

O‘ZBEKISTON SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

GORMONAL PREPARATLAR

(o‘quv-uslubiy qo‘llanma)

Toshkent 2013

O‘ZBEKISTON SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

“KELISHILGAN”

O‘zR SSB ning ilmiy-tadqiqot
Faoliyati muvofiqlashtirish
bo‘lim boshlig‘i

_____ **Mavlyanov I.R.**

“ ____ ” _____ 2013 y.

“TASDIQLAYMAN”

O‘zR SSB ning fan va o‘quv
muassasalari Bosh Boshqarmasi
boshlig‘i

_____ **Ataxanov Sh.E.**

“ ____ ” _____ 2013 y.

GORMONAL PREPARATLAR

(Metodik tavsiyalar)

Toshkent 2013

Tuzuvchilar : Z.Z.Xakimov - TTA farmakologiya kafedrasida t.f.d., professor
L.A.Payzieva - TTA farmakologiya kafedrasida katta o'qituvchisi

Taqrizchilar: R.T.Tulyaganov biologik fanlar doktori – Toshkent
farmatsevtika institutining farmakologiya va klinik farmatsiya
kafedrasida dotsent
A.V. Yoqubov t.f.d., professor– TTA klinik farmakologiya
kafedrasida mudiri

Metodik tavsiyalar TMAning farmakologiya kafedrasida ko'rib chiqildi va muhokama qilindi, bayonnoma №7 28 dekabr 2012 y.

Gigiena va sog'liq saqlashni tashkil etish bo'yicha TMA ning Muammoli komissiyasi tomonidan ko'rib chiqildi va chop etishga tavsiya etildi, bayonnoma №6 12 fevral 2013y.

TMA ning Ilmiy Kengashida ko'rib chiqildi va tasdiqlandi

Bayonnoma №7 27 fevral 2013y.

Metodik tavsiyalar tibbiyot barcha fakultet o'quv yurtlarining bakalavr va magistr talabalar uchun mo'ljallangan.

GORMONAL PREPARATLAR

Gormonlar¹-endokrin bezlar va har xil to'qimalardagi maxsus xujayralar to'plami ishlab chiqaradigan biologik faol moddalardir. Ular organizmning turli xil funksiyalarini gumoral boshqarishda juda muhim rol o'ynaydilar. Bundan tashqari ayrim gormonlar neyromodulyatorlar bo'lib xizmat qiladilar. Ushbu bobda faqat endokrin bezlarda ishlab chiqariladigan gormonlar ko'rib chiqiladi. Gormonlarning ahamiyati ayniqsa u yoki bu endokrin bezining gipofunksiyasida yorqin namoyon bo'ladi. Jumladan me'da osti bezi Langergans orolchalarining yetishmovchiligida qandli diabet, qalqonsimon bez oldidagi bezlar yetishmovchiligida tirishish bilan kechuvchi gipokalsemiya, gipofizning orqa bo'lagidan ajraluvchi antidiuretik gormon yetishmovchiligida – qandsiz diabet rivojlanadi. Shu bilan bir qatorda gormonlarni ortiqcha ishlab chiqarilishi tufayli rivojlanadigan xastaliklar ma'lum. Jumladan, qalqonsimon bezning giperfunksiyasi gipertireoz (Bazedov xastaligi), gipofizning oldingi bo'lagidan somatotrop gormonni ortiqcha ajralishida gigantizm, akromegaliya rivojlanadi.

Ichki sekretiya bezlarining yetishmovchiligida odatda gormon preparatlarini qo'llash tavsiya etiladi. Ushbu holatda o'rnini olishga asoslangan davolash zarurati tug'iladi va preparatni berish davomiyligi endokrin bez gipofunksiyasining davomiyligi bilan aniqlanadi. Bundan tashqari gormonlar ishlab chiqarishni kuchaytiruvchi vositalar ham qo'llaniladi.

Gormon preparatlarini sintetik yo'l bilan hamda hayvonlarning a'zolari va peshobidan olinadi (keyingi yo'l bilan olinsa, ko'pgina preparatlarning faolligi biologik standartlashtirish orqali aniqlanadi va ta'sir birligida TB-belgilanadi). Hozirgi vaqtda gormonlarni olish uchun gen muxandisligi uslubi keng qo'llanilmoqda. Shu bilan bir qatorda tabiiy gormonlarning ko'p miqdorda hosilalari yoki tuzilishi jihatdan tabiiy gormonlardan farq qiluvchi sintetik birikmalar yaratilgan. Qator gormonlarning antagonistlari olingan bo'lib, ular kerakli retseptorlar bosqichida gormonlar ta'sirini bartaraf etadilar (masalan, jinsiy gormonlar antagonistlari).

Kimyoviy tuzilishi bo'yicha gormonlar quyidagi guruxlarga bo'linadilar.

1) **oqsil va peptid tuzilishiga ega moddalar**- gipotalamus, gipofiz, qalqonsimon bez oldi va me'da osti gormonlari preparatlari, kalsito nin;

2) **aminokislotalar xosilalari**- qalqonsimon bez, epifiz gormonlarining preparatlari;

3) **steroid tuzilishli** – buyrak usti bezining po'stloq qavati va jinsiy bezlar gormonlarining preparatlari;

Endokrin bezlar giperfunksiyasida tegishli retseptorlarni qamal qiluvchi yoki gormonlar sintezini susaytiruvchi antagonistlar qo'llaniladi.

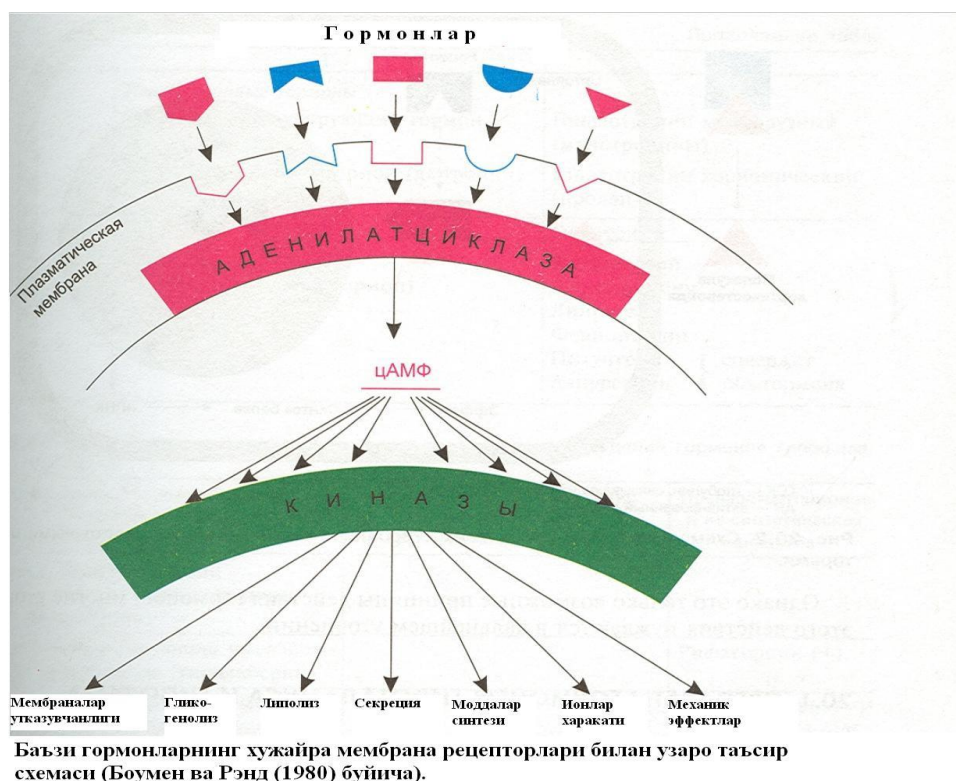
Gormonlarning birlamchi ta'siri sitoplazmatik membrana yoki xujayra ichi darajasida amalga oshadi. Ba'zi gormonlar (oqsil va peptid tuzilishli) hujayra membranasining tashqi yuzasida o'rnashgan faqat o'ziga xos retseptorlarga ta'sir ko'rsatadilar. Bu retseptorlarning ko'plari adenilatsiklaza bilan bog'liq bo'lib, uning faolligini o'zgarishi hujayra ichidagi sAMF miqdorini belgilaydi. Ko'proq gormonlar adeniladsiklaza faolligini kuchaytirib, sAMF miqdorini oshiradilar. sAMF miqdorini fosfodiesteraza faolligini susaytirish hisobiga ham oshirish mumkin, chunki fosfodiesteraza sAMF ni parchalaydi. Ammo bunday ta'sir triyodtironinga xosdir, shunda ham uning juda katta dozasida yuzaga chiqadi. sAMF o'z navbatida proteinkinazani faollashtiradi va turli xil intratselyulyar jarayonlarga ta'sir etadi

1-hormao-grekcha so'z bo'lib, qo'zg'otaman ma'nosida qo'llaniladi.

2-Gormonlar deb, endokrin bezlar hujayralarida sintezlanib bevosita qonga ajratiladigan biologik faol moddalarga aytiladi. Ular endokrin bezlardan uzokda joylashgan to'qimalar va a'zolarga ta'sir ko'rsatadilar. Bundan tashqari parakrin sekretiya ham aniqlangan. Bunday xolatda hujayralar yaqin joylashgan boshqa xujayralarga ta'sir etuvchi lokal gormonlar (yoki autokoidlar)ni ishlab chiqaradilar (masalan, semiz hujayralar ishlab chiqaruvchi gistamin). Shu bilan bir qatorda "autokrin sekretiya" iborasi mavjud bo'lib, bunda o'zini biosintezi kechgan hujayraga ta'sir ko'rsatuvchi faol birikmalar ishlab chiqarish tushuniladi (bunday holat ko'pgina sitokinlar uchun juda xosdir). Lekin bunday ajrati-

lish absolyut emas. Ko‘pincha modda faqat bitta guruxga mansub bo‘lmasligi ham mumkin. (masalan: NO xam autokrin, xam parakrin effekt rivojlantirishi mumkin.)

(1-rasm). Kortikotropin, tiro-tropin, gipofizning gonadotrop gormonlari, melaninni kuchaytiruvchi gormonlar, parat gormon, kalsitonin, glyukagon ana shunday ta'sir etadilar.



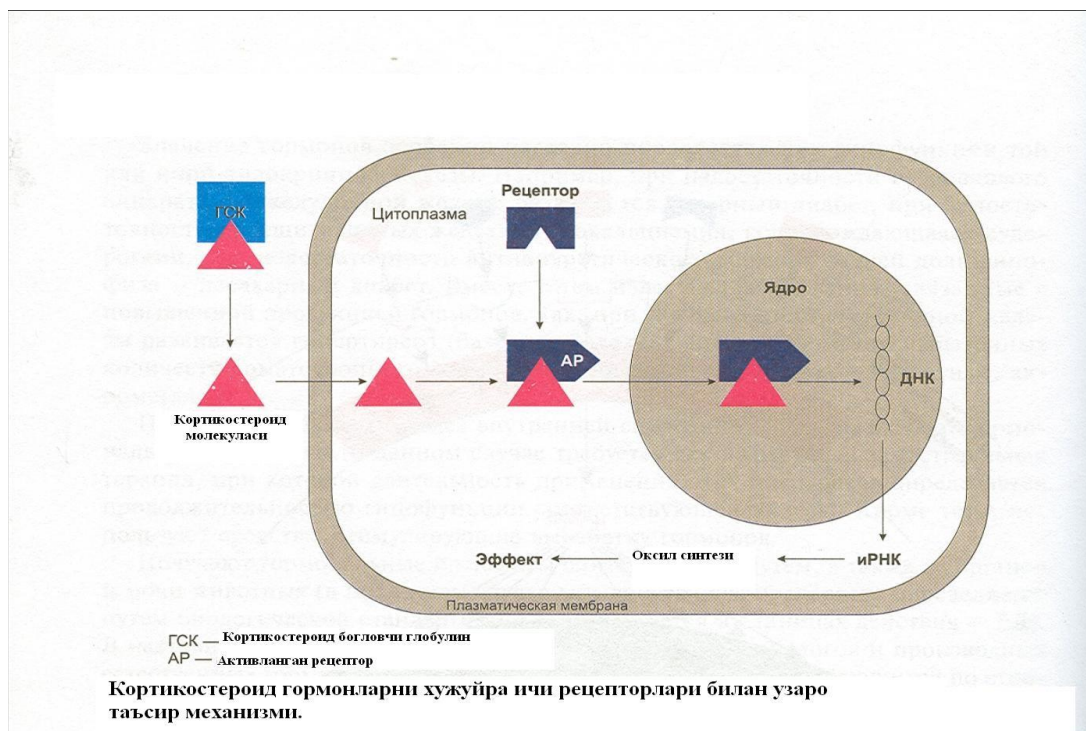
1-rasm. Ba'zi gormonlarning xujayra membranasi retseptorlari bilan o‘zaro ta'sirining sxemasi [ayrim o‘zgartirishlar kiritilgan Boumen va Rend (1980 yil yaratgan sxema)]

Gormonlar membranadagi retseptorlar va hujayra ichidagi jarayonlar orasida “vositachi” vazifasini o‘tovchi kalsiy ionlarining tutib olinishi, ajralishi va hujayra ichida taqsimlanishiga ham ta'sir etishi mumkin. Bundan tashqari sAMF va kalsiy ionlarining kinetikasi orasida ma'lum o‘zaro bog‘lanishlar mavjudligi aniqlangan.

Ba'zi gormonlar (oqsil va peptidlar) adenilatsiklaza bilan bog‘liq bo‘lmagan membrana retseptorlariga ta'sir ko‘rsatadilar (o‘sish gormoni, gormon). Ushbu xolatda “vositachi” masalasi ochiq qolgan. Ayrim gormonlar fosfatidilinozitol sikliga ta'sir etishlari mumkin va shu tufayli inozitoltrifosfat va dia-silglitserolni ishlab chiqarilishini oshiradilar (m-n, gonadotrop gormonlarni ajralishini kuchaytiruvchi gipotalamus gormoni, vazopressin).

Gormonlarning hujayra membranalariga ta'siri ularni boshqa endogen moddalar uchun o‘tkazuvchanligini o‘zgartirishda ham namoyon bo‘lishi mumkin (masalan, insulin glyukozani xujayra ichiga kirishiga imkoniyat yaratadi).

Bir qator hujayra membranasi o‘ta oladigan gormonlarning ta'siri hujayra ichida yuzaga chiqadi (masalan, steroidlar, qalqonsimon bez gormonlari). Steroidlar sitoplazmatik retseptorlar bilan kompleks hosil qiladilar va shu holda ularning asosiy ta'siri namoyon bo‘luvchi hujayra yadrosiga olib o‘tiladi (2-rasm). Hujayra yadrosida ular DNK xamda iRNK ni faollashtiradilar, bu esa o‘z navbatida oqsil sintezini induksiyasiga olib keladi. Ammo bular gormonlar ta'sirining bo‘lishi mumkin bo‘lgan prinsip laridir. Ushbu masalani ko‘p tomonlari to‘liq aniqlanmagan bo‘lib, chuqur o‘rganishni talab etadi.



2-rasm. Kortikosteroid gormonlarning xujayra ichidagi retseptorlari bilan ta'sirining chizmasi.

Gipotalamus va gipofiz gormonlari preparatlari.

Gipofiz 3 ta: oldingi, orqa va kamroq namoyon bo'lgan o'rta bo'laklardan iborat. Oldingi va o'rta bo'laklari bez hujayralaridan iborat bo'lib, "adenogipofiz" nomi bilan jamlangan. Oldingi bo'laklari adrenokortikotrop, somatotrop, tireotrop, follikul rag'batlantiruvchi, lyuteinizatsiyalovchi va laktotrop gormonlar ajratadi (1- jadval). Ularni hosil bo'lishi va ajralishi maxsus gormonlar ajralishni (rilizing¹) rag'batlantiruvchi va susaytiruvchi omillar bilan boshqariladi (2- jadval). O'rta bo'lagi ba'zi sut emizuvchilarda melanotsidlarni rag'batlantiruvchi gormonlar (α , β , γ)ni ajratadi va u ham gipotalamus nazoratidir.

¹Inglizchada to release- ozod qilish, ajratish.

1-jadval. Gipofizning oldingi va orqa bo'laklari gormonlari, ularning preparatlari va ularni o'rninga qo'llanuvchilar.

Gormon	Gipofiz bo'lagi	Gipofiz gormonlari preparatlari va ular o'rniga qo'llanuvchilar
1	2	3
oldingi	Adrenokortikotrop gormoni (AKTG, kartikotropin) Somatotrop gormoni (o'sish gormoni; somatotropin) Tirsotrop gormon (tirotropin) Laktotrop gormon (prolaktin, laktotropin, mamotropin) <i>Gonatotrop gormonlar</i> Follikulani rag'batlantiruvchi gormon (follitropin) Lyuteinlashtiruvchi gormon (lyutropin)	Kortikotropin Kozintropin Somatotropin Somatren Tirotropin Laktin Menapauza gonadotropini (menatropinlar) Xorionik gonadotropin (prolan)

orqa	Oksitotsin Vazopressin (antidiuritik gormon)	Oksitotsin Vazopressin Desmopressin Lipressin Felipressin Pituitrin Adiurekrin
------	--	--

2-jadval. Gipofiz gormonlarining ajralishini boshqaruvchi gipotalamus gormonlari va ularning preparatlari.

Gipofiz gormonlarini ajralishini rag'batlantiruvchilar (rilizing-gormonlar) ¹	Gipofiz gormonlarini ajralishini susaytiruvchilar (ingibitsiyalovchi gormonlar)	Gormon preparatlari va ularning sintetik analoglari
Kortikotropinni ajralishini rag'batlantiruvchi gormon (kortikoliberin)		
Tireotropinni ajralishini rag'batlantiruvchi gormon (tiroliberin)		Rifatiroin (+)
Ganadotrop: follikula rag'batlantiruvchi va lyuteinlashtiruvchi gormonlarni ajralishini rag'batlantiruvchi gormon (gonadorelin)		Gonadorelin (+/-) ² Leuprolid (+/-) ² Nafarelin (+/-) ²
Somatotropinni ajralishini rag'batlantiruvchi gormon (somatoliberin)	Somatotropinni ajralishini susaytiruvchi gormon (somatostatin)	Somatostatin (-) Oktreotid (-) Sermorelin (+)
Prolaktinni ajralishini rag'batlantiruvchi gormon (prolaktoliberin)	Prolaktinni ajralishini susaytiruvchi gormon (prolaktostatin)	
Melanotsit rag'batlantiruvchi gormonlarni ajralishini rag'batlantiruvchi gormon (melanoliberin)	Melanotsit rag'batlantiruvchi gormonlar ajralishini susaytiruvchi gormon (melanostatin)	

¹. Albatta, gormonlar biosintezi ham o'zgarishi kerak.

². Qon zardobidagi konsentratsiyaning dinamikasiga bog'liq holda rag'batlantiruvchi yoki susaytiruvchi ta'sir etishi mumkin.

Izoh .+ (plyus)-rag'batlantiruvchi ta'sir, - (minus)-susaytiruvchi ta'sir.

Gipotalamo-gipofizar gormonlarni boshqa endokrin bezlar, a'zolar va to'qimalarga asosiy ta'siri 1-chizmada ko'rsatilgan.

1-chizma. Gipotalamo-gipofizar gormonlarning boshqa endokrin bezlar, a'zolar va to'qimalarga asosiy ta'siri.

Gipotalamus	⊕	⊕	⊕		⊕ ⊖	⊕ ⊖	⊕ ⊖
Adeno gipofiz	Adrenokortikotrop gormon	Tireotrop gormon	Lyuteinizatsiyalovchi gormon	Follikulo rag'batlantiruvchi gormon	Somatotrop gormon	Laktotrop gormon	Melanotsit rag'batlantiruvchi gormon
Periferik endokrin bezlar	Buyrak usti bezi po'stloq qavati (kortikosteroidlar)	Qalqonsimon bez (tirosin triyodti ronin)	Jinsiy bezlar (gestagen, estrogen, androgen)	Ayollar jinsiy bezlari (estrogenlar)			

A'zolar va to'qimalar	Modda almashinuvi (uglevod, oqsil, yog', suv-tuz) yallig'lanishga qarshi va immuno-depressiv ta'sir	Modda almashinuvi ni kuchaytirish (o'sish va organizm rivojlanishini boshqarish)	Ikkilamchi jinsiy belgilarni rivojlanishi (ayollar jinsiy a'zolarining siklik o'zgarishi)	Ikkilamchi jinsiy belgilarnin Rivojlanishi (ayollar jinsiy a'zolarining siklik o'zgarishi) Urug'don (spermotogenez)	Somatomed inlar O'sayotgan a'zo va to'qimalar (anobolik ta'sir)	Sut bezlari (laktasiya)	Pigment hujayralar (ko'zning to'qimasi)
-----------------------	---	--	---	---	--	-------------------------	---

+(plyus)-gipofiz gormonlarini ajralishini rag'batlantiruvchi gipotalamus gormonlari (rilizing-gormonlar)

-(minus)-gipofiz gormonlarini ajralishini susaytiruvchi gipotalamus gormonlari

Gipotalamus va adengipofiz gormonlarining sintezi va ajralishi teskari bog'lanish prinsipi asosida boshqariladi, chunki gipotalamus va gipofiz markazlarining faolligi gormonlarning qonda aylanib yuruvchi konsentratsiyasiga bog'liq. Qonda gormonlar miqdorini kamayishi gipotalamo – gipofizar sistemani rag'batlantiradi va aksincha, ortishi ushbu sistemaga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Neyrogipofiz, deb ataluvchi orqa bo'lak nerv oxirlari va hujayralardan iborat gliyani eslatadi. Unda 2 ta gormon: oksitotsin va vazopressin (antidi uritik gormon) mavjud. Bu gormonlar gipotolimusing¹ supraoptik va paraventrikulyar yadrolaridan boshlanuvchi neyrosekretor hujayralarda hosil bo'ladi. Ularning aksonlari gipofiz oyoqchalari orqali uning orqa bo'lagiga o'tadi. Ushbu aksonlarning oxirlari neyrogipofizning kapilyarlari bilan zich birlashgan bo'lib, unga oksitotsin va vazopressinni bevosita ajratadi (neyronlarda ikkala gormon neyrofizin I va II oqsil bilan bog'langan, faolsiz kompleks hoida bo'ladilar). Ikkala gormonning ajralishi nerv impulsi ta'sirida amalga oshadi.

Gipofiz gormonlari tabobat amaliyotining turli jabxalarida qo'llaniladi. Dori vositasi sifatida gipofizning oldingi bo'lagida gormonlar sekretsiasini boshqaruvchi gipotalamusing ba'zi gormonlari ham qo'llanila boshladi.

Gipofizning oldingi bo'lagidagi bazofil hujayralarida hosil bo'luvchi AKTG polipeptitdir (39ta aminokislotadan iborat). Uni sintezi amalga oshirilgan. AKTG 1-20 ning N-oxirigi qismi gormonning butun molekulasini xossalarini namoyon etadi. AKTG buyrak usti bezining po'stloq qavati hujayralarining tashqi membranasi yuzasida joylashgan maxsus retseptorlarga ta'sir etib ular bilan bog'langan adenilatsiklazani rag'batlantiradi va hujayra ichidagi sAMF miqdorini oshiradi. Bu o'z navbatida xolesterinni kortikosteroidlarga aylanishini kuchaytirgani uchun AK II ning fiziologik ta'siri kabi. (glyukokortikoidlar haqida keyinroq bayon etiladi). Kortikosteroidlarni davomsiz qo'llaganda ham buyrak usti bezining po'stloq qavati funksiyasi susayadi. AKTGni qo'llaganda bunday bo'lmisligi uning afzalligidir, ammo AKTG ni davomli kiritilganda buyrak usti bezining "madorini qurishi" (xolsizlanishi) kuzatilishi mumkin. AKTG preparati bo'lmish kortikotropin so'yilgan qora molning gipofizidan ajratib olinadi. Ta'sir birligi (TB) da dozalanadi. Me'da–ichak traktida u parchalanadi. Shu sababli kortikotropin mushak ichiga yoki ko'ktomirga kiritiladi. Ta'siri davomiyligi taxminan 6 soat. AKTG preparati kamdan–kam holda yo tashxis qo'yishi uchun yoki glyukokortikoidlarni davomli qo'llanilgandan keyin qo'llaniladi. Oxirigidan maqsad buyrak usti bezining po'stloq qismi rag'batlantirib glyukokortikoidlar ta'sirida susaygan endogen kortikosteroidlarni ishlab chiqarishni tiklashdir. Ammo AKTG ni kortikotropin preparati sifatida davomli qo'llanilganda tabiiy holatda AKTG biosintez va ajralishini rag'batlantiruvchi gipotamik gormon ajralishini susayishini e'tiborga olish lozim.

Noxush asoratlar bo'lishi mumkin. Jumladan, shish, arterial bosimni oshishi, katobolik ta'sir (oqsillarning parchalanishi ustunlik qiladi), uyqusizlik, regeneratsiya jarayonini susayishi va boshqalar.

¹Oksitotsin va vazopressinni gipotalamusing gormonlari deyish mumkin, chunki ularning biosintezi gipotalamusda kechadi.

Shuni nazarda tutish kerakki, kortikotropin antitelalar hosil bo'lishini chaqirishi mumkin. Shu sababli hozirda uning sintetik analogi, immunogenligi sust bo'lgan t r o k o z a k t r i n (tetrokozaktid, sinakten-depo, kozintropin 24 aminokislotadan iborat)ni qo'llash maqul topilgan.

Quyidagi holatlarda AKTG ni qo'llash mumkin emas: gipertoniya, qandli diabet xastaligining og'ir shakllari, me'da ichakning yara xastaligi, o'tkir endokardit, yuqori darajadagi yurak yetishmovchiligi.

Gipofiz oldingi bo'lagining atsidofil hujayralari o'sish gormonini (somatotropin) ishlab chiqaradilar. U 191 aminokislotadan iborat bo'lgan oqsildir. Inson va jonivorlarning o'sish gormonlari tuzilishi va faolligi bo'yicha bir xil emas, ya'ni o'sish gormoni turkum xosligiga ega.

Somatotrop gormonning ko'pgina ta'siri jigarda hosil bo'luvchi (boshqa to'qimalarda ham mavjud bo'lgan) va *somatomedin* deb ataluvchi oqsil omili orqali yuzaga chiqadi. O'sish gormoni skelet va butun organizm o'sishini rag'batlantiradi. Uning yetishmasligi pakanalik, inson jussasini kichik bo'lishiga olib keladi. Insonning o'sishi va rivojlanishi tugashidan avval uning gipersekretsiyasi tufayli gigantizm, o'sish tugagandan keyin esa- akromegaliya¹ rivojlanadi. Uning ta'sirida peshob tarkibida azotli mahsulotlarni kam ajralishi anabolik ta'sirga (oqsil sintezi uni parchalanishidan ustunroq bo'ladi.) ega ekanligidan dalolat beradi. Ehtimol hujayralarga aminokislotalar transporti kuchaysa va RNK sintezi faollasha kerak. Organizmda fosfor, kalsiy, natriy ham ushlanib qoladi. Insulinga teskari ravishda o'sish gormoni giperglikemiya (diabetogen ta'sir) chaqirishi mumkin. Lipolizni kuchaytiradi. Qonda erkin yog' kislotalari miqdori ortadi. O'sish gormoni tozalangan holda ajratilgan. Gen injeneriyasi usuli bilan ham olingan. Ushbu gormonni qo'llashga asosiy ko'rsatma – bu o'sishni ortda qolishi (pakanalik). Bu gormonni parenteral yo'l bilan kiritiladi (me'da – ichak traktida parchalanganli uchun).

O'sish gormonining analogi s o m a t r y e m (tarkibida qo'shimcha metionin bor) sintezlangan.

Gipotalamusdan gipofizdan o'sish gormoni ajralishini susaytiruvchi gormon - somastostatin ajratilgan va sintezlangan. U tetradekapeptid iborat.

Somastostatin periferik to'qimalarda xam aniqlangan. U o'sish gormonini sekretsiyasini susaytirish bilan bir qatorda gyukagon va ovqat xazm qilish traktining ko'pgina gormonlarini xam ajralishini susaytiradi. Somastatinni sintezi amalga oshirilgan. Akromegaliyani davolashda u samarasiz ekan, chunki ta'siri qisqa ($t_{1/2} = 3-6$ min) va kerakli darajada tanlab ta'sir etish xossasiga ega emas (insulin va va glyukagon ajralishini bir vaqtda susaytiradi). Bundan tashqari enteral qo'llanganda samarasiz.

Somastatinning sintetik analogi – o k t r y e o t i d (sandostatin) ishlab chiqarilayapti. U oktapeptid bo'lib, ta'siri somastatinnikiga nisbatan birmuncha davomli ($t_{1/2} = 100$ min.). Akromegaliya, apudoma (karsinoidli o'simtalar²)da qo'llaniladi. Kuniga 2-3 marta teri ostiga kiritiladi. Ta'siri uzaytirilgan (prolongatsiyalangan) oktreotid - s a n d o s t a t i n lar chiqarilayapti.

Samotostatinning sintetik analogi – l a n r y e o t i d bundan ham davomliroq ta'sir ko'rsatadi. Uni mushak ichiga 10-14 kunda 1 marta kiritiladi.

Akromegaliyada dofaminomimetik bo'lgan, b r o m k r i p t i n ham qo'llaniladi, u o'sish gormonini keragidan ortiqcha ishlab chiqarilishini susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Gipotalamus somatotrop gormon ajralishini rag'batlantiruvchi gormon ishlab chiqaradi, uning tuzilishi aniqlanmagan. Tireotrop gormon (glikopeptid) qalqonsimon bezi gormonini sekretsiyasini rag'batlantiradi. U qalqonsimon bezga yodni shimilishiga, tirozinni yodlanishiga, qalqonsimon bez gormonlarini sinteziga hamda trioglobulinning endotsitozi va proteoliziga ta'sir etadi. Bundan tashqari, tireotrop gormon qalqonsimon bezning vaskulyarizatsiyalanishini oshiradi. Uning hujayralarini gipertrofiya va giperplaziyasiga olib keladi. Ushbu gormon hujayraning plazmatik membranasida joylashgan o'ziga hos retseptorlar bilan bog'lanadi.

¹Qo'l, oyoq, burun, daxanni keskin kattalashib ketishi. Grekcha **akron**-qo'l, oyoq, **megas**- katta

²Ushbu guruh o'simtalarini APUD- sistemaga tegishli deb hisoblanadi. Ular "apudomalar" deb ularning hujayralari "apudotsitlar" nomini olgan. Gormonlar rolini o'ynovchi har xil biologik faol moddalar (aminlar, peptitlar) ni ishlab chiqaradilar. Apudomalar turli a'zolar va to'qimalarda (hazm traktida, MNS va boshqalar) joylashgan. Hazm takti apudomalariga glyukagonoma, gastrinoma, insulinoma, vipoma (vazointestinal peptid VIP ishlab chiqaruvchi o'simta) lar kiradi.

Amaliyotda qo'llash uchun so'yilgan qora mol gipofizining oldingi bo'lagini tozalangan ekstrakti bo'lmish *t i r o t r o p i n* preparati chiqariladi. Uning faolligi ta'sir birligi (TB) da (biologik standartlash qo'llaniladi) belgilanadi. Qalqonsimon bez preparalari bilan birgallikda qalqonsimon bez yetishmovchiligida hamda miksedemani differensial tashxisida qo'llaniladi. So'ngisida tireotropin ta'sirida radioaktiv yodni qalqonsimon bezga shimilish darajasiga ko'ra miksedema qalqonsimon bezning birlamchi shikastlanishi yoki gipofiz yetishmovchiligi tufayli rivojlanganligi aniqlanadi. Preparatni teri ostiga yoki mushak ichiga kiritiladi. Tireotrop gormon ajralishini rag'batlantiruvchi gipotalamik gormon tripeptitdir. U alohida ajratilgan, uning tuzilishi aniqlangan, hamda sintezi amalga oshirilgan. Unga *r i f a t i r o i n* (protirelin) nomi berilgan bo'lib, uni diagnostik maqsadlarda (gipotalamus yoki gipofizni shikastlanishi tufayli rivojlanayotgan qalqonsimon bez xastsliklari aniqlash uchun), shuningdek tireotoksikoz va qalqonsimon bez havfli o'simtlarini radiaktiv yod bilan davolash samaradorligini oshirish uchun (protirelin ta'sirida qalqonsimon bezning yodni shimib olish qobiliyati ortadi) qo'llash tavsiya etilgan. Gipofizni oldingi bo'lagidan bir qator gonadotrop gormonlar ajraladi, ular jinsiy mansublikka ega emaslar.

Follikula rag'batlantiruvchi gormon glikoprotein bo'lib, tuxumdonlarda follikulalarni rivojlanishini va estrogenlar sintezini, urug'donda urug'don naychalari va spermatogenezni rag'batlantiradi. Follekula rag'batlantiruvchi preparat sifatida menopauza gonadotropini (pergonal, menotropinlar) qo'llaniladi. Menopauza (xayz ko'rish to'xtagan) ayollarning peshobidan ajratib olinadi. Menopauza gonadotropinini follikulalar rivojlanishini kuchli susayishi, estrogenlar yetishmovchiligi hamda erkaklarda gipotalamo-gipofizar yetishmovchilik sababidan rivojlangan gipogonadizmni davolashda qo'llaniladi. Mushak ichiga kiritiladi.

Lyuteinizatsiyalovchi gormon glikoprotein bo'lib, tuxumdonlarda ovulyasiya bo'lishiga va follikulalar o'rnida sariq tana hosil bo'lishiga imkoniyat tug'diradi hamda progesteron va estrogenlarni hosil bo'lishi va ajralishini kuchaytiradi. Urug'donda u Leydigning interstitsial hujayralarini (tuxumdon glandulotsidlarini) rivojlanishi va ularda erkaklar jinsiy gormoni (testosteron)ni ajrashini kuchaytiradi. Ikkala gonadotrop gormon sAMF hosil bo'lishini oshirib, jinsiy gormonlar sintezini tezlashtiradi. Dori preparati sifatida yo'ldoshda hosil bo'luvchi xorionik gonadotropin (prolan, xoriogonin) qo'llaniladi. Xomilador ayollar peshobidan ajratib olinadi. U lyutenizatsiyalash ta'siriga ega. Uning faolligini biologik standartizatsiyalash yo'li bilan ta'sir birligida (TB) aniqlanadi. Ayollarga ushbu preparatni hayz ko'rish sikli buzilganda, bepushtlikning ba'zi turlarida, erkaklarda - gipogenitalizm, jinsiy infantilizm, kriptorxizm¹ qo'llaniladi. Preparatni mushak ichiga kiritiladi. Uni qo'llaganda allergik reaksiyalar bo'lishi mumkin.

Gipotalamusdan *gonadotrop gormonlar ajralishini rag'batlantiruvchi* (lyuteinizatsiyalovchi va follikula rag'batlantiruvchi) gormon – *g o n a d o r y e l i n* avval ajratilgan, so'ngra sintezlangan. Keyinchalik gonadorelin kabi ta'sir ko'rsatuvchi boshqa agonistlar sintezlangan (leuprolit, gistrelin, nafarelin va boshqalar).

Shuni yoddan chiqarmaslik lozimki, gonadorelin guruxi preparatlarining ta'sir yo'nalishi dozlash prinsipiga bog'liq. Agar ularni o'xtin-o'xtin kiritilsa, qondagi konsentratsiya egri chizig'i fiziologik sharoitdagi kabi to'liqsimon ("pulsatsiyali") bo'lganda kuchaytiruvchi natija yuzaga keladi. Qonda preparatning turg'un konsentratsiyasi hosil qilinsa, gipofizdan gonadotrop gormonlarni ajralishi susayadi. Dekapeptit bo'lgan gonadorelin gidroklorid gipogonadizmning tashxisi va davolashda qo'llaniladi. Nanopeptit bo'lgan leuprolit atsetat va unga o'xshash preparatlar gonadotrop gormonlar sekretsiasini kamaytirish (bunda qonda doimiy konsentratsiya hosil qilishi kerak) uchun qo'llaniladi, m-n, prostata bezining rakida (havfli o'simtasida).

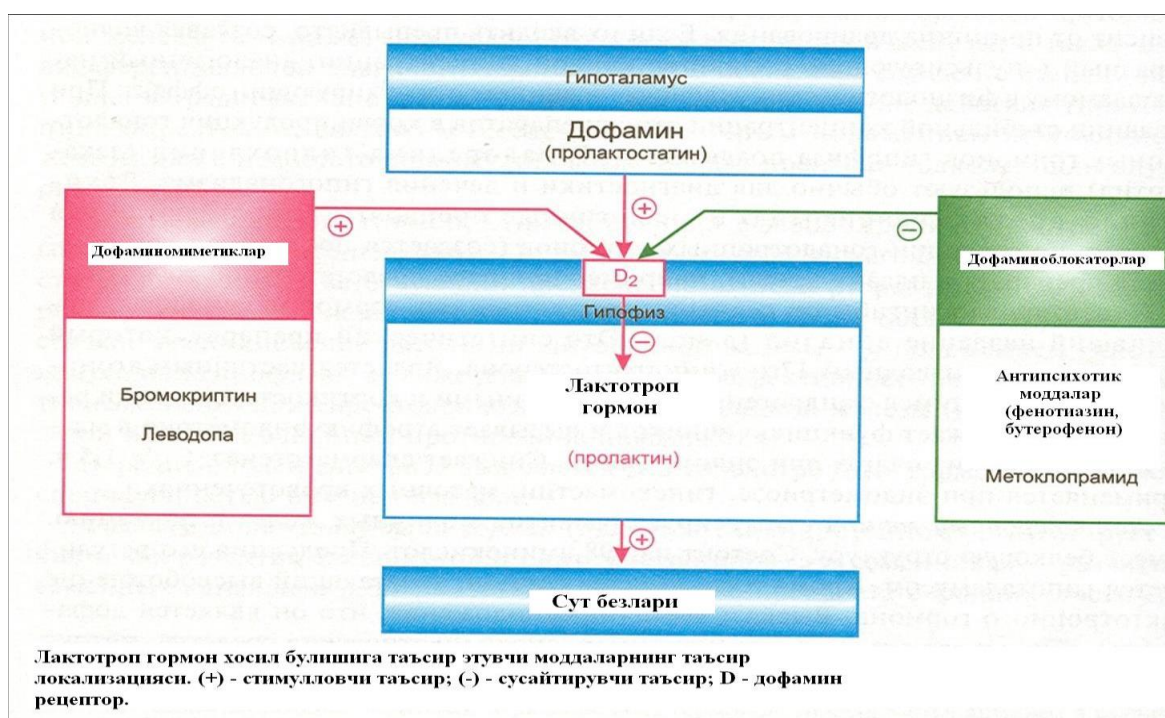
D a n a z o l (danol) nomi bilan atalgan, gipofizning gonadotrop gormonlari sekretsiasini ingibitori (keskin susaytiruvchisi) sintezlangan. U sintetik preparat bo'lib, 17 α - etinil testosteron hosilalariga mansub. Androgenlar, gestogenlar va kortikosteroid retseptorlar bilan qisman bog'lanuvchi agonistdir. Tuxumdonlar funksiyasini susaytiradi va bachadon endometriyasini xamda endometrioza ektopik o'choqlarning atrofiyasiga olib keladi. Spermatogenezni susaytiradi. t $\frac{1}{2}$ -taxminan 1,5 soat. Endometrioza, ginekomastiya va bachadonda qon ketganda qo'llaniladi.

¹Grekcha cryptos- yashirin degani, orchis- tuxum bo'lib, urug'donni (moyakni) qorin bo'shlig'ida ushlanib qolishi bilan kechadigan holat.

Laktotrop gormon sut bezlarini rivojlanishi va laktatsiyani kuchaytiradi. Oqsil tuzilishiga ega. 198 ta aminokislotadan iborat. Uning ishlab chiqarilishi gipotalamus orqali boshqariladi. Bundan tashqari laktotrop gormonni ajralishini susaytiruvchi gormon mavjud. U dofamin deb taxmin qilinadi, chunki dofamin retseptorlarining antagonistlari (m-n, antipsixotik vositalar, metoklopramid) laktotrop gormon sekretsiasini kuchaytiradi. Aksincha, agonistlari (bromkreptin, levodopa) uni susaytiradi (3-rasm). Laktotrop gormonning preparati laktin so'yilgan qora molning gipofizidan olinadi. Tug'ruqdan keyingi davrda laktatsiya jarayonini kuchaytirish uchun qo'llaniladi.

Melanotsit rag'batlantiruvchi gormonlar insonda asosan adenogipofizda ishlab chiqariladi. Ko'rish kuchini oshiradi, qorachig'ni moslashishini yaxshilaydi. Bunday natija ularni to'r parda xujayralariga kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatishi bilan bog'liq. Melanotsit rag'batlantiruvchi gormon preparati bo'lmish *intyermin* so'yilgan qora mol gipofizidan olinadi. Oftalmologiyada ko'zning to'r pardasi degeneratsiyasi, gemerolopiyani¹ va boshqa patologik xolatlarda qo'llaniladi. Ko'pincha kon'yuktiva bo'shlig'iga tomiziladi (ba'zan kon'yuktiva ostiga igna orqali yoki elektroforez uslubida kiritiladi). Ammo melanotsit rag'batlantiruvchi gormonning insondagi funksiyasi yetarlicha aniqlanmagan.

Adenogipofizdan bir qator boshqa gormonlar ham ajratilgan. *Lipotrop gormonlar* katta qiziqishga ega bo'ldilar (ular yog'larni depodan ajralishini ta'minlaydi, boshqa ta'silarga ham egadirlar). Ular ichida alohida e'tibor β -lipotropinga berildi, u og'riqsizlantirish faolligiga ega prekuzor peptidlar – endofin va enkefalinlar sifatida baxolangan.



3-rasm. Laktotrop gormonni ishlab chiqarilishiga ta'sir ko'rsatuvchi vositalarning ta'sir etish joylari:

+ (plus)- kuchaytiruvchi ta'sir,

- (minus)- susaytiruvchi ta'sir, D-dofamin retseptorlari.

Gipofizning orqa bo'lagi gormonlari bo'lmish oksitotsin va vazopressin (antidiuretik gormon) polipeptidlar hisoblanadi. Sintetik yul bilan ham olingan. Miometriyga rag'batlantiruvchi ta'sir etish oksitotsinning asosiy ta'siridir. Oksitotsin ta'siriga xomiladorlikning oxirgi davridagi miometriy ayniqsa sezgir bulib, u tug'ishdan keyingi bir necha kun ichida ham shundayligicha saqlanadi. Organizmda oksitotsin aminopeptitazalarga mansub bo'lgan oksitotsinaza ta'sirida faolsizlantiriladi. Oksitotsin dori preparati sifatida tug'ish jarayonini rag'batlantirish va tug'ishdan keyingi davrda bachadondan qon ketishini to'xtatish uchun, xamda laktatsiyani kuchaytirish uchun qo'llaniladi.

Oksitotsin toza holda chiqailadi (TB-ta'sir dozalanadi, mushak va qon tomirga kiritiladi). Bundan tashqari pituitrin (gipofiz bezining orqa bo'lagi suvli ekstrakti) preparat tarkibida ham bor.

¹Grekcha hemera-kun, alaos-ko'r, qorong'i, ops-nigoh, ko'z, shapko'rlik, qorong'ida ko'rishni buzulishi.

D y e z a m i n o o k s i t o s i n (sandopart, demoksitotsin) oksitotsinni sintetik hosilasidir. Oksitotsindan farq qilib, fermentlar ta'siriga chidamli va ta'siri davomlidir. Transbukal (lunjda tutish) yo'l bilan qo'llaniladi.

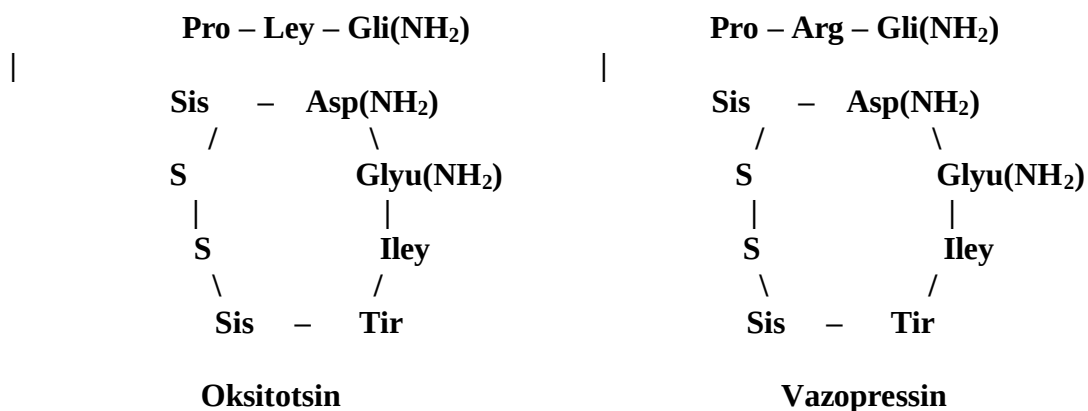
Vazopressin (antidiuretik gormon) o'ziga xos V-retseptorlar bilan bog'lanadi. U asosan ikkita podtipga bo'linadi: V_1 va V_2 (3-jadval). V_2 -retseptorlar adenilatsiklaza, V_1 -retseptorlar – fosfatidilinozitol sikli (inozitoltrifosfat va diatsilglitserol ikkilamchi vositachilardir) bilan aloqadorlar. Vazopressin ikkita asosiy xossaga egadir: 1) nefronning distal qismida suvni qayti so'rilishini (reabsorbsiyasini) boshqaradi; 2) silliq mushaklarga rag'batlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

3-jadval. Vazopressin ta'sirini yo'nalishi.

Vazopressin Retseptorlarning podtiplari	Ta'sir doirasi	Ta'sir mexanizmi	Efekt
V_2	Buyraklar (nefronni distal qismi)	Suvni reabsorbsiyasini kuchayishi	Antidiuretik ta'sir
V_2	Qon ivish sistemasi	Qonda VIII omilini miqdorini ortishi	Gemostatik ta'sir
V_1	Trombotsitlar	Trombotsitlar agregatsiyasi va degranulyasiyasini kuchayishi	Tromb xosil bo'lishini kuchayishi
V_{1a}	Arteriya tomirlari	Tomirlar silliq mushaklari tonusini ortishi	Vazopressor ta'sir
V_{1b}	Gipofizning oldingi bo'lagi	Kortikotropin ajralishini kuchayishi	Gidrokortizon ajralishini ortishi

Vazopressinning asosiy ta'siri – bu suv almashinuviga ta'siridir. Distal naychalar va yig'uvchi kanalchalar o'tkazuvchanligini oshirib (V_2 - retseptorlar bilan o'zaro ta'siri tufayli) vazopressin suvni reabsorbsiyasiga imkoniyat yaratadi va shuning natijasida peshob xajmini kamaytiradi (yoki meyyorlashtiradi).

Gipofiz orqa bo'lagi gormonlarining kimyoviy tuzilishi.



Silliq mushaklarga jumladan, tomirlarga ta'siri V_{1a} - retseptorlari orqali amalga oshadi. Bu vazopressinning juda kata dozalarida (antidiuretik ta'sirni yuzaga chiqaruvchi dozalardan yuz marta

kattaroq) gina namoyon bo'ladi. Qon bosimini ko'tarilishi arteriola va kapillyarlar mushaklaridagi retseptorlarga bevosita ta'siri bilan bog'liq.

Katta dozalarda vazopressin ichakning silliq mushaklariga rag'batlantiruvchi ta'sir etadi va miometriyning qisqarish faolligini oshiradi. Xomilasiz va xomiladorlikning erta muddatlarida bachadon oksitotsinga nisbatan vazopressinga ko'proq sezgirdir. Xomiladorlik muddatini ortishi bilan buning aksi kuzatiladi, ya'ni oksitotsin samaradorligi ortadi, vazopressinniki pasayadi. Shu narsa ko'rsatilganki, MNSda vazopressin neyromediator va neyromodulyator vazifasini o'taydi. Gipofizning oldingi bo'lagidan kortikotropin ajralishiga (V_{1b} – retseptorlarini rag'batlantirish xisobiga) imkoniyat yaratadi. Bundan tashqari vazopressin trombotsitlar agregatsiyasini (V_1 –retseptorlarga ta'siri) kuchaytiradi va qon ivishida qatnashuvchi XIII omil miqdorini oshiradi.

Dori preparati bo'lmish *v a z o p r y e s s i n* qisqa ta'sir etadi (30 min- 2 soat), chunki organizmda aminopeptidazalar ta'sirida parchalanadi. O'zgarish maxsulotlari buyrak orqali ajraladi. Vazopressinning antidiuretik faolligi kuchliroq va tomirlarni toraytirish (vazokonstriksiya) xossasi juda sust bo'lgan xosilalari yaratilgan (desmopressin). Asosan vazopressor ta'sir ko'rsatuvchi preparat xam olingan (felipressin va boshqalar).

Qo'llashga asosiy ko'rsatma – qandsiz diabet. Bu maqsadda *v a z o p r y e s s i n* (teri ostiga, mushak ichiga kiritiladi, TB- ta'sir birligida dozalanadi) *p i t u i t r i n* va *a d i u r y e k r i n* (quruq pituitrin burun ichiga kiritiladi), shu bilan birga *d y e s m o p r y e s s i n* kabi yangi preparatlar qullaniladi.

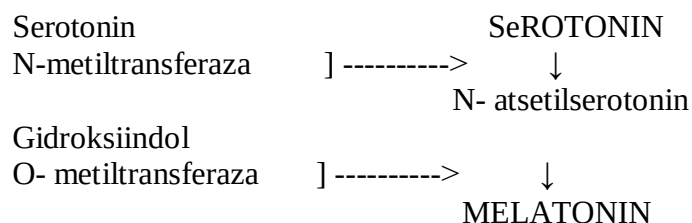
Preparatlar

Nomi	Chiqarish shakllari
Somatotropin- <i>Somatotropinum</i>	Tarkibida 2 va 4 TB preparat bo'lgan flakonlar
Oktreotid- <i>Octreotide</i>	Tarkibida 0,00005; 0,0001 va 0,0005 g preparat bo'lgan ampulalar; 0,001 g preparat bo'lgan flakonlar
Kortikotropin- <i>Corticotropinum</i>	10,20,30, va 40 TB tutgan flakonlar (kiritilishdan oldin eritiladi)
Menopauza gonadotropini- <i>Gonadotropinum menopaustieum</i>	75 TB preparat tutgan flakonlar (kiritishdan avval eritiladi)
Xorionik gonadotropin- <i>Gonadotropinum chorionicum</i>	500; 1000; 1500 i 2000 TB preparat tutgan flakonlar (kiritishdan avval eritiladi)
Laktin - <i>Lactinum</i>	100-200 TB preparat tutgan flakonlar (kiritishdan avval eritiladi)
Oksitotsin- <i>Oxytocinum</i>	1 ml (5TB) preparat tutgan ampula
Pituitrin- <i>Pituitrinum</i>	1 ml (5TB) preparat tutgan ampula
Adiurekrin- <i>Adiurecrinum</i>	1,5 ml preparat bo'lgan tomchilash tyubiklari. 5ml (20 TB/ml) preparat tutgan flakon.

Epifiz gormonlari preparatlari.

Epifiz (g'urrasimon yoki pineal bez) har-xil biologik faol birikmalar shu jumladan, ko'pincha peptidlar tutadi. Epifizning asosiy gormoni bo'lib *melatonin*¹ hisoblanadi. U epifizning hujayralari (pinealotsitlar)da serotoninidan hosil bo'ladi., shu sababli uni (triptofan) aminokislotalar hosilasiga mansub deb hisblanadi.

¹ Melatonin bu N-5- metoksitriptamindir



Melatoninnig asosiy funksiyasi, chamasi tashqi muhitni yoritilganligi haqidagi ma'lumotlarni bir kunlik biologik (sirkat) ritmlarni keyingi navbatda boshqarish uchun qayta ishlashdan iboratdir. Epifizga tashqi yorug'lik informatsiyasi quyidagi yo'l bilan tushadi: ko'zning to'r pardasi → gipotalamusning supraxiazmatik yadrolari → bo'yindagi yuqorigi simpatik gangli → simpatik nervlar → epifiz. Insonlarda melotoninni eng ko'p miqdori tunda ishlab chiqaradi. Demak, ko'z to'r pardasini yorug'lik bilan rag'batlantirish susayganda melotoninni sintezi ortadi. Fiziologik va ta'sirotlarga javob beruvchi kunlik boshqaruvi melotoninni reproduktiv sistema faolligiga mavsumiy ta'sir bilan to'ldiriladi. Melatonin o'rtacha uxlatuvchi, tana xaroratini tushirish, lyuteinlashtiruvchi gormon ajralishini susaytirish ta'siriga ega. Vaqt poyaslarini keskin o'zgarishlarida (masalan, katta masofalarni tayyorlarda bosib o'tilganda), kunlik ritmlarga (ayniqsa uyqu) meyorlashtiruvchi ta'sir melatoninda kuchli ifodalangan. Bundan tashqari unda antioksidantlik va immun tizimiga rag'batlantiruvchi faolliklar aniqlangan.

Melotoninni ta'sirlari uni faqat o'ziga hos bo'lgan melatonin retseptorlari (Me1 IA, IB, IC) bilan o'zaro ta'siroti tufayli yuzaga keladi. Ular ko'p miqdorda supraxiazmatik yadrolar, ko'zning to'r pardasida aniqlangan. Shu bilan bir qatorda ular talamusning paraventrikulyar yadrolari, oldingi gipotalamus, bosh miyaning ko'pgina qisimlarida, xamda ba'zi periferik to'qimalarda (masalan teri bezlarida), limfotsitlarda joylashganlar.

Melatoninning preparati (m y e l a k s y e n) uzoq masofalarni tayyora vositasida bosib o'tishda bioritmni boshqarish uchun qo'llaniladi. Bu uyqu – tetiklik sikllarini meyyorlashuvida namoyon bo'ladi. Asosiy natija epifiz gormonal faolligining soatpoyaslarini tez almashinuviga adaptatsiyasi (moslashuvi) bilan bog'liq. Preparatni kechqurun (ichish yoki til ostiga) qo'yish tavsiya etiladi. U ovqat xazm qilish traktidan yaxshi va tez so'riladi. Gematoensefalik to'siqdan oson o'tadi. Tez parchalanadi (metabolizmi tez kechadi). Noxush asoratlari: uyg'ongandan keyin uyqusirash (mudroq bosish), kuchsizroq darajada, katta bo'lmagan shishlar.

QALKONSIMON BEZ GORMONLARI PREPARATLARI VA ANTITIREOID VOSITALAR. KALSITONIN.

Qalqonsimon bez gormonlari preparatlari

Qalqonsimon bez L-tiroksin (L-tetrayodtironin) va L-triyodtironin (4-jadval va kimyoviy tuzilishlariga qarang) ishlab chiqariladi. Ularni sintezida taom tarkibidagi yod ishtirok etadi. Qonda aylanib yurgan yodidlarni qalkonsimon bez yutadi va yodgacha oksidlaydi, u esa o'z navbatida tirozin aminokislota bilan bog'lanadi. Bunda qalqonsimon bez gormonlarining o'tmishdoshi bo'lgan monoyod tirozin va diyod tirozin xosil bo'ladi. Ulardan sintezlangan tiroksin va triyodtironin qalkonsimon bez follikulalarida tireoglobulin tarkibida depolanadilar. Bezdan gormonlar tireoglobulindan ularni ajratib oluvchi fermentlar vositasida qonga o'tadi. Yodidlarni bezga yutilishi, gormonlar sintezi va ularni qonga o'tishi gipofizning oldingi bo'lagidan ajraluvchi tireotrop gormon vositasida boshqariladi. Qondagi L-tiroksinning deyarli xammasi, L-triyodtironini esa kamroq miqdori globulin bilan bog'langan bo'ladi. Tiroksinni progormon deb hisoblash mumkin, chunki u hujayralarda triyodtironing aylanadi. U esa hujayra yadrolaridagi o'ziga hos retseptorlar bilan o'zaro ta'sirlanadi. Retseptorlar tiroksinga nisbatan triyodtironing ancha yuqori affinitetga egadirlar.

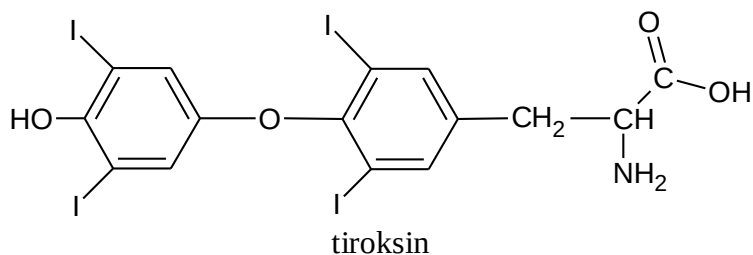
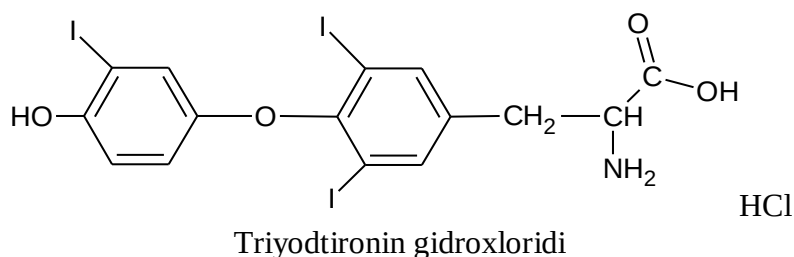
Qalqonsimon bez gormonlariga xos ta'sir bu modda almashinuvini rag'batlantirishdir. Asosiy moda almashinuvi ortadi, shunga mos ravishda ko'pchilik to'qimalarda kislorodni istemol qilish kuchayadi, tana xarorati ko'tariladi. Osillar, uglevodlar, yog'larni parchalanish tezligi ortadi, qonda xolesterin miqdori kamayadi. Tana vazni kamayishi mumkin. Qalqonsimon bez gormonlari adrenalini ta'sirini kuchaytiradilar. Ana shunday ta'sirlardan biri bu taxikardiyaning namoyon bo'lishidir.

4-jadval. Qalqonsimon, qalqonsimon bez oldi va me'da osti bezi gormonlari, ularning preparatlari, sintetik o'rin bosuvchilari va gormonlar hosil bo'lishini kamaytiruvchi vositalar.

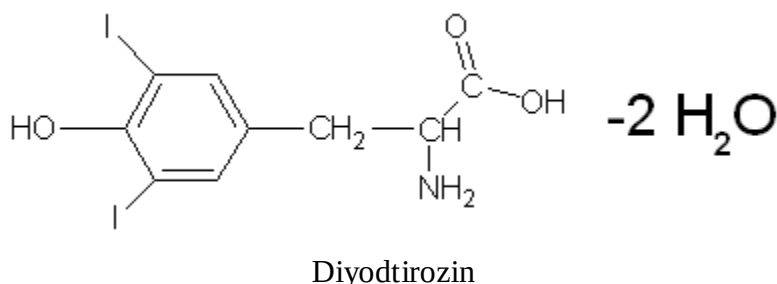
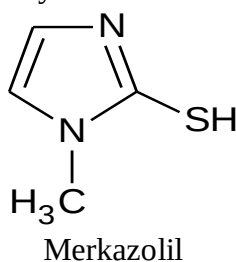
Endokrin bezlar	Gormonlar	Gormon preparatlari	Gormonning sintetik o'rin bosuvchilari	Gormonlar hosil bo'lishini kamaytiruvchi vositalar
Qalqonsimon	Tiroksin Triyodtironin	Tiroksin Triyodtironin gidroxlorid Tireoidin (gormonlar aralashmasini tutadi)		Metiltiouratsil Merkazalil Propiltiouratsil Diyodtirozin, Kaliy yodid, Yod
	Kalsitonin (trikalsitonin)	Kalsitonin Kalsitrin		
Qalqonsimon oldi bezi	Parat gormon	Parotireoidin		
Me'da osti	Insulin	Odam va jonivorlar insulini preparatlari	Glibenklamid Butamid Xlorpropamid Medformin	
	Glyukogon	Glyukogon		

Qalqonsimon bez gormonlari preparatlarining va ba'zi antitireoid vositalarning kimyoviy tuzilishi.

Qalqonsimon bez gormonlari preparatlari



Antitiryeoid vositalar



Tireoid gormonlar organizmning o'sishi va rivojlanishini boshqarishda ishtirok etadilar. Ular miya, suyak to'qimasi va boshqa a'zo sistemalarini shakllanishiga ta'sir ko'rsatadilar. Ularni bolalik davrida yetishmovchiligida kretinizm rivojlanadi. Kattalarda qalqonsimon bez yetishmovchiligi modda almashinuvini susayishi, jismoniy va aqliy mehnat qilish qobiliyatini kamayishi, befarqlik, to'qimalarni shishishi (mukoid infiltratsiya), yurak faoliyatini buzilishi bilan nomoyon bo'ladi. Bu patologiya «meksedema»¹ nomini olgan.

Tabobat amaliyotida qalqonsimon bez gormonlarining quyidagi preparatlari qo'llaniladi: tiroksin, triyodtironin gidrokslorid, tireoidin.

L-tiroksinning natriyli tuzini odatda ichishga, kamroq tomirga kiritish uchun tavsiya etiladi. Tiroksinning ta'siri asta sekin rivojlanadi va 8-10 kundan keyin eng yuqori darajaga ko'tariladi. Ta'sir davomligi bir necha haftani tashkil etadi. Jumladan, asosiy modda almashinuvining ortishi tiroksinni bir marta kiritilgandan keyin 2-4 hafta davom etadi.

Triyodtironin gidrokslorid (liotironin) tiroksin kabi qalqonsimon bez gormonining sintetik analogi hisoblanadi. Uning ta'siri tiroksinnikiga nisbatan tezroq boshlanadi. (24-48 soat oralig'ida) va bir necha kun davom etadi. Moda almashinuviga tiroksinga nisbatan 3-5 marta kuchliroq ta'sir ko'rsatadi, triyodtironin gidrokslorid ichish uchun beriladi.

Tireoidin so'yilgan qora molning quritilgan qalqonsimon bezidan iborat preparat. Tireoid gormonlar aralashmasidir. Preparatning faolligi turg'un emas, chunki uni standartlash takomil emas (tarkibidagi yodning miqdorini kimyoviy yo'l bilan aniqlashga asoslangan).

Tireoid gormon preparatlarini qo'llashga asosiy ko'rsatmalar bu gipotireoidizm. Bunday xolatlarda ko'roq tiroksin va tireoidin qo'llaniladi. Ta'siri tez nomoyon bo'ladigan preparat sifatida triyodtironin faqat o'tkir kechuvchi patologik xolatlarda, masalan miksedema komasidagi bemorlarda qullaniladi. Tireoid gormonlari preparatlarining dozasi oshirib yuborilganda qo'zg'oluvchanlikni oshishi, terlash, taxikardiya, tremor (mushaklarning titrashi), tana vaznini kamayishi va boshqa belgilar kuzatiladi.

Ovqat maxsulotlari tarkibida yodning yetishmasligi tufayli rivojlanuvchi gipotireoidizm (oddiy yoki endemik bo'qoq) davolash asosan ovqatga yoki istemol qilinuvchi tuzga yodidlarni qo'shishdan iborat bo'ladi.

ANTITIREOID VOSITALAR

Qalqonsimon bez giperfunksiyasida (gipertireoidizm, basedov xastaligi) ta'sir yo'nalishi quyidagicha bo'lgan preparatlar qo'llaniladi.

a) gipofizning oldingi bo'lagida tireotrop gormonni xosil bo'lishini susaytiruvchilar;

Yod Diyodtirozin

¹ Grekcha myxa - shilliq, oideva – shish

b) qalqonsimon bezda tireoid gormonlar sintezini susaytiruvchilar

Merkazolil Propiltiouratsil

v) qalqonsimon bezga yodni shimilishini buzuvchilar

Kaliy perxlorat

g) qalqonsimon bez xujayra follikulalarini yemiruvchilar

Radioaktiv yod

Yod molekulyar yoki yodidlar ko‘rinishida qo‘llaniladi. Me‘da –ichak traktidan u yaxshi so‘riladi. Tiroliberin va keyinchalik gipofizning tireotrop gormonini ishlab chiqarishini susaytiradi. Shunga mos ravishda tireoid gormonlarini ishlab chiqarilishi kamayadi. Qalqonsimon bez hajmini kamaytiradi. 2-3 hafta mobaynida samarador.

D i y i o d t i r o z i n (ditirin) ni kiritganda xuddi shunday ta'sir mexanizmi asosida tireotrop gormon ajralishi susayadi.

M y e r k o z o l i l (metimazol, metotirin) qalqonsimon bezda bevosita tiroksin va triyodtironinni sintezini buzadi. Merkozalil ichiladi.

Unga xos eng kuchli nojo‘ya ta'sir bu - leykopeniya va agranulotsitoz. Shu sababli merkozalilni qon tarkibini nazorati ostida qo‘llash kerak. Ba'zan dispepsik holatlar kuzatiladi. “Bo‘qoq” yuzaga kelishi mumkin. U gipofizning oldingi bo‘lagidan tireotrop gormonini ishlab chiqarilishini ortishi bilan bog‘liq (qondagi tireoid gormonlar miqdorini kamayishiga bo‘lgan reaksiya). “Bo‘qoq” yuzaga kelishini oldini olish uchun yod va diyodtirozindan foydalanish mumkin.

Antitireoid vositalar sifatida, merkazolindan tashqari tiomochevinaning qator boshqa unumlarini qo‘llash mumkin: karbimazol, propiltiourotsil. Ta'siriga ko‘ra ular merkazolilga o‘xshashdir. Karbimazol organizmda merkazolilga aylanadi.

Kaliy perxlorad (xlorigen; KSIO_4), qalqonsimon bezning yodni shimib olishini kamaytiradi. Kamdan-kam hollarda qo‘llaniladi, asosan yengil va o‘rtacha darajadagi tireotoksikozni davolashda ishlatiladi. U leykopeniya va agranulotsitoz rivojlanishining sababchisi bo‘lishi mumkin.

Giperteriozning ba'zi shakllarida radiaktiv yod ^{131}I (yarim parchalanish davri 8 kun) yoki ^{132}I (yarim parchalanish davri 2-3 soat) qo‘llaniladi. Qalqonsimon bez hujayralarning destruksiya asosan β nurlar (90% nur ajratadi) va oz darajada γ -nurlar ta'sirida rivojlanadi. Natija asta-sekin yuzaga chiqadi (1-3 oy va undan ko‘proq vaqtda). Bir qator bemorlarda preparatning dozasi chiqib ketganidan miksedema belgilari paydo bo‘ladi. Preparatning natriyli tuz sifatida ichishga tavsiya etiladi. Dozasi millikyuri (mKi) da belgilanadi.

Antitiroid preparatlar tireotoksikozni (bazedov xastaligi) davolashda hamda qalqonsimon bezni jarroxlik yo‘li bilan olib tashlashga bemorlarni tayyorlash uchun (bemorlar holatini yaxshilash maqsadida) qo‘llaniladi.

KALSITONIN (TIROKALSITONIN)

Kalsitonin asosan qalqonsimon bezning maxsus hujayralarida ishlab chiqariladi. U 32 ta aminokislotalardan iborat bo‘lgan polipeptid. Kalsitonin sekretiysi qondagi kalsiy ionlari miqdoriga bog‘liq. Kalsitonin kalsiy almashinuvini boshqarishda qatnashadi (4-rasm). Uning asosiy ta'siri – suyaklarda dekalsifikatsiya jarayonini susaytirishdir. Ichakdan kalsiy ionlarini so‘rilishiga va ularni buyrak orqali ajralishiga kalsitonin ta'sir ko‘rsatmaydi. Sintetik, odam kalsitonini olingan (sibakalsin).

Lasosning kalsitonini sintezlangan bo‘lib, m i a k a l s i k nomi bilan chiqarilmoqda. Faolligi bo‘yicha insonning kalsitoninidan 30-40 marta ustun keladi va davomliroq ta'sir etadi.

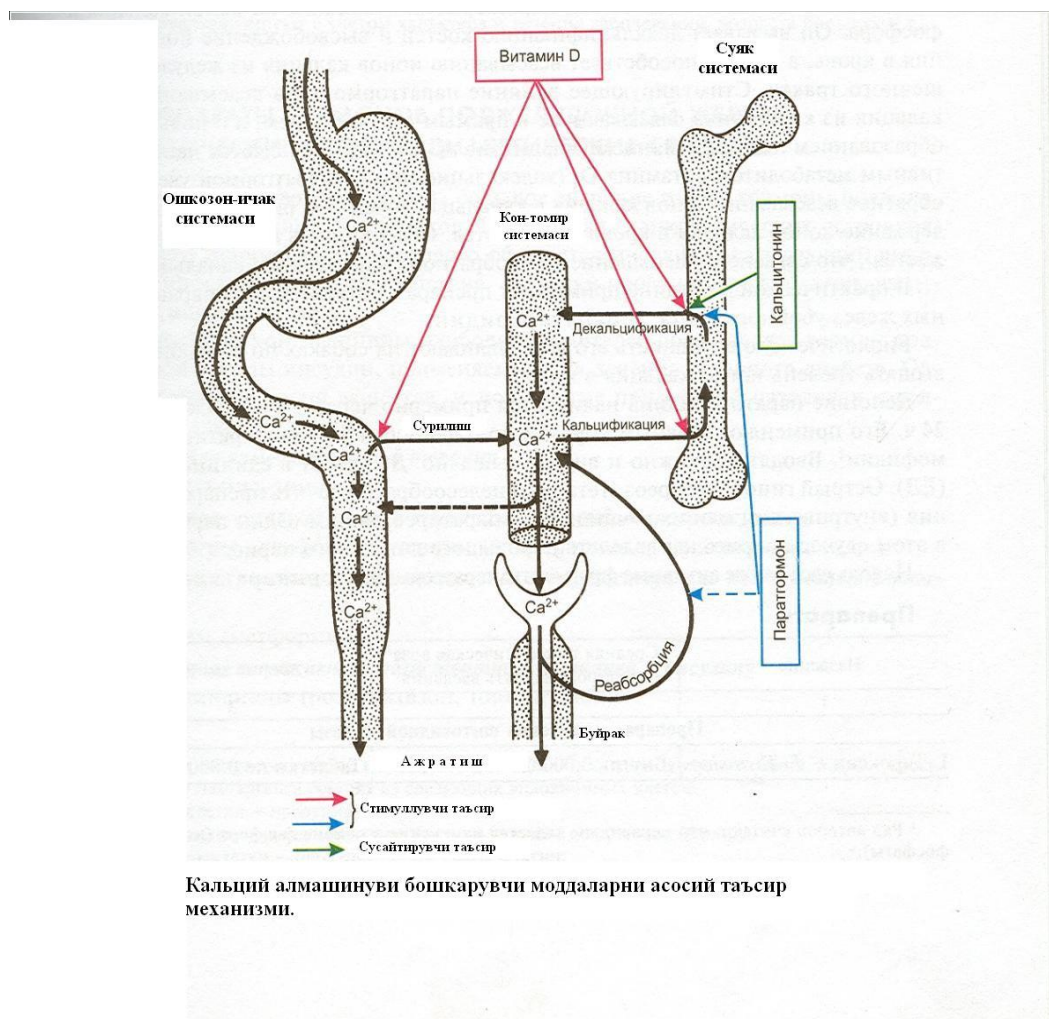
Kalsitonin cho‘chqalarning qalqonsimon bezidan olinadigan k a l s i t r i n preparati tarkibida ham bor. Kalsitoninni ostioporozlarda (m-n: davomli immobilizatsiya tufayli, qariyalardagi, glyukokortiko-idlarni davomli qo‘llaganda) hamda nefrokalsinozda qo‘llaniladi.

Qalqonsimon oldi bez preparatlari.

Qalqonsimon bez yonidagi bezlar paratgormonni ajratadilar. U 84 ta aminokislota qoldig‘idan iborat polipeptid bo‘lib, uni ishlab chiqarilishi qondagi kalsiy ionlarining miqdori bilan belgilanadi.

Paratgormon ta'sirining asosiy ko‘rinishi - kalsiy va fosfor almashinuviga ta'sir etish bo‘lib, suyaklarda dekalsifikatsiya jarayonini kuchaytirib ajralgan kalsiy ionlarini qonga o‘tkazadi hamda

me'da-ichak traktidan kalsiy ionlarini so'rilishini osonlashtiradi. Ichakdan kalsiy ionlarini so'rilishini kuchayishi paratgormoning bevosita emas, balki bilvosita ta'siri bo'lib, uning ta'sirida kalsitriol hosil bo'lishining ortishi bilan bog'liq deb hisoblanadi. Ma'lumki kalsitriol vitamin D₃ (xolekalseferol) ni eng faol metabolitidir. Paratgormon buyrak naychalarida kalsiy ionlarini qayta so'rilishini kuchaytiradi (4-rasmga qarang). Natijada qonda kalsiy ionlarining miqdori ortadi.



4. rasm .Kalsiy almashinuvini boshqaruvchi moddalar ta'sirining yo'nalishi.

→ rag'batlantiruvchi ta'sir (kuchaytiruvchi); → susaytiruvchi ta'sir

Qonda fosfor miqdori ozayadi¹, chunki uni buyrak naychalarida qayta so'rilishi kamayadi.

Tabobat amaliyotida so'yilgan qora mollarning qalqonsimon bez yonidagi bezlaridan olinadigan paratireodin preparati qo'llaniladi. Ushbu preparatning biologik faolligini itlarda qonda kalsiy ionlari miqdorini oshirish xossasi asosida aniqlanadi.

Paratireoidinning ta'siri taxminan 4 soatdan keyin boshlanib, 24 soatgacha davom etadi. U asosan surunkali gipoparatireozda, spazmafiliyada² qo'llaniladi. Teri osti va mushak ichiga kiritiladi. Ta'sir birligida (TB) dozalanadi. O'tkir gipoparatireoz (tetoniya) ni kalsiy preparatlari (tomir ichiga) ni paratireodin bilan birgallikda qo'llash bilan davolash maqsadga muvofiqdir. Ta'siri ancha kech boshlanishini e'tiborga olganda ushbu xastalikni faqat paratireodin bilan davolash kerakli natija bermaydi.

¹ Bir qancha olimlar fosfor (fosforlar nazarda tutilmoqda) almashinuvidagi o'zgarishlar birlamchi bo'ladi deb hisoblaydilar

² Bolalarda uchraydigan xastalik bo'lib, gipokalsemiya va tirishish bilan kechadi.

Preparatlar

Nomi	Chiqarish shakllari
Qalqonsimon bez gormonlarining preparatlari	
L- Tiroksin- <i>L-Thyroxin</i>	Tabletkalar 0, 00005 va 0,0001g
Triyodtironin gidrokslorid- <i>Triiodthyronini hydrochloridum</i>	0,00002 va 0,00005 g li tabletkalar
Treoidin- <i>Thyreoidinum</i>	0,5 g dan tabletkalar va kukunlar 0,1 va 0,2 yuzasi qoplangan tabletkalar
Kalsitrin- <i>Calcitrinum</i>	10 – 15 TB steril, liofillangan kukun tutgan flakonlar (in'eksiya uchun mo'ljallangan suvda eritiladi).
Antireoid vositalar	
Merkazolil - <i>Mercazolilum</i>	0,005 g dan tabletkalar
Qalqonsimon bez yonidagi bezlar preparati	
Paratireoidin – <i>Parathyreoidinum</i>	1 ml (20 TB) dan ampulalarda

Me'da osti bezi gormonlarining preparatlari va diabetga qarshi sintetik vositalar

Uglevodlar almashinuvini boshqarishda me'da osti bezi gormonlari katta ahamiyatga ega. Langergans orolchalarining (pankreasning orolchalari) V-xujayralari proinsulinni sintezlaydilar, undan kuchli darajada gipoglikemik¹ ta'sirga ega insulin xosil bo'ladi. A-xujayralar giperglikemiya² chaqiruvchi glyukagon ishlab chiqaradilar.

Amaliy tabobat uchun qandli diabetni davolashda qo'llaniladigan me'da osti bezi gormoni insulin eng ko'p qiziqish uyg'otadi. Ammo hozirda ushbu xastalikni davolashda qo'llaniladigan moddalar quyidagi guruxlarga bo'linadi.

1.O'rin almashish (terapiyasi) vositalari

Insulin preparatlari

2.Endogen insulin ajralishini rag'batlantiruvchi vositalar

Sulfonilmochevina xosilalari (xlorpropamid, glibenklamid va boshqalar)

3.Glyukoneogenezni susaytiruvchi va glyukozani to'qimalarga kirishiga imkoniyat yaratuvchi vositalar

Biguanidlar (metformin)

4.To'qimalarni insulinga sezgirligini oshiruvchi vositalar

Tiazolidindionlar (rozigitazon, pioglitazon)

5. Ingichka ichakda glyukozidora so'rilishini susaytiruvchi vositalar (α -glyukolidaza ingibitorlari)

Akarboza

Insulin diabetga qarshi eng samarador va universal vosita xisoblanadi. U disulfid ko'priklar bilan bog'langan (tuzilishiga qarab) 2 ta polipeptid zanjirlaridan (biri 21 ta aminokislotadan, boshqasi 30 ta aminokislotadan iborat) tashkil topgan polipeptiddir.

¹ Qonda shakar miqdorini kamayib ketishi. Grekcha so'zdan olingan hypo- kamayish, glekys-shirin, haima- qon

² Langergans orolchalari quyidagi endokrin hujayralaridan iborat.

A(α_2)- hujayralar- glyukagon ishlab chiqaradilar

V (β)- hujayralar- insulin ishlab chiqaradilar (hamda amilin polipeptidini)

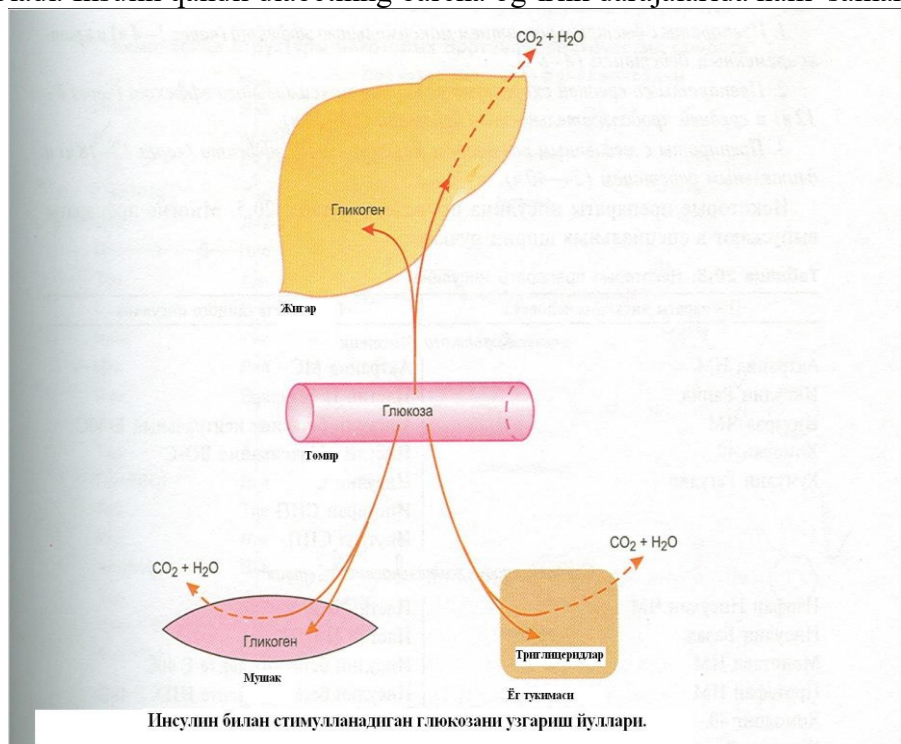
D (δ, α_1) – hujayralar –somatostatin ishlab chiqaradilar.

F (PP) – hujayralar- pankreatik polipeptid ishlab chiqaradilar.

Inson va ko'pgina jonivorlarning insulinini sintezlash amalga oshirilgan. Xozirgi vaqtda inson insulinini gen injeneriyasi usuli bilan olinmoqda. Dori vositasi sifatida inson insulinini va so'yilgan qoramollar (xo'kiz va cho'chqa) me'da osti bezidan olingan insulin preparatlari qo'llanilmoqda. Ularni ta'sir birligida (TB) dozalanadi.

Insulinning sekretiysasi kalsiy ionlariga bog'liqligi haqida ma'lumotlar mavjud. Ushbu mexanizmni glyukoza ishga tushiradi. V-xujayralar ichiga kirib, glyukoza metabolizmga uchraydi va xujayra ichidagi ATF miqdorini oshib ketishiga imkon beradi. ATF esa o'ziga bog'liq kaliy kanallarini qamallab xujayra membranasini depolyarizatsiyalaydi. Bu V-xujayralarga kalsiy ionlarini kirishiga (ochilayotgan potentsialga bog'liq kalsiy kanallari orqali) va ekzotsitoz yo'li bilan insulinini ajralishiga imkoniyat tug'diradi. Insulinini xosil bo'lishini aminokislotalar xam rag'batlantiradilar. Jigarda insulin insulinaza fermenti vositasida faolsizlantiriladi.

Insulinning gipoglikemik ta'sir mexanizmi oxirigacha aniqlanmagan. Insulin xujayra yuzasidagi ikkita α - va β - qisimchalardan iborat o'ziga xos bo'lgan retseptorlar bilan bog'lanadi. Hosil bo'lgan "insulin + retseptor" majmuasi endotsitoz orqali xujayra ichkarisiga kiradi va u yerda ajralgan insulin o'z vazifasini amalga oshiradi. Bundan tashqari, xujayra yuzasidagi retseptorlar bilan bog'lanishda tirozinkinaza faolligiga ega bo'lgan β -qisimchalar faollashadi. Insulin glyukozani xujayra membranalaridan olib o'tishini va uni mushaklar, yog' to'qimalarida sarflanishini faollashtiradi (5-rasm). Glikogenogenez ortadi (insulin glikogensintetaza fermentini faollashtiradi). Jigar va skelet (ko'ndalangtarg'il) mushaklarida u glikogenolizni kuchaytiradi. Aminokislotalarni glyukozaga aylanishini susaytiradi. Oqsil sintezini kuchaytiradi. Yog' to'qimasida triglitseridlarni depolanishini osonlashtiradi. Qandli diabetda insulinini qo'llash qonda qand miqdorini kamayishiga va to'qimalarda glikogenni to'planishiga olib keladi. Qonda glyukozani kamaytirish glyukuzuriyani va u bilan bog'liq bo'lgan poliuriyani¹ (peshobni ko'p miqdorda ajralishi) xamda polidipsiya² (chanqash)ni bartaraf etadi. Uglevod olmoshinuvini meyyorlanishi oqibatida oqsil (qonda peshob azotli brikmalar miqdori kamayadi) va yog' (qonda va peshobda keton tanachalari –atseton, atsetosirka kislotasi, β -oksimoy kislotasini aniqlanishi bartaraf bo'ladi) almashinuvi tiklanadi. Yog'larni parchalanishi va oqsillarni yuqori darajada glyukozaga aylanishi bilan bog'liq ozib ketish va xaddan tashqari ochlik xissi (bulimiya³) yo'qoladi. Insulin qandli diabetning barcha og'irlik darajalarida ham samarador.



5-Rasm. Insulin bilan rag'batlantirilgan glyukozani aylanish yo'llari

¹ grekchadan poli – ko'p, uron - peshob

² grekchadan dipsa – chanqoq

³ grekchadan bus – xo'kiz, limos – ochlik

Xozirgi kunda insonning rekombinatlangan insulini asosiy preparat xisoblanadi Ammo jonivorlar to'qimasidan olingan preparatlar va asosan cho'chqa insulinni ham keng qo'llanilmoqda. Cho'chqa insulini tozalangan xolda (xromatografik toza maxsulot nazarda tutilmoqda - bitta cho'qqiga ega) va yuqori darajada tozalangan (tarkibi bitta komponentdan iborat) preparat chiqarilmoqda. Inson insulini o'xshash(analog) insulin yaratilgan – x u m a l o g (insulin lispro). U odatdagi qisqa ta'sirli inson insulini nisbatan tezroq va qisqaroq ta'sirga ega. Tabobat amaliyoti uchun insulinning ta'sirini boshlanish tezligi, davomli-ligi, xamda allergenlik darajasi bilan farqlanuvchi ko'pgina preparatlari yaratilgan.

Xozirgi zamon insulin preparatlari quyidagi gruxlardan iborat.

1. *Maksimal natijasi tez (1-4 soatdan keyin) rivojlanuvchi va qisqa ta'sir etuvchi (4-8 soat) preparatlar.*
2. *Maksimal natijasi o'rtacha tezlik (6-12 soatdan keyin) bilan rivojlanuvchi va ta'sir davomligi (8-24 soat) o'rtacha preparatlar.*
3. *Maksimal natijasi sekin (12-18 soatdan keyin) rivojlanuvchi va davomli (24-40 soat) ta'sirli preparatlar.*

Insulinning ba'zi preparatlari 5-jadvalda berilgan. Ko'pchilik preparatlar maxsus shprits - ruchkalarda chiqariladi.

5-jadval. Insulinning ba'zi preparatlari¹

Inson insulini preparatlari	Cho'chqa insulini preparati
<i>Qisqa ta'sir etuvchilar</i>	
Aktrapid NM Insulin Rapid Inutral ChM Xomorap 40 Xumulin Regulyar	Aktrapid MS Iletin II Regulyar Neytral insulin betasint ye-40S Insulin Maksirapid VO-S Insulin S Insulran SPP Inutral SPP
<i>O'rtacha ta'sir etuvchi²</i>	
Izofan Insulin ChM Insulin Bazal Monotard NM Protafan NM Xomolong 40 Xumulin L Xumulin X	Iletin II Iletin II NPX Insulin betasint lente ye 40S Insulin betasint lente NPX ye 40S Insulin lente SPP Insulin SPP Insuman Bazal Monotard MS Protafan MS Xumulin NPX
<i>Davomli ta'sir etuvchilar</i>	
Xumulin Y-L Ultratart NM	

¹Jadval Rossiya Federatsiyasi sog'liqni-saqlash vazirligining davlat reestri asosida tuzilgan.

² Bundan tashqari tez va qisqa ta'sirli preparatlarning o'rtacha ta'sir etuvchi preparatlar bilan aralashmasi ham chiqarilmoqda.

Izoh. S-cho'chqaning; M-bir tarkibli; Ch (N; NM)- insonning (Numan); L-lente; U-L-ultralente

Insulin preparatlarini parenteral yo'l bilan kiritiladi: odatda teri ostiga va mushak ichiga, kamroq ko'k tomir ichiga (ichilganda insulin ovqat hazm qilish fermentlari ta'sirida parchalanib ketadi)¹. Qisqa ta'sirli insulin preparatlari tez ta'sir eta boshlaydilar, ayniqsa ko'k tomirlarga kiritilganda.

¹ Ingalyasion yo'l bilan qo'llash va til ostiga (lunjga) qo'yish uchun ishlab chiqarilgan insulin preparatlari klinik sinovlardan o'tmoqda.

Bunday yo‘l bilan kiritish ayniqsa prekomatoz va komatoz holatlarida tavsiya etiladi. Bunday holatlar va insulinga tobe bo‘lgan qandli diabetda insulin boshqasiga almashtirish mumkin bo‘lmagan preparat hisoblanadi.

Davomli ta'sir etuvchi insulin preparatlari kiritilgan joylaridan sekin so‘riladilar. Ushbu preparatlarning shubhasiz ustunligi shundan iboratki, ularni bir marotaba parenteral kiritilishi davomli ta'sirni ta'minlaydi. Ammo davomli ta'sir etuvchi preparatlarni qo‘llaganda kuchli darajadagi gipoglikemiya yuzaga kelib qolsa bemorlarni unday holatdan chiqarib olish, darajasi bir xil bo‘lgan, lekin ta'sir vaqti qisqa insulindan vujudga kelgan gipoglikemiyaga nisbatan qiyinroq bo‘ladi.

Davomli ta'sir etuvchi insulin preparatlarning ta'siri sekin rivojlanganligi sababidan ular diabetik koma holatini bartaraf etishga yaroqsizdirlar, ko‘pgina preparatlar tarkibida protamin oqsili bo‘lganligi tez-tez allergik reaksiyalar kelib chiqishiga sabab bo‘ladi.

Davomli ta'sir etuvchi insulin preparatlarini teri ostiga yoki mushak ichiga kiritiladi. Ushbu preparat o‘rtacha va og‘ir darajali qandli diabet xastaligida qo‘llaniladi.

Insulin preparatlari bir qancha kamchiliklardan xoli emasdir. Jumladan insulin in'eksiyalari og‘riq bilan kechadi. Preparat kiritilgan joylarda yallig‘lanish (infiltratlar) rivojlanishi mumkin. Bundan tashqari insulinga sezuvchanlik katta oraliqda o‘zgarib turadi. Ba'zi bemorlar ularga sezuvchanligi juda past bo‘lsa boshqalarida aksincha, juda xam yuqori bo‘ladi. Ushbu preparatlarga rezistentlik rivojlangishi retseptorlar sonini kamayishi, ular affinitetini psayishi va boshqa sabablar tufayli bo‘lishi mumkin. Insulinga antitelalar ishlab chiqarilishi uning samaradorligini kamayishi va ta'sirini yo‘q bo‘lishiga sabab bo‘lishi mumkin. Insulin preparatlari allergik reaksiyalar chaqirishi mumkin. Bunday holat odam insulini preparatlarida kuchsizroq bo‘ladi.

Ichilganda ham samarador bo‘lgan gipoglikemik vositalar katta qiziqish uyg‘otadi. Ular sintetik yo‘l bilan olingan va 2 ta kimyoviy birikmalar guruxlariga mansubdirlar.

I. Sulfonil mochevina unumlari

1. Ta'sir davomligi o‘rtacha (8-24 s) bo‘lgan preparatlar

Butamid

2. Ta'siri davomli bo‘lgan preparatlar (24- 60 s)

Xlorpropamid, Glibenklamid, Glipizid

P. Biguanid unumlari

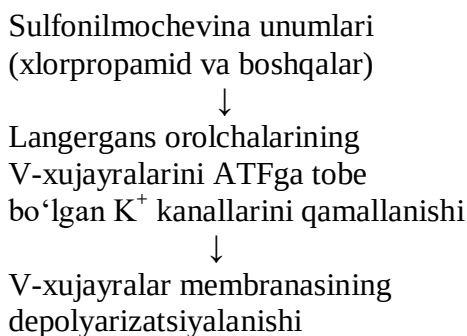
Metformin

Sulfanil mochevina xosilalarining gipoglikemik ta'sir mexanizmi ularni ATFga tobe bo‘lgan K^+ - kanallarini qamal qilish xossalari bilan bog‘liq (2 chizma). Bu potensialga bog‘liq Na^{2+} kanallarini ochilib xujayra ichida kalsiy ionlari miqdorini kuchayishiga va V-xujayralardan insulin ajralishini kuchayishiga olib keladi. Bunda V-xujayralarning insulinni ishlabchiqarilishini rag‘batlantiruchi glyukoza va aminokislotalarga bo‘lgan sezgirligi ortadi. Shunday qilib, ushbu preparatlar insulin sekretsiasini bilvosita ta'sir tufayli kuchaytiradilar. Sulfonil mochevina unumlari ovqat xazm qilish traktidan tez va to‘liq so‘riladilar.

Bu gurux preparatlarining birinchisi **b u t a m i d** (tolbutamid, rastinon) xisoblanadi.

Butamidni bemorlar yaxshi qabul qiladilar, ammo uni qullaganda noxush ta'sirotlar rivojlani shi mumkin (dispepsik o‘zgarishlar, allergik reaksiyalar, kamdan-kam xolatlarda – leykopeniya, trombositopeniya, hepatotoksik ta'sir). Butamidga o‘rganish (ko‘nikish) rivojlanishi mumkin.

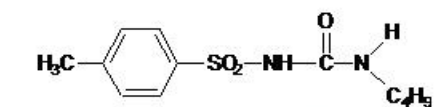
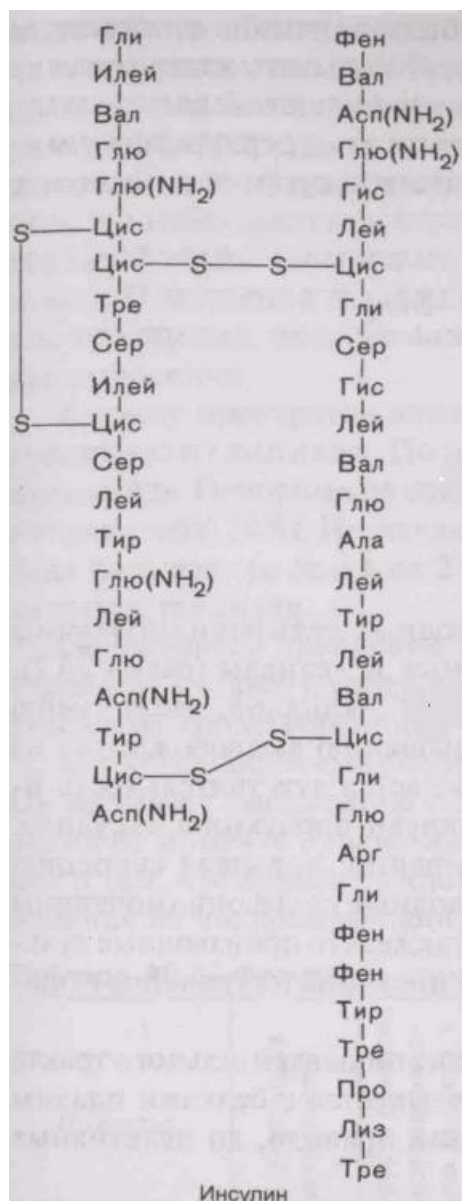
2-chizma. Sulfonil mochevina unumlarining gipoglikemik ta'sirining mexanizmlari



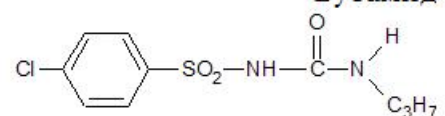
↓
V-xujayralarning potentsialga tobe
bo'lgan Sa^{2+} kanallarini ochilishi
↓
 Sa^{2+} ni V- xujayra ichiga kirishi
↓
Insulinni ajralishi

Xlorpropamid (diabaril, oradian) butamiddan faolligini yuqoriligi va ta'sirini davomlili gi bilan farq qiladi. Organizmda faol metabo litlar xosil qilish bilan kechuvchi biotransformatsiyaga uchraydi. Xlorpropamid va uning metabolitlari buyrak orqali ajraladi. Xlorpropamid boshqa sulfanilamidlarga nisbatan ko'proq turli xil noxush asoratlar keltirib chiqardi. Jumladan, etil spirtini metabolizmi buzilishi tufayli uni qabul qilganda yuz terisini qizarib ketishi va boshqa ko'tara olmaslik belgilari yuzaga keladi. Organizmda suvni ushlanib qolishi va giponatriemiya, dispepsik buzilishlar, terida allergik reaksiyalar, xolestaz, kamdan-kam xolatlarda qon xosil bo'lishini susayishi kuzatiladi.

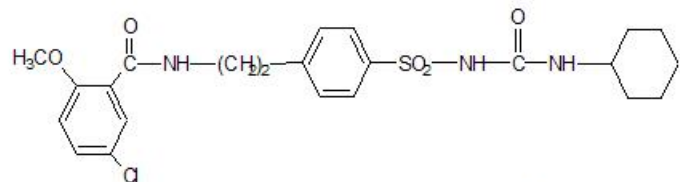
Diabetni davolashda qo'llaniladigan ba'zi vositalarning kimyoviy tuzilishi.



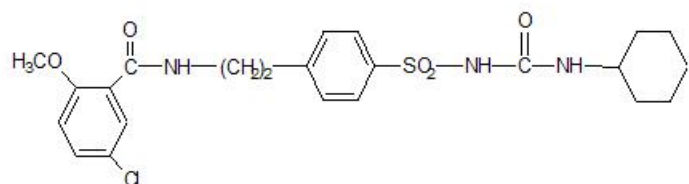
Бутамид



Хлорпропамид

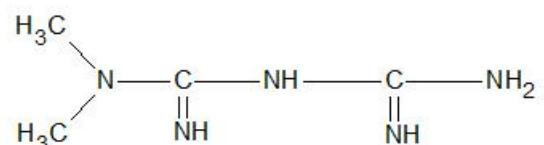


Глибенкламид



Глипизид

Бигуанид хосиласи



Метформин

Ta'siri davomli bo'lgan preparatlar qatoriga glibenklamid (maninil) va glipizid xam kiradi. Ta'sir mexanizmi bo'yicha ular butamid va xlorpropamidga uxshashdir. Asosiy farqi bu farmakokinetikasiga ta'luklidir (6-jadval). Ularni bir kunda bir marta ovqatlanishdan 30 min avval qabul qilinida. Ta'siri tezroq yuzaga chiquvchi preparat glipizid xisoblanadi. Preparatni bemorlar yaxshi qabul qiladilar. Ular dispepsik buzilishlar (ko'ngil aynash, qayt qilish, diareya va boshqalar), teri allergik reaksiyalar, kamdan kam xolda qon xosil bo'lishini susayishini chaqirishlari mumkin.

6-jadval. Sulfanilmochevina xosilalarining farmakokinetikasi

Preparat	Nisbiy faolligi ¹	Gipoglikemik ta'sirni rivojlanish tezligi	Biodostupnost	t _{1/2} soat ²	Ta'sir davomlilik, s	Zardob oqsillari bilan bog'lanishi %	Faol metabolitlar xosil bo'lishi	Izox
Butamid	1	3-5	85-95	4-6	6-12	96		Qalqonsimon bezda yod shimilishini buzishi mumkin
Xlorpropamid	4-5	3-5	>90	30-36	24-72	96	+	Suvni ushlanib qolishi, giponatriemiya,etil spirtini oksidlanishini buzilishi
Glibenklamid	150-200	3-5	64-90	1-12	12-24	97-98		Kuchsiz diuretik ta'sir
Glipizid	100	1-3	95	2-4	10-24	98-99		Kuchsiz diuretik ta'sir

¹ Faolliklari o'rtacha terapevtik dozalarini taqqoslash asosida berilgan. Maksima gipoglikemik ta'siri bo'yicha (qo'llangan terapevtik dozalarda) xloropamid, glibenklamid va glipizid taxminan tengdirlar. Butamid kamroq samaradordir.

² Modda konsentratsiyasini qon zardobida 50 % ga kamayishi

Sulfonilmochevina unumlariga gliklazid (diabeton) ham kiradi. U qonda glyukoza miqdorini kuchli darajada kamaytiradi va ovqat qabul qilingandan boshlab to insulin sekretsiyasi ni boshlanishigacha bo'lgan vaqtni qisqartiradi. Preparat shunisi bilan ahamiyatliki u gipoglikemik ta'sir bilan bir qatorda mikrotsirkulyasiyaga ijobiy ta'sir ko'rsatadi, chunki gliklazid trombositlar agregatsiyasini susaytiradi. Xamda tomirlar devori o'tkazuvchanligini mo'tadillashtiradi. Tana vaznini oshirmaydi, aksincha uni kamaytiradi (albatta ovqat qabul qilishni to'g'ri tashkil etilgan xolda).

Gliklazid ovqat xazm qilish traktidan yaxshi so'riladi. Qon zardobida eng katta konsentratsiyasi taxminan 4 soatdan keyin aniqlanadi. Ko'p qismi zardob oq sillari bilan bog'lanadi. Jigarda metabolizmga uchraydi. t_{1/2} taxminan 12 soat. Asosan metabolitlar ko'rinishida buyrak orqali ajraladi. Noxush asoratlar sifatida dispepsik o'zgarishlar, kamdan-kam xollarda trombositopeniya, leykopeniya, agranulotsitoz, anemiya, allergik reaksiyalar kuzatilishi mumkin.

Sulfonilmochevina unumlarini 2-tipdagi qandli diabet (insulinga tobe bo'lmagan)da qo'llaniladi.

Repaglinid (benzoy kislotasi xosilasi) shularga o'xshab, insulin ajralishiga imkoniyat beruvchi preparat hisblanadi.

Enteral yo'l bilan qo'llashga yangi preparat D- fenilalanin xosilasi bo'lgan nateglinid (starliks) tavsiya etilgan. U asosan me'da osti bezining V-hujayralaridagi ATF ga tobe bo'lgan K⁺-kanallarini qamallaydi. Bunda yuzaga keluvchi membranalar depolyarizatsiyasi Sa²⁺ kanallarini ochilishiga va insulin sekretsiyasini ortishiga olib keladi. Nateglinid ovqatdan oldin ichiladi. U tez va qisqa ta'sir etadi. Ichilganda uni taxminan 73% qonga o'tadi. t_{1/2} 1.5s. Nateglinid jigarda metobolik o'zgarishlarga

uchraydi. Preparat va uning metabolitlarini ko'p qismi, asosan buyrak orqali avvalgi 6 soat ichida ajraladi. 2-tipdagi qandli diabetda (postprandial¹ giperglikemiyani bartaraf etish uchun) ovqatdan keyingi insulin sekretsiasining birinchi davrini kuchaytirish uchun qo'llaniladi. Preparat yaxshi qabul qilinadi. Kamdan- kam hollarda gipoglekemiya rivojlanadi. Ovqat qabul qilingandan keyin ingichka ichakdan glyukoza darajasini boshqaruvchi - *glyukozaga tobe bo'lgan insulinotrop gormon* (GIP²) va *glyukagonsimon peptid* (GLP-1³) ajraladi. Ular inkretinlar nomini olganlar. Tabobat amaliyoti uchun nisbatan turg'un bo'lgan glyukogonsimon peptid- eksenatid sintezlangan. U 2-tip diabetni davolash uchun yaratilgan birinchi inkretinomimetik. Eksenatid (GLP-1kabi) GLP-1 retseptorlarining agonistidir. U giperglikemiya xolatida glyukoza ta'sirida ajraluvchi insulin sekretsiasini kuchaytiradi. Eksenatidinni kuniga 2 marta teri ostiga kiritiladi. $t_{1/2}$ taxminan 2,4 soat. Buyrak orqali ajraladi. Eng ko'p uchraydigan noxush ta'sirotlari qatoriga ko'ngil aynash, qayd qilish, ich ketish, gipoglikemiyani kiritish mumkin. Biguanidlar guruxidan tabobat amaliyotida m y e t f o r m i n (siofor) qo'llaniladi. Uning ta'sir mexanizmi aniq emas. Metforminni jigarda glyukoneogenezni tuxtish xossasi asosiy xisoblanadi. U mushaklarni glkozani shimib olishiga imkon beradi deb xisoblashadi, ammo bu glkogen xosil bo'lishiga olib kelmaydi. Mushaklarda sut kislotasi to'planib qoladi (anaerob glikolizni kuchaytirishi tufayli bo'lsa kerak). Glyukozani yog' to'qimasiga shimilishi xam kuchayadi. Metformin ichakda uglevodlarni so'rilishini oz miqdorda bo'lsa ham kamaytirishi xaqida ma'lumot mavjud.

Anoreksigen ta'siri xisobiga metformin tana vaznini kamytiradi. Qon zardobida triglitserid va xolesterini miqdorini biroz kamaytiradi. Ichakdan yaxshi so'riladi. Qonga preparatning 50-60 % o'tadi. Organizmda metabolizmga uchramay-di, zardob oqsillari bilan bog'lanmaydi. O'zgarmagan xolda asosan buyrak orqali ajraladi. $t_{1/2}$ = 1,5 – 3 soat. Kuniga 2-3 marta kiritiladi.

Noxush asoratlari tez-tez me'da ichak trakti tomonidan yuzaga chiqadi (ko'ngil aynash, qayt qilish, dispepsiya, og'izda temir mazasini sezish, diareya va boshqalar). Sulfanil mochevina xg'osilalaridan farq qilib metforminni qo'llaganda gipoglikemiya juda kam xollarda qayd etiladi.

Sut kislotasi ortishi tufayli rivojlanadigan atsidoz sanoqli bemorlarda kuzatilsa ham jiddiy asorat xisoblanadi. Bundan xoli bo'lish uchun preparatni minimal samarador dozalarda qo'llash va buyrak yetishmovchiligida qo'llamaslik lozim.

Metmorfin 2-tip qandli diabetda qo'llaniladi. Metmorfin ko'pincha ta'sir mexanizmi boshqacha bo'lgan gipoglikemik vositalar bilan birga qo'llaniladi. Masalan, glibenklamid va metmorfindan iborat g l i b o m y e t preparati ishlab chiqariladi. Gipoglikemik vositalarni qonda va peshobdagi qand miqdorini o'zgarishiga qarab dozalanadi. Har bir bemor uchun preparatlarning muntazam qo'llaganda qondagi miqdorini kerakli miqdorda turg'un bo'lishini ta'minlovchi dozasini individual tanlash lozim. Gipoglikemik vositalarni uglevodlar miqdori cheklangan parxez taom bilan birgallikda qo'llash lozim. Ko'pgina diabetga qarshi vositalarni qo'llashda yuzaga chiquvchi asosiy asorat –gipoglikemiya hisblanadi. U asosan preparat dozasi oshirib yuborilishi yoki parxezni buzilishi tufayli yuzaga keladi. Og'ir holatlarda gipoglikemik karaxtlik rivojlanishi mumkin. yengil darajadagi gipoglikemiyani qand yoki uglevodlarga boy bo'lgan taom bilan bartaraf etish mumkin. Kerak hollarda parenteral yo'l bilan glyukoza kiritiladi. Adrenalin va glyukagonlar ham giperglikemiyani rivojlantiradilar.

Hozirgi vaqtda yangi tipdagi *yangi tipdagi diabetga qarshi vositalarda qo'llanila boshlandi, ular xujayralarning insulinga nisbatan sezgirligini oshirish xususiyatiga ega*. Ushbu preparatlar (tiazolidindion unumlari bo'lmish r o z i g l i t a z o n va p i o g l i t a z o n) endogen insulin hosil bo'lishini yetishmovchiligida va unga rezistentlik⁴ rivojlanganda ahamiyatlidirlar. Bu preparatlar yadroda joylashgan maxsus retseptorlar bilan bog'lanib, ba'zi insulinga sezgir genlar transkripsiyasini oshiradilar va natijada insulinga bo'lgan rezistentlik kamayadi. To'qimalarda glyukozani, yog' kislotalarini yutib olish ortadi, lipogenez kuchayadi, glyukoneogenez kamayadi.

¹ ingizchada prandial –ovqatlanish bilan bog'liq. Post prandial – ovqatlanishdan so'ng rivojla nuvchi.

² GIP –glucose-dependent insulinotropic peptide – so'zidan olingan

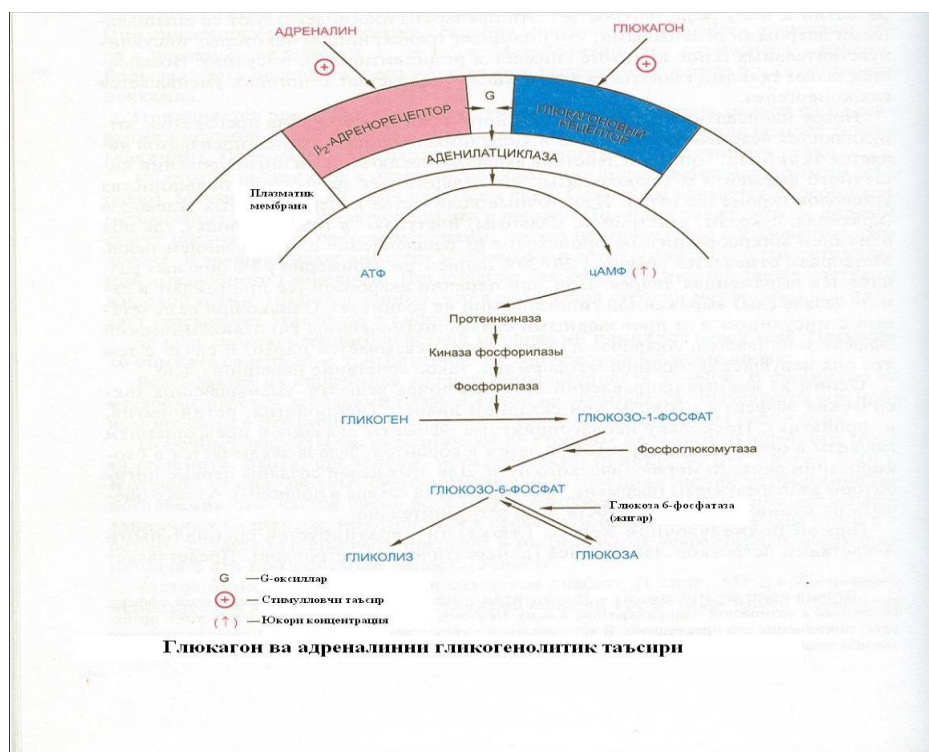
³ GLP-1 – glucagon – lice peptide – so'zidan olingan.

⁴ Jigarga Idiosinkraziya bilan bog'liq hepatotoksik ta'sirga ega bo'lgan troglitazon bu guruxning birinchi preparati hisoblanadi. Shu sababli ushbu preparat samarador bo'lishiga qaramay uni qo'llash to'xtatilgan. Ingliz tilidagi adabiyotlarda bunday preparatlar ko'pincha “insulin sensitizers” nomi bilan atalgan.

Ichakda uglevodlarni so'rilishini qiyinlashtiruvchi preparatlar yaratilishi qandli diabetni davolashda yangi yo'nalish hisoblanadi. Shunday preparatlardan biri a k a r b o z a d i r . Uning ta'sir prinsipi ichak fermenti α -glyukozidazani qamallashdir. Bu (laktozadan boshqa) ko'pgina uglevodlarni so'rilishini to'xtatadi. Hazm bo'lmagan uglevodlarning (kraxmal, sukraza, dekstrinlar, maltozalar) ortig'idan ko'p miqdori yo'g'on ichakda to'lanadi va u yerdagi mikroorganizmlar ta'sirida gaz hosil bo'lishi bilan parchalanadilar. Odatda 20-30% bemorlarda meteorizm kuzatiladi. Taxminan 3% bemorlarda kuchli diareya rivojlanadi.

Akarboza bilan monoterapiya (ovqatlanishning avvalida qabul qilinadi) o'tkazilganda yuqori darajadagi gipoglikemiya rivojlanmaydi. Ammo uni insulin yoki sulfonilmochevina unumlari bilan birgallikda qo'llaganda gipoglikemik ta'sir kuchayadi. Akarboza ichakdan yomon so'riladi. Shu sababli u metformin absorbsiyasini buzadi, shunga ko'ra ularni birgalikda qo'llash samarasizdir. Qandli diabetda glyukozaning zaxarli ta'sirlarini (neyropatiya, retinopatiya, nefropatiya) kamaytiruvchi vositalarni izlab topish dolzarb yo'nalishlardandir. Noxush asoratlar glyukozadan organizmda fruktozaga va keyinchalik sorbitolga aylanishi bilan bog'liq ekanligini hisobga olganda ushbu metabolitik yo'lni qamallash maqsadga muvofikdir. Shu maqsadda aldozreduktoza (qandlarni poliollarga aylantiruvchi ferment) ning birinchi ingibitorlari yaratilgan bo'lsa ham, ularning klinik ahamiyatini baholash xozircha qiyin. Me'da osti bezining gormoni bo'lmish glyukogonni Langergans orolchalarining maxsus A-hujayralari ishlab chiqaradi. 29 ta aminokislotalarning qoldiqlaridan iborat polipeptiddir. Glyukagonga o'xshagan enteroglyukagon 12 barmoqli va ingichka ichak, xamda me'da devorida aniqlangan. Glyukagonni ishlab chiqarilishi qonda glyukoza miqdori, ovqat tarkibi va ichak gormonlari bilan boshqariladi. Glyukagon qisqa ta'sirga ega, chunki jigar, buyrak, qon va boshqa to'qimalarning glyukagonazasi bilan tez parchalanadi (qon zardobidagi konsentratsiyasi 50% gacha 7 min.dan kamroq vaqtda tushadi) Glyukagonning uglevod almashinuviga ta'siri giperglikemiyada namoyon bo'ladi. Bu jigarda glikogenoliz va glikoneogenezni kuchayishi bilan bog'liq. Glyukagonning ta'siri uning G_s oqsillari bilan bog'liq spetsifik retseptorlar bilan bog'lanish xossasiga asoslangan. Bunda adenilatsiklaza faollashib γ AMF miqdori ortishi (6-rasm); natijasida fosforilaza faollashadi va glikogensintaza susayadi. Jigardan glyukozani ajralishi ko'payadi. Bir vaqtning o'zida glikoneogenez-glyukozani uglevod bo'lmagani prekurzorlaridan (laktat, piruvat, bir qancha aminokislotalar va boshqa birikmalardan) hosil bo'lishi kuchayadi.

6-rasm. Glyukogon va adrenalinni glikogenolitik ta'siri (chizma).



G-G oqsili

+ -kuchaytiruvchi ta'sir

↑- konsentratsiyasini ortishi

Glyukogon yurak-tomir sistemasiga ham kuchli ta'sir ko'rsatadi. Glyukagonning asosiy ta'sirlari: ijobiy inotrop, taxikardiya, atrioventrikulyar o'tkazuvchanlikni yengillashishidir. Glyukagon miokardning qisqarish faolligini oshiradi. U esa yurakni siqib chiqarayotgan qon hajmini ko'payishiga olib keladi. Glyukagon ta'sirida qorinchalar aritmiyasi rivojlanmaydi.

Glyukagon miokardda sAMF miqdorini oshiradi. Glyukagon miokard adenilatsiklzasiga rag'batlantiruvchi ta'siri α - adrenoblokatorlar bilan daf etilmasligi glyukagon va katexolaminlar uchun alohida-alohida retseptorlar mavjud ekanligidan dalolat beradi. Bundan tashqari, glyukagon buyrak usti bezining miya qismidan adrenalin ajralishini oshiradi, o'sish gormoni va kalsitonin sekretsiasini kuchaytiradi (gipokalsemiya va giperkalsiuriya rivojlanadi).

Glyukagon kam qo'llaniladi. Gipoglikemik komada parenteral kiritiladi, yurak yetishmovchiligida va kardiogen karaxtlikda kon tomirga kiritiladi. Keyingi ikki xolda glyukagon ta'sirining qisqaligi xal etuvchi omil xisoblanadi. Shu bilan bir qatorda kardiotonik ta'siri yurak tomonidan kislorod sarflanishini ortishi bilan kechishini nazarda tutmoq lozim.

Preparatlar

Nomi	Chiqarish shakllari
Butamid – <i>Butamidum</i>	0,25 va 0,5 g
Xlorpropamid- <i>Chlorpropamidum</i>	tabletkalar 0,1 va 0,25
Glibenklamid- <i>Glibenclamide</i>	Tabletkalar 0,0025; 0,0035 va 0,005g
Glipizid- <i>Glipizide</i>	0,005 g tabletkalar
Metformin- <i>Metformin</i>	0,5 g tabletkalar

Buyrak usti bezi po'stloq qavatining gormonlarining preparatlari (kortikosteroidlar)

Buyrak usti bezining po'stloq qavati 40 dan ortiq steroidlar ishlab chiqaradi. Ularning ko'pchiligi muxim biologik ahamiyatga ega. Qator kortikosteroidlar xayot uchun zarur (gidrokortizon. Kortikosteron, aldosteron). Kortikosteroidlarni 3 gruxga bo'lingan:

1. Glyukokortikoidlar

Gidrokortizon

11- Degidrokortikosteron

Kortikosteron

2. Mineralkortikoidlar

Aldosteron

11-Dezoksikortikosteron

11-Dezoksi-17-oksikortikosteron

3. Jinsiy gormonlar

Androsteron

Androstendion

Estron

Progesteron

Kartikosteroidlar-xolesterindan sintezlanadi. Glyukokortikoidlarning biosintezi va ajralishi asosan gipofizning oldingi bo'lagining AKTG boshqariladi (manfiy teskari bog'lanishi prinsipi asosida). Mineralokortikoidlarni ishlab chiqarilishi ekstratsellyulyar suyuqlikning umumiy xajmi va qon zardobiga, natriy va kaliy ionlarning miqdoriga bog'liq. Bunda Renin-angiotenzin sistemasi ham muhim o'rin tutadi, AKTG kamroq ahamiyatga ega.

Kartikosteroidlarning katta qismi jigarda kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi, u yerda glyukuron va sulfat kislota qoldiqlari bilan kon'yugatlar hosil qiladilar. Peshob tarkibida ajraladilar. Jinsiy gormonlar alohida bo'limda keltirilgan; bu bobda faqat glyuko- va mineralkortikoidlar (7-jadval) ko'rib chiqiladi.

7-jadval. Buyrak usti bezining po'stloq qavatining asosiy gormonlari, ularning preparatlari va sintetik analoglari.

Kortikosteroidlar	Gormonlar	Preparatlar
Glyukokortikoidlar	Gidrokortizon Kortikosteron	Tabiiy gormonlar preparatlari va ularning efirlari Gidrokortizon Gidrokortizon atsetat Sintetik preparatlar Prednizolon Deksametazon Triamsinolon Sinaflan (fluotsinolon atsetonid) Flumetozon pivalat Beklometozon
Mineralkortikoidlar	Aldosteron II- Dezoksikortikosteron	Dezoksikortikosteron atsetat Dezoksikortikosteron trimetilatsetat

GLYUKOKORTIKOIDLAR

Glyukokortikoidlar hujayra ichida ta'sir etadilar. Ular hujayra sitoplazmasidagi maxsus retseptor bilan bog'lanadilar. Bunda retseptor "faollashadi" va uni korformatsion o'zgarishiga olib keladi. Hosil bo'lgan "steroid + retseptor" majmuasi hujayra yadrosiga kiradi va DNK bilan bog'lanib ma'lum genlar transkripsiyasini boshqaradi. Ular oqsil va ferment sinteziga ta'sir etuvchi, spetsifik RNK hosil bo'lishini rag'batlantiradi.

Glyukokortikoidlar (gidrokortizon va boshqalar) modda almashinuviga ko'p qirrali va o'ziga xos ta'sir ko'rsatadilar. Uglevod almashinuvi tomonidan bu jigarda glikoneogeneznining kuchayishi sababli qonda glyukoza miqdorini ortishiga namoyon bo'ladi. Glyukozuriya bo'lishi mumkin.

Aminokislotalarning glikoneogenez uchun sarflanishi katabolizmni avvalgi darajasida saqlangan yoki biroz kuchaygan (manfiy azot balansi yuzaga keladi) holatida oqsil sitezini susayishiga olib keladi. Bu regeneratsiya jarayonini susayishining sabablaridan biridir (bundan tashqari, hujayralar proliferatsiyasi va fibroblastik funksiyalar kamayadi). Bolalarda to'qimalarni shakllanishi buziladi (shu jumladan suyak to'qimasining), o'sish sekinlashadi.

Yog' almashinuviga ta'sir yog' taqsimotining buzilishida namoyon bo'ladi. Glyukokortikoidlarni muntazam qo'llansa yog'ning ko'p qismi yuzda (oysimon yuz), bo'yinning dorsal qismida, yelkada to'planadi.

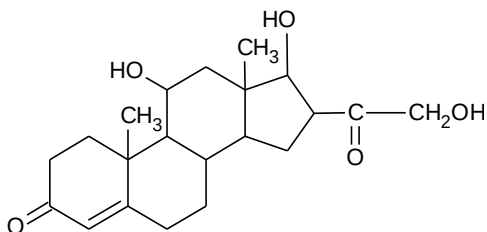
Suv-tuz almashinuvining buzilishlari odatiy xoldir. Glyukokortikoidlar mineralokortikoidlik faolligiga egadirlar: organizmda natriy ionlarini ushlab qoladilar (ularni buyrak naychalarida reabsorbsiyasi ortadi) va kaliy ionlari ushlanib qolganligi sababidan qon zardobi xajmi, to'qimalar gidrofilligi, qon bosimi ortadi. Kaliy ionlari ko'p ajraladi (ayniqsa u organizmda ko'p miqdorda bo'lganda) osteoporoz bo'lishi mumkin.

Glyukokortikoidlar yallig'lanishiga qarshi va immunodepressiv ta'sir ko'rsatadilar. Glyukokortikoidlarning yallig'lanishni kamaytiruvchi ta'siri ularning yallig'lanish mediatorlarini hosil bo'lishiga, tomirlar o'tkazuvchanligiga xamda yallig'lanish jarayonida qatnashuvchi hujayralarga ta'siri bilan bog'liq. Glyukokortikoidlar ta'sirida mayda tomirlar torayadilar va suyuqdik eksudatsiyasi kamayadi. Yallig'lanish xududida leykotsidlarning to'planishi, makrofaglar va fibroblastlar faolligi kamayadi. Prostanoidlar, leykotrienlar va trombositlarni faollashtiruvchi omil (FAT) ni ishlab chiqaralishi kamayadi. Oxirgi ta'sir fosfolipaza A₂ faolligini susaytirishi tufayli amalga oshadi. Bunga steroidlar bilvosita ta'sir ko'rsatadilar. Ular leykotsidlarda qayd etilgan fermentni susaytiruvchi maxsus

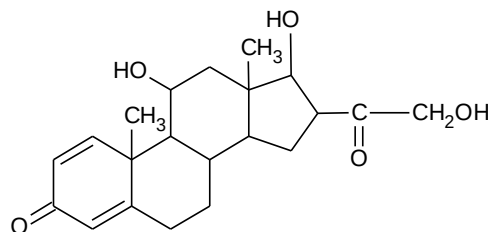
oqsil *lipokortinlar* (sinonimi *anneksinlar*) biosintezini kuchaytiradilar. Bundan tashqari glyukokortikoidlar rag‘batlashtirilgan siklooksigenaza (SOG-2) ekspressiyasini kamaytiradilar.

Ba'zi kortikosteroidlar preparatlarining kimyoviy tuzilishi.

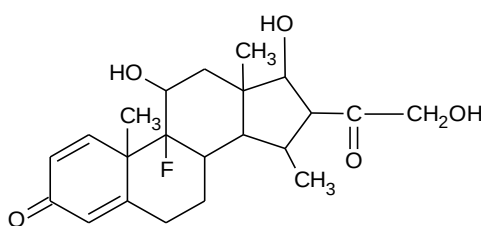
Glyukokortikoid pryeparatlari



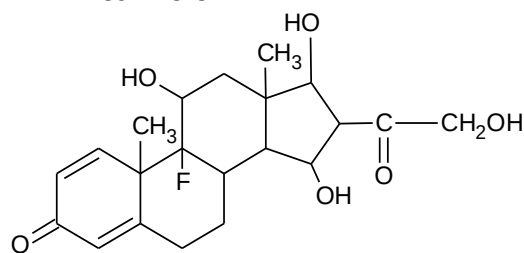
Gidrokortizon



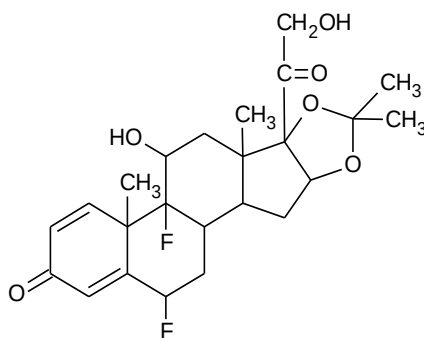
Prednizolon



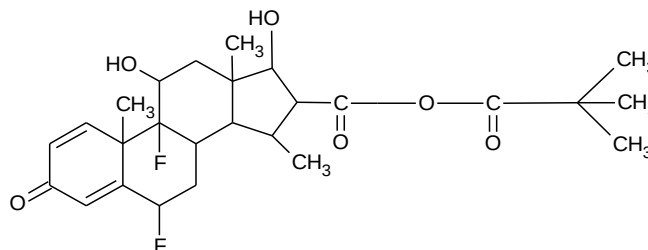
Deksametazon



Triamsinolon

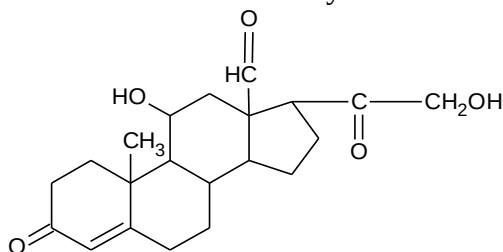


Sinaflan

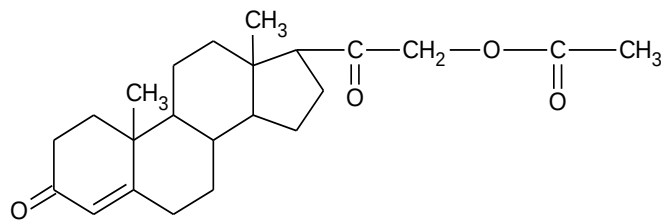


Flumetazon pivalat

Minyeralokortikoid pryeparatlari



Aldosteron



Dezoksikortikosteron atsetat

Glyukokortikoidlarning immunodepressiv ta'siri T- va V-limfotsitlar faolligini pasayishi, qator interleykinlar va boshqa sitokinlarni xosil bo'lishi xamda qon zardobida komplement miqdorini kamayishi, sirkulyasiyadagi limfotsit va makrofaglar miqdorini ozayishi, xamda migratsiyani ingibitsiyalovchi omilga (MIF) susaytiruvchi ta'sir bilan bog'liqdir.

Glyukokortikoid preparatlarini qo'llaganda qon xosil bo'lishi o'zgaradi. Eozinofillar va limfotsitlar miqdorini kamayishi odatiy xoldir. Bir vaqtning o'zida eritrotsitlar, retikulotsitlar va neytrifillar miqdori ortadi. Glyukokortikoidlar gipotalamo-gipofizar-buyrak usti bezi sistemasiga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi (manfiy teskari bog'lanish prinsipiga asosan) va shu tufayli AKTG xosil bo'lishini kamaytiradilar. Bunda rivojlanuvchi buyrak usti bezining po'stloq qavati yetishmovchiligi, ayniqsa, preparat qabul qilishni to'satdan to'xtatganda yorqin namoyon bo'ladi.

Oliy nerv faoliyatining buzilishlari bo'lishi mumkin. Bu eyforiya, psixomotor qo'zg'olish, psixik reaksiyalarda namoyon bo'ladi.

Dori vositasi sifatida tabiiy g i d r o k o r t i z o n va uning efirlari (atsetat-suksinat) qullaniladi. Hidrokortizon preparatlari parenteral va surtma ko'rinishida maxalliy qo'llaniladi. Mushak ichiga kiritish yoki ichish uchun ko'rsatma kamdan-kam beriladi. Buyrak usti bezi yetishmovchiligida va boshqa shishilinch xolatlarda suvda eruvchi preparat gidrokortizon gemisuksinat (sopolkort)ni tomirga kiritish lozim.

Tibbiyot amaliyotida qo'llaniladigan boshqa glyukokortikoidlar, tabiiy gormonlar analoglari va ularning unumlaridir. Farmakologik xossalari bo'yicha ular gidrokortizonga o'xshashdirlar. Undan yallig'lanishga qarshi va mineralokortikoidlik faolliklarining ko'p yoki kamligi, ba'zi preparatlar (sinaflan, flumetazon pivalat) – teriga surtilganda kam so'rilishlik xossasi bilan farq qiladilar.

Prednizolon (gidrokortizonni degidrillangan analogi) yallig'lanishga qarshi ta'siri bo'yicha gidrokortizondan 3-4 marta ustun keladi, gidrokortizonga nisbatan kamroq darajada organizmda natriy ionlarini ushlab qoladi. Tomirga kiritish uchun suvda eruvchan prednizolon gemisuksinat qo'llaniladi.

Prednizolonning xosilasi bo'lmish m e t i l p r e d n i z o l o n (metipred) xam chiqarilayapti. Unda mineralokortikoidlik faollik kuchsiz darajada mavjud. Metilprednizolonning davomli ta'sir etuvchi preparatlari xam yaratilgan.

Metilprednizolon atseponat(advantan) surtma, krem emulsiya ko'rinishida maxalliy qo'llaniladi. U terining shox qavatidan oson o'tadi. Prednizolondan ustun keladigan darajada kuchli yallig'lanishga va allergiyaga qarshi ta'sirga ega. Bir kunda bir marta qo'llaniladi.

Teridan 1% dan kamroq qismi so'rilganligidan preparatning umumiy (sistemali) ta'siri kuchsiz namoyon bo'ladi. Shu bilan bir qatorda u jigarda tez faolsizlanadi.

Tarkibida ftor saqlagan glyukokortikoidlardan yaqqol farq qilib, terining atrofiyasini rivojlantirmaydi yoki u juda ham kam darajada namoyon bo'ladi.

Tarkibida ftor bo'lgan prednizolon xosilalari – deksametazon va triamsinolonda yallig'lanishga qarshi va mineralokortikoidlik faolligi orasida nisbat anchagina foydali. D y e k s a m y e t a z o n (deksazon) yallig'lanishga qarshi vosita sifatida gidrokortizondan 30 marta faolroq bo'lib suv tuz olmashinuviga ta'siri juda kuchsiz ifodalangan. Tomirga va mushak ichiga kiritish uchun deksametazonning suvda eruvchan preparati (deksametazon-21-fosfatning natriyli tuzi) mavjud. B y e t a m y e z o n deksametazonga o'xshash preparatdir.

Triamsinolon (polkortolon) yallig'lanishga qarshi vosita sifatida gidrokortizondan taxminan 5 marta faolroq. Natriy, xlor, kaliy ionlari va suv ajralishiga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi. Ammo triamsinolon boshqa noxush asoratlar chqirishi mumkin: mushaklar atrofiyasi, ishtaxani yo'qolishi, tushkunlikka tushish xolati (depressiya).

Glyukokortikoid preparatlarni qo'llashga bevosita ko'rsatmalar bu buyrak usti bezining o'tkir va surunkali yetishmochiligi xisoblanadi. Ammo ularni yallig'lanish va allergiyaga qarshi vositalar sifatida eng ko'p qo'llashadi. Ana shu xossalari tufayli glyukokortikoidlar, kollagenozlar, revmatizm, terining yallig'lanish bilan kechadigan xastaliklarda (ekzema va boshqalar), allegik xolatlarda (masalan: bronxial astma, pichan istmasi) ko'zning ba'zi xastaliklarida (iritlar, keratitlar) muvaffaqiyat bilan qo'llanilmoqda. Ularni o'tkir leykozlarni davolash uchun ham ishlatiladi. Tibbiyot amaliyotida glyukokortikoidlarni karaxtlikni davolashda xam ko'pincha qo'llashadi. Immunodepressiv ta'siri inson a'zo va to'qimalarni bemorlarga o'tkazishdagi immun reaksiyalarni bartaraf etishda foydali bo'lishi mumkin.

Glyukokortikoidlar ko'pincha yallig'lanish bilan kechuvchi teri xastaliklarda keng qo'llanilmoqda. Ammo qayd etilgan preparatlarning ko'plari teriga surtilganda qonga so'rilib rezorbtiv ta'sir ko'rsatadi va noxush asoratlarni yuzaga keltiradilar. Shu sababli maxalliy qo'llanganda so'rilmaydigan (yomon so'riladigan) preparatlarni yaratish zarurati paydo bo'ldi. Bunday glyukokortikoidlar sintezlandi. Bu

tarkibida 2 ta atom fluor tutgan prednizolon unumlari – s i n a f l a n (fluotsinolon atsetonid) va flumetazon pivalatlardir.

Ular yuqori darajada yallig'lanishga, allergiyaga va qichishga qarshi ta'sirga ega. Ular faqat mahalliy maz, krem sifatida qo'llaniladi¹.

Ular teridan juda oz so'riladilar va amaliy jixatdan rezorbtiv ta'sir ko'rsatmaydilar. Biroq terapevtik ta'sirdan tashqari bu kabi preparatalar teri va shilliq qavatlarining qarshilik qilish qobiliyatini kamaytirib superinfeksiya rivojlanishining sababi bo'lishi mumkin. Shu sababdan ularni mikroblarga qarshi vositalar bilan birga qo'llash ratsional xisoblanadi. Masalan, neomitsin bilan ("Sinalar-N", «Lokakorten-N» surtmalari).

Maxalliy qo'llashga surtma va krem shaklida chiqarilayotgan glyukokortikoidli preparat b u - d y e s o n i d (apulein) tavsiya etilgan. Faol moddaning surtmadan so'rilishi kremdan surtilishga nisbatan sekinroq kechadi. Shu sababdan maxalliy yallig'lanishga qarshi ta'sir preparatni vazelenli asosda qo'llanganda davomliroq saqlanadi. Budesonid kukun sifatida ingalyasiya uchun (benakort) xam qo'llaniladi.

Amaliy jixatdan umumiy (sistemali) ta'sir ko'rsatmaydigan glyukokortikoid preparatlariga asosan bronxial astma va vazomotor rinitda (pollinoz) ingalyasiya yo'li bilan qo'llaniladigan B y e k l o m y e t a z o n d i p r o p i o n a t² kiradi. Amaliy jixatdan sistemali ta'sir ko'rsatmaydigan (ingalyasiya qilinganda preparatning biologik membranalaridan o'tish darajasi 1% atrofida) glyukokortikoid f l u t i k a z o n p r o p i o n a t (fleksotid) ingalyasiya qilishga tavsiya etilgan. Bronxial astmada qo'llaniladi. Kuniga 2 marotaba ishlatiladi.

Glyukokortikoidlarning noxush asoratlari ularning asosiy xossalarini nomoyon bo'lishidadir. Ammo ular darajasi fiziologik meyorlardan ortib ketgan bo'ladi. Jumladan, elektrolitlar muvozanatini buzilishiga olib keluvchi mineralokortikoidlik faolligining mavjudligi to'qimalarda ortiqcha suvni to'planishiga, shishlarning paydo bo'lishiga, qon bosimini ortishiga sabab bo'lishi mumkin. Qonda qand miqdorini kuchli darajada ortishi, yog' taqsimotining buzilishi extimoli xam bor. Regeneratsiya jarayoni sekinlashadi, me'da-ichak trakti shilliq qavatida yaralar paydo bo'lishi, osteoporoz rivojlanishi mumkin. Infeksiyalarga qarshilik ko'rsata olish susayadi. Ruxiy buzilishlar, xayz ko'rish siklining o'zgarishi va boshqa noxush ta'sirotlar qayd etilgan. Cheklangan (lokal) maxalliy ta'sir ko'rsatuvchi glyukokortikoidlarni yaratishda, maxalliy qo'llanilganda absorbsiyalangandan so'ng organizmdagi fermentlar ta'sirida juda tez faolsizlantiriladigan birikmalarni sintezlash yangi yo'nalish hisoblanadi. Unday preparatlarda sistemali ta'sir va shu sababli noxush asoratlar bo'lmaydi, bo'lsa ham uncha katta bo'lmagan darajada namoyon bo'ladi. Bu kabi moddlarga loteprednol (oftalmologiyada allergik jarayonlarda maxalliy qo'llaniladi), xamda bronxial astmani davolashda siklezonit tavsiya etilgan (ingalyasiya qilinadi). Bu gurux preparatlarni ingliz tili adabiyotlarida "soft steroids" (inglizchada soft-yumshoq, nozik) deb yuritiladi.

Glyukokortikoidlarning antogonistlari ham ma'lum. Ba'zi preparatlar ularning sintezini tuxtatadi (metirapon, mitotan). Boshqalari glyukokortikoidlarning retseptorlarini qamallaydilar (mifepriston, avval gestagenlar antogonisti sifatida ma'lum edi). Uni ba'zan Kushing³ sindromida, xamda kortikotropin xosil bo'lishini tekshirishda (metirapon) qo'llaniladi. Mitotan, zaxarli preparat bo'lganligidan buyrak usti bezi po'stloq qavatining faqat operatsiya qilish mumkin bo'lmagan o'simtalarida qo'llaniladi.

¹ Sinaflan (fluotsinolon atsetonid) "Sinalar", "Sinalar-N", "Flutsinar", flumetazon piva lat esa "Lokakorten", "Lorinden S", "Lokasalen", "Lokakorten-N" surtmalarining asosiy ta'sir ko'rsatuvchisidir.

² Dozalashtiruvchi qurilmasi bo'lgan ingalyatorda kukun sifatida xam chiqariladi (bekotid, beko-disk, beklforte).

³ Buyrak usti bezi gipertrofiyasida yoki kortikosteroidlar bilan davomli davolashda yuzaga keladi. Semizlikda (qorin, bo'yin orqasida yog' to'planish, oysimon yuz) namoyon bo'ladi.

MINERALOKORTIKOIDLAR

Aldosteron va 11-dezoksikortikosteron tabiiy mineralokortikoiddir. Asosiy mineralokortikoid bo'lmish aldosteron elektrolitlar almashinuviga ta'siri bo'yicha 11-dezoksikortikosterondan 20-30 marta ustun keladi. Aldosteron glyukokortikoidlar kabi xujayra ichida joylashgan retseptorlar bilan bog'lanadi. Mineralokortikoidlarning asosiy fiziologik faolliklarini namoyon bo'lishi bu suv – tuz almashinuviga ta'siridir. Mineralokortikoidlar nefronning distal bo'limlariga ta'sir ko'rsatib, natriy ionlari va izosmotik miqdorda suvning qayta so'rilishini oshiradi. Bir vaqtning o'zida kaliy ionlarining sekretiysi kuchayadi.

Uglevod almashinuvini mineralokortikoidlar kam o'zgartiradilar. Ularda yallig'lanish va allergiyaga qarshi xossa yo'q.

Davolash maqsadida dastlab dezoksikortikosteron atsetat taklif etilgan, chunki aldosteron noyobdir. Dezoksikortikosteronni asosan mushak ichiga kiritadilar yoki tabletka ko'rinishida teri ostiga implantatsiya qilinadi. Dezoksikortikosteron trimetilasetat davomliroq ta'sirga ega. Hozirgi vaqtda mineralokortikoid faolligiga ega bo'lgan preparat sifatida asosan ftorgidrokortizon atsetat (fluorokortizon, florinef) qo'llanilmoqda. U kuchli darajada yallig'lanishga qarshi ta'sir ham ko'rsatadi. Ichiladi. Mineralokortikoidlarni buyrak usti bezi po'stloq qavatining surunkali yetishmovchiligi (shu jumladan Addison xastaligida) qo'llaniladi. Undan tashqari ularni miasteniya, adinamiyada ham qo'llashadi. Chunki ular mushaklar tonusi va ishlash qobiliyatini oshiradilar.

Noxush ta'sirotlari organizmda natriy ionlari va suvni xaddan tashqari ko'p ushlanib qolishi bilan bog'liq. Shishlar, to'qimalarda ortiqcha suv bo'lishi, assit¹ kuzatiladi, qon bosimi ko'tariladi. Og'ir xollarda yurakning chap qorincha yetishmovchiligi rivojlanib o'pka shishiga olib keladi.

Mineralokortikoidlarni antogonistlari mavjud. Ba'zilar ularning sintezini buzadilar (masalan, miterapon), ammo tanlamasdan ta'sir ko'rsatadi va bir vaqtning o'zida glyukokortikoidlar sintezini susaytiradi. Shu bilan bir qatorda spetsifik retseptorlarni qamal qilib, mineralokortikoidlarni buyrak naychalariga ta'sirini tanlab bartaraf etuvchi antogonistlar mavjud. Bunday antogonistlarga diuretik vositasi sifatida qo'llaniladigan spiranolakton kiradi.

¹ Qorin bo'shlig'ida suyuqlik to'planishi. Grekchadan askos – cuv saqlash uchun

Preparatlar

Nomi	Chiqarilish shakli
Glyukokortikoid preparatlari	
Gidrokortizon- <i>Hydrocortisonum</i>	0,025 va 0,1 g preparat bo'lgan ampula; 0,005; 0,01 va 0,02 tabletkalar; 1% va 2,5% surtmalar 5 va 20g surtma tubalari;
Prednizolon- <i>Prednisolonum</i>	0,001 va 0,005g li tabletkalar 10 va 20g tubalarda 0,5% li surtma
Prednizalon gemisuksinat- <i>Prednisoloni hemisuccinas</i>	0,025g preparat tutgan ampulalar (qo'llashdan avval eritiladi)
Deksametazon <i>Dexamethasonum</i>	0,0005g li tabletkalar
Triamsinolon- <i>Triamcinolonum</i>	0,004g li tabletkalar
Sinaflan- <i>Synaflanum</i>	10 va 15g tubalarda 0,025% surtma
Flumetazon pivalat- <i>Flumethasoni pivalas</i>	15g dan tubalarda 0,02% surtma
Beklametazondipropionat- <i>Beclometasoni dipropionas</i>	Ingalyasiya uchun aerosol shaklida (har bir dozasi 0,00005g dan)

Mineralokortikoid preparatlari	
Dezoksikortikosteron atsetat- <i>Desoxycorticosteroni acetat</i>	0,5% moyli eritma 1ml ampulalarda: 0,005g dan tabletkalar (til ostiga qo'yish uchun)
Dezoksikortikosteron trimetilasetat- <i>Desoxycorticosteroni trimethylacetat</i>	2,5% suspenziyaning 1ml ampulalarda

JINSIY GORMONLAR, ULARNING UNUMLARI, SINTETIK O'RIN BOSUVCHILAR VA ANTOGONISTLARINING PREPARATLARI

Ayollar jinsiy bezlari gormon preparatlari

Tuxumdonda gormonlar follikulalarda (estrogenlar) va sariq tanada (gestagenlar) xosil bo'ladi. Estradiol follikulalarning asosiy gormoni bo'lib, tuxum xujayralarining rivojlanish jarayonida xosil bo'ladi. Organizmda estradioldan (asosan jigarda) qon va peshobda estron va estriol xosil bo'ladi. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha bu brikmalar steroid qatoriga mansub. Estrogenlar jinsiy a'zolar va ikkimlamchi jinsiy belgilarni rivojlanishi uchun zarur. Ular ta'sirida xayz siklining birichi yarimida endometriy proliferatsiyasi ro'y beradi.

Tuxum xujayra yetilgach follikula yoriladi – ovulyasiya boshlanadi. Follikula o'rniga sariq tana xosil bo'ladi. Progesteron sariq tananing asosiy gormonidir. Jigarda u peshob tarkibida ajraladigan pregnandiolga aylanadi¹. Gestagenlar (progestagenlar), estrogenlar kabi, steroid tuzulishli brikmalar qatoriga mansubdir. Gestagenlar xayz ko'rish siklining ikkinchi yarimida (sekretor faza) bachadon shilliq qavatining keyingi transformatsiyasini amalga oshishiga, tuxum xujayrasi urchiganda – detsidual parda va yo'ldoshni shakllanishiga imkon yaratadi. Shunday qilib, xomilani xomiladorlik davrida rivojlanishi uchun sharoit tayyorlanadi. Shu sababli sariq tana gormoni ko'pincha xomiladorlik gormoni deb ataladi. Yo'ldosh xam gestagen va estrogen gormonlar manbasi xisoblanadi. Yo'ldosh ta'sir xususiyatlari bo'yicha gipofiz oldingi bo'lagi gormoniga xos bo'lgan xorionigonik gonadotrop gormon (lyuteinizatsiyalovchi) ajratadi. Angar tuxum xujayrasi urchimasa, sariq tana teskari rivojlanishga uchraydi va xayz ko'rish bachadon shilliq qavatining ko'chishi kuzatiladi. Jinsiy bezlar gormonlarining ishlab chiqarilishi gipofizning oldingi bo'lagining gonadotrop gormonlari boshqaradi.

Estrogen va gestagen maxsus retseptorlar bilan boglanib xujayra ichida ta'sir ko'rsatadilar. Asosiy ta'sir joyi bu xujayra yadrosi bo'lib, u yerda estrogen yoki gestagen retseptor kompleksi (majmuasi) DNK bilan brikadi va shu yo'l bilan oqsil sinteziga ta'sir ko'rsatadi. Estrogen va gestagen (progestagen)lar ta'sir ko'rsatuvchi retseptorlarning eng ko'p miqdori bachadon, qin, sut bezlari, xamda gipotalamus va gipofizning oldingi bo'lagida joylashgan.

Ayollar jinsiy gormon preparatlarining spetsifik faolligi ba'zan biologik standartizatsiya usuli bilan aniqlanadi. Estrogenlarni axta qilingan sichqon yoki kalamushlarda kuyikish chaqirish (estrus) xossasi asosida sinaladi. Estrogenlar ta'sirini jonivorlar qinidagi ajratmadan tayyorlangan surtma xarakteriga ko'ra xukum chiqariladi. Osoyishtalik davrida (anestrus) surtmada shilliq, leykotsitlar va juda kam miqdorda yadroli epitelial xujayralar aniqlanadi. Kuyikish davrida surtmada ko'p miqdorda yadrosiz dag'allashgan epitelial xujayralar aniqlanadi. Bir ta'sir birligi (1 TB) 0,1 mkg estron faolligi mos keladi.

Gestagenlarni biologik standartizatsiyalashni balog'atga yetmagan urg'ochi quyunchalarda o'tkaziladi. Ma'lum sxema bo'yicha jonivorlarga avval estron, so'ngra progesteron kiritiladi. Bunda soxta xomiladorlik rivojlanadi. Bachadon shilliq qavatining o'zgarishlari taxminan xomiladorlikning 8-kuniga mos kelishi kerak (gistologik tekshirishlar o'tkaziladi). Bir ta'sir birlik (1 TB) 1 mg kristallik prgesteron faolligiga teng.

¹ Estrogen va progesteronlar almashinuvi maxsulotlari glyukuron va sulfat kislota bilan kon'yugatlar ko'rinishida buyrak orqali ajraladi.

Estrogen va antiestrogen preparatlar.

Kimyoviy tuzilishi jixatidan estrogen¹ preparatlar steroid (tabiiy gormonlar va ularning xosilalari) va nosteroid (sintetik preparatlar) birikmalarga bo'linadilar. (8 jadvalga va kimyoviy tuzilishiga qarang). *Steroid tuzilishli estrogenlardan* tibbiyot amaliyotida xomilador ayol yoki xomilador jonivorlar peshobidan olinadigan estron (follikulin), xamda estradiol qo'llaniladi.

Estradiolni benzoat, dipropionat, valeriat bilan efir ko'rinishida ishlatiladi. Estradiol dipropionat estrondan faolliroq va anchagina davomliroq ta'sir etadi. Agar estronni xar kuni kiritilsa, estradion dipropionatni 2-4 kunda bir marta kiritiladi.. Estron va estradiolning efirlarinig moyli eritmalarini mushak ichiga kiritiladi. Ichilganda ular samarasiz, chunki jigarda tez parchalanadi.

Nomi yuqorida qayd etilgan vositalardan yarim sun'iy preparat etinilestradiol (mikrofollikulin) tubdan farq qiladi. U eng faol estrogen. Agar estron ning faolliligini 1 deb xisoblansa etinil estradiol faolligi 50 ga mos keladi. Bundan tashqari, etinilestradiol ichilganda xam samarador, chunki etinil guruxi uni jigarda parchalanishdan saqlaydi. Preparatning ta'siri davomli emas (kuniga 1-2 marta qabul qilinadi).

Yarim sintetik estrogen bo'lgan mestranol organizmda etinilestradiolga aylanadi. U ichiladi. U ko'pincha kontratseptivlar tarkibiga kiradi.

Enteral yo'l bilan kiritilganda *nosteroid tuzilishli, estrogenlik faollikga ega bo'lgan sintetik vositalar* ham samradordirlar. Ulardan biri geksan xosilasi bo'lgan *s i n i s t r o l* (geksestrol)dir. Faolligi bo'yicha u estrondek. Uni ichiladi va mushakga kiritishga (tavsiya etiladi) buyuriladi.

8-jadval. Jinsiy gormonlar, ularning preparatlari, sintetik analoglari va ularni o'rin bosuvchilari, antagonistlari.

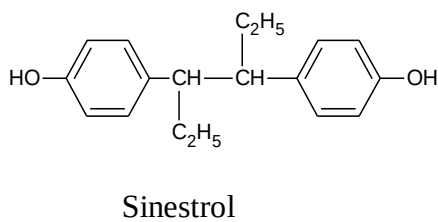
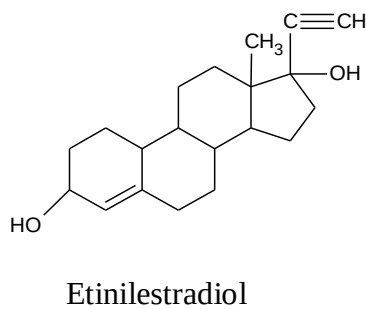
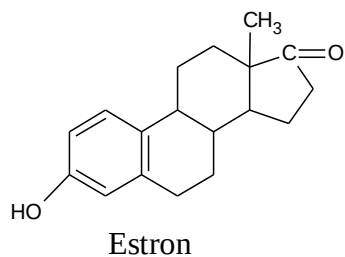
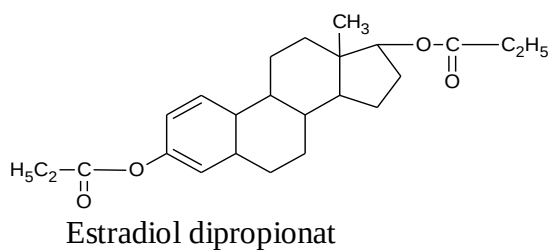
Gurux	Estrogenlar va ularning antagonistlari	Gestagenlar va ularning antagonistlari	Androgenlar va ularning antagonistlari
Tabiiy gormonlar va ular almashinuvi maxsulotlari(steroidlar)	Estradiol Estron Estriol	Progesteron Pregnandiol	Testosteron Androsteron
Jinsiy gormonlar preparatlari va ularni analoglari (steroidlar)	Estron Estradiol dipropionat Etinil estradiol	Progesteron Pregnin Oksiprogesteron kapronat	Testosteron Propionat Testosteron enantat Metil testosteron
Gormonal faollikga ega bo'lgan sintetik vositalar (nosteroidlar)	Sinestrol		
Jinsiy gormonlar antagonistlari	Klomifen sitrat Tamksifen sitrat *	Mifepriston (RU 486)	Siproteron atsetat Flutamid Finasterid **

*Tamksifen xar-xil to'qimalarda yo antiestrogen ta'sir (sut bezida), yo estrogen (suyaklar va boshqalar) ta'sir ko'rsatadi. Bunday preparatlarni estrogen retseptorlarining modulyatorlari deb ataladi. Klomifen barcha to'qimalarda faqat antiestrogen ta'sir ko'rsatadi

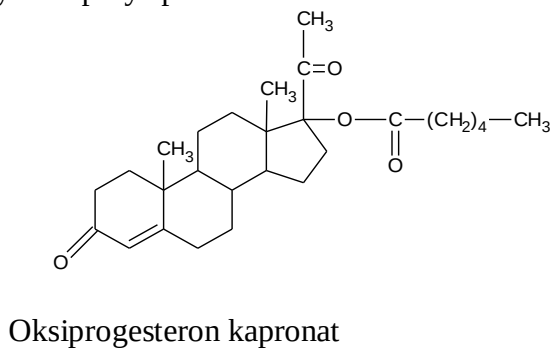
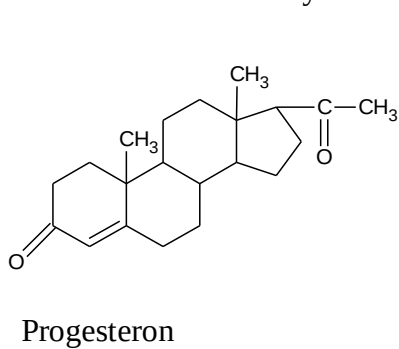
** digidrotesteron sintezining ingibitori

¹Estrus- oqma (grekchadan oistros –xoxish istak, genos – tug'ilish)

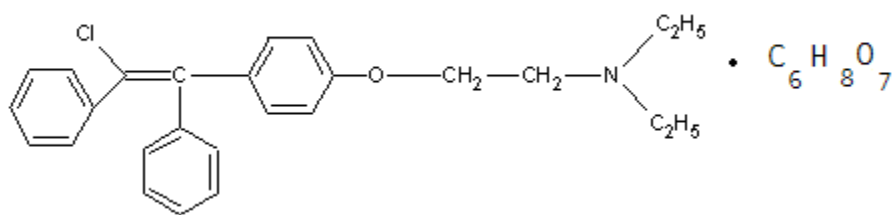
Ba'zi estrogen va gestagen preparatlar va ularning antogonistlarining kimyoviy tuzilishi.
Estrogen preparatlari.



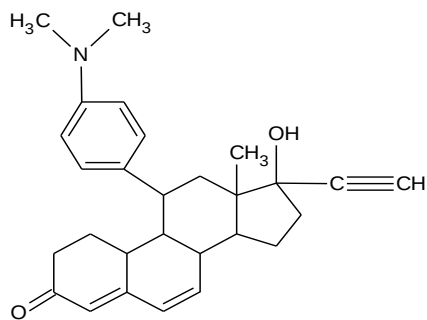
Gestagen preparatlar.



Antiestrogen preparat.



Antigestagen preparat.



Mifepriston

Estrogenlarni tuxumdonlar funksiyasini yeishmovchiligida (xayz ko'rish siklini buzilishlarida – aminoreya¹, dismenorya² axta qilingandan keyingi buzilishlarda) tug'ruqdan keyingi davrda lak tatsiya (sut ajralishini) to'xtatish uchun qo'llaniladi. Estrogenlarni (masalan, sinestrol) prostata bezi raki xamda sut bezi rakini (60 yoshdan katta ayollarda) kompleks davolashda qo'llaniladi. Estrogenlar murakkab (kombinatsiyalangan) kontratseptiv vositalar tarkibiga kiradi.

O'rniga-o'rin ishlatishga asoslangan gormon terapiya klimakterik buzilishlar yoki tuxumdonni jarroxlik usuli bilan olib tashlangan hollarda qo'llaniladi. Bu maqsadda yo sof estrogen preparat-proginova-21 (tarkibida estradiol valerat), klimara (tarkibida estradiol bo'lgan v kerakli ta'sirni 7 kun ta'minlovchi plastir) yo estrogenlar bilan gestagenlar tutgan (gestogenlarni endometritning giperplaziyasini oldini olish uchun qo'shiladi) preparatlar qo'llaniladi. Shu kabi kombinatsiyalangan preparatlardan biri klimanorm (9 ta tabletkasi estradiol valerat, 12 ta tabletkasi estradiol valerat+levonorgestrel tutadi) hisoblanadi. Bu preparatlarda estrogen va gestagenlar shunday dozada tanlab olinganki, u estrogenlarning lipidlar almashinuviga, yurak-tomir va MNS ga ijobiy ta'sirini saqlab qolish, ularning suyaklarga antirezorbtiv ta'sirini kuchaytirish va bir vaqtning o'zida endometriyni giperplastik jarayonlar rivojlanishidan himoya qilish imkoniyatlarini beradi.

Premenopauzada yoki yoshlik davrida tuxumdonlarni jarroxlik yo'li bilan olib tashlagan hollarda odatda 2 fazali preparatlarni uzoq-uzoq rejimda beriladi. Postmenopauzada uzluksiz rejimda qo'llash maqsadga muvofiqdir. Bu maqsad uchun tarkibida bir xil miqdorda estradiol valerat va yangi gestagen bo'lmish –modda almashinuviga ijobiy ta'siri va yaxshi o'zlashtirilishi bilan ajralib turuvchi dienogest tutgan k l i m o d i y e n preparati mavjud.

Klimakterik davrdagi estrogen yetishmovchiligida d i v i t r y e n , d i v i n a , i n d i v i n (estradiol valerat va medroksiprogesteron atsetatni har xil dozalarda tutadi) va d i v i g y e l (transdermal gel shaklida estradiol gemigidratlar tutadi) qo'llaniladi.

O'rniga ishlatishga asoslangan gormonoterapiya nafaqat klimakterapiya belgilarini kamaytirish yoki bartaraf etishga imkoniyat yaratadi, balki estrogenlar yetishmovchiligi tufayli yuzaga keluvchi osteoporozni oldini oladi va unga davolovchi ta'sir ko'rsatadi.

Estrogenlarni davomli qo'llaganda bachadondan qon ketishi yuzaga kelishi mumkin. Shu bilan bir qatorda estrogenlar qon ivishini kuchaytiradi va u tromboemboliya rivojlanishining sababi bo'lishi mumkin. Ba'zan shishlar kuzatiladi. Estrogenlar ichilganda ko'ngil aynish, qayt qilish, ich ketish bo'lishi mumkin. Erkaklarda estrogenlar feminizatsiya³, libidoni⁴ susayishi, jinsiy bexollikni rivojlantiradi.60 yoshgacha bo'lgan ayollarda jinsiy a'zolar, sut bezi o'simtalari bo'lgan hollarda estrogenlarni qo'llash man etiladi. Endometriyada, bachadondan qon ketishiga moillik bo'lgan hollarda ham ularni qo'llashga ko'rsatmalar berilmaydi. Estrogenlarni buyrak, jigar xastaliklarida extiyot bo'lib qo'llash lozim. Keyingi yillarda amaliyot shifokorlari xazinasida yangi gurux preparatlari – *antiestrogen vositalar* paydo bo'ldi. Ular nosteroid tuzilishli sintetik moddalardir.

¹ Jinsiy voyaga yetgan (balog'atga yetgan) qizlarda xayz ko'rishni bo'lmasligi. Grekchadan a- bo'lmasli gi, men-oy, rhco- oqadi.

² Xayz ko'rishni buzilishi. Dis- (grekchadan)- funksiya buzilishini qayd etuvchi pristavka.

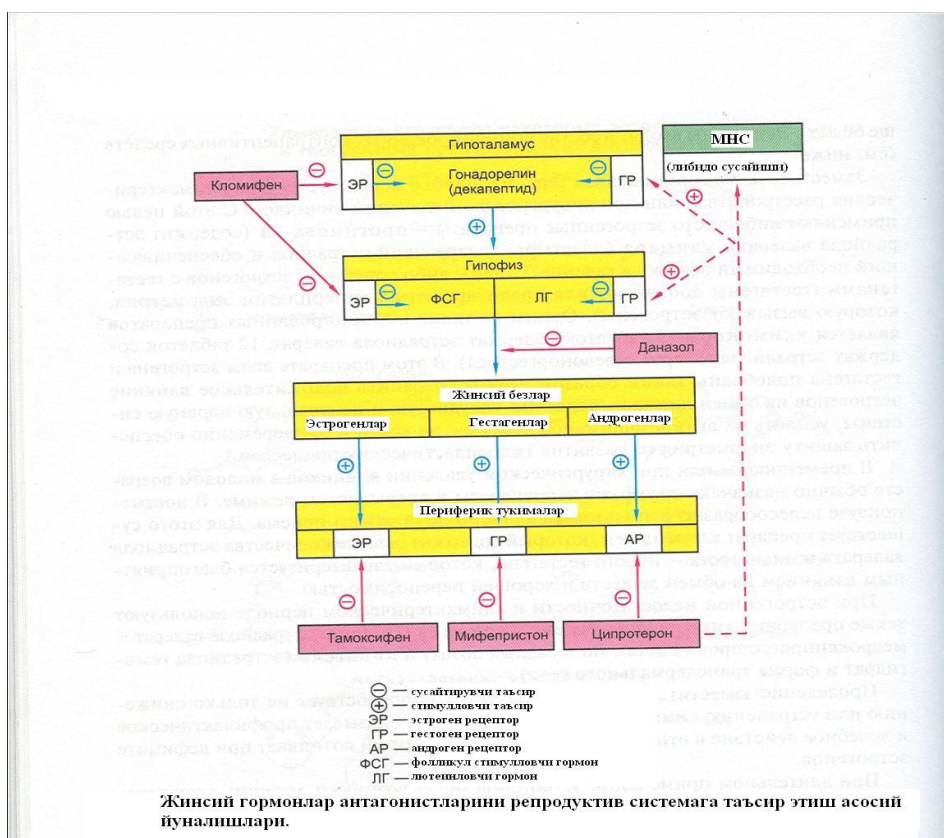
³ Erkaklarda ayollarning ikkilamchi jinsiy belgilarini rivojlanishi

⁴ Libido - lotinchadan jinsiy mayl

Ularning ta'sir prinsipi spetsifik retseptorlar bilan bog'lanishlari tufayli estrogenlarga xos bo'lgan ta'sirotlarni yuzaga keltirishdan iboratdir (3-chizma). Jumladan, ular gipotalamus (lyuteinizatsiyalovchi va follikulo rag'batlantiruvchi rilizing omillarni ajralishi) va gipofiz (gonadotrop gormonlarni ajralishi) funksiyasini boshqarishda qatnashuvchi estrogen retseptorlarini qamal qiladilar.

Bunda manfiy teskari bog'lanish buzilada va bu sistema faollashadi. Natijada genadotrop gormonlar ajralishi ortadi, bu o'z navbatida tuxumdon o'lchamlarini kattalashishiga va ular funksiyasini kuchayishiga olib keladi. Shundan kelib chiqib bu kabi preparatlar masalan klomifen sitrat (klostilbegit)ni ayollar bepushtligida qo'llaniladi. Bundan tashqari tamoksifen va toremifen (fareston) kabi antiestrogen vositalar sut bezi xavfli o'simtasini davolashda qo'llaniladi.

3 chizma. Jinsiy gormonlar antogonistlarining reproduktiv sistemaga ta'sirining asosiy yo'nalishlari.



- - susaytiruvchi (qamallovchi) ta'sir

+ - rag'batlantiruvchi ta'sir

ER – estrogen retseptorlar

GR – gestagen retseptorlar

AR – androgen retseptorlar

FSG – follikulorag'batlantiruvchi gormon

LG - lyutinizatsiyalovchi gormon

Izox: tamaksifen sut bezlari estrogen retseptorlarining antogonistidir

Gestagen (progestagen) va antigestagen preparatlar

Barcha gestagen¹ lar steroid tuzilishiga. Dori preparatlari sifatida progesteron² yoki uning sintetik unumlari – oksiprogesteron kapronat, medroksiprogesteron atsetat va pregnin qo'llaniladi. Bundan tashqari, gestagenlik faolligiga ega bo'lgan, testosteron xosilasi bo'lmish norgestrel, noretindron, noretisteron, dimetisteron va boshqalar sintezlangan.

¹ Lotinchadan *gesto* – ko'tarib yurish (ya'ni xomiladorlikni saqlash nazarda tutilgan)

² Davolash maqsadi uchun sintetik yo'l bilan olinadi.

P r o g y e s t y e r o n endometriyga ta'sir etib uni tuxum xujayrasini implantatsiya qilishga tayyorlaydi (proliferativ davr sekretor davrga o'tadi). U miometriy qo'zg'oluvchanligini susaytiradi. Ovulyasiyani oldini oladi, sut bezi to'qimasini o'sib rivojlanishiga imkoniyat tug'diradi. Xar kuni mushak ichiga kiritiladi. Ichilganda u samarasiz.

Davomli ta'sir etuvchi gestagenlarga oksiprogesteron kapronat (gidroksiprogesteron kapronat, gormofort) kiradi. Uning ta'siri sekinroq boshlanadi va 7-14 kun davom etadi. Yog'li eritmalari mushak ichiga kiritiladi. Medroksiprogesteron atsetat ham davomli ta'sir ko'rsatuvchi preparat xisoblanadi. 14 kunda bir marta mushak ichiga kiritiladi. Enteral qo'llash ham mumkin.

Pregnin (etisteron) faolligi bo'yicha progesterondan 5-15 marta kuchsiz. Ichilganda ham samarador. Odatda til ostiga qo'yish tavsiya etiladi. Tabletkasini butunlay so'rilib bo'lguncha til ostida saqlanadi.

Gestagenlik faollikga ega bo'lgan testosteron xosilalari (noretinodrel va boshqalar) enteral kiritishga mo'ljallangan. Ularning ta'sir davomligi 1-3 kun.

Gestagenlarni sariq tana funksiyasining yetishmovchiligida xomilani tushishini oldingi olish uchun (xomiladorlikning 1-yarimida), xayz ko'rish siklini buzilishlarida qo'llaniladi. Kontra septiv vosita sifatida qo'llaniladi.

Gestagen gormonlarning antagonistlari—*antigestagen vositalar* yaratilgan. Ulardan ba'zilari tibbiyot amaliyotiga tadbiq qilingan. Shunday preparatlardan biri bo'lib steroid xosilasi **m i f y e p r i s t o n** (RU 486) xisoblanadi. U gestagen retseptorlari bilan bog'lanib (masalan bachadonning) gestagenlar (progesteron va boshqalar) ta'siriga to'sqinlik qiladi. Mifepriston gestagenlik (agonistlik) faolligiga ega emas. Jonivorlarda o'tkazilgan eksperimentlarda mifistonda glyuko kortikoidlar bilan antagonizm aniqlangan. Tibbiyot amaliyotida asosan mifepristonning xomilani tushirish (abort) xossasidan foydalaniladi. Bunday xolatlarda mifepristonni xomiladorlik boshlangandan so'ng qancha erta berilsa samaradorligi shuncha yuqori bo'ladi. Xomiladorlikni tibbiyot ko'rsatmalari bo'yicha to'x-tatish uchun ko'pincha mifepristonni prostaglandinlar bilan birgalikda qo'llaniladi. Buning sababi shundaki, mifepriston ta'sirida miometriyning prosto glandinlarga sezgirligi ortib ketadi. Shu sababli ikkala preparatni katta bo'lmagan miqdorda qo'llaniladi va bu ularning noxush ta'sirotlarini sezilarli darajada kamaytirish imkonini beradi. Antigestagen vositalar xayz ko'rish siklini meyyorga keltirish uchun xam qo'llash mumkin.

Enteral qo'llaniladigan va implantatsiya qilinadigan xomilador bo'lib qolishdan saqlaydigan (kontratseptiv) vositalar.

Bu grux preparatlar tug'ilishni boshqarish uchun qo'llaniladi. Ularni nafaqat nomaqbul xomiladorlikni oldini olish uchun, balki ota-onaning salomatligi, tug'ish oralig'ini, oiladagi bolalar soni va boshqalarni inobatga olgan xolda xomilador bo'lishni rejalashtirish uchun qo'llaniladi.

Xomilador bo'lishdan saqlaydigan vositalarning turli xili va ularni enteral qo'llash sxemalari mavjud. Yuqori samaradorlikga ega bo'lgan va noxush ta'sirotlari nisbatan kam bo'lgan eng maqbul preparatlar quyidagilardir:

- 1) *estrogen-gestagenlar kombinatsiyasidan iborat preparatlar;*
- 2) *gestagenlarni mikrodozalarini tutgan preparatlar;*

Estrogen preparatlardan odatda etinilestradiolni qo'llashadi. Gestagenlar to'plami yetarli darajada turli-tuman. Ularning ko'pchiligi testosteron unumlariga mansubdir (noretindron, norgestrel, levonorgestrel va boshqalar). Estrogen va gestagen miqdori doimiy bo'lgan monofazli preparatlar (mikroginon, miniziston, femoden, diane-35, janin, logest, regulon, novinet va boshqalar) xamda ikki va uch fazali preparatlar qayd qilingan. Oxirgi ikki holda ayollar xayz sikli davrida turli xil miqdorda estrogen va gestagenlar tutgan tabletkalarni qabul qiladilar. Bu gormonlarning qonda ular konsratsiyasini odatdagi xayz ko'rish siklida kuzatiladigan o'zgarishlarini ta'minlovchi eng muvofiq dozadini tanlab olish imkoniyatini beradi. Bunday uslub noxush asoratlarni kamaytirishga olib keladi. Ikki fazali preparatlarga antiovin, uch fazali preparatlarga —trikvillar, triziston, triregol va boshqalar mansubdir.

Preparatlar ta'sir mexanizmini ovulyasiya jarayonini susaytirish bilan bog'liq deb hisoblashadi. Bu gipofizdan follikulo rag'batlantiruvchi va lyuteinizatsiyalovchi gormonlarni va ularni biosintezi xamda ajralishini rag'batlantiruvchi gipotalamik gormon ishlab chiqishini kamayishi tufayli amalga oshadi. Bu muvofiq ravishda tuxumdonlar holatida o'z aksini topadi, ya'ni ular menopauza davriga xos bo'lgan o'zgarishlarga uchraydilar. Endometriyda tuxum hujayrasini implantatsiyasiga to'sqinlik qiluvchi o'zgarishlar sodir bo'ladi (proliferativ fazada vaqtidan avval regressiya va boshqalar). Bachadon bo'yinidagi shilliq tarkibi ham o'zgarib, spermatozoidlarning faolligini susayishiga olib keladi. Estrogen-gestogen preparatlar amalda 100% kontratseptiv ta'sirini ta'minlaydi. 28 kunlik xayz siklida ularni 5-kunidan boshlab 21 kun qabul qilinadi. Ushbu preparatlarni qabul qilishni to'xtatgandan so'ng reproduktiv funktsiya tiklanadi. Tiklanish davri kontratseptivlarni qabul qilish davomligi va organizmning xususiyatlariga bog'liq. Kontratseptivlarni davomli qo'llaganda bu davr bir necha oy davom etishi mumkin. Xomiladorlikdan avval ushbu preparatlarni qo'llash mavjud kuzatishlar natijasiga ko'ra xomilaga salbiy ta'sir etmaydi.

Noxush ta'sirotlar preparatlarni qabul qilishning boshlanishida (birinchi 2 oy) ko'proq kuzatiladi. So'ngra ular miqdori kamayadi va 5-10% ga yetadi. Eng xos bo'lgan noxush ta'sirot quyidagilardir: qon ivishini ortishi (ko'k tomirlar trambozi va tromboemboliyalar xavfi), jigar funksiyasining buzilishi, glyukozaga turg'unlikni kamayishi, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, ko'krak bezlarining zichlashishi ("dag'allashishi"), libidoni o'zgarishi, ko'ngil aynish, qayt qilish, xayz ko'rish oralig'ida qon aralash ajratmalar paydo bo'lishi, tana vaznini ortishi va boshqalar.

Estrogen-gestagenli kontratseptivlar tromboembolik xastaliklar, bosh miyada qon aylanishning buzilishi, reproduktiv sistema va sut bezi o'simtalarida, jigarning kuchli disfunktsiya-sida, qandli diabetda, psixozlarda qo'llash man etiladi.

Shuni nazarda tutmoq lozimki, estrogen-gestagen preparatlarni nafaqat xomilador bo'lib qolishni oldini olish, balki davolash maqsadida ham qo'llash mumkin. Jumladan, ularni xayz ko'rish siklini buzilishlarida, polipozda, endometrioza va boshqa ginekologik xastaliklarda qo'llaniladi.

Xomilador bo'lishni oldini oluvchi vositalarning ikkinchi guruxi faqat kichik dozadagi gestagenlarni tutadi. Ularga kontinuin, mikrolyut va boshqalar kiradi. Ularning ta'sir mexanizmi aniq emas. Gestagenli kontratseptivlar bachadon bo'yinidagi shilliq tarkibi va miqdorini o'zgartirib, ulardan spermatozoidlarni o'tishini sekinlashtiradi. Tuxum hujayrasini fallopiev (bachadon) naychalaridagi o'tkazish tezligini kamayishi ham aniqlangan. Bundan tashqari endometriyda tuxum hujayrasini implantatsiyalanishiga qarshilik qiluvchi o'zgarishlar ham kuzatiladi. Shu bilan bir qatorda gipotalamo-gipofizlar sistemani mo'tadil susayishi ham ma'lum ahamiyatga ega bo'lishi mumkinligini inkor etish mumkin emas. Bu gurux preparatlarining kontratseptivlik samaradorligi, kombinatsiyalangan estrogen-gestagen preparatlarinikiga nisbatan pastroq. Ular ta'sirida estrogen-gestagenli kontratseptivlarga xos bo'lgan, masalan modda almashinuviga ta'sir etish, tromboflibitlar chaqirish xususiyatlari kabilar noxush ta'sirotlarning kam namoyon bo'lishi yoki umuman rivojlanmasligi estrogenlarning yo'qligi va gestagenlar kichik dozada ega ekanligi bilan tushuntiriladi.

Nomuntazam hayz siklining va hayz ko'rish oralig'ida qon aralash ajratmalarni paydo bo'lishi asosiy noxush ta'sirotlar hisoblanadi. Ba'zan ko'ngil aynash, bosh og'rig'i, depressiya va boshqalar vujudga keladi. Umuman noxush asoratlar estrogen-gestagen kontratseptivlarni qo'llagan-dagiga nisbatan anchagina kamroq rivojlanadi.

Reproduktiv funktsiya odatda gestagenli kontratseptivlarni qabul qilishni to'xtatgandan 3 oy keyin tiklanadi. Sistemali noxush ta'sirotlarni kamaytirish uchun bachadon ichida gormon ajratuvchi majmua bo'lgan m i r y e n a preparati taklif etilgan. Uning tarkibida o'zidan 5 yil mobaynida uzluksiz levonorgestrel ajratib turuvchi konteyner mavjud bo'lib, u bachadon bo'yni sekretini zichligini oshirish va endometriyga tuxum hujayrasini implantatsiya bo'lish jarayonini susaytirish xisobiga maxalliy kontratseptiv ta'sir ko'rsatadi. Mirena kontratseptiv ta'sirning yuqori daraja ishonchligi va ayniqsa xayz ko'rish soni va ajralayotgan qon miqdorini kamayishi tufayli rivojlanadigan menorragiya va dismenoreya bilan jabrlangan ayollarga muvofiq kelishi bilan ajralib turadi.

¹ Shu sababli ularni aynan yo'riqnomada ko'rsatilgandek qo'llash mumkin (odatda bir oyda 4 marta), aks xolda jiddiy gormonal disbalans yuzaga kelishi mumkin

Tarkibida estrogen yoki gestagenlarning¹ katta dozasi bo'lgan preparatlar ham mavjud. Jumladan, postinor (tarkibida levonorgestrel bor). Ularni jinsiy aloqadan keyingi 24-48 soat ichida qabul qilish kerak (postkoital kontratseptivlar deb ataladi).

Xomiladorlikdan asrash vositalarini takomillashtirish bo'yicha olib borilayotgan tadqiqotlar davom etmoqda. Asosiy vazifa bu 100% kontratsepsiyani ta'minlagan holda prepa-ratlarning noxush ta'sirotlarini kamaytirish va ta'sir davomligi turli xil bo'lgan preparat-larni yaratishdir. Davomli ta'sir etuvchi kontratseptiv depo-preparatlar kata qiziqish uyg'otadi. (m-n, gestagen medroksiprogesteron atsetat; uch oyda bir marta kiritiladi). Teri ostiga implantatsiya qilish uchun (1 ta kapsula 5 yillik kontratsepsiyani ta'minlaydi). Tarkibida gestagenlar tutgan silastik kapsulalar ham yaratilgan (levonorgestrel tutgan norplant). Erkaklar uchun ham kontratseptiv vositalar ham izlanmoqda. Bunday moddalar spermatogenezni va maniy yetilishini keskin susaytirishlari lozim. Jumladan, paxta yog'idan gossipol preparati olingan. Ammo uni qo'llaganda noxush asoratlar sodir bo'lishi darajasi juda ham yuqori bo'lib, 20% erkaklarda qaytmas nasilsizlik rivojlanadi. Erkaklar jinsiy bezlari funk-siyasini gipotalamo-gipofizar boshqaruviga ta'sir etuvchi preparat ham yaratilgan. Gipofizdan follikulo rag'batlantiruvchi moyaklarga, spermatogenezga kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatuvchi va testosteronni ishlab chiqarishni o'zgartirmaydigan gormon ajralishini tanlab susaytirish diqqatni eng ko'p jalb etadi (1-chizmaga qarang). Shunday tipda ta'sir ko'rsatish erkaklar urug'lik suvi (maniy)dan ajratilgan ingibinga xosdir.

Erkaklarning jinsiy bezlari gormonlari preparatlari (androgenlar¹) va antiandrogen vositalar.

Erkaklar jinsiy bezlaridagi Leydig (moyak glandulotsitlari) interstitsial xujayralari testosteron gormonini (steroid tuzilishli) ishlab chiqaradi. Testosteronning talaygina qismi ko'pgina a'zolarida (masalan prostata bezi) degidrotesteronga aylanadi. U xujayra ichida joylashgan androgen retseptorlariga eng ko'p affinitetga egadir. Androgenlarni retseptor ta'sir prinsipi boshqa steroidlarnikidek (bir xil).

Testosteron ta'sirida jinsiy a'zolar va ikkilamchi belgilar rivojlanadi, spermatogenez nazorati amalga oshiriladi. Testosteron oqsil sinteziga yordam berib (anabolik² ta'sir) oqsil olmashtiruviga kuchli ta'sir ko'rsatadi, buyrak naychalarida suvni, kalsiy, natriy, xlor ionlari va boshqalarni reabsorbsiyasini kuchaytiradi. Testosteron ishlab chiqarish gipofiz-ning oldingi bo'lagining gonadotrop (lyuteinizatsiyalovchi) gormoni bilan boshqariladi. Jigarda testosterondan (peshobda aniqlanadigan) androsteron (10 marta kam faol) xosil bo'ladi. Qon zardobida aylanib yuruvchi testosteronni ng taxminan 65% jigarda sintezlanuvchi spetsifik globulin bilan bog'langan bo'ladi.

Androgenlarning faolligi ba'zan biologik yo'l bilan aniqlanadi. Sinalayotgan preparat axta qilingan xo'rozga kiritiladi va atrofiyaga uchragan toji soqolchasining tiklanishi kuza-tiladi. Bitta ta'sir birligi (1 TB) faolligi bo'yicha 0,1 mg kristallik androsteronga mos keladi.

Tabobat amaliyotida sintetik (kimyoviy tuzilishiga qarang) yo'l bilan olinadigan testoste-ronning efirlari: testosteron p r y e p i o n a t va t y e s t e n a t (testosteron enantat) keng qo'llaniladi. Ikala preparat kuchli androgenlik va anabolik faollikga egadir. Testenat testo-steron propionatdan ta'sirining asta-sekin rivojlanishi, ammo anchagina davomlilik bilan farq qiladi. Testosteron propionatni ikki kunda 1 marotaba, testenatni esa 3-4 xaftada 1 marta kiritiladi. Ikkala preparatni ham yog'li eritma shaklida mushakka kiritish uchun chiqariladi. Ichilganda ular kam samarador, chunki jigarda tez parchalanadi.

Sintetik androgen bo'lgan m y e t i l t y e s t y e r o n kimyoviy tuzilishi va biologik ta'siri bo'yicha xuddi testosteronga o'xshash, ammo faolligi bo'yicha undan bir necha marta sustroq.

Metiltestosteronning ustunligi uni ichilganda ham samarador ekanligidadir. Uni tablet-kasini til ostiga (sublingval) tamomila so'rilib bo'lguncha saqlash eng ratsional (maqul) dir.

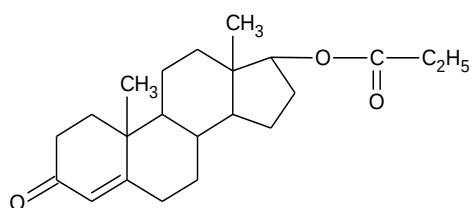
¹Grekchadan andros -erkak kishi, genos – urug'

²Grekchadan anabole - ko'tarilish

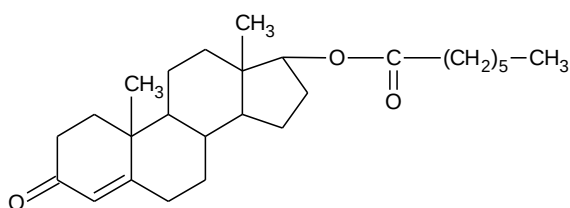
Androgen faollikga ega bo'lgan preparatlarni erkaklar jinsiy bezlari funksiyasining yetishmovchiligida (jinsiy yetilmaganlik, impotensiya va boshqa buzilishlarda) xamda ayollarning sut bezlari va tuxumdonlar rakida, dismenoreya, klimakterik (60 yoshgacha) buzilishlarda qo'llaniladi. Androgenlar noxush ta'sirotlar chaqirishlari mumkin. Ayollarda muskulinizatsiyalovchi¹ ta'sir (virilizm²)- tovushni dag'allashishi, tuklarni erkakcha tipda o'sishi va boshqalar. Orga-nizmda ortiqcha suv va natriy ionlarini ushlanib qolishi mumkin. Metiltestosteron ta'sirida sariqlik rivojlanishi mumkin.

Ba'zi androgen preparatlar, antiandrogenlar va anabolik steroidlarning kimyoviy tuzilishi

Androgen preparatlar.

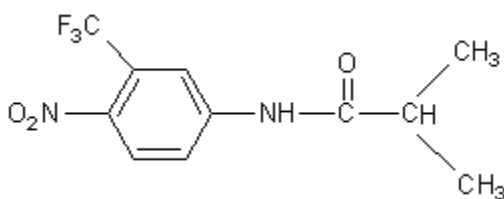


Testesteron prpionat

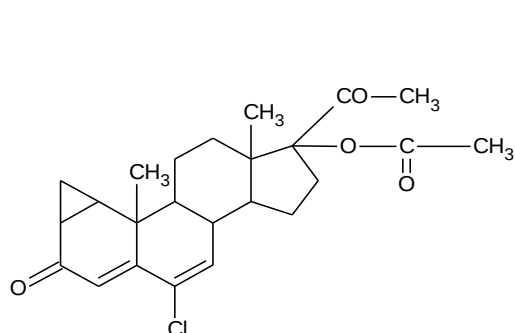


Testesteron enantat

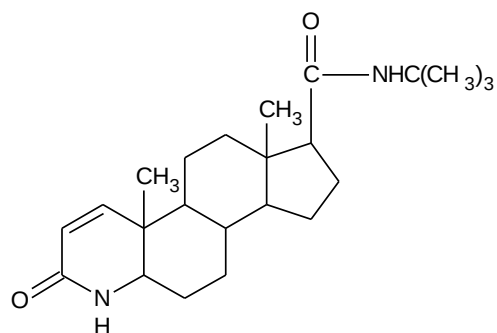
Antiandrogen preparatlar.



Flutamid



Siprateron atsetat

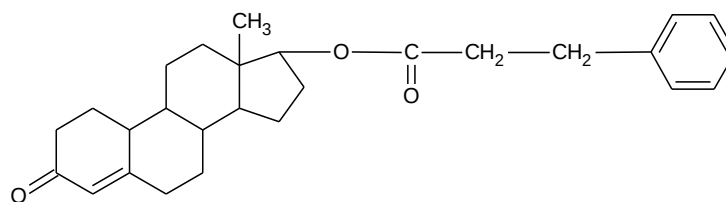


Finasterid

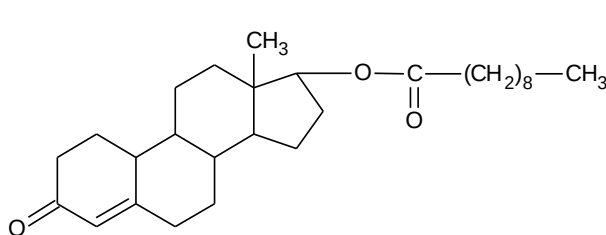
¹ Lotinchadan masculinus - erkakcha

² Lotinchadan virilis - erkaklarga xos

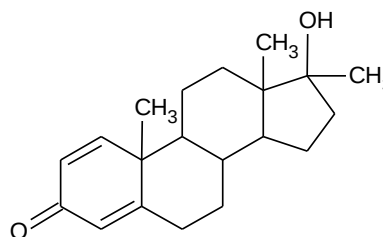
Anabolik sterooidlar.



Fenobolin



Retobolil



Metandrostenolon

Androgen gormonlarning antogonistlari ham yaratilgan. Umuman olganda testosteron ishlab chiqarilishi gipotalamus gormon preparati gonadorelin yoki uning sintetik analogi leuprorelin yordamida, agar organizmda ularni doimiy katta konsentratsiyalarini hosil qilish (dozalashning bunday uslubida ular gipofizning oldingi bo'lagining gonodotrop gormonlarini hosil bo'lishini to'xtatadilar) bilan kamaytirish mumkin. Ushbu preparatlarni prostata bezining giperplaziyasida qo'llash mumkin.

Androgenlar biosintezini keskin to'xtatish qobiliyatiga zambrug'larga qarshi vositalar ketokonazol va uning analoglari (steroidlar sintezida qatnashuvchi R-450 sitoxromini qamal-lash hisobiga) xamda *s p i r o n o l a k t o n* egadir.

Ammo androgenlar antogonistlari sifatida ikki gurux moddalar eng ko'p diqqatga sazovordir.

- 1) androgen retseptorlarning qamallovchilar (siproteron atsetat, flutamid);
- 2) 5α - reduktaza ingibitorlari, testosteronni degidrotesteronga aylanishini susaytiruvchilar (finasterid).

Siproteron atsetat progesteronning xosilasi bo'lib, steroidlarga mansubdir. Periferik to'qimalardagi testosteronga (digidrotesteronga) sezgir «Nishon» androgenlar retseptorini qamal qilib, preparat spermatogenezni to'xtatadi. Uni kiritishni to'xtagandan keyin spermatogenez 4 oydan keyin tiklanadi.

MNS dagi androgen retseptorlarini qamallab, u jinsiy xissiyotni susaytiradi va impotensiyaga olib kelishi mumkin. Antiandrogen ta'siridan tashqari siproteron atsetat arzimagan gestagenlik faolligiga ega ekanligi gonadotrop gormonlarni va shu tufayli erkaklar jinsiy bezlaridan androgenlar ishlab chiqarilishini kamaytirishiga sabab bo'ladi. Qon zardobida testosteron bilan bir qatorda lyuteinizatsiyalovchi va follekulo rag'batlantiruvchi gormonlar miqdori ham kamayadi.

7-rasm. 5α – reduktaza ingibitorlari ta'sir joyining chizmasi.

Prostata bezi epiteliysi hujayrasi

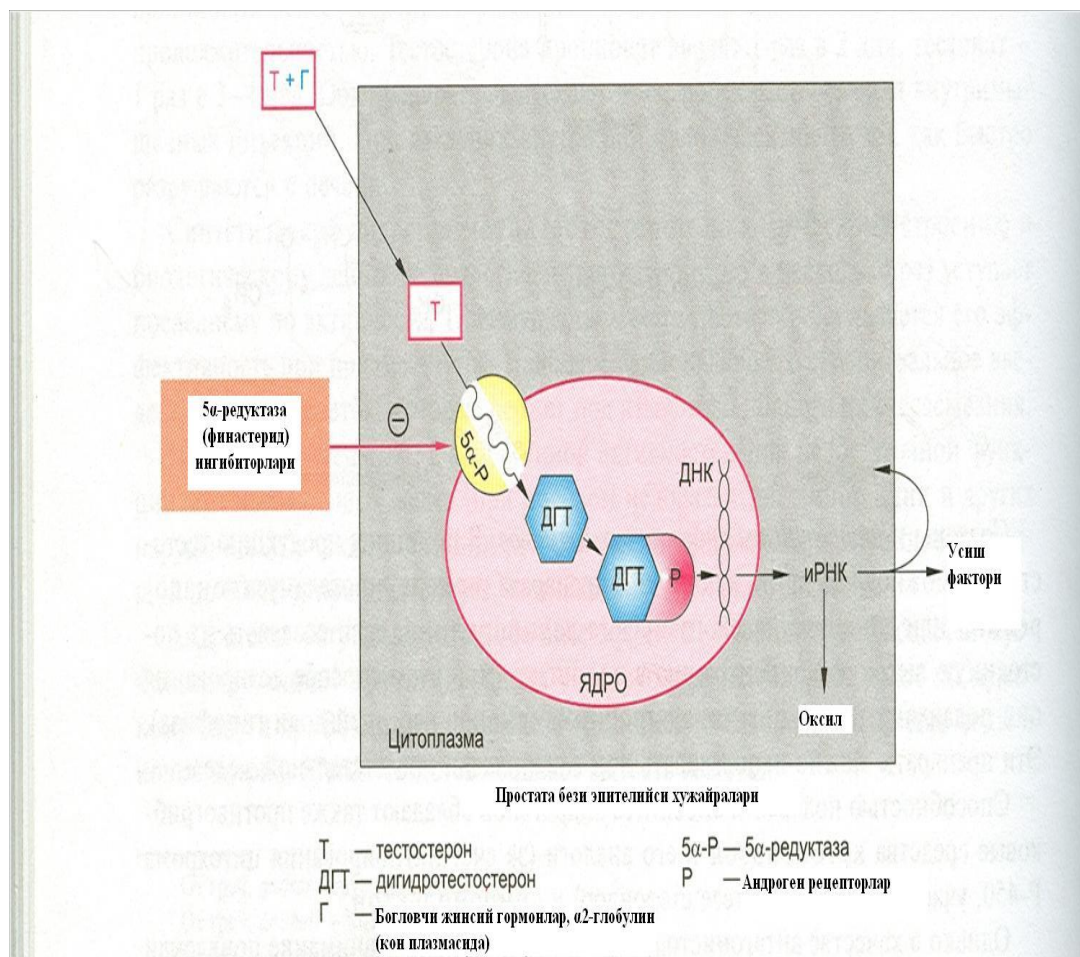
T-testosteron

5α - R- 5α - reduktaza

DGT-degidrotesterono

R- androgen retseptor

G- X_2 – globulin (qon zardobidagi jinsiy gormonlar bilan bog'lanadi)



Siproteron atsetat ayollardagi og‘ir girsutizm, akne prostata bezining giperplaziyasi, erkaklarda juda kuchayib ketgan jinsiy intilishni davolashda qo‘llaniladi. Finasterid 5α-re-duktaza ingibitorlaridan biri hisoblanadi. Kimyoviy tuzilishi bo‘yicha bu geterotsiklik steroid (4- azasteroid)dir. Yuqorida nomi qayd etilgan ferment testosteronni degidrotesto-steronga aylanishiga yordam beradi, bu ko‘pincha to‘qimalarda masalan, prostata bezi, sochlar follikulasida muntazam kechadi. Prostataning giperplaziyasida digidrottestosteron miqdori ko‘payib ketishi haqida ma‘lumotlar mavjud. Digidrottestosteronning prostata bezidagi androgen retseptorlari bilan bog‘lanishi bezning gipertrafiyasiga sharoit yaratuvchi o‘sinh omilini hosil bo‘lishini kuchaytiradi. Hujayra yadrosi membranasida joylashgan 5α- reduktazaning raqobatli ingibitorlari bo‘lgan finasterid prostata bezining hujayralari ichidagi va qon zardobidagi digidrottestosteron miqdorini kamaytiradi. Prostata bezining xavfsiz giperplaziyasini davolash uni qo‘llashga asosiy ko‘rsatmadir. Preparat bezning xajmini kamaytiradi va taxminan 1/3 bemorlarda peshob ajratish jarayonini yaxshi laydi. Jinsiy mayllik va libidoga odatda ta'sir ko‘rsatmaydi. Ovqat xazm qilish traktidan preparat yaxshi so‘riladi (taxminan 60%). Jigarda parchalanadi. $t_{1/2} \sim 8$ soat. Ta'siri 24 soat davomida saqlanadi. Buyrak va ichak orqali ajraladi. Ushbu patologiyada 5α – reduktaza ikkala izoformasini faolsizlashtiruvchi dutasterid (avodart) juda xam samarador (finasterid ko‘roq 2-tipini faolsizlashtiradi).

ANABOLIK STEROIDLAR

Yuqorida qayl etilganidek, androgenlar oqsil sintezini kuchaytiradilar, ya'ni anabolik faollikga egadirlar. Bu skelet mushaklari, qator parenximatoz a'zolar, suyak to‘qimasi vaznini ortishida namoyon bo‘ladi. Tananing umumiy vazni bunda ortib ketadi. Organizmdan azot, fosfor va kalsiyning ajralishi sekinlashadi. Erkaklar jinsiy bezlari gormon preparatlarining androgenlik faolligi ularning anabolik ta'siridan foydalanishni cheklaydi. Shu sababli and-rogen faolligi kuchsiz anabolik xossalari ortiqroq bo‘lgan sintetik vositalar yaratilgan. Ular steroid brikmalardir. Ushbu brikmalarning asosiy biologik ta'siridan va tuzilishidan kelib chiqqan xolda ularni anabolik steroidlar deb atashgan. Ushbu preparatlar

faolligini biologik yo‘l bilan aniqlash mumkin. Ushbu uslublardan biri axta qilingan kalamushlarning m. levator ani massasini ortishini aniqlashga asoslangan. Tabobat amaliyotida qator anabolik steroidlar qo‘llaniladi. Faol va davomli ta‘sir ko‘rsatuvchi preparatlarga fenobolin (nandrolon fenilpropionat, durabolin, nerobolil) va retabolil (nandrolon, dekanolat, dekadurabolin) mansubdir. Fenobolin 7-15 kun, retabolil – 3 hafta ta‘sir ko‘rsatadi. Ularning ta‘siri asta sekin rivojlanadi (fenobolinniki 1-2 kundan keyin, retabolilniki 2-3 kundan keyin). Preparatlarning yog‘li eritmalari mushakga kiritiladi. Metandrostenolon (dianabol, nerobol) davomsiz ta‘sir ko‘rsatadi. Uni tabletkalar ko‘rinishida 1 kunda 1-2 marta beriladi Boshqa anabolik steroidlar – oksandrolon, stanozol, etilestrenol, silabolin xam sintezlangan. Anabolik steroidlar oqsil sinteziga imkoniyat tug‘diradilar. Ularni qo‘llaganda ishtaxa yaxshilanadi, tana vaz-ni ortadi. Osteoporozda suyaklarning kalsifikatsiyasi tezlashadi. Ushbu moddalar regeneratsiya jarayoniga ijobiy ta‘sir etadilar. Anabolik steroidlarni kaxeziya, asteniya, glyukokortikoidlarni davomli qo‘llaganda, nur bilan davolashdan so‘ng, osteoporozda, regeneratsiya jarayonlarini kuchaytirish uchun (masalan suyaklar singanda) qo‘llaniladi. Qayd etilgan preparatlarni qo‘llaganda ularning gormonal faolliklari bilan bog‘liq bo‘lgan noxush ta‘sirlarni rivojlanishi mumkin. Ayollarda maskulinizatsiyalovchi ta‘sirot odatda kamroq darajada namoyon bo‘ladi. Ko‘ngil aynash, shishlar, suyaklarda ortiqcha kalsiy to‘planishi, ba‘zan jigar funksiyasining buzilishi mumkin. Anabolik steroidlarni xomiladorlik, emizish davrida, prostata bezining raki, jigar xastaliklarida qo‘llash taqiqlangan.

Preparatlar

Nomi	Chiqarilish shakli
Estrogen preparatlar	
Estron - <i>Oestronum</i>	0,05% va 0,1% yog‘li eritmadan 1 ml tutgan ampulalar(1 ml da 5000 va 1000 TB bor)
Estradiol dipro pianat – <i>Oestradioli dipropionas</i>	0,1% yog‘li eritmadan 1 ml tutgan ampulalar
Etinil estradiol- <i>Aethinyloestradiolum</i>	0,00001 va 0,00005 g li tabletkalar
Sinestrol- <i>Synoestrolum</i>	0,001 g dan tabletkalar; 0,1 va 2% ² yog‘li eritmadan 1 ml tutgan ampulalar
Gestagen preparatlar	
Progesteron- <i>Progestronum</i>	1 va 2,5 % yog‘li eritmadan 1 ml tutgan ampulalar
Oksiprogesteron kapronat- <i>Oxyprogesterone capronate</i>	12,5% va 25% yog‘li eritmadan 1 ml tutgan ampulalar
Pregnin - <i>Praegninum</i>	0,01 g li tabletkalar
Androgen preparatlar	
Testosteron propi-onat- <i>Teststeroni propionas</i>	1% va 5% yog‘li eritma 1 ml tutgan ampulalar
Testonat- <i>Testotnatum</i>	10% yog‘li eritma 1 ml tutgan ampulalar
Anabolik steroidlar	
Metiltestosteron - <i>Methvltestosteronum</i>	0.005 va 0.01 g li tabletkalar
Fenobolin- <i>Phenobolinum</i>	1% va 2,5% 1 ml tutgan ampulalar
Retabolil - <i>Retabolil</i>	5% 1 ml tutgan ampulalar
Metandrostenolon <i>Methandrostenololum</i>	0.001 va 0.005 g li tabletkalar

Adabiyotlar

1. Xarkevich D.A. Farmakologiya. - M.: Meditsina, 2006, 2009.
2. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennyye sredstva. – M.: Meditsina, 2001, 2005, 2007.
3. Spravochnik Vidal. – M., 2004, 2006, 2010.
4. A.T. Burbello, A.V. Shabrov. Sovremennyye lekarstvennyye sredstva.- Moskva, 2007