

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС  
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

М.Н. МАХСУМОВ, Х.У. АЛИЕВ, Б.С. ТУЛЯГАНОВ

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

*Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги  
томонидан фармацевтика ва тиббиёт институтлари талабалари  
учун  
дарслик сифатида тасдиқланган*

ТОШКЕНТ  
2011

**Тақризчилар:** ТТА клиник фармакология кафедраси  
профессори т.ф.д. И. Мовлонов

ТФИ Органик кимё кафедраси биокимё  
йўналиши профессори, т.ф.д. О.О. Обидов

Ушбу ўқув адабиётида фармакокинетиканинг умумий ва хусусий масалалари ўрин олган. Шу жумладан фаннинг аҳамияти, клиник фармакология ва клиник фармация билан боғлиқлиги, фармакокинетик моделлар, константалар, дориларни сўрилиши, тарқалиши, оқсиллар билан боғланиши, биотрансформацияси ва экскрецияси. Буларни физиологик ва патологик ҳолатларда ўзгариши ҳам дориларни қўшиб ишлатишда фармакокинетиканинг ўзгариши. Фармакокинетика фани дориларни ўринли, самарали ва зарарсиз ишлатишда аҳамияти кўрсатилган. Айрим кўп ишлатиладиган асосий дори препаратларини қисқача характеристикаси келтирилган. Фармакокинетика фанининг провизорлар тайёрлашда аҳамияти асосланган. Дарслик фармацевтика институти талабалари, магистрлар, малака ошириш факултети талабалари, дорихона ходимлари учун мўлжалланган.

## СЎЗ БОШИ

Клиник фармакология ва унинг ажралмас қисми бўлган фармакокинетиканинг алоҳида фан сифатида тиббиёт ва фармацевтика институтлар ўқув режасига ва дастурларига киритилишининг асосий мақсадларидан бири, бўлажак шифокорларга ва провизорларга дори препаратларни тўғри, ўринли, самарали ва безарар ишлатиш тўғрисида билим беришдир.

Фармакокинетиканинг пайдо бўлишига қадар, дориларни тўғри, самарали ва безарар ишлатиш бўйича илмий ва объектив маълумот етарли даражада бўлмагани учун, улар билан боғлиқ кутилмаган ҳолатлар беморларда кўп қайд этилган. Шу сабабдан беморларни дорилар билан даволашда шифокорлар асосан тажрибадан ўтган ва ишончли препаратларни тавсия этганлар деса ҳақиқатдан йироқ бўлмайди. Ҳозирда дори воситаларининг самарали ва безарар ишлатилиши бўйича бир қатор тадбирлар кўрилаяпти. Шу жумладан Тошкент Фармацевтика институти талабаларига фармакокинетикадан ташқари янги фанлар “Клиник фармация”, “Фармацевтик восийлик” фанлари бўйича билим берилаяпти. Бунга сабаб замон талаби бўйича фармация ходимларига, провизорларга янги вазифалар юкланаяпти. Кўпчилик дори препаратларини хорижий давлатлардан келиши, уларнинг кўпайиб бориши, кўпчилик дориларни рецептсиз сотилиши, шифокорнинг тавсиясисиз берилиши, дорини ишлатиш бўйича қўлланмаларни давлат тили яъни ўзбек тилида деярли бўлмаслиги, дориларни рекламасида ўринсиз маълумотларнинг бўлиши юқорида қайд этилган тадбирларни кўришни тақозо этади. Ҳозирги кунда дориларни тўғри, ўринли, самарали ва

айниқса безарар ишлатишда дорихона ходимларининг роли салмоқлидир. Бу борада юқори малакали мутахассисларни етиштиришда ўқув адабиётининг ҳиссаси ҳам алоҳида ўрин эгаллайди.

Юқорида келтирилган фикр ва мулоҳазаларни ҳисобга олган ҳолда ушбу ўқув адабиётини яратишга қўл урилди.

Бунда фармакокинетикага тегишли умумий ва хусусий масалалар ўрин олган. Чунончи, дори моддаларини организмда сўрилиши, тарқалиши, оқсиллар билан боғланиши, биотрансформацияси ва экскрециясининг ҳарактеристикаси, уларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари, аҳамияти тўғрисида маълумот берилган. Бундан ташқари дорилар кинетикасининг турли физиологик ва патологик ҳолатларда ўзгариши ҳамда бошқа дорилар билан қўшиб ишлатишда ўзаро таъсири, айрим кўп қўлланадиган дори препаратларининг фармакокинетикаси изоҳланган.

Ўқув қўлланмани ёзиш жараёнида фармакокинетик кўрсаткичларни таҳлил қилишда айрим математик усуллар ва қоидалар тўғрисида маълумот дастурга асосланган умумий шаклда берилди.

Ўқув қўлланма қабул қилинган ва тасдиқланган ўқув дастури бўйича тузилди. Уни яратишда фармакокинетика бўйича мавжуд адабиётлардан (В.Н. Соловьев и др., 1980; Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев, 1985; Н.Н. Каркищенко и др., 2001; С.А. Крыжановский, 2003 ва б.) ва айрим справочниклардан фойдаланилди. Бундан ташқари, қарийб 15 йил давомида фармакокинетика фани бўйича ортирилган педагогик тажрибага ҳам ёндошилди.

Ушбу ўқув қўлланма илк бор давлат тилида яратилганлиги сабабли камчиликлар кўп учраши мумкин. Агар булар тўғрисида фикрларингиз бўлса муаллифлар миннатдорчилик билдирадилар ва қўйидаги манзилга мулоҳазаларингизни юборишингизни илтимос қиладилар! Тошкент, Ойбек кўчаси, 45. Фармацевтика институти.

Ўқув қўлланма фармацевтика институти талабалари учун мўлжалланган бўлиб, шифокорлар, фармакологлар, клиник фармакологлар, провизорлар, дорихона ходимлари учун зарур бўлиб, магистр, аспирантлар ҳам маълумотлар олиши мумкин.

Муаллифлар

## **I Бўлим**

### **ФАРМАКОКИНЕТИКАНИНГ УМУМИЙ МАСАЛАЛАРИ**

#### **1 – БОБ**

##### **1. Фармакокинетика фани тўғрисида тушунча, вазифалари, тарихи ва кўрсаткичлари**

Фармакокинетика – грекча сўз бўлиб, (“pharmakon” – дори, “kinetikos” ҳаракати), дори моддаларини организмдаги ҳаракати маъносини билдиради. Умуман олганда фармакокинетика фан сифатида фармакологиянинг бир йўналиши бўлиб, клиник фармакология билан чамбарчас боғланган унинг бир қисмидир.

Фармакокинетиканинг асосий вазифаси – дори моддасини одам ва ҳайвон организмга юборилган йўл орқали сўрилиш тезлиги, тўлиқ сўрилиши, тўқима, суюқлик ва органларда тарқалиш характери, қондаги оқсиллар ва қон шаклли элементлари билан боғланиши, турли гистогемотик тўсиқлардан ўтиш хусусияти, кимёвий тузилишини ўзгариш йўллари (метаболизми) ва тури ҳамда организмдан чиқиб кетишини ўзига хос хусусиятини ўрганади.

Қисқача қилиб айтганда, фармакокинетика ишлатилаётган дори моддаларининг организмдаги тақдирини турли ўзгаришга учрашини ўрганади. Чунки дори препаратининг даво этиш самарасини юқори даражада бўлиши организм учун безарарлиги ёки ножўя таъсири кўп томондан унинг қайд этилган ўзгаришларига, тақдирига боғлиқдир.

Фармакокинетиканинг асосий мақсади ҳар бир беморга берилаётган дори самарасини юзага чиқариш, ножўя таъсирини

олдини олиш ва безарарлигини таъминлашда шифокорларга ёндошишдир.

Шунинг учун ҳар бир шифокорнинг дорилар фармакокинетикасини яхши билиши, уни бошқара олиши катта аҳамиятга эга.

Беморларни дори воситалари билан даволаш (фармакотерапия), маълумки, мавжуд даво кўрсатиш турлари орасида асосий ўрин эгаллайди. Унинг ривожланиши фақат янги юқори самарали фармакологик фаол дори препаратларни яратиш ва ишлатиш билан чекланиб қолмасдан, уларнинг фармакокинетикасини ўрганиш, аниқлаш билан ҳам кўп томонлама боғлиқдир. Чунки бу дори фармакокинетикасини ҳисобга олган ҳолда уни бошқариб, давони юқори даражада ва безарар бўлишини таъминлайди.

Фармакокинетика янги фан ҳисобланиб, унинг шаклланишида турли соҳадаги мутахассислар ўз ҳиссасини қўшган. Чунончи, дори моддаларининг метаболизми англиялик биохимиклар Х.Бреен, В.Тирп ва К.Уайт – (1951 й) томонидан, фармакотерапияда фармакокинетикани амалий аҳамияти франциялик К.Лапп (1948 – 56 й), Аван Гемерт ва бошқалар (1950 й) томонидан ўрганилган. Германиялик Дост (1953 – 68 й) “Фармакокинетика” иборасининг муаллифи ҳисобланади. Унинг таърифлашича “Фармакокинетика бу одам ва ҳайвонларда дорини сўрилиши, тарқалиши, метаболизмини ва чиқиб кетишини фармакологик ва токсикологик эффеќти билан қиёсий текширишидир”.

“Клиник фармакокинетика” ибораси таърифланишича бу соғлиқ тўғрисидаги фаннинг бир бўлаги бўлиб, беморга

фармакокинетик текширишлар бўйича дорини безарар ва самарали бўлишини таъминлашга мўлжалланган.

Фармакокинетика XX асрнинг 60 йилларигача тараққий этмаган. Чунки дори моддаларини микроконцентрациясини биологик суюқликларда (қонда, пешобда) аниқлаш методлари ва юқори даражада сезгир аппаратларни бўлмаслиги ва текшириш натижаларини компьютерлаштириш йўлга қўйилмаганлиги бунга асосий сабабдир. Бу муаммолар ечилгандан кейин фармакокинетика тез ривожланиб борди.

Россияда фармакокинетиканинг тараққий топиши В.А. Филов, В.Н. Соловьев ва В.П. Яковлев номлари билан боғлиқдир.

Ҳозирги вақтда фармакокинетикани ўрганишда дори моддасини ва унинг метаболитининг тезда кичик миқдорини биологик суюқликларда (қон, пешоб ва бошқалар), тўқимада аниқлаш, анализ қилиш усуллари, юқори сезгир асбоблар, аппаратлар (газ – суюқлик хроматография, радиоиммун, фермент – кимёвий ва бошқа методлар) ёрдамида олиб борилади. Шунинг билан бирга фармакокинетика жараёнлар натижаларини, кўрсаткичларини таҳлил қилишда математик моделлардан фойдаланилади.

Дори препаратларининг кинетикасини ўрганиш асосан аналитик кимё мутахассислари, провизорлар, фармацевтлар, биологлар томонидан олиб борилади. Олинган фармакокинетик кўрсаткичларнинг натижаларига қараб шифокор ҳар бир беморга берилаётган дори препаратининг даво қилиш (терапевтик) дозасини, юбориш йўлини, уни қабул қилиш тартиби ва муддатини аниқлайди. Бундан ташқари, шу натижаларга асосланиб, дорининг самарасиз ва ножўя таъсирини олдини

олиш тадбирлари кўрилади. Айниқса, дориларни қўшиб ишлатишда уларнинг ўзаро таъсири натижасида бўладиган турли ўзгаришлар сабабларини аниқлашда, буйрак ва жигар касалликларида дориларни танлашда фармакокинетик маълумотлар катта аҳамиятга эга.

Янги дори препаратларини яратишда улар қандай шаклда бўлишини аниқлашда, экспериментал ва клиник текширишда фармакокинетикани ўрганиш зарур ҳисобланади.

Экспериментал фармакокинетикани текширув (клиникагача текширув) лаборатория ҳайвонларида (каламус, сичқон ва б.) ўрганилади. Клиник фармакокинетикасини эса соғ одамларда ёки беморларда (клиник текширув) олиб борилади. Фармакокинетиканинг бу иккала турида қабул қилинган бир хил фармакокинетик усуллардан фойдаланилади. Ҳозирда хорижий давлатларда ва бизда ҳам йирик тиббий марказларда дорилар фармакокинетикасини аниқлаш учун махсус мутахассислар (кимёгарлар, провизорлар, биохимиклар ва б.) гуруҳи ташкил этилган бўлиб, улар шу дориларни самарали ва безарар бўлишини таъминлашда шифокорларга ёндошадилар. Дорилар клиник фармакокинетикасини ўрганишда асосан текшириш объекти бўлиб қон (зардоб, плазма, қоннинг ўзи), пешоб, нажас, сўлак, жигар ўти, кўкрак без сути, орқа мия суюқлиги ҳисобланади. Булардан энг кўп қўлланиладигани ва қулайи қон ва пешобдир. Дори концентрациясини қонда ўрганиш, уни биологик самарадорлиги (биодоступность) ва терапевтик дозасини, қабул қилиш тартибини ва муддатини ва б. белгилаш учун бажарилади.

Дори ва унинг метаболитининг пешобдаги концентрациясини аниқлаш уларни организмдан буйрак орқали чиқиб кетиши ва

бунда буйракнинг фаолияти билан боғлиқлигини ўрганишга имконият берса, пешобдаги дори метаболитини аниқлаш эса жигарнинг метаболизм фаолияти тўғрисида маълумот беради. Бундан ташқари, дорини пешоб билан чиқиб кетиш динамикасига асосланиб, унинг қондаги концентрациясини пасайиши ва бунинг натижасида терапевтик самарасини камайиши тўғрисида фикр юргизиб уни бартараф этиш тадбирлари кўрилиши мумкин.

Юқорида қайд этилганидек фармакокинетикани ўрганишда дорини биологик материалларда аниқлаш турли методлардан (газ – суюқлик, суюқлик, адсорбцион, ионлар алмашинуви, юпқа қават хроматография, спектрофотометрик, калорометрик, радиоизотоп, иммунобиологик ва б.) фойдаланилади. Булардан қайси бирини қўллаш қўйилган мақсадга, текшириш объектига, тегишли аппаратни мавжудлигига ва усулни амалга ошириш методини йўлга қўйилганлигига боғлиқдир. Бундан ташқари, аппаратни сезувчанлиги, кичик миқдордаги биообъектив аниқлаш мумкинлиги, усулни тез бажарилиши ва юқори специфик бўлиши ахамиятга эгадир.

**Фармакокинетик кўрсаткичлар.** Экспериментал ва клиник шароитда дори моддаларининг кинетикасини ўрганишда асосан қуйидаги фармакокинетик кўрсаткичлардан (константлари) фойдаланилади: дориларни абсорбцияси ( $K_a$ ), элиминацияси ( $K_{el}$ ), экскрецияси ( $K_{ex}$ ).

Дори моддасининг абсорбцияси унинг юборилган жойидан (қон томирдан ташқари) маълум бир вақт ичида қонга сўрилиш тезлиги.

Элиминация константи дори моддасини организмда турли йўллар билан чиқиб кетиши ва метаболизм ҳисобига йўқолиши тушунилади.

Экскреция эса дориларни сийдик, жигар ўти ва бошқа йўллар билан организмдан чиқиб кетиши демакдир. Булардан ташқари айрим ҳолларда ярим сўрилиш даври – дорининг ярмини маълум бир вақтда сўрилиш тезлиги ( $T_{1/2}$ ) ҳам аниқланади.

Амалий жиҳатдан дори препаратининг аҳамияти катта бўлган кўрсаткичи бу дорининг ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) ҳисобланади. Бу кўрсаткич дорининг қондаги концентрациясини икки баробар (50%) камайишига кетган вақт. Камайиши дорининг элиминация тезлигига мутаносиб ( $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$ ).

Дори препаратининг самарасини таъминлашда ушбу кўрсаткични турғун бўлиши катта аҳамиятга эгадир.

Дори препаратининг қонга сўрилгандан кейин организмда тарқалишида (тақсимланиши) бир неча даври тафовут этилади: дорининг бошланғич тарқалишидаги концентрацияси даври; дори концентрациясининг бир текис турғун муозанатида бўлиш даври; дорининг тарқалиш ҳажми.

Дорининг ярим тарқалиш даври деб унинг қондаги ва тўқимасидаги концентрациясини бир хил бўлиши учун кетган вақт ( $T_{1/2}$ ). Дорининг бошланғич концентрацияси – бу дорининг бевосита венага (қонга) юборганда унинг қондаги концентрацияси ва тезда организм бўйлаб тарқалиб кетиши.

Дорининг бир текис турғун муозанат давридаги концентрацияси ( $C_{ss}$ ) – бу дорининг организмга бир тезликда доим юборганлигидаги унинг қондаги концентрацияси тушунилади. Бундан ташқари дорининг нотекис лекин бир хил вақтда қайта –

қайта бир хил дозада организмга юборилганда унинг максимал ( $C_{55 \text{ max}}$ ) ва минимал ( $C_{55 \text{ min}}$ ) бир текис – турғун концентрацияси тафовут этилади.

Дорининг организмда тарқалиш (тақсимланиш) ҳажми ( $V_d$ ) – бу организм тўқималарини қондаги дорини ўзига ўтказиш даражаси.

$V_d$  ( $V_d = D/C_0$ ) – бу суюқликни шартли ҳажми бўлиб, унда организмга юборилган дорининг ҳамма дозасини ( $D$ ) эритганда унинг концентрацияни қондаги бошланғич концентрация даврига тенг бўлиши тушунилади.

Дориларнинг элиминациясини асосий кўрсаткичларидан бири унинг клиренси ( $Cl$ ) ҳисобланади. Клиренс мл/мин да аниқланади. Дориларни клиренсининг қуйидаги турлари мавжуд:

Умумий, буйрак ва жигар клиренси

Умумий клиренс – бу қоннинг (плазманинг) шундай ҳажмики (мл), ундаги дорини вақт бирлигида ифодаланган (мин) буйрак, жигар ва бошқа йўллар орқали организмдан чиқиб кетиши демакдир.

Дориларни организмдан чиқиб кетишининг асосий йўллари буйрак ва жигар орқали бўлгани учун умумий клиренс буйрак ва жигар клиренсини йиғиндисига тенг бўлади. Масалан: дорининг буйрак клиренси 600 мл/мин га тенг, жигардаги метаболик клиренси – 200 мл/мин, жигар ўти билан чиқиш клиренси 10 мл/мин га тенг. Бунда шу дорини умумий клиренси 810 мл/мин га тенг бўлади. Дорини клиренсини аниқлашда қуйидаги формуладан фойдаланилади.

$$Cl = V_d \cdot K_{el} = \frac{D}{AUC} = V_d \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

$V_d$  – тарқалиш ҳажми,  $D$  – доза,  $AUC$  – дорини концентрацияси вақт чизиғи ости майдони,  $T_{1/2}$  – ярим чиқиб кетиши.

Клиренс дорини дозасини аниқлаб, қондаги керакли концентрациясини таъминлаш учун зарурдир.

Буйрак клиренси – дорининг организмда тарқалиш ҳажми қисмининг пешоб орқали чиқиб кетиши ҳисобига ундан холи бўлиши. Буйрак клиренсининг кўрсатгичи бу дорининг танада тарқалган бир қисмини вақт бирлигида буйрақдан чиқиши ҳисобига доридан холи бўлиши.

$$Cl_r = V_d \cdot K_{ex,u}$$

$Cl_r$  – буйрак клиренси;  $V_d$  – тарқалиш ҳажми;  $K_{ex,u}$  – буйрақдан чиқиб кетиш (экскреция) тезлиги.

Жигар клиренси – жигарда метаболизмга учраши ва жигар ўти билан чиқиб кетиши ҳисобига организмни шу доридан холи бўлиши.

Жигар клиренси кўрсатгичи – дорининг танада тарқалган ҳажми қисмидан метаболизм ва жигар ўти билан чиқиб кетиши ҳисобига (вақт бирлигида) организмни шу дори моддасидан холи бўлиши.

Фармакокинетиканинг аҳамиятли кўрсаткичларидан (параметри) бири биологик самарадорлиги (биодоступность) ҳисобланади. Бу ибора қандайдир шаклдаги дори препаратини юборилганда (қон томирига юборишдан ташқари) унинг таъсир этувчи моддасини қон айланиш системасига, дозасига нисбатан ўтган миқдори ва тезлиги.

Фармакокинетиканинг бу кўрсаткичи фоиз (%) билан ифодаланади.

Дориларни тўғридан – тўғри қонга юборилганда биологик самарадорлиги 100% га тенг.

Биоэквивалентлик – турли корхоналар, фирмалар томонидан ишлаб чиқарилган ҳар хил шаклдаги маълум бир дори препаратини бир хил биологик самарадорлиги.

Биофаза – дори моддасини хужайра мембранаси ёки ундаги элементларига бевосита таъсир этиши.

Терапевтик эквивалентлик – дори препаратларининг терапевтик эффеқтини (даво кўрсатиш самарасини) бир хил бўлиши.

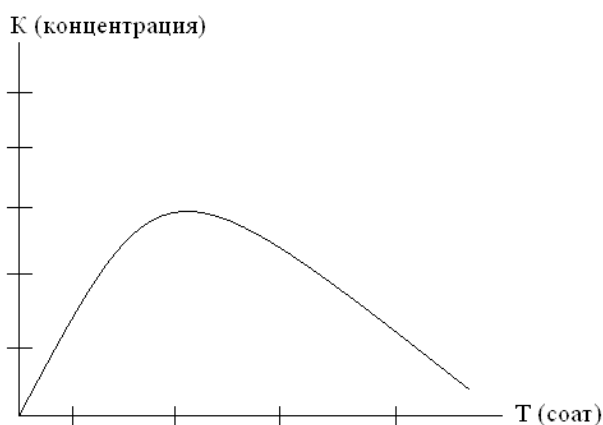
Хулоса қилиб айтганда, юқорида келтирилган фармакокинетиканинг кўрсаткичлари, константлари, иборалари ишлатиладиган ва ишланаётган дори препаратларига фармакокинетик ҳарактеристика беришда кенг миқёсда қўлланади. Улар дори воситаларини тўғри, ўринли, самарали ва безарарлигини таъминлашда амалий ва назарий томондан салмоқли аҳамиятга эгадир.

Олинган натижаларни таҳлил қила билиш дорилар билан даво қилишни – фармакотерапиянинг кутилган натижалар беришига асос бўлади.

Юқорида қайд этилган фармакокинетик кўрсаткичларни аниқлашда турли кимёвий, биокимёвий, биологик, фармакологик ва клиник усуллардан ташқари математик ҳисоблаш ва методларидан фойдаланиб, натижаларни таҳлил қилинади.

Масалан, янги дори кинетикасини клиник шароитда ўрганишда унинг биологик суюқликдаги (қон, пешоб ва б.) концентрацияси аниқланади.

Дори моддасининг қондаги концентрациясини аниқлаш клиник амалиётда кўпроқ қўлланилади. Чунки олинган натижаларга қараб қабул қилинган дорини сўрилишини, сўрилиш тезлигини, биологик самарадорлигини, ярим чиқиб кетишини ( $T_{1/2}$ ) ва бошқа кўрсаткичларни аниқлашга имкон бўлади. Бунинг учун дори бемор организмига юборилгандан кейинги (венага юбориш йўлидан ташқари) вақти – вақтида қайта – қайта қон олинади ва ундаги дорининг миқдори аниқланади. Олинган натижалар бўйича график тузилади. Графикда кўрсатилгандек, графикнинг абцисси бўйича қон олинган вақти, координат бўйича эса дорининг концентрацияси белгиланади.



Олинган натижалар бўйича, дорини қондаги концентрациясининг вақтга қараб ўзгаришини ёй чизиғи билан ифодаланади. Ушбу график бўйича дорини юбориш йўлини, бериш тартиби ва муддатини аниқлаш мумкин.

Бундан ташқари дори кинетикасини текширишда турли математик моделлардан фойдаланилади.

Олинган натижаларни тайёрлаш ва таҳлил қилиш учун кўпинча камерали моделдан фойдаланилади. Бу модел бўйича организмнинг қисмлардан иборат бир бутун гамоген камера деб фараз қилинади.

Унда дорининг сўрилиши ( $K_a$ ), концентрацияси ( $K$ ), тарқалиш ҳажми ( $V_d$ ), чиқиб кетиш ( $K_{el}$ ) ва бошқалар белгиланади. Бир камерали моделда (1 – схема) дорини организмда тарқалиш ҳажми бир хил деб қабул этилади. Аслида дорининг организмда тақсимланиши турлича. Қон билан яхши таъминланган органларда (юрак, ўпка, буйрак, эндокрин безлар) бу тарқалиш кўпроқ, кам таъминланган тўқималарда (ёғ тўқимаси, тери, мускуллар) эса нисбатан кам даражада бўлади. Бу бир камерали моделдан дорини фақат қондаги ва пешобдаги концентрациясини фойдалаш ва таҳлил қилиш учун қўлланилади.

Ҳозирги вақтда фармакокинетик кўрсаткичлар натижаларни ўрганиш ва таҳлил қилиш мақсадида икки камерали моделдан фойдаланади.

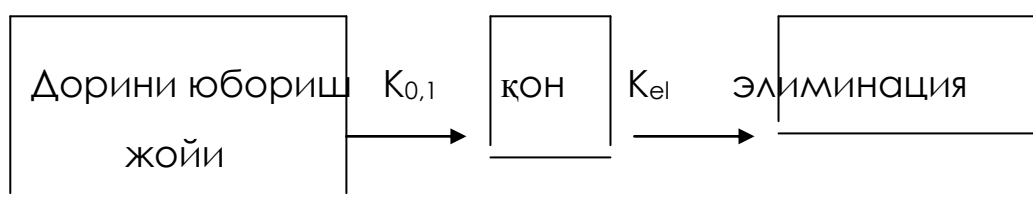
Моделни бу турида биринчи камера дорини қон билан яхши таъминланган аъзоларда, иккинчи камера эса кам таъминланган тўқима аъзоларда тақсимланиши, тарқалиши фойдаланади. Бундан ташқари фармакокинетик бошқа кўрсаткичлари ҳам камераларда белгиланади.

Икки камерали модел организмда бўладиган фармакокинетик жараёнларга яқин туради деб қабул қилинган. Бунда қондаги дорини тўқимага, ҳамда тўқимадан қонга ўтиши инобатга олинган (2 – схема). Дори молекуласининг қондаги концентрацияси тўқимадаги миқдоридан кўп бўлса, унда дори тўқимага ўта бошлайди. Лекин дори молекулаларини тўқима

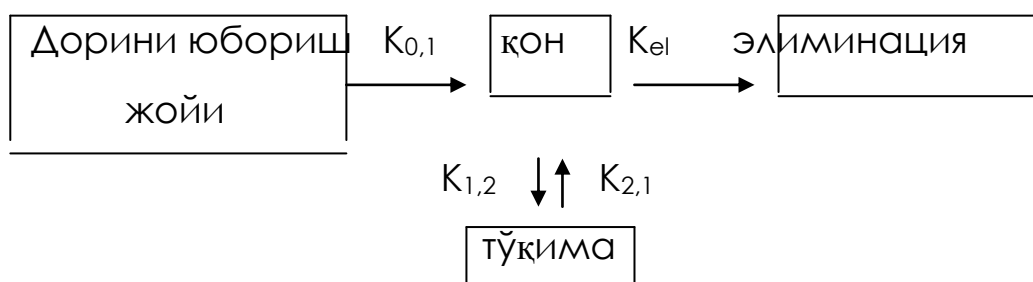
хужайраларига ўтиши учун энергия талаб қилинса (фаол транспорт) бу жараён чекланади, жараёни кетиши издан чиқади. Аксинча дори моддасини қондаги концентрацияси метаболизм ва чиқиб кетиш ҳисобига камайса, унда дори моддаси аксинча тўқимадан қонга ўта бошлайди, токи унинг миқдори қонда ва тўқимада бир хил бўлгунча давом этади. Дори моддаларнинг бу ҳаракати икки камерали моделда ўз аксини топади ва олинган натижаларда ҳисобга олинади.

Дори моддаларининг организмда тарқалиши ҳам фармакокинетиканинг бошқа кўрсаткичлари сингари турли физиологик ва патологик ҳолатларда ўзгариши мумкин. (Бу тўғрисида тегишли бўлимда маълумот берилган).

**1 – схема. Дорини энтерал йўл билан юборилганда унинг фармакокинетик бир камерали модели**



**2 – схема. Дорини энтерал йўл билан юборилганда унинг фармакокинетик икки камерали модели**



## 1.1. Дори моддаларининг юбориш йўллари, сўрилиши ва сўрилиш механизми

Дори моддаларининг организмда сўрилиши (абсорбция) деганда уларнинг қўлланилган жойидан тўқима орқали қонга (лимфага) ўтиши тушунилади. Дори моддасининг резорбтив (умумий) таъсири шундагина юзага чиқади. Бошқача қилиб айтилганда, дориларнинг резорбтив таъсири шу жумладан даво самараси кўп томондан уларнинг сўрилишига боғлиқ.

Дори моддаларини сўрилишига бир қатор омиллар (факторлар) таъсир этиб, унинг тезлигини, ҳажмини (миқдорини) ўзгартиради. Жумладан, дориларнинг сўрилишида уларнинг организмга юбориш йўллари катта аҳамиятга эга. Бу деган сўз, ишлатиладиган дори моддасининг резорбтив таъсири унинг организмга киритилган йўлига қараб турлича ўзгариши мумкин. Мавжуд киритиш йўллари ҳам турлича бўлиб, бу тўғрида асосан иккита классификация маълум.

Биринчи классификация бўйича юбориш йўллари иккига бўлинади: тери бутунлик сатхини бузмасдан юбориш йўллари (оғиз орқали, нафас йўли, сиртга қўллаш ва б.); тери ёки шиллиқ парда орқали юбориш йўли (артерияга, венага, тери остига ва

орасига, мускуллар орасига ва б.). Ҳозирги пайтда бу классификация амалиётда кам қўлланади.

Иккинчи классификация бўйича дориларни организмга юбориш йўллари икки хил: *энтерал* ва *парэнтерал* йўллар.

*Энтерал* йўл га дориларни ошқозон – ичак орқали юбориш кириб, унга дориларни тил остига қўйиши (*sub lingua*), оғиз орқали юбориш (*per os*), тўғри ичак орқали юбориш (*per rectum*) ва б. киради.

*Парэнтерал* йўл га дориларни инъекция (укол) қилиш, ингаляцион (нафас йўли орқали) йўл ва дориларни сиртга қўллаш киради.

### **1.1.1. Дори моддаларининг ошқозон – ичакдан сўрилиши**

**Дориларни тил остига қўйиш (*sub lingua*).** Айрим дори препаратлари кимё – физикавий (липофил) хусусияти бўйича оғиз шиллиқ пардасидан енгил, осонлик билан ва тез сўрилиб қонга ўтади. Сўнгра, тўғри жигарга бормасдан қон айланиш системасига ўтиб ўз таъсирини намоён этади. Бу йўлнинг яхши томонлари шундан иборатки: қўллашни қулайлиги, дорига ферментларни (ошқозон ва б.) таъсир этмаслиги, тез сўрилиши, метаболизмга учрамасдан таъсири тез юзага чиқиши. Шунинг учун бундай хусусиятли дори препаратлари юрак хасталикларига (стенокардия, миокард инфаркти), гипертоник кризда ва бошқа шошилиш ёрдам кўрсатиш заруриятида бу юбориш йўлидан фойдаланилади. Тил остига қўйиш йўли орқали нитроглицерин ва унинг препаратлари (таблеткаси, настойкаси, спрей шакли, нитронг, тринитролонг, нитросорбит), нифедипин,

дезаминоокситоцин, валидол дори воситалари ишлатилади. Бу препаратлар оғиз шиллиқ пардаси орқали пассив диффузияга учраб сўрилади, қонга ўтади.

**Оғиз орқали юбориш йўли (per os).** Бу йўл билан юборилган дори моддаларининг айримлари (липофил) оғиз бўшлиғида қисман сўрилиши мумкин. Ошқозонга тушган дориларнинг сўрилиши кўп бўлмайди. Чунки уни шиллиқ парда сатхи катта эмас ҳамда тезда ўн икки бармоқ ичакга эвакуация қилинади. Дориларни сўрилиши асосан ингичка ичакда ва дори шаклидан секин ажраладиган моддаларни сўрилиши йўғон ичакда содир бўлади. Ингичка ичакнинг шиллиқ пардада сўрилиш сатхининг катталиги ҳамда уни қоплаган эпителий хужайраларининг ўзига хос хусусияти сувда ва ёғда эрийдиган дори моддаларининг сўрилишини таъминлайди.

Оғиз орқали юбориш йўли табиийлиги, қулайлиги ва турли шаклдаги (куруқ, суюқ) дориларни юбориш мумкинлиги билан бошқа юбориш йўлларида ажралади. Бу йўлнинг камчилиги: юборилган дорининг таъсири доимий бир хил бўлмаслиги, таъсирни тез юзага чиқмаслиги, айрим дориларни шиллиқ пардага махаллий таъсир этиши (ацетилсалицил кислота, резерпин ва б.), юборилган айрим дориларни ферментлар таъсирида парчаланиши (инсулин, пенициллин ва б.)

Дори моддаларини ичакдан сўрилишига бир қатор омиллар таъсир этади. Шу жумладан ошқозон – ичакнинг физиологик ва патологик ҳолати, ошқозон – ичак ферментлари ва микрофлораси, ундаги овқат массаси, ошқозон – ичакнинг қон билан таъминланиши, ички РН – муҳит ва бошқалар. Шу билан бир

қаторда дорини сўрилиши уни кимё – физикавий хоссасига, дори шаклига (қаттиқ, суюқ) ҳам боғлиқдир.

Ошқозонда ионланмаган, кислоталик хусусиятли дори моддалари (салицилатлар, барбитуратлар, сульфаниламидлар) оддий диффузия тури билан сўрилади. Юқори ионланган ишқорий дори моддалари (кофеин ва б.) деярлик сўрилмайди.

Ошқозонда кислоталик мухитни (РН – 5 – 6) пасайиши уни эвакуация фаолиятини камайтиради. Шу сабабдан дорини ичакка ўтиши ва сўрилиши ёмонлашади. Ошқозондаги РН – мухити қабул қилинган дори моддаларининг ионланган ҳолатига ва сўрилишига таъсир этади. Ёш болаларда ва қарияларда кислоталик мухит паст бўлгани учун, уларга дори беришда бу ҳолат ҳисобга олиниши керак.

Кучсиз ишқорий хусусиятли препаратлари ошқозон кислоталик соки таъсирида ионланган ҳолга ўтиб, сўрилиши ёмон бўлади (эритромицин, теофиллин, хинидин ва б.). Шунинг учун ушбу препаратларни 1% сода эритмаси билан ичиш мақсадга мувофиқдир. Ошқозонда юқори кислоталик мухити бўлиши уни пилорик қисмини қисқаришига (спазми) олиб келади.

Бундай ҳолатда дори препаратини қабул қилишдан олдин кислотилликни камайтирадиган ичимликлар (минерал сув, сут ёки кўп миқдорда сув) қабул қилиш тавсия этилади. Лекин, кучсиз органик кислота хусусиятли препаратларни (тетрациклин) сода (бикарбонат) эритмаси билан ичилганда уларнинг сўрилиши анча камаяди.

Ингичка ичакнинг шиллиқ пардасидан ионланган дори молекулалари оддий диффузия йўли билан сўрилади. Ионланган молекулали дори моддаларининг сўрилиши секин бўлади. Бунда

сўрилишнинг бошқа йўллари (турлари) қатнашади (шилимшиқ билан бирикиши).

Ўзининг кимёвий тузилиши бўйича эндоген бирикмаларга (аминокислоталар, моносакхарлар, пиримидинлар, пуринлар ва б.) яқин бўлган дори моддаларининг сўрилиши фаол транспорт йўли билан махсус ўтказувчи ёрдамида амалга оширилади.

Макромолекулали моддалар пиноцитоз йўли билан сўрилади.

Ошқозон соки таъсирида оксиллик, пептидлик дори препаратлари ҳамда пенициллин, гепарин ва айрим гормонал дори воситалари (прогестрон, рогестрон, тестестрон, альдестрон) ўзгаришга учраб ўз фаолиятини йўқотади ва сўрилмайди.

Ошқозон ва ичакнинг ички сатхини қоплаб олган мукополисахарид муцин айрим дори моддалари билан комплекс ҳосил қилиб, уларнинг сўрилишини ўзгартиради (гипотензив, антихолинергик препаратлари).

Маълумки ўн икки бармоқ ичакка жигар ўти ва ошқозон ости без ферменти қўйилади. Улар дори моддаларга таъсир этмай қолмайди. Ингичка ичакда муҳити  $pH$  8 атрофда (ишқорий муҳит). Жигар ўти таркибидаги моддалар (ўт кислота, холестерин ва б.) липофил дори моддаларининг капсулаларини, қопланган таблетка пардаларини эритади. Дори препаратлари таркибидаги таъсир этадиган фаол моддани ажралиши рўй беради ва шундагина унинг сўрилиши бошланади. Дори шаклидаги фаол моддани ажралиш тезлиги унинг таркибидаги шакл берувчи қўшимча моддаларга ва б. га боғлиқ. Ажралиши қанча тез бўлса (фармацевтик фаза) шунча сўрилишига тўлиқ бўлиб, терапевтик эффементи юзага чиқади ва аксинча. Дориларнинг биологик самарадорлиги (биодоступность) даражасининг жараёнларига

хам боғлиқ. Дори шаклидан ажралган модда ичак бошлиғидаги турли моддалар таъсирига учраши мумкин. Чунончи ўт кислотаси айрим дори моддалари билан (тубакуранин, нистатин, полимиксин ва б.) эримайдиган комплекс хосил қилиб, уларни сўрилишини қийинлаштиради, биосамарадорлигини камайтиради.

Ўт кислотаси ёғда эрийдиган (липофил) дори моддаларини эмулсия холига келтириб пассив диффузия йўли билан тезда сўрилишини, мембранадан (пардадан) ўтишини таъминлайди. Сувда эрийдиган (гидрофил) дори моддалари ичак ширасида эриб пассив диффузияга учраб, мембранадан ўтиши секин кечади. Айрим гидрофил препаратлар фаол транспорт йўли билан баъзилари эса пинацитоз йўли билан ичак шиллиқ пардаси эпителий хужайралари орқали ўтказувчи ёрдамда сўрилади.

Оғиз орқали қабул қилинган айрим дори препаратларидан (индометацин, карбоназепин) таъсир этувчи фаол модданинг ажралишини ва сўрилишини тез бўлиши, уларнинг қондаги концентрациясини юқори даражада бўлишига олиб келиши натижасида ножўя ҳолатлар кузатилиши мумкин. Шу сабабдан бундай салбий ҳолатларни олдини олиш мақсадида дори технологиясининг мутахассислари томонидан дори шаклидан фаол дори моддасини секин ажралишини ва сўрилишини таъминлайдиган дори шакллари яратилади.

Дори препаратларининг ошқозон – ичак системасидан сўрилишида юқорида қайд этилган омиллардан ташқари ушбу органларнинг ҳаракати, секреция ҳолати (кучайиши, пасайиши) маълум даражада аҳамиятга эга. Бундан ташқари дорилар сўрилишига қон айланиш ҳолатининг таъсир этишини алоҳида

қайд этилади. Чунки айниқса юрак касаликларида ичакда қон айланиши сусайиши дори сўрилишини анча пасайтиради (тўлиқ маълумот 3 – бобда берилган).

Шу билан бирга дори моддасини сўрилиши ичакдаги овқат массасига ҳам боғлиқдир.

Қабул қилинган дори моддасини ва овқатни бир бирига бўлган ўзаро таъсири натижасида дорининг сўрилиши турлича ўзгариши мумкин. Бу ўзгариш овқатни миқдорига, унинг таркибига, овқат ва дорини қабул қилиш вақт оралиғига ва вақтига ҳамда дори моддасининг физика – кимёвий хоссасига, препарат шаклига ва б. боғлиқ.

Жумладан овқат массаси ичак шиллиқ парда сатхини қоплаб олиб, дорини сўрилишига тўсқинлик қилиши натижасида унинг сўрилиши камаяди. Шу билан бирга овқат массаси ичак харакатини хисобга қон айланишини ошириб, дори сўрилишини кучайтириш мумкин.

Бундан ташқари, айрим овқат турлари дори моддаси билан бирикма хосил қилиб, уни сўрилишини камайтиради. Масалан, таркибида кальций, магний, темир сақлаган сут махсулотлари (сут, қатиқ, кефир ва б.) ва таом аралашмалари тетрациклин препаратлари билан сувда эримайдиган комплекс хосил қилиб, шу дори моддаларини сўрилишини 20 – 80% га камайтиради.

Олиб борилган текширишлар натижасига кўра таркибида углеводлар, ёғлар ёки оқсилларга бой озиқ – овқатлар оксациллин, изониазид ва ампициллин препаратлар сўрилишини камайтиради ва аксинча гризофулвин дори моддасини сўрилишини яхшилайдди.

Суюқ овқатлар ошқозонда узоқ ушланиб қолмайди, куюқ овқатлар эса анча муддат ошқозонда қолади. Агар дори препарати куюқ овқат қабул қилишдан олдин ёки кетма – кет истеъмол қилинса, дорининг ичакка ўтиши қийин бўлгани учун сўрилиши ҳам кечикади, терапевтик эфффекти ҳам яққол кўрилмаслиги мумкин. Дори моддасини ошқозонда ушланиб қолиши уни эритма холига ўтишини таъминлаши ва ичакка ўтгандан сўнг сўрилишини осонлаштириши мумкин.

Дори моддасининг ичакдан сўрилишини секинлашишида унинг қон айланишига ўтган умумий миқдори камаймаслиги мумкин, лекин қондаги концентрация сўрилиш жараёнида камаяди ва терапевтик эфффекти ҳам шунга яраша пасаяди. Айниқса бу ҳолат ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) кичик бўлган дори моддаларида (фурасемид) кузатилади.

Дори моддасининг қондаги концентрациясини юқори бўлишини таъминлаш мақсадида, уни овқатдан олдин (кўллаш ман этилмаган бўлса) қабул қилингани маъқул (антибиотиклар). Ичак орқали сўрилиб, қон билан илк бор жигардан ўтишида тез биотрансформацияга учрайдиган дори препаратларини овқатдан сўнг қабул этиш тавсия этилади (анаприлин, верапамил, апрессин). Чунки бунда уларнинг “пресистем” (жигардан илк бор ўтишида) элиминацияси хисобига биологик самарадорлиги (биодоступность) юқори бўлади. Фермент сақлаган препаратларни ва витаминларни фармакодинамикасини назарга олиб, уларни овқат билан бирга, тузли препаратларни ва ўсимликдан тайёрланган настойкаларни эса овқатдан кейин қабул этиш буюрилади. Узоқ муддат қабул қилинадиган айрим дори препаратлари овқат таркибидаги керакли моддалар

сўрилишини издан чиқариб, турли патологик холатларга сабабчи бўлиши мумкин. Масалан, оғиз орқали қабул этиладиган гормонал контрацептив препаратлар фалат ва аскорбин кислоталарини, антикоагулянтлар эса К витаминини сўрилишини камайтиради.

### Овқатнинг дори моддалари сўрилишига таъсири

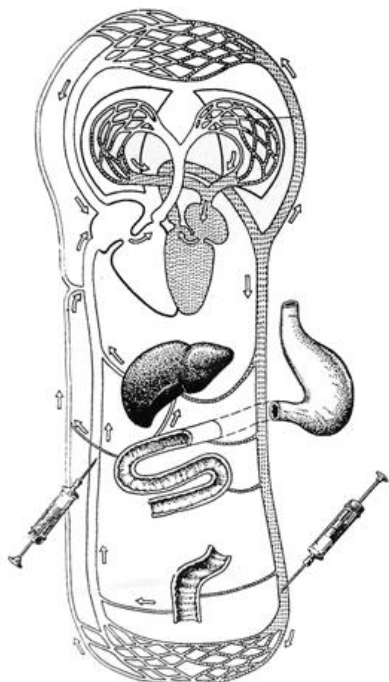
1 – жадвал

секинлашиши	таъсир этмайди	камайиши	ортиши
Дигоксин	Теофиллин	тетрациклинла р	Дифенин
Фенобарбитал	Преднизалон		Метопролол
Сульфаниламидлар	Нитразепом		Спиринолактон
Нитросорбид	Хлорпропамид		Гипотиазид
Фурасемид	Изониазид		Карбомазепин
Амоксациллин	Леводопа		Пропранолол
			Гризеофулвин

Дори сўрилишига бирга қабул қилинган суюқликнинг миқдори таъсир этиши мумкинлиги аниқланган. Катта миқдори сув билан ичилган кучсиз кислоталик ёки ишқорий дори препаратларини (дорини эритмадаги концентрацияси паст), кам миқдордаги сув билан ичилганда (дори концентрацияси юқори) нисбатан сўрилиши осон ва биологик самарадорлиги

(биодоступность) юқори бўлиши қайд этилган. Мисол тариқасида ацетилсалицил кислота ва фенобарбитал препаратларини келтириш мумкин.

Юқорида қайд этилганидек, дори моддалари ошқозон ва ичакдан (тўғри ичакдан ташқари) сўрилгандан сўнг қон (лимфа) билан дарбоза венаси (v. Portae) бўйича жигарга бориб метаболизмга учраши мумкин. Буни дориларни илк бор жигардан ўтишида ўзгариши (“пресистем метаболизми”) дейилади.



**1 – расм. Дори моддаларининг энтерал ва парентерал юбориш йўллари.**

1 – ичак – жигар рециркуляцияси; 2 – дорининг сўрилиши; 3 – жигарнинг дарбоза венаси (v. Portae); 4 – лимфатик то -мирлар; 5 – тўғри ичак; 6 – қон айланиш системаси; 7 – пастки ковак венаси.

Дориларни биосамарадорлиги (биодоступность) биринчидан ичакда сўрилишига боғлиқ бўлса, иккинчидан, жигардан илк бор ўтишидаги метаболизм

даражасига боғлиқдир.

**Дори воситаларининг тўғри ичакдан сўрилиши.** Бу йўл билан юборилган эритма ёки шамча холидаги дори моддаларининг сўрилиши ингичка ичакга қараганда тезроқ бўлади. Сўрилгандан сўнг тўғри жигарга бормасдан умумий қон айланиш системасига ўтади.

Шу сабабдан дориларни таъсири тезроқ ва кучлироқ бўлиши мумкин. Бундан ташқари, ушбу юбориш йўлида ферментлар ва микрофлорани дорига таъсири бўлмайди. Шунга кўра, дориларни биосамарадорлиги (биодоступность) юқорироқ бўлади.

Бу йўл ёш болаларда қайт қилиш ва беҳуш ҳолатларда қўл келади.

Тўғри ичак йўлини камчилиги сўрилиш сатҳини кичиклиги, ич кетишда қўлланмаслиги, нотабиийлиги ва дори сўрилишини йўғон ичакнинг ҳаракатига (моторика) боғлиқлиги ва суюқ дориларни тез чиқариб юборишлигидир.

### **1.1.2. Дориларни парентерал юборишда сўрилиши**

Парентерал юбориш йўлига ошқозон – ичак орқали киритишдан бошқа қуйидагилар: инъекция қилиш, нафас йўли орқали ва сиртга қўллаш (апликация) киради.

Дориларни инъекция қилиш турлари: тери орасига, тери остига, мушаклар орасига, венага, артерияга ва б. Дориларни инъекция қилиш тиббиёт амалиётида кенг ишлатилади. Чунки инъекциянинг афзалликлари қуйидагича: дори эффементи (самараси) тез юзага чиқади ва юборилган дори дозаси аниқ организмда бўлади. Бу йўл билан асосан сувда ёки ёғда эриган дори препаратлари қўлланилади. Дориларни сўрилиши эса турлича бўлади.

Тери орасига (0,2 мл) ва тери остига юбориладиган сувда эриган дориларни сўрилиши ёғда эриганларга қараганда тезроқ

бўлади. Чунки ёғда эриган препаратлар тери ости ёғ қаватида ушланиб секин аста қонга ўтиб ўз таъсирини кўрсатади.

Бошқача айтганда, тери ости ёғ қавати бундай дорилар учун депо хисобланиб, уни сўрилишини ва таъсирини бир текисда ва узоқ бўлишини таъминлайди. Дориларни бу йўл билан киритилганда ҳам унинг сўрилиши юборилган тўқимага қон айланишига кўп томондан боғлиқ.

Дориларни ёғли эритмаларини инъекция қилишдан олдин уларни илитиш ( $36^{\circ} - 38^{\circ}$ ) тавсия этилади. Чунки бунда дорини сўрилиши осон кечади.

Тери остига инъекция қилишни яхши томонларидан бири айрим холларда беморни ўзи бажариши мумкин (масалан, инсулинни беморни ўзи инъекция қилади).

Мушаклар орасига юборилган дорини сўрилиши дорининг сувда ёки ёғда эрувчанлигига, юборилган мушакларни қон билан таъминланиш даражасига боғлиқдир. Умуман олганда мушаклар орасига юборилган дориларни сўрилиши ва таъсир этиши тери орасига ва остига юборилганига нисбатан тез юзага чиқади. Чунки мушаклар харакатини келтирувчи қисқариши қон айланишини оширади, тезлаштиради. Бундан ташқари, бу юбориш йўли айрим дорилар учун депо вазифасини ўйнаши (бициллинлар) ҳамда кучсиз маҳаллий таъсир кўрсатадиган дориларни (магний сульфат) юбориш мумкинлиги, 10 мл гача хажмдаги дориларни қўллаш имконияти борлиги ва қулайлиги билан бошқа йўллардан фарқланади. Шу сабабдан, тиббиёт амалиётда ушбу юбориш йўлидан кенг фойдаланилади. Бу ерда ҳам ёғли эритма холдаги препаратларни инъекция қилишдан олдин илитиш ( $36^{\circ} - 38^{\circ}$ ) тавсия этилади. Чунки дорини тўлиқ ва осон сўрилишини таъминлаб,

инфилтратлар (сўрилмаган қисми) хосил бўлишини олди олинади.

Дори воситаларини бевосита қонга (вена, артерияга) юборишда уларнинг концентрацияси тез кўтарилади ва таъсири хам тезда намоён бўлади. Лекин дори концентрацияси бир меёрда бўлмаслиги мумкин, айниқса дори тез юборилганда кузатилади. Дори томчилаб (инфузия) юборилганда эса бу ҳолатга чек қўйилади, дорини қондаги концентрацияси бир даражада бўлади. Дориларни бевосита қонга юборилганда (венага, артерияга) биосамарадорлиги (биодоступность) 100% бўлиши тушунарли. Чунки уларнинг тўқимада сўрилиб қонга ўтиши четлаб ўтилади.

Дори моддаларининг юқорида келтирилган инъекция йўлларида ташқари орқа мияга, суюкка, плевра ва қорин бўшлиғига киритиш ва б. мавжуд. Улар тиббиёт амалиётида кам ишлатилади ва дориларни сўрилиши деярли бир хил йўл билан (пассив диффузия) амалга оширилади.

Дори препаратларининг парентерал қўллашга ингаляцион йўл (нафас йўли) киради. Бу йўл билан газ, буғ ва аэрозол ҳолидаги дори моддалари юборилади. Анестезиология амалиётида наркоз моддалари (эфир, фторатан, азот I оксид) ва углекислота, кислород нафас йўлидан юборилгандан сўнг алвеоллар орқали тезда сўрилади ва кичик қон айланишига ўтиб, ўз таъсирини намоён этади. Улар қон билан илк боришида жигардан ўтмаганлиги учун умумий биотрансформацияга учрашидан олдин кузатиладиган метаболизм ("пресистем метаболизм") бўлмайди.

Наркоз моддалари ёгда эрувчи бўлгани учун хужайра мембраналаридан, гематоэнцефалик барьердан енгила ўта олади. Шу сабабдан фармакологик эффеки тез юзага чиқади.

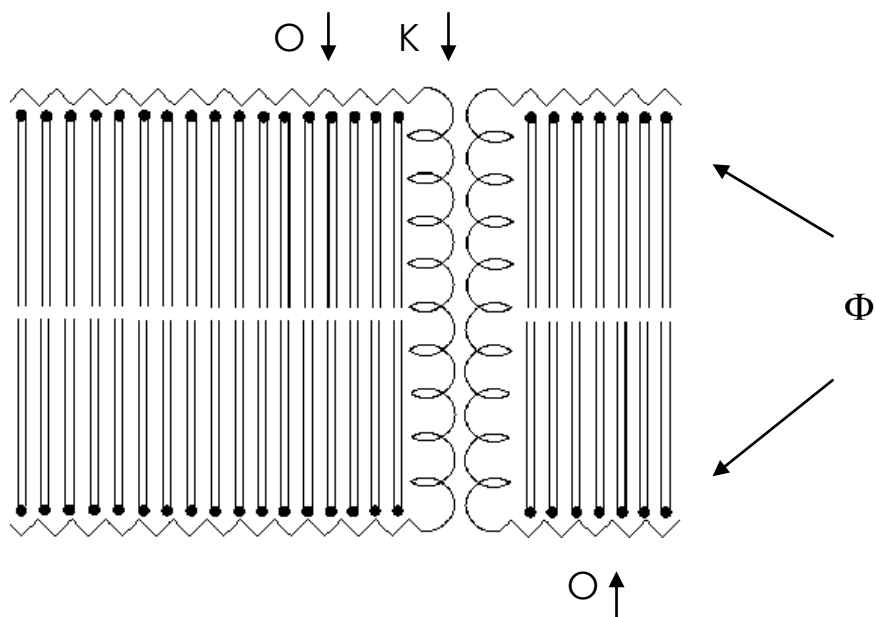
Аэрозол холдаги препаратлар (нитроглицерин, кромолин натрий ва б.) махаллий ва резорбтив таъсир кўрсатиши мумкин. Нитроглицерин, амил нитрит, новшадил юқори нафас йўлидан енгила сўрилиб (пассив диффузия), жигарни четлаб ўтгани сабабли резорбтив таъсир тез намоён бўлади. Аэрозол холдаги бронхларни кенгайтирадиган, яллиғланишга қарши ишлатиладиган препаратлар (интал, беротек, дитек ва б.) асосан махаллий ва қисман резорбтив таъсир этгани учун бронхиал астма касаллигида бронхларни кенгайтиради ва яллиғланишни камайтиради. Буларни сўрилиши хам пассив диффузияга учраши билан тушунтирилади.

Дориларни сиртга ишлатишда (апликация) унинг концентрацияси қўлланган жойида юқори ва таъсири кучли даражада бўлади. Терига суртиш (куйиш, чайиш, оғизни чайиш, кўзга, қулоқга ва бурунга томизиш, чаноқ аъзолар бўшлиғига қўйиш) ва б. амалиётда кенг ишлатилади. Бу йўла билан асосан антисептик таъсирга эга препаратлар қўлланилади (йод, бриллиант яшили, этил спирти, перманганат калий, фурациллин, метронидазол ва б.). Шуни таъкидлаш зарурки, сиртга қўлланган дори моддалари айнақса шиллиқ қават орқали сўрилиб резорбтив таъсир кўрсатиши мумкин. Мисол учун кўз томчилари (тималол, атропин ва б.) оғизни чайишда (фурациллин ва б.) ишлатиладиган дориларни келтириш мумкин. Тери орқали ёгда эрувчи дорилар сўрилиши мумкин. Бундай трансдермал усулга турли суртма, пластр гел дори шаклларида (нитроглицерин,

гепарин, диклофен ва б.) ишлатиладиган препаратлар мисол бўла олади. Ёнда эримайдиган дори моддалари, ионлар дермага ёғ безлари ва соч пиёзчаси орқали киради. Трансдермал ўтадиган препаратларни сўрилиши асосан юпқа терли жойларда кузатилади. Терини қалин ва очик жойларидан дориларни эпидермисдан ўтиши деярли бўлмайди.

### 1.1.3. Дориларнинг сўрилиш механизми

Дори воситалари организмга қайси йўл билан (энтерал ёки парентерал) юборилмасин қонга ўтиши учун эпителия (ошқозон – ичак, шиллик пардасида бир қават, терида бир неча қават) ёки эндотелия (тўқима, қонтомир) хужайраларидан, уларни девор пардаларидан (мембранадан) ўтиши лозим. Бу мембраналар ҳозирги замон тушунчаси бўйича икки қават фосфолипидлардан ва оқсиллардан ташкил топган (2 – расм).



## 2 – расм. Оддий биологик парданинг (мембрананинг) схематик тузилиши.

О – оксил; К – мембрана коваклари; Ф – фосфолипидлар.

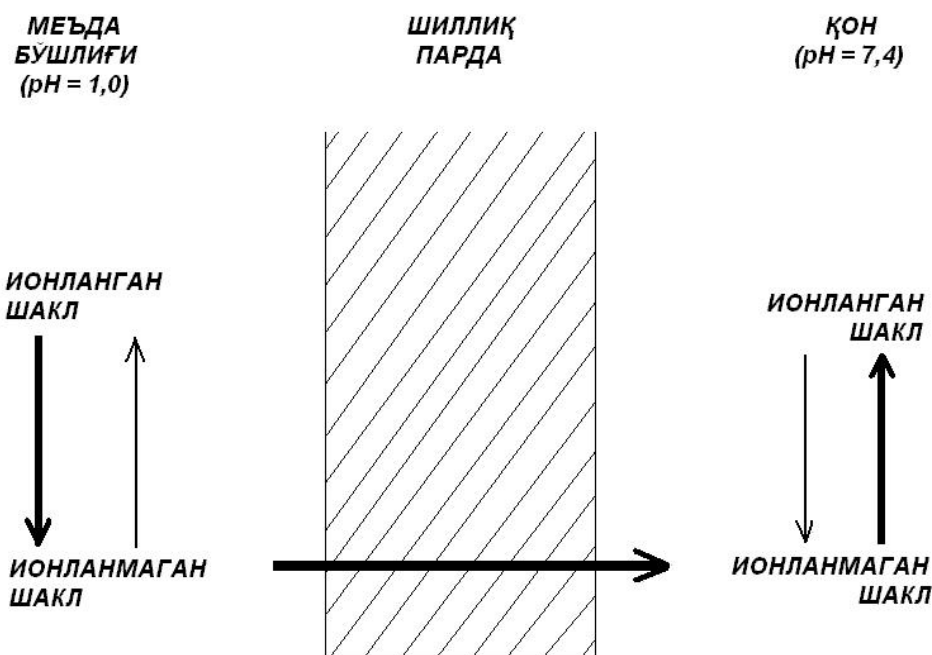
Дори воситаларини мембранадан ўтиш йўли турлича бўлиб, улар қуйидагича: пассив диффузия, филтрация, фаол транспорт ва пинацитоз.

**Пассив (суст) диффузия.** Бу йўл билан дори моддаси хужайра пардаси (девори) липидли қаватидан ўтишидир. Бошқача айтганда пассив диффузия бу бир модданинг (масалан, дорилар) молекулаларининг иккинчи модда молекулалари орасида тарқалиши демакдир. Бунда дори моддаси молекулаларининг хужайрада пардадан ўтиши унинг концентрация градиентига ёки дори модда молекулаларини кўп етилган томондан кам томонга ўтишига боғлиқ. Бу жараён учун ҳеч қандай энергия талаб қилинмайди. Ошқозон ичак шиллиқ қават хужайраси орқали дори моддаларининг сўрилишида уларнинг концентрация градиентидан ташқари липид/сувда эрувчанлиги аҳамиятли ҳисобланади. Ёғда эрийдиган (липофил) дори моддалари биомембрананинг липофил қаватидан енгил ўтади. Сувда эрийдиганлари (гидрофил) мембрана хужайраларининг оралиқ ковакларидан секинроқ ўтади. Дори моддалар молекулаларини бундай сўрилишида кимёвий тузилиши яқин ва бир хил бўлган моддалар ўртасида рақобат бўлмайди. Пассив диффузияга мисол қилиб қанднинг ёки шакарнинг чойда эришини келтириш мумкин. Дори моддасининг бундай тарқалиши қоннинг сув фазасида ёки тўқиманинг хужайралар оралиқ суюқлигида

бўлиши мумкин. Лекин бу жараён модда молекулаларининг ионлашиши ва оқсилларга боғланиши билан мураккаблашади.

Пассив диффузия дори моддаларининг асосий сўрилиш тури ҳисобланади. Уларнинг концентрация градиенти ҳолида биомембранадан кўп томондан кам томонга ўтиши иккала томонда дори молекуласининг концентрацияси бир хил бўлгунга қадар давом этади. Бундай сўрилиш механизми кўпчилик дори препаратларига шу жумладан сустр кислоталик хоссалик дори воситаларига (ацетилсацил кислота, диакарб, барбитуратлар, сульфаниламидлар) ва сустр ишқорий хусусиятли препаратларга (антипирин, аминазин, резерпин ва б.) ва айрим бошқа моддаларга (этил спирти, мочевина) тегишлидир.

Дори моддаларининг пассив диффузия йўли билан ошқозон ичакдан сўрилишида улар эриган суюқликнинг мухити (РН) катта аҳамиятга эга. Масалан, ошқозоннинг шиллиқ пардасидаги РН 1 – 3, ўн икки бармоқ ичакда – РН – 5 – 8, ингичка ичакда эса – РН – 8 кўрсаткичга – мухитга эга. Бу кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда, ошқозонда кислоталик хусусиятли, ичакда эса ишқорий хусусиятли дори моддалари яхши сўрилади. Чунки улар ионланган ҳолга ўтмаслиги сабабли сўрилиш жараёнида тўсиқларга дуч келмайди.



**3 – расм. Дори моддаларининг биологик мембранада ўтишида мухитнинг pH нинг ахамияти**

**Фильтрация.** Дори моддаларининг сўрилишини филтрация йўли ҳам амалга оширади. Бунда дори моддаси сув билан бирга мембрана хужайралар орасидаги бўшлиқлар (коваклар) орқали ўтиши гидростатик ва осматик босим туфайли вужудга келади. Хужайра пардасининг оралиқ коваклардан ўтиш жараёни учун дори нейтрал хоссали бўлиши ва молекуляр массаси 100 – 200 А дан кичик бўлиши керак. Чунки мембрана ковакларининг ўлчами – 0,35 – 0,4 нм бўлгани учун катта массалик молекулалар ўта олмайди. Ковакдаги ионларни бўлиши ҳам қаршилиқ қилиши мумкин. Филтрация йўли билан асосан глюкоза, мочевино ва тиомочевина сўрилади.

**Енгиллаштирилган филтрацияда** дори моддаларнинг биомембранада ўтишида махсус “ўтказувчилар” қатнашади. Бунда моддаларнинг концентрация градиенти ҳам қатнашади. Шунинг учун бу сўрилиш йўли моддаларнинг ўтиш тезлиги юқори

бўлишини таъминлайди. Масалан, В<sub>12</sub> витаминининг сўрилишида гастромукопротеин (Кастлнинг ички фактори) ўтказувчи хисобланади.

**Фаол транспорт.** Дори моддасининг бу йўл билан сўрилишида концентрация градиентига қарама – қарши ўлароқ дори молекуласи махсус ўтказувчи оқсиллар ёрдамида кам концентрация томондан кўп концентрацияли томонга энергия сарфланган ҳолатда бажарилади. Фаол транспортнинг қуйидаги характерли томонлари бор: 1) махсус тузилишлиги; 2) транспортнинг тўлиқ ҳолатда бўлиши (ичак бўшлиғидаги дори модда концентрациясини ошиши натижасида унинг сўрилишини ортиши маълум бир миқдордагина давом этади ва дори моддаларининг миқдорини кейинги кўпайиши унинг сўрилишини оширмайди); 3) рақобат натижасида фаол транспорт секинлашиши мумкин. Дори моддаларининг фаол транспортида организмдаги табиий ўтказувчи система сифатида қатнашадиган метаболитлар ва уларнинг аналоглари – эндобиотиклар бажаради. Маълумки, қалқонсимон без фолликулаларига йоднинг ўтиши унинг концентрацияси 50 марта кўп бўлган градиент томонга рўй беради. Медиатор сифатида норадреналиннинг симпатик нерв охирида (синапсида) медиаторлар депосига қайтадан ўтиши ҳам шунга ўхшаш.

Фаол транспорт бўладиган кўпчилик дори моддалари тузилиши бўйича организмдаги метаболитларга яқин бўлади. Масалан 5 фторурацил препарати кимёвий тузилиши бўйича пиримидиннинг таркибий қисми бўлган нуклеин кислоталарга яқин туради.

Фаол транспорт жараёнида дори моддаларининг ўтказувчи оқсиллар билан боғланишида рақобат содир бўлиши мумкин.

**Пиноцитоз.** Бунда биомембрананинг сатхи шишиб чиқиб, ўтказиладиган моддани ўраб пуфакча хосил қилади (инвагинация) ва танаси билан ўраб олади. Пиноцитоз йўли билан макромолекулали моддалар (оқсиллар, нуклеин кислоталар), ёғ кислоталари ва ёғда эрийдиган витаминлар сўрилади.

Дори моддасининг сўрилиши икки кўрсаткич бўйича аниқланади: сўрилиш миқдори (сўрилган модданинг % ҳисобдаги миқдори) ва сўрилиш тезлиги (сўрилган дори модданинг қондаги (плазмадаги) энг юқори концентрацияга кетган вақт –  $T_{\text{макс}}$ ) билан ифодаланади. Дори препаратининг сўрилиш ҳажми физик – кимёвий хоссаларига ва ишлатилган дори шаклига қараб турлича бўлади. Сўрилиши бўйича қуйидаги камайиб борадиган тартибда дори шакллари жойлашади: эритмалар, суспензиялар, капсулалар, оддий таблеткалар, парда билан қопланган таблеткалар ва секин ажраладиган дори шакли.

## **1.2. Дори моддаларининг танада тарқалиши**

Ҳар бир дори препаратининг даво кўрсатадиган резорбтив таъсирини олиш мақсадида у организмга юборилади. Дори воситаси қайси йўл (энтерал ёки парентерал) орқали юборилмасин (бевосита қонга юбориш йўлидан ташқари) у қонга (лимфага) сўрилиб, қон айланиш системасига ўтади ва организм бўйича тарқалади. Дорининг тарқалиши ҳамма аъзолар ва тўқималар бўйича бир хил бўлмасдан (айрим наркоз моддалардан ташқари) бу турли омилларга боғлиқ. Булар

қаторига дори модданинг кимёвий – физикавий (сувда ёки ёғда эриши ва б.) хоссалари, қон зардобидаги оқсиллар билан боғланиши, қон томир тўсиқларидан (барьер) ўтиши ва айниқса аъзони ёки тўқимани қон билан таъминланиш даражаси киради. Дори моддаси сўрилиб қонга ўтиши билан биринчи галда қон билан яхши таъминланадиган орган ва тўқималарга (юрак, буйрак, ўпка, қалқонсимон без ва б.) боради. Кейинроқ эса қон айланиши суст бўлган (тери, шиллиқ қават, ёғ тўқимаси, суяк ва б.) тўқималарга секинлик билан ўтади. Дорини организмда тарқалишида қонтомирдаги ҳаракат тезлиги ҳам аҳамиятли. Уни ҳар хил бўлиши дорининг даво самарасини юзага чиқиши учун унинг тўқимада терапевтик дозасини етарли даражада еғилиши бир неча дақиқадан бир неча соатгача бўлиши мумкин.

Дорининг тўқималарга ўтишида унинг биологик мембранадан (пардадан) диффузиясига (ўтишига) боғлиқ. Майда қонтомирларни (капиллярларни) деворидан дори моддалари сувда ёки ёғда эришидан қатъий назар улар енгил ўтиб, хужайралар оралиқ суюқлигига ўтадилар. Сувда эрийдиган (гидрофил) дори моддаси биомембранадан ўтиши қийин бўлгани учун (масалан, стрептомицин препарати ичакдан ёмон сўрилади) хужайра ичига кириши суст бўлади. Бундай дори препаратлари кўпинча парентерал йўл билан юборилганда ҳам қонтомир тўсиқларидан (гематоэнцефалик ва б.) ўтиши анча мураккаб. Ёғда эрийдиган (липофил) дори моддалари эса қонга ўтгандан сўнг тезликда бутун аъзолар ва тўқималарга тарқалади. Чунки улар биомембранадан осонлик билан ўтиб тўқима хужайраларининг ташқари ва ичкарисига жойлашадилар. Улар биологик тўсиқларидан ҳам енгил ўтадилар.

Дорини қондан тўқимага сингиши унинг концентрацияси юқори даражада бўлгунча давом этади. Бунда дорининг тўқимадаги концентрацияси унинг қондаги концентрацияси билан тенглашади ва бу дорини тарқалиш коэффиценти (тўқима/концентрация) деб юритилади. Ушбу коэффицентнинг қиймати қанча катта бўлса, дори моддаси қондан тўқимагача шунча кўп бўлади.

Умуман олганда дори моддасини организмда тарқалиши юқорида қайд этилган омиллардан ташқари асосан аъзони ёки тўқимани қон билан таъминланишига ҳамда дори молекуласини биологик мембранадан ўтишига боғлиқ дейиш мумкин.

Шундай дори препаратлари борки, улар айрим аъзоларда, тўқималарда кўпроқ еғилиб қолиб, тарқалиш коэффиценти юқори даражада бўлади. Мисол тариқасида юрак гликозидларидан ангишвона гул препаратлари (дигитоксин, дигоксин) юрак тўқимасида (миокардда) еғилиб қолиши ва қайта – қайта юборилганда захарланиш ҳолатини (кумуляция) келтириб чиқариши, наркоз моддаларини ёғ тўқимасида кўпроқ ушланиб – еғилиб қолиши, ақрихин препаратини тўқима деполарида еғилиши, оғир металл тузларини (симоб) тўқималарда узок вақт ушланиб қолиши ва б. келтириш мумкин. Дориларни бундай хусусияти уларнинг кимё – физикавий хоссаларига, тузилишига, оқсиллар билан боғланишига ва бошқа кўп томонларга боғлиқдир.

Дори воситаларининг организмда тарқалишини ўрганишда қуйидаги формуладан фойдаланилади.

$$V_d = \frac{D}{C_o}$$

$V_d$  – тарқалиш хажми. Бу шартли белги бўлиб, дорини организмда тарқалишини кўрсатади.

$D$  – дорининг дозаси

$C_0$  – дорини концентрацияси

Бу формула бўйича ишлатилган дорини организмда қанчалик тақсимланиши тўғрисида маълумот олинади.

Масалан, агар дорини тарқалиш хажми ( $V_d$ ) тана вазнининг 5% (0,05 л/кг) дан кам бўлса, унда дорининг тарқалиши фақат қоннинг ўзида бўлади. Агар  $V_d$  тана вазнини 5% дан 100% гача бўлса, дорининг тарқалиши аъзолар ва тўқималар бўйича бўлади. Агар  $V_d$  – 100% дан ортиқ бўлса унда дорини организмда еғилиб қолишини (кумуляция) кўрсатади.

Тарқалиш хажми кичик бўлган (0,2 л/кг вазнга нисбатан кам) дори препаратларини ишлатишда ихтиёткорлик талаб қилинади. Чунки уларнинг дозасини оширилиши салбий ҳолатларга олиб келиши мумкин.

Бундай дори препаратларига диуретиклардан гипотиазид, фурасемид, яллиғланишга қарши дорилардан ибупрофен, напраксен, аспирин ва бошқаларни (диклосацин, клобфибрат ва бошқалар) келтириш мумкин.

Уларни кўпчилигининг хужайралар ичига кириши қийинроқ бўлгани учун хужайралар аро суюқликда жойлашади ва гистогемологик тўсиқлардан ўта олмайди. Бошқача айтилганда, дориларнинг тарқалиш хажмининг кўрсаткичи, уларнинг организмга юбориш йўлини танлашда, дозасини ва фармакологик эффектини таъминлашда ёрдам беради.

Юқорида қайд этилганидек, организмда шундай органлар, тўқималар борки, улар физиологик фаолияти жихатдан ахамиятга

сазovor ва улар турли кимёвий моддалар таъсиридан гистогемотик тўсиқлар (барьерлар) ёрдамида химоя қилинади. Бундай тўсиқлар қаторига гематоэнцефалик (марказий нерв системасининг химоя баръери), гематоофтальмологик (кўз ичи тўқима хужайраларини химоя баръери), гематотестикуляр (мояк тўқима баръери), гематофолликуляр (фолликуляр химоя баръери) ва йўлдош (эмбрионнинг химоя баръери) тўсиқларни келтириш мумкин. Ушбу тўсиқлар қонтомир деворининг тузилиши билан боғлиқ бўлгани учун қонтомир тўсиқлари деб ҳам юритилади. Афсуски буларни ичидан кўпроқ ўрганилгани фақат гематоэнцефалик барьер (ГЭБ) ва йўлдош (плацента) баръери хисобланади. Чунончи ГЭБ бош миянинг қон билан таъминловчи капиллярларининг девори тўқима хужайралар (эндоцелюляр) орасида ковак бўлмади. Бундан ташқари эндотелийларни ташқи томондан қўшимча липидлардан ташкил топган глиал элементлари (астроглия) жойлашаган бўлиб, улар қўшимча липидли тўсиқ ролини бажариши мумкин. Шу сабабдан ёғда эримайдиган бир қанча дори моддалари бу тўсиқдан (ГЭБ) ўта олмай марказий нерв системасига таъсир эта олмайди.

Шу билан бирга капилляр деворидаги хужайраларда бир мунча ферментлар (моноаминоксидаза – МАО, холинэстераза ва б.) борлиги аниқланган. Улар таъсирида катехоламинлар (адреналин, норадреналин, серотонин) ацетилхолин ва бошқалар парчаланadi. Шундай қилиб, ишлатилган дори моддалари марказий нерв системасига ўтиши ва таъсир кўрсатиши учун қайд этилган тўсиқлардан ўтиши керак бўлади. Одатда бу ГЭБ дан ёғда эрийдиган (липофил), махсус ўтказувчи (фаол транспорт) ёрдамда ўтадиган дори воситалари ҳамда кичик молекулярли

ноорганик ионлар ўта оладилар. Дориларни ГЭБ дан ўтиш ахамиятли кўрсаткичи уларни липид/суб тарқалиш коэффициентни хисобланади. Бу коэффициентни юқори бўлиши ишлатилган дорини ГЭБ дан тўлиқ ўта олишини кўрсатади. Масалан, метронидазол препаратининг кўрсаткич коэффициенти 1,6 га, тинидазолнинг эса – 1,4 га тенг. Бу деган сўз ушбу препаратларнинг ГЭБ дан марказий нерв системасига ўтиш хоссаси анча юқори. Бош мия юмшоқ пардасининг яллиғланиши бўлмаган одамларда метронидазолнинг қондаги концентрациясини 43% ва тинидазолнинг эса – 88% – и мия тўқимада аниқланган.

Айрим дори моддаларини ГЭБ дан ўтишига турли омиллар таъсир этиши мумкин. Масалан, мия пардасининг яллиғланишида (менингит) нормал шароитда ГЭБ да ўта олмайдиган ёки ёмон ўтадиган дори моддаларни бу тўсиқдан ўтиши ошади. Бундай ҳолат яллиғланиш жараёнини кечишига ва даврига боғлиқ. Масалан, рифампицин антибиотикнинг ГЭБ дан ўтиши яллиғланишнинг бошланғич даврида унинг қондаги концентрациясининг 26% – ини ташкил қилган бўлса, яллиғланишни ўртача кечишида – 14,3% ни, яллиғланишдан тузалиш даврида эса – 5,2% га тенг бўлган. Дориларни ГЭБ дан ўтиши мияда қон айланиши бузилишида ёмонлашади. Гўдакларда ва қарияларда дориларни бу тўсиқдан ўтиши осонлашади.

Йўлдош (плацента) баръери анча мураккаб бўлиб, у эмбрионни – хомилани турли кимёвий шу жумладан дори моддаларини таъсиридан химоя этади. Бу ерда ҳам қон томир деворида жойлашган хужайралар ёғда эрийдиган (липофил) моддаларни (дориларни) диффуз йўли билан ўтказди. Шунинг

билан бирга айрим дорилар парчаланиб метаболизмга учрайди ва таъсирини йўқотади. Бу тўсиқдан айниқса тўртламчи аммоний тузли препаратлар бутунлай ўтмайди. Айрим дориларни ўтишида уни кимёвий тузилишини тўқима мослиги роль ўйнайди.

Гематоофтальмологик бпръер туфайли кўзни говхари ва шох пардаси керакли моддалар билан доим бир хилда таъминланади. Чунки бу тўқималарда қон томирлар бўлмайди.

Шундай қилиб дори препаратининг организмда тарқалиши унинг кинетикасини бир кўрсаткичи бўлиб, даво самарасининг юзага чиқишида, самарасизлигини ва ножўя таъсирини олдини олишда маълум даражада аҳамиятга эгадир.

### **1.2.1. Дори моддаларининг оқсиллар билан боғланиши**

Организмга юборилган кўпчилик дори воситалари қонга сўрилгандан сўнг танада тарқалиши билан бирга қон (плазма) таркибидаги бир неча оқсиллар (албумин, глобулин ва б.) билан боғланади. Бундай боғланиш, биринчидан, дорининг кимёвий тузилишига боғлиқ бўлса, иккинчидан, кимёвий – физикавий хоссаларига ва оқсилга бўлган ёндошишига боғлиқдир. Бунинг натижасида дорининг фармакокинетик кўрсаткичлари тубдан ўзгаришга учраши мумкин. Шу жумладан оқсил билан боғланган дори моддаларининг организмда тарқалиши, биомембраналардан ўтиши (диффузияланиши), жигарда метаболизмга учраши ва организмдан чиқиб кетиши қийинлашади. Бундан ташқари, ушбу оқсил билан бириккан дори модданинг фармакологик фаоллиги, таъсир самараси ҳам йўқолади. Шуниси аҳамиятга сазоворки, ҳар бир дорининг оқсил

билан боғланиш даражаси, мустаҳкамлиги ва тезлиги турлича. Кўпчилик дориларнинг оқсил билан бирикиши юборилган дозасини 50% дан ошади.

Плазма оқсилларининг фаол марказларини боғланиши кўп томондан уларнинг конформациясига, дори моддаси молекуласи билан бир – бирига мослигига боғлиқ. Шунга қараб ўзаро боғланиш мустаҳкам ёки бўшроқ бўлиши мумкин. Дори молекуласининг оқсиллар билан бўшроқ боғланганлари қондаги боғланмаган дори концентрацияси элиминация (метаболизм ва экскреция ҳисобига) натижасида камайса оқсилдан ажралиб эркин ҳолга ўтиб туради.

Бошқача айтганда, дорининг плазма оқсиллари билан боғланган қисми қондаги эркин ҳолдаги дори миқдори билан тенг бўлади. Бу деган сўз дориларни оқсиллар билан боғланган бўлиши депо вазифасини бажаради. Бу эса ўз навбатида дори таъсир этиш муддатини узайтириши мумкин. Дорининг плазма оқсиллари билан боғланган ва боғланмаган молекулаларидаги ўзаро тенглик, юборилган дорининг миқдори унинг организмдан чиқарилиш миқдorigа эквивалент (баробар) бўлгандагина юзага чиқади.

Дори моддаси қон билан бирга айниқса қон таъминоти яхши бўлган ички органлардан (ўпка, буйрак, жигар, юрак, бош мия) ўтишида тўқима хужайра оқсиллари билан ҳам бирикиши (боғланиши) мумкин. Бундай ҳолларда дорини диссоцияси қондаги албумин комплексига тенг бўлмаслиги мумкин. Шунинг учун дорининг бу тўқима аъзоларида йиғилиб қолиши ёки аксинча бўлиши мумкин.

### **Айрим дори моддаларининг плазма оқсиллари билан**

## боғланиш даражаси

2 – жадвал

Препаратлар	боғланиши (%)
Диазепам, ибупрофен, фенибутазон	98 – 100
Фурасемид, варфарин, сульфадиметоксин, индометацин, талбутамид	95 – 98
Пропранолол, хинидин, оксациллин, хлорпропомид, амитриптилин, галоперидол	85 – 95
Тиопентал, эритромицин, гентамицин, феноксиметилпенициллин, линкомицин	70 – 85
Фенобарбитал, пентобарбитал, тетрациклин, бензилпенициллин, сульфадиазин, хлоротиазид, лидокаин, сульфаметансазол	50 – 70

Дори моддаларининг плазма оқсиллари билан боғланиш даражаси уларнинг организмда тарқалишини ўзгартиргани сабабли даво эффеќтини юзага чиқиш тезлигига ҳам ўзгаришга учраш мумкин. Масалан, оқсил билан боғланиш даражаси кам бўлган (50% дан кичик) дори моддаларини организмда тарқалиши тезроқ бўлгани сабабли, уларнинг даво таъсири ҳам тез бошланади. Лекин уларнинг элиминацияси (чиқиб кетиши ва метаболизм хисобига) кучайгани учун таъсир этиш муддати узоқ чўзилмайди. Аксинча, оқсил билан бирикиш даражаси юқори (90% дан ортиқ) бўлган дори моддаларининг фармакологик таъсири

юзага чиқиши учун зарур бўлган тўқимадаги миқдори секин – аста йиғилгани сабабли терапевтик эффеќти ҳам секинлик билан намоён бўлади. Уларнинг организмдан чиқиб кетиши ҳам секинлашади, таъсир этиш муддати эса узайиши мумкин.

Тиббиёт амалиётида беморга шошилиш ёрдам кўрсатиш зарурияти бўлган ҳолатларда дорилар даво таъсирини тез намоён бўлишини таъминлаш учун дориларнинг бундай фармакокинетик хусусиятлари инобатга олиниши талаб қилинади.

Плазма оқсиллари билан боғланиш даражаси юқори бўлган дори препаратлар қаторига диуретиклар (фуросемид), дигиталис препаратлари (дигитоксин), нейролептиклар (аминазин), уч циклик антидепрессантлар (имизин, амитриптилин), верапамил, лидокаинни ва бошқаларни келтириш мумкин.

Қонга ўтган дори моддалари ҳар хил турдаги оқсиллар (қондаги, тўқимадаги) билан бирикма ҳосил қилади. Бундан ташқари, дори молекулалари бир вақтда бир неча оқсил турлари билан ҳам бирикиши мумкин.

Оқсиллар дорилар билан боғланиш даражаси юқоридан пасайиб боруви хусусиятига қараб қуйидагича бўлади: альбуминлар, глобулинлар, липопротеинлар,  $\alpha$  – 1 – гликопротеинлар, хаттоки қон шакли элементлардан эритроцитлар.

Дори моддаси бир неча оқсил тури билан боғланган бўлса, унинг умумий боғланиш миқдори ҳисобга олинади. Масалан, тетрациклин антибиотикини албуминлар билан боғланиши 14% ни, турли липопротеинлар билан – 38% ни, бошқа оқсил турлари билан – 8% ташкил этса, унинг оқсиллар билан умумий боғланиши 60% ҳисобланади.

## Айрим дори препаратларининг оқсиллар тури ва эритроцитлар билан боғланиши

3 – жадвал

Оқсил турлари	дори препаратлари
Албуминлар	кучсиз кислоталик препаратлар: сульфаниламидлар, салицилатлар, барбитуратлар ва б.
$\gamma$ – глобулинлар	Морфин, кодеин, тубакурарин ва б.
Липопротеинлар	кучсиз ишқорий препаратлар: тетрациклинлар, кофеин, аминазин, хинидин ва б.
$\alpha$ – 1 гликопротеинлар	кучсиз ишқорий препаратлар: лидокаин, курантил, кофеин ва б.
эритроцитлар	Хинидин, пентазацин ва б.

Келтирилган 3 – жадвалдан кўриниб турибдики, дориларни плазма оқсиллари билан бирикишида уларнинг кимёвий – физикавий хоссалари ахамиятли. Чунончи, кучсиз кислоталик хусусиятли дорилар кучсиз ишқорий оқсиллар билан, кучсиз ишқорий хусусиятга эга препаратлар эса кучсиз кислоталик оқсиллар билан ёндашади.  $\gamma$  – глобулинлар ва эритроцитлар билан эса боғланадиган дори моддалари камчиликни ташкил этади.

Айрим кимёвий моддалар (кимёвий элементлар, бирикмалар) шу жумладан бир хил дори препаратлари ҳам баъзи тўқималарда, аъзолар томонидан боғланиб олинади. Масалан, йод элементи қалқонсимон безда, тетрациклин препарати суяк тўқимасида, дигиталис препаратлар миокарда, симоб препаратлари буйракда боғланиш хусусиятига эга. Бундай

холатнинг бўлиши физиологик, фармакологик ва токсикологик томондан ахамиятлидир. Бу деган сўз, келтирилган мисолларда, йод қалқонсимон без фаолияти (гормонни хосил бўлиши) учун зарур бўлса, дигиталис препаратларининг боғланиши, уларнинг танлаб фармакологик таъсирини таъминласа, шу билан бирга кумуляцияни келиб чиқишига сабабчи бўлиши мумкин. Симоб сақлаган препаратларни буйракда йиғилиши эса орган фаолиятини ва морфологик тузилишини издан чиқариши мумкин.

Дори препаратларининг оқсиллар билан бирикиш даражасига турли патологик холатлар ўз таъсирини кўрсатиши мумкин. Бундай таъсир айниқса оқсил билан боғланиш даражаси катта (90% дан юқори) бўлган дори воситаларига тегишли бўлиши клиник ахамиятга эга. Чунки, патологик ўзгариш натижасида дорини оқсиллар билан боғланиши камайса, унда эркин холдаги шу дори молекуласининг қондаги концентрацияси ортиб ножўя таъсирларни юзага чиқариши ҳақиқатдан узоқ эмас. Бундай патологик холатларга айниқса жигар, буйракнинг сурункали касалликлари кириб, улар плазмадаги оқсилларнинг (албумин, глобулин) сифат ўзгаришига олиб келади. Бунинг натижасида уларнинг дорилар билан боғланиши камаяди. Бу эса ўз навбатида дорининг эркин боғланмаган дори моддаси молекулаларининг қондаги концентрациясини кўпайиши, таъсир кучининг ортишига олиб келиши мумкин.

Айрим сурункали касалликларда (миокард инфаркти, ревматоид полиартрит, Крон касаллиги, ярали колит, операциядан кейинги холат ва б.) кислоталик хоссали  $\alpha$  – 1 – гликопротеинларнинг қондаги миқдорини ошгани сабабли оқсилларнинг дори моддалари билан бирикиши кўпаяди. Бунинг

натижасида қонда дори молекулаларининг (курантил) концентрацияси камаяди, фармакологик, терапевтик таъсири сусаяди. Шундай ҳолат жисмоний стресс (травма, жароҳатланиш) ва сурункали яллиғланиш касалликларида ҳам кузатилиши мумкин.

Тананинг катта сатхи куйишида, ёмон сифтли шишларда, юрак фаолиятининг сурункали етишмовчилигида, жигар ва буйрак касалликларида ҳамда ёш болаларда (3 ёшгача), қарияларда ва хомиладорлик даврида қондаги албуминларни 10 – 20% гача камайиши кузатилади. Бунинг натижасида дори моддаларининг оқсил (албумин) билан бирикиши камаяди, унинг қондаги концентрацияси ошиши хисобига таъсири кучайиши мумкин.

Айрим ҳолларда дориларни қон оқсиллари билан бирикишига овқат таркибидаги маҳсулотлар, моддалар ҳам таъсир этиши мумкин. Масалан, 50 г ёғ қабул қилгандан сўнг 4 соат ўтгач қондаги албуминнинг сульфаниламид препаратларини бириктириши 5 – 7 соат давомида ошиши аниқланган.

Дори моддаларини оқсиллар билан боғланиши ихтисосланган жараён бўлмагани учун у рақобатга учраши мумкин. Бу рақобат дори моддаларини оқсилларнинг боғланиш жойи учун бўлади. Қон оқсиллари билан боғланиши юқори даражада бўлган дори моддалари енгил бириккан дори молекулаларини оқсилдан ажратиб, уни ўрнини эгаллайди. Масалан, бу рақобат натижасида бўш боғланган дорининг боғланиш даражаси 96% дан 94% га камайса, унинг эркин ҳолидаги қондаги молекуласини 1,5 марта оширади. Бу эса ўз навбатида дорининг фармакологик таъсирини, самарасини кучайтиради. Агар бундай ҳолат терапевтик кенглиги кичик бўлган

дори воситалари билан содир бўлганда кутилмаган оғир ҳолатларни кузатиш мумкин. Масалан, юрак гликозидларидан дигитоксин препаратининг оқсиллар билан боғланиши юқори даражада (95 – 97%), билвосита таъсир этувчи антикоагулянтларнинг (неодикумарин, синкумар ва б.) ёки антисклеротик таъсирли препаратнинг (клубфибрат) оқсиллар билан боғланиши 90 – 95% ва оқсилларга ёндошиши кўпроқ бўлгани учун улар дигитоксинга рақобат кўрсатиб, унинг бир қисмини оқсидан ажратиши мумкин. Бунинг натижасида, терапевтик кенглиги кичик бўлган дигитоксиннинг эркин ҳолдаги молекулаларининг қондаги концентрацияси ошиб, ҳар турли ножўя ҳолатларни (интоксикация) келтириб чиқариши мумкин. Бунда юрак фаолиятини издан чиқиши кузатилади.

**Қондаги эркин ҳолда бўлган айрим препаратларнинг миқдорини турли касалликларда ўзгариши.**

4 – жадвал

Дори препаратлари	Эркин ҳолдаги дори молекулаларининг қондаги миқдори (%)	
	нормада	Патологияда
Диазепам	2	6 (жигар касалликлари)
Фурасемид	2	6 (нефросиндром)
Клубфибрат	4	11 (нефросиндром)
Дифенин	9	19 (буйрак касалликлари)
Диазоксид	10	13 (буйрак касалликлари)
Хинидин	14	42 (жигар касалликларида)

Тиопентал	16	28 (буйрак касалликларида)
Триамтерен	19	40 (буйрак касалликларида)
Теофиллин	35	71 (жигар касалликларида)
Сульфаметиозид	38	62 (буйрак касалликларида)

Шундай қилиб, беморларга фармакотерапевтик ёрдам кўрсатишда фармакокинетика кўрсаткичи бўлган дориларнинг организмда тарқалиши ва оқсиллар билан боғланишини ахамияти, юқорида қайд этилганидек, унга таъсир этадиган омиллар ва б. назарга олинishi керак.

Кутилмаган ҳолатларнинг олдини олиш тадбирлари кўрилиши зарур ҳисобланади.

### **1.3. Дори моддаларининг биотрансформацияси**

Дори препарати организмга қайси йўл билан юборилган бўлмасин (бевосита қонга юборилиш йўлидан ташқари), у тўқима орқали сўрилиб қонга ўтади ва бутун тана бўйича тарқалишида турли ўзгаришларга учраши мумкин (айрим дори моддаларидан ташқари). Шу жумладан қуйидаги ҳолатларни кузатиш мумкин: 1) махсус ферментлар таъсирида биотрансформацияга учраши; 2) ферментлар иштирокисиз ўзгариши; 3) ўзгаришга учрамаслиги.

Дори моддаларга тегишли бундай ҳолатлардан фармакотерапияда катта амалий аҳамиятга сазовори уларнинг биотрансформацияси ҳисобланади.

Дори моддаларининг биотрансформацияси ёки метаболизми деб физи –ко – кимёвий ва биокимёвий реакцияга учраши натижасида уларнинг кимёвий тuzилишини ўзгариши ҳисобига оддийроқ шаклга – ионланган, қутбланган (бу деган сўз сувда эрийдиган) ҳолатга ўтиб, организмдан осонлик билан чиқиб кетишига айтилади.

Организмда бундай биотрансформация жараёнини бўлиши фақат дори моддаларига тегишли бўлмасдан балки бошқа турли кимёвий моддаларга (ксенобиотикларга) ҳам таалуклидир. Чунки дори моддалари ҳам организм учун ёд модда – ксенобиотик ҳисобланади. Бошқача айтганда, организмга киритилган ксенобиотик қандай кимёвий тuzилишга эга бўлмасин, у тегишли ферментлар ва бошқа моддалар таъсирида ўзгаришга учраши натижасида организмдан осон чиқиб кетадиган шаклга ўтказилади. Бундай ҳолат кўпчилик ксенобиотикларга, шу жумладан дори моддаларга ҳам тегишлидир.

Организмга киритилган дори препаратларининг биотрансформацияси турли аъзо тўқимларда, қон томирда, буйракда, йўлдошда, ўпкада, ичакда содир бўлади.

Лекин дориларнинг биотрансформацияси асосан жигарда амалга оширилади. Жигарнинг антитоксик фаолияти организмни турли кимёвий таъсирлардан химоя қилишга қаратилган деб тушинилади.

Дори моддаларининг жигарда биотрансформацияга (метаболизмга) учраши анча мураккаб ва кетма – кет содир

бўладиган жараёнлардан иборат. Бу жараёнларда жигардаги махсус фермент системаси қатнашади.

Дори моддаларининг биотрансформацияси асосан икки – носинтетик ва синтетик турда амалга оширилади. Биотрансформациянинг бундай турлари натижасида ҳосил бўлган моддаларни метаболитлар дейилади. Улар кўп ҳолларда дорини ёғда эрийдиган хоссаси (липофил) камайиб ёки йўқолиб, сувда эрийдиган ҳолатга ўтади ва организмдан буйрак ва бошқа йўллар орқали чиқиб кетади.

Дори моддаларининг носинтетик метаболизмга учрашида оксидланиш, гидролиз ва қайтарилиш реакциялари натижасида рўй беради. Шунинг учун носинтетик биотрансформация турини метаболик трансформация деб ҳам юритилади. Бу реакцияларни амалга оширишда жойлашишига қараб икки фермент системаси – микросомал ва микросамил бўлган энзимлар қатнашади. Булардан микросомал ферментлар реакцияси асосий ҳисобланиб, кўпчилик дори моддалари учун тегишлидир. Бунда жигар хужайраларининг (гепатоцит) эндоплазматик ретикулуми ферментлари қатнашади. Уларни микросомал ферментлар дейилишига сабаб эндоплазматик ретикулум гепатоцитларда жойлашган мембраналардан (пардалардан) – микросомалардан иборат. Микросомалар гепатоцитларни голлогенизация ва фракционланиши натижасида ҳосил бўлган майда пуфакчалардан иборат. Жигар хужайраларининг цитоплазмаси юқори даражада шакланган ички мембрана – эндоплазматик тўр сақлайди. Мазкур мембраналар бошқа маълум бўлган мембраналарнинг морфологик ва функционал хусусиятини сақлайди.

Дори моддаларининг тузилишда фаол бўлган гуруҳларни микросомал ферментлар таъсирида оксидланиш, қайтарилиш ёки гидролизга учраш реакциясида монооксигеназ системанинг асосий компоненти (қисми) бўлган цитохром – 450 ва никотин – амидаденин – динуклеотид (НАДФ Н) қатнашади. Монооксигеназ система – бу тирик организмдаги кўп сонли ва турлича ферментлар гуруҳи шундай деб юритилади.

Микросомал фермент цитохром – 450 системасини бундай номланиши унинг ўзига хос бўлган хусусиятларидан келиб чиққан. Цитохромлар гемпротеин бўлиб, қайтарилган шаклда углероднинг моноксидини боғлаб олиб, 450 нм узун тўлқинли нурни ўзига ютиб оладиган комплекс ҳосил қилади. Цитохромлар геми гемоглобулиннинг гемига яқин туради. Қайтарилиш шаклдаги цитохромларнинг нурни ютиб олиш спектри ва оксидланиш – қайтарилиш реакциясини таъминлаш патенциали (имконияти) турлича бўлгани учун цитохромлар бир неча турларда бўлади. Булар изоферментлар бўлиб, бир – биридан гем гуруҳидан ташқари оқсил компонентлари бўйича фарқланади. Лекин буларнинг ҳамма тури (қайтарилган шаклда) ўзига хос бўлган нурни ютиб олиш спектрли хусусиятга эга. Мазкур цитохромлар жигар хужайраларининг эндоплазматик система мембраналарида, буйрак усти без пўстлоқ қисмининг хужайралар метохондрияларида, турли бактерияларни плазматик мембраналарида, буйракда жойлашган. Улар турли физиологик жараёнларда (ўт кислота ва стероид гормонлар синтези ва б.) қатнашади.

Турли моддаларни, шу жумладан дори моддаларни ҳам, гидролизга учрашида кислороднинг бир атоми цитохром – 450 гемидаги темирнинг фаол атомга ўтиши билан тушунтирилади.

Дорилар биотрансформациясининг иккинчи – синтетик турида уларнинг молекулалари организмдаги эндоген моддалар (глюкурон кислота, сульфат кислота, глицин, ацетат ва б.) билан боғланиб сувда эрийдиган метаболитлар – конъюгатлар ҳосил қилади. Кўп ҳолларда биотрансформациянинг иккинчи тури биринчи носинтетик турининг давоми бўлади. Масалан, дори моддаси оксидланиш, гидролизга учраши ёки қайтарилиш реакцияси натижасида фаол радикал ҳосил бўлса, унга эндоген моддалар молекулалари бирикиб, конюгатга ўтади. Натижада конюгат сувда эрийдиган бўлгани сабабли организмдан асосан буйрак орқали чиқиб кетади.

Дори моддаларининг бундай биотрансформациясида уларнинг сувда эрувчанлик ҳолатига ўтишидан ташқари фармакологик таъсири (фаоллиги) ҳам ўзгаришга (пасаяди, кучаяди ёки йўқолади) учрайди. Шунинг билан бирга айрим дори препаратларининг фармакологик фаоллиги уларнинг метаболитларига ҳам боғлиқ. Бошқача айтганда, бундай дориларнинг ўзи нофаол бўлиб, метаболитлари фаол бўлгани учун препаратнинг терапевтик эффеқтини таъминлайди. Масалан, ангиотензиннинг фаол ҳолга ўтказадиган фермент ингибиторларидан (фермент фаоллигини камайтирувчилар) эналаприл препарати жигарда гидролизга учраб, натижада эналаприлат метаболити ҳосил бўлади. Бу метаболит фаол бўлгани учун препаратнинг гипотензив эффеқтини таъминлайди. Шунингдек метилдофа препаратининг терапевтик самараси

унинг метаболити норадреналинга боғлиқ. Бундан ташқари айрим препаратларнинг метаболитлари фаоллиги бўйича препаратдан қолишмайди. Натижада асосий фармакологик таъсир анча кучаяди. Масалан, новокаинамид препаратининг метаболити N – ацетил новокаинамид аритмияга қарши таъсири бўйича препарат фаоллигидан қолишмайди. Айрим дори моддаларнинг метаболитлари фақат фаоллиги бўйича эмас балки бошқа фармакологик хоссалари бўйича препаратдан фарқланади. Масалан, аритмияга қарши кенг миқёсда ишлатиладиган аллапинин препаратининг асосий метаболити – N – дезацетиллапаконитин (N – ДАЛ) фаоллиги бўйича препаратдан қолишмайди. Шунинг билан бирга у кам захарли, терапевтик доираси кенг, аритмияга қарши таъсири тез юзага чиқади. Лекин таъсир этиш муддати аллапининга нисбатан анча қисқа. Бундай фаол метаболитларнинг хосил бўлиши амалий ахамиятга эга. Чунки, беморларни даволашда дорилар самарасини ошиши ахамиятга сазовордир. Метаболизм натижасида фаол метаболитларнинг хосил бўлиши қуйидаги дори препаратларига ҳам хосдир: верапамил (метаболити – норверапамил), пропранолол (метаболити – 4 – гидроксипропранолол). Булар қаторига прозазин, изосорбид динитрат, диазепам, спиринолактон, дигитоксин ва бошқалар киради. Шунинг билан бирга айрим дори моддаларини биотрансформацияга учраши натижасида организм учун захарли таъсирга эга бўлган метаболитлар хосил бўлади. Масалан: аритмияга қарши таъсирли лидокаин препаратининг метаболити моноэтиленглицин захарли таъсирга эга. Амидопириннинг метаболити диметилнитрозамин ҳам шундай таъсир этади. Метил спиртининг

метаболизмга учраши оқибатида организм (эшитиш нерви, кўриш нерви) учун захарли бўлган фармалдегид ва чумоли кислота хосил бўлади.

Айрим дори моддалари эса биотрансформацияга учрамай ўз кимёвий тузилишини ва фармакологик таъсирини сақлаган ҳолда организмдан асосан буйрак орқали чиқиб кетади. Буларга антибиотиклар пенициллин ва цефалоспорин гуруҳларини, нитрофуран унумларидан фурадонин, фурагин, оксихинолин унумларидан нитроксалин (5 – НОК), сульфаниламидлардан уросулфан ва б. препаратларни келтириш мумкин. Антибактериал таъсирли бу препаратлар кўпроқ урология ва венерология амалиётида сийдик йўллариининг йирингли яллиғланиш касалликларида (пиэлонефрит, уретрит, цистит, простатит, гонорея ва б.) ҳам операциядан кейин бўладиган асоратларни олдини олиш мақсадида кенг ишлатилади. Бундай дори воситалари уроантисептиклар деб аталади. Шунинг билан бирга бир неча препаратлар мавжудки улар (эмбихин) метаболизмга учрамаса ҳам РН муҳитни ўзгариши препарат фаоллигини пасайтиради.

Дори моддаларининг биотрансформация жараёнида оксидланиши микросомал ферментлар бўлган оксидаза ва редуктаза энзимлари иштирокида бажарилади. Гидролиз ва қайтарилиш реакцияларида эса микросомил ферментлардан ташқари бошқа энзимлар қатнашиши мумкин.

Дори моддаларининг номикросомал биотрансформацияси организмнинг турли орган ва системаларда бажарилади. Шу жумладан жигарнинг ўзида (гепатоцитларнинг цитозоли ва митохондриясида жойлашган ферментлари қатнашади), қон

плазмасида, қон томирларда, йўлдошда, ошқозон – ичакда, ўпкада, терида ва бошқа тўқима ва органларда бўлиши мумкин. Масалан, ацетилхолин қон плазмасидаги холинэстераза ферменти таъсирида метаболизмга учрайди. Ичакдаги микрофлора ишлаб чиқарган ферментлар таъсирида метотрексат, леводопа, допамин препаратлари метаболизмга учрайди. Дориларни бундай номикросомал биотрансформацияга учраши хаттоки терида ҳам содир бўлиши мумкин. Дориларни фаолсизланиши сиртга қўлланилган препаратларда (суртма, эмулсия ва б.) кузатилади. Дориларнинг метаболизмга учраши тери тўқимасида бўлган бир қатор ферментлар (монооксигеназ, редуктаз ва дегидрогеназ) томонидан амалга оширилади. Дори моддаларининг жигардан ташқарида бундай биотрансформацияга учраши жигарни ўзидаги метаболизмдан механизми бўйича катта фарқ қилмайди. Бу йўсинда камчилик препаратлар метаболизмга учрайди. Кўпчилик дори моддалари эса биотрансформацияни асосий тури бўлган жигар микросомал ферментлари томонидан амалга оширилади.

### **Цитохром 450 иштирокида дориларнинг оксидланиши**

5 – жадвал

<b>Оксидланиш реакцияда қатнашадиган цитохром тури</b>	<b>Дори препаратлари</b>
Ароматик гидроксилланиши	Фенобутазон, фенитоин, пропранолол
Алифатик гидроксилланиши	хлорпроромид, ибупрофен, фенилбутазон, пентобарбитал,

	мепробомат
Эпоксидация	Алдрин
N – деалкилланиб оксидланиши	Морфин, кофеин, теофиллин, аминопирин
N – оксидланиши иккиламчи аминлар учламчи аминлар	Парацетомол, метаквалон
S – оксидланиш	Тиоридазин, хлорпромазин, циметидин
оксидланиб дезаминланиши	Амфетамин, диазепам
оксидланиб дисулфирланиши	Тиопентал

Дори моддаларининг биринчи бор жигардан ўтиши жараёнида биотрансформацияга учраши, уларнинг “илк бор ўтиш эффеќти” (ёки пресистем метаболизми) деб аталади. Бу жараён метаболизмга учрамайдиган дори моддаларга ҳамда оғиз ва тўғри ичак шиллиқ пардалари орќали қонга ўтган дори препаратларига тегишли бўлмасдан асосан ошқозон ва ингичка ичакдан сўрилган дори препаратларига таалуќлидир. Чунки булар ичакдан сўрилгандан сўнг v. Portae орќали жигардан ўтишида қисман биотрансформацияга учраб фаоллиги камайиши ёки бошќача ўзгаришга учраши мумкин. Бу эса дори моддаларини биологик самарадорлигининг (биодосупность) кўрсаткич даражаси таркибига киради. Бу деган сўз, дорилар жигардан биринчи бор ўтишида қанча кўп метаболизмга учраса унинг биосамарадорлиги шунча кичик бўлади. Шунинг учун фармакотерапияда бу кўрсаткичга қараб, дорининг қандай дозада берилиши аниқланади. Айниқса, препаратнинг даво

таъсири унинг метаболити хисобига бўладиган ҳолатларда дорининг биосамарадорлигининг (биодоступность) кўрсаткичи катта аҳамиятга эга.

Дориларнинг ичакдан қонга ўтиб, жигарга биринчи галда бориши (“пресистем метаболанизм”) ва метаболанизмга учраш тезлиги турли омилларга, шу жумладан жигардаги қон айланишига боғлиқ. Қуйидаги дори препаратларининг жигардан илк бор ўтиш тезлиги юқори даражада бўлади: калций антагонистлари (нифедипин, верапамил), АПФ ингибиторлари (эналаприл, –), липофил бета – адреноблокаторлар, нитратлар ва б.

Дори моддалари метаболизмининг даражасига қараб икки юқори ёки паст даражали гуруҳга бўлинади. Юқори даражада метаболанизмга учраши асосан жигарни қон билан таъминланишига боғлиқ бўлиб, бир қатор препаратларга хосдир. Масалан, аритмия касаллигида кўп ишлатиладиган лидокаиннинг жигар ферментлари томонидан метаболанизмга учраши, унинг қон билан жигарга келиш тезлигига ёки жигардан ўтаётган қон ҳажмига боғлиқ. Шу сабабдан жигарда қон айланишини издан чиқишида (юрак фаолиятини етишмаслиги ва б.) лидокаиннинг жигар клиренси камаяди. Нейролептик гуруҳига кирувчи фенотиазин унум препаратлари (аминазин ва б.) нинг метаболизми эса асосан жигар ферментларининг ҳолатига боғлиқ. Шу сабабдан гепатоцитларнинг касалликларида (гепатит ва б.) фенотиазиннинг метаболизми шу билан бирга клиренси камаяди ва уларнинг қондаги концентрацияси ошади. Бундай паст клиренсли (метаболанизмга учраши хисобига) препаратларни қон оқсиллари билан боғланиш даражасига қараб юқори (дифенин,

хинидин) ёки суст (теофиллин, левомецетин, парацетамол) бўлиши мумкин. Паст жигар клиренси ва оқсил билан юқори даражада боғланган препаратларнинг метаболизми уларнинг оқсиллар билан боғланиш тезлигига боғлиқ бўлиб, жиярдаги қон айланиши ахамиятсиздир.

**Метаболизм натижасида элиминацияга учрайдиган  
дори препаратлар характеристикаси**

6 – жадвал

<b>Дори препаратлари</b>	<b>Гепатоцитлар эксекреция индекси</b>	<b>оқсиллар билан боғланиши (%)</b>
юқори даражаси жигар клиренси		
Лидокаин	0,7	45 – 80
Морфин	0,5 – 0,75	35
Пентазоцин	0,8	95
Пропранолол	0,64	93
паст жигар клиренси ва оқсил билан юқори даражада боғланиши		
Аминазин	0,22	98
Диазепам	0,03	98
Дигитоксин	0,005	97
Дифенин	0,3	90
Хинидин	0,27	82
паст жигар клиренси ва оқсил билан юқори эмас		
Левомецетин	0,28	60
Парацетамол	0,4	35
Теофиллин	0,09	59
Тиопентал	0,28	68

Юқорида қайд этилган жигардаги биотрансформация жараёнини кечишига турли омиллар ва ҳолатлар ўз таъсирини кўрсатиши мумкин. Маълумки дори моддаларини метаболизмга учраши одамнинг ирқига, ёшига, жинсига, овқатланиш турига, асаб системасига, дори моддаларини бирга қўшиб ишлатилишига ва бошқаларга боғлиқ. Ҳар бир шахсда биотрансформациянинг тезлиги генетик олдиндан белгиланган. Бунга мисол тариқасида алкогольга алкогольдегидрогеназа ферменти таъсири шахснинг генотипига қараб турлича бўлишини келтириш мумкин. Бундан ташқари сил касаллигида ишлатиладиган фтивозид препаратининг ацетилланиши натижасида таъсирини йўқолиш тезлиги генотик белгиланган.

Шундай беморлар борки уларда фтивозидни биотрансформация бўлиши секин кечади ва дорининг қондаги концентрациясини камайиши секин – аста давом этади. Бошқа беморларда эса дори метаболизми тез бўлгани учун унинг қондаги концентрацияси тез камаяди. Бу деган сўз, бундай ҳолат инобатга олинмаганда дорини самараси юқори бўлмаслиги мумкин.

Биотрансформация жараёнига таъсир этадиган омиллар орасида бир қатор дори моддаларининг таъсири алоҳида ўрин тутди. Чунки улар беморларга даво кўрсатишда катта аҳамиятга эгадир.

Шундай дори моддалари борки уларнинг таъсири натижасида метаболизмни таъминлайдиган микросомал ферментларнинг фаоллиги 2 – 4 марта ошади. Натижада ксенобиотикларни, шу жумладан дори моддаларининг ҳам биотрансформацияси тезлашади. Бундай дори моддаларини

индукторлар деб юритилади. Улар турли кимёвий тузилишга ва хар хил фармакологик гуруҳларга тегишли бўлиб, сони 200 дан ортади. Буларга мисол қилиб қуйидаги индукторлик хоссалик препаратларни келтириш мумкин: фенобарбитал, гексебарбитал, этанол, кофеин, бутадиион, нейролептиклар, димедрол, кордиамин ва бошқалар. Индукторлар таъсирида жигарнинг микросомал фермент оқсилларнинг синтези кучаяди. Жигар ферментларининг фаоллигининг бундай ошишида микросомал глюкуронилтрансфераза ферменти қатнашади. РНК ва микросомал оқсилларнинг синтези ортади. Айтиб ўтиш керакки, индуктор таъсирида дори моддаларининг жигардаги метаболизмини кучайишидан ташқари уларнинг ўт таркибида чиқиб кетиши хам тезлашади. Бундан ташқари, индуктор препарати таъсирида қўшиб берилаётган ёки олдиндан берилаётган дори моддасининг метаболизмини кучайиши билан бирга, индуктор дори воситасининг метаболизми хам тезлашади. Метаболизмни тезлашиши вақтинчалик бўлиб, индукторни бериш тўхтатилгандан сўнг микросомал ферментларнинг фаоллиги пасайиб ўз холига қайтади.

Юқорида қайд этилганидек, индуктор таъсирли дори воситалари қўшиб берилаётган дори препаратларини фармакологик эффеқтини пасайтириши ёки бутунлай бартараф этиши мумкин. Кўпинча индукторлар таъсирида қўшилган дориларни қондаги концентрацияси камаяди, ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) қисқаради ва унинг самараси хам камаяди. Бундай холатларни олдини олишда ёки бартараф этишда фармакокинетик кўрсаткичларга асосланган холда тегишли тадбирлар кўрилади (берилаётган дорини дозасини ошириш, қайта берилишини кўпайтириш ва б.).

Микросомал ферментларга таъсир этувчи индукторлардан ташқари шундай препаратлар борки, улар аксинча. Цитохром – 450 ферментлар фаоллигини пасайтиради ёки уларни бутунлай ишдан чиқаради, парчалайди, дорилар метаболизмини секинлаштиради ёки кескин сусайтиради. Бундай таъсирли дори препаратларини *ингибиторлар* дейилади. Ингибиторли таъсирга эга препаратларни сони индукторларга қараганда камчиликни ташкил қилади. Уларга бир қатор қуйидаги дори воситалари киради: маҳаллий анестетиклар, аритмияга қарши дорилар (анаприлин, вискен, эралдин), индометацин, циметидин ва б. (7 – жадвал)

### **Микросомал ферментларга таъсир этувчи айрим дори препаратлари**

7 – жадвал

<b>Индукторлар</b>	<b>Ингибиторлар</b>
Барбитуратлар	Циметидин
Диазепам	Индометацин
Кофеин	Аллопуринол
Изониазид	Кортикостероидлар
Димедрол	Тетрациклин
Дифенин	Эритромицин
Рифампицин	Ципрофлаксацин
Этанол	Левомецетин
Никотин	Бутедион
Мепробомат	МАО ингибиторлари
Нейролептиклар	
Кордиамин	

Тиббиёт амалиётида ишлатилаётган ва янги яратилган дори препаратларни жигар микросомал ферментларига таъсирини ўрганиш ва бундан хабардор бўлиш беморларга самарали ва безарар даво кўрсатишда катта аҳамиятга эга. Чунки ишлатилаётган дори воситаларининг индукторлик ёки ингибиторлик хусусияти инобатга олинмаса қўшиб берилаётган дори препаратининг самараси етарли даражада ёки бутунлай бўлмаслиги ва аксинча даво эффеќти кучайиб, кутилмаган холатлар юзага чиқиши (захарланиш) мумкин.

#### **1.4. Дори моддаларнинг экскрецияси**

Дори препаратлари қандай шаклда ва қайси йўл билан организмга киритилган бўлмасин улар қонга сўрилиб турли фармакокинетик жараёнларга учраб, ўз фармакологик таъсирини намоён этгандан кейин танадан чиқиб кетади. Уларнинг чиқиб кетиш йўллари турлича бўлиб, асосий чиқариш йўли буйрак ва жигар ҳисобланади. Булардан ташқари дори моддалари ошқозон – ичак, сўт безлари, сўлак ва тер безлари орқали ҳам чиқарилади. Лекин дориларнинг асосий чиқиб кетиш йўли бу пешоб билан чиқарилиши ҳисобланади.

##### **1.4.1. Дори моддаларининг буйрак экскрецияси**

Дори моддаларнинг бу йўл билан чиқиб кетишида буйракда (нефронда) содир бўладиган қуйидаги аҳамиятга сазовор бўлган

уч физиологик жараён қатнашади: коптокчалар фильтрацияси, каналчалар фаол экскрецияси ва каналчалар реабсорбцияси.

**Дори моддаларнинг коптокчаларда фильтрацияси.** Майда қон томирлардан (капиллярлардан) ташкил топган буйрак коптокчалари (Малпигиев коптокчалари) пешоб ажралишининг (бирламчи пешоб) бошланғич қисми хисобланиб, қондаги дори моддаларининг экскрециясида катта аҳамиятга эга. Чунки уларнинг экскрецияси кўп томондан коптокча фильтрация даражасига боғлиқдир.

Коптокчаларнинг капиллярлар деворидан сув ва плазмада эриган турли моддалар (электролитлар ва бошқалар), шу жумладан диссоциацияланган ва диссоциацияланмаган дори моддалари ва уларнинг метаболитлари ҳам, филтрланади. Бу физиологик жараён буйрак коптокча қон томирлари билан унинг капсула бўшлиғи орасидаги гидростатик босимни фарқланиши хисобига пассив диффузия рўй бериши билан тушунтирилади. Филтратга (бирламчи пешоб) ўтган дори моддасининг концентрацияси кўпинча унинг қондаги концентрациясига яқин бўлади. Чунки бу жараён дори концентрация градиенти хисобига ҳам бўлиши мумкин.

Коптокчалар қон томирлар деворидан молекуляр массаси 50000 дан ортиқ бўлган моддалар ўта олмайдилар. Кўпчилик дори моддаларнинг ва уларнинг метаболитларининг ҳам молекуляр массаси кичик (10000 атрофида) бўлгани сабабли улар енгил ўтиб, бирламчи пешоб таркибида бўладилар. Шунини қайд этиш лозимки, плазма таркибидаги оқсиллар билан боғланган дори моддалари қон томир деворидан ўтаолмайди. Чунки уларнинг молекуляр массаси анча юқори (65000 – 70000) даражада бўлади.

Буйрак коптокчалари орқали бир кеча – кундузда ўрта ҳисобга 180 литргача бирламчи пешоб (фильтрат) ажралади.

Бирламчи пешобнинг ажралиш тезлиги ва ҳажми коптокчалар фаолиятининг ҳолатига ва бошқа омилларга боғлиқдир. Шу жумладан, буйракдаги қон айланиши катта аҳамиятлидир. Қон таъминотининг ёмонлашиши айрим патологик ҳолатларда (караҳтлик, коллапс, юрак фаолиятининг етишмаслиги ва бошқалар) кузатилади. Натижада, коптокча фильтрацияси, шу билан бирга дори моддаларнинг ҳам ажралиши камайиши мумкин. Бу ўз навбатда дорининг қондаги концентрациясининг ошишига олиб келиб, кутилмаган ножўя ҳолатларни келтириб чиқаради. Бундай ҳолат буйрак касалликларида ҳам кузатилиши мумкин.

Буйрак элиминациясида кўпчилик дори моддаларнинг коптокчаларда фильтрацияланиши асосий ҳисоблангани сабабли буйрак фаолиятини фармакологик ва фармакокинетик текширишда унинг коптокчалар фильтрациясининг тезлигини аниқлаш асосий мезон ҳисобланади. Буйрак фаолиятининг еттишмовчилигида фильтрация тезлигининг ўзгаришига қараб, даво учун бериладиган дорининг дозаси, бериш режими белгиланади.

Коптокча фильтрация тезлигини аниқлашда қондан яхши филтрланадиган ва каналча секрациясига дучор бўлмайдиган модда бўлиши талаб қилинади. Бундай талабга плазма таркибида доим мавжуд бўлган эндоген креатинин моддаси тўлиқ жавоб бергани учун ундан кенг миқёсда фойдаланилади. Креатинин аминокислота бўлиб, тана мушакларида креатинфосфатдан ҳосил бўлади. Амалда креатинин клиренси коптокча фильтрация

тезлигига муносиб келади ва қуйидаги формула бўйича аниқланади.

$$Cl_{cr} = \frac{C_u \cdot V}{C_p} \text{ мл/мин}$$

Бу ерда:

$Cl_{cr}$  – Креатинин клиренси (мл/мин)

$C_u$  – пешобдаги креатинин миқдори (мкг/мл)

$C_p$  – қондаги креатинин миқдори (мкг/мл)

$V$  – пешоб ажралишининг тезлиги (мл/мин)

Креатинин клиренси деб вақт бирлигида (мин) креатининдан холи бўлган қоннинг хажмига (мл) айтилади.

**Дори моддаларининг реабсорбцияси.** Бирламчи пешоб таркибидаги дори моддалари буйрак каналчаларидан ўтишида уларнинг дистал қисмида қайтадан қонга сўрилади ёки реабсорбцияга учрайди. Дориларнинг реабсорбцияси асосан оддий диффузия йўли билан концентрация градиенти ҳисобига содир бўлади. Чунки каналчаларнинг дистал қисмида дориларни ёғилиб бориши натижасида уларнинг концентрацияси юқори бўлади. Ёғда эрийдиган липофил дори моддаларнинг қайтатдан сўрилиши осон кечади.

Маълумки, буйракнинг букилган каналчаларида бирламчи пешобнинг 99% – и электролитлар ҳисобига реабсорбцияга учрайди. Бу жараёнда каналчаларнинг проксимал ва дистал қисмида жойлашган махсус ферментлар суксинатдегидрогеназа, карбоангидрогеназа ва б. қатнашади. Бирламчи пешобнинг қолган 1% – и иккиламчи пешоб сифатида организмдан чиқиб кетади. Дори моддаларининг экскрецияси кўп томонидан буйракнинг функционал ҳолатига боғлиқ. Турли буйрак

касаликларида организм учун муҳим бўлган бу физиологик жараён салбий томонга ўзгариши ва дорилар самарасини пасайиши ёки бутунлай йўқолиши ва аксинча нохуш ҳолатларга олиб келиши мумкин.

Дори моддасининг реабсорбцияга кам даражада учраши унинг катта дозаси юборилганда бўладиган захарланишни камайтиради. Аксинча, дорининг реабсорбцияси кўпайса захарланиш ҳолатига сабабчи бўлиши мумкин. Бунга мисол қилиб ацетилсалицил кислота (аспирин) билан захарланишда кўриладиган тадбирни келтириш мумкин. Захарланишда пешоб кислоталик хусусиятига эга бўлгани сабабли аспирин ионланмаган ҳолатда қайтадан яхши сўрилади ва унинг организмдан чиқиб кетиши (эксекрецияси) камаяди, қондаги концентрацияси эса ортиб, захарланиш зўрайиши мумкин. Бу ҳолатда, беморга гидрокарбонат натрий (сода) бериб, сийдикни қисман ишқорий томонга ўтказилгач аспирин кўпроқ ионланган яъни ёғда эримайдиган ҳолатга ўтиб, унинг қайтадан сўрилиши (реабсорбцияси) камаяди, организмдан чиқиб кетиши эса ортади ва шу билан захарланишни олди олинади. Бунга ўхшаш ҳолатлар сульфаниламид препаратлари, барбитуратлар ва кучсиз кислоталик хусусиятли дори моддаларига ҳам тегишлидир. Шунинг учун ушбу препаратларнинг тиббиёт амалётида ишлатилишида бундай ҳолатлар назарга олинади. Бу деган сўз дори моддаларнинг организмдан чиқиб кетишида пешобнинг pH ҳолати ва уларнинг кимёвий хусусиятлари ҳам маълум даражада аҳамиятга сазовордир.

**Дори моддаларнинг каналчалар экскрецияси.** Айрим дори моддалри юқорида кўрсатилган буйрак коптокчалари орқали

бирламчи пешоб таркибига ўтишидан ташқари, улар буйрак каналчаларини девори орқали каналча бўшлиғига чиқарилади. Ушбу жараён дориларнинг фаол экскрецияси деб юритилади. Чунки бунда дорилар концентрацияси градиентига қарама – қарши томонга энергия талаб қилувчи махсус трансферментлар ёрдамида йўналтирилиб экскреция амалга оширилади. Дориларнинг каналча экскрецияси асосан каналчаларнинг проксимал (бошланғич) қисмида рўй беради. Бу йўл билан кучсиз кислоталик хусусиятли (пенициллинлар, фурасемид, гипотиазид, аминокислоталар, салицилатлар, бутадиион ва б.) ва кучсиз ишқорий хоссали дори моддалари (гистамин, кофеин, дофамин ва б.) қондан каналчалар бўшлиғига чиқарилади. Каналча экскрецияси хужайраларда бўлаётган метаболик жараёнларга боғлиқ бўлиб, энергия алмашинувини пасайтирадиган моддалар таъсирида секинлашади.

Каналчалар экскрециясига учраган дори моддасининг транспорт механизми бир хил бўлган башқа дорилар билан рақобати натижасида унинг экскрецияси камайиши мумкин. Ундан ташқари дориларни бу йўл билан ажратилиши пешобнинг миқдorigа ва рН – ҳолатига унча боғлиқ эмас. Бу йўл билан плазма оқсиллари билан боғланган айрим дори моддалари ҳам чиқарилади. Масалан, пенициллин антибиотики коптокчаларда фильтрация йўли билан унинг қондаги концентрациясининг 10% – игина чиқади, қолган 90% эса каналча секрецияси орқали ажралади.

### **Буйрак каналчалардан секреция қилинадиган дори моддалари**

8 – жадвал

<b>Кучсиз кислота хоссалик дорилар</b>	<b>Кучсиз асос хоссалик дорилар</b>
Гипотиазид	Морфин
Фурасемид	Гистамин
Этакрин кислота	Новакаин
Салицилатлар	Хинин
Барбитуратлар	Триамтерен
Меторексат	Дофамин
Пенициллинлар	Кофеин
Простагландинлар	Бензогенксоний
Цефалоспоринлар	Адреналин

Юқорида баён этилган маълумотларни жамлаб, хулоса қилиб қуйидагиларни айтиш мумкин. Қабул қилинган дори моддаларининг кўпчилиги организмдан асосий чиқариш йўли бўлган буйраклар орқали амалга оширилади.

Дори моддаларининг буйрак экскрецияси коптокчаларда бўладиган фильтрацияси ва каналчалар секрецияси билан таъминланади. Дорилар миқдорини пешоб таркибида ажрашида уларнинг реабсорбцияланиши ахамиятлидир.

Дори моддаларнинг (метаболитларининг ҳам) пешоб таркибида организмдан чиқиб кетиш тезлигини аниқлаш тиббиёт амалиётида беморларга фармакотерапевтик даво кўрсатишида муҳим роль ўйнайди.

Дори моддаларининг пешоб билан чиқиб кетиши тезлиги – буйрак клиренси қуйидаги формула бўйича аниқланади.

$$Cl_r = \frac{C_u \cdot V}{C_p} \text{ мл/мин}$$

Бу ерда:

$Cl_r$  – буйрак клиренси (мл/мин)

$C_u$  – дори моддасининг пешобдаги концентрацияси (мкг/мл)

$C_p$  – дори моддасининг қондаги концентрацияси (мкг/мл)

$V$  – пешоб ажралишининг тезлиги (мл/мин)

Дорининг буйрак клиренси деб вақт бирлигида (мин) дори моддасидан холи бўлган қон хажмига (мл) этилади. Масалан: буйрак клиренси ( $Cl_r$ ) 100 мл/мин га тенг бўлса, бу деган сўз, 100 мл қондаги (зардобдаги) дори моддаси 1 минут давомида пешобга ўтиб чиқиб кетади.

### Айрим антибактериал кимётерапевтик дори моддаларининг буйрак экскреция механизми

9 – жадвал

Препаратлар	Коптокча филтрация	Каналча секреция	Реабсорбция
<b>Пенициллин гурухи</b>			
Бензилпенициллин	+	+	–
Метициллин	+	+	–
Оксациллин	+	+	–
Ампициллин	+	+	–
Карбенициллин	+	+	–
<b>Аминогликозид гурухи</b>			
Стрептомицин	+	–	+
Гентомицин	+	–	+

Канамицин	+	–	+
Томбрамицин	+	–	–
<b>Цефалоспоринлар гурухи</b>			
Цефалоридан	+	–	–
Цефалексин	+	+	–
Цефазолин	+	+	–
Цефрадин	+	+	–
<b>Сульфаниламид гурухи</b>			
Сульфален	+	–	+
Сульфадиметоксин	+	–	+
Фталозол	±	–	±

#### **1.4.2. Дори моддаларининг жигар ва бошқа йўллар орқали эксекрецияси**

Жигар микросомал ферментлари таъсирида метаболизмга учраган дори моддаларнинг метаболитлари (конъюгатлари) ва метаболизмга учрамайдиган айрим моддалар жигар ўти таркибида ингичка ичакга тушади. Бунда метаболитларнинг ва метаболизмга учрамаган дори моддаларнинг бир қисми ичакдан нажас билан чиқиб кетади. Бошқа қисми эса ичак ферментлари ва микрофлораси таъсирида деконъюгацияга (конъюгатдан ажралиши) учраб қайтадан ичакдан қонга сўрилиши ва жигар ўти билан қайтадан чиқиши мумкин. Бу жараён дори моддасининг жигар – ичак ёки энтеро – гепотик циркуляцияси деб юритилади.

Жигарда метаболизмга учрамайдиган айрим дори препаратлари (тетрациклин, эритромицин ва б.) ҳам жигар ўти таркибида ингичка ичакга тушади ва ичакдан қонга сўрилиши

мумкин. Антибактериал таъсир кўрсатадиган бундай дори моддалари холеантисептиклар деб юритилади ва жигар ўти йўлларининг яллиғланиши касалликларида (холецистит, холангит ва б) кенг миқёсда ишлатилади.

Чунки уларнинг концентрацияси жигар ўтида еғилиб бориши хисобига юқори даражада бўлади. Шунинг учун уларнинг антибактериал таъсири самарали номаён бўлади.

Жигар хужайраларининг (гепатоцитларнинг) девори мембранасининг ўтказувчанлиги ковоклари хисобига юқори бўлгани учун кўпчилик дори моддалари метаболизмга учрайди ва уларнинг метаболитлари (конъюгатлари) осонлик билан жигар ўтига кўшилади. Бу жараён метаболизмга учрамайдиган дори моддаларига ҳам тегишли. Дориларнинг жигар ўтидаги концентрацияси одатда уларнинг қондаги миқдорига яқин бўлади. Айрим дори моддалари фаол транспорт йўли билан ҳам жигар ўти билан кўшилади.

Дори моддаларининг жигар орқали экскрецияси уларнинг молекуляр массасига, жигар ва ўт йўлларининг фаолият ҳолатига, дори молекулаларининг гепатоцитлар оқсиллари билан боғланишига ва бошқа омилларга боғлиқдир.

Дори моддаларнинг жигар экскреция даражаси жигар клиренси билан аниқланади.

Жигар клиренси – дори модданинг метаболизмга учраши ва жигар ўти билан чиқарилиши хисобига организмнинг шу доридан холи бўлиши (мл/мин).

Дори моддалари юқорида қайд этилган йўллардан ташқари, ичак, ўпка, сут безлари орқали, сўлак, тер билан кам миқдорда чиқарилиши мумкин.

Дори моддаларининг ошқозон – ичак орқали чиқарилиши. Бу йўл билан оғиз орқали қабул қилинган, жигар ўти ва ошқозон ости беши секретари таркибидаги ҳамда қондан ичак бўшлиғига ўтган, ичакда ёмон сўриладиган ёки сўрилмайдиган дори моддалари нажас билан чиқиб кетади.

Буларга мисол қилиб, адсорбентлар (карболен), холестерамин, сурги дорилар (магний сульфат ва б.), гижжа хайдайдиган (вермокс) ва бошқаларни келтириш мумкин.

Ичакдан ёмон сўриладиган айрим препаратлар ичак касалликларида кенг ишлатилади. Масалан, микробга қарши таъсирли неомицин ичакда ёмон сўрилгани сабабли унинг концентрацияси ичак бўшлиғида юқори даражада бўлиб, у ердаги касаллик (дизентерия ва б.) келтириб чиқарган патоген микробларга таъсир кўрсатади. Метиоризм ҳолатида адсорбент дорилар берилиши ҳам мисол бўла олади.

Ўпка орқали чиқариладиган дори моддаларига газсимон ва буғсимон ингальяцион наркоз моддалари (эфир, фторотан, хлор этил, азот I оксид) ва этил спирти киради. Мазкур моддаларнинг ўпка орқали чиқарилиши амалий томондан аҳамиятлидир. Ингальяцион наркоз моддалар эффеқтини – наркозни бошқаришни осонлиги, захарланганда суний нафас олдириш ва чиқариш билан уларнинг қондаги концентрациясини камайиши эвазига ёрдам кўрсатилади.

Этил спиртининг ўпка орқали чиқарилиши ҳам аҳамиятлидир. Чунки, спиртнинг ўпкадан чиқарилаётган ҳова таркибидаги концентрацияси, унинг қондаги концентрациясига яқин бўлади. Транспорт бошқарувчиларни назорат қилиш шунга асосланган. Бу моддалар ёғда яхши эрувчан бўлгани учун ўпка алвеол

пардасидан енгил ўтади. Ушбу моддаларнинг нафас йўли орқали чиқиб кетиш тезлиги ўпка вентиляциясига, ундаги қон айланишига, моддаларни физик – кимёвий хусусиятига ва қондаги концентрациясига кўп томонидан боғлиқдир.

Сўлак безлари орқали ажраладиган дори моддаларининг миқдори турлича. Кўпинча сўлакдаги дорининг концентрацияси қондаги концентрациясига нисбатан анча кам даражада бўлади (ампициллин ва б.). Лекин айрим дори препаратлари сўлак безларидан чиқарилиши анча юқори даражада бўлиши аниқланган (эритромицин ва б.). Дориларни сўлакдаги миқдори айрим ҳолларда ўзгарувчан бўлиши мумкин. Ажралиш пассив диффузия билан амалга оширилади.

### **Айрим дори моддаларининг сўлак билан экскрецияси**

10 – жадвал

<b>Препаратлар</b>	<b>Ўбориш йўли</b>	<b>Препарат сўлакдаги концентрациясининг қондаги миқдorigа нисбатан % ҳисобида</b>
Ампициллин	венага	1,1
Ампициллин	ичилганда	0,8
Амоксициллин	ичилганда	0,6 – 0,7
Цефадроксин	ичилганда	73
Эритромицин стеарат	ичилади	2,4 – 2,6
Эритромицин этил суксинат	ичилади	50

Дори моддаларининг организмдан чиқарилиши юқорида қайд этилган йўллардан ташқари тер, ёш ва сут безлари орқали бўлиши мумкин (14 – жадвал, – бет). Тер ва ёш безларидан дорилар жуда кам миқдорда бўлгани учун амалий томонидан кам аҳамиятлидир. Дориларнинг сут безлари орқали сут таркибида чиқиши эса катта аҳамиятга эга. Бу тўғрида кейинги сатрларда алоҳида баён этилган.

## II Бўлим

### ФАРМАКОКИНЕТИКАНИНГ ХУСУСИЙ МАСАЛАЛАРИ

#### 2 – БОБ

#### Турли физиологик ва патологик ҳолатларда дори моддаларнинг кинетикаси

##### 2.1. Айрим физиологик ҳолатларда дори воситалар кинетикаси

##### 2.1.1. Қарияларда дори моддаларининг кинетикаси

Маълумки 65 – 70 ёшдан ошганларни кекса, қариялар, ёши улуғлар, 80 – 85 ёшдан ошганларни чоллар деб юритилади. Шу ёшдагилар билан боғлиқ бўлган касалликларни ўрганадиган гериатрия фани асосан 75 ёшдан ошганларда кузатиладиган физиологик ва патологик жараёнларни ўрганиш билан шуғулланади. Бунда асосий мақсаддан бири фармакотерапияни ёшни ва ёш билан боғлиқ ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда уларга даво кўрсатиш, умрини узайтириш ва турмушини – ҳаётини енгиллаштиришдан иборатдир.

Дори воситаларини нотўғри ишлатиш натижасида бўладиган ножўя ҳолатлар қарияларда ўрта ёшдагиларга (30 – 50 ёш) қараганда 1,5 – 2,5 баробар кўп учрайди. Бундан ташқари дориларни ноўрин бериш оқибатида бўладиган оғир ҳолатлар кўпроқ 80 – 90 ёшдагиларга тўғри келади. Бунинг асосий сабаблари қариялар организмиде бўладиган ўзгаришлар – организмдаги асосий функционал системалар ва органлар фаолиятини пасайиши ҳисобланади. Шу билан бирга модда алмашинувининг ўзгариши, организмнинг дориларга бўлган сезувчанлигини узоқ вақт қабул қилиш натижасида ошиши,

организимда бир неча касалликларни бирга бўлиши ва бошқалар ҳам аҳамиятга сазовор.

Асосий функционал системалар ва аъзолар фаолиятининг ўзгаришига мисол тариқасида қуйидагиларни қайд этиш мумкин: нафас хажми 30 ёшдагиларда 100% деб қабул қилинган бўлса, 60 ёшдагиларда – 55%, 80 ёшдагиларда эса 40% ни ташкил этади; юракнинг бир систоласида – қисқаришида аортага чиқариладиган қоннинг миқдори (систолик хажми) 30 ёшдагиларда 100% деб қабул этиса, 60 ёшдагиларда – 70%, 80 ёшдагиларда эса 60% ни ташкил этади; жигарда қон айланиши ҳам қарияларда анча камаяди (60%). Бундан ташқари қондаги (плазмадаги) оқсилларнинг (албумин) миқдори кексаларда ёшларга нисбатан 20%, сувни миқдори эса 15 – 20% га камайган, ёғ тўқимасининг миқдори, аксинча (тана вазнига нисбатан) эркакларда 18 – 36% аёлларда 33 – 45% гача ошган бўлади. Бундай ўзгаришлар ишлатилаётган дори воситаларининг айниқса уларнинг кинетикаси ва унга боғлиқ фармакодинамикасига ўз таъсирини кўрсатмай қолмайди. Буни натижасида фармакокинетиканинг ҳамма кўрсаткичларида турли даражада ўзгариш кузатилади.

### **Кексалар ёшининг жигарда биотрансформацияга учрайдиган дори воситалар кинетикасига муносабати**

11 – жадвал

<b>Ёш таъсир этади</b>	<b>Ёш таъсир этмайди</b>
Амидопирин	Варфарин
Антипирин	Изониазид
Атенолол	Морфин

Диазепам (таъсири клиренсга)	Нитрозепам
Лидокаин (таъсири $T_{1/2}$ га)	Теофиллин
Парацетамол (таъсири аниқ эмас)	Дифенин
Пропранолол (таъсири аниқ эмас)	
Бутамид (таъсири клиренсга)	
Хинидин	
Бутадион	
Циметидин (таъсири клиренсга)	

### **Дориларнинг сўрилиши**

Катта ёшли беморларда оғиз орқали қабул қилинадиган турли шаклдаги дори препаратларининг ошқозон – ичак трактида сўрилиши ўзига хос ўзгаришларга учрайди. Булар қарияларда ошқозон ва ичакнинг ҳаракат ва секретор функциясининг ўзгариши билан тушунтирилади. Уларда ошқозоннинг ҳаракати ва унинг тонуси пасайган бўлиши сабабли, пастки чегараси чаноқ суюқларига яқинлашади. Бунда ошқозон қалмоқсимон шаклни олади. Шунинг учун қабул қилинган дорилар ошқозондан ўн икки бармоқ ичакка эвакуация қилиниши (ўтиши) чўзилади. Шу сабабли уларнинг ичакда сўрилиши кечикади ва камаяди. Дорининг қондаги концентрацияси етарли миқдорда бўлмайди ва самараси ҳам кунгилдагидай юзага чиқмайди. Бундай ҳолат айниқса беморга ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) кичик бўлган айрим дори воситалари берилганда кузатилади; чунки ошқозоннинг эвакуация фаолиятининг сусайиши оқибатида дори препаратларининг асосий сўрилиши жойи бўлган ингичка ичакка

ўтиши ва у ерда шимилиши секинлашади, унинг қондаги концентрациясини етарли миқдорда бўлиши чўзилади. Дорининг организмдан чиқиб кетиши тез бўлгани учун дорининг қондаги миқдори етарли даражада бўлмайди. Қарияларда кузатиладиган ошқозоннинг бу ҳолати (дискинезия) кислоталик муҳитга чидамсиз бўлган дори препаратларини бутунлай тўлиқ парчаланишига олиб келади ва уларнинг даво эффеќти юзага чиқмайди. Шунга ўхшаш ўзгариш ичак деворида ферментлар таъсирида метаболизмга учрайдиган айрим дори воситалари ишлатилганда ҳам кузатилиши мумкин. Чунки ошқозондан дорини эвакуация қилиниши сусайгани сабабли ичакка кам миқдорда ўтаётган дорининг метаболизми тўла – тўқис бўлишига имконият туѓилади. Натижада дорининг сўрилиши тўлиқ бўлмайди. Даво самараси ҳам яхши юзага чиқмаслиги мумкин. Кексаларда тана ҳаракати кам бўлиши ҳам ичак перисталтикани сусайтиради. Бунинг натижасида ич қотиши ҳолатлари бўлиб туради. Шу сабабли дориларни ичак бушлиѓида ушланиб қолиши натижасида уларни сўрилиши тўлиқ бўлади.

Дори воситасини парентерал йўл билан қарияларга айниқса 80 ёшдан ошганларга юборилганда унинг сўрилиши ёшларга (30 – 40) нисбатан секин амалга ошади. Бунга асосий сабаб қариялар тўқималарда қон айланишини секинлашиши ҳамда капилляр деворидан дорининг тўқима хужайрасига ўтиши камайишидир. Шу сабабдан қарияларда дорилар бу йўл билан юборилганда ва уларнинг эффеќтининг юзага чиқиши ёшларга қараганда бирмунча секинлашади ва чўзилади.

### **Дори моддаларининг тарқалиши**

Юқорида қайд этилганидек (1 – бобда) қабул қилинганда дори воситаларининг қонга сўрилгандан кейин организм бўйича тарқалиши биринчи галда юрак фаолиятига ва органларнинг қон билан таъминланиши даражасига боғлиқ. Дори воситалари аввал қон томирларга бой бўлган ички органларга – юрак, ўпка, буйрак, секинроқ терига, шиллик пардаларга, мушакларга, ёғ тўқимасига тарқалади. Қарияларда эса ички органларнинг (жигар, буйрак, ўпка) массаси ва хажми ёшларга нисбатан ёшни ўтиши билан камайиб боради. Шу билан бирга ёғ тўқимасининг массаси эса оша боради. Ёш билан боғлиқ бундай ўзгаришлар дорилар кинетикасига ўз таъсирини кўрсатиши мумкин. Чунончи, тана мушакларида ва айниқса ёғ тўқималарида қондаги дорининг элиминацияси ички органлардагига қараганда секин ва камроқ кечади. Шу сабабдан ёғ қавати дори воситасининг қондаги концентрациясининг бир меъёردа бўлишини таъминлаб резервуар (депо) ролини бажариши мумкин. Айниқса ёғ тўқимасининг хаддан ташқари кўп бўлиши, дориларнинг кумуляциясини (йиғилиб қолишини ҳисобига) келтириб ножўя ҳолатларга сабабчи бўлиши мумкин. Шунини инобатга олган ҳолда қарияларга дори воситаларининг дозаси вазнга нисбатан аниқланиши тавсия этилмайди.

### **Дори воситаларининг плазма оқсиллари билан боғланиши**

Кексалар организмда қайд этиладиган ўзгаришлардан ташқари қоннинг плазмадаги оқсилларининг айниқса албуминнинг миқдори ҳам камайган (гипоалбуминемия) бўлади. Шунинг учун дори воситаларининг кўпчилиги қонга ўтгандан кейин оқсиллар (албумин) билан боғланиши камроқ бўлгани сабабли уларнинг эркин ҳолдаги молекулаларининг қондаги

концентрациясининг ошиши натижасида турли захаралниш белгилари кузатилиши мумкин. Чунки оқсиллар билан боғланмаган эркин ҳолдаги дорининг кўпайиши тўқима хужайралашга диффузия йўли билан ўтишини оширади. Бу эса ўз навбатида дорининг таъсирини кучайишига олиб келиши мумкин. Шу сабабдан кексаларга дори препаратлари билан даво кўрсатишда бу ҳолат назарга олиниши тавсия этилади, акс ҳолда кутилмаган ножўя ўзгаришлар юзага чиқиши ҳақиқатдан холи эмас.

### **Дори воситаларининг биотрансформацияси**

Кексаларда, юқорида кўрсатилганидек, ички органлардан, айниқса жигарнинг фаолияти ўзгаради. Бу ўзгариш асосан жигарнинг антитоксик ва оқсилни синтез этиш фаолиятида яққол кўринади. Дори воситаларининг биотрансформациясининг секинлашиши асосан микросомал ферментларнинг айниқса оксидаз ферментларининг фаолиятини пасайиши ҳамда жигар қон айланишининг секинлангани билан тушунтирилади. Бунинг натижасида оксидланиш билан борадиган айрим дори моддаларининг метаболизми тўлиқ бўлмагани сабабли уларнинг қондаги концентрацияси ошиб, нохуш ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин. Шу билан бир қаторда, шундай дори воситалари мавжудки уларнинг метаболизми кексалар организмда ўзгармай қолади, лекин кўпчилик дориларни биотрансформацияси сусаяди. (12 – жадвал). Шунинг учун кексаларга бундай дориларни белгилашда биотрансформациянинг бундай ўзгариши инobatга олиниши тавсия этилади.

### **Дори моддаларининг экскрецияси**

Кўпчилик дори воситаларининг организмдан чиқиб кетиши асосан буйрак орқали бўлишини инобатга олган ҳолда, кексаларда буйрак фаолиятининг сусайганлиги сабабли уларнинг экскрецияси ҳам камайган бўлади. Бундай ҳолат кексаларда буйракни қон билан таъминланишини сусайгани ва ишлаб турган нефронлар сонини камайиши билан тушунтирилади. Шу сабабдан кексаларда дори воситаларни буйрак клиренси камаяди.

Буйракнинг экскретор функция ҳолатини текширишда креатинин клиренсида аниқланади. Бунинг учун қуйидаги формуладан фойдаланилади:

$$\text{Креатинин клиренси (мг/мл)} = \frac{(140 - \text{одамни ёши}) \times (\text{вазни кг})}{72 \times \text{креатининнинг плазмадаги миқдори (мг/100мл)}}$$

Олинган натижага қараб, кексаларга бериладиган дорининг тахминий дозасини аниқлаш мумкин.

### **Буйрак креатинин клиренсининг ёшга қараб ўзгариши**

12 – жадвал

<b>Ёш (йил)</b>	<b>Креатинин клиренси мл/мин</b>
17 – 34	140
35 – 41	133
45 – 54	127
55 – 64	120
65 – 74	110
75 – 84	97

Агар креатинин клиренси 25% дан кам бўлса дори воситаларининг ўртача терапевтик дозаси кексалар учун ўзгартирилмаса ҳам бўлади. Агар клиренс 25% – 49% га камайган бўлса, унда дори препаратининг дозаси 2/3 миқдорида камайтирилади. 50% дан кам бўлган холларда бериладиган дорининг ўртача терапевтик дозасининг ярмини беришга тавсия этилади.

Маълумотларга қараганда, буйрак креатинининг клиеринси 35 ёшдан бошлаб (17 – 34 ёшлардагиларга нисбатан) хар ўн йил қўшилишида 7 – 8 мл/мин га камайиши қайд этилган. 75 – дан ошган қарияларда унинг миқдори 60 – 70% гача камайиши аниқланган (12 – жадвал).

Шундай қилиб, ёши қайтган одамларда дори воситасиларининг кинетикасини кўпчилик кўрсаткичлари дориларнинг сўрилиши, тарқалиши, оқсиллар билан боғланиши ва айниқса биотрансформацияси хақида экскрецияси ўзига хос бўлган ўзгаришларга учрайди. Бу ўзгаришлар морфологик ва функционал бўлиб, асосан дори препаратларининг фармакологик таъсирини кучайтиришига ва аксинча пасайтиришига олиб келиши мумкин. Шу сабабдан дори билан захарланиш ёки дорини самарасизлиги кузатилиши мумкин. Булардан ташқари, қарияларда касаликларнининг кўпчилиги сурункали кечадиган бўлгани сабабли улар дори воситаларини узок муддат давомида қабул қилишига тўғри келиши мумкин. Бу эса қарияларда қайд этилган морфологик ва функционал ўзгартиришдан ташқари айрим дориларга бўлган сезувчанлик

хам ўзгаришга учрайди. Шунингдек кўпчилик қарияларда бир неча касалликлар бирга давом этиши мумкин. Шунинг учун уларни даволаш комплекс равишда олиб борилади. Бу комплексга кирадиган айрим дориларнинг терапевтик таъсир доирасини қарияларда торайиши кузатилади. Бу ҳолат инобатга олинмаса уларда кутилмаган нохуш ҳолатлар юз бериши мумкин. Шунинг учун ҳам ёши қайтган сари (65 юқори) беморларни бир вақтда бир неча дорилар билан даволаш уларнинг ноҳўя таъсири ортиб боради. Қария беморларга айрим дори препаратларни зарбдор дозага бериш тавсия этилмайди. Чунки улар организмнинг бундай юкламага мосланиши қийин бўлганлиги сабабли кутилмаганда салбий ҳолатлар келиб чиқиши мумкин. Қарияларни дори препаратлари билан даволашда унинг фармакокинетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда энг кичик дозасидан фойдаланади ва кейинчалик касалликларни кечиши ҳамда дори кўрсатадиган эффекига қараб доза ўзгартириши мумкин. Кексаларга фармакотерапевтик дори кўрсатишда уларда содир бўладиган фармакокинетик ўзгаришлар ва гериатрия фанининг кўрсатмалари инобатга олиниши шарт ҳисобланади.

### **2.1.2. Дорилар кинетикасига турли факторларнинг таъсири**

Генетик (ирсий) фармакокинетиканинг ўзига хослиги.

Фармакокинетика жараёнлари ва дориларга сезувчанлик турли одамларда хар хил фарқланади. Дори моддаларига шахсий сезувчанлик наслдан насилга ўтади. Фармакологиянинг бўлими бўлган фармогенетика хар бир одамда насл билан боғлиқ дорилар биотрансформациясини организмда

тарқалишини ва бошқа фармакокинетик жараёнларни ўзига хослигини ўрганади ва турли бўлажак салбий ҳолатларни олдини олиш тадбирлари кўрилади.

Метаболизмни таъминлайдиган энзимлар ирсий факторлар билан боғлиқ бўлиб, турли сабаблар бўйича уларнинг етишмаслиги фармакокинетикага ўз таъсирини кўрсатади.

### **Кексалар организмнинг ўзига хос функционал ҳолатини дорилар кинетикасига таъсири**

13 – жадвал

<b>Параметрлар</b>	<b>Физиологик ўзгаришлар</b>	<b>Оқибати</b>	<b>Фармакоки – нетик ўзгаришлар</b>	<b>Дори эффеқтининг ўзгариши</b>
Тана массаси	Ҳаёт учун зарур орган–лар массаси ҳам камайган	–	Одатдаги дори дозасининг қондаги концентрацияси ошган бўлади	Дозанинг ошиши, ножўя ва захарли таъсирини кўпайиши
Юрак қон – томир системаси	Юракдан отилиб чиқарилаётган қон миқдори, унинг девор эластиклиги камаяди	Қон айланиши секинлашади. Орган ва тўқималарни қон таъминоти ёмонлашади	Дориларнинг ошқозон – ичакдан, мускуллардан ва б. сўрилиши, тарқалиши, тарқалиш ҳажми секинлашади	Эффеқтнинг бошланиш вақти, чўзилиши ножўя ва захарли таъсирини кўпайиши

		и	. Қондаги кон- центрацияси плазмада ошади	
Плазма оқсиллари	Албумин концентрац ияси камаяди	Гипоалбуми – немия	Дориларнинг оқсиллар билан боғланиши ка–маяди, унинг фаол шаклда– гисини плазмада концентрация –си ошади	Дорилар эффекти кучайиши, ножўя ва захарли таъсирини кўпайиши
Ошқозон – ичак тракти (ОИТ)	Ошқозон – ичак секре- цияси ва моторикас и сусаяди	Ошқозонда РН ўзгаради, эвакуация фаолияти секинлаша –ди	Дори моддасини шаклидан ажраши ўзгаради, ингичга ичакка ўтиши секинлашади , сўрилиши ёмонлашади	Эффектнинг рўёбга чикиши кечикади, эф–фект сусаяди, таъсир муддати чўзилади
Жигар	Қон айланиши секинлаша	Жигар клиренси пасаяди	Дорилар биотрансфо р–мация	Плазмада дорилар концентра–

	–ди, ферментлар фаоллиги пасаяди	функциона л ўзгаришлар	тезлиги ўзгаради	цияси кўтари- лади, ножўя ва захарли таъсири кучаяди
Буйрак	Буйракда қон айланиши секинлаша –ди, лоумерал филътрация ва канал секрецияси камаяди	Креатинин клиренси камаяди, функциона л ўзгаришлар	Дориларнинг қон билан циркуляцияси вақти ошади, буйракдан чиқиши кўпаяди	Дозанинг ошиши, дори таъсирининг узайиши, ножўя ва захарли таъсирнинг кўпайиши

Масалан, малярия (иситма безгак) кенг тарқалган касаллигида жанубий давлатлар ахолиси ўртасида учрайдиган глюкоза – 6 – фосфатдегидрогеназа ферментининг етишмаслиги сабабли айрим дори моддалари (нитрофуранлар, сульфаниламидлар, аскорбин кислота) таъсирида эритроцитлар гемолизи (парчаланиши) кузатилади. Диазепам препаратининг гидроксидланиш жараёнининг секин кечиши айрим миллатларда (мўғил миллатининг 16% европаликларнинг 3 – 5%) бўлгани сабабли препаратнинг седатив эффеќти ошади, калций ионини боғлаб олувчи оқсилларнинг бўлмаслиги анестезия қилинган кўпчилик одамларда тана хароратини кўтарилиши, титроқлар кузатилади. Цитохром Р – 450 фермент системасини

полиморфизми натижасида турли физиологик ва патологик ўзгаришлар бўлиши мумкин. N – ацетилтрансфераза ферментининг етишмаслиги натижасида изониазид препаратини қабул қилганларни 50% – ида дорининг ярим чиқиш вақти ( $t_{1/2}$ ) 2 – 3 марта камайган. Холин эфирларини (ацетилхолин ва б.) ва бир қатор аминокислоталарни гидролизга учратадиган псевдохолинэстераза ферменти жигарда хосил бўлиб, 2 – 3 дақиқа таъсир этувчи миорелаксантларни (дитилин) метаболизмга учратади. Бу фермент ирсий ва бошқа сабаблар бўйича етишмаса препаратнинг миорелаксант таъсири 2 – 3 соатга чўзилади. Ушбу ферментни етишмаслиги европаликларда 2 – 4% ни, Эрон ва Ироқ халқида эса 10% ни ташкил этади.

Дорилар фармакокинетикасида юқорида келтирилган омиллардан ташқари беморни вазни, жинси ва бошқалари ҳам ахамиятли хисобланади.

Бу ўринда беморнинг вазни ахамиятга эга. Чунки вазннинг катта ёки кичик бўлишида қабул этилган дори воситасининг бир қатор фармакокинетик кўрсаткичлари ўзгаради. Биринчи галда дорининг организмда тарқалиши – тарқалиш хажми хисобига дорининг қондаги концентрацияси ҳам ўзгаради. Катта вазни беморларда қабул қилинган дорининг қондаги концентрацияси ўрта вазнларникига нисбатан кам бўлиши аниқланган. Масалан, антипирин ва винкомицин препаратларининг клиренсини вазн билан боғлиқлиги (камайиши) одамларда аниқланган.

Шунинг билан бирга, семиз одамларда дориларни (антипирин, дигоксин, теофиллин) организмда умумий тарқалиш хажмини ортиши унча бўлмаган, солиштирма тарқалиш хажми эса, аксинча, хужайраларнинг ичкарисида ва ташқарисида

жойлашган сувни умумий вазнда озайиши хисобига камайган. Бундай холат ишлатилган дориларни сувда ёки ёғда эрувчанлиги билан тушунилади. Ёғда яхши эрувчан препаратларни (диазепам) солиштирма тарқалиш хажми анча ошган бўлади.

Фармакокинетиканинг кўрсаткичларидан бири бўлган дорининг ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) семиз одамларда унча ўзгаришга учрамайди (дигоксин, гентомицин) лекин вазни кичик (ўртача 44 кг) одамларда, вазни катта эркакларга (ўртача 58 кг) қараганда бу кўрсаткич икки марта кўп бўлади. Шунини инобатга олган холда озғин (кичик вазнли) беморларга бериладиган дорини (тетрациклин мисолида) дозаси кўпроқ бўлиши тавсия этилади. Шунинг учун дорилар дозасини озиб кетган ёки ортиқча катта вазнлиларни вазнига қараб белгилаш тўғри келмаслиги мумкин.

Дорилар фармакокинетикасида одамларнинг жинси хам ахамиятли деб қаралади. Эркакларни кўпчилиги аёлларга қараганда сигарет чекади ва спиртли ичимликлар истеъмол қилади. Маълумки бундай одатлар дорилар биотрансформациясига ўз таъсирини кўрсатмай қолмайди. Бундай омиллар қаторига аёлларни кўпчилиги контрацептив препаратларни қабул қилиши, уларни хайз кўриши, аёлларни кўпчилигини вазни эркакларга нисбатан камроқ бўлиши, аёлларда эркакларга қараганда ёғ қаватини кўп бўлиши киради. Келтирилган омиллардан энг кейингиси ёғда эрувчи дори препаратларини организмда тарқалиш хажми катта бўлишига, уларни қондаги концентрациясини камайишига олиб келиши пармидин дори воситаси мисолида аниқланган.

Аёллар организмда дори моддаларининг элиминацияси турлича. Масалан, пармидин препаратини элиминация тезлиги

аёллар ва эркекларда деярлик бир хил. Гентомицин препарати эса аёллар организмида эркекларга қараганда тезроқ элиминация бўлиши аниқланган. Бундай ҳолат гентомициннинг “пресистем” (жигардан биринчи бор ўтиши) элиминацияга учраши билан тушунтириш мумкин.

Дорилар фармакокинетикасига спиртли ичимликларнинг таъсири асосан жигар фаолиятининг ўзгариши билан боғлиқ деб қаралади. Чунки спиртли ичимликларга тобе одамларда жигарнинг хужайралари – гепатоцитларни функционал ва морфологик ўзгариши рўй беради. Кўпроқ жигарнинг антитоксик фаолияти шу жараёнда қатнашадиган микросомал ферментлар фаоллигини пасайиши натижасида юз беради. Бу деган сўз, асосан сурункали алкоголизмга дори воситаларининг биотрансформацияси кескин камаяди. Шунинг учун қабул қилинадиган кўпчилик дорилар ноўя захарли таъсир кўрсатиши мумкин. Масалан: 13 – 15 йил давомида 100 – 150 гр алкоголь истеъмол қилган одамларда оксациллин препаратининг қондаги концентрациясини ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) назорат гуруҳига нисбатан камайиши аниқланган. Жигар функцияси ўзгармаган сурункали алкоголизмда айрим дориларнинг (толбутамид, варфарин) биотрансформацияга учраши микросомал ферментлар фаоллигини ошиши (индукция) ҳисобига тезлашган бўлиши қайд этилган.

Алкоголни қабул қилиниш даврида гексобарбитал, пентобарбитал, амидопирин препаратларининг ярим чиқиб кетиши вақти ( $T_{1/2}$ ) камайиши кузатилган.

Алкоголь билан ўткир заҳарланганда пентобарбитал, мепробимат ва варфарин препаратларнинг умумий клиренсининг камайиши аниқланган.

Шундай қилиб айтиш мумкинки спиртли ичимликларни мунтазам қабул қилиш бутун организмга зарарли ўзгаришларни келтириб чиқариши билан бирга дорилар фармакокинетикасини ҳам ўзгартиради. Буни натижасида қабул қилинган дорининг самараси бўлмаслиги ёки ножўя ҳолатлар юзага чиқиши мумкин. Бундай ҳолатларни олдини олиш мақсадида бериладиган дори препаратларининг дозаси оширилиши ёки камайрилиши ва бошқа зарур тадбирлар кўриш талаб қилинади.

Олиб борилган текширувлар натижасида фармакокинетик ўзгаришлар *томаки чекувчиларда*, углеводлик овқатларни мунтазам истеъмол қилувчиларда кузатилиши аниқланган. Чунончи кўпчилик *томаки чекувчиларда* метаболизмда қатнашадиган микросомал ферментларнинг фаоллигини ошиши ҳисобига дорилар биотрансформациясининг кучайиши кузатилади. Бу деган сўз *томаки чекувчиларда* (попирос, сигарет) бу ферментлар индукциялашиб дори метаболизмини тезлаштириши натижасида унинг қондаги концентрацияси камаяди, клиренси, элиминацияси ошади. Шунини ҳисобига дорининг фармакологик таъсири юзага чиқмаслиги ҳам мумкин. Бунга мисол қилиб фенацитин, антипирин препаратларини келтириш мумкин.

Мунтазам углеводга бой (ширинликлар, оқ нон, гуруч ва бошқалар) овқатларни истеъмол қилувчи одамларда дорилар метаболизмининг секинлашиши, оқсилларга бой овқатни эса – дорилар биотрансформациясини тезлаштириши, вегетерианларда эса уни секинлашиши қайд этилган.

Бундан ташқари, дорилар фармакокинетикасида тананинг ҳаракат ҳолати маълум даражада ахамиятлиги аниқланган. Масалан, дориларни сўрилиши (энтерал ва парентерал йўл билан юборилганда) амбулаторияда даволанувчи беморларда стационардагиларга қараганда тезроқ бўлиши, ҳаракатда бўлган беморларга дориларни (новокаинамид) конъюгацияга учраб ацетилланиши ҳаракатсиз ҳолатда бўлган беморларда қараганда тезроқ бўлиши кузатилган. Бошқача айтганда, бунда дориларнинг биотрансформацияга учраши тезлашади.

Буйрак фаолияти одам тик турган ҳолда бўлишида ётган ҳолдагига қараганда камаяди. Бошқача айтганда одамни ётган ҳолда бўлишида буйрак экскрецияси, шу билан бирга дориларнинг чиқиб кетиши ҳам ошади. Одам фаол ҳаракатда бўлишида дориларнинг танада сўрилиши тезлашади.

Малумки ҳайвон ва одам организмидаги аъзолар ва тизимларнинг фаолияти бир текисда бўлмасдан вақти вақтида кучайиши ва пасайиши кузатилади. Бундай ҳолат бир кеча – кундузда, йил фаслида бўлиб туриши мумкин. Физиологик фаолиятида бундай ўзгариш турини биологик ёки циркад ритм дейилади. *Хронофармакология* фани дорилар самарасини биологик ритм билан боғлиқлигини ўрганади. Изланишлар натижасида дориларнинг ошқозон – ичак орқали сўрилиши уларни эрталаб қабул қилганда кечқурун ёки кечаси истеъмол қилинганга қараганда тез бўлиши аспирин препарати мисолида кўрсатилган. Бу дорини эрталаб соат 6 да қабул қилинганда унинг қондаги консинтирацияси соат 22 да қабул қилинганга нисбатан анча юқори бўлиши қайд этилган. Парацетамол ва сульфаниламид препаратларининг элиминацияси ва пешоб

билан чиқиб кетиши уларни кечкурун қабул қилинганда эрталаб истеъмол қилинганга қараганда анча суст бўлган.

Шуни қайд этиш керакки, дориларнинг фармакокинетик кўрсаткичлари ҳамма шахсларда бир хил бўлмасдан ҳар бир шахсни ўзига хос хусусиятларига қараб турлича бўлиши мумкин. Бунда анатомик, физиологик омиллардан ташқари генетик омиллар ҳамда патологик ҳолатлар аҳамиятлидир.

### **2.1.3. Хомилалик даврида дори моддалар кинетикаси**

Маълумки хомилалик даврида аёл организмида турли физиологик ўзгаришлар юз беради. Улар ўз навбатида дори воситаларининг динамикасига ва айниқса кинетикасига ўз таъсирини кўрсатади. Хомилаликнинг патологик кечишида эса бу ўзгаришлар янада чуқурроқ ва кескинроқ бўлиши мумкин.

*Оғиз орқали қабул қилинган* дори препаратларининг ошқозон – ичакдан сўрилиши хомилалик даврида турлича ўзгариши мумкин. Бу даврда ошқозон – ичакнинг тонуси пасайган бўлгани учун ёғда эрийдиган (липофил) хоссалик дориларининг сўрилиши тўлиқ бўлади. Аксинча ошқозоннинг секретор функцияси сустроқ бўлгани сабабли, сувда эрийдиган (гидрофил) дориларининг сўрилиши эса камроқ бўлади. Бундай ўзгаришлар ошқозон – ичакда овқат массасини бўлишига ҳам кўп томондан боғлиқдир. Хомилалик даврида тўғри ичак орқали юборилган дориларнинг сўрилиши ҳам сустлашади. Чунки хомилалик бачадон кичик чаноқ бўшлиғидаги вена қон томирларни қисиб қўйиши туфайли қон ҳаракати сустлашиши билан тушунтиради. Кўпчилик хомилалик аёлларда тери ости ёғнинг кўпайиши (3 – 4кг га) тери остига, мускуллар орасига (думбага) юборилган дори воситаларининг

сўрилиши бу тўқималарда қон айланиши суст бўлгани сабабли секинлашади. Аксинча хомилалиқда аёлларнинг ўпка нафас олиш ҳажми ортиши қон айланишини жадаллаштиради, газ алмашувини яхшилайти, бу эса нафас йўли орқали юборилган дориларнинг сўрилишини тезлаштиришга олиб келиши мумкин.

Хомилалиқ даврида дори воситаларининг организмда тарқалиши ҳам ўзгаради. Маълумки, хомилалиқни 5 – ойида аёллар организмда плазманинг миқдори 30% гача кўпаяди, ҳужайралар оралиқ суюқлигининг миқдори 5 – 8 литргача етади. Бундай ҳолатлар эса ўз навбатида дориларнинг организмда тарқалиш ҳажмини ортишига, уларнинг концентрациясини пасайишига ва провордида терапевтик таъсирини камайишига олиб келади. Масалан, хомилалиқнинг 9 – хафталигидан бошлаб 30 – хафталигигача ампициллин антибиотикининг қондаги концентрацияси туғириқдан 3 – 12 ой кейинги даврга қараганда ўртача 2 марта камайган. Бундан ташқари, хомилалиқ даврида ампициллиннинг тарқалиши ҳажми 2 марта кўпайган. Шу билан бир қаторда юқорида айтилганидек, хомилалиқ даврида тери ости ёғнинг кўпайиши липофил дориларни йиғилиб қолишига сабабчи бўлиб, кумулятив – зарарли таъсир кўрсатиши мумкин.

Шу билан бирга хомилалиқнинг сўнги даврида плазма оқсилларининг (албумин) камайиши (гипоальбуминемия) сабабли дори моддалари билан боғланишининг кам даражада бўлиши (фенобарбитал, дифенин, лидокаин, салицилатлар ва бошқалар) инобатга олинса, эркин ҳолдаги дори молекулаларининг плазмадаги концентрацияси ошиши, бу эса ўз навбатида зарарли таъсир намоён бўлишига олиб келиши

мумкин. Бундай ҳолат дори воситасининг ишлатилган терапевтик (даво) дозасида ҳам кузатилиши мумкин.

Хомилалик даврда дори моддаларининг жигарда биотрансформацияси ҳам ўзгаришга учрайди. Бу даврда аёл организмида ҳосил бўладиган айрим биологик фаол моддалар (гормонлар) биотрансформацияда қатнашадиган микросомал ферментлар фаоллигини ўзгартиради. Масалан, хомилаликда қондаги прогестерон гормонининг қондаги миқдори 10 мартагача кўпаяди. Бу гормон жигар ферментлари фаоллигини пасайтиради, натижада дориларни метаболизмга учраши камаяди, уларнинг қондаги миқдори эса ошади, салбий таъсир юзага чиқиш хавфи кўпаяди. Лекин хомилаликни айрим патологик (токсикоз) кечишида  $\delta - \beta$  – гидрокортизон гормонининг миқдорини кўпайиши, аксинча, микросомал ферментлар фаоллигини оширади, дориларни биотрансформацияси тезлашади, дорининг қондаги концентрацияси камайиб, уларнинг эффементи етарли даражада бўлмайди.

Хомиладор аёлларни фармакотерапиясида ушбу фармакокинетик ўзгаришлар инобатга олиниши ва керакли зарур тадбирлар кўрилиши тавсия этилади.

Хомилалик даврда юқорида қайд этилган фармакокинетик ўзгаришлардан ташқари, дориларнинг буйрак орқали экскрециясида ҳам бундай ҳолатларни кузатиш мумкин. Маълумки, бу даврда буйракда қон айланиши, буйрак коптокчаларида бирламчи пешобнинг филтрацияси ҳамда унинг каналчаларда қайтатдан сўрилиши (реабсорбция) ортади. Бунинг натижасида дори воситаларининг элиминацияси хар томонлама ўзгариши мумкин. Масалан, глюкозанинг элиминацияси ошади,

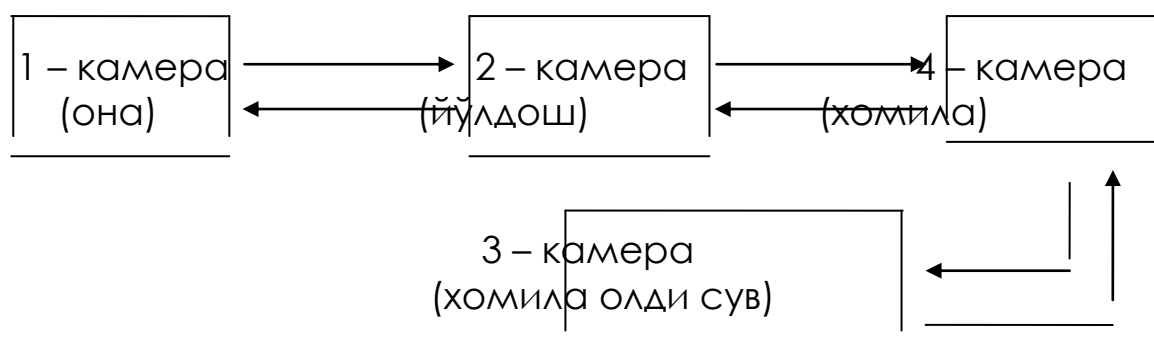
Na<sup>+</sup> ионларни элиминацияси эса камаяди. Текширишларни кўрсатишича, кофеин препаратининг ярим чиқиб кетиш ( $T_{1/2}$ ) тезлиги хомилаликнинг муддатига қараб камайиб боради. Хомилаликни охирги ойларида унинг чиқиб кетиши хомиласизлик даврига қараганда 3 марта камаяди. Шу сабабдан, кофеиннинг фармакологик салбий таъсирини она организмига ва йўлдош орқали хомиллага ўтган кофеиннинг зарарли таъсирини олдини олиш мақсадида хомилалик аёлларга кофеин препаратлари ва уни сақлаган ичимликлар (кофе, чай) айниқса хомилаликни иккинчи ярмида тавсия этилмайди.

Фармакологик таъсири ва кимёвий тузилиши бўйича турли гуруҳга мансуб 20 та дори препаратларини ярим чиқиб кетиши ( $T_{1/2}$ ) ўрганилганида, улардан 7 – тасида  $T_{1/2}$  кўпайган, 6 – сида камайган, қолган 7 – сида хомиласизлик даврига нисбатан деярлик ўзгариш бўлмаган.

Шундай қилиб, хомилалик даврида дори воситаларининг кинетикаси маълум даражада ўзгаришга учраб, уларнинг фармакодинамикаси ва терапевтик эффеқтини ўзгартиради, хаттоки захарли ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин. Шунинг учун хомилалик даврида аёлларга фармакотерапевтик ёрдам кўрсатишда, биринчидан, аёл организмида бўладиган фармакокинетик ўзгаришларни инобатга олган ҳолда давони таъминлаш, зарарли таъсирни олдини олиш тадбирлари кўриш лозим; иккинчидан, кўпчилик дори воситалари қон билан йўлдош орқали хомиллага ўтиб қутилмаган ҳолатларни (эмбриотоксик, тератоген таъсир) келтириб чиқариши мумкин; учинчидан, туғуриқдан кейин эса болага она сути орқали дори воситалари ўз таъсирини кўрсатиши инобатга олиниши зарур. Шу сабабли

хомиладор аёлларга дори воситалари билан даво кўрсатишда катта эътибор талаб қилинади. Чунки аёл организми бу даврда она – йўлдош – хомила бир система сифатида қаралади (3 – схема).

### **Дори моддасининг она ва хомила организмида тарқалиши (3 – схема)**



#### **2.1.3.1. Дори моддаларининг йўлдош орқали ўтиши**

Олдинги бўлимларда қайд этилганидек дори воситалари қонга ўтгандан кейин организм бўйича тарқалишида ва уларнинг таъсирини юзага чиқишида турли тўсиқларга (барьер) шу жумладан хомилалик аёлларда йўлдошга (плацента) дуч келади. Йўлдошнинг асосий вазифаси она билан хомила ўртасида модда ва хаво алмашинувида қатнашиш. Бундан ташқари хомилани турли ксенобиотиклар, шу жумладан айрим дори воситалар таъсиридан химоя қилишдир. Ёгда эрийдиган (липофил) дори воситалари йўлдош тўқимасидан енгил ўтадилар. Бунинг механизмида бошқа (гематоэнцефалик ва б.) тўсиқлардаги сингари суст транспорт, оддий диффузия, пиноцитоз, айрим ҳолларда фаол транспорт жараёнлари кузатилади. Молекуляр массаси 100 дан кичик бўлган моддалар ҳужайралараро бўшлиқлардан ўтиши мумкин. Сувда эрийдиган гидрофил ёки

кўтбланган моддалар, шу жумладан дори воситалари, йўлдошдан жуда ёмон ўтади. Мисол тариқасида, тўртламчи аммоний бирикмали бўлган миорелаксантлар (мускуларни бўшаштирувчи таъсирли – тубокурарин ва бошқалар) йўлдошдан бутунлай ўтолмайди ва хомилага таъсир этолмайди. Неитрал, кучсиз кислотали ва кучсиз асосли хоссага эга бўлган дори моддалари йўлдошдан кўпми – камми миқдордан ўтадилар. Буларга мисол қилиб тинчлантирувчи, ухлатувчи, наркотик таъсирли препаратлар, анестетиклар, сульфаниламидлар ва бошқаларни келтириш мумкин. Шулар билан бирга плазма оқсиллари билан боғланган дори моддалари йўлдошдан ўтолмайди. Агар плазма оқсиллари турли сабаблар бўйича, шу жумладан хомилалик даврида камайган бўлса эркин ҳолдаги дори моддалари қондаги концентрациясини ортиши ҳисобига зарарли таъсирлар она организми ҳамда хомилада содир бўлиши мумкин.

Шуни қайд этиш лозимки, йўлдош орқали хомила танасига ўтган дори моддалари қайтадан бу йўл билан она қонига ўтади. Айниқса ёғда эрувчи (липофил) хоссага эга бўлганлари енгил ўтиб, сувда эрийдиган (гидрофил) дориларнинг ўтиши эса қийин кечади. Айрим гидрофил дори моддалари йўлдошдаги ферментлар (100 га яқин ферментлар мавжуд) таъсирида метаболизмга учраши натижасида янада сувда эрувчан метаболитлар ҳосил бўлиши мумкин. Бу эса хомила учун хавф туғдиради. Чунки гидрофил моддаларни (метаболитларни ҳам) йўлдош орқали она қонига қайтадан ўтиши қийин кечади.

Йўлдош тўсиғидан ўтган дори воситалари киндак венаси орқали унинг 60 – 80% жигарнинг дарбаза венасига, 20 – 40% эса пастки ковак венага, кейин эса қон айланиш системасига ўтади.

Бошқача айтганда хомила организмига ўтган препаратнинг 20 – 40% хомила жигарида элиминацияга учрамайди. Хомила қонида оксилларнинг миқдори онага қараганда кам бўлгани сабабли хомила қонида эркин ҳолда дори моддасининг миқдори ошган бўлиши мумкин. Бу эса дорининг зарарли таъсирини (айниқса марказий нерв системасига) келтириб чиқариши мумкин. Хомила марказий нерв системасини қон билан яхши таъминланиши ва жигарнинг метаболик функциясини сустлиги инобатга олинса бундай зарарли таъсир хомила учун анча хавфли бўлади.

### **2.1.3.2. Хомила организмида дори моддалар кинетикаси**

Хомила организмнинг жигар биотрансформацияси микросомал ферментлар яхши шаклланмагани сабабли суст кечади. Метаболизм натижасида ҳосил бўлган метаболитлар хомилага салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Хомила организмида дориларни метаболизми жигардан ташқари ошқозон ости, буйрак усти ва жинсий безларда ҳам бўлиши мумкин. Булардан буйрак усти безидаги цитохром Р – 450 нинг жигардагига нисбатан кўпроқ бўлгани сабабли бундаги метаболизм асосий ҳисобланади. Хомила организмида биотрансформацияда қатнашадиган изоферментларнинг шаклланиши бир хил бўлмагани учун дори метаболизми ҳам нотекис бўлиши мумкин. Масалан, теофиллин кофеинга қараганда олдин ва тезроқ биотрансформацияга учрайди.

Хомиланинг чиқариш системасига йўлдош ва ўзининг буйраклари киради. Булардан йўлдош орқали чиқарилиши асосий ҳисобланиб, ундан асосан ёғда эрувчан (липофил) дори

моддалари ажралади, гидрофил хоссалик моддаларни чиқарилиши ёмон бўлгани учун хомила организмида еғилиб кумуляцияга сабаб бўлиши мумкин. Хомидаликни охири ойларида хомила буйраги орқали бир соатда 25 – 30 мл пешоб ажралади. Сийдик таркибида мочевина, креатинин, сийдик кислота амниотик суюқликга нисбатан 2 – 3 марта кўп бўлади. Буйрак экскрециясининг тезлиги ва ҳажми ушбу органнинг ва ундаги нефронларнинг тараққий этишига, функционал фаоллигига мутаносиб. Амниотик суюқликка пешоб билан чиқарилган дори модда хомила оғзи орқали ичакка ўтиб, қонга сўрилиши натижасида уни хомила организмига бўлган таъсир муддати узайиб, салбий ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин. Бундай дориларга иммунодепрессант изатиопирин, антибиотиклардан цефалоспоринлар (цефапирин, цефалексин), цитостатиклардан метотрексат, винкристин ва бошқаларни келтириш мумкин. Булардан ташқари аминазин, циклодол, напраксен преператларини хомилага зарарли таъсири аниқланган. Хомидаликни охири даврида хомила амниотик суюқликни ичиши соатига 5 – 7 мл ни ташкил этади. Бундан ташқари хомила тери қаватидан сувни ва у билан гидрофил дорини ўтиши мумкин.

Дори воситаларининг йўлдош ва хомила организмида метаболизмни ўрганиш натижалари хомиладор аёлни фармакотерапияси учун самарали она ва хомила учун зарарсиз дори преператини танлаш учун асос бўла олади.

### 2.1.3.3. Дори моддаларининг сут беги орқали экскрецияси

Туғилган чақалоқни сут билан таъминлаш даврида она томонидан қабул қилинадиган кўпчилик дори моддаларининг сут таркибида бўлиши бола учун зарарли бўлиши инобатга олинаши катта аҳамиятга эга. Шунинг учун, дори воситаларининг сут безлари орқали экскрециясини билиш, она ва болани фармакотерапиясининг самарали ва зарарсиз бўлишини таъминлашда катта ўрин эгаллайди.

Сут безининг интерстициал суюқлигида жойлашган дори моддалари турли ҳолатларда – кутбланган, кутбланмаган, оқсил билан боғланган ёки эркин (боғланмаган) – бўлиш мумкин. Буларни сут безининг эпителиал хужайралардан ўтиши асосан оддий диффузия йўли билан бажарилади.

Дори моддаларини она қон плазмасидан сутга ўтиши бошқа мембраналардан ўтишида қайд этилган оддий диффузия, фаол транспорт ва пинацитоз йўли билан бажарилади. Булардан оддий (суст) диффузия йўли билан кўпчилик дори моддалари ўтади. Плазма оқсиллари билан боғланмаган ёки эркин фаол ҳолдаги, молекуляр массаси 200 дан катта бўлмаган, ионланмаган, кам кутбланган липофил дори молекулалари осонлик билан ўтади. Ажралган сутнинг РН (6.8) плазма РН (7.4) дан кам бўлгани сабабли суст ишқорий (асосли) хоссалик дори моддалари суст кислоталик хусусиятли дориларга қараганда сутда кўпроқ еғилиб қолиш мумкин. Айрим (камчилик) дори моддалари фаол транспорт ва пинацитоз йўли орқали сут билан ажраши мумкин.

**Қон плазмасидан она сутига ўтган айрим дори  
моддаларининг  
нисбий миқдори (%)**

14 – жадвал

<b>Препаратлар</b>	<b>Плазмадаги миқдори</b>	<b>Сутдаги миқдори</b>
Бензилпенициллин	0.2	0.03
Метациллин	0.07	0.03
Стрептомицин	1.0	0.5
Оксициллин	0.15	0.06
Тетрациклин	1.5	0.25
Левомецетин	0.8	0.1

Метронидазол	1.4	0.6
Дигоксин	0.9	0.5
Хинидин	0.2	0.1
Эуфиллин	0.9	0.6
Аминазин	0.5	0.3
Фенобарбитал	0.4	0.2
Ацетилсалицил кислота	1.0	0.6
Амидопирин	0.3	0.1

Умуман олганда, эмизувчи она қабул қилган кўпчилик дори воситалари кам миқдорда (1 – 2%) сут билан ажралса ҳам чақалоқ организми учун зарарли бўлиши мумкин. Дориларнинг

бундай таъсири уларнинг сутдаги концентрациясидан ташқари чақалоқнинг ошқозон – ичак физиологик ва патологик ҳолатига боғлиқ. Масалан, антибиотиклардан аминогликозидлар чақалоқ ичак шиллиқ қаватининг нормал ҳолатида сўрилмайдилар, патологик (яллиғланиш) ҳолати эса сўрилиб, зарарли таъсир этиши аниқланган.

Шунинг учун эмизувчи оналарга сут билан ажраладиган дори препаратлари кам ёки бутунлай сутга ўтмайдиган дорилар билан алмаштирилиши зарур. Агар бундай препарат бўлмаса, унда она касаллигининг хавфи дорининг чақалоққа етказиши мумкин бўлган зарарли таъсиридан юқори бўлган тақдирдагина фармакатерапия давом эттирилади. Она сути таркибидаги бундай дорилар таъсирида чақалоқ организмида зарарли таъсирни кучая борган ҳолатларда болани эмизиш вақтинча тўхтатилиб, сунъий равишда овқатлантиришга ўтилади.

Умуман олганда, эмизувчи она хасталигида дори препаратларини қўллаш фақат шифокор томонидан тайинланиши лозим.

#### **2.1.3.4. Сут безлари фаолиятига дори моддаларининг таъсири**

Маълумки, сут безларининг фаолияти – сут ишлаб чиқариш физиологик томондан гипофизнинг олдинги бўлак гормони пролактин орқали назорат қилинади. Пролактиннинг ишлаб чиқариш тезлиги гипоталамуснинг нейросекретор тузилмалари релизинг факторлар (пролактин либерин, пролактин статин) ёрдамида бошқарилади. Бундан ташқари сут безларининг фаолияти унинг қон билан таъминланишига – қон айланишига ҳам

боғлиқдир. Қон айланишини бошқарилишида соматоропин, адренотропикотропин, инсулин ва бошқа гормонлар қатнашади. Қон таркибида катехоламинларни (адреналин, норадреналин) бўлиши қон томирларни қисқаришига, сут безларини қон билан таъминланишини ва шу сабабдан сут ажралишини камайтиради. Сут ишлаб чиқарилишини бездаги миэпителиал хужайралари бажаради. Уларни фаолияти гипофизнинг орқа бўлимидан ишлаб чиқариладиган окситоцин гормонига боғлиқ.

Дори воситаларининг сут безларининг фаолиятига таъсири қайд этилган бошқарувчи факторларга қаратилган бўлиши мумкин.

Ҳозирги пайтда эмизувчи оналарнинг турли сурункали касалликларга дучор бўлишида уларга фармакотерапевтик ёрдам кўрсатиш масаласи катта муаммо ҳисобланади. Чунки она томонидан қабул этилган дори препаратларнинг кўпчилиги сут безлари орқали сутга ўтиб чақалоқ организмига ўз таъсирини кўрсатиши мумкин. Бундан ташқари ушбу дори моддаси сут ишлаб чиқариш жараёнига ҳам таъсир этиб, сут ажралишини кўпайтириши ва аксинча камайтириши мумкин. Бундай дори воситаларига эстроген ва прогестрон сақлаган препаратлар, катехоламинлар (адреналин, норадреналин), эфедрин, фурасемид, леводопа ва бошқалар киради.

#### **2.1.4. Чақалоқ организмида дори моддаларининг кинетикаси**

Дорилар кинетикаси ва динамикаси янги туғилган ва айниқса чала туғилган чақалоқларда каттароқ ёшликлардан хаттоки

неонатал давридан (28 кунлик) ошган чақалоқлардан анча – мунча фарқланади ва доим ўзгариб боради.

Дори воситалари чақалоқларга асосан венага, мушаклар орасига ва тери остига юборилади. Айрим ҳолларда эса оғиз, тўғри ичак ва тери орқали юборилади. Янги туғилган чақалоқларда дори моддасини асосан киндак венасига юборилади. Бунда дорининг 50% жигарни четлаб ўтиб, қон айланиш системасига, 50% – и эса в. Portae (дарвоза венаси) орқали жигардан ўтади. Шунини айтиш керакки, киндак венаси чақалоқ туғилгандан 10 – 15 дақиқа ўтгач секин – аста қисқара боргани сабабли қон ўтиши камая боради. Бу мақсадда тирсак ва қўлтиқ тери ости веналаридан фойдаланилади. Вена орқали дорилар секин – аста (1 – 2 мл/мин) юборилади, акс ҳолда турли кутилмаган ҳолатлар вужудга келиши мумкин. Чақалоқларга дориларни мушаклар орасига юбориш ҳам қўлланилади. Уларда мушак тўқимасида қон айланиш ўзгарувчан бўлгани учун дориларни қонга сўрилиши доим бирдай бўлмайди. Шу сабабдан дорининг таъсири ҳам кутилганидек бўлмаслиги мумкин. Бу ҳолат юрак – қон томир, нафас патологиясида ҳамда токсикозда намоён бўлади. Дориларни чақалоқ тери остига юбориш деярлик ишлатилмайди. Дориларни бошқа йўللاردан (ингаляцион, трансдермал) ҳам камдан кам қўлланилади. Чақалоққа оғиз орқали асосан суюқ ва суспензиялар юборилади. Бунда янги туғилганларда ошқозон секретиясини (хлорид кислота ва пепсин) ва эвакуация функциясини суст бўлиши сабабли юборилган дорини сўрилиши юқори даражада бўлиб, унинг қондаги концентрацияси ошиши мумкин. Дориларни ичакдан сўрилиши перисталтикани суст ёки фаол бўлишига боғлиқ. Чақалоқ эмизилгандан сўнг дориларни

ичақда сўрилиши секинлашади. Дориларнинг сўрилиши патологик ҳолатларда ўзгаришга учрайди. Дориларни чақалоқнинг тўғри ичаги орқали (ректал йўл) юбориш қулай ва осон бўлса ҳам юборилган дорини ичақ бўшлиғида ушлаб турилиши деярлик бўлмагани учун уни миқдори ва эффекти етарли даражада бўлмайди.

Чақалоқлар организмида дори моддаларнинг тарқалишини ўзига хослиги уларда хужайрадан ташқари жойлашган сувнинг кўплиги, модда алмашинуви ва қон айланишининг тезлиги, плазма оқсилларини камлиги, гематоэнцефалик тўсиқнинг яхши ўтказувчанлигидир. Чақалоқларда хужайрадан ташқарида жойлашган суюқликнинг ҳажми тана массасини 45%, чала туғилганларда эса 50% ташкил этади.

Сувда эрувчан (гидрофил) плазма оқсиллари билан яхши боғланмаган дори моддалари хужайра ташқари суюқлигида тарқалади ва организмдан яхши чиқарилгани учун, уларнинг қондаги концентрацияси анча паст бўлади. Бу деган сўз дорининг эффекти ҳам юқори даражада бўлмаслиги мумкин. Чақалоқларда гематоэнцефалик барьер (тўсиқ) нинг липофил хоссалик дори моддаларга ўтказувчанлиги юқори даражада бўлгани учун айрим дори препаратларнинг (наркотик анальгетиклар ва бошқалар) мия тўқимасида еғилиб захарли таъсир кузатилиши мумкин. Шу сабабдан бундай дориларни чақалоқларда қўллаш тавсия этилмайди. Чақалоқларда плазма оқсилларининг миқдори ёш болаларга ва катталарга қараганда камроқ. Бундан ташқари чақалоқ альбуминини дори моддалари билан боғланишининг ўзига хослиги, боғланишга тўсқинлик қиладиган эркин ёғ кислоталарнинг чақалоқда кўп бўлгани

аҳамиятлидир. Чунки булар чақалоқ организмига дорини альбуминлар билан боғланиши камайтиргани сабаби унинг эркин ҳолдаги фаол молекулалари концентрациясини оширади. Натижада ножўя ҳолатлар юзага чиқиши мумкин. Дори воситаларининг оқсиллар билан боғланишига турли патологик ҳолатлар (уремия, нефротик синдром, ацидоз, овқат таркибида оқсилларнинг етишмаслиги) салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Бундан ташқари дори моддаларининг ўзи оқсиллар билан боғланган эндоген моддаларни ажратиши ва шу тўғрисида патологик ҳолатларга сабаб бўлиши мумкин. Масалан, сульфаниламидлар оқсиллар билан боғланган билирубинни ажратиб, уни қондаги миқдорини ошириши сабабли чақалоқда сариқлик ҳолати юзага чиқади.

Чақалоқда дорилар биотрансформацияси асосан жигарда содир бўлиб, бошқа органларда (буйракда, ичак деворида, ўпкада, плазма ва бошқаларда) бўлиши ҳам катта аҳамият кашф этмайди. Биотрансформация жараёни янги туғилган, айниқса чала туғилган чақалоқларда ёш болалар ва катталарга қараганда анча паст даражада. Чунки уларда микросомал ферментларни кўпчилиги яхши шакланмаган ёки айрим ферментлар эса бутунлай бўлмаслиги мумкин. Дориларни неонетал даврида метаболизмга учраш жадалиги турлича бўлади. Масалан, тутқаноққа қарши ишлатиладиган дифенин препаратининг икки ҳафталик чақалоқдаги метаболизм тезлиги вояга етганларникидек амалга оширилади. Лекин кўпчилик дори воситаларининг биотрансформацияси анча суст кечади. Фақат неонетал даврининг охирига бориб кучаяди.

Ёшни 3 ойидан бошлаб 3 йиллик даврида гўдакларда дориларни биотрансформацияси катталарга қараганда юқорироқ, тезроқ кетади. 4 – йилни охирига келиб бу жигар жараёнининг тезлиги пасайиб, катталардагидек ҳолатда бўлади.

Чақалоқ жигаридаги биотрансформацияси турли дори препаратлари таъсирида ўзгариши мумкин. Биотрансформациясини кучайтурувчи дори моддаларига – индукторларга феноборбитал, дифенин, бутадиион, амидопирин, теофиллин, рифампицин ва бошқалар киради. Шунинг билан бирга биотрансформацияни сусайтирувчи – ингибиторлар мавжуд. Булар қаторига левомецитин, тетрациклин, эритромицин, аминазин, индометацин, ПАСК ва бошқалар киради. Ушбу индуктор ва ингибиторларни бошқа дори моддалари билан бирга ишлатилганда фармакотерапевтик таъсирни ўзгариши инobatга олиниши талаб қилинади. Айрим дори моддалари чақалоқ жигаридаги ферментлар яхши шакланмагани сабабли инактивацияга учрамасдан, янги биологик фаол моддалар ҳосил бўлади. Масалан, теофиллин алколоидни жигардаги метаболизмида кофеин ҳосил бўлади.

Дори моддаларининг экскрецияси: янги туғилган чақалоқларда буйракнинг пешоб чиқариш фаолияти катталарга қараганда анча паст. Коптокчалар фильтрацияси катталарга нисбатан 30 – 40%, чала туғилганларда эса хаттоки 0,5% дан камроқни ташкил этади. Каналчалар секрецияси янада паст 20 – 30% атрофида бўлади. Чақалоқлар буйракларида қон айланиш ҳажми юракнинг дақиқалик қон ҳажмининг 5 – 6%, катталарда эса бу кўрсаткич 15 – 25% ни ташкил этади. Буйраклардаги қон

айланишни пасайтирадиган патологик жараёнлар буйрак экскрециясини янада камайтиради.

Чақалоқларда буйракнинг коптокчалар фильтрацияси ва каналча секрециясини суст бўлиши сабабли дори воситаларининг чиқарилиши ҳам секинлашган ва суст бўлади. Бунинг натижасида дори моддаларининг қондаги концентрациясини кўтарилиши ёки уларнинг таъсир муддати узоқ бўлиши мумкин. Шунинг учун дори моддаларни қон плазмасидаги юқорироқ концентрациясини узоқроқ ушланиб қолиниши салбий ҳолатларни келтириб чиқариш хавфини туғдиради. Чақалоқ қонида дори моддасининг концентрациясини бундай ошиши буйрак каналчаларида бўладиган реабсорбцияни (дориларни ҳам) чақалоқда суст бўлиши ҳисобига унинг намоён бўлмаслиги ҳам мумкин. Буйрак фаолиятига таъсир этувчи дорилар ишлатилганда ундаги қон айланиши сустлиги сабабли улар буйрак тўқимасида секин – аста йиғила бориб эффеқтининг юзага чиқиши ва чиқиб кетиши ҳам секинлашади ва дорининг таъсири (эффеқти) узоқроқ давом этади. Масалан, фуросемид препаратининг диуретик таъсири чақалоқларда катталарга нисбатан секин – аста юзага чиқади ва узоқроқ давом этади. Ушбу препаратни катталарда венага юборганида унинг пешоб хайдовчи таъсири 5 – 10 дақиқада ва максимал эффеқти 2 – 4 соатда бошланса, чақалоқларда эса бу кўрсаткичлар 20 дақиқа, 1 – 2 соат ва 5 – 6 соатни ташкил этади. Шунини инобатга олган ҳолда, агар чақалоқларга пешоб билан чиқариладиган препаратлар ишлатиладиган бўлса, уларни катталарга нисбатан камроқ дозада қўллаш тавсия этилади.

### 3 – БОБ

#### Айрим патологик ҳолатларда дори моддалар кинетикаси

##### 3.1. Юрак – қон томир касалликларида дори моддаларининг кинетикаси

Маълумки, юрак ва қон томир касалликлари айниқса юракнинг ишемик касаллиги (юик), хафа қон касаллиги (артериал гипертензия), юрак фаолиятининг етишмаслиги, атеросклероз, аритмия ва бошқалар кенг тарқалган ҳамда кўп ҳолларда ҳавфли оқибатларни келтириб чиқаради.

Буларни даволашда жуда кенг миқёсда асосан кимёвий тузилиши турлича бўлган, таъсир этиш механизми ва таъсир йўналиши ҳар хил бўлган дори препаратларидан фойдаланилади. Улар қаторига кардиотоник воситалар (юрак гликозидлари), қон томирларни кенгайтирувчилар, нейротроп препаратлар ва бошқалар кирилади. Ушбу дори воситалари анча самарали бўлиб, кўп ҳолларда даво кўрсатади, касалликни енгиллаштиради, унинг оқибатларини олдини олади. Шунинг билан бирга ушбу дори препаратлари турли ноҳўя ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин ва аксинча нотўғри ишлатиш натижасида самарасиз бўлиши ҳам мумкин. Бундай салбий ҳолатларни келиб чиқиши кўпроқ ишлатилган дори моддаларининг фармакокинетикаси билан боғлиқ бўлади. Айниқса дориларнинг дозасини касалликда аниқлаш ва белгилаш катта аҳамиятга эга. Чунки айрим юрак – қон томир касалликларида дориларнинг фармакокинетикасини ўзгариши шуни талаб қилади.

Дориларнинг фармакокинетик кўрсаткичларининг ўзгариши юрак – қон томир касалликларидан асосан юрак фаолиятини

етишмаслиги, миокард инфаркти, гипотония, анафилактик каракхлик ҳолатларида кузатилади. Чунки бу ҳолатларда юрак ва қон томирларнинг асосий вазифаларидан бири бўлган организм тўқималари аъзоларни қон билан таъминланиши, қон айланиши – гемодинамика издан чиқади. Бу деган сўз қоннинг аъзо тўқима хужайраларига зарур бўлган турли керакли моддаларни (кислород, гормонлар, электролитлар ва б.) шу жумладан дори моддаларини етказиб бериши, транспорт фаолияти ҳам бузилади. Бунинг натижасида организмда турли ўзгаришлар гипоксия (кислород етишмовчилиги), қон харакатини секинлашиб сусайиб қолиши, аъзо ва системаларнинг фаолиятини издан чиқиши ва бошқалар юзага келади. Шу билан бир қаторда қабул қилинган ёки танага юборилган дори воситаларини деярли ҳамма фармакокинетик кўрсаткичлари (сўрилиши, организмда тарқалиши, еғилиши, оқсил билан боғланиши, дори концентрациясининг ярим чиқиб кетиши ( $T_{1/2}$ ) элиминацияси, клиренси, биотрансформацияси, экскрецияси ўзгаради. Натижада ишлатилган дориларнинг самарасини пасайиши ёки самарасиз бўлиши ва аксинча уларни ножўя таъсирли тарзда юз бериши мумкин.

Дори препаратлари қайси йўл билан энтерал ёки парентерал (бевосита қонга – вена ёки артерияга юборишдан ташқари) юборилмасин, уларнинг қонга сўрилишининг камайиши новокаинамид, дигоксин ва бошқа препаратлар мисолида аниқланган. Бундай ўзгариш дори юборилган жойда ошқозон ичакдаги тўқиманинг микроциркуляциясини сусайиши билан тушунтирилади. Бу деган сўз касаллик туфайли юрак фаолиятини етишмаслиги ёки қон томирларини кенгайиб кетиши натижасида

қон босими пасайиши туфайли ишлатилган дорининг самараси намоён бўлмаслиги мумкин. Бу ҳолат юрак порогини декомпенсация даврида миокард инфарктининг кардиошок ҳолатида, гипотонияда кузатилади. Шу сабабдан дориларни самарасини тиклаш мақсадида уларнинг дозаси оширилади ёки юрак фаолиятини, қон босимини тиклаш, гемодинамикани яхшилаш ва бошқа тадбирлари кўрилади.

Дори моддаси қонга ўтгандан кейин организм бўйича тарқалиши ҳам қон ҳаракатини сусайиши ҳисобига ўзгаради. Тарқалиш ҳажми камаяди. Бу деган сўз дорини таъсир этиш жойига – тўқимага кам миқдорда етиб боради. Текширишлар натижасида новокаинамид ва дизопирамид препаратларининг тарқалиш ҳажми юрак инфаркти билан боғлиқ юрак фаолиятини сусайишида (етишмовчилигида) 20 – 30% гача камаяди.

Шунинг билан бирга ишлатилган айрим дори воситаларининг қондаги концентрациясини ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) гемодинамикани издан чиқишида (сусайишида) узаяди. Масалан новокаинамид препаратининг ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) икки баробар, карбонексиннинг эса икки – уч баробар узаяди. Бундай ҳолатлар препаратларнинг ноўя таъсирларини келиб чиқишига сабабчи бўлиши мумкин.

Юрак фаолиятининг етишмаслиги билан кечадиган касалликларда қон томирларда қон ҳаракатини (гемодинамика) секинлашиши натижасида қабул қилинган дори воситаларининг плазмадаги оқсиллар (альбумин) билан боғланишини камайиши хинидин ва лидокаин препаратларини текширишда аниқланган. Қон айланишининг кичик доирасида юрак фаолиятининг сусайиши сабабли қон ҳаракатининг секинлашиб қолиши натижасида

ўпкадаги бўладиган ўзгаришларда (ўпка – юрак фаолиятини етишмаслиги) фурасемид препаратининг элиминацияни камайиши хисобига унинг қондаги концентратциясини ошиши аниқланган.

Юрак – қон томир патологияси туфайли гемодинамиканинг ўзгариши чиқариш органлар фаолиятига ҳам тасир кўрсатади. Жумладан жигарнинг дориларни биотрансформацияси натижасида ҳосил бўлган метаболитларни ёки метаболизмга учрамаган дориларни жигар ўти, пешоб билан чиқиб кетиш ўзгариши мумкин.

Шундай қилиб, юрак фаолиятининг сурунакли етишмовчилиги билан кечадиган касалликларда (юрак парогли, миокард инфаркти, шок ҳолатлари ва бошқалар) гемодинамиканинг ёмонлашиши натижасида дорилар кинетикасининг кўпчилик кўрсаткичларини (сўрилиши, тарқалиши, оқсиллар билан боғланиши, биотрансформацияси ва экскрецияси) ўзгаришга учраши сабабли уларнинг даво эффеќти ҳам асосан етарли даражада бўлмайди. Шу сабабдан берилаётган дори препаратларининг дозасини касалликни оғир –енгиллигига қараб ўзгартириши талаб қилинади.

### **3.1.1. Юрак – қон томир касалликларида ишлатиладиган асосий дори препаратларининг қисқача фармакокинетик характеристикаси**

#### **А) Нитратлар**

##### **Нитроглицерин (таблеткаси)**

Тил остига (sub lingua) қўйилган нитроглицерин таблеткаси оғиз шиллиқ пардаси орқали 3,5 – 5 дақиқа мобайнида сўрилиб,

қон айланиш тизимига қабул қилинган дозанинг 60 – 75% ўтади. Ичга қабул қилинганда ҳам сўрилиш юқори даражада. 2 – 4 дақиқа ўтгач унинг қондаги максимал концентрацияси 2,3 мкг/л, 8 дақиқада эса 50% пасаяди. 20 дақиқада деярли қонда бўлмайди. Тил остига қўйилганда препаратнинг эффементи 1 – 5 дақиқада бошланиб, 8 – 15 – 30 дақиқагача давом этади. Нитроглицериннинг 0,3 – 0,6 мг миқдорини сақлаган таблеткаси сўрилгандан сўнг унинг қондаги максимал концентрацияси 0,2 – 3,0 нг/мл 2 – 3 дақиқада кузатилади. 7,5 дақиқа ўтгач 50% камаяди, 16 – 20 ўтгач эса қонда аниқлаб бўлмайди.

Нитроглицериннинг метаболизми қон томирларда бошланиб, қон томир деворидаги силлиқ мушак хужайраларига ўтиб, биотрансформацияси натижасида азот оксидини хосил қилади. Бунда цистеин ва тиоллар қатнашади. Хосил бўлган азот оксидининг ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) 3 – 5 секунд.

Ди ва моно нитратлар нитроглицериннинг метаболитлари хисобланиб, охириги метаболити глицерин глюкуррон кислота билан кон]югацияга учраб пешоб билан чиқиб кетади.

Нитроглицерин жигарда нитратредуктоза ферменти иштирокида метаболизмга учраб, 1,2 ва 1,3 динитроглицерин хосил қилади. Улар нитроглицерин сингари қон томирларни кенгайтиради. Лекин бундай таъсири уларни концентрацияси ошганда яхши номоён бўлади.

Тил остига қўйилган нитроглицерин таблеткасининг тарқалиш хажми 3л/кг, умумий клиренс 0,3 – 1,0 л/мин, ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) 1 – 4,4 мин.

## Нитронг

**Нитронг мите (2,6 мг)** нинг биосамарадорлиги жуда кичкина. Чунки сўрилгандан сўнг жигардан илк бор ўтишида тез ва тўлиқ метаболизмга учрайди. Шу сабабли унинг қондаги концентрацияси етарли даражада бўлмагани учун терапевтик эффементи хам аниқ юзага чиқмайди.

**Нитронг форте (6,5 мг).** Ичакдан сўрилиши секин ва узок давом этади. Шунинг учун унинг қондаги максимал концентрацияси номоён бўлмасдан бир миқдорда давом этади. Бу эса препаратни фармакологик эффементи узок ва самарали бўлишини таъминлайди. Препарат қабул қилингандан сўнг унинг таркибидаги 6,5 мг нитроглицерин ичакдан сўрилгандан кейин 20 дақиқа ўтгач қондаги концентрацияси 0,1нг/мл, 20 – 60 дақиқадан сўнг 0,2 – 0,3нг/мл га етади ва 2 соат давом этади.

## Нитросорбид

Таблетка шаклдаги нитросорбиднинг (изосорбид динитрат) сўрилиши ва биосамарадорлиги юқори даражада. Ичга қабул қилинганда илк бор жигардан ўтишида метаболизмга учрайди ва биосамарадорлиги 22% ни, тил остига қўйилганда эса 60% ни ташкил этади. Оғиз орқали қабул қилинганда қондаги максимал концентрацияси 1 соатда юзага чиқади. Плазмадаги оқсиллар билан боғланиши 30%, ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) 4 соат. Жигарда метаболизмга учраб, иккита фаол метаболитларни хосил қилади. 1) изосорбид – 5 – мононитрат 25% ни ташкил этиб, ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) 5соат. 2) изосорбид – 2 – мононитрат 15 – 20% ни ташкил этиб, ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) 2,5 соат. Буйрак орқали метаболит шаклида чиқиб кетади.

## **Кардикет ретард**

Ичакдан сўрилиши бошқа узок муддатли изосорбид динитрат препаратларига ўхшаш секин давом этади. Препарат (20 мг) бутунлай сўрилгандан кейин 2 – 4 соат ўтгач унинг қондаги максимал концентрацияси (изосорбиддинитрат) 3,2нг/мл қондаги концентрацияси кам миқдорда бўлади.

## **Эринит**

Оғиз орқали қабул қилинган эринит таблеткасининг эффементи 30 – 45 дақиқадан кейин бошланади, тил остига қўйилганда эса 15 – 20 дақиқа. Таъсир муддати 4 – 5 соат, биосамарадорлиги 50% атрофида.

Жигарда метаболизмга учраб пентаэритритол мононитрат, пентаэритритол динитрат, пентаэритритол тринитрат ва пентаэритритол метаболитларини хосил қилади. Пентаэритритол тринитрат асосий фаол метаболит хисобланиб, унинг ярим чиқиш даври 10 дақиқа атрофида. Глюкуронидлар ҳам хосил қилади. Эринитнинг таъсир этиш муддати 15 дақиқадан 4 соатгача. Бу препаратни сўрилиш тезлигига ва фаол метаболити пентаэритритив тринитратни организмда сақланиш даврига боғлиқ.

## **Нитратларнинг бошқа дори моддалари билан ўзаро таъсири**

Нитратларни (нитроглицерин, нитросарбид, нитроминт ва бошқа) периферик қон томирларни кенгайтирувчи (вазодиллятатор) препаратлар (ангиотензин антагонистлари, кальций канали блокаторлари, диуретиклар, бета адреноблокатор, антидепрессантлар, MAO ингибиторлари, новокаинамид, этанол ва уни сақлаган препаратлар) дори воситалари билан бирга ишлатилганда гипотензив таъсири кучаяди. Коллапс ҳолати юз бериши мумкин.

Нитратларни альфа – адреноблокаторлар (дигидроэрготамин) билан бирга қўшиб ишлатиш ноўрин хисобланади. Чунки бирга берилганда адреноблокаторнинг биосамарадорлиги ошиб, унинг коронар қон томирларини торайтириш хавфи туғилади.

Нитроглицерин ва уни сақлаган препаратлар таъсирида гепариннинг антикоагулянтлик эффекти камаяди. Шу сабабдан уларни бирга қўллаганда қон ивишини назорат қилган ҳолда гепарин дозасини ўзгаришга – оширишга тўғри келади. Шунинг эса тутиш керакки, нитроглицерин препаратини бериш тўхтатилганда қоннинг ивиши кескин секинлашиши мумкин. Бундай ҳолатда гепарин дозасини камайитиришга тўғри келади.

## **Б) Юрак гликозидлари**

### **Дигоксин**

Оғиз орқали қабул қилинганда биосамарадорлиги – 60 – 80%, таъсирининг бошланиши – 1,5 – 3 соатдан кейин, энг юқори эффекти 6 – 8 соатдан кейин, таъсирининг давом этиши 8 – 10 соат.

Мушаклар орасига юборилганда биосамарадорлиги 70 – 80%, таъсирининг бошланиши 45 – 120 дақиқа, энг юқори эффекти 4 – 8 соатда кузатилади.

Венага юборилганда таъсирининг бошланиши 5 – 30 дақиқада, энг юқори эффекти 20 – 30 дақиқада, таъсирининг давом этиши 5 соатгача. Ёнда эрийди (липофил). Гематоэнцефалик барьердан ўтади. Жигарда метаболизмга учрайди. Жигар ўти ва пешоб билан чиқарилади. Организмда кумуляция беради.

## **Дигитоксин**

Оғиз орқали қабул этилганда биосамарадорлиги – 100%, таъсирининг бошланиши 2 – 3 соатда, энг юқори эффементи 8 – 14 соатда, таъсирининг давом этиши 14 кунгача. Плазма оксиллари билан боғланиши 90 – 97%. Жигарда метаболизмга учрайди. Лекин кўп қисми ўзгармаган холда жигар ўти билан ичакка тушиб, қайтатдан сўрилади. Дигитоксиннинг ичак-жигар орқали айланиб юриши оксил билан боғланмаган молекулаларининг тўлиқ метаболизмга учрашигача давом этади. Пешоб ва жигар ўти билан организмдан чиқарилади. Организмда кумуляция беради.

## **Строфантин**

Оғиз орқали қабул этилганда биосамарадорлиги 5% дан ошмайди. Фақат парентерал йўл билан юборилади. Венага юборилганда таъсирининг бошланиши 2 – 10 дақиқа энг юқори эффементи 15 – 30 дақиқада, таъсирининг давом этиши 1,5 – 3 соатдан кўпроқ. Пешоб билан ўзгармаган холда чиқарилади. Организмда кумуляция бермайди.

## **Юрак гликозидларининг бошқа дорилар билан ўзаро таъсири**

Юрак гликозидларини тиазидли (гипотиазид) ва "қалмоқ" (фурасемид) диуретиклар билан бирга ишлатиш тавсия этилмайди. Чунки акс холда гипокалемия холати юз бериши мумкин. Бундан ташқари гиперкалцемиа ва гипомагниемиа хам кузатилиши мумкин. Катехоламинлар (адреналин норадреналин ва б.), метилксантинлар (теофиллин, тиобромин ва б.) таъсирида миокарднинг юрак гликозидларига бўлган сезувчанлигини оширгани учун уларни бирга қўшиб ишлатиш гликозидлар интоксикацияни (аритмия ва б.) келтириб чиқариши мумкин. Яллиғланишга қарши таъсирли ностероид дори препаратлари

(ацетилсалицил кислота, бутадиион, индометацин, салициламид ва б.) аритмияга қарши таъсирли препаратлардан хинидин, бевосита (гепарин) ва билвосита (неодикумарин, синкумар ва б.) таъсирли антикоагулянтлар, сульфаниламидлар (сульфадиметоксин, сульфапиридозин, сульфанил ва б.) плазма оқсиллари билан боғланган юрак гликозидларига рақобат кўрсатиб, уларни ажратади. Натижада қонда эркин ҳолдаги юрак гликозидларининг миқдорини ошиши ва уларнинг захарли таъсир хавфи туғилади. Антацид таъсирли препаратлар (алмагел, маалокс, алюмаг ва б.) антилипидемик – холестирамин, антибиотиклар – аминогликозидлар ва тетрациклинлар ичак бўшлиғида юрак гликозидлари билан сўрилмайдиган бирикма (комплекс) ҳосил қилиши сабабли уларнинг биосамарадорлигини камайтиради ва кутилган даво юзага чиқмаслиги мумкин. Микросомал ферментлар фаоллигини ошириб дорилар метаболизмини кучайтирадиган индукторлар (фенобарбитал, дифенин, бутадиион ва б.) юрак гликозидларининг жигардаги биотрансформациясини тезлаштириб, уларнинг қондаги концентрациясини ва буни натижасида эффеқтини камайтиради. Калий препаратлари (калий хлорид, панангин, аспаркам), В ва Е витаминлари, аноболик стероидлар (ретаболил, дианабол ва б.), калий оротат, рибоксин ва б. юрак гликозидларининг синергисти (таъсирини ошириши) ҳисобланади. Юрак гликозидларини калийни сақлаб қолувчи диуретиклар ( триамтерин, амилорид, спиронолактон) билан бирга ишлатиш гипокалиемиyani олдини олади. Юрак гликозидлари гликозид бўлмаган амринон, милринон препаратлари билан бирга берилганда уларнинг кордиотоник таъсири кучаяди. Лекин гипокалиемиya юзага чиқиши мумкин.

## **В) Аритмияга қарши препаратлар**

### **Хинидин**

Оғиз орқали қабул қилинганда хинидин сульфатнинг плазмада энг юқори концентрацияси 1 – 1,5 соатда, хинидин глюканатники 3 – 4 соатда бошланиб, 5 – 8 соат давом этади. Плазма оқсиллари билан боғланиши 70 – 80% ни ташкил этади. Жигарда метаболизмга учраб айрим фаол метаболитлари кардиотоник таъсир кўрсатади. Ярим чиқиб кетиш даври ( $t_{1/2}$ ) 6 соат атрофида. Буйрак орқали препаратнинг 10 – 50% ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Хинидиннинг пешоб билан ажралиши кислотали муҳитда кўпаяди, ишқорий муҳитда эса камаяди.

### **Бошқа дори моддалари билан ўзаро таъсири**

Антиаритмик таъсирли бошқа препаратлар билан (айниқса I ва II гуруҳ препаратлари) бирга ишлатилганда дори моддаларининг эффементи кўшилиб юрак фаолиятини пасайтириши (кардиодепрессив) мумкин.

Антихолинэстераз препаратлари билан бирга қўлланилганда уларнинг таъсири камаяди, калий препаратлари билан эса хинидиннинг эффементи ошиши мумкин.

Дифенин, фенобарбитал, примидон препаратлари билан қўшиб ишлатилганда хинидиннинг қондаги концентрацияси камаяди. Чунки унинг метаболизмини индукторлар таъсирида кучайиши билан тушунтириш мумкин. Сурги препаратлар билан бирга ишлатилганда хинидиннинг қондаги концентрацияси ва эффементи камайиши мумкин. Ишқорий хоссали препаратлар (натрий гидрокарбонат, ацетазол амид) таъсирида хинидиннинг захарли таъсири юзага чиқиши мумкин. Хинидин миорелаксантлар

билан бирга берилганда мушакларни бўшаштирувчи таъсири кучаяди.

Амилорид билан ишлатилган хинидиннинг таъсири камаяди, амиодаран билан эса хинидиннинг плазмадаги концентрациясини ошиши натижасида ножўя ҳолатлар (қоринча аритмияси ва б.) юзага чиқиши мумкин.

Хинидин ацетилсалицил кислота препарати бирга қўлланилганда қоннинг ивиши секинлашиши ва қон оқиши ҳолатлари қайд этилган. Шундай ҳолат антикоагулянт варфарин билан бирга қўлланилганда ҳам кузатилган. Верапамил хинидиннинг клиренсини камайтириши сабабли унинг плазмадаги концентрацияси ошиб, ножўя таъсир хавфи туғилади.

Хинидин таъсирида галоперидолнинг метаболизмга учраши суст бўлиши сабабли унинг плазмадаги концентрацияси ошиши мумкин. Ножўя ҳолатлар хавфи туғилади. Дигоксин билан бирга ишлатилганда унинг плазмадаги концентрацияси ошиши кузатилган.

Пропранолол билан бирга ишлатилганда хинидиннинг цитохром – 450 изофермент фаоллигини пасайтириши ҳисобига бета – адреналокаторнинг метаболизмга учраши камаяди ва клиренси ҳам шундай ўзгаради. Натижада унинг плазмадаги концентрацияси кўтарилиб, ортостатик гипотензия ҳолатини кузатиш мумкин. Хинидиннинг ранитидин билан бирга берилганида юрак уришининг бузилиши қайд этилган, рифампицин билан бирга эса хинидиннинг плазмадаги концентрациясини кескин камайиши ва эффеқтининг пасайиши, антидепрессант флувоксамин билан хинидиннинг метаболизмини секинлашиши ва клиренси камайиши мумкин.

Эритромицин ва хинидин қўшиб берилганда кейинги препаратнинг қондаги концентрацияси кўтарилади. Қарияларда юрак қоринча аритмияси қайд этилган. Циметидин билан бирга қўлланилганда хинидиннинг қондаги концентрацияси ошиши, ножўя ҳолатларни келтириб чиқариш хавфини туғдиради.

Хинидиннинг юқорида қайд этилганлардан ташқари бошқа дори препаратлари билан бирга берилганда ҳам фармакологик ва фармакокинетик ўзгаришлар рўй бериши мумкин. Шу сабабдан ушбу препаратни имкониятга қараб бошқа қўшимча дорилар билан ишлатилмагани маъқулроқ. Бунга зарурият туғилганда салбий ҳолатларни олдини олиш тадбирлари кўрилиши керак.

### **Лидокаин**

Венага юборилганда таъсирининг бошланиши 40 – 30 секундда, энг юқори эффементи 45 – 90 секундда, таъсирининг давом этиши инфузия тугагач 10 – 20 дақиқа.

Мушаклар орасига юборилганида таъсирининг бошланиши 3 – 5 дақиқада, энг юқори эффементи 30 дақиқада, таъсирининг давом этиши 3 – 4 соат. Плазма оқсиллари билан боғланиши 50 – 80% ни ташкил этади.

Жигарда метаболизмга учраши натижасида моноэтилглицинэксилдидил (МЭГКС) ва глицинэксидидил деярик нофаол метаболитлари ҳосил бўлади. Улар буйраклар орқали 10% ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади. Пешбнинг кислоталик мухитида метаболитларнинг ажралиши ошади.

### **Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири**

Лидокаиннинг қондаги концентрациясининг камайиши қуйидаги дори препаратлари билан бирга ишлатилганда

кузатилади: циметидин, хинидин, амитриптилин, хлорпромазин, имипринин.

Дифенин лидокаиннинг кардиодепрессив таъсирини кучайтиради. Лидокаин миорелаксантлар эффеќтини оширади. Этанол билан бирга ишлатилганда нафас марказини тормозланиши мумкин.

### **Амиодарон**

Оғиздан берилганда ичакда секин сўрилади. Биосамарадорлиги 40 – 50%, таъсирининг бошланиши 1 – 4 соат, энг юқори эффеќти 7 – 8 соатда бошланиб, 40 соатдан ортиқ давом этади. Плазма оқсиллари билан боғланиши 96%. Ёғ тўқимасида, жигарда, буйракда, миокарда йиғилади. Ёғ тўқимасидаги концентрацияси плазмадагига қараганда 300 марта кўпроқ бўлиши мумкин. Маълумотларга кўра амиодороннинг аритмияга қарши таъсири унинг миокардаги концентрацияси плазмадагига нисбатан 100 марта ортиқ бўганда юзага чиқади. Препаратнинг барқарор даво эффеќти доим қабул қилинганда 3 – 4 кунда бошланади. Препаратни бериш тўхтатилгандан кейин эффеќти 3 – 5 кундан 4 хафтагача давом этади. Жигарда метаболизмга учраб, фаол метаболит хосил қилади ва жигар ўти билан чиқарилади. Ичак – жигар орқали айланиб юриши мумкин. Организмдан чиқиши 40 кунгача давом этади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Амиодаронни қўйидаги препаратлар билан бирга ишлатиш мумкин эмас: антиаритмик таъсирли (I – синфга кирувчилар, бепридил, соталол), винкамин, сультоприд, эритромицин (вена ичига) пентомидин (парентерал юбориш) Чунки юрак қоринча тахикардияси юзага чиқиш хавфи туғилади. Шунга ўхшаш бета –

адреналокаторлар айрим кальций канал блокаторлари (верапамил) билан кордарон қўшиб берилиши тавсия этилмайди. Чунки бунда юрак ўтказувчи системасини бузилиши натижасида юрак автоматизмни ўзгариши, брадикардия ривожланиши мумкин. Амидаронни сурги дорилар билан бирга қўлланилганда гипокалиемия ҳолати юз бериши ва юрак фаолиятининг ўзгариши хавфи бўгани учун уларни қўшиб ишлатиш тавсия этилмайди. Шунга ўхшаш юрак фаолиятини ўзгариши амидаронни диуретиклар, глюкокортикостероидлар ва минералокортикостероидлар билан қўшиб ишлатишда ҳам кузатилиши мумкин.

Амидаронни оғиздан қабул қилинадиган билвосита антикоагулянтлар (неодикумарин, синкумар) билан бирга ишлатилса қоннинг ивишини бузилиши натижасида қон кетиш ҳолатлари рўй бериши мумкин. Юрак гликозидлари билан бирга қўлланилганда унинг плазмадаги концентрациясининг ошиши ва клиренсининг камайиши ҳисобига юрак автоматизмини ва ўтказувчи системасини издан чиқиши (брадикардия) рўй бериши мумкин. Бундай ўзгаришни олдини олиш мақсадида юрак фаолиятини назорат қилиб турилади ва зарурият туғилганда дигиталис препаратининг дозасини ва бериш тартиби ўзгартирилади. Шунга ўхшаш патологик ўзгаришларда (брадикардия, юрак ўтказувчи системасининг бузилиши, гипотония, систолик ҳажмни камайиши ва б.) наркоз ҳолатида бўлган беморларга амидарон қўлланилганда ҳам қайд этилган.

Амидарон қабул қилган беморларда операциядан кейинги даврда кам учрайдиган айрим ҳолларда ўлимга олиб келувчи оғир респиратор асоратлар қайд этилган.

## **Новокаинамид**

Оғиз орқали қабул этилганда биосамарадорлиги 95%, таъсирини бошланиши 30 – 45 дақиқа, энг юқори эффементи 1 – 1,5 соатда, таъсирини давом этиши 4 соатгача.

Венага юборилганида таъсирининг бошланиши 30 – 60 секунд, энг юқори эффементи 5 – 15 дақиқа, таъсирини давом этиши 2 соатгача. Жигарда ацетилланиши билан конъюгат хосил бўлади ва пешоб билан чиқиб кетади.

## **Аллапинин**

Оғиздан қабул қилинганда биосамарадорлиги 38 – 40%, таъсирининг бошланиши 30 – 60 дақиқада, энг юқори эффементи 4 – 5 соатда, таъсирини давом этиши 6 – 8 соат. Жигарда метаболизмга учраб, бир неча фаол метаболитлар (N – дезацетиллапаконитин) хосил қилиб, пешоб билан чиқарилади.

Венага юборилганида таъсири секинроқ 15 – 20 дақиқадан кейин бошланади ва энг юқори эффементи 2 соатда юзага чиқади. Эффементи 6 – 8 соат давом этади.

## **Г) Антигипертензив дори препаратлари**

### **АҰФ ингибиторлари**

#### **Каптоприл**

Оғиз орқали қабул этилганида биосамарадорлиги 90%, таъсирини бошланиши 15 – 30 дақиқада, энг юқори эффементи 1 – 1,5 соатда, таъсирини давом этиши 2 – 5 соат.

Жигарда метаболизмга учрайди. Пешоб билан чиқарилади.

#### **Эналаприл**

Оғиз орқали қабул қилинганда ичакдан тез сўрилади. Биосамарадорлиги 60%. Овқат массаси сўрилишига таъсир қилмайди. Плазмадаги энг юқори концентрацияси 1 соатда

бошланади. Эналаприл жигарда гидролизга учраб, фаол бўлган энаприлат метаболитини ҳосил қилади. Препаратнинг фармакологик таъсири шу метаболитига боғлиқ. Энаприлнинг плазмадаги энг юқори концентрацияси 3 – 6 соатда юз беради. У кўпчилик организм аъзоларига (кўпроқ ўпка, буйрак, қон томирлар) тарқалади. Плазма оқсили билан боғланиши 50 – 60%. Энаприлат метаболизмга учрамай унинг 60% пешоб билан ва 30% – и нажас билан чиқарилади. Буйрак коптокчалар фильтрацияси ва каналча экскрецияси билан ажралади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Бошқа антигипертензив таъсирли препаратлар (барбитуратлар, учциклик антидепрессантлар, фенатиазин унумлари, опиод анальгетиклар) ҳамда этанол билан бирга берилганда эналаприлнинг антигипертензив таъсири кучаяди. Аксинча оғриқ қолдирувчи ва яллиғланишга қарши ностероид препаратлар, холестирамин ёки холестенол билан қўшиб ишлатилганда эналаприлнинг гипотензив эффементи камаяди. Литий препаратлари билан қўлланилганда эса унинг чиқиб кетишини камайтириши хисобига захарланиш мумкин.

Эналаприл спиринолактон, триамтерен, амилорид препаратлари бирга ишлатилганда гиперкалиемия юз бериши мумкин. Аллопуринол, цитостатик, иммунодепрессантлар ёки умумий таъсир этувчи яллиғланишга қарши ностероид препаратлар билан эналаприл қўшиб берилса лейкопения, анемия ёки панцитопения кузатилиши мумкин.

Эналаприлни сульфаниламидлар ёки оғиздан қабул қилинганда сульфанилмочевина унумли гипогликемик таъсирли препаратлар билан бирга ишлатилганда аллергик реакция юз

бериш хавфи туғилади. Теофиллин билан бирга қўлланилганда унинг ярим чиқиб кетиши ( $t_{1/2}$ ) камаяди, циметидин билан эса эналаприлнинг  $t_{1/2}$  кўпаяди. Умумий наркозда тубокурарин билан бирга қўлланилганда гипотензия кучайиши мумкин.

## **Ангиотензин II рецепторлар (Ат – рецепторлар) блокаторлари**

### **Лозартан**

Оғиздан қабул қилинганида ичакда тез сўрилади, биосамарадорлиги 23 – 33%, таъсирининг бошланиши 1 – 2 соатда, энг юқори эффекти 6 соатда, таъсир этиш давоми 24 соатгача. Плазма оқсиллари билан боғланиши 92 – 99%.

Жигарда цитохром – 450 нинг 209 изоферменти иштирокида карбоксилланиш йўли билан метаболизмга учрайди. Хосил бўлган бу метаболити фаол бўлиб ўз таъсирини номоён этади. Лозартаннинг максимал қондаги концентрацияси 1 соатда, фаол метаболитиники эса 3 – 4 соатда, ярим чиқиб кетиш даври ( $t_{1/2}$ ) 1,5 – 2 соат, уни фаол метаболитиники эса 6 – 9 соат. Препарат дозасининг 35% га яқини пешоб билан, 60% га яқини эса ичак орқали чиқиб кетади.

### **Валзартан**

Оғиздан қабул этилганда биосамарадорлиги 23%, таъсирининг бошланиши 2 соатда, энг юқори эффекти 4 – 5 соатда, таъсир давоми 24 соат. Плазма оқсили билан боғланиши 94 – 97%. Жигарда метаболизмга учрайди. Жигар ўти (70%) ва пешоб билан чиқиб кетади.

## **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Артериал гипертензияда бошқа гипотензив таъсирли препаратлар ( $\beta$  – адреноблокаторлари (анапирилин),  $\alpha$  – адреноблокаторлари (прозазин), кальций антагонистлари,

тиазидли диуретиклар билан берилиши мумкин. Дигитоксин, билвосита антикоагулянтлар, циметидин, фенобарбитал билан ўзаро таъсири клиник ахамиятга сазовор эмаслиги аниқланган. Юрак фаолиятини сурункали етишмовчилигида АЎФ ингибиторлари юрак гликозидлари, диуретиклар (фурасемид) билан бирга берилиши мумкин. Калий препаратлари (калий хлорид, панангин), калийни сақлаб қолувчи диуретиклар (триамтерин, спиронолактон) билан бирга берилиши ман қилинади.

Глюкокортикостероидлар ва яллиғланишига қарши таъсирли ностероид препаратлар билан бирга бериш тақиқланади.

#### **Д) Нейротроп гипотензив дори воситалари**

##### **Клофелин**

Оғиз орқали юборилганда ичақда яхши сўрилади. Биосамарадорлиги 75%, таъсирининг бошланиши 30 – 60 дақиқада, энг юқори эффементи 1 – 2 соатда, таъсирининг давом этиши 6 – 8 соат.

Тил остига қўйилганда таъсирининг бошланиши 15 – 20 дақиқада, энг юқори эффементи 30 – 45 дақиқада, таъсирининг давом этиши 6 – 8 соат.

Венага юборилганда таъсирининг бошланиши 2 – 5 дақиқада, энг юқори эффементи 20 – 25 дақиқада, таъсирининг давом этиши 4 соат.

Гематозэнцефалик барьердан ўтади. Жигарда метаболизмга учрайди. Пешоб билан чиқиб кетади.

##### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Резерпин, учциклик антидепрессантлар, хинин ва дигоксин билан бирга ишлатиб бўлмайди.

## **Метилдофа**

Оғиз орқали қабул қилинганда ичакдан сўрилади. Биосамарадорлиги 50%, таъсирининг бошланиши 30 – 60 дақиқада, энг юқори эффеќти 4 – 6 соатда, таъсирининг давом этиши 10 – 16 соатдан ошиќ.

Венага юборилганида таъсирининг бошланиши 2 – 5 дақиқада, энг юқори эффеќти 20 – 25 дақиқада, таъсирининг давом этиши 4 – 6 соат.

Гематоэнцефалиќ барьердан яхши ўтади. Жигарда қисман биотрансфармацияга учрайди. Асосан пешоб билан ўзгармаган холда чиќарилади.

Учциќлик антидепрессантлар билан бирга ишлатилмайди.

## **Фентоламин**

Оғиз орқали юборилганда сўрилиши ва биосамарадорлиги паст даражада.

Венага юборилганда (томчилаб) таъсирининг бошланиши 10 – 15 дақиқада, энг юқори эффеќти 30 дақиқада, таъсирининг давом этиши 1,5 соат.

Венага юборилганда таъсирининг бошланиши 30 – 60 секундда, энг юқори эффеќти 30 дақиқада, таъсирининг давом этиши 15 – 20 дақиќа.

Мушаклар орасига юборилганда таъсирининг бошланиши 5 – 10 дақиқада энг юқори эффеќти 20 дақиқада, таъсирининг давом этиши 30 – 40 дақиќа.

Жигарда метаболизмга учрайди. Жигар ўти ва пешоб билан чиќарилади.

## **Прозазин**

Оғиз орқали қабул қилинганда ичакдан яхши сўрилади. Биосамарадорлиги 50 – 85%, таъсирининг бошланиши 30 – 180 дақиқада, энг юқори эффементи 2 – 4 соатда, таъсирининг давом этиши 6 – 8 соат. Плазма оқсиллари билан боғланиши 97%. Жигарда метаболизмга учрайди. Асосан жигар ўти билан чиқарилади.

## **Пентамин**

Оғиздан юборилганда ичакдан ёмон сўрилади. Венага юборилганда таъсирининг бошланиши 2 – 5 дақиқа, энг юқори эффементи 30 – 60 дақиқада, таъсири давом этиши 2 – 4 соат. Жигарда метаболизмга учраб, пешоб билан чиқарилади.

## **Нитропруссид натрий**

Ичакдан ёмон сўрилади. Венага томчилаб юборилганда таъсирининг бошланиши 10 – 60 секундда, юқори эффементи 5 дақиқада, таъсирининг давом этиши юборилиш тўхтатилгандан кейин 5 – 10 дақиқа.

Эритроцитларда метаболизмга учрайди. Организмдан секин пешоб билан чиқарилади.

## **Бета – адреноблокаторлар**

### **Пропранолол (Анаприлин)**

Пропранололнинг таблеткаси (10, 24, 40 мг) қабул қилингандан сўнг таъсири – адренорецепторларнинг блоканиши 30 дақиқада бошланиб, 6 (12) соатгача давом этади. Венага юборилганда эса таъсири 2 дақиқада бошланиб, 3 – 6 соат давом этади.

Оғиз орқали юборилганда ичакдан тез ва тўлиқ (90%) сўрилади. Пропранололнинг юқори даражада ёғда эрувчанлиги

(липофил) ичак парда хужайралари орқали тезда ўтишини таъминлайди. Биосамарадорлиги 20 – 50% ташкил этади.

Организмда хужайралар ичида нотекис тарқалади; қондаги максимал концентрацияси қабул этилгандан кейин ўртача 1 – 3 соатда бошланади. Пропранололнинг метаболизми асосан жигарда содир бўлиб, 20 га яқин турли метаболитлар ҳосил қилади. Улардан айримлари (4 – гидроксипропранолол) биологик фаол бўлиб,  $\beta$  – адреналокаторлик таъсирга эга. Препаратнинг биотрансформациясида цитохром – 450 ферментлари қатнашади. Препарат узок муддат қабул қилинганда унинг ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) узаяди.

Пропранолол организмда глюкурон кислота билан конъюгат ҳосил қилади. Жигар ўти билан ичакга тушиб, канъюгатдан ажралиб қайтадан қонга сўрилиши мумкин. Шу сабабли пропранололнинг ярим чиқиб кетиши ( $t_{1/2}$ ) 12 соатгача узайиши мумкин. Пешоб таркибида буйрақлар орқали метаболитлар шаклида чиқарилади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Пропранолол оғиздан бериладиган гипогликемик таъсирли препаратларнинг самарасини кучайтиради.

Дигиталис препаратлари келтириб чиқарган брадикардия берилаётган пропранолол таъсирида янада зўрайиши мумкин.

Ингаляцион наркоз моддалари билан бирга ишлатилганда миокард фаолиятининг пасайиши ва артериал гипотензия келиб чиқиши хавфи туғилади. Аритмияга қарши ишлатиладиган амиодарон препарати билан бирга берилганда артериал гипотензия, брадикардия, юрак қоринчалари фибрилляцияси ва асистолия ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Калций канал блокатори верапамил билан қўшиб қўлланилганда пропранололнинг жигардаги метаболизмини сусайтириши натижасида унинг қондаги максимал концентрациясининг кўтарилиши, клиренсини камайиши ҳамда гипотензия ва брадикардия диспное ҳолатлари юзага чиқиши мумкин. Дилтиазем билан берилганда ҳам шу ўзгаришлар қайд этилади. Шу сабабли брадикардия кучаяди ва юракнинг систолик ва диастолик ҳажми камаяди. Бундан ташқари юрак ўтказувчи системасига (АВТ) таъсири кучаяди.

Галоперидол препарати билан бирга ишлатилганда кучли гипотензия ва юракнинг тўхташи ҳолати қайд этилган.

Периферик қон томирларни кенгайтирувчи адрено – симпатолитик таъсирли гидролазин билан бирга ишлатилганда тахмин қилинишича унинг жигарни қон билан таъминланишини камайитириши ёки микросомал ферментлар фаоллигини пасайтириши натижасида пропранололнинг қондаги максимал концентрацияси ошади.

Қанд касаллигида (диабет) кенг қўлланадиган синтетик препаратлар (хлорпропамид, толбутамид, глибенкламид, глибурид) билан бирга ишлатилганда пропранолол носелектив (танламайдиган) бета – 2 адреноблокатор бўлгани сабабли инсулин ишлаб чиқариладиган ошқозон ости безининг бета – 2 адренорецепторларини тўсиши натижасида гормон ажралиши камаяди ва препаратларни таъсири сусайиши мумкин.

Пропранолол бронхларни кенгайтирувчи препаратлар (сальбутамол, изопреналин, гербуталин) тасирига тўсқинлик қилади.

Яллиғланишга қарши ишлатиладиган ностероедли препаратлар билан (индометацин, напраксен, пироксик, ацетилсалицил кислота) бирга ишлатилганда пропранололнинг антигипертензив таъсири камайиши, клонидин препарати билан бирга қўлланилганда эса кучайиши мумкин. Пропранолол ва клонидин препаратларини қўшиб ишлатилаётган беморларда клонидин беришни бирдан тўхтатиш натижасида оғир гипертензия ҳолати кузатилиши мумкин. Бу ҳолат катехоламинларни (адреналин, норадреналин) қонда йиғилиб қолиши туфайли периферик қон томирларини торайиши билан тушунтириш мумкин.

Кофеин, теофиллин препаратлари билан бирга қўлланилганда пропранололнинг фармакологик таъсири камайиши мумкин. Лидокаин, бупивакаин билан бирга ишлатилганда уларнинг метаболизмнини секинлашиши ҳисобига таъсири ошиши мумкин.

Юрак ишемик касаллигига чалинган беморларни нифедипин препарати билан даволашда пропранолол қўшиб бериш кучли гипотензияни ва юрак фаолиятининг етишмовчилиги ва миокард инфаркт хавфини туғдириши мумкин. Бундай нохуш ҳолатлар нифедипиннинг юракга салбий инотроп таъсирини кучайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Празозин препаратининг бошланғич дозасини пропранолол олаётган беморга юборганда ҳам қон босимини кескин тушиб кетиши кузатилиши мумкин.

Аритмия касаллигида ишлатиладиган пропрафенон препарати таъсирида пропранололнинг жигарда метаболизмнини сусайтириши, клиренсини камайитириши ва қондаги

концентрациясини ошириши мумкин. Бунинг натижасида пропранололнинг захарли таъсири юзага чиқиши мумкин.

Резерпин ва бошқа антигипертензив препаратлар билан бирга берилганда артериал босимни янада пасайиши ва брадикардия кузатилади.

Рифампицин билан қўшиб ишлатилганда пропранололнинг қондаги концентрацияси камаяди, тубакуранин билан эса унинг таъсири ўзгаришга учрайди.

Теофиллин билан бирга берилганда унинг метаболизмини секинлашиши сабабли клиренси камайиб, бронхиал астма ва ўпкани сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда бронхоспазм бўлиш хавфи туғилади.

Антидепрессант таъсирли флуоксетин препарати цитохром – 450 изоферментининг ингибитори бўлгани сабабли пропранололнинг метаболизмини сусайтиради. Натижада унинг кардиодепрессив таъсири кучайиши мумкин. Флуоксемин ва унинг метаболитининг ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) узок бўлгани сабабли, препаратни бериш тўхтатилгандан кейин бир – неча кун давомида таъсири сақланади.

Шунга ўхшаш хинидин ва циметидин препаратлари ҳам ушбу изофермент системасини ингибиторлари ҳисобланганлиги сабабли Пропранолол метаболизми ва ярим чиқиб кетиши ( $T_{1/2}$ ) камайиб адреноблокаторлик таъсирини кучайиши ва ортастатик гипотония рўй бериши мумкин. Бундан ташқари пропранололнинг юракга салбий инотроп таъсири ҳам кучайиши мумкин.

Адреналин билан бирга Пропранолол қўшиб қўлланилганда хаёт учун хавфли бўлган гипертензия и брадикардия рўй бериши

мумкин. Адреналиннинг ва эфедриннинг бронхларни кенгайтирувчи таъсири камаяди.

Пропранолол таъсирида эрготаминнинг эффеқтини юзага чиқиши суст бўлиши, этанол таъсирида унинг гемодинамик самарасини ўзгариши қайд этилган.

Шундай қилиб келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, Пропранолол жуда кўпчилик дори препаратлари билан қўшиб берилганда турли фармакологик ва фармакокинетик ўзгаришлар рўй бериши мумкин. Буларнинг орасидан салбий холатлар анча хавф туғдиради.

Пропранолол бу ерда келтирилмаган амалиётда кам ишлатиладиган дори препаратлари билан ҳам ўзаро таъсир кўрсатади. Шу сабабли фармакотерапия амалиётида пропранололни бошқа дори воситалари билан бирга ишлатилиши иложи борича чекланиши маъқулроқ бўлади. Бирга ишлатиш зарурияти туғилса салбий холатларни олдини олиш чораларини кўриш лозим.

### **Бисопролол (Конкор)**

Препаратнинг биосамарадорлиги юқори даражада бўлиб, 75 – 80% ташкил этади. Қарияларда янада кўпаяди. Овқат массаси биосамарадорликга таъсир этмайди.

Бисопролол липофил ва гидрофил хоссаларига эга бўлгани учун гематоэнцефалик барьердан ўтади.

Плазма оқсили билан боғланиши пропралол фумаратнинг – 30% ни, бисопролол гидрохлортиазиднинг 40 – 68% ташкил этади.

Оғиз орқали киритилганда Бисопролол ичақдан сўрилгандан сўнг жигардан биринчи бор ўтишида 20% – и метаболизмга учраб, урта фаол бўлмаган метаболитлар хосил қилади.

Бисопролол фумаратнинг ярим чиқиб кетиши ( $T_{1/2}$ ) 7 – 15 соат, Бисопролол гидрохлоридни эса 4 – 10 соатни ташкил этади. Препаратнинг 50% ўзгармаган ҳолда буйрак орқали, 2% жигар ўти билан чиқарилади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Антацидлар ва диареяга қарши қўлланадиган дори воситалари бисопрололнинг сўрилишини камайтириши мумкин.

Антиаритмик таъсирли препаратлар билан бирга ишлатилиши натижасида қон босимининг кескин пасайиши, юрак уришининг секинлашиши, юрак фаолияти заифлашиши мумкин.

Адрено-симпатомиметиклар (кўз томчиси, бурин томчиси ва йўталга қарши препаратлар таркибига кирувчилар ҳам) Бисопролол эффеқтини камайтиради.

Калций канали блокаторлари (верапамил, дилтиазем) бирга қўлланилганда артериал босимни кескин тушиб кетиши, юрак уришини секинлашиши ва юрак фаолиятининг етишмовчилиги юзага чиқиши мумкин.

Инсулин ва оғиз орқали қабул этиладиган гипогликемик таъсирли препаратларни бисопролол кучайтиради (плазмадаги глюкоза миқдорини назорат қилиниши лозим).

Бисопрололнинг клонидин, нифедипин, резерпин, рифампицин, эрготамин бирга қўлланилганда бўладиган ўзаро таъсири пропранолол изохида келтирилган.

### **Атенолол**

Қабул этилган атенолол таблеткаси ичакдан дозанинг 50 – 60% сўрилади. Овқат массаси сўрилишига деярли таъсир этмайди. Қарияларда ярим чиқиб кетиши вақти ( $T_{1/2}$ ) узаяди.

Атенолол бошқа бета – адреноблокаторлардан фарқли ўлароқ, сувда эриши ёғдагига қараганда кўпроқ бўлгани учун гематоэнцефалик барьердан ўтиши қийинроқ. Шу сабабдан МНС га таъсири ва ножўя эффекти кам.

Атенолол организм тўқималарида ва биологик суюқликларида (мия тўқимасидан ва цереброспинал суюқликдан ташқари) тарқалади.

Атенолол қон плазмаси оқсиллари билан 5 – 15% гача боғланади. Қабул қилинган дозанинг тахминан 40 – 50% – и ўзгармаган ҳолда буйрак орқали чиқарилади. Қолган қисми эса метаболитлар шаклида ажралади.

Атенололнинг 10% – и жигарда метаболизмга учрайди. Буйрак фаолияти нормал бўлган одамларда ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) 6 – 7 соатни ташкил этиб, қарияларда қисқароқ бўлади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Диуретиклар билан бирга берилганда атенололнинг антигипертензив таъсири кучаяди.

Алкуроний хлорид билан бирга қўлланилганда гипотензия ва брадикардия кузатилиши қайд этилган.

Аритмияга қарши таъсирли дизопирамид препарати билан бирга ишлатилганда унинг қондаги максимал концентрациясини ошиши ва клиренсининг камайиши юзага чиқади. Антиагрегант, ангиопротектор ва иммуно – модулятор таъсирга эга бўлган курантил препарати билан бирга берилганда брадикардия ва асистолия қайд этилган.

Липазафермент ингибитори оренстат атенололнинг антигипертензив таъсирини камайтириб, қон босимини кескин кўтарилиши ва гипертоник кризга сабабчи бўлиши мумкин.

Атенололнинг ингаляцион наркоз моддалари, верапамил, индометацин, напраксен, клонидин, кофеин, нифедипин препаратлари билан қўшиб ишлатилганда ўзаро таъсирида бўладиган фармакологик ва фармакокинетик ўзгаришлар анаприлин ва конкор препаратлар изохида келтирилган.

### **Калций канали блокаторлари**

Бу гуруҳга кирувчи препаратлар жигардан биринчи бор ўтишида метаболизмга учраши юқори тезликда бажарилади. Биологик самарадорлиги турлича бўлиб, 15 – 75% гача бўлади. Уларнинг ярим чиқиб кетиш даври унча катта эмас.

### **Верапамил**

Оғиз орқали қабул қилинганда верапамил таблеткаси ичакда тўлиқ сўрилиб, қон таркибида жигардан биринчи бор ўтишида метаболизмга учрагани сабабли унинг биосамарадорлиги фақат 20 – 35% ташкил этади.

Верапамилнинг қондаги максимал концентрацияси 1 – 2 соат ичида юзага чиқади. Ичак бўшлиғида фаол моддани таблеткадан ажралиши секин бўлган ҳолатларда эса. 4 – 8 соат мобайнида кузатилади.

Венага юборилганда таъсири 2 – 5 дақиқада бошланиб, 30 – 60 дақиқа давом этади, ичилганда эса таъсири 1,5 – 2 соатда бошланиб, 6 соатгача давом этади. Верапамилнинг депо – препарати қабул қилинганда эффементи 6 соат ичида бошланиб, 16 соатгача давом этади.

Верапамилнинг 90% қондаги альбумин гликопротеин оқсиллари билан боғланади.

Препаратнинг метаболизми жигарда содир бўлиб, N – алкилланиш йўли билан норверапамил, кейин цитохром – 450 ва

бошқа ферментлар иштирокида O – деметилланиши натижасида O – деметилланган метаболити хосил бўлади.

Oғиз орқали қабул қилинганда верапамил таблеткаси ичакдан сўрилгандан сўнг унинг метаболити норверапамил тезликда қонда пайдо бўлиб, концентрацияси препаратнинг қондаги концентрациясига яқин бўлади.

Унинг эффементи эса кучсиз, лекин O – деметилланган метаболити ўз таъсири бўйича верпамилдан қолишмайди. Бу метаболит глюкуропид шаклида боғланган нофаол холда бўлади. Қабул қилинган ёки венага юборилган верапамилнинг бир марталик дозасини 70% – и буйраклар орқали чиқарилади, 16% – и ошқозон – ичак тизими ва фақат 3% – и ўзгармаган холда пешоб билан 5 кун давомида ажралади.

Верапамилнинг ярим чиқиб кетиш даври ( $T_{1/2}$ ) унинг дори шаклига ва юбориш йўлига боғлиқ. Ичга қабул қилинади препаратнинг бир марталик дозасини ярим чиқиб кетиши 2,8 – 7,4 соатга, қайта – қайта қабул этилганда 4,5 – 12 соатга тенг. Танада тарқалишининг тезкор фазаси 18 – 35 дақиқа давом этади. Аста – секин фазасида унинг ярим чиқиб кетиши ўртача 3 – 7 соат.

Верапамил пешоб билан ўзгармаган холда ва метаболитлар шаклида чиқарилади.

Ярим чиқиб кетиш даври 6 – 12 соат. Тарқалиш хажми 1,8 – 6,8 л/кг.

### **Нифедипин**

Oғиз орқали қабул қилинган нифедипиннинг 90% – ичакдан сўрилади, лекин унинг биринчи бор жигардан ўтишида метаболизмга учраши сабабли 65 – 70% қон айланиши системасида бўлади. Капсула холидаги препаратнинг таблетка шаклига қараганда сўрилиши тез ва тўлиқ бўлади.

Нифедипиннинг ўртача биосамарадорлиги 52% ни ташкил этади. Овқат массаси сўрилишига таъсир этмайди.

Нифедипиннинг узок муддатли таъсир этувчи дори шакиллари сўрилиши секинлик билан давом этади.

Таблетка шаклидаги нифедипиннинг қондаги максимал концентрацияси ўртача 2 – 3 соатда намоён бўлади. Лекин бу кўрсаткич ўзгарувчан бўлиб 0,6 – 6 соатгача бўлиши мумкин. Препаратнинг капсулалик шаклининг қондаги юқори концентрация 20 – 45 дақиқада юзага чиқади. Препарат ичга қабул қилинганда таъсири 0,5 – 1 соатдан сўнг бошланиб 4 – 6 соат давом этади.

Нифедипиннинг плазма оқсиллари (альбумин) билан боғланиши 92 – 98% ташкил этади. Шу сабабли нифедипин сувда ёмон эрийди. Унинг қондаги ва цереброспинал суюқликдаги эркин ҳолдаги дори концентрацияси кам миқдорда бўлади.

Нифедипиннинг оксидланиш билан борадиган жигардаги метаболизми натижасида фаол бўлмаган метаболитлар (2,3 – диметил – 4 – (2 – Нифенил) – 3,5 – пиридин карбоксилат) ҳосил бўлади. Метаболитлар буйрак орқали чиқарилади.

Нифедипиннинг қондаги концентрациясининг ярим чиқиб кетиш даври ( $T_{1/2}$ ) дори шаклига ва юборилган йўлига боғлиқ: венага юборилганда 1,5 соат, ичга қабул қилинганда капсула – 3 соат, таблетка – 5 – 11 соат.

Препаратнинг умумий тизим клиренси 0,5 л/кг соат бўлиб, бу дорининг жигарда метаболизми ва тўқимада тарқалиш хажмига боғлиқлиги билан тушинтирилди.

### **Дилтиазем**

Қабул қилинган дилтиазем дозасининг 80 – 90% ошқозон – ичакдан сўрилади. Лекин сўрилгандан сўнг жигардан биринчи бор

Ўтишида метаболизмга учраб, 40 – 45% қон айланиш тизимига ўтади.

Дилтиаземнинг қондаги максимал концентрацияси ёки 2 – 3 соат ёки 3 ва 3 соатдан кейин (ичак – жигар рециркуляцияси ҳисобига бўлиши мумкин) кейин кузатилади.

Препаратнинг 70 – 85% плазма оқсиллари (5 – 40% альбуминлар қолганлари гликопротеин ва гаммаглобулин билан) билан боғланади.

Дилтиазем жигарда метаболизмга учраб, фаол бўлган дезацетилдилтиазем метаболитини ҳосил қилади. Дилтиазем фаоллигини 40% – и метаболити ҳисобига тўғри келади.

Дилтиаземнинг метаболити асосан ошқозон – ичак (65%) ва камроқ буйрақлар (35%) орқали организмдан чиқарилади.

### **Амлодипин**

Таблетка шаклидаги амлодипиннинг ичакдан сўрилиши секин давом этади. Биосамарадорлиги 60 – 65%, плазмадаги максимал концентрацияси препарат қабул қилингандан сўнг 6 – 12 соат ўтгач кузатилади. Узоқ муддат қабул қилинганда унинг доимий концентрацияси 7 – 8 кундан кейин намоён бўлади.

Амлодипиннинг плазма оқсиллари билан боғланиши 97 – 98% ни ташкил этади.

Препарат жигарда метаболизмга учраб, нофаол метаболитларни ҳосил қилади. Улар буйрақлар ва жигар орқали чиқарилади.

Амлодипиннинг ярим чиқиш даври 30 – 50 соат.

**Кальций канал блокаторларининг бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Нифедипин, верапамил бошқа антигипертензив препаратлар (бета – адреноблокаторлар, нитратлар) билан бирга ишлатилганда уларнинг гипотензив эффементи кўшилиб кучлироқ намоён бўлади.

Кальций антагонистлари таъсирида дигоксиннинг қондаги концентрацияси ошади. Шу сабабли улар бирга ишлатилганда юрак глюкозидининг дозасига ўзгартиришга киритади. Шунга ўхшаш дифениннинг метабализми секинлашиши сабабли унинг қондаги концентрацияси ортади. Микросомал ферментлар ингибиторлари циклоспорин, циметидин таъсирида нифедипиннинг қондаги концентрацияси кўтарилиб, салбий таъсирлар кузатилиши мумкин.

Нифедипин ва хинидин бирга ишлатилганда кейинги препаратнинг қондаги концентрацияси 50 % га камаяди. Шунинг учун унинг антиаритмик самарали таъсири ҳам юзага чиқмаслиги мумкин. Теофиллин билан кўшиб берилганда эса аксинча унинг плазмадаги концентрацияси ортиши сабабли терапевтик самараси кучайиб, салбий ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин.

Наркотик анальгетик фентанил ва нифедипин бирга қўлланилганда қон босими кескин тушиб кетиши натижасида коллапс ҳолати рўй бериши мумкин. Буни олдини олиш мақсадида анальгетикни бериш камида 36 соат тўхтатилгандан кейин нифедипин тайинланади.

### **3.2. Нафас органлари касалликларида дори воситаларининг кинетикаси**

Юрак – ўпка фаолиятининг етишмовчилиги ва гемодинамикани ўзгариши билан кечадиган ўпка касаллиги

дорилар кинетикасига ўз таъсирини кўрсатмай қолмайди. Бундай патологияда асосан дориларни сўрилиши, тарқалиши ва чиқиб кетиши издан чиқади. Олиб борилган экспериментал ва клиник текширишларда антибиотикларни (гентомицин, мезоцилин) ва бошқа препаратларни (теофиллин) қондаги концентрацияси ўпкани оғир касалликларида назорат гуруҳига нисбатдан узок вақт сақланиб қолиши қайд этилган. Масалан юрак – ўпка синдромли сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларда кардиопулмонал синдромсиз ушбу хасталикни кечишида теофиллиннинг қондаги концентрацияси юқори бўлган ҳолда препаратни умумий клиренси пасайиши аниқланган.

Ўпкани бошқа касалликларида (пневмония, эмфизема ва б.) дориларни танада тарқалишининг ўзгариши ҳам кузатилади.

Ўпка тўқимасининг патологик қисмида дориларнинг тарқалиши соғ тўқима қисмига нисбатан кам бўлишлиги кўрсатилган. Масалан, ампициллин антибиотикининг миқдори ўпка соғ тўқимасидагига қараганда 4 марта кам бўлган. Ўпканинг ателектаз бўлган қисмида ампициллиннинг миқдори нормал ҳолатидаги ўпка тўқимасига қараганда 40 марта кам бўлган.

Шунинг билан бир қаторда, айрим дори препаратларининг патологик ўзгарган ўпка тўқимасида нормал бўлимига нисбатдан, аксинча юқори бўлади. Масалан, ўпка рак касаллиги билан оғриган беморларда операция жараёнида эритромицин антибиотикининг миқдори соғ ўпка тўқимасида қон плазмасидаги концентрациясига нисбатан 4,5 – 5,5 марта юқори, рак олди тўқимасида эса 2 – 2,5 марта ортиқ бўлган. Бронхлар шилимшиғида эритромициннинг миқдори қондаги миқдорини 80 – 90 % ни ташкил этган.

Ўпка касаллиги билан оғриган беморларни даволашда айрим препаратларни аэрозол шаклида ишлатиб кўрилган. Бунда дориларни ўпка тўқимасига сўрилиши ва ўтиши турлича бўлади. Аэрозол шаклидаги дориларни ўпка тўқимасига сўрилиши ва ўтиши ўпка касаллигининг турига, оғир – енгиллигига боғлиқдир. Масалан, ўпка сил касаллигининг ўпка тўқимасини чегараланган жарохатли шаклида пневмосклеротик ва бошқа ўзгаришлар билан кечадиган турига нисбатан стрептомицин ва изониазиднинг аэрозол ҳолида қўлланилганда сўрилиши кўпроқ ва тезроқ бўлган.

Дори воситалари айниқса антибактериал таъсирли препаратлар билан ўпка касалликларини даволашда уларнинг бронхиал секретига ўтиши аҳамиятли. Текширишлар натижасида препаратларнинг секретга ўтиши турлича бўлиши аниқланган. Масалан, цефалоспоринларнинг пенициллинларга қараганда бронхиал секретга ўтиши юқори даражада, тетрациклинлар, макролидларнинг ўтиши эса нисбатан камроқ бўлиши ўрганилган. Айрим антибиотикларни (ампициллин, амоксициллин, олеондомицин) ўпка тўқимасининг яллиғланиши даражасига қараб секретга ўтишини ортиши, бошқа препаратларнинг (стрептомицин ва б.) секретга ўтиши эса ўзгармаганлиги аниқланган.

**Дори препаратлари бир марта юборилганда унинг плазмадаги ва бронхиал секретдаги концентрацияси**

15 – жадвал

Препаратлар	Доз а (г)	Юбориш йўли	Плазмадаги ўртача концентрация –си (мкг/мл)	Бронхиал секретда ўртача концентра	Бронхиал секретда ва плазмадаги
-------------	--------------	----------------	--	---	--

				<b>–цияси (мкг/мл)</b>	<b>концентра –ция нисбати (%)</b>
Ампициллин	1	ичга	3,1	0,1	3
Амоксициллин	1	ичга	6,9	0,4	6
Амоксациллин	0,5	ичга	2,8	0,5	17
Цифридин	1	ичга	7,8	1,2	15
Цефотоксим	1	м/о	10,6	1,9	24
Диксициллин	0,2	ичга	38	0,7	18
Эритромицин	0,5	ичга	1,3	2,8	215
Олеондомици н	0,5	ичга	2,4	3,5	– 150
Амикацин	0,5	м/о	10 – 11	2,7 – 5	18 – 50
Сулфаметокс азол	0,8	ичга	47,4 (суль)	8,7 (суль)	18 (суль)
Триметоприм	– 0,16	ичга	1,6 (три)	2,2 (три)	– 140 (три)

**3.2.1. Бронхиал астма касаллигида ишлатиладиган айрим асосий дори моддаларнинг қисқача фармакокинетик хараактеристикаси.**

**Эрлих хужайраларидан гистамин ва бошқа яллиғланиш медиатрларини ажрашини камайтирувчи препаратлар**

**Кромоглицил кислота, недокрамил натрий:**

Ушбу препаратлар асосан нафас йуллари орқали ингалятор ёрдамида юборилади ва маҳаллий таъсир этади. Оғиз орқали қабул қилинганда биосамарадорлиги паст (кромоглицил кислота – 0,5 – 2%, недокрамил натрий – 6 – 9%). Ингалятор ёрдамида нафас олинганда препаратнинг 90% – и трахеяда ва йирик бронхларга

ёпишиб қолади, фақат 10% майда бронхларга (бронхиолларга) етиб боради. Препаратни нафас йулида яхши тарқалиши учун ингаляциядан 5 – 10 дақиқа олдин қисқа муддатли таъсир қиладиган  $\beta_2$  – адреномиметларни 1 – 2 ҳидлаш тавсия этилади. Препаратларни энг юқори эффементи ингаляция қилингандан бошлаб 2 соатда юзага чиқади ва 5 – 6 соат давом этади. Кримоглицил кислотанинг плазма оқсили билан боғланиши – 65%, ярим чиқиб кетиш даври ( $t_{1/2}$ ) – 1,5 соат, метаболизмга учрамайди. Баробар миқдорда пешоб ва жигар ўти билан ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади.

### **Бошқа дорилар билан ўзаро тасири**

Кромоглицил кислотани оғиз орқали ва ингаляция йўли билан юбориладиган  $\beta$  – адреномиметиклар ва глюкокортикостероидлар, теофиллин ва бошқа метилксантинлар ва антигистамин таъсирли препаратлар билан бирга ишлатилганда унинг эффементи кучлироқ номаён бўлади. Глюкокортикостероидлар билан қўшиб ишлатишда уларнинг дозасини ҳар ҳафтада 10% камайтириш ёки айрим ҳолатларда беришни бутунлай тўхтатиш мумкин. Препаратларни суюқ эритмалари бромгексин ва амброксол билан бир – бирига номувофиқ. Кўз алергик касалликларида кромоглицил кислотанинг маҳаллий таъсиридан фойдаланилади, глюкокортикостероидларни қўллашга эҳтиёж сезилмайди.

### **Кетотифен**

Оғиз орқали қабул қилинганда тўлиқ ва яхши сўрилади. Овқат билан бирга қабул қилинганда ичакдан сўрилиши ўзгармайди. Сўрилгандан сўнг жигардан илк бор ўтишида 50% гача метаболизмга учрайди; қон плазмасидаги концентрацияси – 2 – 4

соатда намоён бўлади. Плазма оқсиллари билан боғланиши – 75%. Организмдан чиқарилишида икки фаза кузатилади. Биринчи фазада ярим чиқиб кетиш даври ( $T_{1/2}$ ) – 3 – 5 соат, иккинчи фазада – 21 соат. Буйраклар орқали 60 – 70% метаболитлар шаклида ва 1% – ўзгармаган ҳолда чиқарилади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Кетотифен тинчлантирувчи, ухлатувчи, антигистамин препаратларнинг ва этанолнинг эффеќтини кучайтириши мумкин. Кетотифен оғиздан қабул қилинадиган гипогликемик таъсирли препаратлар билан бирга ишлатилганда тромбоцитларнинг миқдорининг вақтинчалик камайиши кузатиладиган. Ушбу гуруҳ препаратларини бронхларни торайиши билан кечадиган касалликларда ишлатиладиган бошқа ҳамма дорилар билан бирга ишлатиши мумкин.

### **Селектив $\beta_2$ – адреномиметиклар**

#### **Салбутамол**

Аэрозол нафас йули билан юборилганида тез сўрилади, лекин унинг ишлатиладиган дозасининг қондаги концентрацияси жуда кам миқдорда бўлади.

Оғиз орқали қабул қилинганида ичакда яхши сўрилади. Плазма оқсиллари билан боғланиши – 10%. Жигардан биринчи бор ўтишида ва балки ичакда ҳам метаболизмга учраб, нофаол сульфатли конъюгат ҳосил қилади. Ярим чиқиб кетиш ваќти ( $T_{1/2}$ ) – 2 – 7 соат. Салбутамол метаболит ва ўзгармаган шаклда пешоб билан ва қисман нажас билан чиқиб кетади.

#### **Фенотерол**

Оғиз орқали қабул қилинганида, ичакдан тўлиқ сўрилади. Жигардан илк бор ўтишида тез метаболизмга учрайди, жигар ўти

ва пешоб билан нофаол метаболитлар шаклида бутунлай чиқиб кетади. Ингаляция қилинганда қонга кичик миқдорда ўтади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

$\beta$  – адренергик, антихолинергик препаратлари, ксантин унумлари, кортикостероидлар ва диуретиклар фенотерол эффеқтини ва ноўя таъсирини кучайтириши мумкин.  $\beta$  – адреноблокаторлар фенотерол эффеқтини анча пасайтиради. MAO ингибиторлари ва учциклик антидепрессантлар бирга қўлланилганда фенотерол таъсири кучаяди. Фторотан, трихлорэтилен, энфлуран ингаляцион наркоз моддалари фенатеролнинг юрак – қон томир системасига таъсирини кучайтириши мумкин. Таъсир механизми ўхшаш бронхолитиклар ва фенатерол бирга ишлатилганда уларнинг эффеқти бирга қўшилиши ва дозани кўпайиши ҳисобига нохуш ҳолатлар бўлиши мумкин. Фторотан таъсирида миокардни фенатеролга сезувчанлиги ошади ва аритмия кузатилади.

### **Формотерол**

Нафас йўли билан юборишда препаратнинг бир қисми ютилиши мумкин. Ошқозон – ичакка тушганда 65% – и тез сўрилади. қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси – 0,5 – 1 соатда юзага чиқади. Плазма оқсиллари билан боғланиши – 61 – 64%. Ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) – 2 – 3 соат. Глюкарон кислота билан конъюгацияланиб метабализмга учрайди. Организмдан буйрақлар орқали (70%) ва ичак билан (30%) чиқарилади. Буйрақ клиренси 150мл/мин. Нафас йўли билан қабул қилинганда тез сўрилади. Плазмадаги энг юқори концентрацияси – 15 дақиқада, ўпкадаги концентрацияси – 21 – 27% (турбахалер ёрдамида

ингаляция қилинади). Биосамарадорлиги – 46%, плазма оқсиллари билан боғланиши – 50%, ярим чиқиш вақти ( $T_{1/2}$ ) – 8 соат.

### **Тербуталин**

Венага юборилганида “концентрация вақт” кўрсаткичи уч фазадан иборат – тана бўйича тез тарқалиши, оралиқ ва кеч чиқиб кетиш фазалари. Такрор юборилганида охириги ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) 16 – 20 соат. Овқат билан бирга қабул қилинганида биосамарадорлиги 14 – 15% га камаяди, тербуталиннинг бир марталик дозасини венага юборилганида тарқалиш ҳажми ( $V_d$ ) – 114 литр, умумий клиренс – 213 мл/мин, организмда ўртача сақланиши – 9 соат. Буйрак клиренси – 149 мл/мин. Сульфат ва глюкарон конъюгатларини ҳосил қилиши билан метаболизмга учрайди. Метаболитлари пешоб билан чиқиб кетади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро тасири**

Носелектив таъсирли бета – адреноблокаторлар тербуталин таъсирини қисман ёки бутунлай пасайтириши мумкин.

**М – холиноблокаторлардан** ипратропиум бромид (Антровент): Антровент липидларда ёмон эрийдиган бўлгани учун ингаляцион йул билан юборилганда шиллиқ парда орқали деярли сўрилмайди. Ошқозон – ичакдан ҳам сўрилиши жуда кам. Препаратнинг терапевтик дозада ингаляция қилинганида унинг қон тизмасидаги концентрацияси оғиз орқали ва венага юборилгандагига қараганда 1000 марта кам бўлади. Бунда биосамарадорлиги – 10% атрофида. Препарат таъсирининг бошланиши 5 – 25 дақиқада, энг юқори эффементи – 30 – 180 дақиқада юзага чиқади, таъсирни давом этиши 6 – 8 соат. Кумуляция бермайди. Антровент асосан ичак орқали препарат 25%

ўзгармаган ҳолда, қолган қисми метаболизми шаклида чиқиб кетади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Антихолинерик препаратлар билан бирга берилса синергизм кузатилади.  $\beta$  – адреномиметиклар ва ксантин унумларини бронхолитик эффеқтини оширишда; паркинсонизмга қарши таъсирли препаратлар, хинидин, учциклик антидепрессантлар билан бирга ишлатилганда антровентни антихолинергик эффеқти кучайиши мумкин.

Салбутамол билан бирга берилганда кўзнинг ички босимини кутарилиши ва шу касалликга берилувчан одамларда ёпиқ бурчакли ўткир глаукома ҳолати намоён бўлиши мумкин.

### **Фосфодиэстераза ингибиторлари (метилксантинлар)**

#### **Теофиллин**

Оғиз орқали қабул этилганда: метилксантинлар, шу жумладан теофиллин, ичакдан яхши сўрилади. Овқат массаси препарат сўрилиши тезлигига ва унинг клиренсига таъсир этиши мумкин. Биосамарадорлиги 90 – 100%. Қон плазмасидаги концентрацияси 1 – 2 соатда бошланиб, 4 – 6 соатда юзага чиқади.

Теофиллиннинг сувда эрийдиган препарати эуфиллин (теофиллин – 80% ва этилендиамин – 20%) мушаклар орасига юборилганда сўрилиши секин ва тўлиқ бўлмайди (24% эритмаси юборилган жойда чўкмага тушади). Шу сабабдан унинг 2,4% эритмаси венага юборилади.

Теофиллин сақлаган узоқ муддатли тасир этадиган препаратларнинг (теобиолонг, дуорофимин ретард ва б.) биологик таъсири турлича бўлиб, ўзгарувчан кенглиги катта, плазмадаги

юқори концентрацияси – 2 – 6 соатда бошланиб, 12 – 24 соат ва ундан ортиқ давом этади.

Теофиллин жигарда цитохром – 450 нинг бир неча ферментлари иштирокида метаболизмга учрайди. Унинг метаболитлари (1,3 – метилмочевина кислота, 3 – метилксантин) пешоб билан чиқиб кетади, 10% – и эса ўзгармаган ҳолда ажралади. Теофиллиннинг клиренси жигар касаллигида, юрак фаолиятининг етишмовчилигида, сурункали алкоголизмда, ўпка шишида, ўпканинг сурункали обструктив касаллигида камаяди. Бундай ҳолатларда препарат дозасини ўзгартиришга тўғри келади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Макролид антибиотиклари, аллопуринол, индометацин, оғиз орқали бериладиган контрацептив препаратлар, изопреналин, линкомицин дори воситалари билан бирга берилганда теофиллиннинг клиренси камаяди.  $\beta$  – адреноблокаторлар (айниқса селектив таъсирли) билан қўшиб ишлатилса теофиллиннинг бронхларни кенгайтириш таъсири камаяди.

$\beta$  – адреномиметиклар, кофеин, фурасемид билан бирга берилганда эса теофиллиннинг таъсири кучаяди. Метаболизм индукторлари (дифенин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, изопротеренол) теофиллиннинг метаболизмини тезлаштиради ва унинг қон плазмасидаги концентрациясини камайтиради.

Верапамил ёки нифедипин ва теофиллин препаратларни бирга қабул қилган беморларда қон плазмасида метилксантин (теофиллин) унумининг концентрацияси ошиши ва ножўя таъсири кузатилган. Дисульфирам препарати билан бирга қўлланилганда

теофиллиннинг қондаги концентрацияси кўтарилиб, захарланиш ҳолатлари юзага чиқиши мумкин. Шунга ўхшаш эфедрин ҳам теофиллинни захарли таъсирини оширади.

Метилксантинларни (шу жумладан теофиллинни ҳам) селектив  $\beta_2$  – адреностимуляторлар билан бирга ишлатишда бронхларни кенгайтириш таъсирлари кўшилиб зўраяди. Эноксацин ва бошқа фторхинолин унумлари билан бирга қўлланилганда теофиллиннинг қон зардобдаги концентрацияси ошиши мумкин.

Метилксантинларни шу жумладан теофиллиннинг препаратларини юқорида келтирилган ҳолатларини ва бошқа дори воситалари билан бирга қўлланилганда бўладиган фармакокинетик ўзгаришларни инобатга олиб, тегишли чоралар (бериладиган препарат дозасини ўзгартирилиши) кўрилиши тавсия этилади.

### **Бронхообструктив синдромда ишлатиладиган гормонал препаратлар фармакокинетикаси**

Оғиз орқали қабул қилинадиган глюкокортикостероидлар организмга умумий таъсир кўрсатади. Улар ичакдан яхши сўрилади ва гистогематик барьерлардан, шу жумладан гематоэнцефалик тўсиқдан енгил ўтади. Бундай хусусият глюкокортикостероидларни синтетик препаратларига (дексаметазол, бетаметазон ва триамцинолон) унча хос эмас. Уларнинг биологик тўсиқлардан ўтиши анча суст даражада.

#### **Гидрокортизон**

Оғиз орқали қабул қилинганда: ичакдан яхши сўрилади. Биосамарадорлиги – 80 – 90%. Қон плазмасида энг юқори концентрацияси – 1 соатда бошланиб, 4 – 6 соат давом этади.

Плазма оксиллари билан боғланиши – 40 – 90%. Ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) – 80 – 120 дақиқа.

Эритмасини мушаклар оросига юборилганда сурилиши секин кечади (24 – 48 соат). Бўғимларга юборилганда ҳам терапевтик эффементи секин бошланиб (6 – 24 соат) бир неча кунгача ва хафтагача давом этади. Жигарда метаболизмга учраб, асосан метаболит шаклида пешоб билан чиқиб кетади.

### **Преднизолон**

Оғиз орқали юборилганда ичакдан яхши сўрилади. Биосамарадорлиги – 95 – 100%, энг юқори концентрацияси (қонда) – 1 – 2 соатда бошланиб, 4 – 6 соат давом этади. Жигарда метаболизмга учраб, пешоб билан чиқарилади.

### **Беклометазон дипропианат**

Аэрозол шаклида ингаляция қилинганда махаллий таъсир кўрсатади. Препаратнинг 10 – 20% ўпка тўқимасида тарқалади. Бунда препаратнинг ўпка тўқимасида концентрацияси оғиз орқали қабул этилганга нисбатан 10 марта кўпроқ бўлади. Ўпка тўқимасидаги энг юқори концентрация 5 дақиқада бошланади. Таъсирнинг давом этиши 4 – 8 соат. Ўпка тўқимасида метаболизмга учраб яллиғланишга қарши таъсири кўпроқ бўлган бекломатозон монопропианат метаболити ҳосил бўлади. Ичакда сўрилганда биосамарадорлиги – 15% ни ташкил этади. Шунинг учун умумий таъсири билинар – билинмас. Жигарда метаболизмга учраб, пешоб билан чиқарилади.

### **Будесонид**

Аэрозол ингаляция қилинганда 25% – и ўпка тўқимасида бўлади. Бунда унинг ўпка тўқимасидаги концентрацияси оғиз

орқали қабул этилганга қараганда 10 марта кўпроқ бўлади, таъсирнинг давом этиши 6 – 10 соат.

Ичакдан сўрилиши 10%. Ўпка тўқимасидан биологик самарадорлиги 28% ташкил этади. Энг юқори концентрацияси қон плазмасида 15 – 45 дақиқада бошланади. Препарат дозасининг 75% – и сўрилиб қонга ўтади. Плазма оқсиллари билан боғланиши 88% . Қондаги препаратнинг 90% – гача жигарда парчланади. Асосан пешоб билан нофаол шаклида чиқарилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Глюкокортикостероидларнинг таъсирини микросомал ферментлар индукторлари (фенобарбитал, дифенин, рифампицин, эфедрин ва б.) камайтириши сабабли уларни қўшиб қўллаш ноўрин ҳисобланади. Миастенияда ишлатиладиган антихолинэстераза препаратларнинг таъсирини глюкокортикостероидлар камайтиради. Глюкокортикостероидларни ностероид яллиғланишга қарши препаратлар бирга ишлатилганда уларнинг улцераген (яра ҳосил бўлиши) таъсири ошади. Билвосита антикоагулянтларни (неодикумарин, синкумар ва б.) глюкокортикостероидлар билан бирга берилганда эса гипокалиемиа юзага чиқиши мумкин. Букарбон глибенкламид билан бирга қўлланилган гипогликемия ҳолати кучаяди.

Глюкокортикостероидларни бевосита таъсир этувчи антикоагулянтлар (гепарин) билан бир шприцда аралаштириш чўкма ҳосил қилади. Шунинг учун уларни қўшиб бўлмайди.

Бронхобструктив синдромда глюкокортикостероидларни селектив  $\beta$  – адреномиметиклар, метилксантинлар, М – холиноблокаторлар ва семиз (Эрлих) ҳужайралардан гистамин ажралишини

камайтирувчи (интал) препаратлар билан бирга ишлатиш ўринли ҳисобланмайди.

### **3.3. Ошқозон – ичак касалликларида дори моддаларининг кинетикаси**

Дори воситаларининг ошқозон – ичакдан қонга сўрилиши кўп томондан унинг физиологик ва айниқса патологик ҳолатига боғлиқ. Тиббиёт амалиётида беморни даволашда ишлатиладиган турли шаклдаги (қаттиқ ва суюқ) дори воситаларининг кўпчилиги оғиз орқали юборилганлиги сабабли уларнинг резорбтив таъсири ошқозон – ичакдан сўрилишдан кейин намоён бўлади. Дориларнинг сўрилиши ошқозон ва ичакнинг шиллиқ пардаси орқали бажарилгани сабабли унинг турли касалликларида (яллиғланиш, яра ва бошқалар) бу жараён фаолиятининг издан чиқиши натижасида кутилган даво самараси бўлмаслиги мумкин. Одатда ошқозон – ичакнинг оғир кечувчи касалликларида дориларнинг сўрилиш тезлиги ва миқдори камаяди. Лекин сўрилгандан сўнг жигардан биринчи бор ўтиб кучли таъсир этувчи айрим дори препаратларини (пропранолол) таъсири жигар ёки ошқозон – ичак касалликларида ошади. Бу ҳолат дорининг сурилишида ва жигардан ўтишида биотрансформацияга кам учраши натижасида, унинг кўпроқ миқдори қон айланиш системасига ўтиши билан тушинтирилади.

Кўпчилик дори воситалари ошқозон бўшлиғидан сўрилмайдилар ёки кам сўриладилар. Лекин ошқозон касаллигида уларнинг ичакда сўрилиши ҳам сусайиши мумкин. Масалан, ошқозонда хлорид кислотанинг камайиши ва шиллиқ

қавати атрофияси натижасида кузатиладиган Адиссон – Бирмберг касалигида (пернициоз камқонлик, витамин В<sub>12</sub> етишмовчилиги билан боғлиқ касаллик) цефалексин препаратининг ичакда сўрилишини камайиши аниқланган. Сурункали гастрит ва ошқозон ўн икки бармоқ яра касаллигини хуружида левомецетин препаратининг сўрилишини камайиши кузатилган. Ошқозон ва ичакнинг шу касаллигида (стеноз бўлмаган ҳолатида) ампициллиннинг сўрилиши юқори бўлган, ушбу яра касаллигининг стенозли турида эса антибиотикнинг сўрилиши аксинча камайган.

Ингичка ичакнинг яллиғланиши ва шиллик парда қилчаларининг атрофияси касаллигида оғиз орқали қабул қилинган бир қатор дори препаратларини (витамин В<sub>12</sub>, сульфазуразол, циклосерин ва бошқалар) ичакдан сўрилишининг камайиши кузатилган.

Дори воситаларининг сўрилишини ўзгариши фақат ошқозон – ичак система касалликларида бўлмасдан, шу системага таъсир этувчи бошқа касалликларда ва ҳолатларда ҳам бўлиши мумкин. Масалан, лаборатория ҳайвонларда ўтказилган тажрибада олинган натижалар шуни кўрсатадики, ҳайвонлар метотрексат билан заҳарланганда ва оч қолдирилган ҳолатларда клотома препаратининг (топфенамин кислотанинг) сўрилиши кескин камайган.

Юрак фаолиятининг сурункали етишмовчилиги туфайли умуман организмда шу жумладан ошқозон – ичакда ҳам қон айланишининг секинлашиб қолиши натижасида кўпчилик дори препаратларининг нафақат ичакдан сўрилиши, фармакокинетиканинг бошқа кўрсаткичлари (тарқалиши, оқсил

билан боғланиши, метаболизми, экскрецияси) ҳам издан чиқади. Бундай дорилар кинетикасини ўзгариши қайд этилган, ошқозон ичак – касалликларида ҳам намоён бўлиши мумкин.

### **Ошқозон – ичак касалликларида айрим дорилар сўрилишининг ўзгариши**

16 – жадвал

<b>Касалликлар</b>	<b>Препаратлар</b>	<b>Сўрилишининг ўзгариши</b>
Целиакия (ичак инфантализми)	Амаксоциллин Метродиназол	Секинлашади Секинлашади
Крон касаллиги	Линкомицин Метронидизол Сульфаметоксазол Триметоприм	Секинлашади Секинлашади Номутаносиблик Номутаносиблик
Ошқозон – ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги (стенозсиз)	Ампициллин Левомецетин	Ошади Секинлашади
Ошқозон – ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги (стенозли)	Ампициллин	Камаяди
Гастроэнтерит	Контрацептивлар	Ўзгарувчан
Дизентерия (болаларда)	Ампициллин Налидин кислота	Камаяди Камаяди
Панкреатит	Фенаксиметил пенициллин Метронидазол	Камаяди Секинлашади
Ичак микрофлорасининг ўзгариши	Леводопа	Камаяди

### **3.3.1. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида ишлатиладиган айрим дори препаратларининг қисқача фармакокинетик характериқаси**

#### **H<sub>2</sub> – гистамин рецепторлар блокаторлари**

##### **Циметидин**

Оғиз орқали юборилганда: ичакдан тез сўрилади. Биосамарадорлиги 60 – 70%, таъсирининг бошланиши 30 – 45 дақиқада, плазмадаги энг юқори концентрацияси – 1 – 2 соатда бошланиб, 5 – 6 соат давом этади (шу сабабли препарат бир кунда 3 – 4 марта бериледи). Ёғда эриш хусусияти (липофил) паст бўлгани учун гематогематик барьерлардан шу жумладан гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтади.

Циметидин микросомал ферментлар фаолиятини ингибитори бўлгани сабабли бошқа дорилар метаболизмини секинлаштиради. Жигарда биотрансформацияга учраб, буйракнинг коптокча фильтрацияси ва каналча секрецияси ҳисобига организмдан чиқиб кетади.

##### **Ранитидин**

Оғиздан қабул қилинганда: ичакда яхши сўрилади. Биосамарадорлиги 40% атрофида, таъсирининг бошланиши 45 – 60 дақиқада, қондаги энг юқори концентрацияси 1 – 3,5 соатда бошланиб, 8 – 12 соат давом этади (шу сабабдан препарат кунига икки марта бериледи).

Гематогематик барьерлардан шу жумладан гематоэнцефалик барьердан ўтиши суст. Жигарда метаболизмга учраб, буйракнинг коптокча фильтрацияси ва каналча секрецияси ҳисобига организмдан чиқиб кетади.

## **Фамотидин**

Оғиз орқали юборилганда: ичакдан тез сўрилади. Биосамарадорлиги 40 – 45% атрофида; таъсирнинг бошланиши 40 – 60 дақиқада, қондаги энг юқори концентрацияси 1 – 3 соатда бошланиб, 12 – 24 соат давом этади. Препарат кунига 2 марта берилади.

Венага томчилаб юбориш бошлангандан кейин энг юқори эффементи – 30 дақиқада, гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтади. Жигарда метаболизмга учрамайди. Шу сабабдан жигар касалликларида препарат дозасини ўзгартириш талаб этилмайди. Буйракнинг коптокча филтрацияси ва каналча секрецияси туйфайли организмдан чиқарилади.

Ҳамма  $H_2$  – блокаторлари буйрак орқали пешоб таркибида организмдан чиқарилишини инобатга олиб, буйрак касалликларида уларнинг дозани камайитириш тавсия этилади.

Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги қон оқиши билан кечадиган ҳолатларда  $H_2$  – гистамин рецепторлар блокаторлари венага юборилади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Циметидиннинг микросомал ферментлар ингибиторлигини назарга олган ҳолда, у билан бирга бошқа дори воситаларни (бета – адреноблокаторлар – пропранолол, атенолол ва бошқалар, билвосита антикоагулянтлар – неодикумарин, синкумар ва бошқа, транквилизаторлар – диазепам, мезапам, тазепам ва бошқалар, фосфодиэстераза ингибиторлари – теофиллин ва бошқалар) берилиши тавсия этилмайди. Акс ҳолда захарланиш ҳолатлари намоён бўлиши мумкин.

Антацид препаратлари (алмагел, маалокс, фосфолюгил ва бошқалар)  $H_2$  – гистамин рецепторлар блокаторларнинг ичакдан сўрилишини бузгани учун уларни қўшиб ишлатиш тавсия этилмайди.

$H_2$  – гистамин рецептор блокаторларини селектив М – холинорецепторларни блокловчилари (гастроzepин) билан ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигида қўшиб ишлатилиш мумкин.

### **Протон помпа ( $H^+$ – $K^+$ – АТ фаза) ингибиторлари**

Омепразол, омегаст, ланзопразол ва бошқалар оғиз орқали юборилади. Оғир ҳолатларда эса венага юбориладиган препаратлардан фойдаланилади. Ушбу препаратлар (омепразол сақловчилар) кислоталик шароитда турғун бўлмагани учун улар кислотага чидамли капсулаларда ёки суспензиясини қабул қилишдан олдин ишқорий моддалар (натрий гидрокарбонат ва бошқалар) ичилади.

Оғиз орқали қабул қилинганда омепразолнинг биосамарадорлиги (суспензия) – 30% – 35% ва 50% (капсула), ланзопразолники – 80%, қондаги энг юқори концентрацияси – 1 – 2 соатда, ошқозоннинг шиллиқ пардасидаги концентрациясининг сақланиши – 24 – соатдан ортиқ, препаратларининг плазма оқсиллари билан боғланиши 92 – 95%. Омегаст препарати соғ одамларда ярим чиқиб кетиш даври ( $t_{1/2}$ ) – 0,5 – 1,5 соат, жигарда метаболизмга учрайди ва пешоб билан чиқиб кетади. Жигар касалликларида препарат дозасини ўзгартириш зарур.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Протон помпа ингибиторларини диазепам, варфарин, дифенин препаратлари билан бирга ишлатиш тавсия этилмайди.

Чунки бу препаратлардан захарланиш юзага чиқиши мукин. Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яра касаллигига чалинган беморларни даволашда омепразол ва уни сақлаган препаратларни антацидлар, *H. pylori* микробига қарши таъсир этадиган антимикроб таъсирли препаратлар (метронидазол, амоксицилин, тетрациклин ва бошқалар) ва гастропротектор таъсирли дори воситалари висмут препаратлари (висмут субнитрат, викалин, де – нол ва бошқалар) билан қўллаш тавсия этилади.

## **М – Холинорецепторлар блокаторлари**

### **Гастрозепин**

Препарат парентерал юборилади ва оғиз орқали қабул қилинади. Оғиз орқали берилганда, биосамарадорлиги – 20 – 30%, қон плазмадаги энг юқори концентрацияси – 1,5 – 2 соатда бошланади ва 12 – соатдан ошиқ давом этади. Препарат кунига 2 марта (эрталаб ва кечқурун берилади), препарат бошқа М – холиноблокаторлардан (атрапин, метацин) фарқли ўлароқ гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтганлиги сабабли марказий нерв системасига деярли таъсир этмайди. Жигарда биотрансформацияга кам учрайди. Пешоб ва жигар ўти билан ўзгармаган ҳолда организмдан чиқарилади. Жигар касаллигига чалинган беморларни даволашда захарли таъсирни олдини олиш мақсадида препаратнинг дозасини камайтириш тадбирлари кўрилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Бошқа М – холиноблокаторлар, наркотик аналгетикалар,  $H_1$  – гистамин рецепторларини, блокаторлари (димедрол, супрастин ва бошқалар) билан бирга қўллаш ўринли эмас. Ошқозон ва ўн

икки бармоқ ичак яра касаллигига чалинган беморларни даволашда антацид (алмагел, маалокс ва бошқалар) ва  $H_2$  – гистамин рецептор блокаторлари (ранетидин, фамотидин ва бошқалар) билан бирга қўллаш ўринли ҳисобланади.

## **Гастропротекторлар**

### **Висмут препаратлари ва сукральфат (вентер)**

Оғиз орқали сув билан ичилади. Ичакдан жуда кам миқдорда сўрилади. Биосамарадорлиги жуда хам паст, препаратларнинг 95% – и нажас билан чиқиб кетади. Ичакдан сўрилган қисми секин аста пешоб билан чиқарилади.

Висмут сақлаган препаратлари (висмут субнитрат, викалин, викаир, де – нол) ва сукральфат кунига 3 – 4 марта берилади (овқатдан ярим соат олдин, эрталаб, пешинда, кечқурун ва уйқудан олдин).

### **Мизопростол**

Оғиз орқали қабул қилинганда; ошқозон – ичакдан тез ва тўлиқ сўрилади. Овқат массаси сўрилишини секинлаштиради. Биосамарадорлиги 60 – 80%. Ичак шиллиқ пардасида ва жигарда метаболизмга учраб, фармакологик фаол бўлган мизопростол кислота хосил қилади. Плазмадаги энг юқори концентрацияси 12 дақиқада бошланиб, 2 – 3 соатгача давом этади. Қайта қабул қилинганда кумуляция бермайди. Плазма оқсили билан боғланиши – 90%, ичакда ва жигарда метаболизмга учраб, пешоб билан чиқарилади. Ярим чиқиш даври ( $T_{1/2}$ ) – 20 – 40 дақиқа.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Висмут субнитрат фақат кислоталик шароитида фаол бўлганлиги учун антацид таъсирли препаратлар билан бирга ишлатиш мумкин эмас. Висмут субнитрат таркибида темир ва

кальций сақлаган препаратларни ичакдан сўрилишини камайтиради.

Сукральфат айрим препаратларни (дигитоксин, дифенин, тетрациклин гуруҳ антибиотиклари, фторхинолинлар феплоксацин, офлоксацин) биосамарадор –лигини камайтиради. Зарурат туғилганда ушбу препаратларни сукральфатдан кейин 2 – соат ўтгач берилади. H<sub>2</sub> –гистамин рецепторлар блокаторлари сукральфат таъсирини пасайтиради.

Антацид таъсирли препаратлар билан бирга берилганда мизопростолнинг қондаги концентрацияси камаяди. Таркибида магний сақлаган антацидлар билан диареяни (ич кетиши) кучайтиради, диклофен, индометацин билан эса уларнинг ножўя таъсирини оширади.

### **3.4. Жигар касалликларида дори моддаларининг кинетикаси**

Маълумки жигар организмда содир бўлаётган турли жараёнларда (модда алмашинуви, углевод, ёғ, оқсил ва бошқалар) қатнашади ва таъминлайди. Унинг экскретор фаолиятдан ташқари синтетик ва антитоксик фаолияти мавжуд. Унинг турли касалликларида айниқса фаолиятининг етишмовчилиги билан кечадиган патологик ҳолатларда бошқа ўзгаришлар билан бирга дориларни метаболизмини таъминлайдиган ва уларни жигар ўти таркибида чиқиб кетиши билан боғлиқ фаолияти издан чиқади. Дорилар кинетикасини бундай ўзгариши натижасида уларни жигар клиренсини, тарқалиш ҳажмини, элиминацияси камайиши билан ифодаланади. Булар ўз навбатида дорини қон таркибида бўлиши,

аниқроғи, унинг  $T_{1/2}$  (ярим чиқиб кетиш вақти) анча узаяди ёки дорининг таъсир этиш вақти ва самараси ортади. Жигар фаолиятининг етишмовчилиги қанча оғир бўлса, дориларнинг зикр этилган элиминация, константлари шунча кучлироқ ўзгаради. Айниқса жигар хужайраларнинг (гепатоцидларнинг) морфологик деструктив ўзгариши билан намоён бўладиган цирроз касаллигида дорилар кинетикасини издан чиқиши кўпроқ ва чуқурроқ намоён бўлади.

Бундай дори кинетикасининг ўзгариши бир қатор дори препаратлари текшириш натижасида ҳам қайд этилган. Масалан, цирроз касаллигида транквилизаторлар хлордиазепоксид, оксазепам препаратларининг ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) бир неча бор узайгани аниқланган. Фуросемид, теофиллин дори воситаларининг  $T_{1/2}$  кўрсаткичи соғ одамда 7 соатда бўлса, жигар касаллигида (цирроз) 10 соатгача узайган. Рифампицин антибиотикнинг қондаги концентрацияси ва  $T_{1/2}$  – и ҳам соғ одамларникига қараганда анча юқори ва узайган. Верапамил ва хинидин препаратларининг ҳам ярим чиқиб кетиш вақти  $T_{1/2}$  нормада 5 соат бўлса, жигарнинг ўткир яллиғланиш (гепатит) касаллигида 50 соатгача чўзилган. Жигар касаллиги туфайли дорилар биотрансформациясини секинлашиши оқибатида уларнинг метаболитлари қоннинг камайишига олиб келади. Бунга мисол қилиб, парацетамол, цефотаксим препаратларини текшириш натижаларида кўриш мумкин.

Айрим дори препаратларини (карбомозипин, дифенил гидантан) кичик дозада юборилганда уларнинг жигарда метаболизмга учрашининг ошиши жигар патологияга учраган беморларда кузатилган. Уларнинг дозаси қисман кўтарилганда

дориларни қондаги концентрациясини кўпайиши аниқланган. Бошқача айтилганда дозани оширилиши метаболизмни тезлаштирамаган. Шу сабабли дориларни қондаги миқдори ошган.

Юқорида қайд этилган жигар касалликларида дори воситаларининг оксидланиши хисобига биотрансформацияланишининг камайиши конъюгация (ацетилланиши, глюкорин кислота ва бошқалар билан конъюгат хосил бўлиши) йўли билан метаболизмга учрашида ҳам аниқланган. Маълумки, изониазид, сульфаниламид препаратлари асосан ацетилланиши хисобига конъюгат хосил қилади. Жигар касалликларида эса ушбу препаратларнинг конъюгацияга учраши ҳам секинлашиши кўрсатилган. Шу сабадан уларнинг ярим чиқиш вақти  $T_{1/2}$  узаяди. Бу деган сўз препаратларни қондаги концентрацияси узоқ вақт сақланади, шу билан бирга самараси ҳам узаяди. Агар дори концентрацияси метаболизмни камайиши хисобига кўтарилса ножўя ҳолатларни юзага келтириши мумкин.

### **Айрим антибиотикларнинг жигар ўти билан чиқарилиши**

17 – жадвал

Препаратлар	Юбориш йўли	Доза, г	Жигар ўти билан чиққан препарат миқдори (дозага нисбатан % хисобида)	
			холецистоэктомия этилган беморларда	соғ одамларда
<b>Пенициллин гуруҳи</b>				
Бензилпенициллин	венага	0,6	0,12	0,1

Ампициллин	венага	0,5	0,1	0,07
Ампициллин	ичга	0,5	0,1	
Метампициллин	венага	1,0	8,2	5,8
Метампициллин	ичга	0,5	0,16	
Карбенициллин	венага	1,0	0,19	0,113
<b>Цефалоспорин гурухи</b>				
Цефалотон	Мускул орасига	1,0	0,03	
Цефалотон	венага	1,0		0,01
Цефалоридин	венага	1,0	0,12	0,00
Цефалексин	ичга	0,5	0,29	
Цефазолин	венага	0,5	0,13	0,15
Цефуроксим	венага	0,5	0,13	0,03

Сульфален препаратининг кинетикасини текшириб кўрилганда, унинг элиминацияси соғлом ва жигар фаолияти ўзгармаган жигар касаллигида (одамларда) деярлик бир хил бўлган, жигар фаолиятининг етишмовчилиги билан кечувчи касаллигида эса дорининг умумий клиренси 2,5 баробар, буйрак клиренсини 3,5 баробар камайиши қайд этилган. Бундай камайиши конюгацияни (ацетилланиши) касаллик туфайли камайиши хисобига бўлиши инкор этилмайди. Шу сабабдан жигар касалликларида, айниқса, унинг фаолиятини етишмаслиги билан кечадиган ҳолатда беморни даволаш мақсадида бериладиган дори препаратлари кинетикасини ўзгаришини инобатга олган ҳолда уларнинг дозасини ўзгартиришга тўғри келади. Бу ўзгаришда шу дорини метаболизмга учраши ёки учрамаслиги, зардоб оқсили билан боғланиш даражаси ва

бошқалар хисобга олинади. Акс холда доридан кутилган самара – эфффект бўлмаслиги ёки аксинча доридан захарланиш ҳолати юзага чиқиши мумкин.

**Кўп ишлатиладиган айрим асосий кимётерапевтик  
дориларнинг метаболизи ва жигар ўти таркибида ажралиши**

18 – жаdвал

Препаратлар	Пешоб билан чиқиши, дозанинг % – и		Жигар ўтидаги концентра- цияси мкг/мл	Жигар ўти билан чиқариш и % дозадан	Жигар ва ўт йўли касаликлари –да кинетикани ўзгариши мумкинлиги
	Ўзгармага н холда	Метаболизм га учраши			
Бензилпеницил- ин	58–89	16	10–20	0,2	+
Оксациллин	48–60	21	–	–	+
Цефалоридин	56–94	0	20	0,2	+
Цефамандол	69–99	0	190–350	0,08–0,41	+
Тетрациклин	40–50	40–50	30–150	–	+
Окситетрацикли- н	10–70	60–70	19	–	+
Стрептомицин	60–90	0	0,5–32	–	–
Гентомицин	59–100	0	2	–	–
Канамицин	40–94	0	0,3–5	–	–
Рифамицин	13–18	60–80	3–23	35	++
Эритромицин	0,3–15	50–70	80–800	4,30	++
Олеондоцин	12–18	50–81	200–400	–	++
Сульфацидаз ин	43–50	21–71	–	–	++
Сульфален	14	45–47	–	5–7	++
ПАСК	50–100	50–90	–	–	++

Жигар касалликларида, айниқса жигар циррозида, дориларнинг биотрансформациядан ташқари уларнинг экскрецияси жигар ўти билан чиқиб кетиши ўзгаришга учрайди. Бу фақат жигар ўти билан кўпроқ чиқариладиган препаратларга тегишли. Масалан, цефопрозон препаратининг нормада 60 – 80% – и жигар ўти билан чиқиб кетади. Жигарнинг цирроз касаллигида эса унинг ярим чиқиш вақти 1,5 соатдан 4,5 соатга чўзилади, пешоб билан чиқиб кетиши эса 2% дан 50% гача кўпаяди. Мезлоциллин антибиотик препаратини текширилганда ҳам шундай натижа олинган.

Жигар касалликларида кўпинча қон зардоби таркибидаги оқсилларнинг (асосан альбуминни) камайиши кузатилади. Шу сабабдан, ишлатилаётган дори воситаларининг оқсил билан боғланиши камаяди, боғланмаган эркин холдагилари эса кўпаяди. Шунинг билан бирга мазкур касалликда қонда билирубиннинг ва бошқа эндоген моддаларнинг еғилиши содир бўлади. Булар ўз навбатида дориларни фармакокинетикасини (тарқалиши, экскреция) ўзгартиради. Бу ҳолат асосан метаболизмга кам учрайдиган ва асосан жигар ўти билан чиқиб кетадиган препаратларга тегишлидир.

Гепатоциллюляр – обструктив сариқлик касаллигида напроксен препаратининг зардоб оқсили альбумин билан боғланиши кескин камаяди. Алкогол циррози касаллигида метазом препаратининг ҳам оқсил билан боғланиши камаяди. Клобфибрат препаратининг оқсил билан боғланишини камайиши, танада тарқалиш ҳажмини эса ортиши ва қондаги умумий миқдорини камайиши цирроз касаллигида аниқланган. Мазкур касалликда хинидин препаратининг оқсил билан

боғланмаган миқдори қонда ошади, тарқалиш хажми 3 баробар кўпаяди. Алкогол циррозида ампициллиннинг кинетикаси ҳам шу даражада ўзгаради.

Келтирилган ҳолатларда дори воситаларининг тарқалиш хажмининг ортиши бу касалликда албуминни синтезининг камайиши ва дорини зардоб оқсили билан боғланишига тўсқинлик қиладиган билирубинни ва бошқа эндоген моддаларни қонда еғилиши билан тушунтирилиши мумкин.

Қондаги эркин ҳолдаги ўзгармаган дори препарати жигар касаллигида организмдан чиқиб кетиши – экскрецияси тезлашади, чунки қондаги дорининг концентрациясини ошиши мутаносиблигидан экскреция кучаяди. Масалан, жигар рак касаллигида жигар ўтининг чиқиб кетиш йўли издан чиққанида рифампициннинг экскрецияси буйрак орқали амалга оширилади.

Патологик жараён жигардан ташқари жойда (холемиаз, сурункали холецистит, холангит, ошқозон ости безининг рак касаллигининг ўт йўлини бўғиб қўйиши натижасида келиб чиққан сариқлик ҳолати) жойлашган ҳолатда ҳам дорилар кинетикаси ўзгариши мумкин. Масалан, нафтилинни ярим чиқиб кетиш вақти 1 соатдан 1,7 соатгача, пешоб билан чиқиб кетиши – экскрецияси 140 мк дан 260 мк гача ошади.

Пенициллин ва цефалоспорин антибиотикларнинг экскрецияси ўзгармаган ҳолда, ҳам буйрак орқали ҳам буйракдан ташқари йўллар билан амалга оширилиши қайд этилган. Жигар ва жигардан ташқари жойлашган касалликларда уларнинг элиминацияси ўзгаради, лекин бу ўзгариш кўпроқ ва чуқурроқ буйрак фаолиятини етишмаслигида кузатилган. Олиб

борилган текширишлар шуни кўрсатдики, тетрациклинлар (хлортетрациклин, моноциклин, доксоциклин) асосан буйракдан ташқари йўллар билан элиминацияга учрайди. Шу қаторга бир неча препаратларни ҳам келтириш мумкин (левомицетин, эритромицин, рифампицин, олеандомицин, сульфаниламидлар).

Жигар фаолиятининг етишмовчилиги касалликларида мазкур дори препаратларининг кинетикаси ўзгаришга учрайди.

Шундай қилиб, жигар касалликларида айниқса морфологик ўзгариш натижасида жигар фаолиятини издан чиқиши кўпчилик дори воситаларини асосан метаболизмга учрайдиганларининг фармакокинетикаси катта ўзгаришга учрайди. Шу билан бир қаторда жигардан ташқари жойларда жойлашган аъзолар (ўт қопи тош касаллиги, ўт йўли, қўшни органлар айрим касалликлари) касалликларда, айниқса, жигар ўти йўлини тўсилиб қолиши натижасида (обструктив сариқлик) дориларнинг жигар ўти билан чиқиб кетиши кескин ўзгаради.

Бу ўзгаришлар дорилар кинетикасининг бошқа кўрсаткичларига (клиренс,  $t_{1/2}$ , оқсил билан боғланиши, элиминация) таъсир этмай қолмайди.

Ампициллин антибиотигининг жигар клиренси бу орган касалликларида катта ўзгаришга учрамайди, чунки у жигарда биотрансформацияга деярли учрайди.

Демак, жигар фаолиятини сурункали касалликларида (гепатит, цирроз ва б.) кўпчилик дори моддаларини биотрансформацияси ўзгаришга учрайди. Бу ўзгаришларни оғир – енгиллиги касалликнинг турига, кечишига ва жигар тўқимасининг морфологик ўзгаришига боғлиқ.

Бундай касалликга учраган беморларга даво кўрсатишда бериладиган дориларни кинетикасини ўзгариши инобатга олиниши ва кутимаган оқибатларни олдини олиш ёки бартараф этиш тадбирлари кўрилиши тавсия этилади.

### **Жигар фаолияти сурункали етишмовчилигида дорилар дозасини ўзгариш принциплари**

19 – жадвал

<b>Доза камайтиради</b>	<b>Оғир холатлардагина доза камайтиради</b>	<b>Доза ўзгартирилмайди</b>
Верапомил	Дигитоксин	Ампициллин
Диазепам	Метронидазол	Атенолол
Лидокаин	Пропранолол	Ацетилсалицил кислота
Нифедипин	Фенобарбитал	Гентомицин
Теофиллин	Циметидин	Фурасемид
Левомецетин	Клафоран	Дигоксин
Рифампицин		Гемарин

### **3.5. Буйрак касалликларида дори моддаларининг кинетикаси**

Буйрак фаолиятининг етишмовчилиги билан кечадиган касалликларда кўпчилик дори моддаларининг организмдаги фармакокинетикаси турли ўзгаришга учрайди. Чунки уларнинг организмдан чиқиб кетишида буйрак асосий роль ўйнайди. Дорилар элиминацияси буйрак экскрецияси хисобига қанча кўп бўлса фармакокинетик ўзгаришлар ҳам шунча кўп ва тубдан бўлади. Дорилар элиминациясининг тури қуйидаги гуруҳларга бўлинади.

1. Асоан буйрак орқали чиқиб кетадиган. 2. Асосан жигар орқали чиқариладиган. 3. Ҳам буйрак ҳам жигар орқали чиқадиган дори воситалари.

Буйрак касалликларида фармакокинетик ўзгаришлар биринчи гуруҳ препаратларига ва қисман учинчи гуруҳ дориларига тегишлидир. Биринчи гуруҳ препаратларига дигоксин, пирацетам, аминогликозид антибиотиклар – стрептомицин, гентомицин ва бошқалар киради. Буйрак етишмовчилиги билан кечадиган касалликларда буларнинг кинетикаси катта ўзгаришга учрайди. Ушбу дориларнинг ва метаболитларининг пешоб билан чиқиб кетиши камайгани сабабли препарат қайта қабул қилинаётган бўлса, унинг қондаги концентрацияси кўтарилиб, захарли таъсир этиши мумкин. Айниқса бу ҳолат терапевтик кенглиги кичик бўлган дори воситаларида яққол кўринади.

Иккинчи гуруҳ препаратлари буйракдан ташқари йўллар билан (жигар ўти, биотрансформацияга учраши) чиқарилгани учун буйрак касалликларида уларнинг фармакокинетикасида бевосита ўзгаришлар кузатилмайди. (рифампицин, левомицетин, сиднокарб, пропранолол ва бошқалар).

Учинчи гуруҳ препаратлари қисман буйрак орқали чиқариладиган бўлганлиги сабабли унинг фаолияти етишмовчилиги билан кечадиган касалликларда уларнинг кинетикасида катта ўзгаришлар қайд этилмайди. Буйрак касаллигига дучор бўлган беморларда фармакокинетик ўзгаришлар дорини қондаги концентрациясини ошиши, элиминацияни секинлашиши, пешоб билан ажралишининг камайишига олиб келади. Бу ўзгаришларнинг оғир – енгиллиги буйракдаги касаллик туфайли содир бўлган патологик ҳолатга

боғлиқ. Масалан, аминогликозид антибиотикларнинг ярим чиқиб кетиш вақтининг ( $t_{1/2}$ ) кўрсатгичи буйрак фаолияти нормада – ўзгармаган беморларда икки соатни ташкил этган бўлса, креатинин клиренси 20 мл/мин бўлган касаликларда бу кўрсатгич 7,5 соатга узайган, креатинин клиренси 5 мл/мин бўлганда эса ( $t_{1/2}$ ) 40 соатга узайган. Аминогликозидларнинг бир кеча кундузлик пешоб билан чиқиши нормада 81 – 87% бўлса, буйрак фаолиятини етишмаслик касаллигида эса – 7,5% ни ташкил этиш кузатилган. Цефалоспориин гуруҳига кирувчи антибиотикларнинг фармакокинетик ўзгаришлари аминогликозидларга қараганда камроқ намоён бўлган.

Шунга ўхшаш фармакокинетик ўзгаришлар пенициллин гуруҳи препаратларида ҳам қайд этилган.

Буйракдан бошқа йўللар орқали (жигар ўти ва бошқалар) чиқариладиган дориларнинг кинетикасида буйрак фаолияти етишмайдиган ҳолатларда кузатилган ўзгаришлар билинар – билинмас бўлган.

**Буйрак касаллигида (Cl=30 мл/мин) дорилар ярим чиқишини ( $t_{1/2}$ ) ўзгариши**

20 – жадвал

<b>Препаратлар</b>	<b>Буйрак фаолияти нормада (соат)</b>	<b>Буйрак фаолиятининг етишмаслиги (соат)</b>
Бензилпенициллин	0,5	7 – 10
Ампициллин	1,3	13 – 20
Стрептомицин	2,5	52 – 100
Гентамицин	1-5	10 – 70
Цефозолин	1,6	115 гача

Метронидазол	6 – 14	8-15
Хлортетрациклин	6,6	6,5 – 11
Окситетрациклин	8 – 9	48 – 66
Линкомицин	4,4 – 4,7	8,8 – 8,6
Сульфаметоксазол	9 – 11	10 дан юқори
Этамбутол	2,5 – 4	7 – 8
Изониазид	0,5 – 1,5	4 – 5
ПАСК	0,85	5,1

Узоқ таъсир этувчи сульфаниламид препаратларининг буйрак касалликларидан пешоб билан тез чиқиб кетиши, уларнинг каналчаларидаги реабсорбциясининг камайиши ҳамда плазма оқсиллари билан боғланишини ёмонлашгани хисобига бўлиши мумкин. Сурункали нефрит билан оғриган беморларда сульфадиметоксин препаратининг плазма оқсиллари билан боғланиши 97% дан 84% гача пасайиши аниқланган.

**Буйрак касалликларида эркин холдаги сульфаниламид  
препаратларининг фармакокинетикаси**

21 – жадвал

Касалликлар	$(t_{1/2})$	Юборилган дозадан пешоб билан чиқарилган % миқдори (48 – 50 соат давомида)	Клиренс мл/мин		
			Буйрак	Умумий	Буйракдан бошқа йўллар билан
<b>Сульфален</b>					
Буйрак	$31,4 \pm$	$29 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,6$

касалликларида	4				
Контрол (назорат)	$70 \pm 5$	$14 \pm 3$	$09 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$
<b>Сульфадиметоксин</b>					
Буйрак касалликлари	$18,7 \pm 4,1$	$10,4 \pm 4,6$	$4,0 \pm 0,6$	$10,7 \pm 1,6$	$5,9 \pm 4$
Контрол (назорат)	$3,7 \pm 3,2$	$0,2 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4$	$0,3 \pm 1,4$	$3,1 \pm 0,2$

Бунинг натижасида оксиллар билан боғланмаган эркин ҳолдаги дори молекулаларининг буйрак қоптоқларида филтрация бўлиши кўпайиб, пешоб билан чиқиб кетиши ортади. Чиқиб кетиши асосан метаболит шаклида бўлади. Чунки эркин сульфаниламидларни метаболизми конъюгация турида бўлади. Ацетиллангани сабабли сувда эрийди ва буйрак орқали ажралади. Бу деган сўз, сурункали нефрит касаллигида сульфадиметоксин метаболизмга учрашини кучайиши унинг буйракдан ташқари (жигар) клиренсини яширади.

Буйрак касалликларида юқорида қайд этилган дори моддалари экскрециясини издан чиқиши билан бир қаторда уларнинг танада тарқалиши ҳам ўзгаришга учрайди. Ушбу ўзгариш биринчи галда пешоб билан чиқиб кетадиган турли эндоген чиқинди моддаларининг қонда йиғилиб қолиши ва сув – туз алмашинувининг бузилиши билан боғлиқдир.

Организмда қон билан айланиб юрган сувнинг умумий ҳажми ва хужайралар орасида жойлашган унинг миқдорини ошиши натижасида дори моддасининг тарқалиш ҳажми

кўпайиши сабабли дорининг плазмадаги концентрацияси камайиши мумкин.

Буйрак касаллиги туфайли уремия ҳолатида дифенин ва варфарин препаратларининг тарқалиш ҳажмининг ошиши ва уларнинг қондаги концентрациясини соғлом одамларга нисбатан камайганлиги аниқланган. Шу билан бирга тўқима (мембрана) ўтказувчанлигининг юқори бўлиши эса аксинча натижаларни бериши мумкин.

Булардан ташқари уремия ҳолатида плазма оқсилларини дори моддалари билан боғланишининг камайиши қайд этилган. Бу борада плазма оқсилларининг бир маркази билан боғланган дориларнинг (диазепам, морфин, триамтерен) бирикиши камайган, оқсилларнинг икки маркази билан бирлашган препаратларнинг (тубокуранин, триметоприм) боғланиши эса деярли ўзгармаган.

Текширишлар шуни кўрсатадики, буйрак фаолиятининг етишмовчилигида айрим дориларнинг (пропранолол) илк бор жигардан ўтишида (пресистем) метаболизми бир неча бор камайиши сабабли уларнинг қондаги концентрацияси кўпайган.

Умуман олганда буйрак касалликларида дориларнинг биотрансформацияси турлича бўлиши мумкин. Оксидланишга учрайдиган кўпчилик (фенацитин, фенобарбитал, лидокаин ва б.) дориларнинг метаболизми буйрак фаолиятининг сурункали етишмовчилигида катта ўзгаришга учрамайди. Лекин, айрим препаратларнинг (дифенин, антипирин ва бошқалар) оксидланиши эса тезлашади. Дориларнинг (индометацин, оксазепам) глюкоринизация ва сульфат ҳосил бўлиши билан борадиган конъюгацияси буйрак касаллигида ўзгармайди.

Дориларнинг ацетилланиши эса (изониазид, ПАСК, гидролазин) қисман секинлашиш кузатилган.

Юқорида қайд этилган буйрак фаолиятининг сурункали етишмовчилигида дориларнинг кинетикасини ўзгаришида беморлар учун хавфли ҳолатлардан бири захарли таъсирларга эга бўлган метаболитларнинг йиғилиб қолишидир. Бундай ҳолат кўпчилик препаратларга (новокаинамид, аллопуринол, дифенин, фенотиазин унумлари, айрим бета – адреноблокаторлар ва бошқалар.) тегишлидир.

**Буйрак фаолиятининг сурункали етишмовчилигида айрим дори  
моддаларининг фаол метаболитлари ва уларнинг ноҳўя  
таъсирлари**

22 – жадвал

<b>Дори препаратлари</b>	<b>Метаболитлари</b>	<b>Ноҳўя эффеқтлари</b>
Аллопуринол	Оксипуринол	Терида тошма ксантиоксидазанинг сусайиши
Сульфадиметоксин	N – ацетилсульфидин	Буйрак тоши антимикроб таъсирини йўқолиши
Метилдопа	O – сульфатметилдопапин	Артериал гипотония
Новокаинамид	N – ацетилновокаинамид	Юрак аритмияси
Нитропруссид	Тиоцианит	Тўқима гипоксияси ва метобалик

		ацидоз
Клофибрат	Хлорфенокс изо ёғ кислота	Миопатия

Айрим сульфаниламид препаратлари ацетилланиши натижасида хосил бўлган конъюгат буйракларда кислотали муҳитда чўкмага тушиб тош хосил қилиши мумкин. Бундай ҳолатларни олдини олиш мақсадида беморга кўп ишқорий суюқликлар (минерал сувлар ва б.) истеъмол этиш буюрилади.

Юқорида келтирилган маълумотларни яқунлар эканмиз, шунини қайд этиш лозим, буйрак фаолиятининг сурункали етишмовчилиги билан кечадиган касалликларида (уремия, нефрит – нефроз ва бошқалар) пешоб ажралишининг камайиши билан бир қаторда турли дори моддаларнинг экскрецияси ҳам ҳар хил даражада ўзгаришга учрайди. Бу ўзгаришда кўпроқ буйрак коптокчалардаги фильтрацияни камайиши, қисман каналча секрецияни сусайиши кузатилади. Фармакокинетиканинг бундай ўзгаришларини оғир – енгиллиги касалликнинг турига ва кечишига ҳамда дориларнинг физико – кимёвий хусусиятларга боғлиқ. Шулар билан бирга дори воситаларининг кинетикасини бошқа кўрсаткичлари (танада тарқалиши, плазма оқсиллари билан боғланиши, биотрансформацияга учраши) ҳам ўзига хос турлича ўзгаришга учрайди. Буйрак касаллигига дучор бўлган беморларнинг фармакотерапиясида фармакокинетик бундай ўзгаришларни инобатга олиниши ва зарур олдини олиш тадбирлари (дори дозасини, бериш режимини ошириш ёки камайитириш, бошқа дорилар билан алмаштириш ва бошқалар) кўрилиши лозим.

### **3.5.1. Буйрак касалликларида ишлатиладиган айрим асосий дори препаратларининг фармакокинетик характеристикаси**

#### **Гипотиазид (Дигидрохлортиазид)**

Оғиз орқали қабул этилганида: ичакда яхши сўрилади, биосамарадорлиги 95%. Плазмадаги энг юқори концентрацияси 1 – 3 соатда эритроцитларда еғилади. Улардаги концентрацияси плазмадагига қараганда 3 – 9 марта ошиқ. Плазма оқсиллари билан боғланиши 40 – 70%. Гипотиазид жигарда деярли метаболизмга учрамайди. Ярим чиқиб кетиш вақти бошланғич даврда икки соатда, кейинги даврда 10 соатни ташкил этади. Препаратнинг қабул қилинган дозасини 50 – 75% пешоб билан ўзгармаган холда чиқарилади.

#### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Антигипертензив препаратлар ва антидеполяризатор миорелаксантлар билан бирга ишлатилганда антигипертензив таъсири кучаяди. Диазепам ва этанол билан бирга қўлланилганда ортостатик гипотензия хавфи туғилади. Оғиз орқали бериладиган гипогликемик препаратлар эффеќти гипотиазидлар билан бирга ишлатилганда камаяди. Калций препаратлари ва Д витамини (катта дозада) билан ишлатилганда гиперкалцемия ва метаболик ацидоз хавфи туғилади. Аллопуринол ва гипотиазид билан бирга қўлланилганда аллергия реакция хавфи туғилади (айниқса буйрак касаллигига чалинган беморларда). Дигоксин билан берилганда эса унинг заҳарли таъсири ривожланиши мумкин. Индометацин, пироксикам, напроксен, финилбутазонлар билан бирга ишлатилганда гипотиазиднинг гипотензив таъсири қисман камайиши мумкин. Ирбосартан препарати билан бу таъсир

ошади. Холестрамин, колестипол дори воситалари гипотиазиднинг ичакдан сўрилишини камайтиради. Литий препаратларининг захарли таъсири гипотиазид билан бирга қўлланилганда кузатилиши мумкин. Липаза фермент ингибитори ўрлистат препарати билан бирга қўллаш натижасида гипотиазидни эффеқтини камайиши ва шу билан боғлиқ қон босимининг юқори даражага кўтарилиши натижасида гипертоник криз рўй бериши мумкин. Соталол препарати билан эса гипокалимия ва юрак қоринчасининг тахикардияси кузатилиши мумкин.

### **Клопамид**

Оғиздан қабул қилинганда: ичакдан яхши сўрилади. Биосамарадорлиги 60 – 80%, таъсирининг бошланиши 2 – 3 соатда, энг юқори эффеқти 6 соатда, таъсирнинг давом этиши 15 – 16 соат. Пешоб билан ўзгармаган холда чиқарилади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Калий препаратлари (калий хлорид, панангин, аспаркам) калийни сақлаб қолувчи диуретиклар (триамтерин, спиринолактон) гипотензив дорилар (эналоприл, лизиноприл ва б.) билан биргаликда ишлатилиши мумкин.

Юрак гликозидлари ва глюкокортикостероидлар билан биргаликда ишлатилганда гипокалиемия хавфи туғилади. Хинидин, ацетилсалицил кислота, литий препаратлари билан қўлланилганда уларнинг организмдан чиқиб кетиши секинлашиши хисобига захарли таъсири намоён бўлиши мумкин. Тиозидли диуретиклар ухлатувчи препаратларни (фенобарбитал ва бошқалар) ва антидеполяризатор миорелаксантлар (тубокурарин хлорид, парамион, диаксонин) таъсирини кучайтиради. Қандли

диабетда оғиз орқали юбориладиган гипогликемик таъсирли препаратларни (бутамин, букарбан, гликвидон) тиазидли диуретиклар билан бирга қўлланилса гипогликемик эффе́к\_т камаяди.

### **Фуросемид**

Оғиздан юборилганда: биосамарадорлиги 26 – 70%, таъсирининг бошланиши 30 – 60 дақиқада, энг юқори эффе́к\_т 1 – 2 соатда, таъсирнинг давом этиши 2 – 4 соат. Плазма оқсиллари билан бирикиши 91 – 97%. Жигарда метаболизмга учрайди. Организмдан пешоб (88%) ва нажас (12%) билан чиқиб кетади.

### **Этакрин кислота**

Оғиздан юборилганда: биосамарадорлиги 90 – 100% таъсирининг бошланиши 20 – 40 дақиқада, энг юқори эффе́к\_т 1 – 2 соатда, таъсирнинг давом этиши 2 – 3 соат. Плазма оқсиллари билан бирикиши 90 – 97%. Жигарда биотрансформацияга учрайди. Пешоб билан (60 – 80%) чиқарилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Бошқа диуретиклар, гипотензив таъсирли ва юрак фаолиятини етишмовчилигида ишлатиладиган препаратлар билан бирга қўллаш ўринли. Лекин юрак гликозидлари билан бирга берилганда гипогликемия хавфи туғилади. Плазма оқсиллари билан яхши боғланидиган препаратлар (клофибрат) билан бирга берилганда, улар диуретикларни оқсиллардан ажратиши ва эркин холга ўтказиши мумкин.

Нефрозда захарли таъсирга эга препаратлар (аминогликозидлар, цефалоспоринлар ва бошқа антибиотиклар) яллиғланишга қарши таъсирли ностероидлар билан қўшиб

ишлатиш ман этилади. Чунки булар фармакодинамик антагонист хисобланади.

### **Спиронолактон**

Оғиз орқали юборилса: биосамарадорлиги 30%, таъсирнинг бошланиши 2 – 3 кунда, энг юқори эффекти 4 – 5 кунда, таъсирнинг давом этиши препаратни бериш тўхтатилгандан кейин 2 – 3 кун. Плазма оқсиллари билан боғланиши 90%, жигарда метаболизмга учраб, пешоб (50%) ва жигар ўти (50%) билан чиқиб кетади.

### **Триамтерен**

Оғиздан юборилганда: биосамарадорлиги 50 – 70 %, таъсирининг бошланиши 2 – соатда, энг юқори эффект 2 – 4 соатда таъсирнинг давом этиши. 7 – 9 соат.

Плазма оқсиллари билан бирикиши 80% гача.

Жигарда метаболизмга учрайди. Пешоб ва жигар ўти билан организмдан чиқарилади.

### **Диуретикларнинг бошқа дори воситалар билан ўзаро таъсири**

Глюкокортикостероидлар фурасемид, этакрин кислота, спиронолактон –нинг диуретик ва натрийни ажратиш эффектини кучайтиради ва тезлаштиради, спиронолактон диуретиклар, гипотензив препаратлар таъсирини оширади, гипотиазид, фуросемид, этакрин кислота билан бирга берилганда гипокалиемиyani олдини олади, спиронолактон юрак глюкозидларнинг (дигоксин, дигитоксин ва бошқалар) кардиотоник эффектини, бевосита (гепарин), билвосита антикоагулянтлар (неодикумарин ва бошқалар) таъсирини ва адреналиннинг қон томирларининг торайтирувчи таъсирини пасайтиради. АЎФ ингибиторлари (эналоприл, капотен ва бошқалар) индометацин,

циклоспорин, триамтерен, калий хлорид, панангин, аспаркам бирга ишлатилганда гиперкалиемия юз бериш хавфи айниқса юрак фаолияти етишмайдиган холатларда ошади. Шу сабабли бундай қўшиб ишлатиш тавсия этилмайди. Спиринолактон литий препаратларининг (литий карбонат, литий оксибутират) захарли таъсирини кучайтиради.

### **Диакарб**

Оғиз орқали қабул қилинганда: ичакдан яхши сўрилади; биосамарадорлиги 95%, таъсирининг бошланиши 1 – 1,5 соатда, энг юқори эффементи 2 – 4 соатда, таъсирининг давом этиши 6 – 12 соат, плазма оксиллари билан боғланиши 90 – 95%, пешоб билан чиқарилади.

### **Маннитол**

Ампуладаги ёки инъекциядан олдин тайёрланган эритмаси венага секин – аста юборилганда: таъсирининг бошланиши 15 – 30 дақиқада, энг юқори эффементи 1 – 1,5 соатда, юбориш тугагач таъсирининг давоми этиши 5 – 6 соат.

Маннитол юборилгандан сўнг тўқималарга ўтиб хужайраларга осонлик билан киради. Тўқимада бўлиши ундаги остматик босимни ошириши ва суюқликни еғилишига сабабчи бўлиши мумкин.

## **3.6. Эндокрин касалликларида дори воситаларининг кинетикаси**

Ички секреция безларининг организм учун катта ахамиятли бўлишига қарамасдан уларнинг фаолиятини бузилиши натижасида турлича патологик холатлар намоён бўлишида дори моддаларининг кинетикаси кам ўрганилган.

Асосан ички секреция безларидан қалқонсимон ва ошқозон ости безининг эндокрин системага таалуқли Лангерганс оролчалар хужайраларнинг касаллик туфайли уларнинг фаолиятини ўзгариши натижасида содир бўладиган патологик ҳолатларда бир қатор дориларни кинетикаси ўрганилган ҳолос. Жумладан, қалқонсимон без фаолиятининг ўзгариши (гипо ва гиперфункция) дориларни сўрилишига ва экскрециясига таъсир этиб, турлича ўзгаришларни келтириб чиқариши қайд этилган. Масалан, қалқонсимон без гормонининг ортишида антипирин, амидопирин, метамизол препаратларининг метаболизмини тезлашиши ва ярим чиқиб кетиш ( $t_{1/2}$ ) вақтини камайиши кузатилган. Шунинг билан бирга бошқа препаратларнинг (дифенин, пропилтиоурацил, пропранолол) ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) ўзгармаган. Айрим препаратларнинг (пропранолол, метопролол, соталол) ичакдан сўрилгандан сўнг жигардан биринчи бор ўтишида ("пресистем" метаболизм) метаболизмга учраган қисмининг ортиши, шу сабабдан биологик самарадорлигининг (биодоступность) камайганлиги қалқонсимон безнинг гиперсекрециясида (гипертиреоз, тиреотоксикоз) аниқланган. Бундан ташқари, рибофлавиннинг ичакдан сўрилишини камайиши без гормонининг ошишида қайд этилган. Гипертиреозда рибофлавиннинг биологик самарадорлиги камаяди, гипотиреозидда эса кўпаяди. Шунинг билан бирга, гипертиреозда дорилар кинетикасини бошқа кўрсаткичларининг ҳам ўзгариши қайд этилган. Масалан, тиреотоксикозда айрим препаратларнинг (дигоксин, пропранолол) танада тарқалиши ошади. Пропранолол, жинсий гормонлар, прогестрон препаратларининг плазма оқсиллари билан боғланишини ҳам

ўзгариши кузатилган. Гипертиреозда дигоксин, литий ионларининг буйрак экскрецияси тезлашади.

Юқорида келтирилган маълумотларга асосланиб шуни айтиш лозимки, қалқонсимон безнинг фаолиятининг бузилиши билан кечадиган бир неча касалликларида (Базедов касаллиги, миксидема) дори моддаларининг кинетикаси маълум даражада ўзгаришга учрайди. Бу ўзгариш кўпчилик препаратлар учун бир хил бўлмасдан турли йўналишда намоён бўлади. Хар бир дори препаратнинг кинетикаси ўзига хос ўзгаришга учрайди. Шунинг учун ишлатиладиган дори моддаси кинетикасининг ўзгаришини олдиндан этиб бўлмайди. Айрим ҳолатларда қалқонсимон без фаолиятини издан чиқишида бир неча дориларнинг кинетикасининг кескин ўзгариши аниқлангани учун уларни қўллаганда дозаларни ўзгартиришга тўғри келади. Тиреотоксикоз (гипертиреоз) хасталигида беморни даволаш натижасида бу ҳолат бартараф этилган нормал даврга нисбатан дигоксиннинг қондаги концентрациянинг 2 – 2,5 марта камайиши аниқланган. Бундай ўзгариш тиреотоксикозда дигоксиннинг тарқалиш ҳажмини 3 марта ошиши ва экскрецияси тезлашиши билан тушунтирилади, гипотериоз хасталигида эса дигоксиннинг бемор қонидаги концентрацияси соғ одамларникига нисбатан юқори даражада бўлиши кузатилган.

Дигоксиннинг кинетикасини бундай ўзгариши инобатга олиниб, унинг дозасини тиреотоксикозда оширилиши, гипотериозда эса камайтирилиши тавсия этилади. Акс ҳолда гипертиреозда дигоксиннинг даво эффеќти етарли даражада бўлмаслиги, гипофункциясида эса препаратни захарли таъсири (интоксикация) юзага чиқиши мумкин. Шунинг инобатга олган ҳолда,

гипертериозли беморларни дигоксин билан даволашда уни дозасини ёки бериш тартибини ўзгартириш, гипотериозда эса дигоксинни дозаси камайтирилиши зарур бўлади.

Қандли диабетда дориларнинг кинетикасини ўзгариши касаллик туфайли орган ва системаларда келиб чиққан патологик ҳолатларга боғлиқ.

Олиб борилган текширишларда қандли диабет билан оғриган беморларда антибиотикларнинг (канамицин ва б.) пешобдаги концентрацияси назорат гуруҳига қараганда пастлиги, карбоциллиннинг қондан ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) диабетли болаларда қисқа бўлиши аниқланган. Шу билан бирга толбутамид препаратининг диабетли беморларда ярим чиқиб кетиш вақти ва тарқалиш ҳажмини назорат гуруҳига нисбатан катта даражада ўзгармаганлиги қайд этилган. Шунга ўхшаш ушбу касалликда бета адреноблокатор диацетолол препаратининг танада тарқалиши ва биотрансформацияга учраши ўзгаришсиз қолганлиги кузатилган. Бу деган сўз, диабет касаллигида дориларнинг кинетикасини ўзгариши бир хил бўлмасдан, турли омилларга боғлиқ бўлиши мумкин. Диабетда кузатиладиган қон томирларни патологияси (ангиопатия) айниқса қон билан яхши таъминланадиган аъзоларда дориларни тарқалиш тезлиги ва тўқимага етиб бориш даражаси ўзгаришга учраши мумкин.

### **3.6.1. Қандли диабетда ишлатиладиган асосий айрим дори**

#### **препаратларнинг қисқача фармакокинетик характеристикаси**

##### **Инсулин аспарт**

Инсулин аспарт ва одам инсулини маляр эквивалентликда бир хил фаолликка эга. Инсулин аспарт инъекция қилинганда тери

ости ёғ тўқимасидан одам инсулинига қараганда тезроқ сўрилади ва таъсирини кўрсатади, лекин таъсир муддати нисбатан камроқ.

### **Бошқа препаратлар билан ўзаро таъсири**

Инсулин аспартнинг гипогликемик таъсирини қуйидаги препаратлар қўшиб ишлатилганда кучайтиради: оғиз орқали бериладиган гипогликемик препаратлар, MAO ингибиторлари, AЎФ ингибиторлари, карбонангидраза ингибиторлари, селектив бета – адреноблокаторлар, бромокриптин, аноболик стероидлар, тетрациклинлар, клобфибрат, циклофосфамид, кетоканозол, мибендозол, пиредоксин, теофиллин, фенфлурамин, литий препаратлари ва этанол сақлаган препаратлар.

Қуйидаги препаратлар бирга ишлатилганда эса инсулиннинг таъсирини пасайтиради: перорал контрацептив препаратлар, глюкокортикостероидлар, тиреоид гормонлари, тиазид диуретиклар, гепарин, учциклик антидепрессантлар, адреномиметиклар, диназол, клонидин, калций канали блокаторлари, diazoxid, морфин, дифенин, никотин, резерпин ва салицилатлар таъсирида инсулиннинг эффеќти ошиши ёки камайиши мумкин. Таркибида йод ёки сульфат сақлаган препаратлар билан қўшилганда инсулин парчаланadi.

### **Хлорпропамид**

Оғиз орқали қабул қилинганда ошқозон ичакдан тез сўрилади. Қабул қилингандан кейин 1 соатда қонда бўлади. Плазмада энг йуқори концентрацияси 2 – 4 соатда намоён бўлади, доимий турғун ҳолда давом этади. Препаратни 1 марта қабул этилганда унинг таъсир этиш муддати – 24 – 36 соат. Хлорпропамид буйрак орқали секинлик билан асосан ўзгармаган ҳолда чиқиб кетади.

## **Бошқа дори препаратлар билан ўзаро таъсири**

Фенилбутазон, клофибрат, узоқ таъсирли сульфаниламидлар, MAO ингибиторлари, кумарин унумлари, салицилатлар, хлорамфеникол, аллопуринол, пробенецид, пропранолол препаратлари хлорпропамиднинг гипогликемик таъсирини кучайтиради.

Тиазидли диуретиклар, фурасемид, глюкокортикостероидлар, никотин кислота, перорал контрацептив препаратлар эса хлорпропамид таъсирни пасайтиради.

### **Глибенкламид (Манилин)**

Оғиз орқали қабул қилинганда ичакдан тез ва деярли тўлиқ сўрилади. Плазма оқсиллари билан боғланиши 95%.

Жигарда метаболизмга учраб, нофаол метаболитлар ҳосил қилади. Ярим чиқиб кетиш вақти ( $t_{1/2}$ ) – 10 соат атрофида. Организмдан асосан метаболитлар шаклида пешоб билан 95% ва қисман жигар ўти билан чиқарилади.

## **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Қуйидаги дори препаратлари бирга берилганда глибенкламид таъсирини кучайтириши мумкин: бета – адреноблокаторлар, анаболик стероидлар, аллопуринол, циметидин, клофибрат, циклофосфамид, изобарин, MAO ингибиторлари, узоқ таъсир этувчи сульфаниламидлар, салицилатлар, хлорамфеникол, тетрациклинлар, этанол сақловчи препаратлар.

Қуйидаги дори препаратлари глибенкламид эффеқтини пасайтиради: барбитуратлар, хлорпромазин, фенотиазин унумлари, дифенин, diazoxid, ацетазоламид, глюкокортикоидлар, симпатимиметиклар, глюкагон, индометацин,

никотинат (катта дозада), оғиз орқали бериладиган контрацептив препаратлар, эстрогенлар, салуретиклар, қалқонсимон без гормонлари, литий тузлари ва катта дозада сурги дорилар.

### **Глипизид**

Оғиздан қабул қилинганда ошқозон ичакдан тез ва тўлиқ сўрилади.

Плазма оқсиллари (кўпроқ альбуминлар билан) билан боғланиши – 98 – 99% ташкил этади. Жигарда метаболизмга учраб, пешоб ва нажас билан 10% – и ўзгармаган холда, 90% пешоб ва нажас билан метаболит шаклида чиқиб кетади.

### **Бошқа дорилар билан ўзаро таъсири**

Салицилатлар, сульфаниламидлар, АЎФ (АПФ) ингибиторлари ва этанол билан глипизид қўлланса оғир кечадиган гипогликемик реакция рўй бериши мумкин. Бета адреноблокаторлар бирга берилса гипогликемияни яшириб намоён этмаслиги мумкин.

Шунинг билан бирга тиазидли диуретиклар (гипотиазид ва б.), синтетик прогестинлар, глюкокортикостероидлар (махаллий ишлатилганда ҳам), хлорпромазин препаратлари глипизиднинг гипогликемик эффеќтини пасайтиради.

## **3.7. Юқумли касалликларда дори моддаларининг кинетикаси**

Кўпчилик юқумли касалликлар тана харорати кўтарилиши (гипертермия) билан кечади. Бу холатда қон айланиши ва организмни қон билан таъминланиши ўзгаради. Бундан ташқари дориларни кинетикасига тегишли кўрсаткичлар (сўрилиши, танада тарқалиши, метаболизми ва экскреция) ҳам маълум даражада

ўзгариши мумкин. Юқумли касалликларда асосан антимиқроб таъсирли дори препаратлари қўлланиши сабабли уларнинг кинетикасини ўзгариши асосан экспериментал шароитда ўрганилган, масалан: лаборатория хайвонларида гипертермия ҳолатида айрим дориларнинг концентрациясини ички органларда ошиши, гематоэнцефалик тўсиқни издан чиқиши кузатилган. Шу билан бирга триметоприм препаратининг кинетикаси гипертермиялик қуёнларда катта ўзгаришга учрамаганлиги аниқланган.

Тана ҳарорати кўтарилган беморларда эса антипирин, хинидин, пенициллин препаратларининг элиминациясининг камайиши кузатилган. Ўткир стафилокок сепсисда қуёнларда бензилпенициллиннинг қондаги концентрациясини анча юқори даражада бўлганлиги, антибиотикни, ярим чиқиб кетишини ( $T_{1/2}$ ) 7 баробар узайганлиги, умумий клиренси 15 марта ва буйрак клиренсини 50 марта камайганлиги, буйрак экскрециясининг, буйрақдан ташқари клиренси, тарқалиш ҳажмини камайганлиги аниқланган. Сурункали стафилокок инфекциясида пенициллиннинг кинетикасини ўзгариши ўткир турига қараганда камроқ даражада бўлиши кузатилган.

Клиник текширишда ҳам турли инфекцион касалликларда дорилар кинетикасини ўзгариши қайд этилган. Чунончи, ўткир ангина билан оғриган беморларда бензилпенициллиннинг плазмадаги концентрацияси соғ одамларга нисбатан юқори бўлган. Антибиотикнинг сийдик билан чиқарилиши ҳам анча ошган. Дизентерия хасталигини ўткир даврида қабул қилинган гентомициннинг чиқиб кетиши кўпайган. Стрептокок чақирган ангинода тетрациклин препаратининг плазмадаги

концентрацияси эса пенициллинга қарама – қарши ўлароқ соғ одамларга қараганда кам бўлиши аниқланган.

Сил касаллиги билан оғриган беморларда касалликни авж олиш даврида стрептомициннинг қондаги концентрациясини ошиши касаллик авж олмаган даврига нисбатан тезроқ бўлиши кузатилган.

Шундай қилиб экспериментал ва клиник текширишлар натижаларини яқунлаб айтиш мумкинки, юқумли касалликларда қўлланилган антибактериал таъсирли айрим дори воситаларининг кинетикаси ўзгаришга учрайди. Бундай ўзгаришлар қон айланишини ўзгаришига ҳам касалликга учраган аъзони фаолиятини издан чиқишига боғлиқ. Шунинг билан бирга, фармакокинетик ўзгаришларнинг кечиши ва даражаси бир томондан содир бўлган касалликнинг турига, оғир – енгиллигига, иккинчи томондан ишлатилган дори воситасининг турига, физико – кимёвий хусусиятига кўп томондан боғлиқдир.

Шу сабабдан, беморларни фармакотерапиясида келтирилган фармакокинетик ўзгаришлар инобатга олинишини тавсия этади.

### **3.7.1. Антимикроб таъсирли айрим дори препаратларининг қисқача фармакокинетик характеристикаси**

#### **Пенициллинлар**

Бензилпенициллинлар кислоталик шароитда турғун бўлмагани учун (феноксиметилпенициллиндан ташқари) улар парентерал йўл билан юборилади, уларнинг натрийлик, калийлик, новокаинли тузлари асосан, мушаклар орасига, венага (натрийлик тузи) юборилади. Мушаклар орасига юборилганда тезда сўрилиб қон

айланиш системасига ўтади, плазмадаги терапевтик концентрацияси 15 – 20 дақиқада намоён бўлади. Натрийлик тузининг сўрилиши секинроқ 30 – 40 дақиқада, новокаинлик тузи эса янада секин бўлади. Таъсирининг давом этиши 3 – 4 соат, организм аъзолари тўқимасида (ўпка, жигар, буйрак, миометрий, камроқ миокардда) тарқалади. Йўлдошдан ўтади, мия пардасининг яллиғланишида (менингит) гематоэнцефалик тўсиқдан осон ўтади. Ярим чиқиб кетиши 30 дақиқа атрофида. Организмдан буйраklarнинг коптокчалари фильтрацияга учраб ўзгармаган шаклда пешоб билан чиқиб кетади. Узоқ муддатли таъсирга эга препаратлари (бициллинлар) фақат мушаклар орасига юборилади.

Кислота мухитида турғун бўлган феноксиметилпенициллин оғиздан қабул қилинганда ичакдан сўрилади, биосамарадорлиги 30 – 60%. Плазма оқсиллари билан боғланиш 80% гача. Ярим синтетик препаратларидан ампициллин кислота мухитида турғун бўлгани учун оғиз орқали ҳам қабул қилинганда яхши сўрилади. Биосамарадорлиги 35 – 50%, қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси 1,5 – 2 соатда намоён бўлади. Организм аъзолар тўқималари ва суюқликлари, шу жумладан перитониал, плевраль суюқликларга, жигар ўти, ўрта қулоқ суюқлигига, ўпка, жинсий аъзолар тўқималарига яхши ўтади. Гематоэнцефалик барьердан мия пардаларини яллиғланишида ўтади. Буйраklar орқали коптокча фильтрацияси ва каналча секрецияси йўли, қисман жигар ўти билан ўзгармаган холда пешоб билан чиқарилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Пенициллинлар аминогликозидлар, монобактам ва цефелоспорин антибиотиклари билан синергист ҳисобланади.

Пенициллин гурух антибиотиклари макролидлар, полимиксин – М, тетрациклин ва фурасемид, бутадиион, глюкокортикостероидлар билан номувофиқ. Уларни бирга ишлатилмайди. Бензилпенициллин эритмаларини кислота, ишқор, спиртлар, водород периоксиди ва калий перманганат эритмалари билан аралаштириб бўлмайди.

Аминопенициллинлар (оксациллин, ампициллин) оғиз орқали қабул қилинадиган контрацептив препаратлар эффеқтини камайтиради, юрак гликозидлари (дигоксин), билвосита таъсир этувчи антикоугулянтлар (неодикумарин, синкултор, фенилин) сўрилишини тезлаштиради. Пенициллинлар кўпчилик дори препаратлари билан номувофиқ бўлгани учун уларни алохида ишлатиш маъқулроқ хисобланади.

### **Аминогликозидлар**

Стрептомицин, гентомицин, амикацин. Бу гурух препаратлари юқори даражада қутбланган бўлгани учун ёғда ёмон эрийди. Шу сабабли ичакдан ёмон сўрилади. Биосамарадорлиги – 2%. Улар мушаклар орасига юборилганида тез ва тўлиқ сўрилиб, бутун тана бўйича тарқалади. Масалан, гентомициннинг плевра, асцит, перикард суюқлигидаги концентрацияси қондаги миқдорига нисбатан 50% ташкил этади. Ушбу аминогликозидлар айрим аъзо тўқималарида (ички қулоқ, буйрак пўсти) йиғилиб қолиши мумкин. Улар гематоэнцефалик барьердан ўтмайди, лекин менингит касаллигида препаратларнинг орқа мия суюқлигида плазмадаги миқдорига нисбатан 30 – 60% – ини ташкил этади.

Препаратлар метаболизмга учрамайди, буйрак коптокчаларида фильтрацияга учраб пешоб билан чиқиб кетади. Буйрак фаолиятини етишмовчилиги билан кечадиган

касаликларда препаратларнинг ярим чиқиб кетиш вақти 7 мартага узаяди. Бундай холатларда препаратлар дозаси камайтирилади. Стрептомициннинг ва амикациннинг ярим чиқиб кетиш даври 2 – 4 соат.

### **Цефалоспоринлар**

Оғиз орқали қабул қилинганда кислоталик мухитда турғун.

Препаратларнинг биосамарадорлиги:

I – авлод препаратлари (цефаликсин, цефрадин) – 90 – 95%

II – авлод (цефаклар, цефуроксим) – 50%

III – авлод (цефиксим, цефлодоксим) – 50%. Қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси: I – авлод препаратлари 1 – 2 соатда, II – авлод 1,5 – 2 соатда, III – авлод 1,5 – 3 соатда бошланиб, 4 – 6 соат (I – авлод), 6 – 8 соат (II – авлод) ва 10 – 12 соат (III – авлод) давом этади. Мушаклар орасига юбориладиган энг юқори концентрасия: 30 – 60 дақиқада (I – авлод), 15 – 60 дақиқада (II – авлод) 30 дақиқада (III – авлод) бошланиб, мос равишда 4 – 6 соат, 4 – 8 соат ва 12 соатдан ортиқ давом этади. Плазма оқсиллари билан боғланиши: 80 – 85% (I – авлод), ва 85 – 95% (III – авлод) I – II авлод препаратлари гистогематологик барьердан енгил ўтади, гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтади. Препаратлар буйрак коптокчаларида фильтрация ва каналча секрецияси учраб, ўзгармаган шаклда пешоб билан чиқиб кетади.

IV авлод препаратлари (цефпирам, цефипим) фақат парентерал йўл билан юборилади. Энг юқори плазмадаги концентрацияси 1,5 – 3 соатда бошланиб, 8 – 12 соат давом этади. Улар организмни деярли ҳамма аъзо тўқималарига ва суюқликларига яхши ўтади ва тарқалади.

Асосан буйрак коптокчалари филтрацияси ва каналчалар секрацияси билан пешоб билан ўзгармаган холда чиқиб кетади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

I – авлод цефалоспоринларни нефротоксик таъсирли препаратлар билан (полимиксин, амфотерицин антибиотиклари, фурасемед, этакрин кислота индометацин) бирга ишлатилмайди. Пробенацид препарати цефадраксил, цефураксим, цефомондолларни пешоб билан чиқишини камайтиради, кумуляция бериши мумкин. Цефалоспоринларни аминогликозидлар, эуфиллин билан бир шприцда юбориш ман этилади.

### **Тетрациклинлар**

Бу гуруҳга кирувчи препаратларнинг кўпчилиги кислоталик муҳитда турғун. Улар оғиз орқали қабул қилинганда 60 – 80% – и ошқозон ичакдан сўрилади. Биосамарадорлиги 50 – 65%. Булардан фақат яримсинтетик препарат доксицилиннинг биосамарадорлиги анча юқори – 95 – 98% ни ташкил этади. Унинг плазма оқсиллари билан боғланиши ҳам юқори даражада – 80 – 92%.

Оғиз орқали қабул қилинган тетрациклинларнинг қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси – 2 – 3 соатдан бошланиб, терапевтик даражаси 4 – 6 соат (тетрациклин, окситетрациклин), 10 – 12 соат (метоциклин) ва – 24 соат (миноциклин ва доксициклин) давом этади. Мушаклар орасига юборилганда тетрациклиннинг плазмадаги энг юқори концентрацияси 1 – 2 соатда юзага чиқади.

Шу сабабли тетрациклин ва окситетрациклин бир кеча кундузда 4 марта, метациклин 2 марта, миноциклин ва доксициклин эса 1 – 2 марта юборилади.

Тетрациклинлар организмнинг кўпчилик тўқималари ва суюқликларида (жигар ўти, плевра, синовял, асцитик суюқликлари) тарқалади. Тишларда, суюқларда, жигар, талоқ, простата безида йиғилиб қолади. Тетрациклиннинг бу организм суюқликларидаги концентрацияси қон плазмасидаги миқдorigа яқин бўлса, жигардаги, ўпкадаги, ичак шиллиқ қаватидаги ва суюқлардаги концентрацияси плазмадагига нисбатан 10 – 15 марта ортиқ бўлиши мумкин. Тетрациклинлар гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтади. Кўкрак сути билан чиқарилади. Тетрациклинлар буйрак коптокчалари фильтрацияси билан ва жигар ўти билан ажралади. Миноциклин ва диксоциклин препаратлари кўпроқ жигар ўти билан чиқарилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Тетрациклинларни қўйидаги дори воситалари билан бирга ишлатиш тавсия этилмайди: аминогликозид антибиотиклари, левомицетин гурухи (захарли таъсирнинг ошиши), билвосита антикоагулянтлар (қон кетиши хавфи), миорелаксантлар, таркибида магний сақлаган препаратлар, диабетга қарши оғиздан бериладиган препаратлар (гипогликемия бўлиш хавфи).

Тетрациклинлар таркибида рух, темир сақлаган препаратлар ҳамда дифенин, карбазмасепин ва юрак гликозидлари билан бирга оғиз орқали қўллаш тавсия этилмайди, чунки сувда эримайдиган сўрилмайдиган бирикма хосил бўлади.

Тетрациклинларни микролид антибиотиклар, барбитуратлар, глюкокортикостероидлар ва бевосита таъсир этувчи

антикоагулянтлар (гепарин) билан бир шприцда аралаштириб бўлмайди.

Тетрациклинни ретинол билан бирга ишлатилганда бош мия ички босими кўтарилиши мумкин (гипертензия), холестерамин ва холестипол препаратлари билан бирга қўлланишда тетрациклинни сўрилиши камаяди.

## **Сульфаниламидлар**

### **Сульфадиметоксин**

Оғиз орқали қабул қилинганда 30 дақиқадан сўнг қон плазмасида бўлади. Плазмадаги энг юқори концентрацияси 8 – 12 соат давом этади. Гематоэнцефалик барьердан ёмон ўтади. Терапевтик коцентрацияси биринчи кун 1 – 2гр, кейинги кунлари 0,5 – 1гр қабул қилинганда кузатилади. Метаболизми жигарда содир бўлиб, бошқа сульфаниламид препаратлардан фаркли ўлароқ, цитохром – 450 изоферментлари иштирокида глюкурон кислотаси билан конъюгат хосил қилади ва пешоб билан чиқиб кетади.

### **Сульфален**

Оғиз орқали қабул қилинганда ошқозон ичақдан яхши сўрилади. Қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси 4 – 6 соатда юзага чиқади. Плазма оқсиллари билан боғланиши паст даражада, 10% ли эритмасини 10 мл – ни парентерал йўл билан юборилганида ўртача терапевтик коцентрацияси 24 соат давом этади. Организмнинг тўқималари, суюқликларига яхши ўтади. Жигар ўтида коцентрацияси юқори даражада бўлади. Қондан ярим чиқиб кетиши вақти ( $T_{1/2}$ ) – 65 соат. Буйракнинг коптокчаларидан филтрланиб каналча –ларнинг дистал қисмида

қайтадан сўрилади. Шунинг учун пешоб билан дозанинг 60% – и секинлик билан 9 кун давомида чиқарилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Сульфаниламидларни левомецетин, парацетамол, гидрокортизон, преднизалон, фолликулин, синэстрол, викасол, никотин кислота, трийодтиронин билан бирга ишлатилганда гипербилирубинемия юзага чиқиши ва билирубин энцефалопатия (гиперкинез, титраш, фалажлик, кам холатда ўлим) холати рўй бериши мумкин.

Сульфаниламидларни нефро ва гематотоксин таъсирли препаратлар (левомецетин, меркаптопурин) билан қўшиб ишлатиш тавсия этилмайди.

Сульфаниламидларни новокаин, новокаинамид билан бирга қўллаш ноўрин ҳисобланади. Чунки кейинги қайд этилган препаратлар метаболизмга учраганида параминобензой кислота (ПАБК) ҳосил қилгани сабабли сульфаниламидлар таъсирини пасайтиради.

Сульфаниламидларни бактеростатик таъсир механизми уларнинг ПАБК билан рақобатига боғлиқ.

Сульфаниламидларни ацетилсалицил кислота (аспирин), фенацитин, парацетамол, хинидин, фурадонин, фуразалидон билан бирга берилса гемолитик анемия юз бериши мумкин (глюкоза – 6 фосфат дегидрогеназа ферментини туғма етишмовчилиги бўладиган одамларда кузатилади).

### **Хинолон ва фторхинолон гуруҳи**

#### **Пипимед кислота (палин)**

Хинолонларнинг биринчи авлодига киради. Оғиз орқали қабул қилинганда ошқозон – ичакдан сўрилади. Биосамарадорлиги 60

– 80%. Қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси 2 соатда намоён бўлади. Плазма оқсиллари билан боғланиши паст – 15%, ярим чиқиш вақти ( $T_{1/2}$ ) – 3 соат.

Хинолон гурухига кирувчи барча препаратлар (налидик кислота, оксолин кислота ва б.) шу жумладан пипемид кислота ҳам ноактив бўлиб, уларнинг жигарда метаболизмга учраши натижасида фаол бўлган метаболитлар хосил бўлади ва улар дори воситасининг фармакологик таъсирини (антибактериал) таъминлайди. Организмдан 50 – 70% – и пешоб билан чиқарилади. Пешобдаги юқори концентрацияси 4 – 6 соат давомида сақланади. Шу сабабдан уроантисептик сифатида урологияда кўп ишлатилади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

Хинолон гурухи I авлод препаратларини гепатотоксик таъсирли дори воситалари билан бирга қўллаш тавсия этилмайди. Улар нитрофуранларни (фуразолидон, фурагин ва б.) антагонисти хисоблангани учун бир вақтда қўллаш мумкин эмас. Бундан ташқари хинолонларни таркибида висмут сақлаган антацидлар, гастропротекторлар (де – нол, викалин, вентер ва б.) ҳамда темир препаратлари (конферон, ферамид, феррум Лек ва б.) билан бирга ишлатиш ноўрин хисобланади. Чунки бунда хинолон препаратининг сўрилиши секинлашади.

### **Нитроксолин (5 – НОК)**

Хинолонларнинг II – авлод препарати бўлиб, ошқозон – ичакдан яхши сўрилади. Бу гурухни бошқа препаратлари (хиназол, энтерасептол ва б.) ичакдан деярли сўрилмайди ва асосан маҳаллий антибактериал таъсир этади. 5-НОК нинг

биосамарадорлиги 50% атрофида. Организм тўқималарига ва суюқликларига ёмон ўтади.

Буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда пешобда юқори концентрацияда чиқиб кетади. Шунинг учун препарат кучли таъсирга эга бўлган уроантисептик препарати ҳисобланади.

### **Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири**

II – авлод хинолон препаратларини антацидлар таркибида висмут ва темир сақлаган дори воситалари билан бирга қўллаш ноўрин ҳисобланади. Чунки бунда хинолонларни ичакдан сўрилиши секинлашади. Бундан ташқари нитрофуранлар (фуразолидон, фурагин, фурациллин) ва хинолон препаратлари бир – бирига антагонист бўлгани учун уларни қўшиб берилмайди.

### **Офлоксацин**

Фторхинолон хинолонларнинг III – авлод препарати ҳисобланади. Ошқозон – ичакдан тез ва тўлиқ сўрилади. Овқат массаси офлоксациннинг сўрилишини қисман секинлаштириши мумкин. Биосамарадорлиги 90 – 100%. Қон плазмадаги энг юқори концентрацияси 3 – 4 соатда намоён бўлиб, 10 – 12 соат мобайнида сақланади. Плазма оқсиллари билан боғланиши паст (25%) бўлгани учун организм тўқималари ва суюқликларига енгил ўтади. Жумладан, ошқозон – ичак, пешоб чиқариш йўли, нафас йўллари, ўпка, буйрак, синовял суюқликдаги препаратнинг концентрацияси қон плазмасидагига қараганда 1,5 марта ортиқ бўлади. Балғамда, терида, юмшоқ тўқималарда, бачадонда, сўлак ва яллиғланиш суюқлигида фторхинолоннинг концентрацияси қондагига нисбатан 50 – 150% ни ташкил этиши мумкин. Ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) – 6 соат, қарияларда 13 соат.

Организмдан буйрак орқали пешоб билан препаратни қабул қилинган дозасини 80% – и 24 соат мобайнида чиқарилади.

Офлоксациннинг пешобдаги концентрацияси унинг антимикроб таъсир этадиган минимал концентрациясидан (препаратнинг қабул қилинган охириги дозасидан кейин) ортиқ бўлиши аниқланган. Препаратнинг тахминан 4% – и нажас билан чиқиб кетади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Офлоксацинни антацидлар, кальций, магний, алюминий, висмут, темир сақлаган препаратлар билан бирга қўллаш тавсия этилмайди. Чунки бунда офлоксациннинг ичакдан сўрилиши секинлашади. Яллиғланишга қарши ностероид препаратлар билан бирга ишлатилганда марказий нерв системасида кўзғатувчи таъсирни кучайиш хавфи туғилади. Теофиллин билан бирга қўлланилмайди, чунки унинг қондаги концентрациясининг ошиши ҳисобига ярим чиқиб кетиш даври ( $T_{1/2}$ ) узайиши мумкин. Бу эса теофиллиннинг ножўя таъсирини юзага чиқишига олиб келади.

Офлоксацинни бета – лактом антибиотиклар (имипенам, тиенам), аминогликозидлар (стрептомицин, гентомицин) ва метронидазол билан бирга қўлланилса уларнинг таъсири қўшилиб кучайиши мумкин.

### **Норфлаксацин**

Оғиз орқали қабул қилинганда ошқозон – ичакдан 30 – 40% сўрилади. Овқат массаси сўрилишини секинлаштиради. Қон плазмасининг оқсиллар билан боғланиши паст – 14%, шу сабабдан тўқима, тана суюқликларига, шу жумладан, урогенитал

органлар тўқималарига яхши ўтади. Йўлдош барьеридан ўтаолади. Пешоб билан 30% га яқин ўзгармаган холда ажралади.

### **Бошқа препаратлар билан ўзаро таъсири**

Норфлаксацин варфариннинг антикоагулянт таъсирини кучайтиргани учун уларни бирга ишлатиш тўғри келмайди.

Норфлаксацин таъсирида циклоспориннинг қондаги концентрациясини оширгани сабабли уларни қўшиб қўллаш тавсия этилмайди.

Антацид препаратлари таркибида темир, рух, магний, кальций, висмут сақлаган дори воситалари норфлаксацин билан бирга ишлатилганда унинг сўрилишини металл ионлари билан сўрилмайдиган комплекс ҳосил қилиниши сабабли секинлаштиради.

Норфлаксацин теофиллиннинг клиренсини бирга ишлатиш натижасида 25% га камайтиради. Шунинг учун улар бирга қўлланилганда теофиллиннинг дозаси камроқ олинади.

Норфлаксацин гипотензив таъсирли препаратлари билан бирга қўлланганда қон босими хаддан ташқари пасайиб кетиши мумкин. Шу сабабли бундай ҳолатда ҳамда барбитуратлар, оғриқ қолдирувчи дори моддалар бирга ишлатилганда қон босимини пульсни (томир уриши) ва ЭКГ кўрсаткичини назорат қилиб туриш лозим. Норфлаксацин тутқаноқ тутиш бўсағасини камайтирувчи препаратлар билан бирга берилганда тутқаноқ тутишини келтириб чиқариши мумкин.

### **Ципрофлаксацин**

Фторхинолон гуруҳига киради. Оғиз орқали қабул қилинганида ошқозон – ичакдан сўрилади. Биосамарадорлиги – 70%. Овқат массаси сўрилишига қисман таъсир этади. Қон плазмаси

оқсиллари билан боғланиши 20 – 40%. Организм тўқималарида, суюқликларида тарқалади. Орқа мия суюқлигида бош мия пардаларининг яллиғланмаган ҳолатида ципрофлаксациннинг концентрация 10% га етади, яллиғланган (менингит) ҳолатида эса – 37% гача кўтарилади. Жигар ўтида препаратнинг концентрацияси юқори даражада бўлади.

Организмдан пешоб ва жигар ўти билан чиқарилади.

### **Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири**

Вирусга қарши таъсир этадиган диданозиннинг таркибида алюмин ва магний буферларни бўлгани сабабли ципрофлаксацин бирга берилганда комплекс бирикма ҳосил бўлади. Бу эса кейинги препаратни сўрилишини секинлаштиради.

Варфарин билан бирга берилганда қон кетиш хавфи туғилади.

Ципрофлаксацин таъсирида теофиллиннинг қон плазмасидаги концентрацияси кўтарилади. Бунинг сабаби ципрофлаксациннинг цитохром Р – 450 фермент билан боғланиш жойларини рақобати натижасида эгаллаши билан боғлиқ. Шу сабабли теофиллиннинг ярим чиқиб кетиш даври ( $T_{1/2}$ ) узаяди ва унинг ножўя таъсирлари намоён бўлиши мумкин. Шунинг хисобга олган ҳолда ушбу препаратларни бирга қўллашда теофиллиннинг дозасини камайтириш тавсия этилади.

Антацидлар, таркибида алюмин, рух, темир ёки магний сақлаган препаратлар билан бирга берилганда ципрофлаксациннинг ичакдан сўрилиши секинлашади. Чунки бунда сўрилмайдиган комплекс бирикмалар ҳосил бўлади. Бундай ҳолатни олдини олиш учун препаратларни бериш оралиқ вақти камида 4 соат бўлиши талаб қилинади.

### 3.7.2. Амалда тасдиқланган тиббиёт ва дори воситаларини дозалаш режими

Амалда тасдиқланган тиббиётнинг асосий мақсади беморларга эффектив ёрдам бериш учун асосланмаган муолажалардан холи бўлиш ва шу йўл билан шифокорлар йўл қўяётган хатоларни сонини камайтириш ва сифатли тиббий ёрдам беришни оширишдир.

Бунинг учун юқори даражада ёзилган сифатли клиник қўлланмалардан фойдаланиш керак бўлади. Чунки бундай қўлланмалар маълум методологияга асосланган бўлиб, унда келтирилган клиник қўлланмаларни замонавийлигига, аниқлигига ва уларни амалда тасдиқланганлигига кафолат берилади, бу холатлар жахон тиббиёт оламининг билими ва тажрибаларига асосланган бўлиб, уларни амалиётда енгил қўллаш ва амалга ошириш мумкин.

Кўрсатилган кўрсаткичлари билан амалда тасдиқланган тиббиёт хозирги кундаги традицион тиббиёт амалиётларидан фарқланади.

Тасдиғини топган тиббиёт хозирги кунда нима учун керак бўлиб қолди? Чунки клиник фармация билан шуғулланаётган талабалар ихтиёрида беморларга тўғри дори воситаларини буюриш ва беморларга тўғри дори воситаларини буюриш ва беморларга тўғри информация бериш учун аниқ маълумотлар йўқлигидир. Бунинг асосий сабаби талабаларга фармакология фани ўтилатганда уларга асосан теоретик маълумотлар берилиши, амалий характерга эга маълумотларни тўлақонли даражада берилмаслигидир. Кўпинча дори воситаларини баҳолашда, уларни клиникада қўллаш учун чиқарилган кўрсатмаларга, юзага чиқиши мумкин бўлган ножўя таъсирларга боғлиқ материаллар эътиборга олинади. Клиникада эса бунинг тескараси қайд этилади, яъни аниқ диагноз қўйилгандан сўнг дори воситаларига ўтилади. Шунинг хам эътиборга олиш керакки, беморларни жинси, ёши ва социал – ижтимоий холатлари хам даволаш усулини ишлаб чиқишда катта аҳамиятга эга бўлади. Аммо клиник фармаколог ёки провизорларни тайёрлашда бунга кам аҳамият берилади. Чунки тиббиёт ва фармацевтика институтларида фармакология фанини традицион усулда ўтишга кўп аҳамият берилади.

Шунингдек, талабалар беморларга бирон – бир дориларни буюришда уларни ўқитаётган домлалари тавсия этган дориларга ёки стандарт рекомендацияларда кўрсатилган дориларга ишонч ҳосил қиладилар, лекин бунда нима учун хусусан шу дори шу бемор учун танлаб олинганлигига қизиқмайдилар.

Маълумки, фармакология бўйича чиқарилган справочникларда ва ишлаб чиқилган формулярларда асосий эътибор дори воситаларига қаратилган бўлади. Клиник практика бўйича чиқарилган адабиёт ва рекомендацияларда асосий эътибор касалликни клиник кечимига қаратилган бўлиб, уларни даволаш маълум қўлланмага асосланган бўлади. Ваҳоланки турли хил адабиёт ёки рекомендациялар баъзан бир – бирини инкор этувчи маслаҳатларни хам берадилар.

Талабаларга шу тартибда фармакологияни ўқитиш, дориларни буюришда, амалий кўникмаларни ўзлаштиришда камлик қилади.

Дори воситаларини нотўғри буюриш беморларни эффе́ктив бўлмаган давога олиб келади, касаллик кечимини чўзилиб кетишига сабабчи бўлади, беморларни стресс ҳолатини, азият чекишини юзага чиқаради. Натижада олиб борилаётган даво қимматга тушиб кетади. Бундай даво режимидан кечиш, дориларни буюришда чуқур илдиз отиб кетган традицион усуллардан воз кечиш жуда қийин. Шунинг учун ҳам талабаларга дориларни буюришда зарур бўлган тўғри йўлни ўргатиш, нотўғри йўл илдиз отиб кетишидан ҳимоя қилиш керак бўлади.

Шу йўл билан талабаларни беморларга дориларни буюришида, уларнинг ўз фикрини юзага чиқишига асос солиш ва бошқалар қандай ўйлаётганларидан воз кечишга олиб келиш мумкин, ҳамда шу йўл билан беморларни даволашда миллийликни аниқлаш ва махсус рекомандацияларга асосланган даво муолажаларини йўлга солинади.

XX аср мобайнида инсонларнинг дардини ва касаллигини олдини олиш ва даволаш учун минглаб дори – дармонлар яратилди. Аксарият бу дори – дармонларнинг асосини химик йўллар билан синтез қилиб олинган дорилар ташкил этди. Ҳақиқатда ҳам бутун XX аср давомида кучли таъсирга эга бўлган, беморларнинг дардини олдини оладиган ва уларнинг кечимини енгиллаштирадиган препаратлар яратилди. Кўпчилик касалликларни олдини олишга ва уларни даволашга эришилди. Сўзсиз беморлар дардини олдини олиш ва даволаш борасида катта муваффақиятларга эришилди.

Лекин вақт ўтиши билан бу дори – дармонларни турли хил ножўя таъсирлари юзага чиқа бошлади. Бунга сабаб бу дори – дармонларни тушуниб – тушунмасдан, пала – партиш, назоратсиз қўллаш ва касалликни келтириб чиқарувчи сабабларга кўра специфик таъсир этувчи препаратларни оқилона ишлатилмаслиги бўлди.

Хозирги кунда даволовчи врачлар кўлида минглаб турли хил касалликларга таъсир этувчи дори – воситалари мавжуд. Лекин уларни оқилона ва рационал ўз ўрнида ишлатиш масаласи ўнғай эмас, чунки ҳамма доривор препаратлар етарли даражада терапевтик таъсирга эга эмас. Шу билан бирга бу препаратларни ҳамма учун зарарсиз, кам захарли дея олмаймиз.

Шунинг учун ҳам ҳар бир беморга, унинг дардига – касалига қарши препаратни беришда шу касални келиб чиқишига, ривожланишига қарши ва уни клиник кечимига ижобий таъсир этадиган препаратни танлашда беморни шу берилаётган препаратга нисбатан қандай сезувчанликка эга эканлигини инобатга олиш керак бўлади. Мана шу кўрсатилган талабларга жавоб берадиган препаратларни танлаш учун даволовчи шифокор шу препаратлар устидаги ҳамма маълумотларни, яъни унинг химик структураси ва гуруҳи, фармакодинамик, фармакокинетик ва токсикологик характеристикасини, қўллашга қарши кўрсатмаларини ва танланган препаратни бошқа дори препаратлари билан ўзаро муносабатларини билишга алоҳида аҳамият беради.

XX асрнинг 80 – 90 йилларида тиббиёт фанининг янги соҳаси – клиник эпидемиология юзага чиқди. Бу фаннинг мақсади тасодикий ва давомли хатоларни олдини олиш учун маълум усулларни ишлаб чиқиш ва табиёт амалиётига тадбиқ этишдир. Шунингдек, ҳар бир клиник хулоса илмий

фактларга асосланган ва исботланган ҳолда бўлишида ва исботланган тиббиётга мос тушишидадир.

Чунки беморларни даволашда шифокорлар томонидан берилаётган препаратлар ичида 20 – 25% ни терапевтик эффекти йўқ ёки паст таъсирга эга дорилар ташкил этмоқда. Ер юзи аҳолисининг 1/3 қисми дориларни ноўрин қўллаш туфайли азият чекмоқда. Дориларнинг ножўя таъсирлари кўпинча 2 ва ундан ортиқ препаратлар берилганда қайд этилмоқда. Шунинг учун ҳам исботини топган ишончли тиббиётга амал қилиш ҳозирги куннинг талабидир.

Ишончли тиббиёт амалиёти эса хар томонлама тажрибадан ўтган натижаларга асосланган. Унда оддий йиғилган маълумотлар, информациялар асос бўлаолмайди.

Ишончли тиббиёт клиникадаги текширишларнинг рондамизирланган натижаларни анализи билан чекланмайди, балки унда ишлаб чиқилган оқилона хулосаларга асосланади.

XX асрга келиб биз тиббиётга тадбиқ этилган ва этилаётган мураккаб технологиялар, аниқ диагностик усулларнинг гувоҳи бўлмоқдамиз. Информацияларни характеригина эмас, балки уларнинг хажми ҳам ошиб бормоқда. Булар тиббиёт амалиётининг сифатига янгича ёндашишни ва уни шифобахш самарасини оширишни қонуний тарзда талаб қилмоқда. Энди миллий бойликларимиздан халқ соғлиғини сақлашда рационал фойдаланиш, иқтисодий ва гуманитар томонини инобатга олиш лозим.

Ҳозирги кунда шифокор даволашни турли хил фикрлар асосида эмас, балки тасдиқланган ва исботини топган натижаларга асосланиб олиб бориши керак. Бунда “Республикада қўлланиладиган хаётий дори – дармонлар рўйхати” ўзига хос роль ўйнайди. Исботланган ва ишончли тиббиёт амалиётини яхши йўлга қўйиш учун, “Республикада қабул қилинган хаётий зарур препаратлар рўйхати” ни хар йили ёки икки йилда бир маротаба янгилаб туриш лозим бўлади.

Исботини топган тиббиёт амалиётида тўғри фикрга келиш учун клиник текширувларнинг рондамизирланган натижаларини кўриб чиқиш ва клиникаларда ўтказилган изланишларни назорат қилиб туриш катта аҳамиятга эгадир.

Чунки янги препаратни ёки олиб борилаётган даво муолажаларини тўғри баҳолаш учун уни стандарт даво усуллари ёки назорат гуруҳидаги беморлар билан солиштириш ётади. Яъни:

1. традицион препаратлар + плацебо;
2. традицион препаратлар + янги препаратлар билан даволаш жараёнлари ётади.

Традицион даво билан янги препаратни олган беморлардан олинган натижалар ўзаро солиштирилади ёки янги препарат билан плацебо натижалари солиштирилади.

Бу текширувлар рондамизация шартига асосланиб бир хил шароитда, бир йўналишда деярли бир хил касалларда ўтказилади. Бу қонун – қоидаларни бузилиши “псевдо рондамизация” ни юзага чиқаради.

Рондамизацияни яна бир шарти субъектив факторларни ишга тушишидир. Чунки бемор қайси усулда даво олаётгани, олаётган препарати қандай таъсир этиши устида ёлғон маълумотлар бериши мумкин.

Юқоридагиларни инобатга олиб, рондамизирланган клиник текширувларнинг назоратини тўғри йўлга қўйишда икки томонлама “слепой” таққослаш усулидан ҳам фойдаланилади.

Клиник текширувларни ретроспектив ва проспектив усулида ҳам олиб бориш мумкин.

Ретроспектив усулида кўрилган ҳолатлар касаллик варақасидаги маълумотларни йиғиш билан ўтказилади.

Проспектив усулда аввал текширув режаси тузилади, материалларни йиғиш йўллари аниқланади ва олинган маълумотлар статистик ҳисоб – китоб қилиб чиқилади.

Демак, рондамизирланган текширишни асосини ижобий терапевтик таъсирлар ва уни зиёнсизлигини баҳолаш ташкил этади.

Олинган натижаларни баҳолаш критериялари мавжуд:

1. Ўта аниқ ишончли натижа;
2. Нисбатан аниқ ишончли натижа;
3. Кераклича аниқ ишончга мойил натижа йўқ, лекин давонинг маълум ишончли томонлари кўрсатилади;
4. Кераклича салбий натижалар мавжуд;
5. Ўта аниқ салбий натижалар мавжуд.

Олинган натижаларни баҳолашда шифокорни шахсий тажрибаси ва инсонийлиги катта роль ўйнайди. Бу изланишлар GMP талаблари асосида олиб борилса янада аҳамиятга эга бўлади.

Юқоридагиларни инобатга олиб, дориларнинг дозасини режалаштиришда дориларнинг фармакодинамикасига, фармакокинетикасига, дорилар таъсирига боғлиқ клиник факторларига алоҳида аҳамият бериш керак. Бу талаблар қуйидаги диаграммада келтирилган.

## Дориларнинг дозасини режалаштиришга таъсир этувчи факторлар



### 3.7.3. Терапияни фармакокинетик оптималлаштириш

Маълумки, фармакология кафедраларида асосий эътибор амалиётга нисбатан теорияга қаратилган бўлиб, унда дориларни ўрганишга, уларни қўллашга ва юзага чиқиши мумкин бўлган ножўя таъсирларни олдини олишга қаратилади.

Лекин клиник шароитларда бунинг тескариси, яъни аниқ диагноздан сўнг қўлланиладиган препаратлар устида тўхтаб ўтилади. Шу билан бирга беморни рационал даволашга таъсир этувчи кўп факторларга: беморнинг жинси, ёши, массаси ва ижтимоий ахволларига алоҳида аҳамият берилади; беморни тўғри даволаниши устида унинг шахсий фикрини ҳам инобатга олиб, унга қўлланилиши мумкин бўлган терапевтик муолажалар устида тўла маълумотлар берилиши зарур бўлади.

Афсуски, фармакология кафедрасида кўп вақт фармакологияни умумий масалаларига қаратиладию, лекин дориларнинг клиник фармакологиясига кам вақт ажратилади. Клиник фармацияда талабалар кўп вақтни беморни даволаш жараёнларига қараганда қўйилиши мумкин бўлган диагнозга қаратадилар ва даволаш учун ёзилган у ёки бу рецептларни кўчириб оладилар. Аммо нима учун хусусан шу рецепт ёзилганига эътибор бермайдилар. Нима учун шу рецепт ёзилганлиги ўқув – адабиётларида ёки дорилар устида ёзилган сўровномаларда ҳам тушунтириб берилмаган. Чунки фармакологик сўровномаларда дорилар тўғрисида умумий тушунча берилади, даволаш учун ёзилган ўқув адабиёти ва қўлланмаларда эса касаллик ва уни даволаш устида теклифлар берилади. Аммо нима учун шу даволаш таклифи берилганлиги ҳақида маълумотлар берилмайди. Шу билан бирга турли хил манбаларда бу масалага нисбатан қарама – қарши маълумотлар ҳам қайд этилади.

Шунинг учун ҳам талабалар фармакология тўғрисида маълум маълумотларга эга бўлсалар ҳам, тиббиёт амалиётида шу берилган фикрларда керакли маълумотларга эга бўлмайдилар. Натижада институтни битириб чиққан талабалар кўпинча нотўғри фикрларга келадилар ва беморларга нима учун шахсан шу дори танлаб олинганлиги тўғрисида керакли маълумотларни билмайдилар.

Беморларга дориларни нотўғри берилиши эса, даволашни терапевтик эффективлигини ва безарарлигини камайтиради, бемор ҳолатини ёмонлаштиради, даволаш учун кетадиган вақтни узайтиради ва харажатни ошириб юборади. Бундай ҳолатларда беморлар томонидан бериладиган эътирозлар олдида клиник провизорлар дорилар ва уларни қўллаш тўғрисида нотўғри фикрларга келмасликлари учун, улар дориларни фармакокинетик оптималлаштириш масалаларини ўрганишлари керак.

Юқоридагиларни инобатга олиб, беморларга препаратларни рационал буюриш учун рационал даволаш йўл – йўриқлари ёритилган қўлланмаларни этапма – этап ўрганиб чиқиш ва клиника амалиётида хатоликларга йўл қўймасликка кўникмалар ҳосил қилиш ҳозирги кун клиник фармацевтлар олдидаги асосий масалаларидан биридир. Бу масала ЖССТ томонидан ишлаб чиқилган “Дори воситаларини тўғри қўллаш бўйича қўлланма” сида тўлақонли

даражада келтирилган. Қўлланмада дори воситаларининг тўғри – рационал қўллаш жараёнига алоҳида эътибор қаратилган бўлиб, у 6 та босқичдан ташкил топган.

ЖССТ кўрсатиб ўтганидек, рационал даволаш жараёнининг 1 – босқичида касалга тўғри диагноз қўйиш учун уни ҳолатини, оилавий масалаларини аниқлаш ва беморни рационал даволаш жараёнини ишлаб чиқиш зарурлиги кўрсатиб ўтилади. Тўғри диагноз эса турли хил информацияларни интеграцияси асосида юзага чиқади. Бундай информацияга: беморнинг шикоят, унинг касаллик тарихи, ҳаёти ва оилавий анамнезлари, физик – химик ва лаборатория анализларидан иборат маълумотлар ва бошқалар киради.

Бемор шикояти касаллик билан боғлиқ симптомлардан иборат бўлади, лекин симптомлар диагноз бўлаолмайди.

Мисол учун 5 та бемор томоқда оғриқ борлигидан шикоят қилаётган бўлса, уларга бир хил диагноз қўйилмайдими? Бундай ҳолатларда беморга тўғри диагноз қўйиш учун беморни ҳолатини аниқлаш зарур бўлади. Бунинг учун қуйидаги ҳолатларга аҳамият бериш керак:

- Аввало бу касалликми ёки нормал ҳолатни бузилиши;
- Хал қилинмаган ёки аниқланмаган бирон – бир касаллик белгисидир;
- Психологик ёки ижтимоий масалаларга боғлиқ қўзғалишдир;
- Қабул қилинаётган бирон – бир дорининг нојўя таъсиридир;
- Балки шифокор кўрсатмаларига риоя қилмаслик натижасидир;
- Бошқа бирон – бир дорини бериб синаш ва бошқа бемор ҳолатларини аниқлаш билан бир фикрга келиш мумкин бўлади.

Рационал даволаш жараёнининг 2 – босқичи даволаш билан боғлиқ масалани аниқлаш ва беморни ўзига хос уни препаратини (П – препаратни) танлашга бағишланади. Бунда даволашдан мақсадни аниқлаш, бу симптом инфекция билан боғлиқми ёки шу симптомни юзага чиқарган бирон – бир ҳолатни даволаш керакми деган саволга жавоб излаш керак бўлади.

Бундай бир – бирига ўхшаш симптомлар қайд этилганда уни энг оптималини аниқлаш ва унда бериладиган препаратлар ичидан шу бемор ҳолатидан келиб чиқиб, уни шахсий П – препаратини танлаш лозим бўлади.

Мисол учун беморда грибок ёки экзема симптоми мавжуд. Нима қилиш керак? антигрибок таъсирга эга препаратни бериладими ёки кортикостероид малхамларидан фойдаланиладими? Бунинг учун рационал даволаш жараёнларига бағишланган турли хил қўлланма, миллий формуляр ва фармакологик маълумотномалардан фойдаланилади, беморни дардига мос келадиган унинг шахсий П – препарати танлаб олинади.

Терапияни фармакокинетик оптималлаштиришни 3 – жараёнида беморлар учун танланган унинг П – препаратни таъсир қилувчи моддаси ва уни дори формаси бемор учун қанчалик мос тушиши ёки тушмаслиги аниқланади.

Танланган П – препаратини дозаси, қабул қилиш схемаси ва даволаш курсини давомийлигига ва препаратнинг терапевтик эффективлигига ва уни зарарсизлигига алоҳида аҳамият бериледи. Олинган натижалар асосида зарур бўлса танланган П – препаратнинг дори шакли, даво схемаси ва курсини

ўзгартириш ёки бошқа препарат билан алмаштириш зарурлиги устида фикр юритилади.

Рационал даволаш жараёнининг 4 – этапида уни даволаш учун танлаб олинган II – препарати билан даволаш бошланади. Беморга нима учун шу препарат танлаб олинганлиги ва уни шу беморни даволашда қўл келишлиги тўғрисида маслаҳатлар берилади.

Рационал даволаш жараёнини 5 – этапида эса беморга унинг дарди учун танлаб олинган II – препаратини қачон, қанчадан, қай маҳалда ва бир кунда неча маҳал берилиши ва даво курси қанча давом этиши тўла тушунтириб берилади ва препаратни қўллаш даврида қандай ножўя таъсирлар чиқиши мумкинлиги тўғрисида тушунтириш ишлари олиб борилади. Алоҳида эътибор танланган II – препаратни қандай ҳолатларда қўллаш мумкин эканлиги ва бу препаратни қандай ҳолатда ва қаерда сақлаш кераклиги кўрсатиб берилади.

Шунингдек, икки ва ундан ортиқ препаратларни бир вақтнинг ўзида қўлланилаётганда, бу препаратларни ўзаро муносабатлари ва уларнинг организмдан қандай чиқиб кетиши тўғрисидаги тўлақонли информациялар, қўллаш ҳақида қўлланмалар ва бирон – бир ножўя таъсир юзага чиқса уни олдини олиш чора – тадбирлари кўрсатиб ўтилади. Маълум вақтда ўтказилган рационал даволашдан сўнг бемор билан қайта суҳбат ўтказилади, зарур бўлса қайта даво чоралари кўриб чиқилади.

Рационал даволаш жараёнини 6 – этапида танлаб олинган II – препарат билан даволанаётган бемор ҳолатини кузатиш ва даволаш натижаларини мониторинги ўтказилади. Бунда олиб борилаётган муолажани қанчалик эффективлиги аниқланади ёки таъсири бўлмаса уни сабаблари кўриб чиқилади. Лозим бўлса даво курси тўхтатилади ва танланган II – препарат ўрнига бошқа препарат билан даволаш масалалари ҳал этилади.

### **3.7.4. Дори воситаларининг терапевтик мониторингини ўрганиш асослари.**

Клиник фармацевтларнинг асосий вазифаларидан бири дориларни мақсадга мувофиқ ишлатишни амалга ошириш бўлса, иккинчиси дориларнинг таъсири устидан назорат қиллиш ва уларнинг мониторингини ўтказишдир. Бунинг учун ҳар бир фармакотерапевтик жараёнини амалга ошириш борасида дори воситаларининг ва уларнинг метаболитларини биологик суюқликлардаги миқдорини назорат қилиб туриш, стационарларда ётган беморлар устида олиб борилаётган даволаш жараёнларини кузатиш ва унда мақсадга мувофиқ берилаётган дорилар бўйича доимий равишда ҳисоб – китоб варақаларини қай даражада тўлдириб борилаётганига аҳамият берилади. Шу йўл билан олиб борилаётган фармакотерапия натижаларига баҳо бериш учун қайд этилиши мумкин бўлган дориларнинг ножўя таъсирларини ва стационарларда ётган касалларда юзага чиқаётган захарли симптом ва синдромларни ҳисоб – китоб баъзаси яратилади.

Юқоридаги вазифаларни амалга ошириш учун стационарларда, госпиталларда ва оилавий поликлиникаларда олиб борилаётган рационал фармакотерапия жараёни устида доимий равишда мониторинг олиб бориш тасдиғини топган тиббиётнинг асосий масалаларидан биридир.

Мисол учун ёши улуғ қарияларимизда олиб борилаётган муолажаларнинг ва улар томонидан ишлатилаётган препаратларнинг қанчалик рационал даволашни юзага чиқариш учун тўғри эканлигини ёки мақсадга мувофиқ бўлган – бўлмаган ҳолда ишлатилаётганлигини кўриб чиқамиз.

Адабиётлардан маълумки ёши улуғ қарияларимизни 80% - га яқини бир ёки бир неча сурункали касалликлар билан азият чекадилар. Шунинг учун ҳам қарияларимизнинг кўпчилиги турли хил дори – дармонлар қабул қиладилар ёки стационарларда даволанадилар. Статистик маълумотларга қараганда қарияларимиз бор дори – дармонларнинг 1/3 қисмини қабул қиладилар ва унга жуда катта маблағ сарфлайдилар. Масалан 1988 йилда АҚШ-да дори – дармонлар учун 4,6 миллиард доллар сарфланган бўлса, 1995 йилда 10,1 миллиард доллар сарфланди. 2000 йилга келиб АҚШ – да дориларни қабул қилиш натижасида юзага чиқаётган турли хил касалликларни ва шу касалликлар туфайли юзага чиқаётган ўлим ҳолатларини олдини олиш учун 177,4 миллиард доллар сарфланди.

Англияда барча сотилаётган дориларнинг 30% - ни қариялар қабул қиладилар ва шунга яраша турли хил ножўя таъсирлар юзага чиққан. Италияда 40% 70 дан ошган қариялар бир кунда 4 тадан 6 тагача дориларни қабул қилган бўлсалар, 12% - ида 8 тадан 9 тагача ва ундан ортиқ дори қабул қилганлар.

Шуни ҳам қайд этиб ўтиш керак-ки, қариялардаги касалликларда қайд этиладиган симптомларнинг жуда кўпчилик касаллик бўйича қўлланмалар ва ўқув адабиётларида келтирилган симптомларга мос тушмайди. Шунинг учун ҳам қарияларга берилаётган ёки уларнинг ўзларича қабул қиладиган дорилари ўринли даражада бўлмайди. Натижада ҳар 4 та бемордан 1 тасини дориларнинг ноўрин қабул қилганликлар туфайли юзага чиққан касаллар ташкил этмоқда.

Юқоридагиларни инобатга олиб ёши улуғ қарияларда дори – дармонларни қабул қилиш жараёнини, дозасини, қабул қиладиган дориларнинг ўзаро муносабатларини, даво курсини, касалликнинг даражасини ва дориларни қабул қилиш йўллариини ўрганиб чиқиш катта аҳамиятга эгадир. Чунки дориларни фармакокинетикаси касалликка наф этадиган асосий омиллар ҳисобланади. Бошқача айтганда дориларнинг рационал даво қилиш таъсири асосан уларнинг фармакокинетикасига боғлиқдир.

Беморларни даволашда қанчалик рационал давога амал қилинаётганлигини кузатиш ва бу жараён кечимини мониторинги ўтказиш, қўлланилаётган дори препаратларини бемор организмга қанчалик сўрилиши, унда тарқалиши, биотрансформацияси, оксиллар билан бирикиши ва организмдан дориларнинг чиқиб кетиш қонуниятлари билан боғлиқдир. Чунки дорилар фармакокинетикаси ва уни турли омилларга боғлиқлигини кўриб чиқиш дори воситаларининг терапевтик мониторингининг асосий вазифасидир.

Маълумки қарияларда фармакокинетик жараёнлар нормага нисбатан суст кечади. Уларда дорилар сўрилишига меъда рН-ни ўзгариши, меъда ва

ичаклардаги гемодинамикани сустрлашиши, меъда шираси миқдори ва сифатини ўзгариши, меъдадан дориларни эвакуациасини сустрлашиши алохида таъсир этади.

Дориларнинг тарқалишига қариялардаги тўқималарнинг ўтказувчанлигини ўзгариши, орган ва тўқималардаги гемодинамикани сустрлашиши, уларнинг организмидаги суюқлик миқдорини камайиши, ёғли тўқималарнинг нисбатан ортиши катта таъсир этади. Қарияларда жигар нормал даражада қон билан таъминланмайди, жигар клиренси ва МОС ферментларининг миқдори ҳам камайди, нормал метоболизм жараёни юзага чиқмайди, оксиллар синтези бузилади, цитолитик ферментлар миқдори ошиб кетади, жигарни дезинтоксикацион функцияси бузилади. Натижада жигарда метоболизмга учровчи ва жигар орқали организмдан чиқиб кетувчи препаратларнинг қондаги концентрацияси ошиб кетади ва уларнинг ноўя таъсирлари юзага чиқади.

Қарияларда дориларнинг организмдан чиқиб кетиш жараёни ҳам бузилади. Аксарият холларда дори моддаларининг организмдан чиқиб кетиши сусаяди, буйрак клиренси камайди, экскрецияси эса ( $T_{1/2}$ ) узаяди. Бу холатлар қариялардаги гемодинамик жараёнини сусайиши ва буйракни қон билан таъминланиши камайиши, буйрак фильтрация жараёнини сусайиши хисобига юзага чиқади. Шунингдек қарияларда буйрак массаси ҳам кичраяди ва буйрак клубочкаларидаги фильтрация жараёни 30% га камайди, буйракни қон билан таъминланишини ва унда қон айланиши интинсивлигини сусайиши хисобига дори моддаларининг секреция йўли билан юзага чиқиш экскрецияси ҳам камайди.

Юқорида келтирилган фармакокинетик жараёнлар ва уларга таъсир этувчи эндоген ва экзоген турли хил омилларнинг дорилар кинетикасига таъсирини олдинги марузаларда тўла қонли даражада кўрсатиб ўтган эдик. Мана шу жараёнларнинг қариялар организмидаги ўзгаришларини инобатга олган холда қарияларни даволашда ишлатилган дори воситаларининг терапевтик мониторинги олиб борилади. Олинган натижалар асосида даволаш жараёнини қай даражада борилаётгани хақида хулоса қилиш мумкин бўлади.

Дори воситаларининг терапевтик мониторингини ўтказишда, юқорида кўрсатиб ўтилган ички ва ташқи омиллар билан бирга, беморда кечаётган дардни қайси органда, қандай касаллик қай даражада юзага чиққанлигини, уни даражасини ҳам хисобга олиш керак. Чунки олдинги маърузаларда қайд этилганидек дори моддаларининг фармакокинетикаси меъда – ичак, жигар, буйрак, юрак ва қон томир, эндокрин, юқумли ва асаб касалликларида ўзига хос холатларда юзага чиқади.

Шу билан бирга хомиладорлик ва эмизиклик даврида, чақалоқ, гўдак ва ёш болаларда дори моддаларининг фармакокинетикасининг ўрганишни ўзига хос муаммолари ҳам бор, чунки хар бир касални даволашда дориларнинг организмга юбориш йўллари, дориларнинг турлари ва шакли, хатто касалнинг йилни қайси фаслида даволанаётганлиги ҳам алохида эътиборга олинади. Бунда даво учун берилаётган препаратнинг таъсир механизми, касалликнинг патогенетик шакли, касалликнинг оғирлик даражаси ва препаратларнинг фармакодинамик ва фармакокинетик таъсирлари бўйича қўллашга кўрсатма ёки

қарши кўрсатмалари ва юзага чиқиши мумкин бўлган ножўя таъсирларини ҳам инобатга олиниши керак.

#### **4 – БОБ**

##### **Дори моддаларини фармакокинетик ўзаро таъсири**

Маълумки беморларга фармакотерапевтик даво кўрсатишда кўп ҳолларда бир вақтнинг ўзида бир неча дориларни қўллашга тўғри келади. Статистик маълумотларга қараганда касалхонада даволанаётган беморларга ўрта ҳисобда 3 – 4 турли таъсирдаги дори препаратлари тайинланади. Бунинг асосий сабаблари қуйидагилар: касалликнинг шакли, кечиши, келиб чиқиши сабаблари турлича бўлиши ва беморда бир неча касалликларни бирга давом этиши ва бошқалар.

Шундай касалликлар борки уларни тўлиқ самарали даволаш мақсадида таъсир этиш механизми турлича бўлган бир неча дори препаратларини ишлатиш талаб қилинади. Масалан, артериал гипертония касаллигида кўпинча миотроп гипотензив таъсирли (папаверин), диуретиклар (гипотиазид), ангиотензин антагонистлари (эналаприл), адреноблокаторлар (атеналол), кальций антагонистлари (нифедипин) ва бошқалар тавсия этилади. Бундан асосий мақсад давони тўлиқ таъминлашдир.

Дориларни қўшиб ишлатишни яна бир сабаби, бу ёши қайтган беморларни кўпчилигида бир неча касалликларни бўлишидир. Уларни даволашда ўша касалликларга қарши ишлатиладиган тегишли дори препаратлари бирга берилади. Шунга ўхшаш комплекс даво кўрсатиш бир қатор бошқа касалликларда ҳам ошқозон ва ўн икки бармоқ яра касаллиги, миокард инфаркти ва бошқалар) талаб қилинади.

Дори воситаларини қўшиб ишлатишда асосан қуйидаги мақсадлар ётади. Биринчидан, ишлатилаётган дорилар таъсирини ошириш (синергизм, потенциалланиш), иккинчидан, дорилар ножўя таъсирини олдини олиш ёки бартараф этиш (дориларни кичик дозада қўшиб ишлатиш, захарланишда уни таъсирини йўқотиш, антагонизм) ва бошқалар.

Дори воситаларини ўзаро таъсири ёки муносабати натижасида, бир неча дориларни беморга бир вақтда ёки кетма – кет ишлатишда уларнинг фармакологик таъсири ўзгаришга учраши мумкин. Шу билан бир қаторда ижобий таъсирнинг ўзи айрим ҳолларда салбий ҳолатларни (захарланиш) ва аксинча салбий таъсир эса ижобий тусда бўлиши мумкин. (захарланишда антагонист дориларни қўллаш).

Ушбу дориларни қўшиб ишлатишда кузатиладиган ўзгаришларни келиб чиқишига қараб қуйидаги турлари тафовут этилади:

фармацевтик (физико – кимёвий), фармакодинамик, физиологик ва фармако – кинетик ўзаро таъсири.

Дори моддаларининг фармацевтик ўзаро таъсири уларни организмга юбориш учун қўшиб ишлатишдан олдин тайёрлаш жараёнида юз бериши мумкин. Бунда ушбу дорилар физико – кимёвий реакцияга учраб (ишқорий ва кислоталик хусусиятли дориларнинг ўзаро реакцияси ва бошқалар) таъсирини ўзгартиради. Бу ҳолат шприцда ёки томчилаб юбориш системасида, дорихонада тайёрлашда бўлиши мумкин. Қўшиб ишлатилаётган дориларнинг фармакодинамик муносабати уларнинг фармакологик ўзаро таъсирига асосланган (синергизм, антагонизм).

Дориларни физиологик ўзаро таъсири бирга ишлатилаётган дори препаратлари бир системанинг (қон томир – юрак ва бошқа) турли қисмлари рецепторларига ўзаро муносабатда бўлмаган алоҳида ҳолда таъсир этиб, касалликни бартараф этиш киради. Масалан, ангиотензинни фаолга ўтказадиган фермент ингибитори (эналаприл), ангиотензин рецепторлар блокатори (лозартан).

Дори препаратларини қўшиб ишлатишда, юқорида кўрсатилганидек, уларнинг таъсири натижасида бўладиган ўзгаришларнинг вужудга келишида фармакокинетик ўзаро таъсири алоҳида ўрин тутди.

Дори моддаларининг фармакокинетик ўзаро таъсири деганда қўшиб ишлатиш натижасида уларнинг сўрилишининг, тарқалишининг, плазма оқсиллари билан боғланишининг, метаболизмнинг ва чиқариб юборилишининг ўзгариши ҳисобига дориларни қондаги концентрациясини ва шу билан бирга самарасини – таъсирини бошқача бўлиши тушунилади.

Дори моддаларининг фармакокинетик ўзаро таъсири уларни организмга энтерал ва парентерал йўл билан юборилганда юз бериши мумкин.

Дориларни қўшиб ишлатилганда бўладиган ўзгаришлар кўпроқ ошқозон – ичак йўлида рўй беради. Дориларни бир вақтда ёки кетма – кет юборилганда ўзаро таъсири натижасида кўпроқ уларнинг ичакдан сўрилишининг ўзгариши кузатилади. Дориларнинг ичакдан сўрилиши бир неча омилларга боғлиқ. Уларнинг ошқозон сокининг РН – ни ўзгариши киради. Ошқозон сокининг кислоталик хусусиятини пасайиши антацид дори препаратидан (алмагел, маалокс, фосфолюгил ва б.) таъсири

натижасида юзага чиқади. Бошқача айтганда бу препаратлар таъсирида ошқозон РН ҳолати кўтарилади. Бунинг натижасида қабул қилинган кучсиз кислотик хоссали дори модда молекуласини ионлашиши ошади ва унинг ёғда эриш хусусияти камайгани учун сўрилиш жараёни қийинлашади. Бундай препаратлар қаторига сульфаниламидлар (норсуфизол, этазол), барбитуратлар (фенбарбитол, барбамил), салицилатлар (ацетилсалицил кислота, натрий салицилат), антикагулянтлар (неодикумарин, фенилин) киради. Шу сабабдан бундай дори препаратларини антацидлар билан қўшиб ишлатиш тавсия этилмайди. Акс ҳолда уларнинг самараси кутилганидек бўлмаслиги мумкин.

Дориларни сўрилишини ёмонлашиши қўшиб берилган (қабул қилинган) дори препаратлари катион қутбли ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Al}^{+++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ) бўлганда ҳам рўй беради. Чунки улар ишлатиладиган бошқа препарат билан бирикиб (комплекс), эримайдиган ҳолатга ўтади. Бунинг натижасида дорининг сўрилиши кескин ёмонлашади ва шу сабабли фармакологик таъсири ҳам номоён бўлмаслиги мумкин. Мисол тариқасида темир сульфат ва тетрациклин препаратларини (метациклин, доксациклин) бирга қабул қилинганда комплекс бирикма ҳосил бўлиб, окситетрациклиннинг 40 – 50% бирикади. Бунинг натижасида дорининг сўрилиш кескин ёмонлашади ва шу сабабдан фармакологик таъсири ҳам номоён бўлмаслиги мумкин. Мисол тариқасида темир сульфат ва тетрациклин препаратларини (метациклин, доксациклин) бирга қабул қилинганида комплекс бирикма ҳосил бўлиб, антибиотикларнинг сўрилиши (окситетрациклиннинг 40 – 50% га, метациклиннинг 80 – 85%,

локциклиннинг 80 – 90%) камаяди. Икки валентлик рух препаратлари тетрациклиннинг сўрилишини 30 – 40% га камайтиради. Шунга ўхшаш ҳолат таркибида кўп миқдорда кальсий катионларини сақлаган овқат маҳсулотлари (сут маҳсулотлари) билан парацетамол, кофеин препаратларини бирга қабул қилинганда ҳам кузатилиши мумкин. Буриштирувчи таъсирга эга бўлган препаратлар (висмут, танин) бошқа дорилар билан бирга қабул қилинган дори воситаларини сўрилиши пасайиши мумкин, чунки ошқозон ва ичак шиллиқ парда қаватларининг сатхини буришиб қолиши натижасида уларда жойлашган хужайралари морфологик ва функционал ўзгаришга учрайди. Шунинг билан бир қаторда дориларнинг сўрилишини камайиши уларнинг ичак бўшлиғида бир – бирига бўлган бевосита таъсиридан ҳам келиб чиқиши мумкин. Масалан, атеросклероз касаллигида кўп ишлатиладиган холестирамин препарати билвосита таъсир этувчи антикоагулянтлар (неодикумарин) ва дигоксин билан тўғридан – тўғри реакцияга киришиб, сувда эримайдиган комплекс ҳосил қилиш ҳисобига уларни сўрилишига йўл қўймайди. Чунки холестираминнинг ўзи ичакдан сўрилмайди. У билан бириккан препаратлар ҳам ичакдан сўрилолмайди. Бу деган сўз антикоагулянтлардан кутилган қоннинг ивитмаслик таъсири рўйобга чиқмайди. Адсарбентлар (карболен) бошқа дориларни ўзиги шимиб олиб уларни сўрилишига йўл қўймайди.

Ошқозон – ичакдан дори моддаларининг сўрилиши бу органларнинг ҳаракати (моторикаси) ҳолатига ҳам боғлиқ. Қўшиб ишлатиладиган дори препаратларининг бири Ошқозон ва ичак перисталтикасига сусайтирувчи таъсир етган тақдирда, иккинчи

дори моддасини сўрилиш тезлиги ўзгаради. Масалан, М – холиноблокаторлар (атропин, метацин ва б.) наркотик аналгетиклар (морфин, омнапон, промедол) учциклик антидепрессантларнинг (азифен, амитриптилин) ошқозоннинг эвакуаторлик функциясини пасайтириши натижасида кўшиб берилаётган кўпчилик дориларнинг ичакдан сўрилиши ёмонлашади. Бу ҳолат кўпроқ ва асосан ичакда сўриладиган препаратларга тегишли. Масалан, паркинсонизмга қарши ишлатиладиган левадопа препарати ошқозонда деярли эримай унда узоқ вақт туриб қолиши оқибатида кўп қисми метаболизмга учраб, ичакка ўтган кам қисми сўрилгани учун самараси унча бўлмайди. Шунинг билан бир қаторда ичак перисталтикасини сусайтирувчи препаратлар таъсирида бошқа кўшиб берилган препаратларни узоқ вақт ушланиб қолиши натижасида ёмон эрийдиган дори препаратларини (дигоксин, кортизон, метилпреднизолон ва б.) тўлиқ сўрилишига имкон туғилади ва уларнинг қондаги концентрациясини ошиб ноўй ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин.

Ошқозон – ичак ҳаракат фаолиятини кучайтирувчи дори препаратлари (сурги дорилар, ациклидин, прозерин ва б.) эса улар билан бирга ёки кетма – кет берилган дори моддаларининг сўрилишини камайтиргани учун уларни самараси ҳам етарли даражада юзага чиқмайди.

Оғиз орқали қабул қилинган дори воситаларининг сўрилиши ошқозон ва айниқса ичакнинг қон айланишини ҳолатига кўп томондан боғлиқ. Юрак фаолиятини етишмаслиги натижасида ичакни қон билан таъминланиши камаяди – қон айланиши секинлашади. Бунинг оқибатида дориларнинг сўрилиши ҳам

пасаяди. Агар бундай юрак касаллигида қўшиб берилаётган дорилардан бири юрак гликозиди (дигитоксин, дигоксин) бўлса, унда уни таъсирида юрак фаолияти тикланиб, қон айланиши яхшиланади ва қўшиб берилаётган препаратларни ва бошқа дориларни ҳам сўрилиши тезлашади. Агар бу касалликда берилаётган бошқа препаратлар катта дозада қабул қилинаётган бўлса, юрак гликозидларини берилиши оқибатида уларнинг сўрилиши кўпроқ бўлгани учун захарланиш ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Ошқозон – ичак йўлидан қўшиб қабул этилган дори препаратларининг ўзаро таъсирланишидан ташқари, балки ундаги овқат массаси ва ферментлар билан ҳам муносабатда бўлиши мумкин. Бунда дориларни сўрилиш тезлиги кучайиши ёки аксинча секинлашиши кузатилади. Масалан, овқат билан бирга қабул қилинган каптоприл ва ацетилсалицил кислота (аспирин) препаратларининг сўрилиш тезлиги кескин секинлашади ва эффементи ҳам камаяди. Аксинча, овқат билан бирга қабул қилинган бета – адреноблокаторлар пропранолол ва набетолол препаратларининг эффементи ошади. Агар дорининг кўрсатмасида қабул қилиш вақти кўрсатилмаган бўлса, унда дори препарати овқатдан 0,5 соат олдин ёки овқатдан 30 – 40 дақиқа кейин қабул қилинади. Бунда бу дориларни овқат билан ва ферментлар билан ўзаро таъсири рўй бермайди.

Қўшиб ишлатилаётган дори воситаларининг ўзаро таъсири ошқозон – ичакдан ташқари уларнинг инъекция қилинган жойни ўзида ҳам юз бериши мумкин. Масалан, жаррохлик амалиётида маҳаллий оғриқ қолдирувчи – маҳаллий анестетиклардан бўлган новокаин инфилтрацион анестезия учун адреланин билан қўшиб

тўқимага инъекция қилинади. Бундан мақсад адреланин таъсирида тўқимадаги қон томирлар тораяди. Бу эса тўқимадаги новокаиннинг қонга ўтиши камаяди ва натижада унинг маҳаллий оғриқ қолдириш таъсири эса узаяди. Бензилпенициллиннинг новокаинли тузи натрийлик ёки калийлик тузига қараганда анча секин сўрилади. Шунинг учун ҳар 12 соатда инъекция қилинади. Новокаин инъекция қилинадиган айрим препаратларни (магний сульфат) маҳаллий таъсирини камайтириш учун кетма – кет юборилади.

**Дори воситаларининг организмда тарқалиш жараёнида бўладиган ўзаро таъсири.** Дори воситалари организмга қайси йўл билан юборилишидан қатъий назар сўрилиб қонга ўтгандан сўнг улар тана бўйича тарқалади ва шундагина ўз таъсирини кўрсатади. Бошқача айтганда дориларнинг резорбтив (умумий) таъсири уларнинг организм бўйича тарқалишига ва таъсири намоён бўладиган орган ёки тўқимага қон билан етиб боришига боғлиқдир. Бу деган сўз, дориларни организмда тарқалиши қон айланишига, унинг тезлигига, тўқимани ёки органни қон билан таъминланиши даражасига, микроциркуляцияга боғлиқ. Маълумки, организмнинг қон билан таъминланиши, қон айланиши юрак қон томир фаолияти орқали амалга оширилади. Юрак фаолиятини турли сабаблар бўйича пасайиши қон айлашишини секинлаштиришига, қон таъминотини ёмонлаштиришига олиб келади. Бундай ҳолат кўпинча юрак касалликларида (юрак пороги, миокард инфаркти) гипотонияда (қон босимининг пасайиши) кузатилади. Қабул қилинган дорини қон билан келиши ва таъсир кўрсатиши етарли даражада бўлмайди. Масалан, юрак фаолиятининг ўта етишмовчилигида (3 – босқичи, декомпенсация

босқичи) танада шишлар, хава етишмаслиги, пешоб ажралишини камайиши ва бошқа ўзгаришлар юзага чиқади. Бунда организмда йиғилган сувни (шишни) хайдаш мақсадида пешоб хайдовчи препаратлар (гипотиазид, лазикс) берилса уларнинг таъсир этиш органга (буйракка) етарли миқдорда қон билан етиб бориши ёмонлашади. Шунинг учун уларни пешоб хайдаш даражаси унча юзага чиқмайди. Агар бундай препаратлар юрак гликозидлари (дигитоксин, дигоксин) билан қўшиб берилса, юрак фаолияти аста – секин тикланади, қон айланиши, буйракни қон билан таъминланиши яхшиланади ва диуретикларнинг таъсири ҳам самарали бўлиб, пешоб ажраши кўпаяди. Организмдаги (оёқларда ва б.) шишлар камаяди.

Пешоб хайдовчи дориларнинг (диуретикларнинг) самарасини пасайиши гипотензив дорилар билан бирга юборилганда ҳам кузатилиши мумкин. Айниқса юрак ва қон томир операцияларида ишлатиладиган бошқарилувчи гипотонияда (ганглиоблокаторлар гирроний, вазодиятатор нитропрусид юбориб қон босими туширилади) диуретиклар юборилганда уларнинг таъсири етарли даражада бўлмайди. Чунки гипотония ҳолатида буйракларни қон билан таъминланиши камайган бўлади. Аксинча, қоннинг реалогик (қоннинг оқиш тезлиги) ҳолатини, микроциркуляцияни яхшиловчи дори препаратлари (ацетилсалицил кислота, курантил, трентал) қўшиб ишлатилган дориларни организмда тарқалишини яхшилаб, уларнинг тўқималарга, органларга етиб боришини ва таъсирини тезлаштиради. Қўшиб ишлатишда резерпин дигиталис препаратларининг миокардга етиб келишини камайтириб, таъсирини сусайтиради.

**Дори воситаларининг плазма оқсили билан боғланишидаги ўзаро таъсири.** Қонга ўтган дори моддаларининг кўпчилиги физико – кимёвий тузилиши, оқсилларга ёндошиш хусусиятларига қараб плазма оқсиллари (асосан альбуминлар) билан бирикиб, ўз фармакологик таъсирини йўқотади ёки нофаол ҳолатга ўтади. Кўпинча оқсил билан боғланмаган эркин ҳолдаги (фаол ҳолдаги) ва оқсил билан боғланган (нофаол) дорини миқдори бир мувозанатда бўлиб туради. Агар эркин ҳолдаги дорини плазмада концентрацияси турли сабаблар бўйича (чиқиб кетиши, метаболизмга учраши) камайса оқсил билан енгил боғланган дори моддаси эркин ҳолга ўтади ва фаол ҳолдаги дори моддасининг қондаги концентрацияси тикланади. Клиник амалиётда фармакокинетиканинг бундай жараёни ахамиятлидир. Агар бемор оқсил билан боғланиш даражаси юқори бўлган (80% дан юқори) дори препарати олаётган бўлса, ана шунга ўхшаш боғланиши юқори бўлган дори препарати берилганда бу дори биринчи дори билан рақобатлашиб, уни оқсилдан ажратиши натижасида берилган дорини эркин ҳолдаги концентрацияси ортади ва бунинг оқибатида биринчи дорининг таъсири кучайиб, ноўй ҳолатлар келтириб чиқариши мумкин.

**Плазма оқсиллари билан боғланиш жойи учун дориларнинг ўзаро таъсири**

23 – жадвал

<b>Боғланган дори моддалари</b>	<b>Сиқиб чиқарадиган дори моддалари</b>	<b>Ўзаро таъсир натижалари</b>
Билирубин	Сульфаниламидлар Е – витамини	Сариқлик

Бутамид	Салициллатлар Бутадион	Гипогликемия
Метотрексат	Салицилатлар сульфанилнигидлар	Агранулоцитоз
Тиопентал	Сульфаниламидлар	Наркознинг узоқ давом этиши
Варфарин	Салицилатлар Клобфибрат Учхлорацетил кислота	Қон кетиши

Масалан, бемор билвосита таъсир этувчи антикоагулянт дорисини (неодикумарин фенилин) олаётган бўлса, унга қон оқсиллари билан боғланиши юқори даражада бўлган (99%) ностероид яллиғланишга қарши таъсирли иккинчи бутадион препарати берилса унда иккинчи препарат биринчи антикоагулянт препарати билан рақобатга кириб, биринчи дори моддасининг бир қисмини оқсилдан ажратиб, уни эркин – фаол холга ўтказди. Бунинг натижасида антикоагулянтнинг қондаги концентрацияси ноўй ҳолатларни (қонни ивимаслиги, қон оқиши) келтириб чиқариши мумкин. Шунинг учун бундай хусусиятли дориларни қўшиб ишлатиш тавсия этилмайди. Шунга ўхшаш фармакокинетик жараён бир қатор препаратлар орасида ҳам мавжуд. Масалан, эритромициннинг оқсиллар билан боғланиши аспирин фонида 46 – 60%, фурациллин билан эса 62%, фенобарбитал билан 51 – 53% га камаяди.

**Дори моддаларининг плазма оқсиллари билан  
боғланишидаги ўзаро рақобати**

24 – жадвал

<b>Оқсиллар билан боғланган дори препаратлари</b>	<b>Оқсил билан рақобат қилувчи дори воситалари</b>
Бутадион	Пенициллин, клоффибрат, сульфаниламидлар, сульфаметоксипиридазин, варфарин, дифенин, кортикостероидлар, талбутамид, сийдик кислота
Индометацин	Кумарин унумлари, салицилатлар, кортикостероидлар
Барбитуратлар	ПАСК, салицил кислота, сульфаниламидлар
Салицил кислота	Барбитуратлар, дифенин, кортикостероидлар, бутадион, тироксин, толбутамид, метотрексат, пенициллин, сульфамидлар, цитостатиклар, кумарин унумлари
Кортикостероидлар	Бутадион, салицилатлар, сульфапиразин, индометацин
Сульфаниламид препаратлари	Тетрациклинлар, пенциллинлар, барбитуратлар, бутадион кислота, сульфапиразин, цитостатиклар, дифенин, толбутамид, метотрексат
Диабетга қарши сульфанил мочевина	Дифенин, салицил кислота, бутадион, кумарин унумлари, клоффибрат,

унумлари	сульфаниламидлар
Варфарин (кумарин антикогулянтлари)	Бутадион, тироксин, ёғ кислоталари, билирубин, этакрин кислота, клобфибрат, хлоралгидрат, сульфаниламидлар, индометацин
Пенициллин	Сульфаниламидлар, тироксин, оксифенилбутазон
Метотрексат	Сульфаниламидлар, салицилатлар
Дифенин	Салицилатлар, бутадион, билирубин, тироксин, сульфанил мочевина унумлари, варфарин
Фенотиазин	Ацетилсалицил кислота (аспирин)

**Дори моддаларининг биотрансформациясида ўзаро таъсири.** Китобнинг олдинги бобида айтилганидек қабул қилинган кўпчилик дори воситалари асосан жигарда микросомал ферментлар таъсирида метаболизмга учраб, сувда эрийдиган ҳолатга (метаболик) ўтиб, организмдан чиқиб кетади. Дори моддаларининг биотрансформациясида оксидланиш, гидролизланиш, қайтарилиш ва конъюгацияланиш реакцияларини бўлиши кўп томондан асосан макросомал ферментларнинг (цитохром Р – 450 ва бошқалар) фаоллигига боғлиқдир. Айрим дори воситалари таъсирида ушбу ферментлар фаоллиги ошиши мумкин. Бундай дори препаратларини индукторлар деб юритилади. Шунинг билан бир қаторда аксинча микросомал ферментлар фаоллигини пасайтирадиган дори препаратлари эса ингибаторлар дейилади. Индукторлар қаторига кўпгина амалиётда ишлатилаётган дори препаратлари (барбитуратлар –

фенобарбитал, бензонал, эпилепсияга қарши препаратлар – дифенин, карбамазепин, яллиғланишга қарши препаратлар – бутадиион, амидопирин, нейролептиклар – аминазин, пропазин ва бошқалар) кириб, улар таъсирида қўшиб ишлатиладиган дориларни метаболизми кучаяди, фармакологик таъсири эса пасаяди. Бундай жараён индукторларни ўзига ҳам тегишли ёки уларни ўзини метаболизмга учраши ҳам тезлашади. Бундай холатни автоиндикация деб аташади.

Фармакотерапияда индукторларни бошқа препаратлар билан қўшиб ишлатилганда буларнинг терапевтик (даволаш) эффеќтлиги етарли даражада бўлмаслиги инобатга олиниши зарур. Бундай холатни олдини олиш маќсадида қўшиб берилаетган препаратни дозаси оширилади. Масалан, аёллар хомилаликни олдини олиш маќсадида контрацептив гормонал препаратлар қабул қилинаётган даврда индукторлардан бирини (фенобарбитал, барбамил ва б.) қўшиб берилса, контрацептив дорининг эффеќти камайиб, хомилалик холати бўлиши мумкин. Эпилепсияга қарши ишлатиладиган айрим дорилар таъсирида фолат кислота метаболизмини кучайиши натижасида макроцитар анемия келиб чиқиши мумкин.

Микросомал ферментларни ингибиторлари (циметидин, левомецетин, MAO ингибиторлари ва бошқалар) бошқа дори препаратлари билан бирга берилса метаболизмга кам учрагани учун уларнинг қондаги концентрацияси ошиб, айрим холларда ножўя холатларни келтириб чиқаради. Масалан, қандли диабет касаллигида кенг ишлатиладиган, қондаги қанд миқдорини камайтириб, даво кўрсатадиган бутамид препарати (оғиз орқали қабул қилинади) билан бирга ёки кетма – кет ингибитор бўлган

левомицетин берилса, микросомал ферментларни фаоллиги левомицетин таъсирида пасайиши сабабли бутамид метаболизмга кам учрагани оқибатида унинг қондаги коцентрацияси ошиб, ноўя ҳолатларни (гипогликемик шок) келтириб чиқариши мумкин.

Шунга ўхшаш, моноаминооксидаз ферментларнинг ингибиторлари (ниаламид) адреномиметиклар (адреналин, эфедрин) билан бирга (кетма – кет) ишлатилганда симпатомиметикларнинг метаболизмига учрамаслиги сабабли уларнинг қон томирларни торайтириш таъсири кучайиб, натижада қон босими хаддан ташқари кўтарилиб, гипертоник криз ҳолати келиб чиқиши мумкин.

Айрим ҳолларда микросомал ферментлар ингибиторлари тиббиёт амалиётида беморларга даво кўрсатишда қўлланилади. Масалан, алкоголизм касаллигига дучор бўлганларни даволашда алкоголь метаболизмини таъминлайдиган алкогольдегидрогеназа ферментининг фаоллигини камайтирувчи (ингибитор) таъсир этадиган тетурам препарати тавсия этилади. Ушбу дорини истеъмол қилиш даврида этил спиртли ичимлик (алкогол) қабул қилинса, унинг метаболизми охиргача бўлмаганлиги сабабли оцеталдегид оралик моддаси ҳосил бўлиб, организмга захарли таъсир кўрсатади. Натижада беморда ноҳуш ҳолатлар (кўкракни ва нафасни қисилиши, кўнгил айнаш, бош оғриғи, безовталиқ, ваҳимага тушиш, қон босимининг пасайиши ва б.) кузатилади. Бундай ҳолатларни бўлиши беморни алкогольга бўлган талабини секин – аста камайтириб уни истеъмол қилиш чекланади. Алкоголга бўлган қарамлик камаяди.

Шунга яқин метил спирти билан захарланганда этил спирти қабул этилса, у спиртларни метаболизмни таъминлайдиган жигар ферментларини эгаллаб метил спиртига рақобат кўрсатади. Натижада метил спиртининг метаболизми тўхтаб захарли метаболитларни (фермальдегид, чумоли кислота) таъсирини бартараф этади. Захарланиш оқибатларини олди олинади.

Жигар моноаминоксидаз ингибиторлари бошқа фермент системалар фаолиятини ҳам пасайтиради. Масалан, MAO ингибиторлари умумий анестетиклар таъсирини кучайтириб, депрессия, коллапс, кома, нафасни сусайиши ва бошқа ҳолатларни келтириб чиқаради. Учциклик антидепрессентлар таъсирини эса ошириб, гипертензив криз, қалтираш ва бошқа ҳолатларни келтириб чиқади.

Бундан ташқари MAO ингибиторлари қўшиб берилганда морфин, лидол препаратларининг таъсири кучайиб юрак – қон томир коллапси, нафасни сусайиши, кофеиннинг таъсирида гипертензия, аритмия, нейролептикларни таъсирида экстропирамидал титрашни кучайиши, гипотензия, атропин таъсирида эса тахикардия, аритмия ҳолатлари намоён бўлиши мумкин.

Агар ишлатиладиган дори препаратнинг фармакологик даво таъсири унинг метаболити томонидан амалга оширилса (эналоприл, лозартан) унда микросомал фермент ингибиторларини қўшиб қўллаш натижасида ушбу препаратнинг эффементи (самараси) юзага чиқмайди.

Оғир металл тузлари (кобальт, мис, кўрғошин) гексабарбитал, дионин, анилин метаболизмини микросомал

ферментлар (цитохром Р – 450) миқдорини ва унинг фаолиятини камайтириши хисобига секинлаштиради.

Хулоса қилиб айтганда, микросомал, моноаминоксидаз ферментларнинг индуктор ва ингибиторларининг бошқа дори препаратлари билан қўшиб беришда юқорида келтирилган кутилмаган ҳолатларни назарда олиб, керакли тадбирлар кўриш (дозани камайтириш ёки ошириш ва б.) тавсия этилади.

**Дорилар экскрециясида ўзаро таъсири.** Олдин қайд этилганидек дори воситалари ва уларнинг метаболитлари организмдан асосан буйраклар ва қисман жигар, кам миқдорда бошқа йўллар (ўпка, ошқозон – ичак, тер ва сўлак бези ва б.) билан чиқарилади. Уларнинг экскрецияси кўп томондан турли омилларга (физико – кимёвий хоссалари, плазма оқсиллари билан боғланиши, ички органларнинг физиологик ва патологик ҳолати ва бошқалар) боғлиқ. Шу жумладан дори молекулаларининг биологик мембраналардан ўтиши уларнинг қутбланган ёки қутбланмаганлигига ҳам боғлиқ. Кўпчилик дорилар кучсиз электролитлар бўлгани сабабли уларнинг хужайра мембранасидан ўтиши ионланган даражасига қараб ўзгаради. Қанча ионланган даражаси кўп бўлса, дорининг мембранадан ўтиши шунча қийин бўлади.

Дориларнинг ўзаро таъсири асосан пешоб ажралишининг уччала босқичида – пассив диффузия, фаол экскреция ва реабсорбциясида содир бўлади. Буйрак коптокчаларида бўладиган дориларнинг молекулаларини пассив диффузияси уларнинг ионланган даражасига қараб рўй беради. Ионланган даражаси ўз навбатида ўша муҳитнинг РН ига кўп томондан боғлиқдир. Бошқача айтганда, ажралаётган пешобнинг

кислоталик ёки ишқорий мухитига (РН) боғлиқ деб қаралади. Бу дегани сўз пешоб РН мухитини ўзгартириб дориларнинг экскрециясини кўпайтириши ёки камайитириши мумкин (25 – жадвал).

**Айрим дори препаратлар буйрак клиренсини пешобнинг РН мухитига кўра ошиши**

25 – жадвал

<b>Кислоталик РН</b>	<b>Ишқорий РН</b>
Морфин	Барбитуратлар
Кодеин	Салицилатлар
Новокаин	Сульфаниламидлар
Хинин	Амино кислоталар
Хлорокон	Нитрофуранлар
Цефалоридин	Фенилбутазон
Имипрексин	Налидик кислота

Кучсиз кислоталик хусусиятга эга бўлган пешобни кучсиз ишқорлаш билан ёки аксинча кучсиз ишқорий хусусиятли пешобни кучсиз кислоталик шароитга ўтказилса, дориларни ионланиш даражаси ўзгаради. Агар бу жараён ошса дориларни диффузияланиши камаяди ва дорини чиқиб кетиши кўпаяди. Кўпчилик дори моддаларининг ўзи ҳам пешоб РН ни кучсиз кислоталик ва кучсиз ишқорий томонга ўзгартириши мумкин. Шунинг учун ҳисобга олган ҳолда тиббиёт амалиётида дорилар билан захарланишда уни организмдан пешоб билан чиқиб кетишини кўпайтириш мақсадида шу жараёндан фойдаланилади. Масалан, ацетилсалицил кислота (аспирин) пешобни кучсиз кислоталик ҳолатига ўтказиб, кучсиз ишқорий хоссалик препаратларни (морфин, кодеин, новокаин) чиқиб кетишини

оширади. Буйрак клеренсини кўпайтиради. Аксинча пешобни кучсиз ишқорий ҳолатга ўтказиш билан кучсиз кислотали хоссалик препаратларни пешоб билан чиқиб кетишини оширади. Масалан, бикарбонат натрий кучсиз кислоталик перепаратлар (барбитуратлар, сульфаниламидлар, салицилатлар) билан захарланишда уларни пешоб билан чиқиб кетишини оширади ва захарланиш оқибатларини бартараф этади.

Бундан ташқари дори препаратлари билан пешоб РН – ни ўзгартириш йўли орқали айрим дориларни ноҳўя таъсирини олдини олиш мумкин. Масалан, беморни сульфаниламид препаратлари билан даволашда ишқорий хусусиятли препаратлар (натрий бикарбонат ва б.) тавсия этилади. Чунки сульфаниламид препаратлари жигарда ацетилланиб конюгацияга учраши натижасида пешоб кислоталик шароитига ўтиши сабаби препарат метаболитлари чўкмага тушиб буйракда тош ҳосил қилиши мумкин. Буни олдини олиш мақсадида пешобни ишқорий хусусияти ўтказилса ушбу ҳолат юз бермайди. Шу мақсадда беморга кўпроқ ишқорий муҳитга эга бўлган, таркибида натрий бикарбонат сақлаган препаратлар (минерал сув ва б.) тавсия этилади.

Дориларнинг ўзаро таъсири буйрак каналчалар эпителилари орқали фаол транспортида ҳам бўлиши мумкин. Юқорида қайд этилганидек айрим дори моддалари (кўпроқ оқсил билан боғланган) буйрак каналчалари шиллик пардалар эпителий хужайралари орқали энергия талаб қилувчи фаол транспорт йўли билан каналча бўшлиғига чиқарилади (каналча экскреция). Дориларни кўшиб ишлатишда булар транспорт жараёнига нисбатан рақобат кўрсатиши натижасида препаратнинг бирини

бу йўлдан чиқиб кетиши қийинлашиши мумкин. Натижада унинг қондаги концентрацияси ошиб нохуш ҳолатларни келтириб чиқариши ҳақиқатдан йироқ эмас. Масалан, подагра касаллигида ишлатиладиган этамид препарати пенициллин гуруҳидаги антибиотикларнинг каналча экскрециясини кескин камайтиради. Юрак гликозидларидан дигоксин препарати эса у билан транспорт системасига рақобат қилувчи айрим дори препаратларини (амиодарон, верапамил, нифедипин, спиринолактон, триамтерин) буйрак кленерсини (пешоб билан чиқиб кетиши) камайтириши мумкин.

Диуретиклардан фурасемид препарати, антибиотиклардан аминогликозид –ларнинг (стрептомицин, гентомицин) каналча фаол секрециясини камайтириши натижасида уларнинг буйракдаги концентрацияси ошиб, ноҳўя ҳолатларни (нефронекроз – нефроз) келтириб, буйрак фаолиятини издан чиқариши мумкин.

Буйрак экскрециясининг рақобат асосида қийинлашишига мисол қилиб ацетогексамид препаратининг фенобарбитал таъсирида кучайиши, хлорпропомиднинг ярим чиқиб кетиш вақти ( $T_{1/2}$ ) дикумарин билан узайтирилиши ва индометациннинг буйракдан чиқиб кетишини секинлашишини келтириш мумкин.

Дори воситаларининг ўзаро таъсири буйрак каналчалар реабсорбциясида ҳам кузатилиши мумкин. Юқорида қайд этилган дори моддалари буйрак қон томирларида пассив диффузияланиб бирламчи пешоб таркибада каналчалардан ўтишида қайтадан қонга сўрилади ёки реабсорбциясига учрайди. Реабсорбция жараёнида турли ферментлар ҳам қатнашишида амалга оширилади. Пешоб ҳайдайдиган таъсирли кўпчилик дори

препаратларнинг таъсири мана шу бирламчи пешоб таркибидаги электролитларни ва шу билан бирга бирламчи пешобни ҳам қайта сўрилишига қаратилган. Дори препаратларни қўшиб ишлатишда айримлари бошқа дориларни реабсорбциясини кучайтириши хисобига турли нохуш ҳолатларни келтириб чиқариши мумкин. Масалан, литий карбонат (психотроп препарати) диуретик дори воситаларини қайта сўрилишини кучайтиради. Натижада уларнинг қондаги концентрацияси ошиб турли захарланиш ҳолатларини келтириб чиқариши мумкин. Шунинг билан бирга тиазидли диуретиклар (гипотиазид ва бошқалар) натрий ионининг чиқишини ошириб, литийнинг ажралишини секинлаштиради. Калий сақлаган препаратларни (калий хлорид, панангин, аспаркам) ва калийни сақлаб қолувчи диуретиклар (амилорид, триамтерон, спиронолактон), айниқса буйрак фаолиятини етишмовчилигида бирга берилса ҳаёт учун хавфли бўлган гиперкалиемиyani келтириб чиқариши мумкин.

Дори моддаларининг ўзаро таъсири жигар ўти (сафро) билан ажралишида ҳам бўлиши мумкин. Чунки ўт хайдайдиган дори моддалари бошқа препаратларнинг билирубин ажратиш таъсирини оширади. Буйрак каналчалар секрецияси сингари айрим препаратлар бошқа дорини жигар ўтига ўтказиш фаол транспорт механизмига рақобат кўрсатиши мумкин. Масалан, рифампицин антибиотики билирубин ва бромсульфаленнинг жигар ўти билан чиқиб кетишини қийинлаштиради.

Лаборатория ҳайвонларида ўтказилган тажрибаларда фенобарбитал таъсирида эритромицин антибиотикини жигар ўти билан чиқишини ошириши аниқланган. Фенобарбитал ва спиронолактон фаол эритромициннинг жигар ўт билан 4 соатлик

ажралишини 83 ва 87% га оширган. Ўт хайдайдиган холлеретик препаратлар пенициллинлар ва тетрациклинларнинг жигар ўтидаги концентрациясига ва чиқиб кетишига таъсир этиши тажрибада қайд этилган.

Дори воситаларининг ўзаро таъсири организмдан чиқиб кетишининг бошқа йўлларида ҳам (ўпка, тер, ёш, сут бези ва б.) бўлиши мумкин. Буларнинг амалий томондан аҳамияти катта эмас.

Дори воситаларининг ўзаро таъсири тўғрисида маълумотни тугатар эканмиз хулоса қилиб қайд қилиш лозимки, фармакокинетиканинг турли жараёнларида дориларнинг ўзаро таъсири натижасида бўладиган ўзгаришлар беморларга фармакотерапевтик даво кўрсатишда инobatга олиниши зарур. Акс холда дориларни қўшиб ишлатишда турли қутилмаган салбий ва ижобий ҳолатлар юзага чиқишини кўрсатиб ўтдик.

Тиббиёт амалиётида кўп қўлланиладиган асосий дори препаратлари қўшиб берилганда бўладиган ўзгаришлар қуйидаги жадвалларда (26 – 30) келтирилган.

**Айрим дори воситаларининг дигиталис препаратлари билан ўзаро таъсири**

26 – жадвал

<b>Дигиталис препаратлар</b>	<b>Бошқа дори препаратлар</b>	<b>Таъсирнинг (эффектини)ўзгариши</b>	<b>Ўзгариш механизми</b>
Дигитоксин	Барбитуратлар (фенобарбитал ва	Эффектини пасайиши. Плазмада концентрациясини ва ярим чиқиб кетишини	микросомал ферментлар индукцияси

	бошқалар)	камайиши	
Дигитоксин	Холесстирамин	Эффектини пасайиши. Плазмада концентрациясини камайиши	Дигитоксинни боғланиши, ичакдан сўрилишини камайиши. Энтерогепотар айланишини тўхташи
Дигитоксин	Бутадион	Эффектини пасайиши. Плазмада концентрациясини камайиши	микросомал ферментлар индукцияси
Дигоксин	Хинидин	Захарли таъсирни кучайиши	плазмада концентрациясини ошиши
Дигоксин	Церукал	Эффектини пасайиши	гастро – интенсиял сўрилишини камайиши (моторикани ошиши)
Дигоксин	Пропантелин	Эффектини ошиши. Плазмада концентрациясини ортиши	гастро – интенсиял сўрилишини ортиши
Дигиталис препаратлари	Кальций препаратлари	Эффектини кучайиши. Аритмия	Миокардга ўхшаш таъсири
-//-	Карбамазепин	Брадикардияни кучайиши	аниқланмаган
-//-	Дифенин	Брадикардия бўлиши мумкин	юрак ўтказувчи системасига қўшма

			таъсир
-//-	Тиазидлар, фурасемид, этакрин кислота	Захарли таъсирни кучайиши	гипокалиемия, гипомагнемия

### Айрим дори воситаларининг новокаин билан ўзаро таъсири

27 – жадвал

Дори воситалари	Эффектини ўзгариши	Ўзаро таъсир механизми
Диокарб	Новокаин таъсирини кучайиши, плазмада концентрациясини ошиши	Пешобнинг ишқорий мухитини кучайиши. Буйрак экскрециясини секинлашиши (РН га боғлиқ)
Холиноблокаторлар	Антихолинергик таъсирни кучаиши	Новокаин антихолинергик фаоллиги билан фарқланади
Антигипертензив дори препаратлари	Венага юборилганда гипотензив эффектнинг ошиши	Бир хил эффектларнинг йиғиндиси
Холиномиметиклар	Холинергик моддалар таъсирини камайиши	Новокаин антихолинергик таъсир этади
Миорелаксантлар	Нерв – мускул	Ўзаро

	блокадасини кучайиши, тубакураринга сезувчанликни ошиши	фармакологик таъсири
--	--	-------------------------

### Айрим дори воситаларининг кортикостероидлар билан ўзаро таъсири

28 – жадвал

Асосий кортикостероид препаратлари	Бошқа дори воситалари	Эффектининг (таъсирининг) ўзгариши	Ўзаро таъсирининг механизми
Махаллий ва системали ишлатиладиган кортикостероид препаратлари	Холиноблокаторлар, учциклик антидепрессантлар, антигистамин препаратлар	Глаукома (кўк сув) касаллик хавфининг ортиши (генетик мойил одамларда)	Фармакодинамик синергизм
кортикостероидлар	антикоагулянтлар	Антикоагулянт эффекти ошиши	аниқланмаган (антикоагулянт метаболизмни пасайиши ёки плазмадан сиқиб чиқариши)
-//-	Диабетга қарши дори препаратлари	Диабетга қарши таъсирни камайиши	Фармакодинамик антагонизм, кортикостероидлар диабетоген

			таъсир этади
-//-	Барбитуратлар Дифенин	Кортикостероидлар эффе­к­ти­ни камайиши (айниқса бронхиа­л астмада)	Микросомал ферментлар индукцияси (гипоксияни кучайиши)
-//-	Эстрогенлар	Кортикостероидларнинг яллиғланишга қарши таъсирини ортиши	аниқланмаган (тахмин бўйича транскортин миқдорини плазмада ошиши ёки метаболизмни секинлашиши)
-//-	Ноксирон	Кортикостероидлар эффе­к­ти­ни камайиши	Ферментлар индукцияси
-//-	Индометацин	Ошқозон яраси хавфи ортади	Фармакодинамик синергизм
-//-	Бутадион	Кортикостероид эффе­к­ти­ни кучайиши	Плазма оқсилларидан сиқиб чиқарилиши
-//-	Салицилатлар	Ошқозон яраси хавфи кучаяди. Салицил кислота миқдорининг плазмада камайиши	Ножўя таъсирларни кўшилиши

**Айрим дори воситаларининг антигипертензив препаратлари  
билан ўзаро таъсири**

29 – жадвал

<b>Антигипертензив препаратлар гурухи</b>	<b>Бошқа дори препаратлари</b>	<b>Натижа</b>
Антигипертензив дори препаратлари	Фенотиазинлар, MAO – ингибиторлари, алкоголь, умумий анестетиклар. Бошқа антигипертензив дори препарати	Гипотензив эффеќтни ошиши
Адреноблокаторлари	Учциклик антидепрессантлар. Фенотиазин унумли нейролептиклар, MAO – ингибиторлари. Таркибида эфедрин саќловчи йўталга, шамоллашга қарши дори воситалари. Адреномиметиклар, қон томирни торайтирувчилар	Гипотензив эффеќти йўқолиши. Айрим холларда қон томирларнинг торайиши

**Айрим дори воситаларининг лидокаин билан ўзаро таъсири**

30 – жадвал

<b>Дори воситалари</b>	<b>Таъсирнинг ўзгариши</b>	<b>Ўзаро таъсир механизми</b>
Диазепам	Лаборатория хайвонлари устида аритмияга қарши	Аниқланмаган

	таъсирнинг кучайиши	
Дифенин	Лидокаиннинг таъсир этиш муддатини камайиши, брадикардия	Юрак фаолиятини сусайтириш таъсирларни ошиши
Фенобарби тал	Аритмияга қарши таъсирни сустлашиши, препаратга талабни ошиши	Микросомал ферментлар индукцияси
Новокаин	Марказий нерв системасига бир хил ўхшаш таъсир этиш: делирин	Ўзаро фармакологик таъсир

## Дори номларининг кўрсатгичи

### А

Адреналин 14  
Аллопуринол 49  
Албестрон 18  
Алдрин 45  
Аллопинин 98  
Алликацин 116  
Аминазин 36, 47, 80  
Амитриптилин 34  
Амидопирин 45, 80  
Амиодарон 97  
Амлодипин 112, 148  
Ампициллин 127, 135, 141  
Амоксациллин 116, 127  
Амфитамин 41  
Анаприлин 20  
Антипирин 61  
Антровент 120  
Апрессин 20  
Атенолол 61  
Ацетилсалицил кислота 16, 80

### Б

Барбитуратлар 16, 49  
Бензилпенициллин 80, 136, 176  
Бензогексоний 54

Будесонид 123

### В

Валидол 16  
Валзартан 101  
Варфарин  
Верапамил 110, 139  
Винкристин 47

### Г

Галоперидол 34  
Гастрозепин 131  
Гентомицин 141, 157  
Гидрокартизон 122  
Гипотиазид  
Гистамин 54  
Глибенкламид 153  
Глипизид 113

### Д

Дезаминоокситацин 16  
Диазепам 49, 61, 139  
Диазоксид 39  
Дигоксин 92, 184  
Дигитоксин 92, 139, 184  
Диклосацин 30

Билирубин 175  
Биспролол 107  
Бутадион 49, 61  
Бутамид 61, 75  
Дифенин 49, 61, 184  
Дофамин 54

## **И**

Ибупрофен 34, 46  
Изониазид 62, 141  
Индометацин 34, 49, 176  
Инсулин 16  
Инсулин аспарт 49, 176

## **К**

Канамицин 56, 136  
Каптоприл 99  
Карбомазепин 21, 184  
Карбонциллин 50, 155  
Кетотифен 117  
Клайфибрат 39, 144  
Клафоран 139  
Клофенин 101  
Клопомид 146  
Кодеин 35, 180  
Кордигит 91  
Кордиалин 49  
Кофеин 49, 54

Дилтиазем 112  
Диклоциллин 116  
Димедрол 49  
Диокарб 148  
Лозартан 100

## **М**

Магний сульфат 23  
Маннитол 149  
МАО ингибт. 49  
Метаквалон 45  
Метициллин 89, 135  
Метилдофа 102, 144  
Метопролол 21  
Метробомат 46, 49  
Метотексат 78, 175  
Метронидазол 127, 139, 141  
Мизопростол 132  
Морфин 62, 180

## **Н**

Напрасен 77  
Нитроглицерин 16, 89  
Нитроколин 162  
Нитросорбид 21, 89  
Никотин 49  
Нитронг 14, 89  
Нитрозепам 21

Курантил 36

## **Л**

Ландопразол 130

Леводопа 21, 127

Левомецетин 127, 139

Лидокаин 96, 139

Линкомицин 127, 141

## **О**

Оксациллин 80, 136

Окситетрациклин 136, 141

Оманофицин 110, 136

Омегаст 130

Омепразол 130

Офлаксацин 163

## **П**

Парацетамол 47, 61

Парфарин 34

ПАСК 136, 141

Пенициллин 16, 94

Пентамин 103

Пентобарбитал 34, 46

Пентозацин 36, 47

Пипимед кислота 162

Преднизалон 123

Прозизин 103

Прогестрон 17

Нифедипин 111, 139

Нитропруссид 144

Нистотин 18

Новокаин 54, 180

Новокаинамид 48, 144

Нирфлаксацин 164

Сукралфат 121

Сулфаниламидлар 16, 160

Сулфадиметоксин 144, 146

Сулфадиазин 34

Сулфаметаксазол 127, 141

Сулфален 136, 161

Сулфаперидазин 136

Спиринолактон 21

Стрептомицин 143, 157

Строфантин 93

Сулфаметиазид 39

## **Т**

Талбутамид 34

Теофиллин 120, 139

Тестестерон 18

Тербутамин 119

Тетрациклин 136, 159

Тиопентал 47, 148

Тироидин 45

Пропранолол 103, 139

Пропантемин 184

Полимиксин 18

## **Р**

Резерпин 16

Рифампицин 136, 139

## **С**

Салбутамол 118

Салицил кислота 178

Салицилатлар 16

Фентоламин 102

Формотерал 119

Фурадонин 44

Фурагин 44

Фурасемид 147, 184

Фторуроцил 27

## **Х**

Хинидин 80, 94, 184

Хинин 54, 180

Хлорпропомид 45, 152

Хлорокон 180

Хлортетрациклин 144

Хлортиазид 34

Холестерин 17

Холестрерамин 184

Тринитролонг 16

Триамтерен 54, 148

Томбромицин 56

Триметоприл 116, 127

## **Ф**

Фенибутазон 34, 41

Фенилоксилитилпенициллин 34,  
117

Фенитион 48

Фенобарбитал 34, 80

Фенотерол 118

Цифропласацин 49, 163

## **Э**

Эналоприл 91

Эритромицин 116, 136

Эринит 91

Этамбутал 141

Этакрин кислота 184

Этанол 49

Эуфиллин 80

## Ц

Цефалоридин 136, 180

Цефалоксин 78, 116

Цефалатин 132

Цефамандан 136

Цефапурин 78

Цефалоспорины 54

Цефазолин 116, 141

Цефадроксин 59

Цефрадин 56, 116

Цефуроксин 135

Церукал 184

Циклодол 77

Циметидин 49, 61

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. М.Литтерс. 2005
2. Клиническая фармакология. Учебник. Под. ред. В.Г. Кукеса, М. 2008
3. Крищенко Н., В.Хоронько, С.Сергеева и др. Фармакокинетика. Учебник. Ростов/Д. Феникс. 2001
4. Крыжановский С.А. Клиническая фармакология. М. Медика. 2003
5. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М. Медицина. 1981

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства 1 – 2 т. М. 1998
7. Муровьев И.В., Кузьмин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимость лекарственных веществ. М. Медицина. 1978
8. Смольникова Н.М., Бойко С.С., Стрикалева С.Н. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики. М. Медицина. 1982
9. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов А.А. Фармакокинетика. М. Медицина. 1980
10. Стонцева – Стойкова Д., Ц. Стойцев. Лекарственные взаимодействия. Перевод с Болгарского. Т. Изд. Ибн – Сино, 1990
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане. М. 2010
12. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М. Медицина. 1985
13. Шильцова Н.В., Х.У. Алиев. Тексы лекций по предмету «Фармакокинетика». Т. 2009
14. Balis F., Bleyex W. Clinic pharmacokinetics of commonly. Used Anticances drugs. Clinic pharmacokinetic. 1983, v.8, p.202
15. Williams, Wilkins. Clinic pharmacokinetics. 1995, p.600
16. Wagner J.G. Fundamental of clinic pharmacokinetics. Hamilton 1975
17. Jusko W.J. Role tabacco smoking in pharmacokinetics. Pharmacokinetics, 1978, v.6, p739
18. Helman G. Enteral absorption bioavailabiliy in children in relation to age. Europe. J. clinic pharmacol. 1988, v.18, p43 – 50

## Мундарижа

### Сўз боши

Фармакокинетиканинг умумий масалалари .....

#### I БОБ.

1. Фармакокинетика тўғрисида тушунча, вазифалари, тарихи ва кўрсаткичлари ..... 8

1.1. Дори моддаларининг юбориш йўллари, сўрилиши ва сўрилиш механизми ..... 20

1.1.1. Дори моддаларини ошқозон – ичакдан сўрилиши .. 21

1.1.2. Дориларни парентерал юборишда сўрилиши ..... 30

1.1.3. Дориларни сўрилиш механизми ..... 34

1.2. Дори моддаларнинг танада тарқалиши ..... 39

1.2.1. Дори моддаларни оқсиллар билан боғланиши ..... 45

1.3. Дори моддаларининг биотрансформацияси ..... 53

1.4. Дори моддаларининг экскрецияси ..... 67

1.4.1. Дори моддаларининг буйрак экскрецияси ..... 67

1.4.2. Дори моддаларининг жигар ва бошқа йўллар билан экскрецияси ..... 75

Фармакокинетиканинг хусусий масалалари ..... 80

#### II БОБ

2.1. Айрим физиологик ҳолатларда дорилар кинетикаси .. 80

2.1.1. Қарияларда дори моддаларининг кинетикаси ..... 80

2.1.2. Дорилар кинетикасига турли факторларнинг таъсири ..... 88

2.1.3. Хомилалик даврида дори моддаларнинг кинетикаси ..... 97

2.1.3.1. Дори моддаларнинг йўлдош орқали ўтиши ..... 101

2.1.3.2. Хомила организмида дори моддалар кинетикаси .	103
2.1.3.3. Дори моддаларини сут беги орқали экскрецияси .....	105
2.1.3.4. Сут безлари фаолиятига дори моддаларнинг таъсири .....	107
2.1.4. Чақалоқ организмида дори моддаларининг кинетикаси .....	108

### **III БОБ**

Айрим патологик ҳолатларда дори моддалар кинетикаси .....

**3.1.** Юрак – қон томир касалликларида дори моддаларининг кинетикаси ..... 114

**3.1.1.** Юрак – қон томир касалликларида ишлатиладиган асосий дори препаратларнинг қисқача фармакокинетик характеристикаси ..... 117

**3.2.** Нафас органлари касалликларида дори воситаларининг кинетикаси..... 146

**3.2.1.** Бронхиал астма касаллигида айрим асосий дори моддаларининг қисқача фармакокинетик характеристикаси .. 149

**3.3.** Ошқозон – ичак касалликларида дори моддаларининг кинетикаси ..... 159

**3.3.1.** Ошқозон ва ўн икки бармоқ яра касаллигида ишлатиладиган айрим дори моддаларининг қисқача фармакокинетик характеристикаси ..... 162

**3.4.** Жигар касалликларида дори моддалар кинетикаси .. 167

**3.5.** Буйрак касалликларида дори моддалар кинетикаси . 175

**3.5.1.** Буйрак касалликларида ишлатиладиган айрим асосий дори препаратларининг фармакокинетик характеристикаси ..... 183

<b>3.6.</b> Эндокрин касаллигида дори воситалар кинетикаси .....	187
<b>3.6.1.</b> Қандли диабетда ишлатиладиган айрим дори препаратларининг қисқача фармакокинетик характеристикаси .....	190
<b>3.7.</b> Юқумли касалликларда дори моддаларининг кинетикаси .....	193
<b>3.7.1.</b> Антимикроб таъсирли айрим дори препаратларининг қисқача фармакокинетик характеристикаси .....	195
<b>3.7.2.</b> Амалда тасдиқланган тиббиёт ва дори воситаларини дозалаш режими.....	208
<b>3.7.3.</b> Терапияни фармакокинетик оптималлаштириш....	213
<b>3.7.4.</b> Дори воситаларининг терапевтик мониторингини ўрганиш асослари.....	215

#### **IV БОБ**

Дори моддаларининг ўзаро фармакокинетик таъсири ....	218
Препаратлар кўрсатгичи .....	246
Фодаланилган адабиётлар рўйхати.....	250
Мундарижа .....	252