик жараённи кучайтириб юбориши мумкин. Шуеинг учун заҳарланиш сабабини ва у ёки бу заҳарнинг заҳарсизлантириш йўлини билган ҳолда уни даволаш чоралари сифатида метаболитик моддалар киритиш йўли билан жигарнинг функционал фаоллигини сақлаб туриш керак.

Заҳарни организмдан буйраклар ва ошқозоничак тизилмаси орқали чиқарилади. Буйраклар орқали сувда яхши эрийдиган ноэлектролит ва электролит моддалар, шунингдек эрийдиган ва эримайдиган органик ва ноорганик моддалар (тузлар, кўпгина алкалоидлар ва гликозидлар) чиқарилади. Организм учун ёт моддалар буйрак коптокчалар фильтрацияси ҳамда каналчалар, экскрецияси (йодидлар, пенициллин ва бошқалар) ва диффузия ёрдамида чиқарилади.

Мойларда эрувчи ноэлектролитлар (масалан,. углеводородлар) буйраклар орқали

чиқарилмайди. Уз таркибида гидрофил гуруҳлари сақловчи ноэлектролитлар буйраклар ёрдамида сийдикда концентрацияланади.

Ошқозоничак шиллиқ пардалари ва сафро суюқлиги орқали сувда ёмон эрийдиган (хлорланган углеводородлар, оғир металлар, галогенлар ва бошқалар) моддалар ажралади.

Заҳарнинг сийдик билан ажралиб чиқишини тезлаштириш учун кўп миқдорда суюқлик ва сийдик ҲЭЙДОВЧР дорилар юборилади. Сафро ҳайдовчи ва сургиларнр ишлатиш мойда эрувчи моддаларнинг ошқозоничак ти зилмаси орқали чиқишини тезлаштиради. Нафас олиш ни кучайтириш ис гази ва турли эфир моддаларини ўп ка орқали чиқишини тезлаштиради.

Заҳар чақирадиган турли асоратларнинг олдиш олиш мақсадида турли чоралар кўриш, маеалан, бар битуратлар ажралиб чиқишини тезлатиш учун кўп мик дорда ишқорий суюқликлар тавсия қилииади: симоб в; висмутдан бўладиган стоматит ва колитларнинг олдиш олиш учун турли антисептик моддалар билан оғиз бўш лиғини чайқаш, буруштирувчи моддалар киритиш лозим.

Заҳарсизлантиришни тезлатиш учун жигар ферментизилмасини фаолловчи дорилар киритиш, турли био кимёвий жараёнларни тезлаштирувчи витаминлар, мик роэлементлар юбориш тавсия этилади.

УТКИР ЗАҲАРЛАНИШНИ АНТИДОТ (ЗИДДИЗАҲАР) БИЛАН ДАВОЛАШ АСОСЛАРИ

Зиддизаҳар (антидот) моддалар деб, организмга ки ритилганда қонда айланиб юрган ёки турли биологи! субстратлар билан боғланган заҳарларни зарарсиг лантириш ёки уни заҳарли хоссасини бартараф этувч: ва заҳарнинг организмдан чиқарилишини тезлаштируЕ чи дори моддаларига айтилади. Антидотларга заҳар нинг сўрилишини сусайтирувчи моддалар ҳам *киради*

Таъсир механизмига қараб антидотлар қуйидаги *гу* руҳларга бўлинади:

1. Физиккимёвий антидотлар, таъсири физиккимё вий жараёнларга (сўриб олиш, эритишга) асосланга! Буларга сўриб олувчи адсорбентлар: фаолланган кўми киради, у катта сўриб олиш сатҳига зга бўлиб, теридаги ошқозоничакда заҳарни сўриб олади. Камчилиги заҳар сўрилмагандагина таъсир кўрсатади. Уларни сиртдан ва оғиз орқали вшлатиш мумкин.

2. Кимёвий антидотлар, уларнинг таъсири заҳар билан турли кимёвий реакцияларга киришиш йўли билан уларни зарарсизлантиради. Бунда заҳар зиддизаҳар ёрдамида боғланиш, чўктириш, сиқиб чиқариш ва оксидланишқайтарилиш реакциялари ёрдамида сийдик ёки ахлат орқали чиқарилиб юборилади.

3. Физиологик ёки функционал антидотлар, уларнинг заҳарга таъсири уни заҳарсизлантиришга эмас, балки заҳарнинг таъсирини камайтиришга қаратилган. Бу антидотлар олдинги гуруҳдаги антидотлар сингари Tabcup қилувчи биологик субстратларга таъсир қилади.

Зиддизаҳар самарадорлигини белгиловчи омиллардан бири уни заҳарлангандан кейин тезлик билан юборилишидир, антидот заҳарлангандан кейин қанча тез юборилган бўлса, унинг самараси шунча юқори бўлиши мумкин.

Амалиётда ишлатилаётган антидотлар унча кўп бўлмасада, турли заҳарланишларни муваффақиятли даволашда ёрдам бермокда.

3 ва 5 валентли органик ва ноорганик маргимуш бирикмалари, оғир металлар ва радиоактив (симоб, мис, полоний, кадмий ва бошқалар) моддалардан заҳарланишга қарши унитиол ва БАЛ яхши самара беради.

Иккала препарат ҳам дитиоллар (иккита сульфгидрил гуруҳи) сақловчи кимёвий антидот ҳисобланади. Унитиол кимёвий тузилиши жиҳатидан БАЛ (ОН) гуруҳи ўрнига сульфогуруҳ (SOsNa) сақлаши билан фарқ қилади.

Унитиол тиббий мақсадлар учун 5%—5 мл дан ампулада, БАЛ эса 10% — 2 мл дан мойсимон суюқлик кўринишида чиқарилади.

Унитиол БАЛга нисбатан кам заҳарли, кенг терапевтик таъсирга эга, уни парентерал

ва оғиз орқали киритиш мумкин. БАЛ эса заҳарлироқ, фақат мушакка юборилади.

Юқоридаги антидотларни топишда, маргимуш бирикмаларини заҳарловчи таъсир механизмини очишда, уларнинг заҳарловчи таъсири асосида ҳужайра нафас олишида физиологик катта ўрин тутувчи тиооқсиллар, меркаптогуруҳ сақловчи ферментлар тизилмасининг фалажланиши ётиши билан тушунтирилади. Бунда ферментларнинг сульфгидрил гуруҳи тиол заҳарлар билан тез реакцияга киришиб (оқсилзаҳар) комплекс ҳосил қилади, бунинг натижасида тиооқсиллар реакцияга киришиш қобилиятини йўқотади.

Маргимуш ёки металлар сақловчи моддалардан заҳарланганда унитиол ва БАЛ таркибидаги фаол сульфгидрил гуруҳи маргимуш ва металлар билан ўзаро реакцияга киришиб, заҳарнинг фермент тизилмалари таркибидаги меркаптогуруҳ билан реакцияга киришишининг олдини олади. Бунинг натижасида дитиоллар маргимуш ёки металлар билан кам заҳарли, сувда эрувчи бирикмалар, циклик арсенитлар ва меркаптидлар ҳосил қилади ва сийдик орқали чиқарилиб юборилади.

Ҳосил бўлган тиоарсенитлар заҳар ва ферментлар SH гуруҳи билан реакцияга киришиши натижасида ҳосил бўладиган бирикмаларга нисбатан барқарор ва заҳарсиз ҳисобла«ади. Шу сабабли даво олган заҳарланганлар сийдигида маргимуш ёки металлар миқдори даволанмаганларга нисбатан кўпроқ бўлади. Шу сабабли унитиол ва БАЛ ўткир ва сурункали заҳарланганда маргимуш ва металларни олиб чиқиб кетувчи восита сифатида катта аҳамият касб этади.

Бу антидотларда фақат қонда айланиб юрган соф кўрвнишдаги заҳарнигина эмас, балки тўқималар билан боғланган заҳарни ҳам бириктириб олиш хусусияти бор, шу сабабли улар заҳарланишнинг олдини олувчи ва даво воситаси сифатида аҳамиятга эга.

Қейинги йилларда сукцимер (дитиолдимеркаптокаҳрабо кислота) номли антидот таклиф қилинди, сукцимер оқ рангли порошок, 5% ли ишқорли эритмаларда эрийди, тиолли заҳарлардан заҳарлангаяда тавсия этилади.

Маълумки, унитиол ва БАЛ маргимуш водородига таъсир қилмайди, бунинг сабаби бу бирикманинг заҳарловчи таъсир механизми маргимушнинг бошқа бирикмаларидан фарқ қилади.

Маргимуш водороднинг заҳрини кесувчи меркаптид номли антидот яратилган. Меркаптил мойсимон суюқлик бўлиб, мойароматик қатор дитиоли ҳисобланади. 40% 1 мл мушакка юбориш тавсия этилади.

Дорининг юкори оксидловчи хусусияти сульфид сақловчи бирикмалар ҳосил бўлишига олиб келади, ҳосил бўлган дисульфид бирикмалар маргимуш водород ва унинг метаболити маргимуш гидратни оксидлайди.

Бунинг натижасида қайталанган дитиол ва маргимуш водороднинг оксидланишидан вужудга келган циклик тиоарсенитлар сийдик орқали организмдан чиқиб кетади. Металлардан заҳарланишни даволашда тиол дориларидан ташқари (унитиол, БАЛ, сульцимер), самарали антидот сифатида комплексонлар ҳам ишлатилади. Икки, уч валентли металлар ёки уларнинг тузлари билан сувда эрувчи моддалар ҳосил қиладиган моддалар гуруҳига комплексонлар дейилади.

Кўп тарқалганлари: тетацинкальций (этилендиаминтетраацетат кислотаси ва кальцийнинг динатрийли тузи, ЭДТА), пентацин ва бошқалар.

Тетацинкальций венага томчилаб 20 мл дан 10% эритма кўринишида юборилади, шунингдек уни 0,5 г дан таблетка кўринишида ичишга ҳам бериш мумкин. Бир марталик энг юқори миқдори — 2,0, суткалиги эса — 4,0.

Қомплексонлар антидот сифатида металлар, кам учрайдиган металлар радиоизотопларидан сурункали заҳарланганда уларни олиб чиқиб кетувчи омил сифатида кенг қўлланилади. Масалан, цианид кислота бирикмаларидан заҳарланганда метгемоглобин ҳосил қилувчи препаратлар (амилнитрит, пропилнитрит, амиднитрат, нитратлар) юбориб даволаш керак. Ҳосил бўлган циан анионини бириктириб олувчи натрий тиосульфат ва хромосмон ёки глюкоза ҳам юбориш тавсия этилади.

Заҳар парчаланиши натижасида янада кучли метаболит хосил бўлган ҳолатларда оксидланиш йўли билан конъюгацияга киришувчи антиоксидантлар юбориш тавсия

қилинади. Масалан, этил спирти метил спиртининг зиддизаҳари бўлиши мумкии. Этил спирти метанолнинг оксидланишини камайтириш билан формальдегид ва чумоли кислотаси ҳосил бўлишини камайтиради, бу эса метаиолдан заҳарланиш белгиларини сусайтиради.

Антиоксидант сифатида витаминлар ва аминокислоталар (масалан, витамин Е, цистин, цистамин ва метионин — бензолдан заҳарланганда) тавсия этилиши керак.

Заҳарни нейтраллаш ёки боғлаб олиш йўли билан уни зарарсизлантирадиган зиддизаҳарлардан ташқари, амалиётда заҳарнинг салбий таъсирининг олдини оладиган ёки йўқотадиган антидотлар, яъни физиологик (функционал) антидотлар ҳам кенг қўлланилади.

Физиологик антидот сифатида ишлатилган дори бу атропиндир. Атропин мухомор замбуруғларидан заҳарланганда антидот сифатида ишлатилган. Атропин тур' ли холиномиметиклар (ацетилхолин, карбохолин, пилокарпин, ареколин, мускарин) ва антихолинэстераз моДдалар (эзерин, прозерин, галантамин, фосфорорганик моддалар)нинг заҳарли таъсирини бартараф қилади.

Холиномиметик ва холинолитик моддалар механизмини ўрганиш устидаги илмий ишлар кўрсатишича, хо линолитиклар холиномиметикларга нисбатан холин қурилмаларга бир неча марта юқори агонистлик хусусиятига эга, яъни холинолитиклар (масалан, атропин сульфат) холиномиметик ва антихолиноэстраза моддаларининг бир неча ўлдирувчи миқдоридан сақлаб қолиш хоссасига эга.

Фосфорорганик моддалар (тиофос, метафос, хлорофос, метилмеркаптофос, карбофос) халқ хўжалигида, жумладан қишлоқ хўжалигида пестицидлар сифатида ишлатилади ва булар холинэстраза фалажловчилар ингибитори ҳисобланади.

Холинэстераза фосфорланиши (инактивланиши) ацетилхолин гидроксизланиши бузилишига олиб келади. Бунинг натижасида тўқималарда ортиқча ацетилхолин тўпланади ва фосфорорганик моддалар (ФОМ) дан заҳарланиш белгилари асаб тизилмасининг қўзғалиши, силлиқ мушаклар тонусининг ошиши, кўндалангтарғил мушаклар қисқариши ва бошқаларга сабаб бўлади.

ФОМ дан заҳарланишни даволаш учун атропин сульфат ишлатилади, атропин Мхолинқуршшалар«и фалажлаб, ФОМ мускаринга ўхшаш таъсирини (бронхоспазмни, безларнинг сўлак ажратишини) камайтиради. Тропацин, апрофен, спазмолитин каби моддалар ФОМ ни никотинга хос таъсирини сусайтиради. Атропиннинг антидотлик хусусиятини кучайтириш учун уни марказий холинолитиклар (амизил) билан ишлатиш тавсия этилади. Бундай схемалар фосфорорганик инсектицидлардан заҳарланганда яхши самара беради.

Фосфорорганик бирикмалар томонидан фалажланган холинэстразанинг ўз вазифасига кайтиши (реактивация) гидроксам кислота унумлари таъсирида кечади. ФОМдан заҳарланишни махсус моддалар, яъни холинэстераза реактиваторлари ёрдамида даволаш беморнинг соғайишига олиб келади.

Реактиваторлар ФОМ ни холинэстразадан сиқиб чиқаради, бунинг натижасида холинэстраза ўз вазифасини бажара бошлайди (ацетилхолинни гидролизлайди). Ҳозирги кунда гидроксам кислотаси реактиваторларига нисбатан фаолроқ моддалар: ТМБ4 дипироксим; изонитрозин ҳамда ПАМ (пиридин2альдоксимиодметилат), МИНА (моноизонитрозоацетон), ДАМ (диацетилмонооксим) ва токсогонин номли антидотлар олинган.

Бу моддалар холинэстразани реактивлабгина қолмай, улар билан сувда эрувчи бирикмалар ҳам ҳосил қилади деган фикрлар бор.

Шундай қилиб, фосфорорганик моддалардан заҳарланишни даволаш икки йўналишда: холинолитикларни ва холинэстраза реактиваторларини ишлатишга асосланган.

Ис гази (СО) дан заҳарланганда кислород ва карбоген (O_2—95% ва CO_2—5% аралашмаси) ишлатилиши, барбитуратлардан заҳарланганда бемигридни, морфиндан заҳарланганда — налорфин, гепариндан заҳарланганда протаминсульфатни ишлатиш (улар орасидаги физиологик) физиологик зиддиятга асосланади.

Ҳозирги кунда тиббиёт кимёвий ва физиологик типдаги заҳарланишларга қарши моддаларга эга, уларни ўз вақтида ишлатиш беморлар ҳаётини сақлаб қолиш имкониятини

кўпайтиради.

Шуни эсда тутиш керакки, ўткир заҳарланишни даволаш фақат махсус антидотларни юборишдангина иборат бўлмай, балки кенг кўламда ишлатиладиган патогенетик ва симптоматик даво чоралари ҳаётий зарур тизилмалар фаолиятининг ўз ҳолига қайтишига ёрдам беради.

Патогенетик ва симптоматик даво. Оғриқни қолдириш, гипертермия, талваса синдромларини даволаш ва нафас бузилиши, қон айланиши тизими фаолиятини, буйрак, жигар каби ҳаётий зарур аъзолар фаолиятини ҳамда сувэлектролит ҳамда кислотаишқор мувозанатини нормаллаштиришга қаратилган муолажалар мажмуидан иборат бўлиб, бу муолажаларни ўтказиш реанимацияга доир адабиётларда яхши ёритилганлигини, махсус курсларда ўқитилишини ҳисобга олиб, шу қисқа маълумот билан чегараланишни лозим топдик,

КЛИНИК РЕЦЕПТУРАДАН НАМУНАЛАР

Антибактериал дорилар

Rp.: Benzylpenicillini natrii 1000 000 ТБ D.t.d. №5

S. 10 мл 0,5% новокаинда эритиб 500000 ТБ дан ҳар 4 соатда мушакка юбориш учун.

Rp.: Bicillini — 3 600000 ТБ №5

D.S. 3 мл бидистилланган сувда эритиб мушакка 1 ҳафтада бир марта юбориш учун.

Rp.: Tetracyclini hydrochloridi 0,1 Dt.d. №6

S. Флаконни 2,5 мл 1% новокаинда эритиб мушакка юбориш учун.

Rp.: Tab. Tetracyclini hydrochloridi 0,1 N20 D.S. 2 таблеткадан кунига 3—4 марта ичиш учун.

Rp.: Sol. Laevomycetini 0,25% — 10 ml

D.S. Иккала кўзга 1 томчидан 3 марта томизиш учун.

476

Rp.: Linimenti Synthomycini 1%—5 ml D.S. Терига суртиш учун.

Rp.: Sol. Gramididini spituosae 2% 5 ml in ampull

D.S. 500 мл дистилланган сувда эритиб яраларни ювиш учун.

Rp.: Tab. №statini obdyctae 250.000 ТБ №10 D.S. 2 таблеткадан 3—4 марта ичиш учун

Rp.: Ung. Nistatini 10,0

D.S. Сиртга суртиш учун.

Rp.: Tab. Sulfadimezini 0,5 №20

D.S. 1 таблеткадан 4—6 марта ичиш учун.

Rp.: Sol. Furacillini 0,02%—200 ml D.S. Яраларни ювиш учун

Rp.: Tab. Furazolidoni 0,1 №20

D.S. 1 таблеткадан 4 марта (овқатдан кейин).

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi diluti 50 ml

D.S. 1 ош қошиқда 1 стакан сувда эритиб чайқаш учун.

Rp.: Sol. Acidi borici 2%—50 ml D.S. Кўзни ювиш учун.

Rp.: Sol. Methylenii coerylei 1%—100 ml SteriUseturl S. Венага юбориш учун.

Витаминлар

Rp.: Tab. Thiamini chloridi 0,002 №50

D.S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

Rp.: Sol. Riboflavini 0,01% —10 ml

D.S. 1—2 томчидан иккала кўзга томизиш учун.

Rp.: Sol. Acidi nicotinici 1% —1 ml №10 in ampull D.S. Венага юбориш учун.

* * *

Rp.: Sol. Pyridoxini 5% 1 ml №10 in ampull D.S. Кунига икки марта мушакка юбориш учун.

Rp.: Sol. Cyanocobalamini 0,01% — 1 ml Dt.d. №10 in ampullis S. 1 мл дан мушакка юбориш учун.

Rp.: Sol. Vikasoli 1% — 1 ml №10 in ampull D.S. 1 мл дан мушакка юбориш учун.

* * *

Rp.: Tab. "Decamevitum" obductae №50 D.S. 1 драждедан 3 марта ичиш учун.

Фермент препаратлари

Rp.: Tripsini crystallisatae 0,005 Dt.d №10 in ampullis S. 2 мл ош тузининг изотоник эритмасида (0,9%) эритиб мушакка юбориш учун

Rp.: Abductae panzynormforte №30

D.S. 1 драждедан овқат вақтида ичиш учун.

* * *

Rp.: Lydasae 64 YE (1фл) №5

D.S. Флакондаги дорини 1 мл 0,5%

новокаинда эритиб тери остига юбориш учун

Сафро ҳайдовчи препаратлар

Rp.: Tab. "Allocholum" obductae *№50*

D.S. 2 драждедан кунига 3 марта ичиш учун (овқат вақтида)

Rp.: Tab. Cyceavoni 0,1 №20

D.S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

Rp.: Tab. Liv 52 №50

D.S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

* * #

Rp.: Sol. Magnesi Sulfatis 25%—200,0

D.S. Ун икки бармоқ ичакни зондлаш Учун.

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1% —1 ml №10 D.S. 1 мл дан тери остига юбориш учун.

Сурги препаратлар

Rp.: Sol. Magnesii Sulfatis 25% —100,0

D.S. Бир ош қошиқдан 3 марта ичиш учун.

Антацйдлар*

Rp.: Almagel 170 ml

D.S. 1—2 ош қошиқдан овқатдан 30 дақиқа олдин 3 марта

* *

Rp.: Cimetidini 0,2 Dt d №20 in tabull

S. 1 таблеткадан 6 марта (овқатдан кейин)

Rp.: Tab. liguiritoni 0,1 №25

D.S. 1 таблеткадан 3—4 марта овқатдан 30 дақиқа олдин, бир марта овқатдан 2 соат кейин.

Қайт килишни қолдирувчи дорилар

Rp.: Metoclopramidi (Cerucali) 0,01 №20

D.S.I таблеткадан 3 марта овқатдан олдин.

* * #

Rp.: Sol. Cerucali 2 ml №10

D.S. 2 мл дан мушакка 2 марта юбориш учун.

* # #

Rp.: Sol. Chlorp romazini hydrochloridi
(Aminazini) 2,5% —1 ml Dt. d. №10 in
ampullis
S. 1 мл дан мушакка юбориш учун.
Rp.: Olei Ricini 50,0
D.S. Бир ош кошиқдан ичиш учун.
Rp.: Tab. Phenolphtaleini 0,1 №24
D.S. Бир донадан 2 марта (катталарга)

Қон ивишини оширувчилар

Rp.: Sol. Etamsylati 12,5%—2rnl Dt.d. №10 in ampullis S. 2 мл дан мушакка юбориш учун.

ftp.: Fibrinogeni 1,0
D.S. 250 мл бидистилланган сувда эритиб венага томчилаб юборилади.
Rp.: Tincturae Lagochili 50 ml
D.S. 25 томчидан 3—5 марта ичиш учун.
* * *
Rp.: Infusi herbae Lagocrili 20,0—200,0
D.S. Ярим стакандан 3—4 марта ичиш учун.

Қон ивишини сусайтирувчилар

Rp.: Heparini Ta 10000 ТБ) №3
D.S. 2 мл дан мушакка юбориш учун.
* * *
Rp.: Phenylini 0,03
Dt. d. №20 in tabl.
S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

Фибринолитиклар

Rp.: Sol. Acidi aminocapronici 5% —100 ml D.S Венага томчилаб юбориш учун.

Тромболитик дорилар

Rp.: Acidi acethylsalicylatis 0,25 Dt.d. №20 in tabull
S.I таблеткадан овқатдан кейин 3 марта ичиш учун.

Rp.: Sol. Pentoxyphillini 2% — 5 ml Dt. d, №10 in ampull S. Венага 250 мл ош тузининг изотоник эритмасида томчилаб юборилади.

Rp.: Fercoveni 5 ml №10
D.S. 2 мл дан венага юбориш учуй
Rp.: Ferrum Lek 2 ml №10
D.S. 2 мл дан мушакка юбориш учун
Rp.: Ferramidi 0,02 (0,1) Dt, d. №100 in tabull. S. 1 таблеткадан ичйш учун (овқатдан кейин)

Сийдик ҳайдовчи дорилар

Rp.: Sol, Manniti 15%—200 ml Dt. d. №3 in amp. S. Венага томчилаб юбориш учун.
* * *
Rp.: Sol. Furosemidi 1%—2 ml №5
D.S. 2 мл дан мушакка кунора юбориш учун.
* * *
Rp.: Tab. Furocemidi 0,04 №50
D.S. Бир таблеткадан наҳорга ва тушликдан олдин ичиш учун
* * *
Rp.: Spironolactoni 0,025 №20
D.S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.
* * *

Rp.: Dichlothiazidi 0,025 (0,05; 0,1) Dt, d. №20 in tabull. S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

Бронхлар мушакларйнй бўшаштирувчи Дорйлар"

Rp.: Sol. Adrenalin! hydrochloric!! 0,1% — 1 rnl Dt. d. №6 in amp. S. 0,5 мл дан тери остига юбориш учун

Rp.: Tab. Ephedrini hydrochloridi 0,025 №10 D.S. 1 таблеткадан кунига 2 марта ичиш учун.

Rp.: Sol. Ephedrini hydrochloridi 5% — 1 ml Dt. d. №5 in amp. юбориш учун.

* * *

Rp.: Solbutamoli. 10 ml (200 доза)

D.S. Ингаляция йўли билан киритиш учун.

* * *

Rp.: Sol. Euphyllini 2.4% — Ю ml Dt. d. №10 in amp.

S. 5 мл дан венага секинлик билан юбориш учун.

Антигистамин моддалар

Rp.: Sol. Suprastini 2% —1 ml Dt. d. №6 in ampull S. 1 мл дан мушакка юбориш учун.

Rp.: Ketotifeni 0,001

Dt. d. №10 in tabull.

S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

Rp.: Tab. Tavegyl 0,001 №20

D.S. 1 таблеткадан кунига 3 марта ичиш учун.

Глюкокортикоидлар

Rp.: Tab. Prednizoloni 0,005 №20

D.S. 1 таблеткадан 2 марта ичиш учун.

* * *

Rp.: Ung. Prednizoloni 0,5%—5,0 D.S. Терига суртиш учун.

* * *

Rp.: Sol. Prednizoloni 0,3%—5 ml

D.S. Кўзга томизиш учун 1 томчидан 3 марта

* * *

Rp.: Decsametasoni dipropionaitis 50 мкг (200 доз) D.S. Ингаляция учун.

Балғам кўчирувчи дорилар

Rp.: Jnf. herbae Thermopsidis 0,6—180,0 Natrii hydrocarbonatis 6,0

M. Mixtura

D.S. 1 ош қошиқдан 4—6 марта ичиш учун

* * *

Rp.: Sol. Kalii jodidi 5%—200,0

D.S. 1 ош қошиқдан 5—6 марта ичиш учун.

Rp.: Sol. Acetylcycteini 20% — 5 ml №20 D.S. Ингаляция учун кунига 3 марта

* * *

Rp.: Tab. Brombexini 0,008 №20

D.S. 1 таблеткадан кунига 3 марта ичиш учун.

Юрак гликозидлари

Rp.: Sol. Strophanthini 0,05% —1 ml Dt. d. №10 in amp. S. 0,5 мл дан венага юбориш учун.

10 мл натрий ҳлорнинг изотоник эритмасида.

Rp.: Tab. Digoxini 0,00025 Dt. d. №20 in tabull. S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.

Аритмияга қарши дорилар

Rp.: Sol. Novocainamidi 10% 5 ml Dt. d. №10 in ampull. S. 5 мл дан мушакка юбориш учун.

* * *

Rp.: Tab. Aethmozini 0,1 №50

D.S. 1 таблеткадан кунига 3—4 марта ичиш учун.

Антиангинал дорилар
Rp.: Nitroglicerini 0,0005 №40
D.S. 1 таблеткадан тил остига стенокардия хуружи даврида.
* * *
Rp.: Trae Convallariae__
Trae Vallerianae aa 10 ml Sol. Nitroglycerini 2% 1 ml Validoli 2 ml
MDS. 10—15 томчидан 3—4 марта ичиш учун (Вотчал томчиси)
* # *
Rp.: Tab. Sustac №25
D.S. 1 таблеткадан 3 марта ичиш учун.
Rp.: Tab. Eryniti 0,01 №10
D.S. 1 таблеткадан 2—4 марта ичиш учун.
Rp.: Tab. Dipyridamoli 0,025 (0,075) №20 D.S. 1 таблеткадан ичиш учун.
Кальций антагонистлари
Rp.: Sol. Verapamili 0,25%—2 ml №10 D.S. Венага юбориш учун.
Гипотензив дорилар
Rp.: Tab. Reserpini 0,0001 №50
D.S. 1 таблеткадан 2 марта овқатдан кейин ичиш учун.
Rp.: Tab. Clophelini 0,00075 Dt. d. №50 S. 1 таблеткадан З марта нчиш учун
Rp.: Tab. Apressini 0,01 №20
D.S. 1 таблеткадан 2—4 марта ичиш
учун.
* * *
Rp.: Tab. Dibazoli 0,02 №12
D.S. 1 таблеткадан З марта ичиш учун.
* * *
Rp.: Enam 0,0025 (0,005) №20
D.S. 1 таблеткадан кунига бир марта ичиш учун.

Дориларнинг фармакокинетик ва фармакодинамик кўрсаткичлари

Дориларнинг номи	Биологик ўзлаштирилиши %	Сийдик орқали чиқарилиши %	Плазма оқсили билан боғланиши (%)	Клиренси л/соат 70 кг	Тарқалиши ҳажми л70 кг	Ярим чиқиш вақти (соат)	Қондаги самарали миқдори	Заҳарловчи миқдори
1	2	3	4	5	1 6	7	8 1 9	
Ацетаминофен	88 23	3	0 15	21	67 48	2 2,4	10—20 мл/л	300 мг/л
Ацикловир		75		19,8				
Амикацин		98	4		19	2,'з		
Амоксициллин	93	86	18		13	1,7		
				0,8				
Алефотерицин		4	90		53	18		
				,92				
Ампициллин	62	82	18		20	1,3		
				6,2				
Аспирин	68	1	49	39	11	0,25		
Атенол	56	94	5		67	6,1	1 мг/л	
				0,2				
Атропин	50	57	18		120	4,3		—
				4,6				
Каптоприл	65	38	30		57	2,2	50 нг/мл	—
				0,4				
Карбамазепин	70	1	74		98	15	6,5 мг/мл	>9 мг/л

Цефалексин	90	91	14	,34 8	18	0,9		
Цефалотин		52	71		18	0,57		
Хлорамфеникл	80	25	53	8,2	66	2,7		—
Хлордиазепоксид	100	1	97	0,2	21	10	>0,7 мг/л	—
Хлорохнн	89	61	61	,28 45	13000	8,9	15—30 нг/мл	250 нг/мл
Хлоропроами	90	20	96		6.8	33		
Циметиин	62	62	19	,126	70	1,9	—	—
Ципрофлоксацин	60	65	40	2,4	130	4,1	—	—
Клонадин	95	62	20	5,2 2,6	150	12	0,2—0 нг/мл	—

1	2 1	3 4		5	6	7	1 8	9
Циклоспорин				24,6			100400 нг/м 300400	>400 нг/мл >35нг/мл
Диазепам			93 99	1,62			нг/м >10	2нг/мл
Дигитоксин	23 100	1 1 32 60	97	0,234	85 77 38	5.6 43 6,7	нг/мл >	>8мг/л
Дигоксин	90 70 44 83	4 55 оп	25 78 12	7,8	440 22 41	39 3.7 6 3	0,8	
Дилтиазем			55	50,4	40		нг/мл	
Дизопирамид				504 g			3 мг/л	
Эналаприл	95 35	уи 12	84 9	38,4 ос	55 110	1,6 3 1	>0,5 нг/мл —	>10мг/л
Эритромиции								
Этамбутол	77	79	94	OO 40 2	2500	53	—	—
Флуоксетин	60 61	66	99	8,4	77 18	1,5 2,5	100	25мг/л
Фуросемид		оп	10	5,4			нг/мл	
Гентамицин	40	уи 10	87 90	234 R4	105 1600	1 18	100	>1мг/л
Гидралазин							нг/мл	
Имипрамин	40			ио			100—300 нг/мл	
Индометацин	98 18 35	10 5 2 95	90 50 70 0	8,4 105	18 660 77	2,4 4,9	0,33	>5мг/л
Лебеталол	100			38,4	55	1,8 22	мг/л	>6мг/л
Лидокаин				1,5			0,13	>2мэкв/л
Литий							мг/л	
							1,56 мг/л	
							0,51,25 мкв/л	
Меперидин	5	1	58		31	3,	0	>
Метотрексат	3 70 38	2 48 10	34 11 10	2 9 63	0 33 290	2 7,2 3,2	40,7	10ммоль/
Метапролол	99	10		5,4	52	8,5	мг/л	л

Метанидазол Мидазолам Морфин Нифедипин 1 Нортриптилин Фенобарбитал	44 24 50 51 100	56 8 0 2 24	95 35 96 92 51	27,6 60 29,4 30 0,258	*T7* 77 230 55 1300 38	1 A 1,У 1,9 1,8 31 4,1	2 5 нг/мл 36 мг/л 65 нг/мл 47 нг/мл 50140 нг/мл 1025 мг/л	 >500пг/мл >30 мг/л
1	2 3		4	5	6	7		8 (9
Фенитоин	90	2	89	Миқдорига бор лиқ 3	45	Миқдорига боғлиқ 4	1 0 мг/л	>20мг/л
Празозин	68	1	95	12,6	42	2,9	__	>14мг/л
Прокаинамид	83	67	16	36	130	3	314 мг/л	
Пропранолол	26	1	87	50,4	270	3,9	20 нг/мл	
Пиростигмин	14	85		36	77	1,9	50ЮОнг/мл	__
Хинидин	80	18	87	19,8	190	6,2	26мг/л	>8мг/л
Ранитидин	52	69	15	43,8	91	2,1	100нг/мл	__
Рифампин	—	7	89	14,4	68	3,5		__
Салицил кислотаси	100	15	85	0,84	12	13	150ЗООмг/л	200мг/л
Сульфаметоксазол	100	14	62	1,32	15	10	150ЗООмг/л	>200мг/л
Тербутамин	14	56	20		125	14	____	__
Тетрациклин	77	58	65	7,2	105	11	____	__
Теофиллин	96	18	56	2,88	35	8,1	1020мг/л	> 20мг/л
Тобрамицин		90	10	4,62	18	2,2	__	__
Такаинид	89	38	10	10,8	210	14	615мг/л	__
Толбутамид	93	0	96	1,02	7	5,9	80240мг/л	__
Триметоприм	1000	69	44	9	130	11		__
Тубукарин	—	63	50	8,1	27	2	0,6мг/л	
Вальпроат кислота	100	2	93	0,462	9.1	14	30100мг/л	>150мг/л
Ванкомицин	—	79	30	5,88	27	5,6	__	__
Верапамил	22	3	90	63	350	4	__	__
Варфарин	93	3	99	0,192	9,8	37	__	
Зидовудин	63	18	25	61,8	98	1,1	—	—

Эслатма: 1. 16,6 га кўпайтириш билан мл/дақ га ўтказилади.

3. C<Умах 415 тенглама асосида Ср ёрдамида ифодалаш мумкин.

4. Cl=Vmax (Km+Cp); Vmax = 415 мг/сут, Кт=5мг/л Умумий клиренс/миқдорга қараб ўзгариб боради.

5. (—) маълумотлар йўқ.

Витаминларни суткалик эҳтиёжга кўра тавсия этиладиган меъёрлари
(Қирғизистон Республикаси асосий дори воситалари формуляри. «Одиссей» нашриёти. Бишкек. 19971

Тоифаси	ЁШИ (ЙИЛ	Витаминлар												
		A	E	D	K	C	в,	B_2	B_5	B_6	Вс	В]2	РР	Н
		МЕ	МЕ	МЕ	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг
Кўкрак ёшидаги болалар	0—0,5 0,5—1	1250 1250	3	300 400	10	30 35	0,3 04	0,4 0,5	2 3	0,3 0,6	0,025 0,035	0,3 0,5	5 6	10 15
Болалар	1—3 1335 4—6 1665 7—10 2335		6 400 7 7	400 400	15 20 30	40 45 45	0,7 0,9 1	0,8 1,1 ,2	3 4 5	1 1,1 ,4	0,05 0,075 0,1	0,7 1 1,4	9 12 7	20 25 30
Эркаклар	11—14 15—18 19 24	3333 33 33	10 10 10	400 400 400	45 65 70	50 60 60	1,3 1,5 1,5	1,5 1,8 ,7	47 4—7 4—7	1,7 2 2	0,15 0,2 0,2	2 2 2	17 0 19	30100 30100 30100
	25—50 51 ва ундан катталар	3333 3333 3333 3333	0 0	00 200	0 80	0 60	,5 1,2	,7 1,4	—7 4—7	2	0,2 0,2	2	9 5	0100 30100
Аёллар	11— 14 15—18 19—24 25—50 51 ва ундан катталар	2667 2667 2667 2667 2667	8 8 8	00 400 400 200 200	5 55 60 5 65	0 60 60 60 60	,1 1Д 1,1 1,1 1	,3 1,3 1,3 1,3 1,2	—7 4—7 4—7 4—7 4—7	,4 1,5 1,6 1,6 1,6	0,15 0,18 0,18 0,18 0,18	2 2 2 2	5 5 15 15 13	0100 30100 30100 30100 30100

Асосий минерал моддаларнинг суткалик эҳтиёжга кўра тавсия этиладиган меъёрлари (Қирғизистон Республикаси асосий дори воситалари формуляри. «Одиссей» нашриёти. Бишкек, 1997)

		Макро ва микроэлементлар "											
Тоифаси	Ёши (йил	Са	Mg	Р	Fe	Си	Zn	F	Мо	I	Мо	be	Сг
		мг	мг	Мг	мг	мг	мг	мг	Мгмкг	мкг	мкг	мкг	Мкг
Кўкрак ёшидаги болалар	0—0,5 0.51	00 600	0 60	00 500	10	0,4— 0,6 0,6— 0,7	5	0,1— 0,5 0,2—1	0,3— 0,6 9,6—1	0 50	15—30 20—40	0 15	10—40 20—60
Болалар	1—3 4— 6 7—10	00 800 00	20 170	00 800 800	0 10 10	0,7—1 1—1,5 1—2	0 10 10	0,5— 1,5 1— 2,5 1.5— 2,5	,5—2 2—3	0 90 120	25—50 ЗС— 75 50— 150	0 20 30	20— 8030— 120 50— 200:
Эркаклар	11 —14 15—18 19—24 25—50 51 ва ундан кат талар	200 120 0 120 0 800 800	70 400 350 350 350	200 120 0 120 0 800 800	2 12 10 10 10	1,5— 2,5 1,5—3 1,5—3 1,5—3 1,5—3	5 15 15 15 15	.5—2,5 1,5—4 1,5—4 1,5—4 1,5—4	2—5 2—5 150 2—5 2—5	50 150 150 150 150	75— 250 75— 250 75— 250 75— 250 75— 250	0 50 70 70 70	50— 200 •50— 200 50— 200 50— 200' 50— 200
Аёллар	11 — 14 15—18 19—24 2550 51 ва ундан катталар	200 1200 1200 800 800	280 300 280 280 280	1200 1200 1200 800 800	15 15 15 15 10	1,5— 2,5 1,5—3 1,5—3 1,5—3 1,5—3	12 12 12 12 12	1,5— 2,5 1,2—4 1,5—4 1,5—4 1,5—4	2525 2—5 2—5 2—5 2—5	150 150 150 150 150	75— 250 75— 250 75— 250 75— 250 75— 250	45 50 55 55 55	50— 200 50— 200 50— 200 50— 200 50— 200
Ҳомилад орлик даврида		1200	320	1200	30	1,5—3	5	1,5—4	2—5	175	75— 250	5	50— 200
Лактация даврида		1200	355	1200	15	1,5—3	9	1,5—4	2—5	200	75— 250	75	50— 200

МУНДАРИЖА

БИРИНЧИ ҚИСМ

КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯНИНГ УМУМИЙ ҚОНУНИЯТЛАРИ

I б о б. Фармакодинамика	
II б о б. Дорилар фармакокинетикасиииг клиник аҳамияти	
III б о б. Дорилар фармакодинамикаси ва фармакокинетикасиининг узаро богликлпги	
IV б о б. Дориларнинг салбий таъсирлари	
V б о б. Дориларнинг ўзаро таъсири	
VI б о б. Клиник фармакологиянинг педиатриядаги ўзига хос томонлари	
VII б о б. Ҳомиладор ва ҳомилада дори воситалари клиник фармакологиясининг ўзига хос томонлари	
II ҚИСМ ХУСУСИЙ КЛИНИК ФАРМАКОЛОГИЯ	
VIII б о б. Дон томирлари таранглигига таъсир қилувчи дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
IX б о б. Юрак мушаги в;ўзғалувчанлик, қисқарувчанлик, ўтказувчанлик фаолиятига ва автоматизмига таъсир қилувчи дори воситаларжнинг клиник ва фармакологик тавоифи	
X б о б. Сийдик ва туз ҳайдовчи дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XI б о б. Осматик гемеостаз, кислотаишқор мувозанатини тўғриловчи ва парентерад овқатлантириш учун ишлатиладиган дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XII б о б. Микробларга ва вирусларга қарши дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XIII б о б. Гишжалар (глистлар)га қарши гуруҳдаги дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XIV б о б. Яллиғланишга қарши дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XV б о б. Броихларни кенгайтирувчи ва балғам кўчирув чи дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XVI б о б. Гистаминга қарши дори воситаларининг клиник _ ва фармакологик тавсифи	
XVII б о б. Ошқозоничак тизилмаси фаолияти бузилганда ишлатиладиган дори воситаларининг клипик ва фармакологик тавсифи	
XVIII боб. Метаболизмга таъсир қилувчи дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XIX б о б. Қон ивишига, қон тўқимасига таъсир қилувчи дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XX б о б. фитотерапия асослари	
XXI б о б. Цандни камайтирадиган дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
XXII б о б. Психотроп дори воситаларининг клиник ва фармакологик тавсифи	
Иловалар	
1илова	
2 илова	
3 илова	
4 илова	
5 илова	