

● LUTFIYA KARIMJANOVNA YAKUBOVA

# FARMAKOLOGIYA



O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA MANSUS  
TA'LIM VAZIRLIGI

LUTFIYA KARIMJANOVNA YAKUBOVA

Bilim sohasi – «Ijtimoiy ta'minot va sog'liqni saqlash» - 500000

Ta'lim sohasi – «Sog'liqni saqlash» - 510000

# FARMAKOLOGIYA

DARSLIK

5510400 –Stomatologiya

5511000 –Bolalar stomatologiyasi

5510100 – Davolash ishi

5111000 – Tibbiy pedagogika

Bakalavriat ta'lim yo'nalishlariga mo'ljallangan



UO'K: 615(07)

KBK: 52.81ya7

Ya - 49

Farmakologiyaning jadal rivojlanishi tufayli amaliy tibbiyotda juda ko'pgina yuqori samarali dori vositalari bilan boyitildi. Ayniqsa, kasalliklarni davolashda va oldini olishda qo'llash uchun ratsional asos yaratishga qaratilgan fundamental tadqiqot sohasida katta yutuqlarga erishildi. Farmakoterapiyani ko'pgina kasalliklarni davolashda universal usul deb hisoblar ekanimiz, farmakologik bilim har qanday tibbiy xodim uchun o'ta muhimdir. Shuningdek, zamonaviy dori vositalarining juda samaraliligi va ularning noto'g'ri qo'llanilishi bemorga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligi farmakologiya sohasidagi chuqur bilim naqadar muhimligining yana bir isboti bo'lib xizmat qiladi. Shuning uchun tibbiyot oliygohi talabalariga farmakologiya borasida chuqur bilim berish nihoyatda muhimdir. Taklif etilgan darslik farmakoterapiyaning ma'lum bir tarkibiy qismlari bilan birgalikda farmakologiyaning asosini o'z ichiga oladi. U zamonaviy farmakologiyaning eng muhim bo'limlarini va har bir guruhning asosiy dori vositalarini qisqacha muhokama qiladi.

Darslik oliy va o'rta maxsus ta'lim Vazirligi tomonidan tasdiqlangan namunaviy dastur asosida tibbiyot oliy o'quv yurtlarining barcha fakultet talabalari uchun tayyorlangan. Darslik uch bo'limdan iborat: kirish, umumiy va xususiy farmakologiya. Xususiy farmakologiya 27 ta bobdan iborat bo'lib, unda dori vositalarining tasniflari, farmakokinetikasi, farmakodinamikasi, qo'llash uchun ko'rsatmalar, qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar yoritilgan. Darslikdan tibbiyot oliygohlarining bakalavr talabalari taxsil olish uchun foydalanishlari mumkin.

### **Taqrizchilar:**

1. ToshFarmI farmakologiya va klinik farmatsiya kafedrasi dotsenti, t.f.d.

**Fayzieva Z.T.**

2. TDSI gistologiya va tibbiy biologiya kafedrasi mudiri, t.f.d. dotsent

**Raxmatova M.X.**

ISBN 978-9943-7432-5-0

©"KALEON PRESS", 2021 yil.

## QISQARTMA SO'ZLAR

Aa	Ana	Dan (baravariga)
Ac	Acidum	Kislota
Amp	Ampula	Ampula
Antagonizm		2 dori birga qo'llanilganda organizmda qarama qarshi jarayon hosil qilishi.
Aq	Aqua	Suv
Aq. Dest.	Aqua	Distillangan suv
But	Butyrum	Qattiq yog'
Cum	Cum	Bilan
Comp	Compositus (a um)	Murakkab
Caps	Capsula	Kapsula
Caps. Amyl.	Capsula Amylum	Kraxmal kapsula
Caps. Gelat.	Capsula Gelatinosa	Jelatin kapsula
Ch. Cer	Charta Cerata	Mum qog'oz
Cito	Cito	Tez
Cort	Cortex	Po'stloq
D	Da (detur)	Ber. berilsin
Dil	Dilutes	Eritish
D.K		O'rtacha davo kons.
Y U S M		Yuqori sutkalik miqdor
D.M		O'rtacha davo miqdori
Doza		Bir martada shifobaxsh ta'sir ko'rsatadigan miqdor

Min. doza		Farmakologik ta'sir yuzaga chiqadigan minimal miqdor
Dav. Ter. Doza		Rosmona shifo ko'rsatadigan miqdor
D.t.d.N	Detur tales dosis numero	Shunday dozalardan Shunchasi berilsin
Decoctum	Decoctum	Qaynatma
D.S.	Detur signatur	Berilsin, ko'rsatilsin
Dragee	Dragee	Draje
Empl	Emplastrum	Plastir
Emuls	Emulsum	Emulsiya
Eliminatsiya		Dori xususiyatini to'qimada yo'qolishi va organizmdan chiqib ketishi-ekskretsiya natijasi.
Extr.	Extractum	Ekstrakt
Ex	Ex	Dan
Ex tem.	Ex tempore	Zaruriyatga qarab qilsin
F	Fiat	Ber
Farmakokinetika		Dori moddalarni organizmga yuborish, so'rilishi, taqsimlanishi, organizmdan chiqishini o'rganadi.
Farmakodinamika		Dori moddalarni ko'rsatadigan ta'sirini, kuchini, mexanizmini o'rganadi
Fl.	Flos	Gul
Fluid	Fluidum	Suyuq
Fol.	Folium	Barg

Gtt.	Gutta	Tomchi
Hb.	Herba	O't, g'iyoh
In	In	Da
In. Ch. Cer	In charta cerata	Parafinlangan qog'ozda
Inf.	Infusum	Damlama
Konyugatsiya		Dori yoki uning metaboliti boshqa kimyoviy guruhlar bilan birikishi.
Kumulyatsiya		Dorini takror qo'llanilganda organizmda yig'ilib ta'sir kuchi va muddatini oshib borishi
M.	Misce	Aralashtir
M – N xolinomimetiklar		M- N xolinoretseptorlarga stimullovchi ta'sir etadi
M-, N- xolinoblakatorlar		M – N xolinoretseptorlarni ingibirlovchi ta'sir etadi
Metabolik transformatsiya		Moddalar asosan qaytarilish gidrolizlanish va oksidlanish hisobiga gidrolizga uchrashi.
Mucil.	Mucilago	Shilliq
M.D.S.	Misce. Da .Signa	Aralashtirish uchun
ml		Millilitr
Liq.	Liquor	Suyuqlik
Mixt.	Mixtura	Aralashtir
O'rganib qolish. Tolerantlik		Uzoq muddat takror qo'llanilganda dorining ta'siri susayishi

Ol.	Oleum	Yog'
Pil.	Pilula	Pilyulia
pulver.	Pulveratus	Parashoksimon
Puly.	Pulvis	Kukun
q.s.	Quantum satis	Kerak bo'lguncha
Rad.	Radix	Ildiz
Rp.	Recipe	Ol
s.	Signa	Belgila ko'rsatib qo'y
Sensibilizatsiya		Organizmga takror dori moda yuborilganda ularga nisbatan butun organizm sezuvchanligining oshib ketishi
Sem.	Semen	Urug'
Sinergizm		Birga qo'llanilganda bir dorini 2-ni tasirini oshirib yuborishi

## MUNDARIJA

<b>1. KIRISH</b> .....	12
1. Farmakologiya predmeti va maqsadi. Uning boshqa tibbiyot fanlari orasidagi o'рни. Farmakologiya rivojlanishining asosiy bosqichlari.....	12
2. Yangi dori vositalarining yaratilishi.....	20
3. Farmakologiyaning asosiy bo'limlari.....	32
Dori vositalarini klassifikatsiyalash tamoyillari.....	33
<b>2. UMUMIY FARMAKOLOGIYA</b> .....	34
1. Dori vositalari qabul qilish yo'llari. Ularning so'rilishi.....	35
2. Odam tanasida dori vositalarining tarqalishi. Biologik to'siqlar. Saqlanishi.....	41
3. Dori vositalarining organizmda kimyoviy o'zgarishlari (biotransformasiya, metabolizm) .....	44
4. Dori vositalarining organizmdan chiqarilish yo'llari.....	48
5. Dori vositalarining mahalliy va rezorbtiv ta'siri. To'g'ridan-to'g'ri va reflektor ta'sirlar. Qaytar va qaytmas ta'siri. Selektiv ta'siri.....	54
6. Farmakoterapevtik samaradorlikning dori vositasining xususiyatlari va qabul qilish usullariga bog'liqligi.....	65
7. Dori vositalarining ta'sirida organizmning individual xususiyatlari va holatining ahamiyati.....	77
8. Dori vositalari bilan davolashning asosiy turlari.....	80
9. Asosiy va nojo'ya ta'sirlar. Allergik reaksiyalar. Idiosinkraziya. Toksik ta'sir.....	81
10. Dori vositasi bilan o'tkir zaharlanishni davolashning umumiy tamoyillari.....	84
<b>3. Xususiy farmakologiya</b> .....	89
<i>A. Afferent innervasiyaga ta'sir etuvchi dori vositalari</i> .....	89
<b>1-Bob. Afferent nerv tolalarining sezuvchanligini kamaytiruvchi yoki ularning kuzgalishiga to'sqinlik qiluvchi dori vositalari</b> .....	89
1.1. Mahalliy anestetiklar.....	90
1.2. Burishtiruvchi vositalar.....	95



O'rab oluvchi vositalar.....	96
Adsorbtsiyalovchi vositalar.....	96
<b>2-Bob. Nerv oxirlariga ta'sir etuvchi vositalar.....</b>	<b>99</b>
Ta'sirlovchi vositalar.....	99
<b>3-Bob. Xolinergik sinapslarga ta'sir etuvchi dori vositalari.....</b>	<b>101</b>
3.1. Muskarin va nikotinga sezgir xolinoretseptorlarga ta'sir etuvchi vositalar.....	108
3.2. Antixolinesteraz vositalar .....	110
3.3. M-xolinoretseptorlarga tasir etuvchi vositalar .....	115
3.4. M-xolinomimetiklar.....	115
3.5. M-xolinoblokatorlar.....	117
3.6. Nikotinga sezgir xolinoretseptorlarga tasir etuvchi vositalar .....	122
a) Nikotinga sezgir xolinoretseptorlarni qo'zg'atuvchi vositalar.	
N-xolinomimetiklar.....	122
b) Nerv-mushak o'tkazuvchanligini bloklovchi vositalar.....	130
<b>4-Bob. Adrenergik sinapslarga ta'sir etuvchi dori vositalari.....</b>	<b>137</b>
4.1. Adrenoretseptorlarni qo'zg'atuvchi dori vositalari (adrenomimetiklar).....	137
4.2. Adrenoretseptorlarni falajlovchi dori vositalari (adrenoblokatorlar).....	145
4.3. Presinaptik ta'sir etuvchi dori vositalari (simpatomimetiklar simpatolitiklar).....	149
<b>5-Bob. Narkoz vositalari (Umumiy anestetiklar).....</b>	<b>167</b>
5.1. Ingalyasion narkoz vositalari.....	172
5.2. Noingalyasion narkoz vositalari.....	184
5.3. Narkoz vositalarini kombinirangan holda qo'llanilishi.....	184
<b>6-Bob. Etil spirti.....</b>	<b>186</b>
<b>7-Bob. Uxlatuvchi dori vositalari .....</b>	<b>191</b>
7.1. Benzodiazepin reseptorlarining agonistlari.....	191
7.2. Antidepressantlar.....	191
<b>8-Bob. Og'riq qoldiruvchi dori vositalari (analgetiklar).....</b>	<b>204</b>

8.1. Opioid (narkotik) analgetiklar va ularning antagonistlari.....	208
8.2. Markaziy ta'sir etuvchi noopioid analgetiklar.....	223
8.3. Aralash mexanizimli analgetiklar (opioid va noopioid).....	227
<b>9-Bob. Tutqanoqqa qarshi dori vositalari.....</b>	<b>228</b>
<b>10-Bob. Parkinsonizmga qarshi dori vositalari.....</b>	<b>239</b>
<b>11-Bob. Psixotrop dori vositalari.....</b>	<b>248</b>
11.1. Antipsixotik dori vositalari ( neyroleptik moddalar.....	250
11.2. Antidepressantlar.....	261
11.3. Maniakal holatlarda qo'llaniladigan dori vositalari.....	269
11.4. Trankvilizatorlar.....	272
11.5. Sedativ vositalar.....	278
11.6. Psixostimulyatorlar.....	280
11.7. Nootrop dori vositalari.....	285
<b>12-Bob. Analeptiklar.....</b>	<b>288</b>
<i>1. Organ va sistemalar faoliyatini tartibga solib turuvchi dori vositalari.....</i>	<i>288</i>
<b>13-Bob. Nafas olish organlari faoliyatiga ta'sir etuvchi dori vositalari.....</b>	<b>291</b>
13.1. Nafas olish stimulyatorlari.....	292
13.2. Yo'talga qarshi dori vositalari.....	292
13.3. Balg'am ko'chiruvchi dori vositalari.....	295
13.4. Bronxospazmni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	298
13.5. O'tkir respirator buzilishlarda qo'llaniladigan dori vositalari.....	309
<b>14-Bob. Yurak-qon tomir tizimini davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....</b>	<b>313</b>
14.1. Kardiotonik moddalar.....	315
14.2. Yurak ritmining buzilishini davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	330
14.3. Koronar qon aylanishining buzilishini davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	354
14.4. Miyada qon aylanishining buzilishini davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	370
14.5. Gipotenziv dori vositalari (antigipertenziv dori vositalari).....	381

14.6. Gipertenziv dori vositalari (arterial gipertenziyani davolashda qo'llaniladigan dori vositalari).....	386
<b>15-Bob. Gormonal dori vositalari.....</b>	<b>394</b>
15.1. Qalqonsimon bez gormonlari va antitireoid dori vositalari. Kalsitonin.....	394
15.2. Oshqozon osti bezi gormonal vositalari va sintetik antidiabetik vositalar vositalari.....	401
15.3. Glyukokortikoid.....	414
15.4. Jinsiy gormonlar, sintetik vositalar va antagonistlari.....	421
<b>16-Bob. Vitaminlar.....</b>	<b>432</b>
16.1. Suvda eruvchan vitaminlar.....	432
16.2. Yog'da eruvchan vitaminlar.....	436
<b>17-Bob. Aterosklerozga qarshi dori vositalari (giperlipoproteinemiyaning davolashda qo'llaniladigan dori vositalari).....</b>	<b>445</b>
<b>18-Bob. Osteoporozni oldini olish va davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....</b>	<b>449</b>
<b>19-Bob. Podagrani davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....</b>	<b>457</b>
<b>20-Bob. Yallig'lanishga qarshi dori vositalari.....</b>	<b>461</b>
<b>21-Bob. Immun tizimiga ta'sir ko'rsatuvchi dori vositalari.....</b>	<b>477</b>
21.1. Allergiyaga qarshi dori vositalari. Immunodepressantlar.....	477
21.2. Immunostimulyatorlar.....	486
21.3. Antigelmint vositalar.....	488
<b>22-Bob. Antiseptiklar va dezinfeksiyalovchi vositalar.....</b>	<b>489</b>
<b>23-Bob. Antibakterial ximioterapevtik vositalar.....</b>	<b>500</b>
24. Antibiotiklar.....	501
24.1. Penisillinlar.....	508
24.2. Sefalosporinlar.....	519
24.3. Tuzilishida $\beta$ -laktam halqasiga ega bo'lgan boshqa antibiotiklar. Karbapenemlar.....	526
24.4. Makrolidlar va azalidlar.....	528
<b>25-BOB Tetrasiklinlar.....</b>	<b>531</b>

25.1. Levomisetin guruhi.....	535
25.2 Aminoglikozidlar guruhi.....	538
25.3. Siklik polipeptidlar (polimiksinlar va boshqalar) .....	543
25.4. Mahalliy qo'llanadigan antibiotiklar.....	545
25.5.Sulfanilamid preparatlar.....	549
25.6. Ninolon unumlari.....	557
25.7.Turli kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan sintetik. Antibakterial vositalar. 8-oksixinolin unumlari.....	561
25.8. Zaximga qashi vositalar.....	564
25.9.Silga qarshi vositalar.....	565
<b>26-Bob. Viruslarga qarshi dori vositalari.....</b>	<b>578</b>
<b>26-Bob. Zamburug'larga qarshi dori vositalari.....</b>	<b>595</b>
<b>27-Bob. Sodda jonivorlarga qarshi vositalar.....</b>	<b>602</b>
27.1. Bezgakning oldini olish va davolashda qo'llaniladigan vositalar.....	603
27.2. Gematoshizotrop vositalar.....	605
27.3. Gistoshizotrop vositalar.....	607
27.4. Gamontotrop vositalar.....	608
27.5. Amyobiazni davolashda qo'llaniladigan vositalar.....	610
27.6. Lyambliozni davolashda qo'llaniladigan vositalar.....	613
27.7. Trixomoniazni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	615
27.8. Toksoplazmozni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	617
27.9. Balantidiazni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	617
27.10. Leyshmoniozni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	617
27.11. Triponosomiazisni davolashda qo'llaniladigan dori vositalari.....	618

## KIRISH

**Farmakologiya predmeti va maqsadlari. Uning boshqa tibbiyot fanlari orasidagi o'rni. Farmakologiyaning rivojlanishining asosiy bosqichlari**

Farmakologiya<sup>1</sup> kimyoviy birikmalar va tirik organizmlar o'rtasidagi o'zaro munosabatni o'rganuvchi fandir. Farmakologiya asosan turli xil kasalliklar va patologik jarayonlarning oldini olish va davolashda qo'llaniladigan dori vositalarini o'rganadi. Farmakologiyaning asosiy maqsadlaridan biri yangi samarali va nojo'ya ta'siri dori vositalarini yaratishdan iborat.

Farmakologik tadqiqot doirasi juda ham keng. U<sup>2</sup> turli xil murakkablikdagi biologik tizimlarga – butun bir organizmdan tortib muayyan hujayralar, subhujayrali fraksiyalar, reseptorlar va fermentlargacha – moddalarning ta'siri tadqiqotlarini o'z ichiga oladi. Kimyoviy birikmalar ta'sirida biologik tizimlar funksiyasidagi o'zgarishlar ularning biologik faoliyatining namoyishidir<sup>3</sup>.

Farmakologiya tibbiy-biologik fan bo'lib, u eksperimental va klinik medisining turli sohalarini bilan bog'liqdir. Shuning uchun, farmakologiya boshqa ko'plab tibbiy-biologik fanlar, ayniqsa fiziologiya va biokimyó fanlarining rivojlanishiga kuchli ta'sir ko'rsatadi. Misol uchun, vegetativ innervatsiyaga ta'sir etuvchi moddalar neyromediatorlar bilan o'tkazilgan sinaptik uzatish mexanizmini ochib berishga yordam bergan. Bizga muayyan fermentlarni to'xtatish yoki tezlashtirish imkonini beruvchi moddalar fermentologiyaning rivojlanishiga turtki bo'lgan. Markaziy nerv tizimining murakkab funksiyalarining ko'pchiligi neyrotrop dori vositalari yordamida tadqiqotlar asosida ochildi.

Farmakologiya klinik tibbiyot uchun juda muhim fandir. Yuqori samarali dori vositalari muhim spektrlarining kashf qilingani tufayli farmakoterapiya ko'pgina kasalliklarni davolashda universal usul bo'lib qoldi.

Markaziy va periferik nerv sistemasini qo'zg'atadigan yoki tinchlantiradigan, arterial qon bosimini ko'taradigan yoki tushiradigan, yurak faoliyati va nafas olishni rag'batlantiradigan, gemopoezni, qonning ivishini, metabolik jarayonlar va organizmdagi turli boshqa holatlarni nazorat qiladigan dori vositalari keng qo'llanilmoqda.

Infeksion kasalliklarni oldini olish va davolashda qo'llaniladigan antimikrob va antiparazitar dori vositalari muhim rol o'ynaydi.

Farmakologiyadagi rivojlanish uning klinik fanlar rivojiga shubhasiz muhim ta'sir ko'rsatadi. Shuning uchun narkoz vositalari va mahalliy anestetiklar, miorelaksantlar, ganglioblokatorlar va boshqa dori vositalarining kashf qilinishi jarrohlik sohasidagi yutuqlarga sabab bo'ldi. Psixotrop dori vositalarining kashf qilinishi psixiatriyani yangi bosqichga ko'tardi. Gormonal moddalarning kashf qilinishi va sintezlashtirilishi endokrin buzilishli bemorlarni davolashdagi salbiy ta'sirlarni sezilarli darajada kamaytirdi. Bakterial infeksiyalarning samarali davolanishi faqat antibiotiklar va sulfanilamid dori vositalarining kashf qilinishidan keyingina amalga oshdi. Organlarning trasplantasiyasi immunosupressiv dori vositalari yordamida amalga oshdi. Shunga o'xshash misollar yana talaygina.

Farmakoterapiyaning klinik tibbiyotdagi ahamiyati shuningdek yaqin yillarda klinik farmakologiya (ko'proq patologik holatdagi) inson organizmini o'rganadigan alohida fan sifatida bo'linganligi yaqqol dalil bo'la oladi.

Tabiiyki, farmakologiyaning eng asosiy maqsadlaridan biri yangi dori vositalarini yaratish va o'rganishdir. Bunga erishishning eng optimal yo'li ularni kimyoviy sintezlashdir. O'simliklardan olingan tabiiy birikmalar, hayvon to'qimalari va minerallar ham qo'llaniladi. Hozirgi kunda qo'llanilayotgan ko'pgina dori vositalari zamburug'lar va mikroorganizmlarning hayot mahsulidir. Hujayra va gen injeneriyasi ham shuningdek muhimdir. Yangi dori vositalarining izlanishi va sinalishi farmasevtlar, kimyogorlar va shifokorlarning yaqin hamkorli giga tayanadi. Bularning barchasi farmakologiyaning turli yo'nalishlarini ko'rsatib turibdi. U dori vositalarining ta'sir etish mexanizmi fundamental asosini yoki hattoki uning yangi dori vositalariga ega bo'lish va ularni tibbiy amaliyotga tanishtirish bilan bog'liq amaliy aspektini ham o'rganadi.

Farmakologiya fanidagi taraqqiyot ba'zi bir ilmiy yo'nalishlar va sohalarning farqlanishiga va ajralishiga olib keldi. Nafaqat eksperimental va klinik farmakologiya, balki farmasevtika<sup>1</sup>, toksikologiya<sup>2</sup>, immunofarmakologiya,

farmakogenetika, infeksiyalar kimyoviy terapiyasi, o'simta kasalliklari kimyo terapiyasi shular jumlasidandir.

Farmakologiyaning tarixi insoniyat tarixi kabi qadimiydir. Ko'p asrlardan buyon dorilarni tayyorlash va qo'llash (odatda o'simliklardan) empirik tarzda amalga oshiriladi. Shunday bo'lsada, xattoki 19 - asrda Arablar o'sha vaqtlarda qo'llanilgan dori vositalarni tasniflab standartlashtirishga harakat qilishgan.

Bu maqsadda maxsus kitoblar yaratilgan va bugungi kungi farmakopeyaning prototipiga aylangan. Evropada birinchi nashr etilgan farmakopeya Italiyada 15 - asrda bosib chiqarilgan. Keyinchalik farmakopeya Angliyada (17 - asrda), Fransiyada (17 - asrda), Rossiyada (18 - asrda) va AQSHda (19 - asrda) paydo bo'lgan. Farmakologiyaning rivojlanishida muhim qadam 19 - asrning boshlarida qo'yilgan. O'shanda tozalangan alkaloidlar (morfín, xinin va boshqalar) ajratib olinib, birinchi organik modda (mochevina) sintezlashtirildi. 19 - asrning boshlarida farmakologik tadqiqotlar uchun birinchi bora hayvonlar qo'llanila boshladi.

1840 - yilda birinchi narkoz moddalar (dietyl efiri, xloroform, azot oksidi), uxlatushchi modda xloralgidrat, mahalliy anestetiklar, antianginal dori vositalaridan nitrogliserin va boshqa moddalar tibbiy amaliyotga ma'lum bo'ldi.

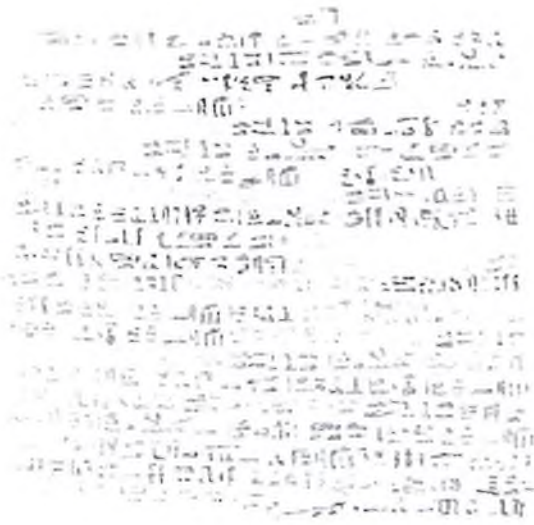
20 asrning 20- yillarida insulin va penisillin, 30 - yillarda sulfanilamidlarning antibakterial ta'siri kashf qilindi. Yuqori samarali dixloro-difenil-trixloroetan (DDT) inseksididi xuddi o'sha vaqtlarda qo'lga kiritildi.

40-yillarning eng ahamiyatli yutuqi penisillin, streptomisin va boshqa antibiotiklarning sintezlashtirilganligi va amaliy qo'llanilishi; yallig'lanishga va allergiyaga qarshi glyukokortikoidlarning ishlab chiqarilishi va qo'llanilishi; azot ipritlarining antiblastomik xususiyati kashf qilinishi; kurarening anesteziologiyada qo'llanilishi va sintetik kuraresimon moddalarning yaratilishi; sintetik V<sub>12</sub> vitaminining ajratilishi bo'ldi.

Farmakologiyada katta yutuqqa 50 - yillarda erishildi. Birinchi samarali psixotrop dorilar (xlorpromazin, meprobamal, imipramin va boshqalar) ishlab chiqarila boshladi. Fundamental psixofarmakologiya jadal rivojlanishni boshladi. Birinchi peroral antidiabetik dorilar, birinchi  $\beta$ -adrenoblokatorlar va anabolik steroidlar

ushbu o'n yillik davomida sintezlandi. Alkillaydigan moddalar va antimetabolitlar kabi samarali antiblastom dorilar olindi. Gormonal kontraseptiv dorilar ham shuningdek ichish uchun taklif qilindi.

Keyingi 20 yil ham farmakologiyaning keskin rivojlanishiga guvoh bo'ldi. 60–yillarda yarimsintetik penisillinlar, sefalosporinlar va rifampisin kabi dori moddalaring kashf etilishi antibiotiklar sonining ko'payishiga olib keldi. Kalsiy kanallari blokatorlari kabi yangi muhim dori vositalari guruhi va gistamin  $H_2$  – reseptor blokatorlari paydo bo'la boshladi. Yallig'lanishga qarshi faol nosteroid guruh dori vositalari shu yillarda sintezlandi. Benzodiazepinlar guruhiga mansub ko'pgina trankvilizator va shuningdek neyroleptanalgeziya tibbiyot amaliyotiga kiritildi. 70– yillarda prostaglandinlar chuqurroq o'rganildi va ulardan ba'zilari akusherlik va ginekologiya amaliyotida qo'llanila boshlandi. Shuningdek, nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalarining prostaglandin sinteziga ingibitorlik ta'siri kashf qilindi; prostasiklin-tromboksen tizimi birinchi bora ta'riflab berildi; endogen opioid peptidlar ajratib olindi.



Ebers Papiyruedan parcha.  
(Misr, m.a. XVI asr) Ma'lum bo'lgan birinchi dorilar tavsifi. Qusishga qarshi dorilar, ishni bo'shashtiruvchi (kastor yog'i), antigelmintik dorilar, jigar preparatlari (shabko'rlikni davolash uchun) dorilar bu erda qayd etilgan.

Birinchi angiotenzin reseptorlar blokatorlari va angiotenzin

fermenti inibitorlari yaratildi. Gerpesga qarshi yuqori samarali asiklovir dori vositasi sintezlandi. Birinchi xolesterol sintezi (statin) ning ingibitori yaratildi. 80 – yillar ham xuddi shunday unumli bo'ldi. Oshqozon yarasini davolash uchun butunlay



yangi dori vositasi – proton nasos ingibitorlari yaratildi. Kaliy kanalini faollashtiradigan bir qancha dori vositalari yaratildi va ularning arterial gipertenziyani davolashda yuqori samadorligi aniqlandi.



Hippokrat (Gretsiya; m.a. V-IV asrlar) «Tibbiyot otasi». U birinchi bo'lib dorilarni ta'siriga qarab klassifikatsiya qilishga harakat qilgan.

Selektiv fibrinolitik dori vositasi profibrinolizin yaratildi. Tadqiqotlardan ma'lum bo'ldiki, NMDA –reseptorlar deb nomlanuvchilar glutamat reseptorlari blokatorlari ishemiyada MNTda neyronlarning degenerativ o'zgarishlarini oldini olar ekan. Samarali antimikrob ta'sirga ega bo'lgan florxinolon guruhi kashf etildi. prostata bezining giperplaziyasini davolashda qo'llaniluvchi 5 $\alpha$ - reduktaza ingibitori finasterid dori vositasi kashf qilindi. Xuddi shu yillarda OITS ni davolashda qo'llaniladigan zidovudin preparati ham sintez qilindi. Inson insulini biotexnologiya usuli yordamida ishlab chiqarila boshlagan.

90-yillarda yallig'lanishga qarshi yangi guruh selektiv siklooksigenaza-2 ingibitori yaratildi. Ushbu o'n yillikda kashf qilingan dori vositalari quyidagilarni o'z ichiga oladi: leykotrien tizimiga ta'sir etuvchi dori vositalari: leykotrien reseptorlar blokatori (zafirlukast), angiotenzin reseptorlarining nopeptid blokatori (lozartan), imidozolin reseptorlariga selektiv ta'sir kursatuvchi gipotenziv dori vositalari (moksonidin); Nitrogliserin va nitroprussid natriyning ta'sir etish mexanizmidan NO ning roli kashf etildi.



P. Dioskorid (Rim; I asr). Gresiyada tug'ilgan. U o'simlik dorilariga bag'ishlangan risola muallifi (900 dan ortiq tibbiy gilyohlar tasvirlangan). Rasmda Dioskorid Mangadora ildizini Kashfiyotlar ma'budasidan olmoqda.

NO-sintezi ingibitorlari ishlab chiqarildi. Trombositlarni aktivlashtiradigan faktor reseptor blokatorlari sintezlashtirildi. Yangi sefalosporinlar, eritromisinning yarim sintetik analoglari va boshqa shunga o'xshash dori vositalari shu davr davomida paydo bo'ldi.



**SamDTU**

**axborot-resurs markazi**

S.Kalenus (135-201 yillar) Pergamda tug'ilgan. Asosan Rimda Tibbiyot amaliyoti bilan shug'ullangan. U birinchilardan bo'lib ballast moddalardan dori xom ashyolarini yaxshilashni taklif qilgan.

Abu Ali ibn Sino (980-1036 yillar). Arab medisinasi atoqli namoyondasi. U dorilarni va ularni qo'llash uchun ko'rsatmalarni klassifikasiyalagan. Layber Kanozis risolasi muallifi.

XX asr oxiri va XXI asr boshlarida o'smalarga qarshi ta'sirga ega monoklonal antitelolar alemtuzumab (kampaz), omalizumab (ksoleyf), adalimimab (xumira) va boshqalar, kardiotonik kalsiy kanallarining antogonisti (levosimendan), antiaritmik vosita (ivabradin) va ichakda xolesterinni so'rilishini kamaytiradigan dori vositasi (ezetimib) tibbiyot amaliyotiga taqdim etildi. Karbapenemlar (papipelem, faropenem) va tribaktamlar (trinem, sanfetrinem) kabi yangi antibiotiklar paydo bo'ldi. Mahalliy ta'sir qiladigan glyukokortikoid dori vositalari (loteprednol, siklesonid va boshqalar) sintez qilindi.



Parasels (Filippin Teofrastus Bombastus von Xoxenxeym; 1493-1541)



F. Magenday (1783-1855 Shvesariya)

Eksperimental farmakologiya. Sifilisni davolash uchun merkuriy tuzini asoschisi. U strixnin, emetin, Tibbiyot amaliyotiga tanishtirgan, morfín, veratrin va boshqa hayvonlarda va klinikada sinagan.

Respublikamizda farmakologiya fanining rivojlanishi.

O'zbekistonda farmakologiya fanining rivojlanishi XX-asrning 30-yillarida professor N.N.Kompanejev (1893-1985y) xabarligida boshlandi. 1933 yilda O'rta Osiyo tibbiyot institutida farmakologiya kafedrasini mudiri bo'lib ishlay boshladi. Uning ilmiy ishlari O'zbekistondagi dorivor o'simliklardan olinadigan moddalarning organizmga ta'siriga bag'ishlangan.

I.K.Komilov (1909-1985) tibbiyot fanlari doktori, professor. Ko'p yillar davomida ToshMI, ToshFarMlarda kafedra mudiri lavozimida ishlagan. "O'zbekiston o'simliklaridan ajratilgan alkaloid va glikozidlarning farmakologiyasi" mavzusida doktorlik dissertatsiyasini yoqlagan. Bir qator fan doktorlari va fan nomzodlariga rahbarlik qilganlar (S.F.Faxriddinov, S.S.Azizova, X.U.Aliev, Ma'rupova, Umarova, N.Abdumalikova va boshqalar).

M.B.Sultonov-tibbiyot fanlari doktori, professor. Ilmiy ishlari O'rta Osiyo o'simliklaridan ajratib olingan alkaloidlar farmakologiyasiga bag'ishlangan.

I.F.Fatxullaev—"Yurakning yangi glikozidlarini tajriba yo'li bilan olish va klinik o'rganish materiallari" mavzusida doktorlik dissertatsiyasini yoqlagan.

S.F.Faxriddinov-tibbiyot fanlari doktori—"Apomorfín, narkotin, xinolin va xinolon kabi alkaloidlar va ularning hosilalarini farmakologik tekshirish" mavzusida doktorlik dissertatsiyasini yoqlagan.

S.S.Azizova-O'zbekiston Respublikasida xizmat ko'rsatgan fan arbobi, tibbiyot fanlari doktori, professor. Ilmiy ishlarida yangi yurak glikozidlarining eksperimental yo'l bilan yurak kasalliklariga ta'sirini o'rgangan va klinikaga tavsiya etgan.

O.B.Zokirov-tibbiyot fanlari doktori, professor. "Ungerniya turkumidagi o'simliklar alkaloidlari va ular hosilalari farmakologiyasi" mavzusida doktorlik dissertatsiyasini yoqlagan. 20 tadan ortiq fan doktorlari va fan nomzodlarini etishtirgan. Ko'p yillar mobaynida ToshMida farmakologiya kafedrasini mudiri lavozimida ishlab kelgan.

H.U.Aliev-tibbiyot fanlari doktori, professor. "Ungerniya va shotara o'simligidan olingan alkaloidlar va ularning xosilalarini aritmiyaga qarshi ta'sirini o'rganish" mavzusida doktorlik dissertasiyalarini yoqlagan. 20 tadan ortiq fan doktorlari va fan nomzodlarini etishtirgan. Uzoq yillar mobaynida Toshkent farmasevtika institutida farmakologiya kafedrasida mudiri lavozimida ishlagan.

## **2.Yangi dori vositalarining yaratilishi.**

Farmakologiyaning rivojlanishi tinimsiz tadqiqotlar va yangi, yanada faol va xavfsiz dori vositalarining yaratilishi bilan harakterlanadi.

So'nggi yillarda fundamental tadqiqot dori kashfiyotining eng muhim qismi bo'lib qoldi. U nafaqat kimyoviy (nazariy kimyo, fizik kimyo va shu kabilar) bilan, balki biologik masalalar bilan ham shug'ullanadi. Molekulyar biologiya, molekulyar genetika va molekulyar farmakologiyadagi yutuqlar farmakologiyaning yangi dorilarni yaratish kabi amaliy aspektiga ahamiyatli ta'sir ko'rsata boshladi. Haqiqatdan ham, endogen ligantlar, ikkinchi tashuvchilar, presinaptik reseptorlar va neyromodulyatorlarning kashf qilinishi; mustaqil reseptorlarning aniqlanishi; ion kanallari va reseptorlar aloqasi funksiyasini o'rganish tadqiqot usullarining rivojlanishi; gen injeneriyadagi yutuqlar va shu kabilar – hammasi dori vositalari rivojlanishi yangi yo'nalishlarining yo'lga qo'yilishida muhim rol o'ynaydi.

Farmakodinamik tadqiqotlar zamonaviy farmakologiyaning amaliy masalalarini echishda juda katta ahamiyatga ega. Jumladan, yallig'lanishga qarshi nosteroid dori vositalarining ta'sir qilish mexanizmining kashf qilinishi bunday dori vositalarining yaratilishi va o'rganib chiqilishining yo'llarini butunlay o'zgartirib yubordi. Prostaglandinlarning kashfiyoti, atroflicha o'rganilishi va amaliy tibbiyotga joriy etilishi farmakologiyada yangi sahifani ochdi. Prostatiklin-tromboksan tizimining topilishi antiagregantlarning maqsadli o'rganilishi va amaliy qo'llanilishi uchun muhim ilmiy asos bo'lib xizmat qilmoqda. Enkefalin va endorf'inlarning kashf qilinishi turli spektorli reseptor faoliyatga ega opioid peptidlarning tadqiqoti va sintezini rag'batlantirdi. Proton pompaning oshqozon xlorid kislotasi ishlab chiqarilishidagi rolining isbotlanishi oldin no'malum bo'lgan dori – proton pompa

ingibitorlarining yaratilishiga sabab bo'ldi. Endotelial relaksant faktor (NO)ning kashf qilinishi muskarinomimetiklarning qon tomirlarining kengayishtirish xususiyatini tushuntirib berish imkonini berdi. Ushbu yangilik shuningdek nitroglicerini va nitroprussid natriyning tomirlarni kengaytiruvchi xususiyati mexanizmini tushuntirishga yordam berdi. Bu yangi fiziologik faol birikmalar tadqiqot uchun muhim edi. Fibrinolizning mexanizmini o'rganish selektiv fibrinolitik – plazmogen to'qima aktivatorini ishlab chiqarishga imkon berdi. Boshqa borada ko'plab misollar keltirilishi mumkin.

Yangi dori vositalarining yaratilishi odatda kimyogarlar va farmakologlarning asosiy tadqiqotlari bilan boshlanadi. Ularning ijodiy hamkorligi yangi dori vositalari yaratilishining asosi hisoblanadi.

Yangi dori vositalarining yaratilishi ushbu yo'llarda amalga oshiriladi:

### **I. Dorilarning kimyoviy sintezi.**

#### **A. Maqsadli sintez:**

- Biogen moddalarni ko'paytirish;
- Antimetabolitlarning yaratilishi;
- Ma'lum biologik faoliyatli molekulyar birikmalarni modifikatsiyalash;
- Dori vositasi reaksiyaga kirishadigan substratlar tuzilishini o'rganish;
- Kerakli xossali ikkita birikmaning tarkibiy fragmentlarini birlashtirish;
- Organizmda dori vositalarning bir kimyoviy holatdan boshqa holatga o'tishini o'rganishga asoslangan sintez (biotransformatsiyaga ta'sir etuvchi dorilar).

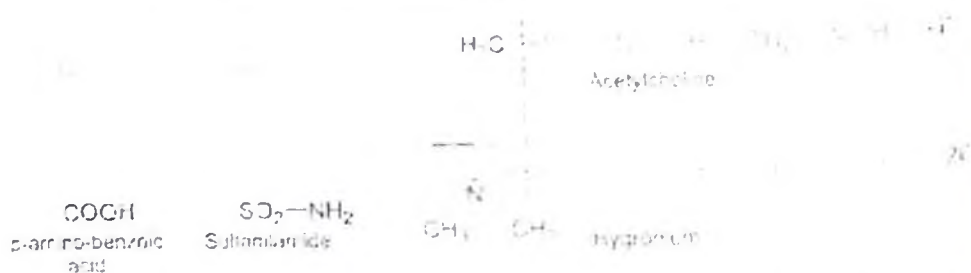
#### **B. Empirik yo'l:**

- Tasodifiy topilma;
  - Skrining.
- ### **II. Dori vositalarini shifobaxsh xomashyolaridan yoki individual moddalardan ajratib olish:**
- Hayvonlardan;
  - Shifobaxsh o'simliklardan;
  - Minerallardan

III. Zamburug'lar va mikroorganizmlarning hayot mahsulidan, biotexnologiya (molekulyar va gen injeneriyasi) usulida olinadigan dori vositalari:

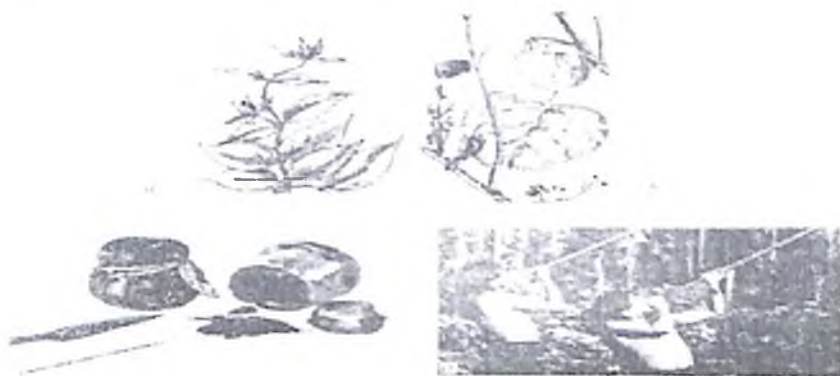
Oldin ham ta'kidlanganidek, bugungi kunda dorilar asosan kimyoviy sintez yordamida olinadi. Maqsadli sintezning asosiy usullaridan biri tirik organizmlarda ishlab chiqariladigan *biogen moddalar*ning qayta ishlab chiqarilishidir. Misol uchun, epinefrin, norepinefrin,  $\gamma$ -aminomoy kislotasi, prostaglandinlar, bir qancha gormonlar va boshqa fiziologik faol birikmalar shu yo'l bilan sintezlangan.

Antimetabolitlarning izlanishi yangi dori vositalarining qo'lga kiritilishiga sabab bo'ldi. Yangi metabolitlar metabolitlarga qarama-qarshi ta'sirga ega tabiiy metabolitlarning tuzilmaviy analoglarining sintezi yordamida yaratilgan. Masalan, antibakterial modda sulfanilamid tuzilishi jihatidan mikroorganizmlar hayot faoliyatlari uchun zarur paraaminobenzoy kislotasi (so'ngda qarang) bilan o'xshash antimetabolitlardir. Asetilxolinning tuzilishini o'zgartirish shuningdek uning antagonistlarining yaratilishiga olib kelgan. Pastda asetilxolin va uning antagonisti – ganglioblokator gironiyning tuzilishi ko'rsatilgan. Ikkala holatda ham har bir juft birikma ichida belgilangan struktural analog bor.



Dorilar kashfiyotining eng keng tarqalgan yo'li *ma'lum biologik faoliyatlil birikmalar*ning kimyoviy modifikasiyasidir. Bunday jarayonning asosiy vazifasi foydaliroq allaqachon ma'lum bo'lgan dorilardan farq qiladigan (yanada faol, kamroq toksik) yangi dorilarni yaratishdir. Boshlang'ich birikmalar shifobaxsh o'simliklardan va hayvonlardan olingan tabiiy moddalar yoki sintetik moddalar bo'ladi. Buyrak usti bezida ishlab chiqariladigan tabiiy gidrokortizon unga nisbatan faol va suv-tuz muvozanatiga kamroq ta'sirga ega glyukokortikoidlarning sintezi uchun asos bo'ldi. Sulfanilamidlar, barbituratlar va boshqa birikmalarining yuzlab

shakli sintezlandi va faqatgina kerakli farmakoterapevtik xususiyatlarga ega ba'zi moddalargina tibbiyot amaliyotiga tadbiiq qilindi. So'nggi yillarda yangi dori vositalarini kashf qilishga yangi yondashuv topildi. Reseptor yoki ferment bilan birika oladigan substrat dori tayyorlanishi uchun asos buladi. Hozirgi vaqtda fermentlar va nuklein kislotalarining ahamiyatli soni haqida ma'lumotlarni o'zida saqlaydigan ma'lumotlar bazasi mavjud.



1.1 Rasm. Sabzavot xomashyolaridan dori tayyorlash va sintetik moddalar yaratish jarayoni(kurarega o'zshash dorilar misoli).

1. Oldin Xindular skelet muskul falajiga olib keluvchi o'q zahar kurareni bir qancha Janubiy Amerika o'simliklaridan olishgan.

a, b – kurare olinadigan o'simlik; s – kurare bilan quritilgan qovoq urug'lari va Xindularning ov quroli; d – kurare yordamida ov. Xindular kichik o'tkir o'qlarning uchini kurare bilan o'rab uzun trubkadan nishonga qarab puflab otishgan, kurare qon orqali hayvonga singib falajni keltirgan va uni ovchilar o'ljasiga aylantirgan.

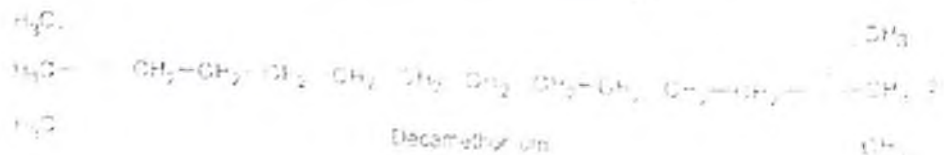
2. 1935 yilda asosiy kurare alkaloid tubokurarinlardan birining kimyoviy tuzilishi aniqlangan.





3. Alkaloid aralashmasidan tashkil topgan tozalangan kurare (dorilar: kurarin, intokostrin) birinchi bora tibbiyotda 1942- yilda qo'llanilgan. Birinchi foydalanilgan dori tubokurarin («tubarin» nomi bilan ham mashhur) bo'lgan. Tubokurarin jarrohlik amaliyoti o'tkazilayotganda skelet mushaklarini bo'shashtirish uchun qo'llanilgan.

4. Keyinroq ko'pgina kurarega o'xshash dorilar sintezlashtirilgan. Ularni yaratishda olimlar tubokurarin xloridning bir biridan ma'lum masofada joylashgan ikkita kation markazlari tuzilishiga taqlid qilishgan. (N+ N+)





Gen injeneriyasi tufayli alohida reseptorlar komponentlari va ularning o'ziga xos juftlari – agonist va antagonistlarining ahamiyatini o'rganishda qo'shimcha imkoniyatlarga ega bo'ldik. Boshqa usullardan bittasi dorilarning organizmdagi *bir kimyoviy holatdan boshqa holatga o'tishidan* foydalanishdir.

«Tashuvchi modda+faol modda» kompleksi deganda odatda yo'naltirilgan transport tushuniladi. «Tashuvchi modda» odatda faol modda bilan kovalent bog'lamlar orqali birikadi. Tashuvchi modda ta'sirida tegishli fermentlar yordamida organizmda faol birikmalar ajralib chiqadi. Tashuvchi modda nishon hujayralar tomonidan tanilganligi tufayli taniab ta'sir ko'rsatadi. Oqsillar, peptidlar va boshqa birikmalar transport funksiyasini bajarishi mumkin. Masalan, ko'krak bezi epiteliyasining spesifk antigenlariga monoklonal antitanachalar topish mumkin. Ushbu antitanachalar antiblastom preparatlar bilan birgalikda ko'krak bezi saratoni kasalligini davolashda tadbiiq qilinishi mumkin. Oqsil tuzilishli gormonlardan v-melatotropin tashuvchi modda sifatida qo'llanilsa, melanomada atipik hujayralar tomonidan tashilishish mumkin. Glikoproteinlar gepatositlar hujayralariga selektiv ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Buyrak tomirining selektiv kengayishi dotamin ajralishiga olib keladigan, buyrakda metabolik o'zgarishlarga uchraydigan  $\gamma$ - glutamil-DOFA buyurilgandan so'ng kuzatiladi.

Ba'zida «tashuvchi dorilar» dorilarni biologik membranalar bo'ylab tashish uchun qo'llaniladi. Ma'lumki, ampicillin ichakdan yomon so'riladi (taxminan 40%). Uning esterifisirlangan lipofil prodorisi bakampisillin oshqozon ichak traktidan deyarli butunlay so'riladi (98-99%). Bakampisillin o'zi faol emas, uning antimikrob faoliyati faqatgina qon zardobida esteramaza yordamida ampicillinning parchalanishi tufayligina yuzaga chiqadi. Biologik to'siqlardan o'tishni yengillash tirish uchun odatda lipofil birikmalar qo'llaniladi. Masalan, setil efiri, gamma-aminomoy kislota (GAMK) GAMKga nisbatan miya to'qimalariga oson o'tadi.

Yana boshqa bir muhim soha dori vositalarining biotransformasiya mexanizmini o'rganishdir. Dorining metabolizmini o'rganishda fermentativ jarayonni bilish fermentlarning faoliyatini o'zgartiradigan yangi dori vositalarining yaratilishiga imkon beradi. Masalan, asetilxolinesterazaning ingibitorlari (prozerin boshqa antixolinesteraz moddalar) tabiiy neyromediator asetilxolinning faoliyatini uzaytirib, kuchaytiradi. Kashf etilgan MAO fermentining ingibitorlari (nialamid antidepressanti va boshqalar) norepinefrin, dopamin, serotonin inaktivatsiyasida ishtirok etadi.

Maqsadli sintezdan tashqari, hali ham muhim rol o'ynaydigan dori kashfiyotining boshqa metodi *empirik usuldir*. Bir qancha dori vositalari tibbiyot amaliyotiga tasodifiy kashfiyot tufayli ma'lum bo'lgan. Masalan, sulfanilamidlarning gipoglikemik xususiyatlari borligi aniqlanishi peroral antidiabetik sulfanilamid xosilalarining yaratilishiga sabab bo'ldi. Ushbu guruh vositalari hozirgi kunda qandli diabet kasalligini davolashda tibbiyotda keng qo'llanilmoqda (Masalan, butamid va x.k.). Surunkali alkogolizmni davolashda qo'llaniladigan teturam preparati rezina tayyorlash sanoatida qo'llanilganda tasodifan kashf etilgan.

Empirik usulning yana bir turi skrining (inglizcha-tanlash) deyiladi. Tibbiyotda qo'llanilmaydigan ba'zi kimyoviy birikmalar turli xil usullarda biologik faolligi

tekshiriladi. Skrining bu dorilarni kashf etishning ko'p mehnat talab qiladigan kam samarali yo'lidir. Shunday bo'lsada, ba'zida bunday usuldan kimyoviy birikmalarning yangi guruhlarini tekshirish jaryonida foydalanish zarur.

Dori moddalari orasida shifobaxsh o'simliklardan, hayvonlar organizmidan, minerallardan dori moddalarini sintez qilish alohida o'rin tutadi. Ushbu yo'l bilan nafaqat galen, novogalen preparatlari balki tibbiyotda keng qo'llaniladigan alkaloidlar ham olinadi. Jumladan, ko'knoridan olinadigan morfın, kodein, papaverin, Rauwolfia serpentine o'simligidan olinadigan preparatlar-rezerpin, raunatin, yurak glikozidlari-digitoksin va digoksin, endokrin bezlaridan olinadigan turli xil gormonlar va hokazolar.

Ba'zi bir dori vositalari zamburug'lar va mikroorganizmlar hayot faoliyati mahsulidir.

Ushbu yo'nalishning muvaffaqiyatli rivojlanishi zamonaviy biotexnologiyaning taraqqiy etishiga olib keldi. Biotexnologiya asosida hozirgi kunda dori vositalarining yangi avlodlari yaratilmoqda. Farmasevtika sanoatida shiddatli o'zgarishlar allaqachon sodir bo'lmoqda va yaqin kelajakda yanada radikal o'zgarishlar kutilmoqda. Bu biotexnologiyaning jadal rivojlanishi bilan bog'liq, 40-yillarda penisillin mog'or penisilliumning ba'zi turlarini fermentasiyalash usuli bilan olinganligi ma'lum.

#### Tabiiy kelib chiqishli dorilar.

Dori	Asosiy tibbiy qo'llanilishi	Kelib chiqqan mahsuloti
Pitokarpin	Ko'z ichki bosimini kamaytirish uchun	O'simliklar
Atropin	Spazmolitik, midriatik	
Morfın	Analgetik	
Kodein	Qusishga qarshi dori	
Digoksin	Kardiotonik	
Xinin	Bezgakga qarshi	
Vinkristin	O'smalarga qarshi	
Penisillin	Antibiotik	
Tetrasiklin	Antibiotik	

Lovastatin	Giperlipidemiyaga qarshi	Mikroorganizmlar, zamburug'lar
Siklosporin A	Immunosuppressant	
Antinomizin	O'smalarga qarshi	
Doksorubisin	O'smalarga qarshi	
Insulin	Diabetga qarshi	
Paratireodin	Qalkonsimon bez yetishmovchiligida	Hayvon to'qimalaridan
Pankreatin	Ovqat hazm qilish fermenti	
Sitarabin	Leykemiyaqa qarshi dori	Dengiz organizmlaridan

Ushbu texnologiya boshqa antibiotiklar biosintezida ham keng qo'llaniladi. Ammo 70- yillarning o'rtalarida biotexnologiyada katta siljish ro'y berdi. Bu ikkita muhim kashfiyot bilan bog'liq: hujayra injeneriyasi va rekombinant DNK usuli (gen injeneriyasi) rivojlanishi hozirgi zamonaviy biotexnologiyasining taraqqiyotiga yo'l ochdi.

Biotexnologiya ko'p qirrali fandır. Uning rivojlanishida molekulyar genetika, immunologiya, kimyoviy turli sohalari va bir qancha texnik fanlar, hamda molekulyar biologiya katta rol o'ynaydi. Biotexnologiyaning asosiy mavzusi biologik tizim va jarayonlarni sanoatda qo'llashdir. Mikroorganizmlar, hujayrali o'simliklar, o'simlik va hayvonlarning to'qimalari odatda kerakli birikmalarni olishda foydalaniladi.

Yuzlab dori vositalari biotexnologiya yordamida yaratilgan. Bunday dorilarning misollar: odam insulini, o'sish gormoni, interferonlar, interleykin-2, qon paydo bo'lishini nazorat qiluvchi o'sish faktori – eritropoetin, filgrastim, molgramostim; antikoagulyant lepirudin (xirudinning rekombinant varianti); fibrinolitik urokinaza; hujayra aktivatori plazmogen alterplaz; antileykemik dori L-asparaginaz va boshqalar.

Monoklon antitanachalar ham ancha istiqbolli. Ular o'simtalarni davolashda qo'llanilishi mumkin (masalan bu guruhdan bo'lgan trastuzumab deb nomlanuvchi dori ko'krak saratonida va rituksimab limfogranulomatozda samarali). Monoklon antitanachalar antiagregant absiksimabni ham saqlaydi. Bundan tashqari, monoklon

antitanachalar antidod sifatida ishlatilishi mumkin, ayniqsa, digoksin va boshqa yurak glikozidlar bilan zaharlanishni davolashda qo'llaniladi. Bunday antidodlarning biri digoksin immun fab (Digibaynd) nomi ostida ishlab chiqariladi. Yangi avlod dorilarni yaratishda biotexnologiyaning roli juda katta.

Potensial dorilarning farmakologik tadqiqoti o'z ichiga dori moddalarning farmakodinamikasini, ya'ni ta'sir mexanizmi, hamda farmakokinetikasini- dori moddasining tanada so'rilishi, tarqalishi va biotransformasiyasi va shuningdek chiqarilish yo'llarini o'z ichiga oladi. Alohida e'tibor dori moddalarining nojo'ya ta'sirlarini o'rganishga qaratiladi. Masalan, qisqa va uzoq vaqtga buyurilganda toksikligi, teratogenligi, kardiotoxik, gepatotoksik, ototoksik, nefrotoksik, va mutagen ta'sirlari. Tadbiiq etilayotgan dori vositasini xuddi shu guruhga mansub o'xshash dori bilan solishtirish ham muhim sanaladi. Birikmalarni farmakologik baholash davomida fiziologik, biokimyoviy, biofizik, morfologik va boshqa tadqiqot usullari qo'llaniladi.

Dori vositalarining samadorligini tegishli patologik holatda o'rganish muhimdir (eksperimental farmakoterapiya). Shuning uchun antimikrob dorilarning terapevtik ta'siri kasallangan hayvonda, antiblastomik dorilar – eksperimental holatda chaqirilgan o'simtalarda sinaladi. Bundan tashqari, dori vositasi ta'sirining ular qo'llaniladigan patologik jarayon davomidagi (masalan aterosklerozda, miokard infarktida, yallig'lanish jarayonida) o'ziga xos xususiyati haqidagi ma'lumotga ega bo'lish ma'qul hisoblanadi. Ushbu yo'nalish «patologik farmakologiya» deb ataladi. Agar dori vositasi istiqbolli ko'rinsa, ushbu tadqiqotning natijalari turli xil soha mutaxassislar (asosan farmakologlar va davolovchi shifokorlar) dan tashkil topgan Farmakologik Qo'mitaga taqdim qilinadi. Agar Farmakologik Qo'mita tadqiqotni etarli darajada to'liq deb topsa, modda klinik tekshiruvdan o'tish uchun talab etilgan tajribaga ega davolovchi shifokorlarga topshiriladi. Bu juda muhim bosqichdir, chunki davolovchi shifokorlar yangi dori vositasi borasidagi oxirgi hal qiluvchi xulosani beradilar. Klinik farmakologlar ushbu tadqiqotlarda muhim rol o'ynaydilar. Ularning asosiy vazifasi dori vositasining farmakokinetikasi va farmakodinamikasini klinik sharoitda o'rganishdir. Ushbu tadqiqotlar yangi dori

moddalarini yaratishning eng samarali va xavfsiz usullarini rivojlantirishga yordam beradi.

Yangi dorilarning *klirik sinovi* – bir qancha prinsiplarga tayanishi kerak (1.2 Jadval). Birinchidan, ular etarli miqdordagi bemorlarda sinalishi kerak. Ko'pgina mamlakatlarda bu jarayon oldin normal sog'lom odamlarda (volontyorlarda) sinaladi. Har bir yangi dori xuddi shu guruhning ma'lum dorisi bilan solishtirilishi kerak (masalan opioid analgetiklar – morfın bilan, yurak glikozidi – strofantin va digoksin bilan). Yangi dori mavjud dorilardan yaxshi tomonlari bilan ajralib turishi zarur.

Dorilarning klinik sinovida kuzatilgan ta'sirlarning miqdoriy bahosini berishga qodir ob'ektiv usullardan foydalanish lozim. Har bir yangi farmakologik modda bir qancha adekvat uslublarni qo'llab kompleks sinovdan o'tishi kerak.

Dori vositasining samarasini baxolaydigan holatlarda («plasebo effekti») *plasebo*<sup>1</sup> nazorat qiluvchi guruh sifatida ishlatiladi. Plasebo – bu real mavjud doriga shakli, hidi, ta'mi jihatidan o'xshash bo'lib, tarkibida dori moddasini saqlamaydi.

1.1. Jadval. Yangi dorining klinik sinovi prinsiplari ( ularning farmakoterapevtik samaradorligi, qarama-qarshi va toksik ta'siri).

Bemorlarning gomogen ya'ni o'xshash guruhini tanlash
Kasallikning aniq shubhasiz diagnostikasi va keyingi xuddi shunday talabchanlik
Bemorlar guruhini nazorat qilish
O'xshash dorilar dozalari
Farmakokinetik tadqiqot
Dorining harakatiga xos bo'lgan asosiy ta'sirchan va abamiyatli ta'sirini tanlash
Ta'sirlarni miqdoriy baholash
Tadqiqotlarning statistik etarli darajasi
Plasebo guruhi va «ikki marta ko'r o'rganish» metodidan foydalanish
Guruhning standart dorilari bilan solishtirish
Yangi va standart dorilarni bir vaqtning o'zida sinovdan o'tkazish
Etika prinsiplariga rioya qilish

«Bittali - ko'r - nazorat» qo'llanilganda, bemor soʻz dorini plasebo bilan ma'lum ketma-ketlikda qabul qiladi. Ushbu usulda dori moddasi plasebo bilan almashtirilib berib beriladi. Qachon bemorga plasebo berilayotganini faqat shifokorgini biladi. «Bittali - ko'r - nazorat» da uchinchi tomon (tadqiqotchi emas) bemor faol davolanish yoki plaseboni qabul qilayotganini biladi (bo'lim boshlig'i yoki boshqa shifokor). Ushbu usul dori moddasi to'g'risida ob'ektiv ma'lumot beradi, chunki ba'zi holatlarda plasebo ham bemorga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Turli xil usullar bilan olingan ma'lumotlar statistik tasdiqlanishi kerak.

Yangi dorilarning klinik sinovida etika prinsiplariga rioya qilishi muhim. Misol uchun, bemorni yangi dori tadqiqotiga jalb qilish uchun uning shaxsan roziligi bo'lishi shart. Sinov yosh bolalarda, homilador ayollarda yoki ruhiy kasal odamlarda o'tkazilmasligi kerak. Plaseboning tayinlanishi agar kasal hayotiga xavf soladigan bo'lsa taqiqlanadi.

Maxsus etika qo'mitasi yangi dorining klinik sinovining tegishli aspektlarini ko'rib chiqadi va mavjud muammolarni echadi.

Ko'pgina davlatlarda yangi dorining klinik sinovi odatda to'rtta fazada amalga oshiriladi.

1- *Faza.* Volontyorlarning kichik guruhi jalb qilinadi. Kerakli effektini beradigan optimal doza tanlanadi. Dori vositasining farmakokinetikasi o'rganiladi. Ushbu sinovlarni klinik farmakologlar o'tkazishi maqsadga muvofiqdir.

2- *Faza.* Ushbu tadqiqotlar yangi dori moddasini qabul qilishi tavsiya qilinadigan kasallikka ega bemorlarning kichik guruhi bilan amalga oshiriladi (odatda 100-200 tagacha). Farmakodinamika va farmakokinetika batafsil o'rganiladi (shu jumladan plasebo); salbiy ta'sirlar ro'yxatga olinadi. Bu faza ixtisoslashtirilgan klinik markazlarda amalga oshirilishi tavsiya etiladi.

*Faza.* Bu faza klinik (tasodifiy<sup>1</sup> nazorat qilinadigan) bemorlarning ko'p soni bilan amalga oshiriladigan sinovni o'z ichiga oladi. Dorilarning samadorligi va xavfsizligi batavsil tekshiriladi (ikkilik-ko'r nazorat) bilan). Alohida e'tibor nojo'ya ta'sirlarga, shu jumladan allergik reaksiyalar va dorining toksikligiga qaratiladi. Ushbu guruh boshqa dorilari bilan solishtiriladi. Agar ushbu tadqiqotning natijasi



yaqshi bo'lsa, tadqiqot natijalari xulosa materiallari dorini amaliy qo'llash uchun ishlab chiqarishga ruxsat beradigan va ro'yxatga oladigan rasmiy idoralarga uzatiladi.

4- *Faza* Ushbu faza dorining ko'p sonli bemorlarda sinaladigan keng qo'llanilishi. Nojo'ya ta'sirlar va toksik ta'sirlari uzoq muddatli sinovdan o'tkaziladi. Olingan ma'lumotlar dorini ishlab chiqarishga ruxsat beruvchi idoraga hisobot tarzida taqdim etiladi. Ushbu topilmalar dorining kelajagi uchun muhim (uning amaliy tibbiyotda keng qo'llanilishi uchun).

Bosqichli sinovlarning maqsadi 1-fazadan 4-fazagacha tadqiqotlarni bosqichma-bosqich kengaytirish. Maqsad bemorlarga dorining negativ ta'sirini xavfini kamaytirishga va dorini buyurish uchun ko'rsatmalar va qo'llash mumkin bo'lmagan holatlarni batafsil tasniflash imkonini beradi.

Bir qancha dorilar multimarkazlashgan xalqaro tadqiqotlar ostida yangi dori xaqida butun ma'lumotni olish uchun sinalgan.

Farmasevtik sanoat tomonidan ishlab chiqarilgan dorilarning sifati odatda Davlat Farmakopepiyasida kiritilgan kimyoviy va fiziko-kimyoviy usullar yordamida rivojlantiriladi. Ba'zi hollarda, faol moddaning strukturasi no'malum bo'lsa yoki kimyoviy uslublar etarli darajada ta'sirchan bo'lmasa, *biologik standartlashtirish* qo'llaniladi. Dorilarning biologik faolligi biologik ob'ektlarda sinaladi va ularning faolligi TVda belgilanadi. Biologik standartlashtirish usuli va ushbu guruhga kiradigan dori moddalari Davlat farmakopeyada kursatilgan.

#### **Dori vositalarining quyidagi tasniflari mavjud:**

1. Alfavit bo'yicha: dori vositalari alfavit bo'yicha joylashtiriladi.
2. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha: bu tasnifda moddalar kimyoviy tuzilishi bo'yicha joylashtiriladi, masalan, imidazol unumlari: bendazol, klotrimazol, metronidazol; fenetiazin unumlari: xlorpromazin, etapirazin va hokazolar.
3. Farmakologik tasnif: ushbu tasnifda dori vositalari katta guruhlarga bo'linib, organizmda ta'sir qiladigan tizimlariga muvofiq joylashtiriladi. Masalan, nafas tizimiga ta'sir etuvchi vositalar, markaziy nerv tizimiga ta'sir etuvchi vositalar va

hokazolar. Bu guruh vositalari o'z navbatida sinflarga bo'linadi: nafas tizimiga ta'sir etuvchi vositalar: balg'am ko'chiruvchi vositalarga, yo'talga qarshi vositalarga va hokazolar. Sinflar esa, guruhchalarga bo'linadi: masalan, antiaritmik vositalar sinfi beta- adrenoblokatorlar, kalsiy kanallarini falajlovchi vositalar va boshqa guruhchalarga bo'linadi. Farmakologik tasnif ko'p bosqichli tasnif hisoblanadi.

4. Farmakoterapevtik tasnif: uning asosida ma'lum bir kasallikda qo'llaniluvchi vositalar yotadi. Masalan: "Bronxial astmani davolashda qo'llaniladigan vositalar, "Oshqozon va o'n ikki barmoq yarasi kasalligini davolashda qo'llaniladigan vositalar". Farmakoterapevtik tasnifga turli sinf va guruhchalarga kiruvchi vositalar kirishi mumkin. Ushbu tasnifdan vrachlar keng foydalanishadi.

4. CAS tasnifi (Chemical Abstracts Service). Har bir kimyoviy strukturaga registrasion raqam beriladi, masalan: azitromisinning CAS tasnifi bo'yicha raqami 83905-01-5. Ushbu raqam xalqaro adabiyotlarning hammasiga kiritilgan.

#### **Farmakologiya ikkita qismdan iborat: umumiy va xususiy.**

Umumiy farmakologiya dorilar va tirik organizmlar o'rtasidagi aloqaning umumiy namunalarini o'rganadi. Xususiy farmakologiya individual farmakologik guruhlar va alohida dorilarni o'rganadi. Ikkala bo'limda ham e'tibor dori vositalarining farmakodinamikasi va farmakokinetikasiga qaratiladi. Har bir guruhning asosiy dorilari haqidagi ma'lumot buyurishga ko'rsatmalar va mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni o'z ichiga oladi.

Dori vositalari asosan sistematik tamoyil asosida klassifikasiyalanadi. Ular quyidagi asosiy guruhlariga bo'linishi mumkin:

-Nerv tizimi (periferik va markaziy) faoliyatiga ta'sir etuvchi dori vositalari:

-Asosiy organlar va ularning tizimlariga (nafas olish organlar, qon aylanish tizimi va boshqalar) ta'sir etuvchi vositalar:

-Metabolizm jarayonini boshqarishga ta'sir etuvchi vositalar.

Bundan tashqari, ateroskleroz, yallig'lanish, allergiya, antimikrob, gijjalarga qarshi va blastomogenez kabi patologik jarayonlarga ta'sir ko'rsatuvchi dori vositalari guruhlari ham mavjud.

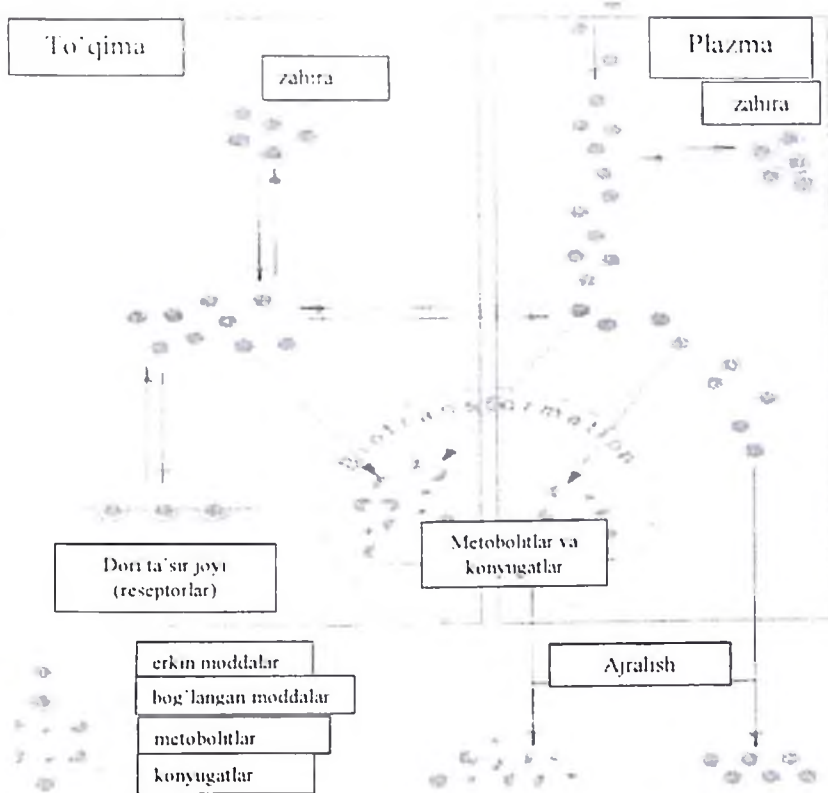
### 3. UMUMIY FARMAKOLOGIYA

Ushbu bo'limda:

1. Dori qabul qilish usullari. Dorining so'rilishi.
2. Tanada dorining tarqalishi. Biologik to'siqlar, saqlanishi.
3. Tanada dorilarning biotransformasiyasi.
4. Dorilarning tanadan chiqarilish yo'llari.
5. Dorilarning mahalliy va sistematik ta'siri. To'g'ridan-to'g'ri va refleks ta'sir. Harakatning mahalliylashuvi va mexanizmi. Dorining «nishoni». Asl holiga qaytadigan va qaytmaydigan faoliyat. Selektiv faoliyat.
6. Farmakoterapevtik ta'sirning dori xususiyatlari va qo'llanilish xossalariга bog'liqligi.
7. Dori bilan davolashning asosiy turlari.
8. Asosiy va nojo'ya ta'sirlar. Allergik reaksiyalar. Idiosinkrazi. Toksik ta'sirlar.
9. Doridan o'tkir zaharlanishni davolashning umumiy prinsiplari.

Umumiy farmakologiya dori namunalari farmakokinetikasi va farmakodinamikasini o'rganuvchi fandir. **Farmakokinetika**<sup>1</sup> farmakologiyaning organizmda so'rilishi, tarqalishi, to'planishi, metabolizmi va organizmdan chiqib ketish yullarini o'rganuvchi farmakologiyaning bir qismidir. (2.1 rasm). **Farmakodinamikaning**<sup>2</sup> asosiy vazifasi moddalarning ta'sir mexanizmini o'rganishdir.

Dorilarning ta'siri natijalari bu ularning organizm bilan o'zaro aloqasi tufayli yuzaga keladi. Dorining ta'siri shuningdek bu birikmalarni qabul qilish usuli va organizmning umumiy holatiga ham bog'liq.



1.1. Rasm. Dori moddalarining farmakokinetikasi.

1 Grekcha *pharmakon* – dori, *kineo* – harakat

2 Grekcha *Pharmakon* – dori, *dynamis* – kuch

### Dori vositalarining yuborilishi va so'rilishi

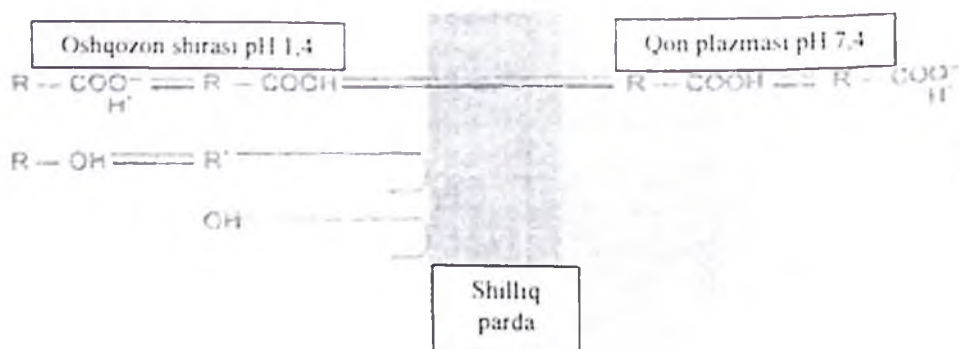
Kasalliklarni davolash yoki profilaktika maqsadida dori moddasi bemorga yuboriladi yoki tana yuzasiga surtiladi. Dori moddasining ta'sirining tez namoyon bo'lishi va ta'sir davomiyligi moddaning yuborilish usuliga bog'liq. Ba'zi hollarda dorini qabul qilish usuli uning xususiyatlarini belgilaydi.

Dorilarni organizmga yuborishning quyidagi usullari mavjud: enteral (me'da-ichak trakti orqali) va parenteral.

Enteral yul orqali: og'iz orqali (per os) til ostiga, transsbukkal, o'n ikki barmok ichak orqali va to'g'ri ichak orqali.

Parenteral yo'l - nafas yo'llari orqali (ingalyazion markoz vositalari), teri orasiga(vaksinalari), teri ostiga, mushak orasiga, vena ichiga, arteriyalarga, suyak orasiga, orqa miya suyukligiga va hokazolar

Eng keng tarqalgan dori qabul qilish yo'li bu og'iz orqali; ichga. Bu eng qulay va oson yo'ldir. Dorilar bu yo'l bilan qabul qilishda sterilizasiyaga muxtoj emas. Bir qancha moddalarning singishi<sup>2</sup> (masalan asetilsalisilat kislotasi, barbituratlar va kislotali tabiatga ega boshqa kuchsiz elektrolitlar) qisman oshqozonda<sup>3</sup> ro'y beradi. (2.2. Rasm). Ammo ko'pgina dorilar asosan ingichka ichakda so'riladi. Chunki ingichka ichakning so'rilish maydoni katta (taxminan 200 m<sup>2</sup>) va qon tomirlari bilan yaxshi ta'minlangan.



R - COOH - kuchsiz kislota

Birikmalar reaksiyasi va harakati-  
ning asosiy yo'nalishlari

R - OH - kuchsiz asos

2.2 Rasm. Oshqozondan moddalarning so'rilishi uchun muhit pH ning ahamiyati

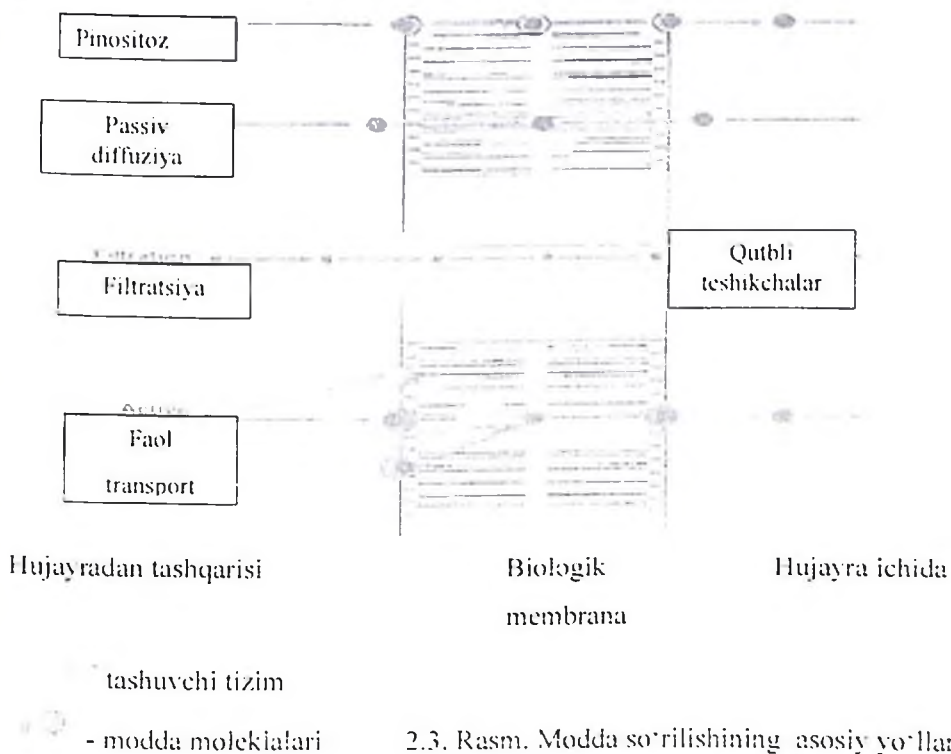
1. Inteshtinalni hujra - hujra kengligi dori va preparatlar polimer pastidagi kabi tarabkhal qabul qilinishi. Ular ning ta'kid komponentlari og'izdagi shilliq parda orqali so'riladi.
2. Inteshtinalni - dori va hujra - shilliq parda.
3. Nisbatan shilliq parda hujra komponentlari asosan hujra dori va hujra shilliq parda orqali so'riladi.

Bir qancha so'rilish mexanizmlari ma'lum.

*Passiv diffuziya-dori moddalari* hujayra membranasi orqali so'riladi. U birikmaning konsentrasiya gradientiga bog'liq. Lipofil moddalar (asosan qutbsiz) ushbu yo'l bilan osonlikda so'riladi. Moddalarning lipofiligi qancha yuqori bo'lsa u shuncha tez so'riladi ya'ni hujayra membranasi orqali osonlik bilan ichiga kiradi.

Oson *diffuziya*. Bu energiya iste'moli talab qilmaydigan so'rilish turi . Dori moddasining membranalar orasidagi bo'shliqlardan so'rilishi-*filtratsiya usulida kechadi*. Dori moddasining membranalaridan qonga so'rilib o'tishi ancha yengil kechadigan jarayon hisoblanadi. Dori moddasining bunday yo'l bilan so'rilishigidrostatik va osmotik bosimlarga bog'liq. Membrana oralig'i uncha katta bo'lmaganligidan (taxminan 0.4 nm-nanometr), ular orasidan suv va mayda gidrofil molekularlar, masalan mochevina bemalol o'tadi. Moddalarning bu yo'l bilan qon plazmasiga o'tishi energiya talab qilmaydi. Bunga misol qilib, purinlar, pirimidinlar, nuklein kislotalarning hujayralarga so'rilishini ko'rsatish mumkin.

Faol transport-dori moddasining ushbu yo'l bilan so'rilishi hujayra membranalarining transport tizimi hisobiga kechadi. Bu jarayon energiya sarflanishi bilan kechadi. Shuning uchun moddalar almashinuv i buzilganda yoki energiya hosil bo'lish jarayoni buzilsa, dori moddasining ushbu yo'l bilan so'rilishi susayadi. Gidrofil qutbli molekularlar, bir qancha neorganik ionlar, shakar, aminokislotalar va pirimidinlar shu usulda so'riladi.



2.3. Rasm. Modda so'rilishining asosiy yo'llari.

Pinositozda<sup>1</sup> birikmalar hujayra membranasi invaginasiyasi tufayli yuzaga keladigan vakuola orqali soʻriladi. Bunda dori moddasini tashuvchi yoki oʻtkazuvchi hujayra membranasi oldin shishib, soʻngra vakuola hosil qilib, soʻngra siljiy boshlaydi. Bunda dori moddasi hosil boʻlgan vakuolalar ichidagi suyuqlikda joylashgan boʻladi va protoplazmaga oboriladi. Yuqorida tilga olingan moddalarning membranalar boʻylab tashilishi mexanizmi universal va turli xil birikmalarning nafaqat singishida, balki tarqalishi va chiqarilishida ham muhim rol oʻynaydi.

Dorining ingichka ichakda soʻrilishining asosiy mexanizmi bu passiv diffuziyadir. Faol transport ham muhim rol oʻynaydi, jumladan oqsillarning bir qismi va sianokobalamin kompleksi (Vitamin V<sub>12</sub>) ichki Kasla omili bilan shu yoʻl orqali soʻriladi.

Ingichka ichakda soʻrilish sekin kechadi. Bu jarayon ichak shilliq qavati funksional holati, motorikasi va pH muhitiga bogʻliq. Ingichka ichakdan moddalar jigarga oʻtishi (bu erda ularning bir qismining faolligi susayadi yoki safro bilan chiqariladi) va faqatgina shunday keyin umumiy qon sirkulyasiyasiga oʻtishini unutmazlik lozim. Baʼzi moddalar ogʻiz orqali buyurilganda samarasiz ekanligi qayd etilgan, chunki ular oshqozon –ichak trakti fermentlari taʼsirida (masalan insulin) va shuningdek oshqozonning kislotali muhiti taʼsirida parchalanib ketadi (masalan benzilpenisillin).

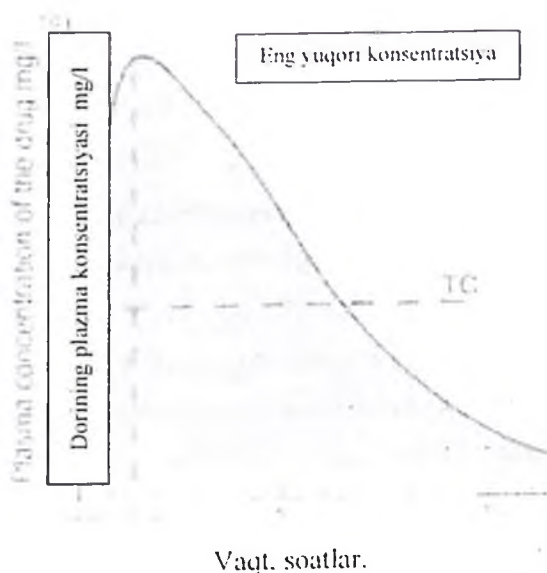
Agar dori moddasi ogʻiz orqali yuborilganda oshqozon shilliq qavatiga nojoʻya taʼsir koʻrsatsa, maxsus formada (kapsula, draje) koʻrinishida buyuriladi.

Moddalarning hujayra membranasi bilan soʻrilishi va adsorbsiyalanishida maxsus membrana tashuvchilari – R-glikoprotein katta rol oʻynaydi.

Maʼlumki R-glikoprotein ingichka ichakda, jigarda, buyrakda, oshqozon osti bezida, buyrak usti bezi pustloq qismida va baʼzi oʻsma hujayralarida joylashgan. R-glikoprotein dori moddalarining organizmdan chiqib ketishiga yordam beradi. R-glikoprotein funksional toʻsiq boʻlib hujayralarni toksik moddalardan himoya qiladi.

1 Grekchadan pine – ichmoq soʻzidan.

2 R-glikoprotein tashuvchining asosiy vazifasi dorilar va boshqa ksenobiotiklarni hujayrasidan ajratish (ochib chiqib ketadigan tashuvchi). U ingichka ichakda, jigarda, buyraklarda, gematoensefalik toʻsiqda, plasentada, moyaklarda va oʻsimta hujayralarida shakllanadi. Uning mahalliylashuvi tufayli bu tashuvchi moddaning ingichka ichakda soʻrilishini cheklaydi, moddalarning safro va peshob yoʻllari orqali chiqarilishiga yordam beradi, miya, moyak va homila hujayralarini ksenobiotikning keraksiz taʼsiridan himoya qiladi. Toʻqimalarda P-glikoproteinining chiqarilishi maxsus gen tomonidan nazorat qilinadi.



2.4.Rasm. Ichga qabul qilingandan keyin biomavjudlikni aniqlash.

T - Dori konsentratsiyasining yuqori nuqtaga etish vaqti

TC - Terapevtik konsentratsiya

Izoh. Konsentratsiya egri chizigʻi ostidagi maydon (ECHO) maʼlum bir vaqt davri uchun oʻlchanadi.

Dori moddasi til ostidan yuborilganda u tez soʻriladi(tabletkalar tomchilar granularlar). Modda jigar va MITga bormasdan soʻriladi. Baʼzi gormonal moddalar,



nitrogliserin, validol va boshqalar shu usulda buyuriladi. Natijada ularning faolligi yuqori bo'lib, tez ta'sir ko'rsatadi.

Ba'zi dori vositalari o'n ikki barmoqli ichakdan zond orqali yuboriladi (masalan safro xaydovchi sifatida magniy sulfati).

Rektal (per rectum) qabul qilingandan so'ng dorining anchagina qismi (taxminan 50%) jigarga bormasdan qonga so'riladi va MII fermentlari ta'siriga uchramaydi. Bu so'rilish oson diffuziya yo'li bilan amalga oshadi. Oqsil tuzilishga ega bo'lgan moddalar, yog'lar, yog'simon moddalar, polikarbon suvlar yo'g'on ichak orqali yaxshi so'riladi. Ushbu moddalar rektal yo'l bilan suppozitoriyalar yoki tibbiy huqna ko'rinishida yuboriladi.

*Rektal qabul qilish shuningdek mahalliy ta'sir uchun ham qo'llaniladi.*

Parenteral qabul qilish yo'llari teri orasiga, mushak orsiga, vena ichiga, arteriyaga, o'pkaga (ingalyasiya), to'sh suyagiga, qorin va oshqabozlik bo'shliqlarga, subaraxnoidal, suboksipital va boshqalarni o'z ichiga oladi.

Parenteral yo'llar ichida eng keng tarqalgani teri ostiga, mushak ichiga va vena ichiga yuborish. Vena ichidan qabul qilinganda ta'sir ayniqsa tez va mushak ichiga va teri ostiga yuborilganda sal sekinroq boshlanadi.

Mushak orasiga va teri ostiga ta'sirlovchi xususiyatlari bo'lgan dorilarni yuborish mumkin emas, chunki ular yuborilgan joyda infiltrat xatto nekroz chakirishi mumkin.

Vena orqali dori moddalari sekinlik bilan jo'natilishi kerak. Vena orqali yog'li eritmalar (emboliya xavfi) qonning ivish jarayonini kuchaytiruvchi vositalar yuborilishi mumkin emas.

Dori steril bo'lishi va tibbiy xodim tomonidan amalga oshirilishi shart.

Dori moddasini arteriya orqali yuborganda, ushbu arteriya qon bilan ta'minlaydigan sohada dori moddasining yuqori konsentrasiyasiga erishish mumkin. Bu usulda kontrast moddalar yuborilib, o'smalarning joylashuvi, tromblar tomirlarning anevrizmalari aniqlanadi.

To'sh sohasiga dori moddalari yosh bolalarda va qariyalarda yuboriladi. Gazsimon va uchuvchan moddalar uchun qabul qilishning ingalyasion usuli eng asosiydir.

Nadidi shu usul ba'zi bir aerezollar uchun ham qo'llaniladi. O'pkaning adsorbsiya maydoni keng(90-100 m<sup>2</sup>) va qon tomirlari bilan yaxshi ta'minlanganligi tufayli ingalyasiya yo'li bilan dorilarning so'rilishi tezda amalga oshadi.

Gematoensefalik to'siqdan yomon o'tadigan dori moddalari subaraxnoidal, suboksipital yoki orqa miya bo'shlig'idan yuborilishi mumkin. Misol uchun, ba'zi bir antibiotiklar miya to'qimalari yallig'langanda shu usulda yuboriladi. Orqa miya anesteziyasida ham mahalliy anestetiklar subaroxnoidal yo'l bilan yuboriladi.

Ba'zi yuqori lipofillikka ega dori moddalari, odatda teriga surtganda yaxshi so'riladi va rezorbtiv ta'sirga ega (masalan nitrogliserin).

Ba'zi dorilar intranasal – burundan (masalan adiurekrin) qabul qilinadi. Bu holda so'rilish burun shilliq qavati orqali amalga oshadi.

### **Dori moddalarining organizmda taqsimlanishi. Biologik to'siqlar.**

#### **To'planishi.**

Dori moddasi so'rilgandan so'ng, qondan turli organ va to'qimalarga boradi. Dorilar asosan organizmda notekis tarqaladi, ba'zi moddalardan bundan istisno (masalan: ingalyasion narkoz vositalari). Dori moddalarining organizmda tarqalish jarayonida biologik to'siqlar muhim rol o'ynaydi: masalan: kapillyar qon tomir devorlari, hujayra (plazma), gematoensefalik va plasentar to'siqlar.

Dori moddalarining asosiy qismi kapillyar devorlaridan oson o'tadi (membrana diametri taxminan 2nmni tashkil etadi). Plazma oqsillari bundan mustasno. Gidrofil moddalar suvda yaxshi eriganligi tufayli kapillyar devorlari orqali tez so'riladi. Lipofil moddalar esa kapillyar endoteliysi hamda hujayra membranalari orqali yaxshi so'riladi. (2.5.Rasm).

Gematoensefalik to'siqdan so'rilish qiyinligi endoteliyning tashqi devori lipid pardalar bilan qoplanganligidir. Miya to'qimalari lipofil molekularinigina yaxshi o'tkazadi. Shuni eslatib o'tish kerakki, patologik holatlarda, masalan infeksiyon kasalliklarda(meringitda) yallig'lanish tufayli gematoensefalik to'siqning o'tkazuvchanligi oshadi. Miyada pinositoz yo'li bilan so'rilish bo'lmaydi.

Gematoensefalik to'siqdan qutbli birikmalarning so'rilishi qiyin. Miyada so'rilish jarayoni diffuziya yoki faol transport yo'li bilan kechadi (2.5 rasm).

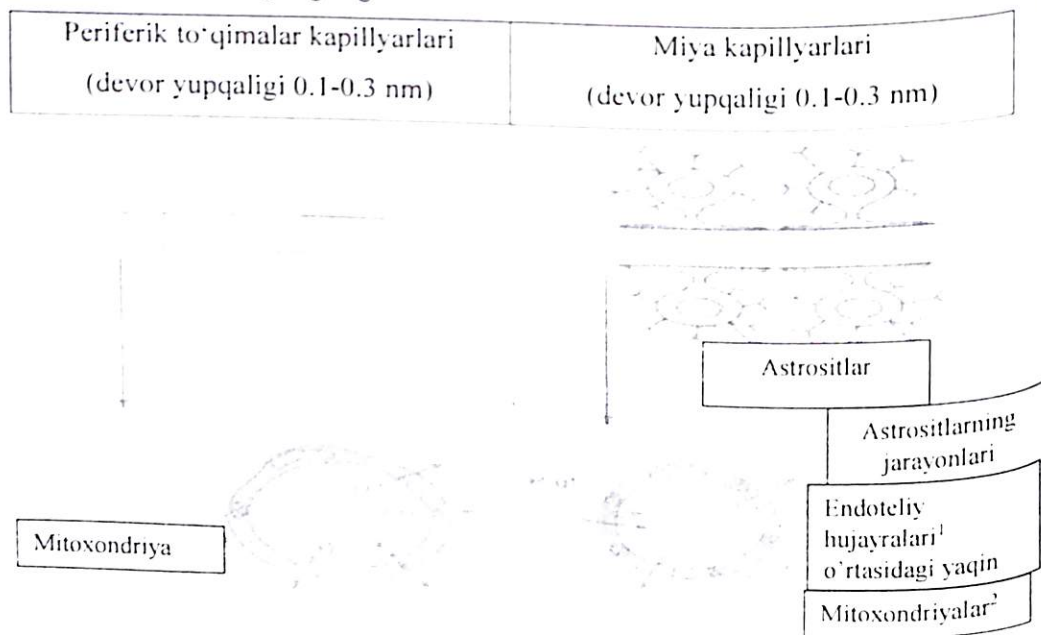
Dorilarning gematoensefalik to'siqdan so'rilish jarayonida R-glikoprotein tashuvchilar tomonidan ham boshqariladi. U moddalarning miya to'qimalaridan qonga tarqalishida yordam beradi va aksincha birikmalarning qondan MNTga kirishiga to'sqinlik qiladi.

*Plasentar to'siq* murakkab biologik to'siqdir. Ushbu to'siqdan lipofil birikmalar diffuziya yo'li bilan yaxshi so'riladi.

Ko'pchilik dori moddalari plazma oqsili bilan birikish xususiyatiga ega (90% gacha).

Dorilar biriktiruvchi to'qimalarda (ba'zi qutbli birikmalar, shu jumladan to'rtlamchi ammoniy tuzlari) va suyak to'qimalarida (tetrasiklinlar) to'planishi mumkin.

Yog' depolarida asosan lipofil birikmalar to'planadi masalan: ba'zi narkoz vositalari. Ba'zi dori moddalari masalan: sulfanilamidlar(sulfadimetoksin va boshqalar) qon plazmasida oqsillar bilan mustahkam oqsil bog'lamlari hosil qilish xususiyatiga ega. proteinlari bilan mustahkam birikmalar hosil qilishi natijasida dori vositalarining ta'sir davomiyligi uzayadi. Og'ir metall tuzlari ham organizmda uzoq vaqt saqlanish xususiyatiga ega.



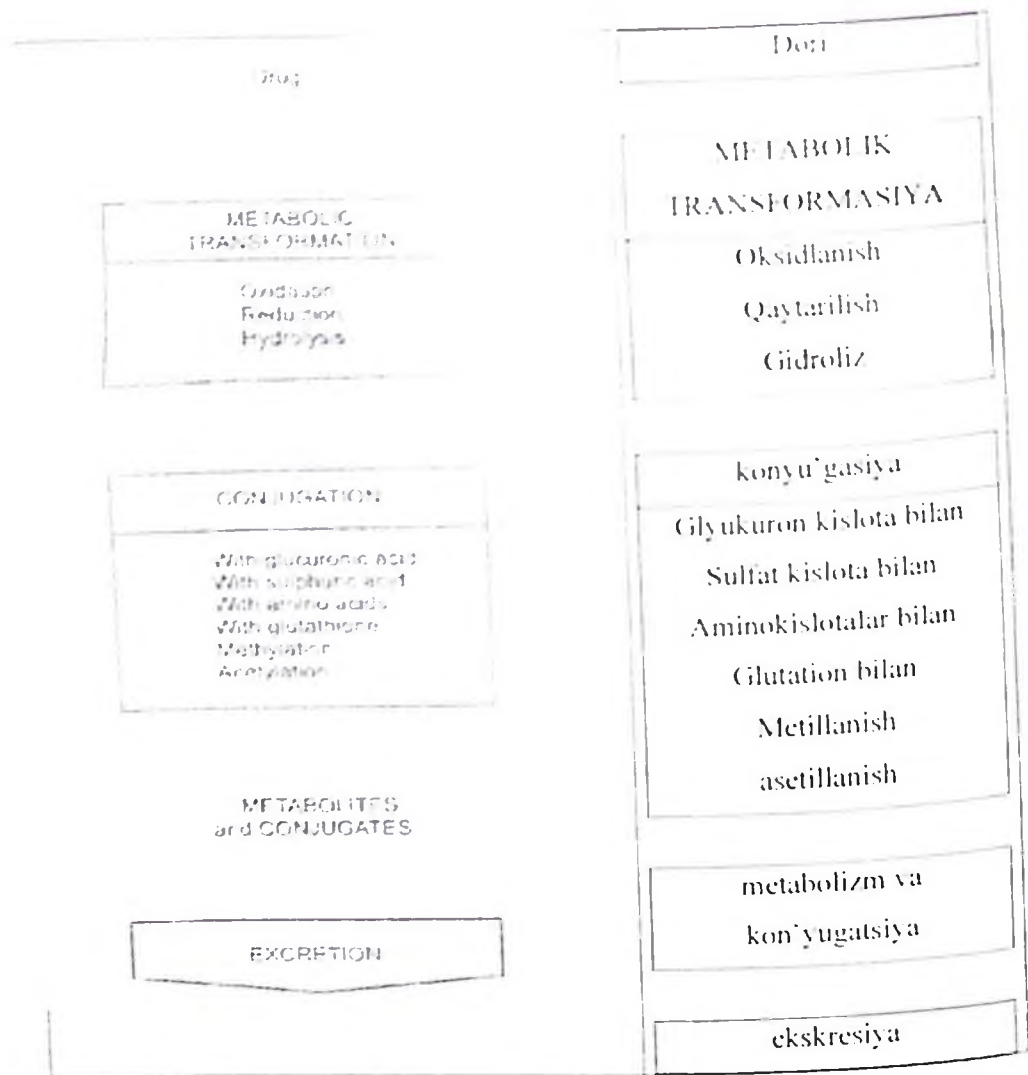
Moddalar kapillyar devoridan quyidagilar yordamida o'tadi:	
1. Diffuziya yo'li bilan (lipofil moddalar)	1. Diffuziya yo'li bilan
2. Hujayra ichidagi yoriq orqali	- (hujayra ichidagi yoriqlar yo'q)
3. Kapillyar devorlaridagi yoriqlar orqali	- yoriqlar yo'q
4. Pinositoz yo'li bilan	+ - (Pinositoz yo'li bilan kamroq) 5. Asosan aol transport yo'li bilan

2.5. Dorining ikki tur kapillyarlardan o'tish prinsiplari.

<sup>1</sup> Qattiq membrana sifatidagi funktsiya

<sup>2</sup> Oddiy kapillyardagidan besh barobar ko'p.

P-gt – P-glikoprotein tashuvchi



2.7. Rasm. Dorining biotransformasiya yo'llari

<sup>1</sup> «Zohiriy» so'zi tana, osonlashtirish uchun, bir butun maydon sifatida qaralishi mumkinligi uchun ishlatilgan (bir bo'linma model).

<sup>2</sup> 70 kg li odamda plazma 3 l suvdan iborat. Hujayra tashqarisidagi suyuqlikning umumiy miqdori 12-15 l va suvning umumiy miqdori 41 l.

### Dori moddalarining organizmdagi biotransformasiyasi

Dori moddalarining asosiy qismi organizmda biotransformasiyaga uchraydi (2.7. Rasm). Yuqori gidrofillikka ega ionlashgan birikmalargina odatda o'zgarmagan holda chiqib ketadi. Lipofil moddalardan ingalyasion narkoz vositalari o'pka orqali

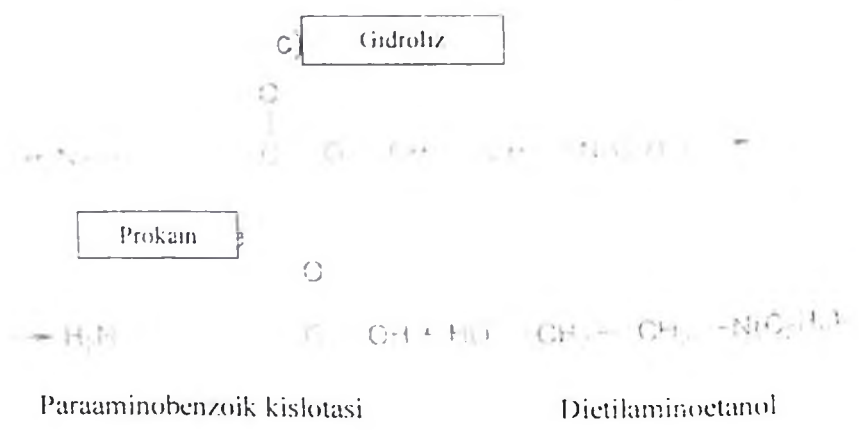
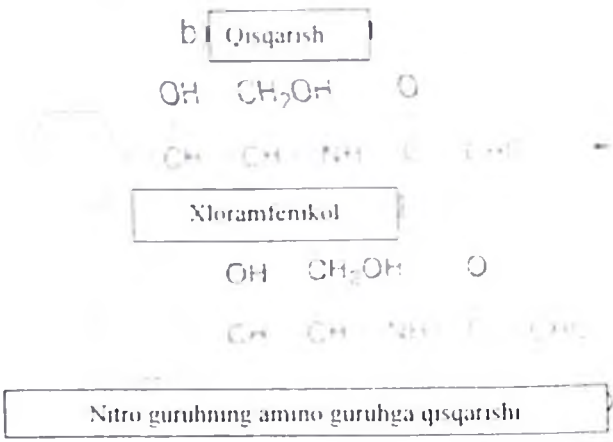
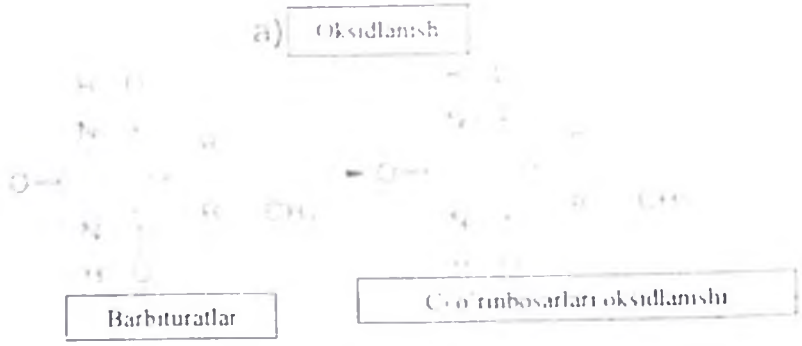
chiqib ketadi. Biotransformasiya jarayonida ko'pgina fermentlar, jumladan jigar makrosomal fermentlari katta rol o'ynaydi. Ular endoplazmatik to'qimada joylashgan bo'lib, organizmga notanish bo'lgan lipofil birikmalarni gidrofil birikmalarga aylantiradi.

Dori moddasi organizmda ikki xil yo'l bilan o'zgarishga uchraydi:

1) Metabolik transformasiya va kon'yugasiya. Metabolik transformasiya oksidlanish, qaytarilish va gidroliz yo'li bilan kechadi. Misol uchun: imizin, efedrin, aminazin, gistamin va kodein shu yo'l bilan oksidlanishga uchraydi. Oksidlanish asosan NADP kislod va R-450. Murakkab efirlar (prokain, atropin, asetilxol dilitin, asetilsalisilat kislodasi) va amidlar (novokainamid) esteraza, karboksilesterazalar, amidazalar, fosfatazalar ta'siri ostida gidrolizlanadi. Quyidagi misollar buni yaqqol ko'rsatib beradi: (2.8.Rasm):

Kon'yugasiya-biosintetik jarayon bo'lib, dori moddasiga yoki uning metabolitlariga turli kimyoviy birikmalar birikib olishi bilan kechadi. Misol uchun: metillanish (gistamin, katexolaminlar), asetillanish (sulfaniamidlar, glukuron kislodasi bilan birikish (morfın, okzazepam) sulfatlarga birikish (kloramfenikol, fenol) yoki glyutation bilan (parasetamol) bilan birikadi.

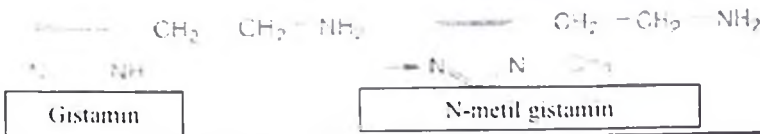
Ko'pgina fermentlar kon'yugasiya jarayonida ishtirok etadi: glyukoronil transferaza, sulfotransferaza, transasilaza, metiltransferaza, glutation S-transferaza va boshqalar.



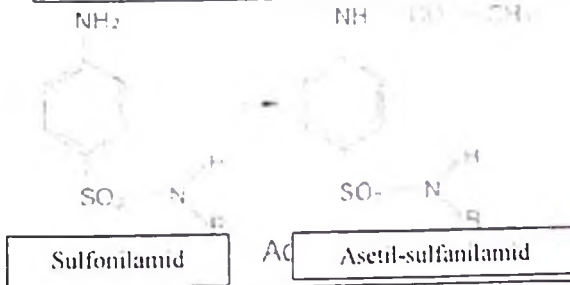
2.8.Rasm. Dorilarning metabolik transformasiyasi.

Metabolik transformasiya yoki kon'yugasiya yo'li bilan birlashishda dorilar odatda qutbli va gidrofil metabolit va kon'yugatlariga aylanadi.

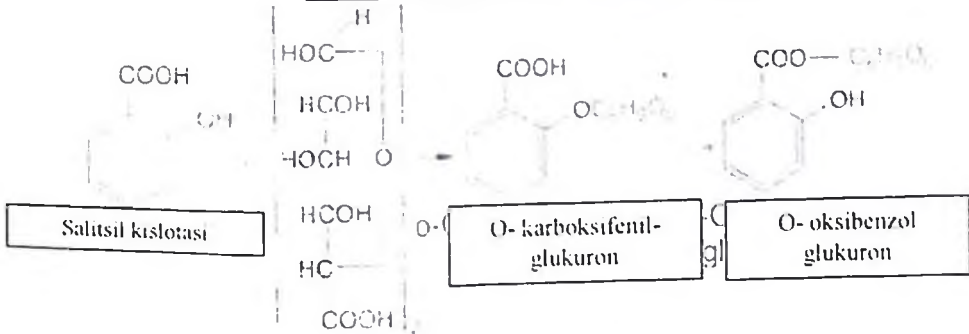
A) Metillashish (metil guruhining birlashishi)



B) Asetillamish (sirka kislota qoldiqlarining birlashishi)



C) B) Glukuron kislota ning birlashishi



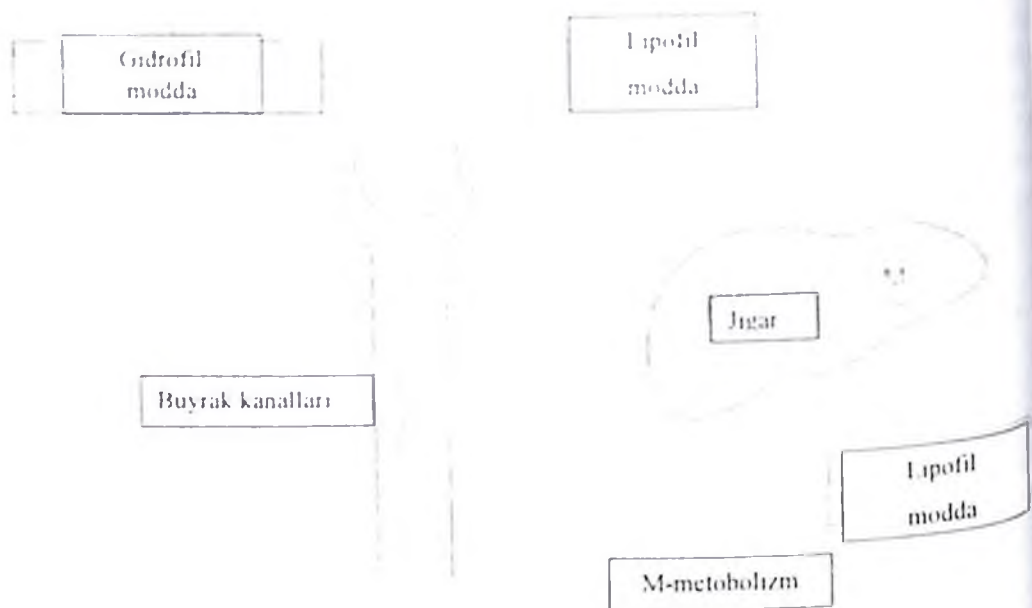
2.9. Rasm. Dori moddalarining kon'yugasiyasi.

Metabolik transformasiya va kon'yugasiya tufayli dori moddalari odatda o'zlarining biologik faolligini yo'qotadi. Bu jarayonlar dori moddalarining organizmdan chiqib ketishini tezlashtiradi. Jigar patologiyalarida mikrosomal fermentlar faolligi susayishi tufayli ba'zi dori moddalarining ta'sir davomiyligi uzayishi mumkin.

Ba'zi holatlarda dorilarning organizmdagi biotransformasiyasi tufayli ba'zi birikmalarning faoligi kuchayishi (imizin<dezipramin) yoki toksikligi oshishi (fenasetin<fenetidin) mumkin. Bu shuningdek, dori moddasining ta'sir mexanizmini o'zgartirishi mumkin (silga qarshi ta'sirga ega izoniazid antidepressant iprazid metabolitlaridan biri). Shuningdek, dori birikmalari bitta kimyoviy birikma



ko'rinishidan ikkinchi ko'rinishiga o'tishi mumkin, masalan (kodein qisman morfinga aylanadi)



2.10. Rasm. Gidrofil va lipofil moddalarning ajralishi.

### Dori moddalarining organizmdan chiqib ketishi

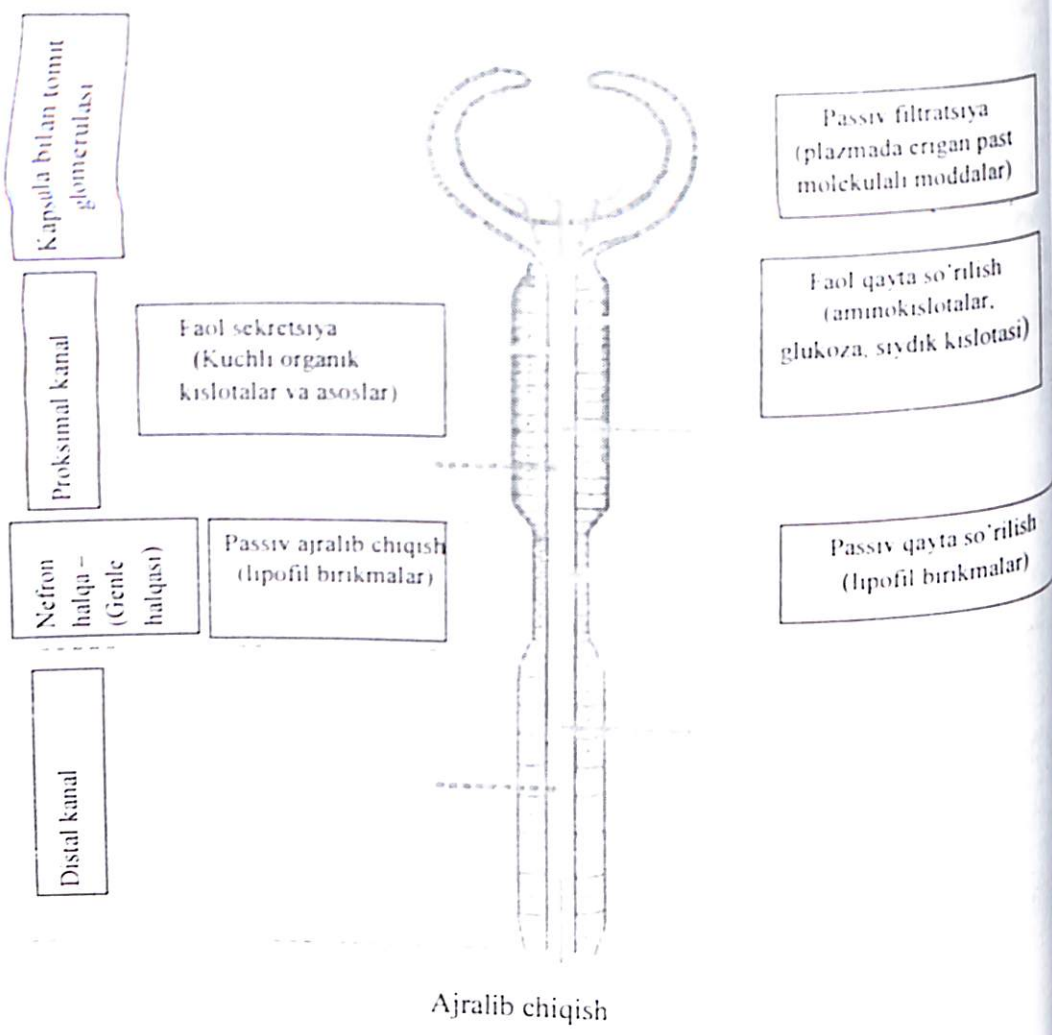
Dori moddasi turli xil yo'llar bilan organizm yuborilgach, u qonga va limfaga o'tib, organlarga, to'qima va hujayralarga tarqaladi, qolgan qismi esa hech qanday o'zgarishsiz organizmdan chiqib ketadi. Dori moddasining organizmdan chiqib ketishi –**eliminasiya** deyiladi. Ba'zi dori moddalari ovqat hazm qilish trakti bezlaridan o'tib, ichak bo'shlig'iga ajraladi. Bu sekresiya deyiladi. Agar dori moddasi qaytadan qonga so'rilsa, bu reabsorbsiya deyiladi. Dori moddalari asosan organizmdan buyrak yoki safro orqali chiqib ketadi.

Dori moddalari hamda asosiy yo'llardan hisoblanib, bunda filtrasiya, sekresiya va reabsorbsiyalar jarayonlari katta ahamiyatga ega. Chunki, filtrasiya orqali ajralgan peshobning 99% kanalchalar shilliq pardasi orqali qayta qonga so'riladi. Qonda oqsillar bilan bog'lanmagan, erigan holda bo'lgan dori moddalari buyraklarda koptokchalar pardasi yoki kapsulasi orqali (molekulasi katta bo'lmagan birikmalar)

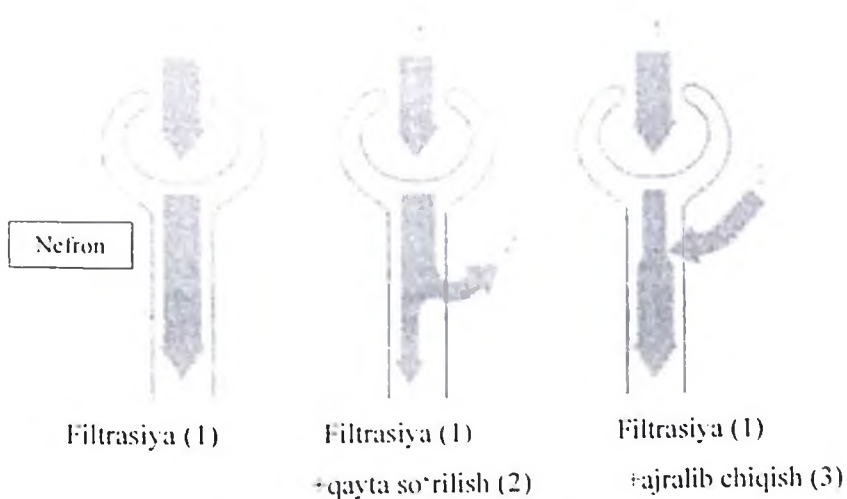
buyraklar kanalchalariga Bauman-Shamlyanskiy kapsulasi orqali filtrlanadi. Moddalarning buyraklar orqali ajralishi ko'p jihatdan uning kanalchalardan rearbsorbsiyasiga bog'liq.

Ayrim lipofil birikmalar qondan kanalchalar ichiga proksizmal va distal qismlari orqali, dissosiasiyalanmagan kuchsiz kislota va ishqorlar, uning devorlari orqali o'tadi. Qutblangan birikmalar kanalchalardan yomon rearbsorbsiyalanadi. Bunda muhitning ahamiyati katta bo'lib, agar siydik muhiti ishqoriy bo'lsa, asetilsalisilat kislotali, fenobarbital kabi kislotali xususiyatga ega bo'lgan dori moddalari, agarda muhit kislotali bo'lsa, asos xususiyatiga ega bo'lgan fenamin, imizin kabi dori moddalari yaxshi o'tadi. Chunki ular ionlashgan birikmalar bo'lib, rearbsorbsiyalanmaydi (2.11 va 2.12 Rasmlar).

Ayrim endogen moddalar-aminokislotalar, siydik kislotali, glyukoza va boshqalarning rearbsorbsiyalanishi uchun faol transport sistemasi qatnashishi zarur.



2.11. Rasm. Farmakologik moddalarning buyrakdan chiqib ketishiga ta'sir etuvchi asosiy jarayonlar.



2.12.Rasm.Buyrakdan chiqib ketish tamoyillari.

Bir qancha dori moddalarining metabolitlari (tetrasiklin, penisillin, kolxisin va boshqalar) jigardan safro orqali ichakka boradi va toʻgʻri ichak orqali chiqib ketadi. Lekin metabolitlarning bir qismi ichakdan reabsorbsiyalanib, qonga, soʻngra jigarga va ichakga oʻtadi. Bu jarayon shu tariqa davom etaveradi. Uni "jigar yoki jigar-ichak aylanmasi" deyiladi.2.13.Rasm.

Oʻpka orqali asosan gazli va uchuvechan moddalar (masalan, ingalyasion narkoz) chiqib ketadi.

Baʼzi dori moddalari soʻlak bezlari (yodidlar), ter bezlari (moxovga qarshi vosita ditofal), oshqozon bezlari orqali (xinin, nikotin), ichak orqali (kuchsiz organik kislotalar) va koʻz yosh bezlari (rifampisin) orqali chiqarib yuboriladi.

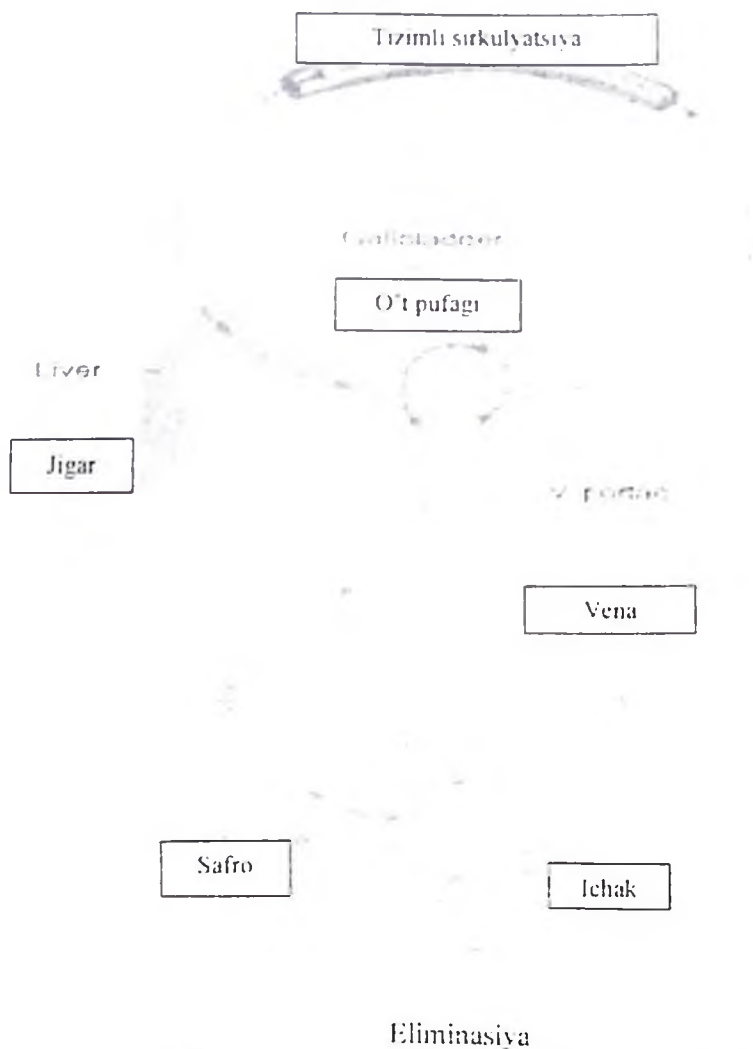
Laktasiya davrida koʻpgina moddalar emizuvchi onadan sut bezlari orqali chiqarilishini (uxlatuvchi vositalar, opioid analgetiklar, etil spirti, nikotin va boshqalar) unutmash lozim. Shuning uchun emizuvchi onaga dori buyurishda juda ehtiyotkor boʻlish kerak. Dori chaqaloq tanasiga sut bilan kirib, noxush holatlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Dori moddalarning organizmdan chiqarilishi eliminasiya deyiladi. Eliminasiya ekskresiya va biotransformasiya orqali amalga oshadi. Eliminasiya miqdori

quyidagi parametrlar bilan belgilanadi: eliminasiya tezligi konstantasi ( $K_{elim}$ ), «yarim-umri» ( $t_{1/2}$ ) va umumiy klirens ( $Cl_T$ ).

Eliminasiya *tezligi konstantasi* ( $K_{elim}$ ) tanadan dorining chiqarib yuborish tezligini ko'rsatadi. Bu formulada tasvirlangan:

$$K_{elim} = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$



2.13.Rasm. Moddalarning jigar-ichak sirkulyasiyasi

Dori chiqib ketishi «yarim-umri»ni tasvirlash uchun (chiqarib yuborish yarim-umri  $t_{1/2}$ ) parametr ham qo'llaniladi. U qon plazmasidagi dori konsentrasiyasini 50% ga kamaytirish uchun kerak bo'ladigan vaqtni ko'rsatadi:

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

Ushbu parametr stabil dori konsentrasiyasiga (baqaror holat) erishish uchun dori dozasi va ularni qabul qilish oralig'ini o'lehasi uchun qo'llaniladi.

Ma'lumki, 90% dori moddalari 4  $t_{1/2}$  ga teng vaqt davomida chiqarib yuboriladi va bu dori dozasi nazarda tutiladi. Shuningdek  $t_{1/2}$  nafaqat dorining tanadan chiqib ketishi, balki uning biotransformasiyasi va saqlanishini ham ta'riflaydi deb qaraladi. Dori chiqarilishining tezligining boshqa miqdoriy parametri klirensdir<sup>r</sup> (Cl). U moddaning qondan butunlay chiqib ketish tezligini ko'rsatadi (klirens u vaqt davomidagi miqdor sifatida o'lehanadi yoki kerak bo'lsa, u tana massasi yoki maydoni bilan aloqada ifodalanadi: ml/mm, ml/kg/mm, l/m<sup>2</sup>/h) O'lehanadigan parametrlar: umumiy klirens (Cl<sub>r</sub>), buyrak klirensi (Cl<sub>r</sub>) va jigar klirensi (Cl<sub>g</sub>).

$$Cl_r = \frac{\text{Dori eliminatsiyasi tezligi}}{\text{Qon plazmasida dori konsentrasiyasi}}$$

Umumiy klirens tarqalish miqdori ( $V_d$ ), «yarim-umri» ( $t_{1/2}$ ) va eliminatsiya konstantasi ( $K_{chiq}$ ) ga bog'liq.

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

Buyrak tozaligini tekshirish siydikda va plazmada dori konsentrasiyasini solishtirish orqali amalga oshiriladi (siydik oqimi tezligini ham hisobga olib).

Jigar tozalanishi dorining yutilishi va uning keyingi gepatositlar tomonidan biotransformasiyasi va shuningdek dorining safro yo'llariga ajralib chiqishi bilan ro'y beradi.

## Dori vositalarining mahalliy va rezorbtiv ta'siri. To'g'ridan-to'g'ri va reflektor ta'sirlari. Qaytar va qaytmas ta'sir turlari.

Dorilarning qo'llanilgan joyida ta'sir qilishi mahalliy ta'sir deyiladi. Misol uchun, o'rab oluvchi dorilar shilliq membranani o'rab, afferent nerv tugallanmalarini qo'zg'alishlardan asraydi. Mahalliy anesteziyalarda, mahalliy anestetiklarning shilliq membranaga qo'llanilishi sezgir nerv tugallanmalarini faqatgina qo'llanilgan joyda blokadasiga olib keladi.

1

Lotincha clarus - toza so'zdan.

Ammo haqiqiy selektiv mahalliy ta'sir juda kam uchraydi, chunki ko'pgina moddalar sech bo'lmaganda qisman so'riladi yoki reflektor ta'sirga ega bo'ladi.

Dorining ta'siri u so'rilgandan so'ng va qon oqimi bilan to'qimalarga olib borilgandan so'ng rivojlanishi tizimli (rezorbtiv<sup>1</sup>) ta'sir deyiladi. Rezorbtiv ta'sir dorining qabul qilish yo'llariga va ularning biologik to'siqlardan o'ta olish qobiliyatiga bog'liq.

Dorilarning mahalliy va rezorbtiv ta'siri to'g'ridan-to'g'ri yoki reflektor bo'lishi mumkin. Birinchisi dorining to'qima bilan aloqaga kirishgan joyida ro'y beradi. Reflektor ta'sir moddalar tashqi va ichki reseptorlarga ta'sir ko'rsatish orqali ma'lum bir organga bo'lgan ta'sirdir. Misol uchun, yallig'lanishda mahalliy davolash uchun xantal qog'oz qo'llanilishi (Xantal yog'i teridagi ekstrareseptorlarini qo'zg'atadi). Venadan yuborilgan lobelin uzunchoq miyadagi nafas markazini qo'zg'atib, nafas olishni tezlashtiradi.

Farmakodinamikaning asosiy maqsadi, dori o'zining ta'sirini ko'rsatish uchun qayerda va qanday harakatlanishini topishdan iborat. Metodologiyaning rivojlanishi tufayli ushbu savollar nafaqat tizimli va organlar darajasida, balki hujayraviy, subhujayraviy, molekulyar va submolekulyar darajada javobini topdi.

Ion kanallari, fermentlar, tashuvchi tizimlar va genlar dorilar uchun «aishon» vazifasini o'taydi.

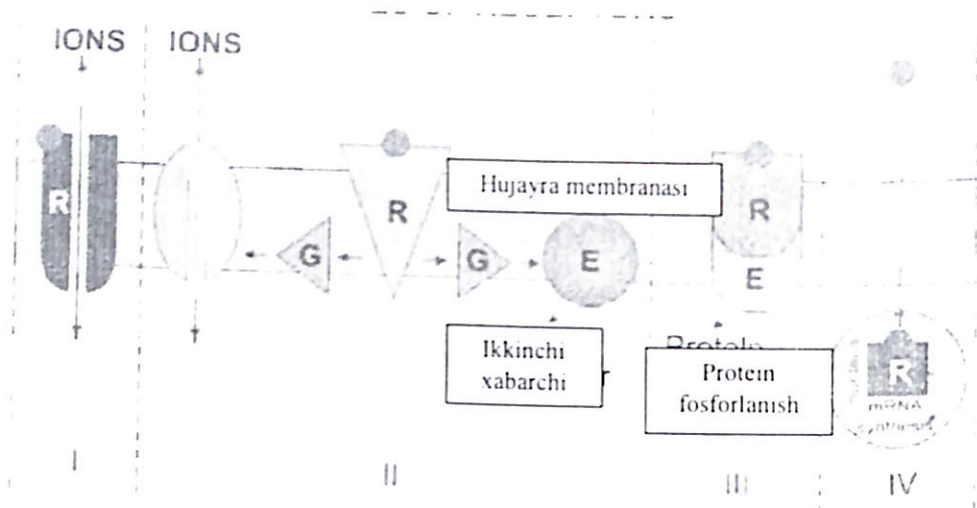
## RESEPTORLARNING TURLARI

**Reseptorlar** – dori o‘zaro ta’sirga kirishadigan substratlar makromolekulalari faol guruhidir. Dorilarning ta’sirini ifodalashni ta’minlaydigan reseptorlar maxsus deb nomlanadilar.

Reseptorlarning to‘rt xil turi mavjud. (2.14.Rasm)

- I. Ion kanallari funksiyasini to‘g‘ridan-to‘g‘ri nazorat qiluvchi reseptorlar. Bu reseptorlar ion kanallari bilan juftlashadi (nikotinerjik xolinoseptorlar, GABA – reseptoralar va glutamat reseptorlar).
  - II. Ta’sir etuvchi bilan «G-protein-ikkinchi xabarchi» yoki «G-protein-ion kanallari» tizimi orqali juftlashadigan reseptorlar. Bunday reseptorlar ko‘pgina gormonlar va neyrotransmitterlarda mavjud (muskarinerjik xolinoseptorlar, adrenoseptorlar).
- 
- I Lotincha resorbtio - shimdirish so‘zidan
- III. Ta’sir etuvchi ferment funksiyasini to‘g‘ridan to‘g‘ri nazorat qiluvchi reseptorlar. Ular to‘g‘ridan-to‘g‘ri tirozinkinaza bilan bog‘liq va proteinlarning fosforlanishini nazorat qiladi. Insulin reseptorlar va ko‘pgina o‘sish faktorlari xuddi shunday ishlaydi.
  - IV. DNK transkripsiyasini nazorat qiluvchi reseptorlar ichki hujayraviy reseptorlar deb nomlanadi. (eruvchan sitosolik yoki atom proteinlar) 1-3 tur membranalari turiga o‘xshamagan holda. Steroid va tiroid gormonlar bu tur reseptorlari bilan aloqaga kirishadi.





● agonist      R - reseptor      G - G - protein      E - fermentlar

Hujayra membranasi, ikkinchi xabarchi, protein fosforlanishi

1.14. Rasm. Agonistlarning reseptorlar nazorat qiluvchi jarayonlariga ta'sir etish prinsiplari.

1-ion kanallari o'tkazuvchanligiga to'g'ridan to'g'ri ta'sir (nikotin xolinoreseptorlari, GABA - reseptorlari); 2 - ion kanallari o'tkazuvchanligiga yoki ikkinchi xabarchi faoliyati shakllanishini nazorat qiluvchi ion kanallari yoki fermentlar o'rtacha ta'siri (G-proteinlar orqali) (muskarinik xolinoreseptorlar, adrenoreseptorlar). 3 - ta'sirchi ferment tirozinkinaza faoliyatiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir (insulin reseptorlari, bir qancha o'sish faktorlari reseptorlari); 4 - DNK transkripsiyasiga ta'sir (steroid gormonlar, tiroid gormonlar).

Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yarasida samarali davolashda qo'llaniladigan gistamin H<sub>2</sub> - reseptor blokatorlari ham bunga misol bo'lishi mumkin. Ushbu yangi dorilar tadqiqoti tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladigan yangi tur selektiv ta'sir ko'rsatuvchi dori guruhining shakllanishida muhim rol o'ynadi.

Postsinaptik reseptorlarga ta'sir ko'rsatadigan dorilar haqida shunday qaydlar qilindi: ham endogen (masalan glisin), ham ekzogen tabiatli dorilar allosterik tarzda birlashishi mumkin (misol uchun benzodiazepim turidan anksiolitiklar: 11.4.bob 11.2 Rasmga qarang).

Reseptorlar bilan allosterik aloqa<sup>1</sup> «signal» tug'dirmaydi. Ammo, asosiy neyrotransmitter ta'sir modulyasiyasi ham kuchaytirilishi, ham susaytirilishi mumkin. Ushbu tur dorilarning yaratilishi MNS faoliyatini boshqarish uchun yangi imkoniyatlarni ochadi. Allesteroik ta'sir neyromodulyatorlarining o'ziga xos xususiyati asosiy o'rta o'tkazishga to'g'ridan-to'g'ri ta'sirga ega emasligi, balki faqatgina uni kerakli tomonga o'zgartirishidir.

1.2. Jadval. Ba'zi reseptorlar va ularning kichik turlari misollari.

Reseptorlar	Kichik turlari
Adenosine	A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , A <sub>2b</sub> , A <sub>3</sub>
α-Adrenoceptors	α <sub>1A</sub> , α <sub>1B</sub> , α <sub>2</sub>
α <sub>2</sub> -Adrenoceptors	α <sub>2A</sub> , α <sub>2B</sub> , α
β-Adrenoceptors	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , β <sub>3</sub>
Angiotensin	AT <sub>1</sub> , AT <sub>2</sub>
Bradykinin	B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub>
GABA	GABA <sub>A</sub> , GABA <sub>B</sub> , GABA <sub>C</sub>
Histamine	H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub>
Dopamine	D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> , D <sub>5</sub>
Leukotriene	LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub>
Muscarinic cholinceptors	M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> , M <sub>4</sub>
Nicotinic cholinceptors	Muscular type, neuronal type
Opioid	μ, κ, λ
Prostanoids	DP <sub>1</sub> , IP <sub>1</sub> , IP <sub>2</sub> , EP <sub>1</sub> , EP <sub>2</sub> , EP <sub>3</sub>
Purine	P <sub>1A</sub> , P <sub>1B</sub> , P <sub>2A</sub> , P <sub>2B</sub> , P <sub>2C</sub>
Excitatory amino acids (ionotropic)	NMDA, AMPA, kainite receptors
Neuropeptide Y	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub>
atrial natriuretic peptide	ANPA, ANPB
Serotonin	5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>1B</sub> , 5-HT <sub>1C</sub> , 5-HT <sub>2A</sub> , 5-HT <sub>2B</sub> , 5-HT <sub>2C</sub> , 5-HT <sub>3</sub> , 5-HT <sub>4</sub> , 5-HT <sub>5A</sub> , 5-HT <sub>5B</sub>
γ-aminobutyric acid	GABA <sub>A</sub> , GABA <sub>B</sub>

1. Grekcha allos – turlicha, stereos – barqaror shakl

Presinaptik reseptorlar kashfiyoti (2.2. Jadval) sinaptik uzatish mexanizmini boshqarishni tushunishda muhim rol o'ynadi.

Ta'sir qilish davomida dorining reseptorni qo'zg'ata olish va rag'batlantira olish qobiliyati haqiqiy faollik deyiladi.

Ta'sir davomida maxsus reseptorlardagi o'zgarishlarga olib keladigan biologik ta'sirga ega dorilar *agonistlar* deyiladi (ular o'ziga xos faollikga ega). Agonistlarning reseptorlarga ta'sirini rag'batlantirish hujayra funksiyasining faollashishga yoki cheklanishiga olib kelishi mumkin. Agar agonist reseptorlar bilan aloqaga kirishib maksimum ta'sirga ega bo'lsa, u butunlay agonist<sup>2</sup> deyiladi.

Ta'siri	Presinaptik reseptorlar
Neyromediator ozod qiluvchi ingibitor	M <sub>1</sub> -cholinoceptors α <sub>1</sub> -Adrenoceptors Serotonin 5-HT <sub>1</sub> -receptors Purine P <sub>1</sub> -receptors Prostaglandin receptors Histamine H <sub>1</sub> -receptors Opioid δ-receptors Dopamine D <sub>2</sub> -receptors
Neyromediator ozod qiluvchi rag'batlantiruvchi	β-Adrenoceptors Angiotensin II AT <sub>1</sub> -receptors

1.3. Jadval. Xolinergik va adrenergik tugallanmalar tomonidan neyromediatorning ozod bo'lishi presinaptik nazorati misollari.

Reseptorlar bilan birlashib, ammo ularni qo'zg'ata olmaydigan dorilar *antagonistlar*<sup>3</sup>

1 Lotincha *affinis* – tegishli so'zidan

2 Grekcha *agon* - kurashmoq so'zidan

3 Grekcha *anti* - qarshi, *agon* - kurashmoq

deyiladi. Ular qo'zg'atuvchi faollikka ega emas (0ga teng). Ularning farmakologik ta'siri endogen ligand (mediatorlar, gormonlar) va shuningdek ekzogen dori agonistlari bilan antagonizmi orqali belgilanadi. Agar antagonistlar biror maxsus reseptorga bog'lanmagan, ammo unga bog'liq makromolekulaning boshqa tomoni bilan aloqaga kirishsa, ular *raqobatlasha olmaydigan antagonistlar* deb ataladi. Dori bir reseptor kichik turiga agonist va boshqa biriga antagonist sifatida ta'sir

qilsa, bu *agonist-antagonist* degiladi. Misol uchun, analgetik pentazosin, 8 va 1-opioid reseptorlarning  $\alpha$ -antagonist va agonisti.

«Dori-reseptor» aloqasi ichki molekulyar zanjir orqali paydo bo'ladi. Eng kuchli zanjirlardan bittasi kovalentli zanjirdir. Masalan,  $\alpha$ -adrenoblokatorlar, fenoksibenzamin, ba'zi antiblasmatik dori vositalari bunga misol bo'ladi. Oddiy ion zanjirlar mustahkamligi kam, ular dorilarning reseptorlar bilan elektostatik birikishi tufayli yuzaga keladi. Masalan: ganglioblokatorlar, miorelaksantlar, (kuraresimon vositalar), asetilxolinga xosdir.

«Dori-reseptor» zanjiri davomiyligi dori faolligi *qaytar* (ko'pgina dorilarga xos) yoki *qaytmas* (odatda kovalent zanjir holatida) ta'sir etishini belgilaydi.

Agar dori faqatgina ma'lum bir reseptorlar bilan aloqaga kirishsa va boshqa reseptorlarga ta'sir ko'rsatmasa, bunday dorilarning ta'siri *selektiv* deyiladi.

«Selektiv ta'sir» termini ko'pincha «ustuvor ta'sir» termini bilan almashtiriladi, chunki dorilarning real to'liq selektivligi yo'q.

Dorining membrana reseptorlari bilan membrananing aloqasini va tashqi sirtidan ichkisiga uzatish signallarini baholash uchun reseptor va ta'sir etuvchini birlashtirib turuvchi vositachini hisobga olish kerak. Ushbu tizimning eng muhim komponenti G-proteinlar<sup>1</sup>, ferment guruhi (adenilsiklaza, guanilsiklaza, fosfolipaza S) va ikkinchi xabarchilar (siklik aderozin monofosfat – sAMP), sGMP (siklik guonozin monofosfat), IP<sub>3</sub> (inozitol trifosfat) va DAG (diasilglikol). Ca<sup>2+</sup>. Ikkinchi xabarchilar shakllanishining ko'payishi muhim funksional proteinlar hujayra ichki forforlanishini ta'minlaydigan proteinkinaza faollashishiga va turli xil ta'sirlarning rivojlanishiga olib keladi.

Murakkab pog'onaning ko'pgina zinalari farmakologik modda ta'sirining nishoni bo'lishi mumkin. Ammo, hozirda ushbu misollar juda kam. Shuning uchun, faqatgina toksinlarning G-proteinlar bilan birlashishi mumkin. Komma basillis toksini G<sub>s</sub>-protein bilan va pertussis basillus toksini G<sub>i</sub>-proteini bilan aloqaga kirishadi.

Dorilar ta'siri uchun muhim «nisbon»lardan bittasi ion kanallari<sup>2</sup>dir. Ushbu shadagi rivojlanish mustaqil ion kanallari funksiyasini yozib borish metodining taraqqiyoti

bilan bog'liq. Bu nafaqat ion kinetikasiga bag'ishlangan fundamental tadqiqotni rag'batlantirdi. balki ion oqimlarini nazorat qiluvchi yangi dorilarning kashfiyotiga hayrihohlik qildi. (2.4.Jadval).

XX asr o'rtalarida mahalliy anestetiklar kuchlangan Na<sup>+</sup> kanallarini to'sishi aniqlangan. Ko'pgina aritmiyaga qarshi dorilar Na<sup>+</sup> kanallari blokatorlaridir. Bundan tashqari bir qancha epilepsiyaga qarshi dorilar(fenitoin, karbamazepin) kuchlangan Na<sup>+</sup> kanallarini to'sishi aniqlangan va ularning antikonvulsant faolligi ushbu ta'sir bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

1 G-proteinlar turlari va ularning funksiyalari: G<sub>i</sub> - adenil siklazali qo'zg'atuvchi reseptorlar birikmasi; G<sub>o</sub> - adenil siklazali ingibitor reseptorlar birikmasi, G<sub>q</sub> - ion kannali reseptorlar birikmasi (Ca<sup>2+</sup> oqimi kamayadi), G<sub>k</sub> - fosfolipaz S ni faollashtiruvchi reseptorlar birikmasi, G protein 3 kichik bo'limlardan tashkil topgan a, v, y

Na <sup>+</sup> kanallari ligandlari	Ca <sup>2+</sup> kanallari ligandlari	K <sup>+</sup> kanallari ligandlari
Na kanallari blokatorlari Mahalliy anestetiklar (prokain, lidokain Antiaritmik dorilar (kuinidin, prokainamidin) Epilepsiyaga qarshi dorilar (fenitoin, karbamazepin) Na <sup>+</sup> kanallari aktivatorlari	Ca <sup>2+</sup> kanallari blokatorlari Antianginal, antiaritmik va antigipertenziv dorilar (verapamil, nifedepin, diltiazem) Ca <sup>2+</sup> kanallari aktivatorlari Bey K 8644 (digidropiridin; kardiotonik va vazokonstriktor ta'sir)	K <sup>+</sup> kanallari aktivatorlari Antiaritmik dorilar (amiodaron) Neyromushak uzatishni osonlashtiruvchi dori (pimadin) Diabetga qarshi dori (glibenklamid) K <sup>+</sup> kanallari aktivatorlari Antigipertenziv dorilar (minoksidil) Antianginal dorilar (nikorandil)

Keyingi 30 - 40 - yillarda Ca<sup>2+</sup> ning elektrlashgan Ca<sup>2+</sup> kanallari orqali kirishini oldini oluvchi Ca<sup>2+</sup> -kanallari blokatorlariga qaratildi. Bu guruh dorilariga yuqori

qiziqish  $Ca^{2+}$  ko'pgina fiziologik jarayonlarda ishtirok etishidir: mushak qisqarishida, hujayralarning ajratib chiqarish faolligida, neyromushak o'tkazishda, trompositlar funksiyasida va boshqalarda.

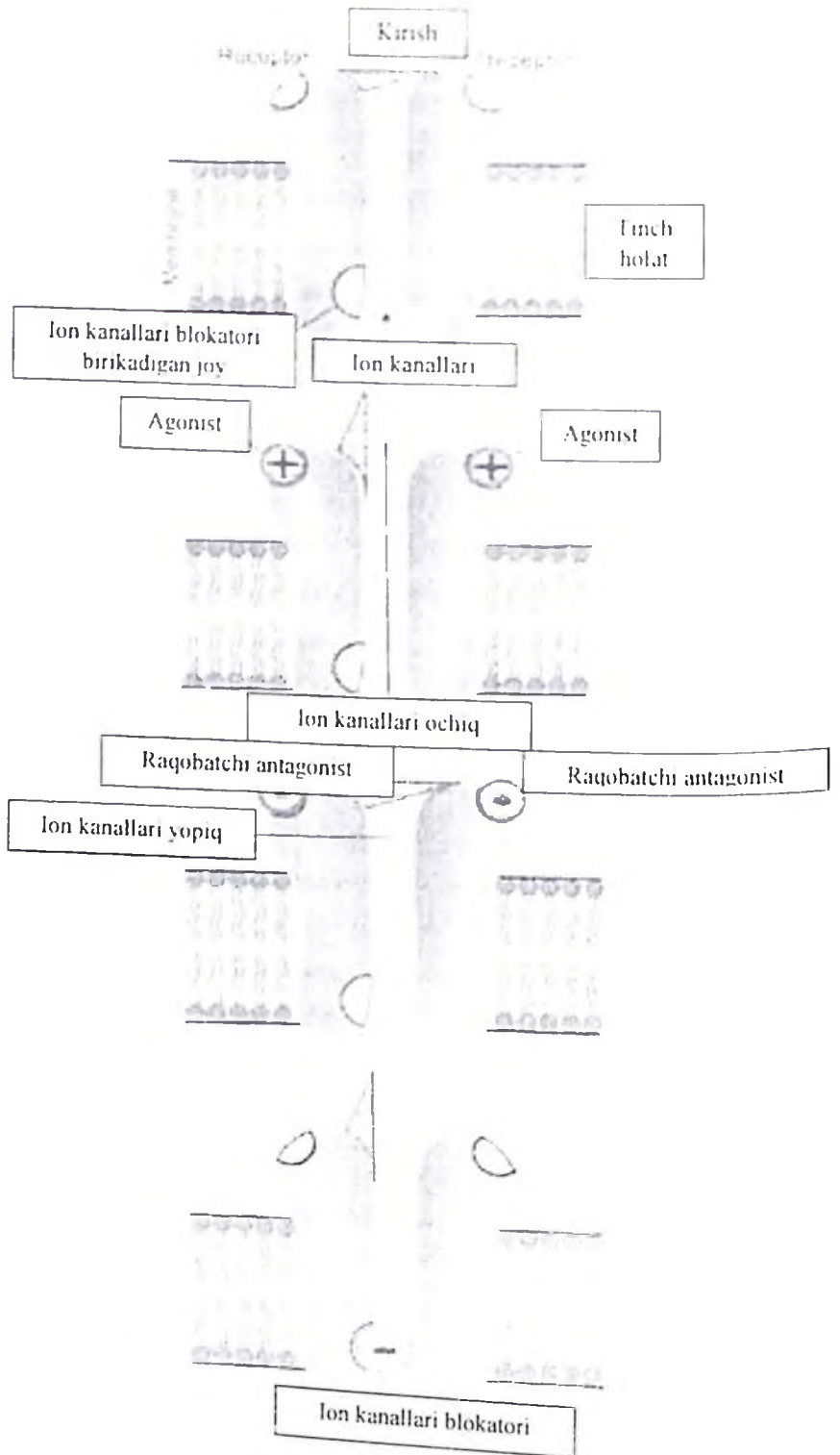
Bu guruh ko'pgina dorilari stenokardiya, aritmiyalar va arterial gipertenziya kabi ko'p tarqalgan dorilarni nazorat qilishda anchagina samaradorligi isbotlandi. Verapamil, diltiazem, infedepin kabi va ko'pgina boshqa dorilar keng tan olindi.  $Ca^{2+}$  kanallari aktivatorlari shuningdek, e'tiborni qaratdi, misol uchun, digidroperin hosilalari. Bunday dorilar kardiotonik, vazokonstriktor, gormonlarni qo'zg'atuvchi dorilar va neurotransmitterlarni ozod qiluvchi va shuningdek MNS stimulyatorlari sifatida qo'llanilishi mumkin.

Yurak, MNS va turli joyda joylashgan qon tomirlarga (miya, yurak va boshqa) ustavor ta'sirga ega  $Ca^{2+}$  kanallari aktivatorlari va blokatorlari izlanishi ayniqsa muhimdir. Bunga ma'lum bir sabablar bor, chunki  $Ca^{2+}$  kanallari geterogendir.

Yaqin yillarda anchagina e'tibor  $K^{+}$  kanallari funksiyasini nazorat qiluvchi dorilarga qaratildi. Kaliy kanallari o'zining funksional xususiyatlarida anchagina turli tuman ekanligi aniqlandi. Bir tomondan, ahamiyatli darajada farmakologik tadqiqotlarni qiyinlashtiradi, boshqa tomondan u selektiv ta'sirli dorilarni izlashga amaliy shart-sharoit yaratib beradi. Bular kaliy kanallarining aktivatorlari va blokatorlaridir.

Kaliy kanallari aktivatorlari kanallarining ochilishiga sabab bo'ladi va  $K^{+}$  ning hujayralardan oqib chiqishiga sabab bo'ladi. Agar bu silliq mushaklarda paydo bo'lsa, membrananing repolyarizasiyalanishi kuchayadi, mushak tonusi pasayadi. Masalan: antianginal dori- nikorandil bunga misol butlishi mumkin.

Kaliy kanallari blokatorlari antiaritmik dori moddalarini o'z ichiga oladi (amiodaron, ornid, sotalol).



1.15. Rasm. Agonistlar, antagonistlar va ion kanallari blokatorlari birikishi ehtimoliy joylari.

Oshqozon osti bezidagi ATF qaram kalii kanallari blokatorlari insulin ajralib chiqishini kuchaytiradi. Bu sulfonochevina guruhi antidiabetik dorilar (Xlorpropamid) ta'siri ostida yotuvchi mexanizmdir.

«Fermentlar» dori ta'siri uchun muhim «nishon» hisoblanadi. Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori moddalarining ta'sir mexanizmi siklooksigenaza fermentini falajlab, yallig'lanish mediatorlarining sintezini kamaytirishga bogliq.

Antigipertenziv dorilarning bir guruhi angiotenzinogen fermentiga qarshi ta'sir ko'rsatadi, masalan: kaptopril, enalapril va h.k. Antixolinesteraz dori moddalari asetilxolinesterazani to'sadi va asetilxolinni barqarorlashtiradi.

Metotreksat—antiblastom dori bo'lib, (folat kislotasining antagonisti) digidrofolatreduktazani falajlab, tetragidrofolat paydo bo'lishini oldini oladi, bu esa purinnukleotid timidilat sintezi uchun zarurdir. Asiklovir trifosfatga aylanuvchi antigerpetik dori asiklovir virusli DNK polimeraziga to'sqinlik qiladi.

Dori ta'sirining yana bir ehtimoliy «nishon»i qutbli molekulalar, ionlar va kichik gidrofilik molekulalar uchun tashuvchi tizimlardir. Ular dorini hujayra membranasiga olib boruvchi tashuvchi protein deb nomlanuvchini o'z ichiga oladi.

Ularning endogen moddalarni tanib oluvchi tarafi bor. Ushbu taraf dorilar bilan ham aloqaga kirisha oladi. Shuning uchun trisiklik antidepressantlar norepinefrinning neyronal yutulishini to'sadi. Rezerpin norepinefrinning pufakehalarda saqlanishini to'sadi. Eng muhim yutuq oshqozonning shilliq qavati membranasida proton pompa

ingibitorlari paydo bo'lishini to'silishidir (omeprozol, pantoprozol va boshqalar). Ushbu dorilar oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yarasi va shuningdek, giperasid gastritni davolashda yuqori samaradorlikni ko'rsatishdi.

Inson genomi tartiblanishi davomida genlarni nishon sifatida qo'llanilishini o'rganish borasida keng tadqiqotlar olib boriladi. Shak - shubha yo'q-ki, gen terapiyasi hozirgi va kelajakdagi farmakologiyaning eng muhim yo'nalishlaridir.

Ushbu terapiyaning maqsadi etiopatogenetik roli tasdiqlangan genlarning vazifasini



boshqarishdir. Gen terapiyasining asosiy tamoyillari gen ifodalanishini oshirish, kamaytirish yoki to'xtatishdir va shuningdek mutant genni almashtirishdir.

Ushbu masalalar echimi mavjud tartibli nukleotidli zanjirlarni klonlar imkoniyati tufayli mumkin bo'ladigan bo'ldi. Bundan o'zgartirilgan zanjirlarning tanishtirilishi ushbu patologiyani bildiruvchi proteinlar sintezini normallashtirishni va shu sababdan hujayra funksiyasini qayta qurishni bildiradi.

Gen terapiyasining muvaffaqiyatli rivojlanishida markaziy masala-nuklein kislotasining nishon hujayraga etkazilishidir. Nuklein kislotalari tashqi hujayraviy joylardan plazmaga olinishi kerak, keyin hujayra membranalaridan o'tib, hujayra yadrosi ichiga kirishi va xromosomalar tarkibiga kirishi lozim. Ba'zi viruslarni tashuvchilar yoki vektorlar sifatida qo'llash taklif etilgan (misol uchun, retroviruslar, adenoviruslar). Gen injeneriyasi tufayli vektor-viruslar nusxa olish qobiliyatidan mahrum qilindilar, ya'ni ular hech qanday yangi virionlar hosil qilmaydilar. Liposoma, proteinli DNK komplekslari, mikrozarralar va mikrosferalar kabi boshqa tashuvchi tizimlar ham taklif etildi.

Tabiiyki, birlashgan gen ko'proq vaqt davomida faoliyat olib borishi kerak, ya'ni genning ifodalanishi turg'un bo'lishi zarur.

Gen terapiyasi qo'llanilishining potensial imkoniyatlari o'z ichiga ko'pgina irsiy kasalliklarni oladi. Ularga immun tanqisligi holatlari (OITS), jigar patologiyalarining ba'zi turlari, gemofiliya, gemoglobinopatiya, o'pkadagi kistali fibroz, mushak distrofiyasi va boshqalar kiradi.

Bir qancha tadqiqotlar gen terapiyasini o'smalarni davolash uchun qo'llashning potensial yo'llarini qidiradi. Ushbu imkoniyatlar o'z ichiga onkogenetik proteinlar ifodalanishini to'sish; o'simtaning o'sishini cheklaydigan genlarni faollashtirish, prodorilarni faqatgina o'simta hujayralari uchungina toksik birikmalarga aylantiradigan maxsus o'simta fermentlari ishlab chiqarishini rag'batlantirish; suyak iligi hujayralarining antiblasmatik dorilarning to'sqinlik qiluvchi ta'siriga barqarorligini oshirish; saraton hujayralariga qarshi immunitetni oshirish va boshqalarni oladi.

Mieloid leykemiya va boshqa qon kasalliklarni davolash uchun dorilar yaqinda sintezlandi. Ular hozir klinik sinovdan o'tmoqdalar.

Hozirda genlarni farmakologik ta'sir uchun nishon tarzida ishlatish fundamental tadqiqotlar darajasida. Ushbu dorilardan faqatgina bir nechta istiqbollilari sinov oldi va sinovda turibdi. Ammo, shubha yo'q-ki, shu asrda nafaqatgina irsiy, balki orttirilgan kasalliklar uchun gen terapiyasining samarali dorilari paydo bo'ladi. Bular o'smalar, virusli kasalliklar, immun tanqisligi holatlari, qon va qon koagulyasiyasi buzilishlari, aterosklerozni davolash uchun fundamental yangi dorilar bo'ladi.

Shunday qilib, dorilarning yo'naltirilgan ta'siri uchun imkoniyatlar keng ekan.

### **Farmakoterapevtik ta'sirning dorining xususiyatlari va qabul qilish usuliga bog'liqligi**

#### **A) Dorilarning kimyoviy tuzilishi, fiziko-kimyoviy va fizik xossalari**

Dorining xossalari uning kimyoviy tuzilishi, funksional faol guruh ma'judligi, uning molekullari shakli va hajmiga qaysidir darajada bog'liq.

Dorining reseptor bilan samarali aloqasi ularning eng yaqin aloqa qilishini ta'minlaydigan tuzilishga ega bo'lishi zarur. Ichki molekulyar zanjirlarning kuchi dori-reseptor o'xshashligi darajasiga bog'liq. Shuning uchun, ion zanjirda ikkita qarama-qarshi zaryadlarning elektrostatik tortish kuchi ular o'rtasidagi kvadrat masofaga teskari proporsional va Van der Vals kuchi masofaning 6-7chi kuchiga teskari proporsional ekanligi ma'lum.

Agar dori bir nechta funksional faol guruhlarga ega bo'lsa, ularning o'rtasidagi masofaga e'tibor qaratish kerak. Shuning uchun, bis-to'rtlik ammoniy birikmalar bir qatorlarida

Birikmalarning kimyoviy tuzilishi va ularning biologik faolligi o'rtasidagi bog'liqlikni sharhlash yangi dorilarni yaratishda eng muhim yo'nalishlardan biridir.

Bundan tashqari, bir xil ta'sir mexanizmlil turli xil kimyoviy guruhlar optimal tuzilishini solishtirish bizga dorilar ta'sir etuvchi reseptorlarning tuzilishini tushunishga imkon beradi.

Dori ta'sirining ko'pgina miqdoriy va sifat xususiyatlari suvda va lipidlarda eruvchanlik kabi fizik-kimyoviy va fizik xossalariga ham bog'liq bo'ladi. Kukkunli birikmalar xususiyatlari zarrachalar sajmiga, uchuvchan birikmalarniki – uchish darajasiga bog'liq. Ionlashish darajasi ham ayniqsa muhim. Misol uchun, tuzilish jihatidan ikkilamchi va uchlamchi aminlar guruhlariga kiruvchi miorelaksantlar butunlay ionlashgan to'rtlamchi ammoniy birikmalarga qaraganda kamroq ionlashgan va kamroq faol.

### **B) Dozalar va konsentratsiyalar.**

Dorilarning ta'siri ularning dozasi bog'liq. Ularning dozasi (konsentratsiyasi)dagi o'zgarish ta'sir boshlanish tezligiga, faolligiga, davomiyligiga ta'sir qiladi. Odatda doza (konsentratsiya)ning oshirilishi latent davrni kamaytiradi va ta'sir kuchi va davomiyligini oshiradi.

Doza – bu bir qabul qilish uchun moddaning miqdori (odatda bir doza sifatida nomlanadi).

Doza grammalarda va grammning ulushida o'lchanadi. Dorilarning yanada aniq dozalanishi uchun har bir kg odam massasi bilan o'lchanadi (misol mg/kg, mikrogramm/kg). Ba'zi hollarda dori dozasi inson tanasi sirtqi maydoni (har  $1\text{ m}^2$ ) bilan o'lchalgani ma'qul.

Dorining asosiy biologik ta'sirini keltirib chiqaruvchi minimal doza cheklangan yoki minimal aktiv deyiladi. Tibbiyot amaliyotida odatda o'rtacha terapevtik dozalarni qo'llaydi, ya'ni bemorlarning ko'pchiligiga farmakoterapevtik ta'sir qilish uchun kerakli dori dozasi. Agar ushbu dozalarni qabul qilgandan so'ng ta'sir sezilarli darajada etarli bo'lmasa, doza maksimum terapevtik darajagacha ko'paytiriladi. Toksik doza dori organizmga zararli toksik ta'sir ko'rsatadigan dozadir.

Minimal terapevtik doza (konsentratsiya) va minimal toksik doza o'rtasidagi interval *terapevtik oyna* deyiladi. Dorilarning xavfsiz qo'llanilishi uchun ushbu interval etarli darajada uzoq bo'lishi kerak.

Xuddi shu dorilar xususiyatlari uchun hayvonlarda o'tkazilgan sinovlar uchun *terapevtik indeks* (TI) atamasi qo'llaniladi.  $TI = LD_{50} / ED_{50}$ ,  $LD_{50}$  (o'rtacha halokatli

doza) – 50% hayvonlarda o'lim ko'rsatadigan doza, ED<sub>50</sub> (o'rtacha ta'sirchan doza) – 50% hayvonlarda istalgan terapevtik ta'sirni beradigan dozadir.

Ba'zi hollarda doza butun davolanish kursi uchun o'lehanadi (kurs dozasi). Bu ayniqsa antimikrob (antibiotik) dorilarni qabul qilishda muhimdir.

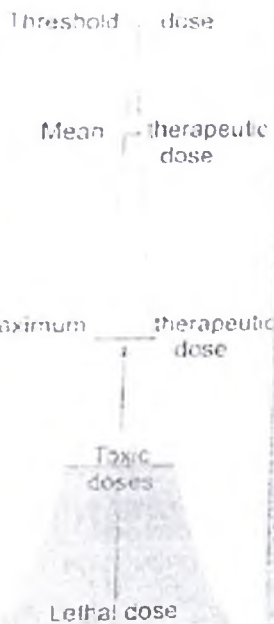
Agar tanada dorining yuqori konsentrasiyasiga tezda erishish zaruriyati bo'lsa, birinchi doza (boshlab beruvchi) keyingilaridan ko'proq bo'ladi.

Ingalyasion dorilar uchun (masalan umumiy anesteziya uchun gazli va uchuvchan moddalar) nafas olinayotgan havodagi ularning konsentrasiyasi juda muhim (hajm foizida o'lehanadi).

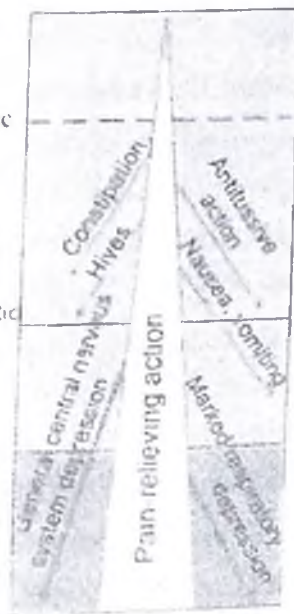
### Dorilar ta'sirining umumiy sxemasi



### Dozalar



### Morfin ta'sir



no allergik salbiy ta'sirlari

allergik reaksiyalar

toksik ta'sirlar



terapevtik doza ta'siri maydoni

toksik doza ta'siri maydoni

## V) Dorilarning qayta qabul qilinishi

Dorilarni qayta qabul qilganda ularning ta'siri yo'q oshishi yoki kamayishi mumkin. Ko'pgina dorilar ta'sirining oshishi ularning kumulyasiya (to'plash<sup>1</sup>) qobiliyati bilan bog'liq. Kumulyasiya farmakologik moddaning tanada saqlanishidir. Bu uzoq ta'sir qiladigan, tanadan sekin chiqib ketadigan va barqaror tarqaladigan dorilarga xosdir (misol uchun: yurak glikozidlaridan digitalis preparatlari). Qayta qabul qilingandan so'ng dorilarning to'planishi toksik ta'sirning sababi bo'lishi mumkin. Shuning uchun bunday dorilar to'planishni hisobga olib, dozani sekin-asta ko'tarib yoki dori qabuli intervalini oshirib buyurilishi kerak.

Qayta qabul qilingandan so'ng dori ta'sirining oshishi (*chidamlilik*<sup>2</sup>) turli xil dorilarda kuzatiladi (opioid analgetiklar, antigipertenzivlar, laksativlar). Bu dori so'rilishining tezligi, faollashish tezligining oshishi va (yoki) chiqib ketishning kuchayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bir qancha dorilarning chidamliligi ularga reseptorlar sezgirligining kamayishi (desensibilyasiya) yoki bu reseptorlar sonining to'qimalarda kamayishi (nazoratning kamayishi).

Chidamlilik rivojlanganda, boshlang'ich ta'sir uchun dori dozasi ko'paytirilishi yoki dori boshqasi bilan almashtirilishi zarur. Almashtirish yo'li tanlansa, xuddi o'sha reseptorlar (substratlar) bilan aloqaga kirishadigan dorilarga kesishma-chidamlilik paydo bo'lishini unutmash lozim.

Chidamlilikning maxsus turi – *taxiflaksiya*<sup>1</sup> – juda tez ro'y beradigan chidamlilik bo'lib, dorini bir marta qabul qilinganda yuzaga keladi. Misol uchun, efedrin 10-20-minutlik intervalda qayta qabul qilinganda, birinchi in'eksiya bilan solishtirganda, xuddi o'sha doza arterial qon bosimi oshishiga ta'sir etmaydi.

Ba'zi dorilarning qayta qabul qilinishi (odatda neyrotrop) doriga qaramlikni keltirib chiqaradi. Bu odatda kayfiyatning ko'tarilishi, yaxshi xis qilish va yoqimsiz kechinmalar va simptomlarni kamaytirish ko'rinishida ro'y beradi. Dori moddasiga jismoniy yoki ruhiy qaramlik yuzaga kelishi mumkin.

Ruhiy qaramlik holatida dorining to'xtalishi faqatgina emosional diskomfortni keltirib chiqarishi mumkin (masalan: kokain, gallyusinogenlar). Jismoniy qaramlik

baʼzi bir dorilarni qabul qilgandan soʻng paydo boʻladi(morfin, geroin). Bu qaramlikning ogʻir holatidir. Bu holatda dorining toʻxtalishi.

- 1 Lotinchadan *cumulus* – toʻp soʻzidan.
- 2 Lotinchadan *tolerare* - chidamoq soʻzidan
- 3 Grekchadan *tachys* - tez, phylakterion - ximoya

Nafaqat psixologik, balki, ichki organlari funksiyasining buzilishida aks etadigan ogʻir somatik buzilishlarga ham sabab boʻlishi mumkin. Bu hattoki oʻlimga ham olib kelishi mumkin. Bu *obstinensiya sindromi*<sup>1</sup> deyiladi.

Doriga qaramlikni oldini olish va davolash jiddiy tibbiy va ijtimoiy masaladir.

Dorilar	Doriga qaramlik		Chidamlilik
	fiziologik	fizik	
Morfin, kodein va boshqa opioidlar	+	+	+
Barbituratlar	+	+	+
Benzodiazepinlar	+	+	+
Etil spirti	+	+	+
Kokain	+	-	-
Hind oʻtlari (marixuana,gashish)	+	-	+ -
LSD-25 (diethylamid lizergik kislotalasi)	+	-	+

2.5.Jadval. Doriga keltirib chiqaradigan dori misollari.

### G) Dorilar oʻzaro aloqasi

Tibbiyot amaliyotida bemorlar koʻpincha bir qancha dorilarni bir vaqtda qabul qiladilar. Bu dorilar bir biri bilan aloqaga kirishib, oʻzaro taʼsir kuchini kuchaytirishi taʼsir davomiyligini uzaytirishi, shuningdek salbiy va toksik taʼsirlarni kuchaytirishi yoki kamaytirishi mumkin.

Dorilar oʻzaro aloqasi quyidagi yoʻl bilan klassifikasiyalanishi mumkin.

Farmakologik aloqa:

- ✓ Dorilar farmakokinetikasidagi oʻzgarishga bogʻliq

- ✓ Dorilar farmakodinamikasidagi o'zgarishga bog'liq
- ✓ Tanadagi dorilarning fizik-kimyoviy aloqasidagi o'zgarishga bog'liq

Farmasevtik aloqa:

Turli xil dorilarning kombinatsiyasi tibbiy amaliyot uchun foydali ta'sirlarni kuchaytirish uchun qo'llaniladi. Misol uchun, narkotik analgetiklarning psixotrop dorilar og'riq qoldiruvchi ta'sirini oshiradi. Steroid yallig'lanishga qarshi moddalar antibakterial va zamburug'ga qarshi dorilar bilan yana bir foydali kombinatsiya bo'lishi mumkin. Bunaqa misollardan yana ko'p topilishi mumkin. Bir vaqtning o'zida dorilarni aralashtirish salbiy oqibatlarga ham olib kelishi mumkin, bu *dorilar nomuvofiqligi* deyiladi. Nomuvofiqlik farmakoterapevtik ta'sir harakterining susayishi, umuman yo'qolishi yoki o'zgarishi bilan yoki salbiy va toksik ta'sirlarning kuchayishi (*farmakologik nomuvofiqlik* deyiladi) bilan belgilanadi.

Lotinchadan *ab - dan, terene -* ushlab turmoq, Grekchadan *syn -* birga *diome -* sugurmoq

Bu ikki va undan ko'p dorilarni aralashtirganda sodir bo'lishi mumkin. Misol uchun, dorilar nomuvofiqligi qon ketishi, giperglikaemik koma, tutqanoq-gipertenziv krizlar, trompositopeniya va boshqalarni keltirib chiqarishi mumkin. Nomuvofiqlik shuningdek dorilar kombinatsiyasining tayyorlanishi va saqlanishida sodir bo'lishi mumkin (*farmasevtik nomuvofiqlik*).

### A) Farmakologik o'zaro ta'sir

Farmakologik o'zaro ta'sir bir dori boshqa dorining farmakokinetikasini yoki farmakodinamikasini o'zgartirganda paydo bo'ladi. O'zaro ta'sirning farmakokinetik turi dorilardan birining so'rilish, metabolizmi, biotransformatsiyasi, saqlanish va eliminatsiyasi bilan bog'liq. O'zaro ta'sirning farmakodinamik turi dorilarning reseptorlar, ion kanallari, hujayralar, fermentlar, organlar yoki fiziologik tizimlar darajasidagi bevosita yoki bilvosita o'zaro ta'siridir. Bu holatda asosiy ta'sir miqdorda (kuchayishi yoki susayishi) yoki sifatda o'zgarishi mumkin.

Shuningdek, kimyoviy va fiziko-kimyoviy dori o'zaro ta'siri ikki yoki ko'proq dorilarni qo'shib qabul qilganda paydo bo'lishi mumkin.

O'zaro ta'sirning farmakokinetik turi xattoki dori so'rilish bosqichida paydo bo'lishi mumkin va u turli sabablarga ko'ra o'zgarishi mumkin. Misollar: shimuvchi modda (faollashtirilgan ko'mir, kaolin) yoki anion o'zgaruvchi smola (misol uchun gipolipidemik xolestiramin) tomonidan dorilarning hazm qilish traktida birlashishi, nofaol xelatlanadigan birikmalar (masalan tetrasiklin antibiotigi va temir, kalsiy va magniy ionlari o'zaro ta'siri). Bu barcha o'zaro ta'sir misollari dori so'rilishini oldini oladi va tegishli ravishda ularning farmakoterapevtik ta'sirini kamaytiradi. Ph muhiti bir qancha dorilarning so'rilishida muhim ahamiyatga ega. Oshqozon shirasining ph muhitini o'zgartirish orqali kuchsiz organik kislotalar so'rilish tezligi va sifatiga ahamiyatli darajada ta'sir o'tkazish mumkin. Ionlashish darajasining kamayishi bunday moddalarning lipofilligi oshishiga olib kelishi aytib o'tilgan edi va bu ularning so'rilishini kuchaytiradi.

Oshqozon ichak trakti peristaltikasidagi o'zgarish dori so'rilishiga ta'sir qiladi.

Atropin (muskarerinik xolinoseptorlarni falajlovchi) ichak peristaltikasini kamaytirib, digoksinning so'rilishiga yordam beradi.

Barbituratlar zamburug'ga qarshi dori – grizeofulvimning so'rilishini kamaytiradi).

Fermentlar harakatining cheklanishi ham so'rilishga ta'sir qilishi mumkin.



## 2.6.Jadval. Farmakokinetik dori o'zaro ta'siri misollari

Qo'shilgan dorilar guruhi		I va II guruh dorilarining o'zaro ta'siri natijasi	
I	II	ta'sir	Mexanizm
Antikoagulyantlar bilvosita ta'siri (varfarin va boshq)	Almagel	I guruh dorilarining antikoagulyant ta'sirini susaytiradi	Almagel I guruh dorilarini me'da-ichak traktidan so'rilishini to'sadi
Antikoagulyant-lar bilvosita ta'siri (varfarin va boshq)	Xolisteramid	I guruh dorilarining antikoagulyant ta'sirini susaytiradi	Xolestiramin I guruh dorilarini ichak yo'lida biriktiradi va ularning so'rilishini kamaytiradi
Salisilatlar (asetilsalisil kislotasi va boshq)	Fenobarbital	Salisilatlar ta'sirini susaytiradi	Fenobarbital salisilatlarning gepatik metabolizmini kuchaytiradi
Opioid analgetiklar (morfin va boshq)	Noselektiv MAO ingibitorlari	Nafas qiyinlashishi bilan I guruh dorilari ta'sirini oshiradi va uzaytiradi	Noselektiv MAO ingibitorlari I guruh dorilarini gepatik inaktivatsiyasini bosadi
Sintetik antidiabetik dorilar (xlorpropamid va boshq)	Fenilbutazon	Gipoglukaemik ta'sirni komagacha kuchaytiradi	Fenilbutazon I guruh dorilarini plazma proteinlari bilan birikib surib chiqaradi va ularning qon konsentratsiyasini oshiradi
Salisilatlar (asetilsalisil kislotasi va boshq)	Tizimli ta'sirga ega antasitlar	Salisilatlar ta'sirini biroz susaytiradi	Antasitlar salisilatlarning buyrakda qayta so'rilishini kamaytiradi (alkaloz muhitda) va ularning siydik bilan ajralishini va shu vaqtning o'zida salisilat kasalliklar qon konsentratsiyasini oshiradi

Ba'zi dorilar (almagel) meda-ichak trakti membranasining yuzasida qatlarni hosil qilib dori so'rilishini to'sishi mumkin.

Dori o'zaro ta'siri ularning plazma oqsillari bilan birikishi bosqichida ham sodir bo'lishi mumkin(asosan albumin). Bir dori boshqasini plazma oqsillari bilan kompleksidan siljitishi mumkin. Shuning uchun, yallig'lanishga qarshi dorilar indometasin va fenilbutazon bilvosita antikoagulyantlarni(kumarin guruhi) plazma

oqsillar kompleksidan ozod qiladi. Antikoagulyantlarning erkin ulushi konsentratsiyasi oshadi va bu qon ketishlarga olib ketishi mumkin. Xuddi shunday fenilbutazon va salisilatlar giperglikaemik dorilar erkin ulushi plazma konsentratsiyasini oshiradi (xlorpropamid kabi) va giperglikemik komaga sabab bo'lishi mumkin.

Ba'zi dorilar *biotransformatsiyasi* bosqichida o'zaro ta'sirga kirishishi mumkin. Jigar makrosomal fermentlari faolligini oshiruvchi (qo'zg'atuvchi) dorilar mavjud. (fenobarbital, grizeovulfim va boshqalar).

Alkogolga qaramlikni davolashda qo'llaniladigan desulfiram asetilaldegidrogenazaga to'sqinlik qiladi va alkogolning metabolizmiga to'sqinlik qilib, uning toksik ta'sirini oshiradi.

Dorilarning chiqib ketishi ham dorilarni qo'shib qabul qilish bilan sezilarli darajada o'zgarishi mumkin. Dorining ionlashishi darajasini uning pH ni o'zgartirib, oshirish yoki kamaytirish mumkin.

Ionlashish qancha kam bo'lsa, dorining lipofilligi shuncha yuqori va uning buyrak kanallarida qayta so'rilishi shuncha kuchli bo'ladi. Yanada ionlashgan dorilar qiyin qayta so'riladi va siydik bilan ko'p darajada chiqib ketadi. Natriy gidrokarbonat siydikni alkalaynlashtirish uchun, ammoniy xlorid uni oksidlash uchun qo'llaniladi (xuddi shu ta'sirga ega boshqa dorilar ham mavjud). Qo'shib dori qabul qilishda ularning buyrak kanallarida ajralishi qiyinlashishi mumkin. Misol uchun, prbenezid penisilinlarning buyrak kanallarida ajralishiga to'sqinlik qiladi va shuning uchun ularning antibakterial ta'sirini uzaytiradi.

O'zaro ta'sirning farmakodinamik turi ularning farmakodinamikasi xususiyatlariga asoslangan. (2.7.Jadval). Reseptorlar darajasida o'zaro ta'sir asosan agonist va antagonistlar bilan sodir bo'ladi. Bir birikma ikkinchi bittasini ta'sirini kuchaytirish yoki kuchsizlantirishi mumkin. Sinergizm holatida dorilar o'zaro ta'siri effektning kuchayishiga olib keladi.

Qo'shilgan dorilar guruhlari		I va II guruh dorilarining o'zaro ta'siri natijasi	
I	II	Ta'sir	Mexanizm
1	2	3	4
Depolarizatsiya ta'sirli Miorelaksantlarning (sukzametoni um)	Antixolinolno-esteraz vositalar	Miorelaksantlarning depolarizatsiya ta'sirini sezilarli uzaytiradi va kuchaytiradi	Antixolinolnoesteraz vositalar asetilxolinning gidrolizini oldini oladi (ikkala birlikma presinaptik membrananing depolyarizatsiyasiga sabab bo'ladi)
$\alpha$ -Adrenoblokatorlar (fentolamin)	Epinefrin	Epinefrin yoki uning «inversiya»si vazopressor ta'sirini kamaytiradi	$\alpha$ -Adrenoblokatorlar $\alpha$ -adrenoreseptorlarga epinefrinning antagonistlaridir $\alpha$ -adrenoreseptorlar to'silganda, epinefrinning qon tomirlari $\beta$ -adrenoreseptorlarga qo'zg'atuvchi ta'siri paydo bo'ladi
Simpatolitiklar (rezerpin va boshq)	Simpatomimetiklar (efedrin va boshq)	Simpatomimetik ta'sirini kamaytiradi	Simpatolitiklar simpatomimetiklarning adrenergik tugallanmalardan norepinefrinning ozod bo'lishi ta'siri antagonistlaridir
Galotan	Epinefrin	Kardio aritmiyalar	Galotan miokardning epinefrin ta'siriga sezuvchanligini oshiradi
Asetilsalisilat kislotasi	Antikoagulyantlar (varfarin va boshq)	Qon ketishlar	Asetilsalisilat kislotasi oshqozon shilliq qavatining yarasiga sabab bo'ladi, protrombin konsentratsiyasini kamaytiradi va trombositlar yopishqoqligini kamaytiradi. Ushbu fonda antikoagulyantlar qon ketishini kuchaytiradi
Antipsixotik dorilar (xlorpromazin,	Etil spirti	MNS ning etil spirti tomonidan	Antipsixotik va anksiolitiklar etil spirtining MNS ga ingibitor ta'sirini kuchaytiradi

galoperidol) anxiolitiklar (diazepam)		sezilarli to'silishi	
Penisillin	Tetrasiklinlar, Xloram fenikol	Penisillinning antimikrob ta'sirini susaytradi	Penisillin faqatgina jaraluvchi hujayralarga ta'sir qiladi. Tetrasiklin va xloramfenikol esa mikroorganizmlar bo'linishini to'sadi
Aminoglikozid guruhi antibiotiklari (streptomisin, neomisin, kanamisin)	Miorelaksant-lar (kuraresimon)	Miorelaksant-lar mioparalitik ta'sirini kuchayishi	Aminoglikozidlar va miorelaksantlar neyronal uzatishning to'silishida sinergistdir
Aminoglikozid guruhidan antibiotiklar	Aminoglikozid guruhidan antibiotiklar	Ototoksik ta'sir ortishi va kurarega o'xshash ta'sir	Bir guruhdan bo'lgan antibiotiklarning sinergizmi (ta'sirlarning birlashish)
Sulfanamid dorilar	Prokain	Sulfonamid dorilarning antimikrob ta'sirining susayishi	Prokain gidrolizi sulfanilamid dorilarning raqobatbardosh antagonisti para-amino-benzoy kislotasini ishlab chiqaradi

2.6. Jadval. Farnakodinamik dorilar o'zaro ta'sirining misollari

Dori sinergizmi<sup>1</sup> ta'sirlarning o'zaro qo'shilishi yoki potentsiallashtirishida mavjud bo'lishi mumkin. Qo'shilgan (qo'shimcha<sup>2</sup>) ta'sir alohida dorilar ta'sirlarining haqiqiy yig'indisini bildiradi. Ikkita dorining qabul qilinishi davomida umumiy ta'sir oshib ketsa (ba'zida sezilarli darajada), ikkala dori ta'siri yig'indisi kuchayadi (misol uchun, antipsixotik dorilar umumiy anestetik dorilar ta'sirini kuchaytiradi). Sinergizm bevosita (agar ikkala birikma bitta substratga ta'sir qilsa) yoki bilvosita (agar ularning ta'siri turli xil mahalliyliklashga ega bo'lsa).

Bir dorining ikkinchisining ta'sirini susaytirishi *antagonizm* deyiladi. Sinergizmga o'xshab, antagonizm bevosita va bilvositaga bo'linadi.

Tana muhitida dorilarning *kimyoviy va fizik-kimyoviy o'zaro ta'siri* ko'pincha dozaning oshirib yuborilishi yoki o'tkir doridan zaharlanishni davolashda qo'llaniladi. O'rab oluvchi dorilarning hazm qilish traktidan so'rilishiga to'sqinlik qiluvchi xususiyatiga yuqorida tilga olingan edi. Geparinning dozasining oshirib yuborilishi geparinni bilan elektrostatik o'zaro aloqaga kirishadigan antidot protamin sulfat bilan davolanadi. Bu fizik-kimyoviy o'zaro aloqa misolidir.

Tuz paydo bo'lishi kimyoviy o'zaro aloqaga misol bo'lishi mumkin. Kalsiy ionlari  $\text{EDTK}^3$  (dinatriy tuzi) (trilon B;  $\text{Na}_2\text{EDTK}$ ) bilan bog'lanadi. Qo'rg'oshin, simob, kadmiy, kobalt va uran ionlarni tetasin-kalsiy ( $\text{CaNa}_2\text{EDTK}$ ) bilan; mis, simob, qo'rg'oshin, temir va kalsiy ionlari penisilamin bilan bog'lanadi.

---

1 Grekchadan syn – birgalikda, ergos - ishlash so'zlaridan

2 Lotinchadan addition - qo'shish, addere - qo'yish

3 Etilen diamin tetrauksus kislotasi

Shuning uchun, turli xil farmakologik o'zaro aloqalar mavjud (2.6. va 2.7. Jadvallarga qarang).

Farmasevtik nomuvofiqlik moddalarning kimyoviy, fizik va fizik-kimyoviy xususiyatlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Misol uchun, nomuvofiqlik moddalarning erituvchida etarli darajada yoki butunlay erimaydigan xususiyati sababidan, dori formulirovkasi koagulyasiyasi, emulsion qatlamlanish, kukunlarning gigroskopik xossasi tufayli namlanishi yoki erishi sababidan kelib chiqishi mumkin. Dorilar xatolik tufayli birgalikda buyurilgan bo'lsa, kimyoviy o'zaro aloqa tufayli dori formulirovkasi rangida, ta'mida, hidida yoki konsistensiyasida o'zgarish bo'lishi mumkin.

Dori vositalaring ta'sirida organizmning individual xususiyatlari va holatining ahamiyati. Dori vositalarining yoshga va jinsga bo'lgan ta'siri

### A) Yosh

Doriga sezuvchanlikda yoshning ham ahamiyati bor. Shuning uchun ham dorilarning homilaga (homiladorlikning 24 haftasidan to'g'rilishgacha) ta'sirini o'rganuvchi *perinatal farmakologiya* va yangi to'g'rilgan chaqaloqlar (hayotining 4 haftasigacha) farmakologiyasi ajratiladi. Doriga sezuvchanlik borasida oxirgi trimestrdagi homila va hayotining birinchi oylaridagi chaqaloq kattalardan anchagina farq qiladi. Bu asosan ko'pgina fermentlarning, buyrak funksiyasining yetishmovchiligi, qon-miya to'sig'i ko'paygan o'tkazuvchanligi va MNS etarli rivojlanmaganligi tufaylidir. Ushbu hayot davri mobaynida reseptorlar dorilarga turli xil sezuvchanlikka ega. Misol uchun, yangi tug'ilgan chaqaloq MNS ga ta'sir qiluvchi (ayniqsa morfin) dorilarga o'ta sezgir.

Xloramfenikol ular uchun juda toksik va hattoki o'limga olib kelishi mumkin. Buning sababi jigar ularni detoksikasiya qilish uchun etarli fermentlarga ega emasligidir. Kichik yoshli bolalarga bezlarning (bronxial, nazal va boshq.) sekretor faoliyatini kuchaytiradigan dorilar qo'llash mumkin emas, chunki bu nafasni qiyinlashtirishi va nafas olish kasalliklarini keltirib chiqarishi mumkin.

Bolalar organizmiga dorilar ta'sirini o'rganuvchi farmakologiyaning sohasi – *pediatrik farmakologiya* deb nomlanadi.

Katta yoshli va qari odamlarda dori so'rilishi sekinlashadi, ularning metabolizmi va dorilarning eliminasiyasi sust. Umuman olganda, katta yoshli va qari odamlarda dorilarga sezuvchanlik kuchayadi va shuning uchun dozalar kamaytirilishi lozim.

Katta yoshli va qari odamlarda dori ta'siri o'ziga xosliklarini bilish muhimdir (*geriatrik farmakologiya*), chunki ushbu guruh ulushi umumiy aholi sonida anchagina oshgan.

### B) Jins

Hayvonlarda o'tkazilgan tadqiqotlar erkak kishilarda ayellarga nisbatan bir qancha moddalarga (nikotin, strixin) kamroq sezgirliigi ko'rsatdi. Ba'zi dorilar metabolizmidagi farqlar ham jins bilan bog'liq. Bu borada ancha klinik tadqiqotlar

o'tkazilgan. Misol uchun, parasetamoldan tozalanish erkaklarda ayollarga nisbatan tez sodir bo'ladi. Menapauzadagi ayollarda kalsiy ionlarining ichakda so'rilishi kechikadi. Verapamilning ta'siri ayollarda erkaklarga nisbatan yuqoriroq. Diazepamning oksidlanishi ayollarda tezroq ro'y beradi. Antiaritmik dorilar erkaklarga nisbatan ayollarda ko'proq aritmogen ta'sirga sabab bo'ladi. Operatsiyadan keyingi og'riqlarni kamaytirish uchun erkaklar ayollarga nisbatan ko'proq doza morfinga muhtoj bo'lishadi.

#### V) Genetik faktor

Bemorlar doriga sezgirlikka genetik moyilroq bo'lishlari mumkin. Bu doriga javob reaksiyasining miqdoriy va sifat ko'rsatgichida belgilanishi mumkin. Misol uchun, gen plazma xolinesteraza yetishmovchiligida miorelaksant suksametoniumning ta'sirini 6-8 soatga yoki ko'proqqa uzaytiradi (normal holatda suksametoniumning ta'siri 5-7 minut davom etadi).

Tuberkulyozga qarshi dori izoniazidning asetillanishi tezligi turlicha o'zgarishi ma'lum. Tez va sust metabolik faollikka ega shaxslar mavjud. Isoniazid sust ta'sir qiluvchi bemorlarda asetillaydigan ferment sintezini nazorat qiluvchi genlar yetishmovchiligi mavjud. Ba'zi bemorlarda dorilarga reaksiya atipik holatda kechadi (idiosinkraziya<sup>2</sup>). Misol uchun, 8-aminoxinol guruhidan bezgakga qarshi dori vositasi (primain va boshqalar) genetik fermentopatiyalik shaxslarda qon ketishiga sabab bo'lishi mumkin (glyukoza 6- fosfat degidrogenaza fermenti gemolitik faollikka ega kunin ishlab chiqarishiga olib keladi).

<sup>1</sup> Grekchadan – geros - qari odam, iatros - tabib

<sup>2</sup> Grekchadan – idios - shaxs, syn - birgalikda, krasis - aralashma

Bunda yana potensial gemolitik dorilar mavjud. Ular o'z ichiga aminokuinollar (primaxin, xloroxin), sulfidlar (dapson), sulfanilamidlar (sulfasil sodium, sulfametokssipiridazin), nitrofuranlar (furazolidon, nitrofungin), noopioid anelgetiklar (asetilsalisilat kislotasi) va boshqa dorilar (nalidiks kislotasi, xinidin, xloramfenikol) ni oladi.

individual dorilarga sezgirlikda genetik faktorning rolini aniqlashtirib olish maxsus farmakologik ilm – *farmakogenetikaning* asosiy maqsadidir.

### **G) Organizmning umumiy holati**

Dori ta'siri umumiy holatga, ayniqsa ular qabul qilinayotgan patologiyaga bog'liqdir. Shuning uchun, isitmani tushiruvchi dorilar faqatgina tana harorati ko'tarilgandagina tana haroratini tushiradi (ular tana harorati normal bo'lganda ta'sirga kirishmaydi). Yurakglikozidlar faqatgina yurak yetishmovchiligida qon sirkulyasiyasiga ta'sir qiladi. Ganglioblokatorlarning gipotenziv ta'siri qancha yuqori bo'lsa, simpatik innervasiya ta'siri shunchalik yuqori bo'ladi.

Buyrak va jigar yetishmovchiligi bilan bog'liq kasalliklar dorilarning chiqarilishi va metabolizmini ham o'zgartiradi. Bunda plazmada oqsillarining birikish, biotransformasiyasi va boshqa parametrlar ham o'zgarishi mumkin.

Dori farmakokinetikasi homiladorlikda va semizlikda o'zgaradi.

### **D) Siklik ritmning ahamiyati**

Siklik ritm<sup>1</sup> fiziologik funksiya uchun muhim ahamiyatga ega. Hammaga ma'lumki, uyg'oqlik, uyqu almashinuvi nerv sistemasi faoliyatiga va endokrin bezlarga, boshqa organ va tizimlar holatiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. U shuningdek, organizmning turli dorilarga sezgirligiga ham ta'sir qiladi. Farmakologik ta'simning siklik ritmga bog'liqligi borasidagi izlanishlar *xronofarmakologiya* deb nomlanuvchi yangi yo'nalishning asosiy vazifasidir. U o'z ichiga *xronofarmakodinamika* va *xronofarmakokinetikani* oladi.

Kunning vaqtiga qarab, dorilarning ta'siri nafaqat miqdoriy, balki ba'zida sifat darajasiga ham ta'sir qiladi. Ko'p hollarda ularning sezilarli ta'siri maksimal faollik vaqtiga to'g'ri keladi. (odamlarda – yorug' kunda, kechki hayvonlarda – tunda).

<sup>1</sup> Lotincha – haqata – kun. Bu 20-28 soat interval o'rtasidagi biologik jarayonlarning siklik o'zgarishidir.

Misol uchun, odamlarda narkotik anelgetik morfinning ta'siri erta tongga nisbatan kunning ikkinchi yarmida yoki tunda kuchli ta'sir etadi. Bunda anelgetik faollikka ega endogen peptidlar ishlab chiqarilishi kun davomida o'zgarib turadi (enkefalinlar



va endorfinlar). Stenokardiyanı davolashda nitroglicerın kunning ikkinchi yarmidan ko'ra, ertalab ko'proq samara beradi.

Dori toksikligi siklik ritm bilan sezilarli darajada o'zgaradi. Shuning uchun, kunning turli vaqtida hayvonlarda o'tkazilgan eksperimentlar letal natija 0 dan 100% gacha o'zgarishi mumkinligini ko'rsatdi.

Farmakokinetik parametrlar ham shuningdek, kunlik ritmga bog'liqdir. Ayniqsa, zamburug'ga qarshi dori grizeofulvinning odamlarda eng yaxshi so'rilishi taxminan tushlik mahaliga to'g'ri keladi. Metabolizmning faolligi kun davomida o'zgarishi mumkin (misol uchun, geksobarbital metabolizmi). Buyraklar funksiyasi va ekskresiya jarayoni kunning vaqtiga qarab anchagina o'zgaradi. Amfetaminlarning buyrakdan chiqarilishi ko'p miqdor erta tongda kuchayadi (bu ehtimol siydik ph muhiti o'zgarishi bilan bog'liq). Litiy tuzlari og'iz orqali qabul qilinganda, kunduzgiga qaraganda kechasi kamroq miqdorda ekskresiya buladi.

Shuning uchun, dorilar farmakokinetikasi va farmakodinamikasi siklik ritmga bog'liq. Yana shuni ham aytib o'tish kerakki, dorilarning o'zlari kunlik ritmning fazalari va amplitudalariga ham bog'liq bo'ladi

Xronofarmakologiyada ma'lumotlar ko'lami cheklangan bo'lsada, uning kerakli qabul qilish vaqtini qo'llab rasional dozasini tanlash katta ahamiyatga ega.

### **Dori bilan davolashning asosiy turlari**

Dori vositalaridan ma'lum kasalliklarning oldini olish uchun foydalanish mumkin. Bu *profilaktik davolash* deyiladi. Dezinfeksiyalovchi, ximioterapevtik dorilar va boshqalar shu maqsadda qo'llaniladi.

*Etiotrop<sup>2</sup> (sabab va natija<sup>3</sup>) davolash* kasallikning sababini yo'qotishga qaratilgan (shuning uchun antibiotiklar bakteriyaga, bezgakga qarshi dorilar – Bezgak plazmodiyalariga ta'sir qiladi).

1 Grekchadan pro - oldin, phylaxis - qo'riqchi

2 Grekchadan aitia - sabab, tropos - yo'nalish

3 Lotinchadan causa - sabab

*Simptomatik davolashning* asosiy vazifasi klinik simptomlarni yo'qotishdan iborat (misol uchun, og'riq) va shuningdek, patologik jarayon asosiga ahamiyatli ta'sir

ko'rsatish. Shuning uchun, ko'pgina hollarda simptomatik davolash kasallikning patogenezisini<sup>1</sup> davolash rolini o'ynaydi.

*O'rinbosar davolash* tabiiy biologik faol moddalar yetishmovchiligini davolashda qo'llaniladi. Endokrin bezi yetishmovchiligida (diabetda, miksedema) tegishli gormonlar buyuriladi. Bunday davolashning davomiyligi kasallik tashhisiga qarab oylarda va yillarda o'lchanadi.

### **Asosiy va salbiy ta'sir. Allergikreaksiyalar. Idiosinkraziya. Toksik ta'sirlar.**

Dorilar ma'lum farmakoterapevtik ta'sirga erish uchun qabul qilinadi: misol uchun og'riqsizlantirish, gipotenziv dorilar arterial qon bosimini tushirish uchun qo'llaniladi va h.k. Bu dorining asosiy ta'sirining namoyon bo'lishidir. Tibbiyot amaliyotida dorilarni aynan shu maqsadda qo'llaniladi. Ammo, istalgan ta'sirlar bilan bir qatorda barcha dorilar salbiy ta'sirlarga, shu jumladan, noallergik nojo'ya ta'sirlarga, allergik reaksiyalarga, toksik va boshqa ta'sirlarga ega.

Noallergik nojo'ya ta'sirlar o'z ichiga faqatgina terapevtik dozalarni qo'llaganda va farmakologik faolligi darajasida bo'lgan ta'sirlardir (2.15 Rasmga qarang). Shuning uchun, tutqanoqqa qarshi dori sifatida qabul qilingan fenobarbital uyquchanlikka sabab bo'lishi mumkin. Og'riq qoldiruvchi morfin terapevtik dozalarda eyforiyaga sabab bo'ladi va oshqozon ichak sfinkterlari tonusini oshiradi. Nojo'ya ta'sirlar asosiy va ikkilamchi bo'lishi mumkin.

Asosiy nojo'ya ta'sirlar dorining ma'lum substratga bevosita ta'siri ko'rinishida paydo bo'ladi (misol uchun, ko'ngil aynishi va qusish dorilarining oshqozon shilliq qavatini ta'sirlovchi ta'siri natijasida yuzaga keladi). Ikkilamchi nojo'ya ta'sirlar bilvosita rivojlanadigan salbiy reaksiyalarga aloqador bo'ladi (masalan, ichak saprofit florasi antibiotiklar bilan bostirilishi natijasida gipovitaminoz yuzaga kelishi).

Dorilarning salbiy ta'sirlari harakteriga, intensivligi va davomiyligiga ko'ra farqlanadi. Nojo'ya ta'sirlar nerv sistemasi, qon va qon hosil bo'lishi, organlarda qon sirkulyasiyasi, nafas organlari, hazm qilish, buyrak, endokrin bezlarga bo'lgan ta'sirlardir.

<sup>1</sup> Grekchadan *pathēia* - azoblanmoq, *genesis* - sabab.

Dorilar sabab bo'lgan salbiy ta'sirlar yana *allergik<sup>1</sup> reaksiyalarni* ham o'z ichiga oladi. Ular dori dozasidan qat'iy nazar ancha tez tez uchraydi. Allergik reaksiyalarda dorilar antigenlar (allergenlar) sifatida faoliyat olib boradi. Dori allergiyalari (gipersezgirlik) odatda 4 ta turga bo'linadi:

1-tur. (tezkor allergiya). Ushbu tur gipersezgirlik IgE-antitanachalarning reaksiyaga qo'shilishi bilan bog'liq. U eshakemi, Kvinke shishi, rinitlar, bronxospazm va anafilaktik shok ko'rinishida namoyon bo'ladi. Bunday reaksiyalar penisillinlar, sulfanilamidlar qabul qilganda paydo bo'lishi mumkin.

2-tur. Bu tur allergiyada IgG va IgM-antitanachalar to'ldiruvchi sistemani faolashtirib, aylanayotgan qon hujayralari bilan o'zaro aloqaga kirishadi va ularning parchalanishiga sabab bo'ladi. Masalan, metildofa gemolitik anemiyaga, - trompositopenik purpuraga sabab bo'lishi va h.k.

3-tur. Bu tur allergiya ehtimol IgG va shuningdek IgM va IgE - antitanachalar (+to'ldiruvchi) o'z ichiga oladi. «Antigen - antitelo - to'ldiruvchi» kompleksi tomir endoteliumi bilan o'zaro aloqaga kirishadi va unga ziyon etkazadi. Penisillin, sulfanilamidlar, yodidlar va boshqa dorilar bunga misol bo'ladi.

4-tur. Bu holatda reaksiya immunitet hujayra mexanizmi, shu jumladan sezuvchanligi oshgan T-limfositlar va makrofaglar orqali vositachilik qiladi. U dorining mahalliy qo'llanilganidan keyin paydo bo'ladi va kontakt dermatit ko'rinishida namoyon bo'ladi.

Idiosinkraziya (yuqorida qarang) bir alohida shaxsdagi o'ziga xos salbiy ta'sirni bildiradi. Dori keltirib chiqargan idiosinkrazik reaksiyani juda jiddiy bo'lishi mumkin (gepatitlar, agranulositoz).

Dori moddalari toksik ta'sirni ham keltirib chiqarishi mumkin. Bu odatda bir yoki bir nechta organlar va tizimlar funksiyasi buzilishiga sabab bo'ladi (eshitish qobiliyatining pasayishi-ototoksik ta'sir, vestibulyar buzilishlar, ko'z nervi shikastlanishidan kelib chiqadigan ko'rlik, miokard o'tkazuvchanligining sezilarli buzilishi, jigar shikastlanishi, gematopoetik muammolar, uzunchoq miya hayotiy markazlarining faoliyatining susayishi).

Homiladorlik paytida qabul qilingan dorilar embrion va bachadonga tasir etishi mumkin. Bu tasirlar har xil nuqsonli nogiron bolalarning tug'ilishiga olib keladigan dorilarning *teratogen* ta'sirlarini o'z ichiga oladi.

Shuning uchun dori moddalari homiladorlik paytida juda ehtiyotkorlik bilan qo'llanilishi zarur.

Teratogenlik xavfini aniqlash qiyin bo'lgani uchun, ayollar homiladorlikning 1-trimestrida embrionning asosiy organlari rivojlanayotganda, majburiy holatlardan tashqari, dorilar qabul qilishdan qochishlari maslaxat beriladi. Homiladorlikning birinchi uch oyligi teratogen ta'sir uchun juda xavfli davr hisoblanadi (ayniqsa, 3-8 haftalarda -organogenez davrida). Bu davrda embrionda nogironliklar paydo bo'lishi xavfi yuqori.

Bir paytning o'zida dorilar embrion va bachadonga teratogen ta'sir tufayli organogenez buzilishi bilan bog'liq holda nojo'ya ta'sir etishi mumkin. Dori moddasining nojo'ya ta'siri agar homiladorlikning 12 haftaligidan oldin ro'y bersa, bunday holat *embriotoksik*, keyinroq bo'lsa - *fetatoksik*<sup>1</sup> ta'sir deb ataladi.

1 Grekchadan terasatos - maxluq, genesis - paydo bo'lish

2 Fokomeliya - suzgichlarning o'xshash oyoqlar Grekcha phoke - muft, melos - oyoq

3 Amela - oyoqlarning bo'lmashligi

Dorilarni homilador ayollarga buyurilganda, ularning plasentadan o'tib homilaga ta'sir qilishini inobatga olish kerak. Shuning uchun homilador ayollarga buyurilgan streptomisin embrionni karlikka olib kelishi mumkin (8- juft kranial nervga toksik ta'sir tufayli). Tetrasiklin embrion suyagining rivojlanishiga tasir o'tkazadi. Agarda homilador ayol narkotik moddalarga o'rganib qolgan bo'lsa, yangi tug'ilgan chaqaloqda ham narkotik moddalarga jismoniy qaramlik kuzatiladi. Agar ayol tug'ishdan oldin antikoagulyant qabul qilgan bo'lsa, yangi tug'ilgan chaqaloqda qon ketishi mumkin.

Shuningdek dorilar ona sutidan emizikli bolaga o'tishini ham hisobga olishi kerak. Misol uchun, penisillin allergik reaksiyalar, sultanilamidlar – gemolitik anemiya, antikoagulyantlar – qon ketishiga sabab bo'lishi mumkin.

Yangi dori ishlab chiqarayotganda kimyoviy mutagenlik va kanserogenlik kabi jiddiy salbiy ta'sirlarning ham potensial ehtimoli borligini yodda tutish lozim. *Mutagenlik*<sup>1</sup> dorining holada genotip o'zgarishiga sabab bo'ladigan nojo'ya ta'sir. *Kanserogen*<sup>2</sup> ta'sir-onkologik o'smalar rivojlanishiga sabab bo'ladigan ba'zi moddalar tufayli yuzaga keladi (masalan, chekuvchilarda nikotinning o'pka raki chaqirishi).

### **Dori moddalari bilan zaharlanishda davolashning umumiy prinsiplari.**

O'tkir kimyoviy zaharlanish, shu jumladan dorilar moddalari bilan zaharlanish tez-tez ro'y beradi. Zaharlanish tasodifiy, oldindan ko'zlangan (suïsidal<sup>3</sup>) va kasbga oid xavflar bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Eng ko'p uchraydigan zaharlanish etil spirti, fosfoorganik birikmalar bilan zaharlanishdir.

Maxsus toksikologik markazlar va bo'limlar kimyoviy zaharlanishni davolash uchun barpo etilgan. O'tkir zaharlanishni davolashning asosiy vazifasi intoksikatsiyaga sabab bo'lgan dorini tanadan chiqarib yuborishdir. Og'ir holatlarda bu avval hayotiy sistemalar funksiyasini, nafas olish va qon sirkulyatsiyasini yaxshilashga qaratilgan umumiy terapevtik va reanimatsiya chora-tadbirlar bilan boshlanishi kerak.

Detoksikasiya prinsiplari quyidagilardan iborat:

Zudlik bilan dorining so'rilishi, kirish yo'llarini to'sish zarur. Agar dori qisman yoki to'la so'rilib bo'lgan bo'lsa, uning tanadan chiqarib yuborilishi tezlashtirilishi, antidotlar yuborish, toksik ta'sirlarni neytrallashtirish va yo'qotish lozim.

<sup>3</sup> Lotinchadan fetus - zurriyot; Grekchadan toxicon - zahar

### **Toksik moddalarning qonga so'rilishini to'xtatish.**

Ko'p hollarda o'tkir zaharlanish dori qabuli sababidan ro'y beradi. Shuning uchun detoksikasiyaning eng muhim usullaridan biri-oshqozonni yuvishdir. Avval-oshqozon ichidagilar moddalar chiqarib tashlanadi, keyin oshqozon issiq suv bilan

yuvib tashlanadi, natriy xlorning izotonik eritmasi yoki faollashtirilgan ko'mir va boshqa antidotlar qo'shilgan kaliy permanganat eritmasidan ham foydalaniladi. Oshqozon bir necha marta yuviladi (har 3-4 soatda).

Ichakdan dori so'rilishini to'sish uchun, adsorbentlar (faollashtirilgan ko'mir), Ichak yuvilishi ham shuningdek amalga oshiriladi.

Agar intoksikatsiyaga sabab bo'lgan dori teriga yoki shilliq qavatlarga so'rilgan bo'lsa, ularni yaxshilab oqar suvda yuvish zarur.

Agar toksik modda nafas olingan bo'lsa, uning nafas olinishi to'xtalishi lozim (jabrlanuvchini zaharlangan atmosferadan uzoqlashtirish yoki gaz-maskala taqdirish).

Toksik moddaning teri ichiga yuborilgan hollarida, uning qo'llanilgan joyidan so'rilishini susaytirish uchun epinefrin eritmasi in'eksiyasini o'sha joy atrofiga yuborish yoki o'sha joyni sovutish orqali ham (teriga muzli xaltacha qo'yiladi) orqali kechiktirish mumkin. Bu barcha amallar dorining rezorbtiv toksik ta'sirini kamaytiradi.

### **B) Toksik moddaning tanadan chiqarilishi**

Agar dori moddasi yoki toksik modda qonga so'rilgan bo'lsa, birinchi yordam uni organizmdan chiqarib yuborilishiga qaratilgan bo'lishi zarur. Kuchli diuretiklar (furosemid, mannitol) yuborish, peritoneal dializ, gemodializ, gemosorbsiya, qon o'rnini bosuvchi vositalar shu maqsadda qo'llaniladi.

Diuretiklar plazmada oqsillar bilan va yog'lar bilan bog'lanmagan moddalarni chiqarishga qodir. Bu usul qo'llanilganda, elektrolitlar balansiga e'tibor berish kerak, chunki bu moddalar organizmdan ko'p ionlarning chiqib ketishi sabab bo'lishi mumkin. O'tkir yurak-tomir yetishmovchiligida, o'tkir buyrak yetishmovchiligida diurez taqiqlanadi.

Gemodializ va peritoneal dializ<sup>1</sup> shu maqsadda qo'llaniladigan usullardan biri bo'lib. *gemodializda* (sun'iy buyrak) – qon yarim o'tkazuvchi membrana bilan dializator orqali o'tadi va oqsilga bog'langan toksik moddalardan organizmdan chiqarib yuboriladi. (misol uchun, barbituratlar). Gemodializ arterial qon bosimining keskin tushishida taqiqlanadi.

*Peritoneal dializ* elektrolit eritma bilan peritoneal yuvishdir. Zaharlanish turiga qarab dorilarning qorin bo'shlig'iga eng tez chiqarilishiga yordam beradigan ma'lum dializ suyuqliklarni qo'llashdir. Dializ eritmalaridan tashqari, antibiotiklar infeksiyani oldini olish uchun buyuriladi. Ushbu usullarning yuqori samaradorligiga qaramasdan, ular universal emas, chunki barcha kimyoviy birikmalar ham yaxshi dializ bo'lmaydi (gemodiliaz davomida ya'ni dializ uskunasi yarim o'tkazuvchan membranasi bilan yoki peritoneal dializda qorindan o'tolmaydi).

Boshqa detoksikasiya usuli *gemosorbtsiya*dir. Bu usulda qonda mavjud toksik moddalar maxsus shimuvchilarga shimdiriladi. (misol uchun, qon oqsili qoplamali granulali faollashgan ko'mirga). Bu metod antipsixotik dorilar, anksiolitiklar va fosfoorganik birikmalar bilan zaharlanganda tanani detoksikasiya qilishda samarali natija beradi. Ta'kidlash lozimki, bu usul shuningdek, qiyin dializ qilinadigan va gemodiliaz ijobiy natija bermaydigan dorilarda ham samaralidir (shu jumladan, qondagi oqsillar bilan birikadigan dorilar).

O'tkir zaharlanishlarni davolashda qonni almashtirish ham qo'llaniladi. Bunday hollarda qonning chiqarib yuborilishi donor qon quyilishi bilan birlashtiriladi. Bu usul asosan bevosita qonga ta'sir qiladigan dorilarga qarshi amalga oshiriladi, misol uchun, metgemoglobin shakllanishiga sabab bo'ladigan (nitritlar, nitrobenzinlar va boshq).

---

1. Dializ (Grekcha dial - orqali, lysis - ozod qilishi) - erigan moddadan kolloid zarrachalarni ajratib olish

Shuningdek ushbu usul plazma oqsillari bilan mustahkam birlashgan og'ir molekulyar vaznli birikmalar bilan zaharlanishni davolashda samaralidir. Bu usul qon sirkulyasiyasi buzilishlarida va trombotsevitda taqiqlanadi.

Oxirgi yillarda *plazmoferez*<sup>1</sup> ma'lum dorilar bilan zaharlanishni davolashda keng qo'llanila boshladi. Plazmofarezda plazma boshqa qon birikmalaridan xoli ravishda olib tashlanadi. Undan so'ng, plazma donor plazmasi bilan yoki albuminli elektrolit eritma bilan almashtiriladi.

Agar zaharlanish o'pka bilan chiqarib yuboriladigan modda bilan sodir bo'lgan bo'lsa, majburiy nafas oldirish bunday turdagi zaharlanishni davolashning eng

muhim yo'lidir. (misol uchun, ingalyasion moddalar bilan). Giperventilyasiya nafas stimulyatori – karbogen, shuningdek sun'iy ventilyasiya orqali amalga oshirilishi mumkin.

Toksik moddalarning tanada biotransformasiyasini kuchaytirish o'tkir zaharlanishni davolashda hech qanday ro'l o'ynamaydi.

#### **V) So'rilgan toksik birikma ta'siriga qarshi vositalar**

Agar toksik modda qonga so'rilgan bo'lsa, organizmning detoksikasiyasi uchun antidotlar<sup>2</sup> qo'llaniladi.

*Antidotlar* kimyoviy zaharlanishni maxsus davolash uchun qo'llaniladigan dorilardir. Ular toksik modda bilan kimyoviy yoki fizik o'zaro aloqaga kirishib noaktivlashtiradi, yoki bo'lmasa farmakologik antagonist ta'sir ko'rsatadi (reseptorlar darajasida)<sup>3</sup>. Masalan, og'ir metall tuzlari bilan zaharlanganda notoksik kompleks hosil qiladigan birikmalardan foydalaniladi (misol uchun, unitiol).

1 Grekcha plasma - plazma, aphairesis - chiqarib yuborish

2 Grekchadan antidoton - zaharga qarshi

3 Batafsilroq, antidotlar zahar bilan faqatgina kimyoviy-fizik o'zaro aloqaga kirishadigan birikmalardir (so'rilish, cho'kma hosil bo'lishi yoki no-faol komplekslar). Fiziologik mexanizmga asoslangan ta'sirli zaharga qarshi birikmalar (misol uchun «nishon» substrat darajasidagi antagonistik ta'sir) ushbu nomenklaturaga muvofiq antagonistlar deb yuritiladi. Shunday bo'lsada, amaliyotda ta'sir mexanizmiga qaramasdan barcha zaharga qarshi birikmalar odatda antidotlar deyiladi.

O'tkir zaharlanishda, farmakologik antagonistlar keng qo'llaniladi (atropin antixolinesteraz ta'sir ko'rsatsa, naloksin morfin bilan zaharlanishda qo'llaniladi).

#### **G) O'tkir zaharlanishda simptomatik davolash**

Simptomatik davolash o'tkir zaharlanishni davolashda muhim rol o'ynaydi. Bu ayniqsa maxsus antidotlari bo'lmagan dorilar bilan zaharlanishni davolashda muhimdir.

Birinchi navbatda, hayotiy funksiyalarni – qon sirkulyasiyasini va nafas olishni yaxshilash zarur. Yurak glikozidlari, gipotenziv yoki gipertenziv vositalar qo'llash.



periferik to'qimalarda mikrosirkulyatsiyani yaxshilaydigan dori moddalarini va kislorodli terapiya ushbu maqsadda tez-tez qo'llaniladi. Tutqanoq anksiolitik diazepam – tutqanoqqa qarshi sezilarli ta'sirga ega dori bilan to'xtalishi mumkin. Miya shishida dehidrasion terapiya amalga oshiriladi (mannitol va mannit bilan). kuchli og'riqlarda narkotik analgetiklar yuboriladi (morfina, promedol va h.k.). Alohida e'tiborni kislota-ishqor muvozanatini tiklashga qaratish lozim.

#### **D) O'tkir zaharlanishni oldini olish**

Eng asosiy maqsad o'tkir zaharlanishni oldini olishdir. Bunga erishish uchun dori moddalarini to'g'ri dozalarni buyurish va ularni tibbiyot bo'limlarida va uyda to'g'ri saqlash zarur. Dorilar shkaflarda yoki muzlatgichda ovqatlar bilan birgalikda saqlanmasligi lozim. Dorilarni saqlash joylari bolalar qo'li etmaydigan joylarda bo'lishi zarur. Uyda keraksiz dorilarni saqlash shart emas. Muddati o'tgan dorilardan foydalanmaslik kerak. Dorilar nomlari yozilgan tegishli etiketkalariga ega bo'lishi kerak. Dorini qabul qilayotganda shifokor maslahatlariga amal qilish va dozani oshirib yubormaslik kerak. O'zboshimcha davolanish mumkin emas, chunki bu odatda o'tkir zaharlanishga va boshqa salbiy ta'sirlarga olib kelishi mumkin. Ushbu talablarga rioya qilish sezilarli darajada o'tkir zaharlanishlarni kamaytiradi.

## XUSUSIY FARMAKOLOGIYA

Xususiy farmakologiya dori moddalari guruhlari va tibbiyot amaliyotida alohida ahamiyatga ega dori vositalarining farmakodinamikasi va farmakokinetikasini o'rganadi.

### Neyrotrop dori moddalari

Ushbu bo'lim xususiy farmakologiyaning anchagina katta bo'limi organizm funksiyalarini nazorat qiluvchi markaziy nerv tizimiga ta'sir qiluvchi dori moddalariga bag'ishlanadi.

Neyrotrop dori moddalari ikki guruhga bo'linadi:

1. Periferik innervasiyaga ta'sir etuvchi dori moddalari;

2. Markaziy nerv tizimiga ta'sir etuvchi dori moddalari;

**Periferik innervasiyaga ta'sir etuvchi vositalar 2 ta guruhga bo'linadi:**

A. Afferent innervasiyaga ta'sir etuvchi dori moddalari

B. Efferent innervasiyaga ta'sir etuvchi dori vositalari

**I – BOB. Afferent innervasiya sezuvchi nerv oxirlari va sezuvchan nerv tolalaridan iborat.**

Sezuvchan nerv oxirlari (sezuvchan reseptorlar) to'qimalarda va organlarda joylashgan bo'lib, ta'sirlarni impulslar orqali markaziy nerv tizimiga sezuvchan nerv tolalari orqali tarqatadi. Sezuvchi reseptorlarga og'riq sezuvchi reseptorlar (noniseptorlar), tana haroratini, taktil, xid sezuvchi, tam sezuvchi va boshqa reseptorlar kiradi.

Afferent innervasiyani falajlovchi dori moddalar.

Ushbu guruhga afferent nerv oxirlarida sezuvchanlikni susaytiruvchi yoki falajlovchi vositalar kiradi (maxalliy anestetiklar). Bundan tashqari ushbu guruhga sezuvchan nerv oxirlariga ta'sirlovchi omillarni falajlovchi vositalar (ta'sirlovchi, o'tab oluvchi, barishtiruvchi, adsobsiyalovchi) kiradi.

## Mahalliy anestetiklar

Mahalliy anestetiklarni grekcha. Anesthesia-og'riq, an-inkori ular nafaqat sezuvchan nerv tolalari orqali qo'zg'aluvchanlikning o'tishini falajlash, balki harakatlantiruvchi nerv tolalarini ham falajlaydi. Mahalliy anestetiklar birinchi navbatda og'riq sezuvchi reseptorlarni, keyin boshqa reseptorlarni falajlaydi. Shuning uchun, ushbu guruh vositalari mahalliy og'riq qoldiruvchi- anestetiklar sifatida qo'llaniladi. Maxalliy anestetiklar kuchsiz asoslar hisoblanib, ular ionlashmagan holda hujayra membranalari orqali aksonlarga surilib, ionlashadi. Natriy kanallarini falajlab, Na<sup>+</sup>ning hujayra ichiga surilishga va depolyarizatsiya jarayoniga to'sqinlik qiladi. Natijada, impulslarning nerv tolalari orqali o'tishi falajlanadi. Mahalliy anestetiklarning ta'siri qaytar ta'sir bo'lib, ularning ta'siri ph past muhitda sust bo'ladi. (1.1-rasm).

Mahalliy anesteziyaning quyidagi turlari mavjud:

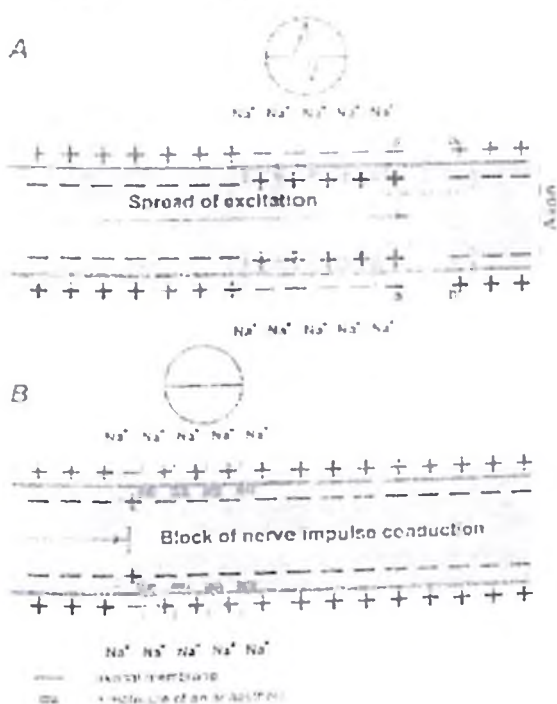
### **Yuza (terminal ) anesteziya**

Ushbu anesteziya turida yuzadan tez suriluvchi dori moddalari ishlatiladi. Ushbu anesteziya qo'llanilganda oldin og'riq sezish yo'qoladi keyin sovuq va issiq sezish undan so'ng, taktil sezuvchanlik yo'qoladi. Terminal anesteziyadan oftalmologiyada kon'yuktivani og'rizsizlantirishda, otolaringologiyada keng foydalaniladi. Mahalliy anestetiklarning ta'sir davomiyligini uzaytirish uchun adrenomimetiklar(adrenalin)lar bilan birgalikda qo'llaniladi.

O'tkazuvchi anesteziya ma'lum nerv tolalari atrofidagi to'qimaga yuboriladi. Sezuvchan nerv tolalari falajlanadi. Ushbu anesteziya turidan jarrohlik operatsiyalarida, stomatologiya amaliyotida keng foydalaniladi. O'tkazuvchi anesteziyaga epidural(peridural) va orqa miya anesteziyasi ham kiradi. Epidural anesteziyada anestetik orqa miya qattiq to'qima oralig'iga yuboriladi. Natijada tananing pastki sohasida sezuvchanlik yo'qoladi. Orqa miya anesteziyasida esa, anestetik orqa miya bel sohasida orqa miya suyukligiga yuboriladi. Natijada tananing pastki sohasida sezuvchanlik yo'qoladi. Infiltrasion anesteziya-keng qo'llaniladigan anesteziya turi hisoblanib, to'qimaga anestetikni qavatma-qavat yuborish yo'li bilan erishiladi. Infiltrasion anesteziya uchun anestetiklarning past

konsentrasiyalarda (0,25-0,5%) katta miqdorda (200-500 ml) yuboriladi. Ushbu anesteziya turidan ichki organlar operatsiyalarida foydalaniladi.

Hozirgi kunda tibbiyotda qo'llaniladigan anestetiklar quyidagi turlarga bo'linadi:



1. Yuza-terminal anesteziyada qo'llaniluvchi vositalar: kokain, tetrakain (dikain), benzokain (anestezin), bumekain (piromekain);
2. Infiltratsion va o'tkazuvchi anesteziyada qo'llaniluvchi vositalar: prokain (novokain), trimekain, bupivakain, mepivakain (izokain), artikain (ultrakain);
3. Anesteziyaning hamma turlari va qo'llaniluvchi vositalar: lidokain (ksikain); Kimyoviy tuzilishi bo'yicha

quyidagi turlarga bo'linadi:

A) Murakkab efirlar: kokain, tetrakain, benzokain, prokain;

B) Kislotalar amidlari: lidokain, trimekain, bupivakain, mepivakain, bumekain,

artikain;

Amidlar qon plazmasi va to'qimalarda esteraza ta'sirida gidrolizlanmaydi,

shuning uchun ularning ta'siri murakkab efirlarga nisbatan davomli. (1.1-

rasm).

Tibbiy amaliyotda qo'llanilgan birinchi og'riqsizlantiruvchi vosita kokain – eritir Oqsilon koka (janubiy Amerika o'stiriladi) o'simligi alkaloidi bo'lgan. Benzoy kislotasi va metilekgoninning murakkab efiri hisoblanadi. Yuqori anestetik faolligiga ega bo'lib, bu borada novokaindan ham o'tadi (1.1-jadval). Kokain shilliq qavatlaridan tez so'rilib, rezrobtiv ta'sir ko'rsatadi. Uning toksik ta'siri yuqori

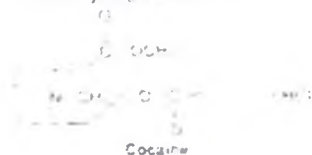
bo'lganligi tufayli tibbiyotda keng qo'llanilmaydi. Asosan oftalmologiyada kon'yuktivaga tomizish uchun qo'llaniladi. Anesteziya 1 soat davom etadi. U sklera tomirlarini kuchli toraytirib, qorachiqni kengaytiradi. MNSga stimullovchi ta'sir ko'rsatib, eyforiya chaqiradi, psixomotor qo'zg'alishlar yuzaga keladi. Katta dozalarda nafas markazini falajlaydi. Takikardiya chaqirib, qon bosimini ko'tarishi mumkin.

**1.1—jadval. Ba'zi anestetiklarning nisbiy og'riqsizlantiruvchi faolligi va zaharliligi**

Preparat	Anesteziya vaqtida faolligi			Zaharliligi
	yuzaki	infiltrasion	o'tkazuvchi	
Kokain	1	3-5	1-9	3-5
Dikain	10-20	10-20	10-20	10-15
Novokain	0.1	1	1	1
Trimekain	0.4	3-3.5	2.5-3.5	1.2-1.4
Lidokain	0.5	2-4	2-3	1.5-2

*Drugs of plant origin*

Benzoyllecgonine ester

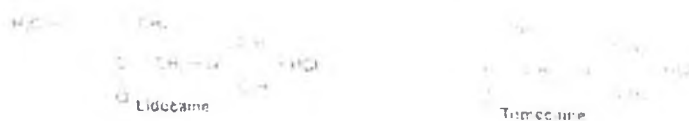


*Synthetic drugs*

*o*-amino benzoyllecgonine ester



*Substituted amides*



Kokain bilan o'tkir zaharlanishda eng avvalo uning yuborilgan joyida uning so'rilishini kamaytirish kerak bo'ladi. Agar bu ovqat hazm qilish trakti bo'lsa oshqozonni yuviladi (0,05-0,1% li kaliy permanganati), adsorbsiyalovchi va tuzli surg'i vositalari beriladi.

Yuza anesteziya uchun qo'llaniladigan preparatlarga dikain (tetrakain gidroxlorid) ham kiradi. Bu kimyoviy paraaminobenzoy kislotasi bo'lib, suvda va spirtida tez eriydi. Faolligi bo'yicha u kokaindan 10 barobar kuchliroq, lekin 2-5 barobar zaharliroq hamdir (1.1-jadval). Dikaindan ko'z ichki bosimini o'lchashda 0,1% li eritmasidan, oftalmologiya operatsiyalarida 0,5% li eritmalaridan foydalaniladi. Dikain tomirlarni kengaytiradi, shuning uchun shilliq qavatlarning anesteziyasida uni adrenalin yoki boshqa adrenomimetiklar bilan birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir. Ba'zi hollarda dikainni epidural anesteziyaga qo'llanadi.

Bumekain (piromekain) dan stomatologiya amaliyotida yuza anesteziyasida 0,5-2% li eritmasi yoki 5% li surtmasidan foydalaniladi.

Benzokain rektal shamchalar shaklida proktologiya amaliyotida ham qo'llaniladi, masalan: "Anestezol" shamchasi.

Asosan infiltrasion va o'tkazuvchan anesteziya uchun novokain qo'llaniladi.

Novokain (prokain) – paraaminobenzoy kislotasining  $\beta$ -dietilaminoetilni efiridir.

Tibbiyot amaliyotida gidroxlorid ko'rinishida ishlatiladi. Ta'sir davomiyligi 30-60 min. Toksik ta'siri kam. (1.1 jadvalga qarang).

Kokaindan farqli ravishda novokain tomirlarni toraytirmaydi. Ularning tonusi o'zgarmaydi yoki biroz pasayadi, shuning uchun tez-tez novokainning eritmalariga adrenomimetiklar qo'shiladi (masalan adrenalin). Tomirlarni toraytirib va novokainning so'rilishini sekinlashtirib, adrenomimetiklar uning og'riqsizlanuvchi ta'sirini kuchaytiradi va davomiyligini oshiradi, shuningdek uning zaharliligini ham kamaytiradi.

Novokainning yurak qon tomir tizimiga gipotenziv ta'sir ko'rsatadi, shuningdek qisqa muddatli antiaritmik ta'sirga ega. Organizmda novokain to'qimalarda tezda gidrolizlanadi. Uning asosiy metaboliti bo'lib dietilaminoetanol va paraaminobenzoin kislotalar hisoblanadi. Shuni hisobga olish kerakki, oxirgisi

sulfanilamid guruhidan bo'lgan antibakterial vositalarning antagonist raqobatchisi hisoblanadi.

Bupivakain gidrokloridi (merkain) keng qo'llaniladi. Kimyoviy tuzilishi va farmakologik hossalariiga ko'ra lidokainga yaqin turadi. Yuqori faollikka ega va uzoq muddatli ta'sirga ega mahalliy og'riqsizlantiruvchi vosita hisoblanadi. O'tkazuvchi (ayniqsa orqa miya) va infiltrasion anesteziya uchun qo'llaniladi. Ta'siri 5-10 daqiqa davomida rivojlanadi. Epidural yuborilganda anesteziya 3-4 soat davomida saqlanadi, qovurg'alararo nervlarning blokadasida 7-14 soatgacha davom etadi. Nojo'ya ta'sirlari: kardiotsik(yurak qorinchalarining aritmiyasi, QRSning uzaytirilishi va miokard qisqarishning pasayishi bilan ifodalanadi) va MNT'ga (uyquchanlik, nistagm, tirishish va h.k.) xossasiga ega. Bu holatlar uning dozasiini oshirib yuborilganida paydo bo'ladi.

Anesteziyaning barcha turlarida lidokain keng qo'llaniladi. Shuning uchun ham u universal anestetik deb hisoblanadi (ksikain, ksilokain). U yuza, infiltrasion, o'tkazuvchan, peridural, subaraxnoidal va boshqa turdagi og'riqsizlantirish uchun mo'ljallagan.

Og'riqsizlantiruvchi faolligi novokaindan 2.5 barobar kuchli va 2 barobar davomiyroq. Shunday qilib, novokainning adrenomimetiklar bilan birgalikda qo'llanishi 1.5-2 soat davomiylikka ega og'riqsizlantirishni yuzaga keltiradi. lidokain esa – 2-4 soat (0.5% eritma).

Lidokain to'qimaga qichishtiruvchi ta'sir ko'rsatmaydi. Kon'yuktivit bo'shlig'iga tomizilganda qorachiqning hajmi va tomirlar tonusiga ta'sir o'tkazmaydi.

Lidokainni adrenalin bilan birgalikda qo'llash maqsadga muvofiq (bunda zaharliik darajasi kamayadi va anesteziyaning davomiyliigi oshadi).

Lidokain bilan zaharlanishda uyquchanlik, ko'rish qobiliyatining buzilishi, ko'ngil aynishi, qaltiroq, tirishish kuzatiladi. Og'ir holatlarda yurak qon tomir buzilishlari, nafas olishning qiyinlashuvi holatlari yuzaga keladi.

Lidokain va uning metabolitlari sulfanilamidlar bilan raqobatli ta'sirga kirishmaydi. Lidokainni (yoki trimekain) qo'llash asosan novokain va boshqa paraaminobenzoin kislotasining mahsullarini individual qabul qila olmaslik holatlarida ham tavsiya

etiladi. Lidokain aritmiyaga qarshi samarali vosita sifatida ham qo'llaniladi. Barcha turdagi anesteziyada tuzilish jihatidan lidokain bilan o'xshash trimekain ham ishlatiladi. Preparat novokaindan 2-3 barobar faolroq, biroq zaharlilik darajasi biroz yuqoriroq. Novokaindan ko'ra davomliroq ta'sir etadi (2-4soat). Terini qichishtirmaydi. Tez - tez adrenalin bilan birga qo'llaniladi. Yuza anesteziya uchun samarasi kamroq.

Trimekain bosh miya po'stlog'i va miya stvolining retikulyar formasiyasiga ta'sir ko'rsatadi. Tinchlantiruvchi, uxlatuvchi, tirishishga qarshi dori vositasi hisoblanadi.

Trimekainni asosan infiltrasion va o'tkazuvchi anesteziyalarda qo'llaniladi.

Kuchsiz antiaritmik ta'sirga ega. Narkotik, uxlatuvchi, antipsixotik vositalar ta'sirini kuchaytiradi.

### **Burishtiruvchi vositalar**

Ulamni teri va shilliq qavatning yallig'lanish jarayonida davolashda qo'llaniladi. Ushbu preparatlar yuborilgan joyda kolloidli plyonka hosil qilib, nerv oxirlarida qo'zg'alishning oldini oladi va og'riq hissini kamaytiradi. Bundan tashqari, tomirlarning mahalliy toraytirib, ularning o'tkazuvchanlik kamaytiradi. Ekssudasiya jarayonini susaytiradi. Bularning barchasi yallig'lanish jarayonining rivojlanishiga to'sqinlik qiladi.

Burishtiruvchi vositalar quyidagi guruhlariga bo'linadi:

1) organik

Tanin - eman po'stlog'i qayratmasi

1 yunonchadan, *phlogizo-alangalantirmoq*

2) noorganik

Qo'rg'oshin asetat

rux oksidi

Vismut nitrati asosiy

sink sulfat

Achchiqtosh

mis sulfat

Kumush nitrat



Tanin – gallodubil kislota. Osiyo emani oilasiga mansub o'simliklar bo'lgan mozi (gallae turcicae) dan olinadi. Eritmalar va surtma ko'rinishida qo'llaniladi. Ularga noorganik birikmalardan eng ko'p e'tibor rux preparatlariga qaratiladi – rux asetat [Pb(CH3COO)2·3H2O]; vismut–vismut nitrati BiNO3(OH)2·BiONO3 va BiOOH]; alyuminiy – achchiqtosh KAl(SO4)2·12H2O; rux – rux oksidi (ZnO) va rux sulfat (ZnSO4·7H2O); mis – mis sulfat (CuSO4·5H2O); kumush – kumush nitrat (AgNO3). Kam konsentrasiyalarda ular burishtiruvchi ta'sir ko'rsatadi, yuqori konsentrasiyalarda esa kuydiruvchi (albuminatlar hosil bo'lib oqsillar cho'kadi). Burishtiruvchi vositalarni teri va shilliq qavatning yallig'lanishida malham, surtma, chayish uchun, bosim ostida suv purkab yuvish tarzida beriladi. Bundan tashqari ovqat hazm qilish traktining yallig'lanish jarayonlarida (enterit, kolit) ularni ichga ham qabul qilinadi. Tanin eritmasini kuygan joylarga mahalliy qo'llaniladi. Bundan tashqari, og'ir metall tuzlari bilan zaharlanishda va alkaloidlar tuzlari bilan zaharlanishda ichga qabul qilinadi (agar oshqozonda bo'lsa). Oxirgi moddalar bilan tanin erimaydigan birikmaga kirishib, ularning so'rilishiga to'sqinlik qiladi. Biroq ba'zi alkaloidlar (morfin, atropin va boshqalar) bilan turg'un bo'lmagan komplekslar hosil qiladi. Shuning uchun ham oshqozonni zudlik bilan yuvish kerak bo'ladi.

### **Qamrab oluvchi vositalar**

Qamrab oluvchi vositalar shilliq qavatni o'rab olib sezuvchan nerv tolalarining qo'zg'alishiga to'sqinlik qiladi (1.2. rasmga qarang). Qamrab oluvchi moddalarga kraxmal shilimshig'i, zig'ir shilimshig'i va boshqalar kiradi. Ularni asosan oshqozon ichak traktining yallig'lanish jarayonlarida, shuningdek ta'sirlovchi hususiyatga ega bo'lgan moddalar qabul qilinganda oshqozon shilliq qavatini himoyalash maqsadida birgalikda qabul qilinadi. Qamrab oluvchi vositalar rezorbtiv ta'sirga ega bo'lmaydi.

### **Adsorbsiyalovchi vositalar**

Adsorbsiyalovchi vositalar o'zida suvda erimaydigan va to'qimalarni qichishtirmaydigan, katta miqdorda so'ruvchanlik xossasiga ega bo'lgan yuzali, kukunsimon moddalardan iborat. Teri yoki shilliq qavatga surtilganda ular o'z yuzasiga kimyoviy birikmalarni so'rib, ayni shu yo'l bilan sezuvchan nerv

tolalarining oxirlarini qo'zg'alishdan himoya qiladi. Bundan tashqari teri qoplamasi va shilliq qavatni yupqa qavat bilan qoplab so'ruvchi vosita mexanik tarzda sezuvchan nerv tolalarining oxirlarini himoya qiladi (1.2. rasmga qarang). Masalan, talk ( $4SiO_2-3MgO-11H_2O$ ) teriga surtilganda bezlarning ajratmasini so'rib oladi, terini quritib, uni mexanik qizarishlardan saqlaydi. Kimyoviy birikmalar bilan zaharlanish vaqtida adsorbsiyalovchi vositalar (masalan, faollashtirilgan ko'mir) dan foydalanish o'ta muhim sanaladi. Faollashtirilgan ko'mir ichga qabul qilishga tavsiya qilinganda, zaharli moddalarni so'rib olib, ularning organizmga so'rilishingi sekinlashtiradi yoki to'xtadi va shu yo'l bilan o'tkir zaharlanishni kamaytiradi. Bundan tashqari adsorbsiyalovchi vositalarni diareya vaqtida (zaharli moddalarni so'radi), meteorizmدا (vodород sulfidni so'radi) qo'llaniladi.

### Preparatlar

Nomlari	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik doza	Chiqarilish shakli
1	2	3
<b>Og'riqsizlantiruvchi vositalar</b>		
Dikain – <i>Dicainum</i>	kon'yunktivlar bo'shlig'iga 2-3 tomchi 0.25-2% li eritma, otorinolaringologiyada 2-3ml, 0.5-1% eritma	kukun, dikainli ko'z plenkalari
Anestezin – <i>Anaesthesium</i>	ichga 0.3g, to'g'ri ichakka 0.05-0.1g, shilliq qavatlarga 5-20%li yog'simon eritma, teriga 5-10%li maz va sepki	Kukun, 0.3g li tabletkalar, 5%li maz
Novokain – <i>Novocainum</i>	infiltrasyon og'riqsizlantirish uchun 0.25-0.5%li eritma, o'tkazuvchan og'riqsizlantirish uchun 1-2%li eritma, peridural og'riqsizlantirish uchun 2%li eritma, orqa miya og'riqsizlantirishi uchun 5%li eritma, terminal anesteziya uchun 10-20%li eritma, ichga 30-40ml 0.25-0.5%li eritma (sekin!)	Kukun, 0.25-0.5%li eritmalar 1,2,5,10 va 20ml li ampulalarda, 1-2%li eritmalar 1,2,5,10 va 20ml li ampulalarda, 0.25-0.5%li sterillangan eritmalar 200 va 400ml li flakonlarda, 5 va 10%li mazlar, 0.1g li to'g'ri ichak qalamchalari

trimekain <i>Trimecanum</i>	- infiltraston og'riqsizlantirish uchun 0.125-0.25 - 0.5%li eritma, o'tkazuvchan og'riqsizlantirish uchun 1-2%li eritma, peridural og'riqsizlantirish uchun 1 - 1.5 - 2%li eritma, orqa miya og'riqsizlantirishi uchun 5%li eritma, yuzaki og'riqsizlantirish uchun 2 - 5% li eritma	Kukun, 0.25%li eritmalar 10 ml li ampulalarda, 2, 5 va 10 ml li ampulalarda 0.5%li eritma, 2%li eritmalar 1,2,5 va 10 ml li ampulalarda, 5%li eritma 1 va 2ml larda
Lidokain gidroxlorid - <i>Lidocain hydrochloridum</i>	- infiltraston og'riqsizlantirish uchun 0.25-0.5%li eritma, o'tkazuvchan og'riqsizlantirish uchun 1-2%li eritma, terminal anesteziya uchun 1-5%li eritma,	0.25-0.5%li eritmalar 1,2,5,10 va 20ml li ampulalarda, 1-2%li eritmalar 1,2,5,10 va 20ml li ampulalarda
<b>Burishtiruvchi vositalar</b>		
Tanin - <i>Tanninum</i> ,	og'iz, burun, halqum, hirqildoq chayish uchun 1-2%li eritma (suyli, glistirinli), shikastlangan yuzalarga surtish uchun 3-10%li eritma va maz	Kukun, 4%li spirтли eritmasi 25mlli flakonlarda
eman po'stlog'i damlamasi - <i>Decoctum cortices Quercus</i>	chayish uchun damlama 1:10, sirtga (kuygan joylarni davolashda) 1:50 damlama	damlamalar 1:10 va 1:5

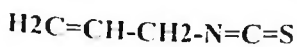
## 2-BOB. NERV OXIRLARIGA TA'SIR ETUVCHI VOSITALAR

### Ta'sirlovchi vositalar

Xantal qog'ozlari (gorchichniklar), mentol, novshadil spirti, kamfora spirti, garmdorili plastir teri va shilliq pardalardagi sezuvchan nervlarni ta'sirlab, mahalliy hamda reflektor ta'sir ko'rsatadi. Ma'lumki, teri va shilliq pardalarda reseptorlar ko'p, ularga og'riq, harorat, kimyoviy omillar tanlab ta'sir ko'rsatadi. Reseptorlar o'tkazuvchi tizimlar orqali nerv markazlari bilan bog'langan. Ushbu reseptorlar ta'sirlansa, impulslar oqimi markaziy nerv sistemasiga ko'tariladi, unga javoban reflektor jarayonlar quyida joylashgan a'zolarga, to'qimalarga, qon tomirlariga etib keladi. Reflektor ta'sir bo'lishi uchun modda jarohatlangan a'zo bilan orqa miyaning bir xil segmentidan terining trofik (sezuvchan) innervasiya oladigan joyiga qo'yiladi. Masalan: biron a'zoda yallig'lanish jarayoni bo'lsa, shu erdan og'riq impulslari orqa miya segmentiga, u erdan markaziy nerv sistemasiga etib boradi, nerv markazlarida qo'zg'alish o'choqlari paydo bo'ladi. Agar terining kerakli joyiga xantal qo'yilsa, shu erda yangi impulslar nerv sistemasining boshqa markazlariga reflektor yo'llar orqali o'tib, qo'shimcha qo'zg'aluvchan o'choq hosil qiladi, shu tufayli og'riq berib turgan o'choqlar esa so'na boshlaydi, og'riqlar kamayib boradi. Reflektor jarayonda somatik va vegetativ nervlar qatnashadi. Vegetativ nervlar qo'zg'alishi tufayli jarohatlangan a'zolarning qon bilan ta'minlanishi o'zgaradi, yallig'lanish jarayoni ham kamayib boradi.

Ta'sirlovchi moddalar mahalliy ta'sirga ega, ba'zilari terida gistamin, bradikininlarni ajratib, qon tomirlarni kengaytiradi, teri qizaradi, to'qimalarning oziqlanishi yaxshilanadi. Ba'zi moddalar (mentol) qo'yilgan joyni sovutib, shu erdagi qon tomirlarni qisqartiradi.

**Ba'zi ta'sirlovchi vositalarning kimyoviy tuzilishi**



**Allilizotiosianat.**



Xantal qog'ozlari xantal urug'ining kukuni surtilgan qog'ozlardir. Xantal glikozid sinegrin va ferment mirozindan iborat. Xantal qog'ozlari iliq ( $40^{\circ}$ ) suvda ho'llanganda mirozin fermenti ta'sirida sinegrin

parchalanadi va ta'sirlaydigan xantal — efir moyi hosil bo'ladi. Xantal qog'ozlari ta'sirlashi uchun ularni albatta iliq suvda ho'llab, keyin kerakli joyga qo'yish kerak. Xantal qog'ozlari nafas a'zolari kasalliklarida, stenokardiya (yurakda qattiq og'riq paydo bo'lganda), mialgiya, nevralfiyada qo'llaniladi. Xantal qog'ozlari «chalgitish» xususiyatiga ega. Masalan: stenokardiya xantal yurak atrofiga qo'yilgandan keyin reflektor yo'l bilan yurak toj tomirlarini kengaytiradi, miokardni qon bilan ta'minlanishi yaxshilanadi va og'riq kamayadi, xantal yuqori nafas yo'llari yallig'lanishida qo'yilganda ham reflektor yo'l orqali shu joylarda qon bilan ta'minlanish oshib boradi. Gipertoniya krizlarida xantal qog'ozlari oyoq tagiga qo'yilsa, bosh miya tomirlarida qon kamayib, qon bosimi biroz bo'lsa ham pasayadi. Ta'sirlovchi moddalar a'zolar to'qimalarida moddalar almashinuvini oshiradi.

Efir moylari, masalan, *mentol* teri shiliqlarida joylashgan «sovuq» reseptorlarni qo'zg'atadi, modda qo'yilgan joy keskin soviydi, shu erda joylashgan yuza qon tomirlari torayadi, reflektor yo'l orqali yurak va miya tomirlari kengayadi. Shuning uchun tarkibida mentol bo'ladigan moddalar, masalan: validol stenokardiya kasalligida til ostiga qo'yiladi. (8 bo'limga qarang)

**Mentolning** suvli, spirtli eritmaları va malhamlari quloq, burun, og'iz, teri kasalliklarida qo'llanadi, bunda shish, yallig'lanish va og'riq kamayadi. Nevralfiya, mialgiya va artralgiyalarda mentolning spirtli eritmasi va moydagi suspenziyasi teriga surtiladi.

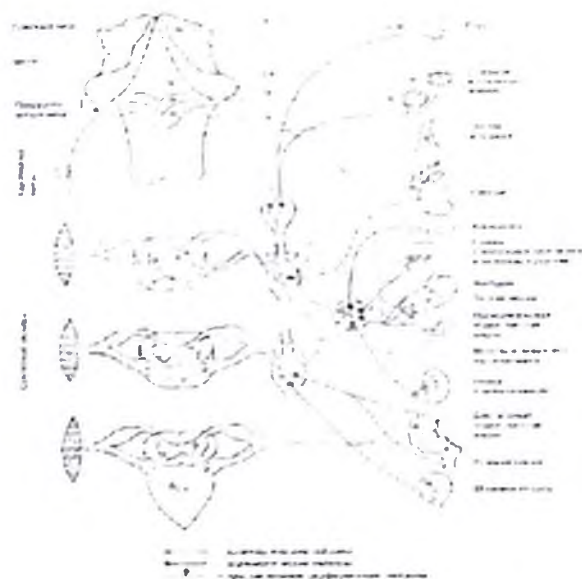
Novshadil spirti ham ko'p qo'llanadigan ta'sirlovchi modda hisoblanadi. Modda hidlanganda nafas yo'llaridagi reseptorlar qo'zg'atadi va impulslar reflektor yo'l bilan markaziy nerv sistemasiga o'tib, uzunchoq miyadagi nafas markazini qo'zg'atadi, nafas olish tezlashadi, chuqurlashadi. Novshadil spirti bemor hushdan ketganda, alkogol va boshqa markaziy nerv sistemasini tormozlovchi moddalar bilan

zaharlanganda hidlatiladi hamda og'izga tomchilab yuboriladi. Yuqori konsentrasiyada uzoq vaqtgacha qo'llanganda nafasni to'xtatib qo'yishi mumkin. Novshadil spirti mikroorganizmlarga qarshi xususiyati bo'lganligi tufayli xirurgiyada antiseptik modda sifatida ham qo'llaniladi. Achchiq, surgi, safro haydovchi, balg'am ko'chiruvchi moddalar ham ta'sirlovchi xususiyatga ega.

### **3-BOB. XOLINERGİK INNERVATSIYAGA TA'SIR ETUVCHI**

#### **MODDALAR**

Efferent innervatsiyaga vegetativ nervlar (ichki organlarni, qon tomirlarni, ichki sekretsia bezlarini innervatsiya qiladi) va mushaklarni harakatlantiruvchi nervlar kiradi. Vegetativ innervatsiyada neyroeffektor sinapslarda ajratiluvchi mediatorlar bilan bog'liq ravishda nervlar quyidagilarga ajraladi: xolinergik yoki parasimpatik (mediator - atsitilxolin) va adrenergik yoki simpatik (mediator-noradrenalin). Vegetativ nervning efferent yo'li ikki neyrondan tashkil topgan: preganglionar va ganglionar. Xolinergik (parasimpatik) innervatsiyasida preganglionar neyronlar tanasi kraniosakral lokalizatsiyaga ega (1-rasm). Kranial yadrolar o'rta va uzunchoq miyada joylashgan. Shunga ko'ra xolinoergik tolalar bosh miya suyagidan chiquvchi III(n.oculomotorius), VII(n.facialis), IX(n. glossopharyngeus) va X(n. vagus) juft nervlar bilan birgalikda chiqadi. Sakral qismda esa preganglionar neyronlar orqa miya kulrang moddasining yon shoxlaridan boshlanadi.



1-rasm. Xolinoergik va adrenergik innervatsiyaning umumiy sxemasi. Orqa miyaning C, Th, L, S - segmentlari

Adrenoergik innervatsiyada preganglionar neyronlar asosan orqa miyaning tarakalumbal bo'limi (C<sub>8</sub>, Th<sub>1</sub>-L<sub>3</sub>) yon shoxlarida joylashgan.

Xolinoergik va adrenoergik innervatsiyasining preganglionar neyronlarning aksonlari vegetativ gangliylarda tugaydi, va erda gangliyanar neyronlar bilan sinaptik (kontakt) aloqa o'rnatadilar. Simpatik gangliyalər organlardan tashqarida, parasimpatiklar esa ko'pincha organlar ichida joylashadi. Simpatik va parasimpatik gangliyalarning asosiy mediatori bo'lib asetilxolin hisoblanadi.

Yuqorida ta'kidlanganidek, vegetativ xolinoergik va adrenoergik innervatsiya 2 neyrondan tashkil topgan. Xromofil hujayralardan tashkil topgan byurak usti bezi mag'iz moddasining efferent nervlari bundan mustasno. Shuning uchun byurak usti bezi mag'iz moddasini innervatsiyasida faqat "preganglionar" (xolinoergik) neyronlar, uning mediatori bo'lib asetilxolin hisoblanadi.

Ichki organlar innervatsiyasida *purinerjik sistema* ham ishtirok etishi aniqlangan. Ma'lumki, xolinoergik va adrenoergik to'lalarda vezikula holda ATF mavjud bo'ladi, buni o'z navbatida mediator deb hisoblash mumkin (yoki ko-mediator). Periferik

nerv oxirlaridan ajralgan ATF va uning parchalanishidan hosil bo'lgan oxirgi mahsulot adenozin bo'lib, u o'z navbatida ichak silliq mushaklarni qisqarishlariga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi, shuningdek bronx mushaklarini bo'shashtiradi, qon tomirlarini kengaytiradi, qovuqqa qisqartiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Maxsus Purinergik tolalar borligi qayd etilgan. 2 tipdagi purinergik reseptorlar bor deb hisoblanadi.  $P_1$  (adenazinga ko'proq sezgir bo'lgan),  $P_2$  (ATF ga ko'proq sezgir bo'lgan). O'z navbatida  $P_1$  reseptorlar yana 2 guruhga bo'linadi: adenazinli  $A_1$  reseptorlar (adenilatsiklazani ingibitorlovchi) va  $A_2$  reseptorlar (adenilatsiklazani aktivlashtiruvchi). Presinaptik ta'sir etib, adenozin mediatorlari hosil bo'lishini susaytiradi. Shuni qayd etish kerakki, adenozin afferent nerv oxirlaridagi reseptorlarni stimullaydi.

Bundan tashqari, periferik *dofaminergik neyronlari* ham mavjud. Simpatik gangliylarda dofaminergik neyronlar borligi ayon. Shu bilan birga, maxsus dofaminergik neyronlar aniqlanib, ular o'z navbatida musbat inotrop ta'sirni namoyon etib, buyrak, yurak, miya qon tomirlariga kengaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Dofamin reseptorlari besh guruhga bo'linadi:  $D_1$ -reseptori (guruhchalarga- $D_1$ ,  $D_5$ ) va  $D_2$  reseptor (guruhchalarga-  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ).  $D_1$  reseptori (adenilatsiklazani aktivlaydi va siklik AMF miqdorini oshiradi) asosan postsinaptik tormozlanishlarni keltirib chiqaradi(asosan MNS).  $D_2$  reseptorlar (adenilatsiklazani ta'sirini susaytiradi) pre- va postsinaptik tormozlanish keltirib chiqaradi. Presinaptik dofaminli  $D_2$ -reseptorlari MNS da mediatorlarni ajralishini susaytiradi va periferiyada ham. Periferik effektorlar (musbat inotrop va qon tomirlarni kengaytiruvchi ta'sir etadi).  $D_2$  reseptorlar aktivatsiyalanishi bilan bog'liq. Ammo presinaptik dofaminli reseptorlarga stimulovalovchi ta'sir namoyon bo'lishi nerv oxirlaridan dofamin(noradrenalin) ajralishi susayishi bilan bog'liq.

Periferik innervatsiya(va MNS)da serotonin ham muhim ro'l o'ynaydi. Ushbu monoamin xromaffin hujayralarda (90%) hamda neyronlarda (serotoninergik neyron) uchratish mumkin. Serotoninning quyidagi reseptorlari mavjud: periferik neyronlardagi serotonin reseptorlari ( $5-HT_3$  reseptorlar), periferiyadagi va MNS dagi presinaptik serotonin reseptorlari ( $5-HT_1$  reseptorlar), MNS va silliq mushaklarda



joylashgan postsinaptik serotonin reseptorlari (5-HT<sub>2</sub> reseptorlar). Shuningdek, serotoninning 5-HT<sub>1</sub> reseptorlari (5-HT<sub>1</sub> ham) ovqat hazm qilish kanalining intramural neyronlarda joylashgan. Serotonin shu reseptorlarni qo'zg'atib asetilxolin ajralishini ta'minlaydi va ichak peristaltikasini oshiradi. Presinaptik 5-HT<sub>1</sub> reseptorlarning qo'zg'alishi serotonin (noradrenalin) ajralishini susaytiradi. Serotonin silliq mushaklarning 5-HT<sub>2</sub> reseptorlariga ta'sir ko'rsatib, ularning qisqartirishini ta'minlaydi. Bundan tashqari shu aniqlandiki serotonin afferent nerv oxirlaridagi reseptorlar sezuvchanligini oshiradi, u erda 5-HT<sub>1</sub> reseptorlari borligi aniqlangan.

Hozirgi kunda *azot oksidi (NO)* ko'p e'tiborni jalb etib kelmoqda. Azot oksidi MIT, kichik chanoq bo'shlig'i va traxeya innervatsiyasida ishtirok etuvchi nervlar tomonidan ishlab chiqariladi va u erda mediator ro'lini o'ynaydi. Azot oksidi mediator neyronlar nitregik (yoki nitroksidergik) deb nomlash tavsiya etilgan. Organizmda azot oksidi NO-sintetaza ishtirokida L-arginindan xosil bo'ladi. Juda ko'p turlardagi *peptidlar* moddalar almashinuvi va ichki a'zolar funksiyasining boshqaruvida muhim rol o'ynashi aniqlangan. Ularning ayrimlari mediator yoki modulyator sifatida qo'zg'alish uzatadi. MIT ning intermural gangliyalarda taxikinlar topilgan (Masalan: P- substansiya). Ular ichak motorikasini stimullaydi. Yurak - qon tomir innervatsiyasida ishtirok etuvchi periferik neyronlar tarkibida neuropeptid Y bo'ladi va noradrenalin bilan birga adrenaergik nervlari varikoz kengliklarining yirik vezikulalarida depolanadi. Neuropeptid Y vazokonstriksiya keltirib chiqaradi, bu ta'sirni adrenoblokatorlar bilan yo'q qilib bo'lmaydi. Bitta neyronda ikki va undan ortiq mediator (modulyator) bo'lishi keng tarqalgan. Keltirilgan misol adrenaergik innervatsiyaga xos. So'lak bezlarini innervatsiyalovchi xolinergik innervatsiyada atsitilxolin vazoktiv intestinal peptid(VIP<sup>2</sup>)lar bilan birga neyronlarda bo'ladi. Ikkala birikma xolinoergik nerv oxirlaridan ajraladi. Bunda asetilxolin so'lak ajralishini stimullaydi. VIP bo'lsa vazodilatatsiya chaqiradi, bu esa so'lak bezlarining gipersalivatsiyasida ularni qon bilan ta'minlanishi adekvat javob.

Skelet mushaklarini innervatsiya qiluvchi harakatlantiruvchi neyronlar xolinergik nerv hisoblanadi (nerv-mushak o'tkazuvchanlik asetilxolin ta'sirida bo'ladi). Bu neyronlar tanasi orqa miyaning oldingi shoxlaridan, shuningdek bosh miya nervlari yadrolaridan chiqib, ularning aksonlari uzilmasdan skelet mushaklariga boradi.

Kimyoviy birikmalar sinaptik o'tkazuvchanlikni turli bosqichlariga ta'sir etishi mumkin. Shuni etiborga olish kerakki, bu vositalar uchun nishon bo'lib turli sistemadagi reseptor va effektor aloqasining turli bosqichlari bo'lishi mumkin. Ma'lumki hujayra membranasida fermentlari reseptorlar bilan maxsus boshqaruv oqsillari bilan bog'langan bo'lishi mumkin. Masalan: Adenilatsiklazaning aktivligi agonistlarning o'ziga mos reseptorlarga ta'sirida G-oqsillar (guaninli nukleotidlarni bog'lovchi oqsil) bilan boshqariladi u esa o'z navbatida reseptor qo'zg'alishi natijasida aktivlashadi. G-oqsili mavjud bo'lib, adenilatsiklazani aktivlovchi (Gs) va ingibirlovchi (Gi) turlari mavjud. Shular ma'lum bo'ldiki, Gs-oqsili bilan xolera toksini, Gi-oqsili bilan ko'kyotal toksinlari bog'lanar ekan. Shunday qilib, G-oqsillariga kimyoviy moddalari ta'sir etishi mumkinligi aniqlandi, lekin dori vositalarining bu tipdagi ta'siri xali topilgani yo'q. Bundan tashqari bevosita fermentlarga ta'sir etishi ham mumkin.

Adenilatsiklazaga to'g'ridan to'g'ri stimulovalovchi ta'sir ko'rsatuvchi (reseptorni va G-oqsilini o'tib) modda mavjud bo'lib, bu diterpen o'simlik tabiatli forskolin (eksperimental tekshiruvlarida qo'llaniladi). Fosfodiesterazani ingibirlovchi (masalan metilksantinlar) modda mavjud bo'lib sAMFni 5'AMF ga aylantiradi. Forskolin va metilksantinlar hujayrada sAMF miqdorini oshiradi; forskolin metilksantin gidrolizini tormozlash yo'li bilan sAMF hosil bo'lishini stimullaydi.

Bu bo'limda dori vositalarni sistemalash efferent innervatsiyaga ta'sir etuvchi vositalarning sinapslarga bo'lgan ta'siri nerv qo'zg'alishlarini asetilxolin va noradrenalin amalga oshiriladi. Moddalar ikkita asosiy guruhlariga bo'linadi:

1) xolinergik sinapslarga ta'sir etuvchi vositalar

2) adrenergik sinapslarga ta'sir etuvchi vositalar

Bu guruh vositalari chuqur o'rganilgan va tibbiyot amaliyotida keng qo'llaniladi.

Xolinergik sinapslarda qo'zg'atishlarning o'tishi asetilxolin vositasida amalga oshadi. Asetilxolin neyronlar oxirlarining sitoplazmasida sintezlanadi. U xolin va atsetilkoenzim A dan xolinatsetilazaning sitoplazmatik enzimi ishtirokida hosil bo'ladi. Atsetilxolin sinaptik pufakchalarda (vezikulalarda) depolanadi. Ularning har birida minglab asetilxolin molekullari joylashgan bo'ladi. Nerv impulslariga javoban asetilxolin sinaptik bo'shliqqa ajraladi, shundan so'ng xolinoreseptorlar bilan bog'lanadi.

Xolinoreseptorlar strukturasi oxirgacha o'rganilmagan. Ma'lumotlarga ko'ra nerv- mushak xolinoreseptor sinapslari ion (natriy) kanalini o'rab olgan va lipid membranasi orasidan o'tgan 5 ta oqsilli subbirlikdan iborat: *(a, a, B, y, b)*. **Asetilxolin** *a*-subbirliklari bilan o'zaro ta'sir ko'rsatib, ion kanalining ochilishiga postsinaptik membrananing depolyarizatsiyasiga olib keladi.

Turli xil lokalizatsiyasiga ega xolinoreseptorlar farmakologik moddalarga bir xilda javob ko'rsatmaydi. Shunga asosan muskaringa va nikotinga sezgir xolinoreseptorlar (*m*-xolinoreseptorlar va *n*-xolinoreseptorlar)ga ajratiladi. *M*-xolinoreseptorlar effektor a'zolarining postganglionar xolinergik (parasimpatik) tolalarining postsinaptik membranasi hujayralarida joylashgan. Bundan tashqari ular vegetativ gangliyalarda va MNS (bosh miya po'stlog'da, retikulyar formatsiya)da bor. Har xil lokalizatsiyadagi *M*-xolinoreseptorlarning farmakologik moddalarga har xil sezuvchanlikka ega ekanligi aniqlandi. *M*-xolinoreseptorlar joylashishiga qarab *M*<sub>1</sub>, *M*<sub>2</sub>, *M*<sub>3</sub> –kenja turlariga bo'linadi. *M*<sub>1</sub>-xolinoreseptorlar (vegetativ gangliyalarda va MNS) da, *M*<sub>2</sub>-xolinoreseptor (asosan yurakda), *M*<sub>3</sub>-xolinoreseptorlar (silliqliq mushaklarda va ko'pgina ekzokrin bezlarda). Moddalarning *M*-xolinoreseptorlariga bo'lgan ta'siri asosan *M*<sub>2</sub> va *M*<sub>3</sub> xolinoreseptorlari bilan bog'lanishi tufayli kelib chiqadi, oddiy qilib aytganda xolinoreseptorlarning tartiblarini keltirmasdan *M* xolinoreseptorlar deb ataladi.

*H*-xolinoreseptorlar ganglionar neyronlarning hamma preganglionar tolalarining oxirlaridagi postsinaptik membranada joylashgan (simpatik va parasimpatik gangliyalarda), buyrak usti bezining mag'iz qismida, sinokarotid zonada, skelet mushaklarida va MNS da (neyrogipofiz, renshou hujayralarida va boshqalar). *N*-

xolinoreseptorlar farmakologik moddalarga har xil sezuvchanlikka ega. Shuningdek, vegetativ gangliyalarning N-xolinoreseptorlari (neyronal turdagi xolinoreseptorlar) skelet mushaklarining N-xolinoreseptorlaridan (mushak tipidagi N-xolinoreseptorlar) keskin farq qiladi. Shuning uchun ba'zi preparatlar gangliyalarni (gangliyablokator moddalar), boshqalari nerv mushak o'tkazuvchanligini (kuraresimon vositalar) tanlab bloklaydi.

Asetilxolin ta'siri juda qisqa, u asetilxolinesteraza fermenti (masalan nerv-mushak sinapslarida) ta'sirida gidrolizlanadi (vegetativ gangliyalarda). Asetilxolinni gidrolizi natijasida xosil bo'lgan xolinning 50%i presinaptik oxirlarda qoladi, qolgani sitoplazmaga tashilib u erda yana asetilxolin sintezi uchun ishlatiladi. Shunday moddalar borki ular sinaptik o'tkazuvchanlikning turli jarayonlariga ta'sir qiladi:

- 1) asetilxolin sinteziga;
- 2) mediator ajralishiga;
- 3) asetilxolinni xolinoreseptorlar bilan o'zaro ta'siriga;
- 4) asetilxolinning enzimatik gidroliziga;
- 5) asetilxolin gidrolizidan xosil bo'lgan xolinning presinaptik nerv oxirlarida tutib qolinishiga.

Ba'zi moddalar xolinoreseptorlarga stimullovchi (xolinomimetik), boshqalari tormozlovchi (xolinobloklovchi) ta'sir ko'rsatadi. Bu moddalarning tasnifi asosan ma'lum xolinoreseptorlarga yo'naltirilgan ta'siridan kelib chiqadi.

#### **I. M va N-xolinoreseptorlariga ta'sir etuvchi vositalar.**

##### *1. M, N-xolinomimetiklar*

Asetilxolin, karbaxolin

##### *2. M, N-xolinoblokatorlar*

Siklodol

#### **II. Antixolinesteraz vositalar**

Fizostigmin salitsilat, prozerin, galantomin gidrobromid, armin.

#### **III. M-xolinoreseptorlariga ta'sir etuvchi vositalar**

*1. M-xolinomimetiklar (muskarinomimetik vositalar)*

Pilokarpin gidrokslorid, aseklidin

2. *M-xolinoblakatorlar (antixolinergik, atropinsimon vositalar)*

Atropin sulfat, skopolamin gidrobromid, platifillin gidrotartarat, metatsin.

#### IV. N-xolinoreseptorlariga ta'sir etuvchi vositalar

1. *N-xolinomimetiklar (nikotinomimetik vositalar)*

Sititon, lobelin gidrokslorid

2. *N-xolinoblakatorlari*

a) *Ganglioblakator vositalar*

Benzogeksoniy, pentamin, gigroniy, pirilen, arfonad

b) *Kurarasimon vositalar (periferik ta'sirli miorelaksantlar)*

Tubokurarin xlorid, pankuroniya bromid, pipekuroniy bromid

### MUSKARINGA VA NIKOTINGA SEZGIR XOLINORESEPTORLARGA TA'SIR ETUVCHI VOSITALAR

#### M-va N- xolinoreseptorlarni qo'zg'atuvchi vositalar.

Ushbu guruhga asetilxolin va uning analoglari kiradi. Asetilxolin xolinergik sinapslar mediatori bo'lib, murakkab efir-xolin va sirka kislatasidan tashkil topgan bo'lib, to'rtlamchi mono-ammoniyli birikmadir. Dori vositasi sifatida qo'llanilmaydi, chunki uning ta'siri juda qisqa (bir necha daqiqa) bo'ladi. Asetilxolin eksperimental fiziologiya va farmakologiyada keng qo'llaniladi.

Asetilxolin M va N xolinoreseptorlarga to'g'ridan-to'g'ri stimulovalovchi ta'sir ko'rsatadi. Asetilxolin sistemali ta'sir ettirilganda M- xolinomimetik ta'sir ustun keladi: bunda yurak urishi sekinlashadi (bradikardiya), qon tomirlar kengayadi. MIT tizimi va bronx mushaklari tonusi va qisqaruvchanligi oshadi hamda sekretsiyasi kuchayadi. Asetilxolin M-xolinomimetik ta'siri parasimpatik nervlarning qo'zg'alishidagi ta'sirga o'xshaydi (jadval).

Xolinoergik nervlarni ta'sirlanishi tufayli yuzaga chiqadigan ta'sirlar  
M-va N-xolinomimetiklar

3.2. Jadval. Xolinoergik asablar qo'zg'alganda kuzatiladigan asosiy ta'sirlar

Qo'zg'atuvchi ta'sirlar	Falajlovchi ta'sir
<b>Yurak</b>	
Yurak bo'lmalarida o'tkazuvchanlik tezligi oshishi.	Bradikardiya, yurakni to'xtab qolishi. Yurak bo'lmalarining qisqaruvchanlik faolligini pasayishi. Atrioventrikulyar tugunning bloki. Yurakning o'tkazuvchi tizimida qo'zg'alishni o'tish tezligi pasayishi.
<b>Qon tomirlar</b>	
	Skelet mushaklari, so'lak bezlari tomirlarining kengayishi
<b>Silliq mushaklar</b>	
Bronxlar, oshqozon, ichak, o't pufagi va o't yo'llari, qovuq, rangdor parda aylanma mushaklari, ko'zning kipriksimon mushaklarining qisqarishi (harakatchanlikning, faollikning oshishi)	Me'da, ichaklar, qovuq sfinkterlarini (klapanli tuzilmasini) bo'shashadi.
<b>Bezlari</b>	
Bronxlar, oshqozon, ichak, so'lak, ko'z yoshi bezlaridan va burun - halqum bezlaridan sekresiyasi kuchayadi.	

\*Teri bezlarini va sochlarni asab hujayralari bilan ta'minlovchi xolinoergik tolalar simpatik (sezuvchan) innervasiyaga taaluqli.

Asetilxolinning M-xolinomimetik ta'siri uning N-xolinomimetik ta'sirini to'sib qo'yadi. Agar M-xolinoreseptor atropin bilan falajlantirilsa, unda asetilxolinning N-xolinomimetik ta'siri sezilarli bo'ladi. Shu yo'sinda agar asetilxolin yuqori dozalarda qo'llasak u qon tomir bosimini tushurish o'rniga aks ta'sir ko'rsatadi, ushbu effekt buyrak usti bezining mag'iz qavati va simpatik gangliyalardagi N-xolinoreseptorlar ko'zgalishlar hisobiga namoyon bo'ladi.

Asetilxolin skelet mushaklaridagi N-xolinoreseptorlariga stimulovalchi ta'sir ko'rsatadi. MNS da ham xolinoreseptorlar mavjud bo'lib, ular asetilxolininga sezgir bo'ladi. Shuni yodda tutish kerakki, asetilxolinning yuqori konsentratsiyasi xolinoergik o'tkazuvchanlikni tormozlaydi.

Amaliyotda glaukomada asetilxolin analogi **karbaxolin** ishlatiladi. Karbaxolin asetilxolindan ta'sir davomiyligi bilan farqlanadi. U asetilxolinesteraza ta'sirida gidrolizlanmaydi, shuning uchun asetilinga nisbatan davomli ta'sir ko'rsatadi. (1-1.5 soat). Karbaxolin nafaqat xolinomimetik ta'sir ko'rsatibgina qolmay balki presinaptik tolalardan asetilxolin ajralishini stimullaydi. Karbaxolinning farmakologik ta'siri asetilxolinikiga o'xshash bo'ladi. M va N-xolinoreseptorlarga ta'siri bilan aniqlanadi.

### **ANTIXOLINESTERAZ VOSITALAR.**

Asetilxolinning (parchalanishini) inaktivatsiyalanishini amalga oshiruvchi asosiy ferment asetilxolinesterazadir. Ma'lumki, xolinesteraza fermenti asetilxolin ajraladigan joylarda, (xolinoergik postganglionar tolalarning oxirlarida, harakatlantiruvchi nervlarning oxirlarida, MNS da, vegetativ gangliyalarda va boshqalar) postsinaptik membranalarda mavjud. Bu asetilxolinni tez enzimatik gidroliziga, ya'ni, asetilxolinni xolin va sirka kislotaga parchalanishiga olib keladi. Asetilxolinesteraza asetilxolin molekulasining 2 ta joyida - anion va esteraz markazlari bilan bog'laydi. Anion markazi bilan asetilxolinning musbat zaryadlangan to'rtlamchi azot atomi, esteraz markazi bilan karbonil turkumining uglerodi bog'lanadi. (3.5-rasm) ushbu bog'lanishlar tafayli asetilxolin parchalanib ketadi.

Shu ayonki, xolinergik o'tkazuvchanlik ajraladigan asetilxolinini konsentratsiyasi va asetilxolinesterazaning aktivligi nisbatiga yuqori darajada bog'liq. Impulslarni o'tish imkoniyatlarini yengillashtirish asetilxolinesteraza fermentini bloklashdan iboratdir. Shu maqsadda antixolinesteraza vositalari qo'llaniladi. Ularning asosiy ta'sirlari asetilxolinesterazani bloklash bilan bog'liq bo'lib, asetilxolinni gidrolizlanishiga to'sqinlik qiladi. Bu esa asetilxolinning xolinoreseptorlarga samarali va davomli ta'siri bilan namoyon bo'ladi. (3.6-rasm) Shunday qilib, preparatlar M-, N- xolinomimetiklarga o'xshash, lekin antixolinesteraz vositalarining ta'siri asetilxolin orqali namoyon bo'ladi. Alohida preparatlar (masalan, prozerin) ba'zi bevosita xolinomimetik ta'sirlarni ko'rsatadi.

Asetilxolinestraz fermenti bilan hosil qiladigan birikmasining tabiatiga qarab antixolinesteraz vositalar 2 ga bo'linadi:

1-qaytar ta'sir ko'rsatuvchi preparatlar: fizostigmin salitsilat, prozerin, galantamin gidrobromid.

2-qaytmas ta'sir ko'rsatuvchi preparatlar: armin, fostakol, fosfor organik birikmalar.

Antixolinesteraz vositalarining asetilxolinesterazani falajlashi fermentning asetilxolin bilan bog'lanuvchi joylarida yuz beradi. Ba'zi bir preparatlar anion va esteraz markazlar (prozerin) bilan bog'lansa, boshqalari faqat anion (edrofoni) yoki faqat esteraz markaz (fosfor organik birikmalar) bilan bog'lanadi. Bundan tashqari antixolinesteraz vositalarining asetilxolinesteraza bog'lanishida gidrofob o'zaro ta'sirlar muhim rol o'ynaydi. Asetilxolinesteraz vositalar asetilxolin gidroliziga to'sqinlik qilib, uning muskaringa va nikotinga o'xshash ta'sirlarini uzaytiradi. M-xolinomimetik ta'sir bir qator silliq muskullar (ko'zning aylana va kipriksimon muskullari, bronxlar, MIT va boshqa muskullar) ning tonusi va qisqarish aktivligini oshirishi bilan namoyon bo'ladi. Antixolinesteraz vositalar terapevtik dozalarda bradikardiya chaqiradi, yurak ishining pasaytiradi, yurakning o'tkazuvchi yo'llari bo'yicha impuls o'tishini sekinlashtiradi, arterial bosim pasayadi. Yuqori dozalarda esa taxikardiya chaqirishi mumkin (uni yurak qisqarishlari chastotasiga ta'siri, uning faqat M-xolinoreseptorlarni qo'zg'alishi bilan bog'liq bo'lmasdan, balki simpatik



gangliylar xolinoreseptorlarini, buyrak usti bezi mag'iz moddasini va uzunchoq miya markazini stimullash bilan ham bog'liq bo'ladi). Antixolinesteraz vositalar xolinergik innervatsiyaga ega bo'lgan bezlarni (bronx, ovqat hazm qilish, ter va boshqa bezlarni) sekresiyasini kuchaytiradi.

Antixolinesteraz vositalarning nikotinsimon ta'siri nerv-mushak sistemasi o'tkazuvchanligi va vegetativ gangliyalarda namoyon bo'ladi. Kichik dozalarda antixolinesteraz vositalar skelet mushaklarida va vegetativ gangliyalarda qo'zg'alishlar o'tishini osonlashtiradi, katta dozalarda esa susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Antixolinesteraz vositalar kichik dozalarda MNS (elektroensefalogrammaning disinxronizatsiyasi vujudga keladi, qator reflektor reaksiyalar vaqti qisqaradi) ni stimullaydi. Katta dozalarda, ayniqsa toksik dozalarda bu moddalar MNS ni susaytiradi.

Antixolinesteraz vositalarni ko'zning ba'zi funksiyalariga, MIT va siydik pufagining tonusi va motorikasiga, nerv-muskul o'tkazuvchanligiga va MNS ga ta'sirlari tibbiyot amaliyotida katta ahamiyatga ega.

Antixolinesteraz vositalar ko'zga quyidagicha ta'sir ko'rsatadi: (rasm.3.7.)

a) qorachiqni toraytiradi (mioz) bu rangdor pardada joylashgan ko'zning aylana muskullaridagi M-xolinoreseptorlarni qo'zg'alishi va muskulning qisqarishi bilan bog'liq;

b) ko'zni ichki bosimini pasaytiradi. Bu miozning natijasidir. Bunda rang parda yuqalashadi, ko'zning oldingi kamerasi burchagi kattalashadi va buning natijasida ko'zning ichki suyuqligi oqishi Fontan bo'shlig'idan Shlemov kanaliga oqishi osonlashadi;

c) akkomadatsiya spazmini chaqiradi. Bu holatda modda ko'zning kipriksimon muskuli M-xolinoreseptorlarini stimulyatsiyasi tufayli yuz beradi, chunki bu erda faqat xolinergik innervatsiya mavjud. Ko'zning aylana mushaklari bo'shishi, ko'z gavharini qavariqligini oshiradi. Ko'z yaqin masofadan ko'rishga moslashadi:

Antixolinesteraz vositalarning ko'zni ichki bosimini pasaytirishi glaukomaning davolashda keng qo'llaniladi. MIT motorikasiga antixolinesteraz vositalar

stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. Siydik qopi muskullarining tonusi va qisqarish aktivligi kuchayadi. Bu ta'sirlar ichak va qovuq atoniyasini bartaraf etish uchun qo'llaniladi.

Antixolinesteraz vositalar nerv-mushak o'tkazuvchanligini osonlashtirganligi sababli miosteniyada, shuningdek antidepolyarizatsiyalovchi (raqobat) turidagi kuraresimon vositalar bilan zaharlanishda antagonist sifatida qo'llaniladi. Preparatlarni tanlashda, ularni faolligi, zaharliligi, dozasi, ta'sirini davomiyligi, har xil har'erlardan o'tish qobiliyatiga ahamiyat berish kerak. Glaukomani davolashda prozerin (neostigmin metilsulfat), fizostigmin, armin ishlatiladi. Galantamin bu maqsadda qo'llanilmaydi, chunki u konyuktivaga ta'sirlovchi ta'sir ko'rsatib, konyuktivani shishiga olib keladi.

Rezorbtiv ta'siri uchun (miosteniyada, ichak va siydik pufagi atoniyalarida, polimielitda antidepolyarizatsiyalovchi kuraresimon vositalarining antogonisti sifatida) preparatlarning kam toksik vositalar prozerin va galantamin, kamroq hollarda fizostigmin tanlanadi. Galantamin (nivalin) va fizostigmin (uchlamchi amin) gemato-ensefalik barerdan o'tadi. Shu sababli o'tkazilgan polimielitning qoldiq asoratlarini davolashda, qachonki xolinergik o'tkazuvchanlikni faqat periferiyada emas, balki MNS da ham aktivlashtirish lozim bo'ganda, asosan galantamin qo'llaniladi.

Mavjud ma'lumotlarga ko'ra, progressiyalanuvchi demensiyaning boshlang'ich bosqichida (Alzgeymer kasalligida) keksalarda fizostigmin xotirani yaxshilaydi. Bu maqsadda galantamin ham qo'llash mumkin. Rezorbtiv ta'siri maqsadida piridostigmin bromid (mestinon) va oksazil (ambenoniya xlorid) qo'llash mumkin. Bular prozeringa nisbatan davomliroq ta'sir ko'rsatadi.

Edrofoniy (tenzilon) juda qisqa muddat ta'sir ko'rsatadi va antidepolyarizatsiyalovchi miorelaksantlar antogonisti sifatida ishlatiladi.

Ba'zan antixolinesteraz preparatlar bilan zaharlanish kuzatiladi. Bu asosan organizmda asetilxolinni katta konsentratsiyada to'lanishi, yoki xolinoreseptorlarning qo'zg'alishi bilan bog'liq. Kop hollarda zaharlanish FOB (fosfor organik birikmalar) qo'llanilishi tufayli kuzatilishi mumkin, chunki ular

yuqori darajadagi lipofillikka ega bo'lib, juda tez organizmga so'riladi va uzoq muddatga asetilxolinesterazani faolsizlantiradi. Fob bilan o'tkir zaharlanish vrachning kechiktirib bo'lmaydigan yordamini talab qiladi. Eng birinchi qilinadigan ish FOBni tushgan joyidan chiqarib tashlash. Bu teri yoki shilliq qavatlar bo'lsa, ularni 3-5% li natriy gidrokarbonat eritmasi bilan tozalab yuvish lozim agar modda MIT ga tushsa me'da yuviladi, sifon xuqna, adsorbsiyalovchi va surgu vositalar buyiriladi. Intoksikatsiya simptomlari yo'qolguncha bu tadbirlar bir necha marotaba takrorlanadi. Agar FOB qonga so'rilgan bo'lsa uni siydik orqali chiqarilishini tezlashtirish lozim. Qonni FOBdan tozalashning samarali usullariga gemosorbsiya gemodializ peritoneal dializ kiradi. FOBdan o'tkir zaharlanishni davolashning muhim omillaridan biri M-xolinoblokatorlar (atropin va atropinsimon moddalar) va xolinesteraza reaktivatorlaridan foydalanishdir. Ularga molekulasida oksim(-NOH) guruhini tashkil qiluvchi bir qator birikmalar kiradi: dipiroksim (trimedoksimbromid, TMV-4) izonitrozin. Ular asetilxolinesteraza bilan bog'langan FOB qoldiqlari bilan birikib fermentni erkin holatga o'tkazib, fiziologik aktivligini qayta tiklaydi. Dipiroksim to'rtlamchi ammoniyli birikma bo'lib MNS dan yomon uchlamchi amin izonitrozin yaxshi o'tadi. Xolinesteraza reaktivatorlari zaharlanishning ilk davrlarida qo'llanilganda yuqori ta'sirga ega bo'ladi. Keyinroq esa ular faqat asetilxolinning oz miqdorini qayta tiklaydi. Shuning uchun FOB dan o'tkir zaharlanganda xolinesteraza reaktivatorlarini M-xolinoblokatorlari bilan birga qo'llash yuqori samara beradi. Xolinesteraza reaktivatorlari parenteral qo'llaniladi. Kerakli holatlarda ularni bir necha marotaba qo'llash lozim. Bundan tashqari simptomatik davo choralarini qo'llash lozim. Bemorni nafas olishini doimo tekshirib turish lozim. FOB so'lak bezlarining gipersekratsiyasini yuzaga keltirganligi sababli og'iz bo'shlig'i, traxea va bronxlarni so'lakdan tozalab turish lozim. Kerakli holatlarda sun'iy nafas oldirish lozim. Psixomotor qo'zg'alishlarda aminozin, diazepam, natriy oksibutirat va boshqa preparatlarni yuborish lozim.

## M-XOLINORESEPTORLARGA TA'SIR ETUVCHI VOSITALAR

### M-xolinoreseptorlarni qo'zg'atuvchi vositalar.

#### (M-xolinomimetiklar)

M-xolinomimetiklar m-xolinoreseptorlarga to'g'ridan-to'g'ri stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. Alkaloid muskarin – m-xolinoreseptorlarga tanlab ta'sir qiluvchi moddalarning etaloni bo'lib xizmat qiladi.

Muxomor qo'ziqorinning tarkibida bo'luvchi muskarin o'tkir zaharlanishlarning sababchisi bo'lishi mumkin. Dori modda sifatida ishlatilmaydi.

Tibbiyot amaliyotida m-xolinomimetiklardan pilokarpin va aseklidin juda keng qo'llanadi, ular uchlamchi aminlarga kiradi.

**Pilokarpin** – alkaloid. Janubiy Amerikada o'sadigan *Pilocarpus pennatifolius* Jaborandi o'simligidan olinadi. Sintez yo'li bilan ham olingan bo'lib, metilimidazol hosilasi hisoblanadi. Bevosita m-xolinomimetik ta'sir ko'rsatadi. Vegetativ xolinergik nervlar ta'sirlanganda kuzatiladigan holatlar uning ta'sirida ham namoyon bo'ladi. (1-jadval)

1-jadval. M-xolinoreseptorlari agonist va antagonistlarining ayrim ta'sirlari.

A'zolar	Ko'rsatkichlar	Samara	
		agonistlar	antagonistlar
Ko'z	Rangdor parda aylana muskulining tonusi	Oshadi (mioz)	Pasayadi (midriaz)
	Ko'zning ichki bosimi	Pasayadi	Ko'tariladi
	Kipriksimon muskulning tonusi	Oshadi (akkomodatsiya spazmi, yaqindan ko'rish)	Pasayadi (akkomodatsiya paralichi, uzoqdan ko'rish)
So'lak bezlari	Sekretsiya	Oshadi	Pasayadi
Yurak	Ritm	Pasayadi (bradikardiya)	Oshadi (taxikardiya)
	Bo'lmachalar qisqaruvchanligi	Pasayadi	Oshadi

	Atrioventrikulyar o'tkazuvchanlik	Pasayadi (atrioventrikulyar blokadagacha)	Engilashadi
Tomirlar	Silliq mushaklar tonusi	Pasayadi	
Traxeya, bronxlar	Silliq mushaklar tonusi	Oshadi	Pasayadi
	Bronxial bezlar sekretsiyasi	Oshadi	Pasayadi
Oshqozon va ichaklar	Motorika Ekskretor bezlar sekretsiyasi	Kuchayadi Kuchayadi	Susayadi Susayadi
O't pufagi va yo'llari	Silliq mushaklar tonusi	Oshadi	Pasayadi
Siydik pufagi	Devorining tonusi va motorikasi	Oshadi	Pasayadi

Ayniqsa, pilokarpin bezlar sekresiyasini oshiradi. U qorachiqni toraytiradi, ko'zning ichki bosimini pasaytiradi. Bundan tashqari, u akkomodatsiya spazmini chaqiradi. Shunday qilib, antixolinesteraz vositalar ta'sirida ro'y bergan xodisalar namoyon bo'ladi. Ularning o'rtasidagi asosiy farq shundan iboratki, pilokarpin ko'z mushaklarining m-xolinoreseptorlariga bevosita ta'sir ko'rsatsa, antixolinesteraz vositalar esa asetilxolinesterazani bloklay, bilvosita ta'sir ko'rsatadi. Tibbiyot amaliyotida pilokarpin faqat mahalliy ko'z tomchilari ko'rinishida glaukomaning davolashda qo'llaniladi. Zahariligi yuqori bo'lganligi sababli parenteral qo'llanilmaydi.

**Aseklidin** – bevosita ta'sir qiluvchi sintetik m-xolinomimetik. U 3-oksixinuklidning murakkab efiridir. Mahalliy va rezorbtiv ta'sirlari uchun ishlatiladi. Aseklidin glaukomada (konyuktivani biroz ta'sirlashi mumkin), MIF, siydik pufagi va bachadon atoniyalarida buyuriladi. Aseklidin va boshqa m-xolinomimetiklarning dozasi oshirib yuborilganda antagonist sifatida M-xolinoblokatorlar (atropin va atropinsimon moddalar) qo'llaniladi.

**M-xolinoreseptorlarni falajlovchi vositalar.**  
**(M-xolinoblokatorlar yoki atropinsimon vositalar)**

M-xolinoblokatorlar – m-xolinoreseptorlarni bloklovchi moddalardir. Ulardan eng yaxshi oʻrganilgani atropin – bu guruhning tipik vakili hisoblanadi. Shuning uchun M-xolinoblokatorlarni atropinsimon moddalar deyiladi. M-xolinoblokatorlarning asosiy taʼsirlari, ularni m-xolinoreseptorlarning effektor hujayralari membranalarini bloklashi bilan bogʻliqdir (xolinergik nervlarning postganglionar tolalari oxirlarida). Bundan tashqari, ular MNS dagi m-xolinoreseptorlarni ham bloklaydi (agar gematoensefalik barerdan oʻtsa).

M-xolinoblokatorlarning taʼsir prinsipi shundan iboratki, ular m-xolinoreseptorlarni bloklaganligi sababli mediator asetilxolinning reseptor bilan oʻzaro taʼsiriga toʻsqinlik qiladi.

M-xolinoblokatorlar xolinergik (parasimpatik) nervlarning taʼsirlanish xususiyatlariga va m-xolinomimetik faollikka ega boʻlgan moddalarning (asetilxolin va uning analoglari, antixolinesteraz vositalar, shuningdek muskarinomimetik moddalar) taʼsirlariga toʻsqinlik qiladi.

Kimyoviy jihatdan m-xolinoblokatorlar uchlamchi aminlar va toʻrtlamchi ammoniyli birikmalar hisoblanadi.

Atropin – yuqori tanlab taʼsir koʻrsatuvchi, m-xolinoblokator boʻlib, belladonna (Atropa belladonna), mingdevona (Hyoseyamus niger), bangidevona (Datura stramonium) kabi oʻsimliklardan olinadigan alkaloiddir.

**3.8 rasm.** Oddiy krasavka (belladonna). *Atropa belladonna* L. (atropin, gistoamin, skopolamin kabi alkaloidlar tarkibida mavjud).

Keyinchalik sintetik yoʻl bilan ham olingan. Kimyoviy tuzilishi boʻyicha tropin va D. L-tropokislotasining murakkab efiri boʻlib

hisoblanadi. Ayniqsa atropinda spazmolitik xususiyat kuchli ifodalangan. M-xolinoreseptorlarni falajlab, atropin xolinergik (parasimpatik) nervlarning silliq



mushakli organlarga ko'rsatadigan stimullovchi ta'sirini bartaraf etadi. Atropin ta'sirida MIT, o't yo'llari va o't qopi, bronxlar, siydik pufagi mushaklarining tonusi pasayadi. Atropin ko'z mushaklarining tonusiga ham ta'sir qiladi. Ko'zning rangdor pardasi aylana mushaklarining m-xolinoreseptorlarining bloklanishi natijasida qorachiq kengayadi (midriaz). Ko'z oldingi kamerasidan suyuqlik oqishi qiyinlashadi va ko'zning ichki bosimi ortadi (ayniqsa glaukomada). Kipriksimon mushaklar m-xolinoreseptorlarining bloklanishi uni bo'shashtiradi, qin boylami taranglashib, ko'z gavhari qavariqligi kamayadi. Akkomodatsiya falaji vujudga keladi va ko'z uzoqdagi buyumlarni aniq ko'rib, yaqindagilar xiralashadi.

Atropinning yurak-qon tomir sistemasiga ta'siri, asosan yurakka ta'sirida namoyon bo'ladi. Adashgan nervning yurakka bo'lgan xolinergik ta'sirining pasayishi tufayli taxikardiya yuz beradi. Bu holatda adrenergik (simpatik) innervatsiyaning tonusi ustun turadi. Atrioventrikulyar o'tkazuvchanlik yaxshilanadi. Qon tomirlariga va arterial bosimga atropin ta'sir qilmaydi, lekin xolinomimetik vositalarning gipotenziv ta'siriga qarshilik qiladi.

Atropinning muhim xususiyatlaridan biri bezlar sekretsiasini kamaytirishidir (bronxlar, burun-halqum, so'lak, MIT, ter va ko'z yosh bezlari). Bu esa og'iz, terining qurishiga, o'zgarishiga olib keladi. Ter ajralishining kamayishi tana haroratining oshishiga olib kelishi mumkin. Bezlarning xolinergik innervatsiasining blokadasidan tashqari, atropin ularga xolinomimetik vositalarning stimullovchi ta'sirini ham yo'qotadi. Ba'zi bir bezlar sekretsiasini boshqa mexanizm bilan stimullanadi. Bunday holatlarda atropin yuborilganda o'zgarish ro'y bermaydi. Shu sababli, gormonlar bilan boshqariluvchi sut bezlari sekretsiasini o'zgarmaydi. Atropin anestetik faollikka ega ekanligini mahalliy ishlatilganda ko'rish mumkin. Atropin endogen asetilxolin va antixolinesteraz vositalarning MNS m-xolinoreseptorlarining qo'zg'alishi bilan bog'liq bo'lgan ta'sirlarini yuzaga chiqishiga to'sqinlik qiladi. Atropin markaziy xolinoblokatorlik ta'siri bilan birga ba'zi bir harakat buzilishlarida (parkinsonizm) ekstrapiramidal sistemaning xolinoreseptorlarini blokada qilib, shifobaxsh ta'sir ko'rsatadi.

Atropin MIT dan, shilliq qavatlardan yaxshi soʻriladi. Atropin va uning metabolitlari asosan buyraklar orqali chiqariladi. Rezorbtiv taʼsirining davomligi – 6 soat. Koʻzning shilliq pardasiga tomizilganda akkomodatsiyaning buzilishi 3-4 kun davom etadi, midriaz 7 kun va undan ortiq saqlanadi.

Atropin spazmolitik vosita sifatida MIT, oʻt yoʻllari kolikalarida qoʻllaniladi. Ogʻriqlar (kolikalar) bilan kuzatiladigan spastik holatlar atropin qabul qilingandan soʻng kamayadi yoki yoʻqoladi. U bronxospazmlarda ham samarali. Atropinning bezlar sekretsiasini pasaytirish xususiyati parkinsonizm, ogʻir metal tuzlari bilan zaharlanganda, meʼda va oʻn ikki barmoqli ichak yarasi, oʻtkir pankreatit kabi kasalliklarni davolashda ishlatiladi. Atropinni premedikatsiyada keng qoʻllanilishi, uning soʻlak, burun-halqum va traxo-bronxial bezlarning sekretsiasini pasaytirishi bilan bogʻliq. Bundan tashqari yurakning M-xolinoreseptorlarini bloklay (vagolitik taʼsir), atropin uning reflektor toʻxtab qolishiga olib keluvchi salbiy reflekslarning oldini oladi (masalan, yuqori nafas yoʻllarini taʼsirlovchi ingalyasion narkoz vositalar qoʻllanilganda).

Koʻz amaliyotida atropin diagnostika maqsadida (koʻzning toʻr pardasini tekshirishda, koʻzsoynak tanlashda) va koʻzning bir qator kasalliklarini davolashda (iridosiklit va boshqalar.) ishlatiladi.

Atropin m-xolinomimetiklar va antixolinesteraz vositalar bilan zaharlanishlarda qoʻllaniladi.

Atropinni nojoʻya taʼsirlari uning m-xolinoblokatorlik taʼsiri tufayli yuzaga chiqadi. Koʻp hollarda ogʻiz qurishi, akkomodatsiyaning buzilishi, taxikardiya kabilar bilan namoyon boʻladi. Koʻz ichki bosimining koʻtarilishi (atropinni glaukomada ishlatib boʻlmaydi), obstinensiya, siydik ajralishining buzilishi kuzatilishi mumkin.

Atropin bilan zaharlanish simptomlari, uning xolinergik innervatsiyani bloklashi va MNS ga taʼsiri bilan bogʻliq boʻladi. Ogʻiz, tomoqni qurishi, yutishning va nutqning buzilishi, terining qurishi, tana temperaturasining koʻtarilishi, koʻz qorachigʻining kengayib ketishi, fotofobiya (yorugʻlikdan qoʻrqish). Harakat va nutqning qoʻzgʻalishidan xotira va orientasiyaning buzilishi, gallyusinasiyalar kuzatiladi. Zaharlanish oʻtkir psixoz shaklida oʻtadi. Atropin bilan oʻtkir zaharlanish bolalar



o'rtasida ko'proq uchraydi, chunki ular atropinga sezuvchan bo'ladilar. Bu preparat dozasini oshirib yuborilganda, yoki ushbu alkaloid saqlovchi o'simlik (bangidevona, mingdevona) mevalarini iste'mol qilishdan yuzaga chiqadi. Davolash hazm bo'lmagan atropinni MIT dan chiqarib tashlash (oshqozonni yuvish, tanin, aktivlangan ko'mir, tuz surgi vositalari), moddani organizmdan chiqarishni tezlashtirish (diurezni oshirish, gemosorbsiya) va fiziologik antogonistlarini (masalan: MNS dan yaxshi o'tuvchi antixolinesteraz vositalar) kuchli ifodalangan qo'zg'alishlarda diazepam (sibazon), ba'zi hollarda qisqa ta'sir qiluvchi barbituratlar buyuriladi. Yurakning tez urishini kamaytirish uchun  $\beta$ -adrenoblokatorlar qo'llaniladi. Haroratni tushirish uchun tashqi sovutish choralari ko'riladi. Kerak bo'lsa sun'iy nafas oldirish yo'lga qo'yiladi. Yorug'likdan qo'rqish holati bo'lganligi sababli bemor qorong'i xonaga joylashtiriladi. Atropin saqlovchi dori vositalaridan belladonna ning quruq ekstrakti spazmolitik va og'riq qoldiruvchi modda sifatida oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yarasida, o't pufagi yallig'langanda - xolelissitda va boshqa silliq mushakli a'zolar qisqarishida qo'llaniladi.

Tabiiy atropinsimon alkaloidlarga skopolamin (L-giotsin) kiradi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan skopin va L-trop kislotaning murakkab e'tiri xisoblanadi. Skopolamin Mandragora Scopolia carniolica va oz miqdorda atropin saqlovchi o'simliklar tarkibida bo'ladi. Kuchli ifodalangan M-xolinoblokatorlik xususiyatiga ega. Agar atropin yurakka, bronxlarga, MIT ga kuchliroq ta'sir qilsa, skopolamin ko'zga va ekskretor bezlar sekretsiyasiga ta'sir qiladi. Skopolamin atropinga nisbatan qisqaroq ta'sir qiladi. Skopolamin MNS ga ta'siri bo'yicha atropindan farq qiladi. Terapevtik dozalarda skopolamin asabni tinchlantiradi, uyqu keltiradi. Ekstrapiramidal sistemaga va piramidal yo'llardan mononeyronlarga qo'zg'alish o'tkazishga to'sqinlik qiladi.

Qo'llanilishi atropinga o'xshash, operatsiyalardan oldin premedikatsiya maqsadida (odamda morfin bilan birga), shuningdek dengiz va xavo kasalliklari profilaktikasi uchun ("Aeron" tabletkalari tarkibiga kiradi), ba'zan parkinsonizmda. Ko'z amaliyotiga sintetik atropinsimon preparat gomotropin (tropin va mindal kislotaning

murakkab efiri) taklif etilgan. U ko'z qorachig'ini kengaytiradi va akkomodatsiya falajini keltirib chiqaradi. Atropinga nisbatan qisqaroq ta'sir qiladi (15-20 soat). Tropikamid preparati yanada qisqa ta'sir qiladi (2-6 soat).

O'simliklardan olinuvchi tabiiy alkaloidlar guruhiga platifillin kiradi. U keng bargli krestovnik (*Senecio platyphyllus*) o'simligi tarkibida bo'ladi. M-xolinoblokatorlik aktivligi atropindan pastroq o'rtacha. Kamroq me'yorda gangliylarni falajlaydi va bevosita lipotrop-spazmolitik (papaverinsimon) ta'sirga ega. Qon tomirlarni qo'zg'atuvchi markazni tinchlantiradi. Platifillin asosan spazmolitik sifatida oshqozon, ichak, o't-safro yo'llari qisqarganda, miya, toj tomirlari tonusi oshib ketganda - gipertoniya, stenokordiyada hamda miya tomirlari qisqarganda qo'llaniladi. Ba'zan platifillin oftalmologiyada ishlatiladi. U qisqa muddatga qorachiqni kengaytiradi. Akkomodatsiyaga kamroq ta'sir etadi. Glaukomada, jigar, buyrak kasalliklarida platifillin qo'llash man etiladi.

Ko'zga bo'lgan ta'sirning davomiyligiga qarab preparatlar quyidagicha joylashadi: atropin>skopolamin>gomotropin>platifillin>tropikamid.

Metasin sintetik modda bo'lib, atropindan kuchli xolinolitik xususiyatga ega. U to'rtlamchi ammoniyli birikma bo'lganligi uchun gematoensefalik to'siqdan o'tolmaydi. Shuning uchun faqat periferik M-xolinoblokatorlik xususiyatga ega. MNS ga ta'sir etmaydi. Metasinning bronxolitik ta'siri atropinga nisbatan kuchliroq ifodalangan. Uning ko'zga ta'siri atropindan pastroq. Metasin bronxlar, qizilo'ngach, oshqozon, ichak silliq mushaklarini bo'shashtiradi. So'lak va bronxial bezlar sekresiyasini kamaytiradi. U bronxial astma, oshqozon o'n ikki barmoqli ichak yaralarida jigar va buyrak sanchiqlarida keng qo'llaniladi.

Premedikatsiya uchun atropinga nisbatan metasinni qo'llash afzalroq, chunki bronx silliq mushaklarini atropinga nisbatan yaxshiroq bo'shashtiradi, yurak urishini atropinga nisbatan kamroq tezlashtiradi.

To'rtlamchi ammoniyli birikmalarga iprotropiya bromid va traventol kabi preparatlar kirib, bronxlarni kengaytirish uchun ishlatiladi. Yuqorida aytib o'tilgan preparatlar tanlamasdan ta'sir ko'rsatadigan M-xolinoblokatorlardir. Shunday preparatlar sintezlanganki, ular ko'proq M-xolinoreseptorlarni falajlaydi (masalan,

pirenzepin). Bu preparat oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yara kasalligini davolash maqsadida qo'llaniladi.

## NIKOTINGA SEZGIR XOLINORESEPTORLARGA TA'SIR QILUVCHI VOSITALAR

Nikotinga sezgir xolinoreseptorlar (N-xolinoreseptorlar) turli xil lokalizatsiyaga ega. Ular vegetativ gangliylarda, buyrak usti bezi mag'iz qismida, nerv mushak sinapslarida, carotid koptokchalarida va MNS da efferent impulslarni o'tkazisgda ishtrok etadi. Har xil lokalizatsiyadagi N-xolinoreseptorlar turli strukturaviy tuzilishga ega ekanligi sababli kimyoviy moddalarga turlicha sezgir bo'ladi. Vegetativ gangliyalarga nerv-mushak sinapslarining xolinoreseptorlariga, MNS ga tanlab ta'sir ko'rsatuvchi dori vositalarini olish imkoniyati shunga asoslangan. N-xolinoreseptorlarni stimullovchi vositalar n-xolinomimetiklar (nikotinomimetiklar), falajlovchilar esa n-xolinoblokarorlar (nikotinoblikatorlar) deyiladi.

### A) Nikotinga sezgir xolinoreseptorlarni qo'zg'atuvchi vositalar.

#### N-xolinomimetiklar

Ushbu guruhga quyidagi alkaloidlar mansub *nikotin*, *lobelin* va *tsitizin* kiradi. Bu guruh dori vositalarini n-xolinoreseptorlarga bo'lgan ta'siri 2 bosqichli bo'lib, avval qo'zg'atadilar, keyin esa falajlaydilar.

*Nikotin*- tamaki bargi (*Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica*) alkaloidi bo'lib, piridinmetilpirrolidin hosilasi hisoblanadi. Zaharli bo'lgani uchun tibbiyotda qo'llanilmaydi. Eksperimental farmakologiyada dori vositalarini ta'sir mexanizmini o'rganishda qo'llaniladi. Bundan tashqari, tamaki chekish keng tarqalganligi sababli nikotinni farmakodinamikasi va farmakokinetikasini o'rganish katta ahamiyatga ega. Nikotin ham periferik ham markaziy xolinoreseptorlarga ta'sir etadi. Ayniqsa, unga vegetativ gangliylardagi N-xolinoreseptorlar sezgirdirlar, bunda nikotin 2 ta fazali ta'sir ko'rsatadi. 1-faza (qo'zg'alish) ganglionar neyronlar membranalarining depolyarizatsiyasi bilan harakterlansa, 2-faza (tormozlanish) asetilxolinga nisbatan raqobatli antagonist sifatida belgilanadi. Nikotin asetilxolinning sinteziga, ajralib

chiqishiga va gidrolizlanishiga ta'sir qilmaydi. Nikotin sinakarotit sohaning xemoreseptorlariga stimullovchi ta'sir qilib nafas va tomirlarni harakatlantiruvchi markazlarni reflektor qo'zg'atadi. Tormozlanish fazasi qonda nikotin katta konsentrasiyada yig'ilganida vujudga keladi. Kichik dozalarda nikotin buyrak usti bezi xromaffin hujayralarini N-xolinoreseptorlarini qo'zg'atadi, shu sababli adrenalinni ajralishini ko'paytiradi, katta dozalarda-teskari ta'sir ko'rsatadi. Vegetativ gangliyalarga ta'sir qiluvchi dozaning oshib ketishi ta'sirining boshlanishida nerv-mushak o'tkazuvchanligini osonlashtiradi, so'ngra susaytiradi. Markaziy nerv sistemasiga nikotin juda sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Bunda ham 2 ta fazali ta'sir namoyon bo'ladi: uni kichik dozalarda ishlatilganda qo'zg'alish ustun kelsa, katta dozalarda-tormozlanish. Bosh miya po'stlog'iga nikotinning ta'siri tufayli subektiv holatni yaqqol o'zgartiradi. Nikotin nafas markazini kuchli qo'zg'atadi (katta dozalarda uni tormozlaydi). Katta dozalarda nikotin tirishishni keltirib chiqiradi.

Nikotinni antidiuretik ta'siri uning markaziy ta'siri bilan bog'lanadi (Gipofizni orqa bo'lagidan antidiuretik gormon ajralishi kuchayadi). Nikotinni har xil organlarga va sistemalarga ta'siri uning ham periferik ham markaziy ta'siriga bog'liq.

Yurakning qisqarishlar chastotasi boshida sekinlashadi (adashgan nerv markazi va intramural parasimpatik gangliyalarning qo'zg'alishi) so'ngra tezlashadi (moddaning simpatik gangliyalarga ta'siri va buyrak usti bezi mag'iz qavatidan adrenalinning ajralishi).

Kichik dozalarda nikotin arterial bosimni oshiradi. Bu preparatning simpatik gangliyalarni va tomir harakatlantiruvchi markazning qo'zg'alishi, adrenalini ajralishining kuchayishi va to'g'ridan-to'g'ri miotrop tomirlarni qisqartirish ta'siri bilan bog'liq.

Nikotin ta'sirida ko'pincha ko'ngil aynish (markaziy), qusish kuzatilishi mumkin. Ichak motorikasi kuchayadi. Katta dozalarda nikotin ichak tonusini pasaytiradi. So'lak va bronxial bezlarning secretor funksiyasi avval kuchayadi, so'ngra tormozlanish fazasiga o'tadi. Sekinlik bilan nikotinga o'rganish paydo bo'ladi.

Nikotin shilliq qavat va terida yaxshi soʻriladi. Uning katta miqdori asosan jigarda, shuningdek oʻpka va buyraklarda biotransformatsiyaga uchraydi. Nikotin va uning hosilalari 10-15 soat mobaynida siydikdan ajraladi. Emizish davrida nikotin sut bezlari orqali chiqariladi.

Nikotindan oʻtkir zaharlanishda gipersalivatsiya, koʻngil aynishi, qusish, diareya kuzatiladi. Bradikardiya taxikardiya bilan almashinadi. Arterial bosim koʻtarilgan, nafas olish yetishmovchiligi yoʻqolishiga almashinadi. Dastlab qorachigʻlar torayadi, keyin kengayadi. Koʻrishning, eshitishning pasayishi, shuningdek tirishishlar kuzatiladi. Beriladigan yordam asosini nafas olishni taminlashdan iborat, chunki nafas markazining falajlanishida oʻlim kuzatilishi mumkin. Nikotin organizmdan batamom chiqib ketgunga qadar sunʼiy nafas oldirishni davom ettirishi lozim.

Nikotindan surunkali zaharlanish tamaki chekish bilan bogʻliq. Shuni esda tutish lozimki, tamaki tutuni bilan nikotindan tashqari boshqa zaharli moddalar – fenol, uglerod oksid, sinil kislota ajraladi. Tamaki tutunida radiaktiv moddalarning izlari va benzpiner borligi aniqlangan, ular esa kanserogen modda xisoblanadi. Surunkali zaharlanishning simptomatikasi har xil boʻlishi mumkin. Nafas yoʻllari shilliq pardalari yalligʻlanish holatlari boʻladi, gipersalivatsiya kuzatiladi. Oshqozon shirasining kislotaligi kamayadi. Yoʻgʻon ichak motorikasi kuchayadi.

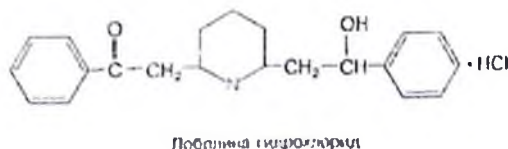
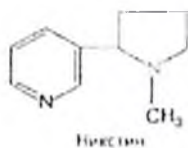
Qon aylanish sistemasidagi oʻzgarishlar – arterial bosim koʻtarilishi va yurak qisqarishlar ritmining tezlashishlaridan tashqari, ekstrasistoliya, paroksizmal taxikardiya boʻlishi mumkin. Nikotin stenokardiya xurujlarini keltirib chiqarishga sabab boʻladi, bazida soʻrishni pasaytiradi. Oliy nerv faoliyati tomonidan jiddiy oʻzgarishlar kuzatiladi.

Tamaki chekish sogʻliqqa katta zarar keltiradi. U yurak ishemik kasalliklari, oʻpka rakni, surunkali bronxit emfizemasi va boshqa kasalliklarni keltirib chiqaradi. Chekishning oqibatida shaxsning barvaqt oʻlimi va nogironlik holatlari kuzatilishi mumkin.

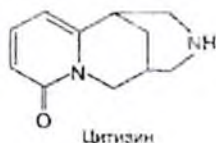
N – xolinomimitiklardan bazilarining kimyoviy tuzulishi

Oʻsimliklardan olingan preparatlar (alkaloidlar)

## Uchlamchi aminlar



## Ikkilamchi amin



N- xolinomimetiklardan dori modda sifatida lobelin va sitizin ishlatiladi, ular reflektor ta'sir qiluvchi nafas analeptiklari xisoblanadilar.

Lobelin – Lobelia inflata o'simligi tarkibidagi alkaloiddir. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha uchlamchi aminlarga mansubdir. Preparat karotid koptokchalar reseptorlariga xolinomimetik ta'sir ko'rsatib, reflektor tarzda nafas markazini qo'zg'atadi (uzunchoq miyada joylashgan boshqa markazlarni ham). Avval, qisqa muddatga arterial bosimni pasaytiradi (markazlarni va adashgan nerv gangliyalarni aktivlaydi), so'ngra uni ko'taradi (asosan simpatik gangliylar va buyrak usti bezi mag'iz moddasiga stimullovchi tasir tufayli).

Kuchli ifodalangan nafasning qo'zg'alishi nafasning qo'zg'alishi rakitnik (Cytisus labumum) va termopsis (Thermopsis lanceolata) o'simliklari tarkibida saqlanuvchi alkaloidlar sitizin qo'llanilganda namoyon bo'ladi. Kimyoviy tuzulishi bo'yicha sitizin ikkilamchi aminlar guruhiga kiradi. Uning ta'siri N-xolinoreseptorlarning stimulyatsiyasiga bog'liq bo'lib, lobelinga o'xshaydi. Katta konsentratsiyalarda bu alkaloidlar N-xolinoreseptorlarni falajlaydi. Sitizinning 0,15% li eritmasi Sititon nomi bilan chiqariladi.

Ikkala preparat ham nafasni stimullash uchun qo'llaniladi (agar nafas markazining reflektor qo'zg'aluvchanligi saqlangan bo'lsa). Vena ichiga yuboriladi. Ta'sir davomiyligi juda qisqa. Bundan tashqari, bu ikki alkaloid chekishga bo'lgan xumorlikni chalg'itish maqsadida beriladigan preparatlarning asosiy komponentidir (sitizin "Tabeks", lobelin esa "Lobesil" tabletkalari tarkibida bo'ladi).

Nikotinga sezgir xolinoreseptorlarni falajlovchi vositalar.

Ushbu guruhga ganglioblokatorlar, nerv – mushak sinapslarini falajlovchi va ayrim markaziy taʼsir etuvchi xolinoblokatorlar mansub.

a) Vegetativ gangliyalarda qoʻzgʻalish oʻtishini bloklovchi vositalar (ganglioblokatorlar).

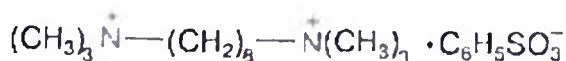
Ganglioblokator vositalar simpatik va parasimpatik gangliyalarni, shuningdek buyrak usti bezi magʻiz moddasi hujayralari va karotid koptokchalari N-xolinoreseptorlarini falajlaydi.

Kimyoviy tuzilishi boʻyicha ganglioblokatorlar quyidagi guruhlariga boʻlinadi:

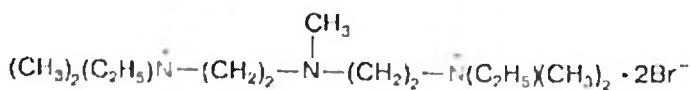
1. Bis - toʻrtlamchi ammoniyli birikmalar - benzogeksoniy, pentamin, gigroniy.
2. Uchlamchi aminlar – pirilen, paxikarpin gidroyodid.

Bazi ganglioblokator vositalarining kimyoviy strukturasi

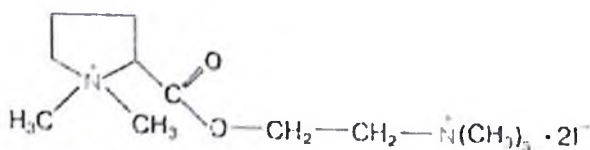
Bis – toʻrtlamchi ammoniyli birikmalar



Benzogeksoniy

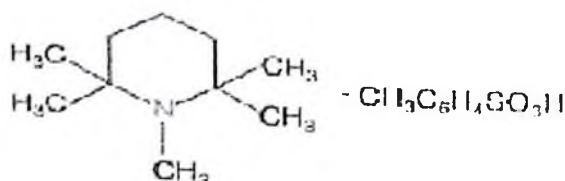


Pentamin



Gigroniy

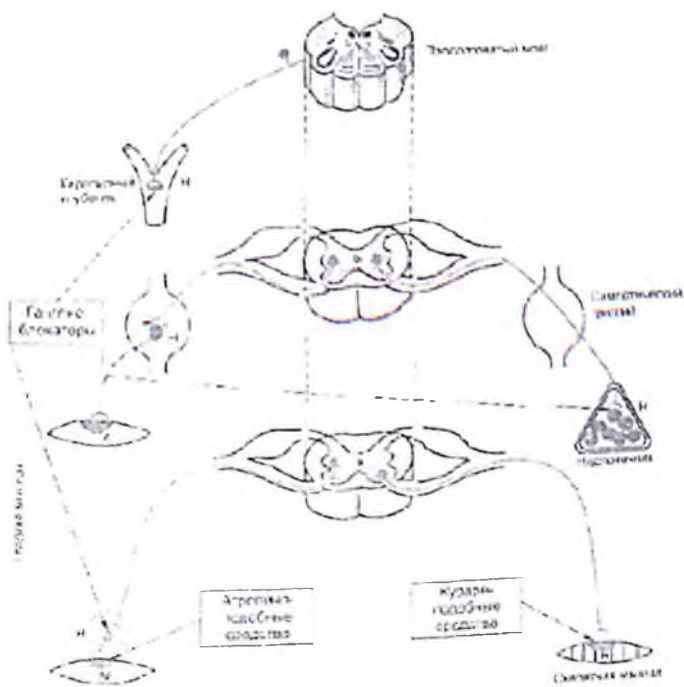
Uchlamchi amin



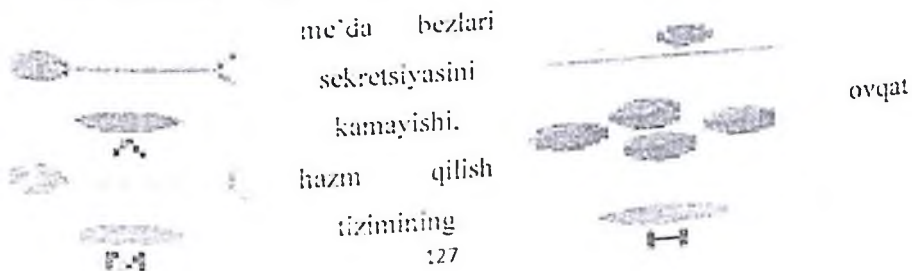
## Pirilen

Fibbiyot amaliyotida qo'llaniladigan ganglioblokatorlar ta'sir mexanizmi bo'yicha antidepolyarizatsiyalovchi moddalar hisoblanadi. Shunday ma'lumotlar borki, bir qator ganglioblokatorlar (geksoniy, pirilen) n-xolinoreseptorlarni emas, baki ochiq ion kanallarini bloklaydi. Shu bilan birga ba'zi ganglioblokatorlar (masalan afronad) n-xolinoreseptorlarni bloklaydi.

Ganglioblokatorlar rezorbtiv ta'siri tufayli yuzaga keladigan farmakoterapevtik ahamiyatga ega bo'lgan asosiy ta'sirlari quyidagilar hisoblanadi. Simpatik



gangliylarni susayishi natijasida qon tomirlar kengayadi, arterial va venoz qon bosimlari pasayadi. Periferik qon tomirlarni kengayishi shu sohadagi qon aylanishni yaxshilaydi. Parasimpatik gangliyalarda impuls o'tkazilishini buzilishi so'lak va





motorikasini tormozlanishi bilan ko'rinadi. Ganglioblokatorlarning vegetativ gangliylarni bloklovchi ta'siri ichki a'zolarning reflektor reaksiyalari susayishiga sabab bo'ladi. Ganglioblokatorlik effektini ifodalaniishi shu sohani boshqaruvchi markazlarning boshlang'ich tonusiga to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlidir. Agar tajribada tomirlarni harakatantiruvchi markazlarni ishini buzilsa, ganglioblokatorlar arterial bosimni tushirmaydi. Aksincha, adrenergik innervatsiyani tonusi yuqori bo'lsa, bu ta'sir aniq ko'rinadi.

Preparatlarning ikki xil turi mavjud. Ulardan biri uzoq ta'sir qilish uchun tavsiya qilinadi. Bu vositalarga qo'yiladigan talablar quyidagilardir. Ular har-xil kiritish yo'llarida ham yuqori aktivlikka ega bo'lishlari, uzoq ta'sir muddatga, past toksiklikka ega bo'lishlari va jiddiy nojo'ya ta'sirlarga ega bo'lmasliklari lozim. Hoji boricha preparatga o'rganib qolish sekin rivojlanishi yoki butunlay bo'lmasligi lozim. Yuqorida ketirilgan uzoq muddat ta'sir qiluvchi preparatlardan uchlamchi aminlar, masalan pirlen (pempidin tonzilati)ni qo'llanishi qulay. U me'da ichak traktida yaxshi so'riladi, yuqori aktivlikka va uzoq ta'sir muddatiga (8 soat va undan ortiq) ega. Aktivligi bo'yicha benzogeksoniyga o'xshash, lekin kam zaharli. Uchlamchi aminlarni tavsiya etilganda to'rtlamchi ammoniy tuzlaridan farqli, ular gematoensefalik to'siqdan oson o'tishlarini hisobga olish lozim. Bu xususiyat ularning MNS ga salbiy ta'sirining sababi bo'lishi mumkin (pirlenni qabul qilganda ba'zida tez o'tadigan psixik buzilish, tremor va boshqalar). Uchlamchi aminlarga ganglioblokatorlardan paxikaroin gidroyodid ham taaluqli. Bu alkaloid tuzi semiz mevali Sofora (*Sophora pachycarpa*) tarkibida bo'ladi. Past ganglioblokatorlik va uzoq bo'lmagan ta'sir davomiylik bilan karakterlanadi. Miometriyga stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. Ingichka ichakda yaxshi so'riladi. Bis to'rtlamchi ammoniyli tuz – benzogeksoniy yuqori aktivlikka, ifodalangan tanlab ta'sirga ega, lekin ta'sir davomiyligi uzoq emas (3-4 soat). Bundan tashqari, me'da-ichak traktidan yomon so'riladi. Shuning uchun faqat parenteral qo'llaniladi, bu uning asosiy kamchiligi xisoblanadi. Pentamin (azameton bromid, pendiamid) benzogeksoniyga o'xshash xususiyatlarni namoyon qiladi. U aktivligi va ta'sir davomiyligi bo'yicha benzogeksoniydan past.

Ko'rib o'tilgan ganglioblokator me'da va o'n ikki barmoqli yara kasalligida, obliteratsiyalovchi endoartritda, o'pka shishida, arterial emboliyada, kam xollarda gipertoniya kasalligida (asosan gipertonik krizlarda) qo'llaniladi.

Tibbiyot amaliyotida qisqa ta'sir etuvchi preparatlar katta ahamiyatga ega. Bunday holatlarda asosan qisqa muddat ta'sir etuvchi (10-20 minut) ganglioblokatorlar ishlatiladi. Ularga gigroney va arfonad (trimetafan kamforsulfonat) kiradi. Boshqa ganglioblokatorlar singari, ular asosan simpatik gangliyalarni susaytirishi natijasida arterial bosimni pasaytiradilar. Arfonad gistamin ajralishini ta'minlaydi va bevosita miotrop tomirlarni kengaytirish xususiyatiga ega. Gigroney tanlab ganglioblokatorlik ta'sirga ega ekanligi bilan harakterlanadi. Bundan tashqari u arfonadga nisbatan 5-6 marta kamroq zaharli.

Qisqa ta'sir qiluvchi ganglioblokatorlar boshqariluvchi gipotenziya xosil qilishda ishlatiladi. Venaga tomehilab yuboriladi. Preparatni kiritish to'xtatilsa tezda (10-15 minutdan so'ng) qon bosimi o'z holatiga qaytadi. Xirurgiyada boshqariluvchi gipotenziya yurak-qon tomirlarda o'tkaziladigan operatsiyalarda yaxshi natija beradi va periferik to'qimalarning qon bilan taminlanishini yaxshilaydi. Arterial bosimni pasayishi va operatsiya maydonidagi qon tomirlarda qon ketishining kamayishi tireoidektomiya, mastektomiya kabi operatsiyalarni amalga oshirishni osonlashtiradi. Neyroxirurgiyada shu muxumki, bu vositalarning gipotenziv effekti bosh miya shishi paydo bo'lish imkoniyatini kamaytiradi. Bundan tashqari, ganglioblokatorlarning ishlatilishi jarroxlik jarayonlarida yurak, qon tomirlar va boshqa ichki organlarga boruvchi salbiy reflekslarni ma'lum darajada oldini oladi.

Ganglioblokatorlar qo'llanganda kuzatiladigan nojo'ya ta'sirlar vegetativ gangliyalarning susayishi bilan bog'liq. Ganglioblokatorlarning tipik nojo'ya ta'sirlaridan biri ortostatik kollaps hisoblanadi. U tana holatini birdan o'zgarishidan vujudga keladi (masalan, tanani gorizontal holatdan vertical holatga tezda o'tilishi arterial bosimni tez va ko'p miqdorga tushib ketishiga olib keladi). Miyada qon keskin kamayishi va gipotenziya sababli hushdan ketish kuzatiladi.

Ortostatik kollapsni oldini olish maqsadida bemorga preparat qabul qilingandan so'ng ikki soat mobaynida yotish tavsiya qilinadi.

Ganglioblokator qo'llagan vaqtda me'da-ichak tizimi motorikasi susayishi mumkin, bu esa qabziyat (obstipasiya) ga olib keladi. Bulardan tashqari arterial bosimning keskin tushib ketishi, paralitik ileus (ichak tutilishi), midriaz, akkomodatsiyaning buzilishi, dizartriya va disfagiya (nutq va yutishning buzilishi) va siydik to'xtashi mumkin.

Ganglioblokatorlar qo'llanilganda jiddiy asoratlar kam uchraydi. O'lim holati nafas susayishi bilan bog'liq bo'ladi.

Ganglioblokatorlarning dozasi oshib ketganda beriladigan yordam kislorod berish, sun'iy nafas oldirish, bu moddalarning antogonisti bo'lmish analeptiklar va prozerin yuborishdan iboratdir. Arterial bosimni ko'tarish maqsadida  $\alpha$ -adrenomimetiklardan foydalanish lozim. M-xolinoreseptorlarni qo'zg'atuvchi vositalar (masalan, karboxolin, aseklidin)ni akkomodatsiya buzilganda, qorachiq kengayib ketganda, shuningdek, me'da-ichak trakti motorikasi susayganda, siydik pufagi atoniyasida qo'llash foydali hisoblanadi.

Ganglioblokatorlarni uzoq muddat qo'llanilganda odatda ularga o'rganish rivojlanadi (to'rtlamchi ammoniyli birikmalarga qaraganda pirilenga o'rganish sekin kechadi). Ganglioblokatorlarni gipotenziya holatlarida, aterosklerozda, koronar qon aylanish yetishmovchiligida, glaukomada, buyrak funksiyasi buzilganda, miokardning organik buzilishlarida qo'llash mumkin emas.

### **B) Nerv-mushak o'tkazuvchanligini bloklovchi vositalar**

**(kuraresimon vositalar yoki periferik ta'sir etuvchi miorelaksantlar).**

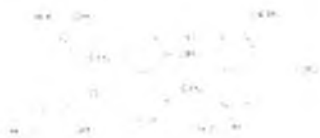
Bu farmakologik vositalar guruhining asosiy xususiyati nerv-mushak o'tkazuvchanligiga bloklovchi ta'siri tufayli skelet mushaklarining bo'shashishidir. Birlamchi bunday xususiyat kurareda topilgan, shuning uchun, bu guruh moddalari kuraresimon vositalar deyiladi. Kurare Janubiy Amerikada o'sadigan *Strychnos* u *Chondadendron* turlariga mansub o'simliklardan olingan ekstrakt hisoblanadi. Bir necha yuz yilliklar davomida kurare kamon o'qini zahari sifatida ishlatishgan. XX asrning 40-yillarida tibbiyotda ishlata boshlaganlar. Kurare turli sil alkaloidlar saqlagan bo'lib, asosiylaridan biri tubokurarin hisoblanadi (ushbu

o'simlik mahsulotidan olinadi). Bundan tashqari, kuraresimon preparatlarning boshqa turlari mavjud bo'lib ular sintetik, yarimsintetik va o'simliklardan olingan. Ularning hammasi harakatlantiruvchi nervlardan skelet mushaklariga qo'zg'alish o'tishini bloklaydilar. Kimyoviy tuzilishiga ko'ra ko'pchilik kuraresimon vositalar to'rtlamchi ammoniyli birikmalaridir. Keng qo'llaniladigan preparatlar quyidagilardir: tubokurarin xlorid (tubarin), pankuroniy bromid, pipekuroniy bromid, atrakuriy, ditilin (dixlorid va dibromidlari: suksusametoniyl xlorid, listekon, miorelaksin, suksinilxolin xlorid va boshqalar).

### Ba'zi bir kuraresimon vositalarning kimyoviy strukturasi.

#### To'rtlamchi ammoniy birikmalar.

##### O'simliklardan olingan preparatlar.



Tubokurarin

##### Sintetik vositalar.



Pankuroniy



Pipekuroniy



Anakuroniy



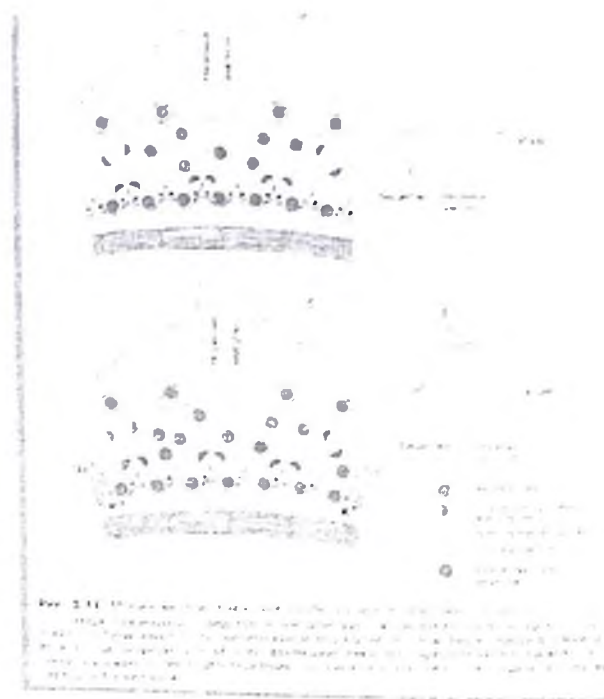
Ditilin

To'rtlamchi ammoniyli birikmalarda 2 ta kationli markaz mavjud bo'lib (musbat zaryadli azot atomi). Kuraresimon vositalarning aktivligi kation markazlardagi zaryadlarning konsentratsiyasiga bog'liq bo'ladi. Moddalarning N-xolinoreseptorlar

anion strukturalari bilan qutbli bog'lanishi kation markazlari hisobiga yuzaga keladi. Bundan tashqari, qutbsiz bog'lanishlar ham ma'lum rol o'ynaydi. Ko'pchilik kuraresimon vositalar uchun azot atomlari orasidagi optimal masofa 1,4-1,5 nm. Kuraresimon vositalar N-xolinoreseptorlar bilan o'zaro ta'sir qilib, postsinaptik membrana sohasida nerv-mushak o'tkazuvchanligini susaytiradi. Har xil kuraresimon vositalar chaqirgan nerv-mushak to'siq har xil kelib chiqishga ega bo'lishi mumkin. Kuraresimon vositalar tasnifi shunga asoslangandir.

Ta'sir mexanizmiga ko'ra ular quyidagi guruhlariga bo'linadilar (rasm -3.):

- 1) Antidepolyarizatsiyalovchi (depolyarizatsiyaga qarshi) vositalar – tubokurarin xlorid, pankuroniy blomid, pipekuroniy bromid.
- 2) Depolyarizatsiyalovchi vositalar – ditilin.
- 3) Aralash ta'sirga ega vositalar – dioksoniy



(rasm -3.) Antidepolyarizatsiyalovchi prepratlar

N-xolinoreseptorni bloklaydi va asetilxolinning depolyarizatsiyalovchi ta'siriga to'sqinlik qiladi. Ion kanallariga bloklovchi ta'sir ikkilamchi ahamiyatga ega.

Antidepolyarizatsiyalovchi vositalar raqobatli va raqobatsiz N-xolinoblokatorlarga bo'linadi. Shunday, haqiqiy raqobatli antagonizm N-xolinoreseptorlarga ta'siri bo'yicha kuraresimon vositalar (m-n Tubokurarin) va asetilxolin o'rtasida bo'ladi. Tubokurarin bilan chaqirilgan nerv-mushak blokadasi fonida N-xolinoreseptorlar sohasining oxirlaridagi plastinkalarida asetilxolin konsentratsiyasini sezilarli darajada ko'tariladi, bu nerv-mushak o'tkazuvchanligini qayta tiklanishiga olib keladi (raqobatli ta'sir qiluvchi asetilxolin xolinoreseptorlar bilan bog'langan tubokurarinni siqib chiqaradi). Agar bu holatda yana ma'lum miqdorda tubokurarinning konsentratsiyasini oshirilsa, yana bloklovchi ta'sir rivojlanadi. Shu prinsip asosida ta'sir qiluvchi moddalar raqobat turidagi kuraresimon vositalar deyiladi. Raqobat turidagi preparatlarga pankuroniy (pavulon), pipekuroniy (arduan), vekuroniy, atrakuriylar kiradilar. Bundan tashqari, raqobatsiz turidagi preparatlar mavjud (m-n. prestonal). Raqobatsiz turdagi antidepolyarizatsiya ta'siriga ega preparatlarning miorelaksatsiya chaqirish xususiyati asetilxolin konsentratsiyasiga bog'liq emas. Bunda kuraresimon preparat va asetilxolin n-xolinoreseptorlarning har xil, lekin o'zaro bog'liq bo'lgan joylari bilan bog'lansa kerak.

Antidepolyarizatsiyalovchi kuraresimon vositalarning ta'sir faolligi va davomiyligi narkoz vositalari ta'siri ostida o'zgarishi mumkin. Efir va ozroq darajada flortotan antidepolyarizatsiyalovchi vositalarning mioparalitik ta'sirini kuchaytiradi va davomiyligini uzaytiradi; azot (I) oksidi va siklopropan esa ular faolligiga ta'sir ko'rsatmaydi. Geksenal yoki tiopental-natriy fonida antidepolyarizatsiyalovchi preparatlarning bloklovchi ta'siri qisman kuchayishi mumkin.

Depolyarizatsiyalovchi vositalar (m-n. ditilin) n-xolinoreseptorlarni qo'zg'atadi va postsinaptik membrananing turg'un depolyarizatsiyasini keltirib chiqaradi, reseptorlarning asetilxolonga nisbatan sezuvchanligi yo'qoladi. Membrana repolyarizatsiya holatiga o'tolmaydi, kelayotgan yangi impulslarni qabul qilolmay qoladi. Depolyarizatsiyasining rivojlanishi mushaklarni biroz qisqarishi (fibrillyasiya) – past sirkulyatsiya (nerv mushak o'tkazuvchanligi qisqa muddatga

osonlashadi) ko'rinishida namoyon bo'ladi. Qisqa vaqt o'tgandan so'ng mioparalitik ta'sir boshlanadi (depolyarizatsiya bloki hosil bo'ladi).

Bazi bir kuraresimon vositalar aralash turda ta'sir qilishi bilan harakterlanadi (depolyarizatsiyalovchi va antidepolyarizatsiyalovchi xususiyatlari birlashadi). Masalan, dioksoniy avval qisqa muddatli depolyarizatsiyalovchi falajlab, keyin konkurent blok paydo qiladi. Yuqorida aytilganidek, kuraresimon vositalarning mioparalitik ta'siri ularning asosiy hususiyati hisoblanadi. Aktivligi bo'yicha (moddalar dozalari solishtirilganda) asosiy preparatlarni quyidagi tarkibda joylashtirish mumkin: pipekuroniy > pankuroniy > tubokurarin > ditilin > milliktin. Kuraresimon vositalar mushaklarni ma'lum tartibda bo'shashtiradi, ularning ko'pchilgi birinchi navbatda yuz va bo'yin, so'ngra qo'l-oyoq va tana mushaklarining nerv mushak sinapslarini bloklaydilar. Nafas mushaklari preparatlar ta'siriga chidamli. Eng oxirida diafragma mushaklari falajlanadi, natijada nafas olish to'xtaydi. Mioparalitik ta'sir kengligi preparatlar uchun muhim harakterli hususiyat hisoblanadi. Bu preparatning mushaklarini unga eng sezgir dozasi bitan nafas olishni to'liq to'xtatuvchi dozasi orasidagi diapazondir. Qo'laniladigan preparatlar mioparalitik ta'sir kengligining kamligi bilan harakterlanadi (masalan, tubokurarin, pankuroniy, pipekuroniy). Kuraresimon vositalar mioparalitik ta'siri davomilgi bo'yicha shartli uch guruhga bo'linadi:

- qisqa muddatli ta'sir qiluvchilar (5-10 daq.) – ditilin;
- o'rtacha muddatli ta'sir qiluvchilar (20-30 daq.) – atrakuri, vekuroniy;
- uzoq muddatli ta'sir qiluvchilar (30-40 daq. va uzoq) – tubokurarin, pipekuroniy, pankuroniy.

Kuraresimon moddalarga antagonist tanlash miorelaksantlarning ta'sir mexanizmiga asoslanadi. Antidepolyarizatsiyalovchi (raqobatli) vositalarga antixolinesteraz vositalar (prozerin, galantamin) aktiv antagonistlardir. Antixolinesteraz vositalar asetilxolinesterazani bloklab, sinaptik yoriqlarda asetilxolin konsentrasiyasini anchagina oshiradi. Bu aytib o'tilganidek, n-xolinoreseptorlar bilan bog'langan kuraresimon birikmalarni siqib chiqaradi va nerv-mushak o'tkazuvchanligini qayta tiklaydi. Bundan tashqari, antagonist sifatida

pimadindan (4-aminopiridin) foydalanish mumkin, u harakatlantiruvchi nerv oxirlaridan asetilxolin ajralishini taminlaydi.

Depolyarizatsiyalovchi miorelaksant vositalarning antagonisti yo'q. Antixolinesteraz vositalar bu maqsadda ishlatilmaydi, chunki ular depolyarizatsiyalovchi kuraresimon vositalarni bloklovchi ta'sirini yo'q qilibgina qolmay, uni kuchaytiradi ham. Tibbiyotda keng qo'llaniladigan depolyarizatsiyalovchi vosita ditilinning ta'siri yangi sitratli qon quyish yo'li bilan to'xtatiladi. Qon plazmasi tarkibida xolinesteraza mavjud bo'lib, ditilinni gidrolizlaydi.

Ko'pchilik kuraresimon vositalar asosan nerv-mushak sinapslarig yuqori darajada tanlab ta'sir ko'rsatadi. Shu bilan birga ularning bazilari boshqa xolinergik sinapslarga ham ta'sir qiladi. Bir qator antidepolyarizatsiyalovchi vositalar kuchsiz gangliobloklovchi ta'sir ko'rsatadi (asosan tubokurarin), buning ko'rinishlaridan biri arterial bosimning pasayishi, shuningdek sinokorotid soxa va buyrak usti bezi mag'iz qavatining n-xolinoreseptorlariga susaytiruvchi ta'siridir. Ba'zi bir vositalarda (masalan, pankuroni) yurakga nisbatan kuchli ifodalangan n-xolinoblokatorlik (vagolitik) ta'sir kuzatilib, bu taxikardiyaga olib keladi. Tubokurarin va ba'zi boshqa preparatlar gistamin ajralishini kuchaytirishi mumkin, bu esa arterial bosimning pasayishiga bronx mushaklari tonusini oshishiga olib keladi.

Depolyarizatsiyalovchi kuraresimon vositalar elektrolit muozanatiga ma'lum miqdorda ta'sir ko'rsatadi. Postsinaptik membrananing depolyarizatsiyasi natijasida kaliy ionlari skelet mushaklaridan ajralib chiqadi va ekstrasellyulyar suyuqlikda va qon plazmasida ularning miqdori oshadi. Bu yurak aritmiyasiga sabab bo'lishi mumkin.

Narkozdan keying davrda depolyarizatsiyalovchi vositalar qo'llanilganda ba'zan mushaklarda og'riqlar kuzatilishi mumkin. Bu depolyarizatsiyalovchi preparatlar ta'siri bilan bog'liq bo'lgan ularning fassikulyatsiyasi vaqtidagi mushaklarning mikrotravmasi natijasi hisoblanadi. Depolyarizatsiyalovchi vositalar ganglioblokatorlik ta'sir ko'rsatmaydi. Katta dozalarda ular gangliyalarning va



buyrak usti bezi mag'iz qavati n-xolinoreseptorlarini qo'zg'atib, arterial bosimni oshiradi. Depolyarizatsiyalovchi kuraresimon vositalar skelet mushaklarining annuspiral oxirlarini stimullaydi. Bu proprioseptiv tolalarning afferent impulsasiyasini kuchaytiradi va monosinaptik reflekslarni susayishini chaqirishi mumkin.

To'rtlamchi ammoniyli birikmalar guruhidagi kuraresimon vositalarning ko'pchiligi MNSga ta'sir qilmaydi (gematoensefalik to'siqdan yomon o'tadi). Bu guruh preparatlari MITda yomon so'riladi, shuning uchun ular parenteral qo'laniladi, asosan vena ichiga. Ba'zi preparatlar organizmda fermentative parchalanishlarga uchraydilar. Yuqorida aytib o'tilganidek, ditilin qon plazmasining xolinesterazasi bilan gidrolizlanishi uni qisqa muddat ta'sir qilishiga sabab bo'ladi. Kuraresimon vositalar va ularning metabolitlari asosan buyraklar orqali chiqariladi.

Kuraresimon preparatlar anestezalogiyada jarrohlik muolajalarini bajarish uchun keng qo'laniladi. Ular skelet mushaklarini bo'shashini taminlab, ko'krak qafasi va qorin bo'shlig'i a'zolari, shuningdek qo'l va oyoqlardagi ko'pgina operatsiyalarni bajarilishini onsonlashtiradilar. Ular traxeya intubatsiyasida, bronxoskopiyada, chiqqan va singan suyaklarni o'z joyiga joylashtirishda ishlatiladi. Bundan tashqari bu preparatlar qoqshol kasaligini davolashda, elektrotirishish muolajasida qo'laniladi. Jarrohlik muolajasini qancha muddat davom etishi hisobga oigan holda preparatning kerakli ta'sir davomiyligiga ega bo'lgani qo'laniladi.

Kuraresimon vositalarning nojuyi ta'sirlari havfli hususiyatga ega emas. Arterial bosim ularning ta'sirida pasayishi (tubokurarin) va ko'tarilishi (ditilin) mumkin. Bir qator preparatlarga taxikardiya hosil bo'lishi harakterli (pankuroniy). Gohida yurak aritmiyasi (ditilin), bronxospazm (tubokurarin), ko'zning ichki bosimni oshishi (ditilin) kuzatiladi. Depolyarizatsiyalovchi vositalar uchun mushak og'riqlari harakterli. Qon plazmasidagi xolinesterazaning genetik yetishmovchiligi bo'lgan shaxslarda ditilin uzoq mudatli apnoeni chaqiradi (odatdagi 5-10 daqiqa o'rniga, 6-8 soatgacha va undan ortiq). Kuraresimon vositalarning jigar, buyrak kasalliklarida hamda keksa yoshli insonlarda qo'llashda ehtiyot bo'lish lozim. Shuni esda tutish kerakki, yuqorida ko'rsatilgan vositalar nafasni susaytirishi va butunlay to'xtatishi

mumkin. Shuning uchun uyar tibbiyot amaliyotida ishlatilganida ularning antagonistlari va sun'iy nafas oldirishga kerakli sharoit bo'lishi lozim.

Asetilxolin xolinergik innervasiya mediatori bo'lib, tibbiyotda qo'llanilmaydi.

Tibbiyot amaliyotida glaukomada kamdan - kam holatlarda asetilxolinning analogi karbaxolinni qo'llaniladi ( $R=NH_2$   $G=Cl$  tuzilishga qarang). Karbaxolin asetilxolidan barqarorligi bilan ajralib turadi. U asetilxolinesteraza bilan gidrolizlanmaydi va shuning uchun juda uzoq muddat ta'sir etadi (1 – 1,5 soat mobaynida). Karbaxolin nafaqat to'g'ridan - to'g'ri xolinomimetik ta'sir ko'rsatadi deb hisoblashadi, balki presinaptik uchlardan asetilxolinni chiqarilishiga yordam beradi. Karbaxolinning farmakologik ta'sir ko'lamini asetilxolinniki bilan bir xil. U M- va N- xolinreseptorlarga ta'siri bilan aniqlanadi.

### **M- va N-xolinoblokatorlar**

“Parkinsonga qarshi vositalar” 10 bobga qarang.

Asetilxolin mediatorini falajlash asosan asetilxolinesteraza fermenti tomonidan amalga oshiriladi. U ko'p miqdorda asetilxolin ajralib chiqadigan joylarda, presinaptik membranada bartaraf etiladi (ganglionar xolinergik tolalar oxirlarida, harakatlantiruvchi tolalar oxirlarida, MNT, vegetativ gangliyalarda va bosh.). Bu asetilxolinning enzimatik gidroliziga tezda yordam beradi, uni xolin va sirka kislotasiga aylantirgan holda.

## **ADRENERGIK SINAPSLARGA TA'SIR ETUVCHI DORI VOSITALARI**

### **4.1. ADRENORESEPTORLARNI QO'ZGATUVCHI MODDALAR**

#### **ADRENOMIMETIKLAR**

4.1.1.  $\alpha$  va  $\beta$  — adrenozeptorlarni bevosita qo'zg'atuvchi moddalar

*Adrenalin gidroxlorid, noradrenalin gidrotartrat*

Adrenalin adrenomimetiklarning asosiy moddasi bo'lib,  $\alpha$  va  $\beta$  — adrenozeptorlarni qo'zg'atadi. Adrenalin yurakda, yurak o'tkazuvchan sistemasida joylashgan  $\beta$  — adrenozeptorlarni qo'zg'atib, yurak urishini tezlashtiradi, musbat — inotrop, musbat — xronotrop ta'sir ko'rsatadi. Shu bilan

birga miokardning kislorodga bo'lgan ehtiyojini, qon bosimini, asosan sistolik bosimni oshiradi.

Qon bosimi qisqa muddatga ko'tariladi, chunki pressor jarayonda tomirlarning mexanoreseptorlari reflektor bradikardiyani paydo qiladi. Adrenalin chetda joylashgan tomirlarning umumiy qarshiligini kamaytiradi, bu holat mushak tomirlarining  $\beta$  — adrenozeptorlarining qo'zg'alishi, ularning kengayishi bilan bog'liq, shu tufayli diastolik bosim pasayadi. Venoz bosimini adrenalin oshiradi, teri, ichak, buyrak tomirlarini qisqartiradi, skelet mushaklarining tomirlarini, toj tomirlarni kengaytiradi, miya, o'pka tomirlariga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi. Adrenalinning yuqori miqdori umumiy periferik qarshilikni oshirib yuborishi mumkin.

Adrenalin bronxlarni silliq mushaklarida joylashgan  $\beta_2$  — adrenozeptorlarni qo'zg'atib, mushaklarni bo'shashtiradi, bronxlarni kengaytiradi. Radial mushaklarda joylashgan  $\alpha$  — adrenozeptorlarni qo'zg'atib, qorachiqni kengaytiradi. Adrenalin ichakda joylashgan  $\alpha$  hamda  $\beta$  — adrenozeptorlarni qo'zg'atadi, ichak tonusini hamda peristaltikasini kamaytiradi. Qora taloq hamda sfinkterlarda joylashgan  $\alpha$  adrenozeptorlar qo'zg'alishi tufayli, ular qisqaradi. Adrenalin modda almashinuviga ta'sir ko'rsatadi, glikogenoliz va lipolizlarda qatnashadigan adrenozeptorlarni qo'zg'atib, qondagi qand hamda erkin yog' kislotalar miqdorini oshiradi. Bu jarayon adenilasiklaza mexanizmi tufayli amalga oshadi: adrenozeptorlarni qo'zg'atib, adenilasiklaza fermenti faolligini oshiradi, shuning uchun siklik AMP konsentratsiyasi oshib, fosforilaza hamda trigliseridlipaza fermentlarining faolligini oshiradi. glikogeni glyukoza — 6 fosfatga, trigliseridlarni gliserin hamda yog' kislotalarga parchalaydi.

## 10 jadval

Adrenalin va noradrenalinning yurak va qon tomirlar faoliyatiga taʼsiri

Koʻrsatkichlar	Adrenalin	Noradrenalin
Yurak urishi tezligi	kuchayadi	sal kamayadi
Zarb hajmi	kuchayadi	Kuchayadi
Minutlik hajmi	ortadi	oʻzgarmaydi yoki kamayadi
Sistolik bosim	kuchayadi	Kuchayadi
Diastolik bosim	kamayadi	Kuchayadi

Adrenalin vegetativ nervlar oxirida mediatorlar asetilxolin va noradrenalinning ajralishini hamda nervlardan mushaklarga (ayniqsa, mushaklar toliqqanda) oʻtkazuvchilikni oshiradi. Adrenalin gistaminning erkin holda ajralishini kamaytiradi, mikrosirkulyasiyaga ijobiy taʼsir koʻrsatadi. Adrenalin ozroq boʻlsa ham gematensefalik toʻsiqdan oʻtib, markaziy nerv sistemasini, asosan gipotalamusni qoʻzgʻalishga olib keladi. Bunda bezovtalik, qaltirash, qusish markazini ishga soladigan sohani ragʻbatlantirish hollari kuzatiladi. Gipotalamus qoʻzgʻalishi tufayli ichki bezlarning sekresiyasi oshadi, termoregulyasiya markazi qoʻzgʻatadi.

Adrenalin kattalar va bolalarda bronxial astma xurujlarida, insulin miqdori oshishi tufayli roʻy beradigan gipoglikemik holatlarda, mahalliy anestetiklarning taʼsir muddatini uzaytirish uchun ular bilan qoʻllanadi. Adrenalin miokardning kislorodga boʻlgan ehtiyojini oshiradi, shu tufayli hozirgi kunda shok, kollapsda deyarli qoʻllanilmaydi.

Adrenalinning qorachiqni kengaytirish xususiyati bor, shuning uchun ochiq burchakli glaukomada qoʻllaniladi, chunki adrenalin bezlar sekresiyasini hamda koʻz ichida suyuqlik hosil boʻlishini kamaytiradi.

Shuningdek, adrenalin bolalar amaliyotida nafas yo'llari torayganda qo'llaniladi, chunki bronxlar shilliq mushaklarini bo'shashtiradi hamda shu erdagi qon tomirlarini qisqartiradi.

Adrenalinni gipertoniya kasalligida, buyrak va jigar xurujlarida, tireotoksikoz, gemotransfuzion shok, qandli diabet, feoxromositomada, homiladorlik davrida qo'llash man etiladi.

Adrenalin teri ostiga, mushaklar orasiga, venalarga hamda mahalliy qo'llaniladi, shilliq pardalarga tomchi shaklida, ba'zan to'g'ri yurak mushaklariga ham yuboriladi, me'da-ichak shirasida parchalanadi, shuning uchun og'iz orqali yuborilmaydi.

Adrenalin qisqa muddat ta'sir qiladi, teri ostiga yuborilganda ta'siri 30 daqiqa, venalarga yuborilganda 5 daqiqa davom etadi, chunki neyronlar adrenalinni qaytadan o'ziga tezda qamrab olishi va KOMT, MAO fermentlar ishtirokida parchalanishi mumkin. Adrenalin o'zgarmagan holda va uning metabolitlari organizmdan siydik orqali chiqib ketadi.

Keyingi ma'lumotlarga ko'ra, organizmda hosil bo'ladigan va dori sifatida yuborilgan adrenalinni yurak tanlab parchalashdan saqlaydigan oqsillar bilan bog'lab oladi. Simpatik innervasiya tonusi oshganda (stress) bog'langan adrenalin erkin holatda ajralib, yurakda moddalar almashinuviga salbiy ta'sir ko'rsatadi, stenokardiya, miokard infarktining kelib chiqishi omillaridan hisoblanadi.

Adrenalin qo'llanganda quyidagi noxush asoratlar kuzatiladi: yurak urishi tezlashadi, uning qon bilan ta'minlanishi izdan chiqadi, qonda qandning miqdori oshadi, ko'ngil aynaydi. Organizm adrenalininga tez o'rganadi, ya'ni taxifilaksiya paydo bo'ladi, tez-tez takroran yuborilganda uning ta'siri kamayib boradi. Ko'rsatib o'tilgan noxush asoratlar bolalar va kattalarda ham uchraydi. Adrenalin yurakning notekis urishiga ham olib keladi, aritmiyalar — qorinchalar ekstrasistolalari paydo bo'ladi, bu ko'pincha adrenalininga yurakning sezuvchanligini oshiradigan moddalar (*storotan, siklopropan*) qo'llanganda ro'y beradi.

Adrenalin miqdori oshganda yurak tez uradi, ekstrasistolalar, xatto qorinchalarda fibrillyasiya hosil bo'ladi. Umumiy qon bosimi hamda kichik qon aylanishdagi

bosim oshib ketadi, yurakka tushadigan yuklama oshadi, yurak yetishmovchiligi ro'y beradi, o'pka shishi hamda miyaga qon qo'yilishi mumkin. Bu holatlarda adrenolitiklar qo'llaniladi, o'pka va boshqa a'zolar shishida ganlioblokatorlardan foydalaniladi.

a - (3— adrenomimetiklardan *noradrenalin* bevosita qon tomirlarda joylashgan a adrenoreseptorlarni qo'zg'atib, arteriola va venulalarning silliq mushaklarini toraytiradi, arterial hamda venoz bosimni oshiradi, qon bosimi qisqa muddatga ko'tariladi, keyin pasayadi.

Ilgari noradrenalin asosan a - adrenoreseptorlarni qo'zg'atadigan modda hisoblanardi, keyingi vaqtda bu moddaning yurakdagi  $\beta$  - adrenoreseptorlarga ta'siri ma'lum bo'ldi, shuning uchun noradrenalin a - hamda  $\beta$  - adrenoreseptorlarga bevosita ta'sir etuvchi moddalar orasida o'z o'rnini oldi.

Noradrenalin yurakdagi a-adrenoreseptorlarni adrenalning nisbatan kuchsizroq qo'zg'atadi, yurak zarbining hajmi oshsa ham yurak urishi tezlashmaydi, hatto biroq sekinlashishi mumkin, chunki yurakdan katta zarb bilan chiqqan qon aortadagi baroreseptorlarni qo'zg'atib, reflektor yo'l bilan vagus nervi faolligini oshirib yuboradi. Noradrenalin yuborilganda yuz beradigan bradikardiyaning oldini olish uchun atropin qo'llash mumkin.

Noradrenalin qon bosimi keskin pasayib ketganda — qon tomirlar kollapsida qo'llaniladi: kardiogen shok hamda qon quyilganda ro'y beradigan gemotransfuzion shoklarda noradrenalinni qo'llash man etiladi.

Noradrenalin faqat venaga tomchilatib yuboriladi, og'iz orqali yuborilsa, parchalanib ketadi, teri ostiga yuborilsa qon tomirlarini keskin toraytirib, to'qimalarda nekroz hosil qilishi mumkin. Noradrenalinning faolligi tezda kamayib ketadi, qisqa muddat ta'sir ko'rsatadi. Organizmda tez parchalanib, noradrenalin va uning metabolitlari buyrak orqali chiqib ketadi. Noradrenalin bilan davolanganda ham noxush asoratlar uchraydi — bemorning boshi og'riydi, nafas olishi qiyinlashadi, bolalarda buyrak tomirlari torayib, buyrak yetishmovchiligi ro'y beradi, noradrenalin teri ostiga tushsa, nekroz yuz berishi mumkin.

#### 4.1.2. $\alpha$ — va $\beta$ — adreno-reseptorlarni bilvosita qo'zg'atuvchi moddalar

##### *Efedrin gidroxlorid*

Alkaloid efedrin Ephedra o'simligidan olingan, bu modda mediator noradrenalinning vezikulalardan ajralishini oshiradi hamda mediatorning qayta so'rilishiga to'sqinlik qiladi — sinaptik oraliqda uning hajmi, adreno-reseptorlarga bo'lgan ta'siri oshib boradi. Shu bilan birga efedrin adreno-reseptorlarning mediatorlarga nisbatan sezuvchanligini ham oshiradi. Efedrin asosan presinaptik, katexolaminlarning ajralishiga, qayta so'rilishiga ta'sir ko'rsatadi, ularning miqdorini oshirib, adreno-reseptorlarni bilvosita qo'zg'atadi.

Efedrinning asosiy ta'siri adrenalning o'xshab ketadi. Yurak faoliyatini, qon bosimini oshiradi, bronxlarni, qorachiqni kengaytiradi, ko'z bosimiga, akkomodasiyaga ta'sir qilmaydi, skelet mushaklari tonusini, qonda qand miqdorini oshiradi, ichak peristaltikasini kamaytiradi.

Adrenalning nisbatan ta'siri sekinroq boshlanadi, lekin davomli bo'ladi. Efedrin gematoentsefalik to'siqdan yaxshi o'tib, markaziy nerv sistemasiga qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi. Efedrin og'iz orqali yuborilganda uning ta'siri saqlanib qoladi, chunki bu modda ferment monoaminoksidazaga chidamli bo'ladi. Jigarda bir qismi boshqa fermentlar hisobidan dezaminlanishga uchraydi, efedrin 40% o'zgarmagan holda buyrak orqali organizmdan chiqib ketadi, enteral va parenteral yo'llar orqali yuboriladi. Efedrin asosan bronxial astmani oldini olish hamda astmoid holatlarni davolash uchun, gipotoniya, atrioventrikulyar blokda qo'llaniladi. Chaqaloqlarda hamda bir yoshgacha bo'lgan bolalarda katexolaminlarning miqdori va ularning transport mexanizmlari to'liq rivojlanmagan, shuning uchun ularda efedrinning ta'siri kamroq bo'ladi.

Efedrin tez orada takror va takror yuborilganda unga organizm tez o'rganib qoladi, ya'ni taxiflaksiya paydo bo'ladi, pressor ta'siri kamayib boradi. Efedrin qo'llanilganda uyqusizlik, bezovtalik, ko'ngil aynishi, taxikardiya paydo bo'ladi. 5 yoshdan oshgan bolalarda efedrin miqdori oshganda bezovtalik, taxikardiya yuz beradi. 5 yoshdan kichik bolalarda esa markaziy nerv sistemasi faoliyati susayishi, hatto uyquchanlik kuzatilishi mumkin.

4.1.3.  $\alpha$  — adrenoreseptorlarni bevosita qo'zg'atuvchi moddalar

*Mezaton, naftizin, galazolin*

Mezaton asosan qon tomirlardagi  $\alpha$  — adrenoreseptorlarni qo'zg'atib, qon bosimini oshiradi.  $\beta$  — adrenoreseptorlarga deyarli ta'sir qilmaydi, ko'z qorachig'ini kengaytiradi. Mezaton pressor modda sifatida gipotoniyalarni davolashda qo'llaniladi.

Qon bosimini noradrenalin adrenaliga nisbatan kuchli oshiradi, ta'siri davomliroq bo'ladi, chunki kimyoviy jihatdan katexolaminlardan farq qiladi, katexolaminlarni parchalaydigan KOMT fermentiga nisbatan chidamliroq bo'ladi. Mezaton rinitlarni davolashda hamda mahalliy anestetiklar bilan birga qo'llaniladi.

Mezatonni gipertoniya, ateroskleroz kasalliklarida qo'llash man etiladi; gipertireoz, yurak kasalliklarida, qariyalarda ehtiyotkorlik bilan qo'llaniladi; mezaton og'iz orqali, teri ostiga, mushaklar orasiga, venalarga yuboriladi. Rinitlarda tomehi sifatida ham qo'llaniladi.

$\alpha$  — adrenomimetiklar naftizin va galazolin o'tkir rinitda, burundan qon oqishini to'xtatishda qo'llaniladi. Bu moddalar qon tomirlarni keskin va davomli qisqartiradi, shuning uchun faqat mahalliy qo'llaniladi, surunkali rinitlarda hamda takroriy yuborilganda ta'siri kamayishi mumkin, shuning uchun 5-6 kundan keyin qo'llanishdan tanaffus qilinadi. Galazolin naftizinga nisbatan to'qimalarga ko'proq o'tkazadi, yosh bolalarla uzoq muddat qo'llanganda burun shilliq pardasidagi qon tomirlarning doimiy qisqarishi tufayli uning to'sig'ida atrofiya va nekroz paydo bo'lishi mumkin. Naftizin «ehtiyotsizlik bilan qo'llanganda burun shillig'idan qonga so'rilib, hamma tomirlar umumiy qisqarishi mumkin, shu tufayli 1 yoshgacha bo'lgan bolalarga naftizinni qo'llash man etiladi.

**4.1.4.  $\beta$  — adrenoreseptorlarni bevosita ta'sir etuvchi moddalar**

$\beta$  — ADRENOMIMETIKLAR

*Isadrin, salbutamol, alupent*

Moddalar tanlab  $\beta_1$  va  $\beta_2$  — adrenoreseptorlarni qo'zg'atib, asosan yurakka, bronxlarga va qon tomirlarga ta'sir ko'rsatadi. Yurak va yurakning o'tkazuvchan sistemasidagi  $\beta$  — adrenoreseptorlarni qo'zg'atib yurak kuchini, urish tezligini,



atrioventrikulyar o'tkazuvchanligini, avtomatizmini, sistolik bosimni oshiradi. Qon tomirlarda joylashgan  $\beta_2$  — adreno-reseptorlarni qo'zg'atib, ularni kengaytiradi, diastolik bosim pasayadi. Chetda joylashgan qon tomirlarning umumiy qarshiligini pasaytiradi, venalar qisqaradi. Izadrin yurak mushaklarining kislorodga bo'lgan ehtiyojini oshirishi tufayli gipoksiya yuz berishi mumkin. Izadrin bronxlardagi  $\beta_2$  — adreno-reseptorlarni qo'zg'atib, ularni kengaytiradi. Moddalar almashinuviga adrenalning o'xshab ta'sir ko'rsatadi, qand va erkin yog' kislotalar miqdorini oshiradi, giperqlikemiya adrenalning nisbatan kamroq bo'ladi. Yurak mushaklarining hujayralarida kreatinfosfat, ATP, kaliy miqdori kamayadi. Yosh bolalarda izadrinning moddalar almashinuviga ta'siri kattalarga, ayniqsa, qariyalarga nisbatan kamroq bo'ladi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda va emizikli bolalarda katexolammlarning qaytadan neyronlar bilan qamrab olinishi, MAO va KOMT fermentlarining faoliyati kamroq bo'lishi tufayli izadrin ta'siri ularda davomliroq bo'ladi. Izadrin boshqa a'zolarida joylashgan  $\beta_2$  — adreno-reseptorlarni ham qo'zg'atib, me'da-ichak, bachadon tonusini susaytiradi, skelet mushaklarini bo'shashtiradi, markaziy nerv sistemasini qo'zg'atadi.

**Izadrin** bronxial astma xurujlari, astmoid bronxitlarni, atrioventrikulyar bloklarni davolash uchun asosan aerozol hamda til osti tabletkalari shaklida qo'llaniladi.

Izadrin ta'sirida quyidagi noxush asoratlar ro'y beradi: yurak tez uradi, aritmiyalar paydo bo'ladi, bemor qaltiraydi, boshi og'riydi. Ingalyasiyani, ayniqsa, bolalarda ehtiyotlik bilan o'tkazish lozim, chunki bolalarga izadrin nazoratsiz tez-tez qo'llanilsa, yurak tomirlarida og'ir asoratlar, o'pkada havo almashinuvining o'zgarishi, hatto hayot uchun xatarli holatlar ro'y berishi mumkin.

Bronxial astma astmoid holatlarda qollanilganda noxush asoratlar kelib chiqadi, masalan, taxikardiya, taxiaritmiya paydo bo'lishi mumkin, shuning uchun ushbu kasalliklarni davolashda tanlab, asosan bronxlarda joylashgan  $\beta_2$  — adreno-reseptorlarga ta'sir etuvchi moddalarni izlash zarur bo'ladi. Salbutamol, alupent moddalari shu talablarga qisman javob berishi mumkin. Bular kimyoviy tuzilishidan izadringa o'xshaydi.

$\alpha$  va  $\beta$  - adrenoreseptorlarni bilvosita falajlovchi moddalar. Simpatolitiklar  
*Rezerpin, oktadin*

Simpatolitiklar adrenergik nervlarning presinaptik tolalarida katexolaminlar almashinuviga, hosil bo'lishiga, to'planishiga hamda ajralishiga ta'sir ko'rsatadi, bevosita adrenoreseptorlarga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi. Bularning ta'sirida bevosita adrenomimetiklarni (*adrenalin, nQredrenalin*) ta'siri kyapmutayaNyap, hatto oshib boradi, bilvosita adrenomimetiklar (*efedrin, fenamun*) ta'siri kamayadi. Simpatolitiklarning presinaptik ta'sir mexanizmlari turlicha bo'ladi, ba'zilari noradrenalinning hosil bo'lishiga, ba'zilari uning to'planishiga to'sqinlik qiladi.

*Rezerpin* Hindistonda o'sadigan *rauvolfiya* o'simligidan olingan alkaloid, kimyoviy tuzilishi indol unumlaridan, rezerpin katexolaminlarning vezikulalarda bog'lanishini izdan chiqaradi, shu tufayli ular sitoplazmaga chiqadi, MAO fermenti ularni parchalaydi, katexolaminlarning vezikulalarda to'planishiga ham to'sqinlik qiladi. Rezerpin katexolaminlardan noradrenalin, boshqa aminlardan serotonin, gistamin hamda asetilxolinning to'planishiga to'sqinlik qiladi. Rezerpin tufayli qon tomirlarda, yurakda, buyrak usti bezining miya qismida va boshqa a'zolarida noradrenalin miqdori kamayadi. Natijada chetda joylashgan tomirlar, ayniqsa, arteriolalar qarshiligi, qon bosimi pasayadi. Qon bosimining pasayishi bilan bradikardiya ro'y beradi, chunki asetilxolinning ajralishi ko'payadi, vagusning yurakka bo'lgan ta'siri oshib boradi. Umuman rezerpin simpatik innervasiyani falajlashi tufayli xolinergik innervasiya kuchayadi.

Rezerpin gematoentsefalik to'siqdan oson o'tib, markaziy nerv sistemasida noradrenalin, serotonin mediatoriali hajmini kamaytiradi, tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi, yengil psixozlarga qarshi neyroleptik ta'siri bor, uyqu keltiradi, uxlatuvchi va narkoz uchun qo'llanadigan moddalarning ta'sirini oshiradi, haroratni bir oz tushiradi, shuning uchun rezerpin boshqa moddalar ta'siri bo'lmaganda, ko'pincha qariyalarda uchraydigan psixozlarda neyroleptik sifatida qo'llaniladi. Rezerpin gipotenziv modda, simpatolitik hamda markaziy nerv sistemasiga tinchlantiruvchi ta'siri bor. Gipertoniya kasalliklarini davolashda buyuriladi, og'iz

va parenteral yo'llar orqali qo'llaniladi, qon bosimi asta-sekin pasayadi, bir necha marta qo'llangandan keyin uning ta'siri sezilarli bo'ladi.

Rezerpin pediatriyada ham antigipertenziv modda sifatida qo'llanadi, bolalar rezepinga juda sezuvchan bo'ladi, chunki ularda katexolaminlarning to'planish mexanizmlari hali yaxshi rivojlanmagan, ayniqsa, rezepinga yangi tug'ilgan chaqaloqlar organizmi sezgir bo'ladi. Agar rezerpin homiladorlikning oxirgi kunlarida qon bosimi ko'tarilgan ayolni davolash uchun qo'llanilgan bo'lsa, chaqaloq og'ir depressiya holatida tug'ilishi mumkin. Emizikli onadan rezerpin sut bilan chaqaloqqa o'tadi, natijada bolaning burun shilliq qavati shishib, nafas olishga qiynaladi. Homiladorlikning oxirgi oylarida, emizikli ayollarda, bola hayotining birinchi yilida rezerpinni qo'llash ancha xavflidir.

Rezerpining salbiy ta'sirlari moddaning xolinergik hamda, markaziy nerv sistemasiga ta'sir qilishiga bog'liqdir: bunda oshqozon sekresiyasi, me'da-ichak peristaltikasi oshadi, bradikardiya, uyquchanlik yuz beradi. Rezerpin yuqori miqdorda va davomli qo'llanilsa, depressiya, ekstrapiramid o'zgarishlar — parkinsonizm holatlari ro'y beradi. Yurak, qon tomirlar, buyrak yetishmovchiligida, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasida rezerpinni qo'llash man etiladi.

Gipertoniya kasalligini davolashda rauvolfiya o'simligining alkaloidlari yig'indisidan tayyorlangan *raumatin* tabletkalari qo'llaniladi, ular tarkibida rezerpin ham bor, gipotenziv, aritmiyaga qarshi hamda tinchlantiruvchi ta'sirga ega, noxush asoratlari rezerpindan kamroq.

Simpatolitik *oktadin* sintetik modda bo'lib, noradrenalinning neyronlarga qayta so'rilishiga to'sqinlik qiladi, chunki oktadinning o'zini neyronlar qamrab oladi. Adrenergik nerv tolalari oxirida oktadin miqdori oshib, noradrenalinning granularlardan sitoplazmaga ajralishi oshiradi, sitoplazmada esa noradrenalinni MAO parchalaydi, uning miqdori kamayadi, shuning uchun chetda joylashgan qon tomirlar qarshiligi, reninning ajralishi kamayadi, yurak urishi sekinlashadi, qon bosimi pasayadi. Oktadin gematoentsefalik to'siqdan o'tmaydi, markaziy nerv sistemasiga deyarli ta'sir qilmaydi. Bu modda ham gipertoniya kasalligini davolashda qo'llaniladi, og'iz orqali yuborilganda, gipotenziv ta'siri asta-sekin 1-2

kundan keyin boshlanadi. 7-8 kundan so'ng ta'siri ancha sezilarli bo'ladi, yuborish to'xtatilgandan keyin ham ta'siri 4-14 kungacha davom etadi. Oktadinning gipotenziv ta'siri kuchli, gipertoniya kasalligining turli bosqichlarida, og'ir turlarida ham gipotenziv ta'siri namoyon bo'ladi. Oktadin birlamchi keng buxhakli glaukomaning davolashida ham qo'llanadi, bunda ko'z qorachig'i torayib, suyuqlikning chiqishi osonlashadi, suyuqligining hosil bo'lishi kamayadi. Oktadin qo'llanganda quyidagi salbiy ta'sirlar: ortostatik gipotoniya, bosh aylanishi, ko'ngil aynishi, qayt qilish, organizmda suyuqlikning to'planishi ro'y berishi mumkin. Og'ir aterosklerozda, miyada qon aylanishining yetishmovchiligida, miokard infarktida, buyrak yetishmovchiligida, feoxromositomada oktadinni qo'llash man etiladi. Yuqori qon bosimi (uzoq muddat dorini qabul qilinishi arterial bosimning bosqichma-bosqich va barqaror tushishi bilan assosiasiyalanadi). Propranolol supraventrikulyar aritmiyani davolashini ko'rsatadi, masalan, yurak bo'lmasining fibrillyasiyasi (Propranolol avtomatizmi va atriumdan yurak bo'lmasiga o'tuvchanlikni kamaytiradi). Propranolol har xil etiologiyalarning taxikardiyasini kamaytirishda (mitral stenozda, tireotoksikozda), shu jumladan adrenomimetik yoki yurak glikozidi tomonidan yuzaga kelgan aritmiyada ishlatiladi.

Yuzaga kelishi mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlar quyidagilar: yurak faoliyatidagi yetishmovchiligini, yurak blokadasini, periferik qon tomiri tonusining oshishini va bronxospazmni olib keladi. Propranolol qand kasalligi mavjud kasalligi mavjud bemorlarga ehtiyotkorlik bilan to'g'rilanadi, chunki dori ta'siri ostida yuzaga keladigan gipoglikamiya uzaytiradi.

Shu jumladan adreseptorlarni blokada qiladigan  $\beta_1$ - va  $\beta_2$ - tarkibida **oksprenolol (trasicor)** va bir necha boshqa dorilar mavjud.



J.V. BLEK (1924 y.)  
 Angliyalik farmokolog. Birinchi  $\beta$ -adrenoblokatorlarni va gistamin H2 - retseptorlarni bloklaydiganlarni ishlab chiqdi.  
 Nobel mukofoti sovrindori (1988)

Bu erda asosan  $\beta_1$ -adrenoseptorlarni to'sadigan qorishmalar mavjud. Ulardan biri **metoprolol (egilok)**. Bronxlar va qon tomirlari  $\beta_1$ -adrenoseptorlariga bir oz ta'siri bor.

Metoprolol oshqozon ichak yo'llarida yaxshi hazm bo'ladi, lekin jigardan o'tayotganda asosiy qismi parchalanib ketadi. Maksimal ta'siri taxminan 1,5 soat aniqlanadi va 5-6 soat ta'siri saqlanadi. Buyrak metoprololni asta-sekinlik bilan metabolit shaklida yo'qotadi.

Bu arterial qon bosimi, yurak aritmiyasi va stenokardiyada og'iz bo'shlig'i orqali qabul qilinadi. Nojo'ya ta'sirlari bu bosh og'rig'i, tez toliqish va uyqusizlik orqali namoyon bo'ladi. Bronxial astmada metoprolol bronxial tonusni oshirishi mumkin.

**Talinolol (cordanum), atenolol (tenormin), bisoprolol (concor)** ham ayniqsa  $\beta_1$ -adrenoseptorlarga ta'sir etadi. Ushbu dorilar  $\beta_1$ -adrenoseptorlarni bloklash vaqti oraliq'ining uzunligi ketma-ketligi belgilanadi: bisoprolol ( $t_{1/2} = 10-12$  soat) > atenolol ( $t_{1/2} = 6-9$  soat) > talinolol ( $t_{1/2} = 6,6$  soat) > metoprolol ( $t_{1/2} = 3-3,5$  soat). Shunday qilib, bisoprolol eng uzoq muddatli ta'sir kuchiga ega (24 soat). U kuniga bir mahal qabul qilinadi, boshqalari esa 2-3 mahal. Ushbu dorilarning asosiy xususiyatlari, ishlatish ko'rsatmalari va nojo'ya ta'sirlari metoprololga o'xshash.

**Nebivolol (nebilet)** bu  $\beta_1$ -adrenoblokator bo'lib, tomirlarning kengayishini olib keladi. Bu yuqori qon bosimini davolashda qo'llaniladi.

$\beta_1$ -adrenobloker ochiq burchakli glaukomaning boshqarishida qilishda juda muhim o'rinni egallaydi.<sup>1</sup> Ularning lokal qo'llanilishi ko'z ichi suyuqligining ishlab chiqarishi kamaytiradi, ko'z ichi bosimining kamayishiga olib keladi.

---

<sup>1</sup> Glaukoma ko'z ichi bosimini kamaytirishda qo'llaniladigan dori vositalari 3 guruh orqali namoyon etiladi:

I. Ko'z ichi suyuqligining chiqishini oshiradigan (cholinomimetik - pilokarpin, karbachol, antixolinesteraza dorilari - neostigmin, fizostigmin, arnintan; prostanoid-latanaprost; osmotik diurez - mannitol).

II. Ko'z ichi suyuqligining chiqishini kamaytiradigan ( $\beta_1$ -adrenoblokerlar - timolol, levobunolol va boshqalar; karbonit angidreyz ingibitor - atsetazolamid (diakarbun, dorzolamid).

III. Aralash dorilar (I+II; adrenomimetik - epinefrin, dipivefrin, klonidin).

## $\alpha$ - VA $\beta$ - ADRENORESEPTORLARNI BLOKLAYDIGAN DORI VOSITALARI ( $\alpha$ - VA $\beta$ - ADRENOBLOKATORLAR)

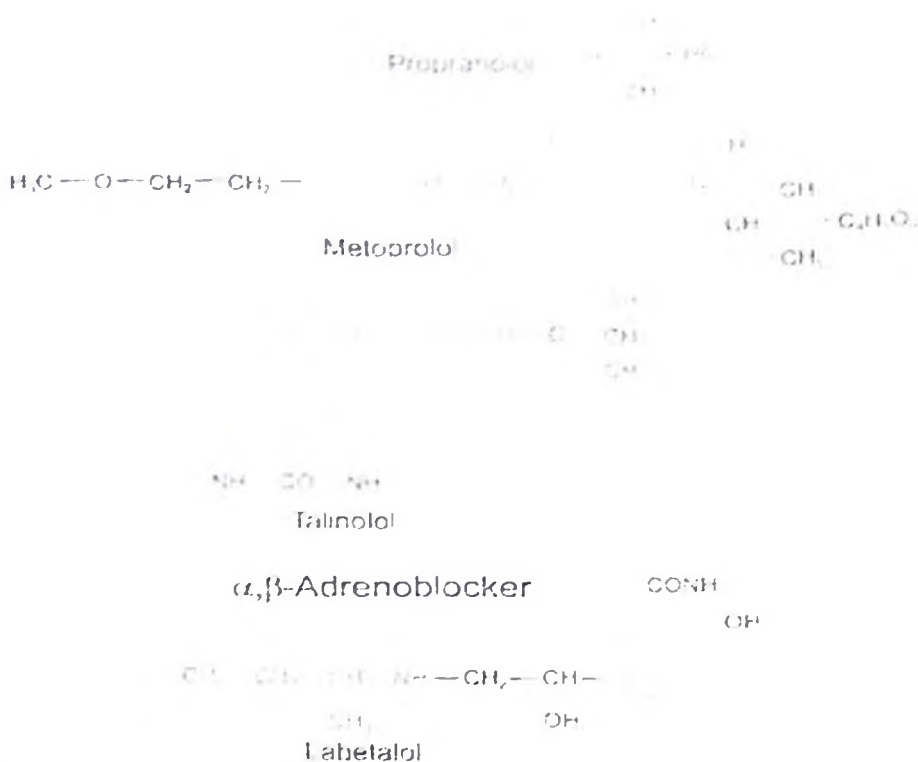
Labetalol (trandate) ikkala turdagi adrenoreseptorlarni ( $\beta_1$   $\beta_2$   $\alpha_1$ ) bloklaydi. U periferik tomir qarshiligini kamaytiradi. Og'iz bo'shlig'i orqali qabul qilinganda yaxshi hazm bo'ladi. Labetalol jigar orqali o'tayotganda asosiy qismi parchalanib ketadi. Dorining ta'sir muddati 8-10 soat. Buyrak uni metabolik shaklda organizmdan chiqarib tashlaydi. Labetalol qon bosimini tushiruvchi dori vastasida qo'llaniladi.

**Karvedilol (dilatrend)** aralash turdagi adrenablokator hisoblanadi.  $\beta$  va  $\alpha_1$ -adrenoreseptorlarning antagonisti (qarama-qarshisi) hisoblanadi.  $\alpha_1$ -adrenaseptoriga nisbatan  $\beta$  - adrenaseptorining bloklash ta'siri 10-100 marta yuqoriroq bo'ladi (labetalol uchun 1,5-3 barabar). Undan tashqari ushbu dorida aniq antioksidant faollik bor.

Karvedilolning tomir qisqartiruvchi ta'siri periferik (ustki) tomir ta'siri bilan bog'liq. U renin ishlab chiqarishiga to'sqinlik qiladi. Dastlabki va keyingi yurak ta'siri kamayadi. Shu jumladan dori yurak chap bo'lmasi gipertrofiyasini oldini oladi.

U og'iz bo'shlig'i orqali ichkariga qabul qilinadi va yaxshi hazm bo'ladi. Uning biologik kirishimligi 25-30%. Gipotenziv faoliyatining davomiyligi 15 soatdan ortiq, masalan labetaloldan sezilarli darajada ko'proq.

## β-Adrenoblockers



**4.12-rasm** β- va α β – adrenobloklarning kimyoviy strukturasi.

Karvedilol arterial qon bosimi, yurak qon tomirlari kasalligi va yurak qon tomirlari yetishmovchiligi kasalliklarin davolashda foydali. Nojoʻya taʼsirlari bosh aylanishi, bosh ogʻrigʻi, bronxospazm, toliqish, teri taʼsirlari va boshqalar.

## DORILARNING PRESINAPTİK TAʼSIRLARI

### SIMPATOMIMETIKLAR (ADRENOMIMETIKLARNING BILVOSITA TAʼSIRI)

**Efedrin** efedra oʻsimligining turli turlarida mavjud boʻladi. U simpatomimetik (adrenomimetiklarning bilvosita taʼsiri). α- va β – adrenoceptorlarini qoʻzgʻatadi. Efedrin, xom sabzovotlar ashyosidan olingan boʻlib, chapayianadigan izomer hisoblanadi.

Efedrinning quyidagi ta'sirlari mavjud (4.6.-rasmni ko'ring). Birinchidan, adrenergik nerv tolalarning kengayishiga presinaptik effekti bo'lib, mediatorning chiqishini qo'zg'atadi (norepinefrin).

Ikkinchidan, to'g'ridan-to'g'ri adrenoreseptorlarga kamroq ta'sir ko'rsatadi. Efedrin asosiy ta'sir doiralari bo'yicha epinefringa o'xshaydi. U yurak funksiyasini yaxshilaydi, arterial bosimni oshiradi, bronxolotik ta'sirga ega, ichak peristaltikasini oldini oladi, ko'z qorachig'ini kengaytiradi(akkomdoasiyaga yoki ko'z ichi bosimiga ta'sir ko'rsatmasdan), suyak mushaklari tonusini oshiradi va giperqlikamyani keltirib chiqaradi.

Epinefrindan shu jihat bilan farq qiladiki, uning ta'siri asta-sekin rivojlanib boradi va uzoq vaqt davom etadi(arterial bosimga nisbatan 7-10 barobar ko'p).

Efedrin sezilarli darajada epinefringa nisbatan tomirlarni toraytirish faoliyati bo'yicha ta'sir doirasi kamroq(tomirni toraytirish bo'yicha ta'siri bir xil bo'lishi uchun efedrin dozasi epinefrin dozasiiga ko'ra 50-100 barobar ko'p bo'lishi kerak).

Bir necha marotaba(10-30mm) efedrin qabul qilgandan so'ng uning tomirlarni toraytirish ta'siri zudlik bilan kamayib boradi va taxiflaksis yuzaga keladi.

Bu varikozlardagi norepinefrinning progressiv kamayishi orqali yuzaga keladi (efedrin ulardan norepinefrinning chiqishini tezlashtiradi).

Efedrin MNT ga qattiq ta'sir ko'rsatadi. Ushbu holatda u epinefrindan o'tadi, lekin maftaminga ko'ra kamroq ta'sir kuchiga ega.

Efedrinning ushbu guruhga taalluqli boshqa dori vositalaridan sezilarli farqi uning og'iz bo'shlig'i orqali qabul qilinganidan keyingi samaradorligidadir. U MAO faoliyatiga qarshilik ko'rsatadi. U jigarni ichida dezaminasiyalanadi (NH<sub>2</sub> aminogruppalarning olib tashlanishi) (boshqa enzimlar sababli). Buyrak efedrinningsalmoqli(taxminan 40%ni) qismini o'zgartmaydigan shaklda kamaytiradi.

Efedrin bronxolotik sifatida va ayrim paytlari arterial bosimni oshirishda ishlatiladi. U rinitlarni davolashda effektiv hisoblanadi (lokal vazokonstriksiya burun shilliq pardaning ichidagi ajralishlarni sekinlashtiradi). U atrioventrikulyar blokni davolashda qabul qilinishi mumkin: shu jumladan u oftalmologiyada ko'z



qorachig'ini kengaytirishda ishlatsa bo'ladi. Efedrinning MNIga bo'lgan kuchaytiruvchi ta'siri ayrim paytlari narkolepsiyada ishlatiladi.

### **SIMPATOLITIKLAR (DORILAR ADRENERGIK NERV TOLALARI UCHIDAN O'TKAZUVCHANLIKNI TO'SADI)**

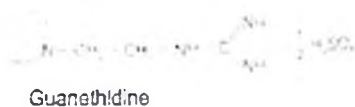
Simpatolitiklar adrenergik nerv tolalarining varikozlari bosqichida yomon o'tkazuvchanligi bilan harakterlanadi, ular presinaptik harakatlanishadi (4.9-rasmi ko'ring). Ular adrenoreseptorlarga ta'sir ko'rsatishmaydi. Ushbu dorilarning ta'siri ostida to'g'ridan-to'g'ri adrenomimetik effekt kamaymaydi, aksincha ko'payadi. Shunday qilib, simpatolitiklar va adrenobloklar nerv impulslari adrenergik o'tkazuvchanligining har xil bosqichlarida bloklash effektiga ega.

Gvanetidin (octadinum), rezerpin, bretilium (ornidum) simpatolik guruhiga mansub. Adrenergik nerv tolalarining varikozlariga ta'sir etib, ushbu dorilar nerv impulslarga javoban chiqarilgan norepinefrin miqdorini kamaytiradi. Ushbu guruhdagi dori vositalari adrenomimetikning bilvosita ta'sirini zaiflashtiradi (tiramin, efedrin, amfetamin). Har xil turdagi simpatolitiklarning ta'sir mexanizmi farq qiladi. Guanidin derivativi **guanetidin (octadinum; 4.13-rasm)** aktiv simpatolitik. Uning adrenergik nervdan nerv uchiga o'tishini to'sish qobiliyati quyidagilar asosida bo'ladi. Boshlanishida qachon varikozlardagi norepmerfin tarkibi kamaymasa, guanetidin presinaptik membranani bloklaydi va mediator sekresiyasini kuchsizlantiradi. Asta-sekinlik bilan guanetidin ta'siri ostida varikozlardagi konsentrasiyasi kamayib boradi. Bu shu fakt bilan assosiasiyalanadiki guanetidin varikozlar tomonidan norepinefrinni qayta o'zlashtirilishini oldini oladi, shu o'rinda u bir xil transport tizimi norepinefrin orqali neyronli o'zlashtirilishini boshidan kechiradi. Neyron depoda (qon yo'nalishi) guanetidin norepinefrinni o'rmini bosadi. Vezikulyar membranaga guanetidinning to'xtatib turuvchi harakati va norepinefrin saqlanishining yomonlashuvini olib kelishi mumkin. Bularning barchasi sitoplazmada mavjud erkin norepinefrin faoliyatining sezilarli pasayishiga olib keladi. MAO orqali (intraneyron yordamida) shu jumladan varikozlardan o'zgarmagan shaklda uning bir qismining chiqib ketishi. Qachon guanetidin varikozlarda akkumulyasiya bo'lganda, u erda norepinefrin

konsentrasiyasi sezilarli darajada kamayadi. Shu sababli, transmitter miqdorining rag'batlantirilishiga javoban o'laroq, sinaptik oraliqqa tushgan, effektor aksi ta'sirining kamayishi natijasi o'laroq aks etadi. Norepinefrin yurakdagi, tomirlardagi, va boshqa organlar va to'qimalardagi konsentrasiyasi kamayadi.

Bu MNS dagi katekolaminlar darajasiga ta'sir etmaydi (u zo'rg'a gemoensefalik barerlaridan o'tadi).

Guanetidinning asosiy ta'siri bu arterial bosimning asta-sekinlik bilan kamayib borishi (bir necha kun mobaynida). Bu bir daqiqada yurak hajmining kamayib borishi, bradikardiya va qon bosimini oshiruvchi reflekslarni ushlab turilishi orqali yuzaga keladi. Guanetidinni uzoq muddat mobaynida qabul qilinishi periferik tomir qarshiligini kamaytirishiga olib keladi.



Guanethidine



Reserpine

#### 4.13. – rasm Simpatolitiklarning kimyoviy strukturasi

Gipotenziya (qon bosimi tushgan holat) arterial bosimning qisqa muddatli (bir necha daqiqadan bir soat va undan ortiqgacha) oshishi natijasida yuzaga kelishi mumkin. Bu adrenergik terminaldan norepinefrin chiqishi sababli

yuzaga keladi. Bu o'z navbatida yurak urishining tezlashuviga va vazokonstriksiya (qon tomirlarining torayishi)ga olib keladi.

Guanetidinning ko'zga ta'sir etadi, bu biroz ko'z qorachig'ining torayishi va ko'z ichi bosimining kamayishi shaklida namoyon bo'ladi. Yuqoridagi holat ko'zning oldi kameradan ko'z ichi suyuqligining chiqishining yaxshilanishiga va uning ishlab chiqishining kamayishiga olib kelishi kerak.

Guanetidinning anergitik innervasiyadagi bloklash ta'siriga ko'ra oshqozon hazm qilish trakti motorining oshishiga olib keladi. Guanetidinni qabul qilish orqali sezilarli bo'lmagan nerv mushak o'tkazuvchanligining to'xtab qolishiga olib keladi.

Guanetidin og'iz bo'shlig'i orqali qabul qilinganda, dorining 50% miqdori to'la singib ketadi. Dori gematoensefalik barerdan zo'rg'ra o'tadi. Dori jigarda singadi. Asosan buyrak parchalanmagan guanetidinni va uning metabolitlarni organizmdan chiqarib tashlaydi.

**Rezerpin** aniq simpatolitik xususiyatlarga ega; bu Rauwolfia o'simligining (Rauwolfia serpentina Benth. va boshqalar) alkaloidi. Bu indolning derivati(4.13-rasm).

Rezerpin vezikuladagi norepinefrinni saqlash jarayonini kamaytiradi. Bu o'z navbatida varikozlardagi konsentrasiyasini kamaytiradi. Rezerpin(shu jumladan guanetidin) MAO jarayonini to'xtatmasligi bois varikozlarning sitoplazmasida to'planadigan norepinefrin asosiy qismi deaminlashadi (deaminirovat). Parchalanmagan norepinefrinning oz qismi orqa yo'llardan chiqadi. Rezerpin neyron singishiga ta'sir etmaydi. Dori yurak, tomirlar, adrenal medulla, va boshqa organlardagi norepinefrin konsentrasiyasini kamaytiradi. Shu jumladan MNTda katekolamin(serotonin) darajasining kamayishi namoyon bo'ladi. Natijada rezerpin MNT jarayonini sekinlashtiradi. U tinchlantiruvchi va biroz antipsixotik ta'sirga ega bo'lib, shu sababli antipsixotik dorilar guruhiga kiradi (11.1. bobni ko'ring). Rezerpin uyquni keltiruvchi xususiyatga ega. U interseptiv reflekslarning jarayonini to'xtatadi. U gipnotik(tanlanmaydigan MNT depressantlari) va umumiy anestetik ta'sirlarini kuchaytiradi. U qisman nafas olishni to'sishiga va haroratning pasayishiga olib keladi.

Hozirda rezerpin antipsixotik dori sifatida umuman qo'llanilmaydi; uning periferik ta'siri oqibatida kelib chiqqan gipotonik ta'siri klinika tajribasida foydali hisoblanadi. Rezerpin asta-sekin arterial bosimning kamayishini keltirib chiqaradi (maksimal effekt bir necha kundan so'ng kuzatiladi). Uzoq muddat rezerpin qabul qilinishi oqibatida yuzaga keladigan gipotoniya yurak urishining qisqarishi, shu jumladan periferik tomir qarshiligining kamayishi va tomirlarni toraytiruvchi reflekslarning sekinlashuvi bilan assosiasiyalanadi. Rezerpin gangliolitik va adrenobloklaydigan ta'sirga ega emas. Ko'p mualliflar rezepinning vazomotor markazga ta'siri borligiga ishonmaydilar, chunki tajriba davomida rezerpin

adrenergik (simpatetik) innervasiyalarning preganglionar to'qimalarida efferent impulsasiyasini kamaytirmagan.

Rezerpin yordamida adrenergik innervasiyalarning sekinlashuvi xolinergik ta'sirning kuchayishiga olib keladi. Bu bradikardiya orqali namoyon bo'ladi, ya'ni oshqozon ichak trakti va mioz sekretorining va harakat faoliyatining oshishi.

To'rt qismdan iborat aramoniy qarishmasi – **bretilium** (ordinum) bu boshqa simpatolitikdir. Uning ta'sir mexanizmi guanetidin va rezerpindan farq qiladi. U asosan presinaptik membranani bloklaydi, mediatorning chiqish kuchini kamaytiradi. Bretilium MAO jarayonini sekinlashtiradi. Undan tashqari norepinefrinning qayta singish jarayonini sekinlashtiradi. Bretiliumning qisqa muddatda qabul qilinishi adrenergik to'qimalari varikozlaridagi norepinefrin konsentrasiyasini o'zgartirmaydi, holbuki uzoq muddat qabul qilinishi oqibatida u kamaytirishga olib keladi. Bretilium faoliyati muddati guanetidin va rezerpinga nisbatan kamroq (5-8 soat). Guanetidan va rezerpin asosan qon bosimi oshishini davolashda ishlatiladi (14.5 bobni ko'ring). Guanetidin gipotonik dori sifatida rezerpinga nisbatan samaraliroq. Ayrim paytlari guanetidin glaukomada qo'llaniladi. Guanetidin va rezerpinga organizm sekin o'rganib ketadi. Dorining uzoq muddat qabul qilinishini kerakligini inobatga oladigan bo'lsak, bu uning afzalligi hisoblanadi. Bretiliumning hazm qilish traktida singishi qiyin bo'lgani va doriga tez o'rganib ketish ehtimoli borligi sababli, u gipotonik dori sifatida ishlatilmaydi. Ayrim holatlarda u yurak aritmiyasini davolashda qo'llaniladi. Guanetidin va rezerpinning nojo'ya ta'sirlari bular oshqozon peristaltikasining buzilishi (diareya nisbatan tez-tez bo'ladi), hazm qilish sekresiya bezlarining (ayniqsa oshqozon) oshishi, bradikardiya, ayrim kasallar quloq oldi beziarida va burunning shilliq pardasi yonida og'riq sezishadi. Suyuqlik saqlanishi ko'rinadi. Guanetidin qabul qilinganda arterial ortostatik gipertenziya yuzaga kelishi mumkin (lekin ganglioblokatorlarni qabul qilish paytidagiga nisbatan nisbatan kam yuzaga keladi), lekin gipertenziyani davolashda rezerpin ishlatilganda bu judayam kam hosil bo'ladi.

Rezerpinning nojo'ya ta'sirlari MNTga aloqador ta'siri asosida quyidagilar bo'lishi mumkin: uyquning kelishi va umumiy kuchsizlik. Dorini yuqori dozalarda uzoq muddat davomida qabul qilish depressiv holatga olib keladi va ayrim paytlari ekstrapiramid kasallikka olib kelishi mumkin. Ishtahani oshiradi. Atropin guruhidagi dorilar hazm qilish sekresiyasining, simpatolitik ta'sir natijasida yuzaga keladigan bradikardiyaning oshishiga barham berishi mumkin. Ganglioblokatorlar kombinasiyasida oshqozon peristaltikasiga yaxshi ta'sir ko'rsatadi, qaysiki oshqozon ichak traktidagi o'tkazuvchanlikni kamaytiradi. Rezerpinning MNTga bo'lgan sekinlashtiruvchi ta'siriga antagonist sifatida.

MAO ingibitorlari (nialamid) hisoblanadi, qaysiki bosh miya to'qimalaridagi katekolamin va serotonin balansini ushlaydi.<sup>2</sup> Ekstrapiramidal tartibsizlik Parkinson kasalligini davolashda qo'llaniladigan effektiv dorilar davolanadi (masalan: trixeksifenidil (siklodol). Simpatotiklar og'ir yurak tomir kasalliklarida to'g'ri kelmaydi, ayniqsa buyrak yetishmovchiligi, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi kasalligi bilan kasallanganlarga mumkin emas. Feoxromositomada guanetidini qabul qilinishi tavsiya etilmaydi.

Yaqin yillar mobaynida arterial gipertenziyani davolashda simpatolitiklarning ishlatilishining kamayib borishi, arterial bosimni kamaytiruvchi yangi dori vositalarning ishlab chiqishi bilan izohlanadi.

### **Markaziy nerv tizimiga ta'sir etuvchi vositalar**

Bu erda ko'p miqdorda MNT funksiyalarini boshqarishga yordam beradigan dorilar mavjud. Ular bir necha xil kimyoviy qorishmalarni o'z ichiga olib aqliy holat va emosiyalarga ta'sir etadi, dardni his etilishini kamaytiradi, uyquni yengillashtiradi, umumiy narkozni yuzaga keltiradi va boshqalar.

Ko'p neyrotropik dorilarning asosiy MNT ta'siri bu ularning internejron o'tkazish jarayonini o'zgartirish qobiliyatidir. Ta'sir yo'nalishiga ko'ra sekinlashtiruvchi va tezlashtiruvchi ta'sir ega dorilar bir-biridan farq qiladi. Har bir guruh keyinchalik umumiy va xususiy ta'sirga ega dorilarga bo'linishi mumkin (5.1. - jadval).

---

<sup>2</sup> Bu rezerpin bilan davolash muolajasi to'xtatganda qabul qilinadi

Umumiy ta'sirga ega dorilarning o'ziga xos xususiyati bu aniq bir markazga va funksiyalarga bo'lgan xususiy ta'sirining etarli emasligidadir. Umumiy og'riqsizlantiradigan yuqoridagi dorilarga misol bo'la oladi. Ular miyaning markaziy reflekslariga, orqa miyaga, medulla oblongataga aniq bir sekinlashtiruvchi ta'sirga ega. Ongni (fikrlash qobiliyatini) kuchsizlantiradi va sezuvchanlikni hamda ko'plab reflekslarni sekinlashtiradi.

Ushbu xususiy ta'sirga ega dorilar umuman olganda MNT funksiyalarini kamaytirmasdan asosan aniq bir markazlarga yoki funksional tizimlarga ta'sir etadi. Bunday dorilar analgetiklardan tarkib topgan (masalan opioidlar), antiparkinson dorilar, trankvilizator, boshqalar. Yuqorida aytib o'tilgan dori guruhlari aniq bir markazlarga va MNT funksiyalariga ta'siri bilan bir-biridan farq qiladi.

## FARMAKOLOGIYA – Maxsus farmakologiya

Jadval 5.1. Markaziy nerv tizimiga ta'sir etuvchi dorilar.

Dori guruhlari	Sekinlashtiruvchi ta'sirga ega	Tezlashtiruvchi ta'sirga ega
Umumiy (xususiy bo'lmagan) ta'sirga ega	Umumiy anestetiklar Etil alkogol Gipnotiklar (xususiy ta'siri bo'lmagan MNT depressantlari)	Analeptiklar
	Antidepressantlar	
Xususiy (ustunlik qiluvchi) ta'sirga ega	Og'riqni ketkazuvchilar (analgetiklar) Antiepileptiklar Antipsixotiklar Trankvilizatorlar Tinchlantiruvchi	Psixostimulyatorlar

Neyrotrop dorilar sinaptik o'tkazuvchanlikning har xil bosqichlariga (qo'zg'atuvchi va tinchlantiruvchi sinaptiklar) ta'sir ko'rsatishi mumkin. Xususan:

- neurotransmitter (mediator) sinteziga;
- neurotransmitter saqlanishiga;
- nerv tolalaridan neurotransmitterlarning chiqish jarayoniga;

- neurotransmitterlarning postsinaptik va presinaptik membrana reseptorlari bilan o'zaro aloqalariga;
- neurotransmitter yoki uning metabolitlarining neyron singishiga;
- neurotransmitterning ekstraneuron singishiga;
- neurotransmitterning fermentativ o'zgarishi.

Ko'plab neyrotropik dorilarning tanlash xususiyatining asosi bu ularning aniq bir neurotransmitterlar va neyromodulyatorlar tizimi bilan alohida kirishib ketishidir. Asosan ular boshqa bir turdagi reseptorlarning agonist yoki antogonist rolini o'ynaydi. Undan tashqari bir qancha dorilar bilvosita endogen yo'llarlar orqali ularning metabolizmlariga, chiqishiga va singishiga ta'sir etadi.

Adrenergik tizimga ta'sir ko'rsatuvchi neyrotropik dorilar asosiy ro'l o'ynaydi. MNTda ko'p miqdordagi noadrenergik neyronlar miya kulrang moddasining lokus koeruleus (locus coeruleus)da joylashgan. Bu erdan neyron akson (neuronal axon)lar bosh miya qobig'i, gippokamp, gipotolamus, kichik miya, medulla oblongata (cho'zinchoq miya), va orqa miya tomon boradi. Bu adrenergik tizimning asosan MNT funksiyalariga tezlashtirish ta'siri bilan assosiasiyalanadi. Tizim ayrim psixostimulantlar (sydnocarbum), ishtahani kamaytiruvchilar (amphepammon), va arterial qon bosimi oshishini davolovchi dorilar (clonidme). Uch siklli antideprisantlar(imipramine, boshqalar) norepinefrin va serotoninning qayta neyron singishini sekinlashtiradi. Ushbu dorilarning natijasi asosan  $\alpha$ - va  $\beta$ -adrenoseptorlar yordamida amalga oshadi.

Farmakologik dorilarning ko'plab guruhleri *dopaminergik tizimga* ta'sir etadi, bu nigrostriatal, mezollimbik va tuberoinfundibular yo'lni o'z ichiga oladi. Aktivlikni, hatti-harakat va ong funksiyalarini, gipofiz gormonlarining ishlab chiqishini (prolaktin, o'sish gormonlari) va qayt qilish markaziy funksiyasini markaziy boshqarish dopaminergik tizimning holatiga bog'liq. Dopaminergik tizimning faoliyati har xil turdagi dopamin (D) post (keyingi) va pre (oldingi) sinaptik reseptorlar orqali ta'minlanadi. Presinaptik dopamin reseptorlarni stimallashtirish sintezni kamaytiradi va dopaminning nerv tolalaridan chiqib ketishiga olib keladi.

Ikki xil dopamin reseptorlar guruhi bor.  $D_1$  – reseptorlar guruhi ( $D_1$  va  $D_5$  subguruhlar) asosan postsinaptik sekinlashuvni olib keladi. Ushbu reseptorlar  $G_s$  – proteinlari bilan juft bo'lishadi. Ular adenililsiklazani kuchaytirishadi, sAMF konsentrasiyasini oshirishadi.  $D_2$  – reseptorlar guruhi ( $D_2$ ,  $D_3$  va  $D_4$  subguruhlar) pre va postsinaptik sekinlashuvni yuzaga keltiradi. Ushbu reseptorlar  $G_{i/o}$  – proteinlari bilan juft bo'lishadi. Bu adenililsiklazani sekinlashtiradi. Undan tashqari ular  $K^+$  kanallarini aktivlashtirishadi va  $Ca^{2+}$  kanallarini sekinlashtirishadi. Dopamin reseptorlarini bloklaydiganlar (masalan, antipsixotik va ayrim qayt etishni oldini oladigan dorilar) va dopaminergik tizimni aktivlashtiradigan (antiparkinson dorilari; o'sish gormonlarining va akromegaliyadagi<sup>3</sup> prolaktinlarning ishlab chiqarilishini to'suvchi dopamimomimetik bo'lgan bromokriptin) dorilar klinik jarayonda ishlatiladi.

*Serotonin* (5-gidroksipriptamin, 5-HT) MNTning neurotransmitterlari modulyatorlari orasida muhim o'rin egallaydi. Medulla oblongataning yuqori qismida va varoliev ko'prigi (pons Varolii) serotoninergik neyronlarning katta guruhi bor. Ushbu tuzilish yadro choki (nucleus raphes) deb aytiladi. Ularning neyronlari ikkalasiga ham kranial (bosh miya qobig'i, gippokampus, limbik tizim va gipotalamus) va kaudal (medulla oblongata va orqa miya) loyihalashtiradi. Serotonin reseptorlarining katta qismi gippokampus, striatum va old miya qobig'ida to'plangan. Presinaptik reseptorlarning aktivlashuvi serotoninning va nerv tolalaridan ayrim neurotransmitterlarning chiqishini kamaytiradi. Postsinaptik reseptorlarni stimullashtirish ikkala aktiv va sekin holatga kelishi bilan asossiasiyalanadi.

Bu erda bir necha serotonin reseptorlarning subturlari mavjud va keyinchalik ular bir necha subturlarga bo'linadi ( $5-HT_{1A-D}$ ,  $5-HT_{2A-C}$ , boshqalar).

$5-HT_1$  – reseptorlari pre- v postsinaptik joylashuvga ega. SHunday qilib,  $5-HT_{1A}$  – reseptorlarini stimullashtirish postsinaptik sekinlashuvga olib keladi. Persinaptik

<sup>3</sup> Normal holatda bromokriptin (shu jumladan dopamin) o'sish gormonlarni ishlab chiqishni retiradi



sekinlashuv  $5\text{-HT}_{1D}$  –reseptorlari funksiyasi bilan bog'liq. Postsinaptik o'tkazuvchanlik  $5\text{-HT}_{1C}$ ,  $5\text{-HT}_2$ ,  $5\text{-HT}_3$  va  $5\text{-HT}_4$  reseptorlariga bog'liq.

Serotoninerjik tizim ko'plab funksiyalarni nazorat qiladi, ya'ni uxlash va uyg'onish siklini, ong funksiyasini, ruhiy holatni, xotirani, ishtahani, motoneyron aktivlikni, hissiyot sensorlarini boshqarishni (dardni his etish), markaziy termoregulyasiyani va gipotolamik omillarning ishlab chiqishiga ta'sirni va gipofiz gormonini nazorat qiladi.

Serotoninerjik tizimga ta'sir qiluvchi ko'plab dorilar ma'lum. Shunday qilib,  $5\text{-HT}_{1A}$  – reseptorlariga antagonist bo'lgan buspiron anksiolitik dori sifatida ishlatiladi.  $5\text{-HT}_3$  – reseptorlariga antagonist bo'lgan ondansetron aktiv antiemetik dori hisoblanadi. Antidepressant bo'lgan fluoksetin serotoninning qayta neyron singishini tanlab bloklab, uning sinaptik oraliqdagi konsentrasiyasini oshiradi.

Asetilxolin interneuron o'tkazuvchanlikning aktivlashuvda ishtirok etadigan muhim neurotransmitter hisoblanadi. U miya bo'lmalari va miya naychalarida joylashgan har xil M va N xolinoseptorlar bilan aloqa qiladi. Xolinoseptorlar ikkala post va presinaptik joylashgan. Odatda asetilxolin qo'zg'otuvchi neurotransmitterlar funksiyalarini bajaradi. Ayrim holatlarda u sekinlashtiruvchi ta'sirga ega. M xolinoseptorlarning aktivlashuvi asetilxolin chiqishini kamaytiradi. Xolinoseptorlarning MNTdagi funksiyasi oxirigacha aniqlanmagan (asosan N xolinoseptorlarning). Xolinergik jarayonlar (reaksiyani va o'rganish jarayonini jonlantiradigan) ong va harakat funksiyalarini nazorat qilishda qatnashadi. Tibbiyot tajribasida markaziy xolinoblokerlar parkinson [trixeksifemdi(cyclodol)] kasalligida qo'llaniladi. Yaqin yillarda markaziy xolinergik jarayonlarni aktivlashtiradigan dorilar (masalan, gemotoensefalik barerlaridan osongina o'tadigan antixolinesteraza dorilari) ko'p e'tiborni o'ziga tortadi. Bu Alsgeymer kasalligiga (presenile dementia) bir necha holatlarda miyada xolinergik neyronlar konsentrasiyasini kamaytirish paytida yaxshi natija berganligi bois amalga oshdi. MNTda joylashgan M va N xolinoseptorlar ham nosiseptiv ta'sir etish holatini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Aminokislotalar bilan bog'liq sinaptik jarayonlarni farmakologik nazorat qilish imkoniyati o'ziga ko'p e'tibor jalb qilmoqda. Neurotransmitterlar tarkibiga

GABA, glisin va glutamatlar kiradi. Undan tashqari bir necha boshqa aminokislotalar ham neyrotransmitter va neyromodulyator (L-aspartate,  $\beta$ -alanine, boshqalar) sifatida xizmat qiladi. GABAning fiziologik ro'li batafsil o'rganildi.

Ma'lumki GABA quyidagi reseptor turlari bilan birgalikda harakat qiluvchi sekinlashtiruvchi neyrotransmitterlardir: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>V</sub> va GABA<sub>S</sub> reseptorlari. GABA faoliyati va boshqa agonist GABA<sub>V</sub> reseptorlari (pre- va postsinaptik)ni ularning antogonisti bo'lgan bikukullin to'xtatib turadi. Bikukulin GABA<sub>V</sub> – reseptorlariga ta'sir etmaydi.



V.V.ZAKUSOV (1903-1986)

Birlashgan makroreseptorlar kompleksi tarkibida benzodiazepin reseptorlari bilan qo'shilgan postsinaptik GABA<sub>A</sub> reseptorlari, shu jumladan barbiturat va pikrotoksin bilan aloqa bo'lganlar kiradi. GABA<sub>A</sub> reseptorlari xlorin ionlari ionoforlarining o'tkazuvchanligini nazorat qiladi. GABA postsinaptik reseptorlarga ta'sir qilgan paytda xlorin o'tkazuvchanligining oshishiga, giperpolyarizatsiyaga olib keladi va shunga ko'ra sekinlashtiruvchi ta'sir yuzaga keladi. Allosterik benzodiazepin yoki barbiturat reseptorlarining

mos agonistlari bilan qo'zg'alishi GABAning (oxirgining GABA<sub>A</sub> reseptorlariga o'xshashligi oshadi) to'suvchanlik ta'sirini oshiradi. Bu barbiturik kislotasining derivati bo'lgan benzodiazepin anksiolitik va gipnotik dorilarning ta'sir etish tamoyilidir.

Shu jumladan GABA tizimi ayrim antiepileptik dorilarning ta'sirini bir-biriga bog'laydi. GABA<sub>A</sub> reseptorlari agonistidan (THIP) biri analgetik ta'sir etadi. Farmokologik dorilar orqali MNTdagi konsentratsiyasini o'zgartirish yordamida GABAning sinteziga, metabolizmiga, neyron va glial singishiga ta'sir etish imkoni mavjud.

GABA<sub>V</sub> reseptorlari biroz kamroq o'rganilgan. Ular post va presinaptik membranalarda joylashgan. Ayrim ma'lumotlarga ko'ra GABA<sub>V</sub> reseptorlari G-proteini orqali adenililsiklazaga bog'langan. Bu subturdagi reseptorlarni

stimullashtirish sAMF konsentrasiyasining oshishiga olib keladi. Bu holat  $Ca^{2+}$  uchun ion kanallarining o'tkazuvchanligini kamaytiradi. GABA post- va presinaptik GABA<sub>v</sub> reseptorlariga ta'siri bu uning to'sish ta'siri bilan assosiasiyalanadi, lekin uning mexanizmi aniq emas.

Adrenergik sinapslarga ta'sir etuvchan dorilar — 151

Baklofen GABA<sub>v</sub> reseptorlarining antagonistisi hisoblanadi. Bu klinik amaliyotda skelet muskullarining tonusini kamaytirish maqsadida ishlatiladi va dardni kamaytirish xususiyatiga ega. Faqat eksperimental tibbiyotda ishlatiladigan ayrim GABA<sub>v</sub> antagonistlari (faklofen, 2-oksissaklofen) mavjud.

*Glisin*, eng katta konsentrasiyasi orqa miyaning kulrang suyuqligida mavjud bo'lib, to'suvchi neurotransmitterlar klassiga mansub. GABA day u xlorin ionlari uchun ionoforlarning o'tkazuvchanligini oshiradi va sekinlashish ta'sirini keltirib chiqaruvchi giperpolarizatsiyani keltirib chiqaradi. Strixnin yordamida glisin reseptorlarining to'silishi konvulsiv harakatning mexanizmini tushuntiradi. Qoqshol toksini nerv tolalari so'ngidan glisin chiqishini to'sadi.  $\beta$ -*Alanin* glisinga o'xshab faoliyat etadi, lekin uning strixnin uning ta'sirini to'sa olmaydi.

Qo'zg'atuvchi endogen aminokislotalar *L-glutamate* va albata *L-aspartate* neurotransmitterlar va neyromodulyatorlar orasida ko'riladi. Sintetik qorishma N-methyl-D-aspartate(NMDA) o'xshash ta'sirga ega.

Glutamat reseptorlari bilan o'zaro bog'langan glutamat, sodium ionlar uchun membrananing o'tkazuvchanligini oshirib, depolyarizatsiya hamda qo'zg'atuvchi effektni olib keladi. Glutamat gippokampusda, hid sezish traktida va kortikostriat yo'lida neurotransmitter vazifasini bajaradi. Stimullashtirilgan aminokislotalar reseptorlari geterogenlar hisoblanadi. Ionotropik reseptorlarining uchta subturlarini farq qilish mumkin: NMDA, kainat<sup>4</sup> va AMPA reseptorlari. Undan tashqari metabotropik glutamat reseptorlari mavjud.

Yaqin yillarda asosiy e'tibor NMDA – reseptorlariga berilgan. Bu ularning to'sish xususiyati (masalan, MK-801 deb yuritilgan dizosilpin yordamida) ishemia

<sup>4</sup> Kainat retseptorlarining agonisti kaimik kislotalar ( dengiz o'tidan olingan aminokislotalar) Katta miqdorda neyrotoksik ta'sirga ega glutamat retseptorlari mavjud neyron tanalarining faoliyatini yomonlaydi.

kasalligida serebral neyronlarning degenerasiyasini oldini olishda qoʻl kelgan. Bu muhim amaliy qoʻllanish (serebral ishemia va xurujlarda) potensialiga ega boʻlishi mumkin. Undan tashqari shu narsa aniqlandiki ketamin yaʼni ajratuvchi anestetik NMDA reseptorlarining antagonisti hisoblanadi. Antiparkinson dorilari amantadin (midantanum) ham ushbu reseptorlarni bloklaydi. Qoʻzgʻatuvchi aminokislotalardagi neurotransmitterlar taʼsirini farmakologik nazorat etish imkoniyatining keyingi izlanishlari shubhasiz juda qiziqarlidir, chunki bu yangi antiepileptik, psixotropik dorilarning va xotirani yaxshilaydigan dorilarni rivojlanishiga olib keladi.

*Peptidlar* neurotransmitterlar modulyatorlarning muhim guruhi hisoblanadi. Bir necha oʻnlab peptidlar tana toʻqimalaridan olingan boʻlib, ularning funksiyalari keng oʻrganilgan. Biologik aktiv neuropeptidlar neyronlarning tanasida joylashgan (ularning proteolizi amalga oshadigan joy) oldin oʻtganlardan ishlab chiqiladi. Aktiv metabolitlar neyron tolalariga akson transporti orqali boradi, qaerda ular neurotransmitterlar, ko-neurotransmitterlar yoki neyromodulyatorlarday amal qiladi. Har bir peptid keng joylashuvga ega boʻla oladigan alohida maxsus reseptorlar bilan aloqa qiladi (markaziy va periferik nerv tizimlarida, periferal organlarning toʻqimalarida). Bir necha peptidlar bir vaqtning oʻzida gormonlarning va neurotransmitterlarning (masalan, oksitosin) roʻlini oʻynaydi. Opioid peptid guruhlari – leysinenkefalin, metioninenkefalin,  $\beta$ -endorfin, dinorfin va endomorfinlar puxtalik bilan oʻrganilgan. Bu shuni koʻrsatadiki ular ayniqsa har xil turdagi opioid reseptorlari ( $\mu$ -,  $\delta$  va  $\kappa$ -reseptorlari) bilan birgalikda harakat qilishadi. Agonistlarning opioid reseptorlarining har bir subturi bilan aloqa qilishi aniq bir taʼsirlar bilan assosiasiyalanadi (8.1. bobni koʻring). Maʼlumki egzogen opioidlar tarkibida opioid analgetiklar mavjud. Opioid reseptorlarning antagonistlari sintezlashgan (masalan, nalokson).

Purin nukleotidlar (ADF, ADM) va adozin ham neurotransmitter /neyromodulyator roʻllarini bajaradilar.  $\beta_1$ -reseptorlari (ATFga nisbatan adozinga koʻproq taʼsirchan) va  $\beta_2$ -reseptorlariga (koʻproq ATFga taʼsirchan) boʻlingan maxsus purin reseptorlari (post- va presinaptik) mavjudligi kuzatildi.  $\beta_1$  - reseptorlari adozinlarga  $A_1$  - va  $A_2$  - reseptorlariga boʻlingan. Purinlar asosan MNT neyronlarini sekinlashtirish taʼsiriga

ega.  $\beta_1$  –reseptorlarining antogonisti bo'lgan metikksantinlar (kofein, teofillin, boshqalar) MNTga stimol berishadi.

Bu erda gistaminning neyronlararo o'tkazuvchanlikda qatnashishi borasida munozara mavjud. Gistaminning  $N_1$  -,  $N_2$  - va  $N_3$  – reseptorlari MNTda topilgan. Gistaminlar miya neyronlariga ionoforlar yordamida etkazib berilganda ular ham stimullashtirish ham to'sish ta'siriga ega. Gistaminning  $N_1$  – va  $N_2$  –reseptorlari to'g'risida ma'lumot olmoqchi bo'lsangiz 15.3 va 27.1 boblarni ko'ring.

$N_3$  – reseptorlari birinchi bo'lib MNTning gistaminergik neyronlarida presinaptik reseptorlar shaklida topilgan,  $N_1$  – reseptorlari gistaminning shakllanishini va chiqishini nazorat qiladi. Gistamin tarkibida bo'lgan neyronlar gipotolamusning orqa yadrosida (tuberomammillari yadrosida) joylashgan bo'lib, MNTning har xil hududlari (bosh miya yarim pallasi qobig'i, striatum, gippokampus, boshqalar) uchun mo'ljallangan. Gistamin chiqishiga to'sish effekti (avtoresptor funksiyasi)dan tashqari  $N_1$  – reseptorlari boshqa bir necha neurotransmitter/neynomodulyatorlar (asetilxolin, GABA, dopamin, glutamat, serotonin, norepinefrin) ishlab chiqarilishini nazorat qilishda qatnashadi, ya'ni ular presinaptik geteroseptorlar sifatida amal qiladi. MNTda gistamin va gistamin reseptorlari tarkibida bo'lgan neyronlarining tarqatilishi MNTning ko'plab funksiyalarida nazoratni gistamin olib borishini bildiradi. Shunday qilib gistamin shubhasiz uxlash va uyg'onish siklini nazorat qiluvchi komponentlardan biri ekanligini bildiradi.  $N_1$  – reseptorlari qisman ushbu jarayonda muhim hisoblanadi. Ma'lumki MNT penetrant blokatorlarining bu subturidagi reseptorlari sedativ ta'sirga (difengidrainin, prometazin) ega. Tajriba davomida shu narsa aniqlandiki ayrim  $N_3$ -reseptorlari "sekin" uyquni cho'zadi.

Gistaminergik tizim bilim olish va xotira jarayonlarida qatnashishi ham kuzatilgan. Masalan  $N_3$ -reseptorlarining antogonisti kognitiv funksiyalarni yaxshilaydi. Gistaminning epileptik konvulsiyalari rivojlanishida muhim rol o'ynashini ham ko'rib chiqishimiz kerak. Konvulsiyalarning aniq bir tajribaviy modellarida ayrim  $N_1$  – reseptorlari antogonistlari va  $N_3$ -reseptorlari antogonistlari antikonvulsion

ta'sirga ega. Undan tashqari antigistamin semizlikni<sup>5</sup> davolashda juda samarali bo'lishi mumkin.

N<sub>1</sub>-receptorlarining agonistlari [imnepip, imetit, (R)- $\alpha$ -metilgistamin] va antagonistlari (siproksifan, klobenpropit, tioperamid) bo'yicha klinik izlanishlar olib borilmoqda.

Azot oksidi (NO) ham ko'p e'tiborni o'ziga tortgan. NO biosintezida qatnashadigan NO-sintezi gippokampus va miyaning boshqa joylaridagi neyronlarida topilgan. Shubhasiz azot oksidi MNTda neurotransmitter rolini ham o'ynaydi. Shunga qaramasdan funksional muhimligi va ushbu tizimga farmokologik dori vositalari yordamida ta'sir etish imkoniyati to'liq o'rganilmagan.

Prostaglandinlar MNTning bir necha funksiyalarida qatnashishadi (masalan, termoregulyasiyada, nosisepsiyada) va bu dorining rivojlanish davrida hamda dorining ta'sir mexanizmarini tadqiqot qilish paytida ko'rib chiqilishi kerak. Shunday qilib, parasetamolning ta'sirini ketkazish va antiperitik ta'siri, nonopiotik analgetiklar MNTdagi prostaglandinlarning biosintezini to'sish qobiliyatiga asoslanadi.

MNT va periferik to'qimalarda kannabinoid reseptorlar mavjud. Kannabinoidlar, shu jumladan ularning metabolitlari va sintetik analoglari nasha o'simliklari (cannabis)dan olinadi. Uzoq muddat davomida nasha o'simligi psixotomimetik ta'sirga ega nasha va marixuanna olish uchun ishlatib kelingan. Nasha o'simligining asosiy komponenti bu  $\Delta^9$ -tetragidro-kannabinol. Hozirda kannabinoid reseptorlarning 2 turi –SV<sub>1</sub> va SV<sub>2</sub> mavjud. Ularning tarkibida anandamid va 2-arachidonoylglicerol bo'lgan endogen ligandlari aniqlandi.

Kannabinoid reseptorlarining agonist va antagonistlari aniq bir amaliy ahamiyatni namoyon etadi. Shunday qilib SV<sub>1</sub> – reseptorlarining antagonistlari ishtahani

<sup>5</sup> MNTdan tashqari N<sub>3</sub>-reseptorlari me'da ichak traktida (presinaptiklarning chekka qismlarida ularning stimulyatsiyasi gistamin chiqishini kaymatiradi. Bu me'da xlorid kislotaning sekretiysasini sekinlashtiradi; ular yana oshqozonni himoyalash faoliyatda qatnashadi), yurak-tomir tizimida (pretsinaptik gistaminlarning N<sub>3</sub> – reseptorlari adrenergik ta'siri to'sadi), yuqori nafas olish yo'llarida (yallig'lanish ta'siri) ham joylashgan. N<sub>3</sub> – reseptorlari agonist va antagonistlarining periferik joylashuvining farmakoterapevtik ishlatish imkoniyatlari hozirgacha aniqlanmagan.

to'suvchi va ehtimol MNTning bir necha neyrodegenerativ kasalliklari, shizofreniya va boshqa patologiyalarni davolashda effektiv bo'lishi mumkin.

Ayrim  $SV_1$ -reseptorlari agonistlari allaqachon antiemitik dorilar va ishtahani ochuvchi sifatida qo'llanib kelinmoqda. Ular yana har xil etiologiyalarning diskineziyalarini davolashda ishlatsa bo'ladi va analgetik sifatida ishlatsa ham bo'ladi.

$SV_2$ -reseptorlari asosan immunokompetent hujayralarda joylashadi va sitokin chiqishining modulyasiya jarayoniga qatnashadi. Ayniqsa  $SV_2$ -reseptorlari agonistlari yallig'lanishga qarshi va immunosupressor xususiyatlari borligi ko'rsatilgan.

Shunga qaramasdan kannabinoidlar va ularning antagonistlarining terapevtik potentsiali etarli darajada o'rganilmagan va yana izlanishlar olib borilishini talab etadi.

Reseptorlarning yana bir turi *vaxilloid (capsaicin) reseptorlari* (VR1) aniqlandi. Boshida ular birlamchi afferent membranalarida topilgan. Ma'lumki ularning agonisti kapsaisin<sup>6</sup> bo'lib, kayen qalampirining aktiv komponenti hisoblanadi (Kapsikam). Kapsaisinning mahalliy qo'llanilishi achishish hissiyotini va og'riqni olib keladi. Kapsaisin afferent S-to'qimalaridagi R depo moddalarini kamaytirishga olib keladi va shu yo'l bilan MNTdagi nosiseptiv transmissiya yomonlashadi deb hisoblanadi. Vanilloid reseptorlarning aktiv ekzogen agonistlari tarkibida piperin mavjud bo'lib, qora qalampirning (*Piper nigrum*) va fitogen reziniferatoksin aktiv komponenti hisoblanadi. VRIning endogen agonisti anandainid<sup>7</sup> olingan. VRIning antagonistlari, masalan kapsazepin, mavjud.

Vaxilloid reseptorlari yana ko'plab MNT strukturalarida topilgan.

Berilgan ma'lumotga ko'ra shu narsa aniq-ki ko'p sondagi neurotransmitterlar va neyromodulyatorlar markaziy boshqaruvda qatnashadi. Ushbu neurotransmitterlar va modulyatorlarning bir-biri bilan harakati MNTning funksional statusini

<sup>6</sup> (Ye)-8-metil-N-vaxillil-6-nonenamid

<sup>7</sup> Vaxilloid reseptorlari yana yuqori harorat ( $>43^{\circ}\text{C}$ ) orqali va past pH (proton ta'siri sababida) aktivlashadi

belgilaydi. Dorilarning ta'sir etishi bo'yicha neurotransmitter tizimlari muhim nishon hisoblanadi.

Ayni vaqtda ayrim dorilar reseptorlar ishtirokisiz ion kanallariga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etishadi (bir necha antiepileptik dorilar, kalsiy kanallari blokatorlari).

Ayrim neyrotropik dorilar neyronlarning energiya metabolizmidagi normallashtirish effekti ega (masalan, nootropik dorilar).

Bir yoki boshqa ta'sir mexanizmlari haqida to'liq fikrga ega bo'lish uchun ko'plab ma'lumotlarga ega bo'lish lozim. Shunday qilib, berilgan doriga ko'p ta'sirchan bo'lgan markazlarni yoki neyron assosiasiyalarini shakllantirish talab etiladi, ya'ni harakatning asosiy joylashuvini shakllantirish kerak. Sezilarli darajada o'zgargan sinaptik transmissiyalarining bosqichlari ham topilishi kerak va farmakologik dori uchun nishon bo'lgan biologik substrat aniqlanishi kerak. Xulosa qilib aytadigan bo'lsak dorining reseptorlar va endogen fiziologik aktiv moddalar bilan birgalikda harakat etish mexanizmlarini topish kerak.

Ushbu muammolarni echish imkoniyatlarimiz MNT fiziologiyasi va patologiyasiga taalluqli bo'lgan ma'lumotlarning etarli emasligi bois chegaralangan. MNT kompartmentlarining bir-biri bilan aloqadorligi etarli darajada o'rganilmagan. MNTdagi interneuron transmissiyada neurotransmitterlar va modulyatorlarning qatnashishi, ularning bir-biri bilan harakat etishi va reseptorlarning strukturasi bo'yicha chuqur bilim yo'q. MNTning ko'plab patologik holatlari mos tajriba modellari mavjud emas. Shunga qaramasdan, bir necha holatlardagi farmakologik izlanishlarning aksariyat hajmi neyrotropik dorilarning farmakodinamiklariga ta'sir etadigan eng so'nggi ta'sir mexanizmlari tasvirini ko'rish imkoniyatini beradi va ushbu dorilarni tibbiyot amaliyotida maqsadli ishlatish imkonini beradi.

## **5-BOB. INGALYASION VA NOINGALYASION NARKOZ VOSITALARI**

Ushbu guruh dorilari jarrohlik amaliyotida ishlatiladi. Ular o'z ichiga hush yo'qotilishini, sezuvchanlik (birinchi navbatda barcha og'riqlarning sezuvchanligini) va refleks reaksiyasining yo'qotilishini hamda mushak tonuslarining relaksasiyasini keltirib chikaradi.



Narkoz vositalarining ta'siri MNIda interneuron(sinaptik) transmissiyaning sekinlashuvi oqibatida yuzaga kelgan. Afferent impulslarni o'tkazish, kortiko-subkortikal o'zaro munosabatlar, diensefalon, o'rta miya, orqa miya funksiyalari va boshqalar kuchsizlangan. MNTning funksional disintegratsiyasi bilan assosiasiyalangan sinaptik transmissiyaning kuchsizlanishi umumiy anestetizyaning rivojlanishini belgilaydi.

Umumiy anestetiklarning tanlab ta'sir etmasligi va ularning kimyoviy strukturasi katta o'zgarib turishi oqibatida boshida turli xil neyronlarga bir xil sekinlashtiruvchi ta'sir effekti mavjud deb o'ylashgan. Shu narsa ta'kidlab o'tish kerakki ularning o'ziga xos bo'lmagan neyron membranalari (anestetik to'plamda ushbu dorilar ta'sir etmaydigan akson membranalaridan tashqari) bilan fiziko-kimyoviy bog'lanishi lipidlar va (yoki) proteinlar bilan va ehtimol membranani qoplaydigan suv molekullari bilan aloqa qilishi oqibatida yuzaga keladi. Bu membrana funksiyasining buzilishiga va ehtimol uning ultrastrukturasi qayta o'z holiga qaytish bilan bog'liq o'zgarishlarga ta'sir etadi.

V.G.MORTON (1819-1869)

Amerikalik tish shifokori (markazda) 1846 yilda birinchilardan bo'lib kasalda umumiy anestetik diethyl ether ta'sirini ko'rsatdi. Shu yili umumiy narkoz ixtiro qilingan vil deb hisoblanadi.



Narkoz vositalari neyron membranalari va ularning komponentlari (lipidlar, proteinlar, suvlar) o'rtasidagi o'zaro bog'lanishlariga taaluqli olib borilgan izlanishlar asosida narkozning biofizik nazariyasi taklif etilgan (singish teoriyasi).

hujayralarning o'tkazuvchanligi nazariyasi, lipid va protein nazariyasi, gidratlashgan mikrokristallar nazariyasi, boshqalar). Shunga qaramasdan, faqat ma'lum bir cheklangan qorishmalar bilan munosabatda bo'lganligi sababli ushbu nazariyalarning birortasi universal emas. Undan tashqari ular odatda tajribaviy modellarga asoslangan bo'ladi va to'liq tanaga ta'siri etish borasidagi ushbu kuzatuvlarni ekstrapolyasiya qilish imkonini bermaydi.

Biokimyo nazariyalari narkozni umumiy anestetiklarning MNTdagi neyronlarning metabolik jarayonini sekinlashtirish layoqati borligi bilan ta'riflaydi. Haqiqatda esa bir necha dorilar bosh miya to'qimasidagi kislorod iste'molini kamaytiradi (masalan, tiopental). Shunga qaramasdan bu xususiyat hamma anestetiklar uchun bir xil emas. Undan tashqari, neyronlardagi biokimyoviy o'zgarishlarni uning asosi sifatida emas balki umumiy narkoz ta'siri sifatida talqin etsa bo'ladi.

Shunga qaramasdan yaqin yillar mobaynida berilgan ko'plab dalillarga ko'ra, anestetiklarning faoliyatida reseptorlarning komponentlari borligi aniqlandi. Shunday qilib amaliyot natijasida barcha ingalyator (o'zgaruvchan suyuqlik) va ingalyatorli bo'lmagan anestetiklar (ketamidan tashqari) anestetik konsentrasiasiyasida GABA<sub>A</sub>-benzodiazepin -barbiturat reseptorlari kompleksi bilan o'zaro bog'lanishi va GABA ta'sirini kuchaytirishi aniqlandi. Bir vaqtning o'zida ushbu reseptorlar kompleksi bilan birgalikda xlorid ionoforlarning aktiv holatdagi muddati oshadi. Azot oksidi GABA reseptorlariga ta'sir etmaydi. Aytib o'tilganidek, shu narsa ma'lumki ketamin ma'lum bir glutamat reseptorlarining (ya'ni NMDA reseptorlari) antagonisti hisoblanadi. Narkoz vositalarining boshqa turdagi reseptorlarga bo'lishi mumkin bo'lgan ta'sirlari inkor etilmasligi kerak. Dietil efir (diethyl ether) va metoksifluranning asetilxolin (intensifikasiya) va L-glutamat (bloklash)ning arxikorteksdagi neyronlarni stimullash ta'siriga bo'lgan ko'p yo'nalishli effekti to'g'risidagi ma'lumotlar bunga misol bo'la oladi.

MNTning har xil bosqichidagi sinapslar va turli morfofunktional organizmlar umumiy anestetiklarga har xil ta'sir etishadi. Bu ularning harakatida aniq bir bosqichlar borligini dalolat qiladi.

Bu quyidagi bosqichlar:

I-bosqich – analgetik taʼsir\*;

II-bosqich – qoʻzgʻatuvchi bosqich;

III-bosqich – narkozning jarrohlik bosqichi:

1-reja (III<sub>1</sub>) – yuzaki narkoz.

2-reja (III<sub>2</sub>) – yengil narkoz.

3-reja (III<sub>3</sub>) – ong osti narkozsi;

4-reja (III<sub>4</sub>) – ekstra ong osti narkozsi;

IV-bosqich – miya depressiyasi.

Koʻrsatib oʻtilgan narkoz bosqichlarining natijalari faqat umumiy sxema sifatida toʻgʻri, chunki maʼlum bir dorilarni ishlatish orqali qoʻzgʻatuvchi bosqichi yoʻq boʻlishi, analgetik bosqichning intensivligi oʻzgarib turishi mumkin. Dietil efir (diethyl ether) uchun umumiy narkozning turli xil bosqichlarining batafsil karakteristikalari tavsif etilgan.

Umumiy anestetiklar turli xil kimyoviy qorishmalar klasslariga taalluqli (5.1.- rasm). Ularning kimyoviy strukturasi va anestetik harakati orasidagi oʻzaro munosabatlari hozircha aniqlanmagan. Ayrim qorishmalar uchun korrelyasiya koʻrsatib oʻtilgan (gidrokarbonlar, barbituratlar).

Amaliyotda qoʻllanilishi boʻyicha umumiy anestetiklar quyidagi guruhlariga boʻlingan.

#### I. Ingalyasion narkoz vositalari

✓ Suyuq oʻzgaruvchan dori vositalari

✓ Galotan (phthorothanum)

✓ Izofluran, enfluran

✓ Dietil efir

❖ Gazsimon

✓ Azot oksidi

#### II. Noingalyasion narkoz vositalari

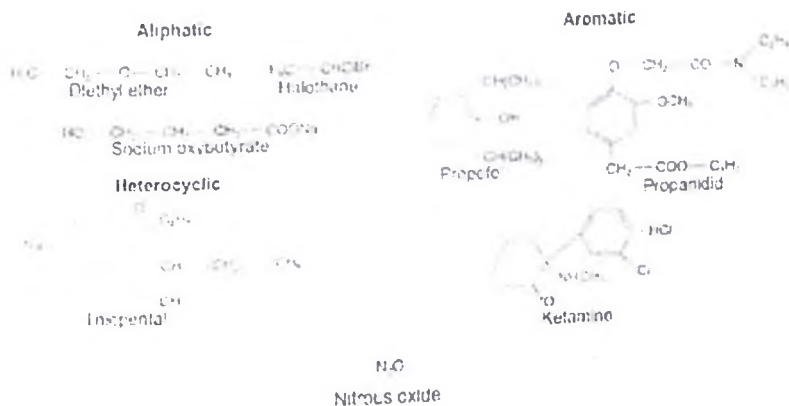
✓ Propanidid, propofol

---

\* Analgeziya (analgesia) dard hissiyotining yoʻqolishini bildirishi kerak. Grek tilidan olingan boʻlib an-inkor qilish, algos – dard maʼnosini bildiradi.

- ✓ Tiopental
- ✓ Geksobarbital(geksenal)
- ✓ Natriy gidroksibutirat
- ✓ Ketamin<sup>9</sup>

Umumiy anestetiklar uchun aniq talablar mavjud. Anesteziya tez, agarda imkon bo'lsa jonlanish bosqichisiz boshlanishi kerak. Jarrohlik amaliyoti paytida optimal holat yaratib berishi uchun anesteziya etarli darajada kengroq ongni egallagan bo'lishi kerak.



Rasm — 5.1. Ayrim anestetiklarning kimyoviy strukturasi

Anestetiklarni qo'llash jarayonida narkozning ta'sir etish darajasini yaxshi nazorat qilish muhim hisoblanadi. Narkozdan qayta tiklanish davri tez va hech qanday keyingi ta'sir holatlari bo'lmasligi kerak. U narkozdan keyingi muddatdani osonlashtiradi.

Xavfsizlik koeffisienti ushbu dorilarning muhim karakteristikalari hisoblanadi va konsentrasiyalar o'rtasidagi farq sifatida aniqlangan bo'lib, unda dorilar narkozni minimal toksik konsentratsiyani yuzaga keltiradi. Unda medulla oblongataning hayotiy muhim markazlarining sekinlashuvi amalga oshadi. Ingalyator anestetiklarni sekinlashtirish uchun narkoz proporsiyasi nafas oladigan havodagi konsentratsiyasiga bog'liq. Noingalyator anestetiklar uchun in'eksiya dozasi ga ko'ra

<sup>9</sup> Narkozning jarrohlik bosqichini tug'dirmasada u klassifikatsiyada keltirilgan. Ketamin dissotsiyalangan narkozda qo'llaniladi.

belgilanadi. Mantiqiy jihatdan qanchalik proporsiya kengroq bo'lsa shunchalik dori xavfsizroq bo'ladi. Nojo'ya ta'sirlar bo'lmasligi yoki minimal bo'lishi kerak.

Umumiy anestetikni qo'llash texnikasi nisbatan oddiy bo'lishi tavsiya etiladi. Talablardan biri bu ularning yong'in chiqish jihatidan xavfsiz bo'lishi kerak; ular yonuvchan va portlovchi bo'lmasligi kerak. Hozirgi kunda jarrohlik xonasida ko'p miqdorda jihozlar bo'lganligi bois kishi ehtiyoq bo'lishi kerak, ya'ni ushbu mashinalarning kichik nosozligi nakrozning yonishiga olib kelishi mumkin. Tibbiy amaliyotida yangi dorilarni qo'llashda narx muhim rol o'ynaydi.

### **Ingalyasion narkoz vositalar**

Osonlikcha bug'ga aylanadigan o'zgaruvchan suyuqliklar (galotan, Dietil efir, boshqalar), shu jumladan gaz holatidagi dorilar (azot oksidi, siklopropan) ingalyator anesteziya uchun ishlatiladi. Anesteziya qurilmasi nafas oluvchi havo konsentrasiyasida etarli miqdorda dori konsentrasiyasini ishlab chiqishi kerak.

Nafas olgandan so'ng anestetik o'pkadan qonga diffuziyalanadi. Dorining singishi uning nafas olgan havodagi konsentrasiyasiga, nafas olish hajmi va tez-tez takrorlanishiga, yuza hududi va alveolining o'tkazuvchanligiga, anestetikning erishiga bog'liq.

Biokimyoviy nazariya ham taqdim etilgan. Unga ko'ra markaziy nerv sistemasidagi moddalar almashinuvini tormozlaydi. Haqiqatdan ham qator preparatlar bosh miya to'qimasini  $O_2$  ga bo'lgan talabini kamaytiradi (masalan natriy tiopental) lekin bu barcha narkotik moddalarga xos emas. Bundan tashqari neyronlardagi biokimyoviy o'zgarishlarni narkozning sababi emas balki natijasi deyish mumkin.

Oxirgi yillarda narkoz berish resepti va ta'sir qilishi haqida ko'plab ma'lumotlar paydo bo'lmoqda.

## NIKOLAY IVANOVICH PIROGOV (1810- 1881).



Atoqli rus jarrohi. 1847- yildan boshlab efir narkozini jarrohlik amaliyotida qo'llab kelgan. U harbiy- dala jarrohi bo'lgan. Bir necha og'riqsizlantirish usullari haqidagi kitoblarning muallifi.

Tajribalar shuni ko'rsatadiki, asosan ingalyasion (uchuvchan suyuqliklar) va noingalyasion vositalar (ketamindan boshqa) narkotik konsentriyalarda GAMKA- benzodiazepinbarbiturat reseptorlari bilan bog'lanib GAMK

tasirini oshiradi. Natijada reseptor komplekslariga bog'liq holda aktiv xlor ionafor holatining vaqti uzayadi. Azot oksidini GAMKA reseptorlariga ta'sir ko'rsatmaydi. Yuqorida aytib o'tilganidek ketamin ma'lum tipdagi glutamat reseptorlariga antagonist hisoblanadi.

Narkoz vositalarini boshqa tipdagi reseptorlariga ta'siri borligini unutmaslik kerak. Masalan efir va metaksifluran, asetilxolinning hidlov markazini kuchaytiruvchi ta'siriga va L- glutamatning shu markazni susaytiruvchi xossasigi turli xil ta'sir qilishini keltirish mumkin. MNSning turli xil marfofunktsional tuzilmalari va sinapslarining narkoz vositalariga sezgirliigi turlichadir. Shuning uchun ularning ta'siri turli darajada namoyon bo'ladi.

Quyidagi bosqichlar farqlanadi:

I – analgeziya bosqichi<sup>1</sup> ;

II – Qo'zg'alish bosqichi;

III - xirurgik narkoz bosqichi;

*1- yuzaki narkoz. 2-engil narkoz. 3- chuqur narkoz. 4- o'ta chuqur narkoz*

IV – agonal bosqichi;

Bu keltirilgan narkoz bosqichlari umumiy sxemaga to'g'ri keladi, chunki qator preparatlarni qo'llaganda, qo'zg'alish davri ko'pincha kuzatilmaydi, analgeziya

bosqichi kuchliroq namoyon bo'ladi. Yuqoridagi bosqichlar efir narkozida yaqqolroq namoyon bo'ladi.

Narkoz vositalari turli xil kimyoviy brikmalar sinfiga kiradi (strukturasiga qarang). Ammo kimyoviy tuzilishi va narkotik aktivligi o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilmagan. Quydagilar ma'lumki, birikmalarning alohida guruhlarida bog'liqlik bor (uglevodorodlar, barbituratlar).

<sup>1</sup> *Analgeziya-og'riqning yo'qolishi grekcha an - inkor, algos- og'riq*

Amaliyotda qo'llanilishi bo'yicha narkoz uchun moddalar quydagi guruhlariga bo'linadi:

**I. Ingalyasion narkoz uchun:** suyuq uchuvchan moddalar (ftorotan, enfluran, izofluran, narkoz uchun efir). Gazsimon moddalar: Azota (I) oksidi.

**II. Noingalyatsion narkozda qo'llaniladigan moddalar:** *propanidid, teksinol, propafol, natriy oksibutirat, tiopental- natriy, ketamin<sup>1</sup>.*

Bu preparatlarga alohida talab bor. Bu moddalarni qo'llaganimizda qo'zalish fazasi bo'lmasdan birdaniga narkoz holatiga o'tishi kerak. Operatsiyaga optimal qulaylik yaratish uchun chuqur narkozni boshqara olish lozim. Hoji boricha bemor narkozdan tez, asoratsiz chiqishi kerak. Bu narkozdan keyingi davrni yengillashtiradi.

<sup>1</sup> Tasnifga shartli kiritilgan, chunki ketamin xirurgik narkoz chaqumaydi. Ketamin asosan umumiy og'riq qoldirish uchun qo'llaniladi.

Narkoz preparatlariga keng ma'noda quydagilar xos, konsentrasiya orasidagi diapazon, preparatni qancha dozada narkoz keltirib chiqarishi va unung minimal toksik konsentrasiyasi, uzunchoq miya markazini so'nishga olib kelishi. Ingalyasion narkozda uni konsentrasiyasi nafas olishga qarab belgilanadi. Noingalyasion narkozda esa qancha dozada jo'natishga qarab, agar narkotik kenglik qancha yuqori bo'lsa preparat shuncha xavfsiz bo'ladi. Nojo'ya effekt bo'lmasligi kerak yoki minimal bo'lishi kerak.

Narkotik moddani qo'llaganimizda texnik jihatdan qulay, xavfsiz, yonib ketmasligi va portlamasligi kerak. Hozirgi paytda asosiy ahamyat shundan iboratki, har xil apparaturalarning bo'lishi yonishga olib kelishi mumkin. Amaliyotda bu preparatlarni qo'llaganda ularning narxlarini ham bilish kerak.

Preparat iqtisodiy jihatdan arzon, korxonalar ishlab chiqarishiga qulay bo'lishi kerak.

## INGALYASION NARKOZ UCHUN MODDALAR

Ingalyasion narkoz uchun uchuvchan suyuqliklardan foydalaniladi. (ftorotan, narkoz uchun efir va boshqalar) bular osongina gaz holatiga aylanishi kerak. Uchuvchan suyuqliklardan tashqari gaz hosil qiluvchi preparatlar ham bor. (azot oksidi, sikloprapan). Asosan maxsus narkoz apparatlaridan foydalaniladi.

Narkozni nafas bilan olganda, diffuziya yo'li bilan o'pkalardan qonga o'tadi. Preparatning absorbsiyasi nafas olinayotgan havoning konsentrasiyasiga, nafasning miqdori va chastotasiga, alveoilarning yuzasi va o'tkazuvchanligi, qonda narkoz vositasining erishi va kichik qon aylanish doirasidagi qon oqimining tezligiga bog'liq. Bularning barchasini preparatning qon va to'qimalardagi konsentrasiyasi o'sish tezligi aniqlab beradi, narkozning ta'sir tezligi ham shunga bog'liq.

Ko'pgina ingalyasion narkoz uchun vositalar organizmda ko'proq yoki kamroq miqdorda taqsimlanadi. Ayrim farqlar organizmlarda va to'qimalardagi bir xil bo'lmagan qon ta'minoti bilan bog'liq. Bu moddalar asosan o'zgartmagan holda, yengil ajraladi. Bartaraf etilish tezligi aynan mana shu faktorlarga bog'liq, absorbsiyasi ham. Narkoz uchun asosan gazsimon moddalar tez ajralib chiqadi.

### 5.1.1. SUYUQ UCHUVCHAN MODDALAR.

Bu guruhga *ftorotan, enfluran, izofluran, narkoz uchun efir* va boshqa preparatlar kiradi.

Ftorotan (galotan, fluotan) anesteziologiyada keng qo'llaniladi. Ftorotan ftor saqlovchi va alifatik birikmalar tarkibiga kiradi (tuzilishi bo'yicha). Yuqori dorivor fa'olligi bilan harakterlanadi (efirdan 3-4 marttaga yuqori). Narkoz tez sodir bo'ladi (3 -5 daq.so'ng) juda qisqa uyg'onish bosqichi bilan. Narkozga kirish 4 % atrofidagi (yutilgan havoda) ftorotan konsentrasiyasi bilan amalga oshiriladi. Narkozni boshqarish uchun ftorotanning 0,5-2,5 % atrofidagi ingalyasiyasi yetarli. Ftorotan orqali narkoz yengil boshqariladi. Preparatdan



nafas olish to'xtatilgandan so'ng bemor 5-10 daqiqada uyg'onadi. Ftorotanning dorivor kengligi yuqori (xuddi efir kabi).

Narkoz mushaklarning qoniqarli bo'shashishi bilan yaxshi foyda qiladi. Ftorotan, depolirizasiyaga qarshi moddalarning mushaklarni falajlash ta'sirini efirga nisbatan kamroq oshiradi. Ftorotanning ta'siri bradikardiya bilan ifodalanadi, asabning vaqtinchalik tonusini oshishi bilan bog'liq (atropinning kirishida ogohlantiriladi). Ftorotan arterial bosimni tushuradi (jad.5.1). Bu holat to'qima markaziga ta'sir qilib simpatik gangliyalarga (ftorotan sezilarli ta'sir qiluvchi gangliobloklaydigan modda), hamda to'qimalarga miotrop to'g'ri ta'sir qiladi. Ftorotan qabul qilinganda yurak aritmiyasi yuzaga kelishi mumkin. Bu ftorotanning miokard mushaklariga to'g'ri ta'sir qilishi bilan hamda adrenalning sezuvchanligini oshirishi bilan bog'liq. Shu o'rinda Ftorotanli narkozda adrenalin, noradrenalin va efidrinni qo'llash mumkin emasligi ko'rsatilgan. Agar pressor moddalar kerak bo'lib qolsa, u holda *a*-adrenomimetikdan (mezaton) qabul qilishga to'g'ri keladi. Ftorotan so'lakning sekretor aktivligida, bronx va oshqozon bezlari shirasida eriydi. Mavjud ma'lumotlarga ko'ra ftorotan jigarning funksiyasini, xech buzmagani, narkoz uchun boshqa vositalarga qaraganda. Qo'zg'atuvchi ta'sirga ega emas, asidozni keltirib chiqarmaydi. Narkozdan keyin ko'ngil aynishi va qayt qilish holatlari juda kam kuzatiladi.

Ftorotanning sezilarli darajasi organizmda biotransformatsiyaga uchraydi (taxminan 20%).

Ftorotan efirdan farqli ravishda yonuvchanlik xossasiga ega emas.

Ftoro tutuvchi alifatik birikmalarga enfluran, izofluran, dezfluran kiradi. Ular nojo'ya tasiri va farmakokinetik xossalari bo'yicha ftorotandan farq qiladi. Ularni xossalari ko'ra nisbiy harakteristikasi quyidagi (5.1 jadvalda ) keltirilgan.

Sevofluran ftoro tutuvchi yangi birikma bo'lib, mukammalroq dori vositasi hisoblanadi. U tez ta'sir etuvchi narkoz vositasi bo'lib, bemor xushiga tez keladi, yuqori nafas yo'llariga zararli ta'sir etmaydi, ichki a'zolar faoliyatiga

salbiy ta'siri juda kam. Qon aylanish tizimiga, miyada qon aylanishiga hamda nafas olishga katta ta'sir ko'rsatmaydi. Dori kimyoviy jihatdan turg'un, yoqimli hidga ega, yonuvchan emas. Klinikada va ambulatoriyada ishlatiladi. Narkoz uchun ishlatiladigan efir kimyoviy strukturasi ko'ra dietil efirdir (strukturasi qaralsin). U kuchli narkoz vositasi, keng ta'sir doirasiga ega, zararli ta'siri kam.

Jadval 5.1. Inglyasion narkoz uchun vositalarning solishtirma jadvali.

Preparatlar	Chiqarilishi	Qavs ichida qon konsentratsiyasi (mmol/l)	Yaratilgan ta'sir	Ushlab saqlanish sharti	Amaliyotda qon konsentratsiyasi (mmol/l)	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Etter	Uyruv (1:1)	Uyruv (1:1)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Diethyl ether	Uyruv (1:1)	Uyruv (1:1)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Chloroform	Uyruv (1:2)	Uyruv (1:2)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Chloroform-ether	Uyruv (1:10:10)	Uyruv (1:10:10)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Diethyl ether	Uyruv (1:1)	Juda kuchli (1:1)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Diethyl ether	Uyruv (1:1)	Juda kuchli (1:1)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri
Diethyl ether	Uyruv (1:1)	Juda kuchli (1:1)	Yaxshi	Ushlab saqlanish	Ushlab saqlanish	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri	Qon bosimiga ta'siri

<sup>1</sup>Qavs ichida hajm foizda preparatlarning (minimal alvolyar konsentratsiyasi-MAK) keltirilgan, u 50% bemorlarda og'riqqa muskullar qo'zg'alishi bilan javob bermaydi. MAK qancha kam bo'lsa dori vositasi shuncha kuchli ta'sirga ega bo'ladi.

<sup>2</sup>Qavs ichida dori moddasining qondagi tarqalish koeffitsienti ko'rsatilgan. (qon-gaz (havo). Koeffitsient qiymati qancha kichik bo'lsa, narkozdan chiqish shuncha tez bo'ladi.  $\alpha +$  - ta'siri borligi;  $\alpha -$  - ta'siri yo'qligi

Efir narkoz oson boshqariladi lekin boshqa gazsimon narkotik moddalar yoki ftoratan uning analoglaridan qiyinroq.

Bemorning sezuvchanligi va narkoz usuliga qarab olinayotgan havodagi efirning konsentratsiyasi 2-4 dan 10-12 hajmiy ulushni tashkil etadi. Efiridan foydalanilganda narkoz bosqichlari yaxshi farqladi.

**Analgeziya bosqichida** ogʻriqni sezish yoʻqoladi. Bu afferent yoʻllardagi neyronlararo sinaptik oʻtkazuvchanlik hamda miya poʻstlogʻidagi neyronlar faoliyati kamayadi. Es-hushi saqlangan lekin orientasiya yoʻqoladi. Tipik amneziya<sup>1</sup>.

Efir narkoz uchun uzoq qoʻzgʻalish xos (10-12 minutgacha). Bu narkozga kirishni ancha qiyinlashtiradi. Qoʻzgʻalish bosqichi miya poʻstlogʻi faoliyatining falajlanishi. MNSning boshqa boʻlimlarini miya poʻstlogʻi nazorat qilmay qoʻyishi bilan bogʻliq. Es-hushi butunlay yoʻqoladi, harakati oshib koʻp gapiradi, koʻz qorachigʻi kengayadi, nafas olish tezlashadi. Taxikardiya, arterial bosim oʻynaydi orqa miya refleksleri oshadi. Efir shilliq pardalarni taʼsirlovchi xususiyatga ega boʻlganligi sababli yoʻtal paydo boʻladi, soʻlak oqishi, efir soʻlak bilan oshqozonga tushsa bemor qusishi mumkin. Yuqori nafas yoʻllarida reflektor tarzda nafas va yurak urishi kamayishi mumkin, apnoe kuzatiladi, hattoki yurak toʻxtashi mumkin. Bu effektlarni bartaraf etish uchun atropin yuboriladi.

Bosh miyaning boshqa boʻlimlari falajlanib boradi, es-hushi yoʻqoladi, ogʻriq sezish ham yoʻqoladi, reflektor faoliyat susayadi. Vegetativ reflekslar toʻxtatilmaydi. Qorachiqalar toraygan, puls kamaygan (2-bosqichga nisbatan) arterial bosim turgʻunlashadi. Nafas olish bir tekis. Narkoz chuqurlashgan sari yurak urishi oʻzgaradi, aritmiyalar kuzatilishi mumkin. Arterial bosim susayadi, nafas olish bir tekis, narkoz chuqurlashgan sari yurak urishi oʻzgaradi. Skelet muskullari relaksatsiyasi kuzatiladi. Bu operatsiya oʻtkazishni osonlashtiradi. Miorelaksasiya efirni nafaqat markaziy balki nerv-muskul sinapslariga taʼsiri natijasida boʻladi. Efir depolarizatsiyaga qarshi kuraresimon moddalar taʼsirini oshirib yuboradi. ( 3; 3.4.2 boʻlimlarga qaraisin).

Efir qoʻllanganida simpato-adrenal sistemaning markaziy pogʻonasi aktivlashadi. Bu esa buyrak usti bezidan adrenalin ishlab chiqarilishiga olib keladi. Miokard va jigarning funksiyasi shikastlanmaydi. Bazida tez oʻtuvchi

sariqlik kuzatiladi. Buyraklar funksiyasi pasayadi. Albuminuriya kuzatiladi. chuqur narkozda asidoz rivojlanadi. Qonda keton tanachalari to'planadi.

**Qo'zg'alish bosqichi.** Narkozdan keyin o'pkadan efir o'zgarimagan holda chiqib ketadi (taxminan 30 min mobaynida). Lekin bosh miya funksiyasi tiklanishiga bir necha soat ketadi. Analgeziya uzoq vaqt saqlanadi. Narkozdan keyingi bosqichda qayt qilish kuzatiladi. Efir narkozi tasirida nafas yo'llari kuchli ta'sirlanishi tufayli operatsiyadan keyingi pnevmoniya bo'lishi mumkin. Dozaning oshishi natijasida **agonal bosqich** yuzaga keladi. Bunda nafas va qon-tomirning uzunchoq miyadagi markazi birdaniga tormozlanadi. Nafas olish chastotasi va hajmi kamayadi, asfiksiya kuzatiladi. Yurak yetishmovchiligi yuzaga keladi. Qon bosimi tushadi, agonal bosqichda ko'z qorachig'i kengayadi. Agar kerakli chora-tadbirlar ko'rsatilmasa bemor nafas markazi paralichi va yurak to'xtashidan, o'lim kuzatiladi.

Exoensefalogrammadan narkoz bosqichlarini aniqlashda foydalaniladi. Efir narkozining 1-va 2-bosqichida biopotensialning desinxronizatsiyasi kuzatiladi. Past amplitudali ko'p tebranishlar kamayadi.

Agonal bosqichda to'lqinlar amplitudasi birdan tushib ketadi. Bioelektrik aktivlik 0 gacha tushadi. Analogik o'zgarishlar ko'pchilik narkoz moddalari uchun xos. Lekin har bir modda uchun EEG dinamikasida o'ziga xoslik bor.

### 5.1.1. GAZSIMON MODDALAR

Bu guruhga azot (I) oksidi, siklopropan, etilen kabi moddalar kiradi. Bu guruh preparatlar tibbiyot amaliyotida juda ko'p qo'llaniladi.

**Azot (I) oksidi ( $N_2O$ )** -kattalar va bolalar anesteziologiyasida ko'p qo'llanadigan gazli modda. Azot (I)- oksidi inert gaz, yonmaydi, portlamaydi, efir hamda siklopropan bilan alanga hosil qiladi. Narkoz uchun azot (I)- oksid albatta kislorod bilan aralashgan holda (80% azot (I)- oksid, 20% kislorod) bolalar uchun 1:2, 1:1 nisbatda qo'llanadi.

Eng yaxshi sharoitda uning ta'siri, xirurgik narkoz bosqichining boshlanhich holatidagidek bo'ladi. Shundan kelib chiqib,  $N_2O$  odatda boshqa fa'olroq vositalar bilan birga qo'llaniladi (masalan, florotan bilan). Skelet muskullarining etarlicha

bo'shshishini. ta'minlash maqsadida azot (I) oksidi ko'pchilik hollarda kuraresimon moddalar bilan birga qo'llaniladi. Azot (I) oksidini ingalyasiya qilishni to'xtatish hech qanday noxush holatlarsiz uyg'onishga olib keladi. Ushbu modda o'pkadan o'zgarmagan holda chiqariladi. Operatsiyadan so'ng ko'ngil aynishi va qusish holatlari kuzatilishi mumkin.

Azot oksidi nafaqat jarroxlik muolajalarini o'tkazish mobaynida, balki miokard infarkti va boshqa kuchli og'riq bilan kechuvchi holatlarda ham qo'llaniladi. Bu holatda ushbu vosita ko'p soatlar davomida qo'llaniladi. Biroq shuni ham inobatga olish kerakki, azot oksidini ko'p vaqt davomida inglyatsiya qilish leykopeniya, megaloblastik anemiya, neyropatiyaga olib kelishi mumkin. Bu B<sub>12</sub> vitamini molekulasidagi kobaltning oksidlanishi bilan bog'liq, va bu o'z navbatida DNK sintezida qatnashuvchi metioninsintetaza faolligining buzilishiga olib keladi. Shuning uchun azot oksidini analgeziya maqsadida juda uzoq vaqt davomida qo'llash mumkin emas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Ayrim manbalarga ko'ra, N<sub>2</sub>O ni xavfsiz qo'llash vaqti 6 soat bilan cheklangan (Og'riqni o'rganish bo'yicha xalqaro jamiyat), hoshqa manbalarga ko'ra esa - 48 soat bilan (Amerika tibbiyot birlashmasi).*

Shu bilan birga, bunaqangi qo'shimcha ta'sirlar. N<sub>2</sub>O ko'p qo'llaniladigan jarroxlik bo'limlarida ishlovchi tibbiy xodimlarga nisbatan ham nazarda tutish kerak. Azot oksidi tez alanga olmaydi, biroq yonadigan xususiyatga ega.

## 5.2. Noinglyasion narkoz uchun vositalar

Noinglyasion narkoz uchun vositalar odatda parenatal va kam hollarda enteral tartibda qo'llaniladi. Parenatal kiritish uslublaridan vena ichiga kiritish uslubi keng tarqalgan. Vena orqali narkozga tushirish uchun qo'llaniladigan mavjud vositalar ta'sirining davomiyligiga ko'ra quyidagi gurularga bo'linadi:

- 1) qisqa muddatli ta'sirga ega bo'lgan vositalar (vena orqali kiritilganda narkozning davomiyligi - 15 daqiqagacha) - propanidid, propofol, ketamin.
- 2) o'rta muddatli ta'sirga ega bo'lgan vositalar (narkozning davomiyligi - 20-30 daqiqa) - tiopental-natriy, geksenal;
- 3) uzoq muddatli ta'sirga ega bo'lgan vositalar (narkoz davomiyligi - 60 va undan

ortiq daqiqa) - natriy oksibutirati:

Propanidid yog'li suyuqlik bo'lib, qolgan vositalar kukunsifat vositalardir.

Ushbu vositalar noinglyasion narkozda critmalarda qo'llaniladi.

Propanidid (epontol, sombrevin) qo'zg'alish bosqshichisiz narkozning tez boshlanishi bilan ajralib turadi. Xirurgik narkoz bosqichi taxminan 3 daqiqa davom etadi, va yana 2-3 daqiqadan so'ng bemor xushiga qaytadi. Propanididni "ultraqisqa" ta'sirga ega bo'lgan noingalyatsion narkoz vositasi deb bejizga aytishmaydi. Propanididning qisqa muddatli ta'sirining sababi qon plazmasidagi xolinesterazaning tez gidrolizidir. Narkozdan keyingi davrda markaziy nerv tizimining to'xtashi, tormozlanish holati kuzatilmaydi. Narkoz boshlanishidan oldin qisqa apnoye bilan birga kuzatiluvchi giperventilyatsiya vujudga kelishi ehtimoli mavjud, biroq xirurgik narkoz davrida nafas olish normallashadi. Jiddiy bo'lmagan taxikardiya, qisqa muddatli gipotenziya kuzatilishi mumkin. Vositaning ta'siri boshlanganda ayrim bemorlarda muskullarning titrashi (qaltirashi) kuzatiladi. Propanidid odatda giperemiya va vena tomirlarida og'riq hissi orqali namoyon bo'ladigan mo'tadil darajadagi qo'zg'atish ta'sirini ko'rsatadi. Tromblarning hosil bo'lishi ehtimoi bor. Allergik ta'sirlar bo'lishi ehtimoli ham mavjud. Propanidid boshlang'ich narkozda va qisqa muddatli operatsiyalarni o'tkazishda qo'llaniladi. Ayniqsa u ambulator amaliyotda juda qo'l keladi, negaki 20-30 daqiqadan so'ng psixomotor funksiyalar to'liq tiklanadi.

Vena ichi narkozida ko'pgina hollarda propofol (rekofol) ham qo'llaniladi. Opiyning kimyoviy tuzilishiga ko'ra - bu 2,6-diizopropilfenol. Suvda erimaydi, shuning uchun u emulsiya shaklida kiritiladi. Ushbu vosita minimal qo'zg'alish bosqichi bilan kechuvchi narkoz holatiga kirishning tezgina induksiyasini ta'minlaydi (20-30 soniya), qisqa muddatli apnoye vujudga kelishi mumkin. Narkozdan chiqish juda tez kechadi. Propofolning uzoq muddatli diffuziyasi taqdirida ham ushbu bosqichi 10-15 daqiqadan oshmaydi. Bir martalik in'yeksiyaning ta'siri davomiyligi dozasiga ko'ra 3 daqiqadan 10 daqiqani tashkil etadi ("ultraqisqa ta'sir"). Dozasida narkotik

modda tarkibi 2-5 marta kam, ayrim holatlarda sedativ vosita sifatida o'pkani sun'iy ventilyatsiya qilish, intensiv terapiya va shu kabi hollarda qo'llaniladi. Vosita vena orqali in'yeksiya yoki diffuziya yo'li orqali kiritiladi. To'planib qolmaydi, qusishga qarshi yo'naltirilgan faollikka ega.

Qon plazmasida profol asosan oqsillar bilan qo'shiladi (98% gacha). Jigar ichida va tashqarisida almashiniladi. Metabolitlar buyrak tomonidan ishlab chiqariladi. Qo'shimcha ta'siri sifatida bradikardiya, mo'tadil gipotenziya, nafas olishning qiyinlashishi, miyadagi qon aylanishining sustlashishi kuzatiladi, ba'zida tortishish holati vujudga keladi, allergik tasirlanish va kiritilgan joyda qichishish ehtimoli bor.

Yanada davomiy narkoz barbiturat kislotasining oqsilalari, tiopental-natriy, geksenal orqali ta'minlanishi mumkin.

**Tiopental-natriy** (pentotal-natriy) vena ichiga kiritilganda qo'zhalish bosqichisiz 1 daqiqadan so'ng narkoz holatiga olib keladi. Narkozning davomiyligi 20-30 daqiqani tashkil etadi. Ta'sirning qisqa muddatliyligi moddaning organizmda qaytadan taqsimlanishi bilan bog'liq, xususan uning ko'p miqdorda yog' to'qimalarda to'planishi sababli. Tiopental-natriyning faolsizlanishi asta-sekin jigarda sodir bo'ladi. Moddani kiritishda muskullarning tortishishi kuzatilishi mumkin. Ba'zi bemorlarda laringospazm vujudga kelishi mumkin. Tiopental-natriyni juda sekin kiritish lozim, negaki konsentratsiyaning juda tez quyilishida uning nafas va qon-tomir markaziga hamda yurakka tormozlovchi ta'siri namoyon bo'ladi. Moddani tez yuborganda apnoe va kollaps kuzatilishi mumkin, asosan kirish narkozida yoki kichik operatsiyalar vaqtida qo'llaniladi.

Geksenal, barbiturat kislatasi (*geksabarbital-natri*, *evipan-natri*) farmakodinamik va farmakokinetik jihatdan tiopental-natriyga analog xisoblanadi. Shuni hisobga olish kerakki geksenal yurakka sezilarli darajada yomon ta'sir qilish xususiyatiga ega. Tiopental-natriyga nisbatan tezroq, qo'zg'alish davri bo'lmagan narkoz chaqiradi. Xuddi tiopental-natriyga o'xshab qo'llaniladi.

Natriy-oksibuterat uzoq muddat ta'sir qiladi. MNSdagi tabiiy metabolitning sintetik analogi hisoblanadi. Gematoensefalik to'siqdan yaxshi o'tadi. Tinchlantiruvchi, uxlatuvchi, narkotik va antigipoksik ta'sirga ega. Og'riq qoldiruvchi ta'siri kam darajada namoyon bo'ladi. Boshqa narko'z vositalari bilan qo'llanilganda, zaharli ta'sir qilmasdan balki, ularning faolligini oshiradi. Skelet mushaklarini sezilarli bo'shashtiradi. Miya va yurak to'qimasini gipoksiyaga chidamliligini oshiradi. Natriy-oksibuteratning narkotik faolligi yuqori emas, shuning uchun uni ko'p miqdorda yuborish kerak. Odatda qo'zg'alish holatini yuzaga chiqarmaydi. Tez yuborilganda ba'zida qo'zg'alish va mushaklarning tutqanoqdagidek qisqarishi bo'lishi mumkin. Xirurgik narkoz holati tomirdan yuborilganda 30-40 daqiqadan so'ng boshlanadi. Narkoz davomiyligi 1.5-3 soat.

Natriy-oksibuterat ichishga ham buyuriladi. U ingichka ichakdan yaxshi so'riladi va 40-60 daqiqadan so'ng narkoz boshlanadi. Narkoz 1.5-2.5 soat davom etadi. Natriy-oksibuteratning zaharliligi kam. Nafas havosi va qondagi narkoz chaqiruvchi miqdori nojo'ya ta'sir ko'rsatmaydi. Qayd qilishi mumkin. Ba'zan gipokalimiya yuzaga chiqishi mumkin. Ortiqcha yuborilganda nafas markazining susayishi kuzatiladi.

Preparat asosan quydagi holatlarda qo'llaniladi: kirish va asosiy narkozda, tug'ruqda og'riqsizlantirish uchun, miyaning gipoksik shishlarida, shokka qarshi vosida sifatida, tinchlantirish va uxlatish maqsadida.

Ketamin (*ketalar, kalipsol*)-kukunsimon modda bo'lib, eritib vena ichiga va mushaklar orasiga yuboriladi. Ketamin faqatgina umumiy og'riqsizlantiruvchi va xotiraning qisman yo'qolishi bilan yuzaga chiqadigan, yengil uxlatuvchi ta'sir qiladi (*neyroleptanalgeziya holatidagidek*). Ketamin ta'sirida xirurgik narkoz yuzaga chiqmaydi. Ketaminning to'liq ta'siriga nisbatan "dissosiyativnaya anesteziya" atamasini qo'llash mumkin. Bir narsani xisobga olish kerakki ketamin kabi moddalar faqatgina MNSga ta'sir qilib boshqa joylarga ta'sir qilmaydi, ya'ni ularning ta'sirida aniq bir dissosasiya bor. Vena ichiga yuboriladi, ta'siri 30-60 soniyada boshlanadi va 5-10 daqiqa davom etadi.



Mushak orasiga yuborilganda 2-6 daqiqada ta'sir etib, 15-30 daqiqa davom etadi. Ketamin jigarda parchalanadi.

Ketamin ta'sirida skelet mushaklari bo'shashmaydi, lekin ularning ixtiyorsiz harakatlari kuzatilishi mumkin. Yutish, halqum, yo'tai reflekslari saqlanadi. Arterial bosim ortadi, puls tezlashadi, so'lak miqdori ortishi mumkin. Ko'z ichki bosimi biroz ko'tariladi.

Operasiyadan keyingi davrda (ayniqsa kattalarda) tez-tez yoqimsiz tushlar, psixomotor reaksiyalar, gollyutinasiyalar kuzatiladi.

Ketamin qisqa vaqtli og'riqli muolajalarda ham ishlatish mumkin (masalan: kuygan sohani antiseptik tozalashda).

### **5.3. Narkoz vositalarini birgalikda qo'llanilishi.**

Zamonaviy anesteziologiyada bitta narkoz vositasini (NV) qo'llash kamdan-kam kuzatiladi. Odatda -3 xil NV birgalikda ishlatiladi, ingalyasion narkoz uchun noingalyasion va ingalyasion NV lari birga qo'llaniladi.

Bunday aralashtirishdan maqsad tez va qo'zg'alishsiz narkoz chaqirishdir. Bunday narkozni yuzaga keltirishda ko'pincha tiopental-natriyni venaga yuborishdan boshlanadi. Ayniqsa yuqori qo'zg'alish chaqiradigan vositalar (masalan, efir) bilan birga noingalyasion NV lari amalyotda ko'p qo'llaniladi. NV larini birgalikda qo'llashning yutug'i shundaki, komponentlar miqdori alohida yuborilgandan ko'ra kamroq bo'ladi. Bu esa moddaning zahariligi va nojo'ya ta'sirini kamayishiga sabab bo'ladi.

Hozirda birgalikda ko'p qo'llaniladigan NV.lari quydagilar: noingalyasion narkoz uchun, barbiturat yoki boshqa tez ta'sir qiluvchi preparat + ftoratan (enfluran, izofluran) + azot bir oksidi.

NV larini birga qo'llashda, shunga e'tibor qilish kerakki operasiyaning asosiy bosqichi yaxshi boshqariladigan vositalar (*gazsimon NV, ftoratan, enfluran, izofluran, desfluran*) ta'siri ostida o'tishi kerak.

#### 5.4. Boshqa farmakologik guruh vositalarining, NV lari bilan birga qo'llanilishi.

NV.larining boshqa turli xil dori vositalari bilan birga qo'llanilishi, narkotik ta'siming kuchayishiga yoki nojo'ya effektlarning kamayishiga olib keladi. Bemorni operatsiyaga tayyorlashda (premedikasiya) uchun tinchlantiruvchi moddalar (anksiolitiklar, antipsixotrop moddalar), og'riq qoldiruvchilar (opoidlar) hamda atropin va atropinsimon moddalar qo'llaniladi, shuningdek yurak va nafasni qo'zg'atuvchi reflekslarni, bronx, so'lak bezlaridan so'lak ajralishini kamaytiruvchi moddalar qo'llaniladi.

Ba'zan narkozni osonlashtirish va premedikasiya uchun benzadiazepin unumlaridan midozalam(*dormikum*) ishlatiladi. U suvda yaxshi eriydi, shuning uchun  $\frac{1}{2}$  va m/o yuborish mumkin (11.4 bo'limga qaralsin). Benzadiazepin reseptorlarini kuchli agonisti hisoblanib, uyqu chaqiruvchi va tinchlantiruvchi xususiyatga ega. Bundan tashqari midozalam amneziya holatini yuzaga chiqarishi ham mumkin, ammo og'riq qoldirmaydi, xirurgik narkozni chaqirmaydi. Uyqu effekti 2 daqiqadan so'ng hosil bo'ladi. Preparat qisqa muddat ta'sir qiladi. Venaga yuborilganda 2 daqiqa davom etadigan apnoe holatini chaqiradi. Yurak qon-tomir tizimiga ta'sir qilmaydi. Agar amneziya yuzaga kelsa 6 soat davom etadi.

Preparat 95% qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanadi. Midozalam jigarda metabolizmga uchraydi, metabolitlari buyraklar orqali chiqib ketadi.

Midozalamning antogonisti flumazenil nisoblanadi.(11.4 bo'limga qarang).

Narkoz vaqtida mushaklarni bo'shashtirish uchun ko'pincha *tubokurarin xlorid, ditilin* qo'llaniladi. Agar narkoz holatida boshqariladigan gipotenziya kerak bo'lsa, vena ichiga qisqa muddatli ganglioblokatorlardan (*gigroniy*) yuboriladi. Narkoz vositalari bilan birga neyrolept-analgitik preparatlar ko'p qo'llaniladi. Neyroleptoanalgeziya uchun, oxirgi paytlarda (fentanil + droperidol) ko'p qo'llanilmoqda. Bu esa umumiy og'riq qoldirishga, vegetativ reaksiyalar kamayishiga, psixik tormozlanishga, katta dozalarda es-hushning yo'qolishiga olib keladi. (sm. glavu 8).

**Препаратлар**

Моддаларнинг номи	Микдорлар, концентрациялар, юбориш йуллари	Чиқариладиган шакллари
1	2	3
Наркозучунэфир - Aether pro narcosi (Б)	НК: 2-4 хажм % аналъгезияваз душни йукотиш; 5-8 хажм% юзанаркоз; 10-12 хажм % чукурнаркоз	100-150 мл ли флаконларда
Фторотан - Phthorothanum (Б)	НК: 3-4 хажм% - наркозга киритиш; учун; 0,5-2 хажм% - наркознинг хирургик даврини чўзиш учун	50 мл ли флаконларда

**Ноингалцион наркоз учун моддалар**

Пропанидид - Propanididum (Б)	НМ: 0,005-0,01 г/кг - в/и	5% ли эритма 10 мл ли ампулаларида
Тиопентал натрий - Thiopentalum natrium (Б)	НМ: 0,4-0,5 г/кг - в/и ЮМ: 1 г/кг - в/и. Болаларга: 5% р-р 0,04 г/кг (3 ёшгача), 0,05 г/кг (3-7 ёшгача)	0,1-1 г флаконларда

**Жадвалнинг давоми**

1	2	3
Пропрофол — Propofolum	вена ичига 4-12 мг/кг 1 соатига	1%-20мл суяли (изотоник) еритмадаги эмульсия
Оксибутират натрий - Natriioxybutyras (Б)	НМ: 0,07 - 0,12 г/кг - в/и 0,1-0,2 г/кг - ичишга. Болаларга: 150 мг/кг ичишга; 100 мг/кг 5% ли глюкозада, в/и	Кукун; 20% ли эритма 10 мл ли ампулаларда; 5% ли шорбат 400 мл ли флаконларда
Кетамин - Ketaminum (А)	НМ: 0,005 г/кг - в/и 0,007 г/кг - в/и	20 мл ли флаконлар (1 мл да 0,01 г модда); 10 мл ли флаконлар (1 мл да 0,05 г модда)

## 6-BOB. ETIL SPIRTI

Etil spirti narkotik tasirga ega bulgan tipik maxsulotdir. MNSga so'ndiruvchi ta'sir etadi. Ulardan tashqari etil spirti maxalliy qo'llanganda antiseptik xususiyatga ega. Tabobat amaliyotida etil spirtini ahamiyati katta. Asosan antiseptik maqsadida ishlatiladi (26-bobga karalsin). Spirtli ichimliklarni ichish o'tkir va surunkali zaharlanishni keltirib chiqargani tufayli ijtimoiy o'rinda (aspekt) sezilarli ko'zga tashlanadi.

Etil spirti ichilganda asosan ingichka ichak va qisman 20% oshqozonda so'riladi. So'rilishning tezligi oshqozon-ichak tizimida saqlagan moddaga va ichak peristaltikasiga bog'liq. Etil spirtini rezorbtiv ta'siri asosan och qoringa

istemol qilinganda kuzatiladi. Yog'lar va uglevodlar spirt so'rilishini sezilarli susaytiradi.

Etil spirtini 90 % organizmda  $SO_2$  va suvga metabolizasiyalanadi (o'rtacha tezlikda 10 ml/s). Jigarda etil spirtini oksidlanish jarayoni kuzatilib ma'lum miqdorda energiya ajraladi (7.1kkal/g). Uzoq muddat qabul qilish oqibatida jigar fermentlari induksiyasi kuzatiladi, natijada etil spirti inaktivasiya tezligi oshadi.

O'zgarmagan holatda o'pka, buyrak, ter bezlari orqali ajraladi.

Etil spirtini rezorbtiv ta'siri asosan MNS ga qaratilgan. Etil spirtini qonda va miya to'qimasida konsentrasiyasini oshib borishi MNS ni so'ndiruvchi xususiyatga ega.

3 ta asosiy bosqichda kechadi (6.1rasm): 1 qo'zg'alish, 2 narkoz, 3 agonal.

Qo'zgalish bosqichi, miyada tormozlanish jarayonini so'nishi natijasida kuzatiladi.

Eyforiya, xushkayfiyat, suxbatga tez kirishuvchanlik kuzatiladi. Shuningdek psixomotor reaksiyalar izdan chiqadi. Xulq-atvori o'zgaradi. O'zini idora etish, atrof-muhitni adekvat baxolash va ish qobiliyati pasayadi.

Etil spirtini qondagi konsentrasiyasini oshishi analgeziya, uyquchanlik,

keyinchalik hushni yuqo'lishiga olib keladi. Spinal reflekslar so'nadi.

Davomiy bo'lmagan narkoz bosqichi boshlanib, va u tezda agonal bosqichga

o'tadi. Narkotik ta'sir doirasini torligi sababli narkoz moddasi sifatida

ishlatilmaydi.

Наркоз учувчи модда	Қўзғалиш босқичи	Наркоз босқичи	Агонал босқич
Ухлатувчи модда	Уйқу босқичи	Наркоз босқичи	Агонал босқич
Этил спирти	Қўзғалиш босқичи	Наркоз босқичи	Агонал босқич

Rasm. 6.1. Turli narkotik moddalarning, narkozga kirish bosqichlari.

Etil spirtini markazga ta'sir qilishini ko'rinishlaridan biri bu ko'p miqdorda issiqlik ajralishi natijasidagi issiqlik regulyasiyasi (qon-tomir markazining

falajlanishi natijasidagi teridagi tomirlarning kengayishi bilan bog'liq). Etil spirtini qabul qilgandan so'ng issiqlik oshgandek tuyuladi, bu esa teri tomirlarining kengayishi bilan bog'liq, lekin tana haroratining umumiy oshishi bilan bog'liq emas. Etil spirtini siydik xaydash ta'siri – markazlashgan (gipofizning orqa bo'lagidagi antidiuretik gormoning ishlab chiqarilishi susayadi).

Etil spirti hazm qilish sistemasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. U oshqozon bezi va so'lak bezlari sekresiyasini kuchaytiradi. Buning natijasida bezga u psixogen, reflektor, hamda to'g'ridan-to'g'ri ta'sir ko'rsatadi. Etil spirtini oshqozon bezining shilliq qavatiga to'g'ridan-to'g'ri ta'siri natijasida gumoral moddalar ajralishi (gastrin, gistamin) natijasida sekresiyasi kuchayadi. Shuni inobatga olish lozimki, etil spirti HCl ning ham sekresiyasini kuchaytiradi. Pepsinning aktivligi uning past konsentrasiyasida (10%gacha) o'zgarmaydi, uning konsentrasiyasi oshganda esa pasayadi. Taxminan, etil spirtining 20% li konsentrasiyasidan boshlab HCl kislotasining sekresiyasini pasaytiradi, hamda oshqozon shirasining hazm aktivligini ham pasaytiradi, bu holat ayniqsa 40% va undan yuqori bo'lgan spirtli ichimliklarni iste'mol qilganda yaqqol bilinadi. Bu yuqori konsentrasiyali etil spirtining oshqozon shilliq qavatiga qo'zg'atuvchi ta'siriga javoban oshqozon shilliq qavati shilliq ishlab chiqarishni oshiradi. Shilliq moddasi oshqozon yuza qismini qoplab olib etil spirt ta'sirini kamaytiradi. Oshqozonning motorikasi ham o'zgaradi. Etil spirtining etarlicha yuqori konsentrasiyasi privratning spazmini chaqiradi va oshqozonning motorikasini pasaytiradi.

Etil spirti ichakning funksiyasiga kam ta'sir ko'rsatadi. Sababi u oshqozonda uning shirasi bilan aralashib, ichakka kam-kam miqdorda tushadi.

Tibbiyot amaliyotida etil spirtining rezorbtiv ta'siri kamdan-kam hollarda ishlatiladi. Ba'zan uni shokka qarshi modda sifatida (og'riqqoldirish ta'sirini hisobga olgan holda), kamdan-kam hollarda uxlatuvchi yoki sedativ modda sifatida ishlatiladi. Ba'zi holatlarda etil spirtini (past konsentratsiyalarda) ozg'in bemorlarga tavsiya qilinadi. Bunday holatda u energetik ta'sir ko'rsatadi. Shuni

aytish kerakki, etil spirti ozuqa mahsuloti emas. U to'qimalarning plastik materiali hisoblanmaydi, depolanmaydi lekin, toksik ta'sirga ega.

Etil spirtini uzoq vaqt qabul qilganda unga o'rganish va qaramlik yuzaga keladi (ruhiy hamda jismoniy).

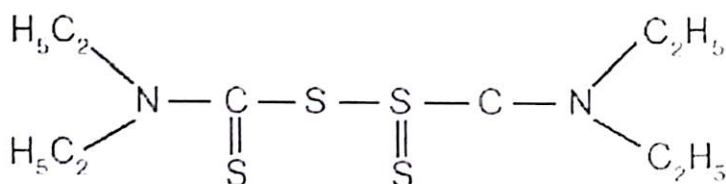
Spirтли ichimliklarni qabul qilganda o'tkir zaharlanish holatlari kuzatiladi, uning darajalari etil spirtini qondagi konsentrasiyalariga bog'liq. Konsentrasiyasi 1-2 g/l (100-200 mg%) bo'lganda mastlik holati boshlanadi. Konsentrasiyasi 3-4 g/l (300-400 mg%) bo'lganda kuchli intoksikasiya kuzatiladi. 5 dan 8 g/l gacha (500-800 mg%) bo'lganda o'lim konsentrasiyasi hisoblanadi.

Alkogol komasida birinchi navbatda adekvat nafas olishni yo'lga qo'yish lozim. Og'iz bo'shligini artib yuvilgach, yuqori nafas yo'llari tozalanadi. So'lak bezlarini va bronx bezlarini sekretsiasini pasaytirish maqsadida atropin qo'llaniladi. Kislorod ingalyasiyasi buyuriladi. Lozim bo'lganda o'pkani sun'iy ventilyasiyasi amalga oshiriladi. Analeptiklarni (korazol, kordiamin, kofein va b.) tavsiya qilish maqsadga muvofiq. Gemodinamik buzilishlarda simptomatik davo muolajalari qilinadi. Oshqozonni ham yuvish lozim. Bundan tashqari kislota-ishqor balansini korreksiya qilish kerak (v/i natriy gidrokarbonat yuboriladi). Bemorni og'ir holatlarida gemodializ buyuriladi.

Ko'ngil aynash holatlarida qusishga qarshi moddalar qo'llaniladi (metoklopromid va b.). Termoregulyasiya buzulishi bilan bog'liq hollarda bemorlarni issiq xonalarga joylashtiriladi. Alkogol bilan surunkali zaharlaganda (alkogolizm) har-xil simptomatik holatlar kuzatiladi. Ayniqsa, bosh miya nerv faoliyati salbiy ta'sir ko'rsatadi. Aqliy qobiliyat, diqqat, xotira susayadi. Psixik buzilishlar ham kuzatilishi mumkin (korsak psixoz). Periferik innervasiya falajlanadi (polinevritlar). Ichki organlarda jiddiy buzilishlar kuzatiladi. Masalan, ichkilikbozlik surunkali gastrit, jigar sirrozi, yurak, buyrakning yog'li distrofiyasiga olib keladi. Alkogolizmida sekin-astalik bilan psixik va jismoniy degradasiya kuzatiladi. Alkogolizmni davolashdan asosiy maqsad shundaki: spirтли ichimliklarni ichishni to'xtatish, spirтли ichimlikka nisbatan salbiy munosabatni uyg'otishdan iborat. Spirтли ichimliklarni to'xtatish sekin-astalik bilan olib borish zarur, chunki, tezkor

to'xtatish og'ir kechadi ya'ni psixik kasalliklarni qo'zatishi mumkin .

Ichkilikbozlikni dori-darmonlar bilan davolash bilan birga psixoterapiya muolajasi ham zarur. Ichkilik bozlikni davolashda qo'llaniladigan dori-darmonlardan teturam (antabus, disulfiram) qo'llaniladi.



Тетурам

Teturam oz miqdorda etil spirti bilan birgalikda buyuriladi. Teturam ta'siri kuyidagilardan iborat, u etil spirtining oksidlanishini to'xtatib qo'yadi va asetaldegid xosil qiladi (extimol, aldegid gidrogenaza xalakit beradi).

Asetaldegidning organizmda to'planishi organizmni intoksikasiyalanishiga olib keladi va natijada bemorda qo'rquv hissi, yurak soxasida og'riq, bosh og'riq, gipotenziya, ko'p terlash, ko'ngil aynishi va qusish kuzatiladi.

### Teturamning qo'llanilishi

Teturam bilan davolash kursi organizmda etil spirtiga salbiy refleksini rivojlantiradi. Teturam bilan davolash extiyotkorlik va shifokor nazoratida o'tkazish kerak. Bemor teturam bilan davolanayotgan paytida oz miqdordagi etil spirti o'limga olib kelishini bilishi kerak.

Teturam 50 yoshdan oshganlarga, yurak qon-tomir kasalligida, buyrak va jigar patologiyasida, va moddalar almashinuvi buzilganda tavsiya etilmaydi. Teturamning uzoq ta'sir qiluvchi turlariga esperal (radoter) kiradi. Esperal tabletkalarini teri ostiga tikib qo'yiladi.

Ba'zida salbiy refleks chaqirish uchun markaziy ta'sirga ega qusish vositasi apomorfin ishlatiladi (etil spirti bilan birgalikda kullanadi). Bundan tashkari alkogolizmni davolash uchun opioid antogonisti naltrekson va boshka

psixotrop moddalar qo'llaniladi.

Afsuski, etil spirtiga tobelikni yo'qotadigan samarali dori vositalari hozircha yo'k.

### 7-BOB. Uxlatuvchi vositalar

Uxlatuvchi vositalar uyqu chaqirish xususiyatiga ega va uyquning zarur davomiyligini ta'minlaydi.

Uxlatuvchi vositalar sifatida turli farmakologik guruh preparatlaridan foydalaniladi. Qadimdan qo'llaniladigan an'anaviy uxlatuvchi vositalar (barbituratlar, ayrim alifatik birikmalar) markaziy asab tizimiga ta'sir ko'rsatadi va tanlangan ta'siri yo'qligi narkotik turdagi moddalarga kiritiladi. Kichik dozalarda ular sedativ (tinchlantiruvchi) o'rta dozada - uxlatuvchi, katta dozada - narkotik ta'sirga ega bo'ladi. Narkoz uchug ular kichik narkotik doira va uzoq vaqt qo'llanilishi - chuqur narkozni boshqarish mumkin emasligi sababli qo'llanilmaydi lot. *sedatio*- tinchlantirish. (rasm. 6.1).

Hozirgi kunda uxlatuvchi ta'sirga ega preparatlardan asosan psixotrop moddalarga kiritiluvchi benzodiazepin qator anksiolitiklari tayinlanadi (qarang bob 11.4).

Uxlatuvchi vositalar MAS turli to'qimalarida (masalan bosh miya, afferent yo'llari, limbik tizim) neyronlararo uzatishda siquvchi ta'sir ko'rsatadi.

Uxlatuvchi vositalarning har bir guruhi uchun ma'lum ta'sirlar xos bo'ladi. Uxlatuvchi faollikka ega preparatlar ularning ta'siri va kimyoviy tuzilishidan kelib chiqib tasniflanadi.

#### I. Uxlatuvchi vositalar - benzodiazepin reseptor agonistlari

1. Hosilaviy benzodiazepin Nitrazepam, Lorazepam, Nozepam, Temazepam, Diazepam, Fenazepam, Flurazepam
2. Turli kimyoviy tuzilishga ega preparatlar («nobenzodiazepin» birikmalar) Zolpidem, Zopiklon



## II. Narkotik ta'sirga ega uxlatuvchi vositalar

1. Geterodavriy birikmalar Hosilaviy barbiturali kislotalar (*barbiturat*)

Etaminal-natriy

2. Alifatik birikmalar Xloralhidrat

Uyquni me'yorlashtirish uchun shuningdek uxlatuvchi xususiyatga ega bo'lgan boshqa guruhning alohida preparatlari ham ishlatiladi: *blokatorlar gistamin N<sup>+</sup>-reseptorlar* (dimedrol; bob 25). Ichga qabul qilganda narkoz uchun samarali vositalar (natriyoksibutirat; bob 5; 5.2). Uzoq vaqt uyqu buzilganda gormon epifiz preparatlari- melatonin tavsiya qilinadi (bob 20.2).

O'tkazilgan tadqiqotlar yirik hajmda ekanligiga qaramasdan uxlatuvchi vositalarning harakat mexanizmi to'g'risida faqat taxminan fikr bildirish mumkin. Bunday asosiy qiyinchilik shundan iboratki, fiziologik uyquning rivojlanish mexanizmi noma'lumdir.

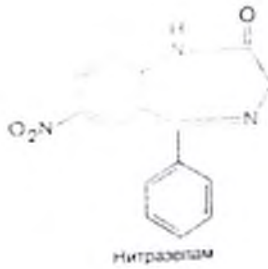
Zamonaviy tushunchalarga ko'ra uyqu- bu faol jarayon bo'lib, bunda bosh miyaning gipnogen tuzilmalari ko'tariladi, faollashtiruvchi retikulyar formasiya – pasayadi. Ko'rinib turibdiki, uyqu vositalari ta'siri ostida bu ikkita tizimning ta'siri gipnogen foydasiga o'zgaradi. Uyqu vositalaridan ko'pchiligi masalan barbituratlar uyqu rivojlanishiga qulaylik tug'diruvchi miyadagi faollashtiruvchi retikulyar formasiyalarga ta'sir ko'rsatadi. Ammo bu ehtimoliy hodisalarning faqat bittasi bo'lib, ammo uxlatuvchi vositalar harakatining yagona mexanizmi emas. Uyquni rivojlantirishga qodir bo'lgan benzodiazepin qator anksiolitiklari barbituratlardan farqli ravishda limbik tizimga yaxshi ta'sir ko'rsatadi va hushyorlik va uyquning davriy almashinuvini ta'minlaydigan bosh miyaning boshqa bo'limlariga ham ta'sir ko'rsatadi.

<sup>1</sup> grek. *hypnos*- uyqu. Gipnogen hududga retikulyar formasiyaning talamus gipotalamus va kaudal bo'limlari kiradi.

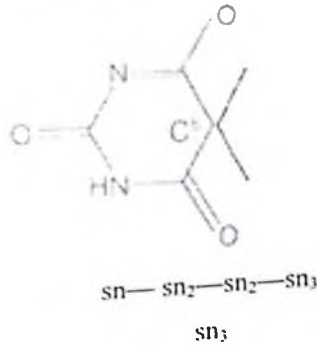
<sup>2</sup> Retikulyar formasiyaning rostral qismi

<sup>3</sup> *Ayrim uxlatuvchi vositalarning kimyoviy tuzilishi*

<sup>4</sup> Geterodavriy birikmalar *xosilaviy benzodiazepin*

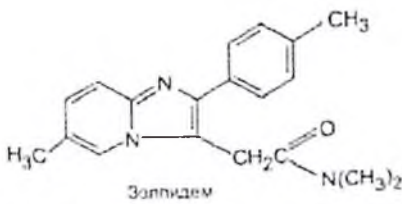


Hosilaviy barbitura kislota

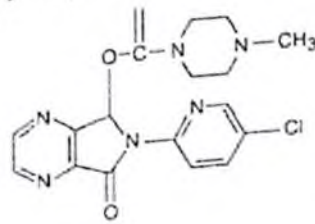


nal-natriy

turli kimyoviy tuzilish



Zopiklon



Alifatik birikmalar

Sl<sub>1</sub>S—SN(ON)<sub>2</sub>

**Xloralgidrat**

Miya to'qimalarini shakllantiruvchi va uxlatuvchi faollikka ega bo'lgan moddalar katta e'tiborni jalb qiladi (masalan, peptid b-sna). Gipnogen xususiyatga ega bo'lgan endogen birikmalarni ajratish nafaqat uyquning rivojlanish mexanizmini tushunish balki yangi turdagi dori vositalarini yaratish uchun ham ahamiyatga ega.

Shuni hisobga olish kerakki, o'z davriyligigi ko'ra uxlatuvchi vositalar chaqiruvchi uyqu tabiiy uyqudan farqlanadi. Ma'lumki odatiy sharoitda uyqu davomida bir necha marta sekin uyqu<sup>1</sup> (ortodoksal, miya oldi, sinxronlashtirilgan; non-REM-sleep) va tezkor uyqu (paradoksal, orqa miya, desinxron; ko'z olmasining tezkor harakati bilan kuzatiluvchi uyqu son; REM-sleep<sup>2</sup>) sodir bo'ladi. Benzodiazepinlarning sedativ, uxlatuvchi va boshqa ta'sir mexanizmi maxsus benzodiazepin reseptorlar bilan ularning o'zaro ta'sirini bog'laydi<sup>1</sup>. So'nggisi

<sup>1</sup> O'z navbatida sekin uyquda 4 ta faza ajratiladi: I faza - EEG a-, v- va 0-ritmlar, II faza - EEG 0-ritm, K-majmualar, III faza - EEG 0- va b-ritmlar, veretena, IV faza - EEG b-ritm, III va IV fazalari - b-uyqu

<sup>2</sup> REM (ko'zning o'chishi -uyqutangli) - ko'z olmasining tezkor harakati bilan kuzatiladigan uyqu

Bu uyqu davomiyligining 20-25% ini tashkil qiladi. Bu fazalarning har biri mobaynida davomiyligining buzilishi organizm holatida aks etadi (axloqiy, ruhiy buzilishlar paydo bo'ladi). Ko'plab uxlatadigan vositalar uyqu tuzilishini sezilarli o'zgartiradi. Bu eng avvalo tezkor uyquga tegishli bo'ladi. Uxlatuvchi vositalardan voz kechish samara hodisasi bilan kuzatilishi mumkin bo'lib, bu preparat dozalari va ularni qo'llash muddatlariga bog'liq bo'ladi. Bunda tezkor uyquning davomiyligi odatiy miqdordan oshadi, latent davri qisqaradi, tush ko'rish qayd qilinadi. Shu sababli uyqu fazasi nisbatiga ta'sir ko'rsatmaydigan yoki minimal ta'sir ko'rsatadigan va tabiiy uyquga yaqin bo'lgan uyquni rivojlantirishga qodir uxlatadigan vositalar e'tiborni jalb qiladi.

Tezkor uyquga natriy oksibutirat va xloralgidratning ta'siri qayd qilinmagan yoki bu ta'sir kichik bo'ladi, ammo ikkita preparat bir qator kamchiliklarga ega. Zolpidem va zopiklon uyqu tuzilishiga kam ta'sir ko'rsatadi. Benzodiazepin guruhidagi preparatlar (nitrazepam, diazepam, barbituratlariga qaraganda kam darajada tezkor uyqu fazasini kamaytiradi.

#### 7.1. Benzodiazepin reseptor agonistlari

Hosilaviy benzodiazepinga kiradigan ko'plab anksiolitiklar uxlatuvchi faollikka ega bo'ladi (nitrazepam, diazepam, fenazepam i dr.).Ularning asosiy ta'siri psixik kuchlanishga ta'sir ko'rsatishdan iboratdir. Bunda keluvchi xotirjamlik

uyquni rivojlantirishga qodir bo'ladi.

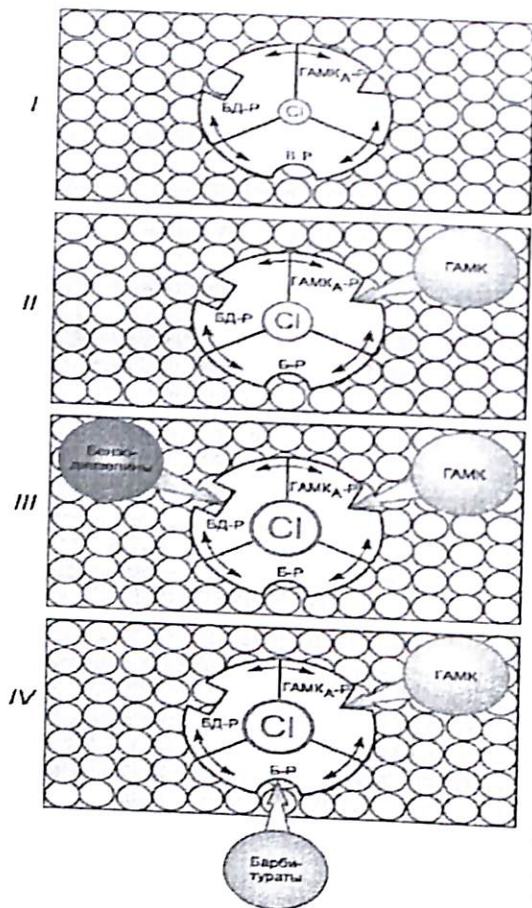
Benzodiazepin qator anksiolitiklari (bobga qarang 11: 11.4) anksiolitik, uyqu chaqiruvchi, sedativ, titrashga qarshi, mushaklarni toraytiruvchi va amnestik faollikka ega bo'ladi. Anksiolitik va uyqu chaqiruvchi ta'sirlar limbik tizimga ularning tinchlantiruvchi ta'siri va bosh miyada retikulyar formasiyani faollashtiruvchi ta'siri bilan bog'liq bo'ladi. Mushaklarni toraytiruvchi ta'siri polisinaptik spinal refleks bilan asoslanadi. Titrashga qarshi ta'sir mexanizmi miyada to'xtash jarayonlarini faollashtirish natijasi bo'lib, patologik impulsasiya tarqalishini cheklaydi.

Benzodiazepinlarning sedativ, uxlatuvchi va boshqa ta'sir mexanizmi maxsus benzodiazepin reseptorlar bilan ularning o'zaro ta'sirini bog'laydi<sup>1</sup>. So'nggisi Makromolekulyar majmua o'z ichiga pikrotoksin kompleks pikrotoksin alohida uchastkasini oladi ( xlor kanallarini yopuvchi analeptik.).

GAMK ga ta'sirchan reseptorlar, benzodiazepin va barbituratlar, shuningdek xlor ionoforlarini o'z ichiga oluvchi  $GAMK_A$ -reseptor makromolekulyar majmuasining bir qismi sanaladi (rasm. 7.1)<sup>2</sup>. Maxsus reseptorli benzodiazepinlar bilan allosterik o'zaro ta'sir hisobidan GAMK  $GAMK_A$ -reseptorlari affinetit oshadi va GAMK sekinlashish ta'siri kuchayadi. Xlor ionoforlarining ancha katta ochilishi sodir bo'ladi.

<sup>1</sup> Benzodiazepinlar tanlanmagan holda benzodiazepin reseptorlarning turli xillari bilan o'zaro ta'sirga kirishadi (ularning kamayishi  $BZ_1$ ,  $BZ_2$ ,  $BZ_3$ , yoki mos ravishda  $sh_1$ ,  $sh_2$ ,  $sh_3$  bilan belgilanadi)

<sup>2</sup> Makromolekulyar majmua o'z ichiga pikrotoksin kompleks pikrotoksin alohida uchastkasini oladi ( xlor kanallarini yopuvchi analeptik.).



Rasm. 7.1. Benzodiazepin va barbituratlarning GAMK-mimetik harakat tamoyili. GAMK<sub>A</sub>-benzodiazepin-barbiturat xlor ionoforli reseptor majmuaning shartli sxemasi keltirilgan.

I –tinch holat; II - GAMK ta'siri ostida xlorli kanallar o'tkazuvchanligi oshishi. Benzodiazepinlar (III) va barbituratlar (IV) GAMK ta'sirini kuchaytiradi. Xlor ionlarining ichga kelishi ko'payadi, tormoz effekti kuchayadi. GAMK<sub>A</sub>-R - GAMK<sub>A</sub>-reseptor; BD-R - benzodiazepin reseptor; B-R - barbiturat reseptor.

Xlor ionlarining ichga kelishi kuchayadi, bu tormoz

postsinaptik salohiyat oshishiga olib keladi.

Qo'llaniladigan benzodiazepinlar asosan farmakokinetik nuqtai nazardan farqlanadi. Ulardan bir qismi uzoq vaqt faol shakllangan biotransformasiyaga uchraydi (flurazepam, diazepam). Bunday preparatlarda ta'sirning umumiy davomiyligi tashqi moddalar va uning metabolitlari ta'sir davomiyligidan kelib chiqadi.

Bir qator benzodiazepinlar faol metabolitlarni shakllantirmaydi yoki tezkor faollashadi (lorazepam, temazepam). Bu turdagi preparatlar uxlatuvchi vosita sifatida afzal ko'riladi, ularning oqibatlari kam aks etadi.

Hosilaviy benzodiazepinlar psixosedativ ta'sir davomiyligiga ko'ra quyidagi guruhlarga ajratilishi mumkin

1. O'rtacha ta'sir davomiyligiga ega preparatlar.

A ( $t_{1/2} = 12-18$  ch): lorazepam (ativan), nozepam (oksazepam, tazepam), temazepam (restroil).

V ( $t_{1/2} \sim 24$  ch): nitrazepam (radedorm, eunoktin).

2. Uzoq ta'sirga ega preparatlar ( $t_{1/2} = 30-40$  ch va ortiq): fenazepam,

flurazepam (dalman), diazepam (sibazon, seduksen).

Barcha keltirilgan benzodiazepinlar 6-8 soat davom etuvchi uyquni chaqiradi.

Ammo preparatning ta'siri qancha uzoq bo'lsa sedativ ta'sir, harakat reaksiyalarining sekinlashishi, xotira buzilishi kabi oqibatlar ehtimoli shuncha yuqori bo'ladi. Takroran tayinlanganda preparatlar kumulyasiyasi sodir bo'lib, bu ularning ta'sir davomiyligiga bevosita bog'liq bo'ladi.

Mo'ljallash uchun preparatlarning yarim hayot davrini aks ettiruvchi raqamlar keltirilgan ( $t_{1/2}$ ).

Preparatdan birdan voz kechgandagi samara hodisasi qisqa vaqt ta'sir ko'rsatuvchi benzodiazepinlar uchun ancha xos bo'ladi. Mazkur asoratlarni oldini olish uchun benzodiazepinlar bosqichma-bosqich bekor qilinishi kerak.

Mazkur guruh preparatlarining bizning mamlakatimizda keng qo'llaniladigan turlaridan biri nitrazepamdir. Uni ichga qabul qilgandan so'ng uyqu chaqiruvchi ta'siri 30-60 minutdan so'ng keladi va 8 soatgacha davom etadi. Nitrazepam narkoz uchun etil spirti kabi vositalar ta'sirini kuchaytiradi. Sog'lom insonning yurak-qon tomir tizimiga amalda ta'sir ko'rsatmaydi.

Ichakdan yaxshi so'riladi. Preparat to'planadi, takroran qo'llaganda o'rganib qolish sodir bo'ladi.

Barbituratlardan nitrazepam quyidagi belgilarga ko'ra yaxshi tomonga farqlanadi: a) uyqu tuzilishini kam darajada o'zgartiradi; b) keng terapevtik ta'sirga ega bo'lib, shuning uchun kuchli zaharlanish xavfi kam bo'ladi; v) jigarining mikrosomal fermentlari induksiyasi kam aks etadi; g) doriga qaramlik rivojlanish xavfi kam bo'ladi (ammo buni hisobga olish zarur).

Nitrazepamga o'xshash tarzda temazepam va flurazepam asosan uxlatuvchi

vosita sifatida foydalaniladi. Qolgan preparatlar ancha keng qo'llaniladi: epileptik statusda va bir qator boshqa ko'rsatkichlar bo'yicha anksiolitiklar kabi (bob 14.4).

Hozirgi vaqtda benzodiazepinlar uxlatuvchi vosita sifatida qo'llash uchun eng optimal preparatlar sirasiga kiritiladi. Ular ayniqsa ruhiy buzilish, halovatsizlik, vaxima bilan bog'liq bo'lgan uyqu buzilishlarida foydalidir.

Preparatlar	Zolpidem	Zopiklon
OIT da chiqarilishi	tezkor	tezkor
Bio kirish, %	~ 70	~ 80
Qonda maksimal konsentrasiya	do 3	do 2
Singish davri* (<), ch	-2.5	3.5-6.5
Jigardagi bio formasiyalar, %	- 100	75-80
CHiqarish	buyrak, ichak	ichak, buyrak
Uyqu tuzilishiga ta'siri	Kam yoki yo'q	Kam yoki yo'q
Doriga o'rganib qolishg.	+	+

Boshqa preparatlarning farmakologiyasi 14.4 bobda keltirilgan.

Benzodiazepin agonist antagonistlar flumazenil sanaladi.

So'nggi yillarda benzodiazepinlarga kirmaydigan ammo benzodiazepin reseptor vositalariga ega bo'lgan uxlatuvchi vositalar sintezlangan. Bu guruh preparatlariga zolpidemvazopiklon kiradi (jadval. 7.1). Benzodiazepin reseptorlar bilan ularni bog'lanish joyi benzodiazepinlarnikidan farqlanadi.

Ammo ular GAMK<sub>A</sub>-reseptorlar faollashishiga olib keladi

Jadval 7.1. zolpidemvazopiklonning taqqoslama baholari

Tormozlashishi jarayoni kuchayadi va rivojlanuvchi uyqu chaqiradigan va sedativ ta'sir asosida yotadi.

Zolpidem (ivadal) hosilaviy imidazopiridin sanaladi. Uyqu chaqiruvchi va sedativ ta'sir ko'rsatadi. Kichik darajada anksiolitik, mushak kuchsizlantiruvchi, titrashga qarshi va amnestik ta'sir ko'rsatadi.

Benzodiazepin reseptorlarning birinchi turi bilan o'zaro munosabatga kirishadi (BZ<sub>1</sub>-, yoki sh<sub>1</sub>-podtip). Uyqu fazasiga kam ta'sir qiladi.

Qo'shimcha ta'sirlardan allergik reaksiyalar, gipotenziya, asabiylashish.

gallyusinasiya, ataksiya, dispepsik hodisalar, kunduzgi vaqtda uyquchanlik kuzatilishi mumkin. Uzoq vaqt qabul qilganda odatlanish va doriga qaramlik paydo bo'ladi, shuning uchun preparatni kam muddat davomida qabul qilish maqsadga muvofiq (ko'pi bilan 4 hafta).

Zolpidem preparatiga zopiklon preparati o'xshash bo'ladi. Bu hosilaviy siklopirrolondir. Uyquchanlik, sedativ, anksiolitik, **mushak-** kuchsizlantiruvchi va titrashga qarshi ta'sirga ega.

Uzoq vaqt qo'llaganda odatlanish va doriga qaramlik paydo bo'ladi (ruhiy va jismoniy). Qo'shimcha ta'sirlardan achchiq tam, ba'zan bosh og'rig'i, qayt qilish, toshmalar, bosh aylanishi, allergik reaksiyalar kuzatilishi mumkin. Ruhiy va axloqiy buzilishlar ehtimoli mavjud. Samara hodisasi kam darajada aks etadi. Qo'llash davomiyligi 4 hafta bilan cheklanadi. Bunday holatda odatlanish va doriga qaramlik paydo bo'lmaydi, qo'shimcha ta'sirlar kam bo'ladi.

Antidot sifatida zolpidem va zopiklonni qayta dozalashda flumazenildan foydalaniladi.

## 7.2. Narkotik ta'sirga ega uyqu chaqiruvchi vositalar

Bunday uyqu chaqiruvchi vositalarning katta qismi hosilaviy barbitura kislotalarga kiritiladi.

Barbituratlar  $GAMK_A$ - benzodiazepin-barbiturat reseptor majmuasi allosterik uchastkasi bilan o'zaro ta'siri ko'rsatilgan va  $GAMK_K$   $GAMK_A$ -reseptorlar affinitet ko'tariladi (rasm. 7.1). Bu xlor ionlari uchun neyronal membranalarni ancha katta ochilishi va ularning qafasga kelishi ko'payishiga olib keladi. Bunda  $GAMK$  tormoz effekti kuchayadi. SHunday qilib, barbituratlarning tinchlantiruvchi va uxlatuvchi ta'siri holatida ularning  $GAMK$ - mimetik ta'siri bilan asoslangan bo'ladi. Ammo barbituratlar neyron membranalar bilan o'zaro aloqaga kirishadi va ularning fizikaviy-kimyoviy xususiyatlarini o'zgartirib, funksiyasi va boshqa ion kanallarni buzadi (natriy, kaliy, kalsiy). Shuningdek bir qator qo'zg'atuvechi mediatorlarning barbiturat antagonizmi miqdori muhokama qilinadi (glutamatava boshqalar).



Barbituratlar guruhiga fenobarbital (lyuminal, fenobarbiton), etaminal-natriy (pentobarbital-natriy, nembital) va boshqa preparatlar kiradi.

Uzoq vaqt ta'sir ko'rsatuvchi (fenobarbital) va o'rta vaqt ta'sir ko'rsatuvchi (etaminal-natriy). Preparatlar ajratiladi. Ammo klinik kuzatishlarga ko'ra, ikkala guruhning uxlatuvchi vositalari taxminan 8 soat uyquni rivojlantirishga qodir bo'ladi. Bir marta davom etuvchi ta'sir kumulyasiya darajasida namoyon bo'ladi.

Barbituratlarning uxlatuvchi ta'sirini kamaytirishda turli jarayonlar ishtiroki qabul qilinadi. Ulardan biri-jigar mikrosomal fermentlari moddalarining enzimatinaktivasiyasidir. Oksidlanish tez-tez sodir bo'ladi ( $C^5$ da gidrooksidlanish. Shu sababli uning ferment tizimi faolligi pasayishi bilan kuzatiluvchi jigar patologiyasida barbituratlarning ta'sir davomiyligi ko'payadi. So'nggisi tabiiyki asosiy miqdori biotransformasiyaga uchraydigan preparatlarga tegishli bo'ladi (etaminalnatriy). Shuni hisobga olish kerakki, barbituratlar (fenobarbital) mikrosomal fermentlar induksiyasini chaqiradi. Shuning uchun barbituratlarni takroriy kiritishda ularning metabolizm tezligi o'sadi. Bu unga odatlanib qolishning sabablaridan biri bo'ladi. Bundan tashqari mikrosomal fermentlar induksiyasi boshqa kimyoviy guruh birikmalaridan biotransformasiya tezligida sodir bo'ladi.

Bir qator hosilaviy barbitura kislotalari ta'siri davomiyligi buyrakda ularni kiritish tezligiga bog'liq bo'ladi. Bu buyrakda katta miqdorda o'zgarmagan shaklda chiqariladigan birikmalarga tegishlidir. (fenobarbital). Buyrak funksiyasi buzilganda bunday barbituratlar ta'siri o'zgaradi.

Uxlatuvchi ta'sir davomiyligi shuningdek organizmda moddalarning qayta taqsimlanishiga ham bog'liq. Yuqori lipofillik holatida miya to'qimalarida barbituratlar miqdorining kamayishi va ularning yog' to'qimalarida to'planishi kuzatiladi.

Qo'zg'algandan keyingi kunda barbituratlarni qo'llashda ta'sirdan so'ng- lanjlik, psixomotor reaksiyalar buzilishi, diqqat susayishi qayd qilinishi mumkin. Preparat iloji boricha sekin kiritiladi. Barbituratlar bilan kuchli zaharlanish

tasodifiy yoki ataylab qayta dozalashda paydo bo'ladi. MAT tinchlanadi. Og'ir zaharlanishda koma rivojlanadi, xushni yo'qotish kuzatiladi, reflektor faollik oshadi. Nafas olish kamayadi.

Qon plazmasida fenobarbital miqdorining kiritilgan dozadan 50% ga kamayishi taxminan 3-5 kundan so'ng sodir bo'ladi, shuning uchun ta'sirdan keyingi oqibatlar tez-tez kuzatiladi. Kam darajada u etaminal-natriy qo'llashdan so'ng qayd qilinadi (uning  $t_{1/2}$  30-40 soat).

Barbituratlar uchun ularni takroran qo'llaganda moddiy kumulyasiya xos bo'ladi. U organizmdan sekin ajraluvchi preparatlarda yaqqol aks etadi (masalan, fenobarbital).

Barbituratlarni uzoq vaqt qo'llaganda tezkor uyqu fazasi etishmasligi kuzatiladi. Qayd etilganidek preparatlardan birdan voz kechganda samara hodisasi paydo bo'lib, bir necha hafta saqlanishi mumkin.

Barbituratlarni uzluksiz qo'llash odatlanib qolishga olib kelishi va doriga qaramlikning sababi bo'lishi mumkin (ruhiy va jismoniy). Barbituratlardan kunlik foydalanishda ularga odatlanish qabul qilish boshlanganidan 2 haftadan so'ng namoyon bo'ladi. Doriga qaramlikning rivojlanish tezligi preparat dozasi bilan belgilanadi. Agar doza ancha ko'p bo'lsa doriga qaramlik 1-3 oydan so'ng rivojlanadi. Doriga qaramlik mavjud bo'lganda preparatdan voz kechish og'ir ruhiy va somatik buzilishlarga olib kelishi mumkin (sindrom abstinensii). Halovatsizlik, qo'rquv, vahima, qayt qilish, ko'rishning buzilishi paydo bo'ladi.

Og'ir holatlarda o'limga ham olib kelishi mumkin.

Barbituratlarni kiritish odatda ichga yutish, ba'zan rektal bo'ladi. U oshqozon-ichak traktidan yaxshi chiqariladi. Qon plazmasi bilan qisman bog'lanadi.

To'qimalar to'siqlaridan oson o'tadi. Buyrakdan chiqariladi.

Asosan barbituratlar uxlatuvchi vosita sifatida tayinlanadi (30-60 min). Ammo so'nggi vaqtlarda benzodiazepin reseptor agonistlar paydo bo'lishi sababli ulardan foydalanish ancha kamaydi. Fenobarbital uxlatuvchi vosita sifatida amalda qo'llanmaydi. Barbituratlar sedativ vosita sifatida ham foydalanilishi mumkin (1/3-1/5 va undan kam uxlatuvchi dozada). Bundan tashqari,

fenobarbitalepilepsiyaga qarshi preparat sanaladi (bob 9).

Terapevtik dozada barbituratlardan foydalanishda ichki organlar va ularning tizimining qandaydir buzilishi kuzatilmaydi. Shu bilan birga allergik reaksiyalar ehtimoli mavjud (teri shikastlanishi, sariq kasalligi, qaltirish.). Ulardan eng ko'p fenobarbital tayinlanadi.

Barbituratlar bilan kuchli zaharlanish tasodifiy yoki ataylab qayta dozalashda paydo bo'ladi. MAT tinchlanadi. Og'ir zaharlanishda koma rivojlanadi, xushni yo'qotish kuzatiladi, reflektor faollik oshadi. Nafas olish kamayadi.

Arterial bosim tushadi (gipotenziya nafaqat markaziy ta'sir balki, yurakka moddalarning tinchlantiruvchi ta'siri bilan ham bog'liq bo'ladi). Buyrak faoliyati buziladi. Kuchli zaharlanishlarni davolash organizmdan preparatlarni tezda chiqarib yuborish va hayotiy muhim funksiyalarni saqlashdan iborat bo'ladi. Agar qabul qilingan barbiturat oshqozon-ichak traktidan chiqqanmagan bo'lsa, oshqozonni yuvish kerak, singdiruvchi vositalar kiritish zarur. Chiqarishni tezlashtirish uchun elektrolit eritmalar, safro haydovchi yoki kuchli diuretiklar tayinlanadi (bob 16). Qonda barbituratlarning juda yuqori konsentrasiyasida gemosorbsiya, shuningdek peritoneal dializ va gemodializ o'tkaziladi. Barbituratlar bilan zaharlanishni davolashning asosiy vazifalaridan biri to'g'ri nafas olish va gipoksiyani bartaraf qilish yoki oldini olishdir. Og'ir holatlarda sun'iy nafas berish o'tkaziladi. Analeptiklar (bemegrid, korazol; bob 12) zaharlanishning faqat yengil shakllarida tayinlanadi; og'ir zaharlanishda ular nafaqat nafas olishni tiklay olmaydi, balki bemor holatini yomonlashtirishi ham mumkin. Pnevmoniya rivojlanish ehtimolini ham hisobga olish kerak. Gipotenziya paydo bo'lganda kollaps qonga kiritiladi. Buyrak yetishmovchiligida ba'zan (oligouriya<sup>1</sup>, anuriya<sup>2</sup>) gemodializ qo'llash ko'rsatib o'tilgan. Prognoz uxlatuvchi modda dozasi, davolashni o'z vaqtida boshlash, organizm holatiga bog'liq bo'ladi. Barbituratlar bilan zaharlanishni davolashning tamoyillari va boshqa guruhdan uxlatuvchi vositalarni qayta dozalashda foydalanilishi mumkin. Davriy zaharlanish ba'zan kumulyasiyaga ega bo'lgan barbituratlarni qabul qilganda paydo bo'ladi (fenobarbital). Bunda

apatiya, uyquchanlik, holsizlik, vazn buzilishi, bosh aylanishi, galsinasiya psixomotor qo'zg'alishlar namoyon bo'ladi. Shuningdek qon aylanishi, hazm qilish, jigar, buyrak funksiyalari buzilishi mumkin. Bunda doriga qaramlik rivojlanishi ehtimolini hisobga olish kerak

<sup>1</sup> Chiqariladigan siydik miqdorining kamayishi grek *oligos*- kichik, *uron*- siydik

<sup>2</sup> Buyrakdan siydik ajratish qisqarishi *An(grech)* - manfiy

Shu sababli davriy zaharlanishni davolashda barbiturat dozasi u to'liq bekor bo'lgunga qadar bosqichma-bosqich kamaytiriladi. Bir vaqtda simptomatik davolash va psixoterapiya o'tkaziladi. Bir qator uxlatuvchi vositalar alifatik birikmalarga kiradi. Ulardan biri xloralgidrat. Bu amalda foydalanilgan birinchi sintetik uxlatuvchi vositadir. Uxlatuvchi ta'sir ko'rsatadi. Uyqu davomiyligi 8 soatgacha etishi mumkin. Barbituratlardan farqli ravishda amalda uyqu tuzilishini buzmaydi. Katta dozada narkoz chaqiradi. Xloralgidratda narkotik ta'sir katta bo'lmaydi. Ichaklardan tez chiqariladi. To'qimalar to'siqlari orqali erkin o'tadi. Organizmda trixloretanolga o'zgaradi (xususiyatlariga ko'ra xloralgidratga o'xshash bo'ladi). Xloralgidrat kam miqdorda jigar mikrosomal fermentlar sintezini kuchaytiradi. Metabolitlar va xloralgidratlar konyugatları buyrakda ajraladi. Unga xloralgidratni takroriy kiritishda odatlanish, doriga qaramlik paydo bo'lishi mumkin (ruhiyva jismoniy). Kumulyasiya amalda paydo bo'lmaydi. Preparat uxlatuvchi, sedativ yoki titrashga qarshi vosita sifatida rektal yoki ichga yutib qabul qilinadi. Xloralgidrat bir qator salbiy xususiyatlarga ega. Unga parenximatov organlarga bo'lgan salbiy ta'siri kiradi: jigar, buyrak, yurak. Mazkur zaharli ta'sirlar bu organlarning patologik o'zgarishlari fonida, shuningdek, takror qabul qilishda namoyon bo'ladi. Bundan tashqari xloralgidrat qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi, shuning uchun odatda u shilimshiq moddalar bilan birga tayinlanadi. Xloralgidratni qisqa vaqt qo'llash maqsadga muvofiq (1-3 kun).

Uxlatuvchi dori vositalari ancha keng qo'llaniladi. Bu preparatlarni tayinlashda ularga odatlanish va doriga qaramlik rivojlanish ehtimolini hisobga olish kerak. Shuning uchun ularni minimal samarali dozada tayinlash va 1 oydan ortiq vaqt

davomida qabul qilmaslik yoki 2-3 kun oraliq bilan qabul qilishga e'tibor qaratish kerak. Bemorning kasbiy faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin bo'lgan preparat imkoniyatlarini hisobga olish kerak. Boshqa dori vositalari va etil spirti bilan o'zaro ta'sirini ko'rish ham muhimdir. Jigar va buyrak patologiyasida uxlatuvchi vositalar farmokinetikasini hisobga olish va o'zgartirish mumkin emas. Samara sindromi buzilmasligi uchun preparatdan bosqichma-bosqich voz kechish kerak.

Ko'p miqdorda uyqu chaqiruvchi vositalar mavjudligiga qaramasdan yangi, yanada takomillashgan preparatlarni yaratish farmakologiyadagi muhim vazifalardan biri bo'lib qolmoqda. Yuqori faollikka ega, qo'shimcha ta'siri yo'q va katta terapevtik doirada qo'llaniladigan yangi uxlatuvchi vositalar uyqu fazasini nisbati buzilishiga olib kelmaydi, kumulyasiya, odatlanish va doriga qaramlikni chaqirmaydi.

Nomi	O'rta terapevtik dozada kattalar uchun, yuborish yo'li	Chiqariladigan shakli
Nitrazepam - <i>Nitrazepam</i>	Ichishga 0,005-0,01 g	Tabletka 0,005 0,01 g
Zolpidem - <i>Zolpidem</i>	Ichishga 0,01 g	Tabletka 0,01 g
Etaminal-natriy - <i>Aethaminalumnatrium</i>	Ichishga 0,1-0,2 g, rektal 0,2 g	Kukun, tabletka 0,1 g
Xloralgidrat - <i>Chlorali hydras</i>	Ichishga va rektal ( klizma uchun) 0,5-1 g	Kukun

## 8-BOB. OG'RIQ QOLDIRUVCHI (ANALGETIK) VOSITALAR

O'tkir va davriy og'riq sezgilarining sababi ham organik ham psixogen buzilishlar bo'lishi mumkin. Og'riq teri, shilliq qavat mushaklar, paylar, bo'g'imlar, ichki organlardagi shikastlanuvchi ta'sirlarda paydo bo'ladi. Ba'zan og'riq asab tizimi funksiyasi buzilishi bilan asoslanadi. Bu shuningdek neyropatik og'riqlar deb atalib, periferik nervlar va miya to'qimalari jarohatlari, ishemiya, infeksiyalar, o'simtalarning kattalashishi bilan bevosita bog'liq bo'ladi.

Oylar va yillar davomida saqlanuvchi og'riqlar bilan kuzatiluvchi patologik

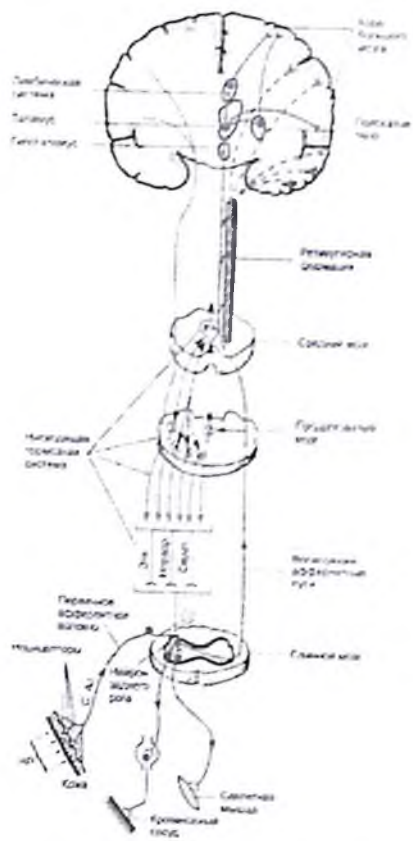
Jarayonlarning juda keng tarqalganligini hisobga olib og'riqni qoldiruvchi vositalarning ahamiyatini qayta baholash qiyindir. Analgetiklar bilan og'riqni bartaraf qilish va yengillashtirish bemor jismoniy va ruhiy holatini yaxshilaydi, uning kasbiy va ijtimoiy hayotiga qulay ta'sir ko'rsatadi.

Og'riqli sezgilar nosiseptor deb ataluvchi maxsus reseptorlar bilan qabul qilinadi<sup>2</sup>. Ular teri, mushaklar, bo'g'im kapsulalari, suyak pardasi, ichki organlarda joylashgan daraxtsimon-tarmoqli afferent tolalarda bo'ladi. Shikastlovchi qo'zg'atuvchilar mexanik, termik va kimyoviy ta'sirga ega bo'ladi. Og'riq sababi ba'zan patologik jarayon sanaladi (masalan yallig'lanish). Og'riq sezgilarini chaqirish xususiyatiga ega (bradikinin, gistamin, serotonin, ionlar kaliy.) nosiseptorlariga ta'sir ko'rsatuvchi endogen moddalar ma'lum. Prostaglandinlar (masalan, E<sub>2</sub>) nosiseptorlarning kimyoviy qo'zg'alishga ta'sirini kuchaytiradi.

Unga o'rta miya yadrosi (suv o'tkazuvchi kulrang modda - *periaqueductalgray*), *yassi miya* (katta yadro - *nucleusraphemagnus*; yirik katakli, gigant katakli, paragigant katakli va lateral retikulyar yadro - *nucleireticularesmagnocellularis*, *gigantocellularisetlateralis*; ko'k dog' - *locuscoeruleus*) va boshqalar yuqori bo'limlar— retikulyar formasiya, talamus, gipotalamus, bazal gangliya, limbiktizim va bosh miya ildiziga qo'zg'atish xususiyatiga ega. Bu tuzilmalarning birgalikdagi o'zaro ta'siri keyingi axloqiy va vegetativ reaksiyalarga ega og'riqlarni qabul qilish va baholashga olib keladi. Ikkinchi yo'l—harakat reflekslari namoyon bo'ladigan orqa miya motoneyronlariga impulslarni uzatishdir. Uchinchi yo'l yon shox neyronlari qo'zg'alishi hisobidan amaiga oshiriladi, uning natijasida adrenergik innervasiya faollashadi. Orqa miya orqa shoxlari neyronlari ishlashi supraspinal antinosiseptik tizim bilan boshqalariladi. So'nggisi kompleks tuzilmani taqdim qilib, ko'rgazmalari neyronlarga birlamchi afferent tolalar bilan og'riqli sezgilarni uzatishda pastga qaragan tormoz ta'sirini ko'rsatadi. Masalan suv o'tkazgichli kulrang moddalar yoki paragigant katakli retikulyar yadro yoki mikroin'eksiya elektr qo'zg'alishi ko'rsatilgan.

Surunkali og'riqlar katta yoshli aholining 8-30% da uchraydi.

2 lot. *noceo*– shikastlayman.



Rasm. 8.1. Og'riq o'tish yo'li. NR – nosiseptiv qo'zg'atish; Serot. – serotoninergik tola; Noradr. – noradrenergik tola; Enk. – enkefalinergik tola; minus - tormoz effekti. 1–suv o'tkazuvchi kulrang modda; 2–chok katta yadrosi; 3–ko'k dog'; 4–katta katakli retikulyar; 5– gigant katakli retikulyar yadro; 6 –paragigant katakli yadro.

Pastga qaragan tormozlashish serotoninergik, noradrenergik va peptidergik (enkefalinergik) neyronlar hisobidan amalga oshiriladi.

Turli xil miqdordagi endogen peptidlar bor, shu jumladan analgetik faollikka ega (*enkefalinlar, endorfinlar, dinorfinlar, endomorfinlar*), shuningdek analgetik

xususiyatli (masalan, substansiya R) borligini hisobga olish kerak. So'nggisi og'riqli hissiyotlarni chaqiradi yoki kuchaytiradi. Bundan tashqari nosiseptin deb ataluvchi endogen peptidlar yaqinda kiritilgan. U opioid reseptorlardan farqlanuvchi maxsus reseptorlar bilan o'ziga xos aloqaga kirishadi va nosisepsiya reguliyasida qatnashadi (og'riq sezuvchanlik chegarasini pasaytiradi). Boshqa peptid- - *nosistatin* antinosiseptiv ta'sirga ega. Miya to'qimalarida ko'plab biologik faol moddalar shakllanib, ular nafaqat mediator balki og'riq sezgilarini uzatish modulyatori bo'lib ham muhim rol o'ynaydi <sup>3</sup>. So'nggisi sifatida neyrogormonlar chiqadi.

Analgetik faollikka ega peptid maxsus opioidlar reseptorlar bilan o'zaro munosabatga kirishadi. Endogen va ekzogen opioidlarga sezuvchanlik bo'yicha farqlanuvchi bir necha turdagi opioid reseptorlar aniqlangan.

Har bir turdagi reseptor qo'zg'alishi bilan ma'lum fiziologik effekt bog'langan bo'ladi (jadval. 8.1).

Jadval 8.1. Opioid reseptorlari turlari, endogen ligandalar turi, joylashishi, ta'sirlari

Opioid reseptori turi	Endogen ligandalar	MNS da opioid reseptorlari joylashishi, nosiseption tartibiga solish ishtiroki	Ba'zi bir ta'sirlari markaziy va periferik opioid reseptorlari faollashishi bilan bogliq
$\mu$ (myu) (MOR, MOR, OR <sub>1</sub> )	Endomorfınlar	Neostriatum, bosh miya qobig'i, talamus, n accumbens, gippokamp, bodomcha tana, orqa miya orqa shoxi kulrang moddasi yuza qatlami, katta yadro choki, kulrang modda suv o'tkazgich yoni	Analgeziya, sedativ ta'sir, eyforiya, fizik qaramlik, nafas susayishi, me'da-ichak trakti tonusini pasayishi, bradikardiya, mioz
$\delta$ (delta) (DOR, DOR, OP <sub>1</sub> )	Enkefalinlar	Hid sezuvchi piyozcha, bosh miya po'stlog'i, neostriatum, n accumbens, talamus, gipotalamus, bosh miya ustuni, orqa miya orqa shoxi kulrang moddasi yuza qatlami	Analgeziya, nafas susayishi, me'da-ichak trakti tonusini pasayishi
$\kappa$ (kappa) (KOR, KOR, OP <sub>2</sub> )	Dimorfınlar	Bosh miya po'stlog'i, n accumbens, to'siq, oyoqchalararo yadro	Analgeziya, sedativ ta'sir, distoriya, mioz, me'da-ichak trakti tonusini kamroq pasayishi, fizik qaramlik bo'lishi mumkin.

**Analgetiklar<sup>1</sup>**—rezorbtiv ta'sirida tanlab og'riq sezgisini yo'qotadi. Ular anglashni o'z ichiga olmaydi va sezgining boshqa shakllarini boshqarmaydi. Bunday preparatlar farmakodinamikasidan kelib chiqib, ular quyidagi guruhlarga bo'linadi. Qavslarda sinonimlar berilgan.

Ma'lum turdagi funksional ahamiyatga ega bo'lgan opioid reseptorlar aniqlangan. Bunday suprasspinal analgeziya s  $\mu_1$  -,  $k_1$ -,  $\delta_1$  va  $\delta_2$  -turi, va spinal - s  $\mu_2$  -,  $\delta_2$  - va  $k_1$  turlari bilan bog'lanadi.

**Algesis** (grech.) —og'riq hissiyoti.

ORL1 —opioidga o'xshash reseptor (*opioidreceptorlikeprotein*). U shuningdek N/OFQ (nociceptin/orfaninFQ) reseptor, OR<sub>2</sub> yoki NOP bilan belgilanadi.



Vaniloid reseptorlar va ularning ligandalari. 165.

Shunday qilib, organizmda murakkab neyrohumoral antinosiseptiv tizim ishlaydi. U etishmagan holatlarda og'riq sezgisi og'riq qoldiruvchi vositalar bilan boshqariladi.

Markaziy ta'sirga ega moddalar

A. Opioid (narkotik) analgetiklar

1. Agonistlar
2. Agonist-antagonist qisman agonist

B. Analgetik faollikka ega bo'lgan noopioid moddalar

1. Noopioid (nonarkotik) analgetiklar (paraaminofenol hosilalari)
2. Analgetik ta'sirga ega bo'lgan turli farmakologik guruh preparatlari

ii. *Periferik ta'sirga ega moddalar*

Noopioid (nonarkotik) analgetiklar, (salisil kislota unumlari, pirazonon va boshqalar; 24-bo'limda berilgan «Nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar»).

Mazkur bobda MNS ga ta'sir qiluvchi analgetiklar ko'rib chiqilgan.

## 8.1. OPIOID (NARKOTIK) ANALGETIKLAR VA ULARNING ANTAGONISTLARI

Opioid analgetiklar va ularning antagonistlarining farmakologik ta'siri MNS va periferik to'qimalarga aniqlanadigan opioid reseptoralar bilan o'zaro munosabatiga asoslangan.

Bu guruh analgetiklarning opioid reseptorlar bilan o'zaro munosabati tamoyilidan kelib chiqib ularni quyidagi guruhlar shaklida ajratish mumkin.

Agonistlar

Morfin, Promedol, Fentanil, Sufentanil.

Agonist-antagonist va qisman agonistlar - Pentazosin, Nalbufin, Butorfanol, Buprenorfin

Ko'plab opioid analgetiklar birinchi guruh moddalariga kiradi. Ammo buning uchun agonist antagonistlar ham foydalanilishi mumkin, bunda undagi agonist xususiyati ustunlik qilishi kerak. SHu sababli bu analgetiklar opioid

reseptorlar bilan o'zaro munosabatga kirishib, ular opioidlar deb ataladi. Opioid analgetiklar MNSga tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi. U analgetik, uyqu chaqiruvchi, yo'talga qarshi ta'sirni namoyon qiladi. Bundan tashqari ularning ko'pchiligi kayfiyatni o'zgartiradi (eyforiya hosil qiladi) va doriga qaramlikni chaqiradi (ruhiy va jismoniy).

Opioid analgetiklar guruhiga ham o'simlik xomashyosi ham sun'iy usulda olinadigan bir qator preparatlar kiradi.

<sup>1</sup> Analgetik atamasining paydo bo'lishi 5-bobda keltirilgan.

## <sup>2</sup> Opioid reseptorlar agonistlari

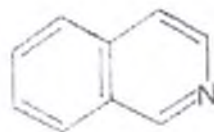
Tibbiy amaliyotda alkaloid morfīnlar keng tarqalgan. Ular opiydan ajratib olinadi

-*Papaversomniferum*(rasm 8.2). Tibbiy maqsadlar uchun mo'ljallangan opiyda kamida 10% morfīn bo'lishi kerak. Butun opiy 20 dan ortiq alkaloidlardan iborat bo'ladi.

Kimyoviy tuzilishiga ko'ra opiyning bir alkaloidi hosilaviy fenantren, boshqasi izoxinolin unumiga tegishli bo'ladi.



**Fenantren**



**Izoxinolin**

Fenantren unumlari uchun (morfīn, kodein va boshqalar) xarakterli hisoblanadi. MNS ga asosan tinchlantiruvchi ta'sir (analgetik, yo'talga qarshi), bir qator izoxinolin alkaloidlari uchun (papaverin va boshqalar) –silliqlik mushaklarga bevosita spazmolitik ta'sir xos bo'ladi.

Mazkur bo'limda opiy alkaloidlaridan opioid alkaloidlarning namunaviy vakili sifatida faqat morfīn ko'rib chiqilgan.

Morfīn uchun og'riq qoldiruvchi ta'sir asosiy hisoblanadi. Morfīn og'riq

qoldiruvchi ta'sirga ega sanaladi. Terapevtik dozalardagi sezuvchanlikning boshqa ko'rinishlari (taktil, harorat sezgisi, eshitish, ko'rish) ga ta'sir qilmaydi.

Morfinning og'riq qoldiruvchi ta'sir mexanizmi to'liq aks ettirilmagan. Ayniqsa u quyidagi asosiy komponentlardan iborat deb hisoblash uchun barcha asoslar bor:

- 1) afferent yo'llarning markaziy qismiga og'riq impulslarini neyronlararo uzatish jarayonini tinchlantirish;
- 2) sub'ektiv-hissiy ta'sir buzilishi og'riqni baholash va unga reaksiya<sup>3</sup>.

Morfinning og'riq qoldiruvchi ta'sir mexanizmi uning opioid reseptorlar bilan o'zaro munosabatiga asoslangan ( $\mu > k = \delta$ ). Opioid reseptorlarni morfīn bilan kuchaytirish endogen antinosiseptiv tizim faollashishi va MNS turli darajalariga og'riq sezgilarini neyronlararo uzatishning buzilishida namoyon bo'ladi.

Uxlatuvchi mak – *Papaver somniferum*L. (morfīn alkaloidi saqlaydi, kodein, papaverin va boshqalar).

Alkaloid atamasining ma'nosi 1.3 bo'limda berilgan.

grek. *opos*- sharbat. Opiy qo'lbola usulda ko'knori qalpoqchasini kesib va keyin havoda sutsimon shirasini terib olinadigan sok.

3. So'nggi yillarda analgetik ta'sirga ega periferik komponentlar opioidlarda

mavjudligi to'g'risida ma'lumotlar paydo bo'ldi.

Tajribada opioid yallig'lanish sharoitida mexanik ta'sirga ko'ra og'riq sezuvchanligi pasayadi.

Opiodergik jarayon yallig'langan to'qimalarda og'riq modulyasiyasida qatnashadi.

V.A. SERTYURNER (1783-1841). 1806-yilda uxlatuvchi alkaloid morfīnni kiritdi. Bu tozalangan shakida olingan birinchi alkaloid bo'lgan.



Bunda orqa miya darajasida neyronlararo uzatish buzilishi sodir bo'ladi. Orqa miya neyronlar faolligining nazoratida qatnashuvchi supraspinal yadroga morfīn ta'siri muhim hisoblanadi. Tajribada analgeziyani chaqiruvchi bu yadrolardan ayrimlariga morfīnni kiritish ko'rsatilgan. Pastga qaragan tizimning muhimligi

shuningdek chokning katta yadrosi buzilishi morfinning analgetik ta'sirini kamaytirishi bilan isbotlangan. Shunday qilib og'riq impulslarini orqa miyaga o'tkazishda morfinning ta'siri sekinlashishi, ta'siri kuchayishi va orqa miyaga neyronlararo uzatishning kuchayishida bevosita tinchlantiruvchi ta'sir bilan asoslanadi. Ta'sirning bu ko'rinishi ham postsinaptik neyronlar ham presinaptik darajadagi neyronlarda kuzatiladi. So'nggi holatda morfin nosiseptiv sezgilarni uzatishda qatnashuvchi mediatorlar qo'zg'alishini kamaytiradi.

Postsinaptik neyronlar sekinlashishi ularning giperpolarizatsiyasi bilan asoslangan (postsinaptik  $K^{+}$ -kanallarni faollashtirish hisobidan). Orqa miyaga morfin bilan neyronlararo uzatishning buzilishi afferent yo'llarga keluvchi impulsasiya intensivligini pasaytiradi, shuningdek harakatlanish va vegetativ reaksiyalar (rasm. 8.3).

Og'riqni his qilishni o'zgarishi nafaqat yuqori bo'limlarga og'riq impulslari kirishi kamayishi, balki morfinning tinchlantiruvchi ta'siri bilan bog'liq bo'ladi. So'ngisi og'riq va uning hissiy ta'sirini baholashda ko'rinadi, harakatlanish va vegetativ holatlardagi og'riq muhim ahamiyatga ega. Og'riq sezgilarini baholash uchun ruhiy holatning ahamiyati ancha yuqori. Ayrim og'riqlarda ijobiy ta'sir 35-40% gacha etishini aytib o'tish kerak.

Morfinning tinchlantiruvchi ta'siri uning bosh miya neyronlariga ta'siri, shuningdek limbik tizim va gipotalamus bilan bog'liq bo'ladi. Masalan morfin bosh miya ildizlarini faollashtirish reaksiyasini tinchlantiradi, shuningdek afferent impulslarga limbik tizim va gipotalamus faolligini sekinlashtiradi. Morfinning psixotrop ta'siri ko'rinishlaridan biri uning eyforiya holatini chaqirishidir, bu esa kayfiyatning ko'tarilishi bilan bog'liq.

<sup>1</sup>grek. *eu-* yaxshi, *phero-* o'tkazish

Morfinning ehtimoliy ta'sir nuqtalari.

Morfinning analgetik ta'siri MNSning turli darajalariga opioid reseptorlarga uning kuchaytiruvchi ta'siri bilan asoslanadi.

1- birlamchi afferentlarning presinaptik reseptorlarga ta'siri (mediatorlar pasayishiga olib keladi R. glutamat); 2-Faollik zo'rayishiga olib keluvchi orqa miya neyronlari postsinaptik reseptorlarga ta'siri  
3, 4-o'rtta va oraliq miya antinosiseptiv tizimi faollashishi orqa miyaga og'riq impulslarini o'tkazishda tormoz ta'sirini kuchaytiradi; 5-talamus darajasida og'riq impulslarini neyronlararo o'tkazish; 6 -yallig'lanishda afferent nervlar sezuvchanligi pasayishi. PAG-kulrang moddalar; LC-ko'k dog'; NRM-chokning katta yadrosi; HA- adrenergik tola; Enk. -enkefalinergik tola; Serot. - serotoninergik tola; minus - tormoz ta'siri.

Ayniqsa eyforiya morfinni takroran qo'llaganda sodir bo'ladi. Ammo ayrim insonlarda teskari hodisa o'zini yomon sezish, salbiy hissiyotlar kuzatiladi (disforiya<sup>1</sup>).

Terepevtik dozada morfin uyqu chaqiradi, noqulay sharoitlarda uyqu keladi. Morfin chaqirgan uyqu odatda yuzaki bo'ladi va oson buziladi. Morfinning markaziy ta'sirlaridan biri tana harorati pasayishi bo'ladi. Ammo gipotermiya faqat katta dozada kiritilganda sodir bo'ladi. SHuningdek gipotalamus ma'lum markazlarga kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bu ayniqsa antidiuretik gormonlar ajralishi va diurez kamayishiga olib keladi. Morfinni yuborganda kuzatiladigan mioz markaziy genezga ega va ko'rish nervlari markazi qo'zg'alishi bilan bog'liq bo'ladi. So'nggisi ikkilamchi sanaladi va MNS yuqori bo'limlariga morfin ta'siri natijasida paydo bo'ladi. Farmakodinamikada morfin katta o'ringa ega bo'lib, uning ta'siri birinchi navbatda nafas olish markazigadir. Morfin nafas olish markazini tinchlantirib, uning uglekislota va reflektor ta'sirlarga qo'zg'aluvchanligini kamaytiradi. Ba'zan noto'g'ri nafas olish ritmi kuzatiladi. Morfindan zaharlanishda nafas olish yetishmovchiligidan o'lim yuzaga keladi.

Morfin yo'tal reflekslari markaziy xalqasini tinchlantiradi va yo'talga qarshi faollika ega bo'ladi.

Morfin qusish markaziga ham tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Ammo ayrim holatlarda u toshma toshirishi va qusishga olib kelishi mumkin. Morfinning

qo'zg'atuvchi ta'siri oshqozon va qusishning faollashtiruvchi markaziga joylashgan xemoreseptorlarni ishga tushirishi bilan bog'lanadi (rasm. 15.3). Morfin ko'chib yuruvchi nerv markazlarini qo'zg'altiradi, ayniqsa katta dozada. Bradikardiya paydo bo'ladi. Harakat qon tomirlari markaziga amalda ta'sir qilmaydi. Terapevtik dozada morfin yuborilganda orqa miya refleklari odatda o'zgarmaydi, katta dozada siqiladi.

Falajlovchi ta'sirlar	Qo'zg'atuvchi ta'sirlar
<i>Markaziy</i>	
Og'riqni qoldiradi	Eyforiya
Tinchlantiruvchi va uxlatuvchi ta'sir	Ko'rish nervi markazini qo'zg'atadi (mioz)
Yo'tal markazini falajlaydi	Prolaktin va vazopressin gormoni ajralishini oshishi
Issiqlik hosil qilish markazini falajlash	
	Trigger zona reseptorlarini qo'zg'atib, qusish chaqiradi
Gonodotrop gormonlar sekresiyasini kamayishi	

Shunday qilib MNS ga morfin ta'siri turli xil bo'ladi (jadval. 8.2).

Morfin opioid reseptorlardan iborat bo'lgan ko'plab mushak organlariga ta'sir ko'rsatadi. Izoxinol qator opiy alkaloidlaridan farqli ravishda morfin silliq mushaklarni qisqartirib, ular tonusini oshiradi.

<sup>1</sup>grek. *dys-* manfiy, *phero-* o'tkazish.

<sup>2</sup>Morfin o'z nomini uyqu keltiruvchi ta'siri sababli oldi.

8.2.jadval. Morfinni asosiy tasirlari

### Periferik

Oshqozon-ichak trakti tomonidan sfinkterlar tonusini oshirib va ichaklar kattalashishi, ichak peristaltikalari pasayishi, ichak segmentasiyasi oshishi kuzatiladi. Bundan tashqari oshqozon osti bezlari sekresiyasi va safro ajralishi kamayadi. Bularning barchasi ichak bo'ylab ximus harakatlanishini sekinlashtiradi.

Bu shuningdek ichaklardan suvni intensiv chiqarishga ham xos bo'ladi. Natijada qabziyat rivojlanadi (obstipasiya).

Morfin Oddi sfinkteri tonusi va safro yo'llarini sezilarli ravishda oshirishi mumkin. Bunda ichak yo'llariga o't kelishi jarayoni buziladi. Pankreatik sharbat ajralishi pasayadi.

Morfin siydik yo'li tonusi va faolligini oshiradi. U shuningdek siydik yo'li tonusini oshiri, siydik ajralishini qiyinlashtiradi.

Morfin ta'siri ostida bronxial mushaklar tonusi oshadi, u mushaklarning opioid reseptorlarga ta'siri bilan bog'liqdir va gistamin ajralishini kamayishiga ham bog'liq.

Morfin qon tomirlarga amalda ta'sir ko'rsatmaydi.

Terapevtik dozada morfin arterial bosimni deyarli o'zgartirmaydi. Doza oshganda kichik gipotenziya chaqirishi mumkin. Morfin ta'sirida ortostatik gipotenziya rivojlanadi.

Oshqozon-ichak traktidan morfin ancha sekin chiqariladi. Bundan tashqari uning katta qismi jigarda faollashtiriladi. Shu sababli preparat tez va yaxshi ta'sir ko'rsatishi uchun odatda parental yuboriladi. Morfinning analgetik ta'siri 4-6 soatni tashkil qiladi. U jigarda morfinning tezkor biotransformasiyasi va organizmdan uni chiqarishi bilan belgilanadi. Gematoensefalik to'siq orqali morfin yomon o'tadi (miya to'qimalarida kiritilgan dozadan taxminan 1% tushadi). Morfin o'zgarmagan shaklda (10%) va uning konyugatlari (90%) buyrakdan va kichik miqdorda (7-10%) –oshqozon-ichak traktidan chiqariladi.

Morfinning o'rinbosarlaridan biri sifatida ba'zan omnopon (pantopon) dan foydalaniladi. Ompomon farmakodinamikasi shunday morfinga o'xshash bo'ladi. Farqlaridan biri omnopon morfinga qaraganda kam darajada silliq mushaklar tonusini oshiradi.

Morfindan tashqari tibbiy amaliyotda ko'plab sintetik va yarim sintetik preparatlar topilgan. Ulardan ayrimlarining tuzilishi quyida keltirilgan.

Bunday analgetiklarga reseptor ta'siri morfinga o'xshash hosilaviy giperidin kiradi. ( $\kappa \sim b$ ; jadval 8.3). Amaliyotda keng tarqalgan bunday preparatlardan biri promedol sanaladi (trimeperidina gidroklorid). U og'riqsizlantiruvchi faollik bo'yicha morfindan 2-4 marta ortda qoladi<sup>2</sup>.

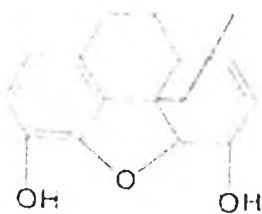
Ta'sir davomiyligi 3-4 soat. Toshma toshishi va qayt qilish morfinga nisbatan kam bo'ladi. Nafas olish markazini ancha kam susaytiradi.

Promedol organizmda neyrotoksin N- demetilir metabolitni shakllantirib biotransformasiyaga uchraydi. So'nggisi MNS ni kuchaytiradi giperrefleksiya). Metabolit uzoq davrga ega ( $t_{1/2} = 15-20$  s). Shuning uchun promedol (vameperidin) faqat qisqa vaqt qo'llash uchun tavsiya qilinadi (48 soatgacha).

Ayrim Opioid analgetiklar kimyoviy tuzilishi va ularning antagonistlari

Opioid analgetiklar O'simlik vositalari

$N-SN_3 -NS1-ZN_2O$



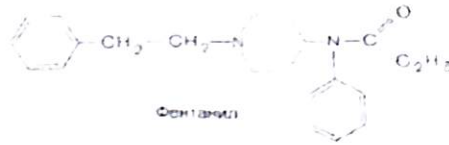
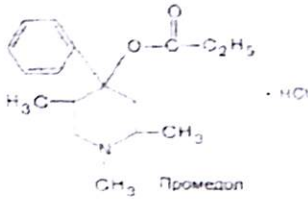
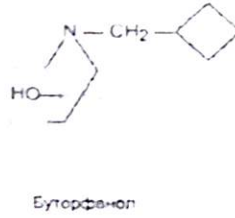
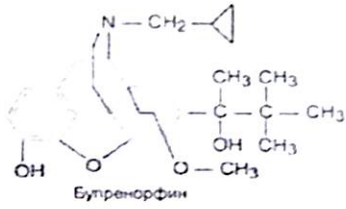
Morfina gidrokslorid

<sup>1</sup>Morfinni-6-glyukuronid metaboliti ajratib olingan. U faol morfın va uzoq davomiylikka ega.

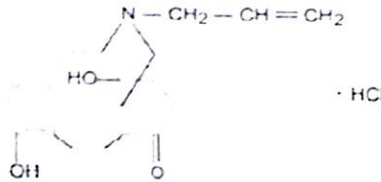
<sup>2</sup>Promedolning zarur ta'sirini olish uchun morfinga nisbatan katta dozada qo'llaniladi.



Синтетические средства



Антагонист опиоидных анальгетиков



Opioidlar	Onoid reseptorlar		
	M	δ	κ
<i>Endogen opioidlar – agonistlar</i>			
R-Endorfin	+++	+++	+++
Leyenkefalin	+	+++	
Metenkefalin	++	+++	
Dinorfinlar (A V)	+ / ++	-	+++
Epdomorfinlar (1, 2)	+++	+	+
<i>Opioid preparatlar</i>			
Agonistlar			
Morfin			
Prome dol	+++	+	-
Fentanił	++	+	+
Еупренорфин	+++	+	+
Agonistlar-antagonistlar va qisman agonistlar <sup>1</sup>			
Pentazosin	—	+	++
Nalbufin	-	++	++
Butorfanol	-	+	+++
Buprenorphin	(+++)	+	
Antagonistlar			
Nalokson		-	
Naltrexon		-	

### 8.3 Jadval. Opioidlarni har-xil turdagi reseptorlarga ta'siri

<sup>1</sup>Ilgari turli mualliflar bu guruh bo'yicha qarama-qarshi fikrlarda bo'lishgan.

Izoh. Plyus - agonistlar; qavslardagi plyus - qisman agonistlar; minus - antagonistlar  
Silliq mushaklar tonusini pasaytiradi (bronxlar) yoki oshiradi (ichak, safro chiqaruvchi yo'llar), ammo spazmogen ta'sir bo'yicha morfından ortda qoladi. Miometriya faolligi kam darajada kuchaytiradi. Oshqozon-ichak traktidan yaxshi chiqariladi.

Hosilaviy giperidinning boshqa vakili- fentanil (sentonil) –juda yuqori analgetik ta'sirga ega. Turli tadqiqot usullari yordamida olingan tajriba ma'lumotlariga ko'ra u faollik bo'yicha morfından 100-400 marta yuqoridir. Fentanilning farqli xususiyati og'riqni qisqa vaqtda bartaraf qilishidir (20-30 min ichki vena kiritilganda). Ta'sir 1-3 minutdan so'ng rivojlanadi.

U skelet mushaklari shu jumladan ko'krak qafasi mushaklarini tonusini oshiradi. So'nggisi havo almashinuvini yomonlashtiradi va sun'iy va yordamchi nafas olishni qiyinlashtiradi. Mushak tonusini pasaytirish uchun odatda antidepolyar vositalar qo'llaniladi. Ba'zan bradikardiya paydo bo'ladi. U jigarda metabollanadi. Ammo ta'sir kamayishi asosan organizmda fentanilning qayta taqsimlanishi bilan bog'liqdir.

Fentanilga o'xshash bo'lgan *sufentanil sirat* va *alfentanil* sintezlangan. Farmakologik xususiyatlari bo'yicha ikkala preparat fentanil bilan o'xshash bo'ladi. Ammo parenteral yuborilganda ularning ta'sir ancha tez bo'ladi. Analgeziya davomiyligini quyidagi tartibda joylashtirish mumkin: fentanil ( $t_{1/2} = 3.6$  ch) > sufentanil ( $t_{1/2} = 2.7$  ch) > alfentanil ( $t_{1/2} = 1.3$  ch). Ta'sir qisqarishi shuningdek sufentanil va alfentanilda tez bo'ladi. Fentanil va sufentanildan farqli ravishda alfentanil uchun gipotenziv ta'sir xos bo'ladi.

Fentanil va uning analoglari ta'siri davomiyligi bemor yoshi va jigar funksiyasiga bog'liq bo'lishini hisobga olish kerak.

Barcha opioid reseptor agonistlarga o'rganish va doriga qaramlik rivojlanadi.

Jarohatlar, o'tkazilgan operatsiyalar, miokard infarkti, xavfli o'simtlar bilan bog'liq og'riqlarda opioid analgetiklar qo'llanadi. Bunday preparatlarning ko'pchiligida yo'talga qarshi faollik aks etadi.

Fentanil asosan neyroleptanalgeziya uchun neyroleptik droperidol bilan birga qo'llaniladi (ikkala preparat *talamanolni* tarkibiga kiradi: sinonimi – innovar) Morfin dozasi dan 100 marta ko'p bo'lgan dozada fentanil tayinlanadi.

**Neyroleptanalgeziya** umumiy og'riqsizlantirish vositasi sanaladi. Unga antipsixotik vositalar masalan droperidolni aralash qo'llash orqali erishiladi (bob 11; 11.1) va faol opioid analgetiklar (fentanil guruhi). Bunday antipsixotik ta'sir analgeziya bilan birlashtiriladi. Anglash saqlanadi. Ikkala preparat tez va qisqa muddat ta'sir ko'rsatadi. Bu neyroleptanalgeziyada yuborishni va undan chiqishni yengillashtiradi. Agar neyroleptanalgeziya uchun vositalarga azot oksidi qo'shilsa bunday umumiy anesteziya usuli neyroleptanesteziya deb ataladi. Bundan tashqari jarrohlik operatsiyalarini o'tkazishda foydalaniladigan umumiy og'riqsizlantirish shakllaridan biri muvozanatlashgan anesteziya deb ataladi. Ularga qisqa barbituratlar ta'siri, opioid analgetiklar, antidepolyar miorelaksant va azot oksidini aralash ko'rinishda qo'llash mumkin.

Jarrohlik aralashuvlarini o'tkazish oldidan premedikasiya uchun opioid analgetiklardan keng foydalaniladi. Mahalliy og'riqsizlantirishda morfin yuboriladi, shuningdek mahalliy anestetiklar ta'siri kuchaytiriladi.

So'nggi yillarda davriy kasalliklarni davolash uchun fentanilning transdermal tizimi foydalaniladi ( har 72 soatda teri ostiga kiritiladi).

Og'riqsizlantirish uchun opioid analgetiklar qo'llanganda shuni hisobga olish kerakki, ularning barchasi plasentar to'siqlar orqali o'tadi va nafas olish markazini tinchlantiradi. Ehtiyotkorlikka qaramasdan chaqaloqda asfiksiya paydo bo'lsa opioid analgetiklar yuboriladi.

Safro yo'llari va siydik yo'li spazmlari bilan kechuvchi og'riqlar, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarali kasalliklarida promedol va omnoponni qo'llash ko'rsatilgan. Ammo bunday preparatlar ko'rsatilgan holatlarda xolinoblokator va miotrop ta'sirga ega spazmolitiklar bilan birga qo'llaniladi . Ba'zan opioid

analgetiklar kuchli yoʻqda tayinlanadi.

Qoʻshimcha taʼsirlardan toshma, qusish, bradikardiya va qabziyat boʻlishi mumkin. Yurak yetishmovchiligi bor bemorlarda preparat ehtiyotkorlik bilan qoʻllaniladi. U uch yoshgacha boʻlgan bolalar va keksalarga qoʻllanmaydi

Agonist-antagonist va qisman antagonist opioid reseptorlar.

Agonist-antagonist turli opioid reseptorlarga har xil taʼsir qiladi: biri kuchaytiradi boshqasi pasaytiradi

(antagonistik taʼsir). Bunday preparatlarga pentazosin, butorfanol, nalbufin

(jadval. 8.3 va 8.4) kiradi.

Jadval 8.4. Opioid analgetiklarni solishtirma harakteristikasi

Dori moddalar	Analgetik faolligini nisbat (morfin = 1) Qavsda - oʻrta	Oʻrta terapevtik dozada analgetik taʼsiri	Analgetik taʼsiri davomiyligi, soatda	Nafasni susayishi	Obstipatsiya (ich qotishi)	Narkogen potensial
Agonistlar						
Morfin	1 (0.01)	+++	4-5	+++	+++	+++
Promedol	0.4-0.5	++/+++	3-4	++/+++	±	++/+++ f
Agonist-antagonist va qisman agonistlar						
Nalbufin	- 1 (0,01)	++/+++	4-5	++/+++	±	±
Butorfanol	3- 5 (0,002)	++/+++	3-4	++/+++	+	±
Buprenorfin	20- 60	++/+++	5- 9	++/+++	+	±

Izoh. Plyuslar soni taʼsir ifodasini anglatadi: ± -kam namoyon boʻlgan effekt. Bunday turdagi dastlabki preparatlar tibbiy amaliyotga pentazosin (leksir, fortral) shaklida kiritilgan. Fenantren hosilalari bilan taqqoslaganda pentazosin tuzilmasida davrlardan biri yoʻq. Preparat δ va κ reseptorlarni agonisti va μ - reseptorlarni antagonisti sanaladi. U analgetik taʼsir va taʼsir davomiyligi boʻyicha morfından ortda qoladi. Pentazosin uni qoʻllashda doriga qaramlikning yuqori emasligi bilan diqqatni tortadi (eyforiya chaqirmaydi: disforiya boʻlishi mumkin). U morfinga nisbatan nafasni kam falajlaydi, uni qoʻllaganda kam hollarda qabziyat rivojlanadi. Pentazosin oʻpka arteriyasida qon bosimini

oshirishi mumkin: markaziy vena bosimi oshadi, bu yurakka yuklamalar ko'payishiga sabab bo'ladi. Yurak ishi kuchayadi. Shu sababli pentazosin bunday ta'sir bilan miokard infarktida qo'llanmaydi. Oshqozon-ichak traktidan yaxshi chiqariladi. Pentazosin shuningdek antagonist opioid analgetik sanaladi, ammo bu ta'sir kuchsiz aks etadi. Antagonizm namoyon bo'ladi, doriga qaramligi bor bemorlarda pentazosin kiritilganda ularda abstent sindromi rivojlanadi.

Agonist antagonistlarga shuningdek butorfanol (moradol, stadol) vanalbufin (nubain) kiradi.

Butorfanol farmakologik xususiyatlarga ko'ra pentazosin bilan o'xshash bo'ladi. Agonist reseptor va kuchsiz antagonist reseptor sanaladi. morfin 3-5 marta faol bo'ladi. Pentazosinga o'xshab arteriya bosimini oshiradi va yurak ishini kuchaytiradi

Morfinga nisbatan nafas olishni kam tinchlantiradi. Ichki vena yoki ichki mushaklar ba'zan intranasal kiritiladi (3-4 soat).

Nalbufin k-reseptor agonist va kuchsiz antagonist reseptor sanaladi. Faolligi bo'yicha taxminan morfinga mos keladi. Farmakokinetikasi shunday morfin bilan mos keladi. Gemodinamikaga amalda tasir qilmaydi. Ba'zan doriga qaramlik chaqiradi. 3-6 soat davomida parental kiritiladi

Buprenorfin (buprenexs) qisman agonist reseptor sanaladi. Analgetik faolligi bo'yicha morfingdan 20-60 marta ustun turadi, ancha ijobiy ta'sir qiladi ( opioid reseptorlar sababli sekin singadi). Effekt morfinga nisbatan sekin rivojlanadi. Oshqozon-ichak traktiga morfinga qaraganda kam ta'sir qiladi. O't pufagi va oshqozon osti bezida bosimni oshirmaydi. Ichak bo'ylab ximus harakatlanishi kam bo'ladi. Oshqozon-ichak traktidan yaxshi chiqariladi (jadval. 8.5). O'zgarmagan preparatning asosiy qismi ichaklar, metabolit-buyrakdan chiqariladi. Narkogen salohiyat nisbatan past. Abstinensiya morfinga nisbatan qiyinchilik bilan kechadi.

Parental va sublingval kiritiladi (6 soat). Sublingval yo'lda biokirish taxminan 50% bo'ladi.

Analgetik faollidagi tafovutlar preparatning turli dozalari bilan namoyon bo'ladi. Ammo amaliyot uchun ulardan terapevtik dozada foydalanganda moddalarning analgetik faolligi muhim bo'ladi. 8.4 jadvalda barcha opioid analgetiklar uchun amaliy bir xil turlar keltirilgan.

Opioid analgetiklarni tasodifiy yoki oldindan mo'ljallangan qayta dozalash kuchli zaharlanishga olib keladi. U hushni yo'qotish, komatoz holatlar bilan namoyon bo'ladi. Bunda nafas olish sekinlashadi. Nafas olishning daqiqalik hajmi pastga rivojlanadi. Morfin va shunga o'xshash moddalar bilan kuchli zaharlanishning tashxisiy belgilaridan biri to'satdan mioz sanaladi. Qon aylanishi buziladi. Tana harorati pasayadi. Nafas olish markazi paralichdan o'lim kelishi mumkin.

1	2	3
Buprenorfin – <i>Vuprenorphine</i>	Ichishga va til ostiga 0,002 g. mushak ichiga 0,0003 g/kg	Tabletka 0,0002 g, ampulada 1 va 2 ml 0,03 % eritma
<b>Aralash ta'sir mexanizmga ega analgetik</b>		
Tramadol - Tramadol	Ichishga, rektal va parenteral 0,05-0,1 g	Kapsulada 0,05 g, ampulada 0,05 - 0,1 g, rektal shamchalar 0,1 g
<b>OPIOID ANALGETIK ANTAGONISTLARI</b>		
Nalokson gidroxlorid – Naloxoni hydrochloridum	Teri osuga, mushak ichiga va vena ichiga 0,0004 - 0,008 g	Ampulada 1 ml (0,4mg/ml)
<b>Opioid bo'lmagan(nonarkotik) analgetiklar</b>		
Parasetamol - Paracetamolum	Ichishga 0,2 - 0,4 g	Kukun: tabletka 0,2 g, 0,325 va 0,5 g

Jadval 8.5. Markaziy ta'sirga ega bo'lgan ayrim analgetiklar farmakokinetikasi

Препарат	Кичикга юборилганди билан бўлишнинг %	Таъсирини бошлайиши мин	Концентрацияда тулланиши мин	Концентрацияда тулланиши мин	Соғланиши	Дориларнинг метаболи	Аналгетик Таъсирини давомийлиги
Морфин	12-36	10-15 (м/н)	15-20	33-37	-90		4-6
Фентанил	—	1-2 (в/н) 7-15 (м/н)	20-40	82-86	-92		1-1.5
Суфентанил		1-2 (в/н)		-93	92-94		1-1.5
Налбуфин	8-24	15 (т/о) 2-3 (в/н)	30-80	-50			3-6
Бупренорфин	60-70 (в/н)	15 (м/н)	30-60	30-63	-95		4-5
Бупренорфин	40-90 (в/н)	15 (м/н)	30-60 (м/н)	-96	-27		4-8
Парацетамол	70-100	30-40 (ичкишга)	30-90	Билинар- билингмас	>95		3-4
Трамadol	68-75	30-60 (ичкишга)	120	-20	60-70		3-5

Opioid analgetiklar bilan kuchli zaharlanishni davolash quyidagicha bo'ladi. Eng avvalo oshqozooni yuvish, shuningdek singdiruvchi vosita kiritish kerak. Bu ayniqsa moddalar enteral kiritilganda va ular noto'liq singganda muhimdir.

Rivojlanuvchi toksik ta'sirda maxsus opioid *analgetik nalokson* antagonistdan foydalaniladi. U agonist xususiyatlarga ega emas. U nafaqat nafas olish qisilishini bartaraf qiladi, balki opioid analgetiklarning ko'plab boshqa ta'sirlariga ham ega. Qayta dozalash tirishda kam ta'sirga ega. Ichga kiritilganda preparat chiqariladi, ammo uning katta qismi jigar orqali o'tadi. Ta'siri tez keladi va 2-4 soatgacha davom etadi.

Ichki vena kiritish uchun nalfemen antagonsit yaratilgan.

Opioid analgetiklar bilan kuchli zaharlanishda sun'iy nafas olishga zarurat tug'iladi. Tana harorati pasayishi bilan bunday bemorlar issiqda saqlanishi kerak. Agar opioidlar bilan zaharlanishda o'lim sodir bo'lsa asosan morfin parchalanganda birinchi 6-12 soatda kelmasa prognoz ma'qul sanaladi. Naltrekson shuningdek, universal opioid analgetik antagonist sanaladi. U taxminan naloksondan 2 marta faol va uzoq ta'sir davomiyligiga ega (24 - 48 s). Qo'shimcha ta'sirlardan uyqusizlik, toshma, spastik og'riqlar bo'lishi mumkin.

Faqat enteral yuborish uchun mo'ljallangan. Asosan opioid narkomaniyani davolash majmuasida foydalaniladi.

Opioid analgetiklar uzoq vaqt qo'llanganda bu preparatlar bilan davriy zaharlanishning sababi bo'lgan doriga qaramlik rivojlanadi.

Doriga qaramlikning paydo bo'lishi opioid analgetiklarning eyforiya chaqirish qobiliyati bilan tushuntiriladi. Bunda noxush hissiyotlar, charchoq yo'qoladi, yaxshi kayfiyat, o'ziga ishonch paydo bo'ladi.

Ularni takroran qo'llaganda odatlanish rivojlanadi. SHuning uchun narkomanlar eyforiyaga erishish uchun moddalarni ancha yuqori dozada qabul qiladilar.

Preparat kiritilishi birdan to'xtatilganda doriga qaramlik namoyon bo'ladi. Qo'rquv, vahima, uyqusizlik paydo bo'ladi. Harakatda bezovtalik, agressivlik va boshqa belgilar bo'lishi mumkin. Ko'plab fiziologik funksiyalar buziladi. Ba'zan kollaps paydo bo'ladi. Og'ir holatlarda o'lim sababi ham bo'lishi mumkin. Ularni kiritish etishmovchilikni bartaraf qiladiyu. Abstinensiya doriga qaram bemorga nalokson kiritganda paydo bo'ladi pentazosin).

Davriy zaharlanish o'sib boradi. Aqliy va jismoniy mehnat qobiliyati pasayadi, teri sezuvchanligi pasayadi, chanoqlik, soch to'kilishi, qabziyat kuzatiladi

Bunday moddalarga qaramlikni davolash juda murakkab hisoblanadi. Stasionarda uzoq vaqt davolanish kerak. Dozani bosqichma-bosqich kamaytirib borish bilan davolanadi. Kam ta'sirga ega analgetiklar kiritiladi. Ammo radikal davolash nisbatan kam hollarda kuzatiladi. Ko'plab bemorlarda residivlar paydo bo'ladi. SHu sababli profilaktik tadbirlar zarur: opioid preparatlarni saqlash, tayinlash va berish ustidan qattiq nazorat.

## **8.2 NOOPIOID BO'LGAN MARKAZIY ANALGETIK FAOLLIKKA EGA BO'LGAN PREPARATLAR**

Noopioid preparatlarga qiziqish asosan narkomaniyaga olib kelmaydigan samarali og'riq qoldiruvchi vositalarni izlash bilan bog'liq. Hozirgi vaqtda 2 guruh moddalar. Birinchisi asosan og'riq qoldiruvchi vosita sifatida qo'llanadigan noopioid preparatlar

<sup>1</sup>Morfinga qaramlik morfintzin deyiladi

Ikkinchi guruh ancha etarli analgetik faollikka ega dori vositalaridan iborat bo'ladi.



1. Noopioid (nonarkotik) analgetiklarmarkaziy ta'siri (hosilaviy paraaminofenol)  
Mazkur bo'limda hosilaviy paraaminofenol - parasetamol –noopioid analgetik  
sifaida keltirilgan.

Parasetamol (asetaminofen, panadol, taylenol, efferalgan)<sup>1</sup>, tibbiy amaliyotda keng  
qo'llaniladigan faol fenasetin metabolitidir.

Ilgari qo'llangan fenasetin ancha kam ishlatilgan, u bir qator qo'shimcha ta'sirlarga  
olib kelgan. Uzoq vaqt qo'llanganda va qayta dozalashdja metgmoglobin va  
sulfgemoglobin kichik konsentrasiyas shakllangan. Uing buyrakka salbiy ta'siri  
aniqlangan. Uning zararli ta'siri gemolitik anemiya, sariq kasalligi, gipotenziya va  
boshqa ta'sirlar bo'ladi.

Parasetamol faol noopid analgetik sanaladi. Uning uchun og'riq qoldiruvchi ta'sir  
xos.

Ta'sir mexanizmi prostaglandinlar sintezi pasayishi sodir bo'ladigan 3-turdagi  
sikloogsigenaz bilan bog'liq. Bunda periferik to'qimalarda prostaglandinlar ta'siri  
amalda sezilmaydi .

Ammo bu qarash uning jozibadorligiga qaramasdan tan olinmagan. Bunday  
gipoteza uchun asos bo'luvchi ma'lumotlar itlardagi tajribalar orqali olingan.  
Shuning uchun uni insonga kiritish foydaliligi va klinik ahamiyati noma'lumdir.  
Aneha aniq dalillar uchue katta tadqiqotlar zarur. Hozirgi vaqtda uning ta'sir  
mexanizmi to'g'risidagi masala ochiq qolmoqda.

Analgetik ta'siriga ko'ra parasetamol asetilsalisil kislotaga yaqin turadi. Oshqozon  
traktidan tez va oson chiqariladi. Qon plazmasidagi maksimal konsentratsiyasi  
30-60 min.  $t_{1/2} = 1-3$  s orqali aniqlanadi. Qon plazmasidagi oqsillar bilan  
bog'lanadi.

Jigarda parchalanadi. SHakllanuvchi konyugat va o'zgaraydigan parasetamol  
buyrakda ajratiladi.

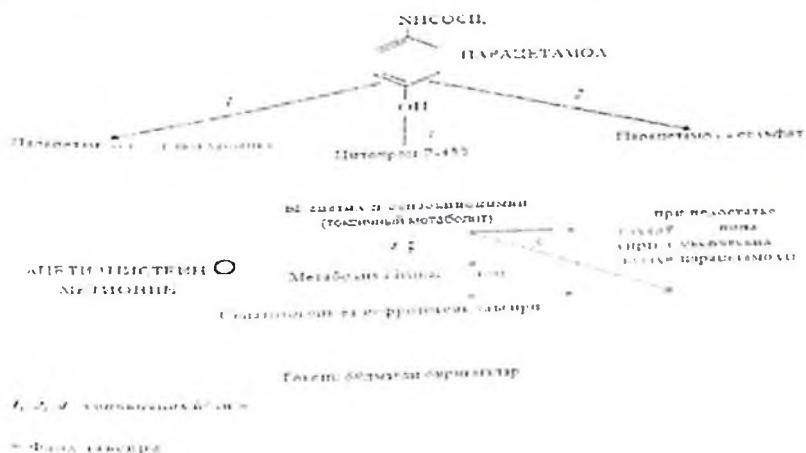
Preparat bosh og'rig'i, mialgiya, nevrалgiya, artralgiya, operatsiyadan keyingi  
og'riqlar, xavfli o'simtalar olib kelgan og'riqlarda qo'llaniladi. Uni yaxshi  
ko'taradi. Terapevtik dozada kam nojuya ta'sirlar chaqiradi. Terida allergik  
reaksiyalar kuzatilishi mumkin.

Parasetamol tarkibiga ko'plab aralash preparatlar kiradi (koldreks, solpadein, panadein, sitramon-P va b.).

Asetilsalisilat kislotadan farqli ravishda oshqozon shilliq pardasiga salbiy ta'sir qilmaydi va trombositlar agregatsiyasiga ta'siri yo'q. Asosiy kamchiligi parasetamolni - kam terapevtik doirasidir. Toksik doza maksimal terapevtik dozadan 2-3 marta yuqori bo'ladi. Parasetamol bilan o'tkir zaharlanishda buyrak va jigarda kuchli shikastlanishlar bo'ladi. Faol metabolitlarning qolgan qismi kataklar bilan munosabatga kirishadi. Bu jigar kataklari va buyrak kanallari nekroziga olib keladi. O'tkir zaharlanishni davolash oshqozonni yuvish, asetilsisten va metionin kiritish bilan amalga oshadi. Asetilsisten va metioninni kiritish zaharlanishdan keyingi dastlabki 12 soatda foydali bo'ladi.

Parasetamol pediatrik amaliyotda og'riq qoldiruvchi vosita sifatida keng qo'llanadi. Uning 12 yoshgacha bo'lgan bolalar uchun nisbatan xavfsizligi uning tizimida sitoxrom R-450 kamligi bilan asoslanadi. Bunda toksik metabolitlar shakllanmaydi.

Sxema 8.1. Parasetamol biotransformatsiyasining asosiy yo'llari va preparat bilan kuchli zaharlanishda uning antidot ta'siriga yo'naltirilganligi



## II. Analgetik ta'sir komponentlariga ega turli farmakologik guruh preparatlari

Noopiod moddalarning turli gurahi vakillari ancha yuqori analgetik faollikni aks ettiradilar. Bunday preparatlardan biri  $\alpha_2$ -adrenomimetik klofelin bo'lib antigipertenziv vosita sifatida qo'llaniladi (bob 14; 14.4). Hayvonlarda o'tkazilgan

tajribada uning analgetik faolligi morfından yuqoriligi aniqlandi. Klofenilning analgetik ta'siri uning segmenta va suprasegmentar darajada ta'siri bilan namoyon bo'ladi. Preparat gemodinamika tomonidan og'riqqa reaksiyani to'xtatadi. Doriga qaramlik paydo bo'lmaydi.

Klinik kuzatuvlar klofenilning og'riqsizlantiruvchi ta'sirini tasdiqlaydi. Klofenil sedativ va gipotenziv xususiyatlar bilan qo'llaniladi. Odatda orqa miya qavati ostiga kiritiladi. Analgetik ta'sir shuningdek trisiklik antidepressant amitriptilin vaimizinda ham bo'ladi (bob 11; 11.2). Analgetik ta'sir mexanizmi pastga qaragan yo'llarda serotonin va noradrenalinning neyronal qamrab olishi bilan bog'liq. Antidepressantlar asosan davriy og'riqlarda samaralidir.

Ingalyasion narkoz uchun qo'llaniladigan azot oksidi uchun og'riqsizlantiruvchi ta'sir xos. Effekt subnarkotik konsentrasiyalarda namoyon bo'ladi va bir necha soat davomida kuchli og'riqlarni pasaytirish uchun foydalanilishi mumkin (bob 5; 5.1.2).

Analgetik ta'sir chaqiradi va umumiy og'riqsizlantirish uchun fensiklidin hosilaviy ketamin chaqiradi). glutamat NMDA- reseptor antagonistlar bilan raqobatchi sanalmaydi.

$N_1$ - reseptorlarni berkituvchi alohida gistaminga qarshi vositadir, dimedrolu). Gistaminergik tizim og'riqlarni o'tkazishda markaziy regulyasiyada qatnashadi. Ammo bir qator gistaminga qarshi preparatlar ancha keng ta'sir doirasiga ega va boshqa mediator/modulyator tizimiga ta'sir ko'rsatadi.

Og'riq qoldiruvchi faollik natriy kanallari, - karbamazepin, natriy valproat, difenin, lamotridjin, gabapentin epilepsiyaga qarshi vosita guruhlariga ega (bob 9). Ular davriy kasalliklarda qo'llanadi. Ayniqsa, karbamazepin nerv nevralgiasida og'riqni sezishni kamaytiradi. Gabapentin neyropatik og'riqlarga samarali hisoblanadi.

Ayrim agonist GAMK-reseptorlar (baklofen<sup>1</sup>, THIP<sup>2</sup>) da analgetik ta'siri aniqlangan.

<sup>1</sup> Agonist GAMK<sub>γ</sub>-reseptorlar.

<sup>2</sup> Agonist GAMK<sub>α</sub>-reseptorlar. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha 4.5.6.7- tetragidro-

izoksazolo(5,4-s)-piridin-3-olni o'zida aks ettiradi.

SHuningdek somatostatin va kalsitoninda analgetik xususiyatlar aniqlangan.

Tabiiyki minimal qo'shimcha ta'sirga va narkogen faollikka ega markaziy ta'sir ko'rsatuvchi yuqori samarali noopioid analgetiklarni izlash amaliy tibbiy uchun katta ahamiyatga ega.

## 8.2. ARALASH TA'SIR MEXANIZMIGA EGA ANALGETIKLAR (OPIOID + NOOPIOID)

Bunday moddalar guruhiga tramadol kiradi (tramal). U og'riq sezgilarini o'tkazishda qatnashuvchi monoaminergik tizimga ta'sir ko'rsatadi. Opioid reseptorlarga affinitet morfinga qaraganda ancha kam.

Tramadol morfinga qaraganda 5-10 kam faollikka ega, ammo analgetik ta'sir bo'yicha o'rtacha terapevtik dozada qo'llanganda opioid reseptor agonistlar bilan taqqoslash mumkin. Nafas olish va hazm qilish traktiga kam ta'sir qiladi. Narkogen salohiyati ancha kam.

Ichakdan yaxshi chiqariladi (jadval. 8.5). Ta'sir davomiyligi shunday morfın bilan bir xil bo'ladi. Jigarda parchalanadi. Metabolit O-dezmetiltramadol 2-4 marta faol tramadool sanaladi. Tramadol va ularning metabolitlari buyrak orqali kiritiladi.

Preparat surunkali va o'tkir kasalliklarda o'rta va kuchli intensivlik bo'yicha qo'llanadi. Ichga rektal va ichki vena orqai sutkada 4 marta kiritiladi.

Qo'shimcha ta'sirlardan bosh og'rig'i, bosh aylanishi, harakat reaksiyalari tezligi pasayishi, gipotenziya, taxikardiya, qabziyat, qorin sohasidagi og'riqlar kuzatiladi.

Katta dozada kiritilganda ba'zan ich ketishi sodir bo'ladi.

Tramadolning kuchsiz antidoti nalokson sanaladi.

## Preparatlar

№№	Кайтарувчи ёки тизимли доза киритилган	Чикариш шакли
1	2	3
<b>Опиоид (наркотик) анальгетиклар</b>		
Морфин (наркотик) <i>Morphine hydrochloridum</i>	Тери остига, ичига ичига, ичига 0,01г	Ампула ва шприц туюқчаларда 1 мл 1% эритмага
Промекол - <i>Promekol</i>	Ичига 0,025 г, тери остига 0,01-0,02	Актив таблетка 0,025 г ампулада ва шприц туюқчаларда 1 мл 1% ва 2% эритмага
Фентанил — <i>Fentanyl</i>	Ичига ичига ва тери ичига 0,0001-0,0001 г	Ампулада 2 ва 5 мл 0,005% эритмага
Вторифанол - <i>Vitorfanol</i>	Ичига ичига 0,001-0,004г; Вери ичига 0,0001-0,002 г	Ампулада 1 мл, тартибда 0,001 г шприцда

### 9-BO'LIM. TUTQANOQQA QARSHI MODDALAR

Talvasaga qarshi moddalar talvasa va ularga mos keluvchi (jadalligi va tez tez kelib chiqishi bo'yicha), davriy ravishda takrorlanadigan, turli xil sabablar natijasida kelib chiquvchi (es xushni buzilishi va yo'qolishi, xulq atvor va vegetativ o'zgarishlar), talvasasimon holatlarni oldini olish va kamaytirish uchun qo'llaniladi.

Bunday preparatlarni ta'sir qilish mexanizmi no aniq va tutqanoqni kelib chiqish sabablari ham etarli aniq emas. Bu moddalar epileptogen o'choqlardagi neyronlarning qo'zg'aluvchanligini kamaytiradi. Ko'pgina tutqanoqqa qarshi moddalarning patologik o'choqlardan impulslarni tarqalishini kamaytirish xususiyati ustunroq turadi.

Tutqanoqqa qarshi moddalarni neyronlararo o'tkazuvchanlikni pasayishi, neyronlarning qo'zg'aluvchanlik jarayonini pasayishiga, tormozlovchi jarayonlarni kuchayishiga hamda tormozlovchi neyronlarning stimullanishiga bog'liq.

Tutqanoqni talvasali va talvasasiz turlari mavjud bo'lib, har biri o'ziga xos klinik ko'rinishga ega bo'lib, EEG da ma'lum bir o'zgarishlarni chaqiradi (EEG natijasi katta diagnostik ahamiyatga ega).

Tutqanoq surunkali kasallik bo'lib, asosan quyidagi turlari kuzatiladi: katta tutqanoqlar (*grand mal*<sup>1</sup>), kichik tutqanoqlar (*petit mal*<sup>2</sup>), mioklonus - epilepsiya<sup>3</sup>, fokal (parsial) tutqanoqlar va boshqalar.

<sup>1</sup>Fransuz tilidan *grand* – katta, *mal* –kasallik maʼnosini bildirib tonik –klonik talvasalar yoʻqolishi bilan birgalikda keladi, va bir necha minutdan soʻng MNS i umumiy tormozlanishi kuzatiladi.

Uzoq davom etuvchi , qisqa vaqt ichida tutqanoq xurujlarini ketma ket tutishi «epileptik status» deb aytiladi oboznachayut terminom «epilepticheskiy status».

<sup>1</sup> Fransuzchadan . *petit* - kichkina, katta boʻlmagan maʼnoni bildirib; qisqa vaqt es-xushni yoʻqolishi bilan ifodalanadi. Bir vaqtda yuz mushaklari va boshqa mushaklarni tortishishlari kuzatiladi.

<sup>2</sup> Bemor juda oz vaqt, bir necha daqiqa talvasada boʻladi, xushdan ketadi, savollarga javob bermaydi.

<sup>3</sup> \_Es –xush yoʻqolmagan holda qisqa vaqтли mushaklarni tirishishlari kuzatilishi mumkin

<sup>4</sup> Umumiy talvasa boʻlmaydi, bemor oʻzi bilmagan holda ayrim murakkab kutilmagan harakatlar qiladi, lekin xuruj tamom boʻlgandan soʻng qanday harakatlar qilganini eslay olmaydi.

Fokal tutqanoqni murakkab formasida es-xush yoʻqolishi mumkin

Tutqanoqni har bir formasini davolash maʼlum bir tutqanoqqa qarshi preparatlar bilan oboriladi

Tutqanoqqa qarshi preparatlarga bir qancha talablar qoʻyiladi. Avalam bor, bu moddalar tutqanoq xurujlarini oldini olish uchun ishlatilishi kerak, yuqori faollikga ega boʻlishi va uzoq vaqt taʼsir qilishi talab qilinadi. Bunday preparatlarni oshqozon ichak tizimidan yaxshi soʻrilishi kerak boʻlgan xususiyatlaridan biridir. Iloji boricha bu preparatlar tutqanoqni turli formalarida samarador boʻlishi , hamda aralash formalarini davolashda ahamiyatga ega.

Tinchlantiruvchi , uxlatuvchi va boshqa allergik va noallergik tabiatdagi nojoʻya effektlarni chaqirmasligi kerak , chunki bu preparatlar bir necha oy, va yillar davomida doimiy qoʻllaniladi. Preparatlar qoʻllanilganda kumulyasiya, oʻrganib qolish va dori vositasiga qaramlik kelib chiqmasligi kerak.. .. Tabiiyki, tibbiyot amaliyotida kam zaharli va keng terapevtik doirasiga ega boʻlgan preparatlar qulay hisoblanadi.. Ammo, zamonaviy tutqanoqqa qarshi dorilar bu talablarni ayrimlariga

javob beradi.

**I. Tutqanoqqa qarshi moddalar tutqanoqni turlarida qo'llanilishiga qarab quyidagicha tavsiflanadi:**

Generalizovanniy forma

*Katta xurujli talvasalar (grand mal; tonik-klonik talvasalar)*

Natriya valproat. Lamotridjin Difenin Topiramat Karbamazepin Fenobarbital  
Geksamidin

**Epileptik status**

Diazepam Klonazepam Difenin-

Lorazepam Fenobarbital-natriy Sredstva dlya narkoza

*Kichik xurujli tutqanoqlar (petit mal; absense epilepsia) Etosuksimid  
Klonazepam Trimetin*

Natriya valproat Lamotridjin *Mioklonus-epilepsiya*

Klonazepam Natriya valproat Lamotridjin **II. Fokal (parsial) tutqanoq formalarida**

Karbamazepin Lamotridjin Klonazepam Tiagabin Natriya valproat Fenobarbital  
Topiramat Vigabatrin Difenin Geksamidin Gabapentin

Bundan tashqari, tutqanoqqa qarshi dori vositalarini ta'sir qilish prinsipiga ko'ra ham tavsiflash mumkin.

Natriy kanallarini falajlovchi moddalar:

Difenin Lamotridjin Topiramat Karbamazepin Natriya valproat

1. T-tipdagi kalsiy kanallarini falajlovchi moddalar.

Etosuksimid Trimetin Natriya valproat

GAMK ergik tizimni faollashtiruvchi moddalar (9.1rasm)

1. **GAMK ni GAMK reseptorlariga ta'sirini oshiruvchi moddalar Benzodiazepinlar, fenobarbital, (diazepam, lorazepam, klonazepam) Topiramat**

2. **GAMK xosil bo'lishini kuchaytiruvchilar va ularni faolsizlantiruvchilarni susaytiruvchilar.** Natriya valproat

3. **GAMK ni faolsizlanishiga to'sqinlik qiluvchilar** Vigabatrin

4. GAMKni neyronal va gial hujayralar tomonidan qamrab olinishini falajlovchilar Tiagabin

5. Glutametrik tizim faolligini susaytiruvchi moddalar

*Presinaptik nerv oxiridan glutamat ajralib chiqishini kamaytiruvchi moddalar Lamotridjin*

2. **Glutamat (AMRA) reseptorlarini falajlovchi moddalar** Topiramat

Katta xurujli talvasalarni oldini oluvchi preparatlarga - karbamazepin, difenin, natriya valproat, fenobarbital, lamotridjin kiradi.

**Fenobarbital** (lyuminal) barbiturat kislotasining xosilasi bo'lib, uxlatuvchi ta'sirga ham ega (7 bo'lim, 7.2.). Tutqanoqni davolash uchun subgipnotik dozadan foydalaniladi. Fenobarbitalni ta'sir qilish mexanizmi GAMK ergik tizimni faollashtirishga bog'liq. GAMK ning makromolekulyar barbiturat reseptorlariga, reseptor kompleksiga ta'sir qilib, GAMK faoliyatini oshiradi (7 bo'lim). Fenobarbitalni tutqanoqa qarshi ta'siri epileptigen o'choqda neyronlar qo'zg'aluvchanligini va neyronlardan impulslarni tarqalishini kamaytiradi. Natijada preparatni tinchlantiruvchi va uxlatuvchi ta'sirlari namoyon bo'ladi. Fenobarbital kumulyasiya xususiyatiga ega bo'lib, uzoq muddat qo'llanilganda o'rganib qolish va tobelik rivojlanadi.

Gidantoin xosilalaridan **difenin** (fenitoin, difenilgidantoin, dilantin.) tanlab tutqanoqqa qarshi ta'sirga ega. Preparat natriy kanallarini falajlab, epileptigen o'choqdan impulslarni tarqalishiga to'sqinlik qilib, talvasa rivojlanishini oldini oladi. Difenin oshqozon ichak tizimidan yaxshi so'riladi. Biotransformasiya jarayoni jigarda kechadi. Shu bilan birga difenin fenobarbital kabi jigar mikrosomal fermentlarini faolligini oshiradi. Difeninni metabolitlari va o'zgarmagan qismi buyrak orqali chiqib ketadi. Difenin ham ahamiyatsiz darajada kumulyasiya xususiyatiga ega.

Difenin fenobarbitaldan farq qilib, MNS faoliyatini susaytiruvchi xususiyatga ega emas (terapevtik dozada uyquchanlik chaqirmaydi, tinchlantiruvchi ta'siri yo'q yoki kam namoyon bo'ladi). Difenin qo'llanilganda neyrogen buzilishlar kuzatilishi mumkin (bosh aylanishi, ataksiya, titroq, nistagm, diplopiya va

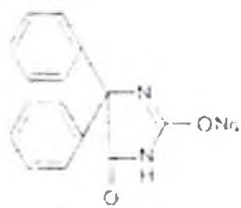


boshqalar). Baʼzan giperplastik gingivit kuzatilishi mumkin (milknii shilliq qavatini oʻsishi). Difenin qitiloqchi taʼsirga ega boʻlganligi tufayli koʻngil aynash, qayd qilish, turli xil teri toshmalari kuzatilishi mumkin.

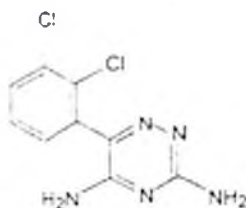
<sup>1</sup> Koʻz olmasini noaniq harakati. (grekchadan - *nystagmos uyqu, dremota*)

<sup>2</sup> Buyumlarni ikkitadan koʻrinishi ( grekchadan *diploos* - ikkita, *ops* – nigox).

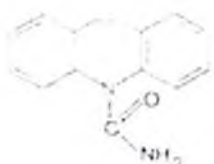
**Химические структуры некоторых противосеиплетических средств**



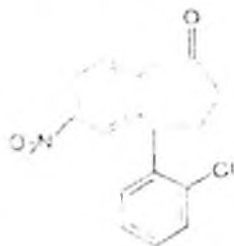
Дифенин



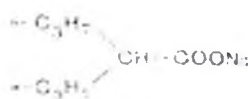
Ламотридин



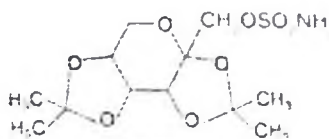
Карбамазепин



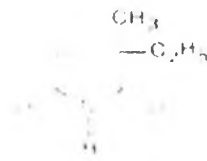
Клоназепам



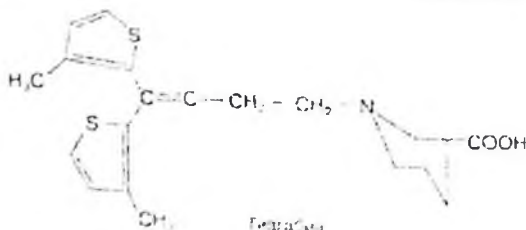
Натрия вальпроат



Топирамат



Этосуксимид

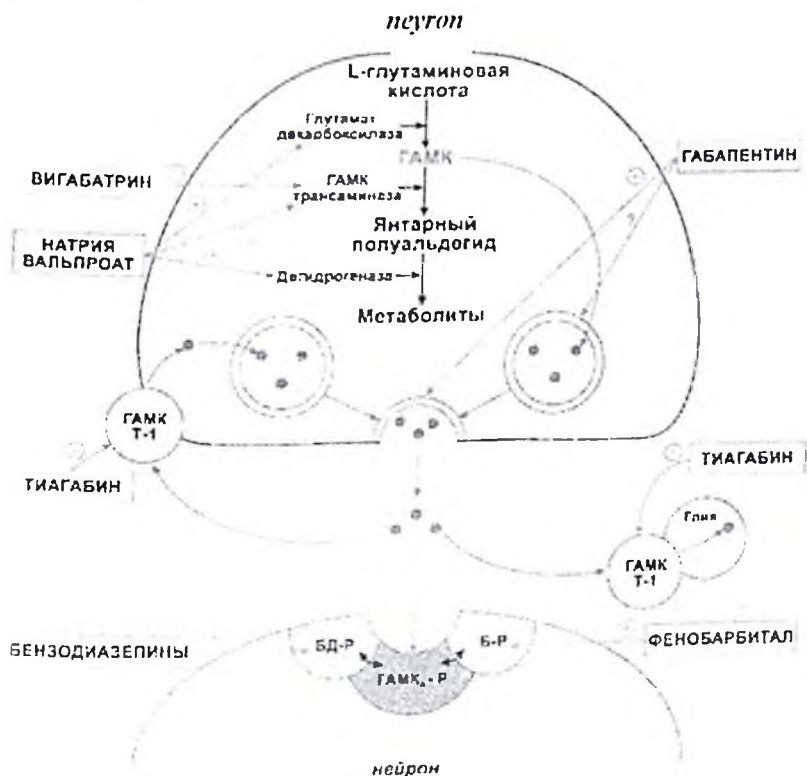


Габепентин

Katta tutqanoqni davolash uchun qshimecha modda sifatida geksamidin (primidon) – pirimidin xosilasidan.

Geksamidin aktivligi kam bo'lib, fenobarbitalga nisbatan kam zaharli. Nojuya ta'sirlaridan uyquvchanlik (fenobarbitaldan kamroq), bosh aylanish, bosh og'rish, ko'ngil anashi, ataksiya, terida toshmalar va x.k.

Tutqanoqni epileptik status turida (uzoq vaqt to'xtamaydigan katta tutqanoq xuruji) benzodiazepin xosilasidan diazepam (sibazon), lorazepam va klonazepamni vena ichiga yoki rektal yuborish juda yaxshi natija beradi. Bu preparatlarni ta'sir qilish mexanizmi GAMK –ergik sistemani faollashtirishiga bog'liq(7 bo'lim va 11.4).



\* - GAMK (u-aminomaslyanaya kislota)

GAMK. - R - GAMK\* - reseptor GAMK T-1 (GAT-1)-transporter GAMK BD - R - benaodiazelinonyy reseptor B-R - barbituratovyy reseptor

9.1. Rasm. Tutqanoqqa qarshi moddalarning GAMK –ergik sistemaga

yo'naltirilgan ta'siri.

Bundan tashqari parenteral yo'l bilan difeninni natriyli tuzini va fenobarbitalni yuborish mumkun, va ingyalyasion, noingalyasion narkoz vositalar buyuriladi.

Fokal tutqanoq turida **karbamazepin**, topiramat, difenin, vigabatrin, gabapentin, geksamidin, fenobarbital va boshqalar qo'llaniladi.

Tutqanoqni bu turida karbamazepin<sup>1</sup> (stazepin, tegretol, finlepsin) keng qo'llaniladi. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha ular

<sup>1</sup> Uzoq ta'sir etuvchi karbamazepin – tegretol nomi bilan chiqariladi SR.

Dibenzazepin xosilasidan. Uning tutqanoqqa qarshi ta'siri natriy kanallarini falajlanishiga bog'liq. Bu preparatni avzalligi shundan iboratki, tutqanoqqa qarshi ta'siri psixotrop ta'sir bilan birga namoyon bo'ladi. **Karbamazepin** qabul qilgan bemorlarda kafiyyat yaxshilanadi va atrofdagilar bilan muloqat oshadi. Bu esa sosial va professional tiklanishni yengillashtiradi. Karbamazepin katta tutqanoq xurujlarida hamda tutqanoqni aralash formalarida ham qo'llaniladi. Karbamazepin qo'llanilganda ba'zi bir nojo'ya holatlar kuzatilishi mumkin: dispeptik o'zgarishlar, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, uyquchanlik, akkomodasiyani buzilishi va boshqalar. Preparat psixomotor reaksiyalarni susaytiradi, shuning uchun transport haydovchilariga buyurilmaydi.

Karbamazepin ta'sirida bemorlarni etil spirtini ko'taruvchanligi pasayadi.

Allergik reaksiyalar, leykopeniya, yoki trombositopeniya kuzatilsa preparat buyurilishi to'xtatiladi. Shuning uchun periferik qon taxlili doimiy ravishda o'tkazib turilishi lozim.

Tutqanoqqa qarshi topiramat (topamaks) preparati sulfamat o'rnini bosuvchi monosaharid (d-fruktoza xosilasi) hisoblanadi. Bu preparat hujayra membranasi potensialiga bog'liq bo'lgan natriy kanallarini falajlaydi, hamda GAMK ni GAMK<sub>α</sub>-reseptorlariga ta'sirini kuchaytiradi.

Bundan tashqari bu preparat glutamat (AMRA) reseptorlarini faolligini susaytiradi. Preparat fokal va umumiy tonik –klonik talvasalarda qo'llaniladi.

Nojo'ya effektlariga MNS funksiyasini buzilishi, (ataksiya, bosh aylanishi, charchoqlik, uyquchanlik) gepatotoksik ta'sir, urolitiaz.

**Tiagabin** (nipekot kislota xosilasi) fokal epilepsiyada qo'llaniladi.

Bu modda neyronlar va gliya tomonidan GAMK ni qayta tutib qolinishini falajlaydi. Bu esa sinaptik yoriqlarda GAMK konsentrasiyasini oshiradi va uning tormozlovchi effektini davomli qiladi. Ichakdan yaxshi so'riladi. Bosh aylanish, asab buzilishi, depressiya, uyquchanlik kabi nojo'ya effektlar kuzatilishi mumkin. Fokal tutqanoqda vigabatrin (U-vinil GAMK) ham samara beradi. Vigabatrin GAMK - transaminaza ni qaytmas falajlaydi. GAMK inaktivasiyasiga to'sqinlik qiladi. Shunga javoban GAMK ni tormozlovchi ta'siri kuchayadi. Hazm qilish tizimidan yaxshi va tez so'riladi, biosamaradorlik -60%,  $t_{1/2}$  ~ 6-8 soat. Nojo'ya effektlariga uyquchanlik, bosh aylanish, es xushni chalkashligi, ko'rish qobiliyatini buzilishi. Odatda boshqa preparatlar samaradorsiz bo'lganda qo'llaniladi.

Fokal tutqanoqni davolash uchun GAMK ning yangi analogi – gabapentin (neyrontin) tavsiya qilingan. Bu preparat siklogeksansirka kislotasining xosilasi bo'lib, ta'sir qilish mexanizmi noaniq. Preparat anksiolitik va og'riq qoldiruvchi xususiyatga ega.

Kichik tutqanoq xurujlarini oldini olish uchun asosan etosuksimid, natriy valproat, klonazepam, lamotridjin va trimitin qo'llaniladi.

Karbamazepin uch shoxli nervni nevralgiasini davolash uchun qo'llaniladigan modda sifatida ma'lum.

Etosuksimid (suksilep) suksinimidlar guruhiga kiradi. T-tipdagi kalsiy kanallarini falajlaydi. Kichik tutqanoq xurujlarini profilaktikasi uchun asosiy preparat hisoblanadi. Etosuksimid trimetinga qaraganda kam zaharli, lekin qo'llanilganda (kam holatda) qon yaratish a'zolarida va buyrak faoliyatida jiddiy o'zgarishlarni chaqirishi mumkin. Bundan tashqari dispeptik o'zgarishlar, bosh aylanishi, bo'shashishlik, charchoqlik kuzatilishi mumkin. Etosuksimid bilan davolanganda albatta qon tarkibini nazorat qilish shart.

Trimetin (trimetadion, tridion oksazolidin xosilasi). Orqa miya polisinaptik reflekslarini susaytiradi. (Trimetin T-tipdagi kalsiy kanallarini falajlab (14.3 bo'lim), kalsiy ionlarini neyronlar ichiga kirish jadalligini susaytiradi. Trimetin oshqozon ichak tizimidan yaxshi so'riladi, jigarda metabolizmga uchrab,

metabolitlari buyrak orqali organizmdan chiqib ketadi.

Trimetinga xos bo'lgan nojo'ya effektlar tinchlantiruvchi ta'sir va generalopiya. Og'ir asoratlarni qoldirishi mumkin ya'ni: terini allergik jaroxatlanishi, qon yaratilish a'zolarida o'zgarish (aplastik anemiya, agranulositoz), jigar va buyrak funksiyalarining buzilishi. Shuning uchun trimetin bilan davolanayotgan bemorlarda doimiy ravishda qon yaratilish a'zolarini, jigar, buyrak faoliyatini nazorat qilish lozim.

Kichik tutqanoq xurujlarida valproat natriy qo'llaniladi.

Kichik tutqanoq xurujida va tutqanoqning boshqa formalarida benzodiazepin unumlaridan klonazepam (antelepsin) keng ishlatiladi. Preparat ta'sir qilish mexanizmiga ko'ra boshqa benzodiazepin moddalariga o'xshash (7 bo'lim va 11.4).

Lamotridjin (lamiktal) yangi preparatlar qatoriga kiradi. Kimyoviy strukturasi bo'yicha feniltriazin unumiga kiradi. Ta'sir qilish mexanizmi natriy kanallarini falajlanishiga, hamda presinaptik membranalaridan qo'zg'atuvchi aminokislotalarni ajralishini kamayishiga bog'liq. Preparatni enteral yuborilganda to'liq so'riladi, uzoq vaqt ta'sir ko'rsatadi. Demak, jigar va buyrak funksiyalarini xisobga olib, dori dozasi olinadi. Ayniqsa, lamotridjinni jigar mikrosomal fermentlari faoliyatiga ta'sir qiluvchi preparatlar bilan kombinirlangan holda qo'llanilganda ahamiyatga ega. Preparat katta tutqanoq va kichik tutqanoq xurujlarida, fokal tutqanoqda qo'llaniladi

Nojo'ya effektlariga bosh aylanishi, ko'ngil aynashi, ataksiya, diplopiya, allergik reaksiyalar kiradi.

Mioklonus-epilepsiya dori vositalari bilan davolashga chidamli, bunday holatda benzodiazepin xosilalaridan klonazepam, diazepam (sibazon, seduksen) va nitrazepam samarador ta'sir ko'rsatadi. Klonazepam tutqanoqning turli xil turlarida ijobiy ta'sirga ega bo'lib, kamroq nojo'ya effektlarni chaqiradi (uyquchanlik, ataksiya, ishtaxani susayishi). Nitrazepam kichik tutqanoq turlarida ham qo'llaniladi. Benzodiazepinlarni titroqqa qarshi ta'siri GAMK mimetik effektiga bog'liq (7 bo'lim va 11.4).

Tutqanoqni bu turlarida valproat natriy (depakin) qo'llaniladi, bu preparat katta va kichik tutqanoq xurujlarida ham faol ta'sirga ega.

\* Shom vaqtida ko'rish qobiliyatini pasayishi (shap ko'rlik). Grekchadan.

*hemera* - kun, *alaos* - ko'rlik, qorong'i, *ops* - nigoh, ko'z.

Tablisa 9.1. Tutqanoqqa qarshi vositalarning farmakokinetikasi

Preparatlar	Enterol yuborilganda biodostupligi, %	Qon plazmasida yuqori konsentratsiyada yig'ilish	Qon plazmasida oqsil bilan bog'lanishi, %	Qon plazmasida moddani 50% kamayishi. ( $t_{1/2}$ ).	Jigar mikrosomal fermentlarini induksiyasi	Preparatlarni jigarda metabolizmi	Buyrak orqali chiqib ketishi, %
Difenn	87-93	3-12	70-90	8-24	+	-95	<10
Fenobarbital	100	2-4	40-60	80-120	+	50-80	20-50
Karbamazepin	70-85	4-8	70-75	10-20	+	-99	<1
Lamotridjin	90-100	1-5	-55	24-35	+/-	-90	-10
Natriy valproat	80	1-4	80-90	11-17	-	-95	<5
Tiagabin	90-100	0,5-1,5	-95	7-9	0	>90	1-2
Gabapentin	-60	2-3	<3	5-8	0	0	-100
Klonazepam	90-100	1-4	-85	18-28	±	-100	<1
Etosuksimid	-100	0,7-2	0	40-60	0	80-90	10-20

Fermentlar gruppasi: sitoxrom R450, uridin difosfat, glyukuronoziltransferaza (UGT; moddalarni kon'yugasiya jarayonida ishtirok etadi)

(+) - induksiya; (-) –falajlanish effekt yo'q; (+/faqat sitoxrom R450 ga ta'sir qiladi;

(+) - natija sust yoki yo'q.

Tutqanoqni fokal turida samaradorligi sust. Ta'sir qilish mexanizmi murakkab bo'lib, miyada GAMK to'planishiga olib keladi, chunki valproat natriy GAMK biotransformasiyasini susaytiradi (GAMK –transaminazani falajlaydi) va GAMK sintezini oshiradi (glutamatdekarboksilaza fermentini faollashtiradi). Bundan tashqari neyronlardagi natriy kanalini, T-tipdagi kalsiy kanallarini falajlaydi. Nojo'ya effektlari (ko'ngil aynish, ataksiya, uyquchanlik) nisbatan kam kuzatiladi. Ma'lumotlarga ko'ra valproat natriy boshqa tutqanoqqa qarshi moddalarning nojo'ya effektlarini kuchaytiradi. Shuni nazarda tutish kerakki, valproat natriy

tutqanoqni kompleks davolashda ishlatilishi mumkin.

Boshqa farmakologik guruhga kiruvchi dori vositalarida ham tutqanoqqa qarshi xususiyat mavjud. masalan: karboangidraza ingibitori diakarb, sultiam.

Preparatni qabul qilishni to'xtatish sekin olib borilishi kerak, chunki qaytar fenomeni kuzatilishi mumkin, hamda titroq yangilanishi va kuchayishi mumkin.

Yangi samarador tutqanoqqa qarshi moddalarni qidirish keng va turli yo'nalishlarda olib borilmoqda. Avvaldagi kabi GAMK tizimiga ta'sir qiluvchi moddalar katta ahamiyatga ega. GAMK –transaminazani tanlab qaytmas falajlovchi, gematoensefalik barerdan oson o'tuvchi, bevosita GAMKa- mimetik ta'sirga ega bo'lgan preparatlar yaratilgan.

Kalsiy kanallarini falajlovchi titroqqa qarshi faollikga ega bo'lgan moddalarni tekshirish davom etmoqda. Bundan tashqari yangi tipdagi aminokislotalarni qo'zg'atuvchilarni antagonistlarini jadallik bilan tekshirish ham davom etmoqda. Olingan moddalarni ba'zi birlari klinik sinovdan o'tayapti, boshqalari esa klinikagachan tekshirish davrlarida. lekin ularni amaliy tibbiyot uchun samaradorligini baxolash qiyin.

#### Preparatlar

Nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik miqdori, yubori yo'li	Ishlab chiqarish shakli
Difenin - <i>Dipheninum</i>	Ichishga 0,117 g	Tabletka 0,117 g
Geksamidin - <i>Hexamidinum</i>	Ichishga 0,125-0,5 g	Tabletka 0,125 i 0,25 g
Karbamazepin- <i>Carbamazepine</i>	Ichishga 0,2-0,4 g	Tabletka 0,2 g
Klonazepam - <i>Clonazepam</i>	Ichishga 0,001-0,002 g	Tabletka 0,001 g
Natriya valproat - <i>Natrii valproas</i>	ichishga 5-10 mg kg	Tabletka 0,15, 0,2, 0,3 i 0,5 g, kapsula 0,3 g
Etosuksimid - <i>Ethosuximidum</i>	Ichishga 0,25 g (15 tomchi)	Kapsulada 0,25 g; flakonda 50 ml eritma ( 2,5 g preparat) qabul uchun
Lamotridjin - <i>Lamotrigine</i>	Ichishga 0,05-0,2 g	Tabletka 0,05, 0,1 va 0,2 g
Trimetin - <i>Trimethinum</i>	Ichishga 0,2-0,3 g	Kukun, tabletka 0,1 va 0,3 g

## 10-BO'LIM. PARKINSONIZMGA QARSHI

### MODDALAR

Bu guruh moddalar Parkinson kasalligini va turli xil sabablarga ko'ra kelib chiqqan parkinsonizm holatini davolash uchun qo'llaniladi.

Parkinson kasalligi surunkali neyrodegenerativ kasallik bo'lib, ekstrapiramid yadrolarining zararlanishi bilan kechadi. Kasallikni eng ko'p ko'rinishi skelet mushaklarining rigidligi<sup>1</sup> (mushaklar tonusini oshishi), tremor (doimiy ixtiyorsiz, noaniq titroq), gipokineziya<sup>2</sup> (harakatni cheklanishi). Bemor holati va yurish harakatlari ham buziladi.

Sekin astalik bilan ruxiy o'zgarishlar, aqliy faoliyatni o'zgarishi kuzatiladi. Parkinson kasalligini kelib chiqish sababi noaniq<sup>3</sup>. Aniqlanishicha, bazal yadrolarda va qora substansiyada dofamin miqdori kamayishi kuzatilgan. dofamin neostriatumga tormozlovchi ta'sir ko'rsatadi.

Ma'lumki, dofamin orqa miya faoliyatini boshqarishda ishtirok etadi. Zamonaviy tushintirishlarga ko'ra, dofaminergik qora striat neyronlarning kamayishi hisobiga dofaminni etishmasligi, parkinson sindromiga xos bo'lgan harakatni buzilishi, ruxiy o'zgarishlarni kelib chiqishiga asosiy sabab bo'ladi. Oxirgi yillarda ma'lum bo'ldiki, Parkinson kasalligini kelib chiqishida, miyada dofaminergik va glutamatergik tizimlarda kelib chiqqan disbalans asosiy rol o'ynaydi.

Aniqlanishiga ko'ra, Parkinson kasalligini rivojlanishida qora substansiya neyronlarida dofamin miqdorini kamayishi, va uni neostriatum neyronlariga tormozlovchi ta'sirni kamayishiga bog'liq. Shu holatda glutamatergik neyronlarni jadalashtiruvchi ta'siri oshib boradi. Bu esa harakat va ruhiy funksiyalarni buzilishiga olib keladi, natijada gipokineziya, tremor, rigidnost va bradifreniya kuzatiladi. SHu hisobga olib, Parkinson kasalligini davolash turli mediatorlar tizimidagi dinamik notengsizlikni tiklashga qaratilgan. Parkinsonizm farmakoterapiyasining asosiy vazifasi, tegishli bo'lgan neyron yadrolarda dofamin etishmasligini bartaraf qilish. SHu maqsadda dofamindan foydalanish mumkin emas, chunki dofamin gematoensefalik to'siqdan o'tmaydi va oddiy yo'l bilan yuborilganda miya to'qimasiga etib bormaydi.



SHuning uchun Parkinsonizmda dofaminning o'tmishdoshi L-DOFA qo'llaniladi, bu to'qima to'siqlaridan o'tadi va DOFA dekarboksilaza fermenti ta'sirida dofaminga aylanadi.

Lat. *rigidus* - qattiq, egiluvchan emas.

<sup>1</sup> grekch. *hypo* - ,past. *kinesis* - harakat.

<sup>2</sup> 80-yillarning XX asrda AQSH narkomanlari qabul qilgan heroin tipidagi preparatlardan MRTR (1-metil,-4-fenil-1.2.3.6-tetragidropiridin) birikma ajratib olingan bo'lib, bu modda insonlarda, hayvonlarda tanlab, qaytmas dofamin nigrostriat neyronlarni buzilishiga olib kelgan, shuning natijasida Parkinson kasalligi tipidagi harakat buzilishlari kelib chiqqan.

Fikrlarga ko'ra, bu birikma parkinsonizm kelib chiqishida sabab bo'lishi mumkin.

<sup>3</sup> Lekin bu moddani hosil bo'lish manbai noma'lum, hamda inson organizmiga tashqi muxitdan tushish yo'llari ham noma'lum. Hozirgi kunda MRTR farmakologiyada eksperimental parkinsonizm modelini olishda ishlatiladi.

<sup>4</sup> Ko'ndalang targ'il tana *corpus striatum* (ikkita yudroni birlashtiradi ya'ni *dumli yadro nucleus caudatus va skorlupu - -putame neostriatum*) va *nimrang shar- globus pallidus (paleostriatum)*.

<sup>3</sup>Bradifreniya (grekchadan *bradys* -asta sekin, *phren-aql, razum*) ruxiy jarayonlarni sekin kechishi (fikir, xayajon, nutq)

Dofaminergik sistemani faolligini dofaminni qora substansiyadan ajralishini oshirish yoki dofaminni qayta qabul qilinishini kamaytirish hisobiga oshirish mumkin. SHu maqsadda dofamin reseptorlarini qo'zg'atuvchi moddalardan foydalanish maqsadga muvofiq. MAO ingibitorlarini qo'llash shubxasiz qiziqtirish uyg'otadi, chunki miya to'qimasida dofaminni parchalanishi to'xtaydi.

Glutamatergik ta'sirlarni falajlovchi moddalar ham ahamiyatga ega. SHunday preparatlarga NMDA-reseptorlarining antagonistlari kirib, bular glutamatergik neyronlarni bazal yadrolarga jadalashtiruvchi ta'sirini falajlaydi, dofaminergik neyronlarni degenerativ o'zgarishlarini susaytiradi.

Ekstrapiramid sistema yadrolarining funksiyalarida xolinergik neyronlarlar ishtirok etadi. Dofamin etishmasligi natijasida xolinergik ta'sirlar oshib ketadi.

Dofaminergik va xolinergik ta'sirlar o'rtasidagi disbalansni markaziy xolinolitiklar buyurilishi bilan bartaraf qilish mumkin.

Bu guruhga kiruvchi preparatlar buzilgan muvozanatni, xolenergik ta'sirlarni falajlashi tufayli tiklaydi (10.1 rasm). SHu qoidalarga ko'ra parkinsonizmga qarshi preparatlar quyidagi guruhlarga bo'linadi.

#### **1. Dofaminergik ta'sirni kuchaytiruvchi moddalar.**

1. Dofaminni o'tmishdoshi Levodopa
2. Dofamin reseptorlarini stimullovchi moddalar (dofaminomimetiklar)

Bromokriptin, Ropinirol

3. Monoaminoksidaza V ni falajlovchilar Selegilin

#### **4. Glutamatergik ta'sirni susaytiruvchi moddalar**

Midantan

#### **5. Xolinergik ta'sirni susaytiruvchi moddalar**

Siklodol (kimyoviy strukturaga qaralsin)

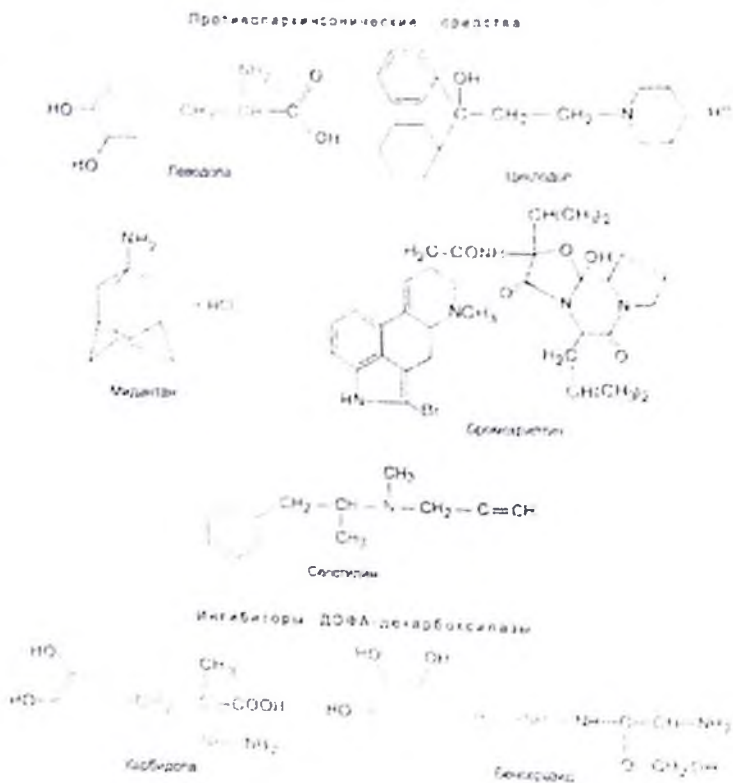
Levodopa (L-DOFA, levodofa) dioksifenilalaninning chapga aylanuvchi izomeri bo'lib, dofaminni o'tmishdoshi hisoblanadi. Gematoensefalik to'siqdan o'tib neyronlar ichiga kirib boradi va dofaminga aylanadi. Levodopa Parkinson kasalligini va simptomatik parkinsonizm (antipsixotik dori vositalari bilan chaqirilgan) ko'rinishlarini davolashda yuqori samaradorlikga ega bo'lgan preparat hisoblanadi. Levodopa ta'siri I haftadan keyin, 1 oydan so'ng esa maksimal darajaga erishiladi. Dozasini sekin asta oshirilishi zarur. Preparatni faqat ovqatdan so'ng ichiladi. O'rinbosar terapiya bo'lganligi tufayli preparat uzoq muddat beriladi. Preparat oshqozon ichak traktidan tez szriladi. Lekin moddaning 70-90 % ichak shilliq qavatida metabolizmga uchraydi. Preparat organizmda dofaminga va boshqa metabolitlarga aylanadi. Rasm 10.1. Parkinsonizmga qarshi moddalarning asosiy ta'sir qilish.

Bu jarayon DOFA-dekarbOqsilaza, KOMT va MAO ta'sirida namoyon bo'ladi. Natijada qabul qilingan levadopaning 1% MNS ga boradi. Metabolitlari va o'zgarmagan qismi buyrak orqali organizmdan chiqib ketadi. Kuzatilishi mumkin bo'lgan nojo'ya effektlari: ishtaxani buzilishi, ko'ngil aynash.

qusish, ortostatik gipotenziya, yurak aritmiyasi, ruxiy o'zgarishlar, harakatni buzilishi (ba'zi bir bemorlarda xoreya tipidagi harakatlar vujudga keladi). Bu asoratlar qaytar bo'lib, levadopa dozasi kamaytirish bilan yo'qoladi. Ko'pgina nojo'ya effektlar periferik to'qimalarda levadopadan dofamin hosil bo'lishi bilan tushintiriladi.

Nojo'ya effektlarni levadopa bilan DOFA- dekarbOqsilaza.

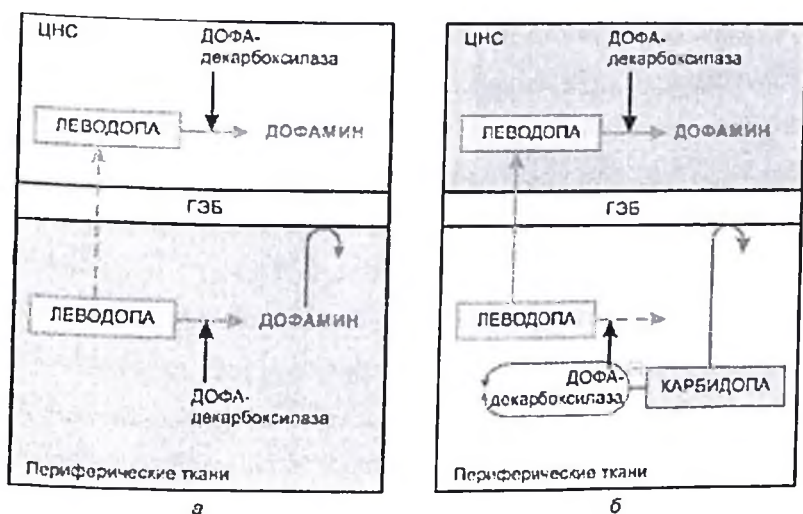
Химические структуры некоторых средств, применяемых для лечения паркинсонизма



ingibitorlari (karbidopa, benserazid) bilan birgalikda qo'llanilganda kamaytirish mumkin; rasm. 10.2). Tarkibida levadopa karbidopa bo'lgan (sinemet, nakom) va levadopa benserazid bo'lgan (madopar) preparatlar ishlab chiqarilgan. Bunday tarkibli preparatlar levadopani MNS ga ko'p miqdorda o'tishiga yordam beradi. Levadopani ichak va jigarda dekarbOqsillanish jarayonini falajlanishi umumiy

qon aylanish tizimida, periferik to'qimalarda, buyrakda, miyaning endotelial kapillyarlarida preparat konsentrasiyasini oshishiga (levadopani miya to'qimasiga kirishida to'sqinlik qiluvchi enzimatik bar'erni bartaraf qiladi) olib keladi. Levadopani samaradorligini oshirish uchun, nojo'ya effektlarini kamaytirish uchun, DOFA –dekarbOqsilazani ingibitorlaridan tashqari KOMT ni falajlovchi preparat entakapon (komtan) ishlatiladi. Bundan tashqari ko'ngil aynish, qayt qilishda periferik, markaziy qusish zonalardagi

Применение аналогичного препарата толкапона ограничено, так как у него выявлена выраженная гепатотоксичность.



Rasm. 10.2. Levodopa ta'siri (a) va levodopa karbidopa bilan (b) (sxema). GEB - gematoensefalik barer; minus – susaytiruvchi ta'sir. Qizil rangni jadalligi shartli ravishda dofaminni MNS da va periferik to'qimalardagi konsentrasiyasini bildiradi dofaminoreseptorlarni falajlovchi (domperidon gematoensefalik bar'erdan o'tmaydi) moddalar buyuriladi. Ruxiy kasallik rivojlangan markaziy dofaminoreseptorlarni falajlovchi klozapin ishlatiladi (D<sub>2</sub> qaraganda D<sub>4</sub> ga nisbatan 10 marta faol). O'xshash bo'lgan tolkapon preparatini ishlatilishi cheklangan, bu preparatda gepatotoksik ta'sir yuqori. Levadopani tanlab ta'sir qilmaydigan MAO

ingibitorlari bilan birgalikda ishlatilib bo'lmaydi (chunki MAO noradrenalin, dofaminni faolsizlantiradi, agarda MAO faolligi susaysa keskin gipertenziya kuzatilishi mumkin), piridoksin (vitamin V<sub>6</sub>) bilan ham, chunki piridoksin levadopa faolligini susaytiradi.

Levadopa 5 yil ichida eng samarador ta'sir ko'rsatadi. Asta sekin o'rganib qolish, diskineziya va boshqa nojo'ya ta'sirlar kelib chiqadi. Preparatni yurak-qon tomir, jigar, buyrak kasalliklarining og'ir holatlarida va psixozlarda ishlatib bo'lmaydi.

Parkinsonizmni davolashda qo'llaniluvchi, dofamin reseptorlarini qo'zg'atuvchi xususiyatga ega bo'lgan preparatlarga bromokriptin (parlodel) kiradi. Kimyoviy tuzilishiga ko'ra alkaloid ergokriptinning yarim sintetik xosilasi (lizergin kislotasi unumi) bo'lib, dofamin D<sub>2</sub> reseptorlarini agonisti hisoblanadi. Parkinsonizmga qarshi yuqori faollikga ega. Bromokriptin prolaktin va o'suvechi gormon somatotropinni ishlab chiqarilishini susaytirish xususiyatiga ega (20 bo'limga qarang). Ichishga buyuriladi, oshqozon ichak traktidan 30% ga yaqini so'riladi. Ko'p qismi jigar to'siqlaridan o'tganda o'z faoliyatini yo'qotadi. Organizmdan asosan o't-safro ichak orqali chiqib ketadi.

Bromokriptin levadopa bilan kombinasiya holatida qo'llaniladi. Davolashni boshlang'ich davrlarida nojo'ya effektlaridan: ko'ngil aynash, qayd qilish, ortostatik gipotenziya kuzatilishi mumkin. Uzoq muddat qo'llanilganda ruhiy o'zgarishlar, diskineziya, etil spirtini ko'tara olmaslik, qabziyat kabi nojo'ya effektlar kuzatiladi.

D<sub>2</sub> va D<sub>3</sub> dofamin reseptorlarining agonistlari bo'lib ropinirol (rekvip) hisoblanadi. Parkinsonizmga qarshi ta'siri neostriatumdagi postsinaptik D<sub>2</sub> dofamino reseptorlarga ta'siri bilan tushintiriladi. Prolaktin sekresiyasini pasaytiradi. parkinsonizmga qarshi hususiyati bo'yicha ropinirol bromokriptindan ustun. Yuqorida aytilganidek, dofaminergik ta'sirotni kuchaytirish uchun, dofaminni faolsizlantirish jarayonini susaytirish lozim.

Yuqorida ko'rsatilganidek dofaminergik ta'sirni kuchaytirishni bir yo'li dofaminni faolsizlantirish jarayonini to'xtatishdan iborat. MAO -V ingibitorlari shu asosda ta'sir qiladi. Selegilin (deprenil) tanlab, qaytmas holda shu fermentni falajlaydi. Bu

preparatni odatda levodopa bilan birgalikda ishlatiladi. Tanlab ta'sir qilmaydigan MAO ingibitorlaridan farqi shundaki, simpatomimetiklar bilan o'zaro ta'sir qilganda gipertenziv reaksiyalarni chaqirmaydi (11.2bo'lim qaralsin).

Tajribalarda aniqlanishicha, selegilin MAO-V ni falajlashidan tashqari neyroprotektor xususiyatiga ega, ishemiya va neyrotoksik moddalar ta'sirida neyronlarni jarohatlanishini kamaytiradi. Qisman bu nervlarni glial astrositlardan ajralib chiquvchi o'stirish faktorlarini induksiyalashiga bog'liq. Klinik ma'lumotlarga ko'ra selegilin bemorlarda neurodegenerativ (Alzgeymer kasalligi) kasallarda ijobiy natija bergan.

Istisno emaski, shunday natijani Parkinson kasalligida ham berishi mumkin, bu maxsus tekshirishlarni talab qiladi. Parkinsonizmga qarshi moddalarga, glutamatergik ta'sirni kamaytiruvchi midantan (amantadin gidroxlorid, simmetrel) preparati kiradi. Zamonaviy tushuntirishga ko'ra, midantan NMDA-reseptorlarni falajlab, po'stloq glutamat neyronlarining neostriatumga stimullovchi ta'sirini kamaytiradi. Bu Parkinson kasalligini klinik ko'rinishlarini: rigidnost, titroq, gipokineziyani kamaytiradi. Bundan tashqari, midantan qora substansiya neyronlariga nisbatan neyroprotektor effektga ega. Bu holat ko'rsatilgan neyronlarning NMDA-reseptorlarini pasaytirishi va hujayralarga kalsiy ionlarini kirishini susaytirishga, bu esa neyronlarni destruksiyasini, kasallikni rivojlanishini susaytiradi. Midantan ba'zi bir M-xolinolitik ta'sirga ega.

Midantan Parkinson kasalligini, simptomatik parkinsonizmni (postensefalitik yoki serebrovaskulyar), va ayniqsa levodopa ishlatib bo'lmaydigan holatlarda qo'llaniladi. Midantan gipokineziyani kamaytiradi yoki bartaraf qiladi, rigidnost va qaltirashni esa kamroq darajada kamaytiradi. 1-2 va undan ko'proq kundan so'ng holat yaxshilanadi, bir necha kun, ba'zida haftalardan so'ng maksimal effekt kuzatiladi.

Bemorlar midantanni ko'p xollarda yaxshi ko'taradilar. Nojo'ya effektlaridan ba'zida uyqusizlik, gallyusinasiya, ortostatik gipotenziya, dispeptik o'zgarishlar, bosh og'rig'i kuzatiladi.

Preparatni MNS ni bir qator kasalliklarida: gallyusinasiyalar bilan kechuvchi,

tutqanoq shaklidagi titroqlarda, hamda jigar va buyrakni og'ir kasalliklarida ehtiyotlik bilan qo'llanilishi kerak.

<sup>1</sup> Dastlab A<sub>2</sub> tipidagi gripp viruslarini profilaktika qilish uchun viruslarga qarshi preparat sifatida amantadin nomi bilan taklif qilingan (28 bo'limga qarang).

Midantanni levadopa bilan kombinasiya holatida qo'llash maqsadga muvofiq, bu holatda doza kamaytiriladi.

Parkinsonizmga qarshi moddalarning oxirgi gruppasi **markaziy xolinolitiklar** deb nomlanadi.

Bu moddalar markaziy xolinoreseptorlarni falajlaganligi tufayli, bazal gangliyalarda xolinergik ta'sirlarni susaytiradi.

Asetilxolinni sinteziga, ajralib chiqishiga, gidroliziga ta'sir qilmaydi. Shunday preparatlardan keng qo'llaniluvchi preparat siklodol (artan, trigeksifenidil gidroklorid). U markaziy va ham periferik M-xolinolitik ta'sirga ega. MNS ga ta'sir qilib, ekstrapiramid sistemani jaroxatlanishi bilan bog'liq bo'lgan harakat buzilishlarini kamaytiradi yoki bartaraf qiladi. Siklodol samarali darajada titroqni, va kam darajada mushaklar regidligini, kamroq gipokineziyani bartaraf qiladi. Siklodol Parkinson kasalligida, parkinsonizmda va ekstrapiramid sistemani jaroxatlanish bilan bog'liq bo'lgan boshqa patologik holatlarda qo'llaniladi. Siklodol antipsixotik moddalarni qo'llanilishi natijasida kelib chiqqan parkinsonizm holatlarida samarali hisoblanadi. Preparat ichish uchun buyuriladi. Modda ingichka ichakdan yahshi so'riladi va tez organizmdan chiqib ketadi. Kumulyasiya kuzatilmaydi. Uzoq muddat qo'llanilganda o'rganib qolish kelib chiqadi. Periferik M-xolinoreseptorlarni falajlanishi, bir qancha nojo'ya effektlarni (og'iz bo'shlig'ini qurishi, taxikardiya, akkomodasiyani buzilishi, ichak silliq mushaklarini tonusini susayishi) kelib chiqishiga sabab bo'ladi. Siklodolni spazmolitik ta'siri atropinsimon, hamda miotrop (papaverinsimon) ta'sirga bog'liq. Siklodolni dozasi oshganda MNS da buzilishlar (qo'zg'alist, galyusinasiya) kelib chiqadi. Siklodolni giukomada, prostata bezi gipertrofiyasi natijasida kelib chiqqan siydik ajralishini buzilishida, yurak, jigar, ehtiyotlik bilan qo'llash kerak. Yoshi katta kishilarga siklodol buyurilmaydi (xotira yomonlashadi, fikrlash buziladi).

Parkinsonizmni davolashda baʼzan boshqa markaziy xolinoblokatorlar: tropasin, (difeniltropin gidroxlorid), benzotropin mezilat (kogentin) va boshqalar qoʻllaniladi. Hamma sanab chiqilgan parkinsonizmga qarshi preparatlar etiotrop davolovchi moddalarga kirmaydi. Ular parkinsonizm sindromini kamaytiradi yoki bartaraf qiladi, shuning uchun davolovchi effekti qoʻllanilgan vaqtda saqlanib turadi.

### Preparatlar

Nomlari	Kattalar uchun oʻrtacha terapevtik miqdori, va yuborish yoʻli.	Ishlab chiqarish shakli.
Levodopa – <i>Levodopa</i>	Ichishga 0,25-1 g	Kapsula va tabletkada 0,25-0,5 g
Midantan – <i>Midantanum</i>	Ichishga 0,05-0,1 g	Tabletka 0,1 g
Siklodol - <i>Cyclodolum</i>	Ichishga 0,001-0,005 g	Tabletka 0,001; 0,002 va 0,005 g
Selegilin - <i>Selegiline</i>	Ichishga 0,005-0,01 g	Tabletka 0,005 va 0,01 g dan
Bromokriptin – <i>Bromocriptine</i>	Ichishga 0,03-0,04 g	Tabletka 0,0025 g; kapsula 0,005 va 0,01 g



## 11-BOB. PSIXOTROP VOSITALAR

Mazkur guruhdagi preparatlar ruhiy faoliyat buzilganda qo'llaniladi. Ular psixozni davolashda, shuningdek, ziqlik holati, behalovatlik, qo'rquv, vahima va boshqa belgilar bilan kuzatiluvchi nevroitik va nevrozga xos buzilishlarda foydalaniladi.

Psixotrop moddalarning ta'sir mexanizmi kam darajada o'rganilgan, bunday tadqiqotlarning ko'lemi esa juda kengdir. Bu moddalarning neyronlararo uzatish, biogen aminlar almashinuvi, bosh miya xolinergik tizimiga ta'siri, neyronlarga kuchaytiruvchi va sekinlashtiruvchi peptid, aminokislotalar bilan o'zaro ta'siri to'g'risidagi ma'lumotlar eng qiziqarli. Ammo preparatlarning antipsixotik va antinevrotik ta'siri ancha tushunarsiz bo'lib qolmoqda, shuning uchun eng avvalo, ko'pgina ruhiy kasalliklar va psixopatologik holatlar paydo bo'lish sabablari noma'lumligicha qolmoqda. Eng katta qiyinchilik katta salohiyatga ega psixotrop preparatlarni izlash va klinik baholashda sodir bo'ladi. Afsuski, insonda kuzatiladigan ruhiy buzilishlarning adekvat tajribaviy modeli mavjud emas. Shu sababli bunda hayvonlarning oliy asab faoliyatiga moddaning ta'sirini baholash va shuning asosida uning klinik qo'llanishlihi imkoniyatlarini prognozlashtirish imkonini beruvchi turli xildagi uslubiy majmualardan foydalanish kerak. Psixotrop moddalarning ta'siri tadqiq qilinganda shartli reflekslarning turli variantlaridan keng foydalaniladi, ularning axloqiy reaksiyalar, hissiyot, tuyg'ular harakat faolligi, tajribaviy psixoz va nevrozga ta'siri o'rganiladi.

Psixofarmakologiya sohasida to'plangan tajriba sababli tajribaviy va klinik ma'lumotlar o'rtasidagi ayrim mavjud korrelyasiyaga asoslanib yangi birikmalarning qo'llanilish sohasi, umumiy xususiyatlarini oldindan aytish mumkin. Ammo ma'lum psixopatik holatni davolash va oldini olish uchun preparatning yaroqliligi to'g'risidagi hal qiluvchi fikr faqat klinik tadqiqotlardan so'ng bildiriladi.

Psixotrop moddalarning tibbiy amaliyotga keng joriy qilinishi XX asrning o'rtalaridan boshlandi. O'tgan davrda turli ruhiy buzilishlarda samarali bo'lgan ko'plab preparatlar paydo bo'ldi (jadval. 11.1).

**Jadval 11.1. Psixotrop moddalar**

Antipsixotik vositalar (aminazin, galoperidol), antidepressantlar (imizin,

Guruh	Psixozda qo'llaniladigan asosiy moddalar	Psixik bo'zishlarda qo'llaniladigan asosiy nopsixotik xarakterga ega bo'lgan moddalar (chegaralangan)
Psixosedativ ta'sir etuvchi moddalar	Antipsixotik moddalar	Anksiolitik sedativ moddalar
Psixostimullovchi ta'sir etuvchi moddalar	Antidepressantlar	Psixostimulyatorlar
Sog'lom odamlarga psixosedativ va psixostimullovchi ta'sir ko'rsatmidigan	Maniyalarni (litiy tuzlari) davolashda qo'llaniladigan moddalar	

fluoksetin), litiy tuzi samarali ishlatiladi. Ko'plab antipsixotik vositalar maxsus antipsixotik ta'sirdan tashqari tinchlantiruvchi ta'sirga ham ega.

Antidepressantlarning asosiy xususiyati ularning depressiyani bartaraf qilish qobiliyatidir. Bundan tashqari MAO tanlanmagan ingibitor (nialamid) guruhidan antidepressantlar ruhiy barqarorlashtiruvchi ta'sirga ega bo'ladi. Trisiklik antidepressantlarda (masalan, imizin) antidepressiv faollik bilan bir qatorda ham ruhiy barqarorlashtiruvchi ham sedativ ta'sirga ega bo'ladi. Litiy tuzi maniakal holatlarni davolash va profilaktika qilish uchun qo'llaniladi, ular sog'lom insonning ruhiy holatiga na barqarorlashtiruvchi, na sedativ ta'sir ko'rsatmaydi.

Nopsixotik xususiyatga ega psixik buzilishlarda anksiolitiklar (diazepam), sedativ vositalar (bromidlar, valeriana preparatlari) va psixostimulyatorlar (sidnokarb) tayinlanadi. Psixotrop moddalarga galyusionogenlar yoki psixotomimetiklar (LSD-25, meskalin.) kiradi. Bu modddalar qisqa muddatli kuchli rivojlanuvchi psixozlarni chaqiradi. Gallyusinogenlarning davolash ahamiyati mavjud emas, ammo ijtimoiy ma'noda ruhiy bog'liqlik rivojlanishiga olib keluvchi vositalarga e'tiborni talab qiladi. Fundamental tibbiyot uchun ular eksperimental psixozlarni chaqiruvchi moddalar sifatida qiziqish uyg'otadi.

Faol psixotrop moddalarning ochilishi va joriy qilinishi tibbiyotning eng katta yutuqlaridan biridir. Eng avvalo, bu ruhiy kasalliklarni davolashdagi holatni o'zgartirdi. Bunday preparatlar paydo bo'lguniga qadar bunday toifadagi bemorlarni davolash imkoniyati ancha cheklangan edi (asosan elektroshok va insulin komadan foydalanilgan). Bundan tashqari, psixotrop preparatlar tibbiyotning boshqa sohalari – terapiya, anestiziologiya, nevrologiyada qo'llaniladigan dori vositalari bilan to'ldirildi. Psixotrop vositalar yaratishdagi muvaffaqiyatlar oliy asab faoliyati, ruhiy buzilishlar etiologiyasi va patogenezini aniqlashda fundamental tadqiqotlarni rivojlantirdi.

### 11.1. ANTIPSIXOTIK VOSITALAR (NEYROLEPTIKLAR)<sup>1</sup>

Neyroleptiklar psixozga qarshi, markaziy nerv sistemani tinchlantiruvchi (sedativ) hamda vegetativ xususiyatlarga ega. Psixozga qarshi ta'siri moddalarning gallyusinasiyalar (yo'q narsalarning ko'zga ko'rinishi, eshivilishi), alahlash, qo'rquv, tajovuzkorona harakatlarni kamaytirishi bilan namoyon bo'ladi. Psixosedativ ta'siri umumiy tinchlantirish, affektiv taranglikni yo'qotish, xotirjamlikni kamayishi, qo'rquv, harakat aktivligi kamayishi bilan xarakterlanadi.



11.1. Neyroleptiklarning psixozga qarshi ta'sir mexanizmi limbik sistemada joylashgan dofaminoreseptorlarni, asosan D<sub>2</sub>-reseptorlarni falajlashi bilan bog'liq. Dofamin reseptorlarda falajlovchi ta'siri dofamin va dofaminmimetiklar bilan xulq-atvor va alohida neyronlar darajasida antagonistlik namoyon qiladi.

<sup>1</sup> Ot grech. neuron- nerv, leptos- nozik, ingichka.

Ivan Petrovich Pavlov (1849- 1936)

Fiziologiya Va Farmakologiya Oliy Nerv Asoschisi

Dofaminergik tizimga ta'siri antipsixotik vositalarning o'ta nojo'ya ta'siri, ekstrapiramidal buzilishlar holati bilan izohlanadi. Bu holatda barcha xodisalar antipsixotik vositalarni falajlovchi, dofaminga sezgir, ko'p reseptorlar joylashgan er, neostriatumda bo'ladi.

Antipsixotik vositalar va dofamin o'rtasidagi antagonizm orqa yadro

sohasidagi dofaminning ionoforetik inyeksiyasi bilan tajribalar orqali tasdiqlanadi. Bunday sharoitda antipsixotik vositalarni dastlabki kiritish orqa yadro neyronlariga dofaminning tinchlantiruvchi ta'sirini bartaraf qiladi. Nigrostriat uzatish va sekinlashish funksiyasi pasayishi harakat faolligi regulyasiyasida so'nggisining ishtirokini o'zgartiradi.

Bu orqa miya motoneyronlari faolligi kuchayishi, mushak tonuslari oshishi va dori parkinsoni rivojlanishi (gipokineziya paydo bo'ladi) bilan namoyon bo'ladi. Neostriatum funksional holatning o'zgarishi preparatlarning antipsixotik ta'siri rivojlanishida ahamiyatga ega bo'ladi.

Dofamin reseptorlar blokadası bilan bir qator antipsixotik vositalarning boshqa ta'sirlari bog'liq bo'ladi (jadval. 11.2).

Antipsixotik vositalarning sedativ ta'siri bosh miya qobig'ida yuqoriga qaragan retikulyar formasiyaga ularning ta'siri bilan qisman bog'liq. Antipsixotik vositalar tashqi buzilishlarga EEG faollashishi reaksiyasini bartaraf qiladi. Orqa miya qobig'iga retikulyar formasiya neyronlariga bir qator antipsixotik vositalarning ionoforetik kiritilganda ularning noradrenalinning qo'zg'atuvchi ta'siriga sezuvchanligi kamayadi yoki yo'qoladi.

Jadval 11.2. Antipsixotik moddalarning ba'zi bir ta'sirlari, bosh miyaning dofamin reseptorlarini bloklovchi ta'siri bilan bog'liq.

Dofamin reseptorlarining lakolizasiyasi	Asosiy ta'siri
Mezolimbiq va mezokortikal tizim	Antipsixotik ta'sir. Xissiy indifferentlik. Depressiya
Gipotalamus - gipofiz	Tana harorati tushadi. Galaktoreya (prolaktin ajralishi oshadi)
Ekstrapiramid tizim	Parkinsonizm belgilari; kech
Qo'sish markazini ("trigger") bosh sohasida	Qo'sishga qarshi ta'sir

Adrenoreseptorlar, antipsixotik vositalar retikulyar formasiya neyronlariga maxsus afferent yo'llar bilan nerv impulslarini uzatishni tinchlantiradi. Sedativ ta'sirda shuningdek, limbik tizim va gipotalamusga ularning ta'siri ham muhim

ahamiyatga ega bo'ladi.

EEG da antipsixotik vositalarning sedativ ta'siri yuqori voltli sekin tebranishlar yuzaga kelishi bilan namoyon bo'ladi.

Dofamin va noradrenalina sezuvchan reseptorlarni bloklashdan tashqari antipsixotik vositalar qandaydir darajada bu biogen aminlar chiqarilishi va ularning teskari neyronal qamrovini buzadi.

Ba'zi bir antipsixotik vositalar (masalan, fenotiazin hosilasi) psixotrop ta'sir rivojlanishida bosh miya serotonin reseptorlari va m xolinoreseptorlarni falajlaydi.

Antipsixotik vositalarni "tipik" va "atipik" turlarga bo'linadi. "tipik" preparatlarning asosiy farqi, quydagi nojo'ya ta'siri ekstrapiramidal tizim funksiyasi buzilishi bilan bog'liq (parkinsonizm va boshqa harakat buzilishlari). "atipik" antipsixotik vositalarda nojo'ya ta'siri nisbatan kamdan-kam va kuchsiz darajada bo'ladi.

A "Tipik" antipsixotik vositalar

**Fenotiazin unumlari:**

*Aminazin, triflazin, florfenazin.*

**Tioksanten unumlari**

*Xlorprotiksen*

**Butirofenon unumlari**

*Galoperidol*

B. "Atipik" antipsixotik vositalar

**Benzamidlar**

Sulprid

**Benzodiazepin unumlari Klozapin**

*Preparatlarning ko'n miqdori fenotiazin unumlari bo'lib N radikaliga qarab bir necha guruh vositalarga bo'linadi:*

1. Alifatik unumlar (aminazin)

2. Piperazin unumlari (triflazin, florfenazin).

Fenotiazin unumlarining tipik vakili aminazin hisoblanadi. (xlorpromazin gidroxlorid, largaktil).

Aminazin keng ta'sir doirasiga ega. Aminazin markaziy nerv sistemasiga, vegetiv innervasiyaga, ijrochi a'zolarga hamda moddalar almashinuviga ta'sir ko'rsatadi. Aminazin psixozga qarshi hamda sedativ ta'sirga ega, shuningdek, ekstrapiramidai buzilishlarni keltirib chiqarishi mumkin (uzoq muddat qo'llaganda). Yuqori miqdori gipnotik effekt: tashqi qo'zg'atuvchida engil buziladigan yuza uyqu keltiradi.

Aminozin uchun harakat faolligining pasayishi bilan namoyon bo'luvchi, mushaklarni bo'shashtirish xususiyati xos. Bu asosan, bazal yadrolarga ta'sir qilib, mushak tonusini supraspinal boshqaruvining yo'qolishi bilan bog'liq. Dori vositasi vevosita orqa miyaga ta'sir qilmaydi.

Aminazin termoregulyasiya markazini yo'qotadi. YAkuniy effekt tashqi muxit haroratiga bog'liq. Ko'pincha sezilarsiz gipotermiya kuzatiladi. Bir vaqtning o'zida aminazinni fizik sovutish bilan qo'llashda tana haroratini sezilarli pasayishi yuzaga keladi.

Aminazin yaqqol qusishga qarshi ta'sirga ega, bu IV qorin tubida joylashgan, boshlovchi zona dofamin reseptorlarni falajlanishi bilan bog'liq. Shuning uchun ham aminazin apomorfin, morfın, blastomalarga qarshi vositalar keltirib chiqaradigan qusishlarni oldini oladi.

Aminazinning potensirlash xususiyati bor, bu modda og'riq qoldiradi, narkoz holatini paydo qiladigan, uxlatuvchi modsalar ta'sirini va ta'sir muddatini oshiradi. Aminazin qusishga, hiqchoqha qarshi ta'sir ko'rsatadi. Aminazin periferik efferent hamda afferent innervasiyaga ta'sir etadi. Aminazinning  $\alpha$  - alfa – adrenolitik, M-xolinolitik, gangliolitik ta'siri bor;  $\beta$  – adrenolitik ta'siri tufayli to'qimalarning katexolaminlarga sezuvchanligini, ularning hujayra membranalaridan o'tishini hamda presinaptik tolalardan ajralishini kamaytiradi, qayta so'rilishiga to'sqinlik qiladi.

Aminazin atropinga o'xshab so'lak, bronxial, oshqozon-ichak bezlari sekresiyasini kamaytiradi. Afferent innervasiyaga ta'siri tufayli aminazin mahalliy anesteziyalovchi xususiyatga ega. Gistaminoreseptorlarni ( $N_1$ ) bog'lab, gistamininga qarshi hamda miotrop, spazmolitik ta'sir ko'rsatadi. (25 bobga qarang).

Aminazin yurak va qon tomir sistemasiga ham ta'sir ko'rsatadi – qon bosimini pasaytiradi. gipotenziv ta'sir mexanizmi ancha murakkab: qon tomirlarini alfa – adrenoreseptorlarni bog'lash, gipotalamus markaziari faoliyatini kamaytirish, miotrop, spazmolitik, tomirlarni toraytiruvchi kompensator reflekslarni susaytirish hamda yurakni zarbali kuchining kamayishi bilan bog'liq. Shu bilan birga aminazin aritmiyaga ham qarshi ta'sir etadi: yangi tug'ilgan chaqaloqlarda kuzatiladigan pilorospazmni yo'qotadi, pilorik sfinkterda joylashgan adrenoreseptorlarni bog'lab, ularning qisqarishini bartaraf etadi.

Aminazin ruhiy kasalliklarda: shizofreniya, psixomotor qo'zg'alishlarda, maniakal-depressiv psixozlarda, qusishni, yangi tug'ilgan chaqaloqlarda uchraydigan pilorospazmni davolashda, neyroleptoanalgeziyada qo'llanadi.

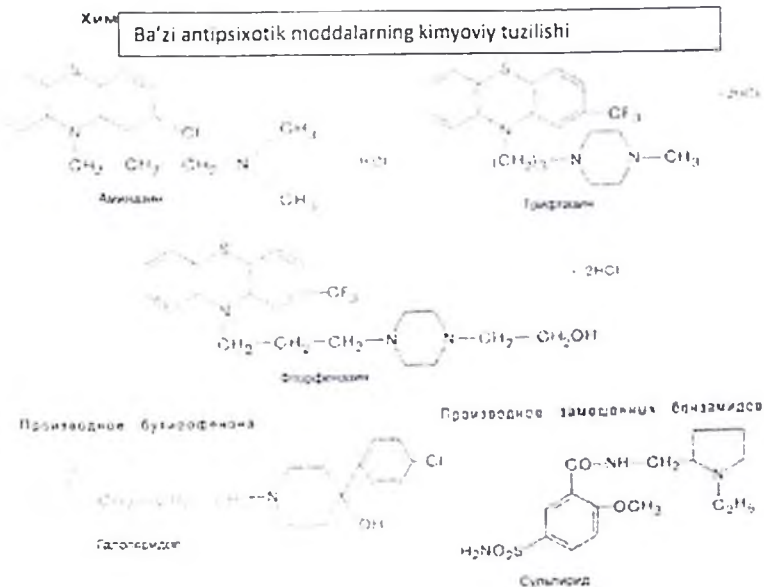
Aminazin og'iz yoki parenteral yo'llar orqali yuboriladi. Terapevtik ta'sir davomiyligi bir martalik yuborishda taxminan 6 s tashkil qiladi. Oshqozon ichak traktida preparat to'laligicha so'rilmaydi. Aminazin (uning ta'sirlovchi ta'sirini inobatga olgan holda) venaga asta sekinlik bilan yuboriladi. Jigarda ko'p miqdorda to'planadi, biotransformasiyaga uchraydi, o'zi hamda metabolitlari asta-sekin buyrak va ichak orqali chiqib ketadi.

Uzoq muddat mobaynida qo'llanganda aminazinga o'rganib qolinadi, uning ta'siri kamayib boradi. Aminazinning sedativ, gipotenziv, qusishga qarshi xususiyatlariga nisbatan o'rganish kuzatiladi, psixozga qarshi ta'siriga o'rganish paydo bo'lmaydi. Aminazin qo'llanganda kuzatiladigan nojo'ya ta'sirlar: qon bosimining pasayishi, ortostatik kollaps holati, agranulositoz, jigarda o'zgarishlar (sarg'ayish) paydo bo'lishi hamda asosiy nojo'ya ta'sir – neyroleptik sindrom, ya'ni ekstrapiramid o'zgarishlar – parkinsonizm holatlari ro'y berishi mumkin. Bolalarda ekstrapiramid o'zgarishlar kattalarga nisbatan ertaroq paydo bo'ladi.

Piperazin sikli bo'lgan yon zanjirida azot atomi bilan bog'langan fenotiazin birikmalari katta ahamiyatga ega. bu guruh triflazin, florfenazin va b.sh larni o'z ichiga oladi.

Triflazinning (trifluoperazina gidroxlorid, stelazin) psixozga qarshi ta'siri aminazindan ancha kuchli; neyroleptik ta'sir bilan birga nerv sistemasi faoliyatini

oshiradi; shizofreniyaning klinikasida gallyusinasiya, vasvaslik bo'lsa, bu modda tinchlantiradi.



Adrenolitik ta'siri aminazinga nisbatan kamroq, spazmolitik, talvasaga, gistaminga qarshi xususiyatlari yo'q, uxlatuvchi moddalar ta'sirini kamroq oshiradi, kuchli kataleptik xususiyatga ega. Triflazinning nojo'ya ta'sirlari: ekstrapiramid o'zgarishlar aminazinga nisbatan ko'proq uchraydi, agranulositoz, gepatotoksik ta'siri aminazinga nisbatan kamroq.

Ftorfenazinning (flufenazina gidrokslorid, moditen) psixozga qarshi xususiyati etaperazin, triflazinga o'xshab ketadi, ularga o'xshab markaziy nerv sistemasiga rag'batlantiruvchi ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ftorfenazin ham ekstrapiramid o'zgarishlar, talvasa va allergiya jarayonlarini qo'zg'ashi mumkin. Prolengirlangan preparat ftorfenazin dekoanat qo'llaniladi, ta'siri 7-14 kun va undan ortiq davom etadi.

Fenotiazin qatori preparatlari turli nojo'ya ta'sirni chaqirishi mumkin. Bular, umumiy holsizlik, uyquchilik, og'iz qurishi, yurak sohasida noqulaylik, gipotenziya, ortostatik kollaps bo'lishi mumkin. Ba'zida turg'un sariqlik rivojlanishi mumkin (odatda, aminazin qabul qilganda). Fenotiazin qatoridagi



antipsixotik vositalar uchun (ayniqsa, giperazin sikli saqlovchi) ekstrapiramid o'zgarishlar xos (parkinsonizm va b.sh). Uzoq vaqt fenotiazin antipsixotik vositalar qo'llash (ko'p oy yoki yil) kechki diskeniziyani keltirib chiqarishi mumkin. Ular bo'ysunmaydigan xoreotik yuz. til va oyoq qo'llar va tana mushaklari qisqarishi bilan xarakterlanadi. Ko'pincha keksa bemorlarda kuzatiladi. Kechki diskeniziyani dori vositalari bilan davolash kam samaralidir. Bunday hollarda antipsixotik vositalar bekor qilinadi yoki dozasi kamaytiriladi. Kamdan-kam holatda xavfli neyroleptik sindrom rivojlanishi mumkin. U belgilangan preparatga idiosinkarziya oqibati hisoblanadi. Mushak rigidligi, keskin tana harorati ko'tarilishi, qon tomir tizimi funksiyalari buzilishi, ong buzilishi va boshqalar yuzaga keladi. 10-20% bunday bemorlar o'ladi. Bu asoratlarni davolash uchun diapezam, bromokriptin, dantrolen qo'llaniladi. Tana harorati ko'tarilganda tanani tashqi fizik sovutish amalga oshiriladi. Ba'zi hollarda dispepsik buzilishlar – ishtaha yo'qolishi, qusish kuzatiladi. Fenotiazin teri va shilliq qavatlarni ta'sirlantirishi chaqiradi. Preparatni yuborish yo'llarida ham (vena, mushak, enteral) ta'sirlantirishi chaqiradi. Dermatitlar, teri fotosensibilizatsiyasi bo'lishi mumkin, leykopeniya va agranulositozog'ir asoratlari hisoblanadi. **Tioksanten unumlariga** xlorprotiksen (truksal) kiradi. Kimyoviy jihatdan aminazinga o'xshab ketadi, modda psixozga qarshi hamda tinchlantiruvchi ta'sir etadi, biroq fenotiazin unumlariga nisbatan ta'siri kamroq. Uxlaturuvchi va og'riq qoldiruvchi moddalar ta'sirini oshiradi, qusishni qoldiradi. adrenolitik, ozroq bo'lsa ham talvasaga qarshi ta'sir ko'rsatadi. Xlorprotiksenning depressiyaga qarshi xususiyati ham bor.

Xlorprotiksen psixoz va psixonevrozlarda, alkogol psixozida qo'llanadi. aminazinga nisbatan kam zaharli, ekstrapiramid o'zgarishlar nisbatan kamroq bo'ladi, ba'zida uyquchanlik, taxikardiya, gipotoniya, og'iz qurish hollari kuzatiladi. Kamdan-kam teri pigmentatsiyasi va fotosensibilizatsiyasini keltirib chiqaradi.

### Jadval 11.3. Antipsixotik qatoriga kiruvchi moddalarning farmakokinetikasi

Жадвал 11.3. Антипсихотик қаторига кирувчи моддаларнинг фармакокинетикаси

Препарат	Время приема периодичности при интервальном	Время накопления	Связывание с белками плазмы крови, %	Снижение концентрации вещества в плазме крови на 50% (T <sub>1/2</sub> ), ч	Вид по- каз
		максимальной концентрации вещества в плазме крови, ч			
Аминазин	15-30	1-4	95-98	25-35	<
Фторфеназин	7-4,5	1-4	0	8-10	1
Галоперидол	40-30	0,5-0,7	90-94	12-22	<
Клозалин	42-67	1,1-2,7	>95	8-16	1
Рisperидол	40-90	-1	-90	2,4-4*	+

\*  $u_2$  aktivnogo metabolita - 20-24 ch.

<sup>1</sup> Ayrim holatlarda diskenziyaning kamayishi qo'llanilayotgan antipsixotik preparat dozasi oshganda kuzatiladi.

<sup>2</sup> Dantrolensarkoplazmatik retikulumga ta'sir qilib va undan kalsiy ionlari chiqishiga to'siq qo'yib mushak relakasasiyasini chaqiradi. Xavfli gipertermiyada qo'llaniladi.

**Butirofenon unumlaridan** galoperidol(galofen) faol neyroleptik modda hisoblanadi. Ta'siri nisbatan tez va uzoq muddatlidir. Ichga yuborilganda qon zardobida maksimal konsentrasiya 2-6 soatdan so'ng kuzatiladi va 3 sutkadan yuqori miqdorda saqlanadi. 5 sutkadan so'ng yuborilgan moddaning 40%ga yaqini buyraklar orqali chiqariladi.

Galopiredolning yuqori antipsixotik faolligi sedativ effekt bilan bog'liq. Ta'sir mexanizmi markaziy noradrenergik, ayniqsa, dofaminergik reseptorlarni bog'lab, psixozga qarshi va sedativ ta'sir ko'rsatadi.

Galoperidolning psixozga qarshi ta'sir mexanizmidagi uning biologik membranalar o'tkazuvchanligiga, ayniqsa, gamma-aminomoy kislota joylashgan reseptorlarga bo'lgan ta'siri ahamiyatga ega. Odatda, bosh miyada GAMK bilan glutamin kislota dofaminergik sinapslar modulyatori (ularning ta'sirini ro'yobga chiqaradigan) hisoblanadi. Glutamin kislota neyronlarni qo'zg'atsa, uning metaboliti GAMK sinaptik o'tkazuvchanlikni tormozlaydi.

Baʼzi tajribalarga koʻra, galoperidol dofaminoreseptorlardan glutamin kislotani chiqarib tashlash xususiyatiga ega, uning qoʻzgʻatuvchan taʼsiriga toʻsqinlik qiladi. markaziy nerv sistemasida tormozlanish jarayonlari oshib boradi.

Galoperidol kuchli qusishga qarshi taʼsirga ega, narkotik taʼsir qiladigan moddalar bilan qoʻllanganda potensirlash xususiyati bor, periferik M-xolinolitik, gangliylarni falajlovchi taʼsirlari yoʻq. Galoperidol shizofreniya xurujlarida, ayniqsa, maniakal holatlarda qoʻllanadi. Boshqa neyroleptiklar taʼsiri boʻlmaganda galoperidol taʼsiri koʻpincha natijali boʻladi, gallyusinasiyalarga sezilarli taʼsir koʻrsatadi. Modda qoʻllanganda bemorlarda boʻshashish, befarqlik holatlari yuz bermaydi, aksincha uning faollovchi xususiyati bor.

Nojoʻya taʼsirlari: galoperidol qoʻllanilganda ekstrapiramid oʻzgarishlar koʻproq uchraydi. Teri reaksiyalari boʻlishi mumkin. Kamdan-kam leykopeniya rivojlanadi. Doza oshib ketganda qoʻrquv, vaxima, uyqusizlik paydo boʻladi.

**Butirofenon unumlariga** droperidol ham kiradi, modda juda qisqa vaqt taʼsir etadi, kuchli periferik alfa – adrenolitik xususiyatga ega. Narkotik analgetik fentanil bilan neyroleptoanalgeziya, toj tomirlar oʻtkir yetishmovchiligida ogʻriq sindromini qoldirish uchun hamda gipertonik krizlarda qoʻllanadi.

**Almashgan benzamid unumlariga** sulpirid kiradi. U dofaminli D<sub>2</sub>-reseptorlariga falajlovchi taʼsir kiladi. Yaqqol antipsixotik faollikka ega, qusishga qarshi xususiyat xos. Sulprid qabul qilinganda kichik gipotenziya boʻlishi mumkin. ekstrapiramidal oʻzgarishlar sezilvrsiz darajada. Oshqozon ichak traktida yomon soʻriladi.  $t_{1/2} = 5-10$  s.

**Dibenzodiazepin unumlariga** klozapin (leponeks, azaleptin). kiradi, modda kuchli psixozga qarshi hamda sedativ taʼsirga ega. Dofamin D<sub>4</sub>-reseptor D<sub>2</sub>-reseptori serotonin 5-NT<sub>2A</sub>- reseptorlarga yuqori affinitet aniqlangan. Klozapinning kuchli markaziy xolinolitik xususiyati bor, balki shu tufayli bu modda qoʻllanganda ekstrapiramid oʻzgarishlar, parkinsonizm holatlari kuzatilmaydi. Kataleptogen taʼsiri yoʻq, baʼzi holatlarda boshqa neyroleptiklar taʼsiri boʻlmaganda klozapin yaxshi natija beradi. Bemorlar klozapinni yaxshi koʻtaradilar, hazm qilish traktida yaxshi soʻriladi, prolaktin ishlab chiqarilishiga

ta'sir ko'rsatmaydi, modda qo'llanganda qon hamda yurak va qon tomirlar faoliyatini tekshirib turish lozim, chunki ularga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Shuni aytib o'tish joizki klozapin "tipik" antipsixotik vositalarga sezgir bemorlarda samaralidir. Lekin davolashda periferik qon tarkibini tekshirib turish lozim, chunki agranulositoz holatlari aniqlangan. Shuningdek, gipotenziya, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, gipersalivasiya, tana og'irligining oshishi, ba'zan, klonikotonik talvasalar kuzatilishi mumkin. Leykopoezga salbiy ta'siri tufayli kam qo'llaniladi. Shuningdek, narxi ham qimmat.

"Atipik" antipsixotik vositalar guruhiga risperidon(rispolept) kiradi. Benzizoksazol unumi hisoblanadi. dofaminD<sub>2</sub>- reseptorlar bilan bir qatorda, serotonin 5-NT<sub>2A</sub>-reseptorlarni falajlaydi.

Kuchli antipsixotik ta'sirga ega. Kuniga 1-2 marta qabul qilinadi. Kam dozada deyarli ekstrapiramidal o'zgarishlarga olib kelmaydi, ammo yuqori dozalarda olib kelishi mumkin. Shuningdek, gipotenziya, uyqusizlik, dispepsik buzilishlar, allergik reaksiyalar kuzatilishi mumkin.

Neyroleptiklarga *Rauwolfia o'simligidan olingan rezerpin alkaloidi* ham kiradi, ammo hozirgi kunda deyarli qo'llanilmaydi. moddaning tinchlantiruvchi xususiyati ko'proq, bosh miyada katexolaminlar va serotonin almashinuviga ta'sir ko'rsatadi. Rezerpin mediatorlarning nerv hujayralarida to'planishini va hajmini kamaytiradi, shu tufayli ularning markaziy nerv sistemasiga faollovchi ta'siri pasayib ketadi.

Rezerpin og'riq qoldirmaydi, analgetiklar, talvasaga qarshi moddalarning ta'sirini kamaytiradi. Boshqa neyroleptiklarni ko'tara olmaganda, qon tomirlarning o'zgarishi, ateroskleroz, gipertoniya kasalliklari tufayli kelib chiqqan surunkali ruhiy o'zgarishlarda rezerpinni qo'llash samarali bo'ladi. Rezerpin va uning asosida olingan moddalar qon bosimi oshganda gipertoniya kasalligida qo'llanadi. Rezerpin davomli qo'llanilganda simpatik nerv sistemasi tonusini kamaytirib, parasimpatik sistemasi tonusini oshirib yuboradi – qorachiq torayadi, bradikardiya, ichak peristaltikasi, oshqozon shirasining ajralishi ko'payadi, qon bosimi pasayadi.

Antipsixotik vositalarni psixozlarda ko'rsatiladi. Bundan tashqari, ular opioid analgetiklari etil spirti keltirib chiqargan qaramlikni davolash kompleksida ishlatiladi. Fenotiazin va butirofenon unumlari qusishga qarshi, turg'un hiqichiq tutganda qo'llaniladi. Narkoz, narkotik uyqu dorisi va opioid analgetiklar ta'sirini oshirishda amaliy ahamiyatga ega.

Uzoq muddat qo'llanilganda ko'p antipsixotik vositalarga o'rganib qolish rivojlanadi, doriga qaramlik yuzaga kelmaydi.

#### Dori moddalar

Moddalarning nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik miqdor, yuborish yo'llari	Chiqariladigan shakillari
<i>Aminazin-Aminazinium</i>	Ichishga 0,025-0,1 g. mushak orasiga 0,1 g. vena ichiga 0,025-0,05 g	Draje 0,025, 0,05 va 0,1 g. 2,5 % li eritma 1, 2, 5 va 10 ml li ampulalarda
<i>Triftazin-Triftazinium</i>	Ichishga 0,005-0,01 g. mushak orasiga 0,001-0,002 g	Tabletka, qobiqli tabletka - 0,001; 0,005 va 0,01 g; 0,2 % - 1 ml li eritma ampulalarda
<i>Ftorfenazin - Phthorphenazinum</i>	Ichishga 0,002-0,005 g. mushak orasiga 0,00125-0,0025 g	Tabletkalar 0,001; 0,0025 va 0,005 g; 0,25 % - 1 ml eritma ampulalarda
<i>Xlorprotiksen - Chlorprothixene</i>	Ichishga 0,005-0,05 g. mushak orasiga 0,025-0,05 g	Tabletkalar (draje) 0,015 va 0,05 g; 2,5 % - 1 ml eritma ampulalarda
<i>Galoperidol - Haloperidole</i>	Ichishga 0,0015-0,005 g. mushak orasiga 0,002-0,005 g	Tabletkalar 0,0015 va 0,005. Flakonlarda (ichish uchun) 0,2 % - 10 ml li eritma, 0,5 % - 1 ml li eritma ampulalarda
<i>Sulpirid-Sulpiride</i>	Ichishga va mushak orasiga 0,1-0,2 g	Kapsulalarda 0,05-0,1-0,2 g; 5 % - 2 ml eritma ampulalarda; 0,5% eritma flakonlarda

## 11.2. ANTIDEPRESSANTLAR

Antidepressantlar<sup>1</sup> deb depressiyani davolash uchun qo'llaniladigan moddalarga aytiladi. Ular quyidagi guruhlar bilan taqdim qilinadi (rasm. 11.1). I. Monoaminlar bilan neyronal qamrab olishni berkituvchi moddalar

### 1. Serotonin va noradrenalin bilan neyronal qamrab olishni berkituvchi tanlanmagan ta'sir

Imizin, Amitriptilin

### 2. Belgilangan ta'siri

A. serotonin berkituvchi neyronal qamrab olish: Fluoksetin

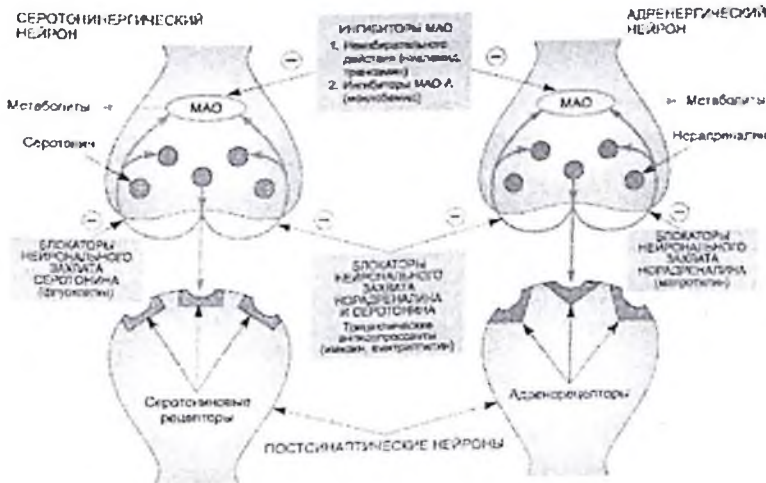
B. noradrenalin berkituvchi neyronal qamrab olish: Maprotilin

### 1. Inhibitorlar monoaminoksidazlar (MAO)

1. Tanlanmagan ta'sir (inhibitorlar MAO-Ai MAO-B) Nialamid Transamin

### 2. Tanlangan ta'sir (inhibitorlar MAO-A) Moklobemid

Tibbiy amaliyotda keng qo'llanilishi trisiklik antidepressantlar hisoblanuvchi birinchi guruh dori vositalari bo'ldi (tuzilma). Ular teskari neyronal qamrab olish va serotonin va noradrenalin bilan berkituvchi tanlanmagan ta'sirga ega antidepressantlarga kiradi.



Rasm. 11.1. Antidepressantlar ta'siri asosiy yo'nalishi.

<sup>1</sup> Sedativ ta'sirga ega antidepressantlar ba'zan timoleptiklar (grek. *thymos-rux, dux, leptos* - yupqa), shuningdek, rag'batlantiruvchi - timeretiklar (grek. *ereto-qo'zg'atish*) deb ataladi.

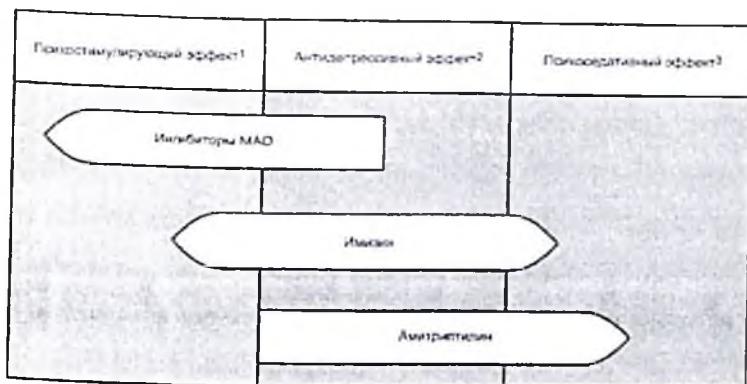
Ularning vakillaridan biri - imizin (imipramin, melipramin, tofranil). U kuchsiz sedativ ta'sir bilan birga antidepressiya xususiyatiga ega bo'ladi. SHu bilan birga ma'lum holatlarda ruhiy kuchaytiruvchi komponentlar aniqlanadi (ba'zan ayrim qo'zg'atuvchanlik, uyqusizlik kuzatilishi mumkin; rasm. 11.2).

Imizinning ta'sir mexanizmi bir qator fikrlar bilan ifodalanadi. Eng ko'p qabul qilingan gipotezalardan biri noradrenalin va serotonin bilan neyronal qamrab olishni tinchlantiruvchi xususiyati bilan uning depressiyaga qarshi ta'siri bog'liqligidir <sup>1</sup>. Bu reseptorlar sohasida katta miqdorda mediator konsentrasiyasi to'planishi va ularning ta'siri o'sishiga olib keladi. Ayniqsa, limbik tizimga serotoninning sekinlashtiruvchi ta'sirining oshishi imizinning antidepressiv ta'siri muhim mexanizmlaridan biridir.

Preparat shuningdek, presinaptik  $\alpha_2$ -adrenoreseptorlar (noradrenalin chiqarishni kuchaytiradi), serotoninovlarni ( $5HT_{1A-1D}$ ) va gistaminreseptorlar ta'siriga ham ega.

Imizinning markaziy ta'siri bilan bir qatorda ayrim periferik m-xolinolitik (atropinsimon),  $\alpha_1$ -adrenolitik, papaverinsimon va gistaminga qarshi ta'sirga ega bo'ladi.

Oshqozon-ichak traktidan imizin yaxshi chiqariladi. Jigarda katta miqdorda parchalanadi. Uning metabolitlaridan biri - dezmetilimipramin (dezipramin) - antidepressiv faollikka ega bo'ladi va tibbiy amaliyotda foydalaniladi. Metabolitlar, konyugatlar va o'zgarmas shakilda asosan buyrakda (40% - 1-sutkada), qisman ichaklarda sodir bo'ladi.



Рasm. 11.2. Antidepressantlarning psixotrop ta'siri klinik xususiyatlari.

<sup>1</sup> Ruhiy sekinlashishni bartaraf qilish.

<sup>2</sup> Yomon kayfiyatni bartaraf qilish.

<sup>3</sup> Qo'rquv va vahimani bartaraf qilish.

Ingibitorlar MAO – tanlanmagan ingibirlovchi monoaminoksidaz moddalardir.

<sup>1</sup> Imizin va bunday turdagi boshqa antidepressantlarning depressiyaga qarshi ta'siri markaziy asab tizimiga SNS serotonin 5-NT<sub>2</sub>-reseptorlar, α<sub>2</sub>- va beta-adrenoreseptor barqarorligi pasayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Depressiyada imizindan foydalanganda davolovchi ta'siri 2-3 haftadan so'ng keladi. Qo'shimcha ta'siri imizinning atropino xususiyati bilan bog'liq bo'ladi (og'iz bo'shlig'idagi quruqlik, taxikardiya, qabziyat, siydik ajratish buzilishi). YUrak-mushak tizimida buzilishlar qayd qilinadi. Imizin terapevtik dozada arterial bosimni kamaytiradi. Uning ta'sirida ba'zan ortostatik gipotenziya rivojlanadi. Katta dozada ular taxikardiya, aritmiyani chaqirishi mumkin. Ruhiy faoliyatning salbiy ta'sirlari ehtimoli mavjud. Bu haddan ortiq sedativ ta'sir, yoki aksincha uyqusizlik, gallyusinasiya, qo'zg'alish bo'lishi mumkin. Imizin qabul qilganda bosh og'rig'i, terining allergik reaksiyalari, sariq kasalligi, ba'zan leykopeniya va agranulositoz bo'lishi mumkin. Preparat tana massasi oshishiga olib kelishi mumkin.

Imizin glaukoma, prostata bezi gipertrofiyasi bilan bog'liq siydik ajratish buzilganda qo'llash mumkin emas. Uni turli ta'sirga ega bo'lmagan MAO ingibitorlar bilan aralashtirish mumkin emas. Agar bu ikki turdagi antidepressant



ketma-ket tayinlansa oraliq MAO ingibitorni qabul qilgandan so'ng kamida 1.5-2 g'afta bo'lishi kerak.

Klomipramin imizin preparati bilan o'xshash bo'ladi. Serotoninni qamrab olishga katta ta'sir ko'rsatadi.

Amitriptilin (triptizol) tuzilishiga ko'ra imizin bilan o'xshash bo'ladi. Amitriptilin va imizinning farmakodinamikasi va farmakokinetikasi o'xshash bo'ladi. Amitriptilindagi antidepressiv faollik bilan birga psixosedativ ta'sirga ega bo'ladi. Unda kuchaytiruvchi ta'sir mavjud emas. (rasm. 11.1). Bundan tashqari u imizinda gistaminga qarshi ta'sir bo'yicha ustunlik qiladi. Amitriptilin eng faol antidepressiv vositalarga kiritiladi. Uning davolash ta'siri 10-14 kundan so'ng namoyon bo'ladi.

Trisiklik antidepressantlarga shuningdek, azafen (pipofezinum) kiradi. U o'rtacha antidepressiv faollikka ega va sedativ ta'sir ko'rsatadi. Keltirilgan antidepressantlardan m-xolino berkituvchi xususiyati yo'qligi bilan farqlanadi. Preparat yaxshi singadi. Qo'shimcha ta'sirlar faqatgina alohida holatlarda kuzatiladi, shuning uchun azafen ba'zan katta yoshli bemorlarga tavsiya qilinadi. Uni ichga yutish tayinlanadi.

Belgilangan preparatlar serotonin va noradrenalinni neyronal qamrba olishga ta'sir ko'rsatadi. Shu bilan birga turli ta'sirga ega preparatlar yaratilgan. Serotoninni neyronal qamrab oluvchi tinchlantiruvchi ta'sirga ega birikmalar sintezlangan. Bunday preparatlardan biri fluoksetin (prozak, frameks). Kimyoviy tuzilishiga ko'ra u hosilaviy fenoksipopilamin sanaladi. Yuqori antidepressiv faollikka ega bo'ladi. Ta'siri bosqichma-bosqich rivojlanadi (1-4 hafta davomida). Trisiklik antidepressantlardan farqli ravishda ularda sedativ ta'sir yo'q va odatda ruhiy kuchaytiruvchi ta'sir aniqlanadi. Fluoksetin qo'llaganda gemodinamika barqaror bo'ladi. Tana massasi oshmaydi. Bundan tashqari past zaharliligi bilan xarakterlanadi.

Ichga qabul qilganda yaxshi singadi. Jigarda parchalanadi. Uning metabolitlaridan biri bo'lgan norfluoksetin yuqori antidepressiv faollikka ega. Fluoksetin uchun  $t_{1/2}$ =1-3 kun (norfluoksetin uchun - 7-15 kun bo'ladi).

Metabolitlarlar buyrakdan o'zgarmagan preparatlarni ajratadi.

Qo'shimcha ta'sirlardan ishtaha buzilishi, asabiylik, bosh og'rig'i, uyqusizlik qayd qilinadi. Fluoksetinni MAO turlicha ta'sirga ega bo'lmagan ingibitorlar bilan qo'llash mumkin emas, chunki serotonin ortiqcha konsentrasiyasi to'planishi bilan bog'liq serotonin sindromi rivojlanishi mumkin. Bu gipertermiya, yurak-qon tomir faoliyatining susayishi namoyon bo'lib, u hayot uchun xavflidir. Fluoksetin va MAO ingibitorlarni qo'llash oralig'i kamida 2 hafta bo'lishi kerak.

Fluoksetin uchun haxm qilish ingredientlari bilan o'zaro ta'siri qayd qilinmagan.

Fluoksetin depressiv holatlarni davolashda tibbiy amaliyotda keng qo'llaniladi.

Turlicha ta'sirga ega ingibitorlardan bir qator yangi turdagi preparatlar - setralin, paroksetin va boshqalar taklif qilingan. Eng katta ta'sirga paroksetin (paksil). Tajribalarda serotonin noradrenalinga qaraganda teskari qamrab olishi 320 marta kuchliligi aniqlangan (setralin - 190 marta, fluoksetin - 20 marta). Paroksetin yuqori antidepressiv va anksiolitik faollikka ega bo'ladi. Kam miqdorda m-xolin berkituvchi ta'sirga ega.

Enteral kiritganda to'liq singadi. Preparat sutkada bir marta kiritiladi. Ta'siri 1-4 haftada rivojlanadi. Davolash davomiyligi depressiya turiga bog'liq holda oylar bilan o'lchanadi. Paroksetin yaxshi singadi. Qo'shimcha ta'sirlar juda kam kuzatiladi. Toshmalar, bosh og'rig'i, uyquchanlik, bosh aylanishi va boshqalar kuzatilishi mumkin.

Shuningdek, norarenalin neyronal qatlamini berkituvchi preparatlar - maprotilin (ludiomil) sintezlangan. Farmakologik xususiyati va qo'llash ko'rsatmalari bo'yicha imizin bilan o'xshash bo'ladi.

Hazm qilish traktidan sekin chiqariladi. Jigarda biotransformasiyaga uchraydi. Asosan buyrakdan maprotilin va uning metabolitlari chiqariladi.

Dezipramin ham asosan noradrenalinning neyronlardan qayta neyronal so'rilishiga ta'sir ko'rsatadi. Dezipramin imizinni metaboliti hisoblanadi.

Jadval 11.4. Bir qator antidepressantlar farmakokinetikasi – monoaminlarni neyronlar orqali tutib qoluvchilarni ingibitorlari

Modda	Enteral yuborilganda biologik faolligi	Qon plazmasida moddani maksimal to'planish	Oqsillarning qon plazmasi bilan bog'lanishi	Qon plazmasida moddani konsentratsiyasi ni 50 %	Buyraklar orqali chiqib ketishi, %	Faol metabolitlar
Imizin	40 - 45	2 - 6	90 - 92	14 18	<2	Dezipramin
Amitriptilin	25 - 70	2,2 - 5	92 - 95	16-26	0	Nortriptilin
Fluoksetin	- 70	6 - 8	-94	20-90	<2,5	Norfluoksetin <sup>1</sup>
Paroksetin	- 50	5 - 5,5	-95	12 20	<2	
Maprotilin	66 - 75	9 - 16	-90	43 5(1	<1	Dezmetilmaprotilin <sup>2</sup> , mapro-

$t_{1/2} \sim 4-9$  kun

$t_{1/2} \sim 60-90$  s

**MAO** ingibitorlar guruhidagi antidepressantlar tanlanmagan va tanlangan ta'sir preparatlariga bo'linadi.

Hozirgi vaqtda **MAO turlicha ta'sir qilmaydigan ingibitorlar** (MAO-A va MAO-V) ancha yuqori zaharlilik natijasida kam qo'llaniladi. Antidepressantlarni tanlashda qoidaga ko'ra monoaminlarning neyronal qamroviga ta'sir qiluvchi preparatlar afzal ko'riladi.

MAO turlicha ta'sir qilmaydigan ingibitorlar noradrenalin va serotoninni oksidlanish jarayonini tinchlantiradi, bu ularning bosh miya to'qimalarida katta miqdorda to'planishiga olib keladi

Bu guruhdagi ko'plab preparatlar MAO ni teskari berkitadi. Shu sababli MAO ni tiklash uchun u katta vaqtni olib yana sintezlanishi kerak (2 hafta). Uning maksimal siqilishi MAO ingibitorlar chiqarilgandan so'ng bir necha soat o'tib sodir bo'ladi. Ammo antidepressiv ta'sir 7-14 kun o'tib rivojlanadi.

MAO ingibitorlarning antidepressiv ta'siri bilan birga ruhiy kuchaytiruvchi xususiyati bilan xarakterlanadi (uyqusizlik, eyforiya, qo'zg'alish rasm. 11.1).

MAO ingibitorlar ta'sirida oziq-ovqat mahsulotlarida bo'luvchi

simpatomimetiklarning ta'siri kuchayadi (fenamin, efedrin, tiramin). Bu moddalar MAO natijasida to'planuvchi noradrenalinning ortiqcha miqdorini chiqarishga qodir bo'ladi. Bunda gipertenziv kriz paydo bo'ladi.

Uning ingibitorlar ta'siri nafaqat MAT ga balki periferik to'qimalarga ham bo'ladi. Bundan tashqari bunday preparatlar boshqa ferment tizimi qatorlariga ham ega bo'ladi.

MAO ingibitorlari gipotenziv faollikka ega. Stenokardiyada ular og'riq hissiyotlarini kamaytiradi. MAO ingibitorlar hazm qilish traktidan yaxshi chiqariladi. Buyraklarda ajratiladi. Ular nisbatan yuqori zaharlilikka ega. Bu asosan jiggar bilan munosabatda namoyon bo'ladi. Bundan tashqari, ular MAT ni qo'zg'atib, uyqusizlikning sababi bo'lishi mumkin. Bu moddalarning qo'llanilishi ortostatik gipotenziya bilan kuzatilishi mumkin.

MAO ingibitorlarga doriga qaramlik rivojlanmaydi .

MAO ingibitorlar sifatida ko'p miqdordagi hosilaviy gidrazin sintezlangan. Ammo hozirgi vaqtda tibbiy amaliyotda yagona gidrazin preparatlar, masalan nialamid (niamid, nuredal) foydalaniladi. Bu eng kam samarali antidepressantlardan biri sanaladi. Ammo uning jigarga zaharli ta'sir va boshqa qo'shimcha ta'sirlari kam darajada namoyon bo'ladi.

Kimyoviy birikmalarning boshqa sinfiga transamin (tranilsipromin, parnat) kiradi. U fenilsiklopropilamin sanalib, tarkibiga ko'ra fenilalkilamin (fenamin) ga o'xshash bo'ladi. Transamin – kuchli MAO ingibitor sanaladi. U bu guruhdagi eng samarali antidepressantlarga kiradi. Terapevtik ta'siri ko'plab gidrazinlarga qaraganda ancha tez keladi ( nialamid - 12-14 kun, transamina -2-7 kun).

Transaminning Farmakodinamikasi transamina analogichna takovoy drugix ingibitorov MAO boshqa ingibitorlariga o'xshash bo'ladi. Bunga ayrim simpatomimetik ta'simi qo'shish mumkin.

Nogidraziv birikmalarda gepato zaharlilik gidrazin guruhi preparatlariga qaraganda kam darajada aks etadi.

So'nggi yillarda V poslednie godlar privilekli vnimanie *Preparatlar, obratimo ingibiruyuuie preimuuvestvenno MAO-A teskari ingibirlovchi*

preparatlarga katta e'tibor qaratilmoqda. Ularga moklobemid (auroriks), pirazidol kiradi. Ular Oni deystvuyut bolee kratkovremenno. chem neobratimlare ingibitorlar MAO teskari bo'lmagan ingibitorlarga qaraganda ancha qisqa vaqt ta'sir qiladi. Bundan tashqari ular qo'llanganda gipertenziv kriz rivojlanish ehtimoli pasayadi.

<sup>1</sup> Oddiy sharoitda tiramin ichak devori va jigarda parchalanadi.

<sup>2</sup> Bunday o'zaro ta'sir pishloq ta'siri deb ataladi («cheeseeffect», angl.). (tiramin). Moklobemid yavlyaetsya hosilaviybenzamidir.

Pirazidol - tetra davriy birikmadir. Kimyoviy tuzilishiga ko'ra u hosilaviy indolga kiradi. Pirazidolning antidepressiv ta'siri bemorning holatiga bog'liq bo'ladi. Uning antidepressiv ta'sir mexanizmi MAO-A da teskari ingibirlovchi ta'sir va noradrenalin neyronal qamrab olish qobiliyati bilan tushuntiriladi. Preparat yaxshi singadi. Qo'shimcha ta'sirlar juda kam paydo bo'ladi. Pirazidol ichga qabul qilinadi.

#### Preparatlar

Moddalarning nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik miqdor; yuborish yo'llari	Chiqariladigan shakllari
Imizin - Imizinum	Ichishga 0,025-0,05 g; mushak orasiga 0,025 g	Tabletkalar, qobiqli tabletkalar 0,025 g; 1,25 % - 2 ml li eritma ampulalarda
Amitriptilin - Amitriptyline	Ichishga 0,025-0,05 g; mushak orasiga va vena ichiga 0,025 g 0,04 g	Tabletkalar 0,025 g; 1 % - 2 ml li eritma
Azafen - Azaphenum	Ichishga 0,025-0,05 g	Tabletkalarda 0,025 g
Fluoksetin - Fluoxetine	Ichishga 0,02 g	Kapsulalarda 0,02 g
Maprotilin - Maprotiline	Ichishga 0,05-0,3 g; vena ichiga 0,05 g - 0,15 g	Draje 0,01; 0,025 va 0,05 g; 1,25 % - 2 ml eritma ampulalarda
Pirazidol - Pyrazidolum	Ichishga 0,075-0,15 g;	Tabletkalarda 0,025 va 0,05 g

Nialamid - Nialamidum	Ichishga 0.025- 0.01 g.	Tabletkalarda (draje) 0.025 g
--------------------------	----------------------------	----------------------------------

### Maniyani davolashda qo'llaniluvchi vositalar

Maniyani davolashda antipsixotik vositalar va litiy tuzlaridan foydalanish mumkin. Antipsixotik vositalar nafaqat vasvasada balki turli kelib chiqish sababiga ega buzilishlarda ham foydalidir. Ularning ta'siri umumiy tinchlantirish, uyquchanlikda oamnyon bo'ladi. Ular vasvasada farmakoterapevtik ta'sir ko'rsatib, ruhiy holatni u yoki bu darajada me'yorlashtiradi, ammo umumiy sekinlashishga olib kelmaydi. Kam miqdorda sedativ ta'sir kuzatilishi mumkin.

#### Litiy tuzlari

Litiy tuzlari asosan vasvasani davolash va oldini olish uchun foydalaniladi (sxema 11.1).

Vasvasa - yuqori darajada qo'zg'alganlik holatidir; uning fazalaridan biri maniakal depressiv psixoz sanaladi (grek. *mania*- aqlsizlik).

Ajitasiya (fran. *agitation*) – kuchli hayajonlanish holati.

Osnovnlare vidlar psixicheskix	Asosiy psixopatologicheskie	Guruh psixotropnlarx
rasstroystv	sindromlar	tarkibi



Схема 11.1. Психотроп моддалар та'сирининг асосий yo'nalishi.

Litiyning harakat mexanizmi tushunarli emas. Uning imkoniyatlaridan biri  $\text{Na}^+$  tokiga ta'siri bilan bog'liq. Bir valentli kation bo'lgan  $\text{Li}^+$  tezkor natriy kanallari orqali kataklar ichiga o'tadi. Ammo litiy ionlari kinetikasi natriyning bunday ionlaridan farqlanadi.  $\text{Li}^+$  kataklardan ancha sekin chiqadi va depolyarizasiya jarayoniga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Monoaminlar almashinuviga litik ionlarining ta'sir istisno emas. Shuningdek, litiy noradrenalin va dofamin chiqarilishini kamaytirishi to'g'risida ma'lumotlar mavjud.

Bundan tashqari litiy ikkilamchi datchiklarga ta'sir qiladi. U fosfoinozitol yo'llarni berkitishi va inozitoltrifosfatva diasilgliserol shakllanilishini kamaytirishi aniqlangan. Litiy ikkilamchi peredatchikni miqdorini kamaytirishi mumkinligi to'g'risida ma'lumotlar bor.

Litiy tuzlarini enteral kiritganda ingichka ichakdan yaxshi chiqariladi.

Organizmدا teng miqdorda tarqaladi. Gemato ensefalik to'siq orqali o'tadi.

Orqa miyada litiy suyuqligi qon plazmasiga qaraganda ikki marta kam bo'ladi. Filtrlash yo'li bilan litiy buyrakdan chiqariladi.

Plazmada litiy miqdori taxminan 24 soat mobaynida 50% ga kamayadi. Uning eliminiyasi tezligi natriy xlorid tarkibli dietada sezilarli ravishda oshishi mumkin. Natriy xloridni kiritish kamayganda yoki litiy ortiqacha chiqarilganda

intoksikasiyaga olib kelishi mumkin (masalan siydik haydovchi vositalar qo'llaganda). Laktasiya davrida litiy ionlarining belgilangan miqdorida sut bezlari ajratilishini hisobga olish kerak .

Tibbiy amaliyotda turli litiy tuzlari qo'llaniladi (karbonat, xlorid, yodid, asetat, sitrat). Eng keng tarqalgan preparat litiy karbonat sanaladi ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ). U faqat enteral tarzda kiritiladi.

Yuqorida qayd qilganimizdek litiy tuzini qo'llashga muhim ko'rsatmasvasvasani davolashdir. Antipsixotik vositalardan litiy tuzining ta'sirining ancha sekin rivojlanishi (2-3 hafta), sedativ ta'sir yo'qligi bilan farqlanadi.

Katta miqdorda qo'rquvni oldini olish, shuningdek, depressiya uchun litik tuzlari samarali bo'ladi.

Litiy tuzining terapevtik doirasini kamligini hisobga olish kerak . Shuning uchun litik tuzini qo'llaganda qonda ularning miqdorini doimiy nazorat qilish kerak (u 1,6 mekv/l dan oshmasligi kerak).

Litiy tuzlarini qo'llanilishi turli qo'shimcha ta'sirlar bilan kuzatilishi mumkin: dispepsik buzilishlar, mushaklarning kuchsizlanishi, poliuriya, chanqoqlik. Ba'zan notoksik bo'qoq rivojlanishi mumkin. Litiy tuzi buyrakning ajratish funksiyalari buzilganda qo'llash mumkin emas. Oshqozon va o'n ikki barmoqlik ichakning yara kasalliklarida, xolesistitda litiy tuzini ehtiyotkorlik bilan qo'llash kerak .

Litiy tuzlari bilan kuchli zaharlanish qayt qilish, diareya, ataksiya, dizatriya bilan namoyon bo'ladi. Og'ir holatlarda halokatli koma rivojlanishi mumkin. Kuchli zaharlanishni davolash organizmdan litiy chiqarilishini tezlashtirishga qaratilgan. Shu maqsadda osmotik diuretiklar, natriy gidrokarbonat qo'llaniladi, zarur bo'lganda gemodializ topshirish mumkin.

Maniakal-depressiv holat rivojlanishini oldini olish uchun shuningdek, epilepsiyaga qarshi preparatlar karbamazepin, natriy valproat, gabapentin qo'llaniladi.

Dori moddalar



## 11.1. ANKSIOLITIKLAR (TRANKVILIZATORLAR)<sup>2</sup>

Moddalar uchun ansiolitik (trankvilizatorlik) ta'sir asosiy ta'sir hisoblanadi. Qo'rquv, hayajon, bezovtalik, ruhan ezilish, g'am-tashvish tuyg'ularini kamaytiradi. Bundan tashqari ko'p ansiolitiklar edativ ta'siriga ega. Ansiolitiklar asosan nevrotik va nevroz (reaktiv) holatlarda qo'llaniladi. Moddalar vegetativ innervasiyaga (amizildan tashqari) ta'sir ko'rsatmaydi; ansiolitiklar ekstrapiramid o'zgarishlar chaqirmaydi.

Lot. *anxius* - bezovta, qo'rquv, vahima, grek. *lysis* - parchalanish. Ansioliiktlar ataraktik ta'siriga ega bo'lib (grek. *ataraxia* – xotirjamlik, ruhiyatni tinchlantiruvchi), trankvilizator, psixosedativ, psixostabillovchi, antinevrotik moddalar.

Lot. *tranquillum* – tinchlik, xotirjamlik.

Ansiolitiklar 3 ta guruhga bo'linadi:

1. **Benzodiazepin reseptor agonistlari** (diazepam, fenazepam va boshqalar).
2. **Serotonin reseptor agonistlari** (buspiron).
3. **Turli xil ta'sirga ega moddalar** (amizil va h.k.).

Benzodiazepin reseptor agonistlari eng ko'p ishlatiladigan. Kimyoviy tuzilishi jihatdan benzodiazepin unumlaridan iborat.

*Benzodiazepin ansiolitiklar ta'sir muddati bo'yicha tasniflanadi.* Bunda asosiy moddalarning umumiy davomiyligi, va organizmda hosil bo'ladigan metabolitlarini effektlari hisobga olingan.

Ta'sir davomiyligi bo'yicha keyingi guruhlarga bo'linadi:

1. **Uzoq ta'sir etuvchi moddalar** ( $t_{1/2} = 24-48$  s)  
Fenazepam, Diazepam (sibazon, seduksen, valium), Xlordiazepoksid (xlozepid, elenium).
2. **O'rtacha ta'sir etuvchi moddalar** ( $t_{1/2} = 6-24$  s) Nozepam (oksazepam, tazepam), Lorazepam, Alprazolam.
3. **Qisqa ta'sir etuvchi moddalar** ( $t_{1/2} < 6$  s) Midazolam (dormikum)  
Benzodiazepin moddalarni ta'sirlari:  
• ansiolitik,

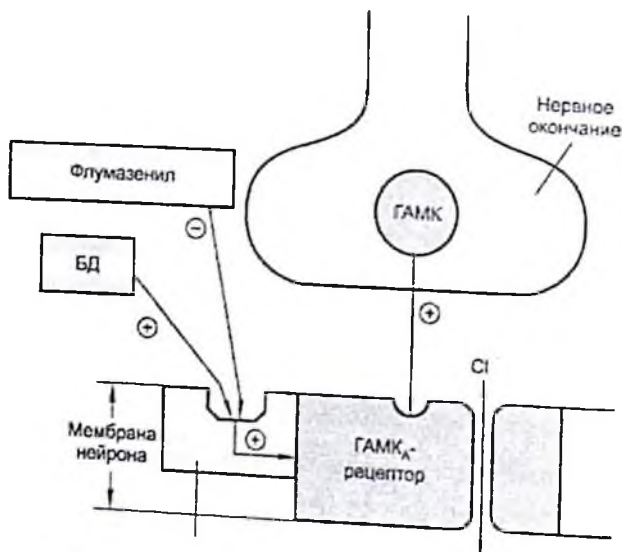
- sedativ.
- uxlatuvchi.
- mushaklarni bo'shashtiruvchi.
- talvasaga qarshi.
- amnestik.

Bu benzodiazepinlar kuchli anksiolitik va sedativ ta'srlariga ega. Anksiolitik, sedativ ta'sir tufayli bu moddalar uyquga ketishni osonlashtiradi, davomli tinch uyqu keltiradi. Moddalarning psixotrop anksiolitik ta'siri limbik sistema bilan bog'liq. Benzodiazepinlar ko'proq gippokampni neyronlar aktivligini kamaytiradi, gipotalamus va retikulyar farmasiyasiga kamroq ta'sir ko'rsatadi. Limbik sistemada va gipotalamusda ko'zg'aluvchanlikni kamaytiradi. Retikulyar farmasiyaga tinlantiruvchi ta'siriga ham bog'liq degan ma'lumotlar bor, chunki benzodiazepinlar, retikulyar farmasiyani qo'zg'alishiga javoban, EEGning faolligini kamaytiradi.

Benzodiazepinlarning ta'sir mexanizmi, moddalarning anksiolitik ta'siri limbik sistema bilan bog'liq, shu yerda o'ziga xos benzodiazepin reseptorlarni bog'lab, ularni qo'zg'atadi. Benzodiazepin reseptorlari esa GAMK reseptorlarining modulyatori hisoblanadi. shu tufayli benzodiazepin reseptorlarining qo'zg'alishi GAMK ergik to'qimalari faolligini oshiradi, GAMK – mimetik ta'sir ko'rsatadi, neyronlar faolligini susaytiradi (rasm. 11.3). Natijada Cl<sup>-</sup> ion kanallari ochilishi oshib, Cl<sup>-</sup> ionlari kirishi ko'payadi. Hujayra membranalari giperpolarizasiyaga uchrab neyronlar aktivligi pasayadi.

Fenazepam yuqori darajada anksiolitik ta'sirga ega. Anksiolitik va talvasaga qarshi relaksant ta'siri bo'yicha boshqa benzodiazepin moddalardan eng kuchlisi hisoblanadi. Anksiolitik va uxlatuvchi ta'siri bo'yicha diazepamdan kuchli.

Benzodiazepinlarni yuqori anksiolitik ta'siriga ega moddalar va sedativ-gipnotik ta'siri kam bo'lgan moddalarga bo'linadi. Sedativ ta'siri kam bo'lgan moddalar kunduzgi trankvilizatorlar(anksiolitiklar) deb ataladi.



Рasm. 11.3. ГАМК<sub>A</sub>-рецептор ва ularни антагонисти флумазенилни таъсир қилиш joyи.

BD – benzodiazepin birikma ГАМК-миметик активлиги. Плюс - stimullovchi (aktivlovchi) таъсир, минус - falajlovchi.

Кундузги транвилizatorlarga mezapam (rudotel) kiradi.

Benzodiazepinlar polisinaptik spinal reflekslarni tormozlab, mushaklarni bo'shashtiradi, bular markaziy ta'sir etuvchi relaksantlar deb atalishi mumkin. talvasaga qarshi hamda narkotik moddalar ta'sirini oshiradi. Katta dozalarda amneziyani chaqirishi mumkin. Trankvilizatorlar skelet mushaklarini, ayniqsa, ularning tonusi oshganda bo'shashtiradi, bolalardagi ko'k yo'talda talvasali yo'tal hurujida, astmaga naf qiladi. Trankvilizatorlar vegetativ inervasiyaga ta'sir ko'rsatmaydi. (m-xolinolitik, gangliolitik va adrenobloktor ta'sirlari yo'q). Qon bosimiga terapevtik dozalarda ta'sir ko'rsatmaydi.

Benzodiazepinlar lipofil modda bo'lib gematoensefalik to'siqdanva boshqa biologik barerlardan oson o'tadi. Me'da ichak traktidan yaxshi so'riladi, asosan o'n ikki barmoq ichakdan so'riladi.

Moddalardan diazepam tez absorbsiyaga uchraydi, alprazolam, midazolam o'rta, nozepam, lorazepam sekin absorbsiyaga uchraydi.

Organizmda benzodiazepinlar biotransformasiyaga uchraydi. Ba'zi metaboliitlari kuchli anksiolitik ta'siriga ega (sxema 11.2). Misol qilib

xlordiazepoksida va diazepam V metaboliti - N- dezmetildiazepam (nordiazepam), qon plazmasida 50% ( $t_{1/2}$ )ga 40-200 s diapazonda o'tadi (jadval. 11.3).

Benzdiazepin va ularni metabolitlarini ko'p qismi plazma oqsillari bilan bog'lanadi (70-90%). Lipofil modda bo'lgani uchun ko'p qismi yog' to'qimalarida depolanadi.

11.3. jadval. Ba'zi benzodiazepin anksiolitiklarni farmakokinetikasi

Dori vositasi	Enteral berilganda Biokirishvchanlik . %	Qon plazmasida maksimal yig'ilgan	Qon plazmasida oqsillar bilan bog'lanishi.%	Ba'zi aktiv metabolitlari ( $t_{1/2}$ , soat)	Umumiy ta'sir qilish vaqti, soat
Lin IC IYAM	90-100	1-1.5	97-99	Dezmetil-diazepam (40-120)	24-48
Flurazepam	ya	0.5-1	97	Dezalkil flurazepam (47-100)	24-48
Alprazolam	75-100	0.5-3	97		24
Klonazepam	70-100	1.5-3	86		24
Lora zonam	90-100	1.2-2.6	90	-	12-18
Nitrazepam	54-98	2-3	87	-	18-24
Noznam	<100	1-4	97	-	12-18
Tema	<100	1-2	96		12-18

• Flurazepam aktiv metabolit shaklida sirkulyasiya sistemasiga tushadi.

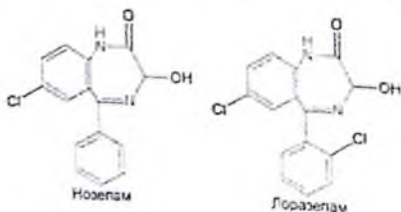
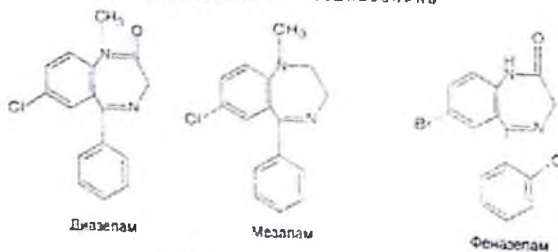
Metabolitlari, konyugatlari (glyukuronidlar) va qisman preparatlari o'zgarimagan holda buyraklar va ichak orqali organizmdan chiqadi. Benzodiazepinlar kam zaharli. Moddalar kam zaharli bo'lsa ham davomli qo'llanganda nojo'ya ta'sirlar: bosh og'rig'i, uyquchanlik, ko'ngil aynishi, diplopiya, ayollarda hayz siklining o'zgarishi, erkaklarda potensiyaning kamayishi, bolalarda diqqat-e'tibor, xotiraning susayishi, terida toshmalar kuzatiladi. Davomli qo'llanganda (6 oy mobaynida) moddalarga o'rganib, tobe bo'lib qolish mumkin. (psixik va fizik) ularning teratogen ta'siri ham bor. Benzadiazepinlarni uzoq muddat qo'llanilganda (6 oy davomida) moddalarga o'rganib qoladi, ruhiy va jismoniy tobelik paydo bo'ladi. Olib tashlash sindromi barbituratlarni jismoniy tobelikidan engilroq o'tadi. Benzdiazepinlarni spesefik antagonist flumazenil hisoblanadi. Flumazenil

benzodiazepin reseptorlarni bloklab trankvilizatorlarni markaziy va anksiolitik ta'sirlarini kamaytirib yo'qotadi.

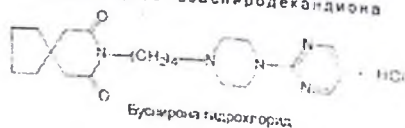
Flumazenil benzodiazepinlarni ta'sirlarini kamaytirish uchun ishlatiladi (masalan, xirurgik praktikada, diagnostik maqsadlarda ishlatilganda), benzodiazepinlarni dozasi oshib ketganda yoki o'tkir zaharlanishda. Preparat vena ichiga yuboriladi, og'iz orqali yuborilganda ko'p qismi jigarda metabolizmga uchraydi. Flumazenil qisqa vaqt davomida ta'sir qiladi - 30-60 daqiqa, shuning uchun agar kerak bo'lsa, u qayta qo'llaniladi. Serotonin reseptorlar agonistiga (qisman) buspiron kiradi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan azaspirodekandionlardan hisoblanadi. Bosh miyadagi 5-NT podtipdagi serotonin reseptorlarga o'xshaydi.

Химические структуры некоторых анксиолитиков

Производные бензодиазепина



Производное азаспиродекандиона



Oxirgi izlanishlarga ko'ra, somatodendrit autoreseptorlarga kiradi. Ularni qo'zg'alishi natijasida autoingibirlik effekt kuzatiladi, natijada yadrodagi neyronlardan serotonin sintezi va ajralishi kamayadi. Bundan tashqari, buspiron dofamin reseptorlari bilan bog'lanadi. Benzodiazep reseptorlar bilan bog'lanmaydi. GAMK mimetik ta'siri yo'q. Yuqori anksiolitik aktivligiga ega.

Ta'sir effekti sekin boshlanadi (1-2 haftadan keyin). Moddani sedativ, uxlatuvchi, talvasaga qarshi va miorelaksant ta'siri yo'q. Izlanish natijalariga ko'ra buspiron o'rganib qolish va tobelikni keltirib chiqarmaydi.

Me'da ichak traktidan yaxshi so'riladi, ko'p qismi jigarda o'zgarishga uchrab (biodostupnost 4%ni tashkil qiladi). Qoda ko'p qismi oqsillar bilan bog'lanadi (95%).

Buspironni qon plazmasida 50%ga 4-8 soatda kamayadi. Jigarda intensiv metabolizga uchrab ( 90%); metabolitlari buyraklar orqali chiqadi.

Nojo'ya ta'sirlaridan jizzakilik, bosh aylanishi, bosh og'rish, paresteziya, ko'ngil aynishi, diareya kuzatiladi. Bemorlar moddani yaxshi ko'taradilar.

Kimyoviy tuzilishi turlicha bo'lgan anksiolitik moddalar kimyoviy tuzilishi va ta'sir mexanizmi bo'yicha farqlanadi.

*Difenilmetan hosilasi* amizil (benaktizin) boshqa guruh moddalardan ajralib turadi. Markaziy xolinoblokator guruhiga kiradi. Sedativ ta'siri bosh miyani retikulyar formasiyasida joylashgan m-xolinoreseptorlarni falajlashi bilan bog'liq. M-xolinomimetiklar ta'sirida amizilni EEGni aktivligini pasaytirishi xususiyati bilan sedativ ta'sirini tushuntirish mumkin. EEG natijasiga ko'ra amizil sinxron ta'sirini kelitirib chiqaradi: yuqori voltli sekin tebranilishi kuzatiladi.

Amizil narkotik opioid analgetiklarni ta'sirini oshiradi. Talvasaga qarshi xususiyatiga ega. Yo'tal refleksini kamaytiradi.

Amizil perefirik m-xolinolitik ta'siriga ega (markaziy m-xolinolitik ta'siridan kamroq). Bu ta'sirini natijasida silliq mushaklar spazmini bo'shashtiradi, qorachiqni kengaytiradi, bezlar sekresiyasini. Bundan tashqari, amizil gistaminga qarshi va anestetik ta'siriga ega.

Amizil ichakdan yaxshi so'riladi. Ta'siri bir necha soat davom etadi. Siydik orqali chiqib ketadi.

Nojo'ya ta'sirlari atropinsimon ta'siri bilan bog'liq (og'iz qurishi, taxikardiya, qorchiq kengayishi va h.k.). Glaukomada moddani ishlatish man etiladi.

Anksiolitiklarga trioksazin, oqsilidin (benzoklidina gidroxlorid) va boshqa moddalar kiradi.

V-adrenoblokatorlarda ham anksiolitik ta'sirlari aniqlangan.

Moddalar nevrozlarda va nevroz holatlarida qo'llaniladi. Premedikasiya uchun xirurgik operatsiyalardan oldin qo'llaniladi. Uyqusizlikda keng ishlatiladi. Benzodiazepinlar epileptik statusada samarali natija beradi (vena ichiga yuboriladi), skelet mushaklari tonusi oshishi bilan bog'liq nevrologik o'zgarishlarda qo'llaniladi. Kasbi ziyraklikni talab qiladigan bemorlarga (masalan, transport haydovchilari)

benzodiazepinlar ambulator holatda tavsiya etish man qilinadi.

Yangi anksiolitik moddalarni izlaganda ular tanlab har xil mediatorlik sistemasiga ta'sir ko'rsatishi kerak va nojo'ya ta'sirlari kam bo'lishi. Serotonin reseptorlarga va turli serotoninergik sistemasiga ta'sir etuvchi xlesistokinin antagonistlari katta qiziqish uyg'otadi va h.k.

## Preparatlar

№№	Urtacha terapevtik doza natijalar umumiy infirigidagi	Chiqarilish shakli
Диазепам - <i>Diazepam</i>	0,005-0,015 g; y/o 0,01-0,02 g; y/a ini ichish 0,00025-0,0005 g	Tabletka na 0,005 g; ampula 0,5% eritma
Сензепам - Римиперитим	0,01-0,03 g	Tabletka na 0,0005 va 0,001 g
Нозепам - <i>Nozepam</i>	0,01-0,03 g	Tabletka na 0,01 g
Мезепам - <i>Mezepam</i>	0,005-0,01 g	Tabletka na 0,01 g
Лоразепам - <i>Lorazepam</i>	0,00125-0,005 g	Tabletka na 0,0025 g
Клупирон - <i>Klupiron</i>	0,005 g	Tabletka na 0,005 va 0,01 g

## 11.5. SEDATIV MODDALAR

Sedativ moddalarga brom tuzlari (bromidlar), valeriana moddalari, arslonquyruq moddlari kiradi. Moddalar tinchlantiruvchi xususiyatiga ega.

*Brom* tuzlaridan ko'proq natriy brom va kaliy bromidlar qo'llaniladi. Moddalar miya po'stlog'ida tormozlanish jarayonlarini oshirib, ularni jamlab chuqurlashtiradi, markaziy nerv sistemasiga tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi, ayniqsa, nerv sistemasi qo'zg'aluvchanligi oshganda sezilarli bo'ladi. tormozlovchi va qo'zg'aluvchanlik jarayonlari muvozanati to'g'rilanadi. Moddalarning ta'siri nerv sistemasining turi hamda faolligiga bog'liq. Nevroz holatlarida bromidlarni ta'siri yaxshi namoyon bo'ladi. Bromidlar epilepsiyaga qarshi xususiyatiga ega, lekin epilepsiyaga qarshi moddalardan kuchsizroq.

Me'da-ichakdan brom tuzlari yaxshi, organizmda xloridlarga o'xshab (asosan, ekstrasellyulyar). Buyraklardan uzoq muddat mobaynida so'riladi. Bromidlarni qon plazmasida 50%ga kamayishi 12 kunni tashkil qiladi. Brom izlari 1 oydan keyin ham

aniqlanadi. Buyraklardan tashqari, brom tuzlari ichaklardan, ter bezlaridan va sut bezlari orqali chiqadi.

Sedativ moddalar nevroz, nevrasteniya, uyqusizlikda qo'llanadi. Epilepsiyaga qarshi moddalar sifatida kam ishlatiladi (asosiy epilepsiyaga qarshi moddalar ta'siri bo'lmaganda, qo'shimcha moddalar sifatida buyuriladi).

Davomli qo'llanganda bromidlar organizmda to'planib qolishi natijasida surunkali zaharlanish mumkin, bunda "bromizm" holati ro'y beradi. Bromizm holatida organizm tormozlanadi, bo'shshish, xotiraning susayishi, diqqatning kamayishi, tumov, konyunktivit, terida qichishish, toshmalar paydo bo'ladi (*acne bromica*). Bromizmni davolash uchun katta miqdorda xloridlar – natriy xlorid (10-90 r sutkaga) bilan suv (3-5 l sutkaga) qo'llanadi. Teri, og'iz, ichakni vaqti-vaqti bilan tozalab turish kerak. Siydik haydovchi moddalar ham qo'llanadi. Bolalar amaliyotida qo'llash uchun brom eritmasi mevalar sharbati bilan birga qo'shilgan holda chiqariladi.

Valeriana moddalaridan o'simlikning damlamasi, nastoykasi, ekstrakti qo'llanadi, ular valeriana ildizi, o'q ildizidan tayyorlanadi, bu moddalar spazmolitik ta'sir etuvchi borneol va izovalerian kislotaning murakkab efir moyidan iborat. Valeriana moddalari ayniqsa, yurak nevrozida samarali ta'sir ko'rsatadi. Kombinirlangan suyuqliklar – valosedan, korvalol, valokordinlar tarkibi asosan valerianadan iborat.

Arslonquyruq (*Leonuri serdechnogo Leonurus cardiaca*) o'tidan tayyorlangan damlama va nastoykalar markaziy nerv sistemasini tinchlantiradi, ta'siri valeriana moddalariga o'xshab ketadi. Ularni tarkibida efir moylari, alkaloidlar, saponinlar va burushturuvchi moddalar tutadi.

Moddalar nomlari	O'rtacha terapevtik doza kattalar uchun, Yuborish yo'llari	Chiqarilish shakli
Natriya bromid - <i>Natrii bromidum</i>	Ichishga 0.1 - 1 g	Poroshok; tabletki po 0,5 g; 3% rastvor
Nastoyka valerianlar - <i>Tinctura Valerianae</i>	Ichishga 20-30 tomchi	30 ml flakonda



Nastoyka pustlarmika - <i>Tinctura</i> <i>Leonuri</i>	Ichishga 20-50 tomchi	25 ml flakonda
---	-----------------------	----------------

## 11.6. PSIXOSTIMULYATORLAR

Moddalar markaziy nerv sistemani yuqori bo'limlari tonusini oshirib, kayfiyatni, psixomotor faollikni, aqliy va jismoniy faoliyatni (ayniqsa, toliqqanda) ko'taradi, uyquga ehtiyojni, narkotik va uxlatuvchi moddalar ta'sirini kamaytiradi.

Kimyoviy jihatdan 4 guruhga bo'linadi.

Fenilalkilamin unumlari – fenamin.

2. Piperidin unumlari – meridil.

3. Sidnomimin unumlari – sidnokarb.

4. Ksantin unumlari – kofein.

**Fenamin** – fenilalkilaminlarning unumi bo'lib, kimyoviy tuzilishiga ko'ra adrenalin, noradrenalina o'xshab ketadi, gematoensefalik to'siqdan oson o'tib, markaziy nerv sistemasiga ta'sir ko'rsatadi.

<sup>1</sup> Sinonimlar: psixotoniki, psixoanaleptiki, psixomotorlarni stimulyatorlar, psixoenergiziruyuvchi sredstva.

<sup>2</sup> Sredstva, vzbudivayuychie utomlennlary organizm, poluchili nazvanie "doping" (ot angl. *to dope* - davat narkotiki).

Fenamining markaziy nerv sistemasini qo'zg'atuvchi ta'siri retikulyar formasiyaning bosh miyaga faollovchi ta'sirini oshirishi bilan bog'liq. Mediatorlar noradrenalin va dofaminni presinaptik nerv oxirlaridan, ayniqsa, miyaning katexolaminlarga boy bo'limlaridan – o'rta miya, gipotalamusdan ajralishini oshiradi, shuning uchun fenamin markaziy ta'sir etuvchi bilvosita adrenomimetik deb ataladi. Katexolaminlar ajralishining ko'payishi neyronlararo o'tkazuvchanlikni oshiradi. Fenamining ta'sir mexanizmidan kimyoviy jihatdan noradrenalina o'xshashi ham ahamiyatga ega, modda adrenoreseptorlarni bevosita qo'zg'atishi mumkin. Fenamin miya postlog'iga qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi, kichik miqdori shartli reflekslarni oshirib yuboradi. Moddalarning

ta'siri nerv sistemasining turi hamda faelligiga bog'liq.

Fenamin qo'llanilganda tabiiy uyqu bosqichlari o'zgaradi, tez uyquning vaqti kamayadi, qo'llash to'xtatilgandan keyin uyquning normal holatga kelishi bir necha oylarga cho'zilib ketadi. Fenamin tufayli aqliy va jismoniy faoliyat oshsa ham, murakkab masalalarni yechishda xatolar foizi kamaymaydi. Fenamin nafas markazini, orqa miyaning polisinaptik, monosinaptik reflekslarini qo'zg'atadi, gipotalamusdagi ovqatga tegishli markazga ham ta'sir etib, ishtahani kamaytiradi (15; 15.1-bobga qarang), ikin kuchli markaziy qo'zg'atuvchi bo'lgani uchun ishtahani kamaytiradigan modda sifatida qo'llanmaydi (12 bobga qarang).

Fenamin faqat markaziy nerv sistemasidagi adrenoceptorlarni emas, chetdagi  $\alpha$ - va  $\beta$  -adrenoceptorlarni ham qo'zg'atadi. Fenamin simpatomimetiklarga kiradi (adrenergik tolalarni varikoz pufakchalaridan noradrenalinni ajralishi). Fenamin to'g'ridan-to'g'ri adrenoceptorlarga ta'sir etadi, lekin bu ta'siri ahamiyatga ega emas. Simpat- va ad-renomimetik ta'siri natijasida qon bosimi ko'tariladi. Bu ta'siri bo'yicha fenamin adrenalindan 100-150 barobar kam ta'sir etadi, lekin pressor ta'siri davomli bo'ladi. Boshqa silliqmushaklm a'zolariga ta'siri adrenalninga uxshab ketadi, lekin kamroq namoyon bo'ladi.

Me'da ichak traktidan yaxshi so'riladi. Gematoensefalik to'siqdan tez utadi.

Uzoq vaqt qo'llanganda fenamin organyzmda to'planadi – kumulyasiyaga uchrayli, bu moddaga o'rganish ba'zi holatlarda tobelikka olib keladi. (ruhiy va jismoniy).

Fenaminning miqdori oshganda uyqusizlik, bezovtalanish, taxikardiya, yurakning notekis urishi paydo bo'ladi, moddani ateroskleroz, gipertoniya, qandli diabetda, qariyalarda qo'llash man etiladi.

Ba'zi holatlarda fenaminni narkotik analgetiklar bilan zaharlanganda analeptik sifatida qo'llaniladi. Ishtahani kamaytirish uchun fenamin qo'llanilmaydi, chunki qo'zg'atuvchanlikni va qon bosimini oshiradi, tobelikka keltirib chiqaradi. Bolalarga ayniqsa, 10 yoshgacha fenamin, umuman psixostimulyatorlar kam qo'llanadi, chunki bolalarda fenamin butunlay teskari paradoks ta'sir ko'rsatishi, tobelik paydo qilishi mumkin.

Shuning uchun hozirgi vaqtda fenamin chiqarilishi man etilgan.

Piperidin unumlaridan piridrol (pipradol), meridil (metilfenidata gidroxlorid, sentedrin) markaziy nerv sistemasini qo'zg'atish xususiyati jihatidan fenamining yaqin turadi, moddalarning periferik adrenomimetik ta'siri deyarli yo'q. yurak va qon tomir sistemasiga nojo'ya ta'sirlar ko'rsatmaydi. Qo'zg'atuvchi ta'siri bo'yicha piridrol fenamining o'xshaydi. Meridilni ta'siri fenamindan kamroq. Yuqori psixostimulovchi ta'siriga ega bo'lgan sidnomimin unumlaridan sidnokar (mezokarb) kiradi. Sidnomimin unumlaridan sidnokarbning ruhiyatni qo'zg'atuvchi ta'siri asta-sekin boshlanib, uzoqroq davom etadi hamda periferik ta'sir ko'rsatmaydi. Eyforiya va qo'zg'aluvchanlikni kuzatilmaydi. Ta'sir mexanizmi noradrenergik sistemani aktivligini oshirishi bilan bog'liq. Fenamindan farq perefirik ta'sirlari yo'qligi. Bemorlar sidnokarbni yaxshi ko'taradi. Dozasi oshganda bemorda qo'zg'aluvchanlik, bezovtalik, uyquvsizlik va qon bosimini ko'tarilishi kuzatiladi. Sidnokarbni kechqurun berish man etiladi, chunki uyquvsizlikni keltirib chiqarishi mumkin.

Ksantin unumlariga choy bargi (*Thea sinensis*), kofe (*Coffea arabica*), kola (*Cola acuminata*), kakao (*Theobroma sasao*), urug'idan olinadigan kofein alkaloidi kiradi. Kofeinni sof psixostimulyator deb atab bo'lmaydi, chunki bu moddaning analeptik xususiyati ham bor – yurak, nafas va qon tomirlar markazini qo'zg'atadi.

Kofein to'g'ridan-to'g'ri miya po'stlog'iga stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. Kofeinning ruhiy faoliyatni qo'zg'atishi, aqliy va jismoniy faoliyatni, tetiklik va bardamlikni paydo qilishi, uyquni qochirish mexanizmi yuqorida keltirilgan psixostimulyatorlardan farq qiladi.

Kofeinni oliy markaziy nerv sistemasiga ta'siri uni dozasiga va nerv sistemasini turiga bog'liq bo'ladi. Kichik dozalarda kofein qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi, katta dozalarda esa tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Kofein moddasining analeptik xususiyati ham bor – uzunchoq miyadagi yurak, nafas va qon tomirlar markazini qo'zg'atadi. Nafas markazi falajlanganda kofein nafasni tezlashtiradi, chuqurlashtiradi. Bundan tashqari kofein adashgan nervni markazlarini qo'zg'atadi. Orqa miyaga katta dozalarda ta'sir ko'rsatadi.

Neyronlararo qo'zg'uluvchanlikni oshirgani uchun orqa miya reflekslarini kuchaytiradi.

Kofein yurak qon tomir sistemasiga ta'siri bo'yicha alohida o'rin tutadi. Bu ta'siri pereferik va markaziy ta'sirlari bilan bog'liq. Kofein to'g'ridan-to'g'ri miokardga qo'g'atuvchi ta'sir ko'rsatadi. Lekin shu bilan birga adashgan nerv markazlari ham qo'zg'aladi, shuning uchun organizmga qaysi nerv faoliyati usunligiga bog'liq bo'ladi. Katta dozalarda kofein taxikardiyanı chaqiradi (pereferik ta'siri ustun bo'lganda), ba'zida aritmiya keltiradi.

Kofeinni markaziy va pereferik ta'siri tomirlar tonusi holatiga bog'liq. Qon tomir markazini ko'zg'alatib kofein tomirlar tonusini oshiradi, silliq mushaklarni bo'shashtirish natijasida tomirlar tonusini kamaytiradi.

Kofein har xil tomirlar sohasiga xilma xil ta'sir ko'rsatadi. Masalan, toj tomirlar kengayadi (yurak zarbasi oshganda). Shu bilan birga miya tomirlari tonusi pasayadi. Kofeinni bu ta'siri migrenda ishlatiladi. Boshqa silliq mushakli a'zolariga kofein miotrop spazmolitik ta'sir ko'rsatsa, skelet mushaklarini stimullovchi ta'sir ko'rsatadi (markaziy va bevosita)

Qon bosimini o'zgarishiga kofeinni ta'siri yanayam murakkab, kardiotrop va tomirlar effektlariga bog'liq bo'ladi. Agar qon bosimi normada bo'lsa, kofein qon bosimiga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi, gipotenziv holatda yuborilsa, qon bosimini ko'tarib normag olib keladi.

Kofein asosiy almashinuvni oshiradi. Glikogenolizni oshiradi, giperglikemiyanı chaqiradi. Lipolizni oshiradi (plazmada erkin yog' kislotalarni miqdorini oshiradi). Katta dozada buyrak usti bezini mag'iz qismidan adrenalinni ajralishini oshiradi.

Kofeinni ta'sirida kuzatiladigan markaziy ta'sirlari, silliq va targ'il ko'ndalak mushaklarga, moddalar almashinuviga ko'rsatadigan ta'sirlarini ba'zi olimlar SAMFni ko'payishi bilan tushuntirishadi. Kofein fosfodiesteraza fermenti faolligini kamaytirib, hujayralarda siklik AMF hajmini oshiradi. Siklik AMF esa ikkilamchi mediator hisoblanadi, modda tufayli biogen dori moddalarining ta'siri yuzaga chiqadi: siklik AMF to'qima va a'zolarida glikogenoliz, metabolik jarayonlarni oshiradi. Ayniqsa, bosh miyadagi va yurakdagi fosfodiesterazani juda katta

terapevtik dozadan yuqori miqdorda ingibirlaydi. Kofeinning kimyoviy tuzilishi adenozinga oʻxshash boʻlgani tufayli uning oʻrniga (konkurent antagonizm) miyadagi adenzin reseptorlarni bogʻlab oladi. Adenzin esa miyada qoʻzgʻalish jarayonlarini kamaytiradigan omil hisoblanadi. Kofein adenzinning oʻrniga adrenozeptorlarni bogʻlagani tufayli qoʻzgʻatish jarayonlari oshib boradi. Bu taʼsiri metilksantinnlarni terapevtik dozalarda kuzatiladi. Metilksantin va adenzin bir biriga qarama qarshi taʼsir koʻrsatadi. (tabl. 11.4). Metilksantinnlar adenzin  $A_1$ -i  $A_2$ -reseptorlarni bloklaydi (adenzozinga konkurent antagonist hisoblanadi).

11.4. jadval. Metilksantinnlarni taʼsirlari (kofein, teofillin) va adenzin

Taʼsir qilish yoʻnalishi	Met. shsintinnlar	Adenzin
Markaziy nerv sistemasi	Qoʻzgʻalish	Falajlanish
Katexolaminnlarni ajralishi	Kuchayadi	Kamayadi
Yurakni qisqarish kuch va soni	Koʻpayadi	Kamayadi
Buyrak qon aynalishi va renin ajralishi	Koʻpayadi	Kamayadi

Kofein taʼsirida oshqozon bezlar sekresiyasi oshadi. bu taʼsiri diagnostik maqsadda qoʻllaniladi. Meʼda ichak kasalliklarda (gastrit, oshqozon yara kasalligi, xavfli usmalar) kofein funksional va organik patalogiyani aniqlashda yordam beradi.

Kofein buyrak kanalchalarni proksimal va distal qismida natriy va suvni reabsorbsiyaga taʼsir qilib oz boʻlsa ham diurezni oshiradi. Buyrak kanalchalarida qon tomirlarni kengaytirib filtrasiyani oshiradi.

Kofeinning suvda eriydigan tuzlari ichakdan yaxshi soʻriladi, enteral hamda parenteral yoʻllar orqali qoʻllaniladi. Koʻpincha kofein ogʻriq qoldiruvchi kombinirlangan tabletkalar tarkibida boʻladi (tabletka «Sitramon-P» va «Kofetamin»). Kofein bosh miyaning ichki bosimini pasaytiradi, shuning uchun markaziy nerv sistemasi shikastlanganda, infeksiya bilan zararlanganda qoʻllaniladi. Asosiy qismi biotransformasiyaga uchrab, 10% buyraklardan uzgarmagan holda chiqib ketadi.

Kofeinga, ayniqsa, achchiq choy (*teim*, kofe ichishga oʻrganib qolish, psixik tobelik paydo boʻlishi mumkin. Kofein quyidagi nojoʻya taʼsirlar: koʻngil aynish.

qusish, bezovtalik, yurakning tez urishi, uyqusizlik kabi holatlarga sabab bo'lishi mumkin.

Kofeinni qon bosimi oshganda, ateroskleroz, uyqusizlik, glaukomada qo'llash man etiladi.

#### Preparatlar

Nomi:	O'RTACHA TERAPEVTIK DOZA KATTALAR UCHUN YUBORISH YO'LLARI	Chiqarilish shakli
1	2	3
Mer id i l - <i>Meridilutn</i>	Ichishga 0.015 g	Tabletka 0.01 g
Sipn&varb - <i>Sydtocarbun</i>	Ichishga 0.05 0.25 g	Tabletka (1,005: 0.011 i 11.025 g
Kofein – <i>SySepsht</i>	Ichishga 0.05 -OD g	kukun

#### 11.7. NOOTROP VOSITALAR<sup>1</sup>

Mazkur guruhga bosh miyaning oliy integrativ funksiyalarini faollashtiruvchi moddalar kiradi. Nootroplar ta'sirini asosiy namoyon bo'lishi ular buzilganda o'qitish va xotiraga ta'siri bilan belgilanadi. Nootrop vositalar ko'rsatilgan funksiyalami tiklash, bosh miyaning degenerativ shikastlanishi, insult, intoksikasiya, aqliy qoloq bolalardagi nevrologik nuqsonlar, Alsgeymer kasalliklarida qo'llaniladi. Ko'plab nootrop vositalar gipoksik faollikka qarshi ta'sirga ega.

Sog'lom hayvonlar oliy nerv faoliyati va sog'lom inson psixikasiga bu preparatlar ta'sir ko'rsatmaydi. Ular me'yorda bo'lganda ko'plab axloqiy reaksiyalarni, shartli reflekslarni, bosh miyaning bioelektrik faolligi, harakat faolligini o'zgartirmaydi.

Patologiyada nootroplarning farmakoterapevtik ta'siri asosida miyaning almashuv jarayonlariga qulay ta'siri yotadi<sup>2</sup> (makroenergetik fosfat, oqsillar sintezini kuchaytirish, bir qator fermentlarni faollashtirish, shikastlangan neyron membranalarini faollashtirish). Amaliy tibbiyotda qo'llaniladigan ayrim nootrop vositalar GAMK metabolik ta'siriga imitatsiya qilinadi.

Nootrop vositalar faqat uzoq vaqt qo'llaganda aqliy qoloqlikda davolovchi

ta'sirni ko'rsatadi, katta miqdordagi latent davriga ega. Bu preparatlar bir qator holatlarda boshqa psixotrop moddalar bilan birgalikda qo'llaniladi ( ruhiy kasallarni davolashda).

Ko'pgina ma'lum nootrop vositalar shuningdek, antigipoksik ayrimlari esa tomir tortishiga qarshi ta'sirga ega.

Nootrop vositalar guruhiga piraset, aminoron, pantogam, piriditol kiradi. Eng keng tarqalgani pirasetamdir.

Pirasetam (nootropil) davriy hosilaviy GAMK sanaladi. U aqliy faoliyat (fikrlash, o'rganish, xotira) ga yaxshi ta'sir ko'rsatadi. Pirasetamning muhim xususiyati uning antigipoksik ta'siridir. Bunda gipoksiyaga miya to'qimalarining barqarorligi oshadi. Bundan tashqari pirasetam o'rtacha titrashga qarshi ta'sirga ega bo'lib, titrash faolligini tarqalishiga yo'l qo'ymaydi.

Pirasetam to'qimalar to'sig'i orqali yengil o'tadi. Ichaklardan tez chiqariladi. gematoensefalik va plasentar to'siqlar orqali o'tadi.

<sup>1</sup> grek. *noos* -ruh, fikr, *tropos* -yo'nalish. Nootroplar shuningdek, kognitiv funksiyalar kuchaytirgichi deb ham nomlanadi» (cognitive enhancers; ing. cognitive anglash, enhance - kuchaytirish).

<sup>2</sup> Bu guruh preparatlari shuningdek, psixometabolik stimulyatorlar deb ham ataladi ( mediator jarayonlarga ta'sir qiluvchi psixomotor stimulyatorlardan farqli ravishda).

Organizmdan asosan o'zgarmagan shaklda buyrakdan chiqariladi.

Bosh miyaning degenerativ shikastlanishi va davriy tomirlar bilan bog'liq bo'lgan aqliy qoloqlikda pirasetam qo'llaniladi ( keksalik bilan bog'liq aqliy zaiflik, ateroskleroz, alkogolizm, bosh suyagi jarchatlari.).

Pirasetam ichga bir oydan bir necha oygacha parenteral qabul qilinadi.

Qo'shimcha ta'sirlardan ba'zan dispeptik buzilish, uyqu buzilishi qayd etiladi.

Aminoron (gammalon, ganevrin) GAMK preparati sanalib, MAT da shakllanadi. GAMK tormoz mediatori funksiyasini bajaradi, shuningdek, nerv to'qimalari almashuv jarayonida muhim rol o'ynaydi. So'nggisi to'qimalar nafas olishini rag'batlantirishda paydo bo'ladi (GAMK nafas olish substratasi sifatida

chiqadi va Krebs davri fermentlarini faollashtiradi). GAMK metabolitik faolligi va uning psixotrop ta'siri asosida yotadi. Gematoensefalik to'siq orqali preparat yomon o'tadi. Ammo miyaning organik shikastlanishlarida amination o'tkazuvchanligi gematoensefalik to'siq orqali o'sadi.

Aminationning muhim xususiyati uning miyada qon aylanishini oshirish va miya to'qimalarida kislorod kuchlanishini oshirish, shuningdek, o'rtacha antigipoksik faollikdir. Bundan tashqari, amination kichik miqdorda titrashga qarshi faollikka ega bo'lib, miya to'qimalari va ayniqsa, epileptogen o'choqdagi GAMK miqdorini me'yorlashtirish bilan bog'liq bo'ladi.

Amination arterial bosimning kam miqdorda pasayishiga olib keladi. Gipotenziv effekt gipertenziya fonida yaqqol aks etadi .

Qonda qand miqdori yuqori darajada bo'lganda gipoglikemik effekt kuzatiladi. Aksincha u me'yoriy darajada bo'lsa amination ba'zan o'rtacha giperqlikemiya olib keladi (glikogenolizom bilan bog'liq).

Miyada qon aylanishi buzilishi, alkogolga zaiflik va bolalarda aqliy qoloqliq bilan asoslanadigan aqliy nuqsonlarda pirasetam qo'llaniladi. Ba'zan amination epilepsiyaning kompleks terapiyasida foydalaniladi . Gipotenziv ta'siri arterial gipertenziya bemorlarini davolashda foydalanilishi mumkin .

Preparatning ta'siri bosqichma-bosqich oshib boradi. Davolash kursi bir necha oy davom etadi. Amination ichga va ichki vena orqali qabul qilinadi.

U yaxshi singadi. Uzoq vaqt qo'llaganda dispepsik buzilishlar, uyquning buzilishi, ba'zan arterial bosimning o'zgarishi kuzatilishi mumkin.

Fenil hosilaviy GAMK – fenibut preparati - nootrop komponentlarga ega va anksiolitik faollikni namoyon qiladi.

Nootrop guruhiga shuningdek, bir qator hosilaviy preparatlar kiradi: pantogam (kalsiy gomopantotenat) va piriditol (ensefabol, piritinol). Pantogamda GAMK qoldiq pantoten kislota tuzilmasiga qo'shiladi. Piriditol disulfid bilan birikkan piridoksin 2 molekulasiga qoldig'idan iborat bo'ladi. Ikkita preparat bosh miyaning metabolitik jarayonlariga qulay ta'sir ko'rsatadi va antigipoksik xususiyatga ega. Bunda guruhga pikamilon va nikotin kislotani kiritish mumkin. Nootrop faollikka



ega, miyada qon aylanishini yaxshilaydi.

Hozirgi vaqtda turli ta'sir mexanizmlariga ega bo'lgan nootrop vositalarni keng izlash amalga oshirilmoqda (mediator/modulyator tizimiga ta'sir ko'rsatuvchi, ion kanallari va ion toklari, oqsillar sintezi va ularning fosforlanishiga ta'sir ko'rsatuvchi).

### Preparatlar

Nomlari	O'rtacha terapevtik doza kattalr uchun: yuborish yo'llari	Chiqarilish shakli
Pirasetam - <i>Pyracetam</i>	ichishga, mushak orasiga va vena ichiga 0,4-1,2 g	Tabletka, qobiqli, 0,2 g; kapsula 0,4 g; ampula 5 ml 20% eritma

## 12-BOB. ANALEPTIKLAR

Analeptiklar MNS ga umumiy ta'sir ko'rsatuvchi stimulyatorlar hisoblanadi. Ular qo'zg'alish jarayonini kuchaytiradi, neyronlararo (sinapslararo) nerv impulslari o'tkazilishini engillashtiradi. Tormozlanish jarayonlarini bloklab qo'yadi. Analeptiklar MNS ning hamma bo'limlariga ta'sir ko'rsatadi. Har bir dori moddasi MNS ning ma'lum bir bo'limiga ta'siri kuchliroq namoyon bo'ladi. Aniqlanishicha ba'zi bir dori moddalar boshqalaridan farqli faqat uzunchoq miyadagi markazlarga ta'sir ko'rsatadi (Korazol, bemigid, kordiamin). boshqa bir dori moddalar ko'proq orqa miyaga ta'sir ko'rsatadi (strixnin). Kofeinni analeptik deb qaralsa bo'ladi, uning psixostimulyator ta'siri ustun turadi, bu esa uning bosh miya po'stlog'iga ta'siri bilan bog'liq.

Analeptiklarning dozasini oshirilishi qo'zg'alish jarayonining generallizatsiyalanishiga olib keladi, refektor qozg'aluvchanlik oshishi yuz beradi. Analeptiklarning toksik dozasi talvasa keltirib chiqaradi, shu sababli uni ba'zida talvasa zahari deb ataladi. Talvasa ko'p miqdordagi analeptiklarning ta'sirida neyronlararo impulslar o'tkazuvchanligining yaxshilanishi va qo'zg'aluvchanlikning irradiatsiyasi natijasida shakllanadi. Analeptiklarning qo'zg'atuvchi va talvasaga olib keluvchi ta'sirlari tormozlanish jarayonlarining bloklanishi natijasida yuzaga keladi. Pikrotoksin, xlor ion kanallarini bloklaydi. GAMK<sub>A</sub>-reseptorlari bilan bog'lanadi. Shu yo'l bilan GAMKning postsinaptik tormozlovchi ta'sirini bartaraf etadi. Strixnin postsinaptik tormozlanish

Jarayonlarini susaytiradi. bu jarayonda mediator glitsin hisoblanadi (glitsin reseptorlari bloklanishi hisobiga). Strixnin GAMKning tormozlovchi xususiyatiga ta'sir ko'rsatmaydi.

Talvasa bosh miya qo'zg'alishi bilan bog'liq bo'lganda klonik xarakterli (kamfora, bemigrid, kordiamin ta'siriga mos), orqa miya qo'zg'alishi bilan bog'liq bo'lganda tetonik xarakterlidir (Masalan strixnin bilan zaharlanganda). Analeptiklar yuqori dozada asosan bosh miyaga ta'sir ko'rsatib, klonik-tonik talvasa yuzaga keladi.

Amaliyotda eng ko'p tarqalgan analeptiklar quyidagi siniflarga birlashtirilgan. (strukturaga qarang).

<sup>1</sup>Strixnin(chilibuxa urug'idan olingan alkaloid – (Strychnosnuxvomisa) ozirgi vatta deyarli qo'llanilmaydi, uncha katta bo'lmagan terapevtik kenglikka ega. Ayrim hollatlarda strixnin preparati parez va paralichlarda, shuningdek, ko'rish qobiliyatining funksional buzilishida buyuriladi (bosh miya po'stlog'idagi ko'ruv markazini, shuningdek, to'r pardani stimullaydi).

Kislolaning alkillangan amidi

Kordiamin (niketamid, koramin)

Bisiklik ketonlar

Kamfora <sup>1</sup>

Glyutarimidlar

Bemigrid (megimid)

Analeptiklarning<sup>2</sup> hayotiy muhim markazlarga: nafas va qon tomirlarni harakatlantiruvchi markazlarga stimullovchi ta'siri eng muhim ahamiyatga ega. ayniqsa, shu markazlar ta'sirlanishida yaqqol namoyon bo'ladi.

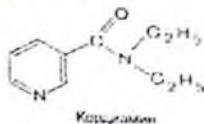
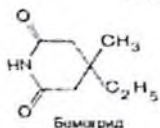
Analeptiklar nafas markazining qo'zg'aluvchanligini oshiradi. Tegishlixa nafas markazining nerv impulsiga va gumoral qitilovchilarga( CO<sub>2</sub>) sezuvchanligini oshiradi. Bir qator preparatlar (bemigrid, kamfora) faqatgina nafas markaziga to'g'ridan – to'g'ri ta'sir etadi. Bir qancha analeptiklarning markaziy ta'siri reflektor tarzda amalga oshadi (sinokarotid sohadagi xemoreseptorlar). Bu kabi moddalarga kordiamin ta'luqlidir(shuningdek, karbonat kislota). Karotid

koptokchanning denervatsiyasi uning nafas markaziga faollovchi ta'sirini kamaytiradi. Analeptiklarning nafas markazini qo'zg'atishi nafas amplitudasi va chastotasining ortishiga olib keladi.

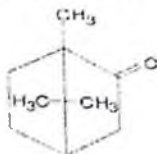
Analeptiklar faqatgina nafas markazini emas, balki qon –tomir harakati markazini ham qo'zg'atadi. Ular qon tomirlarning periferik qarshiligini oshiradi va qon bosimini ko'taradi. Umumiy qon aylanish yaxshilanadi, bunda qon bosimining ortishi muhim rol o'ynaydi. Analeptiklar yurakka to'g'ridan –to'g'ri ta'siri

Ba'zi analeptiklarning kimyoviy stukturasi

Синтетические средства



Средство растительного происхождения



aniqlanmagan, kamfora va kofein bundan mustasno.

Kamfora

<sup>1</sup> Kamfora – tabiiy o'ngga buriluvchi kamfora lavradan (*Sinamoniumcamphora Sueb*) yoki bazilikadan (*Osimummentipholiumochst*) olinadi. Pixa moyi yoki skipidardan sintetik chapga

buriluvchi kamfora olinadi.

<sup>2</sup> Grekcha *analambano*- ko'tarmoq, kuchaytirmoq, sog'aymoq.

Kamfora yurakka stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. adrenergik innervasiyaning qo'zg'atuvchi ta'sirini oshiradi (kofein 11; 11.6o'limga qaralsin).

Hisoblashlarga qaraganda analeptiklar (bemigrin, kordiamin, kamfora) nafas va qon-tomir harakati markazini stimullovchi dozasi bilan talvasa chaqiruvchi dozasi orasidagi chegara judayam yaqin.

Analeptik faolligiga ko'ra dori moddalarni quyidagi ketma-ketlikda joylashtirish mumkin: bemigrin>kordiamin>kamfora.

Analeptiklar narkotik moddalar va narkoz chaqiruvchi moddalarga funksional antagonist hisoblanadi (analeptiklarning "uyg'otuvchi ta'siri"). Ammo uning bu ta'siri uchun yirik dozada analeptic zarur bo'ladi. Aynan o'sha doza talvasaga ham sabab bo'lishi mumkin.

Shu sababli, analeptiklarning tetiklantiruvchi taʼsiri narkotik moddalar bilan zaharlanganda ahamiyatga ega emas. Bunday holatlarda faqat uzunchoq miyadagi markazlarni qoʻzgʻatuvchi analeptiklarni qoʻllash mumkin. Narkozdan keyingi davrda psixomotor reaksiyalarni tezlashtirish uchun MNS stimulyatorlarini qoʻllash mumkin (analeptiklar “narkozdan chiqish”ga olib keladi).

Bemigrin va kordiamin turli yoʻllar bilan qabul qilinganda yaxshi soʻriladi.

Kamfora moyli eritma holida sekinlik bilan soʻriladi.

Dorilarni parenteral yoʻl bilan yuborilganda analeptik taʼsiri aniq namoyon boʻladi. Buyraklar orqali chiqarib yuboriladi.

Analeptiklar - narkoz chaqiruvchi, uxlatuvchi narkotik moddalar, etil spirti bilan yengil darajada zararlanganda, shuningdek, boshqa etiologiyali tashqi nafas faoliyatining buzilishida (masalan, yangi tugʻilgan chaqaloqlar asfiksiyasida) ishlatiladi<sup>1</sup>.

Kordiamin va kamfora shuningdek, yurak - qontomir yetishmovchiligida ishlatiladi (dorilarning bu taʼsiri yurak -qon tomir yetishmovchiligining barcha turlariga mos kelavermaydi)<sup>2</sup>.

MNS stimulyatorlariga shuningdek, korazol, sekurenin, barvinkan gipoxlorid kiradi. Boshqa dorilardan farqli ravishda etimizol nafas stimulyatori hisoblanadi (13. 13.1 boʻlimlariga qarang).

### Preparatlar

Nomi	Kattalar uchun oʻrtacha terapevtik dozasi, qabul qilish yoʻli	Chiqarilish shakli
Bemigrin - bemigrinum	0.01-0.05g v/i	15% 10ml li ampulalarda
Kordiamin - cordiaminum	30-40tomchi ichishga: 1ml - v/i, m/i, t/o	15ml li flakonlarda (ichish uchun): 1-2 ml li ampulalarda, 1ml shprits
Kamfora - camphora	0.2-1g teri ostiga	20% 1-2 ml yogʻli eritma ampulalarda

<sup>1</sup> Pri tyajellarx oravleniyax sredstvami dlya narkoza, snotvorlarmi

*sredstvami narkoticheskogo tipa analeptiki protivopokazanlar.*

*<sup>2</sup> Kamfora okazlarvaet mestnoe razdrajayuyee, slaboe anesteziroyuyee i nekotoroie antisepticheskoe deystvie. V svyazi s etim ona ispolzuetsya dlya vtraniy pri vospalitelnyx processax.*

### **13-BOB. NAFAS A'ZOLARI FA'OLİYATIGA TA'SIR QILUVCHI DORI VOSITALAR.**

**Bu bo'limga quyidagi guruhlar kiradi:**

- 13.1. Nafas stimulyatorlari
- 13.2. Yo'talga qarshi moddalar
- 13.3. Balg'am ko'chiruvchi moddalar
- 13.4. Bronxospazmda qo'llaniluvchi moddalar
- 13.5. O'tkir nafas yetishmovchiligida qo'llaniluvchi vositalar.

#### **13.1. Nafas stimulyatorlari**

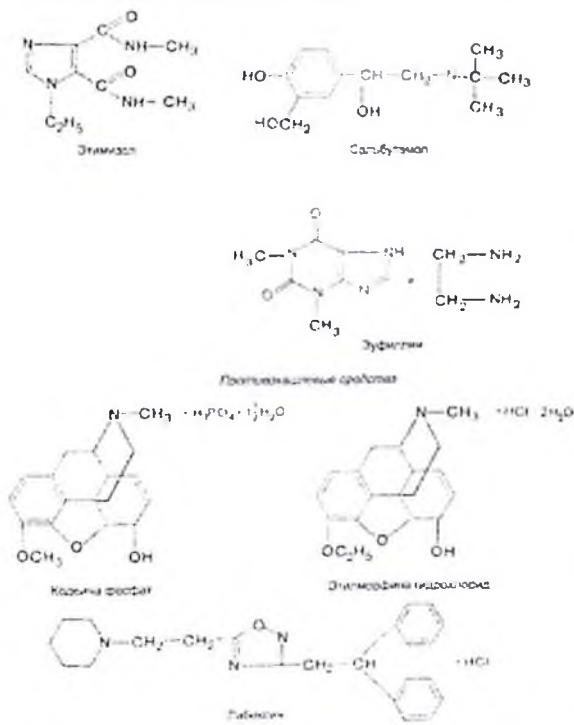
Nafas stimulyatorlari asosiy yo'nalishi bo'yicha quyidagi guruhlarga bo'linadi ( 13.1. rasm):

1. *Nafas markazini to'g'ridan-to'g'ri faollashtiruvchi moddalar: - bemegrid, kofein, etimizol.*
2. *Nafas markazini reflektor ravishda faollashtiruvchi vositalar, - sititon, lobelin gidroxlorid.*
3. *Aralash tipda ta'sir qiluvchi moddalar (1+2) - kordiamin, uglekislota.*

Nafas markaziga to'g'ridan-to'g'ri qo'zg'atuvchi ta'sirga ega bo'lgan moddalarga psixostimullovchi va analeptik moddalar kofein (11, 11.6-boblar), analeptik bemegrid (12-bob) va etimizol kiradi. Oxirgi preparat markaziy ta'sir qiluvchi nafas stimulyatorlari ichida alohida o'ringa ega. Preparat miyaning po'stloq osti tuzilmalarini va uzunchoq miya markazlarini faollashtiradi. Lekin oddiy analeptiklardan farqi miya po'tlog'iga tinchlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi, shuning uchun tibbiyot amaliyotida faqat nafas stimulyatori sifatida emas, balki psixiatriyada qo'zg'alganlik holatida tinchlantiruvchi vosita sifatida ham qo'llaniladi. Preparat ichishga va paraenteral yo'l bilan yuboriladi.

Reflektor ta'sir qiluvchi nafas stimulyatorlariga N-xolinomimetik sititon va lobelin gidroxlorid kiradi (3. 3.4-bo'lim). Bu moddalarni ta'sir qilish mexanizmi shundan iboratki, sinokarotid sohadagi N-xolinoreseptorlarni qo'zg'atadi, u joydan afferent impulsar uzunchoq miyaga boradi, va nafas markazi faoliyatini oshiradi. Ko'rsatilgan N-xolinomimetiklar qisqa vaqt ta'sir ko'rsatadi (bir necha minut davomida). Bu preparatlarni faqat vena ichiga yuboriladi.

Nafas olish a'zolariga ta'sir qiluvchi ba'zi moddalarning strukturasi



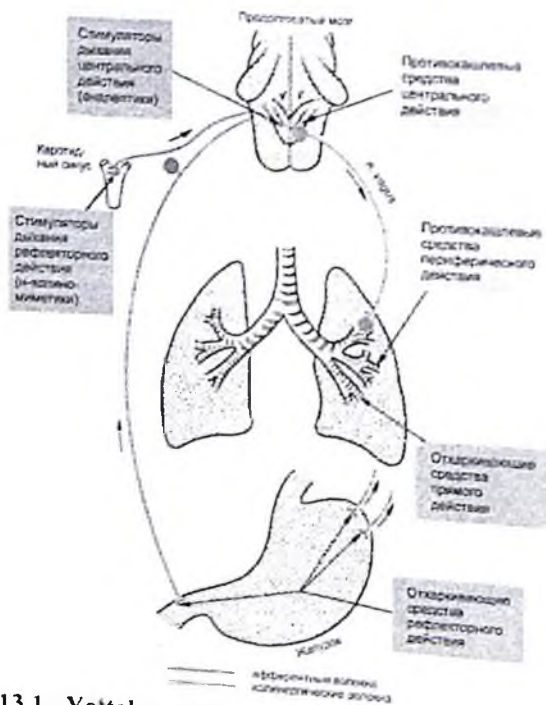
См. структуры родственных в.в. 11.6 а. опубликованы и цитируются в разделе 3.4.1.

Aralash tipda ta'sir qiluvchi moddalarning markaziy ta'siri, karotid koptokchadagi xemoreseptorlarni qo'zg'atishi bilan tushuntiriladi. Bunday preparatlarga analeptik kordiamin (12 bobga qaralsin) va uglekislota. Ma'lumki, uglekislota nafasni fiziologik qo'zg'atuvchisi hisoblanadi. Tibbiyot amaliyotida 5-7% SO<sub>2</sub> va 93-95% O<sub>2</sub> aralashmasi qo'llaniladi. Bunday aralashma karbogen deb

ataladi. Sog'lom odamlar karbogen bilan ingalyasiya qilinganda nafas hajmi 5-8 marta oshadi. Diamida imidazoldikarbon kislota unumi (strukturaga qarang).Nafasni qo'zg'alishi - nafas markazida rN muxitini kameyishi, N<sup>+</sup> ionlarini to'planishiga bog'liq.

Ma'lumki, vodorod ionlari nafas markazlarini to'g'ridan-to'g'ri qitiqlamasdan balki, uzunchoq miyadagi nafas markaziga yaqin joylashgan maxsus

xemoreseptorlarni qo'zg'atishi bilan tushuntiriladi.  $SO_2$  ni nafasga ta'sirida sinokarotid refleksi orqali ta'siri ahamiyatga ega.  $SO_2$  ni nafasga qo'zg'atuvchi ta'siri 5-6 minut ichida kelib chiqadi va umumiy qon aylanish ham yaxshilanadi.  $SO_2$  ni miya qon aylanishini oshiruvchi ta'siri haqida ma'lumotlar mavjud. Nafas stimulyatorlari opioid analgetiklari, uglerod oksidi bilan engil zaharlanganda, yangi tug'ilgan chaqaloqlar asfiksiyasida, narkozdan so'ngi davrda o'pka ventilyasiyasini tiklash uchun qo'llaniladi.



13.1. Rasm. Nafas a'zolari funksiyasiga ta'sir qiluvchi moddalarning asosiy yo'nalishlari.

Demak, nafas stimulyatorlari kamdan-kam hollarda ishlatiladi. Gipoksik holatlarda odatda yordamchi vositalardan yoki sunniy nafasdan foydalaniladi.

### 13.1. Yo'talga qarshi moddalar

Yo'talga qarshi moddalar ikki guruhga bo'linadi (13.1 rasm).

1. Markaziy ta'sirga ega bo'lgan moddalar.

A. Opioid (narkotik) preparatlar: kodein, etilmorfin gidroxlorid.

B. No opioid (nonnarkotik) preparatlar: glausin gidroxlorid, tusupreks.

2. Periferik ta'sirga ega bo'lgan: libeksin.

Tibbiy amaliyotda uzunchoq miyada joylashgan, markaziy yo'tal reflekslarini susaytiruvchi, markaziy ta'sirga ega bo'lgan preparatlar keng qo'llaniladi. Bu

guruhga kodein. etilmorfīn gidroxlorid kiradi. Kodein (metilmorfīn) fenantren qatoridagi opiy alkaloidi hisoblanadi (8; 8.1-boblar). Opioid reseptorlar agonisti hisoblanib, yoʻtalga qarshi yuqori faollikga, kuchsiz ogʻriq qoldiruvchi taʼsirga ega. Kodein terapevtik dozada nafas markazini susaytirmaydi yoki bu taʼsir ahamiyatsiz darajada boʻlishi mumkin. Preparatni sistematik qoʻllash natijasida qabziyat kelib chiqishi mumkin. Kodeinni uzoq vaqt qoʻllash esa doriga nisbatan oʻrganib qolish va baʼzi bir hollarda dori vositasiga (ruhiy va jismoniy) qaramlik rivojlanishi mumkin.

Preparat sifatida kodein va kodein fosfat ishlab chiqariladi. Bundan tashqari kodein bir qancha kombinirlangan preparatlar tarkibiga kiradi, masalan: Bexterev aralashmasi (bahorgi Adonis oʻti damlamasi, natriy bromid va kodein), «Kodterpin» (kodein, balgʻam koʻchiruvchi natriy gidrokarbonat va terpingidratdan iborat) tabletkasi va boshqalar.

Shu guruhga morfīndan sintez yoʻli bilan olingan etilmorfīn gidroxlorid ham kiradi. Opioid reseptorlar agonisti boʻlib, yoʻtal markaziga taʼsiri boʻyicha etilmorfīn gidroxlorid kodeinga oʻxshash. Opioid analgetiklar (morfīn gidroxlorid) yoʻtalga qarshi kuchli taʼsirga ega. Lekin ular nafas markazini susaytirishi mumkin. Bundan tashqari bu preparatlar dori vositasiga qaramlikni keltirib chiqarishi boʻyicha xafli hisoblanadi. Shuning uchun bu preparatlarni boshqa preparatlar yordam bermaganda qoʻllash afzal.

Bugungi kunda yoʻtal markazini tanlab susaytiruvchi va dori vositasiga qaramlikni keltirib chiqarmaydigan bir qator preparatlar yaratilgan. Bunday preparatlar noopioid yoʻtalga qarshi moddalardir (nonarkotik)

Bu guruhga glausin gidroxlorid (glauvent), okseladin sitrat (tusupreks) kiradi. Glausin – oʻsimliklardan olingan alkaloid, tusupreks sintetik yoʻl bilan olingan. Bemorlar preparatlarni yaxshi koʻtara oladilar. Glausin bosh aylanishi, koʻngil aynishini chaqirishi mumkin.

Periferik taʼsirga ega boʻlgan yoʻtalga qarshi moddalarga libeksin kiradi. Preparatni taʼsir qilish mexanizmi, yuqori nafas yoʻllarini shilliq qavatlarini anesteziyalash va baʼzi bir bronxolitik xususiyati bilan tushuntiriladi. MNS ga taʼsir



qilmaydi, doriga qaramlik kelib chiqmaydi. Shunday qilib, libeksin ham, no opioid (nonarkotik) yo'talga qarshi dori vositalarga kiradi.

Bronx shilliq qavatlarini quruq, bronx sekretor bezlari yopishqoq va quyuc bo'lganda, yo'talni bronx sekretor bezlarini sekresiyasini oshirish yoki suyultirish hisobiga ham kamaytirish mumkin. Shu maqsadda balg'am ko'chiruvchi va ishqoriy suyuqliklarni ingalyasiya yo'li bilan yuborish mumkin.

### 13.2. Balg'am ko'chiruvchi vositalar

Bu guruh moddalar bronxial bezlar tomonidan ishlab chiqilgan shilimshiqni, balg'amni, ko'chishini engillashtiradi. Balg'am ko'chiruvchi moddalar ikki guruhga bo'linadi (13.1 rasm): 1. Reflektor ravishda ta'sir qiluvchi 2. To'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi moddalar

<sup>1</sup> Grekchadan *kodeia* – mak boshchasi.

<sup>2</sup> Etilmorfin gidrokloridni qitqlovchi ta'siri anesteziyalovchi ta'sir bilan almashinadi. Shuning uchun preparat oftalmologiyada keratitni va bir qancha ko'z kasalliklarini davolashda qo'llaniladi.

<sup>3</sup> Ba'zi bir surunkali yo'tallarda sedativ ta'sirga ega bo'lgan preparatlar ham ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Ipekakuana va termopsis preparatlari (damlama, ekstraktlar)) reflektor ta'sirga ega.

Bu preparatlar tarkibidagi alkaloidlar va saponinlar, preparat qabul qilinganda oshqozon reseptorlarini qitqlaydi, natijada reflektor ravishda bronx sekretor bezlari faoliyati, xilpillovchi epiteliy faoliyati oshadi, bronx silliq muskularini qisqarishi kuchayadi. Balg'am ko'payadi, yopishqoqligi kamayadi, va yo'tal bilan ko'chishi osonlashadi.

Ko'rsatilgan preparatlar katta dozalarda reflektor ravishda qusishni chaqiradi. lekin preparatlar bu maqsadda ishlatilmaydi.

To'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi balg'am ko'chiruvchi preparatlarga balg'amni suyultiruvchi (mukolitik<sup>1</sup>) vositalar ham kiradi.

Faol mukolitik moddalarga asetilsistein (bronxolizin, mukosolvin) kiradi.

Bu preparatlarni samarasi molekulasida erkin sulfidril gruppasi tutishiga bogʻliq boʻlib, proteoglikanlarni disulfid bogʻlarini buzishi natijasida, balgʻamni yopishqoqligini kamaytiradi va depolimerizasiyaga olib keladi.

Balgʻamni suyulishi, hajmini oshishi uni engil koʻchishiga olib keladi. Asetilsistein ingalyasion baʼzan parenteral yoʻl bilan yuboriladi. Uzoq vaqt taʼsir qiluvchi ichish uchun moʻljallangan preparatlar ham yaratilgan (ASS-100, ASS-200, ASS-long). Asetilsistein ichakdan toʻliq soʻriladi, lekin biodostupnostligi 10% ni tashkil qiladi, chunki jigardan oʻtayotgan vaqtda koʻp qismi metabolizmga uchraydi.

Tuzilishi va taʼsiri oʻxshash boʻlgan preparatlarga karbosistein (bronxokod, mukodin) kiradi. Samarador mukolitik va balgʻam koʻchiruvchi moddalarga kimyoviy tuzilish yaqin boʻlgan ambroksol (ambrobene) va bromgeksin kiradi. Preparatlarning mukolitik taʼsiri balgʻam tarkibidagi mukoproteinlar va mukopolisaxaridlarni depolimerizasiya qilib, balgʻamni suyultirishiga olib keladi. Har bir preparatning farmakologik samaradorligi alveolar hujayralarda hosil boʻluvchi sirt- faol modda surfaktant hosil boʻlishini jadallashtirishiga bogʻliq. Natijada bronxial bezlar sekresiyasi normallasadi, balgʻamni reologik xususiyatlari yaxshilanadi, yopishqoqligi kamayadi, va balgʻamni bronxlardan koʻchishi engillashadi. Effekti 30 minutdan soʻng rivojlanadi va 10-12 soat davom etadi. Preparatlar ichishga buyuriladi. Baʼzan nojoʻya effektlaridan: koʻngil aynish, qayd qilish, allergik reaksiyalar kuzatilishi mumkin SHu guruhga proteolitik fermentlardan – kristall holdagi tripsin, ximotripsin, dezoksiribonukleaza (DNKaza) lar kiradi. Rekombinant a-DNK aza preparati pulmozim nomi bilan ishlab chiqariladi. Preparat mukolitik sifatida mukovissidozda qoʻllaniladi. Ingalyasion yoʻl bilan yuboriladi.

Bronx sekretor bezlari sekresiyasiga toʻgʻridan-toʻgʻri taʼsir qiluvchi preparatlardan kaliy yodid ham keng qoʻllaniladi. Natriy gidrokarbonat ham balgʻamni suyultiradi, bronxial sekresiyani oshiradi. Kaliy yodid va natriy gidrokarbonat ichishga va ingalyasion, tripsin, ximotripsin eritmaları, DNK-aza esa ingalyasion yoʻl bilan yuboriladi. Balgʻam koʻchiruvchi moddalarga alтей, togʻ jumrut, chuchukmiya ildizidan tayyorlangan preparatlar, hamda terpingidrat va

natriy benzoat preparatlari kiradi.

1 lotincha. *mucus* - shilliq.

### 13.4. BRONXOSPAZMDA QO'LLANILADIGAN MODDALAR

Normada bronx silliq muskullari xolinerjik ta'sirot bilan ushlab turiladi, bu nervni qo'zg'alishi bronxospazmni chaqirishi mumkin. Bronxlarda simpatik innervasiya yo'q. Lekin bronxlarda innervasiya olmaydigan R adrenoreseptorlar mavjud bo'lib, ularga adrenalın va tashqaridan yuboriladigan adrenotrop moddalar ta'sir qiladi.  $V_2$  adrenoreseptorlarni stimullash bronxodilatasiyaga olib keladi.

Bronxospastik holatni rivojlanish jarayonida, shu bilan birga bronxial astmada, bronxospazmni qo'zg'atuvchi turli xil faktorlarga bronxlarda giperreaktivlik kelib chiqadi. Ushbu faktorlarga allergenlar, infeksiya, kimyoviy moddalar, sovuq xavodan nafas olish, stress va boshqalar misol bo'lishi mumkin.

Yallig'lanish reaksiyasini shakllanishida, bronxlar giperreaktivligini asosida - yallig'lanish mediatorlari katta rol o'ynaydi. Ular bronxlar epiteliasining hujayralarida, semiz hujayralarda, alveolalar makrofagida, neytrofilarda, eozinofillarda, monositlarda hosil bo'ladi. O'pkaning semiz hujayralari gistamin, adenozin, neytrofil va eozinofillar uchun esa xemotaksik faktorlarni tutadi. Yallig'lanish jarayoni boshqa yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarilishini kuchaytiradi, masalan: leykotrienlar, prostaglandinlar, tromboksan, trombositlarni faollashtiruvchi faktorlarni va boshqalarni. Bu moddalar bronxospastik ta'sir ko'rsatadi, bronxlar shilliq qavati shishini chaqiradi, tomirlar o'tkazuvchanligini oshiradi, shilliq qavatlarda leykositlar infiltrasiyasini va shilliq'larni gipersekresiyasini chaqiradi. Bular hammasi bronxospazmni kechishini og'irlashtiradi. Shuning uchun davolash taktikasi faqat qo'zg'atuvchi faktorlarni susaytirishga emas, balki bronxolitik vositalarni qo'llash va yallig'lanish jarayonini susaytirishga qaratilgan bo'lishi kerak. Shundan kelib chiqqan holatda bronxial astma, va boshqa bronxospastik holatlarni davolashda qo'llaniladigan preparatlar quyidagi guruhlarga bo'linadi.

1. *Bronxlarni kengaytiruvchi moddalar (bronxolitiklar).*

1.  $V_2$  -adrenoreseptorlarni qo'zg'atuvchi moddalar (salbutamol, fenoterol.

terbutalin, izadrin, orsiprenalin sulfat, adrenalin gidrokslorid).

2. M-xolinoblokatorlar (atropin sulfat, metasin, ipratropiya bromid).

3. Miotrop ta'sir qiluvchi spazmolitiklar (teofillin, eufillin).

ii. Yallig'lanishga qarshi va bronxolitik faollikga ega bo'lgan moddalar.

1. Steroid tuzilishdagi yallig'lanishga qarshi moddalar (gidrokortizon, deksametazon, triamsinolon, beklometazon).

2. Allergiyaga qarshi moddalar (kromolin-natriy, ketotifen).

3. Leykotrienlar tizimiga ta'sir qiluvchi moddalar.

A. Leykotrienlar biosintezini ingibitorlari (5-lipoksigenaza ingibitori) (zileuton).

B. Leykotrien reseptorlarining blokatorlari (zafirlukast, montelukast).

Bronxolitiklar guruhidan  $V_2$ -adrenoreseptorlarni<sup>1</sup> qo'zg'atuvchi moddalar katta ahamiyatga ega. <sup>1</sup>(4; 4.2 bob; 13.2 rasm).

Hozirgi kunda bronxospazmni davolashda  $V_2$  -adrenoreseptorlarni qo'zg'atuvchi preparatlar – salbutamol (ventolin, salben, salgim, saltos), fenoterol (berotek N) qo'laniladi. Bu preparatlar tanlab ta'sir qilmaydigan  $V$ -adrenomimetiklarga qaraganda, kam darajada taxikardiya chaqiradi. Bu preparatlarni odatda ingalyasion yo'l bilan yuboriladi.

<sup>1</sup> Silliqlik muskullardagi  $V_2$ -adrenoreseptorlar (bronxiolalardagi ham) innervatsiyaga ega emas.

13.2. Rasm. Bronxolitik moddalarni asosiy ta'sir qilish yo'nalishlari.

$\nu_2$ -Adrenomimetiklar tez ta'sir qiluvchi bronxodilatatorlar bo'lib hisoblanadi.

Bundan tashqari bu preparatlar balg'amni ko'chishiga yordam beradi.

Oxirgi yillarda uzoq vaqt ta'sir qiluvchi  $\nu_2$ -adrenomimetiklar salmeterol (serevent)<sup>1</sup>, formoterol (foradil) va boshqalar yaratilgan. Salmeterol bilan qilingan ingalyasiyada bronxlarni kengaytirishi effekti 12 soat davom etgan, salbutamol ta'siri 4-6 soat bilan

cheklangan. Bronxial astmani davolash uchun salmeterol va glyukokortikoidlardan iborat bo'lgan, mahalliy ta'sir qiluvchi flutikazon propionat (flikсотid) taklif qilingan.). Shunday kombinirlangan preparat seretid multidisk deb ataladi.

<sup>1</sup> Kukun xolida ingalyatorida, dozalangan qurilmada ishlab chiqariladi.

Salmeterolni bronxlarni kengaytiruvchi ta'siri flutikazonni yallig'lanishga qarshi ta'siri bilan birgalikda namoyon bo'lib, bronxial astmani samarali davolashda maqsadga muvofiqdir.

$\nu_2$ -adrenomimetiklar titroq, taxikardiya, xavotirlik, aritmiya va boshqa nojo'ya effektlarni chaqiradi.

Bu guruhlarga izadrin (izoprenalin gidroxlorid) ham kiradi, bu preparat  $\nu_1$ - va  $\nu_2$ -adrenoreseptorlarni stimullaydi. Izadrin bronxospazmni to'xtatish uchun foydalaniladi. Shu maqsad uchun preparat eritmasi ingalyasion yo'l bilan yuboriladi.

Izadrin yurakdagi  $\nu_2$ -adrenoreseptorlarga ta'sir qilganligi tufayli, yurak urishi va kisqarish kuchi oshadi. Izadrin qo'llanilganda qon bosimi deyarli o'zgarmaydi. Bronxlardagi adrenoreseptorlarga ta'siri bo'yicha  $\nu$ -adrenomimetik orsiprenalin sulfatni (alupent) sezgirligi yuqori.

Bronxolitik effekti bo'yicha izadringa o'xshash, lekin ta'sir qilish davomligi uzoq,  $\nu_2$ - va  $\nu_1$ - adrenoreseptorlarga ta'sir qiladi. Orsiprenalin ichish uchun.

parenteral aerazol holatda ingalyasion yo'l bilan yuboriladi. Bronxospazmda ba'zan  $\alpha$ -va  $\nu$ -adrenoreseptorlarga ta'sir qiluvchi adrenalindan ( $\nu_1$  va  $\nu_2$ -adrenoreseptorlar) foydalaniladi. Adrenalin teri ostiga yuborilganda turli xil sabablarga ko'ra yuzaga kelgan bronxospazmni bartaraf qiladi. shilliq qavatlar shishitni kamaytiradi. Davomliligi qisqa. Nojo'ya effektlariga qon bosimini ko'tarilishi, taxikardiya, yurak minutlik xajmini oshishi.

Bronxolitik sifatida ba'zan simpatomimetik efedrin (bilvosita ta'sirga ega bo'lgan)  $\alpha$ - va  $\nu$ -adrenomimetik) ishlatiladi. Efedrin faolligi bo'yicha adrenalindan kuchsiz lekin uzoq vaqt ta'sir qiladi. va profilaktik maqsadda ishlatiladi. Adrenalin yuqorida ko'rsatilgan nojo'ya effektidan tashqari MNS ni qo'zg'atishi mumkin. Agar bu ta'sir yuqori darajada kuzatilsa tinchlantiruvchi yoki uxlatuvchi dori vositalari bilan kamaytirish mumkin. Shuni hisobga olish kerakki, efedringa nisbatan dori vositasiga karamlik kelib chikadi.

Shunday qilib, bronxospazmni bartaraf qilish yo'li bronxdagi  $\nu_2$ -adrenoreseptorlarni faollashtirish va u bilan bog'liq bo'lgan adenilatsiklazani jadallashtirish lozim, bu esa hujayra ichidagi sAMF miqdorini oshiradi, o'z navbatida hujayra ichidagi kalsiy ionlari kamaytirib, bronx silliq muskullari tonusini pasayishiga olib keladi. SHu bilan bir vaqtda,  $\nu_2$ -adrenomimetik moddalar ta'sirida, semiz hujayralardan bronxiolalarni spazmini chaqiruvchi (gistamin, sekin kelib chiquvchi anafilaksiya substansiyasi va boshqalar) birikmalarni ishlab chiqishi kamayadi

Bundan tashqari, boshqa prinsip ham ishlatilishi mumkin. Bronxlardagi xolinergik innervasiyani falajlovchi m-xolinoblokatorlar ham bronxolitik xususiyatga ega (3 bob, 13.4 rasm).

Semiz hujayralardan spazmogen moddalarni ajralib chiqishi ham kamayadi. Bronxial astmani bartaraf qilishda faolligi bo'yicha m-xolinoblokatorlar adrenomimetiklarga qaraganda kuchsiz. Bu guruhlardan atropin sulfat, platifillin, metasin, va ipratropiya bromid tanlab bloklamaydigan m-xolinoreseptorlarga kiradi (noallergik tipdagi, xolinergik innervasiyani tonusi oshishi tufayli yuzaga chiqqan bronxospazmda) qo'llaniladi.

<sup>1</sup> Teri ostiga yoki mushak ichiga adrenalinni yuborish maxalliy qon tomirlarni spazmiga olib keladi, shuning uchun dori vositasini soʻrilishi sekinlashadi (dori yuborilgan joyni engil massaji absorbsiya ni tezlatishi mumkin).

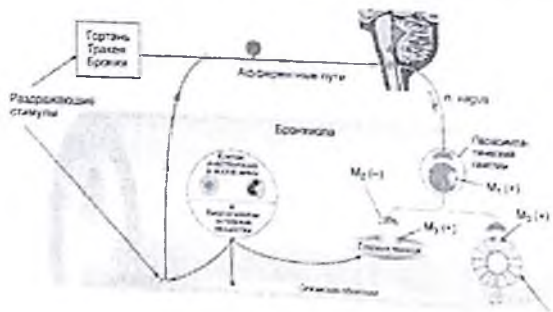
<sup>2</sup> Sekin sezuvchi anafilaksiya substansiyasiga (MRS-A yoki SRS-A) kiradi leykotrienlar  $LTS_4$ ,  $LTB_4$  va  $LTE_4$  (25 bob va 17.1 sxema).

<sup>3</sup> leykotrienlar  $LTS_4$ ,  $LTB_4$  i  $LTE_4$ ; (25. bob va 17.1chizma).

Adrenomimetik va xolinoreseptorlarni bloklovchi moddalarni bronxolitik taʼsir qilish sxemasi.

MRS-A – sekin sezuvchi anafilaksiya substansiyasi (leykotrienlardan tashkil topgan);

Plyus – stimullovchi taʼsir; minus – susaytiruvchi taʼsir



**Slizistaya jeleza**

**M<sub>1</sub>, - M<sub>3</sub> – podtiplar m-xolinoreseptorov (+) – stimulliruyuvchiy effekt (-) – ugnelayuvchiy effekt**

Rasm. 13.4. M-xolinoreseptorlarni nafas yoʻllarida joylanishi.

Bu guruh preparatlarini kamchiligi: bronx, soʻlak va boshqa bezlarning sekresiyasini kamayishi, taxikardiya, akkomodasiyani buzilishi (metasin va ipratropiya qoʻllanilganda bu nojoʻya effektlar kamroq kuzatiladi) mumkin. Ipratropiya (atrovent) ingalyasiya qilinganda yuqori natija olinadi. Bu preparatning taʼsiri adrenomimetiklarga qaraganda sekin kelib chiqadi va 6 soat davom etadi. MNS ga (toʻrtlamchi ammoniy birikma boʻlganligi uchun) oʻtmaydi. Ipratropiy fenoterol bilan kombinasiya holatida (berodual N) ishlab chiqariladi.

To'rtlamchi ammoniyli birikmalar guruhidan bronxolitiklarga metasin va iprotropiydan tashqari yangi tiotropiy preparati kiradi (tabl. 13.1).

13.1-jadval. Nafas yo'llaridagi M-xolinoreseptorlar

Reseptorlar podtipi	M- xolinoreseptorlarni jadallashtirish effektlari			Bronxial astma va o'pkaning surunkali obstruktiv kasalliklarida M-xolinoblokatorlar samaradorligi	
	Neyrotrop	Nafas yo'llari silliq		Neyrotrop	Nafas yo'llari silliq
M <sub>1</sub>	Parasimpatik gangliyalardagi qo'zg'atuvchi reseptorlar; bu reseptorlarni qo'zg'alishi gangliyalardan impuls o'tishini osonlashtiradi va	Funksiyasi noma'lum	M <sub>1</sub>	Parasimpatik gangliyalardagi qo'zg'atuvchi reseptorlar; bu reseptorlarni qo'zg'alishi gangliyalardan impuls o'tishini	Funksiyasi noma'lum
M <sub>2</sub>	Presinaptikpostganglionar parasimpatik nerv oxirlarda joylashgan autoreseptorlar; ularni qo'zg'alishi bronxospazmni kamaytiradi		M <sub>2</sub>	Presinaptikpostganglionar parasimpatik nerv oxirlarda joylashgan autoreseptorlar; ularni qo'zg'alishi bronxospazmni	
M <sub>3</sub>		Qo'zg'atuvchi reseptorlar; ularni qo'zg'alishi bronxospaz	M <sub>3</sub>		Qo'zg'atuvchi reseptorlar; ularni qo'zg'alishi bronxospazm chaqiradi

<sup>1</sup> V stenxax alveol obnarujeplar M<sub>1</sub>-xolinoreseptorlar. Funksiya ix neizvestna.



<sup>2</sup> Krome togo, okazlarvaet miotropnoe spazmoliticheskoe i ganglioblokiruyunee deystvie.

<sup>3</sup> Blokiruet  $M_3$ -xolinoreseptorlar v 2.5 raza bolee prodoljitelno, chem  $M_1$ -xolinoreseptorlar.

<sup>4</sup> Preparat  $m_3$ - i  $m_1$ -xolinoreseptorlarga ta'sir qiladi, lekin davomli va chidamli ravishda  $m_3$ - xolinoreseptorlar bilan bog'lanadi. Shuning uchun bu preparat  $m_3$ -xolinoreseptorlarni bloklovchi guruhga kiradi. Preparat ipratropiyga qaraganda faolroq va davomli ta'sir ko'rsatadi. Lekin effektni tez kelib chiqishi bo'yicha ipratropiy yuqori. Tiotropiyni maksimal effekti 1.5-2 soatdan so'ng kelib chiqadi. Tiotropiy bir kunda bir marta ingalyasion (kukun holatda maxsus ingalyatorda) yo'l bilan yuboriladi. Asosiy nojo'ya effekti og'iz bo'shlig'ini qurishi.

<sup>5</sup> Bronxlarni kengayishi, ularni innervasiyasigagina emas. bronxiolalar silliq muskullariga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi preparatlarni qo'llanilishiga ham bog'liq. Bronxolitik ta'sir ko'rsatuvchi miotrop spazmolitik preparatlarga teofillin va eufillinidan foydalaniladi.

Aminofillin teofillin (1,3-dimetilksantin) va 1,2 -etilendiamin aralashmasidan iborat.

Aniqlanishicha, teofillin katta konsentrasiyalarda fosfodiesterazani ingibirlaydi, va shuning natijasida sAMF ni miqdorini oshiradi.  $V_2$ -adrenomimetiklar kabi, teofillin hujayra ichidagi kalsiy ionlari konsentrasiyasini kamaytirib, bronx mushaklarini bo'shashtiradi. Bu holatni teofillinni bronxolitik ta'siri sababli deb tushuntirilgan. Keyinchalik aniqlandiki, teofillin terapevtik konsentrasiyadan yuqori miqdorda fosfodiesteraza fermentini bloklaydi. Taxminlarga ko'ra teofillinni terapevtik konsentrasiyadagi bronxolitik ta'siri bronxiolalardagi adenzin reseptorlarini bloklashi bilan tushuntiriladi. Ba'zi bir avtorlar fikricha, teofillin semiz hujayralardan adenzin tufayli gistamin ajralib chiqishiga to'sqinlik qiladi. Lekin bu gipoteza ishonarli emas edi, chunki teofillinga yaqin birikma (3-propilksantin) sintez qilindi, bu modda bronxiolalardagi adenzin reseptorlarini falajlash xususiyatiga ega emas edi.

Teofillin kichik qon aylanish sistemasida qon bosimni pasaytiradi, yurakda.

buyrakda, bosh miyada qon aylanishni yaxshilaydi (qon tomirlar torayganda). Kuchsiz diuretik ta'sirga ega. Miokard faoliyatini jadallashtiradi, yurakni kislorodga bo'lgan talabini oshiradi. MNS ga qo'zg'atuvchi ta'sir ko'rsatadi.

So'nggi yillarda teofillin, uzoq vaqt ta'sir qiluvchi preparat sifatida (8,12 va 24 soat davom etuvchi) bronxospazmni profilaktika qilish maqsadida keng qo'llaniladi.

Effektivligi bo'yicha teofillin preparatlari v-adrenomimetiklar bilan raqobatdosh. Lekin teofillinni terapevtik kengligi katta emas. Preparatni toksik konsentrasiyasi terapevtik konsentrasiyadan atigi 2-4 marta yuqori.

Shuning uchun preparatni dozlashda ehtiyotkorlikni talab qiladi. Preparatni optimal dozasi tanlanganda, moddaning qondagi konsentrasiyasi va effekti hisobga olinadi. Teofillinni uzoq vaqt qo'llanilganda, doimiy ravishda qon plazmasidagi konsentrasiyasini aniqlash maqsadga muvofiq bo'ladi, chunki preparatni absorbsiyasi va  $t_{1/2}$  keng chegarani tashkil qiladi. Teofillin ovqat hazm qilish tizimidan to'liq so'riladi, jigarda metabolizmga uchraydi, buyraklar orqali organizmdan chiqib ketadi. Shuni hisobga olish kerakki, teofillin plasentar barerdan oson o'tadi va emizuvchi ayollarda sut bilan ajralib chiqadi.

Teofillinning uzoq vaqt ta'sir qiluvchi preparatlariga «Teobiolong», teodur, teotard, durofillinretard kabi tabletkalar kiradi. Teofillin preparatlari ichishga, rektal, va vena ichiga yuboriladi. Ichishga qo'llanilganda ular dispeptik o'zgarishlarni chaqirishi mumkin. Eufillinni to'g'ri ichakga yuborilganda qitiqlovchi ta'sir ko'rsatadi.

Preparatni nojo'ya effektlari turli xil bo'lib, bularga: bosh og'rig'i, bosh aylanishi, ko'ngil aynishi, qusish, siydik tutilishi, aritmiya, qo'zg'aluvchanlik, uyqusizlik, toksik dozalarda titroq.

Bronxial astma, allergik tabiatdagi bronxospazmlarda haqiqiy bronxolitiklardan tashqari, yallig'lanishga, allergiyaga qarshi moddalar keng qo'llaniladi (25 bob). Shunday preparatlarga glyukokortikoidlar kiradi. Bu guruhdagi preparatlar semiz hujayra va ularning granulalarini membranasini mustaxkamlaydi.  $V_2$ -adrenoreseptorlarni sezuvchanligini oshiradi va to'g'ridan-

to'g'ri bronxolitik ta'sir ko'rsatadi. Glyukokortikoidlarni ahamiyatli tarafi, yuqori yallig'lanishga qarshi, immunodepressiv faollikga ega, shuning uchun bronxial astma kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Glyukokortikoidlar aerezol (beklometazona dipropionat<sup>1</sup>, flutikazona propionat<sup>2</sup>, budesonid<sup>3</sup>) holatida, ichish uchun (deksametazon, triamsinolon) qo'llaniladi.

Deksametazon va triamsinolonni ingalyasion yo'l bilan yuborish ham mumkin. Kerak bo'lgan holatlarda gidrokortizonni vena ichiga yuboriladi. Glyukokortikoidlarni aerezol holatda yuborilganda, og'iz bo'shlig'i va tomoqda kandidamikoz rivojlanishi, yo'tal kelib chiqadi.

Sintetik allergiyaga qarshi preparatlar kromolin-natriy (dinatriy xromoglikat, intal, kropoz) ham katta qiziqishga ega. Gipotezalarga ko'ra, bu preparatni ta'sir qilish mexanizmi, semiz hujayralar va ularning granulalarini membranasini mustaxkamlab kalsiy ionlarini hujayra ichiga kirishiga to'sqinlik qilishiga asoslangan. Bular hammasi birgalikda semiz hujayralar degranulyasiyasiga to'sqinlik qilib, spazmogen moddalarni (gistamin, MRS-A) ajralib chiqishini kamaytiradi. Bunday qarash biroz shubhaga olib kelishi mumkin, chunki inson o'pkasidan ajratib olingan kromolin natriy semiz hujayralarga juda kuchsiz va muntazam ta'sir qilmaydi (salbutamol bunday tekshirishlarda yuqori faollikga ega). Kromolin-natriy bronxial astma xurujini oldini olish uchun qo'llaniladi. Ingalyasion yo'l bilan yuboriladi. Kromolin natriyga o'xshash bo'lgan preparat nedokromildir.

Allergiyaga qarshi preparatlarga ketotifen (zaditen)) kiradi. Preparat semiz hujayralardan allergiya mediatorlarini ajralib chiqishini bloklaydi. Preparatni bronxial astma xurujini to'xtatish, hamda senna lixoradkasi, rinit va boshqa sekin kechar allergik reaksiyalarda qo'llaniladi. Nojo'ya effektlariga sedativ ta'sir va trombositopeniya kiradi.

Preparat kuniga 2 marta ichishga buyuriladi. Ta'siri sekin boshlanadi; yuqori effekti 3-4 haftadan so'ng kuzatiladi.

Bronxial astmada N<sub>1</sub>-gistamin reseptorlarini falajlovchi moddalar kam samara beradi.

<sup>1</sup> Dozalangan qurilmali ingalyatorlarda kukun holda quyidagi preparatlar (bekotid,

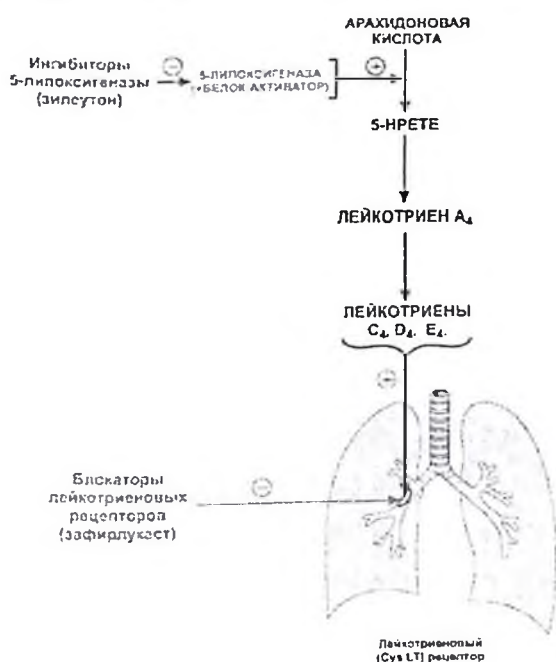
bekodisk. beklforte) ishlab chiqaziladi.

<sup>2</sup> Flutikazona propionat (fluksotid) ham kukun holatda, ingalyatorlarda dozalangan qurilmada ishlab chiqariladi.

<sup>3</sup> Benakort preparati (ingalyasiya uchun quruq poroshok) ishlab chiqilgan.

Bronxial astmani davolashda leykotrein sistemaga ta'sir qiluvchi preparatlar alohida o'rin tutadilar (sxema 24.1). Ma'lumki leykotreinlar fermentlar ishtirokida araxidon kislotadan hosil bo'ladi. Bu yo'lda asosiy fermentlardan biri 5-lipoksigenaza<sup>2</sup>.

13.5) Zileuton 5-lipoksigenazani tanlab tormozlaydi (13.5 rasm), bu preparat siklooksigenazaga ta'sir qilmaydi. Shuning uchun zileutonni hamma effektlari leykotrienlarni biosintezini susaytirishiga bog'liq. Natijada, preparat asosan yallig'lanishga qarshi, va bronxlarni kengaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.



13.5. rasm. Leykotrien sistemasiga ta'sir qiluvchi moddalarning yo'nalishi.

<sup>1</sup> Araxidon kislotasidan lipoksigenaz yo'li bilan bir qancha leykotrienlar (LT) hosil bo'ladi. LTV<sub>4</sub> asosan neytrofillar tomonidan ishlab chiqariladi. LTS<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> va LTE<sub>4</sub> - eozinofilar, semiz hujayralar, bazofillar va makrofaqar tomonidan hosil bo'ladi. Oxirgi 3ta leykotrienlarni sisteinil-leykotrienlar (SisLT; CysLT)

deb yuritiladi. bular CysLT-reseptorlar bilan o'zaro ta'sir qiladi (avval ularni LT-reseptorlar deb yuritilgan).

<sup>2</sup> LTV<sub>4</sub> uchun boshqa tip reseptor - BLT- reseptor (boshqacha nomi - I<sub>1</sub>TV<sub>4</sub>-

reseptorlar).

<sup>3</sup> 5-Lipoksigenaza asosan neytrofilarda, eozinofilarda, monositlarda, makrofaqalarda va semiz hujayralarda bo'ladi.

Preparat ichish uchun buyuriladi, oshqozon ichak tizimidan tez so'riladi. Yog'li ovqatlar zileutonni absorbsiyasini yaxshilaydi. Preparat jigarda jadal ravishda metabolizasiyaga uchraydi (glyukuronoidlar hosil bo'ladi).

Qon plazmasida preparatning yuqori konsentrasiyasi 0.8-2.5 soatdan so'ng aniqlanadi. Preparatni 93% qon plazmasidagi oqsillar bilan bog'lanadi, metabolitlari (90-95%) asosan buyrak orqali organizmdan chiqib ketadi.  $t_{1/2} = 1-2.3$  soat.

Preparat asosan, bronxial astmada qo'llaniladi, revmatoid artrit, yarali kolitda ham ishlatilishi mumkin. Nojo'ya effektlaridan isitma, mialgiya, charchoqlik, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, dispepsiya kuzatilishi mumkin.

Ikkinchi guruhga leykotrienlar blokatorlari kiradi. Bu guruhga zafirlukast preparati kirib, leykotrien reseptorlarini ( $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) uzoq vaqt, tanlab samarali bloklaydi, va kuchli yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi. Bronxial astmada bu holat qon tomirlar o'tkazuvchanligini pasayishi, bronx shilliq qavatlarida shishlarni yo'qolishi, quyuq, yopishqoq balg'amlarni sekresiyasini susayishi kuzatiladi. Bir vaqtni o'zida bronxiolalarni kengayishi ( $LTD_4$ -reseptorlarni bloklanishi) kuzatiladi.

Preparatni ichishga (ingalyasiyada ham samarali) buyuriladi, yuqori konsentrasiyasi 3 soatdan so'ng aniqlanadi. Zafirlukas preparatini naxorga buyuriladi, chunki ichakdagi ovqat qoldiqlari preparatni so'rilishini 40%ga kamaytirishi mumkin. Qon plazmasidagi oqsillar bilan 99% bog'lanadi. Gematoensefalik to'siqdan yomon o'tadi, hosil bo'lgan metabolitlari organizmdan ichak (90%) va buyrak (10%) orqali chiqib ketadi.  $t_{1/2} \sim 10$  soat.

Aniqlanishicha, zafirlukas mikrosomal fermentlarni bloklaydi, shuning uchun metabolizmga, va boshqa preparatlarning farmakokinetikasiga ta'sir qiladi.

Klinik effekti sekin rivojlanadi (1 sutka davomida), shuning uchun zafirlukas bronxial astmani uzoq davolashda va profilaktika uchun qo'llaniladi.

Bronxial astma xurujini tuxtatish uchun preparat ishlatilmaydi. Preparat tez ta'sir qiluvchi antiastmatik preparatlar bilan birgalikda ishlatiladi (adrenomimetiklar.

glyukokortikoidlar). Zafirlukast allergik rinitlarni davolashda qo'llanilishi mumkin.

Kuzatilishi mumkin bo'lgan nojo'ya effektlari: bosh og'rig'i, gastrit, faringit, mialgiya, artralgiya va boshqalar. Leykotrien reseptorlari blokatorlariga montelukast (singuler) ham kiradi. Preparat leykotrien D<sub>4</sub> (nTD<sub>4</sub>) tanlab ta'sir qiluvchi antagonist hisoblanadi. Zafirlukastdan farq qilib, jigar mikrosomal fermentlarini tormozlamaydi, shuning uchun boshqa preparatlarni ta'sir qilish davomlilikiga ta'sir qilmaydi.

Ichish uchun buyuriladi, yaxshi so'riladi, ovqat tarkibi montelukast absorbsiyasiga ta'sir qilmaydi. Preparat jadal ravishda metabolizmga uchraydi, organizmdan ichak orqali chiqib ketadi; t<sub>1/2</sub> ~ 2.7-5.5 soat. Preparat bronxial astmani profilaktikasi va uzoq vaqt davolash uchun qo'llaniladi. Bemorlar preparatni yaxshi ko'tara oladilar, nojo'ya effektlariga bosh og'rig'i, dispeptik o'zgarishlar, bosh aylanishi, teri toshmalari kiradi. Trombositlar faolligiga antagonist bo'lgan faktorlar, yallig'lanish mediatorlari bo'lib, bronxlarni toraytiradi, leykotrien PE<sub>2a</sub> va tromboksan ajralishiga olib keladi. Shunday ta'sir qiluvchi preparatlar olingan va klinik sinovga topshirilgan.

### **13.5. O'TKIR NAFAS YETISHMOVCHILIGIDA QO'LLANILUVCHI MODDALAR**

O'tkir nafas yetishmovchiligi kelib chiqishining sababi o'pka shishidir. Bu kasallik yurak-qon tomir tizimi kasalliklari, yuqumli kasalliklar, o'pkani ximik moddalar bilan zaharlanishi, buyrak, jigar kasalliklari, va miya shishi natijasida kelib chiqishi mumkin. Keltirilgan sabablar ro'yxati to'liq bo'lmasligi mumkin, shuning uchun bu og'ir patologik holatni davolash uchun asosiy kasallikni yoki zaharlanish xarakterini hisobga olish kerak. Kardiogen o'pka shishi va u bilan bog'liq bo'lgan gipoksiyani patogenetik terapiya prinsiplariga e'tibor berish kerak ahamiyatga ega. O'pka shishini davolashda opioid analgetik preparatlar: morfın, fentanil, talamonal keng ishlatiladi. Opioid analgetiklarni bu patologiyalarda samaradorligi quyidagicha tushuntiriladi: bu preparatlar periferik arteriya va vena qon tomirlarini kengaytiradi, natijada yurakga kelayotgan venoz qon xajmi kamayadi. Qonning qaytadan taqsimlanishi yuz berib, kichik qon aylanish tizimida bosim kamayadi. Natijada

oʻtkir oʻpka shishida ijobiy effekt kuzatiladi. Yuqori arterial qon bosimida oʻpka shishini kamaytirish uchun qon bosimni pasaytirish zarur. Shu maqsadda gangliolarni bloklovchi vositalar (gigroniy, pentamin, benzogeksoniy), qon tomirlarni kengaytiruvchi miotrop moddalar (natriya nitroprussid), a-adrenoreseptorlarni bloklovchi (fentolamin, kichik dozada aminazina, diprazin) vositalar qoʻllaniladi. Arterial bosimni tushishi natijasida, umumiy gemodinamika meʼyorlashadi, yurak faoliyati samaradorligi oshadi, kichik qon aylanish tizimida qon bosimi tushadi. Oʻpka kapillyarlarida qonning gidrostatik bosimini pasayishi, patologik jarayonni jadallashini pasaytiradi va oʻpka shishini kamaytiradi. Bu shunga bogʻliqlik oʻpka kapillyarlaridan suyuqlikni transsudasiyasi susayadi, suyuqlik rezorbsiyasi va tomirlarda qon oqishi oshadi. Oʻpka shishini sirkulyasiya qiluvchi qon hajmini tez taʼsir qiluvchi siydik haydovchi (furosemid, etakrin kislotasi) moddalar hisobiga ham kamaytirish mumkin, chunki bu preparatlar gipotenziv faollikga ega.

Alveolalar shishida va ular boʻshligʻida koʻpiklanish boʻlganda gipoksiya rivojlanadi, bunda tez yordam choralarini talab qilinadi. Bunday holatlarda yuqorida koʻrsatilgan preparatlardan tashqari koʻpiksizlantiruvchi moddalardan ham foydalanish mumkin. Bu guruhga etil spirti kirib, ingalyasion yoʻl bilan yuborilganda koʻpik puffakchalarini yuza tarangligini pasaytirib suyuqlik holatiga oʻtkazadi va alveolalarni nafas olish yuzalari ochiladi. Etil spirti parlari kislorod bilan burun kateterlari yoki maska bilan yuboriladi. Etil spirtini kamchiligi shundan iboratki, u nafas yoʻllari shilliq qavatlarini qitqlovchi xususiyatga ega.

Oʻpka shishini kompleks davolashda glyukokortikoidlardan foydalaniladi, chunki bu preparatlar yalligʻlanishga qarshi va immunodepressiv taʼsirga ega. Hamma holatlarda ham oʻpka shishini universal davolash metodiga oksigenoterapiya kiradi.

Bundan tashqari aniq koʻrsatmalar boʻyicha, oʻpka shishini bartaraf etish uchun yurak glikozidlaridan foydalaniladi (yurak yetishmovchiligi holatida, shuni hisobga olish kerakki, agarda mitral klapani stenozini kuzatilsa, yurak glikozidlari bilan yurak faoliyatini oshirish, kichik qon aylanish tizimida qon dimlanishi va

o'pka shishini kuchay ishiga olib keladi).

Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda o'tkir nafas etishmasligini ko'rinishi respirator distress sindromini kuzatilishi bilan ifodalanadi. Odatda, o'pkaning maxsus alveolar hujayralarida yuza – faol modda surfaktant (fosfatidilxolin, sfingomielin) ishlab chiqariladi, bu moddalar o'pka suyuqligini sirt tarangligini kamaytiradi, va o'pka alveolasi elastikligida katta ahamiyatga ega. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda o'pka surfaktantini yetishmasligi, ularda respirator distress sindromini rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

Bu interstisial o'pka shishi va ko'pgina atelektazlar bilan namoyon bo'ladi. Shunda xavoni alveolar-kapilyar membranalaridan diffuziyasi buziladi, va o'tkir nafas yetishmovchiligi kelib chiqadi. Bunday holatlarda sunniy o'pka ventilyasiyasi bilan birga endogen surfaktant yetishmovchiligini to'ldiruvchi preparatlar qo'llaniladi. Bunday preparatlarga kolfosseril palmitat (pediatrik ekzosurf) kiradi. Preparat intratraxeal yo'l bilan, kuniga 2 marta yuboriladi.

Bundan tashqari, ba'zida yirik qora mollar o'pkasidan ajratib olingan surfaktant –alveofakt qo'llaniladi.

Kelib chiqishiga ko'ra turli xil respirator distress-sindromi kattalarda ham (masalan, barbituratlar, opioidlar bilan zaharlanganda, va ba'zi bir infeksiyalarda ) kuzatilishi mumkin. Kasallikni sababini aniqlash katta ahamiyatga ega, va shunga ko'ra patogenetik va simptomatik terapiya olib boriladi. Hamma holatlarda sun'iy o'pka ventilyasiyasi, oksigenasiya o'tkazilishi zarur.

### Preparatlar

Dori ivositalari nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik miqdori, yuborish yo'li	Ishlab chiqarish shakli
Etimizol- Aethimizolum	Ichishga 0.1: m/i va v/i 0,03-0.06g	Kukun, tabletkada 0.1
Kodein fosfat –Codeini phosphas		
Glausin gidroxlorid - Glaucini hydrochloridum	Ichishga 0.05g	Tabletkada 0.05g
Libeksın – Libexin		



Dori ivositalari nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik miqdori, yuborish yo'li	Ishlab chiqarish shakli
Etimizol- Aethimizolum	Ichishga 0,1: m/i va v/i 0,03-0,06g	Kukun, tabletkada 0,1
Kodein fosfat - Codeini phosphas		

### Balg'am ko'chiruvchi moddalar

Termopsis o'ti damlamasi- Infusum herbae Thermopsisidis	Ichishga 15 ml damlama 1:300-1:200	Damlama 1:300-1:200	Termopsis damlamasi- Infusum herbae Thermopsisidis	Ichishga 15 ml damlama 1:300-1:200	Damlama 1:300-1:200
Asetilsistein- Acetylcysteinum	Ingalyasiya uchun 0,4-1,0g; m/i 0,1-0,2g	Ampulada 5va 10ml 20% eritma ingalyasiya uchun, ampulada 2 ml	Asetilsistein- Acetylcysteinum	Ingalyasiya uchun 0,4-1,0g; m/i 0,1-0,2g	

<sup>1</sup> Ot angl. *distress* - tyajeloe nedomoganie.

### Davomi

Termopsis o'ti damlamasi- Infusum	Ichishga 15 ml damlama 1:300-1:200	Damlama 1:300-1:200
Asetilsistein- Acetylcysteinum	Ingalyasiya uchun 0,4-1,0g; m/i 0,1-0,2g	Ampulada 5va 10ml 20% eritma ingalyasiya uchun, ampulada 2 ml
Termopsis o'ti damlamasi- Infusum herbae Thermopsisidis	Ichishga 15 ml damlama 1:300-1:200	Damlama 1:300-1:200

### Bronxospazmda qo'llaniluvchi moddalar

Eufillin - Euphyllinum	Ichishga 0,1-0,15g; rektal 0,3-0,5g; m/i 0,24-0,36g; v/i 0,12-0,24g	Kukun, tabletkada 0,15g. ampulada 1ml 24% eritma (m/i yuborish uchun) 10 ml 2,4%
Kromolin natriy- Cromolynum -natrium	Ingalyasiya uchun kapsula tarkibida 0,02g	Kapsuiada 0,02g kromolin natriy va 0,0001g izadrin saqlovchi

Ketotifen- Ketotifenum	Ichishga 0,001g	Kapsula va tabletkada 0,001g
Zafirlukast -Zafirlucast	Ichishga 0,02-0,04g	Tabletkada 0,02-0,04g
Zileuton- Zileuton	Ichishga 0,6g	Tabletkada 0,6g

<sup>1</sup> Vkiyuchaya bronxialnuyu astmu.

#### **14-BOB. YURAK QON-TOMIR SISTEMASIGA TA'SIR ETUVCHI MODDALAR**

Qon aylanishini yaxshilovchi moddalar, yurak faoliyati buzilganda va qon tomirlari tonusi o'zgarganda keng qo'llaniladi. Klinik qo'llanilishiga qarab, bu moddalar quyidagi guruhlariga bo'linadi:

i. Yurak faoliyati o'zgarganda qo'llanadigan moddalar:

a) Yurak yetishmovchiligida qo'llanadigan moddalar;

b) Aritimiyaga qarshi modalar;

v) Miokarda qon aylanishi yetishmovchiligida qo'llanadigan moddalar.

ii. Qon tomirlar tonusi o'zgarganda qo'llanadigan moddalar, qon bosimi o'zgarishi bilan kechadigan kasalliklarda:

a) Arterial gipertoniya;

b) Gipotenziv holatlarda.

Yurak yetishmovchiligi (dekompensasiya serdsa) miokard faoliyati buzilishiga bog'liq, umumiy va regionar qon aylanishining buzilishiga olib keladi. Yurak yetishmovchiligi miokardni organik o'zgarishiga, yurak klapanlari va qon tomirlarini boshqaruvchi mexanizmlarni balansini buzilishiga olib keladi. Shuning uchun yurak yetishmovchiligini davolashda qo'llaniladigan dori moddalari yurakka to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etmasdan, regulyator ta'sirini normallashtirishga qaratilgan (asosan surunkali yurak yetishmovchiligida). So'nggi ta'sirini amalga oshirish uchun yurakka ko'rsatadigan manfiy ta'sirni kamaytirish kerak yoki bartaraf etish kerak, yoki yurakka musbat – ijobiy ta'sirlarini oshirish lozim. Masalan, yurakning surunkali yetishmovchiligida adrenergik va renin-angiotenzin sistemasini faolligi kompensator ravishda oshadi, dastlab ijobiy ta'sir ko'rsatadi, so'ngra yurak

dekompensasiyasini chuqurlashtiradi. Shuning uchun bunday patologiyalarda bu tizimni susaytiruvchi dori moddalarni keng qo'llash maqsadga muvofiq.

Yurak glikozidlari 200 yildan ortiq vaqt davomida yurak dekompensasiyasi bo'lgan bemorlarni davolash uchun asosiy preparatlar bo'lib kelgan. Lekin, oxirgi 10-20 yillar davomidagi kuzatuvlar natijasida yurak surunkali kasalliklarini kelib chiqish mexanizmida, yurak glikozidlarini, boshqa kardiotoniklarni samaradorligini va xavfsizligini solishtirma tekshirish surunkali yurak yetishmovchiligini davolashda ularni ahamiyatini qaytadan ko'rib chiqishni taqozo etadi. Kardiotoniklar ma'lum bir vaqtda bemorlarni hayot tarzini yaxshilagan, lekin bemorlarda uzoq umr ko'rishi uzaymagan, ko'pgina glikozid strukturaga ega bo'lmagan preparatlarni qo'llash ularni umrini qisqartirgani aniqlangan (qisman aritmogen ta'siri tufayli).

Hozirgi vaqtda shunga qaramasdan, kardiotoniklar surunkali yurak yetishmovchiligini davolashda asosiy preparatlar bilan birgalikda qo'llanilib kelinmoqda. Bu patologiyada farmakoterapiyaning asosiy vazifasi yurak ishiga optimal sharoit yaratib berish. Yurak ishini oshirish faqat kardiostimullovchi ta'siri bilan emas, balki uning miokard qisqaruvchanligiga bo'ladigan ortiqcha zarbni kamaytirish maqsadga muvofiq. Keng ma'noda olganda moddalar kardioprotektor ta'sirga ega. Bunga erishish uchun miokardda qon aylanishini va metabolizmini yaxshilab, yurakka bo'ladigan zarbni kamaytirib, miokard qisqaruvchanligini pasaytirib, yurak ritmini normallashtirib qon aylanishini umumiy hajmini kamaytirib va qon ivish sistemasini normallashtirish va hokazo.

Hozirgi vaqtda surunkali yurak yetishmovchiligini davolashda angiotenzin hosil qiluvchi ferment ingibitorlari, vazopeptidaza ingibitorlari, angiotenzin reseptolari ingibitorlari, vazodilyatatorlardan NO-donatorlari, adreno-reseptor blokatorlari, aldosteronning antagonisti – spiranolakton va boshqa diuretiklar, kardiotoniklar (asosan yurak glikozidlaridan digitoksin) va boshqalar. Shuningdek, vazopressin antagonistlari, endotelin-1 antagonistlari, natriyuretik peptidlar va boshqalar.

Shunday qilib, surunkali yurak yetishmovchiligini rasional farmakoterapiyasiga ko'p kompleksli har xil ta'sirga ega bo'lgan dori moddalar

qo'llaniladi. (14, 16, 19) bo'limlarda shu guruh moddalarga aniq ma'lumotlar berilgan. Bu bo'limda kardiotonik moddalar haqida ma'lumot berilgan.

O'tkir yurak yetishmovchiligida qisqa ta'sir etuvchi, parenteral yuboriladigan glikozid va noglikozid kardiotoniklar qo'llaniladi. Ularda minimal latent davri va yuqori samarali ta'sirga ega bo'lib, kislorodga bo'lgan ehtiyojni oshirmasdan aritmiyani chaqirmasligi kerak.

#### **14.1. KARDIOTONIK MODDALAR**

Yurak faoliyatini yaxshilovchi moddalar quyidagi guruhlarga bo'linadi:

1. Yurak glikozidlari
2. Glikozid strukturaga ega bo'lmagan moddalar

Ta'sir mexanizmiga ko'ra kardiotonik moddalar quyidagi guruhlarga bo'linadi.

1. Hujayra ichida  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarini oshiruvchi moddalar
2.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATFazani falajlovchi yurak glikozidlari:

Digoksin, Selanid, Stofantin, Korglikon

3. sAMF miqdorini oshiruvchi moddalar. Adenilatsiklaza reseptorlarini faollashishi.

A.  $\beta_1$ -adrenoreseptorlarni stimullovchi moddalar: Dofamin, Dobutamin.

B. Fosfodiesteraza III ni falajlash hisobiga

Amrinon, Milrinon

III.  $\text{Ca}^{2+}$  ionlariga miofibrillar sezuvchanligini oshiruvchi moddalar

Levosimendan

#### **YURAK GLIKOZIDLARI**

Yurak glikozidlari - bu moddalar o'simliklardan olinadigan kardiotonik ta'sirga ega bo'lgan moddalardir. Ular miokarda ish faolitini oshirib, yurakni tejamligini va samaradorligini ta'minlaydi. Yurak glikozidlari, ko'pincha yurakni ishemik kasalliklari natijasida, har xil etiologiyali miokardni jarohatlarida, yurak qisqaruvchanligi ritmi buzilganda qo'llaniladi.

Yurak glikozidlari qandsiz qismi (aglikon yoki genin) va qandli (glikondan) iborat. Aglikon glikozidlarning asosiy qismi steroid - siklopentanopergidrofenantrendan iborat. Steroidning 17-holatida to'yinmagan 5-

aʼzolik lakton halqa, baʼzi glikozidlarda toʻyinmagan 6-aʼzolik lakton halqa qoʻshilgan boʻladi. Yurak glikozidlarini glikon qismi har xil qandlardan iborat: D-digitoksoza, D-glyukoza, D-simaroza, D-ramnoz va boshqalar. Molekuladagi qandlar 1 tadan 4 tagacha boʻlishi mumkin.

Baʼzi bir holatlarda qandli qismiga sirka kislota qoldigʻi birlashtirilgan boʻladi. Kardiotonik taʼsirini aglikon qismi bilan bogʻliq. Yurak glikozidlarini qandli qismi ularning eruvchanligiga va toʻqimalarga birikishiga javob beradi. Yurak glikozidlarini glikon qismi ularning faolligi va zaharliligiga javob beradi. V.UITERING (1741-1799). Tibbiy amaliyotga angishvonagul dori moddalarini qoʻllashni kashf qilgan. (1785).

<sup>1</sup> Ot grech. *glykys* - shirin.

<sup>2</sup> Ot grech. *genos* – nasl, kelib chiqishi.

Yurak glikozidlari oson gidrolizga uchraydi (enzimatik kislotalik va ishqoriy). Oʻsimliklarni oʻzida yurak glikozidlarini gidrolizlaydigan fermentlar mavjud. Bularni saqlash va tayyorlash jarayonida birlamchi genlashgan glikozidlar oʻsimliklarni oʻzida gidrolitik parchalanishga uchraydi. Bu jarayonni oldini olish uchun fermentlarni ingibirlash mumkin.

Baʼzi bir yurak glikozidlarini asosiy ximiyaviy oʻzgarishlari 14.1-sxemada koʻrsatilgan. Ular farmasevtik sanoatda oʻsimliklardan yurak glikozidlarini olishda ishlatiladi (ayniqsa, ikkilamchi chidamli glikozidlar). Tibbiyot amaliyotida quyidagi oʻsimliklardan olinadigan yurak glikozid moddalari ishlatiladi:

- Angishvonagul yirik gulli (*Digitalis purpurea*: 14.1 rasm) - digitoksin;
- Sxema 14.1. Angishvonagul glikozidlarini, strofantin, marvaridgulni parchalanishi.
- strofant Kombe (*Strophanthus Kombe*) - strofantin K<sup>1</sup>;
- Marvaridgul (*Convallaria*) - korglikon;
- Bahorgi adonis (*Adonis vernalis*) – adonis oʻti damlamasi.

Yurak glikozidlari oʻsimliklardan olinadigan dori moddalari, ularning taʼsirini boshalanishi 14.1<sup>2</sup> jadvalda koʻrsatilgan. Individual glikozidlarni taʼsiri koʻproq qiziqtiradi. Oddiy, galen va novogalen moddalarini oʻziga xosligi kamayib bormoqda.

Yurak glikozidlarini asosiy xususiyatlari tanlab yurak mushaklariga ta'sir ko'rsatishi. Yurak glikozidlarini asosiy farmakoterapevtik ta'siri sistolani kuchayishi bilan yuzaga kelib. (kardiotonik ta'sir, musbat inotrop ta'sir) dori moddalarni yurakka to'g'ridan-to'g'ri ta'siri bilan bog'liq. Sistolik qisqarishi tezlashib kuchi oshadi.

Yirik gulli angishvonagul - *Digitalis purpurea* L. (birlamchi glikozid saqlaydigan angishvonagul – yirik glikozidlar A va V. angishvonagulni quritish jarayonida ikkilamchi yurak glikozidlariga aylanadi - digitoksin va gitoksin).

#### 14.1-Jadval. Yurak glikozidlari saqlovchi o'simliklar va dori moddalar

O'simliklar	Dori moddalari tayyorlash uchun o'simlik qismlari	Dori moddalari		Yurak glikozidlari saqlovchi novogalen moddalari va individual glikozidlar
		Oddiy, Galen va damlamalari	Novogalen individual glikozidlar	
Angishvonagul yirik gulli ( <i>Digitalis</i> ): ( <i>purpurea</i> ) Rjaviya ( <i>Ferrugiea</i> )	Barglar	Kukun Ekstrakt	Digitoksin Gitoksin Kordigit Digalen-neo Lantozid Digoksin Selanid	Angishvonagul yirik gulli ( <i>Digitalis</i> ): ( <i>purpurea</i> ) Rjaviya ( <i>Ferrugiea</i> ) <i>Sertukli (lanata)</i>
Silliq Strofant ( <i>Strophanthus gratus</i> ) Strofant Kombe ( <i>Strophanthus</i> )	Urug'i		Strofantin G (uabain) Strofantin K	Silliq Strofant ( <i>Strophanthus gratus</i> ) Strofant Kombe ( <i>Strophanthus Kombe</i> )
Marvaridgul ( <i>Convallaria</i> )	O'tlar (barglar va gullari)	Nastoyka	Korglikon	Marvaridgul ( <i>Convallaria</i> )
Bahorgi adonis o'ti ( <i>Adonis vernalis</i> )	O'tlar	Damlama Ekstrakt	Adonizid	Bahorgi adonis o'ti ( <i>Adonis vernalis</i> )
Dengiz piyozi ( <i>Scilla maritima</i> )	Piyozi	Nastoyka	Ssillaren	Dengiz piyozi ( <i>Scilla maritima</i> )

<sup>1</sup> Strofanta Kombe urug'lari bilan yurak glikozidlarini aralashmasi (asosan p-strofantin K va K- strofantozid).

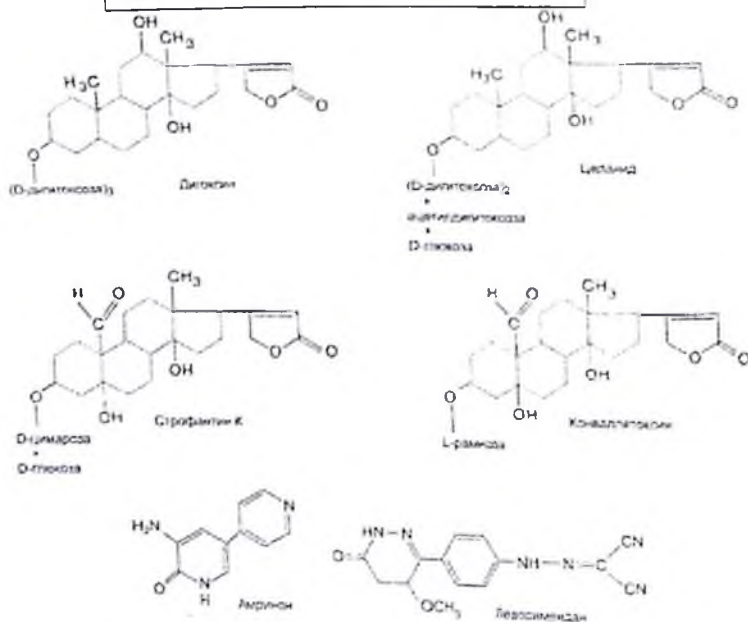
<sup>2</sup> To'liqroq jadval shu kitobning 1- va 2- nashrlarida berilgan (1980, 1981).

<sup>3</sup> Grekcha soʻzdan. *is* (qaratqich kelishikda - *imos*) - tola, muskul. *tropos* - yoʻllanma.

EKG da *Q-T intervali qisqaradi*; qorincha kompleksida S-T segmentini izoelektrik chiziqdan pasayishi kuzatiladi. T – tishchasini kichrayishi, yoki silliqanishi kuzatiladi.

Yurak yetishmovchiligida, yurak glikozidlari yurakni minutlik va zarbdor xajmini koʻrinarli darajada oshiradi. Eng asosiysi yurak ishini kislorodga boʻlgan talabini oshirmasdan turib yaxshilaydi (vaqt birligida).

Baʼzi kardiotonik vositalarining strukturasi



Eslatma. Dofamin va dobutaminni tuzilishi 4-boʻlimga qarang.

Yurak glikozidlarni kardiotonik taʼsir mexanizmi kardiomiosit membranalaridagi  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATF-az ani ingibirlashi bilan bogʻliq. (14.2-rasm). Buni natijasida  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  ionlarini yoʻnalishi oʻzgaradi. Natijada kardiomiositlarni membranasi ichida  $\text{K}^+$  kamayadi,  $\text{Na}^+$  oshadi. Bunda hujayra ichidagi va tashqarisidagi  $\text{Na}^+$  konsentratsiyasi kamayadi, membranalararo  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  almashinuvini kamaytiradi.  $\text{Ca}^{2+}$  ni intensiv chiqishini kamaytiradi, shuning natijasida sarkoplazmatik retikulumda  $\text{Ca}^{2+}$  miqdori oshib ketadi. Buning natijasida

kardiomiositlarga qo'shimcha  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarini kirishi, kalsiy L-kanallari orqali kirishini oshiradi. Natijada sarkoplazmatik retikulumdan qo'shimcha  $\text{Ca}^{2+}$  ni ajralishi oshadi. Bunda  $\text{Ca}^{2+}$  ionlari erkin holda oshib, kardiotonik ta'sirni ta'minlab beradi.  $\alpha$ -v – yurak glikozidlarini ta'sir qilish bosqichlari: minus – falajlovchi ta'siri; ( $\uparrow$ ) – ionlar miqdorini oshishi; ( $\downarrow$ ) – ionlar miqdorining kamayishi.

$\text{Ca}^{2+}$  ionlari troponin kompleksi bilan birikib, miokardni qisqartiruvchi oqsil ta'sirini yo'qotadi. Aktin bilan miozin bog'lanib miokardni tez va kuchli qisqarishi yuzaga keladi (14.2-rasmga qarang).

Muhim tomoni shundaki, yurakni urish ritmini pasayishi hisobiga yurakni ishi oshadi (manfiy xronotorop ta'sir) va diastola uzayishi kuzatiladi. Bu yurakni samarali ishlashiga olib keladi: kuchli sistolik qisqarishi "dam olish" davri bilan almashib turadi (diastola), miokarda energetik manbani tiklanishiga olib keladi. Yurak qisqarishlar sonini kamayishi kardio-kardial refleks bilan bog'liq. Yurak glikozidlari ta'sirida yurak sezuvchan nervlari oxirini qo'zg'atib reflektor yo'l bilan adashgan nerv orqali bradikardiya chaqiradi.

Kuchli sistola vaqtida qon yurakdan chiqib, sinoaortal sohasidagi mexanoreseptorlarni qo'zg'atishi natijasida, qon bosimini oshiradi. EKG da R-R tishlari oralig'i uzayadi.

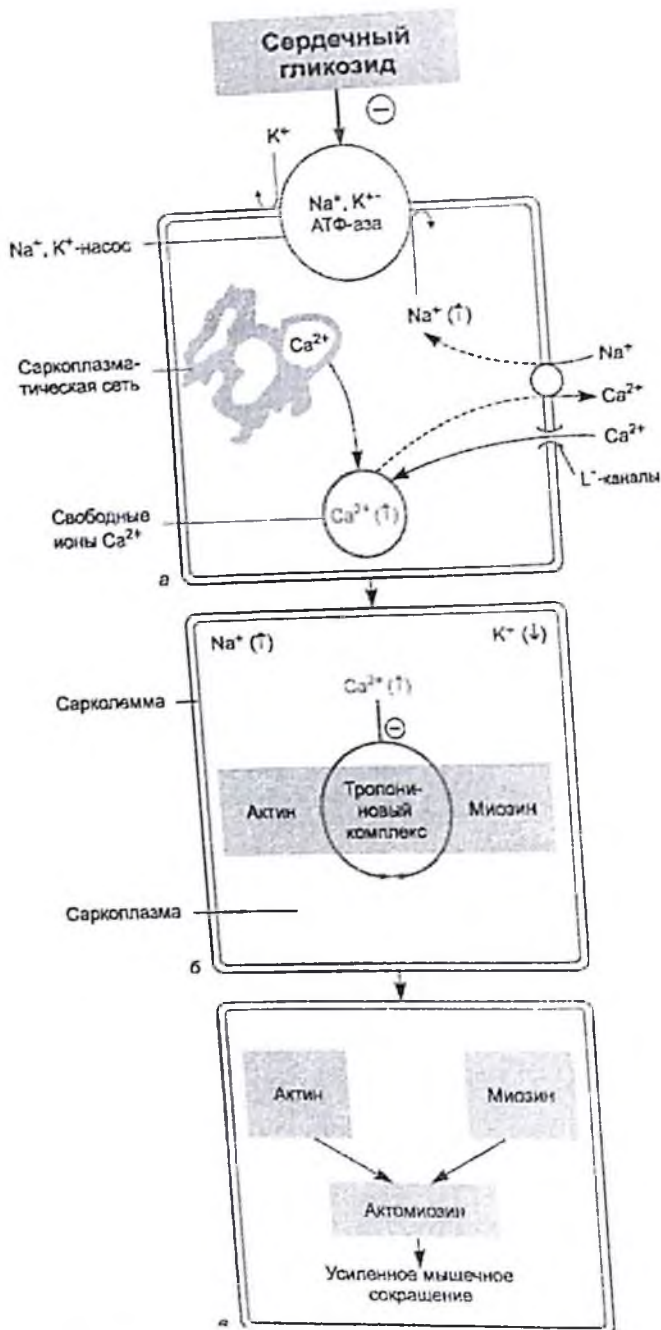
Bundan tashqari yurak glikozidlari yurak o'tkazuvchan sistemasiga to'g'ridan – to'g'ri ta'sir ko'rsatib, o'tkazuvchanlikni pasaytiradi va adashgan nerv tonusini oshiradi, qo'zg'aluvchanlikni pasaytiradi (manfiy dromotrop ta'sir). Bo'lmacha-qorincha (atrioventrikulyar) tugunida, refrakter davri va qorincha-bo'lmacha tutami (Gis tutamida) uzayadi. R-Q intervali anchaga uzayadi. Yurak glikozidlari toksik dozada bo'lmacha – qorincha blokini hosil qiladi.

Grekcha so'z. *chronos* - vaqt.

<sup>1</sup> Grekcha so'z *dromos* - yo'l.

<sup>2</sup> Yuqori miqdorda yurak glikozidlari yurak avtomatizmini oshiradi. Qo'zg'aluvchi ektopik o'choqlarni hosil bo'lishiga olib keladi, bu esa sinus tugunidan impulslarni tarqalishiga bog'liq bo'lmagan yuz beradi. Natijada, aritmiya (ko'proq ekstrasistoliya) hosil bo'ladi.





14.2. Rasm. Yurak glikozidlarini taxminiy kardiotonik ta'sir mexanizmi.

Kichik miqdordlarda yurak glikozidlarini laborator hayvonlarga yuborilgan

miokard qisqaruvchanligini oshiradi (musbat batmatrop taʼsir). Bu miokard qoʻzgʻaluvchanligi boʻsagʻasining pasayishiga javoban kelayotgan qisqarishi hisobiga. Yuqori miqdorda yurak glikozidlari yurak mushaklari qoʻzgʻaluvchanligini pasaytiradi.

Suunday qilib, qoʻzgʻaluvchanlik va avtomatizm-ikki xil parametr boʻlib, yurak glikozidlari taʼsirida oʻzgaradi. Avtomatizm va qoʻzhaluvchanlikni oʻzgarishi toʻgʻridan-toʻgʻri yurak glikozidlarini miokardgakoʻrsatadigan taʼsiri.

Yurak yetishmovchiligida, yurak glikozidlari taʼsirida yurakni minutlik hajmini oshishi, umumiy qon aylanishiga ijobiy taʼsi koʻrsatadi (14.2 jadval). Yurak dekompensasiyasida, yurak glikodidlarning asosiy taʼsiri.

Jadval 14.2. Yurak yetishmovchiligida yurak glikozidlarni taʼsirlari

Parametr va vazifalari	Yurak yetishmovchiligida yurak-qon tomir tizimidagi	Yurak yetishmovchiligida yurak glikozidlarni taʼsirlari
<b>Yurak faoliyatidagi oʻzgarishlar</b>		
Sistola	Susayadi	Kuchayadi va qisqaradi
Diastola	Qisqaradi	Uzayadi
Yurak razmeri	Kattalashadi	Normaga yaqinlashadi
Zarbali hajmi	Kamayadi	Kuchayadi
Minutlik hajmi (yurak zarbi)	Koʻpayadi	Kamayadi
	Tezlashgan	Susaygan
<b>Qon aylanishidagi oʻzgarishlar</b>		
Venoz qon bosimi	Oshadi	Normaga yaqinlashadi (pasayadi)
Arterial qon bosimi	Baʼzan pasayadi	Normaga yaqinlashadi (oshadi)
Yurakni qon bilan taʼminlanishi	Yetishmovchiligi	Normaga yaqinlashadi
<b>Aʼzolar va toʻqimalarning qon bilan taʼminlanishining oʻzgarishi</b>		
Toʻqimalarda ekstrassellyulyar suyuqlik	Shishlar	Shishlar yuqolishi
Siydik ajralishi	Kamayadi (oligouriya)	Normaga yaqinlashadi (oshadi)
Baʼzi ichki organlarning funksiyasi (jigar, orshqozon ichak trakti va b.)	Buziladi (venoz dimlanish hisobiga)	Normaga yaqinlashadi

<sup>1</sup> Ot grech. *Oligos*-kichik. *iron*-peshob

<sup>1</sup> Ot grech. *bathmos* – bo'sag'a.

Venoz bosimini kamayishi bilan bog'liq. Natijada, venoz bosimi kamayib shishlar asta sekin yo'qoladi. Venoz dimlanishni kamayishi hisobiga, yurak ritmi reflektor tezlashadi. (Beynbridja refleksi). Arterial qon bosimi o'zgarmaydi yoki oshadi (agarda pasaygan bo'lsa). Umumiy qon-tomirlar perefirik qarshiligi pasayadi, qon bilan ta'minlanish yaxshilanib, to'qimalarda kislorod bilan ta'minlanish yaxshilanadi. Ichki organlar faoliyati buzilgan bulsa (jigar, me'da-ichak trakti va b.) tiklanadi. Yurak glikozidlar yurakni qon bilan ta'minlanishini yaxshilaydi, umumiy gemodinamikani yaxshilanishi hisobiga (angishvona gul dorilarini yuqori miqdorda yuborilganda toj tomirlarni qisqartiruvchi ta'siri bilinar bilinmas darajada aniqlangan)

Yurak glikozidlari umumiy gemodinamikani yaxshilab – siydik ajralishini yaxshilaydi. Diurez kuchayadi. Angishvonagul preparatlari va strofantin bo'yrakga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qilib, natriy ionlarining qayta so'rilishiga tusqinlik qiladi. Bu ikkinchi darajali ahamiyatga ega.

Diurezning kuchayishi organizmda tuplangan suyuqliklarni chiqib ketishiga sharoit yaratadi. Bu ta'sirlarning natijasida qon aylanishi engillashib, umumiy qon xajmi kamayib, yurakga keladigan qon hajmi kamayadi va yurakning ishi engillashadi. Bundan tashqari, to'qimalarda shishlar kamayadi yoki butunlay yo'qoladi.

Hozirgi davrgacha yurak glikozidlarining umumiy xususiyatlari haqida so'z bordi. Har xil moddalar o'zlarining alohida xususiyatlari bilan ajralib turadi. Bu ularning faolligiga ta'sirining tezligiga, davomiligiga hamda dori moddasining farmakokinetikasiga bog'liq.

Yurak glikozidlarining faolligiga qarab farqlanadi. Dori moddasini faolligini aniqlashda ularning va boshqa maxsulotiga (galen, novogalen va b.) biologik standartizasiya qo'llaniladi. Bu holatda yurak glikozidlarning faolligini aniqlashda baqa ta'sir birligi qo'llaniladi LED<sup>1</sup> (Baqalar ta'sir birligi).

Quyida yurak glikozidlari tarkibidagi o'simliklar va ularning faolligi berilgan.

Dorivor o'simliklar

1 g angishvonagul bargi saqlaydi 50-66 LED

1 g adonis o'ti saqlaydi 50-66 LED

1 g marvaridgul o'ti saqlaydi 120 LED

1 g strofant urug'i saqlaydi 2000 LED

Individual glikozidlar

1 g digitoksin saqlaydi 8000-10 000 LED

1 g selanid saqlaydi 14 000-16 000 LED

1 g konvallyatoksin saqlaydi 63 000-80 000 LED

1 g strofantin K saqlaydi 44 000-56 000 LED

Shunday qilib, strofantin K va konvallyatoksin biologik faolligi digitoksin va selanidga qaraganda yuqori hisoblanadi.

Klinikada yurak glikozidlari faolligiga qarab ularni vena ichiga yuborilganida ta'siri ko'rinadi.

Yurak glikozidlarning farqlanishi latent davrning davomiyligiga va ta'sir qilish tezligiga qarab farqlanadi.

Vena orqali yuboriganda strofantin va konvallyatoksin yurakka 5-10 minutdan keyin, selanid esa 5-30 minutdan keyin ta'sir qila boshlaydi.

YAHB (Yashirin harakat birligi) ko'pgina tajriba qurbaqalarida sistola vaqtida yurak urishnit o'xtatadigan standart preparatning minimal dozasi bog'liq. Undan tashqari mushuklar va kaptarlarning harakat birligidan ham foydalaniladi. MHB (Mushuklar harakat birligi) KHB (Kabutarlar Harakat Birligi)

Lotinchada : latent-yashirin

30 daqiqadan keyin rivojlanadi. digitoksin qabul qilgandan so'ng taxminan 2 soatda. (Jadval 14.3)

Bir xil ta'sir doirasiga ega bo'lgan moddalarni organizimga 1 xil usulda yuborilsa (vena ichiga), asosan strofanit va konvallyatoksinning maksimal effekti darhol bilinadi (30-min-1.5 soatda), undan keyin selanid va digoksin (1-5 soat) keyin digitoksin(4-12 soat). Kardiotrop effektaing rivojlanish tezligi bo'yicha

yurak glikozidlarini quydagi qatorda keltirish mumkin: strofantin = konvallyatoksin>selanid>digoksin>digitoksin.

Yurak glikozidlarining kordiotonik ta'sirining davomiyligi ularning organizimda inaktivasiyasining tezligi, plazma oqsillari bilan bog'lanishi va yuborish tezligi bilan aniqlanadi (14.3-jadvalga qarang).

Strofanta, angishvonagul va marvaridgul preparatlari odatda kun davomida yoki undan ko'proq vaqt davomida yuboriladi. Asosan davomli ta'sirni angishvonagul glikozidi bo'lgan purpurdegitoksin (elimenasiyasi 2-3 hafta) ko'rsatadi.

O'rtacha ta'sini angishvonagul glikozidlaridan digoksin vasetanid ko'rsatadi.(chiqarilish vaqti 3-6 kun)

Yurak glikozidlarining asosiy xarakteristikasi bo'lib, ularning kumulyasiya qilish qobiliyati hisoblanadi. Yurak glikozidlari qancha davomli ta'sir qilsa, ular shuncha ko'p kumulyasiyalanadi.

So'z kumulyasiya haqida boganda, bunda asosan, moddalar organizimda to'planadi.

Asosan yaqqol ifodalangan kumulyasiya digitoksinlarda ko'rinadi. (Gap moddiy kumulyasiya xaqida borvotti, aniqroq aytganda moddaning organizimda to'planishi.) Bu inaktivasiya jarayonining sekin kechishi va digitoksinning organizimdan chiqarilishiga bog'liq ( $t_{1/2} \sim 160$  soat).

Digoksin va selanid kam kumulyasiya buladi. (Digoksin bilan Selanid nisbatan kamroq kumulyasiyaga uchraydi.)

Taxminan strofantinning yuborilgan  $7/8$  dozasi birinchi 24 soat davomida chiqariladi, shuning uchun ham uning qabul qilinishida kumulyasiya kam bosqichda ifodalangan bo'ladi.

14.3. Yurak glikozidlari naperstyanka va strofantani taqqoslash xarakteristikasi)

Preparat	Ichak orqali soʻrilishi	Latent Davr		Maksimal Effekt rivojlanish tezligi		Yuborilish tezligi			Kumulya siyaning namoyon boʻlishi
		Ichga yuborilganda	Vena orqali joʻnatilganda	Ichga yuborilganda	Vena orqali joʻnatilganda	24 s. Ichida %	Qon plazmasidagi miqdori	Toʻliq chiqarib tashlanishi	
Digitoksin	90-100	2 ch.	30-90 Min	12 ch.	4-12 ch.	7-10	8-9 kun	2-3 Hafta	++++
Digoksin	50-80	30 min - 2ch.	5-30 Min	6-8ch.	1-5 ch.	20-30	34- ch.	2-7 kun	+++
Strofantin	2-5	Qoʻllanilmaydi	5-10 Min	Qoʻllanilmaydi	30 - 90 Min	85 - 90	8 ch.	1-3 kun	+

<sup>1</sup> Bu novogalen moddasi korglikongayam tegishli, uni taʼsiri asosida konvallyatoksin etadi.

Bu novogalen modda boʻlgan korglikonga ham bogʻliq, bularning biri konvallyatoksin hisoblanadi. Taʼsir davomiyligi boʻyicha quydagi tartibda joylashtiriladi. Digitoksin>digoksin>selanid>strofantin. Angishvonagul va landish preparatlari strofantinga nisbatan kam kumulyasiya qiladi. Yurak glikozidlari preparatlari oshqozon-ichak traktidan bir xilda soʻrilmaydi. Lipofil boʻlgan digitoksin (90- 95%) va digoksin (50-80%),oʻrtacha selanid(20-40%). Juda yomon soʻriladigan va qisman oʻzgarishga uchraydiganiga strofantin(2-5%) kiradi. Ladesh glikozidlari hazm traktida maʼlum bir miqdorda oʻzgarishga uchraydi. SHuning uchun ham asosan angishvonagul preparatlarini (digoksin) qoʻllash maqsadga muvofiqdir. Baxorgi adonis preparatlari ham ichga qabul qilinadi.

Yurak glikozidlari soʻrilgandan soʻng turli xil organlar va toʻqimalarda har xil tarqaladi. Yuborilgan dozani 1% ga yaqini yurakda aniqlanadi. Shunga koʻra yurak glikozidlarining asosiy yoʻnalgan taʼsiri bu guruh dorivor moddalariga yurak toʻqimalarining yuqori sezuvchanligi bilan tushuntiriladi.

Yuborilgan glikozidlarning bir qismi plazmadagi Albumin bilan bogʻlanadi (masalan digoksin 30-35%, strofantin 5%).

Yurak glikozidlari asosan jigarda biotransformasiyaga uchraydi. Kimyoviy

o'zgarishlarga uchrashining asosiy prinsiplari shundan iboratki, bunda shakar molekullari glikonlardan shakar bo'lmagan qism aglikon ta'sir qiladi. Undan tashqari ularning gidroksillanishi va qisman konyugatlar hosil bo'lishi kuzatiladi.

Yurak glikozidlari va ularning maxsulotlari asosan buyraklar orqali hamda o't orqali ajraladi. Buyraklar patologiyasida yurak glikozidlarining ta'sir davomiyligi oshadi.

Digitoksin metabolitlar va konyugatlar ko'rinishida ajratiladi. Digoksinning faqat ko'p bo'lmagan qismi kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi. Strofantin o'zgarmagan holda ajratiladi.

Yurak glikozidlari asosan o'tkir va surinkali yurak yetishmovchiligida qo'llaniladi. O'tkir yurak yetishmovchiligida yurak glikozidlarini qisqa latent davri bilan yuboriladi (strofantin, korglikon). Surunkali yurak yetishmovchiligida asosiy preparat bo'lib digoksin hisoblanadi. Ba'zida glikozidlar yurak aritmiyalarida ham buyiriladi (hilpillovchi aritmiya, paroksizmal taxikardiyada).

Ko'rsatilgan aritmiyalarda glikozidlarning ta'siri adashgan nervning tonusini oshishi va yurakning o'tkazuvchi sistemasida qo'zg'alishlarning kamayishi bilan bog'liq bo'ladi (14.2-jadvalga qarang).

Yurak glikozidlari kopincha ichishga (angishvona gul, marvarid gul preparatlari), vena ichiga (strofantin, digoksin, silanit, korglekon). Ba'zida mushak orasiga va rektal yo'l bilan yuboriladi. Teri ostiga ineksiya qilish maqsadga muvofiq emas chunki ular turli xil reaksiyalar-yuborilgan sohada qizarish va absesslarga sabab bo'lishi mumkin.

Yurak glikozidlarini qabul qilishga qarshi ko'rsatmalarga: to'liq bo'lmagan bo'lmacha-qorincha bloki, yaqqol bradikardiya o'tkiri nfeksion miokardit kiradi. Ehtiyotkorlik bilan yurak glikozidlarini gipokolemiya holatida kaliy bilan qo'llash kerak. Bu qon zardobida kalsiy ionlarining ko'p miqdorda saqlanishi, yurak glikozidlariga miokard sezuvchanligining oshib ketishi bilan bog'liq bo'lib, bunga bog'liq holda ushba preparatlarning toksik ta'siri oshib ketishi mumkin. Analogik shakilda yurak glikozidlarining o'zgarishi kaliy ionlarining miqdori kamayib ketganda kuzatiladi.

Toksik holatlar yurak glikozidlarning dozasi oshirib yuborilgan xolarda kuzatiladi. Ko'p hollarda bu yaqqol kumlyasiyaga ega bo'lgan angishvona gul preparatlari qo'llanilganda kuzatiladi. Angishvona gul preparatlari tufayli kelib chiqqan intoksikasiya kordial va ekstrakordial uzilishlar bilan kechadi. Bunda turli xil aritmiyalar, bo'lakli umumiy bo'lmacha-qorincha bloke rivojlanadi. Ko'p hollarda o'lim sababchisi-qorinchalar hilpillashi hisoblanadi.

Boshqa sistemalar tomonidan ko'rishning pasayishi (rang ko'rinishini ham), holsizlik, mushaklar holsizligi, despeptik o'zgarishlar (ko'ngil aynishi, qayt qilish, diarealar), psixik buzulishlar (qo'zg'alishlar galyusinasiyalar), bosh og'rig'i teri toshmalari kuzatiladi.

Digitalis o'ti preparatlari va boshka yurak glikozidlardan zaharlanishni davolash birinchi navbatda yurak vazifalaridagi yomon uzgarishlarni yukatishga karatilgan. Bu preparatlarni bekor qilganda yoki miqdorini kamaytirganda, ularning fiziologik antagonistlari ishlatiladi. Yurak glikozidlari kardiomiositlarda kaliy ionlarining miqdorini kamaytirishini hisobga olgan holda, kaliy preparatlarini qo'llash tavsiya etiladi (kaliy xlorid, kaliy normin va b.). Ularni ichishga yoki vena ichiga shunday miqdorda yuboriladiki, qon zardobidagi odatdagi kaliyning miqdoridan oshib ketmasligi uchun. Kaliy preparatlari glikozidlarning yurakka toksik ta'sirini ogohlantirish uchun, asosan yurak qisqarish ritmining buzilishlarida qo'llaniladi. Xuddi shu maqsadda magniy preparatlari buyuriladi (magniy orotat), shuningdek, panangin (u o'z tarkibida kaliy asparaginat va magniy asparaginat saqlaydi) va unga tarkibi buyicha analog bulgan tabletkalari "Asparkam". Shuningdek, panangin va asparkam vena ichiga yuborish uchun ampulalarda ham ishlab chiqariladi. Shuni hisobga olish kerakki, qonda kaliy ionlari konsentrasiyasini kamaytiruvchi moddalar (siydik haydovchilar, kortikosteroidlar) yurak glikozidlarining kardiotoksik ta'sirini yuzaga chiqaradi.

Aritmiyalarda aritmiyalarga qarshi ta'sir kursatuvchi difenin, lidokain, amiodaronlar ishlatiladi. Yurakoldi-qorincha blokida adashgan nervni yurakka ta'sirini chetlatish uchun atropin buyuriladi.

Yurak glikozidlarining intoksikasiyalarida monoklonal antitelolarni ham



qo'llash mumkin. Chunki digoksin antidoti bo'lgan Digoxinimmunefab (Digibind) preparati ham shulardan biri.

Bazi o'zining molekulasida sulfhidril guruhini tutuvchi unitiol ham yurak glikozidlari intoksikatsiyalarida musbat samaraga egadirlar. Miokard hujayrasini yurak glikozidlar ingibirlanishi transport ATFazani reaktivlanishi sabab buladi. Birok uni kamdan-kam qo'llaniladi.

Yurak glikozidlari ta'sirini amalga oshishida kalsiy ionlarining roli kattaligi sababli kon zardobida kalsiy ionlarini miqdorini kamaytiruvchi yoki ularni boglovchi preparatlarni qo'llash tavsiya etiladi. Bu xususiyatga etilendiamintetrasirka kislotanin dinatriyli tuzi ega (EDTA dinatriyli tuzi, edetat dinatriy, trilon B) va shuningdek, sitratlar ham.

Yurak glikozidlari tufayli kelib chikadigan aritmiyalarda EDTA dinatriyli tuzi vena ichiga yuboriladi. Ammo uning ta'siri katta darajada sezilmaydi va davomli emas, shuning uchun uni kamdan-kam qo'llaniladi.

*<sup>1</sup>Digitalis o'ti preparatlarini qo'llaganda asosan qusish markazini qo'zg'altishidan va qisman-ovqat hazm qilish sistemasidagi shilliq qavatlarni qitklashi natijasida ko'ngil aynishi ,qusish kuzatiladi*

*<sup>2</sup>Pananginda kaliy ionlari (0,158g kaliy asparaginat 1 tab.) miqdorini hisobga olgan holda va Asparkam (0,175g kaliy 1 tab.) tabletkalari ham odatdagi dozada yurak glikozidlarining toksik ta'sirini bartaraf etishga yetarli emas. Kaliy-normin 1 tabletkasi 1g kaliy xlorid saqlaydi.*

Adrenomimeiklar, dofamin, metilksantinlar, glyukagon ham yurakni stimullovchi xususiyatga ega. Lekin ularning yurak-qon tomir sistemasiga ko'pgina nojo'ya effektlari bor (taxikardiya, aritmiya) bu esa kardiotonik sifatidagi ta'sirini kamaytiradi. Boshqacha mexanizmda ta'sir qiladigan moddalar ham kashf qilindi (masalan, kardiomiotsitlarning Ca ga sezuvchanligini stimullaydigan). Noglikozid moddalar kardiomiotsitlarga ta'sir qilish mexanizmi bo'yicha quyidagi moddalar kardiomiotsitlardagi sAMF va Ca ionlarini oshiradi.

1. V<sub>1</sub>adrenoreseptorlarni stimullaydigan moddalar - Dofamin va Dobutamin

2. Fosfodiesterazani ingibitorlari – Amrinon, Milrinon, Dofamin va Dobutamin kardiotonik taʼsiri ular yurakdagi adreno-reseptorlarga taʼsiri bilan bogʻliq. Bunda adenilatsiklaza aktivlanadi, bu esa kardiomyositlardagi sAMFni oshishiga va Ca ionlari konsentratsiyasining oshishiga olib keladi. Oxir-oqibatda yurakning qisqarish kuchi oshib boradi.

Dofamin (dopmin) dofaminoreseptorlarga taʼsir qiladi, hamda  $\alpha$  va  $\nu$  - reseptorlarni ketma-ket stimullaydi, noradrenalinning oldingi mahsuloti hisoblanadi. Oʻrtacha terapevtik dozada dofamin ijobiy inotrop taʼsir koʻrsatadi (yurakdagi  $V_1$  reseptorlarni qoʻzgʻatadi), buyrak va mezenterial qon tomirlarni kengaytiradi (silliqlik mushaklarga taʼsir qiladi). Dofamin kardiogen shokda qoʻllaniladi. Bu preparat taxikardiya, aritmiya periferik qon tomirlarni qarshiligini va yurak ishini oshirishi mumkin.

Dofamin, Dobutamin -  $V_1$  adrenomimetik hisoblanadi koʻproq tanlab taʼsir koʻrsatadi. U kardiotonik taʼsiri bilan ajralib turadi. Dobutamin yurakning dekompensasiya holatida qisqa muddat stimullovchi taʼsir koʻrsatadi.

Dobutamin taxikardiya, aritmiya, gipertenziya va boshqa nojoʻya taʼsirlarni keltirib chiqaradi.

Dofamin va Dobutamin vena ichiga yuboriladi.

Oxirgi yillarda taxikardiya, aritmiya chaqirmaydigan, arterial bosimni oʻzgartirmaydigan sintetik kardiotonik moddalar boʻyicha chuqur izlanishlar olib borilmoqda. Moddalarning inotrop taʼsiri va toj arteriyalarida qonning aylanishini yaxshilashi, yurakni kislorodga boʻlgan ehtiyojini oshishi bilan mos ravishda kashf qilinmoqda. Shu talablarni qoniqtirgan holda Amrinon va Milrinon kashf qilindi.

Moddalar fosfodiesteraza III ni ingibirlash hisobiga sAMF ni oshiradi, sAMF inaktivatsiya prosesini bloklaydi. sAMF ni yigʻilishi Ca ionlarini konsentratsiyasini oshishiga olib keladi, bu esa ijobiy inotrop taʼsiringa sabab boʻladi. Shunday qilib bu moddalar mexanizmi boʻyicha yurak glikozidlari va katexolaminlardan ajralib turadi.

Amrinon- (bispiperidin unumi) miokardni qisqarish aktivligini oshiradi va vazodilatatsiya chaqiradi. Hozirgi kunda bu moddani qisqa muddatli ta'sirda (vena ichiga) yurakning o'tkir yetishmovchiligida qo'llaniladi.

Strukturasi va ta'siri bo'yicha analogi milrinon hisoblanadi.

Noglikozid kardiotonik prepatlar. shu bilan birga miofibrillalarni Ca ionlariga sezuvchanligini oshirish xususiyatiga ega.

Bu guruhning birinchi nomzodi va sintetik birikmasi bo'lib *Levosimendan* (simdaks-piridazinondinitrilning unumi) kiradi. Mexanizmi bo'yicha bu modda yurak miofibrillarining Ca ionlariga sensibilizatsiyasini yakunlaydi. shartli ravishda bu modda troponin C ni bog'laydi. Bu esa miokardni kislorodga extiyojini oshirmagan holda, yurakni qisqarish kuchini oshirishiga olib keladi. Bundan tashqari, *levosimendan* toj tomirlarni va boshqa qon tomirlarini kengaytiradi. Bu qon tomirlar silliq muskullida  $K_{ATP}$  -ionlarini aktivlaydi. Bu preparat endotelin-1 ni ajralishiga ko'maklashishihaqida ma'lumotlar ham bor. Yuqori konsentrasiyada u fosfodiesteraza III ni ingibirlaydi. *Levosimendan*ning tomirlarni kengaytiruvchi ta'siri yurakning nagruzkadan oldingi va keyingi holatida toj tomirlarida qon aylanishini yaxshilanishiga, umumiy periferik qon tomirlarni qarshiligini kamayishiga, yirik tomirlardagi va o'pka arteriyalaridagi bosimni pasayishiga olib keladi. Bularning hammasi yurak yetishmovchiligida uning ish faoliyatini yaxshilanishiga sabab bo'ladi.

Terapevtik dozada qo'llanilganda odatda, aritmik xususiyati sezilmadi.

Organizmida *levosimendan* to'liq metabolizmga uchraydi. Moddaning 5% ga yaqini aktiv metabolitga aylanadi. 97-98% iqondagi plazma oqsillari bilan bog'lanadi. Bir soat ichida tezda eliminasiya bo'ladi.

#### **14.2. YURAK RITMI BUZILGANDA QO'LLANILADIGAN DORI VOSITALARI**

Miokardning ritmi faolligi yurak ritmi va o'tkazish tizimi holati, miokard bioximizmi, uning qon ta'minoti va boshqa omillarga bog'liq. Shuningdek, neyrogen va gumoral ekstrakardial ta'sir ham muhim ahamiyatga ega. Bu murakkab tizimning alohida bo'g'inlaridagi buzilishlar yurak ritmining patologik o'zgarishlariga olib

kelishi mumkin .

Yurak aritmiyasining sabablari ko'p. Ular miokard ishemiyasi, yurak porogi, elektrolit buzilishlar, kislotasizlik holati o'zgarishi, kimyoviy moddalar intoksikasiyasi, yurak innervatsiyasi buzilishi, endokrin va yuqumli kasalliklar bilan bog'liq .

Yurak qisqarishi ritmining buzilishi avtomatizm va yurakning o'tkazish tizimi hamda mushak kataklari o'tkazuvchanligi o'zgarishi bilan asoslanadi (rasm. 14.3).

Avtomatizmining patologik o'zgarishlari ritmning fiziologik darajasidagi impulslar generatsiyasi buzilishi yoki ritmning ektopik urishi paydo bo'lishi bilan bog'liq (sinoatrial tugun va sinus bo'lmachali tugun asosiy hisoblanadi). Ritmning ektopik urishi va razryadlar chastotasining ko'tarilishi elektrofiziologik tarzda diastolik depolyarizatsiya tezligini oshishi, tinch membrana salohiyati pasayishi, faoliyat salohiyati pasayishi bilan bog'liq (rasm 14.4.), membrana tinchlik potensialini pasayishi (maksimal diastolik potensial: elektromanfiy potensial hosil bo'ladi) va bo'sag'a potensialini kamayishi (bo'sag'a elektromanfiy tomonga suriladi). Ko'rsatilgan o'zgarishlar aritmiya rivojlanishiga xos bo'ladi.

O'tkazuvchanlikning buzilishi yurakning o'tkazish tizimidagi o'tkazish blokining turli darajalarida namoyon bo'ladi. O'tkazuvchanlik to'g'rasmidagi faoliyat salohiyati amplitudasi o'sish tezligi bo'yicha fikr bildirish mumkin (faza 0). O'tkazuvchanlik pasayganda sistologik depolyarizatsiya tezligi - faza 0 ( $V_{max}$ ) - kamayadi (harakat potentsiali ta'siri maksimal miqdorda erishiladi). EKG da yurak bo'lmasi tugunidagi o'tkazuvchanlik buzilishi *P-R* oraliq oshishi, qorinchalar ichi davomiyligi - *QRST*. Funktsional blok bir tomonlama bo'lishi mumkin (rasm. 14.5).

bunday holatda aritmiya qayta kirish mexanizmi bo'yicha rivojlanadi (yoki qaytar qo'zg'alish). Shunday yo'l bilan yurak bo'lmasi va qorinchalar aritmiyasi paydo bo'lishi mumkin.

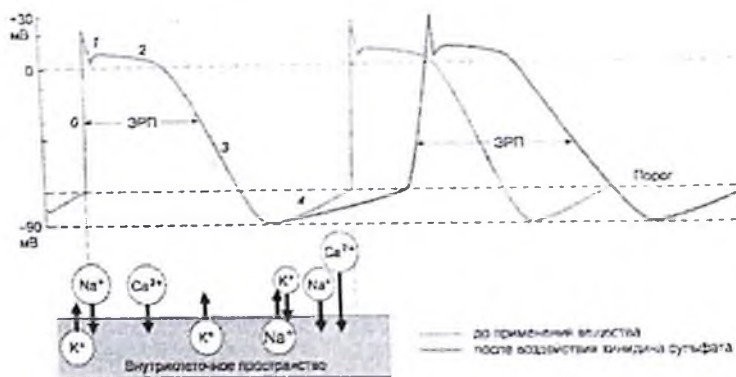
Aritmiya rivojlanishi uchun samarali refrakter davr miqdori muhim ahamiyatga ega<sup>2</sup>. U kamayganda ekstrastolia va ko'plab xususiy stimullar ko'tariladi.

Yurakning o'tkazuvchan sistemasi. Ko'rsatkichlar oldingiday 0-4 xuddi

<sup>1</sup> Ingliz tili adabiyotlarigida bu tipdagi aritmiyalar *reentry arrhythmias* deb

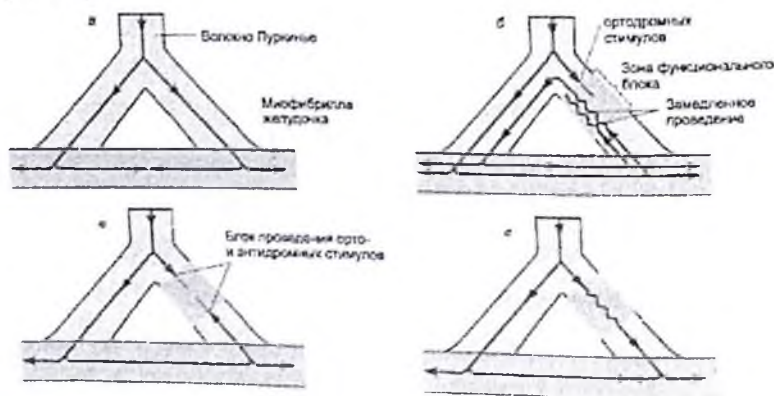
bilishadi (angl. soʻz *reentry* – qayta kirish).

Samarali refrakter davri ikkita stimul orasidagi minimal vaqt intervali bilan xarakterlanadi, qoʻzgʻalishlar tarqalishini chaqiradigan (harakat potentsiali).



Rasm. 14.4. Sunʼiy chaqirilgan avtomatizmda xinidin sulfatni ajratilgan Purkine tolasini harakat potentsialiga taʼsiri (sxema).

SRD - samarali refrakter davr; 0-4 - harakat potentsial fazalari: 0 - tez depolyarizatsiya; 1-3 - repolyarizatsiya fazalari; 4 - sekin (diastolik) depolyarizatsiya.



Rasm. 14.5. Qayta kirish mexanizmi boʻyicha aritmiyani hosil boʻlishi (b), davolash prinsiplari (v, g).

Repolyarizatsiya fazasining qisqarishiga (fazalar 2 va 3) va harakat potentsialini davomiyligiga mos ravishda. EKG da Q-T oraliq kamayishi kuzatiladi. Ammo shuni hisobga olish kerakki yurak qisqarishi ritmi buzilishi nafaqat bevosita

miokard va o'tkazuvchi tizim funksional holati balki yurakning adrenergik va xolinergik innervatsiyasi o'zgarishi bilan ham bog'liq (jadval. 14.4).

Jadval 14.4. Aritmiyaga qarshi moddalarning ta'sir qilish yo'nalishi

Guruh, modda	Ion kanallari			reseptorlar	
	Na <sup>+</sup>	Sa <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	β-AR	M-XR
<b>Natriy kanallarini blokatorlari</b> Xinidin Novokdiiamid Dizopiramid Lidokain Flekainid Propafenon Etmozin					
<b>Kaliy kanallari blokatorlari (venestva, prolongiruyuvchi repoliaranzapit)</b> Amiodaron					
<b>Kalsiy kanallari blokatorlari (L-tipi)</b> Verapanil Diltiazem					
<b>β- adrenoblokatorlar</b> Apaprilin					

Eslatma. AR - adreno reseptorlar; XR - xolinoreseptorlar; q.a. - qisman agonist. Plyuslar soni falajlovchi faollikni ko'rsatadi.

Yurak adreno reseptorlarining neyrogen qo'zg'alishi diastolik depolyarizatsiyani tezlashtiradi (faza 4), ritm tezlashishiga olib keladi. Sinussimon yurak bo'lmasi va yurak bo'lmasi-oshqozon uzeliidagi o'tkazuvchanlik yaxshilanadi. Repolyarizatsiya va ta'sir salohiyati davomiyligi qisqaradi. Qondagi aylanuvchi katexolaminlar bo'lishi ham muhim ahamiyatga ega, ortiqcha konsentratsiya aritmiyaga olib kelishi mumkin. Ritmning buzilish yurak adreno reseptorlar sinsibilizatsiyasida paydo bo'lishi mumkin (masalan, gipertirozda).

Xolinergik innervasiya (asetilxolin) ko'plab parametrlariga aks ta'sir ko'rsatadi. Shunday qilib sinus-yurak bo'lmasi va yurak bo'lmasi-oshqozon uzeli avtomatizmi pasayadi va yurak qisqarishi ritmi kamayadi. Yurak bo'lmasi-qorincha tugunidagi o'tkazuvchanlik yomonlashadi, uning samarali refrakter davri cho'ziladi, yurak bo'lmasi-qorincha bloki rivojlanishi mumkin. Yurak bo'lmasi hujayralarida o'tkazuvchanlik engillashadi, samarali refrakter davr qisqaradi. Sayyor nervlar qo'zg'alganda eng ko'p sinus yurak tuguni o'zgarishi aks etadi.

Sunday qilib turli xildagi aritmiya shakllanganda ham kardial ham ekstrakardial mexanizmlar ishtiroki qabul qilinadi.

Yurak qisqarishlar ritmi buzilishini oldini olish va davolashda ko'pgina dori vositalaridan foydalaniladi. Ularni asosiy yo'nalishi va ta'sir mexanizmiga ko'ra quyidagi guruhlarga bo'lish mumkin:

I. Kardiomiositlarda ion kanallarini falajlovchi moddalar (yurakning o'tkazuvchi sistemasi va miokard qisqaruvchanligiga qarab).

1. Natriy kanallarini falajlovchi moddalar (membranalarni mustahkamlovchi moddalar; I -guruh)

**I A. Kichik guruh (xinidin va xinidinsimon moddalar):**

Xinidin sulfat, Dizopiramid, Novokainamid, Aymalin.

**I B: Kichik guruh:** Lidokain, Difenin.

**IC: Kichik guruh:** Flekainid, Propafenon, Etmozin, Etasizin.

2. Kalsiy kanallarini falajlovchi moddalar L-turkumi ( IV guruh): Verapamil, Diltiazem.

3. Kaliy kanallarini falajlovchi moddalar (repolyarizasiya jarayonini uzaytiruvchi moddalar va harakat potensialiga ko'ra (III guruh): Amiodaron, Ornid, Sotalol.

4. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> kanallarini tanlab falajlovchi moddalar (I<sub>r</sub>) sinusli tugun ( V guruh): bradikardiya chaqiruvchi moddalar): Ivabradin, Falipamil, Alinidin.

**II. Asosan yurak efferent innervasiyasi reseptorlariga ta'sir etuvchi moddalar.**

Adrenergik ta'simi pasaytiruvchi moddalar ( II guruh)

**β-Adrenoblokatorlar:** Anaprilin va boshqalar.

Adrenergik ta'sirni oshiruvchi moddalar

**$\beta$ -Adrenomimetiklar:** Izadrin

**Simpatomimetiklar:** Efedrin

Xolinergik ta'sirni pasaytiruvchi moddalar **M-xolinoblokatorlar:** Atropin.

III. Aritmiyaga qarshi faollikka ega boshqa vositalar.

Kaliy va magniy moddalari. Yurak glikozidi. Adenozin

Turli sinfdagi birikmalarga kiritiluvchi aritmiyaga qarshi faollikka ega kimyoviy vositalar. Farmakologik tegishliliigi bo'yicha moddalarning ko'plab guruh vakillari. Xinidin, novokainamid, etmozin, etasizin va aymalin faqatgina aritmiyaga qarshi vosita sifatida foydalaniladi.

Aritmiyaga qarshi vositalarning quyidagi tasnifidan ko'pincha foydalaniladi (ayniqsa, dastlabki to'rt guruhga bo'linish; . jadval. 14.5):

I grupp – natriy kanallari blokatorlari (kichikguruh IA – xinidin va xinidinga o'xshash vositalar; kichikguruhIB- lidokainvadifenin; kichikguruhIC- flekainid, enkainid.);

II grupp – yurakka adrenergik ta'sir ko'rsatuvchi vositalar (v-adrenoblokatorlar);

III grupp – repolyarizasiya jarayoni davomiyligini oshiruvchi va ta'sir salohiyatini uzaytiruvchi vositalar (amiodaron, ornid, sotalol);

IV grupp –kalsiy kanallarini berkituvchi vositalar (verapamil);

V grupp –tanlangan bradikardik vositalar (alinidin, ivabradin);

VI grupp –yurak glikozidlari (digoksin, digitoksin);

VII grupp –supraventrikulyar taxikardiyada nervlar ta'sirini kuchaytiruvchi vositalar (mezaton, edrofoniy).

Kaliy xlorid gipokaliemiyaning bareha holatlarida tayinlanadi, ammo asosan yurak ritm buzilishida qo'llaniladi. Lidokain (ksikain) mahalliy anestetik sifatida ma'lum. anaprilin (propranolol) -  $\beta$ -adrenoblokator, yurak glikozidlari yurak yetishmovchiligini davolashda qo'llaniladigan dori vositalari sanaladi. Bundan tashqari quyidagilar aritmiyaga qarshi xususiyatlarga ega: epilepsiyaga qarshi



preparatlar difenin va karbamazepin; stenokardiyani davolash uchun birinchi tavsiya qilingan preparatlar. verapamil (izoptin); omid (bretiliy tozilat), simpatolitik vosita sifatida ma'lum.

Bradikardiyada va o'tkazuvchanlik buzilganda m-xolinoblokatorlar va adrenomimetiklar qo'llaniladi.

Aritmiyaga qarshi moddalar qo'llanilishi bo'yicha quyidagi guruhlariga bo'linadi:

**A. Taxiaritmiyada va ekstrasistoliyada qo'llaniladigan moddalar**

Natriy kanallarini falajlovchi moddalar

Kalsiy kanallarini falajlovchi moddalar

**Kaliy kanallarini** falajlovchi moddalar

Bradikardik vositalar

$\beta$ -Adrenoblokatorlar

YUrak glikozidlari (Angishvonagul moddalari)

Adenozin

*Kaliy va magniy preparatlari*

**B. Bradikardiya va o'tkazuvchanlik buzilganda qo'llaniladigan vositalar**

*M-xolinoblokatorlar*

$\beta$  -*Adrenomimetiklar*

Aritmiyaga qarshi vositalarni umumiy baholash aritmiyaning turli shakllarida ularning o'ziga xos samaradorligi va noqulay ta'sirlar chastotasidan kelib chiqadi. Barcha aritmiyaga qarshi vositalarda u yoki bu darajada bo'ladigan aritmogen ta'sirga katta e'tibor qaratiladi. U mavjud aritmiya davomida yomonlashishi yoki aritmiyaning yangi tahlili namoyon bo'lishi. Shuningdek, sinoatrial va atriioventrikulyar blokada bilan kuzatilishi mumkin. Ba'zan bu bemor hayoti uchun xavf tug'diradi, masalan polimorf oshqozon taxikardiyasi paydo bo'lganda. Aritmiyaga qarshi vositaning bemorga ta'sirini oldindan aytishning amalda imkoni yo'q. Shuning uchun preparatni aritmogen nisbatda xavfsiz tanlash va uni dozalash bir necha kun davomida EKG uzluksiz qayd qilinganda klinikada yuritiladi.

## Kardiomiositlarda ion kanallarini falajlovchi vositalar (yurakning o'tkazuvchan sistemasi va miokard qisqaruvchanligi)

Bunday aritmiyaga qarshi vositalarning farmakoterapevtik ta'siri ularning avtomatizmini boshqarish, o'tkazuvchanlikka ta'sir qilishiga va samarali refrakter davrini uzaytirishga asoslangan. Bunday parametrlarning o'zgarishi reparaatlarning ion kanallariga ta'siri bilan bog'liq, bundan tashqari ular yurakdagi adrenergik va xolinerjik reseptorlariga ta'siri bilan to'ldirilishi mumkin (jadval. 14.4).

Yurak hujayralari avtomatizmi mazkur guruhdagi aritmiyaga qarshi vositalar ta'siri ostida pasayadi. Bu asosan diastolitik depolyarizasiya kengayishi va qo'zg'aluvchanlik oshishi bilan bog'liq bo'ladi. Bularning barchasi yurakning tabiiy ritmi faollashishiga to'siq qo'yadi va qo'zg'atishning ektopik o'choqlari paydo bo'lishiga yo'l qo'ymaydi.

Ko'plab aritmiyaga qarshi vositalar masalan xinidin, novokainamid, o'tkazuvchanlikni kamaytiradi. Bu tezkor depolyarizasiya tezligi kamayishi (faza 0) va umuman depolyarizasiya-repolyarizasiya jarayoni sekinlashishiga olib keladi. EKG da *P-Q* oraliq cho'zilishi va qorincha majmuasi kengayishi bilan o'tkazuvchanlik pasayishi aks etadi. O'tkazuvchanlik siqilishining ijobiy ta'siri yurak bo'lmasi taxiaritmiyasida namoyon bo'ladi.

O'tkazuvchanlikni yo'qotish qobiliyati takroriy kirish mexanizmi bo'yicha rivojlanayotgan aritmiyaga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Bunday holatda bir tomonlama blok ikki tomonlamaga o'zgaradi ( rasm. 14.5).

Shuningdek, muhim parametr samarali refrakter davr hisoblanadi. Ko'plab aritmiyaga qarshi preparatlar ta'siri ostida (xinidin, xinidina o'xshash vositalar) u oshadi. Odatda, bu ta'sir harakat potentsiali davomiyligi oshishi bilan bog'liq bo'ladi. Ko'rinib turibdiki, samarali refrakter davr cho'zilishi tarqatiluvchi stimuly chastotasini cheklaydi. Aritmiyaga qarshi vositalardan foydalanganda ulardan ko'pchiligi miokardni qisqaruvchanligini kamaytiradi. Miokardning qisqaruvchanligini kamayishi yurakning funksional faoliyatiga, ayniqsa, yurak yetishmovchiligida salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Aritmiyaga qarshi vositalarning karditrop ta'sirini baholashda adashgan nerv

va simpatik nervlar orqali amalga oshuvchi ekstrakardial ta'sir o'zgarishini hisobga olish mumkin emas. Ma'lumki adashgan nervlardan yurakka impulslar o'tishini pasayishi (m-xolinoblokator ta'siriga ko'ra) sinus ritmini oshiradi, yurak bo'lmacha va qorincha tugunida o'tkazuvchanlikni yaxshilaydi va uning refrakter davrini qisqartiradi. Ayniqsa, agar gap xinidin va bir qator xinidning o'xshash moddalar to'g'risida ketsa bunda ularning vagolitik ta'siri bu moddalarning aritmiyaga qarshi ta'sirini ta'minlovchi yurakdagi ta'sirini kuchsizlantiradi. Adrenergik innervasiyadan ion kanallarini berkituvchi guruhlaridan alohida aritmiyaga qarshi vositalarning ta'siri bunda kam aks etadi va asosan aritmiyaga qarshi ta'sir ko'rinmaydi yoki u kam bo'ladi.

Shunday qilib aritmiyaga qarshi vositalar ta'siri nafaqat ion kanallariga kardiomitsitlarning bevosita ta'siri balki ularning efferent innervasiyasi o'zgarishi bilan ham bog'liq.

**a) natriy kanallarini bloklovchi vositalar (membranalarni mustahkamlovchi moddalar; guruh I)**

I A kichik guruhidagi aritmiyaga qarshi vositalarning eng namunaviy vakili xinidin hsioblanadi. Tibbiy amaliyotda xinidin sulfatdan foydalaniladi. Natriy kanallarini bloklaydi, xinidin natriyni kirishini kamaytiradi, harakat potentsiali tarqalishini bloklaydi (faza 0). Xinidin yurakning barcha bo'limlariga ta'sir ko'rsatadi. Avtomatizmni yo'qolishi, repolyarizatsiya davomiyligini oshishi va shunga mos tarzda samarali refrakter davrni oshishi va o'tkazuvchanlikni kamaytirib xinidinni aritmiyaga qarshi ta'siri namoyon bo'ladi, avtomatizm va o'tkazuvchanlikni buzilishiga bog'liq aritmiyalarda qo'llaniladi (jadval. 14.5). EKG da *P-R, QRS, Q-T* ning kichik kengayishi kuzatiladi

Xinidin adashgan nervdan yurakka qo'zg'aluvcchanlikni o'tishini kamaytiradi. (m-xolinolitik ta'siri tufayli) va kardiotrop va simpatik (adrenergik) ta'sirlarni birmuncha kamaytiradi.  $\alpha$ -adrenoreseptorlarni falajlovchi ta'siri tufayli periferik qon tomirlarida (birmuncha umumiy periferik qarshilikni pasaytiradi). Xinidin miokard qisqaruvchanligini sezilarli ravishda kamaytiradi.

Xinidin odatda, ichishga qabul qilish uchun tavsiya qilinadi. U oshqozon-ichak

traktidan to'liq so'riladi. Preparat jigarda parchalanadi. uning ta'sir davomiyligi ko'p jihatdan jigar funksiyalariga bog'liq (odatda 6-8 s). O'zgarmagan xinidin (~ 20%) va uning o'zgargan mahsulotlari asosan buyrak orqali chiqariladi (jadval. 14.6). Ta'sir muddati uzaytirilgan xinidin preparatlari mavjud.

Xinidin qo'llanganda har xil nojo'ya va zaharli ta'sirlar paydo bo'lishi mumkin: quloqlarda shovqin, bosh og'rig'i, ko'rishning buzilishi. Ba'zan ich ketishi, ko'ngil aynishi, qayt qilish kuzatiladi. Idiosinkraziya qayd qilinadi. Og'ir asoratlari trombositopenik purpura sanaladi. Bo'lmacha-qorincha va qorinchalararo blok bo'lishi mumkin, hamda toksik taxiaritmiya kuzatilishi mumkin.

Jadval 14.5. Bir qator aritmiyaga qarshi vositalarning yurak elektrofiziologik parametrlariga ta'siri

Guruh (kichik guruh)	Yurakka ta'siri (asosiy elektrofiziologik parametrlarni)
<p><b>Natriy kanallarini falajlovchilar</b></p> <p>IA: xinidin, novokainamid, dizopiramid</p> <p>IV: lidokain, difenin</p>	<p>Avtomatizmni pasaytiradi<sup>1</sup>; o'tkazuvchanlikni sekinlashtiradi; <i>repolyarizatsiyani uzaytiradi va samarali refrakter davrini oshiradi</i></p> <p>Avtomatizmni pasaytiradi<sup>1</sup>; o'tkazuvchanlikka kam ta'sir qiladineznachitelno vliyayut na provodimost: <i>repolyarizatsiyani tezlashtiradi.</i></p> <p>Avtomatizmni pasaytiradi; o'tkazuvchanlikni deyarli pasaytiradi; <i>repolyarizatsiyagava samarali refrakter davriga kam ta'sir qiladi</i></p>
<p><b>Kalsiy kanallarini falajlovchilar (L-tipa)</b></p>	<p>Avtomatizmni pasaytiradi<sup>2</sup>; o'tkazuvchanlikni pasaytiradi, samarali refrakter davrini oshiradi (AV-</p>
<p><b>Kaliy kanallarini falajlovchilar (repolyarizatsiyani uzaytiruvchi moddalar)</b></p>	<p>Avtomatizmni pasaytiradi<sup>1</sup>; o'tkazuvchanlikni sekinlashtiradi; <i>repolyarizatsiyani uzaytiradi va samarali refrakter davrini oshiradi</i></p>
<p><b>V-adrenoblokatorlar Anaprilin, metoprolol</b></p>	<p>Avtomatizmni pasaytiradi<sup>2</sup>; o'tkazuvchanlikni pasaytiradi, samarali refrakter davrini oshiradi ( AV-tugunda)</p>

<sup>1</sup> Purkine tolalariga tegishli

<sup>2</sup> Sinus tuguniga tegishli

<sup>3</sup> Bu guruhga aralash ta'sir etuvchi etmozin (IC/IB/IA.) va etasizin (IC/IV)

<sup>4</sup> Bu guruh moddasini vakili ornid (bretiliy) va aralash ta'sir etuvchi (II/III) sotalol (sotaleks).

Primechanie. AV – atrioventrikulyar; SRD – samarali refrakter davri

Gemorragik sindrom – trombositlarni kam miqdorda bo'lishi.

Jadval 14.6. Aritmiyaga qarshi moddalarni farmakokinetikasi (enteral yuborilganda).

<sup>1</sup> Lidokain vena ichiga yuboriladi, qolgan preparatlar - *peros*.

<sup>2</sup> Vena ichiga dori modda yuborilish to'xtatilgandan keyin.

<sup>3</sup> Dori modda tez metabolizmga uchraganda.

<sup>4</sup> Dori modda sekin metabolizmga uchraganda.

Xinidin arterial bosimni pasaytiradi (qon-tomirlar umumiy qarshiligi pasayadi). Agar yurak quloqchalarida tromblar kuzatilsa emboliyaga olib keladi (bo'lmachalardan titroq sinus ritmiga o'tishida).

Novokainamid (prokainamida xlorid) farmakologik xususiyati, elektrofiziologik parametrlarga ta'siri va qo'llash ko'rsatmalari bo'yicha xinidin bilan o'xshash bo'ladi. Miokard qisqaruvchanligini xinidining nisbatan kam darajada pasaytiradi. Vagolitik faolligi xinidining nisbatan ancha kam aks etadi (m-xolinoblokatorlik va ganglioblokatorlik ta'siri uyg'unlashadi); yurakka bo'lgan simpatik ta'simi kamaytiradi  $\alpha$ -adrenoblokator ta'siriga ega emas. Novokainamid enteral va parenteral yuboriladi (vena ichiga, mushak ichiga), oshqozon-ichak traktidan xinidining nisbatan tez chiqariladi. Turli bemorlarda novokainamid metabolizmi tezligi bo'yicha sekin va tezkor asetilyatorlar ajratiladi. Buyraklar orqali chiqib ketadi.

Novokainamidni bemorlar odatda yaxshi ko'taradi. Xinidining o'xshash tarzda o'tkazuvchanlikni buzilishiga olib kelishi mumkin. Aritmogen ta'sirga ko'ra xinidining o'xshab ketadi. Ichishga qabul qilinganda xinidining nisbatan arterial bosimni kam darajada pasaytiradi. Ammo bir qator holatlarda novokainamid ko'ngil aynishga, qayt qilish, ich ketish va sudorgiga sabab bo'lishi mumkin.

Novokainamidni parenteral yuborilganda (asosan vena ichiga) ko'plab salbiy reaksiyalar enteral yuborgandagiga ko'ra paydo bo'lishi mumkin.

Asosiy muammo novokainamidga yuqori ta'sirchanlik bo'lib, sanchiqlar, bo'g'imlar va mushaklar sohasidagi og'riqlar, terida toshmalar, kam holatda agranulositoz va qizil volchanka sindromi rivojlanishi mumkin.

Xinidin va novokainamid idisinkraziyada va yurak bo'lmacha-qorincha blokida qo'llanmaydi. Yurak yetishmovchiligida, gipotonik holatlarda bemorlarga bu moddalar ehtiyotkorlik bilan tayinlanadi.

Aritmiyaga qarshi ta'sirga dizopiramid (ritmilen) ham ega. Xinidiga o'xshab miokardning barcha qisqartiruvchi bo'limlariga va o'tkazuvchi tizimiga ta'sir ko'rsatadi.

Ichakdan yaxshi so'riladi. Asosan buyrak orqali chiqariladi. Preparat ko'pincha qorincha aritmiyasida qo'llaniladi. Dizopiramidni buyurilganda miokardni qisqartiruvchi aktivligini hisobga olgan holda buyurish kerak. Uning salbiy xususiyatlariga m-xolinoblokatorlik faolligini kiritish mumkin, bu og'iz bo'shlig'i shilliq pardasi qurishi, ko'zda akkomodasiyani o'zgarishi, siydik ajralishining qiyinlashishiga olib keldi. Ko'ngil aynib, qayt qilish ehtimoli mavjud.

Aymalin (aritminal) – ilonsimon rauvolfiya alkaloidi sanaladi. Xinidiga o'xshab yurakning asosiy funksional parametrlarini o'zgartiradi, ammo miokard qisqaruvchanligini kam miqdorda kamaytiradi. Aymalin tizimli arterial bosimni kam miqdorda pasaytiradi, yurakda toj-tomir qon aylanishini yaxshilaydi. O'simlik xomashyosidan olinuvchi rezerpindan farqli ravishda aymalin tinchlantiruvchi va simpatolitik ta'sirga ega emas. Oshqozon-ichak traktidan yomon so'riladi, shuning uchun uni parenteral yuborish maqsadga muvofiq (mushak ichiga va vena ichiga):  $t_{1/2} = 15$  s. Aymalin ekstrasistoliyada, yurak bo'lmasi paroksizmal titroq aritmiyasida qo'llaniladi. Uni odatda yaxshi ko'taradi. Ba'zan dispeptik holatlar, umumiy holsizlikni chaqiradi.

Natriy kanallarini bloklovchi vositalarga shuningdek, lidokain, meksiletin va difenin kiradi. Ammo bir qator xususiyatlariga ko'ra xinidindan farqlanadi. Ba'zi bir qator ta'sirlari bilan xinidindan birmuncha farqlanadi. Shuning uchun ularni IB

guruhiga kiritadi.

Lidokain (ksikain, ksilokain) nafaqat mahalliy anestetik balki aritmiyaga qarshi vosita sifatida ham qo'llaniladi. Rezorbtiv ta'sirida u avtomatizmga pasaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi (4-depolyarizasiya fazasi kamayadi). Ektopik o'choqlarda qo'zg'aluvchanlikni pasaytiruvchi xususiyatga ega. Tezkor depolyarizasiya tezligida (0 faza) u Purkine tolalariga ta'sir qilmaydi yoki kam miqdorda pasaytiradi. Xinidindan farqli ravishda harakat potentsiali davomliroq (repolyarizasiya fazasi) va samarali refrakter davmi lidokain kamaytiradi (asosan o'tkazuvchi sistemada va qorincha mushaklarida). EKG da  $Q-T$  oraliq qisqarishi kuzatiladi. Lidokain miokard qisqaruvchanligini o'zgartirmaydi yoki birmuncha pasaytiradi. Unda vagolitik xususiyatlar mavjud emas. Qon aylanishiga ta'sir ko'rsatmaydi. Lidokain odatda vena ichiga yuboriladi

Preparat tez rivojlanuvchi va qisqa muddatli ta'sir bilan xarakterlanadi (bir marta yuborilgandan so'ng 10-20 minut davomida ta'sir ko'rsatadi). Lidokainning katta qismi jigarda parchalanadi. Jigar patologiyasi va uning qon aylanishi buzilganda preparatning metabolizmi kamayadi. Uni qo'llashga asosiy ko'rsatma qorincha aritmiyasida (ekstrasistoliya va taxikardiya, miokard infarktida, yurakni ochiq operatsiyasida, operatsiyadan so'ng). Preparatni odatda yaxshi ko'taradi.

Lidokain unumlariga meksiletin kiradi va aritmiyaga qarshi vosita hisoblanadi. Lidokaindan farqli ravishda bu dori modda enteral yuborilganda samarali ta'sirga ega bo'ladi. Meksiletin ichakdan yaxshi so'riladi. Uzoq vaqt ta'sir qiladi (6-8 soat), ammo uning terapevtik kengligi katta emas. Yurak va gemodinamika tomonidan nojo'ya ta'sirlarni chaqirishi mumkin, shuningdek, nevrologik o'zgarishlar ham kelib chiqishi mumkin. Qorincha ekstrasistoliyasida qo'llaniladi.

Difenin (difenilgidantoin, fenitoin) epilepsiyaga qarshi vosita hisoblanadi.

Shu bilan birga unda lidokainga o'xshab aritmiyaga qarshi faollikka ega. Preparat Purkine tolalaridagi diastolik depolyarizasiya tezligini kamaytiradi (qorincha-bo'lmacha tugunida emas), va avtomatizmni pasaytiradi. Amalda o'tkazuvchanlikka ta'sir qilmaydi. Lidokain kabi difenin samarali refrakter davriga

nisbatan harakat potensialini toraytiradi.  $Q-T$  oralig'ini qisqartiradi. SHunday qilib, difenin faqatgina avtomatizmni susaytirish xususiyati bo'yicha xinidin bilan o'xshash bo'ladi. Miokardni qisqaruvchi aktivligiga va qon bosimiga terapevtik dozalarda ta'sir ko'rsatmaydi. MNS ta'siri natijasida yurakni innervasiya qiladigan efferent, adrenergik tolalarda impulsasiyani kamaytiradi.

Difenin oshqozon-ichak traktidan sekin so'riladi. Plazmada difenin asta-sekin kamayadi, shuning uchun kumulyasiya ehtimoli mavjud. Difeninning asosiy miqdori jigarda parchalanadi ( $> 95\%$ ). Uning o'zgartirilgan mahsulotlari buyrakdan orqali chiqib ketadi. Difenin ichishga ba'zan vena ichiga qabul qilinadi, natriyli tuz shaklida yuboriladi.

Yurak glikozidlari bilan zaharlangandagi taxiaritmiyalarda difenin qo'llaniladi. Bunday holatlarda difenin avtomatizmni pasaytirib, ritm buzilishini bartaraf qiladi lekin, yurak glikozidlarini inotrop ta'siri saqlanib qoladi va yurak o'tkazuvchanligiga ta'sir ko'rsatmaydi. Difenin har xil turdagi qorinchalar aritmiyasida faol modda hisoblanadi.

Difenin vena ichiga qo'llanganda o'tkir nojo'ya ta'sirlar aritmiya, gipotenziya kuzatiladi. Uzoq vaqt enteral yuborilganda preparat turli nojo'ya ta'sirlarni ko'rsatishi mumkin (9 bobga qarang).

IS guruhi natriy kanallarini blokatorlari flekainid, propafenonni o'z ichiga oladi. Bu guruhga aralash turdagi ta'sirga ega preparatlar etmozin (IS/IV/IA) va etasizin (IC/IV) ni kiritish mumkin. Ularning barchasi yurak bo'limlariga ta'sir ko'rsatadi. Ular qorinchalar va qorinchalar usti taxiaritmiyasida qo'llaniladi. Ammo bu preparatlarni ehtiyotkorlik bilan qo'llash kerak, chunki ular aritmogen ta'sirga ega. Qorincha taxiaritmiyasida ularni alohida hayotiy holatlarda qo'llaniladi, boshqa aritmiyaga qarshi vositalar samarasiz bo'lganda foydalaniladi. Infarktdan keyingi davrda qorincha taxiaritmiyasini oldini olish uchun I S guruh preparatlaridan qo'llash man etiladi, chunki ular o'lim holatiga olib kelish ehtimoli katta.

Flekainid asetat o'tkazuvchanlikning pasayishiga olib keladi. Bu tezkor depolyarizasiya tezligi kamayishida namoyon bo'ladi ( $V_{max}$ ). Shuningdek, atriointekulyar tugunda, Gis tutamida, Purkine tolasi va yurak larorinchalarida



o'tkazuvchanlik pasayadi. EKG da bu *P-R* va *QRS* majmuasi oshishi bilan namoyon bo'ladi.

Flekainid qorinchalarda repolyarizasiya tezligini o'zgartirmaydi. Sinoatrial tugunda avtomatizm birmuncha kamayadi. Miokard qisqaruvchanligi birmuncha pasayadi.

Preparat hazm qilish traktidan yaxshi so'riladi. Dori moddani birinchi marta yuborilganda jigarda biotransformasiyaga uchramaydi. O'zgarmagan preparat va metabolitlari buyrak orqali chiqib ketadi.

Flekainid qorinchalar va qorinchalar usti aritmiyasida qo'llaniladi. Ichiga va ba'zan vena ichiga yuboriladi. Nojo'ya ta'sirlardan bosh aylanishi, ko'rishning buzilishi, ko'ngil aynish, bosh og'riq dispnoe kuzatiladi. Aritmogen ta'siri kuchli.

Preparatni yurak bloki va kardiogen shokda qo'llash tavsiya qilinmaydi.

Shuningdek, bu guruhga propafenon (ritmonorm) ham kiradi. Natriy kanallarini bloklash bilan birga u  $\beta$ -adrenoblokatorlik ta'sirga ega va kalsiy kanallariga ham kam miqdorda falajlovchi ta'sir ko'rsatadi. Assosiasiya va dissosiasiya jarayonlari natriy kanallarida sekin kechadi. Preparat sinoatrial va ektopik tugunlarni avtomatizmini pasaytiradi. Atrioventikulyar tugunda, yurak bo'lmachalarida, qorinchalarida, Giss va Purkine tolalari sistemasida o'tkazuvchanlikni pasaytiradi. Samarali refrakter davrni oshiradi (yurak bo'lmachalarida, Giss va Purkine tolalarida, qorinchalarda). EKG da R-R oraliq va QRS majmuasining oshishi qayd qilinadi. Yurak yetishmovchiligi fonida yurak urishi pasayishi namoyon bo'ladi.

Preparat ichakdan yaxshi so'riladi, ammo jigar to'siqlari orqali o'tganda uning katta qismi parchalanadi. Shuning uchun propafenonning biokirishuvchanligi yuqori emas va 3-40% oralig'ida o'zgaradi. Bemorlarni orasida propafenonni 90% da tez va 10% sekin metabolizmga uchraydi. Birinchi guruh uchun  $T_{1/2}$  5.5 soatga teng, ikirinchi guruh uchun 17.2 soatga teng. Metabolizm tezligidagi tafovutlar genetik holat bilan asoslanadi.

Propafenon asosan qorinchalar usti aritmiyasi shuningdek, qorinchalar aritmiyasida boshqa preparatlar samarasiz bo'lganda qo'llaniladi (ichishga va ba'zan

vena ichiga buyuriladi).

Nojo'ya ta'sirlari tez-tez kuzatiladi ( $1/2-1/5$  bemorlarda). Ko'ngil aynish, qayt qilish, qabziyat, holsizlik, bronxospazm va b. Kuchli aritromogen ta'sirga ega.

Propafenonni o'tkazuvchanlik buzilganda, yurak yetishmovchiligida, kardiogen shokda qo'llash tavsiya qilinmaydi.

Bu guruhga fenotiazin unumlaridan etmozin va etasizinni kiritish mumkin. Ikkalasi aralash ta'sirga ega preparat sanaladi. Etmozin natriy kanallarini bloklovchi barcha uch guruh xususiyatlarini birlashtiradi (IC, IB, IA). Etasizin nafaqat natriy balki kalsiy kanallarini ham bloylaydi (IC, IV).

Etmozin yurak bo'lmacha-qorincha tugunida, Gis tutamida va Purkine tolalarida o'tkazuvchanlikni pasaytiradi. Amalda repolyarizasiya tezligini o'zgartirmaydi.

Arterial bosim va yurak qisqarishi chastotasi sezilarli oshadi. YUrak toj tomirlarida qon aylanishi biroz yaxshilanadi. Miokard qisqaruvchanligiga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi.

Hazm qilish traktidan yaxshi so'riladi. Biokirishuvchanligi 40%. Jigarda to'liq metabolizmga uchraydi. Metabolitlari buyraklar orqali chiqariladi.

Preparat qorinchalar va qorinchalar usti aritmiyasida samarali ta'sir ko'rsatadi. Ammo etmozinning yuqori aritromogen ta'sirga ega bo'lgani sababli qorinchalar aritmiyasida boshqa dori moddalari ta'sir qilmaganda qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'sirlari 2-5% bemorlarda kuzatiladi. Bosh aylanishi, bosh og'rig'i, holsizlik, dispnoe, taxikardiya, paresteziya, qorin sohasidagi og'riq, mialgiya, diareya va hokazolar kuzatiladi.

Etasizin kuchli aritmiyaga qarshi ta'sirga ega. Avtomatizm va o'tkazuvchanlikni pasaytiradi. Kalsiy kanallariga bloklovchi ta'sir ko'rsatgani uchun miokardni qisqaruvchanligini kamaytiradi.

Qo'llanilishi va qo'llash man etiladigan holat etmozinga o'xshash. Nojo'ya ta'sirlari etmozinga nisbatan ko'proq kuzatiladi (bosh aylanishi, quloq shang'illashi, ko'rishni buzilishi, paresteziya va hokazo). Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlar etasizinni vena ichiga yuborilganda namoyon bo'ladi. Shuning uchun preparatni

entral yuborish maqsadga muvofiqdir.

Natriy kanallari blokatorlariga shuningdek, allapinin ham kiradi. U lappakonitin alkaloidi gidrobromidi hisoblanadi. Eksperimentlarda yaxshi o'rganilmagan. Yurak bo'lmachasi va qorinchalardan qo'zg'aluvchanlik o'tishini sekinlashtiradi. Miokardning qisqaruvchanlik aktivligiga deyarli ta'sir ko'rsatmaydi. Gipotenzivni chaqirmaydi. Qorincha usti va qorinchalar ekstrasistoliyasida hamda taxiaritmiyada qo'llaniladi. Ichishga qabul qilinadi. Allapinin ko'pincha nojo'ya ta'sirlarni chaqiradi (bosh aylanishi, diplopiya, bosh og'rig'i, aritmiya, allergik reaksiyalar).

b) L-turidagi<sup>1</sup> kalsiy kanallarini bloklovchi vositalar (kalsiy antagonistlari, sust kalsiy kanallarini bloklovchi moddalar)

Kalsiy ionlari yurak-qon tomir tizimi funksiyalarini boshqarishda muhim o'rin egallaydi. Ma'lumki yurak va vena qon tomirlari tonusi faoliyati ko'p jihatdan kalsiy ionlari almashinuviga, ayniqsa, ularning hujayra ichi va hujayradan tashqari taqsimlanishiga bog'liq. Shuning uchun kalsiy ionlari kinetikasini boshqarish imkoniyati katta ahamiyat kasb etadi. Bunday yo'llardan biri kalsiy kanallarini bloklashdir. So'nggi yillarda kalsiy kanallarini ko'plab bloklovchilari yaratildi va tibbiy amaliyotda keng qo'llanilmoqda.

Kimyoviy tuzilishidan kelib chiqib, L-turidagi kalsiy kanallari blokatorlari quyidagi guruhlariga bo'linadi :

difenilalkilaminlar (**verapamil**);

benzotiazepinlar (**diltiazem**);

digidropiridinlar (**nifedipin, isradipin, nikardipin, nimodipin, amlodipin**);

difenilpiperazinlar (sinnarizin, **flunarizin**).

Aritmiyaga qarshi faollikka ega kalsiy kanallarini bloklovchilari guruhiga ( IV guruh), verapamil (izoptin, finoptin), diltiazem (kardil) va boshqa bir qator preparatlar kiritiladi. Ular shuningdek, yurak-qon -tomir yetishmovchiligida, diltiazem esa arterial gipertenziyada samarali ta'sir ko'rsatadi.

Kalsiy kanallari blokatorlarining asosiy ta'siri, kalsiy kanallarini bloklashi hisobiga (tashqaridagi kalsiy ionlarini hujayra ichiga kirishini qiyinlashtiradi) potensial qaramlik kalsiy kanallarini bloklashi bilan aniqlanadi

<sup>1</sup>Kalsiy kanallarining bir nechta turlari ajratiladi. Asosiyiga kiritiladi: L ( angl. *Large* - katta; kanallar o'tkazuvchanlikka ega). T (ing. *transient*-tez o'tuvchi; kanallarni ochilish tezligiga bog'liq). N(ing. *neuronal*- neyronal; asosan kanallarni taqsimlanishi inobatga olingan). Bundan tashqari. R-kanallar mavjud (miyachani Purkine hujayralarida topilgan va h.). YUrakda va silliq mushaklarda asosan L-kanallar mavjud.

Shu kanallar hujayra membranalari depolyarizatsiyasida ochiladi. Turli xil tuzilishga ega preparatlar kalsiy kanallarida o'zining bog'lanish joyiga ega. Reseptorlar bilan bog'langan kalsiy kanallari kam darajada bloklanadi. Natijada bo'lmacha va qorincha tugunida o'tkazuvchanlik falajlanib, samarali refrakter davr uzayishi kuzatiladi (moddalar Purkine tolalariga kam ta'sir etadi). Bu ta'sirga ko'ra kalsiy kanallarini bloklovchilar yurak qorinchalariga yuqori chastotali stimullarni kirishiga yo'l qo'ymaydi, natijada yurak faoliyati normallasadi, bundan tashqari kalsiy kanallari blokatorlari sinus-bo'lmacha tugunida avtomatizmni pasaytirib, diastolik depolyarizatsiyani tezligini pasaytiradi (faza 4).

Ularning sinus-bo'lmacha va bo'lmacha-qorinchalaridagi asosiy ta'siri, kalsiyning kirishini hisobiga ikkala tugunni aktivlashi kuzatiladi. Mushak hujayralariga kalsiy ionlarini kirishini kamayishi, miokard qisqaruvchanligini pasaytirib, yurak - toj tomirlarini kengayishi namoyon bo'ladi (periferik tomirlarga kam darajada ta'sir etadi).

Aritmiyada keng qo'llaniladigan modalarga verapamilni kiritish mumkin. U ichakdan yaxshi so'riladi. O'zgarmagan shaklda siydik va safro bilan chiqib ketadi.

Verapamil supraventikulyar aritmiya va stenokardiyada qo'llaniladi (paroksizmal taxikardiya va mersal aritmiya). Ichishga va vena ichiga yuboriladi.

Nojo'ya ta'sirlari: (gipotenziya, yurak yetishmovchiligini kuchayishi, atrioventrikulyar blok, ko'ngil aynish, qayt qilish, bosh aylanishi, allergik reaksiyalar).

Aritmiyaga qarshi ta'sirga ega kalsiy kanallarini blokatorlariga diltiazem ham kiradi. U me'da-ichakdan yaxshi so'riladi. Faol asetillanadi. Diltiazem va uning metabolitlari asosan ichak orqali chiqib ketadi.

Diltiazemning nojo'ya ta'sirlari: bosh og'rig'i, bosh aylanishi, yurak urishini tezlashishi, taxikardiya, holsizlik, mushaklar spazmi, shishlar va h.k.

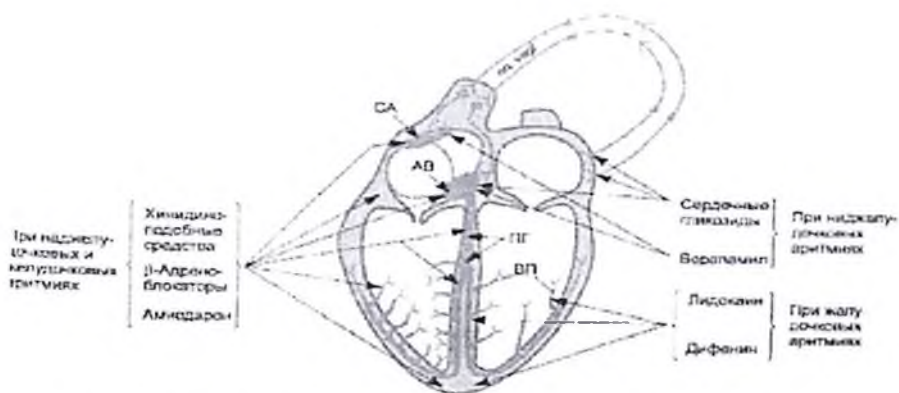
v) Kaliiy kanallari blokatorlari (repolyarizasiya jarayonini uzaytiruvchi, harakat potentsiali davomiyligini oshiruvchi moddalar)

Shunday preparatlardan biri amiodaron (kordaron) hisoblanadi. U aritmiyaga qarshi faollikka ega. Shuningdek, yurak toj-tomirlari yetishmovchiligida ham qo'llaniladi. Aritmiyaga qarshi ta'siri sekin rivojlanadi. Uzoq vaqt qo'llanganda amiodaron bo'lmachalarda, bo'lmacha-qorincha tugunida va qorinchalarda harakat potentsiali va samarali refrakter davri davomiyligini uzaytiradi. Repolyarizasiya ham sekinlashadi. EKG da  $Q-T$  oralig'i oshadi. Amiodaronning asosiy aritmiyaga qarshi ta'siri avtomatizmning pasayishi, o'tkazuvchanlik va qo'zg'aluvechanlik bo'lmacha, bo'lmacha-qorincha tugunida pasayishi kuzatiladi.

Harakat potentsiali davomiyligi oshishi ta'sir mexanizmi kaliy kanallari bloki bilan bog'liq (kardiomisitdan kaliy ionlarini chiqarish pasayadi). Bundan tashqari, amiodaron natriy kanallarini bloklaydi, shuningdek,  $\beta$ -adrenoreseptorlarni nokonkurent bloklaydi, qisman kalsiy kanallarini bloklaydi. I, II, III va IV guruh preparatlarning xususiyatlari mos keladi.

Stenokardiyada uning ijobiy ta'siri asosan miokardni kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi. Amiodaron yurak va yurak toj-tomirlariga adrenergik ta'sirni pasaytiradi ( $\alpha$  va  $\beta$  adrenoreseptorlarni nokonkurent bloki hisobiga), glyukagon antagonisti hisoblanadi va kalsiy kanallarini kuchsiz bloklaydi. Yurak qisqarishlar sonini kamaytiradi va arterial bosimni pasaytiradi. Yurak toj-tomirlari qon aylanishini yaxshilaydi, yurak toj-tomirlari qarshiligini kamaytiradi.

Amiodaron oshqozon-ichak traktidan taxminan 50% ga so'riladi. Sutkada bir marta buyuriladi. Maksimal ta'siri bir necha haftadan so'ng rivojlanadi<sup>1</sup>. Jigarda parchalanadi. Asosan ichaklardan sekin chiqariladi. Supraventikulyar va qorinchalar aritmiyasida va stenokardiyada qo'llaniladi.



Rasm. 14.6. Aritmiyaga qarshi faollikka ega bir qator vositalarning asosiy yoʻnalishi va ularning qoʻllanilishi.

SA - sinoatrial tugun (sinus-boʻlmacha tuguni); AV - atrioventrikulyar tugun (yurak boʻlmacha-qorincha tuguni); PG – Gis tutami (yurak boʻlmacha qorincha tutami) va uning shoxlari; VP – Purkine tolasi.

Nojoʻya taʼsirlardan dispeptik holatlar, kuchli bradikardiya, boʻlmacha-qorincha bloki, shox pardasida qaytar mikrokristallarni yigʻilishi, teri pigmentasiyasi (kulrang - koʻk rangga boʻyaladi), fotodermatitlar, qalqonsimon bez funksiyalari buzilishi kuzatiladi. Baʼzan fibroz rivojlanadi. Katta dozada turli nevrologik buzilishlar kuzatilishi mumkin (paresteziyalar, tremor va h.). Preparatni qabul qilish toʻhtatilgandan soʻng nojoʻya taʼsirlari ancha uzoq saqlanadi.

Bu guruhga aritmiyaga qarshi vosita sifatida qoʻllaniladigan simpatolitik ormid<sup>2</sup> kiradi (bob 4; 4.3). Omid Purkine tolalari va qorinchalar mushagida harakat potensialini va samarali refrakter davrini uzayishiga olib keladi.

<sup>1</sup> Ichki kiritishda taʼsir tez rivojlanadi ( 1-2 soat mebaynida)

<sup>2</sup> Omid bromid shaklida ishlab chiqariladi n-toluol-sulfonat shaklidagi oʻxshash preparat tozilat britiliy nomini olgan

Sinus ritmini soni pasayadi. Yurak boʻlmacha-larorinchalar tugunidagi oʻtkazuvchanlikni bloklaydi. Miokard qisqaruvchanligi oʻzgarmaydi.

Omid oshqozon-ichak traktidan yomon soʻriladi. Shuning uchun u vena ichiga yoki mushaklar orasiga yuboriladi. Asosan oʻzgarmagan shaklda buyrakdan

chiqariladi.

Qorinchalar aritmiyasida qo'llaniladi. aritmiyaga qarshi boshqa moddalarni ta'siri bo'lmaganda qorinchalar aritmiyasida qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'silari orasida – ortostatik gipotenziya, ko'ngil aynish, qayt qilish, quloq oldi bezida og'riqli sanchiqlar kuzatiladi.

Bu guruh vakillariga izomerlar aralashmasini o'zida aks ettiruvchi sotalolni kiritish mumkin (sotaleks). L-sotalol  $\beta$  adrenoblokatorlik faollikka ,d-sotalolkaliy kanallari blokatori hisoblanadi. Shunday qilib amaliyotda qo'llanilayotgan sotalol rasemat aralash turdagi ta'sirga ega aritmiyaga qarshi vosita sanaladi (II/III). Kaliy kanallarini bloklab va  $\beta_1$  va  $\beta_2$  adrenoreseptorlarni bloklab, repolyarizasiya jarayonini uzaytirib, sinoatrial tugundagi avtomatizmni kamaytiradi, atrioventrikulyar tugunda o'tkazuvchanlikni kamaytirib samarali refrakter davrni oshiradi. Miokardda qisqarishlar sonini kamaytiradi.

Hazm qilish traktidan yaxshi chiqariladi. Biokirishuvchanligi 90-100%. O'zgarimagan shaklda buyrakdan chiqariladi.

Yuqori aritmiyaga qarshi ta'siri bilan xarakterlanadi. Qorinchalar va qorinchalar usti aritmiyasida qo'llaniladi. Sutkada 2 marta ichishga buyuriladi

Nojo'ya ta'sirlardan preparatning aritmogenligini ko'rsatish mumkin. Shuningdek, sinusli bradikardiya kuzatiladi, holsizlik, dispnoe, miokardning qisqaruvchi faolligini pasayishi. Buyrak yetishmovchiligi fonida nojo'ya ta'sirlar kuchli ko'rinadi.

Yuqori aritmiyaga qarshi faollikka ega kaliy kanallari blokatorlari (III guruh) hozirda katta e'tiborni jalb qiladi. Minimal salbiy ta'sirga ega bo'lgan amiodaronga o'xshash turdagi preparatni yaratish vazifasi qo'yilgan

Shuningdek, qalqonsimon bez faoliyatini buzmaydigan va yod atomlari molekulasida mavjud bo'lmagan birikmalar olish ham muhimdir. Bunday preparatlardan biri dofetilid (tikozin) hisoblanadi. U yurakning kaliy kanallarini tanlab bloklovchi ta'sirga ega. Natriy va kalsiy kanallariga,  $\alpha$  va  $\beta$ -adrenoreseptorlarga ta'sir qilmaydi. Samarali refrakter davrini uzaytiradi, repolyarizasiya jarayonini uzaytiradi va mos ravishda harakat potentsiali

davomiyligini oshiradi. Qorinchalar dan impuls larni o'tkazuvchanligiga ta'sir qilmaydi. Kichik miqdorda manfiy xronotrop ta'sir ko'rsatadi.

Miokardning qisqartiruvchi faolligi pasaymaydi. *P-R* intervali va *QRS* kompleksi o'zgarmaydi. Sistemali gemodinamikaga amalda ta'sir qilmaydi. Me'da-ichak traktidan yaxshi so'riladi. Biokiruvchanligi > 90%. Qon plazmasidagi maksimal konsentrasiyasi 2-3 soatdan keyin kuzatiladi, stabil konsentrasiyaga - 2-3 kundan so'ng erishadi;  $t_{1/2} \sim 10$  soat.

Jigarda qisman metabolizmga uchraydi (taxminan 20%). O'zgarmagan moddalar va metabolitlar asosan buyrakdan chiqariladi. Dofetilid asosan supraventrikulyar aritmiyalarda qo'llaniladi (mersal va bo'lmachalar titrog aritmiyasida).

Preparatning asosiy kamchiligi qorinchalar taxiaritmiyasini keltirib chiqarishi mumkin. Shuningdek, o'tkazuvchanlik buzilishi, bradikardiya ehtimoli mavjud.

Nokardial nojo'ya ta'sirlaridan bosh og'rig'i, bosh aylanishi. Ko'krak qafasidagi og'riqlar va h. kuzatiladi.

Bu guruhga nibentan kiradi. U kaliy kanallarining faol blokatori sanaladi. paroksizmal va supraventrikulyar aritmiyalarni bartaraf qilishda qo'llaniladi (taxikardiya, bo'lmacha titrog'ida va hilpillashida ishlatiladi). EKG nazoratining majburiy monitoringida vena ichiga yuboriladi (1 sutka mobaynida). Nibentan yuqori aritmogen faollikka ega.

d-sotalol kaliy kanallarini tanlab bloklovchi modda hisoblanadi. U aritmiyaga qarshi vosita sifatida klinik sinovlardan o'tmoqda.

Aritmiyaga qarshi ta'sirga ega mazkur guruh moddalari asosan yurakka efferent neyrogen ta'siri kuchayishi bilan bog'liq. Bu moddalar yurakning xolino va adrenoreseptorlariga ta'sir qiladi.

a) Kardiomiositlarni  $\beta$ -adrenoreseptorlariga ta'sir qiluvchi moddalar

Ma'lumki yurak funksiyasi regulyasiyasida adrenergik (simpatik) innervasiya muhim o'rin egallaydi (14.7-jadval). Uning qo'zg'alishi yurak bo'lmachasi va qorincha chastotasi va kuchi oshishi bilan kuzatiladi. Sinus bo'lmacha va qorincha



tugunlarida impulslar o'tish tezligi oshadi. Avtomatizm oshadi. Bu o'zgarishlar yurakni  $\beta_1$  adrenoreseptorlarini qo'zg'alishi bilan bog'liq.

Adrenergik innervasiya tonusi oshishi va ko'p miqdorda buyrak usti bezidan adrenalinni ko'p miqdorda ajralishi, miokardni katexolaminlarga sezuvchanligini oshishi yurak aritmiyasi kelib chiqishi mumkin, shuning uchun  $\beta$ -adrenoblokatorlar aritmiyaga qarshi vosita sifatida katta ahamiyatga ega (gruppa II: . bob 4; 4.2). Tibbiy amaliyotda anaprilin (propranalol, inderal) keng qo'llaniladi. Uning antiaritmik faolligi asosan  $\beta$ -adrenoreseptorlarni bloklashi bilan bog'liq, shuning uchun adrenergik innervasiyani yurakka ta'siri kamayadi va qondagi adrenalinni ta'siri kamayadi. Sinus tugunchasi faolligi pasayib, ektopik o'choqlarda qo'zg'aluvchanlik kamayadi. Anaprilinning juda yuqori dozasi natriy kanallariga kam ta'sir ko'rsatib, amaliy ahamiyati deyarli yo'q. Umuman olganda anaprilin yurak qisqarishi ritmini kamaytiradi, bo'lmacha-qorinchalar tugunida samarali refrektek davrni uzaytiradi, yurak hujayralarida avtomatizni kamaytiradi, bo'lmacha-qorinchalar tugunida o'tkazuvchanlik va va qo'zg'aluvchanlikni kamaytiradi. Anaprilin qo'llanilganda miokard qisqaruvchanligi kamayadi. Yurak ishi kamayadi. Anaprilin supraventikulyar va qorinchalar aritmiyasida qo'llaniladi.

Aritmiyaga qarshi vosita sifatida shuningdek,  $\beta_1$ -adrenoblokatorlardan (masalan, talinolol, atenolol, metoprolol) va simpatomimetik faolligiga ega bo'lgan  $\beta$ -adrenoblokatorlar (oksprenalol) qo'llaniladi (bob 4; 4.2)

Jadval 14.7. Adrenergik va xolinergik ta'sirlarni yurak faoliyatiga ta'siri

Yurak bo'limlari	Parametr	Adrenergik stimullar <sup>1</sup>	Xolinergik stimullar <sup>2</sup>
Sinus- bo'lmacha tuguni	Yurak urishi soni Avtomatizm	Oshishi	Kamayishi
	Samarali refrakter davr	Oshishi	Pasayishi
	O'tkazish tezligi	Qisqarishi	Qisqarishi
Bo'lmacha mushaklari	Avtomatizm	Kamayishi	Kamayishi
	Samarali refrakter davr	Oshishi	Pasayishi
	O'tkazish tezligi	Qisqarishi	Qisqarishi
	Qisqaruvchanlik	Ko'payishi	Kamayishi

Bo'lmacha-qorincha tuguni	Avtomatizm Samarali refrakter davr O'tkazish tezligi	Oshishi Qisqarishi Ko'payishi	Pasayishi Uzayishi Kamayishi
Gis tutami (bo'lmacha-qorincha tutami) Purkine tolalari	Avtomatizm Samarali refrakter davr O'tkazish tezligi	Oshishi Ko'payishi Qisqarishi yoki o'zgarishlar	Bu bo'limlarda xolinergik innervasiya bo'lmaydi.
Qorincha mushaklari	Samarali refrakter davr O'tkazish tezligi Avtomatizm Qisqaruvchanlik	Qisqarishi Ko'payishi Oshishi	

Ektopik tugunlarda avtomatizm qo'zg'alishi.

2 V-adrenomimetiklar shunga o'xshash ta'sir ko'rsatadi

3M-xolinomimetiklar va xolinesterazaga qarshi moddalarga o'xshash ta'sir

$\beta$  adrenoblokatorlarni afzalligi ular miokardni qisqaruvchanlik faoliyatiga kam darajada ta'sir ko'rsatadi (simpatomimetik ta'siri bo'lganligi uchun).

Bradikardiya va o'tkazuvchanlik buzilganda, masalan bo'lmacha-qorinchalar blokida  $\beta$  adrenoreseptorlarni qo'zg'atuvchi moddalar samarali ta'sir ko'rsatadi. Ilgari qayd qilganimizdek, adrenergik innervasiya tonusi oshganda yurakdan qo'zg'aluvchanlikni o'tishini oshiradi. Shu maqsadda  $\beta$ -adrenomimetiklardan (izadrin) yoki,  $\alpha$  va  $\beta$ - adrenomimetiklardan (adrenalin gidroxlorid) va simpatomimetiklardan (efedrin gidroxlorid) yuboriladi (14.7-jadval).

b) Kardiomyositlardagi m-xolinoreseptorlarga ta'sir qiluvchi vositalar

Xolinergik innervasiyani yurakka ko'rsatadigan ta'siri katta ahamiyatga ega. O'ng adashgan nerv yurak sinus – bo'lmacha tugunida. chap esa yurak bo'lmacha – qorincha tugunida falajlanishiga olib keladi. Adashgan nerv tonuslari oshganda yurak qisqarishi soni kamayadi va yurak bo'lmacha qisqaruvchanligi kamayadi va qorinchalarda ham kamayishi mumkin. Yurak bo'lmacha hujayralarida avtomatizm pasayadi, yurak bo'lmacha-qorincha tugunidagi o'tkazish tezligi kamayadi. Adashgan nervning haddan tashqari tonusi oshganda yurak bo'lmacha-qorincha bloki paydo bo'lishi mumkin.

Bradikaritiyalarda sinus-bo'lmacha yoki sinus-qorincha bloki paydo bo'lsa adashgan nervni yurakka bo'ladigan tormozlovchi ta'sirini kamaytiradigan M-xolinoblokatorlar qo'llaniladi. Ulardan ba'zan atropin qo'llaniladi. MNS ga o'tmaydigan atropin va skopolaminning to'rtlamchi ammoniy tuzlarini (yoki boshqa M-xolinoblokatorlarni) tayinlash maqsadga muvofiq.

Ayrim holatlarda masalan supraventrikulyar aritmiyada adashgan nerv tonusini oshirish zaruriyati paydo bo'ladi. Bu maqsadlar uchun dori vositalaridan ba'zan qisqa muddat ta'sir ko'rsatuvchi antixolinesteraz edrofoniy yoki  $\alpha$ -adrenomimetik guruhidan vazopressor moddalardan (mezaton) ishlatiladi. Ma'lumki edrofoniy endogen asetilxolinni kuchaytiradi, shuning hisobiga vagus ta'siri oshadi. Mezaton arterial bosimni oshirishi natijasida adashgan nervlarni reflektor tarzda tonusini oshadi. Bu moddalar xolinoreseptorlarga ta'sir etib, mediator asetilxolinni sinaptik bo'shliqda oshirib va shuning uchun ta'siri oshadi. Adrenomimetik, adrenoblokator, simpatomimetik, xolinoblokator va antixolinesteraz vositalar to'g'risida ancha batafsil ma'lumotlar tegishli bo'limlarda keltirilgan.

### **14.3. KORONAR QON AYLANISHI YETISHMOVCHILIGIDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR**

Koronar yetishmovchilik bilan bog'liq patologik hollarni "ishemik yurak kasalligi" (yoki yurak koronar kasalligi) termini yordamida birlashtirishadi.

Ishemik yurak kasalliklari sirasiga keng tarqalgan patologiya – stenokardiya ("ko'krak baqasi") va miokard infarkti kiradi. Bu bo'limda stenokardiya farmakoterapiyasi prinsiplariga asosiy e'tibor qaratiladi.

### **STENOKARDIYANI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR (ANTIANGINAL VOSITALAR)**

Koronar yetishmovchilik, shu jumladan stenokardiya, yurakning yetarlicha kislorod olmasligi (qon orqali) tufayli paydo bo'ladi. Bundan kelib chiqib stenokardiyaning davolashda ishlatiluvchi preparatlarning asosiy prinsiplari quyidagilar. Ular yoki yurak ish faoliyatini va uning kislorodga bo'lgan ehtiyojini pasaytirishi, yoki yurakni yetarlicha kislorod bilan ta'minlashlari darkor.

1 "Ko'krak baqasi" ning lotincha nomlanishi – *angina pectoris*. Shuning uchun bu kasallikni davolovechu preparatlar ko'pincha antianginal yoki antianginoz deb nomlanadi.

Yurak ish faoliyati kamaytirilishi va uning kislorodga bo'lgan muhtojligi turli yo'llar bilan erishiladi (14.8-jadval). Masalan yurakka bo'lgan bosimni venoz yoki arterial qon bosimi pasaytirish orqali erishish mumkin (bu nitroglicerinning asosiy ta'sir mexanizmi hisoblanadi). Venoz qon bosimining pasayishi yurakka bo'lgan og'irlikni sustlashtiradi. Arterial qon bosimi pasayishi esa umumiy periferik qarshilik kamayishi tufayli qonning yurakka yetib borishini osonlashtiradi va natijada yurakka bo'lgan bosim pasayadi. Bunday bosimning tushishi miokard devorlari tarangligini kamaytiradi. Bularning barchasi yurakning kislorodga bo'lgan muhtojligini ancha pasaytiradi. So'nggisi adrenergik innervasiyaning o'chishi bilan ham amalga oshadi (masalan  $\beta$ -adrenoblokatorlar yordamida) Miokard hujayralarida kalsiy ionlari kamaysa ham shu hol kuzatiladi (kalsiy kanallari blokatorlari ta'siri ostida). Yurak qisqaruvchanligi sustlashganda ham uning kislorodga bo'lgan ehtiyoji kamayadi (bradikardik preparatlar yordamida). Miokard metabolizmi sustlashishi ham shu natijaga olib keladi.

**14.8-jadval.** Yurakning kislorodga bo'lgan muhtojligi va unga kislorod yetkazilishini taqozo etuvchi omillar.

O <sub>2</sub> ga bo'lgan muhtojlik	O <sub>2</sub> yetkazilishi
Diastolik bosim (old-bosim)	O <sub>2</sub> ning qondan ekstraksiya qilinishi (%) Koronar qon oqimi
Sistolik bosim (post-bosim)	Aortadagi diastolik bosim, Arteriolalar qarshiligi
Miokard devorlari tarangligi, Yurak qorinchalari hajmi, Yurak hajmi (radius) Qorincha bosimi, Yurak qisqarishlari chastotasi	Metabolik autoregulyasiya (adenozin) Endokardial-epikardial qon oqimi, Koronar kollateral qon aylanishi
Qisqaruvchanlik	Yirik koronar arteriyalar diametri

Koronar qon oqimini va miokard oksigenasiyasini koronar tomirlarni kengaytirish yo'li bilan oshirish mumkin. Odatda, bu vositalarning tomirlar silliq

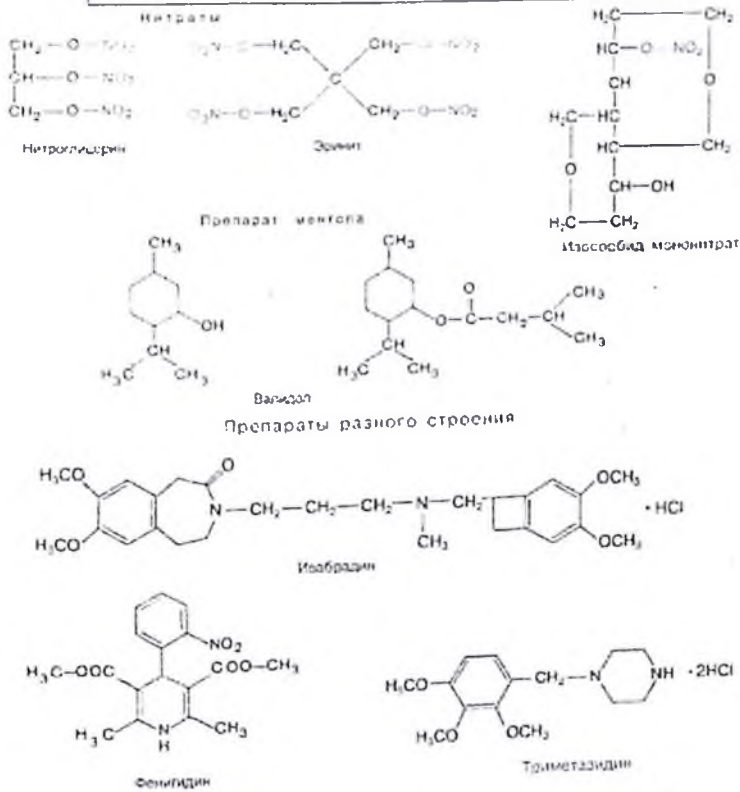
mushaklariga bo'lgan bevosita ta'siri natijasi hisoblanadi. Qisman bu tipdagi vositalar sirasiga mushak hujayralari ichiga kalsiy ionlarining kirib borishini sustlashtiruvchi vositalar (verapamil) kiradi. Bundan tashqari, antianginal vositalar miokarda endogen koronar-kengaytiruvchi moddalarning yig'ilishiga olib kelishi mumkin (masalan, adenoziin). Bu prinsip asosida dipiridamol ta'sir qiladi. Shu bilan birga koronar tomirlar spazmlarini reflektor bartaraf etuvchi moddalar ham mavjud (validol). Koronar tomirlarni toraytiruvchi reflekslarni sustlashtirish orqali koronar tomirlarni kengaytirish imkoniyatini alohida qiziqish uyg'otadi (bunday reflekslarni nitroglicerini, morfiri bloklaydi). Koronar qon aylanishini oshiruvchi yana bir muhim omil qorinchalarning diastolik tarangligini kamayishidir (yurak tomirlarining ekstravazal kompressiyasini pasayishi). Yurak tomirlari kengayishi modda almashinuvi jarayonining natijasi bo'lishi ham mumkin. Kuzatishlar shuni isbotlaydi-ki, yurakning kislorodga bo'lgan muhtojligi oshganda uning tomirlari kengayadi, bu hol eufellin qo'llanilganda namoyon bo'ladi. Yurakning kollateral qon aylanishini kuchaytirish ham stenokardiyaga qarshi qo'llaniladigan preparatlarning ijobiy ta'sirlaridan biri sanaladi.

Yuqoridagi prinsiplar asosida antianginal vositalarning bu guruhi klassifikatsiyasi tuzilgan.

Lekin, shuni aytib o'tish joizki, stenokardiya farmakoterapiyasi kompleks xarakterga ega. Shuning uchun yuqoridagi antianginal vositalardan tashqari boshqa ta'sirga ega preparatlar ham qo'llaniladi. Bu patoloniyaning davolashda quyidagi preparatlar qo'llaniladi.

- Yurakning kislorodga muhtojligi va unga kislorod yetkazilishi o'rtasidagi mutanosiblik buzilishini normalashtiruvchi preparatlar.
- Kardioprotektor vositalar.
- Tromblarning paydo bo'lishini oldini oluvchi preparatlar (19.1 bobga qarang).
- Gipolipidemik vositalar (22 bobga qarang).
- Psixotrop vositalar (11.2 va 11.4 boblarga qarang).

## Ba'zi antianginal vositalarning strukturasi



Izoh: Boshqa antianginal vositalar tegishli bo'limlarda keltirilgan ( $\beta$ -adrenoblokatorlar, antiaritmik vositalar,  $Ca^{2+}$ kanallari blokatorlari).

**Miokardning kislorodga bo'lgan muhtojligini kamaytiruvchi va uning qon aylanishini yaxshilovchi vositalar.**

Bu guruh o'z ichiga organik nitratlarni, kalsiy kanallari blokatorlarini, kaliy kanallari aktivatorlarini va amiodaronni o'z ichiga oladi.

### A) Organik nitratlar

Stenokardiyanı davolovchu turli preparatlar sirasiga tarkibida nitroglicerın bor xilma-xil vositalar kiradi.

Nitroglicerın nıtratlar guruhi vakili sanaladi (azot kislotasi efrı va glıserın). Uning davolovchi ta'sir mexanizmi o'z ichiga bir qator komponentlarnı oladi. Uzoq

vaqt davomida uning ta'siri ostida bevosita miotrop koronar-kengaytiruvchi ta'sir yotadi, deb hisoblashgan.

Ammo koronar sinus kateterizatsiyasi shuni ko'rsatdiki, nitrogliserin stenokardiya kuzatilgan bemorlarga sublingval tarzda kiritilganda, garcha yirik koronar tomirlarni kengaytirsada koronar qon aylanishini deyarli yaxshilamaydi. Shu bilan birga bemorlarning bevosita chap koronar arteriyasiga kiritilgan nitrogliserin koronar sinus qon aylanishini yaxshilasa-da, stenokardiya tufayli paydo bo'lgan og'irlikni bartaraf qilmagan. Keyinchalik nitrogliserinni venaga yuborilishi kerakli natija bergan. Bulardan kelib chiqib shuni aytish mumkinki, nitrogliserinning antianginal ta'siri asosan uning ekstrakardial ta'siriga bog'liq.

Nitrogliserin yordamida stenokardiyaning davolashning asosiy sababi, preparatning arterial va venoz qon bosimini pasaytirib, yurakka bo'lgan og'irlikni bartaraf eta olish xususiyatidir. O'z navbatida, bu yurakning ish faoliyati yengillashishiga va uning kislorodga bo'lgan muhtojligini kamayishiga olib keladi. Bunday holda yurakning kislorodga bo'lgan muhtojligi va uning kislorod bilan ta'minlanishi qoniqarli bo'ladi va gipoksiya yo'qoladi. Tomirlarning nitrogliseringa nisbatan bo'lgan sezuvchanligi ko'ra ular quyidagi ketma-ketlikda joylashishadi: tomirlar > arteriyalar > arteriolalar va kapillyar sfinkterlar.

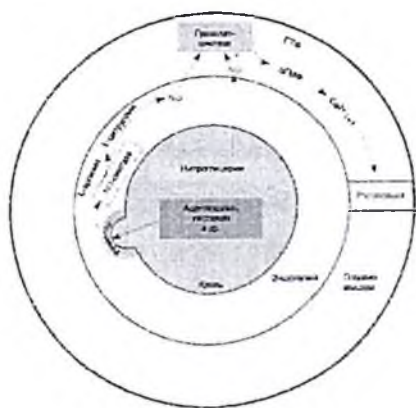
Silliq mushaklar relaksatsiyasi nuqtai nazaridan nitrogliserin endotelial bo'shashtiruvchi faktor (NO) singari ta'sir qiladi. Organizmda nitrogliserindan (va boshqa nitratlardan) azot oksidi ajralib chiqadi, undan esa o'z navbatida, S-nitrozotiolalar paydo bo'ladi. Bu birikmalar eruvchan chitozol guanilatsiklazani faollashtiradi. So'nggisi sitozol ozod  $Ca^{2+}$  ionlarini miqdorini kamaytiradi va bu tomirlar silliq mushaklarini bo'shashtiradi. (14.7 rasm)

SHunisi muhimki, nitrogliserin miokardning ishemiyaga uchragan bo'limini qon aylanishini yaxshilaydi. Bu bir qator ta'sirlar tufayli amalga oshadi. Masalan, qorinchalarning diastolik tarangligini sustlashishimiokardning subendokardial bo'limida qon aylanishini yaxshilaydi. YUqorida aytib o'tilgan yirik koronar tomirlarning kengayishi ijobiy ta'sir o'tkazadi. Ayniqsa ularning okklyuziyal joyidagi kengayishi alohida ahamiyatga ega. Bundayn tashqarinitrogliserin

kollateral qon aylanishini yaxshilashi isbotlangan, shu bilan birga u tomirlarning torayishiga sabab bo'luvchi reflekslarni markaziy zanjirlarini bloklash qobiliyatiga ham ega. (14.2 sxema)

Nitroglicerini miyaning, ko'zning va ichki organlarning tomirlarini ham kengaytiradi. Miotrop ta'sirli spazmoetik bo'lib, u ichki organlar silliq mushaklarining tonusini kamaytiradi (hazm qilish traktini, bronxiolalarni va h.k).

Nojo'ya ta'sirlarga keladigan bo'lsak, u reflektor taxikardiyaning (arterial qon bosimi tushishi tufayli kelib chiquvchi kompensator reaksiya), bosh og'rig'i, bosh aylanishini paydo qilishi mumkin. Bu omillar ayniqsa, preparatning ilk qo'llanilishidan so'ng namoyon bo'ladi. Bosh og'rig'i vaqt o'tgani sayin kamayadi va yo'qoladi.



**14.7-rasm.** NO donatorlari va ayrim endoteliya reseptorlarini faollashtiruvchi vazodilatatorlarining ta'sir mexanizmi.

Plus – faollashtiruvchi ta'sir; (↑) – oshishi; (↓) tushishi.

↑ Tomir yopilib qolishi; lot. occlusion –yopilib qolmoq

### Nitroglicerinning ehtimoliy antianginal ta'sir mexanizmlari

Stenokardiyaning bartaraf etish qobiliyati esa saqlanib qoladi. Nitroglicerini qo'llanilganda, ayniqsa uning miqdori haddan tashqari oshirilganda, arterial qon bosimi o'ta tushib ketishi kuzatilishi mumkin. Nitroglicerini faqat uzoq muddat qo'llanilgandagina bemorda ruju paydo qiladi (masalan infuziya orqali yuborilganda ruju 24 soatdan so'ng paydo bo'ladi). Preparatning vaqti-vaqti bilan qo'llanilganida bu amaliy ahamiyat kasb etmaydi.

Tez va qisqa muddatda ta'sir qiluvchi nitroglicerini mavjud stenokardiya qo'zg'aluvini bartaraf etish uchun qo'llaniladi. Uni odatda, til ostiga tabletkaga yoki



kapsula (nitrogliserinning yog'li eritmasi, uni tishlab ezib tashlash kerak) shaklida, yoki spirt eritmasi ko'rinishida (bir qand bo'lagiga 1-2 tomchi) qo'llaniladi. Nitrogliserin tez simiriladi (uning ta'siri 1-2 daqiqa ichida rivojlanadi) va stenokardiya yo'qqa chiqaradi. Ta'siri uzoq emas (30 daqiqagacha). Boshqa preparatlar samara bermagan hollarda nitrogliserinni maxsus tomirga yuboriluvchi shakli qo'llaniladi (hamda miokard infarktida, agarda yaqqol gipotenziya kuzatilmasa). Bundan tashqari maxsus idishlarda ingalyasiyalar uchun mo'ljallangan nitrogliserin ham sotuvda mavjud.

Stenokardiya qo'zg'aluvlarini oldini olish uchun uzoq ta'sir qiluvchi nitrogliserin preparatlari qo'llaniladi. Maxsus mikro kapsulalangan va preparatning asta-sekin simirilishini ta'minlovchi boshqa ishlab chiqarish shakllari yaratilgan. Bunday preparatlardan biri – sustak bo'lib u nitrogliserinning sekin simiriluvchi tabletka ko'rinishidir. Ta'sir 10-15 daqiqadan keyin boshlanadi va taxminan 4 soat davom etadi. Nojo'ya ta'sirlari nitrogliserinni qabul qilinganiga qaraganda kamroq namoyon bo'ladi.

Davomiyligi bo'yicha analogik ta'sirni trinitrolong o'tkazadi.



*Mixail Petrovich Nikolaev (1893-1949).*

Yurak-qon tomir tizimining turli patologiyalarini davolashda turli farmakologik vositalar ta'sirini o'rganishga bag'ishlangan izlanishlari katta qiziqish uyg'otadi.

Uni polimer plastinka shaklida milkka surtishadi. Nitrongning ta'sir davomiyligi undan ham uzoqroq (7-8 soatgacha). Uni ichga tabletkalar shaklida qabul qilishadi. Uzoq ta'sirni 2% nitrogliserin surtmasi o'tkazadi.

Ta'sir 15-20 daqiqadan keyin boshlanadi va 5 soatgacha davom etadi.

Nitrogliserinli plastirlar ham qo'llaniladi. Garchi, ular nitrogliserinni organizmga beto'xtov yetkazib turishsa-da, tez ruju qo'yilishiga sabab bo'lishadi (8-24 soat). Shuning uchun plastirni 12 soatdan ko'p qo'llab bo'lmaydi. Bu nitrogliserinning mazkur shaklda qo'llanilishi samarasini yo'qqa chiqarmaydi.

Nitrogliserin bilan ishlovchi farmasevtik va harbiy xodimlarda unga nisbatan ruju qo'yish kuzatilishi mumkin.

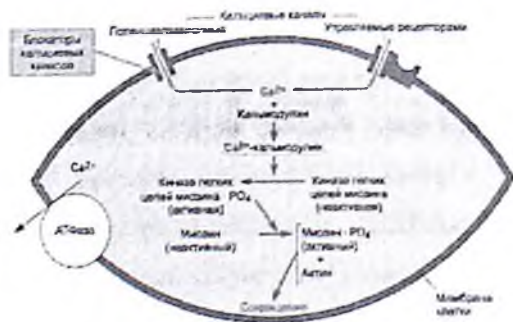
Uzoq muddatli nitratlar sirasiga nitrosorbid (izsorbid dinitrat)<sup>1</sup>, erinit (pentaeritritil, tetranitrat, nitropenton) va izosorbid mononitrat(monochinkve)ham kiradi. Ularning ta'siri davomiyliги oshirilgan nitrogliserin preparatlariga qaraganda qisqaroq, ichga qabud qilinganida ular 30 daqiqadan so'ng ta'sir qilishni boshlashadi va ta'sir 1-4 soat davom etadi. Nitrosorbid va izosorbid mononitrat ta'siri uzaytirilgan shaklda ham ishlab chiqariladi (6-8 soat). Preparatlar qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanadi. Yaxshi qabul qilinshadi. Nojo'ya ta'sirlar nitrogliserinnikiga xos ammo kamroq namoyon bo'ladi. Dispepsik holatlar kuzatilishi mumkin. Uzoq muddatda qo'llanilganda ruju qo'yish ehtimoli bor. Nitratlarga bo'lgan qarama qarshi ruju qo'yish ham ehtimoldan holi emas.

### **B) Kalsiy kanallarini bloklovchi vositalar (kalsiy antagonistlari).**

Stenokardiya kuzatilganda qo'llaniladigan L tipli kalsiy kanallari blokatorlari sirasiga verapamil, diltiazem, nifedipin (fenigidin), amlodipin, (normodipin) v boshqa preparatlari kiradi. Ularning ta'siri asosan kalsiy ionlarini yurak va tomirlar mushaklari hujayralariga ekstrasellyular bo'shlig'lardan L kanallar orqali kirib borishiga yo'l qo'ymasligiga bog'liq.

Bunday preparatlar bir vaqtning o'zida yurak ish faoliyatini kamaytirib koronar tomirlarni kengaytiradi, natijada yurakning kislorodga bo'lgan muhtojligi va unga tushayotgan og'irlik kamayadi. Miokard hujayralariga kalsiy ionlarining kam miqdorda kirib borishi fosfat birikmalarining quvvati yurakning mexanik faoliyati uchun kamroq qo'llanilishiga olib keladi (14.8 rasm). Bunda yurak qisqarishlari kuchi va uning ish faoliyati kamayadi. Yurakning kislorodga bo'lgan muhtojligi ham o'z navbatida pasayadi. Yurak ish faoliyati sustlashishi.

<sup>1</sup> Nitrosorbid (izosorbid dinitrat) ichga, sublingval, ingalyasion, tashqi, transbukkal, ampulalar va flakonlar hamda venagayuboriluvchi ampula shaklida ishlab chiqariladi.



**14.8-rasm.** Arteriyalarning silliq mushaklaridagi kalsiy kanallari blokatorlarining ta'siri joylashuvi periferik arteriyalar kengayishi va arterial qon bosimi tushishi bilan ham bog'liq (qon oqimiga nisbatan qarshilik

sustlashadi va yurak faoliyati osonlashadi). Yurak qisqarishlari chastotasi kalsiy kanallari blokatorlari ta'siri ostida barqaror o'zgarmaydi. (14.9-jadval). Buning sababi shundaki, kalsiy kanallari blokatorlari yurakka salbiy xronotrop ta'sir o'tkazib, u yoki bu darajada gipotenziv ta'sirga javob sifatida reflektor taxikardiyani paydo bo'lishiga olib keladi. Kalsiy kanallari blokatorlarining antianginal ta'siri koronar tomirlarning kengayishi orqali ham namoyon bo'ladi. Bu esa kislorodning yurakka etib borishini faollashtiradi. (14.3 sxema). Kalsiy kanallari blokatorlari subendokardial qon oqimini yaxshilaydi va balki, kollateral qon aylanishini oshiradi. Bir qator antianginal vositalarning yurak qon tomir tizimiga ta'siri.

L-tipidagi kalsiy kanallari blokatorlarini yurak qon tomir tizimiga ta'siri.

Nifedipin (fenigidin, adalat, korinfar) koronar tomirlarini kengaytirib, arterial qon bosimini pasaytiradi. Yurakka salbiy inotrop ta'sir o'tkazadi ammo reflektor taxikardiya tufayli bu ta'sir sezilmaydi. Natijada, nifedipinning asosiy antianginal ta'siri koronar tomirlarning kengayishi deb xulosa chiqarsak, adashmagan bo'lamiz. Bundan tashqari, yurakning ish faoliyati kamayishi va natijada uning kislorodga bo'lgan ehtiyoji ham pasayishi muhim hisoblanadi. Preparatning asosiy qo'llanilish sababi – stenokardiya va arterial gipertenziya. Nifedipinning antiaritmik ta'sirlari yaxshi rivojlanmagan va deyarli qiziqish uyg'otmaydi. Oshqozon ichak traktidan yaxshi simiriladi. Ta'siri 15-20 daqiqadan so'ng namoyon bo'ladi. cho'qqisiga 1-2

soatdan so'ng etib, 6-8 soat davom etadi. Preparatning taxminan 90% plazma oqsillari bilan birikadi. Buyraklar orqali organizmni tark etadi. Ichga va sublingval qo'llaniladi. Nojo'ya ta'sirlari: bosh og'rig'i, reflektor taxikardiya, shishishlar, gohida teri toshmalari, isitma.

Verapamil (izoptin) va diltiazem farmakologiyasi 14.2-bobda ham keltirilgan.

Yurak qon tomir tizimi boshqaruvida nafaqat L tipidagi kalsiy kanallari, balki *T tipidagi tranzistor kanallari* ham katta ahamiyatga egadir. Bu kanallar potensial-qaram kalsiy kanallari sirasiga kiradi. Yurakda ular sinus-yurak oldi, yurak oldi-qorinchali tugunlarda hamda Purkine tolalarida joylashadi. T tipidagi kalsiy kanallari ritmning sinus boshqaruvchisini faollashtirishda ya'ni yurak qisqarishlari ritmini nazorat qilishda muhim rol o'ynaydi. Bundan tashqari ular yurak oldi qorinchali tugundagi o'tkazuvchanlikni boshqarishda ham muhim hisoblanishadi. T tipidagi kalsiy kanallarini past-chegarali kanallar deb atashadi. Negaki ular potentsiallar farqi  $-40$  mV bo'lganda ochiladi. L tipidagi kalsiy kanallari yuqori-chegarali bo'lib, ular  $-20$ mV da ochiladi.

Qorinchalarning qisqaruv miokardida T kanallari deyarli kuzatilmaydi, shu bois uning funksiyalariga sezilarli ta'sir o'tkazmaydi. Bunday hollarda asosiy rolni L kanallar bajarishadi.

Tomirlarda T va L kanallari mavjud bo'lib, ularning faollashuvi silliq mushakli hujayralarga kalsiy ionlari kirishini taqozo etadi, bu esa o'z navbatida, ularning qisqarishiga olib keladi.

T tipidagi kalsiy kanallari talamusda va turli xil sekretor hujayralar va boshqa to'qimalarda topilgan.

Asosan T tipidagi kalsiy kanallarini bloklovchi preparat – mibefradil yaratilishiga muvaffaq bo'lindi. Unga nisbatan sezuvchanlik T kanallariga qaraganda Lkanallarida 20-30 baravar kamroq. Preparatning asosiy ta'siri – koronar va periferik kanallarning kengaytirilishidir. Shuning uchun uni – antianginal va gipotenziv vosita sifatida qo'llashadi. Ammo preparatning amaliy ishlab chiqarilishi to'xtatilgan, negaki u jiddiy nojo'ya ta'sirlarga sababchi bo'ladi. Bunga qaramay, T

kanallari blokatorlarini izlash va ishlab chiqarish hozirda ham katta qiziqish uyg'otmoqda.

### V) Kaliy kanallari aktivatorlari

Bu guruhga mansub preparatlar (pinasidil, nikorandil va h.k.) ochilishi hujayra ichra ATF tomonidan boshqariluvchi kaliy kanallarini ochadi ( $K_{ATF}$  kanallari). Bunda silliq mushakli hujayralardan kaliy ionlari ajralib chiqib, giperpolyarizasion jarayon boshlanadi. Natijada, potensial-qaram kalsiy kanallari ochilmaydi va hujayralar ichra kalsiy ionlari miqdori kamayadi. Bu esa tomirlar silliq mushaklari tonusi sustlashishiga olib keladi.

Bu preparatlar guruhining ilk vositasi pinasidil sanaladi. U koronar va periferik tomirlarni kengaytiradi. Yurak ish faoliyatini kamaytiradi. Yurak qisqarishlari chastotasini oshiradi. Qon plazmasida holesterin va trigliseridlar sonini kamaytiradi. Nojo'ya ta'sirlar chastotasi sezilarli, bu hol preparatning monoterapiyada qo'llanilishini chegaralaydi. Ular sirasiga shishishlar, bosh og'rig'i, yurak urishi, taxikardiya, gipertrixoz va boshqalar kiradi. Gohida stenokardiyaning vazospastik shaklida hamda yurak yetishmovchiligida qo'llaniladi.

Yaqqol antianginal ta'sirga nikorandil ega bo'lib, u kaliy kanallarini faollashtirib, NO donatori hisoblanadi (nitratosifat ta'sir). Koronar tomirlarni kengaytiradi. Arteriyalar va tomirlar tonusini pasaytirib, yurak faoliyatini yengillashtiradi. Yurak qisqarishlari chastotasini oshiradi. Barqaror va vazospastik stenokardiya, arterial gipertenziyada qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'sirlar sirasiga aritmogen ta'sirlar, bosh og'rig'i (ko'pincha), bosh aylanishi, yurak urishi, dispepsik holatlar va boshqalar kiradi. Kaliy kanallari kardioprotektor ta'sirga ega, degan fikr mavjud.

**G) Antianginal ta'sirga ega turli preparatlar.** Klassifikasiyada ko'rsatilgan amiodaron (kordaron) farmakologik xususiyatlari yuqorida keltirilgan (14:14.2 bobga qarang). Amiodaron antianginal va antiaritmik vosita sifatida qo'llaniladi.

**Miokardning kislorodga bo'lgan muhtojligini kamaytiruvchi vositalar.**

Bu guruhning asosiy vakillari  $\beta$ -adrenoblokatorlar hisoblanishadi. Ularning antianginal xususiyatlari asosan ularning  $\beta$  adrenobloklovchi qobiliyati va

adrenergik ta'sirlarni bartaraf yetishiga bog'liq. (14.4-bobdagi 14.4-sxemaga va 14.9-rasmga qarang).

Bu yurak qisqarishlari chastotasi va kuchi kamayishi orqali namoyon bo'ladi. Yurak ish faoliyatini kamayadi, natijada, miokardning kislorodga bo'lgan muhtojligi ham pasayadi.  $\beta$ -adrenoblokatorlarning gipotenziv ta'siri ham yurak faoliyatini yengillashtiradi. Koronar qon aylanishi yaxshilanmaydi va hattoki birmuncha yomonlashishi ham mumkin<sup>1</sup>. Shunday qilib, yurakning kislorod bilan ta'minlanishi va uning kislorodga bo'lgan muhtojligi orasidagi nomutanosiblik yuqoridagi muhtojlikni kamaytirish yo'li bilan bartaraf etiladi. Anksiolitik ta'sir ko'rinishida namoyon bo'luvchi,  $\beta$ -adrenoblokatorlarning MAT ga bo'lgan ta'siri ham farmakoterapevtik ahamiyatga ega.

Rasm 14.9.  $\beta$ -adrenoblokatorlarning antianginal ta'sir prinsipi.

Stenokardiyani davolash uchun  $\beta$ -adrenoblokatorlarni noselektiv harakatli (anaprilin) va  $\beta_1$ -adrenoblokatorlar (talinolol, metoprolol, atenol, 4:4.2-bob) qo'llaniladi.

$\beta$ -adrenoblokatorlarning nitratlar bilan qo'shib ishlatish juda maqsadga muvofiq, chunki bu har qaysi guruhdan vositalarining qator nojo'ya ta'sirini yo'qotadi (14.10-jadval).

Brakardik vositalar antianginal vositalarning yangi sinfi hisoblanadi. Ularning farqli xususiyatlari shundaki, yurak qisqarishi sonini (albatta, yurakning kislorodga talabini ham) kamaytiradi, gemodinamika va yurak faoliyatiga amalda ta'sir qilmaydi.

<sup>1</sup> Koronar tomirlar kengayishi  $\beta_1$ -adrenoreseptorlari hisobiga yuz beradi. boshqa tomirlarda  $\beta_2$ -adrenoreseptorlar ustunlik qiladi. Koronar va boshqa ko'pgina tomirlarning torayishi  $\alpha$ -adrenoreseptorlar ( $\alpha_1$  va  $\alpha_2$ ) bilan bog'liq.

Faqat  $\alpha_1$ -adrenoreseptorlar qo'zgalishlarni qabul qiladi.  $\alpha_2$ -adrenoreseptorlar esa gumoral ta'sirlarni qabul qiladi. O'xshash qonuniyat qator to'qimalardagi  $\beta_1$ -adrenoreseptorlar (innervasiyalanadi) uchun va  $\beta_2$ -adrenoreseptorlar (innervasiyaga ega emas) uchun ham amal qiladi.

Jadval 14.10. Nitrat va  $\beta$ -adrenoblokatorlarning birgalikdagi ta'siri.

Parametr	Nitratlar	V-adrenoblokatorlari	Nitratlar V-adrenoblokatorlari
Yurak qisqarishi oraliq'i	(-) (Reflektor) Odatiy ko'taradi	Pasaytiradi	Pasaytiradi
Miokard qisqarishi	(-) Odatiy ko'taradi	Pasaytiradi	O'zgartirmaydi
Sistola mavsumi	Kamaytiradi	(-) Ko'taradi	O'zgartirmaydi
Diastolik miokardning perfuziya mavsumi	(-) Kamaytiradi	Ko'taradi	Ko'taradi
Yakuniy diastolik bosim	Pasaytiradi	(-) Oshiradi	O'zgartirmaydi yoki pasaytiradi
Arterial bosim	Pasaytiradi	Pasaytiradi	Pasaytiradi

Ilova (-) yoqimsiz harakat.

Bunday vositalarga ivabradin (prokoralan), alinid, falipamil kiradi. Ayniqsa, ivabradin juda yaxshi o'rganilgan. Aniqlanishicha, uning bradikardiya chaqiruvchi ta'siri sinus tugunida aralashgan  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ning kiruvchi oqimini tanlab to'sadi (11).<sup>1</sup> Vosita IF-ochiq kanallari orqali o'tadi va ichidan ularni bekitadi. Bu sekin diastolik depolyarizasiyani uzayishida namoyon bo'ladi (faza 4), sinusli tuguni avtomatizmi susayadi va bradikardiya rivojlanishiga olib keladi. Bunda diastolik vaqti uzayadi va yurakning kislorodga talabi kamayadi. Bir vaqtning uzida yurakda, ayniqsa endokarda qon aylanishi yaxshilanadi (diastolik koronar perfuziya vaqtini uzaytirishi hisobiga.) Ivabradin to'g'ridan-to'g'ri koronar tomirlarga ta'sir ko'rsatmaydi. Vosita repolyarizasiyani arziyas uzaytiradi. Muhimi shuki, ivabradin miokardning qisqaruvchanligi va o'tkazuvchanligiga ta'sir qilmaydi.  $\beta$ -adrenoreseptorlar va kalsiy kanallariga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatmaydi.

Uni kuniga 2 mahal enteral qabul qilinadi. Ivabradin yurakning ishemik kasalligini va surunkali yurak yetishmovchiligini davolash uchun tavsiya etilgan. Preparat yaxshi o'zlashtiriladi. Ba'zida ko'rishning buzilishi yuz berishi mumkin. Preparatni birdan to'xtatilganda "berish" fenomeni kuzatilmaydi. Bradikardik vositalar aritmiyaga qarshi faollikka ham ega.

Bu guruhga koronar tomirlarni kengaytiruvchi yoki kornarspazmalarni yoʻqotuvchi vositalar kiradi. Ular silliq mushakli tomirlarga toʻgʻridan-toʻgʻri taʻsir qilishi yoki gumoral va neyrogen omillar orqali bilvosita taʻsir qilishi mumkin.

a) Koronar tomirlarni kengaytiruvchi miotrop taʻsirga ega vositalar.

Bu guruh vositalarga dipiridamol kiradi.

Dipiridamol (kurantil) pirimidinning hosilasi hisoblanadi. Uning asosiy taʻsiri tomirlarning qon oqimiga qarshiligini pasaytirishga, koronar tomirlarda oqib oʻtayotgan qon hajmini oshirish va kislorodning yetkazilishini yaxshilashga qaratilgan. Bu oʻzgarishlar miokardning mayda rezistiv tomirlariga taalluqli. IF:F- ingl. funny-kulgili: bunday belgilanish boshqa har xil kiruvchi toklardan farqli giperpolizasiyada IF aktivirlanadi (boshqa toklar-depolyarizasiyada).

Dipiridamolning yurakka qon taʻminlashni unumli taʻsirini adenozinning teskari bosimini yanchilishi (miokard bilan, eritrosidlar bilan) va adenozindezamidazlar fermenti ingibirlashi bilan bogʻlaydilar. Natijada, miokarda adenozinning yuqori konsentrasiyasi yigʻilib qoladi, maʼlumki bu sezilarli koronar kengaytiruvchi samaraga ega va miokardning gipoksiyasida ajraladi. Tizimli gemodinamikaga dipiridamol kam taʻsir qiladi.

Shuni aytib oʻtish kerakki, dipiridamol trombosidlar agregasiyasiga toʻxtatuvchi taʻsir koʻrsatadi (19:19.1. bob), miokardning mikrosikulyasiyasida ijobiy seziladi.

Vositani stenokardiyada koronar tomirlar aterosklerozi yoʻq holatlarda qoʻllanadi. Okklyuzi koronar shoxchalari ateromatoz blyashkasida dipiridamol ishemiik qismga kislorod taʻminlashni yaxshilanishiga emas, balki uning qon taʻminlashni yomonlashtirishi mumkin. Ishemiik miokarda mayda koronar tomirlar maksimal kengayganligi bilan tushuntiriladi (gipoksiyaga kompensator reaksiya). Agar dipiridamol yuborilsa, kollateramiy va arteriollar kengayishi miokardning oʻzgarmas qismida va bu esa yanada koʻproq qon va kislorodni ishemiik joyga borishni kamaytiradi (oʻgʻrilash sindromi yuz beradi). Bu harakat xususiyatlarni dipiridamolni inobatga olib, uni baʼzida yashirin koronar yetishmovchiligini aniqlashda qoʻllaniladi.



Umuman, dipiridamol yuqori bo'lmagan antianginal faollikka ega. Ichga qabul qilinadi. Nojo'ya ta'sirlaridan dispeptik hodisalar, bosh og'rig'i, gipotenziya kuzatiladi.

b) Koronarospazmni bartaraf qiluvchi reflektor harakatli vositalar. Validol shunday vositadir. 25-30% mentola suyuqligini mentil efiri izovalerian kislotadan tarkib topgan. Validolning samarasi antianginal vosita sifatida past. Stenokardiya birinchi hurujlar paydo bo'lganda, shuningdek uning yengil ko'rinishlarida tavsiya qilinadi. Validoldan bir necha tomchi oq qand bo'lagiga tomiziladi, tabletka yoki kapsulali vositani til tagiga joylashtiriladi (to'liq so'rilguncha). Og'iz bo'shlig'ini shillik kavatini ta'sirlantirib, odatiy kronar qon aylanishini yaxshilaydi. Agar 2-3 dakikadan keyin ogrik utib ketmasa validol ta'sir kilmagan deb hisoblab, uni nitroglicerol bilan almashtirish kerak.

#### KARDIOPREKTOR VOSITALAR.

Yurak ishemik kasalliklarini davolashning puxta yo'nalishidan biri kardiositlarning ishemiyasiga chidamliligini oshiruvchi karioprektor vositalarning yaratilishidir. Bu guruh vositalaridan biri trimetaziddir (preduktal). ishemiya sohasida kardiomiositlarga to'g'ri harakat ko'rsatuvchi va ularning energetik munosobatligini me'yorlovchidir. Uning kardiotrop harakati hujayra darajasida umumiy gemodinamikaga qandaydir ta'sir ko'rsatishi bilan kuzatilmaydi. Vosita ishemiyada yuz beruvchi kardiomiositlarda ATF tarkibini pasayishi ogohlantiriladi. Bu hujayra energetik resurslarni saqlaydi, ion kanallari funksiyasini va ion kinetikasini me'yorlashtiradi. Sinov natijalari asosida quyidagi taxmin aytiladi. trimetazidin karioprektor harakati mexanizmlaridan biri, uzun zanjirli izofarma fermenti 3-ketoasil KOA tiolaziga uning ingibir ta'siri, natijasida yogli kislotalar taxirlashishi bosiladi. Shuning ta'sirida glyukoza taxirlanishi faollashadi, miokard funksiyasiga unumli ta'sir qiladi.

Keyinga yillarda trimetazidinning yangi dori turi yaratilgan (reduktal MV). uzoq ta'sir harakati bilan ajralib turadigan va kun davomida moddalarning muntazam konsentrasiyasini ta'minlovchidir. Bu esa uning ishemiyaga qarshi samarasiga unumli ta'sir qiladi. Vositani kuniga 3 m, preduktal MV-2 m tavsiya

kilinadi. Ovqat hazm qilish yo'lida vosita tez va butunlay so'riladi. Taxminan yuborilgan dozaning yarmi jigarda metabolizasiyalanadi. Qonning oksil plazmalari bilan arziyas bog'lanadi (-1%). Trimetazidin va uning metabolitlari asosan buyraklar orqali chiqariladi. Vosita yaxshi o'zlashtiriladi va amalda hech qanday nojo'ya ta'siri yo'q.

Trimetazidinning stenokardiyada klinik o'rganishlar kuzatuvlar, aortokornar va boshqa holatlarda guvohlik beradi. uning qo'llanishi maqsadga muvofiqligi monoterapiya ko'rinishidagi miokard ishemiyasida yoki antianginal boshqa vositalar bilan birga ishlatilganda ko'rinadi.

### MIOKARD INFARKTIDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR

Miokard infarkti, agar u kardiogen shoki bilan murakkablashgan bo'lsa dori vositalari kompleksi ishlatiladi. Og'riq sindromini yo'qotish uchun opioid analgetiklar (fenanil, morfin, promedol) va narkoz azoti uchun vosita zakis tavsiya etiladi. Neyroleptanalgeziya (talamonal) yaxshi og'riq qoldiruvchi samara beradi. Agar gitoptenziya ko'rinishi bo'lmasa, ba'zida nitroglicerol ishlatiladi. Infarkt miokarda artimiya yuz beradi, bu patologiyada keng qo'llaniladi, artimiyaga qarshi vositalar (masalan, lidokain). Buzilgan gemodinamikani tiklash uchun, munosib ko'rsatgichlar asosida yurak glikozidlari (strovantin) vazopressorli vositalar (noradrenalin, mezaton) ishlatiladi. Ishemiya to'qimalarda va arterial spazmda a-adrenoblokatorlari foydali bo'lishi mumkin (fentolamin, aminazin kichik dozalarda). Tromb paydo bo'lishi provelaktikasi uchun antikoagulyantlarni (geparin va boshq 19: 19.1-bob) va antiagregantlarni qo'llash maqsadga muvofiq. Toza tromb xavfi borligida fibrinolitik vositalar (masalan, streptokinazani: 19:19.1 bob) yuboriladi. Bundan tashqari, qator simptomatik vositalar qo'llaniladi, kislotno-asosli korrektorlar holati, plazma o'rindoshlar va boshq. Kerakli vositalar tanlash, har bir alohida holatda kasalning ahvolidan kelib chiqadi.

Dori vositalar

Nomi	O'rtacha terapevtik doza kattalar uchun: yuborish yo'llari	Chiqarilish formasi
Nitroglicerini-Nitroglycerinum	Til ostiga 1-2 tomchi 1% suyuqlik: ½ tab: 1 kapsula	5 ml 1% flakon suyuqlik: tab 0,0005 g: 1% suyuq yog'da, kapsulada 0,0005, 0,001
Sustak-Sustac-mite Sustac - forte	Ichga 1 tab Ichga 1 tab	Tab 2,6 mg nitroglis. Tab 6,4 mg nitroliserin
Trinitrolong-Trinitrolong	Applikasiya og'zining shillik katlamiga 0,001-0,002 g	Applikasiya uchun plastinkalar. 0,001-0,002 g nitrogliserini bor
Erint-Erynitum	Ichga 0,01-0,02 g	Tab 0,01 va 0,02 g dan
Nitrosorbi-Nitrosorbidum	Ichga 0,005-0,001 g	Tab 0,005 va 0,01 g dan
Nifedipin -Nifedipine	Ichga 0,01-0,02 g	Tab (drajje)0,01 g dan
Validol-Validolum	Til ostiga 4-5 tomchi	5 ml 1 flakonlar: tab 0,006 g dan: kapsula 0,05 va 0,1 dan
Trimetazidin-Trimetazidine	Ichga 0,02 g	Tab 0,02 g dan

1 Verapamil dozalari 14 2-bobda ko'rsatilgan

#### 14.4. MIYADA QON AYLANISHI BUZILGANDA QO'LLANADIGAN VOSITALAR

Miyada qon aylanishni farmakologik boshqarish tibbiyotning dolzarb muammolaridan biridir. Bu miyada qon aylanishni o'tkir va surunkali buzilishlari aholi ortasida o'lim va nogironlikning asosiy sabablaridan biri ekanligi bilan bog'liq.

Serebrovaskulyar patologiya ichida miyaning ishemik kasalliklari, jumladan ishemik insult asosiy o'rin egallaydi. Miya boshqa tuqimalarga nisbatan ishemiyaga ko'prok sezgir. Shu sababli ishemiya kelib chiqqanda miyada qon aylanish buzilishini bartaraf etish yoki kamaytirishning shoshilinch choralari ko'riladi.

Miya qon aylanishining patologiyasi funkional va organik buzilishlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin (tomirlar spazmi, emboliyalar, ateroskleroz, gemorragiyalar).

Ko'p hollarda ishemik insuldlarning sababi tomirlarning, ayniqsa uyqu va umurtqa arteriyalarining aterosklerozdan shikastlanishi hisoblanadi. Bunday

hollarda insult kelib chiqishining oldini olish uchun antiagregantlar (asetilsalisil kislota, tiklopidin, klopidogrel) tavsiya etiladi.

Miya qon aylanishining o'tkir buzilishlari ichida subaroxnoidal va miya ichiga qon quyilishlar ko'proq uchraydi. Gemorragik insultlarning rivojlanish sabablariga arterial gipertenziya, anevrizmlar, jumladan mikroanevrizmlar, angiomas kiradi. Gemorragik insultlarda vazokonstriktor reaksiyalar yaqqol ifodalangan bo'ladi. Bunday bemorlarni davolashning usullaridan biri – gematomani jarrohlik yo'li bilan olib tashlash (agar mumkin bo'lsa).

Ishemik insultlarning ko'p uchraydigan sabablari miya tomirlarining ayrim shoxlarini bekitib qo'ygan embol va tromblardir. Bunday hollarning oldini olish va qayta takrorlanmasligi uchun odatda, bevosita va bilvosita antikoagulyantlar (geparin, geparinni kichik molekullari preparatlari varfarin, sinkumar, fenilin) ishlatiladi.

Miya qon aylanishining o'tkinchi buzilishlari (tranzitor ishemik xurujlar) miya tomirlari spazmi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bunday hollarda oldini oluvchi chora sifatida antiagregantlar va antikoagulyantlar ishlatiladi. Bu ikkala guruh preparatlar ham qon quyilishlarda yoki ularning kelib chiqish xavfi bo'lganda man etiladi. Bundan tashqari miya tomirlari tonusini pasaytiruvchi preparatlarni qo'llash maqsadga muvofiq.

Turg'un va yaqqol ishemiyalarda miya to'qimasi nekrozi rivojlanadi.

Miyaning ishemiya bilan bog'liq o'tkir shikastlanishlarida, ko'pincha miyada qon aylanishning surunkali yetishmovchiligi uchraydi. Bunda xotira, intellektual va ruhiy qobiliyat, xarakter va motor reaksiyalar ham buziladi. Bu salbiy ko'rinishlar odatda kuchayib boradi va yosh va qo'shilib kelayotgan patologik jarayonlar bilan bog'liq (tomirlar aterosklerozi, arterial gipertenziya, metabolizm buzilishi va boshq.).

Miyada qon aylanishning yetishmovchiligini oldini olish va davolashning asosiy prinsiplaridan biri – miya tomirlarini kengaytirishdir. Bunday samara olish uchun periferik tomirlarning tonusini pasaytiruvchi tomir kengaytiruvchi vositalar ishlatiladi. Lekin bunday preparatlar umumiy gipotenziya chaqirib, miyani qon bilan

ta'minlanishini pasaytiradi, oxirgi natija ijobiy bo'lmashligi mumkin. Shu sababli miya tomirlarini tanlab kengaytiradigan, umumiy qon aylanishga sezilarli ta'sir etmaydigan moddalar talab etiladi. Bunday vositalarni yaratish esa ancha murakkab.

Ma'lum dori vositalaridan faqat nimodipin, vinposetin (kavinton) va pikamilon miya tomirlariga nisbatan tanlab ta'sir qiladi.

Miya tomirlari patologiyasini davolashning yana bir prinsipi asab hujayralarining ishemiyaga nisbatan turg'unligini oshirishdir, gap neyroprotektor ta'sirga ega preparatlar ustida bormoqda.

Miya ishemiyasida qon aylanishni yaxshilovchi vositalar quyidagi guruhlariga ajratiladi:

I. Qonning agregatsiyasi va ivishiga ta'sir ko'rsatuvchi vositalar:

- Antiagregantlar;
- Asetilsalisil kislota;
- Tiklopidin Klopidogrel;
- Antikoagulyantlar;
- Geparin;
- Past molekullari geparin;
- Varfarin;
- Sinkumar;
- Fenilin.

II. Miyada qon aylanishni kuchaytiruvchi vositalar:

- L-tipdagi kalsiy kanali blokatorlari;
- Nimodipin;
- Sinnarizin;
- Flunarizin

Ishemik insultlarda fibrinolitiklarni qo'llash maqsadga muvofiq emas, chunki qon ketish xavfi tug'iladi.

Barvinka o'simligi alkaloidi hosilalari (Kavinton).

Qoramug' alkaloidlari hosilalari (Nisergolin).

Nikotin kislota unumlari (Ksantino! nikotinat).

GAMK va uning hosilalari (Aminalon Pikamilon).

Purin alkaloidlari hosilalari (Pentoksifillin).

izohinolin katori opiy alkaloidlari (Papaverin gidroxlorid).

Miyadagi qon aylanishiga ko'proq ta'sir qiladigan L-tipdagi kalsiy kanali blokatorlariga nimodipin kiradi. U 1,4-digidropiridin hosilasi hisoblanadi. Miya arteriolalari tonusini pasaytiradi. Miya to'qimalari oksigenasiasini kuchaytiradi. O'tkir miya ishemiyasini o'tkazganda, subaroxnoidal qon quyilishlarda, miyaning surunkali ishemiyasida ishlatiladi. Keksalarda miya faoliyatini yaxshilaydi. nojo'ya ta'sirlari bosh og'rig'i, dispeptik buzilishlar, venaga yuborilganda – gipotenziya.

Difenilpiperazin qatoriga kiruvchi kalsiy kanali blokatorlari – sinnarizin (stugeron), flunarizin (sibelium) ham miya qon aylanishiga ijobiy ta'sir qiladi. Umumiy qon aylanishga ular kam ta'sir qiladi. Miya tomirlari spazmi, ateroskleroz vestibulyar buzilishlar, insult o'tkazilganda, bosh miya jarohatlarida qo'llanadi.

Preparatlar yaxshi qabul qilinadi. Uyquchanlik, sedativ ta'sir, og'iz qurishi, dispepsiyalar kuzatilishi mumkin. Ular etil spirti ta'sirini uzaytiradi.

Barvinka o'simligi (Vincaminor) alkaloidlari hosilalari vinposetin (kavinton) ham miya ishemiyasida keng ishlatiladi. U devinkan alkaloidi yarimsintetik hosilasi hisoblanadi. Spazmolitik ta'sir ko'rsatadi. Ko'proq miya tomirlarini kengaytiradi. Vinposetinni miya qon aylanishi ta'siri mexanizmi oxirigacha o'rganilmagan. Ko'pchilik bu bevosita miotrop ta'sir deb hisoblaydi. Preparat neyronlar natriy kanallarini bekitishi to'g'risida ma'lumotlar bor, bu ishemiyaga qarshi faollikda ma'lum ahamiyatga ega bo'lishi mumkin. Bundan tashqari vinposetin miya to'qimalarida modda almashinuvini me'yoriga keltiradi. Trombositlar agregasiyasini kamaytiradi. Qonni patologik oshgan ivish xususiyatini kamaytiradi.

Preparat hazm yo'llarida yaxshi suriladi. Biosamaradorligi 57 % -5 s. Insuldan so'ng miya faoliyati buzilganda, miya qon aylanishining surunkali yetishmovchiligida, ko'z to'qimalari ishemiyasida, tomirlarga yoki zaharlanishga bog'liq eshitishning pasayishida, xotira susayganda, bosh aylanishlarida ishlatiladi.

Preparat yaxshi qabul qilinadi. Vena orqali yuborilganda gipotenziya, taxikardiya chaqirishi mumkin.

Nisergolin (sermion) qoramugʻ va nikotin kislota alkaloidlarining oʻzida jamlagan.  $\alpha$ -adrenobloklovchi va spazmolitik faollikka ega.

Periferik va miya tomirlarini kengaytiradi. Uni miyada qon aylanishi buzilganda, migrenda, periferik gemodinamika buzilishlarida, koʻz nervi ishemiyasida ishlatiladi. Nojoʻya taʼsiri: gipotenziya, bosh aylanish, teri qizarishi, qichishish, dispepsiyalar.

Miya ishemiyasida nikotin kislota hosilalari ham qoʻllanadi. Ular butun periferik tomirlar va miya tomirlariga kengaytiruvchi taʼsir koʻrsatadi. Lekin nikotin kislota koʻplab nojoʻya taʼsirlarga ega, shu sababli periferik va miya tomirlari spazmida xavfsizroq boʻlgan uning hosilalarini ishlatiladi. Shulardan biri ksantinol nikotinat (komplamin), tarkibida nikotin kislota va teofillin elementlari mavjud. U periferik va miya qon aylanishini yaxshilaydi.

Shuningdek, tarkibida nikotin kislota va boshqa spazmolitiklar saqlagan kombinirlangan preparatlar – nikoverin (nikotin kislota va papaverin), nikoshpan (nikotin kislota va no-shpa) ishlatiladi.

GAMK va uning hosilalari (aminalon, pikamilon) miyada qon aylanishiga ijobiy taʼsir koʻrsatadi. Aminalon GAMK hisoblansa, pikamilon tarkibida GAMK va nikotin kislota mavjud. Har ikkala preparat miyada qon aylanishini va miya toʻqimasida metabolik jarayonlarni yaxshilaydi. Pikamilon miya tomirlarini sezilarli kengaytiradi.

Purin hosilalari (kofein, teobromin) miyada qon aylanishni kuchaytirishi avvaldan maʼlum. Hozirda miyada qon aylanishni yaxshilash uchun shu guruhdan pentoksifillin (agapurin, trental) ishlatiladi. U tomirlarni biroz kengaytirib, trombositlar agregatsiyasini kamaytiradi, eritrositlar pardasi elastikligini oshiradi, mikrosirkulyasiyani yaxshilaydi. Tomirlarni kengaytiruvchi samarasi adenosin reseptorlarini falajlanishi bilan bogʻliq. Preparat bundan tashqari fosfodiesterazani ingibirlab, trombositlarda sAMF miqdorini oshiradi. Pentoksifillin periferik qon aylanishi buzilganda, diabetik angiopatiyalarda, koʻzda qon aylanishi buzilganda ishlatiladi.

Nojoʻya taʼsirlari: dispepsiyalar, bosh aylanishi, yuz terisi qizarishi.

Miya ishemiyasi farmakoterapiyasining yana bir yoʻnalishi neyronlarning gipoksiyaga chidamliligini oshiruvchi neyroprotektor preparatlarni yaratishdan iborat.

Miya ishemiyasida neyronlarning shikastlanishi koʻplab sabablarga: metabolizm buzilishi, asidoz rivojlanishi, mediatorlar ajralishining oʻzgarishi (glutamat va b.), kalsiy ionlarining hujayra ichiga tez kirishi, erkin radikallar ajralishi, proteoliz va boshqalar. Shu sababli neyroprotektor vositalarni taʼsir prinsipi turli xil boʻlishi mumkin.

Metabolizmni susaytiruvchi va miya toʻqimalarini gipoksiyaga chidamliligini oshiruvchi vositalarga barbituratlar kiradi. Natriy oksibutirat ham antigipoksik taʼsirga ega. Qoʻzgatuvchi aminokislotalar samarasini susaytiruvchi vositalar, NMDA – reseptorlari antogonistlari- dizosillin (MK 801) va boshqalar eʼtiborga molik. Xuddi shu yoʻnalishda tutkanokka qarshi vosita - natriy kanallari blokatori lamotridjin ishlatiladi. Lekin hozircha bu guruh vositalar izlanish bosqichida, miya ishemiyasida ulardan foydalanish haqida yagona fikr yoʻq. GAMk hosilasi boʻlgan koʻp preparatlar asab toʻqimasida almashinuv jarayonlariga ijobiy taʼsir etadi (aminalon, pikamilon va b). Ular miyada qon aylanishni ham yaxshilaydi. L-tipdagi kalsiy kanallari blokatorlari nimodipin, sinnarizin, flunarizin ham yaqqol samara berishi aniqlangan. Bu preparatlar potensialga bogʻliq kalsiy kanallarini toʻsadi va neyronlar ichiga kalsiy ionlari kirishini kamaytiradi, neyrotrop samara koʻrsatadi. Bundan tashqari ular miya tomirlarini kengaytiradi, asab toʻqimalari oksigenasiasini yaxshilaydi, metabolizmni moʻtadillashtiradi. Nimodipin olingan maʼlumotlarga koʻra ishemiya kelib chiqishi xavfini kamaytiradi va subaroxnoidal qon quyilishi tufayli buzilgan neyronlar faoliyatini tiklashga yordam beradi. Vinposetin miya toʻqimasi metabolizmiga ijobiy taʼsir koʻrsatib, neyroprotektor va tomirlarni kengaytiruvchi samara beradi. Barbituratlar, natriy oksibutirat va umumiy narkoz uchun vositalar faqat miyada metabolizmga ijobiy taʼsir koʻrsatib, neyroprotektor samara beradi.

Migrenning rivojlanish mexanizmi aniqlanmasdan qolmoqda. Genetik omillar, neyrogen va tomirli buzilishlar, perivaskulyar toʻqimalarga plazma



transsudasiyasining ahamiyati muhokama qilinmoqda. Biroq, qaysi mexanizm birlamchi ekanligi hozircha noma'lum. Shunga qaramasdan, migren patogenezida serotoninergik sistemaning muhim roli umumiy tan olingan.

Serotonin tomirlar tonusi hamda markaziy va periferik nerv sistemalarining funksiyalarini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. U yirik tomirlar – arteriyalar va venalarning torayishini chaqiradi (serotoninli 5-NT2A- reseptorlarga ta'sir qilishi hisobiga). Shu bilan birga, 5-NT1-reseptorlarini qo'zg'atib, serotonin periferik tomirlarni kengaytiradi, miya tomirlarini esa toraytiradi. Sezilarli ta'simi serotonin mikrosirkulyasiyaga ko'rsatadi. U arteriolalarni kengaytiradi va venulalarni toraytiradi, bu esa kapillyarlarda bosimning oshishiga olib keladi. Bundan tashqari, serotonin oqsil molekullari uchun kapillyarlar o'tkazuvchanligini oshiradi, buning natijasida suyuqlikning atrofdagi to'qimalarga chiqishi kuchayadi.

I Instenon tarkibiga geksobendin, etamivan va etofillin kiradi. Geksobendin [N,N-etilen-bis (3-metilaminopropil) -3,4,5-trimetoksibenzoat] spazmolitik va koronar tomirlarni kengaytiruvchi ta'sirlarga ega. Miya to'qimasining ishemiyasida miya qon oqimini kuchaytiradi va metabolik jarayonlarni faollashtiradi (masalan, anaerob glikoliz). Etamivan (vanilin kislotasining N,N-dietilamid) MNS qo'zg'atadi va ta'sir qilishi bo'yicha analeptiklarga kiritilishi lozim (kordiamin singari). Etofillin (gidroksietilteofillin) o'z xususiyatlari bo'yicha teofillinga xos. Miya qon aylanishini yaxshilaydi, kardiotonik va bronxolitik ta'sir ko'rsatadi.

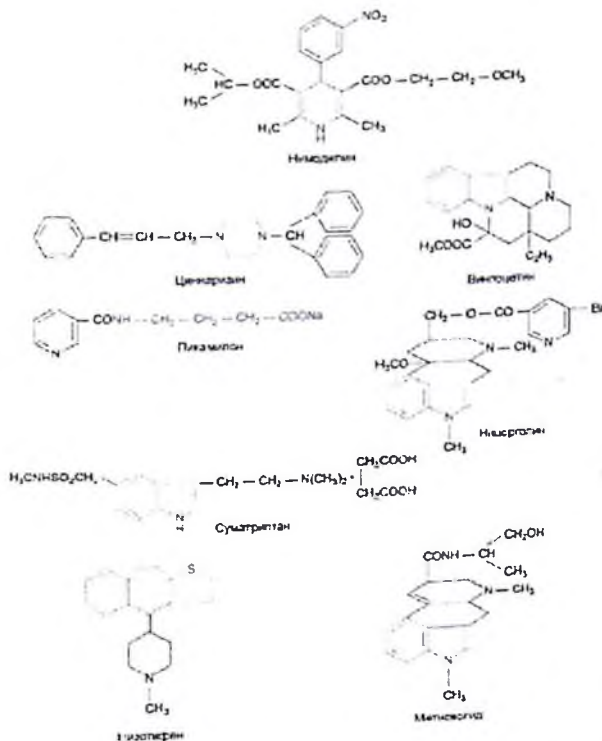
#### **14.4 Miya qon aylanishiga ta'sir qiluvchi ba'zi vositalarning kimyoviy tuzilishi**

Markaziy asab sistemasida serotonin post- va presinaptik reseptorlariga ta'sir qiladi. Ayrim neyronlarga susaytiruvchi, boshqalarga esa rag'batlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Presinaptik serotonin reseptorlariga ta'sir qilib (5-NTIV, 5-NTID), u

serotonin chiqarilishini kamaytiradi. Bundan tashqari, serotonin reseptorlari (5-NT3) og'riqni sezishda qatnashuvchi neyronlarning oxirlarida topilgan.

Migrenda samarali bo'lgan serotonergik vositalarni yaratish asosiy g'oyasi, migren patogenezida katta rol o'ynaydigan serotonin reseptorlariga tanlab ta'sir qiluvchi moddalarning sintezidan iborat. Hozirgi paytda, bundaylarga 5-NTsh va 5-NTIV reseptorlarni

Химические структуры некоторых средств, влияющих на мозговое кровообращение



kiritish kerak, deb hisoblanadi. Bunday reseptorlarning birinchi agonisti olingan – Sumatriptan, u migrenning o'tkir hurujlarini bartaraf qiluvchi juda samarali preparatdir. Migrenda ishlatiladigan vositalar ikki guruhga bo'linadi.

*1. O'tkir migren hurujlarini bartaraf qilish uchun dori vositalari:*

• Qoramug' alkaloidlari va uning hosilalari – Ergotamin, Digidroergotamin

(digidergot):

• Indol hosilalari – Sumatriptan (Imigran)

• No-opioid (nonarkotik) analgetiklar – nosteroid yallig'lanishga qarshi dori

vositalari:

- Parasetamol. Asetilsalisil kislotasi. Naproksen. Indometasin. Ibuprofen;
- Qusishga qarshi moddalar (yordamehi vositalar). Metoklopramid.

## *II. Migren hurujlarini oldini oluvchi dori vositalari*

- $\beta$ -adrenoblokatorlar: Anaprilin Atenolol Metoprolol;
- Uch-siklik moddalar: Pizotifen (sandomigran);
- Lizergin kislotasi hosilalari: Metisergid (Lizeril);
- Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositasi: Naproksen;
- Uch-siklik antidepressanlar: Amitriptilin;
- Antiepileptik vositalar: Karbamazepin. Klonazepam

Migrenni oldini olish va davolash eng samarali dorilarni yakka tartibda tanlanishini talab qiladi.

Migren hurujlarini bartaraf qilish uchun azaldan qorakuya alkaloidlari va ularning digidrogenlangan hosilalari qo'llanilgan (15 va 4.2-bobga qarang). Eng samaralisi – Ergotamin. U serotonin reseptorlarining qisman agonisti bo'lib hisoblanadi. 5-NT1A-t-reseptorlarini tanlamasdan bloklaydi. Bundan tashqari,  $\alpha$ -adrenoblokator ta'sirga ega. Katta konsentrsiyalarda dofamin reseptorlarini ham susaytiradi. Ehtimol, Ergotaminning migrenda samaradorligi, uning vazokonstriktor ta'siri va miya tomirlarining puls tebranishlari amplitudasining kamayishi bilan bog'liq. Shuningdek, Ergotamin miyaning qattiq pardasida kapillyarlar orqali plazma transsudasiyasini pasaytiradi, degan faraz bildirilgan. Dori ichish uchun, til ostiga va to'g'ri ichak orqali yuboriladi.

Migren hurujini tez bartaraf qilish uchun Digidroergotamin mezilatni aeroxol ko'rinishida burunga yuborish (digidergot burun spreyi) taklif qilingan. Digidroergotamin serotonin reseptorlarining (ayniqsa, 5-NT1D kichik turini) agonisti hisoblanadi. Bundan tashqari, u kuchli  $\alpha$ -adrenoblokator ta'sirga ega. Periferik tomirlarga spastik ta'siri kam ifodalangan. Terapevtik ta'siri tez rivojlanadi. Qon plazmasidagi eng yuqori konsentrsiyasi taxminan 45 daqiqadan keyin aniqlanadi. Biologik o'zlashtirilishi taxminan 40%. Ta'sir qilish vaqti 10-12 soat. Nojo'ya ta'sirlari: ko'ngil aynishi, qayt qilish, paresteziyalar, to'sh ortidagi

og'riqlar, burun bitishi hissi va boshqalar bo'lishi mumkin. Migrenni oldini olish uchun dori ishlatilmaydi.

Serotoninli 5-NT1D reseptorlarning selektiv ta'sirli agonisti – Sumatriptan (Imigran) hisoblanadi. Serotoninli reseptorlarning ushbu kichik turiga migrenda neyrotomirli kasalliklar rivojlantirishida muhim ahamiyat beriladi. 5-NT1V reseptorlarning kichik turi Sumatriptanga taxminan 5 barobar kam ta'sirchandır (5-NT1 reseptorlarining boshqa kichik turlari yanada kam ta'sirchan). 5-NT2-5 serotoninli reseptorlar, adreno-, xolino-, dofamin, GAMK, benzodiazepin reseptorlariga ta'sir qilmaydi.

Migrenda dorining samaradorligi miya tomirlarining vazokonstriksiyasi bilan bog'liq (5-NT1 reseptorlari funksiyasi bilan bog'liq va boshqa tomir sohalarida tomirlarning torayishi 5-NT2 reseptorlarini qo'zg'atish tufayli). Bundan tashqari, sumatriptan, presinaptik reseptorlariga ta'sir qilib, serotonin va boshqa mediatorlar ajralishini kamaytiradi. Agar bu perivaskulyar bo'shliqda sodir bo'lsa, u holda bir qator neyromediatorlar ajralishining kamayishi, og'riq kamayishining sabablaridan biri bo'lishi mumkin. Sumatriptan ichish uchun, teri ostiga va burun ichiga yuboriladi. Ichish uchun (enteral) qabul qilinganda uning biologik o'zlashtirilishi past (taxminan 14%), teri osti esa - taxminan 97%. Enteral qabul qilinganda ta'siri 30 daqiqada, teri ostiga - 10 daqiqadan keyin rivojlanadi. Dori qisman oqsillar (15-20%) bilan bog'lanadi;  $t_{1/2} \sim 2$  soat. Umumiy ta'sir qilish vaqti – 12 soatdan kam. U jigarda metabolizmga uchraydi. Metabolitlari buyraklar orqali chiqariladi.

Dori faqat migren hurujlarida yordam uchun ishlatiladi. Oldini olish maqsadida ishlatilmaydi.

Sumatriptanning eng jiddiy nojo'ya ta'siri – toj tomirlar spazmini chaqirish xususiyatidir. Shuning uchun yurak ishemik kasalligi va toj tomirlar torayishi rivojlanishi imkoniyatida uni buyurish tavsiya etilmaydi. Shuningdek, ko'ngil aynishi, qusish, ta'm buzilishi, bosh aylanishi, charchoq, harorat hissi va boshqalar kuzatiladi.

Migren oldini olish uchun tavsiya etilgan, ma'lum bo'lgan dorilardan biri– Metisergid. U serotoninli 5-NT2 reseptorlarining antagonistidir (ayrim MNS

tomirlari va bo'limlarida qisman agonisti sifatida ta'sir qiladi). Bemorlarning katta foizida samarali hisoblanadi. Biroq, uning qo'llanilishi cheklangan, chunki uzoq muddat foydalanganda (5-6 haftadan ortiq), u buyrak yetishmovchiligi, retroperitoneal fibrozga olib kelishi mumkin. Boshqa nojo'ya ta'sirlari ham kuzatilgan: ko'ngil aynishi, qusish, ich ketishi.

Tasniflash ro'yxatida keltirilgan boshqa dorilar tegishli bo'limlarda keltirilgan.

### Dori preparatlari

Nomi	Kattalar uchun o'rtacha davolash dozasi, yuborish yo'li	Chiqarish shakli
1	2	3
Nimodipin – <i>Nimodipine</i>	Ichish uchun 0,06 g; Tomir ichiga 0,001-0,002 g	Tabletkalar 0,03 g, 0,02% eritma flakonlarda 50 ml dan tomir ichiga quyish uchun
Sinnarizin – <i>Cinnarizine</i>	Ichish uchun 0,025-0,075 g	Tabletkalar 0,025 g; kapsulalar 0,075 g; eritma flakonlarda 20 ml dan tomir ichiga quyish uchun 20 ml (1 ml – 0,075 g)
Vinposetin – <i>Vinpocetine</i>	Ichish uchun 0,005 g; tomir ichiga (tomchilab) 0,01-0,02 g	Tabletkalar 0,005 g; 0,5% eritma ampulalarda 2 ml
Nisergolin – <i>Nicergoline</i>	Ichish uchun 0,01 g	Tabletkalar 0,01 g
Pentoksifillin – <i>Pentoxifylline</i>	Ichish uchun 0,1 g; tomir ichiga 0,1 g	Tabletkalar (draje) 0,1 g; 2% eritma ampulalarda 5 ml
Pikamilon – <i>Picamilone</i>	Ichish uchun 0,02-0,05 g	Tabletkalar 0,01-0,02 va 0,05 g
Sumatriptan – <i>Sumatriptane</i>	Ichish uchun 0,05-0,1 g; teri ostiga 0,006 g; intranazal 0,01-0,02g	Tabletkalar 0,05-0,1 g; ampulalar 0,5 ml (0,006 g);

		intranazal sprey 0.01 g yoki 0,02 mg
--	--	--------------------------------------

#### 14.5. GIPOTENZIV VOSITALAR (ANTIGIPERTENZIV VOSITALAR)

Antigipertenziv dori vositalari tizimli arterial bosimni pasaytiradi. Ular asosan arterial gipertoniyada qo'llaniladi.

Qon bosimi juda ko'p omillarga bog'liq: yurak ishi, periferik qon tomirlar tonusi va ularning elastikligi, hajmi, aylanma qonning elektrolit tarkibi va yopishqoqligi. Bularning barchasi neyrogumoral nazorat ostidadir (14.11-jadval).

Tomir tonusiga ta'sir ko'rsatuvchi endogen moddalar

Vazokonstriktorlar (tomir toraytiruvchi)	Vazodilatatorlar (tomir kengaytiruvchi)
Adrenalin	Adrenomedulin
Angiotenzin II	Asetilxolin
Vazopressin(antidiuretik gormon)	Bradikinin
Neyropeptid Y	Vazoaktiv intestinal peptid (VIP)
Noradrenalin	Gistamin
Prostaglandin G'	Natriyuretik peptidlar (V- i S-)
Tromboksan	Azot oksidi(NO; endotelialrelaks omil)
Endotelinlar	Prostasiklin (RGL)
	Purinlar (adenozin, ATF)
Dofamin Serotonin (5-NT) Prostaglandin E2vaD2	

1 Neyromediatorlar, neyromodulyatorlar, gormonlar va boshqa biologik faol moddalar keltirilgan.

Tomirlar tonusini boshqarishda simpatik (adrenergik) innervasiya<sup>2</sup> va organizmda hosil bo'luvchi vazoaktiv birikmalarning katta miqdori ishtirok etadi (14.11.jadvalga qarang). Oxirgilar qatoriga endotelial moddalar, shuningdek qonda aylanuvchi gormonlar va boshqalar kiradi.

1 Yunoncha *hypo* 1 - ostida, pastda, *tonos* - taranglashish.

2 Ko'pchilik tomirlarning tonusini ushlab turuvchi neyrogen mexanizmlarda eng asosiy rolni adrenergik nervlar o'ynaydi. Faqat bir necha tomirli sohalarning (masalan, skelet mushaklari) qo'shaloq innervasiyasi bor – adrenergik va xolinerjik.

Oxirgisini qo'zg'atish, tegishli tomirning kengayishiga sabab bo'ladi. Tomirlar tonusi shuningdek, dofaminergik va purinergik nervlari bilan boshqariladi.

Biologik faol moddalar. Ma'lumki, tomirlar endotelisida ham vazodilatatorlar (masalan, azotoksidi, prostasiklin, prostaglandin E<sub>2</sub>, natriyuretik peptid C), ham vazokonstriktorlar (endotelinlar) hosil bo'ladi. Bundan tashqari, tomirlar tonusi ko'p jihatdan qonda aylanuvchi ko'pgina vazoaktiv birikmalarning, ham vazokonstriktor, ham vazodilatator ta'siri bilan bog'liq. Shunday qilib, qon tomirlar sathida mahalliy va tizimli ta'sirga ega bo'lgan moddalarning o'zaro ta'siri ro'y beradi.

Tomir mushaklari tonusining oshishi, odatda hujayra ichidagi kalsiy ionlarining oshishi natijasida sodir bo'ladi. Bu reseptorlar orqali boshqariladigan, potensialga bog'liq kanallar yoki kalsiy kanallari orqali Ca<sup>2+</sup> + yanada jadal oqimi tufayli bo'lishi mumkin. Ca<sup>2+</sup> + konsentrasiyasi (endoplazmik retikulumdan ajralish, masalan, G-oqsillar bilan birikkan ko'p reseptorlarning faollashishida hosil bo'luvchi inoziltrifosfat uzatuvchisi ta'sirida) hujayra ichidagi depo hisobidan oshishi mumkin. Bunday yo'llar bilan vazokonstriksiyani angiotenzin II, endotelinlar va boshqalar chaqiradi.

Tomir silliq mushaklarining relaksasiyasi, o'z navbatida, hujayrada Ca<sup>2+</sup> miqdori pasayishi bilan sodir bo'ladi. Misol uchun, bu kalsiy kanallarining blokida va tashqaridan Ca<sup>2+</sup> kirishining kamayishidan ro'y berishi mumkin. SHunga o'xshash ta'sir Ca<sup>2+</sup> kanallarining L-turidagi bevosita blokatorlari (masalan, Nifedipin) qo'llanilganda, yoki K<sup>+</sup> kanallarining (minoksidil, diazoksid kiradi) faollashishi orqali va bunda paydo bo'ladigan giperpolarizasiya natijasida ham kuzatiladi. Oxirgisi bilvosita tarzda potensialga bog'liq kalsiy kanallarining blokiga olib keladi.

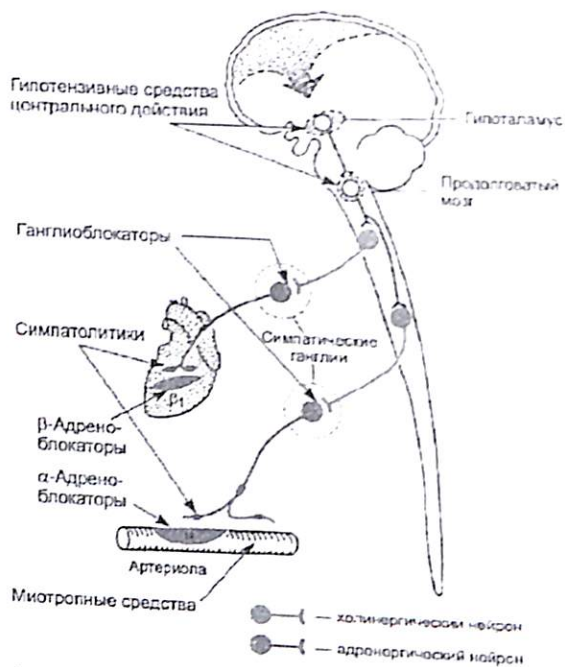
Tomir silliq mushaklarining relaksasiyasini, hujayralardagi ikkilamchi o'tkazgichlar – sAMF (prostasiklin shunday ta'sir qiladi) yoki sGMF (masalan, NO donatorlari bilan: Nitratlar, natriynitroprussidlar) ning biosintezini oshirish bilan chaqirish mumkin. Shuningdek, fosfodiesterazani susaytirish yo'li bilan hujayra ichida siklik nukleotidlarning miqdorini oshirish mumkin (milrinon va boshq.). Bu ferment sAMF va sGMF ning faolsizlanishini boshqaradi.

Bunday barcha qonuniyatlar arteriya va venoz tomirlarga ham taalluqli.

Vazokonstriktorlar va vazodilatatorlardan tashqari, aralash taʼsirli moddalar ham bor. Masalan, serotonin tomirlarning koʻpchiligini (qorin boʻshligʻi organlari, buyrak, oʻpka va miya qon tomirlari) toraytiradi va baʼzilarini esa - (yurak, skelet mushaklari) kengaytiradi. Dofamining tomirlarga taʼsiri dozasiga bogʻliqdir. Kichik dozalarda, qoʻshni tomir D1-reseptorlarini qoʻzgʻatib, qon tomirlarni (ayniqsa, buyrak, mezenterial) kengaytiradi. Biroq, yuqori dozalarda dofamining qon tomir  $\alpha$ -adrenergik reseptorlariga taʼsiri ustun turadi (shujumladan, undan noradrenalin hosil boʻlishi tufayli), bu esa vazokonstriksiya va umumiy periferik qarshilik oʻsishiga olib keladi. E2 va D2 prostaglandinlar, faol vazodilatator boʻlgan holda, qon bosimini pasaytiradi. Shu bilan birga, baʼzi bir tomir sohalarida ular vazokonstriksiyani chaqiradi. Masalan, prostaglandin D2 oʻpka tomirlar tonusini oshiradi.

Gipotenziv dori vositalar taʼsiri qon bosimi boshqarilishi fiziologik tizimining turli boʻgʻinlariga qaratilgan boʻlishi mumkin (14.10 rasm). Shunday qilib vazokonstriktor va yurak-adrenergik taʼsiri kamaytiruvchi neyrotrop moddalar muhim rol oʻynaydi. Ular ham vazomotor markazlariga, ham adrenergik (simpatik) innervasiyasining periferik qismlariga – gangliyalar, postganglionar tolalari va adreno-reseptorlariga taʼsir qilishlari mumkin, bu esa qon tomirlar kengayishiga va yurak ishining susayishiga olib keladi.





14.10-rasm. Neyrotrop va miotrop gipotenziv dori vositalarning ta'sir qilish joylari (chizma).

Endogen moddalarning (katexolamin, angiotenzin II) bostiruvchi ta'sirini bartaraf qilish yoki vazodilatatorlar (bradikinin va hokazo) ta'sirini kuchaytirish imkoniyati katta qiziqish uyg'otmoqda. Bundan tashqari, tomirlarning periferik qarshiligini, ularning silliq mushaklariga ta'sir qilish orqali

kamaytirish mumkin (masalan, ion kanallariga ta'sir qiluvchi moddalar, NO ajratuvchi moddalar va boshqa miotrop ta'sirli spazmolitik dorilar yordamida).

Qon bosimini kamaytirishning mumkin bo'lgan usullaridan biri ham, aylanma qon hajmini kamaytirish va uning elektrolitlar tarkibini o'zgartirish hisoblanadi.

Taklif qilinayotgan, arterial gipertoniyani davolashda ishlatiladigan gipotenziv vositalarning klassifikatsiyasi ushbu tamoyillarga asoslangan.

### 1. Yurak-qon tomir tizimiga adrenergik innervasiyasining qo'zg'atadigan ta'sirini kamaytiruvchi dori vositalari (neyrotrop vositalar)

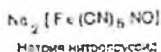
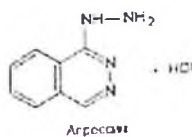
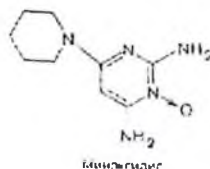
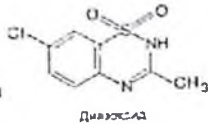
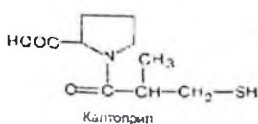
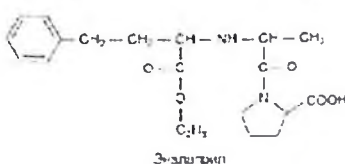
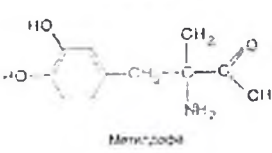
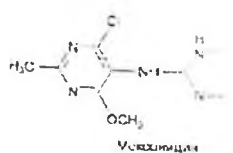
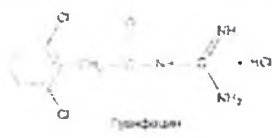
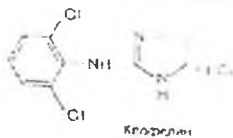
1. Vazomotor markazlar tonusini kamaytiruvchi dori vositalari: Klofelin Guanfasin Metildofa Moksonidin;

2. Vegetativ gangliylarni bloklaydigan dori vositalari (*ganglioblokatorlar*): Pentamin Gigroniy;

3. Presinaptik oxirlari sathida adrenergik neyronlarni bostiruvchi dori vositalari (*simpatolitiklar*): Rezerpin;

4. A. adrenoceptorlarini bloklaydigan dori vositalari (*adrenoblokatorlar*)  $\alpha$ -adrenoblokatorlar.

Химические структуры некоторых гипотензивных средств



a) Post- va presinaptik  $\alpha$ -adrenoblokatorlarni bloklaydigan dori vositalari: Fentolamin Tropafen ;

b) Postsinaptik  $\alpha 1$ -adrenoreseptorlarni bloklaydigan dori vositalari Prazozin

B.  $\beta$ -adrenoblokatorlar

a)  $\beta 1$ - va  $\beta 2$ -adrenoreseptorlarni bloklaydigan dori vositalari: Anaprilin;

b) asosan  $\beta 1$ -adrenoreseptorni falajlovchilar: Atenolol, Talinolol, Metoprolol; V.  $\beta$ -,  $\alpha$ -Adrenoblokatorlar:

Labetalol.

II. Umumiy arterial bosimni gumoral boshqarilishiga ta'sir etuvchi vositalar

A. Renin-angiotenzin tizimiga ta'sir qiluvchilar:

1. Angiotenzin II sintezini susaytiruvchilar (APF-angiotenzin faollashtiruvchi ferment ingibitorlari): Kaptopril, Enalapril;

2. Angiotenzin reseptorlarini susaytiruvchilar (ATI): Lozartan.

B. Vazopeptidazalarni falajlovchilar: Omapatrilat.

III. Miotrop ta'sir etuvchi vositalar (miotrop vositalar):

1. Ion kanallariga ta'sir etuvchilar

a) Kalsiy kanali blokatorlari: Fenigidin, Diltiazem

b) Kaliy kanallarini faollashtiruvchilar: Minksidil, Diazoksid.

2. Azot oksidi donatorlari (NO) Natriy nitroprussid.

3. Turli vositalar:

Apressin. Dibazol. Magniy sulfat.

**IV. Suv-tuz almashinuviga ta'sir etuvchi vositalar (diuretiklar):**

Dixlotiazid, Furosemid, Spironolakton.

Tasnifda faqat asosiy gipotenziv vositalar keltirilgan. Hozirgi kunda ham talab yuqoriligi uchun yangi, yuqori samarali va kam zaharli vositalarni turli xil sintetik birikmalar, o'simliklar alkaloidlari orasidan izlab topish ishlari keng davom etmoqda.

Tomirlar tonusini ushlab turishning fiziologik va biokimyoviy mexanizmlarini ushbu murakkab tizimning turli funksional darajalarida o'rganish ham katta ahamiyatga ega. Bunday izlanishlar yangi gipotenziv vositalarni maqsadga muvofiq ravishda qidirish, mavjud preparatlarni yanada rasional ishlatish imkoniyatini beradi.

### NEYROTROP GIPOTENZIV VOSITALAR

Gipertoniya kasalligini, ayniqsa, boshlang'ich shakllarini davolashda ba'zan tinchlantiruvchi vositalardan ham foydalaniladi. Bular kichik dozada anksiolitiklar yoki narkotik tipdagi uxlatuvchi vositalar bo'lishi mumkin. Odatda, ularni ruhiyati tez o'zgaruvchan bemorlarga tayinlanadi. Lekin ular sedativ ta'sir bilan birga vazomotor markazlarga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatishi mumkin. Markaziy ta'sir ko'rsatuvchi gipotenziv vositalarga imidazolin hosilasi – klofelin (katapresan, klonidina gidroxlorid, gemiton) kiradi. Uning gipotenziv ta'siri neyronlarning postsinaptik  $\alpha_2$ -adrenoreseptorlarni va imidazolin H-reseptorlarini ragbatlantirishi bilan bog'liq. Ochiq imidazolin reseptorlari geterogen hisoblanadi. H-reseptorlar miya o'zagi, xrommafin hujayralari, buyraklar, trombositlar hujayra membranalarida aniqlanadi. I2-reseptorlar miya po'stlogi, buyraklar, jigar, trombositlar, yo'ldosh va boshqa a'zolar mitoxondriyalari va plazmatik membranalarida joylashgan. Imidazolin reseptorlari bilan maxsus birikadigan endogen digandlar ajratilgan. Shularday birikmalardan biri *agmantin* (dekarboksillangan arginin) hisoblanadi.

Uzunchoq miya rostral ventrolateral qismi solitar yo'li yadrolari. Bu o'z navbatida uzunchoq miya vazomotor markazlari neyronlari susayishiga va simpatik boshqariluvni tonusi pasayishiga olib keladi (14.11). Buning natijasida preganglionar simpatik tolalarda spontan efferent impulslar o'tishini susayishi ro'y beradi. Bir vaqtda adashgan nervlar tonusi oshadi. Yaqqol va turg'un gipotenziya yurak ishining (bradikardiya) va tomirlar periferik qarshiligining susayishi bilan bog'liq. Simpatik nervlar tonusi pasayishi bilan renin ajralishi kamayadi. Klofelin periferik presinaptik  $\alpha_2$  adrenoreseptorlarni rag'batlantirib varikoz kengaymalardan mediator noradrenalinni ajralishini kamaytiradi. Lekin bu preparatni asosiy markaziy ta'siriga qo'shimcha xolos. Arterial bosim tushishidan oldin qisqa muddatli gipertenziya bo'lishi mumkin (preparat tomonidan sinapsdan tashqari tomirlar  $\alpha_2$  adrenoreseptorlarini qo'zg'alishi hisobiga, lekin oxirigiga klofelinda past affinitet mavjud).

Klofelinni MNSga susaytiruvchi ta'siri natijalari sedativ, uxlatuvchi, haroratni tushiruvchi samaralar bo'ladi.

Klofelin hazm yo'llarida yaxshi suriladi. Yuqori gipotenziv samaraga 2-4 soatda erishadi. Ta'sir davomiyligi odatda 6-12 soat. Asosan buyraklar orqali chiqariladi.

Klofelin gipertoniya kasalligida va gipertonik krizlarda ishlatiladi. Ichishga va parenteral yuborishga beriladi.

Markaziy ta'sir etuvchi gipotenziv vositalarni asosiy ta'sir yo'nalishlari.  $\alpha_2$  -  $\alpha_2$ -adrenoreseptor; II - II-imidazolin reseptori. Klofelin glaukomaning davolashda ko'z tomchilari sifatida ishlatiladi. U ko'z ichki suyuqligi ishlanishini kamaytiradi va chiqib ketishini yengillashtiradi. Bu holda mioz kelib chiqmaydi. Klofelinni narkotik tipdagi uxlatuvchilar, susaytiruvchi ta'sirga ega psixotrop vositalar, etil spirti bilan birga qo'llashda ehtiyot bo'lish kerak, chunki ularning markaziy ta'sirlari kuchayishi mumkin. Klofelin ishtahani ochadi, so'lak bezlari va me'da sekretor faolligini kamaytiradi (og'iz qurishi kuzatiladi). Qabziyat bo'lishi mumkin. Klofelin tanada suv va natriy ionlarini ushlab qoladi, shuning uchun peshob haydovchilar bilan odatda qo'shib ishlatiladi. Bekor qilish sindromi (gipertonik kriz, uyqusizlik)

kelib chiqmasligi uchun klofelin bilan davolashni tugatishda dozasi asta-sekin pasaytirib boriladi.

Klofelinni transdermal shakli yaratilgan bo'lib, u 1 haftada 1 marta qo'llanadi.

Guanfasin (estulik) klofelinga o'xshash preparat, ta'siri davomli,  $t_{1/2} = 12-24$  s. Kuniga 1 marta beriladi.

Imidazolin H-reseptorlari agonistlari hisoblanuvchi dori vositalari sintezlangan. Shulardan biri maksonidin (fizioteks). U sezilarli gipotenziv faollikka ega. Umumiy periferik qarshilikni kamaytirish, renin ishlanishini va yurak ishini susaytirish orqali arterial bosimni tushiradi. Maksonidinda klofelin va metildofaga xos bo'lgan sedativ ta'sir yo'q. Kuniga 1 mahal beriladi. Asosiy nojo'ya ta'siri og'iz qurishi.

Ushbu guruhga rilmendin ham kiradi. Arterial bosimning markaziy mexanizmlarining boshqarilishiga ta'sir etuvchi moddalarga metildofa (metildopa, aldomet, dopegit) kiradi. Metildofa  $\alpha$ -metilnoradrenalinga aylanib, MNSdagi postsinaptik  $\alpha_2$ -adrenoreseptorlarni rag'batlantirib, arterial bosimni boshqaruvchi neyronlar faolligini susaytiradi. Preparat MNSga sedativ ta'sir ko'rsatadi va uyquchanlik chaqiradi. Metildofani uzoq muddat yuborilganda kuzatiladigan gipotenziya preparat dastlab yurak hajmini kamaytirgani bilan asosan umumiy tomirlar periferik qarshiligining kamayishiga bog'liq.

Ichishga berilganda preparatning 20 % i hazm yo'llarida so'riladi. Samarasi 4-6 soatda boshlanadi va 1 sutka davom etadi. Zarur hollarda metildofa venaga yuboriladi. O'rganib qolish kam kuzatiladi. O'zgarmagan holda va metabolitlar holda buyraklar orqali chiqariladi. Metildofa odatda yaxshi qabul qilinadi. Lekin turli xil nojo'ya ta'sirlar kam bo'lsa-da kelib chiqishi mumkin. MNSga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatishi oldin ham eslatilgan. Gohida depressiya, parkinsonizm kelib chiqadi. Ortostatik kollaps oktradinni va ganglioblokatorlarni qo'llagandagiga nisbatan kam uchraydi. Ba'zan dispeptik buzilishlar, og'iz qurishi, tanada suv va natriyni ushlanib qolishi, terida toshmalar, impotensiya, agronulositoz, trombositopeniya, gemolitik kamqonlik uchraydi.

Avval qayd etilgandek, simpatik innervasiya periferik qismida – gangliylar, postganglionar tolalar oxirlari va adrenoreseptorlar darajasida ganglioblokatorlar, simpatolitiklar, adrenoblokatorlar yordamida tusilishi mumkin.

Ganglioblokator vositalar (pentamin, benzogeksoniy va b) – samarali gipotenziv vositalar hisoblanadi, lekin ular gipertonik kasalliklarni davolashda ishlatiladigan dori vositalari sifatida hozirgi davrda o'z ahamiyatini yo'qotdi. Bu ganglioblokatorlarning faqat simpatik ganliylarga tanlab ta'sir qilmasdan, bir vaqtda parasimpatik gangliylarni ham falajlashi bilan tushuntiriladi. Bu bir qator nojo'ya ta'sirlar ko'rinishida namoyon bo'ladi. Parasimpatik gangliylarni falajlanishi natijasida ichaklar tonusi susayib, qabziyat rivojlanadi, og'ir hollarda ichak tutilishi kelib chiqishi mumkin. Gohida peshob qopi mushaklari tonusi susayishi, akkomadasiya buzilishi, og'iz bo'shlig'i shilliq qavati qurishi mumkin. Ganglioblokatorlarni qo'llashda tipik asorat simpatik gangliylarni susayishi va kompensator reaksiyalarni buzilishi bilan bog'liq holda kelib chiqadigan ortostatik gipotenziyadir. Bu moddalarga o'rganib qolish tez rivojlanadi. Ganglioblokatorlarni asosan, jarrohlik amaliyotlari o'tkazilayotganda boshqariluvchi gipotenziya uchun ishlatiladi. Bu maqsadda ko'proq qisqa ta'sir etuvchi preparatlar (gigroniy, arfonad) ishlatiladi. Bundan tashqari, ganglioblokatorlar gipertonik krizlarda, o'pka va miya shishida ham foydalanilishi mumkin (ularning latent davri qisqa, gipotenziv samarasi yuqori).

Gipertoniya kasalligini davolashda ba'zan adrenergik innervasiyani tanlab to'suvchi simpatolitiklar ishlatiladi. Ular periferik adrenergik oxirlari darajasida noradrenalin mediator zahirasini kamaytirib, efferent impulslarni to'sadi. Bu yurak ishini va periferik tomirlar tonusini kamaytiradi. Arterial bosimni turg'un pasaytiruvchi faol simpatolitiklarga oktadin va rezerpin kiradi. Rezerpin antipsixotik ta'sirga ham ega bo'lib, samarasida markaziy komponentlar yetakchilik qiladi (sedativ ta'sir). Oktadin MNSga o'tmaydi. Ikkala simpatolitiklar uchun ham ma'lum latent davr xos. Enteral yuborilganda arterial bosimning maksimal pasayishi 1-3 kun ichida rivojlanadi. Ganglioblokatorlarning ta'siri o'rtacha bir necha soatlar bilan o'lehsana, simpatolitiklar chaqirgan gipotenziya davomiyligi kunlar bilan

o'lanadi. Oktadin va rezerpinni qabul qilish to'xtatilgandan so'ng yuqori arterial bosimi 1-3 haftada tiklanadi. Hazm yo'llarida ikkala preparat nisbatan yaxshi suriladi. Ularga o'rganib qolish deyarli kuzatilmaydi. Lekin ikkala preparatning ham ko'plab nojo'ya ta'sirlari bo'lib, bu ularni ishlatilishini cheklaydi. Adrenoreseptorlarni falajlovchi moddalar ichida  $\beta$ -adrenoblokatorlar e'tiborga molik. Ularning gipotenziv ta'siri bir necha komponentlardan iborat. Ular yurak hajmini kamaytiradi, doimiy qabul qilinganda tomirlarning umumiy periferik qarshiligini ham kamaytiradi.  $\beta$ -adrenoblokatorlar presinaptik  $\beta_2$ -adrenoreseptorlarni susaytirib (noradrenalin ajralishiga nisbatan ularning rag'batlantiruvchi ta'sirini tusadi), shuningdek, renin ajralishini kamaytiradi ( $\beta_1$ -adrenoreseptorlarni falajlanishi). Bundan tashqari, ularning gipotenziv ta'siri MNSni susaytiruvchi ta'siri bilan ham bog'lanadi.  $\beta$ -adrenoblokatorlarni uzoq vaqt davomida qullaganda arterial bosimning yaqqol pasayishi kuzatiladi. Shu sababli gipertoniya kasalligida ham qo'llash tavsiya etiladi. Turli xil ta'sir spektriga ega preparatlar borligini nazarda tutish kerak: noselektiv – anaprilin  $\beta_1$ - va  $\beta_2$ -adrenoreseptorlarni falajlaydi; selektiv ta'sirli (talinolol, metoprolol, atenolol asosan  $\beta_1$ -adrenoreseptorlarni falajlaydi, shuningdek, bir vaqtda ham  $\alpha$ ,  $\beta$ -adrenoreseptorlarni falajlovchilar mavjud (labetalol). 4.2 bobda to'liq yoritilgan  $\beta$ -adrenoblokatorlardan labetalol (trandat) birmuncha farqlanadi. Unda noselektiv  $\beta$ -adrenobloklovchi va  $\alpha$ -adrenobloklovchi ta'sir qo'shilib keladi (taxminan 3:1). Bir marta yuborilganda labetalol umumiy periferik qarshilikni kamaytiradi va arterial bosimni pasaytiradi, yurak hajmiga sezilarli ta'sir etmaydi (shu bilan  $\beta$ -adrenoblokatorlardan farqlanadi). Uzoq ishlatilganda yurak qisqarishlari sonini kamaytiradi, ruhiy va jismoniy zo'riqishda yurak hajmini ortishini oldini oladi. Renin ishlanishini kamaytiradi.

1  $\beta$ -adrenoblokatorlarning gipotenziv ta'siri mexanizmi yetarli darajada aniq emas.

2 Terapevtik dozalarda  $\beta$ -adrenoblokatorlarning ba'zilarini o'tkazuvchanlikni pasaytirmaydi.

Labetalol gipertoniya kasalligining turli bosqichlarida qo'llanilishi mumkin. U ichish uchun qo'llaniladi va ba'zan tomir ichiga yuboriladi (gipertonik krizlarda). nojo'ya ta'siridan bosh aylanishi, ortostatik gipotenziya, ba'zida jinsiy ojjizlik kuzatiladi. Aralash ta'sirli adrenoblokatorlarga kearvedilol ham (Dilatrend; 4.2.3-bobga qarang) kiradi.

Bir vaqtning o'zida ham pre( $\alpha_2$ )-, ham postsinaptik  $\alpha$ -adrenoreseptorlarni bloklaydigan  $\alpha$ -adrenoblokatorlar (fentolamin va boshqalar) yilda) adrenalın konsentraciyasi qonda yuqori bo'lishi bilan bog'liq qon bosimining ko'tarilishida (feoxromositomada) tavsiya qilinishi mumkin. Ular muntazam qo'llash uchun ishlatilmaydi, chunki barqaror gipotenzivni ta'minlamaydilar (ba'zan ular gipertonik krizlarda ishlatiladi).

Shu bilan birga, asosan postsinaptik  $\alpha_1$ -adrenoreseptorlar bloklab, presinaptik  $\alpha_2$ -adrenoreseptorlar (masalan, prazosin) ga deyarli hech qanday ta'sir qilmaydigan  $\alpha$ -adrenoblokatorlar yaratilgan. Prazozin ta'sir qilganda adrenergik sinapslarda teskari salbiy aloqa mexanizmi saqlanib qoladi va noradrenalinning ortiqcha ajralishi (kuchli ifodalangan taxikardiya sodir bo'lmaydi) ro'y bermaydi. Prazozinning gipotenziv ta'siri (u sig'imi katta tomirlarga kam ta'sir qiladi) chidamli tomirlarning kengayishi oqibatida umumiy periferik qarshilikning pasayishi bilan bog'liq. Renin sekresiyasini oshirmaydi.

Prazozin ichakdan yaxshi so'riladi. Eng yuqori ta'siri 4-5 soat ichida rivojlanadi va deyarli 10 soat saqlanadi. Ba'zan gipotenziv ta'sir rivojlanishi kechikadi. Prazozin, asosan, metabolitlar ko'rinishida ichak orqali chiqariladi.

Ushbu dori gipertoniya kasalligi, yurak yetishmovchiligi hamda prostata bezining yaxshi sifatli giperplaziyasida qo'llaniladi (4.2.1-bo'limga qarang). Mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlari: bosh og'rig'i, tez yurak urishi, uyquchanlik, ortostatik gipotenziya, bosh aylanishi; to'qimalarda suv yig'ilib qolishi.

$\alpha_1$ -adrenoblokatorlarga, shuningdek, prazozindan gipotenziv ta'sirining uzoqligi bilan ustun turuvchi, Doksazozin (Kardura) kiradi (prazosin uchun  $t_{1/2}$  ~ 2-3 soat va Doksazozin uchun esa - 22 soat).



Renin-angiotenzin tizimiga ta'sir qiluvchi dori vositalari

Ma'lumki, angiotenzin II eng faol endogen vasopressor dori vositalari qatoriga kiradi va shu bilan bir qatorda, aldosteron ishlab chiqarilishini boshqarishda (14.12-rasm) ishtirok etadi. Shuning uchun renin-angiotenzin tizimini bostiruvchi dori vositalarini yaratish g'oyasi vujudga kelgan.

Tadqiqotlarning bitta yo'nalishi, angiotenzinogenni angiotenzin I ga aylanishini ta'minlaydigan (ikkala modda ham faol emas), proteolitik ferment reninning (buyrakning yukstaglomerular hujayralarida hosil bo'ladigan) plazmadagi miqdorini kamaytiruvchi moddalarni izlash bilan bog'liq. Keyinchalik angiotenzin I dan vazoaktiv angiotenzin II<sup>1</sup> hosil bo'ladi (quyidagiga qarang).

Tabiiyki, renin ishlab chiqarilishini bostiruvchi moddalar, uning ko'p miqdorda ajralishida eng samarali bo'lishlari lozim. Oxirgisi quyidagi hollarda amalga oshadi:

- Buyrak kalavasining afferent arteriolalarida bosimning pasayishi va qon hajmining kamayishida

- buyraklar distal naychalarida NaCl miqdorining kamayishida (signal zich dog' – macula densa – ning epitelial hujayralaridan, ular bilan aloqada bo'lgan yukstaglomerular hujayralarga o'tadi);

- adrenergik innervasiya tonusining oshishida;

- prostasiklin va prostaglandin E2 ishlab chiqarilishi oshganda.

Ushbu ma'lumotlar asosida, adrenergik innervasiyaning tonusini pasaytirish orqali renin ishlab chiqarilishini kamaytirish mumkin. Buni, ham markaziy simpatik tonusni pasaytirish (klofelin, metildofa), ham presinaptik oxirlar (oktadin, rezerpin) va  $\beta$ 1-adrenoreseptor (anaprillin va boshqalar) darajasida impulslar o'tkazilishini bloklash yo'li bilan amalga oshirish mumkin. Mazkur neyrotropik vositalarning gipotenziv ta'sirida renin ajratilishining kamayishi aniq bir ahamiyatga ega bo'lishi mumkin, lekin, odatda, u katta emas.

Renin ishlab chiqarilishining kamayishi, shuningdek, renin hosil bo'lishi va ajratilishini tezlashtiruvchi prostaglandinlar sintezining (prostasiklin, PGE2), bostirilishida ham kuzatiladi. Bunday ta'sirga nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar (indometasin va boshqalar) ega bo'ladi, ular siklooksigenazani bostirib, shu

tufayli prostaglandinlar biosinteziga to'sqinlik qiladi. Reninga bevosita bostiruvchi ta'sir ko'rsatadigan dorilar bor (enalkiren, remikiren). Biroq, bu moddalar yetarli darajada o'rganilmagan va ularning istiqbollarini baholash qiyin.

I Angiotenzin II dan angiotenzin III hosil bo'ladi. Ikkala birikma o'xshash ta'sir doirasiga esa. Biroq, angiotenzin II vasopressor ta'siri bo'yicha angiotenzin III dan 4 baravar ustun turadi. Shu bilan bir vaqtda, aldosteron ishlab chiqarilishiga rag'batlantiruvchi ta'sir bo'yicha, ular bir xil.

Angiotenzin-aylantiruvchi fermentni susaytiruvchi dorilar katta qiziqish uyg'otmoqda. Bu ferment - peptidildipeptidgidrolaza (kininaza II). U qon tomirlar endoteliysi, o'pkalar, buyraklar va boshqa periferik to'qimalarda hosil bo'ladi. Bu ferment angiotenzin I ni eng faol angiotenzin II ga aylanishini ta'minlaydi.

Angiotenzin-aylantiruvchi fermentning birinchi nopeptid ingibitori kaptopril (Kapoten) edi. u bugungi kunda ham ishlatiladi. U angiotenzin-aylantiruvchi ferment bilan yuqori yaqinligi (affiniteti) bo'lib, bu singari xususiyati angiotenzin I ga nisbatan ancha yuqori. Markaziy va vegetativ nerv sistemalariga Kaptopril ta'sir qilmaydi.

Uning asosiy ta'siri angiotenzin II hosil bo'lishini kamaytirish bilan bog'liq. Bu tomirlar va buyrak usti bezlarining po'stlog'idagi angiotenzin reseptorlarining kam darajada faollashishi bilan hamda simpatik innervasiyaga kuchaytiruvchi ta'sirining (MNS da va periferiyada) kamayishi bilan namoyon bo'ladi. Bunda tomirlar tonusining qarshiligi pasayadi. Ba'zi venalarning kengayishi kuzatilgan. Mineralokortikoid aldosteronning ajralishi kamayadi. natijada tanada natriy ionlari kam miqdorda ushlanadi va hujayradan tashqari suyuqlik hajmi kamayadi. Bularning barchasi umumiy periferik qarshilikning pasayishiga sabab bo'ladi. Yurak otqini va yurak urishlari soni sezilarli darajada (yurak otqini Kaptoprilni uzoq muddat qabul qilganda o'zgarishi mumkin) o'zgarmaydi.

Shuni yodda tutish kerakki, angiotenzin-aylantiruvchi fermentni (kininaza II ni) susaytirib, kaptopril tomirni kengaytiradigan ta'sirni chaqiruvchi bradikininning faolsizlanishini sekinlashtiradi (14.13-rasm). Ma'lumki, bradikinin prostasiklin, prostaglandin E2 va boshqa tomirlarni kengaytiruvchi moddalar ajralishini

kuchaytiradi. Kaptoprilning gipotenziv taʼsirida prostaglandinlarning ahamiyati, prostaglandinlar va prostasiklin (masalan, indometasin) sintezida ishtirok etuvchi siklooksigenaza ingibitorlarini yuborish. Kaptoprilning gipotenziv taʼsirini kamaytirishi yoki qisqartirishi bilan isbotlangan. Biroq, barcha bu taʼsirlar ikkilamchi ahamiyatga ega. Asosiysi – angiotenzin II sintezini susaytirish hisoblanadi.

Oshqozon-ichak yoʻllaridan Kaptopril yaxshi soʻriladi, tez metabolizmga uchraydi. MNS ga kirmaydi. Yoʻldoshdan oʻtmaydi. Kaptopril va uning metabolitlari buyraklar orqali ajratiladi.

Kaptopril arterial gipertoniyada qoʻllaniladi. U ayniqsa, reninning yuqori miqdorlarida samarali hisoblanadi. Kaptopril diuretikler,  $\beta$ -adrenoblokatorlar, miotrop taʼsirli vazodilatatorlar bilan birga ishlatilishi mumkin. Shuningdek, kaptopril turgʻun yurak yetishmovchiligi va yurak ishemik kasalligida qoʻllaniladi.

### 15-BOB. GORMONAL DORI VOSITALARI

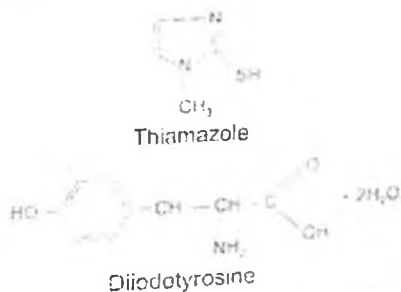
*Qalqonsimon bez gormonlari va qalqonsimon bezga qarshi dorilar. Kalsitonin dorilari*

Qalqonsimon bezlar L-tiroksin (L-tetraiodotironin) va L- triiodotironin garmonlarini ishlab chiqadi (20.4-jadval; 20.6-rasmni koʻring). Yod ovqat bilan isteʼmol qilinib, ularning sintezida qatnashadi. Yodidlar qonda aylanib, qalqonsimon bezga yetkazib beriladi. U yerda ular yodga oksidlanadi va tirosin amino kislotalar bilan oʻzaro bogʻlanadi. Shu paytning oʻzida monotirosin va diiodotirosin ishlab chiqariladi va qalqonsimon bez gormonlari alomati sifatida xizmat qiladi. Tiroksin va triiodotironin sintez yoʻli bilan ulardan olinadi va tiroglobulin bilan bogʻlangan qalqonsimon bez folikullarida saqlanadi. Gormonlar keyin qonga chiqarilib, ularni tiroglobulindan xalos etadi. Gipofizaning old qismi boʻlgan tirootropik gormonlar yodidlarning qalqonsimon bez tomonidan singishini, gormon sintezini va ularning qonga chiqishini nazorat qiladi.

Qalqonsimon bez garmonlari, paratiroid bezlar va oshqozonosti bezi, ularning preparatlari, sintetik oʻrnini bosuvchilari va gormon ishlab chiqarilishini kamaytiruvchi dorilar.

Endokrin bezlar	Gormonlar	Gormon preparatlari	gormonlarning sintetik o'rnini bosuvchilari	Gormon ishlab chiqarilishini qisqartiruvchi dorilar
Qalqonsimon bez	Tiroksin Triiodotironin	Tiroksin Triiodotironin Tiroidinium (gormonlar qorishmasidan tashkil topgan)		Metitouraksil Tiamazol (mercazolilum) Propiltiouraksil Diiodotirozin Potassium yodid Yod
	Kalsitonin (tirokalsitonin)	Kalsitonin Kalsitrium		
Paratiroid	Paratgormon	Paratireoidin		
Oshqozonosti bezi	Insulin	Inson va hayvon insulin preparatlari	Glibenklamid Butamid Xlorpropamid Metformin	
	Glukagon	Glukagon		

### Antitiroid dorilar



Qalqonsimon bez gormonlari strukturasi va ayrim antitiroid dorilar.

Qonda aylanadigan L-tiroksin globulin bilan to'liq bog'langan; L-triiodotironin



kamroq darajada bog'langan. Tiroksin progormon deb hisoblanib, hujayralarda asosan triiodotironinga aylanadi qaysiki hujayra yadrosida maxsus reseptorlar bilan o'zaro bog'lanadi. Reseptorlar tiroksinga nisbatan triiodotironin ko'proq o'xshashlikka ega.

Qalqonsimon bez gormonlari metabolizmni kuchaytirish ta'siriga ega. Asosiy modda almashinuvi oshadi; ko'plab to'qimalarning kislorod iste'moli mos ravishda oshadi, tana harorati oshadi. Proteinlar, uglevodlar va yog'lar

parchalanishi tezlashadi va qondagi xolesterol darajasi kamayadi. Tana vazn

E.S.KENDAL (1886-1972)

Tiroksin va kortikosteroidlarni (kortizon, kortikosteron, boshqalar) ajratib qo'ygan Amerikalik bioximik. Shu paytning o'zida Shveysariyalik fizik T.Rayxstem (1897-1996) va Amerikalik fizik P.S.Xenx (1896-1965) kortikosteroidlarni ajratishgan, o'rganishgan va amaliyotga tadbiiq etishgan. Hammasi Nobel mukofoti (1950) olishgan.

yo'qotishini mumkin. Qalqonsimon bez gormonlari epinefrin ta'sirini tezlashtiradi. Kasallik taxikardiya sifatida namoyon bo'ladi.

Qalqonsimon bez gormonlari o'sish va tana rivojlanishini tartibga solishda qatnashadi. Ular miyaning, suyaklarning va boshqa organ va tizimlarning shakllanishiga ta'sir etadi.

Qalqosimon bez gormonlarining bola organizmida

taqchil bo'lishi kretinizmning rivojlanishiga olib keladi. YOshi katta odamlarda qalqonsimon bez yetishmovchiligi metabolik jarayonlarning supressiyasiga olib keladi, fizik va ong unumdorligining kamayayishiga, apatiyaga, to'qimalarning shishishiga (mucooid infiltration) va yurak yetishmovchiligi bilan namoyon bo'ladi. Ushbu sindrom "miksedema"<sup>10</sup> deb aytiladi.

Quyidagi qalqonsimon bez preparatlari tibbiy amaliyotda qo'llaniladi: tiroksin, triiodotironin va tiroidinum.

<sup>10</sup> Grek tilidan olingan bo'lib, myxa- mukus, oidema- yutish ma'nosini bildiradi.

**L-tiroksin** odatda og'iz bo'shlig'i orqal qabul qilinadi yoki yana ham kam hollarda vena osti orqali qabul qilinadi. Tiroksin ta'siri sekin-asta rivojlanadi va o'zining maksimumiga 8-10 kunda chiqadi. Ta'siri bir necha hafta davom etadi. Shunday qilib, bir dona tiroksin qabul qilgandan so'ng asosiy metabolizmdagi oshish 2-3 haftada ko'rilgan.

**Triiodotironin** (liothyronine) tiroksinga nisbatan tezroq boshlaydi (kuzatuv yordamida maksimal effekti 24-28 soat o'rtasida ekanligi aniqlangan) va bir necha kun davom etadi. Uning tiroksinga nisbatan metabolizmga ta'siri 3-5 barobar kuchliroq. Triiodotironin og'iz bo'shlig'i orqali qabul qilinadi.

**Tiroidinum** uy hayvonlarining quritilgan qalqonsimon bezidan tayyorlangan preparat. U qalqonsimon bez gormonlari qorishmasidan tarkib topgan. Dorining faoliyati yetarli darajada stabil bo'lib, uning standartlanishi mukammal emas (yod tarkibiga ko'ra kimyoviy ishlab chiqilgan). Qalqonsimon bez gormonlari preparatlarini qabul qilish indikatorini gipotiroidizm deyiladi. Tiroksin va tiroidinum odatda ushbu holatni davolashda qo'llaniladi.

Triiodotironin eng tez faoliyat ko'rsatuvchi dori bo'lib, shoshilinch holatlarda qabul qilinadi. Masalan, miksedema koma holatida. Qalqonsimon bez gormonlari preparatlarining keragidan ortiqcha ishlatilishi jizzakilikni, terlashni, taxikardiyani, qaltirashni (mushaklar qaltirashini) vazn yo'qotishini va boshqa simptomlarni keltirib chiqaradi. Gipotiroidizm, ya'ni oziqlanishda yod yetishmovchiligi kuzatilganda uni davolash yo'li oziq-ovqatga (odatda tuzga) yod qo'shish hisoblanadi.

#### ANTIROID DORILAR

Qalqonsimon bezlarning giperfunksiyasida (gipertiroidizm, Basedov kasalligi) quyidagi mexanizmdagi dorilar qo'llaniladi:

- *Gipofiza old qismida tiropropik gormon ishlab chiqarilishini sekinlashtiradiganlar:*
  - ✓ Yod
  - ✓ Diiodotirosin
- *Qalqonsimon bez gormonlarining qalqonsimon bezdagi sintezi:*

- ✓ Tiamazol (merkazolilum)
- ✓ Propiltiourasil
- *Qalqonsimon bez yordamida yodning singishini oldini olish:*
- ✓ Potassium perxlorat
- Qalqonsimon bez folikulyar hujayralarining buzilishi
- ✓ Radioaktiv yod

Yod molekulyar yod yoki yodidlar sifatida ishlatiladi. Gastrointestinal traktida yaxshi singib boradi. U tiroliberinni sekinlashtiradi va gipofizning tirootropik gormonini ishlab chiqarishini ham sekinlashtiradi. Qalqonsimon bez gormonlari ishlab chiqarilishi mos ravishda kamayib boradi. Bu qalqonsimon bez hajmining kamayishiga olib keladi. Dorining ta'siri 2-3 hafta davom etadi.

**Diidotirozin** (ditirin) qabul qilingandan so'ng tirootropik gormonlar chiqishining sekinlashuvi aniqlangan.

**Tiamazol** (merkazolilum, metimazol, metotirin) to'g'ridan-to'g'ri qalqonsimon bezdagi tiroksin va triiodotironin sintezini yomonlaydi. Tiamazol og'iz bo'shlig'i orqali qabul qilinadi.

Tiamazolning eng qattiq nojo'ya ta'siri bu – leykopeniya va agranulositosis.

Bunga ko'ra, tiamazol tez-tez qon tahlil qilish bilan qabul qilinishi kerak. Ayrim payt dispeptik kelishmovchilik yuzaga keladi. Bo'qoq rivojlanishi mumkin. Bu adenogipofiz tirootropik gormonlarining ishlab chiqishining oshishi bilan birikadi (qalqonsimon bez gormonlari plazma konsentrasiyasining kamayishiga reaksiya). Bo'qoqdan saqlanish uchun yod preparatlari va diidotirosin ishlatilishi mumkin.

Tiamazoldan tashqari bir necha tiourea derivatlari antitiroid dorilar sifatida ishlatiladi: masalan **karbimazol**, **propiltiourasil**.

**Potassium perxlorat** (xlorigen,  $KClO_4$ ) qalqonsimon bez tomonidan yodni singishi kamayadi. U nisbatan kam ishlatiladi. Asosan yengil va o'rtacha tirotoksikosisni davolashda ishlatiladi. U shu jumladan, leykopeniya va agranulositosisni keltirib chiqaradi.

**Radioaktiv yod** ( $^{131}I$  (yarim umr bu 8 kun) yoki  $^{125}I$  (yarim umr bu 2-3 soat) gipertiroidizmning ayrim formalarini davolashda ishlatilgan. Qalqonsimon bez

hujayralarining buzilishi asosan  $\beta$ -nurlanishi (90%-radiasiya), yoki kamroq miqdorda  $\gamma$ -nurlanishi ta'siri oqibatida amalga yuzaga keladi. Effekt asta-sekin (1-3 oydan so'ng) rivojlanib boradi. Bir necha kasallarda miksedema kerakidan ortiqcha qo'llanilishi oqibatida yuzaga keladi. Dori og'iz bo'shlig'i orqali millikyurida dozalanib, natriy tuzi shaklida qabul qilinadi.

Antitiroid dorilar tirotoksikosis (Basedov kasalligi)ni davolashda ishlatiladi, shu jumladan kasallarning qalqonsimon bezini jarrohlik yo'li bilan kesib tashlash uchun tayyorlaydi (ularning holatini yaxshilash uchun).

### *KALSITONIN (TIROKALSITONIN)*

Kalsitonin asosan qalqonsimon bezda maxsus hujayralar yordamida ishlab chiqariladi. U 32 ta aminokislotadan iborat polipeptid hisoblanadi. Kalsitonin sekresiyasi kalsiy plazma darajasiga bog'liq. Kalsitonin kalsiy metabolizmini boshqarishda ishtirok etadi (20.7-rasm). Uning asosiy ta'siri bu suyaklarning dekalsifikatsiyasini sekinlashtirishdan iborat. Natijada kalsium ionlarining plazma konsentrasiyasi kamayadi. Kalsitonin ichaklar tomonidan kalsium ionlarining singishiga va buyrakda yo'qolib ketishiga rostakam ta'sir qilmaydi. Sintetik inson kalsitonini olindi (**sibakalsin**).

Losos balig'i kalsitonini sintezlanadi va **miakalsik** nomida ishlab chiqariladi. U inson kalsitoniniga nisbatan 30-40 ko'proq aktiv va uzoq muddatli ta'sirga ega.

Cho'chqalarning qalqonsimon bezidan olingan tarkibida kalsitonin mavjud bo'lgan dori **kalsitrium** deyiladi.

Kalsitonin osteoporozni davolashda ishlatiladi (masalan, uzoq muddat immobilizatsiya tufayli, katta yoshda, uzoq muddatli glukokortikoid terapiyada) shu jumladan nefrokalsinosisi ham davolashda ishlatiladi.

### *PARATIROID GORMONLAR VA ULARNING DORILARI*

Paratiroid bezlar paratgormon ajratadi. Bu 84 ta aminokislota qoldig'idan tarkib topgan polipeptid hisoblanadi. Qondagi kalsium ionlari darajasi uning ishlab chiqarilishini bildiradi.

Paratgormon ta'sirining asosiy ko'rinishi bu uning kalsiy metabolizmi va fosforni nazorat qilishni bildiradi. U suyaklarning dekalsifikatsiyasini va qon

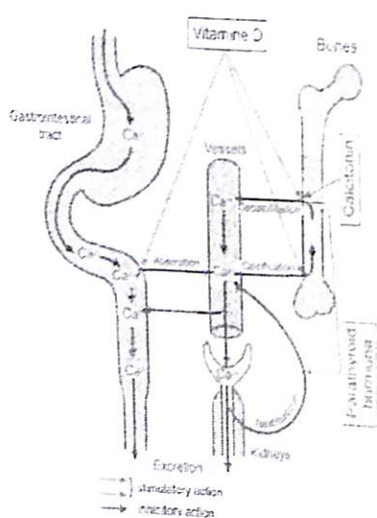


tarkibida kalsiyning ajralishini bildiradi. Shu jumladan, u gastrointestinal trakt tomonidan kalsiyning singishini osonlashtiradi. Paratgormonning ichak tomonidan kalsiy singishini tezlashtiruvchi effekti uning to'g'ridan to'g'ri ta'sirga emas, balki kalsitrol ishlab chiqarilishini kuchaytirishi bilan assosiasiyalanadi. Oxirgisi vitamin D<sub>3</sub> (xolikalsiferol)ning eng aktiv metaboliti hisoblanadi. Paratgormon kalsium ionlarning buyrak kanlalarida qayta singishini oshiradi (20.7-rasm). Bu plazmada kalsiy darajasining oshishiga olib keladi. Qon tarkibida fosfor darajasi kamayadi<sup>11</sup>, bu buyrak kanallarida uning qayta singishini kamayishi bilan izohlanadi.

**Paratireoidin** tibbiyoda qo'llanib kelinayotgan, hayvonlarning paratireoid bezlaridan olingan dori hisoblanadi.

Uning biologik faoliyati itlarda kalsiyda qon miqdorining oshirish qobiliyati yordamida o'Ichangan.

Paratireoidin ta'siri taxminan 4 soatdan keyin boshlanib 24 soat davom etadi. U asosan, gipoparatireoidizm va sapzmofoliani<sup>12</sup> davolashda ishlatiladi. Dori teri



osti va mushak osti orqali qabul qilinadi. Ta'sir birligi bo'yicha dozalanadi. O'tkir gipoparatireoidizm (tetani) vena ichi kalsiysi yoki paratireoidin kombinatsiyasi yordamida davolanishi kerak. Paratireoidin uzoq yashirin ta'sir muddati borligi sababli bir o'zi bu holatda foydali bo'lmaydi.

Paratgormon(teriparatid; RTN 1-34)ning aktiv parchalari tibbiyotda ham qo'llaniladi.

Kalsiy metabolizmini

boshqaradigan dori ta'sirining asosiy yo'nalishlari.

<sup>11</sup> Ko'plab mualliflar fosforli metabolizmdagi fosfates ko'zda tutilgan) alieratsiyani asosiy deb bilishadi.  
<sup>12</sup> Bolalardagi kasallik gipokalsemiya va konvulsiv reaksiya bilan assotsiatsiyalanadi.

## SINTETIK ANTIDIABETIK DORILAR

Pankreatik gormonlar karbogidrat metabolizmining nazoratida muhim o'rin egallaydi. Langergans bo'laklarining (pankreatik bo'laklar) V-hujayralari proinsulinni sintez qiladi va proinsulinni insulinga aylantiradi. Aytib o'tilgan yaqqol gipoglikaemik<sup>13</sup> ta'sirga ega.

A-hujayralari giperqlikaemiyani<sup>14</sup> keltirib chiqaruvchi glukagonni ishlab chiqadi.

Insulin, diabetus mellitusni davolashda ishlatiladigan pankreatik gormon, klinik tibbiyotda alohida qiziqish uyg'otadi. Shunday bo'lsa ham, hozirgi kunda ko'plab boshqa dorilar ushbu kasallikni davolashda ishlatiladi.

### 1. O'rnini bosuvchi terapiya dorilari:

Insulin.

### 2. Endogen insulin ishlab chiqarishini stimullovchi dorilar:

*Sulfonilmochevina hosilalari:*

Xlorpropamid

Glibenklamid

Glipezid

### 3. To'qimalarda glyukoza qayta ushlab qolinishini kuchaytiruvchi va glyukoneogenezni tormozlovchi dorilar:

*Biguanidlar:*

Metformin

### 4. To'qimalarni insulinga sezuvchanligini oshiruvchi dorilar:

*Tiazolidinideonlar:*

Roziqlitazon

Pioglitazon

<sup>13</sup> Qonda shakar konsentratsiasining kamayishi. Grek tilidan olingan bo'lib gipo-ostda, pastroq, glikis-shakar, gama- qon ma'nosini bildiradi

<sup>14</sup> Langerian bo'laklari quyidagi endokrin hujayralardan iborat

A ( $\alpha_2$ ) - hujayralari - glukagon ishlab chiqishadi.

V ( $\beta$ ) - hujayralari - insulin ishlab chiqishadi (shu jumladan polipeptid amilni).

D ( $\delta\alpha_1$ ) - hujayralari - stomastotatin ishlab chiqishadi.

F (PP) - hujayralari - pankreatik polipeptid ishlab chiqishadi.

5. Ingichka ichakda glyukoza soʻrilishini tormozlovchi dorilar (aglyukozidaza ingibitorlari):

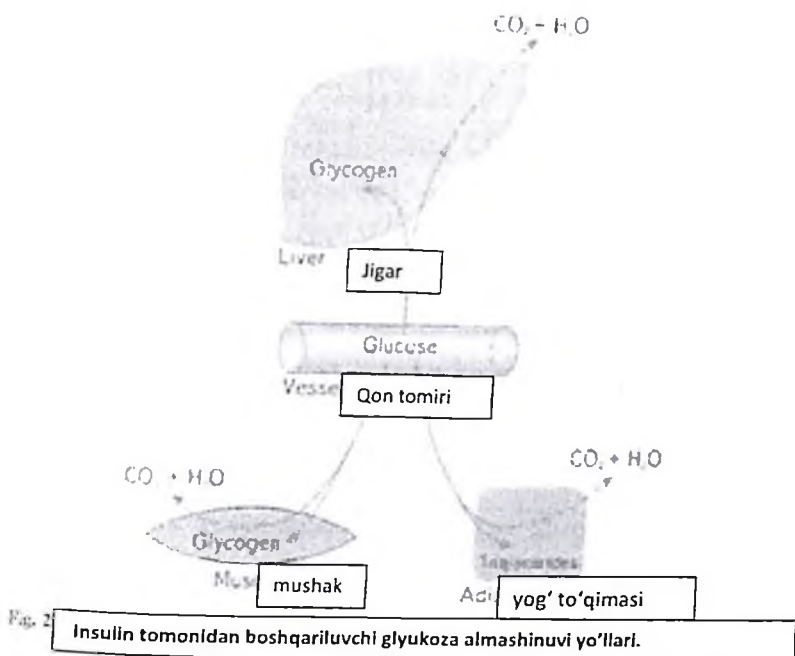
Akarboza.

Insulin universal hamda diabetga qarshi eng samarador dori vositasidir. U disulfid bogʻlari bilan bogʻlangan 2ta polipeptid (21ta va 20ta aminokislotalardan iborat zanjirlar) zanjiridan tashkil topgandir. Odam va baʼzi hayvonlar insulinini sintezi amalga oshirilgan. Hozirda odam insulinini gen injeneriyasi yordamida sintezlanadi. Odam va tirik hayvonlar (choʻchqa yoki qoramol) oshqozon osti bezidan olingan insulin dori vositalari sifatida qoʻllaniladi va faol birliklar koʻrinishida dozalanadi.

Baʼzi maʼlumotlarga qaraganda insulin sekresiyasi kalsiy ionlariga bogʻliqdir. Glyukoza bu jarayonni ishga tushiradi. V-hujayralar ichida glyukoza almashinuv jarayonida qatnashadi va shu orqali hujayra ichi ATF miqdori oshishiga oʻz hissasini qoʻshadi. Bu oʻz navbatida ATF ga bogʻliq kalsiy kanallari ishini toʻxtatilishiga va hujayra membranasi depolyarizatsiyasiga olib keladi. Bu kalsiy ionlarini V-hujayralar ichiga kirishini (kuchlanishga bogʻliq kalsiy kanallari ochilganda) va insulin ajralishini taʼminlaydi. Aminokislotalar ham insulin hosil boʻlishiga taʼsir koʻrsatadi. Jigarda insulin insulinaza fermenti yordamida faolsizlantiriladi.

Insulin gipoglikemik faolligining mexanizmi hozirgacha aniq emas. Taxminlarga koʻra, u a- va v-subbirlıklardan iborat boʻlgan hujayralar yuzasida joylashgan maxsus reseptorlar bilan bogʻlanib, hosil boʻlgan "insulin-reseptor" majmuasi hujayra ichiga kiradi va insulin ajratilgan holda shu taʼsirni amalga oshiradi. Bundan tashqari, membrana reseptorlari bilan oʻzaro bogʻlanganda tirozinkinaza faolligiga ega boʻlgan v-subbirlik faollashtiriladi.

Insulin glyukozani membrana<sup>1</sup> orqali transportini faollashtiradi hamda uni mushak va yogʻ toʻqimalarida oʻzlashtirilishini taʼminlaydi. Glikogen sintezi oshadi. U jigarda va skelet mushaklarida glikogenolizni kamaytirib, aminokislotalardan glyukoza hosil boʻlishini tormozlaydi. U oqsil sintezigi kuchaytiradi va yogʻ toʻqimalarida trigliseridlar saqlanishini qoʻllab-quvvatlaydi.



Qandli diabetda insulinni qabul qilinishi qondagi qand miqdorini va to'qimalarda glikogen to'planishi kamayishiga olib keladi. Qonda qand miqdorini kamayishi glyukozuriya va u bilan bog'langan poliuriya<sup>2</sup> va polidipsiya<sup>3</sup> ni kamaytirishga olib keladi. Karbonsuvlar almashinuvining meyorlashuvi natijasida oqsil almashinuvi (siydikdagi azot birikmalari miqdori ham kamayadi) hamda yog' almashinuvi (keton tanachalari qon siydikda yo'qoladi) jarayonlari ham meyorga keladi. Yog' parchalanishining va oqsillarning glyukozaga aylanishining kuchayishi bilan bog'liq bo'lgan vazn yo'qotish va doimiy ochlik (bulimiya<sup>4</sup>) holatlariga chek qo'yiladi. Insulin har qanday og'irlikdagi qandli diabetni davolashda samaradordir.

1 - maxsus transport tizimi orqali (Glut 4)

2 - grekchada poly ko'p, uron siydik

3 - grekchada dipsa chanoq

4 - grekchada bis buqa, limos ochlik

Hozirda qandli diabetni davolashda rekombinant insulindan keng miqyosda qo'llanilmoqda. Ammo, hayvonlar to'qimalaridan olingan (xususan, cho'chqadan) insulindan ham keng foydalanilmoqda. Bunda uning tozalangan (MR, ashyoning

xromatografik tozalanishish) hamda yuqori darajada tozalangan (monokomponent) holdagi dori shakllaridan foydalaniladi. Insulinning analogi bo'lmish Xumalog (insulin lizpro) ni ham qo'llash mumkin. U qisqa ta'sirga ega bo'lgan boshqa odam insulinini dori vositalaridan ko'ra tezroq va qisqaroq ta'sirga egadir.

Hozirgacha ko'p miqdorda insulin dori vositalari ishlab chiqilgan bo'lib, ular ta'sirining boshlanish vaqti, davomiyligi hamda allergiya chaqirish kabi xususiyatlari bilan farq qiladi.

Zamonaviy insulin dorilari quyidagicha tasniflanishi mumkin:

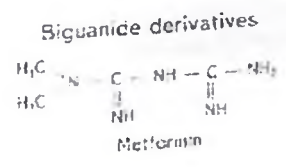
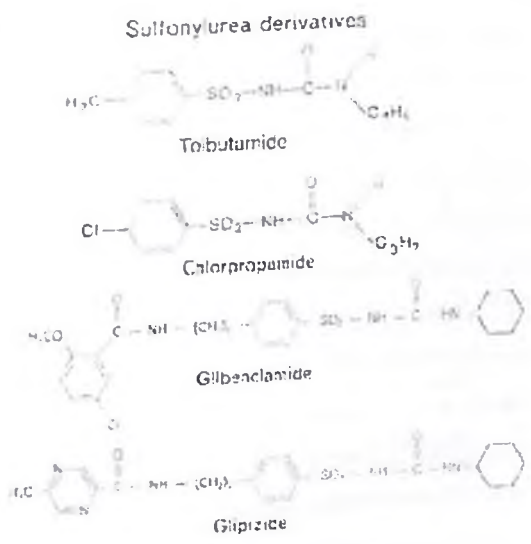
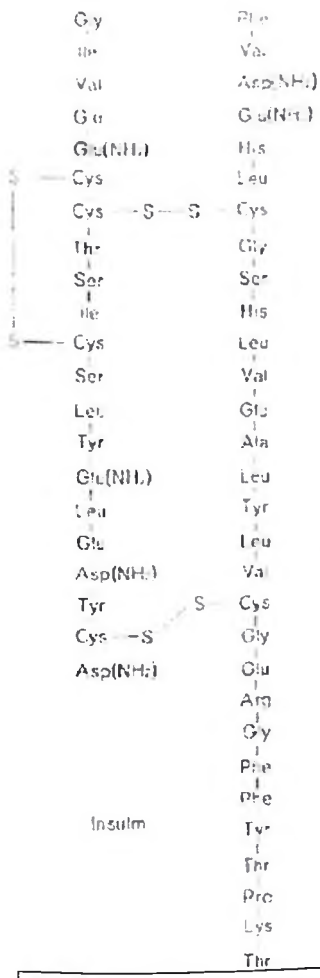
*Qisqa muddatli (4-8 soat) hamda tez boshlanadigan (1-4 soat) ta'sirga ega dorilar;*  
*O'rtacha davomiylikka (18-24 soat) hamda o'rtacha muddatda boshlanadigan (6-12 soat) ta'sirga ega dorilar;*

*Uzoq davomiylikka (24-40 soat) hamda maksimal ta'siri uzoq muddatda boshlanadigan (12-18 soat) dorilar.*

Ba'zi insulin dorilari 20.3-jadvalda ko'rsatilgan. Ko'pincha, insulin dori vositalari maxsus ixcham qalam kattaligidagi inyektorlar ichiga joylashtirilgan holda ishlab chiqariladi.

Insulin preparatlari odatda parenteral qabul qilindi, ko'pincha, teri ostiga yoki mushak orasiga va kam hollarda vena ichiga yuboriladi (og'iz orqali qabul qilinganda insulin hazm fermentlari ta'sirida parchalanib ketadi<sup>1</sup>). Qisqa ta'sirga ega insulinlarning ta'siri tez boshlanadi, ayniqsa, vena ichiga yuborilganda va bundan koma va prekoma holatlarini davolashda qo'llaniladi.

Uzoq ta'sir etuvchi insulinlar yuborilgan joydan uzoq muddat davomida so'rilib boradi. Yagona inyeksiya orqali uzoq muddatli ta'sirga erishiladi va bu albatta, shu insulinlarning yaqqol ijobiy xususiyati hisoblanadi.



**Ba'zi diabetga qarshi vositalarning kimyoviy tuzilishi**

<sup>1</sup> – nafas yo'llari (ingalyasion). til osti/lunj orqali qabul qilinadigan insulin preparatlari ustidan klinik tadqiqotlar o'tkazilmoqda.

Ammo, shu insulinlar qo'llanilgandan so'ng sezilarli gipoglikemiya holati rivojlansa, uni orqaga qaytarish juda murakkab bo'ladi.

Uzoq muddat ta'sir qiladigan insulinlarning ta'siri sekin rivojlangani uchun ularni shoshilinch holatlarda qo'llash naf bermaydi. Ba'zi shunday dori vositalarida

protamin oqsilining mavjudligi keng tarqalgan allergik reaksiyalarning rivojlanishi sababi deb hisoblanadi.

Uzoq ta'sir etuvchi insulinlar teri ostiga yoki mushaklar orasiga yuboriladi. Bu insulinlar asosan o'rta yoki og'ir darajadagi qandli diabet holatlarida beriladi.

Insulin dorilari bir qator yetishmovchiliklarga ega. Masalan, insulin inyeksiyalari og'riqli bo'ladi. Aseptik sharoitlarda bajarilishiga qaramasdan nisulin inyeksiyalari joyida yallig'lanish reaksiyalari (infiltrat va boshqalar) vujudga kelishi mumkin. Bundan tashqari, har bir odamda insulinga sezgirlik har xil bo'lishini hisobga olish lozim. Insulinga rezistentlik insulin reseptorlari sonining kamayishi, reseptorlar insulinga affinligining pasayib ketishi va shu kabi boshqa holatlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Insulinga nisbatan antitanalarni hosil bo'lishi uning samaradorligining pasayishi yoki umuman yo'qolishiga sabab bo'lishi mumkin. Insulinlar allergik reaksiyalar chaqirishi mumkin. Odam insulin dori vositalari kamroq allergik reaksiyalar chaqiradi.

Og'iz orqali qabul qilinganda samarador bo'lgan gipoglikemik dori vositalari alohida e'tiborga sazovordir. Ular sun'iy yo'l bilan olinib, 2 xil kimyoviy birikmalar guruhiga bo'linadi:

#### **Sulfanilmochevina hosilalari**

*O'rtacha ta'sir davomiyligiga ega (8-24 soat):*

Tolbutamid

*Uzoq ta'sir davomiyligiga ega (24-60 soat):*

Xlorpropamid

Glibenklamid

Glipezid

#### **Biguanidlar**

Metformin

Sulfonilmochevina hosilalari gipoglikemik ta'siri mexanizmi ATF ga bog'liq K kanallarini bloklash qobiliyati bilan bog'liqdir (20.10-rasm). Bu o'z navbatida, kuchlanishga bog'liq kalsiy kanallarini ochilishiga, hujayra ichi kalsiy ionlari miqdorini oshishiga va V-hujayralardan insulin ajralishiga olib keadi.

Aminokislotalar va glyukozaga nisbatan V-hujayralarning sezgirlikini oshishi ham insulin sintezini kuchaytirishi mumkinligi aniqlangan. Shunday qilib, bu guruh dorilar bilvosita, ya'ni insulin sintezini kuchaytirish orqali ta'sir qiladi. Bundan tashqari sulfonilmochevina preparatlari insulinning hujayralar ichi glyukoza transportiga (yog' va mushak to'qimasi) bo'lgan ta'sirini kuchaytiradi.

Sulfonilmochevina preparatlari oshqozon-ichak yo'llaridan nisbatan tez va to'liq so'riladi. Ko'p qismi plazma oqsillari bilan bog'lanadi (70-99%). Odatda, ular jigarda nofaol metabolitlar hosil bo'lguncha parchalanadi. Faol metabolitlarga ega bo'lgan xlorpropamid bundan mustasnodir. Bu dori vositalari va ularning metabolitlari asosan buyraklar orqali (sekresiya); ma'lum bir qismi o't orqali ajraladi.

Birinchi preparatlardan biri bu – Tolbutamid. U og'iz orqali qabul qilingandan so'ng yaxshi so'riladi. Eng yuqori qondagi konsntrasiyasi 3-4 soat ichida bo'ladi. Qonda u oqsillar bilan bog'lanadi. Gipoglikemik ta'siri 12 soat davom etadi. Tolbutamid jigarda oksidlanib buyraklar orqali o'zgargan mahsulotlari ko'rinishida ajraladi.

Tolbutamid, odatda yaxshi o'zlashtiriladi. Ammo nojo'ya ta'sirlari ham kuzatilishi mumkin (dispepsiya, allergik reaksiyalar, kam hollarda – leykopeniya, trombositopeniya, jigar faoliyatining susayishi). Tolbutamidga o'rganish rivojlanishi mumkin.

Xlorpropamid (diabaril, oradian) tolbutamidga nisbatan samaraliroq hamda uzoqroq ta'sirga ega. U organizmda biotransformasiyaga uchrab, faol metabolitlar hosil qiladi. U va uning o'zgargan mahsulotlari buyraklar orqali ajraladi. Xlorpropamid guruhidagi eng ko'p nojo'ya ta'sirga ega bo'lgan preparatdir. Etil spirtiga nisbatan ko'tara olmaslik holatlari, giponatriemiya natijasida vujudga kelishi mumkin bo'lgan shishlar, dispepsiya, teridagi allergik reaksiyalar, holestaz va kamroq hollarda gemopoezning susayishi kabi nojo'ya ta'sirlari kuzatilishi mumkin.



Glibenklamid (maninil) va glipizid ham uzoq ta'sirga ega dori vositalariga kiradi. Ta'sir mexanizmi boryicha tolbutamid va xlorpropamidga o'xshash. Farmakokinetikasi jihatidan tolbutamiddan farq qiladi. U kuniga 1 mahal ovqatdan 30 daq oldin qabul qilinadi. Glipizid ta'siri eng tez boshlanadigan dori vositasi

Бир қатор сульфонилмочевина препаратларининг фармакокинетиқаси

	Tolbutamide	Chlorpropamide	Glibenclamide	Glipizide
Нисбий фаоллиги <sup>1</sup>	1	4-5	150-200	100
Гипогликемик таъсир ривожланиш частотаси	3-5	3-5	2-5	1-3
Ўзлаштирилиши, %	85-95	90	60-90	95
Таъсир давомийлиги, соат	4-8	30-36	1-12	2-4
Binding with the plasma proteins, %	6-12	24-32	12-24	10-24
Formation of active metabolites	96	96	97-98	98-99
Notes	Can impair absorption of iodine by the thyroid gland	Water retention, hyponatremia, ethyl alcohol oxidation disorder	Mild diuretic effect	Mild diuretic effect

hisoblanadi.

1 - faollik o'racha terapevtik dozalarni taqqoslash asosida hisoblandi. Eng maksimal hipoglikemik ta'siriga binoan (terapevtik dozaiarda) xlorpropamid, glibenklamid va glipizid samaradorligi bir-biriga yaqin, tolbutamidniki esa pastroq

2 - qondagi dori konsentratsiyasini 50% ga kamayishi

ESLATMA	Qalqonsimon bezda yod so'rilishini buzishi mumkin	Suvning ushlanishi (shish), giponatremiya, etil spirti oksidlanishini buzilishi	Yengil diuretik ta'siri	Yengil diuretik ta'siri
---------	---	---	-------------------------	-------------------------

Qondagi oqsillar bilan bog'lanishi, %	Faol metabolitlar hosil qilishi
---------------------------------------	---------------------------------

Dorilar yaxshi o'zlashtiriladi. Ba'zi hollarda dispepsiya (ko'ngil aynish, qusish, diareya va hok.), terida allergik reaksiyalar va gemopoezning buzilishi kabi nojo'ya ta'sirlar vujudga kelishi mumkin.

Glikolazid (diabeton) ham sulfonilmochevina hosilalariga kiradi. U qondagi glyukoza miqdorini keskin tushiradi hamda ovqat yeyilishi va insulin ajralishi jarayonlari orasidagi vaqtni qisqartiradi. Glikolazid shunisi bilan qiziqki, u hipoglikemik ta'siri bilan birga mikrosirkulyasiyani yaxshilash kabi xususiyatga

ham egadir. Bu ta'siri trombositlarning adgeziya va agregasiyasini kamaytirishi hamda tomirlar o'tkazuvchanligini meyorlashuvi hisobiga vujudga keladi. U semirishga olib kelmasdan, xattoki vazn yo'qotish kabi holatlarga olib kelishi mumkin (to'g'ri ovqatlanishga rioya qilinganda).

Dori OITdan yaxshi so'riladi. 4 soat ichida qonda maksimal konsentrasiyada paydo bo'ladi. Asosiy qismi plazma oqsillari bilan bog'lanadi. Jigarda almashinuvga uchraydi. Yarim ajralish davri 12 soat. Glikolazid asosan buyraklar orqali metabolitlar ko'rinishida ajraladi. Rivojlanishi mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlarga dispepsiya, leykopeniya, trombositopeniya va kam hollarda allergik reaksiyalar bo'lishi mumkin.

Sulfonilmochevina preparatlari II turdagi qandli diabetni (insulinga bog'liq bo'lmagan) davolashda qo'llaniladi.

Shunga o'xshash yana bir insulin sekresiyasini oshiradigan dorilarga Repaglinid (benzoy kislotalasi hosilasi) kiradi.

D-fenilalanin hosilasi bo'lmish yangi peroral qabul qilinadigan dori vositasi Nateglinid ishlab chiqilgan. U oshqozon osti bezidagi V-hujayralarning ATFGa bog'liq K kanalarini ham bloklaydi. Bu kalsiy kanallarini ochilishi va insulin sekresiyasiga olib keladi. U ovqatdan oldin qabul qilinadi. Ta'siri tez boshlanib, qisqa vaqt davom etadi. O'zlashtirilishi 73%, yarim ajralish davri 1,5 soatdir. U jigarda almashinuvga uchraydi va ko'p qismi birinchi 6 soat ichida metabolitlar shaklida asosan buyraklar orqali ajraladi.

U II turdagi qandli diabetni davolashda qo'llanilib, u ovqatdan so'ng insulin sekresiyasini I-fazasini stimullaydi (postprandial, ya'ni ovqatdan keyingi giperglikemiyaning oldini olish uchun). Dori yaxshi o'zlashtiriladi. Gipoglikemiya holatlari kam kuzatiladi.

Ovqat iste'mol qilinishiga javoban ingichka ichakda *glyukozaga bog'liq insulinotrop polipeptid (GIP)* va *glyukagonga o'xshash etid (GLP-1)* kabi glyukoza miqdorini nazorat qiluvchi gormonlar ishlab chiqarilishi kuzatilgan. Bular *inkretinlar* deb ataladi. Tibbiyot amaliyotida qo'llanilishi mumkin bo'lgan GLP-1 gormoni vazifasini bajara oladigan sun'iy moddalar yaratilgan bo'lib, bulardan

birinchisi Eksenatiddir. U II turdagi qandli diabetni davolash uchun tavsiya etilgan. U GLP-1 reseptorlari agonisti bo'lib, giperglikemiyaga javoban insulin sekresiyasini oshiradi.

Eksenatid kuniga 2 mahal teri ostiga qilinadi, yarim ajralish davri 2.4 soat. U siydik orqali ajraladi. Asosiy nojo'ya ta'sirlariga dispepsiya va gipoglikemiya kiradi.

Metformin (siofor) bigaunidlar guruhiga kiruvchi dori vositasidir. Uning aniq ta'sir mexanizmi hozirgacha aniqlanmagan. Uning asosiy xususiyatlaridan biri bo'lib, jigarda glikogen sintezini kamaytirishi hisoblanadi. Bundan tashqari u mushak to'qimalarida glyukozani o'zlashtirilishini yaxshilaydi. Sut kislotasi mushaklarda to'planadi (anaerob glikolizning kuchayishi natijasida). YOg<sup>+</sup> to'qimasi hujayralarida ham glyukozaning o'zlashtirilishi oshadi. Tadqiqotlar natijalariga ko'ra, metformin ichakda karbonsuvlarning so'rilishini kamaytirishi kabi xususiyatga ham ega ekan.

Anoreksigen ta'siri natijasida metformin vazn yo'qitilishiga sabab bo'lishi mumkin. U noaniq sabablarga ko'ra qondagi trigliseridlar va xolesterol miqdorini kamaytiradi.

Dori ichakda yaxshi so'riladi. O'zlashtirilishi 50-60%. U organizmda almashinuvga uchramaydi va plazma oqsillari bilan bog'lanmaydi. Asosan buyraklar orqali o'zgarmagan holda ajraladi. Yarim ajralish davri 1.5-3 soat. Kuniga 2-3 mahal qabul qilinadi.

Metformin gastrointestinal nojo'ya ta'sirlar chaqiradi (ko'ngil aynishi, qusish, diareya, og'ir metal ta'mini paydo bo'lishi va hok.). Sulfonilmochevina preparatlaridan farqli o'laroq kamdan-kam hollarda gipoglikemiyaga sababchi bo'lishi mumkin. Laktat asidoz holati faqatgina bir necha bemorlarda kuzatilgan bo'lib, og'ir nojo'ya ta'sir hisoblanadi. Uni oldini olish uchun dori eng kam samarador dozalarda berilishi va buyrak yetishmovchiligi bor kasallarga berilmasligi zarur.

Metformin II turdagi qandli diabetni davolash uchun tavsiya etilgan. Metformin ko'pincha boshqa ta'sir mexanizmiga ega bo'lgan gipoglikemik dori

vositalari bilan birgalikda qo'llaniladi. Masalan, Glibomet degan dori o'z tarkibida metformin va glibenklamidni saqlaydi.

Gipoglikemik vositalarni dozalash qon va siydikdagi qand miqdorini inobatga olgan holda amalga oshiriladi. Har bir bemor uchun dozalar individual bo'lib, bunda qondagi qand miqdori kerak bo'lgan konsentrasiyadan turg'un ravishda ozgina past bo'lishi zarurligini inobatga olish lozim. Gipoglikemik vositalar bilan davolash jarayonida ovqatlanish tartibi to'g'ri va undagi karbonsuvlar miqdori cheklangan bo'lishi lozim.

Barcha diabetga qarshi vositalar uchun xos bo'lgan asorat bu gipoglikemiyadir. Bu holat dori dozasini oshirib yuborish hamda noregulyar ovqatlanish natijasida sodir bo'lishi mumkin. Og'ir hollarda gipoglikemik shok rivojlanishi mumkin, yengil gipoglikemiya qand va karbonsuvlarga boy taomlarni iste'mol qilishi yo'li bilan davolanadi. Ba'zi hollarda parenteral glyukoza yuborilishi mumkin. Glyukagon va adrenalin ham giperglikemiya chaqirish xususiyatiga ega.

Hozirgi davrda yangi turdagi diabetga qarshi dori vositalari, ya'ni *insulinga nisbatan hujayralar sezuvchanligini oshiruvchi vositalar* klinik amaliyotga kiritilmoqda. Bu dorilarni (tiazolidinedion hosilalari bo'lmish Rozigitazon va Pioglitazon) ham endogen insulin sintezi kamaygan holatlarda ham unga nisbatan rezistentlik rivojlangan holatlarda qo'llash mumkindir<sup>1</sup>. Bu dorilar maxsus yadro reseptorlarini faollashtirib, karbonsuvlar va lipid almashinuvini nazorat qiluvchi insulinga bog'liq genlar transkripsiyasini kuchaytiradi va bu holat insulinga bo'lgan rezistentlikni kamaytiradi. To'qimalarda glyukoza va yog' kislotalarning o'zlashtirilishi oshadi, lipogenez kuchayadi va glyukonegenez kamayadi.

Diabetni davolashda yangi trend bo'lib *ingichka ichakda glyukoza so'rilishini kamaytiruvchi vositalarni* yaratilishi hisoblanadi. SHulardan biri Akarbozadir. U ichakdagi a-glikozidaza faolligini pasaytiradi. Bunda ko'p turdagi karbonsuvlarning (laktozani ham) ichak orqali so'rilishi pasayadi. Ko'p miqdordagi hazm bo'lmagan karbonsuvlar yo'g'on ichakka tushib, u yerdagi mikroflora tomonidan parchalanadi va buning natijasida ichakda gazlar hosil bo'ladi. Meteorizm holati 20-30%

bemorlarda kuzatiladi. 3% ga yaqin bemorlarda kuchli diareya kuzatiladi. Akarboza bilan monoterapiyada gipoglikemiya holati kuzatilmaydi. Lekin, u insulin yoki sulfonilmochevina preparatlari bilan birgalikda qo'llanilganda sezilarli gipoglikemiya holoti vujudga kelishi mumkin. Akarboza ichakdan yomon so'riladi.

---

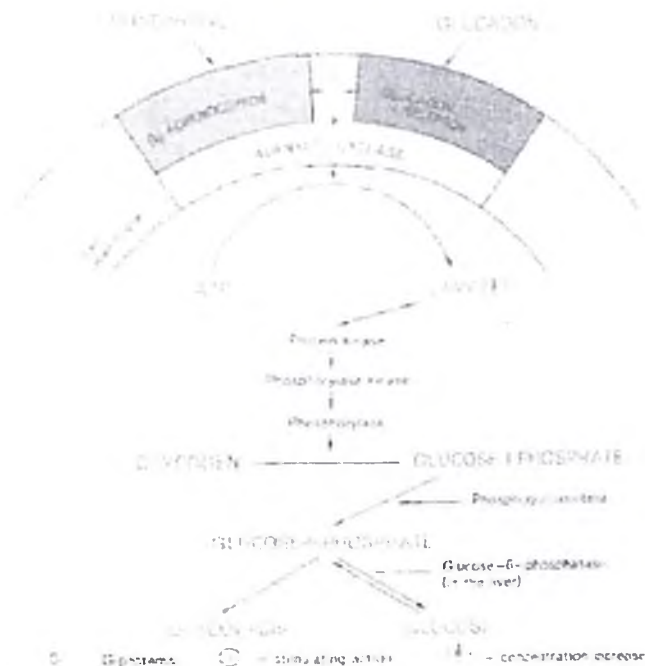
1 - bu guruhning 1-preparati Troglitazon bo'lib, u idiosinkratik reaksiyaga bog'liq bo'lgan gepatotoksiklik xususiyatiga ega. Shuning uchun hozirda bu dorining qo'llanilishi to'xtatilgan.

Akarbozani metformin bilan qo'llash maqsadga muvofiq emas, chunki u metforminning so'rilishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Tadqiqotlar yo'nalishlarining muhimlaridan biri bu qandli diabetda glyukoza to'qimalarga zaharli ta'sirini (neyropatiya, retinopatiya, nefropatiya va hok.) kamaytirishni ta'minlovchi dorilarni yaratilishidir. Bunda asosiy vazifa bo'lib glyukoza fruktozaga va sorbitolga aylanish mexanizmini to'xtatish hisoblanadi. Bu maqsad uchun birinchi aldoza reduktaza ingibitorlari ishlab chiqilgan, ammo hozirda ushbu vositalarning samaradorligi o'rganilmoqda.

Glyukagon - oshqozon osti bezi A-orolcha xujayralari tomonidan ishlab chiqariluvchi gormon hisoblanadi. 29 aminokislotalardan tashkil topgan polipeptid. Enteroglyukagon oshqozon, 12 barmoq ichak va och ichak devorlarida topilgan. Glyukagon ishlab chiqarilishi qondagi glyukoza, ovqat tarkibi va ichak gormonlari tomonidan boshqariladi. Glyukagon ta'siri qisqa vaqt davom etib, bu gormon jigar, buyraklar va qondagi glyukagonaza fermenti ta'sirida parchalanadi (qondagi konsentratsiyasi 7 daq. ichida 50%ga tushadi).

Glyukagonning karbonsuvlar almashinuviga ta'siri giperglikemiya bilan namoyon bo'ladi. Bu ta'siri jigarda glikogenoliz va glyukoneogenezning kuchayishi natijasida vujudga keladi. Glyukagonning ta'siri uning  $G_1$  oqsil bilan bog'langan maxsus reseptorlar o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladi.



20.11- rasm. Adrenalin va glyukagonning glikogenolitik ta'siri (chizma).

Bir vaqtning o'zida adenilat siklaza faolligi oshib, sAMF miqdori osha boshlaydi (20.11-rasm). Jigardan glyukozaaning ajralishi oshadi. Bir vaqtning o'zida glyukoneogenez, ya'ni har xil karbonsuv bo'lmagan moddalardan (aminoksilotalar, priuvat va boshqalar) glyukoza sintezi ham oshadi.

Glyukagon yurak-qon tomir tizimiga ham ta'sir ko'rsatadi. Asosiysi musbat inotrop ta'sir bo'lib, bunda u taxikardiya chaqiradi va atrioventrikulyar o'tkazuvanlik oshishini ta'minlaydi. U miokardning qisqaruvchanlik qobiliyatini oshib, bunda yurak qsiqarishida otiladigan qon hajmi ham oshadi. Glyukagon qo'llanilganda qorinchalar aritmiyasi kabi holatlar rivojlanmaydi.

Glyukagon miokarddagi sAMF miqdorini oshirib yuboradi. Uning bu ta'sirini a-adrenoblokatorlar qo'llash bilan to'xtatib bo'lmaydi, bu esa o'z navbatida alohida glyukagon va katexolmainlarga sezuvchi reseptorlar bor bo'lishi mumkinligidan dalolat beradi. Bundan tashqari, glyukagon buyrak usti bezlari tomonidan adrenalin ajralishini oshiradi hamda o'sish gormoni va kalsitonin ajralishini stimullaydi.

Glyukagon kam hollarda qo'llaniladi. U gipoglikemik koma, yurak yetishmovchiligi va kardiogen shok holatlarini davolashda parenteral yo'l bilan yuboriladi. Uning kamchiliklaridan biri bo'lib, bu kardiogen shok va yurak yetishmovchiligi kabi holatlarni davolashdagi qisqa muddatli ta'siri hisoblanadi. Bundan tashqari uning ta'siri natijasida yurak tomonidan kislorodga bo'lgan talab oshadi.

Buyrak usti bezi po'stloq qismi 40 dan ortiq steroid gormon ishlab chiqaradi. Ularning ba'zilari juda muhim ahamiyatga egadir (gidrokortizon, kortikosteron, aldosteron). Odatda, buyrak usti bezi gormonlari 3 guruhga bo'linadi: *glyukokortikoidlar* (gidrokortizon, kortikosteron), *mineralokortikoidlar* (aldosteron) va *jinsiy gormonlar* (kam miqdorda, 20.7-bob).

Bu gormonlar xolesteroldan sintezlanadi. Gipofizning AKTG teskari aloqa prinsipi orqali ushbu gormonlar sintezini boshqaradi. Mineralokortikoidlar sintezi hujayradan tashqi suyuqlik hajmi va qondagi natriy ionlari konsentrasiyasiga bog'liqdir. Renin-angiotenzin tizimi ham muhim ahamiyatga ega. AKTG esa kamroq ahamiyatga egadir.

Ko'p kortikosteroidlar jigarda o'zgarishlarga uchrab, u yerda glyukuron va oltinugurt kislotalari bilan konyugatlar hosil qiladi va siydik orqali ajraladi.

Jinsiy gormonlar haqida ma'lumot darslikning 20.7-bobida batafsil berilgan.

### *GLYUKOKORTIKOIDLAR.*

Glyukokortikoidlar hujayra ichida ta'sir ko'rsatadi. Ular hujayralar sitoplazmadagi maxsus reseptorlar bilan bog'lanib, ularni faollashtiradi va buning natijasida hujayrada struktur o'zgarishlar sodir bo'la boshlaydi. "Gormon+reseptor" majmuasi hujayra yadrosi ichiga kiradi va DNK bilan bog'lanib, ma'lum bir genlar transkripsiyasini boshqaradi.

U oqsillar va fermentlar sinteziga ta'sir qiluvchi maxsus mRNK hosil bo'lishiga turtki bo'ladi.

Glyukokortikoidlar moddalar almashinuviga sezilarli va xilma-xil ta'sir ko'rsatadi. Karbonsuvlar almashinuviga ta'siri qondagi glyukoza miqdorini oshishi va bir vaqtda jigarda glyukoneogenezning kuchayishi bilan namoyon bo'ladi.

Aminokislotalarning glyukoneogenez jarayonida o'zlashtirilishi oqsillar sintezining pasayib ketishi hamda organizmda katabolizm jarayonining jadallashuviga olib keladi (mantiy azot balansi). Shu sababli regenerativ jarayonlarning susayishi kuzatiladi. Bolalarda to'qimalarning rivojlanishida (suyak to'qimalari ham) nomuvofiqliklar paydo bo'ladi va ularning o'sishi orqada qoladi.

Yog' almashinuviga ta'siri natijasida ularning qayta taqsimoti amalga oshiriladi. Surunkali qo'llanilganda yog' to'qimasining yuzda (oysimon yuz), bo'yin va yelka sohalarida to'planishi kuzatiladi.

Suv-tuz almashinuvida ham o'zgarishlar kuzatiladi. Glyukokortikoidlar mineralokortikoid ta'siriga ham ega bo'lib, uning natijasida organizmda natriy va suvning buyrak kanalhalaridagi reabsorbsiyasini kuchaytirishi natijasida ushlanib qolishi va aksincha kaliy ionlarining ekskresiyasini kuchayishi kuzatiladi. Buning natijasida qon hajmining, qon bosimining va to'qimalar gidrofilligining oshishi kuzatiladi. Kalsiy ekskresiyasi oshishi natijasida osteoporoz ham rivojlanishi mumkin.

Glyukokortikoidlar yallig'lanishga qarshi va immunosupressiv ta'sirga ega (26-27-boblar).

Glyukokortikoidlarning yallig'lanishga qarshi ta'siri ularning yallig'lanish mediatorlari ishlab chiqilishiga, tomir komponentga va yallig'lanishda qatnashadigan hujayralar faoliyatiga ta'sir qilishi bilan bog'liqdir. Ular ta'sirida mayda qon tomirlar qisqarishi va ekssudasiya jarayoning kamayishi kuzatiladi. Leykositlar infiltratsiyasi, makrofaqtlar faollashishi va yallig'lanish mediatorlarining hosil bo'lishi kamayadi. Bu ta'siri bilvosita bo'lib, fosfolipaza A<sub>2</sub>ni ingibirlashi hisobi amalga oshadi.

Ular leykositlarni maxsus oqsil *annexin (lipokortin)* sintezlashga undaydi. Bu oqsil fosfolipaza A<sub>2</sub> ingibitori hisoblanadi. Bundan tashqari glyukokortikoidlar SOX-2 faoliyatini susaytiradi.

Glyukokortikoidlarning immunosupressiv ta'siri ularning T- va V-limfositlar faolligini tushirishi, bir qator interleykinlar, sitokinlar va plazma komplementlari



hosil bo'lishini kamaytirishi bilan bog'liqdir. Glyukokortikoidlar bundan tashqari qonda aylanib yurgan limfositlar va makrofaqarlar sonini kamaytiradi.

Glyukokortikoidlar gemopoezga ham ta'sir ko'rsatadi. Ular odatda limfositlar va eozinofillar ulushini kamaytiradi. SHular bilan bir vaqtda eritrositlar, neytrofillar va retikulositlar sonining oshishi kuzatiladi. Glyukokortikoidlar gipotalamo-gipofiz-buyrak usti bezi tizimining ishini teskari aloqa prinsipi asosida susaytiradi, ya'ni AKTG sintezi kamayadi. Buyrak usti ezi yetishmovchiligi holatlari kuzatilishi mumkin va bu holat glyukortikoidlarning birlaniga to'xtatilishi natijasida ayniqsa yaqqol namoyon bo'ladi.

Oliy nerv faoliyatida har xil nuqsonlar paydo bo'lishi mumkin. Bular cyforiya, psixomotor qo'zg'alish va psixotik reaksiyalar ko'rinishida bo'lishi mumkin.

Tabiiy Hidrokortizon va uning efirlari (asetat, suksinat) dorivositalari sifatida qo'llaniladi. Hidrokortizon preparatlari ko'proq parenteral dori yoki mahalliy surtmalar ko'rinishida bo'lib, peroral va mushak orasiga qilinadigan shakllari kam uchraydi. Buyrak usti bezi yetishmovchiligida va boshqa shoshilinch holatlarda suvda eruvchi preparat Hidrokortizon gemisuksinatni (sopolkort) qo'llash mumkin.

Klinik amaliyotda qo'llanilayotgan boshqa glyukokortikoidlar tabiiy gormonlar hosilalari yoki analoglari hisoblanadi. Ular farmakologik xususiyatlari bo'yicha gidrokortizonga o'xshashdir. Ularning ba'zilari gidrokortizondan glyukokortikoid va mineralokortikoid ta'sirlarining o'zaro nisbati bilan, ba'zilari teri orqali yomon so'rilishi (Fluosinolon asetonid, Flumetazon pivalat) bilan farqlanadi.

Prednizolon gidrokortizonga nisbatan 3-4 barobar kuchliroq yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega. U sezilarli natriyning ushlanib qolinishga sabab bo'lmaydi. Uning suvda eruvchi Prednizolon gemisuksinat vositasini tomir ichiga yuborib qo'llash mumkin.

Metilprednizolon nomi bilan qo'llaniladigan prednizolon hosilasi ham mavjud. Uning minerokortikoid ta'siri sustroqdir. Metilprednizolonning uzoq davomli ta'sirga ega dorilari ham ishlab chiqilgan.

Metilprednizolon aseponat (advantan) mahalliy surtmalar, kremlar yoki emulsiyalar shaklida qo'llaniladi. U teri muguz qavatidan yaxshi o'tadi. U prednizolondan sezilarli darajada kuchliroq bo'lgan yallig'lanishga va allergiyaga qarshi ta'sirga ega. Vositani kuniga 1 mahal qo'llaniladi.

Teri orqali 1% dan kam miqdorda so'rilganligi uchun uning tizimli ta'siri deyarli yo'qdir. Bundan tashqari u qisqa muddat ichida jigarda almashinuvga uchraydi.

Uni qo'llash kam hollarda teri atrofiyasiga olib kelishi mumkin va u shu jihati bilan boshqa flor glyukokortikoidlardan ustun turadi.

Yallig'lanishga qarshi ta'sir bilan mineralokortikoid ta'sir orasidagi bog'liqlik prednizolonning florli hosilalari bo'lmish Deksametazon va Triamsinolonda yaqqol namoyon bo'ladi. Deksametazon (Deksazon) yallig'lanishga qarshi vosita bo'lib. Hidrokortizonga nisbatan 30 marta faol, ammo suv-tuz almashinuviga ta'siri juda ozdir. Deksametazonning mushak orasiga va vena ichiga yuborish mumkin bo'lgan suvli eritmasi mavjuddir. Betametazon Deksametazonga o'xshash ta'sir ko'rsatadi.

Triamsinolon (polkortolon) yallig'lanishga qarshi vosita bo'lib, uning faolligi Hidrokortizondan 5 marta yuqoridir. U suv va minerallar almashinuviga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. Ammo u boshqa nojo'ya ta'sirlar keltirib chiqarishi mumkin: mushaklar atrofiyasi, ishtaha yo'qolishi va depressiya.

Glyukokortikoid vositalarning buyurilishiga to'g'ridan to'g'ri ko'rsatma bu buyrak usti bezi yetishmovchiligidir. Lekin, ular ko'proq yallig'lanishga va allergiyaga qarshi vositalar sifatida qo'llaniladi. Ulardan kollagenozlar, revmatizm, teri yallig'lanish kasalliklari (ekzema), allergik holatlar (bronxial astma) va bir qator ko'z kasalliklarida (keratit, irit) samarali foydalanib kelinmoqda. Glyukokortikoidlar bundan tashqari o'tkir leykoz va shok holatlarida ham qo'llaniladi. Organ va to'qimalar transplantasiyasidan so'ng ular immunosupressorlar sifatida qo'llaniladi.

Glyukokortikoidlar keskin yallig'lanish komponentli teri kasalliklarini davolashda keng qo'llanilmoqda. Biroq, ko'p vositalar teri yuzasidan so'rilib, tizimli nojo'ya ta'sirlarini yuzaga keltirish mumkin. Shuning uchun teridan yomon

soʻriladigan mahalliy qoʻllaniladigan vositalarni kashf qilish zaruriyati tugʻildi va bunday vositalar sintezlandi. Bular oʻz molekulasida 2 atom fluor saqlovchi prednizolon hosilalari: Sinaflan va Flumetazon pivalatdir. Ular kuchli yalligʻlanish, allergiya va qichishga qarshi xususiyatga egadir. Ular faqat surtmalar<sup>1</sup> va kremlar koʻrinishida boʻladi va teridan yomon soʻrilganligi sababli tizimli taʼsir koʻrsatmaydi. Ammo, shuni nazarda tutish kerakki, bu vositalar teri va shilliq qavatlar mahalliy immunitetini tushirishga va uning natijasida superinfeksiya rivojlanishiga olib kelishi ham mumkin. Shuning uchun ularning baʼzilari tarkibida antibakterial vositalar (masalan, Neomisin) ham mavjud (Sinalar-N, Lokakorten-N surtmalari).

Surtma va krem shaklida ishlab chiqariladigan glyukokortikoid vosita Budezonid mahalliy qoʻllash uchun moʻljallangan. Surtma shaklidagi vosita vazelin asosida boʻlganligi uchun krem shaklidagiga nisbatan sekinroq soʻriladi va taʼsiri davomiyroq boʻladi. Budezonidning ingalyasion qoʻllash uchun vositasi kukun shaklida boʻladi (Benakort).

Glyukokortikoidlarning tizimli taʼsiriga ega boʻlmagan vositalariga Beklometazon propionat<sup>2</sup> ham kirib, u ingalyasiya shaklida boʻladi va asosan bronxial astma va vazomotor rinitlarni (pollinoz) davolashda qoʻllaniladi. Deyarli tizimli taʼsiriga ega boʻlmagan yana bir ingalyasion glyukokortikoid vositasi Flyutikazon propionatdir (ingalyasion qoʻllanilganda atigi 1% miqdori qon aylanish tizimiga tushishi mumkin). Vosita sprej yoki yaxshi disperslangan kukun koʻrinishida maxsus dozalashtirish moslamasi bor ingalyatorlar tarkibida ishlab chiqariladi. U bronxial astmani davolashda kuniga 2 mahal qoʻllaniladi.<sup>3</sup>

Glyukokortikoidlarning nojoʻya taʼsirlariga odatda ularning kerakli taʼsirlaridan oshib ketganda vujudga keladigan taʼsirlari kiradi. Masalan, ularning mineralokortikoid nojoʻya taʼsiri natijasida ionlar muvozanati buzilishi, koʻp miqdorda toʻqimalarda suvning yigʻilishi va shishlarning hosil boʻlishi hamda arterial bosimning oshishi kuzatiladi. Steroidlar qondagi qand miqdorini oshib ketishiga va yogʻlar taqsimlanishining buzilishiga ham olib kelishi mumkin.

Regenerasiya jarayonining susayishi. OIT shilliq qavatida yaralar hosil bo'lishi. osteoproz rivojlanishi mumkin.

1 - Sinifalan (fluosinolon asetonid) "Sinalar", "Sinalar-N", "Flusinar" kabi surtmalarning asosiy faol qismi hisoblanadi. Bumetazon pivalat esa "Lokakorten", "Lorinden-S" takribiga kiradi

2 - dori vositasi bundan tashqari dozalash moslamasi bor ingalyatorlar tarkibida kukun shaklida ishlab chiqariladi (bekotid, bekoloforte)

3 - mahalliy ta'sirga ega bo'lgan glyukokortikoid vositalarni ishlab chiqishdagi yangi trend bo'lib, ularni so'rilgandan so'ng tanadagi fermentlar tomonidan tezda parchalanadigan shakllarni yaratish hisoblanadi. Bunday vositalar kam tizimli ta'sirga va uning natijasida nojo'ya ta'sirga ega bo'ladi. Bu kabi dorilar o'z ichiga Yoteprednoal (oftalmologiyada allergik reaksiyalarni davolashda qo'llaniladi) va bronxial astmani davolashda qo'llaniluvchi Siklezonidni oladi. Bu guruh "toza steroidlar" deb ataladi.

Infeksiyalarga chidamlilik pasayadi. Aqliy faoliyatning, hayz siklining buzilishlari va boshqa noxush ta'sirlar kuzatiladi.

*Glyukokortikoidlarning antagonistlari* mavjuddir. Ba'zi dorilar ularning sintezini susaytiradi (metirapon, mitotan); ba'zilari reseptorlarini bloklaydi (mifepriston). Ular ba'zida Kushing sindromini<sup>1</sup> davolashda hamda kortikotropin sintezini o'rganishda qo'llaniladi (metirapon). Mitotan zaharli vosita bo'lib, faqatgina davolanmaydigan buyrak usti bezi po'stlog'i o'sma kasalliklarida qo'llaniladi.

### *MINERALOKORTIKOIDLAR.*

Tabiiy mineralokortikoidlarga aldosteron va 11-dezoksikortikosteron kiradi. Aldosteron asosiy mineralokortikoid bo'lib, 11-dezoksikortikosterondan ta'siri jihatidan 20-30 marta kuchliroqdir. Mineralokortikoidlar fiziologik faolligining asosiy namoyon bo'lishi organizmdagi suv-tuz almashinuvida ishtirok orqali amalga oshadi. Ular ta'sirida buyrak nefronalari distal kanalchalarida natriy va izoosmolyar suv reabsorbsiyasi kuchayadi. SHu vaqtning o'zida kaliyning ekskresiyasi ham kuchayadi (16-bob).

Mineralokortikoidlar karbonsuvlar almashinuviga kuchsiz ta'sir ko'rsatadi. Ular sust yallig'lanishga va allergiyaga qarshi xususiyatlarga egadir.

Ilgari aldosteron olinishi murakkab bo'lgan paytlarda. Dezoksikortikosteron asetat asosiy mineralokortikoid ta'sirga ega bo'lgan vosita sifatida qo'llanilar edi. Dezoksikortikosteron asosan mushak orasiga qilinuvchi shaklda yoki teri ostiga implantasiya qilinuvchi plastinkalar ko'rinishida qabul qilinadi. Dezoksikortikosteron trimetil asetat davomiyroq ta'sirga egadir. Hozirda mineralokortikoid ta'sirga ega bo'lgan vosita sifatida asosan Ftorgidrokortizon asetat (ftorkortizon, florinef) qo'llanilmoqda. Bundan tashqari u yaqqol yallig'lanishga qarshi ta'sirga egadir. U og'iz orqali qabul qilinadi.

Mineralokortikoidlar buyrak usti bezi surunkali yetishmovchiligi holatlarini (Addison kasalligi) davolashda qo'llaniladi. Bundan tashqari ular miasteniya, adinamiya holatlarini davolashda qo'llaniladi, chunki ular mushaklar tonusini va harakat samaradorligini oshiradi.

Ularning nojo'ya ta'sirlari odam tanasida ko'p miqdorda natriy va suvning ushlanib qolishi bilan bog'liqdir. To'qimalarda shishlar, assit<sup>2</sup> paydo bo'ladi. Qon bosimi oshadi. Og'ir hollarda yurak chap qorinчасi yetishmovchiligi va o'pka shishi rivojlanishi mumkin.

Klinik amaliyotda *mineralokotikoidlarning antagonistlaridan* foydalaniladi. Ularning ba'zilarini mineralokotikoidlarning sintezini kamaytiradi (metirapon), bunda glyukokortikoidlarning sinteziga ham shunday ta'sir ko'rsatiladi. Bundan tashqari mineralokotikoidlarning maxsus reseptorlarini buyrak kanalchalarida bloklab tanlab minerallar almashinuviga bo'lgan ta'sirni kamaytiradigan antagonistlar ham mavjud. Shulardan biri Spirinolakton bo'lib, undan diuretik sifatida foydalaniladi (16-bob).

---

<sup>1</sup> - bu holat buyrak usti bezi giperfunktseyasida yoki uzoq muddatli kortikosteroidlar bilan davolanishda yuzaga keladi  
Bunda semizlik rivojlanadi (qonni, bo'yinda yog' to'planadi)

<sup>2</sup> - qorin bo'shlig'ida suyuqlikning yig'ilishi Grekenada askos - suv saqlaydigan teri xalta.

# JINSIY GORMONLAR. ULARNING HOSILALARI VA DORILARI. SINTETIK O'RNINI BOSUVCHILARI VA ANTAGONISTLARI *AYOLLAR JINSIY GORMONLARI VA ULARNING DORILARI*

Tuxumdon follikularida estrogen va progesteronlar (sariq tana gestagenlari) sintezlanadi. Asosiy follikula gormoni etradiol bo'lib, u tuxum hujayra rivojlanishi davomida ishlab chiqariladi. Estron va estriol organizmda estradioldan hosil bo'lib (asosan jigarda), qon va siydikda aniqlanadi. Kimyoviy tuzilishiga ko'ra ushbu gormonlar steroidlar guruhiga kiradi. Estrogenlar ayollarda reproduktiv organlarning hamda ikkilamchi jinsiy belgilarning rivojlanishi uchun zarur hisoblanadi. Hayz siklining birinchi yarmida kuzatiladigan endometriy proliferatsiyasi ham ushbu gormon ta'sirida amalga oshadi.

Tuxum hujayra etilganidan so'ng follikuladan ajralib chiqadi va shu orqali ovulyatsiya sodir bo'ladi. Yorilgan follikul o'rnida sariq tana hosil bo'ladi va u progesteron gormonini ishlab chiqarishni boshlaydi. Jigarda u pregnandiolga aylanadi va siydik orqali ajraladi<sup>1</sup>. Gestagenlar ham estrogenlarga o'xshab steroidlar guruhiga kiradi. Gestagenlar hayz siklining ikkinchi yarmida bachadon shilliq qavatida sodir bo'ladigan o'zgarishlarga (sekretor) o'z hissasini qo'shadi. Tuxum hujayra urug'langandan so'ng ular desidual membrana va yo'ldosh hosil bo'lishida ishtirok etadi. Shu yo'l bilan bachadon ichida homila rivojlanishi uchun zarur bo'lgan shart-sharoitlar yaratiladi. Shuning uchun sariq tana gormoni boshqachasiga "hoiladorlik gormoni" deb nomlanadi. Yo'ldosh ham estrogen va gestagenlar ishlab chiqaradi. U xorionik gonadotropin (lyuteinlovchi) ishlab chiqarib, ta'siri jihatida gipofiz oldi qismidan chiqadigan I.G bilan o'xshash hisoblanadi. Agar tuxum hujayra urug'lanmasa, sariq tana involyusiyaga uchraydi va hayz boshlanadi. Hayz vaqtida bachadon shilliq qavati ajraladi va bachadondan tashqariga chiqariladi. Gipofiz oldi qismi gormonlari gonadotropinlar jinsiy gormonlar ishlab chiqarilishini nazorat qiladi.

Estrogen va gestagenlar hujayra ichi maxsus reseptorlari bilan o'zaro bog'lanib ta'sir ko'rsatadi. Estrogen va gestagen ta'sirining asosiy sohasi bo'lib hujayra yadrosi hisoblanadi. Bunda ular gormon-reseptor majmuasi shaklida yadroviy DNK

bilan bog'lanib, oqsil sinteziga ta'sir ko'rsatadi. Estrogen va gestagen reseptorlarining eng ko'p joylashgan a'zolari bo'lib, bachadon, qin, sut bezlari hamda gipofiz old qismi va gipotalamus hisoblanadi.

Ayollar gormonal vositalarining alohida ta'sirlari ba'zi hollarda biologik standartlashtirilgan usullar yordamida aniqlanadi. Estrogenlarni kastrasiya qilingan oq sichqon va kalamushlarda estrus ("oqish") chaqirish qobiliyatiga qarab o'rganiladi. Hayvonlar qinidan chiqadigan surtmalar olinadi, unda tinch davrida (anestrus) shilliq, leykositlar, yadroli bir necha epiteliy hujayralari topiladi. "Oqish" davrida surtmada ko'p miqdorda yadrosiz shoxlangan epiteliy hujayralari aniqlanadi. Bir ta'sir birligi 1  $\mu$ g estron ta'siriga teng bo'ladi.

Gestagenlarning biologik standartlashtirilishi pubertat oldi davrida bo'lgan urg'ochi quyonlarda amalga oshiriladi. Bayonnomaga asosan hayvonlarga birinchi bo'lib estron, keyin esa progesteron inyeksiyasi amalga oshiriladi. Bunda "yolg'on" homiladorlik rivojlanadi. Bachadon shilliq qavatidagi o'zgarishlar homiladorlikning 8-kunidagi o'zgarishlarga (gistologik aniqlanganda) mos bo'lishi kerak. Bir ta'sir birligi 1 mg kristallangan progesteron ta'siriga teng bo'ladi.

1 - buyraklar estrogen va gestagenlar hosilalarini glyukuron va sulfat kislotalar bilan bog'langan shaklda ajratadi

#### A) Estrogen va estrogena qarshi vositalar.

Estrogenning kimyoviy preparatlari<sup>1</sup> steroid (tabiiy gormonlar va ularning hosilalari) va nosteroid tuzilishli birikmalarga (sintetik vositalar) bo'linadi (20.8-jadval, 20.13-rasm.).

20.8-jadval. Jinsiy gormonlar, ularning preparatlari, sun'iy analoglari, o'rnini bosuvchilari va antagonistlari

Guruh	Estrogens and their analogues	Gestagens and their analogues	Androgens and their analogues
Tabiiy gormonlar va ularning o'zgarish mahsulotlari (steroid)	Estradiol Estrone Estradiol Estrone	Progesterone Pregnandiol	Testosterone Androstenedione
Jinsiy gormonlar preparatlari va analoglari (steroidlar)	Estrone Estradiol diethylstilbestrol Ethinylestradiol	Progesterone Ethinylprogesterone Hydroxyprogesterone acetate	Testosterone propionate Testosterone enanthate Methyltestosterone
Gormonal faol sun'iy dorilar (nosteroid)	Hexoestrol orgestrolinone		
Jinsiy gormonlar antagonistlari	Clozaprine Tafaroten*	Mifepristone (RU-486)	Gonadorelin Gonadorelin antagonist Goserelin**

\* - har xil to'qimalarda tamoksifen etsrogenga qarshi (ko'krak bezlarida) yoki estrogen (suyaklar va hok.) ta'sir ko'rsatadi. Shunday aralash ta'sir qiluvchi estrogen vositalariga *estrogen reseptorlari modulyatorlari* deyiladi. Klomifen toza antagonist hisoblanadi.

\*\* - digidrotosteron sintezi ingibitori.

Estron (follikulin) (homilador ayol yoki homilador hayvon siydigidan olinadi) va Estradiol kabi steroid tuzilishga ega bo'lgan estrogenlar klinik amaliyotda keng qo'llaniladi. Estradiol dipropionat estrondan faolroq bo'lib, ko'proq muddat ta'sir qiladi. Shuning uchun estron kuniga 1 mahal berilsa, Estradiol dipropionat har 2-4 kunda beriladi. Estron va estradiol etirlari mushak orasiga yog'lar shaklida yuboriladi. Ular og'iz orqali qabul qilinganda samarasi past bo'ladi, chunki jigar tomonidan tez orada parchalanib yuboriladi.

Yarim sun'iy vosita Etinilestradiol (mikrofolin) yuqorida aytib o'tilgan vositalardan keskin farq qiladi. U eng faol estrogendir. U estrondan 50 marta faolroqdir. Bundan tashqari uni peroral ham qabul qilish mumkin, chunki tarkibidagi etil guruhi uni jigarda parchalanishdan saqlaydi. Ta'siri uzoq davom etmaydi (kuniga 1-2 mahal ichiladi).

Mestranol yarim sintetik estrogeni odam organizmida Etinilestradiolga aylanadi. U og'iz orqali qabul qilinadi va kontrasepsiya dori vositalari tarkibiga kiradi.

Estrogen ta'sirga ega (nosteroid tuzilishli) sun'iy vositalar ham mavjuddir. Ulardan biri geksan hosilasi Geksestrol (sinestrol). Faolligi jihatidan estronga yaqin. U peroral yoki mushak orasiga qabul qilinishi mumkin.

---

1 - Estrus issiqlik (oqish) Grekchadan oistros-chiros, o'chlik, genos-tug'ilish

Estrogenlar tuxumdon faoliyati buzilganda (hayz sikli buzilishlarida - amenorreya<sup>1</sup>, dismenorreya<sup>2</sup>, kastrasiyadan keyingi buzilishlar) va tug'ruqdan keyingi laktasiyani to'xtatish maqsadida qo'llaniladi. Estrogenlar (masalan, geksestrol) prostata bezi raki (34-bob) va ko'krak bezi raki (60 yoshdan oshgan ayollarda) kompleks terapiyasida beriladi.

---

1 - jinsiy yetilish davrida hayzning yo'qligi Grekchada a - yo'qlik, men - ay, theo - oqim.



Estrogenlar kontraseptiv vositalar tarkibida ham bo'ladi.

Gormonal o'rnini bosuvchi terapiyadan klimaks davridagi buzilishlarda yoki tuxumdonlarni olib tashlash operasialaridan so'ng keng foydalaniladi. Proginova-21 (estrogen valerat), Klimara (tarkibida estradiol saqlovchi 7 kun davomida ta'siri qiluvchi elim qog'oz) kabi faqat estrogen tarkibli vositalar yoki ularni gestagenlar bilan kombinatsiyali (gestagenlar estrogenlar tomonidan chaqiriladigan endometriy giperplaziyasini oldini olish maqsadida qo'shiladi) vositalaridan shu holatlarni davolashda qo'llaniladi. Shu dorilardan biri Klimonormdir (tabletkalar estradiol valerat + levonorgestrel saqlaydi). Bu vositada estrogen va gestagenlar dozalari shunday moslashtirilganki, bunda estrogenlarning markaziy asab tizimiga, yog'lar almashinuviga, suyaklar rezorbsiyasiga ijobiy ta'siri saqlanishi ta'minlangan bo'lib, bir vaqtning o'zida endometriyni giperplastik jarayonlardan himoyalash ta'minlangan.

Premenopauzada yoki yosh ayolarda tuxumdonlari olib tashlanishi holatlarida 2 bosqichli terapiyadan o'tuvchi rejimga asoslangan holda foydalaniladi. Postmenopauzada davomiy terapiya rejimidan (umrbod) foydalanish maqsadga muvofiqdir. Bu maqsadda Klimoden nomli o'z tarkibida teng miqdorda estradiol valerat va vositani qo'llash maqsadga muvofiq bo'ladi.

Klimakterik estrogen yetishmovchiligi holatlarida Divina, Divitren, Indivina (estradiol valerat + medroksiprogesteron har xil dozalarida) va Divigel (transdermal gel shaklidagi estradiol gemigidrat) vositalaridan ham foydalanilsa bo'ladi.

O'rnini bosuvchi gormonal terapiya nafaqat klimaks simptomlarini yengillashtiradi, balki estrogenlar yetishmovchiligi natijasida vujudga kelishi mumkin bo'lgan osteoporoz holatini ham oldini oladi.

Uzoq muddat estrogenlarni qo'llash davomida bachadondan qon ketish holatlari yuzaga kelishi mumkin. Shu vaqtning o'zida estrogenlar qon ivishini kuchaytirishi hisobiga tromboemboliya holatlariga ham sababchi bo'lishi mumkin. Ba'zida shishlar ham kuzatiladi. Og'iz orqali qabul qilinganda estrogenlar ko'ngil aynishi, qusish, diareya kabi nojo'ya ta'sirlarga sabab bo'lishi mumkin. Estrogenlar

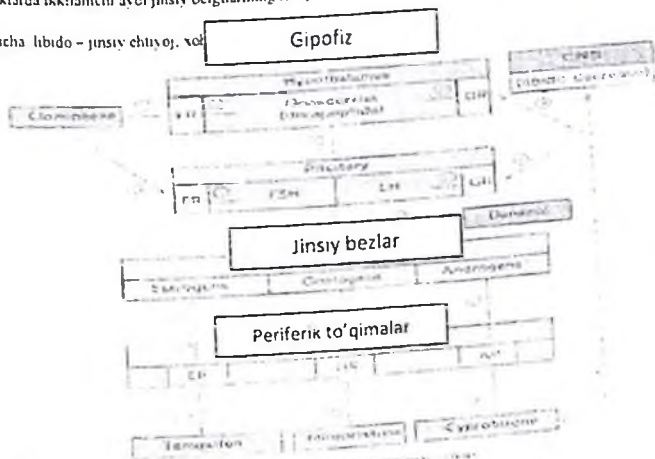
erkaklarda qo'llanilganda feminizasiya<sup>1</sup>, libidoning va jinsiy potensiyaning pasayishiga olib keladi.

Estrogenlar 60 yoshdan kichik bo'lgan ko'krak bezi va jinsiy a'zolaraki bilan og'rikan ayollarga buyurilmaydi. Endometritlar va bachadondan qon ketish holatlarida ham bu dorilarni qabul qilish mumkin emas. Jigar va buyraklar kasalliklarida estrogenlar ehtiyotkorlik bilan qabul qilinadi.

Oxirgi yillarda klinik amaliyotga yangi guruh, ya'ni *estrogena qarshi dori vositalari* kirib keldi. Ular nosteroid tuzilishga ega bo'lgan sintetik moddalardir. Ularning ta'siri mexanizmi maxsus reseptorlarni bloklash orqali estrogen ta'sirini kamaytirish (20.14-rasm). Ular ayniqsa, gipotalamus (gonadoliberinlar ishlab chiqarish faoliyatini) va gipofiz (gonadotrop gormonlar ishlab chiqarishini) faoliyatini boshqaruvida ishtirok etuvchi reseptorlarni bloklaydi. Bir vaqtning o'zida teskari aloqa prinsipi buzilishi kuzatilib tizim yana faollashadi. Buning natijasida gonadotrop gormonlar ishlab chiqarilishi oshadi, bu esa o'z navbatda tuxumdonlar o'lchamining kattalashishiga va faoliyatining kuchayishiga olib keladi.

1 - erkaklarda ikkinchi ayel jinsiy belgilarning rivojlanishi

2 - iotuncha libido - jinsiy ehtiyoj, xoh



Bunday dorilar, masalan, Klomifen ayollar bepushtligini davolashda beriladi. Bundan tashqari, antiestrogen vositalar bo'lmish Tamoksifen va Toremifen (fareston) ko'krak bezi rakini davolashda qo'llaniladi (34-bob).

### *Gestagen (progesteragen) va atigestagen vositalar.*

Barcha gestagenlar<sup>1</sup> steroidlardir. Gidroksiprogesteron kaproat, Medroksiprogesteron va Etisteron kabi progesteron hosilalari va uning o'zi dori vositalari sifatida qo'llanilib kelmoqda. Bundan tashqari, gestagen faollikka ega bo'lgan testosteron hosilalari ham mavjud bo'lib, ularga Nogestrel, Noretindron, Noretisteron, Dimetisteron va hok. kiradi.

---

1 - lotinchadan gesto olib ketmoq (homiladorlikni qo'llab-quvvatlamoq)

2 - u davolash maqsadida sun'iy ravishda olingan

Progesteron endometriyni tuxum hujayraning implantasiyasiga tayyorlaydi (proliferasiya bosqichi sekretor bosqichga o'tadi). U miometriy qisqaruvchanligini kamaytiradi, ovulyasiyani oldini oladi va ko'krak bezlarini rivojlanishini ta'minlaydi. U har kuni mushak orasiga yuboriladi. Og'iz orqali qabul qilinganda samarasiz hisoblanadi.

Gidroksiprogesteron kaproat (Gormofort) uzoq ta'sir etuvchi gestagendir. Uning ta'siri 7-14 kun davom etadi. U yog' shaklida bo'lib, mushak orasiga yuboriladi. Medroksiprogesteron ham uzoq ta'sir etuvchi gestagendir. U har 14 kunda mushak orasiga yuboriladi. Bu vosita peroral ham qabul qilinishi mumkin.

Etisteron (pregninum) progesteronga nisbatan ta'sir kuchiga qarab 5-15 marta kuchsizroqdir. U og'iz orqali qabul qilinadi. U til ostida to'liq so'rilib ketguncha shimiladi.

Gestagen ta'sirga ega bo'lgan testosteron hosilalari (Noretinodrel) peroral qabul qilishga mo'ljallangan. Ularning ta'siri 1-3 kun davom etadi.

Gestagenlar sariq tana disfunktsiyasi holatlari bola tushib qolishini oldini olish (homiladorlikning 1-yarmida) va hayz siklini tartibga solishi maqsadida qo'llaniladi. Ulardan kontraseptiv vositalar sifatida keng qo'llanilmoqda.

Gestagenga qarshi vositalar, ya'ni antigestagenlar ham mavjuddir. Ularning ba'zilar klinik amaliyotda qo'llanilmoqda. Shulardan biri steroid tabiatli vosita

Mifepristondir. U gestagen reseptorlarni bloklash orqali gestagenlar ta'sirini yuzaga chiqarmaydi. Mifepriston gestagen ta'siriga ega emas. Mifepristonning asosiy klinik xususiyatlaridan biri bu uning abort chaqira olishidir. Bunday hollarda uni vaqti qo'llash afzalroqdir. Tibbiy ko'rsatmalarga asosan abort chaqirishi uchun Mifepriston prostaglandinlar bilan birga qo'llaniladi. Buning maqsadi shuki, Mifepriston miometriyning prostaglandinlarga nisbatan sezuvchanligini oshiradi. Ikkala vosita ham nojo'ya ta'sirlarini kamaytirish maqsadida kam dozalarda beriladi. Antigestagen vositalar hayz siklini meyorlashtirish uchun ham qo'llaniladi.

#### *Peroral va implantasion kontraseptivlar.*

Bu guruh preparatlari bola tug'ilishni nazorat qilish maqsadida ishlatiladi. Ular nafaqat rejalashtirilmagan homiladorlikni olini olish uchun, balki har xil vaziyatlardan kelib chiqqan holda homiladorlikni rejalashtirish (tuhruqlar soni, homiladorliklar orasidagi vaqt va hok.) maqsadida qo'llaniladi. Turli xil kontraseptiv vositalar va ularning peroral qabul qilish sxemalari mavjud. Eng qulay, saaradorligi yaxshi va kamroq nojo'ya ta'siriga ega kontraseptivlar quyidagilardir:

- Qo'shma estrogen-gestagen vositalari;
- Gestagenlarning mikrodozalarini saqlovchi dorilar.

Etinilestradiol eng ko'p qo'llaniladigan estrogen vositasidir. Gestagenlar turli xil bo'lishi mumkin. Ularning ko'pchiligi testosteron hosilalaridir (noretindron, norgestrel, levonorgestrel). Monofazali (bunda estrogen va gestagen doimiy ta'siriga ega, masalan, mikroginon, Diane-35, minisiston, femoden, regulon, novinet) hamda ikki- va uchfazali dori vositalari mavjud. Ohirgi 2 holatda bemorlar hayz sikli davomida estrogen va gestagen miqdorlarini nazorat qilib har xil vositalarni (xab dori) qabul qiladi. Bu orqali hayz sikli davomida jinsiy gormonlarning miqdorini flyuktuatsiyasi ta'minlash uchun dorilarni optimal dozlash imkonini beradi. Bundan tashqari bunda dorilarning nojo'ya ta'sirlari kamayadi. 2 bosqichli dorilarga anteovin, 3 bosqichliga trikvilar, triziston, triregol va hok. kiradi.

Ushbu dorilarning ta'siri ovulyatsiyani to'xtatishga qaratilgandir. Bu gipofizdagi FSG va LG gormonlari hamda gipotalamusdagi gonadoliberinlar sintezini ingibitorlash orqali amalga oshiriladi. Ular tuxumdonga menopauzadagi

ta'sirga o'xshab ta'sir qiladi. Endometriyda o'zgarishlar bo'lib (proliferasiya fazasidagi regressiya va hok.), tuxum hujayraning endometriyga implantasiyasi sodir bo'lishini oldi olinadi. Bachadon bo'yni shilliq qavati suyuqligi tarkibi ham o'zgarib, bu o'z navbatida spermatozoidlar harakatchanligi susayishiga olib keladi.

Estrogen-gestagen vositalar deyarli 100% samaraga ega. 28 kunli hayz siklida ular 5 kundan boshlab 21 kun davomida ichiladi. Bu dorilarni qabul qilish to'xtatilgandan so'ng reproduktiv faoliyat yana tiklanadi. Tiklanish davri kontrasepsiya davomiyligiga va organizm holatiga bog'liq bo'ladi. Uzoq muddatli kontrasepsiya vositalari qabul qilinganida tiklanish davri bir necha oylarga borishi mumkin. Bu dorilarni homiladorlikdan oldin berilishi ma'lumotlarga qaraganda homilaga zararli ta'sir ko'rsatmaydi.

Ushbu dorilarning nojo'ya ta'sirlari asosan qo'llanilishining birinchi 2 oyligida yuzaga keladi. Keyinchalik bu son kamayib 5-10% atrofida bo'ladi. Xos nojo'ya ta'sirlar o'z ichiga: qon ivishining kuchayishi (venoz trombozlar va tromboemboliyalar havfi), jigar yetishmovchiligi, bosh og'rig'i, qichish, ko'kraklarning qattiqlashishi, ko'ngil aynishi, qusish, hayzlar orasida qonli ajralmalar, semirish va hok.

Estrogen-gestagen kontraseptiv vositalarni qo'llash tromboemboliyalar, bosh miyada qon aylanishini buzilishi, jinsiy a'zolar o'sma kasalliklari, ko'krak bezi raki, og'ir jigar yetishmovchiligi, qandli diabet va psixozlarda ma'n etiladi. SHuni nazarda tutmoq lozimki, estrogen-gestagen vositalar nafaqat kontrasepsiya maqsadida, balki davolash uchun ham foydalaniladi. Masalan, ular hayz sikli buzilishlarida, polipoz va endometrioiz va boshqa ginekologik kasalliklarda beriladi.

Ikkinchi guruh tug'ruqni nazorat qilish vositalariga past dozalardagi gestagenlar kiradi. Kontinuin, Mikrolat va boshqalar shu guruh preparatlariga kiradi. Ularning ta'siri mexanizmi hozirgacha aniqlanmagan. Taxminlarga ko'ra, gestagenlar bachadon shilliq qavati suyuqligiga ta'sir qilib, spermatozoidlar penetratsiya qobiliyatini susaytiradi. Bachadon naylaridan tuxum hujayraning transportining susayishi ham kuzatiladi. Tuxum hujayraning implantasiyasiga to'sqinlik qiluvchi endometriydagi o'zgarishlar ham kuzatiladi. SHu vaqtning o'zida

gipotalamo-gipofizar tizimni faoliyatini pasaytiruvchi ta'siri ham klinik ahamiyatga ega bo'lishi mumkin. Bularning kontraseptivlik samarasi estrogen-gestagen vositalarnikidan sustroq. Estrogenlarning yo'qligi hamda gestagenlarning past dozalarda bo'lishi ularning nojo'ya ta'sirlarini estrogen-gestagen vositalarga nisbatan kam bo'lishini izohlaydi (masalan, metabolizmga ta'sir ko'rsatmaydi va tromboflebit chaqirmaydi).

Asosiy nojo'ya ta'sirlari bu noregulyar hayz sikli va hayzlar orasida qonli ajralmalarning bo'lishi hisoblanadi. Ba'zida ko'ngil aynishi, bosh og'rig'i, depressiya va boshqa holatlar kuzatilishi mumkin. Biroq, umuman olganda, u vositalarning nojo'ya ta'sirlari estrogen-gestagen vositalarnikidan kamroq hisoblanadi.

Reproduktiv faoliyat odatda kontraseptivlarni qabul qilinishi to'xtatilganidan so'ng 3 oy ichida tiklanadi.

Gestagenlarning tizimli nojo'ya ta'sirlarini kamaytirish maqsadida Mirena vositasi ishlab chiqilgan. U bachadon ichi gormon ajratuvchi tizim hisoblanadi. U tarkibida maxsus idish bo'lib, 5 yildan ortiq muddat davomida uning ichidan Levonorgestrel vositasi ajralib turadi. U mahalliy kontraseptiv ta'sirga ega bo'lib, bu bachadon yuo'yni shilliq qavati suqligining quyushishi va tuxum hujayrani implantasiyasiga to'sqinlik qilishi kabi holatlar bilan namoyon bo'ladi. Mirena juda yuqori ishonchli kontraseptiv vosita bo'lib, u ayniqsa, menorragiya, dismenorreya kabi buzilishlari bor ayollar uchun qulay hisoblanadi, chunki, u hayz davomida qon ketishlar uchrashini va hajmini kamaytirdai.

Jinsiy aloqadan 24-48 soatdan keyin (postkoital kontraseptivlar) qabul qilinadigan o'zida ko'p miqdorda estrogen-gestagen<sup>1</sup> saqlagan dori vositalari ham mavjud bo'lib, ularga Postinor (tarkibida Levonorgestrel saqlovchi) kiradi.

Kontrasepsiya vositalarini samarasini yaxshilashga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar olib borilayotgan bo'lib, ularning asosiy maqsadi vositalarning nojo'ya ta'sirlarini kamaytirish, kontraseptiv samarasini 100%ga yetkuzish va har xil muddatli ta'sirga ega bo'lgan dorilarni yaratishdan iboratdir. Uzoq muddatli ta'sirga ega bo'lgan kontraseptiv depo-dorilar (masalan, Medroksiprogesteron asetat, 3 oyda 1 marta

qabul qilinadi) ayniqsa e'tiborga molikdir. Til ostiga implantasiya qilinuvchi silastik kapsulalar ham mavjuddir (Levonorgestrel saqlovchi vosita Norplant. 1 kapsula 5 yil davomida samara beradi).

Erkaklar uchun kontraseptiv vositalarni o'rganishga qaratilgan ilmiy tadqiqotlar ham olib borilmoqda. Bu dorilar spermatogenezni va spermatozoidlar etilishini ingibirlaydi. Xususan, Gossipol paxta chigiti yog'idan olingan bo'lib, uni qabul qilinishi davomida rivojlanadigan nojo'ya ta'sirlari soni ko'p bo'lib, 20% *hollarda bu erkaklarda* qaytarib bo'lmas bepushtlik rivojlanadi. Erkaklar jinsiy faoliyatini nazorat qiluvchi gipotalamo-gipofizar tizimga ta'sir qiluvchi vositalar ham ishlab chiqarilgan. Alohida e'tibor spermatogenezni stimullovchi va testosteron ishlab chiqarilishiga ta'sir qilmaydigan gormon faqat FSG ni ajralishini kamaytirishga yo'naltirilgan vositalarni yaratishga qaratilgan (20.3-rasm). Erkaklar urug' suyuqligidan olinadigan Ingibin ham o'ziga yarasha e'tiborga molik.

#### *ERKAKLAR JINSIY GORMONLARI (ANDROGENLAR<sup>2</sup>). ULARNING DORILARI VA ANTIANDROGENLAR.*

Erkaklar jinsiy a'zolardagi interstisial Leydig hujayralari testosteron (steroid tuzilishli) nomli gormon ishlab chiqaradi. Ko'p a'zolda testosteronning katta qismi hujayra ichidagi androgen reseptorlarga moyilligi juda ko'p bo'lgan digidrottestosteronga aylanadi. Androgen reseptori ta'siri prinsipi boshqa steroidlar ta'siri prinsipi bilan bir xildir.

Testosteron ta'siri natijasida jinsiy a'zolar va ikkilamchi jinsiy belgilar rivojlanadi va spermatogenez nazorati amalga oshiriladi.

---

1 - shuning uchun bu vositalarni qabul qilganda yo'riqnomaga qat'iy rioya qilish lozim (1 oyda 4 mahalgacha). Aks holda kuchli gormonal disbalans sodir bo'lishi mumkin.

2 - Grekchada andros erkak, genos - jins.

Testosteron bundan tashqari, oqsillar sinteziga ham kuchli ta'sir ko'rsatib, ularning sintezini kuchaytiradi (anabolik<sup>1</sup> ta'sir). U bundan tashqari suv, xlor, kalsiy, natriy va boshqa ionlarni buyrak kanalchalaridagi reabsorbsiyasini kuchaytiradi. Testosteron ishlab chiqarilishi gipofiz old qismidan ajraluvchi gonadotrop gormon (lyuteinlovchi) orqali boshqariladi. Jigarda testosterondan androsteron (faolligi 10

marta kamroq) hosil bo'lib, siydik orqali ajraladi. Qonda aylanib yuruvchi 65% testosteron jigarda sintezlangan maxsus globulin bilan bog'langan holda bo'ladi.

Androgen faollik ba'zida biologik yo'l bilan baholanadi. O'rganilayotgan dori vositasi kastrasiyadan so'ng toji atrofiyaga uchragan xo'rozlarga berilib, ularda tejning qayta o'z holatiga qaytish jarayoni kuzatildi. 1 ta'sir birligi 0,1 mg kristallangan androsteron ta'siriga egadir.

Klinik amaliyotda testosteronning Testosteron propionat va Testenat (testosteron enantat + testosteron propionat) kabi efirlari keng qo'llanilmoqda (20.15-rasm). Ikkala dorilar ham kuchli androgen va anabolik ta'sirga ega. Testenat Testosteron proiponatdan ta'sirining sekinroq boshlanishi ammo sezilarli darajada uzoqroq muddat davom yetishi bilan farqlanadi. Testosteron propionat har 2 kunda buyurilsa, Testenat har 2 haftada qilinadi. Ikkala vosita ham mushak orasiga qilinadigan yog'li suyuqlik bo'ladi. Og'iz orqali qabul qilish samara bermaydi, chunki ular jigarda tez orada parchalanadi.

Metiltestosteron nomli sun'iy androgen vosita ko'p jihatlari bilan testosteronga yaqin bo'lib, ta'siri jihatidan undan bir necha marta sustroqdir. Metiltestosteronning ustun tarafi bu peroral qabul qilinganda samaradorligidir. Uni xab dorilar ko'rinishida til ostiga qo'yib to'la so'rilguncha shimib qabul qilish maqsadga muvofiqdir.

Androgen ta'sirga ega bo'lgan vositalar erkaklar jinsiy a'zolari faoliyati buzilganda (etilishning buzilishi, erektil disfunktsiya va hok.) hamda ayollarda sut bezi va tuxumdon raki (60 yoshgacha bo'lgan ayollarda), dismenoreya va klimaks buzilishlari holatlarini davolashda qo'llanilishi mumkin.

Androgenlarni qo'llash davomida nojo'ya ta'sirlar vujudga kelishi mumkin. Ayollarda quyidagi ko'rinishdagi maskulinizatsiya<sup>2</sup> (virilizm<sup>3</sup>) belgilari, ya'ni ovozning do'rillashishi, tanadagi tuklarning erkaklamikiga o'xshab o'sa boshlashi kabi belgilari kuzatiladi. Organizmda ortiqcha miqdorda suv va natriyning ushlanib qolishi kuzatiladi. Metiltestosteron sariqlik chaqirishi mumkin.

Androgen gormonlar antagonistlari ham sintezlangan. Testosteron ishlab chiqarilishini gipofizning Gonadorelin yoki uning sintetik hosilasi



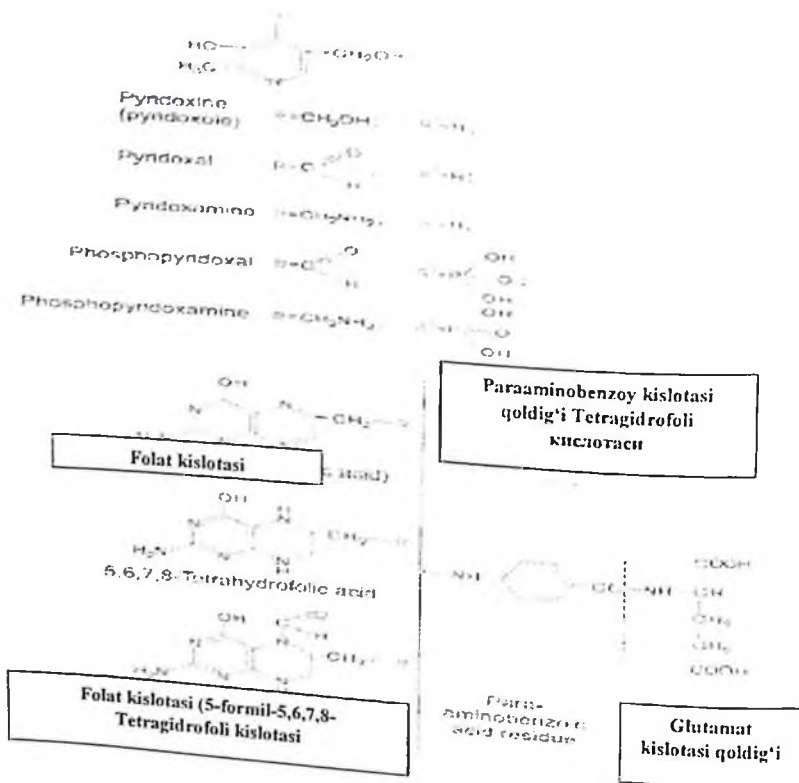
Leyprorelinlarning doimiy yuqori konsentrasiyalarini ushlab turilishi hisobiga kamaytirish mumkin (bunday yo'l bilan dozlashda gipofiz old qismida ishlab chiqariladigan gonadotropinlarning hosil bo'lishi kamayadi). Bu dorilar prostata bezi xavfsiz giperplaziyasini davolashda qo'llanilishi mumkin.

Androgenlar biosintezi ketokonazol va uning hosilalari ta'siri natijasida ham (steroidlar sintezida qatnashuvchi R-450 sitoxrom ishini to'xtatilishi hisobiga) kamaytirilishi mumkin.

Biroq, androgen antagonistlari sifatida alohida ahamiyatga ega bo'lgan quyidagi 2 guruh dorilari kiradi:

## 16-BOB. VITAMINLAR

### Piridoksin, uning hosilalari, koenzim shakllari, foli kislotasi.



Vitamin V12ni olish uchun tabiiy yo'lga o'xshash yo'ldan foydalaniladi. Bu vitaminning mikroorganizmlar tomonidan yo'g'on ichakda sintezlanishi katta ahamiyatga ega emas, chunki uning so'rilishi asosan ingichka ichakda ketadi.

Vitamin V12 faol shakllarining (koenzim V12<sup>1</sup> va metilkobalamin<sup>2</sup>) asosiy vazifasi bu metil guruhlari (transmetillash jarayonidan hosil bo'lgan) va vodorodni tashishdir. Ushbu vazifasi orqali vitamin V12 oqsillar va nuklein kislotlari almashinuviga ta'sir qiladi.

Sianokobalamin tanqisligida (sianokobalamin<sup>1</sup> so'rilishining buzilishiga olib keluvchi oshqozon va ingichka ichak kasalliklarida) megaloblastik anemiya (pernisioz yoki yomon sifatli anemiya, Addison-Birmer anemiyasi) rivojlanadi.

Oshqozon-ichak trakti (OIT) ham zararlanadi (til yaqqol qizil rangga kiradi, silliq bo'ladi hamda kimyoviy qo'zg'atuvchilarga o'ta sezgir bo'lib qoladi; oshqozon shilliq qavati atrofiyasi va axiliya kuzatiladi). Asab tizimida ham o'zgarishlar kuzatiladi (paresteziyalar, og'riqlar, yurishning o'zgarishi).

Sianokobalamin ingichka ichakda so'riladi. Bu oshqozondagi ichki omil bilan o'zaro ta'siri natijasida sodir bo'ladi. Ichki omil sianokobalamin so'rilishi uchun juda muhim bo'lgan glikopeptiddir. Agar ma'lum bir sabablarga ko'ra (masalan, oshqozon rezeksiyasidan keyin) ichki omil bo'lmasa, bu holda sianokobalamin parenteral yo'l bilan berilishi lozim. Plazmada sianokobalamin oqsillar bilan bog'langan holda bo'ladi. U jigarda ko'p miqdorda saqlanadi hamda ko'proq oshqozon-ichak bezlari orqali (ayniqsa, o't bilan), hamda buyrak orqali ajraladi.

Sianokobalamin yaxshi qabul qilinadi. Ba'zi hollarda u qon ivishini kuchaytirishi mumkin. Agar qonda eritrositlar va leykositlar sonining meyoridan ortishish kuzatilsa, bu holda vitamin dozasini kamaytirish lozim.

Ba'zi olimlar **pangam kislotasi** va **holin xloridni V** vitaminlari kompleksiga kiritishadi. Vaholanki, bu birikmalarni vitaminsimon moddalar yoki biologik faol birikmalar deb hisoblash maqsadga muvofiq bo'ladi. Bu moddalarning ovqatdagi yetishmovchiligi hech qanday gipo- yoki avitaminozlarga olib kelmaydi. Bu

birikmalarning koenzim shakllari aniqlanmagan. Ushbu birikmalarning biokimyoviy jarayonlardagi roli metil guruhlarining donatorligidir. Bular jigar kasalliklarida (sirroz, gepatit), ateroskleroz va alkogolga qaramlik holatlarida qo'llaniladi. Pangam kislota miokardiodistrofiya hamda ko'krak anginasi (stenokardiya) holatlarida qo'llaniladi. Pangam kislotasining farmakologik shakli peroral bo'lib, bu uning kalsiy tuzidir (kalsiy pangamat).

**Askorbin kislota** (Vitamin S) juda muhim biologik ahamiyatga ega. U juda ko'p miqdorda mevalar, sabzavotlar, na'matak, rezavor mevalar, archa iganalari, qoraqat barglarida aniqlanadi. Askorbin kislota oksidlanishda, qizishda, og'ir metallar (ayniqsa, mis ta'sirida), askorbatoksidaza ta'sirida parchalanadi. U odam organizmida sintezlanmaydi.

Askorbin kislotasining asosiy ta'sir mexanizmi uning oksidlanish-qaytarilish reaksiyalarida qatnashishi bilan bog'liqdir. Bunda askorbin kislota degidroaskorbin kislotasigacha oksidlanadi. Bu jarayon qaytar bo'lib, vodorod ionlarini ko'chishi bilan kechadi.

<sup>1</sup> – Alimentar V12 avitaminozi vegetarianlarda sodir bo'lishi mumkin.



A. SZENT-GYÖRGYI  
NAGYKAPOLCS (1878-1959)

Vengriyalik olim. Vitamin S ni ajratib olgan va o'rgangan. Nobel mukofoti sovrindori (1937).

Askorbin kislota biriktiruvchi to'qima hujayra ichi matriksi (xususan, mukopolisaxaridlar – gialuron kislota hamda xondroitin sulfat) hosil bo'lishida hamda kollagen sintezida ishtirok etadi. Ushbu moddalarning tanqisligi tomirlarning mo'rtlashishiga va to'qimalardagi regenerasiya jarayonlarining susayishiga olib keladi. Askorbin kislota kortikosteroidlar sintezi, tirozin almashinuvi, foli kislotasining faol shakliga (tetragidrofoli kislota) o'tishi hamda bir qator fermentlarning faollashishi uchun zarurdir.

Askorbin kislota yetishmovchiligi gipovitaminoz va og'ir darajadagi avitaminoz, ya'ni *singa (skorbut)*ga olib kelishi mumkin. Singa kasalligi holsizlik, terining quruqligi (kserozoderma), gemorragik toshmalar (ko'pincha perifolikulyar),

milklarning qonashi bilan kechadigan gingivit, tish oraliqlarining kengayishi, tish to'kilishi, mushaklararo qon ketish, oyoq-qo'llardagi og'riq hamda ichki a'zolar patologiyalari (gemorragik enterokolit, plevrit, gipotenziya, jigar va yurak muammolari va hok.) belgilari bilan namoyon bo'ladi. Immun tizimdagi buzilishlar organizmning infeksiyaga qarshi kurashish qobiliyatini susaytirib yuboradi.

Askorbin kislotasi ingichka ichakda so'riladi. U qisman to'qimalarda to'planib, juda ko'p miqdorda buyrak usti bezlarida saqlanadi. u asosan metabolitlari (oksalatlar) ko'rinishida, ba'zan o'zgarmagan holda siydik orqali ajralib chiqadi.

Askorbin kislotasi asosan ushbu vitamin yetishmovchiligini oldini olish maqsadida, qon ketish, infeksiya, kimyoviy moddalar bilan zaharlanish holatlarida, ateroskleroz, nur kasalligi, to'qima qayta tiklanish xususiyatlarining susayishi hamda ish sharoitida o'ta zo'riqish holatlarida qo'llaniladi. Ushbu vitamin ham parenteral ham peroral holda qo'llaniladi.

Askorbin kislotasi teapevtik dozalarda yaxshit qabul qilinadi va hech qanday nojo'ya ta'sirga ega emas. Yuqori dozalarni uzoq muddat qabul qilish oshqozon osti bezi orolchalarini shikastlanishiga hamda bilvosita yo'l orqali (kortikosteroidlarning meyoridan ko'p ishlab chiqarilishi orqali) buyrak shikastlanishiga olib kelishi mumkin.

**Vitamin B** atamasi o'z ichiga *bioflavonoidlar'* (flavon kimyoviy hosilalari) guruhiga kiruvchi moddalarni o'z ichiga oladi. Bu vitamin sitrus mevalar, chetan (ryabina), na'matak, ko'k choy barglari va boshqa mahsulotlarda aniqlanadi.

Vitamin Rning asosiy ta'siri qon tomirlar o'tkazuvchanligi va mo'rtligini kamaytirishdan iboratdir. Askorbin kislotasi bilan birgalikda ushbu vitamin oksidlanish-qaytarilish jarayonlarida qatnashadi. Vitamin R yetishmovchiligi holatlarida kapillyar qon tomirlar mustahkamligini kamayishi kuzatiladi. Ushbu holatni vitamin R aktivligiga ega bo'lgan dori vositalarini qo'llash orqali qaytarish mumkin. Bu dori vositalari quyidagilardir:

**Rutin** (grechixa o'simligidan olinadigan 3-rutinozid kversetin), **kversetin**, **choy barglaridan olingan vitamin R** (katexinlarni o'z ichida saqlovchi) va boshqa o'simliklar.

Vitamin R preparatlari qon tomirlar o'tkazuvchanligining oshishi bilan kechadigan patologik holatlarni (gemorragik diatez, kapillyarlar toksikozi) davolashda qo'llaniladi. Ular peroral qo'llaniladi. Vitamin R ni askorbin kislotasi bilan qo'llash maqsadga muvofiqdir.

**Vitamin U** ham suvda eruvchi vitaminsimon moddadir. Bu metilmethioninsulfoniy xloriddir. Vitamin U ning asosiy manbalari barra tomat, karam, selderey, sparjalar hisoblanadi.

Vitamin U yara hosil bo'lishiga qarshi ta'sirga ega bo'lib, bu ta'sir taxminlarga ko'ra ushbu moddaning metil guruh donori bo'lishi bilan bog'liq. Undan oshqozon-12 barmoq ichak yara kasalliklari, gastrit hamda yarali kolitni davolashda foydalaniladi.

#### *YOG'DA ERUVCHI VITAMINLAR*

Bu guruhga A, D, E, K vitaminlari kiradi

Vitamin A retinol (vitamin A-alkogol, vitamin A<sub>1</sub>, akseroptol), degidroretinol (vitamin A<sub>2</sub>), retinal (retinen, vitamin A-aldegid), retin kislotasi (vitamin A-kislota) hamda ularning murakkab efirlari va stereoizomerlari ko'rinishida ishlatiladi. Vitamin A baliq jigari yog'i (treska, paltus, dengiz olabug'asi (okun)), jigar, saryog' va boshqa kundalik hayvonot mahsulotlarida hosil bo'ladi.

Bir xil o'simliklar va ba'zi hayvonot mahsulotlarida provitamin A – karotin<sup>2</sup> (α-, β- va γ-izomerlari) mavjud bo'ladi. Odam tanasida bular vitamin A ga aylantiriladi. Eng ko'p tarqalgani va eng faoli bu β-karotindir.

## Yog'da eruvchi vitaminlar

Hartlarda ifodalanishi	Nomi va sinonimlari	Yoshi kattlarda taxminiy kunlik talab	Dori vositasi
A	Retinol (akseroptol, kseroftalmga qarshi vitamin)	0,8-1,0 mg (4000-5000 X.B.)	Retinol asetat
D <sub>2</sub>	Ergokalsiferol (raxitga qarshi vitamin)	-10 µg (400 X.B. *)	
D <sub>3</sub>	Xolekalsiferol (raxitga qarshi vitamin)		
E	Tokoferol (antisteril vitamin)		
K <sub>1</sub>	Fitomenadion (filloxinon, fitonadeon, gemorragiyaga qarshi vitamin)		
K <sub>2</sub>	Menaxinon (gemorragiyaga qarshi vitamin farnoxinon)		

•- 10 µg ergokalsiferol 400 X.B.ga to'g'ri keladi. Vitamin D<sub>2</sub> va D<sub>3</sub> lar organizmga bir xil ta'sir ko'rsatadi. X.B. – xalqaro birlik.

Bir molekula β-karotinni fermentativ parchalanishi (gidroliz) natijasida ikki molekula vitamin A hosil bo'ladi. Petrushka, sabzi, shavel, ismaloq, dengiz topalak (oblepixa) mevalari, na'matak va o'rik vitamin A ning eng muhim manbalari hisoblanadi.

Vitamin A ning moddalar almashinuviga ta'siri mexanizmi noaniqdir. Taxminlarga ko'ra u oksidlanish-qaytarilish jarayonlarida muhim rol o'ynaydi (juda ko'p miqdorda to'yinmagan aloqalar (birikishlarga) ega bo'lganligi hisobiga). Vitamin A ning oqsillar, mukopolisaxaridlar va yog'lar sintezida qatnashishi ko'rsatib o'tilgan bir necha ma'lumotlar mavjud.

Vitamin A fotoresepsiyada (yorug'lik nurini qabul qila olish) juda muhim rol o'ynaydi. Bu holat vitamin A yetishmovchiligida rivojlanadigan tunda ko'rishning yomonlashishi, ya'ni niktalopiyaning (bu holat yana "tungi ko'rlik" yoki generalopiya deb ham ataladi) vujudga kelishi kabi dalillar isbotlangan. Bu holat to'r parda hujayralarining (tayoqchalar) past yorug'likka sezgiriligini buzilishi

natijasida sodir bo'ladi. Bu hujayralar o'z tarkibida yorug'likka sezgir maxsus pigment rodopsinni saqlashadi, bu esa o'z navbatida, oqsil opsin bilan bog'langan retinaldan (vitamin A aldegidi) tuzilgan. Yorug'lik ta'sirida bu kompleks parchalanib neyronal impulslar generatsiyasi vujudga kelishini ta'minlaydi. Boshida bir necha oraliq mahsulotlar paydo bo'ladi. Parchalanish jarayoni retinal va opsin hosil bo'lishi bilan tugaydi. So'ng dehidrogenaza yordamida retinal vitamin A ga aylanadi. Tunda vitamin A dan ko'p miqdorda rodopsin sintezlanadi va bu o'z navbatda kam yorug'lik sharoitida ko'rishni yaxshilaydi. Rodopsin transformatsiyasining asosiy bosqichlari 21.6-rasmda sodda shaklda ko'rsatilgan.

Infeksiyaga qarshi kurashish qobiliyatini oshishi vitamin A ning immun tizimini qo'zg'atishi natijasi bo'lishi mumkin. Ushbu mexanizm o'smalar rivojlanishini oldini olishda ham o'z ijobiy ta'sirini namoyon qilishi mumkin.

Generalopiyadan tashqari teri va shilliq qavatlarining shikastlanishi ham vitamin A yetishmovchiligiga xosdir. Buning asosida har xil turdagi epiteliy qavatni ko'p qavatli yassi epiteliyga transformatsiyasi yotadi. Bunda keng tarqalgan muguzlanish, terining quruqligi, papulyar toshmalar va qipiqilanish kuzatiladi. Ko'z shilliq qavati ham shikastlanadi. So'lak bezlarining sekretor funksiyasi susayadi. Shox pardasining quruqlashishi (kseroftalm<sup>1</sup>), og'ir holatlarda esa shox pardaning yumshashi va nekrozi (keratomalyasiya<sup>2</sup>) va xattoki ko'rlikgacha olib kelishi mumkin. Bundan tashqari ba'zi hollarda yuqori nafas yo'llari, oshqozon-ichak trakti va siydik-tanosil organlari ham shikastlanishi mumkin.

Vitamin A yetishmovchiligida teri va shilliq qavatdagi tabiiy to'siqlarning shikastlanishi ulardan mikroorganizmlar o'tishini yengillashtirib, yallig'lanish jarayonlariga olib keladi. Jarohatlarning bitishi, granulyatsiyasi, epitelizeatsiyasi juda sustlashadi. Avitaminoz A gipoxrom anemiyaga olib kelishi mumkin.

Vitamin A asosan ingichka ichakda so'riladi. Uning erishi va so'rilishi uchun o't kislotalari juda muhimdir. SHuning uchun o't ishlab chiqishning susayishi gipovitaminoz A ga olib kelishi mumkin.

Bunday hollarda vitamin A ni parenteral holda berish lozim. So'rilgandan so'ng vitamin limfa tomirlari orqali jigarga etib boradi. Jigarda u ko'p miqdorda

retinil palmitat<sup>1</sup> shaklida saqlanadi. Qonga tushgandan so'ng retinol oqsillar bilan bog'lanib to'qimalarga yetib boradi. Odam organizmida vitamin A to'liq kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi. Hosil bo'lgan metabolitlar va birikmalar buyrak va ichak orqali ajratiladi.

Ozuqa karotinlar ichak shilliq qavatida vitamin A ga aylanadi. Bu jarayonlar ularni biologik faol holatga o'tishini ta'minlaydi.

Vitamin A va karotinlar vitamin A yetishmovchiligini davolash va oldini olish maqsadida, teri (xususan, muguzlanish jarayoning buzilishi), shoxparda va to'rpardaning ma'lum bir kasalliklarida, kuyish va muzlash holatlarida, infeksiya va oshqozon-ichak kasalliklarida qo'llaniladi. Vitamin A ni peroral, vena orqali yoki mahalliy qo'llash mumkin. Uning dozalari milligramlarda (mg) va xalqaro birliklarda (XB) belgilanadi. 1 mg vitamin A 3000 XB ga tengdir. Savdoda mavjud bo'lgan vitamin A faolligiga ega dori vositalari quyidagilardir: **retinol asetat, retinol palmitat, vitamin A konsentrati, dengiz topalagi (oblepixa) yog'i** (karotin, karotinoidlar va boshqa moddalarni o'z ichida saqlaydi).

Vitamin A ning yuqori dozalari bilan uzoq muddat davolash o'tkir yoki surunkali gipervitaminoz A<sup>2</sup> holatlariga olib kelishi mumkin. Bosh og'rig'i, ko'ngil aynishi, qusish, uyqusirash, fotofobiya va xurujlar kabi belgilar o'tkir holatlarda kuzatilishi mumkin. Surunkali gipervitaminoz A holatlarida terining quruqligi va pigmentlanishi, soch to'kilishi, tirnoqlarning sinuvchanligi, suyak va bo'g'imlardagi og'riqlar kabi belgilar kuzatiladi. Giperostoz<sup>3</sup> (ayniqsa yosh bolalarda), jigar va taloq kattalashishi, dispepsiya va bosh og'rig'i kabi belgilar ham kuzatilishi mumkin. Gipervitaminozning davosi vitamin A berilishi to'xtatishdir.

Oxirgi 20 yil ichida retinol metabolitlari va uning sun'iy hosilalari alohida e'tibor qozonmoqda. Bu moddalar guruhi *retinoidlar* deb ataladi. Bular retin kislotasiga sezgir bo'lgan maxsus yadroviy reseptorlarga ta'sir qiladi. Retinoidlar quyidagi teri kasalliklarida o'z samaradorligini isbotladi: husnbuzar (akne), psoriaz, muguzlanishning buzilishi (masalan, ixtioz) va hok. Ularning ba'zi dori vositalari surtmalar, losonlar, eritmalar va gellar shaklida mahalliy qo'llaniladi. Ulardan biri **tretinoiddir** (vezanoid, retin kislotasi). Uning terapevtik ta'siri yog' bezlari



faoliyatini susaytirish, muguzlanishni meyorlashtirish va yallig'lanish jarayonlarini kamaytirishdan iboratdir. Dori vositasining 10% dan kam miqdori epidermisdan o'tishi (qonga so'rilishi) mumkin, ya'ni tizimli zaharlanish rivojlanmaydi.

Retinoidlar vsosan husnbuzarlarni davolashda qo'llaniladi. Agar husnbuzar paydo bo'lishida *Propionibacterium acnes* ishtirok etsa, bu holda retinoidlar antibiotiklar (tetrasiklin, eritromisin) bilan birgalikda qo'llaniladi. Tretinoinni mahalliy qo'llashda terida qichish (qizarish), qurish va qipiqalanish kabi nojo'ya holatlar kuzatilishi mumkin.

Bu preparat oshqozon-ichak traktida yaxshi so'riladi. Uning biologik kirish qobiliyati (biodostupnost) 20% atrofida bo'lib, yarim ajralish davri 10-20 soatni tashkil qiladi. U ko'p miqdorda oqsillar bilan bog'lanib, jigarda almashinuvga va kon'yugasiyaga uchraydi. Izotretinoin va uning metabolitlari jigar va buyraklar orqali ajraladi. Izotretinoin ichga (peroral) qabul qilinadi. Mahalliy qo'llanganda samarador emas.

**Ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>)** hamda **holekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>)** vitamin D vitaminlar guruhiga kiradi.

Vitamin D ko'p miqdorda tunes, treska va paltus baliqlari jigarinidan olingan yog'da saqlanadi. Sigir yog'i va tuxum sarig'i kamroq vitamin D faolligiga ega. Vitamin D<sub>2</sub> va D<sub>3</sub> o'zining tabiiy provitaminlariga ega. Vitamin D<sub>2</sub> uchun provitamin o'simliklarda mavjud bo'lgan sterinlarga tegishli ergosteroldir. Vitamin D<sub>3</sub> uchun esa provitamin hayvonlar to'qimalarida (xatto terida ham) aniqlanadigan 7-degidroxolesteroldir. Fotoizomerizasiya xodisasi ta'sirida provitaminlar tegishli vitaminlarga aylanadi. Xususan, ultrabinafsha nurlari ta'sirida 7-degidroxolesterol terida vitamin D<sub>3</sub> ga aylanadi.

7-degidroxolesterol

*Terida*

Xolekalsiferol (Vitamin D<sub>3</sub>)

*Jigarda*

Kalsifediol

(25-gidroksivitamin D<sub>3</sub>)

## *Buyraklarda*

Sekakalsifediol

Kalsitriol

(24, 24-gidroksivitamin D<sub>3</sub>)

(1, 25-gidroksivitamin D<sub>3</sub>)

U ko'p to'qimalarda maxsus hujayra ichi reseptorlari<sup>1</sup> bilan bog'lanib, kalsiy almashinuviga ta'sir ko'rsatadi. Kalsifediol holekalsiferolning asosiy aylanib yuruvchi metaboliti hisoblanadi. Alfakalsidol holekalsiferolning sun'iy analogidir. U jigarda kalsitriolga aylanadi. Kalsipotriol (psorkutan) kalsitriolning sintetik analogidir.

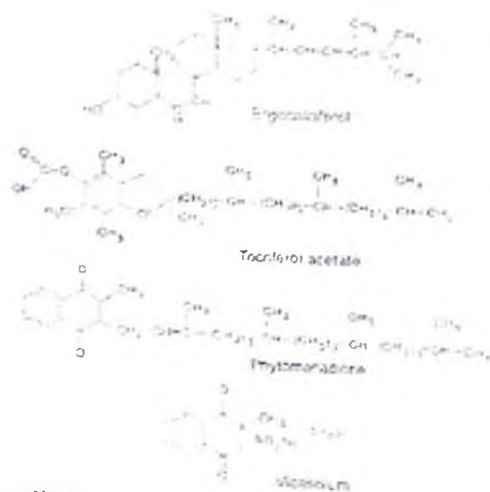
O'simliklardagi ergosteroldan olinadigan ergokalsiferol ham holekalsiferolxuddi kabi organizmda tegishli almashinuv bosqichlaridan o'tadi.

Vitamin D ning ko'rsatib o'tilgan tarkibiy qismlari almashinuvga bir xil ta'sir ko'rsatib, asosan kalsiy va fosfat ionlari almashinuvida qatnashadi. Vitamin D ning (ya'ni barcha faol komponentlarining) eng muhim ta'sirlaridan biri bu ichak epiteliysining kalsiy va fosfatlarga nisbatan o'tkazuvchanligini oshirish va shu orqali kalsiyning qondagi doimiy (kerakli) konsentrasiyasini ta'minlashdir. Bundan tashqari, vitamin D suyak to'qimasi mineralizatsiyasi nazoratida qatnashadi. Vitamin D yetishmovchiligi raxit, osteoporoz va osteomalyasiya holatlariga olib keladi. Bundan tashqari vitamin D suyaklarning normal o'sishi uchun optimal holatni yaratilishi maqsadida suyaklardagi kalsiyning ma'lum bir qismini ajralishini (mobilizatsiyasini) nazoratini ta'minlaydi.

Vitamin D ning buyrak kanalchalarida fosfatlarning reabsorbsiyasini kuchaytirish qobiliyati organizmda fosfatlarning muayyan konsentrasiyasini ushlab turishda muhim ahamiyatga egadir. Kalsiy almashinuvi nafaqat vitamin D tomonidan, balki paratireoid gormon va tireokalsitonin tomonidan ham boshqariladi (20-bob, 20.2, 20.8-rasmga qarang). Kalsiy almashinuviga ta'siridan tashqari holekalsiferol va uning metabolitlari terida keratinositlarning o'sishini susaytirib, ularning differentsiyasini kuchaytiradi.

Bolalarda vitamin D yetishmovchiligi *raxitga* (suyaklarning kalsifikatsiyasi buziladi, umurtqa va ko'krak qafasining deformatsiyalari kuzatilishi mumkin, oyoqlar odatda qiyshaygan bo'ladi, tishlarning chiqishi kechikadi, mushaklar bo'shligi kuzatiladi, bola umumiy rivojlanishda orqada qoladi) olib keladi. Kattalarda vitamin D yetishmovchiligi osteoporoz va osteomalyasiyaga<sup>1</sup> sababchi bo'ladi.

Vitamin D ingichka ichakda so'riladi. U limfa oqimi orqalm jigarga va umumiy qon aylanish tizimga kelib tushadi. Qonda vitamin D a-globulin bilan bog'lanib, shu



*tuzilishi.*

orqali har xil a'zolariga etib boradi. Vitamin D suyaklarda, yog' to'qimasida, jigarda, ingichka ichak shilliq qavatida va boshqa to'qimalarda saqlanadi. Vitamin D va uning almashinuvi mahsulotlari asosan ichak, kamroq miqdorda esa buyraklar orqali ajraladi.

*Ba'zi yog'da eruvchi vitaminlar va ular analoglarining kimyoviy*

<sup>1</sup> – suyaklarning yumshashi. Grekcha: *osteon* – suyak, *malacos* – yumshoq

Ta'kidlash lozimki, vitamin D dozasini oshirib yuborilishi o'tkir yoki surunkali zaharlanishga (gipervitaminoz D) olib kelishi mumkin. Bu suyaklarning patologik demineralizatsiyasi va buyraklar, o'pkalar, yurak, qon tomirlar va ichaklarda kalsiyli cho'kmalarini paydo bo'lishi bilan namoyon bo'ladi. Bu esa o'z navbatda o'sha a'zolarining funksiyalarining buzilishi va xatto o'limga ham olib kelishi mumkin (masalan, uremiya bilan kechuvchi buyrak yetishmovchiligi). MNS ham ahamiyatli darajada zararlanadi. Klinik belgilar ham xilma-xil bo'lib, holsizlikdan tortib to bezovtalanish va konvulsiyalargacha (tutqanoq) borishi mumkin. Gipervitaminoz D ning davosi vitamin D berishning to'xtatilishi, kortikosteroidlar, vitamin E, magniy

va kaliy preparatlari hamda askorbin kislotasi, retinol va tiaminni berilishi hisoblanadi.

Ergokalsiferol, kalsitriol, al fakalsidol, hokalkalsiferol<sup>1</sup> va kalsifediol klinik amaliyotda keng qo'llanilmoqda. Treska balig'i jigarining yog'i ham vitamin D faolligiga ega. Bu preparatlar asosan raxitni davolashda va oldini olishda qo'llaniladi. Bundan tashqari bular ba'zi suyak kasalliklarini (osteodistrofiya) davolashda, jarrohlikda (travmatologiya) suyak qadog'ini shakllanishini tezlashtirishda qo'llaniladi; paratireoid gormon yetishmovchiligi va tizimli qizil bo'richa kasalliklarida ham qo'llaniladi. **Kalsipotriol** (psorkutan) surtmalar ko'rinishida psoriazni davolashda mahalliy qo'llaniladi. Keng tarqalgan osteoporoz holatlarida faol vitamin D<sub>3</sub> metabolitlarini qo'llanilishga alohida e'tibor berish lozim. Bu kasallikda suyaklarning mo'rtligi oshib, ularning sinishi ehtimolligi ko'payadi. Osteoporozning sabablari juda xilma-xildir. Ularga endokrin va nasliy ko'payadi. Osteoporozning sabablari juda xilma-xildir. Ularga endokrin va nasliy omillar (genetik), oziqlanishda kalsiy tuzlarining yetishmovchiligi, vitamin D yetishmovchiligi, kam harakatlilik (kam harakat hayot tarzi) va hok. kiradi. YOshi kattalarda osteoporoz holatlari ko'proq uchraydi, buning sababi sifatida yosh o'tgan sari jinsiy gormonlar ishlab chiqarilishining buzilishi ko'rsatilmoqda.

**Vitamin E (tokoferol<sup>2</sup>)** atamasi o'z ichiga tokoferol guruhiga kiradigan va ularga o'xshash biologik xususiyatlarga ega kimyoviy birikmalarni oladi.

Hozirda 7 xil tokoferol, ularning izomerlari va sun'iy hosilalari haqida ma'lumotlar bor.

$\alpha$ -,  $\beta$ - va  $\gamma$ -tokoferollar (bularndan  $\alpha$ -tokoferol eng yuqori faollikka ega) oziq-ovqat mahsulotlarida aniqlanadi.

Tabiiy  $\alpha$ -tokoferol D-konfiguratsiyaga ega bo'lsa, uning sintetik hosilalari rasematlardir (DL- $\alpha$ -tokoferol).

Vitamin E deyarli barcha oziq-ovqat mahsulotlarida mavjud bo'ladi. Bu vitamin ayniqsa, sabzavot moylarida ko'p miqdorda aniqlanadi.

Vitamin E ning moddalar almashinuvidagi roli hanuzgacha noaniq qolmoqda. Vitamin E oksidlanish jarayonlarining nazoratida qatnashadi deb hisoblanadi. Uning eng asosiy ta'sirlaridan biri bo'lib oksidlanishga qarshi (antioksidant) ta'siri

hisoblanadi. Taxminlarga ko'ra u to'yinmagan yog' kislotalarini oksidlantiradi va shu bilan prostasiklin sintaza faoliyatini to'xtatib aterosklerozga olib keluvchi peroksidlarning paydo bo'lishini oladi. Vitamin E to'qimalarda nafas olish jarayonida ham ishtirok etishi mumkin. Oziq mahsulotlaridagi vitamin E ning deyarli yarmi ingichka OIT da so'riladi. Vitamin E yog'da eruvchi vitamin bo'lganligi sababli uning so'rilishi uchun o't kislotalari bo'lishi zarur. Avvaliga vitamin E limfa tizimiga tushadi, undan umumiy qon aylanish tizimiga o'tadi. U gipofizda, moyaklarda, buyrak usti bezlarida va boshqa a'zolarida to'planadi. Vitamin E va uning metabolitlari jigar va buyraklardan ajraladi.

Vitamin E yetishmovchiligining klinik belgilari to'g'risida hozirgacha aniq tasavvurlar yo'q. Ba'zi hayvonlarning erkaklarida vitamin E yetishmovchiligida to'liq sterillikka olib kelishi mumkin bo'lgan moyaklardagi o'zgarishlar rivojlanadi. urg'ochilarda esa spontan homila tashlashga sababchi bo'luvchi homila va yo'ldoshining so'rilishi (rezorbsiyasi) holatlari rivojlanishi mumkin.

Bundan tashqari, hayvonlarda yaqqol skelet mushaklarida va yurakda distrofik o'zgarishlar rivojlanishi mumkin. Qalqonsimon bez, jigar va MNS da ham o'zgarishlar vujudga kelishi mumkin.

Klinik amaliyotda vitamin E (**tokoferol asetatning yog'li eritmasi, vitamin E konsentrati**) o'z-o'zidan abortlar, mushaklar distrofiyasi, stenokardiya, periferik qon tomirlarning shikastlanishi, revmatik artrit va menopauza holatlarida qo'llaniladi. Gipervitaminoz E klinik belgilari aniq emas.

Yog'da eruvchi vitaminlarga yana **vitamin K guruhiga** kiruvchi va qon ketishga qarshi (qon ivishini kuchaytiruvchi) ta'sirga ega bo'lgan kimyoviy birikmalar kiradi. Tabiiy vitamin K<sub>1</sub> (**fitomenadion**) va kamroq faollikka ega bo'lgan vitamin K<sub>2</sub> (**menaxinon**) shu guruh vakillaridir. Sintetik suvda eruvchi dorilar – **menadiol natriy fosfati** va **vikasol** bir xil ta'sirga ega. Bular sintetik vitamin K<sub>3</sub> (menadion) hosilalaridir.

Vitamin K ko'p miqdorda o'simliklarda (ismaloq, karam, qovoq va hok.) aniqlanadi. Hayvonot mahsulotlaridan vitamin K ga eng boy mahsulot bo'lib jigar

hisoblanadi. Bu vitamin yo'g'on ichakda ham mikroorganizmlar tomonidan ko'p miqdorda sintezlanadi.

Jigarda vitamin K protrombin, prokonvertin va bir qator boshqa qon ivish omillarini sintezlanishini stimullaydi. Bundan tashqari u ATF, kreatin fosfat va boshqa fermentlar sintezida qatnashadi.

Vitamin K yetishmovchiligida qondagi protrombin va boshqa qon ivish omillarining konsentrasiyasi pasayadi. To'qimalarda qonashga moyillik rivojlanib, gemorragik diatez vujudga kelishi mumkin.

Gipovitamin K ko'pincha uning so'rilishining buzilishi (jigar va ichak kasalliklarida) natijasida sodir bo'ladi.

Vitamin K ning so'rilishi ingichka ichakda kechadi. Uning so'rilishi o't kislotalari ishtirokida sodir bo'ladi. OIT dan u limfa tizimga tushadi, u yerdan esa qonga o'tadi.

Vitamin K faolligiga ega bo'lgan suvda eruvchi moddalar (masalan, vikasol) to'g'ridan to'g'ri qonga o'tadi. Odam tanasida vitamin K to'liq metabolizmga uchraydi. Uning metabolitlari siydik va o't bilan ajraladi.

Vitamin K dori vositalari gipoprotrombinemiya natijasida vujudga kelgan qon ketish va gemorragik diatez holatlarini davolashda qo'llaniladi. Ulardan yosh bolalarda gemorragik kasalliklar, gepatit, jigar sirrozi, surunkali diarriya, oshqozon va 12-barmoq ichak yara kasalliklarida foydalaniladi. Bundan tashqari ular jarrohlikdan oldin va undan so'nggi davrda (ma'lum ko'rsatmalar bo'lganda) bachadondan qon ketishni davolashda qo'llaniladi. Ta'sirining boshlanishi qabul qilinganidan so'ng bir necha soatlarda boshlanadi. **Fitomenadion** (vitamin K<sub>1</sub>) varfarin, fenidion va boshqa bilvosita antikoagulyantlarning antagonisti sifatida qo'llanilishi mumkin (19-bob, 19.1 ga qarang). Dori vositasi ham peroral ham parenteral usulda qabul qilinishi mumkin. Bu holatda vitamin K<sub>3</sub> hosilalari menadiol va vikasol samarasizdir.

## 17-BOB. ATEROSKLEROZGA QARSHI DORI VOSITALARI

Antigiperlipidemik dorilar (gipolipidemik dorilar, lipidlarni kamaytiruvchi dorilar) giperlipoproteinemiyasi bor bemorlarda qo'llaniladi. Bular ateroskleroz va

uning asoratlarini (YUIK, insult va hok.) davolashda va oldini olishda qo'llaniladigan murakkab terapiyaning muhim tarkibi hisoblanadi. Ularning asosiy ta'siri qondagi oshib ketgan aterogen lipoproteinlar miqdorini kamaytirishdan iboratdir. Ularning ba'zilar antiaterogen lipoproteinlar miqdorini ham oshiradi. Bu ta'sir mexanizmlarning asosiy prinsiplari ateroskleroz rivojlanishida asosiy omillardan biri aterogen dislipoproteinemiya ekanligiga asoslanganidir.

Qonda aylanib yuruvchi lipoproteinlar yog' (lipid) va oqsillardan (protein) iboratdir. Ushbu zarrachalar har xil kattalik va zichlikka egadirlar. Zichlik molekula tarkibidagi oqsil va yog'larning o'zaro nisbati bilan aniqlanadi. Qondagi lipoproteinlar turli xil bo'ladi (

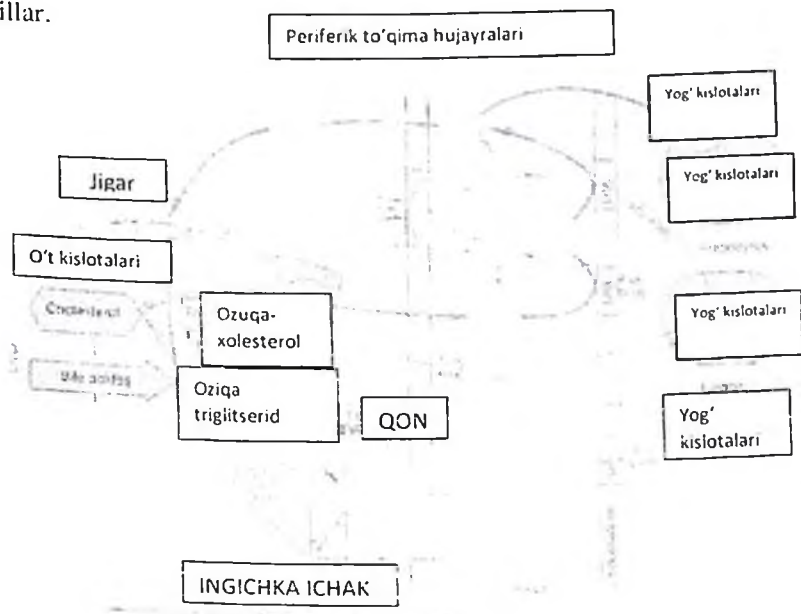
Eng katta zarrachalar (eng kam zichlikka ega bo'lgan) *Xilomikronlardir* (XM). Ular ingichka ichak epiteliy hujayralarida hosil bo'ladi. Xilomikronlar asosan o'zlarini tashib yuradigan ekzogen trigliseridlardan tashkil topgan bo'ladi: ularning tarkibiga xolesterol ham kiradi. Qon tomirlar endoteliysida hosil bo'ladigan lipoprotein lipaza fermenti ta'sirida trigliseridlardan yog' kislotalari va gliserol hosil bo'ladi. Erkin yog' kislotalari skelet mushaklari va miokard tomonidan ushlab qolinadi, u yerda oksidlanadi va energiya manbai sifatida ishlatiladi yoki qaytadan yog' to'qimalarda trigliseridlarning qayta sintezida qatnashadi va shu yerda to'planadi. Jigarda lipoprotein reseptorlar bilan bog'langan xolesterolni o'zida saqlovchi qoldiq XM lar gepatositlarda katabolizmga uchraydi (22.2-rasmga qarang). *Juda past zichlikka ega lipoproteinlar* (JPZLP; pre  $\beta$ -lipoproteinlar) asosan endogen trigliseridlardan tashkil topgan bo'ladi. Ular jigarda hosil bo'ladi. Qon tomir endoteliysida hosil bo'ladigan lipoprotein lipaza ta'sirida ba'zi JPZLP trigliseridlar almashinuvga uchrab "qisqa yashovchi" *o'rta zichlikdagi lipoproteinlarga* (O'ZLP) aylanadi. O'ZLP ning 50%i PZLP reseptorlari omonidan nazorat qilinuvchi jigarda o'zlashtirilishi (endositoz) orqali ajratiladi. Bundan tashqari ular lipolizga ham uchrab, osonlik bilan *past zichlikka ega lipoproteinlarga* (PZLP) aylanadi. PZLP lar deyarli teng.

## Antiaterosklerotik dori vositalari (giperlipoproteinemiya da qo'llaniladigan dorilar)



### Lipoproteinlarning tarkibi va aterogen faolligi.

XM (CM) -xilomikronlar, JPZLP (VLDL)-juda past zichlikka ega lipoproteinlar, PZLP (LDL)-past zichlikka ega lipoproteinlar, YUZLP (HDL)-yuqori zichlikka ega lipoproteinlar. 1-xolesterol, 2-trigliseridlar, 3-fosfolipidlar, 4-oqsillar.



### Lipoproteinlarning transformasiyasi almashinuvi bosqichlari.

JPZLP (VLDL)-juda past zichlikka ega lipoproteinlar, O'-ZLP (IDL)-o'rta zichlikka ega lipoproteinlar, PZLP (LDL)-past zichlikka ega lipoproteinlar, YUZLP



(HDL)-yuqori zichlikka ega lipoproteinlar. XM (CM)-xilomikronlar. XM-Q (CM-R)-qoldiq xilomikronlar. LP-R-(LP-R) lipoprotein reseptorlari (asosan PZLP (LDL)-reseptorlari), LP-L (LP-L)-lipoprotein lipaza. X (Ch)-xolesterol.

Konsentrasiyada trigliseridlar va xolesteroldan tashkil topgan bo'ladi (trigliseridlar – 40%, xolesterol – 30%). Odatda, ular sog'lom odam qonida aniqlanmaydi.

PZLP zarrachalari ko'p miqdorda xolesterol (ko'proq efirlar shaklida) va kamroq miqdorda trigliseridlar saqlaydi. Ular qon aylanish tizimidan ko'proq jigardagi PZLP reseptorlari bilan bog'lanishi orqali chiqariladi.

Qonda PZLP miqdori oshib ketgan holatlarida bular qon tomir devorlari<sup>1</sup>, bo'g'imlar hamda terida to'planishi mumkin. O'lehamlariga ko'ra JPZLP va PZLP xilomikronlar va YUZLPlar ( $\alpha$ -lipoproteinlar) o'rtasida joylashadi. YUZLP zarrachalari boshqa ko'rib chiqilgan lipoproteinlardan ancha kichik bo'ladi. Boshqa lipoproteinlardan farqli o'laroq, YUZLP tarkibida ko'proq miqdorda ko'p to'yinmagan yog' kislotalari (linolin va araxidon) bilan xolesterol efirlari hamda fosfolipid va maxsus oqsillar mavjuddir. YUZLP asosan jigarda, qisman OITda hosil bo'ladi. Ular to'qimalardan va qondan xolesterolni chiqarilishida qatnashadi (maxsus tashuvchi yordamida).

YUZLP tarkibidagi xolesterol efirlarga aylantirilib, bu efirlar YUZLP tomonidan jigarga transport qilinadi yoki JPZLP, PZLP, O'ZLP va XM qoldiqlariga maxsus tashuvchi oqsil yordamida ko'chiriladi.

Yuqorida mhokama qilingan lipoproteinlardan tashqari *lipoprotein (a)* – LP (a) guruhi mavjuddir. Ular xolesterol efirlaridan tashkil topgan bo'lib, aterogen xususiyatga egadir. Uning funksiyasi hanuzgacha to'liq o'rganilmagan. Taxminlarga ko'ra, LP (a) shikastlangan hujayra membranalari sintezi va tiklanishi jarayonlarida qatnashadi. Oilaviy LP (a) giperlipoproteinemiya xodisalari o'rganilgan bo'lib, ularda yuqori darajadagi ateroskleroz rivojlanish havo kuzatilgan.

Shunday qilib, ko'p lipoproteinlar tarkiblarining nazorati jigar va boshqa to'qimalardagi PZLP-reseptorlari<sup>2</sup> tomonidan amalga oshiriladi. Apolipoprotein E<sup>3</sup>

va V-100 shu resetorlarning ligandlari hisoblanadi. Lipoproteinlar endositoz yo'li bilan yutiladi va ularning barcha tarkibiy qismlarining kimyoviy transformasiyasi yo'li bilan ajraladi. Ba'zi ma'lumotlarga qaraganda retikulo-endotelial tizim makrofaglari oksidlangan PZLP larni aniqlaydigan maxsus reseptorlarga ("tozalovchi" reseptorlar) ega bo'lib, shu sababli makrofaglar o'zida ko'p miqdorda xolesterol to'plashi mumkin.

<sup>1</sup> – PZLP lar oksidlangan so'ng aterogen xususiyatga ega bo'ladi (to'qimalardagi O<sub>2</sub> radikallari ta'sirida). O'zida ko'p miqdorda xolesterol saqlovchi "ko'pikli" hujayralar o'zgargan PZLP larni hazm qilayotgan makrofaglardan hosil bo'ladi. Keyinchalik bu hujayralarning o'limidan so'ng ajralib chiqqan xolesterol endoteliyagacha etib borib, fibroz pilakehalarni hosil bo'lishida qatnashadi va shu orqali qon tomirlarning ateroslerotik zararlanishiga olib keladi.

<sup>2</sup> – alohida turdagi PZLP simon reseptorlar (PZLP reseptoriga aloqador oqsil) mavjuddir. Bu resetorlar faqatgina apolipoprotein E ni aniqlay oladi. Bundan tashqari, lipoproteinlar bilan o'zaro ta'sirlashadigan boshqa turdagi resetorlar ham mavjuddir.

<sup>3</sup> – apolipoproteinlar lipoproteinlarning muhim arkibiy qismidir. Ular lipidlarning (xolesterol, xolesterol e'rlari, trigliseridlar va fosfolipidlar) erishi va tashilishi uchun zarurdir. Apoproteinlarning asosiy vazifalari quyidagilardir:

1. Lipoproteinlar tarkibini saqlash.
2. Jigar va boshqa to'qimalardagi reseptorlarga bog'lanish (lipoproteinlarni qondan chiqarish va keyingi katabolizmini ta'minlash).
3. Ular qondagi lipoproteinlarning almashinuvida qatnashuvchi fermentlarning kofaktorlaridir (lipoproteinlipaza, lesitin-xolesterol-asiltransferaza).

## **18-BOB. DAVOLASH VA OSTEOPOROZNING OLDINI OLISH**

### **UCHUN ISHLATILADIGAN PREPARATLAR**

Osteoporozning oldini olish.

Osteoporozda suyak massasining yo'qotish tezligi tezlashadi va suyaklarning o'zgarishi o'zgaradi. Bu oxir-oqibat suyaklardagi xiralashuvning kuchayishiga, yaralanishning kuchayishiga (o'murtqa sindirish, kalta sindirish, etc) olib keladi va

ko'p hollarda qari odamlarning nogironligi va erta o'limiga olib keladi. Osteoporozli bemorlarni davolash uzoq va qimmat. O'rta va katta yoshdagi odamlar orasida osteoporozning yuqori tarqalishi ushbu patologiyani davolash va profilaktika qilish uchun dori vositalarini keng miqyosda qidirishni talab qiladi.

Suyak to'qimasini qayta tiklash jarayonida doimiy ravishda ma'lum. Suyakning rezorbsiyasi (osteoklast faoliyati tufayli) va suyakning shakllanishi (osteoblastlar bilan) hayot davomida amalga oshiriladi. Odam 30 yoshda suyak massasiga etib boradi. Shundan so'ng suyakning yo'qotish tezligi sekinlashadi: 75 yoshga kelib 30-50% gacha kamayishi mumkin. Osteoporoz suyak rezorbsiyasi va suyak shakllanishi o'rtasidagi muvozanat zaiflashganda rivojlanadi. Bu muvozanat bir qator endojen moddalar tomonidan reglamentlanadi: gonadal (jinsiy) gormonlar, paratiroid bo'ron. O'sish gormoni, kortikosteroidlar, kalsitonin, vitamin D va uning metabolitlari, osteoklast faoliyatini tartibga soluvchi maxsus protezlar (osteoprotegerin va boshqalar), sitokinlar va Kalsiy ionlari. Bundan tashqari, me'yoriy suyak massasi va tuzilishini saqlashda mechchanak (mashq) va irsiy omillar muhim rol o'ynaydi.

Osteoporozda ijobiy ta'sir ko'rsatadigan dorilar quyidagi guruhlariga to'g'ri keladi.

- I • Gormonlar, ularning analoglari va teriblari
    - ✓ Gonadal (jinsiy) gormonlar (estrogenlar, androgenlar)
    - ✓ Kalsitoninlar
  - II • D3 vitamini (alfakalsidol, kalsitriol) faol metabolitlari va teriblari
  - III • Hayvonot manbalarini kompleks tayyorlash (ossein-hydroxyapatite)
  - IV • Sintetik birikmalar
    - Bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, alendronat va boshqalar)
    - Fluoridlar (natriy florid, natriy monofluorofosfat)
    - Kalsiy tuzlari (kalsiy karbonat, sitrat, glyukonat va boshqalar)
    - Strontium tuzlari (strontium ranelate)
    - Anabolik steroidlar (nandrolone dekanolat, nandrolone fenilpropionat).
- Yuqorida sanab o'tilgan moddalarning farmakoterapiya samaradorligi suyak

shakllanishi va suyak rezorbsiyasi o'rtasidagi muvozanatni tiklashga yordam beradi. Ta'sir qilish uslubiga ko'ra, ushbu dorilar ilg'or usulda tasniflanishi mumkin. Suyak to'qimasi mineral tarkibiy qismlardan iborat bo'lib, masalan, gidroksidi-apatit  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  va uning organik qismi - osteoid (synse ossein: kollagenlar, kollagen bo'lmagan oqsillar, lipidlar).

\* Osteoporozni davolashda faol metakolitlar va vitamin D ning teriotlari va kalsiy tuzlari ta'sirchanligi mexanizmi aniq emas. Ular, shubhasiz, suyak mineralizatsiyasini rivojlantirishga yordam beradi. Shunga qaramasdan, bir qator mualliflar antiressorptiv harakatlarni ham ta'minlaydilar.

Osteoporoz odatda, keksa odamlarga ta'sir qiladi va, odatda, bu jinsiy gormonlarning kamayib ketishiga olib keladi. 50-55 yosh va ustidagi ayollar menopauzada sodir bo'lgan estrogen yetishmasligi tufayli eng zaif hisoblanadi. Osteoporozdan azoblangan ayollarning 1/3-1/6-sonida yoriqlar paydo bo'ladi. Bunday holatda asosiy profilaktik chora 5 yildan 10 yilgacha davom yetishi kerak bo'lgan estrogen davolashdir. Osteoklastlarga ta'sir ko'rsatishni ta'minlovchi estrogenlar suyak rezorbsiyasini kamaytiradi. Ko'krak va bachadon bo'yni saratoni rivojlanishining ehtimoldagi oshishi xavfini hisobga olganda, estrogenlarni progesteron bilan birga berilishi tavsiya etiladi. Bunday kombinatsiya, yuqorida nomi tilga olingan xavfli o'smalari uchun xavfni kamaytirishga ishoniladi.

Postmenopozal osteoporozni davolashda vitamin D3, bisfosfonatlar, kalsitonin, strontium tuzlari va suyak rezorbsiyasini inhiye qiluvchi va (yoki) suyakning stimulyatsiya qilishdagi faol metabolitlari ham qo'llaniladi.

Kalsiy gomeostazasining tabiiy regulyatorlaridan biri maxsus tiroid hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan kalsitonin gormoni (20.2.3-bobga qarang). Uning harakatlari asosan suyak to'qimalariga qaratilgan bo'lib, u osteoklastlarning faoliyatini to'xtatib, suyak rezorbsiyasini kamaytiradi. Sintetli kalsitonin preparatlari: sintetik inson kalsitonin (sibakayik), tabiiy cho'chqa kalsitonin (kaltsitr), sintetik qizil ikra kalsitonin (miyakaljik), kaltsitonin (elkatonin). Tibbiy amaliyotda ushbu guruhning eng ko'p ishlatiladigan tayyorlash mikaskalidir. Teri

osti, mushak ichiga va intranazal (spreyi) beriladi. Kalsitoninidan boshlab Qonda Kalsiy ionini kamaytiradi. Kalsiy tuzlarini qo'shimcha ravishda kiritish kerak. Miacalcin postmenopozal, senil va kortikosteroid bilan indikator osteoporozni davolashda ishlatiladi. Kalsitoning metabolizmga ta'siri bilan bir qatorda, kalsitonin aniq analjezik ta'sir ko'rsatadi. Shuning uchun, kalsitonin preparatlari og'riq bilan birga osteoporozda berilishi tavsiya etiladi.

Noxush reaksiyalar kam uchraydi va aynitadi, ishtahani yo'qotadi, terining qizarishi va boshqalar kiradi. Ayrim bemorlarda preparatga chidamlilik bo'ladi: bu antikorlarning shakllanishi yoki miakalsik ta'sirga ega bo'lgan reseptorlari sonining kamayishi bilan izohlanadi. Miakalsik terapiyasidan "dam olish" muddatlari doridarmon ta'sirining rivojlanish xavfini kamaytiradi. Turli manbalardan olingan dorilarni almashtirish mumkin.

Teriparatid bilan intervalgacha past dozali davolanish (paratiroid inson gormoni aminokislotalaridan nafas olish; PTH-34) osteoblastlarni rag'batlantirish va suyak trabekulyar zichligini ko'paytirish: Bu osteoporozda davolanish jarayoniga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Shunga qaramay, bu topilmalar yana bir tasdiqlashni talab qiladi.

Kalsiy metabolizmini boshqarishda vitamin D (kalsitriol, al fakalsidol) faol metabolitlari va lotin mahsulotlari muhim rol o'ynaydi. Ular ichakdan Kalsiy va fosfat singishi, buyraklar tubida Kalsiy reabsorbsiyasini rivojlantiradilar. Bundan tashqari, suyaklardagi Kalsiy va fosforlarni mobilizatsiya qilish va ularning plazmadan ozod bo'lishini rag'batlantiradi. Plazma to'yingan bo'lganda, suyak mineralizatsiyasi pasayadi. Yuqorida aytib o'tilgan preparatlar paratiroid gormon darajasini pastlatadi. Ular hipokalsemi va osteoporoz davolashda qo'llaniladi.

Kalsitriol ichakdan osonlikcha so'riladi. Kalsiy ionining maksimal balandligi taxminan 10 soatdan so'ng erishiladi. Preparatning ta'siri 3-5 kun davom etadi. Agent jigar tomonidan metabolashiriladi. U asosan ichak orqali ichakka chiqariladi. Vena ichiga yuboriladi.

Al fakalsidol simliar xususiyatlarga ega, ammo juda ko'p hiperkalsemiyaga kalsitrioldan kamroq sabab bo'ladi.

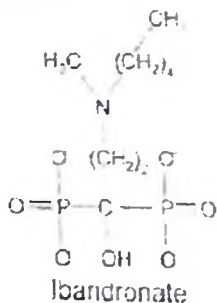
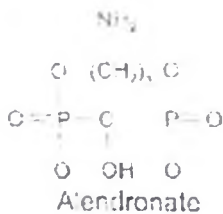
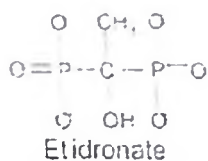
Suyak to'qimasidan olinadigan murakkab preparat ossein-hydroxyapatite (osteogenon) osteoporozni davolash uchun ham ishlatiladi. Osteoblastlarni faollashtirish, suyak shakllanishini rag'batlantirish, osteoklastlarni inhibe qilish, shu tariqa suyakning emirilishiga to'sqinlik qilishi kerak. Ammo bu preparatning ishlash tartibi hali ham noaniq. Noxush reaksiyalar asosan yo'q. Odatda boshqa preparatlar bilan aralashtirishda qo'llaniladi.

Suyuq to'qimasida kamroq miqdordagi kalsiy hosil bo'lishi hidroksiapatit hosil bo'lishiga olib kelishi mumkin: Bu osteoporozning rivojlanishiga yordam beradi. Ushbu kasalliklar kalsiy preparatlarini (turli xil tuzlar - karbonat, sitrat, eti) kiritib, yo'qolib ketishi mumkin, ular profilaktika maqsadida qo'llaniladi, bu preparatlar og'iz orqali beriladi.

Osteoporozni davolashda keng qo'llaniladigan sintetik preparatlar pirofosfon kislotasi - bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, alendronat, boshqalar, 24.1-rasmga qarang) sanab chiqing. Ushbu moddalar suyak hidroksiapatit kristallari bilan ularning kimyoviy va biologik barqarorligi tufayli qattiq bog'lanadi.

Uch bifosfonat avlodi mavjud: I - etidronat, clodronate, II - alendronat, Pamidronat, III - risedronat, ibandronat (biriktiruvchi). Ushbu dorilar orasidagi farq, suyakning kalsifikatsiyasi va osteomalaziyaga olib kelishi mumkinligini taqiqlaydi. Ushbu noxush ta'sir I-III avloddan kamroq ko'rinib turadi.

Suyak to'qimasida oylar va hatto yillar. Suyak rezorbsiyasi vaqtida bisfosfonatlarning mahalliy miqdori oshib boradi, ular osteoklastlarning sonini va faolligini pasaytiradi, shuning uchun rezorbsiya qizg'inligini kamaytiradi. Bisfosfonatlar osteoblastlarga ta'sir qiladi va osteoklastlarga ta'sirini kamaytiradi.



Ba'zi bifosfonatlarning kimyoviy tarkibi.

Eng qiziqik bifosfonatlar suyakning kalsifikatsiyasini ingibit qilmaydigan va osteomalaziyaga olib kelmaydigan moddalardir (mstance, alendronat uchun).

Ushbu tayyorgarliklar nafaqat qisqa muddatli giyohvandlik kurslari uchun,

balki uzoq muddatli surunkali davolanish sifatida ham berilishi mumkin.

Bisfosfonatlar oshqozon-ichak trakti (<10%) dan past emlanadi, shuning uchun ularni og'ziga bo'sh qoriga berilishi kerak. Preparatning umumiy emilgan dozasi taxminan yarmi suyaklar ichida saqlanadi; qolganlari buyraklar orqali o'zgarmas shaklda yo'q qilinadi. Preparatlar ham tomir ichiga kiritiladi.

Ular yaxshi muhosaba qilishadi, ammo ular ba'zi salbiy reaksiyalar uchun javobgar bo'lishi mumkin: pamidronat sezilarli tirnash xususiyati ta'siriga ega, shuning uchun u faqat parenteral tarzda kiritiladi; etidronat suyak mineralizatsiyasini buzishi va osteomalaza sabab bo'lishi mumkin. II-III avlod bifosfonatlar, xususan alendronat, bu jihatdan yanada xavfsizroq. Katta dozalarda berilsa, u yengil tirnash xususiyati ta'sirini ko'rsatadi, ammo odatda uzoq muddatli og'iz orqali davolash uchun preparatni qo'llashni taqiqlamaydi.

Bisfosfonatlar nafaqat osteoporozni davolashda, balki Paget kasalligi, giperkalsemiya, giperparatiroidizm va suyaklardagi neoplastik shikastlanishlarda ham ko'rsatiladi. Natriy clodronat (bonfos) oxirgi patologiyada, ayniqsa, osteolizga og'riq bilan hamroh bo'lganda, manli preparatlardan biridir. Bu oshqozon-ichak trakti ichiga juda kam emlanadi. Bioavailability - 1-2%. Shuning uchun, ushbu preparatning yuqori konsentratsiyasi talab etilganda, preparatning intravenöz tarzda

infiltratsiyasi. Tana to'qimalariga osonlikcha taqsimlanadi. U suyaklar uchun yuqorilikka ega. U yo'q qilinadi.

Tegishli boblarda osteoporozni davolashda foydalaniladigan boshqa dorilarning tuzilmalariga qarang.

Suyaklardagi Paget kasalligi (osteozni deformatsiyalash) suyak deformitlariga xos giperostoz bilan, suyak qalinlashuvi va kavisli, shuningdek patologik suyakni qayta tuzish bilan tavsiflanadi.

Buyraklarning tanasi (o'zgarimas moddaning -70% birinchi kun ichida chiqariladi). Vena ichiga va og'iz orqali beriladi. Yaxshi muhosaba qilinadi. Gastrointestinal buzilish (ko'ngil aynishi, qusish, pam, diareya va boshqalar). Elidronat bilan solishtirganda suyak mineralizasiyasini kamroq darajada pasaytiradi.

Disodium pamidronate (areda) shuningdek, suyak to'qimalariga (ko'krak bezi saratoni, nafas yo'llari saratoni, mielom va hokazo) metastaz qilingan bir qator xabisi o'smalari bilan bog'liq osteoliz va giperkalsemiyani davolash uchun ham ishlatiladi. Xuroson suyagi rezorbsiyasi va Plazmadagi kalsiy ionlarining tarkibini pasaytiradi. Bu suyaklarning xatarli qirg'inini kechiktirishni pam qiladi va pamni yo'qotadi. Preparat intravenatsiyaga uchraydi. Mumkin bo'lgan yon ta'siri isitma, dispeptik kasalliklar, miyalgiya, limfotsitopeniya, anemiya, hipokalsemiya, gipofosfatemiya, gipomagnezemiya, allergik reaksiyalar va boshqalar.

Floridlardan foydalanishning uzoq tarixiga qaramay, osteoporozni davolashda ularning foydasi haqida hech qanday fikr yo'q. Biroq, klinisenlarning ko'pchiligi ushbu tayyorgarlikni belgilashda davom etmoqdalar. Ularning samaradorligi osteoblastlarning stimullanishidan va ularning ko'payishida kattalashishdan kelib chiqadi. Floridlarni ishlatishda cheklovchi omillardan biri ularning tor terapevtik oynasi hisoblanadi. Bundan tashqari, ular suyak to'qimalariga (glyukoza), oshqozon-ichak buzilishlariga (ko'ngil aynishi, qusish, og'riq, qon ketish), osteomalaziyaga va boshqalarga zararli ta'sir ko'rsatadi. Natriy monofosfatning barcha ftorlaridan eng kam toksik hisoblanadi.

Strontium ranelat (bivalos) osteoporozni davolashda yangi vositadir. Suyakning hosil bo'lishini rag'batlantiradi va suyak rezorbsiyasini inhibe qiladi. U



oshqozon-ichak tizimidan osonlikcha soʻriladi. Bioavailability taxminan 27% ni tashkil etadi. Preparat yaxshi muhosaba qilinadi. Bulanti, diareya, bosh ogʻrigʻi baʼzan kuzatiladi. Shunga qaramasdan preparat, ayniqsa, uning xavfsizligini tekshirish uchun katta klinik tadqiqotlar talab qiladi.

Anabolik steroidlar suyak massasini oshiradi va shuning uchun osteoporozning rivojlanishini kechiktiradi. Baʼzi bir kiruvchi taʼsirlar (masculimzatsiya effekti, plazmadagi LDL konsentratsiyasi koʻtarilishi, HDL darajasining pasayishi, jigar funksiyasi buzilishi va boshqalar) ulardan foydalanishdan kelib chiqadi. Shuning uchun, ularni qoʻllash cheklangan (ayniqsa, postmenopozdagi ayollar uchun).

Shuni taʼkidlash kerakki, osteoporozni davolash koʻpincha turli xil ish usullari bilan dori-darmonlarni birlashtiradi. Kalsiy tuzlari koʻpincha bunday murakkab davolashning tarkibiy qismlari sifatida ishlatiladi.

Shuni eʼtiborga loyiqlik, ushbu patologiyani davolash bilan bevosita bogʻliq boʻlmagan ayrim preparatlar kalsiy ionining muvozanatiga taʼsir qilishi mumkin. Buning uchun tiazid guruhining diuretikasi kalsiy ionlarini chiqarib tashlash (ularning distal renal tubularini qayta tiklash bilan bogʻliq). Uzoq muddatli tiazidli davolanish (oylar) davomida ular suyakning zichligini oshirishi va osteoporoz kasalliklarida yorilish hollarini kamaytirishi mumkin.

Diuretik, furosemid, kalsiy ionlarining relefsi, Henle ning pastki qismida koʻtarilgan ekstremiyani bloklaydi, shuning uchun diurezda sezilarli pasayish bilan parallel ravishda kalsiy ionini yoʻqotadi. Etakrinnik kislota taʼsir qilish usuli furosemidga oʻxshash.

Shunday qilib, turli diuretiklar kalsiy ionlarining metabolizmiga turli taʼsir koʻrsatadi.

## 19-BOB. PODAGRANI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN DORI VOSITALARI

Podagra - bu qonda siydik kislotasi darajasining ortishi, bo'g'imlarda yoki yumshoq to'qimalarda siydik kristallarini saqlash va siydik kanallarida siydik kislotasi kalsuli (urats) shakllanishi bilan tavsiflanadi. Urik kislotasi purin asosidagi metabolizmning yakuniy mahsulotidir. Bu tanadan buyraklar tomonidan yo'q qilinadi. Urik kislotasining filtratsiyasi (plazmadagi umumiy tarkibining taxminan 95%) buyrak glomerulida bo'ladi; Uning deyarli to'la reabsorbatsiyasi proksimal buyrak tubulasida amalga oshiriladi. Ikkinchi bosqich proksimal tubulalarda urik kislotasi sekretsiasini va faol reabsorbtsiyaning yana bir turini (-80%) o'z ichiga oladi.

Gutni davolash uchun ishlatiladigan preparatlar orasida qon va antienflamatuar vositalardagi siydik kislotasi darajasini past darajadagi preparatlar kiradi. Urik kislotasi tarkibidagi kamayish ikki usul bilan amalga oshirilishi mumkin:

- organizmdan urik kislotasini bartaraf etish;
- Urik kislota sintezini blokirovkalash.

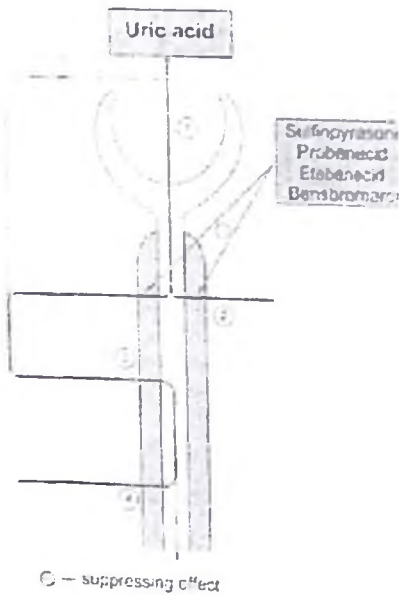
Urik kislotasini chiqarib yuboradigan dorilar urikosurik agentlar deb ataladi. Sulfipirazon, etebenezid, probenesid va benzobromarone (25.1-rasm) ushbu guruhga tegishli. Ular gutning o'tkir hujayralarini oldini olish uchun ishlatiladi.

Sulfipirazone (anturan) pirasolon (tsifnpirazonning kimyoviy tuzilishi fenilbutazonga o'xshash) ning türevidir. Katta dozalarda ishlatilsa, bu proksimal buyrak tubulasida urik kislotasi reabsorbtsiasini yengillashtiradi va shu bilan uning organizmdan chiqarilishini kuchaytiradi. Ushbu preparatning past dozalari organizmda uni ushlab turuvchi siydik kislotasi sekretsiasini kamaytiradi. Preparat shuningdek, buyraklar tomonidan bensilpenitsillinning ajratilishini (sekretsiasini) kamaytiradi.

Yuqorida muhokama qilinganidek, sulfipirazon trombotsitlarni agregatsiasini kamaytiradi (19-bobga qarang). Oshqozon-ichak traktida yaxshi so'riladi.

Uning harakatining davomiyligi taxminan 10 soat. Preparat va uning metabolitlari buyraklar orqali chiqariladi.

Sulfinpirasonning asosiy salbiy ta'siri uning oshqozon-ichak shilliq qavatiga ta'sirini kuchaytiradi (shuning uchun preparat oziq-ovqat bilan ta'minlanishi kerak); kam ta'siri bor.



Rasm. 25.1. Buyraklar va urikosurik jarroklar ta'sir maydonlari (nefron sxemasi) tomonidan urik kislotasini chiqarib yuborish tamoyillari.

1 - filtratsiya; 2, 4 - reabsorbsiya; 3 - sekretsiya.

Allergik reaksiyalar va buyrak toshi shakllanishi: suyak iligi susayishi kamdan-kam uchraydi.

Probenesid va etebenesid (etamidum) sulfinpyrazone

mexanizmiga o'xshash. Bundan tashqari, xuddi anturan kabi, har ikkala preparat: sekretsiya yordamida buyraklar sistemalariga chiqarilgan boshqa penitsillin va boshqa ba'zi moddalarni yo'q qilishni kuchaytiradi.

Probenesid - bu benzokislotasining hosilasi. Osonlik bilan kiritilganda, u o'qiladi va so'riladi. Peak plazma konsentratsiyasiga taxminan 3 soatdan keyin erishiladi. Uzoq muddatli ta'sir qiladi ( $t_{1/2} = 8-10$ ). Preparatning ko'pchiligi plazma proteinlariga bog'lanadi. U  $t_{1/2}$  tomonidan chiqariladi; Buyraklarni asosan sekretsiya orqali amalga oshiradi. Probenesid gastrointestinaning mukozasini, teri allergiyasi reaksiyalarini va buyrak toshqini hosil bo'lishini qo'zg'atishi mumkin.

Etebenecid shuningdek benzoik kislota sanab chiqiladi. Kimyoviy tarkibi: etebenesid va probenesid bir xil. Etebenesid I qismidan osonlik bilan so'riladi:

Yaxshi muhosaba qilinadi. Preparat dispeptsidoz kasalliklarda, siydik va shilliq qavatida kristallangan yog'ingarchilikni hosil qiladi.

Benjromarone (normurate, hypuric) samarali urikosurik agentdir. U inhibaydi: Proksimal buyrak tubulalarida urik kislotasini qayta tiklash. Bundan tashqari, u purinani bostiradi

Sintez qilish va ichaklardagi siydik kislotalarining emilimini kamaytiradi. Gastrointestinal tizimdan butunlay so'riladi. Preparat yaxshi muhosaba qilinadi. Shunga qaramasdan, ayrim bemorlarda ich ketishi va teri toshmasi rivojlanadi.

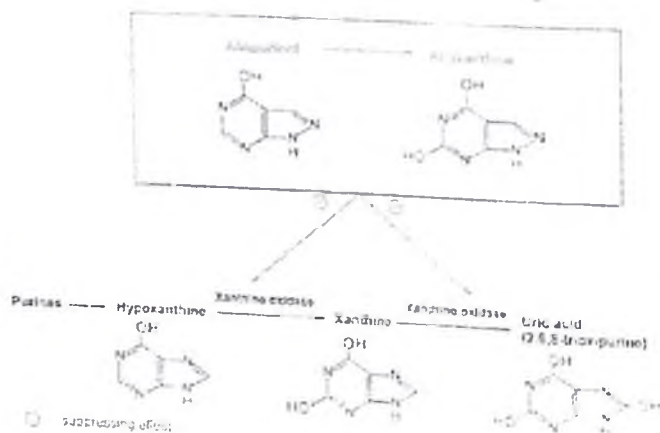
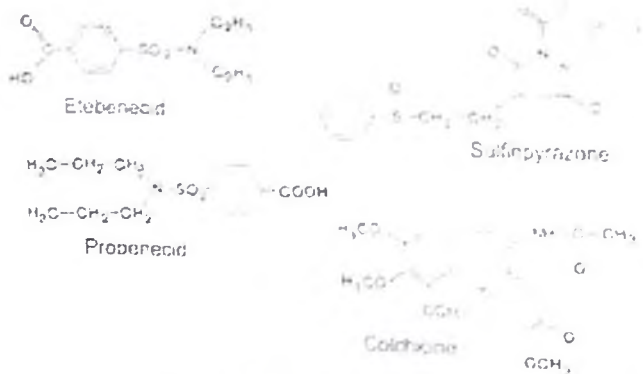
Ba'zan urodanum antigut preparat sifatida ishlatiladi. Ushbu murakkab kukun tarkibiy qismlari (piperazin tuzlari va lityum) osonlikeha eruvehan birikmalarni urik kislotasi bilan hosil qiladi; bu organizmdan urik kislota elimmasiga yordam beradi.

Allopurinol (mllurit) organizmda siydik kislotasi hosil bo'lishini inhiibe qilgan dorilar bilan bog'liq. Uning kimyoviy tuzilishi hipoksantine o'xshaydi. Tananing tarkibida ugit kislotasi shakllanishiga to'siq bo'ladigan alloksantin moddasi mavjud bo'lib, uning faoliyati davomida allopurinol hosil qiladi. Ikkala birikmaning ta'sir qilish uslubi ularning ksantin oksidaza ta'sirini kamaytirish bilan izohlanadi (25.3-rasm); Bu hipoksantin va ksantinni siydik kislotasiga aylanishiga to'sqinlik qiladi. Allopurinolli davolash VI \ ga hosil bo'lishiga, urik kislotasi o'rniga urma bilan chiqarilgan yvypoxantine va xanthmgga ko'proq yo'l beradi.

Allopurinol ichakdan osonlikeha so'riladi. Uning tepadagi plazma kontsentratsiyasi 1 yoki 2 soatda o'tkaziladi. Urlik kislotasi miqdori 7-10 kun ichida plazma normal qaytadi, to'qimalarda uning kontsentratsiyasi tarqalishi bir necha oydan so'ng kuzatiladi. Allopurinol va uning metabolitlari buyraklar tomonidan bartaraf qilinadi. Emlovsiz allopurinolning 20 foizga yaqini ichak orqali chiqariladi. Preparat yaxshi muhosaba qilinadi. Allergik reaksiyalar, dispepsiya buzilishi va goutning kuchayishi kabi bir qator salbiy ta'sirlarga javob berishi mumkin. Leykopoez sindirish va aplastik anemiya kamroq tarqalgan istalmagan ta'sir.

Yuqorida keltirilgan peshob bartaraf qilish guruhlarini surunkali peshob nayini qo'llanishida qo'llaniladi (25.1-jadval). Ularning qo'llanishi kasallikning hujumlarini oldini olish uchun urik kislota metabolizmini tartibga solishga

qaratilgan. Yallig'lantiruvchi o'tkir hujayralarda, asosan, siydik kislotasi tuzlari (urat) mikrokristallariga yallig'lanishli javob, biriktiruvchi to'qima hosil qilib, yallig'lanishni bartaraf etish va og'riqni yengillashtiruvchi yallig'lanishga qarshi (antiprologen) agentlarni qo'llash kerak. Buning uchun glyukokortikoidlarni va steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi preparatlarni (diklofenak,



Aliopurinol ta'sir ko'rsatadigan joylar.

Fenilbutazon, indometazin va boshqalar). Kolxisin gulzorda sezilarli yallig'lanishga qarshi ta'sirni ta'minlovchi shpal-afroindial ( $\Delta$ ) kolxikum (*A. Colchicum autumnale* L.) alkaloididir. Bu granulotsitlar va boshqa mobil hujayralarning mitotik faolligini bloklaydi (ularning mikrotubulyar oqsili bilan ta'sir o'tkazish yo'li bilan). Yallig'lanish markaziga granulotsit ko'chishini bostiradi. Ushbu preparat glikoprotein, laktik kislota va granulotsitlar tomonidan urik kislotasi

kristallari fagotsitoziga uchragan va yallig'lanish rivojini ta'minlaydigan ko'p sonli fermentlar ishlab chiqarishni kamaytiradi. Bu urik kislotasi mikrokristallarini to'qimalarda saqlashga to'sqinlik qiladi. Bu ta'sirlar yallig'lanishga qarshi ta'sirga olib keladi. Bu gut xurujlari bir necha soat ichida echilishi bilan nisbatan tez sodir bo'ladi.

Bunday holatda salitsilatlar past dozalarda qo'llanilganda kontrendikedir, ular buyrak tsisternasida siydik kislotasi sekretsiyasini inhibitirlar va kuchli gut ko'taradilar.

Kolxisin tana haroratini pasaytiradi, arterial qon bosimini ko'taradi, nafas olish markazini bostiradi va nerv-mushaklarning o'tkazilishini pasaytiradi.

Preparat oshqozon-ichak trakti ichidan osonlikcha so'riladi. Taxminan 60 daqiqadan keyin eng yuqori nuqtaga erishiladi. Kolxisin va uning metabolitlari asosan ichak orqali va juda oz miqdorda buyraklar tomonidan (10-20%) bir necha kun ichida chiqariladi. Kolxisin asosan o'tkir gut hujayralarini bartaraf etish uchun va ba'zan ularni oldini olish uchun ishlatiladi.

Kolxisin tor terapevtik oynaga ega bo'lgan juda toksik doridir. Ko'pincha ba'zi bir yon ta'sirlarga javob beradigan, ularning ko'pchiligi kolxitsin katta miqdorda to'plangan oshqozon-ichak traktiga zarar yetkazadi. Bunga ko'ngil aynishi, qusish, diareya va qorin og'rig'i kabi namoyishlar hamroh bo'lishi mumkin. Preparat shuningdek, leykotsitozga uchragan leykotsitlarga ham olib kelishi mumkin. Uzoq muddatli kolshitsin terapiyasi agranulotsitoz, aplastik anemiya, alopesiya va boshqa salbiy ta'sirlarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Gutni boshqarishda turli xil usullardagi preparatlarning kombinatsiyasi samarali bo'lgan (masalan, allopurinol + sulfipirazon, kolxisin + probenecid va boshqalar).

## **20-BOB. Yallig'lanishga qarshi dori vositalari**

Yallig'lanish - tananing turli xil ekzogen va endogen zararli ta'sir etuvchi ta'siriga, masalan, bakterial, virusli, parazitlar infeksiyalarga, shuningdek allergiyaga, jismoniy va kimyoviy ogohlantirishlarga bo'lgan universal javobdir. Ular mahalliy va tizimli (umumiy) reaksiyaga sabab bo'ladi. Yallig'lanishga qarshi

reaksiyalar infeksiyon va yuqumli bo'lmagan etiologiyaning ko'plab patologik sharoitlarida yuzaga keladi; Ular organlar va to'qimalar funksiyasi buzilishlariga olib keladigan juda og'ir bo'lishi mumkin. Shu bois, etiotropik davolanishdan tashqari (mavjud bo'lsa), yallig'lanish jarayonini to'g'ri boshqarish katta amaliy ahamiyatga ega. Bugungi kunda yallig'lanishga qarshi vositalar juda ko'p kasalliklarning va patologik sharoitlarning farmakoterapiyasi ajralmas qismidir.

Yallig'lanish - bir qator endogen moddalar tomonidan tartibga solingan murakkab jarayon. Endogen moddalar yallig'lanishda ishtirok etadigan turli hujayralar (mast hujayralari, polimorfonukulyar leykotsitlar, monositlar / makrofoblar, endotelial hujayralar, trombotsitlar) tomonidan ishlab chiqariladi. Ular prostanoidlar, lökotrienlar, no kabi biologik faol moddalarni sir saqlashadi. Trombotsitlarni faollashtiruvchi omil (PAF), gistamin, ba'zi interleukinlar.

Biologik faol lipid. Fosfolipaz A ta'siri ostida fosfolipitlardan inflamatuvar jarayonda ishtirok etadigan ko'p hujayralarda (trombotsitlar, neytrofillar, monositlar, mast hujayralari, eosmofiller, buyrak va endoteliy) ta'siri ostida shakllanadi. Bu yallig'lanish bilan bog'liq va hokazo. Shuning uchun, yallig'lanishni farmakologik tarzda tartibga solishning ko'plab usullari mavjud. Odatda, ular yallig'lanish jarayonini rag'batlantiruvchi substansiyalarni ishlab chiqarishni va bosimni kamaytirishga qaratilgan.

Yallig'lanishga qarshi vositalarni ishlab chiqish nuqtai nazaridan, yallig'lanish jarayonida ishtirok etadigan hujayralardagi membrana fosfolipidlaridan biologik faol moddalarning shakllanishiga ta'sir qiluvchi moddalar maxsus. Ushbu moddalarning ta'sir qilish mexanizmlari quyidagicha:

Prostanoidlar (prostaglandinlar, tromboksan), leukotrien va PAF ishlab chiqarishni nazorat qiluvchi fosfolipaz A<sub>2</sub> ning inhibitsiyonu; Glukokortikoidlar bu bilan harakat qiladilar.

Prostanoidlarning biosintezini tartibga soluvchi siklooksijenazning inhibitsiyoni (nonsteroid yallig'lanishga qarshi dorilar).

Bundan tashqari, allergik reaksiyalarni rivojlanishiga hissa qo'shadi. Vazodilatuvchi ta'sirga ega, qon tomir tabletkasini pasaytiradi. Leykotsit

kemotaksisga olib keladi. leykotsitlarni faollashtiradi, trombotsitlarni agregatsiyasini oshiradi va silliq mushaklar qisqarishiga olib keladi.

Bunday moddalarga yallig'lanish vositachilari deyiladi.

Ba'zida arakidom kislotalari metabolitlari eikosanoidlar (yunoncha: eicosa - yigirma) deb ataladi. Araxidom kislotalari 20 ta karbonat atomlaridan tashkil topgan ko'p to'yinmagan yog'li kislotalardir.

Kortikosteroid va eritropoetinning chiqarilishi.

prostanoidlar va lökotrienlarni, ularning preparatlari va teridotlarini hamda endogen ligandlarni va ularning reseptorlarini biosinteziga ta'sir qiluvchi moddalarni namoyish etadi. Ushbu ma'lumot periferik to'qimalarga tegishlidir.

Kimyoviy tuzilishiga ko'ra, yallig'lanishga qarshi dorilar odatda steroidlar va steroidlarga ajraladi.

Glukokortikoidlar steroid yallig'lanishga qarshi dorilar bilan bog'liq. Yallig'lanishga qarshi ta'sir mexanizmi ularning arakidom kislotalari sintezi uchun zarur bo'lgan fosfolipaz A2 ning taqiqlanishiga bog'liq. Glyukokortikoidlar fosfolipazaga bevosita ta'sir etmaydi; Buning o'rniga ular bu fermentni inhibe qiluvchi endogen proteinlar guruhining - lipokortinlarni (sinonimi - apel-kontsentratlar) sintezini va erkinligini ta'minlaydi. Glyukokortikoidlarning samarasi araxidom kislotalari sintezi bosqichida yuzaga kelganligini hisobga olsak, ularning yallig'lanishga qarshi ta'siri prostanoid sintezini taqiqlash bilan emas, balki oksid kislotalari, leykotsitlar va PAFning sintezini yo'qotish bilan ham bog'liq. Glukokortikoidlarning farmakodinamikasi haqida batafsil ma'lumot 20.5 bobda keltirilgan.

Yallig'lanishga qarshi faollikka ega bo'lmagan steroidlar birikmalar, siklooksijenazning inhibishini keltirib chiqaradigan va shuning uchun biosintezni keltirib chiqaradigan prostanoidlar (prostaglandinlar va tromboksanlar) bilan bog'liq. Siklooksijenazlarning 1 turdagi va 2 turdagi ikkita variantining mavjudligi isbotlangan. Siklooksijenaz-1 (COX-1) har qanday patologiya bo'lmasa ishlab chiqariladi; u prostanoid shakllanishini tartibga soladi.



Bundan tashqari, ayrim topilmalar glukokortikoidlarning siklooksijenaz-2 ishlab chiqarishni blokirovkalashini isbotlaydi. Bu natijada ushbu fermentning yoki transgenatsiyani ushbu genda transpiratsiya qilishni faollashtirgan maxsus protein (AP-1) taqiqlanadi.

Tanasi. SOG-2 ishlab chiqarishi katta darajada yallig'lanish jarayonini keltirib chiqaradi. SHunday qilib, turli xil siklooksijenaz turlarini ta'sir ko'rsatadigan suhbatlarni qidirish boshlandi. Selektiv mihihlar SOG-2 ni izlash alohida qiziqish uyg'otadi, chunki ular yallig'lanishga qarshi ta'siridan tashqari prostanoidlarning fiziologik biosintezi bilan bog'liq ko'plab salbiy reaksiyalarning rivojlanish xavfini kamaytiradi (bu yallig'lanishning natijasi emas). Birinchi selektiv mihihitors SOG-2 olinadi va klinik sinovlarga duchor bo'ladi. SHuning uchun nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilarni quyidagicha tasniflash o'rinli bo'ladi (26.3-rasm).

I • Siklooksigenaza-1 va -2 (COX-1 + SOG-2) selektiv bo'lmagan inhibitorlari,  
Salisil (ortho-oxybenzoic) kislotaning türevleri v Acetylsalicylic acid  
antranil (ortoaminobenzoic) kislotalarning tuproqlari Vfenamik kislotasi  
vfffenamik kislotasi

Fenilasetik kislota va Diklofenakning türevleri

Shunga qaramay, SOG-2 yallig'lanishning yo'qligida ham (CNS, buyraklar, suyaklar, reproduktiv organlar va ayrim o'smalarda) ishlab chiqariladi.

Kam dozalarda asetilsalitsil kislota selektiv ravishda siklooksijenaz-1ni (bu dozalarda droim platelet agregatlarini pasaytiradi) ko'paytiradi.

Renal qon aylanishini oshirish, Na + va suvning qayta sindirishini kamaytirish.

Rasm. 26.3 Siklooksijenaz inhibitorlari.

0 Fenilpropi kislota va Ibuprofenning türevleri

0 Naftilpropi kislota va Naproksenning türevleri

Oksikamlar v Pyroksikam v Lornoksikam

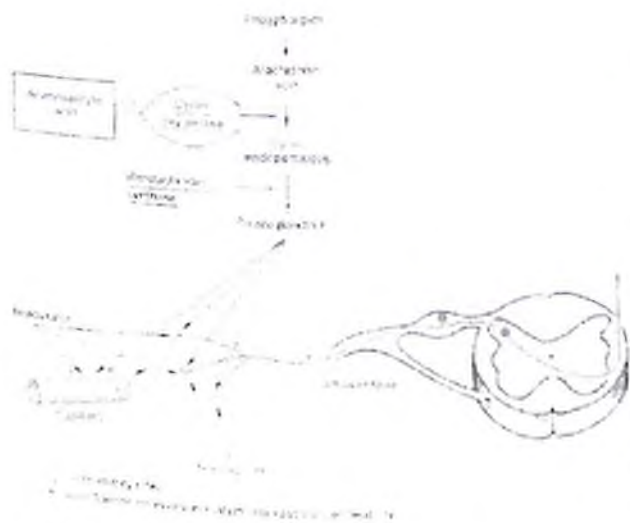
II «Siklooksijenaz-2 (SOG-2) selektiv inhibitorlari.

V Celecoxib

Nonsteroid yallig'lanishga qarshi dorilarning aksariyati yallig'lanishga qarshi analjezik va antipiretik ta'sir ko'rsatadi.

Yuqorida aytib o'tilganidek, ushbu preparatlarni yallig'lanishga qarshi ta'sir mexanizmi sikli endoperoksitlarning sintezida muhim ahamiyatga ega bo'lgan siklooksijenaz fermentini inhibe qilish bilan bog'liq. Bu prostanooid ishlab chiqarish kamayishiga olib keladi va giperemiya, shish va og'riq kabi yallig'lanishning bunday ko'rinishini yumshatishga olib keladi.

Ushbu preparat guruhining analjezik ta'sir mexanizmi prostanooid sintezi bilan bog'liq. Prostaglandinlar hiperaljeziyaga olib kelishi ma'lum: nozikeptorlarning kimyoviy va mexanik ogohlantirishlarga nisbatan sezuvchanligini oshiradi. Shuning uchun prostaglandinlarning (PGE2, PGF2a va PGI2) sintezining inhibitsiyonu hiperaljeziyaning rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Shu bilan birga, og'riq sezuvchanlik sezuvchanligi pasayadi.



Rasm.6.4. Asetilsalisilat kislotasining analgetik ta'sir mexanizmi.

Odatda, bunday dorilarning analgetik ta'siri ayniqsa, yallig'lanish mavjud bo'lganda seziladi. Yallig'lanish hududida prostaglandinlar va boshqa yallig'lanish

vositachilarining ozodligi va o'zaro ta'siri mavjud. Yuqorida muhokama qilinganidek, prostaglandinlarning hiperaljeziyaga olib kelishi mumkin. Hiperaljeziya fonida bradikinin, gistamin va boshqa yallig'lanish vositachilariga nosiker tor aktivlik bilan javob berishda (va mexanik stimullarga javob berishda) javob ko'payadi. Shuning uchun prostaglandinni sindirish sintezi, ayniqsa, tbd a sezilarli bo'lgan analjezik ta'sirga olib keladi: Yallig'lanish mavjudligi.

Yallig'lanishga qarshi dorilar nafaqat mexanika omillari tufayli og'riqni yo'qotishga olib keladi, shuning uchun biz: "Shish va to'qima infiltratsiyasini bartaraf etish bosimning pasayishiga olib keladi: nerv sonlari, bu esa panning kamaytirilishiga yordam beradi.

Ushbu guruhning dorilarining analjezik ta'sirida ham markaziy komponent bo'lishi mumkin. Masalan, paratsetamolda periferik yallig'lanishga qarshi dori mavjud emas.

Ketorolak boshqa preparatlardan farq qiladi. Bu heteroarvlatsetik kislota lotin hisoblanadi. Periferik siklooksigenazning barcha jarohatlaridan biri uning samaradorligi bilan analjezikka o'xshash eng samarali pam-relievmgdir. Ammo uning oldini olishga qarshi ta'siri ahamiyatli emas. Bundan tashqari, taqdim etadi. Pyretic va antiaggregatsiya effekti. Uning og'zaki bioavailability 80-100%. Rehevng uchun ishlatiladi. Operatsiyadan keyingi patologiyani, shish, shikastlanish, laxor va buyrak kolikasini keltirib chiqaradi. Har 4-6 soatda mushak ichiga kiritiladi. Ketorolakning uzoq muddat foydalanishida bunday rezke-i gastromtestmalning buzilishi (shilliq qavatining shikastlanishi) va buyrak funksiyasi buzilishiga olib kelishi mumkin. T yon ta'siridan kelib chiqqan holda preparat bir qator evropa mamlakatlari iqlimlaridan foydalanishdan olib tashlandi

Ta'sir qiladi, lekin uning analjezik ta'siri juda muhimdir. Ushbu markaziy ta'sirning bir qismi MSSdagi prostaglandinlar sintezining inhibitsiyonu bilan bog'liq. Paratsetamol afferent yo'llarda og'riqli signallarni uzatishga ta'sir qiladi va og'riqning psixologik komponentiga va uning idrokiga ta'sir qilmaydi. Nonsteroid yallig'lanishga qarshi dorilar xarakterli antipiretik ta'sirga ega. Bu ta'sir, shuningdek, proktaglandin sintezining bostirilishi bilan bog'liq bo'lib, ular gipotalamusdagi termoregulyatsiya markazida pyrogen ta'sirini kamaytiradi. Prostaglandin I eng faol pirojendir.

Tana haroratining tushishi issiqlik yo'qolishi (skm tomirlari kengaytiriladi, terlash oshiriladi) sabab bo'ladi. Ushbu dorilarning antipiretik ta'siri nafaqat isitma mavjudligida namoyon bo'ladi. Normotermiyada ular tana harorati o'zgar olmaydi.

Klassifikatsiyadan ko'rinib turganidek, mavjud bo'lmagan steroidall yallig'lanishga qarshi vositalar selektiv bo'lmagan siklooksigenaza inhibitörleridir

Salitsil kislotalari (salitsilatlar) lotinlari bu dorilar guruhining xarakterli vakillari hisoblanadi. Asetilsalitsil kislotalari (aspirin) bu guruhning eng ko'p ishlatiladigan dori hisoblanadi.

Dori moddalari	Faolligi	
	SOG-1	SOG-2
Acetylsalicylic acid (aspirin)	++	
Diclofenac (ortofenum)	++	++
Metamizole (analginum)	+	+
Ibuprofen (hrufen)	++	++
Indomethacin (metindol)	+++	++

Qiyosiy ingibitorlik faollik, siklooksigenazni 50 foizga falaj qilish uchun zarur bo'lgan dori konsantratsiyasini aniqlash bilan o'zlashadi. Dori-darmonlarning turli turdagi siklooksigenazalarga nisbatan taxminiy faolligi m oraliqlari bilan ko'rsatilgan (tajribalar SOG itlari bo'yicha amalga oshirilgan).

Salitsilatlar analgetik, yallig'lanishga qarshi va antipiretik ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari ular ko'plab tizimlar va organlarning funksiyalariga ta'sir ko'rsatadilar. Xususan, ular qayta tiklanishni rag'batlantiradilar. Bu ta'sir, ayniqsa, yuqori dozalarda qo'llanganda seziladi. Bu nafas olish markazini bevosita rag'batlantirish bilan bir qatorda to'qimalarda karbonat kislotasini ko'payishi bilan to'ldiriladi. Nafas olish tezligi va respirator amplituda turishi nafas olish alkaloziga olib kelishi mumkin. Salitsilatlar terapevtik dozalarda berilganda, kislota-asos muvozanatining buzilganligi kompensatsiyalangan alkalozga chek qo'yadi, chunki buyraklar gidroksidi ( $K^+$  va  $Na^+$ ) kabi osonlik bilan ajratadi va pH normal darajasiga qaytadi. Shunga qaramay, shu bilan birga, to'qima suyuqliklarining bufer qobiliyati pasayadi. Salitsilatlar yurak-tomir tizimini sezilarli darajada ta'sir qilmaydi. Yuqori dozalar qo'llanilganda to'g'ridan-to'g'ri vaznli ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Salisilatlar jigarni ta'sir qilishi va safro bo'shlig'ini yaxshilashga olib kelishi mumkin. Ular umuman buyraklarning ajralmas funksiyasini buzmaydi. Bu faqat uratlarning qayta emirilishi va fosfatlarning oldini olish mumkin.



J R VANE (1927-2004)

Ingliz farmakologi. Nonsteroid antioksidant antiinflamatuvar dori vositalarining ta'sirini aniqlash mexanizmi (cy cyobiohegenase inhibitors) va prostatsiklini birinchi bo'lib tasvirlab berdi. Swed'ysh biokimyosi S.K. Bergstrom (1916-2004) senzuralarning prostaglandinlarini hosil qildi. Ularning metabolizmini Shvetsiyalik biokimyos BJ Samuelson (1934 y) o'rgangan. Ularning barchasi Nobel mukofoti (1982) bilan taqdirlangan

Yuqori dozali salisilatli davolanish jarayonida faqat urik kislotasi chiqarilishida (reabsorbtsiyani kamaytirish natijasida) ko'rish mumkin. I kam dozalarda foydalanilganda, salisilatlar nafaqat qonning kontsentratsiyasini oshirishga olib keladigan urikli ichimlik sekretsiyasini inhibe qiladi.

Salisilatlarining terapevtik dozalari gemotopozga ta'sir qiladi. Hipoprotrombinni. (Odatda yuqori dozalash usullaridan foydalanish natijasida) paydo bo'lishi mumkin. Asetilsalitsil kislota v trombositlarni agregatsiyasiga to'sqinlik qiladi; Bu juda muhim ahamiyatga ega. Bu ta'sir tromboksan biosintezini taqiqlashdan kelib chiqadi (19-bob; 19.1).

Katta dozalarda ishlatilsa, salisilat gipotalamusni rag'batlantiradi va ritmni oshiradi ACTH ni va shuning uchun glyukokortikni chiqarib tashlash Shu bilan birga, iclatlarning yallig'lanishga qarshi ta'siri bunga bog'liq emas.

Salisilatlar metabolizmga ta'sir qiladi. Hijriy davolashda sintezning pasayishi va aminokislotalar, protuzli va yog'li kislotalarning parchalanishi kuzatiladi. Diabetdagi m. Litus salisilatlar qon glyukozasining kamayib ketishiga yordam beradi.

Og'iz orqali berilganda, salitsilatlar qisman oshqozonda, lekin mushak ichiga sutda yutiladi. Bir mestestina. Ular oson va to'liq so'riladi. Metilsalisilat yaxshi absorbe qiladi. Skm yuzasidan. Ular to'qimalarga to'siqlar orqali osongina kirib boradilar. Preparatning 5 foizdan ko'prog'i qonga to'lib toshgan. Jigarda salitsilatlarining metabolizmi - mamli. Yangi hosil bo'lgan konjugatlar va buyraklar tomonidan chiqarilgan o'zgarmas birikmalar.

Salitsilatlar o'tkir surunkali revmatik kasalliklarni davolashda, shuningdek, nevralgia-miyalgia va qo'shma og'riqlarni davolashda analjezik vositalar sifatida anti-inflamatuar dorilar sifatida qo'llaniladi.

Salisilatlar ularning antipiretik ta'siri uchun suiste'mol qilinmasligi kerak. Istitma ma'lum. Tananing himoya reaksiyasi, shuning uchun ko'p holatlarda uning chidamliligi salbiy natijani ijobiy natija beradi. Salitsilatlarini saqlash uchun tavsiya etilishi faqat yuqori darajadagi haroratga ta'sir yetishi mumkin, ammo bu salbiy ta'sirga salbiy ta'sir qiladi. \* Salisilat terapiyasida yon ta'siri oshqozon-ichak distrofiyasi bilan namoyon bo'ladi. Man -ya. Va vomitmg juda keng tarqalgan voqealar. Bu, shuningdek, oshqozon shilliq qavatining tirnash xususiyati bilan, dorilarning markaziy mifologik (Vomitmg centei tetiklantiruvchi zonasining chemorieptorlar bo'yicha) tomonidan tushuntiriladi.

Salitsilatlar gastrik shilliq qavatning zararlanishiga to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiladi va prostaglandin sintezini kamaytiradi: Oshqozon yarasi va qonashlari paydo bo'ladi. Asetilsalitsil kislotasi uzoq muddatli foydalanishda bu salbiy hodisalar bemorlarning katta qismida kuzatiladi. Bundan tashqari, bir nechta bemorlarda quloqlarda jiringlash, shikastlanish, allergik reaksiyalar (angionevrotik shish, teri toshmasi, bronxospazmalar va boshqalar) shikoyat qiladi: Ba'zi hollarda salisilatlariga xos xulq-atvor reaksiyalari paydo bo'lishi mumkin.

Salitsilatlariga nisbatan bardoshlik va qaramlik kuzatilmaydi.

O'tkir salisilat zaharlanishida bemorlarda MNT bozukluklari (bosh og'rig'i, quloqlarda qinlama, ruhiy bozukluklar va ko'rish muammolari), oshqozon-ichak trakti (ko'ngil aynishi, qusish, diareya, epigastrik og'riq), kislota-baz muvozanati (nafas olish alkalozu yoki metabolik asidoz). Bundan tashqari, qonda natriy

sathining ko'tarilishiga olib keladigan gipokaliemiya va to'qimalarning dehidratlanishi kuzatilishi mumkin. Tana harorati pasayadi.

Agar preparat oshqozon-ichak trakti ichidan to'liq so'rilmagan bo'lsa, me'da-ichakni yuvish, adsorbsiyali preparatlarni va tuzli laksativlarni qo'llash kerak (15-bobga qarang). Asosiy vazifa - kislota-baz muvozanatining oldini olish (oldin bu qiymatning aniq xususiyatini aniqlash kerak), shuningdek elektrolitlar va suv balansini normallashtirish. Ko'rinib turibdigan asidoz natriy gidrokarbonat eritmasi tomir ichiga yuboriladi, suvsizlanish intravenöz suyuqliklar tomonidan boshqariladi. gipokaliemiya kaliy xlorid bilan davolashadi. Diüretiklarni (masalan, furosemid) gidroksidi eritmasi (natriy gidrokarbonat) bilan birgalikda buyraklar tomonidan salitsilatlarining yanada keng tarqalib ketishiga olib keladi. Og'ir holatlarda qon quyish, gemodializ yoki peritoneal dializ tavsiya etiladi. Gipertermiya holatida tananing tashqi sovishini ta'minlash kerak.

Uzoq muddatli salitsilat terapiyasi hollarida surunkali zaharlanish (salitsilizm) bu dorilarni haddan tashqari oshirib yuborish tufayli kuzatiladi. Umuman olganda, klinik ko'rinishlar o'tkir zaharlanishga o'xshaydi, ammo ular kam ko'rinadi. SHuningdek, terining toshishi, qon ketishi (gipoprotrombinemiya bilan bog'liq) bo'lishi mumkin. Surunkali poisoningni davolash salitsilat terapiyasini to'xtatishni talab qiladi. Agar qon ketish sodir bo'lsa, vitamin K ni buyurish tavsiya etiladi. Umuman olganda, salitsilizmni davolash simptomatikdir va salitsilatlarining toksik ta'sirining o'ziga xos xususiyatlariga bog'liq.

Tana organizmida asetilsalitsil kislota salitsil kislotasiga aylanadi.

Mefenamik kislota (ponstan, parkemed), flufenik kislota (arlet) va boshqa preparatlar antramli (ortoaminobenzoik) kislota turevleridir. Ular yallig'lanishga qarshi, og'riq qoldiruvchi va antipiretik xususiyatlarga ega. Eksperimentlarda ular salitsilatlardan ustundirlar. Shunga qaramay, yallig'lanishga qarshi va analjezik vositalar sifatida foydalanilganda antranilik kislota sanab chiqinglari asetilsalitsil kislota nisbatan yuqori klinik samaralarga ega emas.

Antranil kislotaning sanab chiqinglari oshqozon-ichak tizimidan osonlik bilan soʻriladi. Ular qisman plazma oqsillariga bogʻlanadi. Ular asosan buyraklar tomonidan metabolitlar shaklida va qisman - oʻzgarmagan shaklda chiqariladi.

Ular surunkali revmatik kasalliklarda yalligʻlanish jarayonlarini bostirish uchun ishlatiladi. Asosiy yon taʼsiri - bu gastrointestinal buzilishdir, bu esa dori vositalarining irritatsion taʼsiridan va oshqozon shilliq qavatida prostaglandin sintezining inhibitsiyonundan kelib chiqadi. Ich ketish va qusish - bu kamdan-kam hollarda, abdominal ogʻriq va teri toshmasi ham paydo boʻlishi mumkin.

Niflum kislotasi (donalgin) mefenamik kislotaga qaraganda ancha samarali. Preparatni qoʻllash uchun terapevtik indikatorlar boshqa steroidali antiinflamatuar moddalar bilan bir xil.

Indometazin (metindol) indolasetik kislota sanab chiqing. Ushbu preparatning asosiy taʼsiri yalligʻlanishga qarshi. Bundan tashqari, analjezik va antipiretik taʼsir qiladi.

Indometasin eng samarali antioksidant dorilardan biri hisoblanadi. U oshqozon-ichak tizimidan osonlikcha soʻriladi. Indometakin tanasida metabolizmga uchraydi va qisman oʻzgartirilmagan shaklda chiqariladi. Siydik va najas bilan chiqariladi.

Indometazin revmatik artrit va boshqa surunkali revmatik kasalliklarda yalligʻlanishga qarshi davo sifatida qoʻllaniladi. Shuningdek, oʻtkir gutda ham ishlatiladi. Gutni davolashda uning samaradorligi faqatgina uning yalligʻlanish taʼsiriga bogʻliq, chunki indometazin uriy kislotasini chiqarib tashlamaydi. Odatda indometazin yuqori reaksiya va zaharlanishning yuqori chastotasi tufayli ogʻriq qoldiruvchi va antipiretik preparat sifatida ishlatilmaydi.

Indometazinning salbiy taʼsiri sezilarli darajada O2 bemorlarida kuzatiladi (30-50%). Gastrointestinal buzilishlar (koʻngil aynishi, gijjalar, epigastrik ogʻriq, oshqozon shilliq qavatining yaralanishi, diareya) va CNS kasalliklari (bosh ogʻrigʻi, bosh aylanishi - tez-tez roʻy beradi) Depressiya va gallyutsinatsiyalar koʻrinishidagi ruhiy nosozliklar baʼzan namoyon boʻladi. (Leykopeniya, aplastik anemiya) inhibitsiyonu bilan bogʻliq boʻlishi mumkin: Basikalh indometazin juda toksik dori



sifatida qabul qilinadi. bu ruhiy kasalliklar, epilepsiya, parkinsonlar, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yaralari kontrendikedir. Ayollar va emizish paytida.

Diklofenak (ortofenum, voltaren) fenilasetik kislota lotinidir. Bu eng faol yallig'lanishga qarshi preparatlardan biridir. U sezilarli analjezik ta'sirga ega va aia \* ba'zi antipiretik faoliyatga ega.

Preparat gastrometestinal traktidan yaxshi so'riladi. Serum oqsili deyarli yakunlanadi. U organizmdan siydik bilan chiqariladi va asosan metabolitlar shaklida o'tadi. Kam zahariligi va keng terapevtik oynasi mavjud. Preparat biz. Muhosaba qilingan. Shunga qaramay, gastrointestinal bezgagi va ayrim allergik reaksiyalar kabi salbiy ta'sirlarga javob berishi mumkin.

Ibuprofen (brufen) klinik amaliyotda keng ishlatiladigan fenilpropi kislotasining türevlerinden biri. Bu yallig'lanishga qarshi, og'riq qoldiruvchi va antipiretik ta'sir ko'rsatadi. Yallig'lanishga qarshi faolligi fenilhutazonga o'xshaydi va salixilatlardan ustundir. Og'iz orqali qabul qilinganida samarali bo'ladi. Qorin bo'shlig'iga qo'llanganda maksimal qon konsentratsiyasiga 45 daqiqadan so'ng erishiladi. Ovqatdan so'ng bu 1,5 va 3 soatga ko'payadi. Ibuprofen metabolitlar ko'rinishidagi bug'li buyraklar yordamida yo'q qilinadi. Ushbu preparatning oz miqdori o'zgarmas shaklda chiqariladi.

Ibuprofen terapiyasining ko'rsatmalari mdomethacm uchun bo'lgani kabi bir xil bo'ladi. Preparat yaxshi muhosaba qilinadi. Eng ko'p ko'rilgan salbiy ta'sirlar ko'ngil aynishi, qusish va qorin pamidir.

Naproxen (naproksen) naftilpropi kislotasining türevlerine bog'liq. Diklofenakka nisbatan uning zaiflashuvi kuchsizligida zaif, ammo uning analjezik ta'siri kuchli. Uzoq muddatli harakatlarga ega va shuning uchun kuniga ikki marta beriladi. Preparat yaxshi muhosaba qilinadi. Ba'zida gastrointestinal buzilishlar va allergik teri reaksiyalarining turli belgilariga olib kelishi mumkin.

Piroksikam, lornoksikam, meloksikam va boshqalar oksikam guruhiga kiradi. Piroksikam o'z xususiyatlarini va ulardan foydalanishdagi boshqa selektiv bo'lmagan ksikoksigenaza inhibitörlerine o'xshaydi. Og'zaki qabul qilinganida uni osonlikcha qabul qiladi Uzoq muddatli harakatlarga ega (kuniga bir marta olinadi).

Preparat jigarda metakolizatsiya qilinadi. Uning metabolitlari va o'zgarmagan moddaning ahamiyatsiz miqdori buyraklar tomonidan chiqariladi.

Lornoksikam (xefokam) shuningdek, oksikatlarning hosilasidir. Bu non-selektiv ksiokoksijenazaza ta'sir qiluvchidir. Bu aniq analjezik va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega. Faqat katta dozalarda ishlatilsa, antipiretik ta'sirga sabab bo'ladi. Trombotsitlar agregatsiyasida yengil pasayish hosil qiladi.

Preparat ovqatlantiruvchi traktidan oson va to'liq so'riladi. Tanada u ichak orqali (~ 60-65%) va buyraklar (~ 30-35%) tashqariga chiqarilgan faol bo'lmagan metabolitlarga aylantiriladi.

Lornoksikam terapiyasining ko'rsatmalari boshqa nonsteroid yallig'lanishga qarshi preparatlarga o'xshash. Shunga qaramay, uning ta'sirchan analjezik ta'siri tufayli, bu preparat nafaqat yallig'lanish jarayonlari (osteoartrinlar, romatoid artrit), o'sma bilan bog'liq postoperatif pam va og'riqni davolash uchun og'riq qoldiradigan dori sifatida qo'llaniladi. Kuniga 2-3 marta beriladi.

Eng ko'p ko'rilgan reaksiyalar gastrointestinal (dispepsiya, og'riq, oshqozon shilliq qavatining shikastlanishi, ko'ngil aynishi va diareya). Jigar va buyraklar faoliyatini pasayishi kamdan-kam hollarda ro'y beradi.

Ukol bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilarning yana bir guruhi pirazonning türevleridir. Ushbu guruhdan eng ko'p ishlatiladigan preparat fenilbutazon (butadionum, butasolidm) va metamizole (analginum, metapynn).

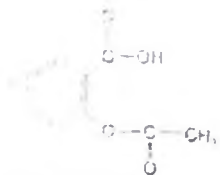
Pirazonning türevleri analjezik, yallig'lanishga qarshi va antipiretik xususiyatlarga ega. Metamizole eng kuchli analjezik ta'sirga ega, fenilbutazon - yallig'lanishga qarshi. Ikkinchisi buyraklar orqali siydik kislotasi chiqarilishini kuchaytiradi (reabsorbtsiyaning inhibatsiyasi orqali); Shuning uchun fenilbutazon gutni davolash uchun ishlatiladi. Metamizole bu ta'sirga ega emas va shuning uchun guda amaliy foydalanish mumkin emas.

Metamizole suvda osonlikcha eriydi: Shuning uchun parenteral yondashuv uchun qulaydir.

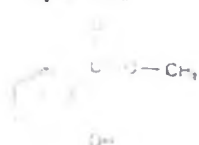
Pirazolonning barcha teriblari gastrointestinal tizimdan osongina va to'liq so'riladi. Peak konsentratsiyasiga 1-2 soatdan keyin erishiladi. Metamizole osonlikcha so'riladi.

**Non-selective inhibitors of COX**

*Derivatives of salicylic acid*

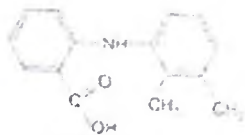


Acetylsalicylic acid



Methylsalicylate

*Substances with different chemical structure*



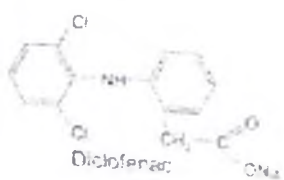
Mefenamic acid



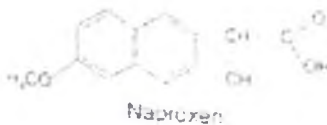
Indomethacin



Ibuprofen

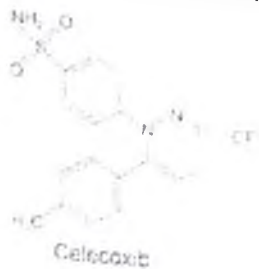


Diclofenac



Naproxen

**Selective inhibitor of COX-2**



Celecoxib

Nosteroid

bo'lmagan

yallig'lanishga

qarshi dorilarning

kimyoviy tarkibi.

Qisqa muddatli

tadbir. Fenilbutazon

uzoqroq ta'sir

ko'rsatadi. Plazma

konsentratsiyasini

50% ga kamaytirish

taxminan 72 soatdan

keyin amalga

oshiriladi. Ular

buyraklar orqali

metabolitlar.

konjugatlar va

kamroq darajada -

o'zgarmagan

shaklda chiqariladi.

Metamizole

bosh og'rig'i, tish

og'rig'i, nevrologiya

va malijiyani

davolash uchun

analjezik sifatida ishlatiladi. Salitsilatning intoleransi holatlarida metabolizm reduksiyani davolashda ishlatilishi mumkin.

Periferik qonni majburiy nazorat qilish bilan cheklangan miqdori. Xavfli narsa agranulotsitozning mumkin bo'lgan rivojlanishini o'z ichiga oladi va bu o'limga olib kelishi mumkin. Ko'pgina mamlakatlarda metamizolni qo'llash tufayli sezilarli darajada cheklovlar mavjud.

Fenilbutazonning yallig'lanishga qarshi faolligiga ega bo'lganligi sababli u o'ziga xos bo'lmagan infeksiyali poliartrit va o'tkir gutni davolash uchun ishlatiladi.

Fenilbutazon terapiyasi yuqori darajadagi salbiy ta'sirlar bilan bog'liq (taxminan 50% hollarda). Gastrointestinal buzilishlar (ko'ngil aynishi, qusish, diareya, oshqozon qonashlari), shishlar (buyraklar tubida natriy va xlorli ion reabsorbtsiyasining oshishi bilan bog'liq), allergiya (skm reaksiyasi, artrit) sabab bo'lishi mumkin. Gemotopozga (agranulotsitoz, aplastik anemiya) va jigarga shikast yetkazadigan zararli ta'sirning rivojlanishi xavfi mavjud. Shuning uchun ko'plab mamlakatlarda bu preparat mavjud emas.

Non-selektiv siklooksijenaza inhibitörleri (COX-1 + SOG-2) bu fermentlarni turli darajada ta'sir qiladi. COX-1 asetilsalitsil kislotasi va indometasin va oz miqdorda - ibuprofen, piroksiyam va mefenamik kislotasi tomonidan sezilarli darajada inhibe qilinadi. Diklofenak va naproksen har ikki turdagi siklooksigenazlarning taxminan teng taqiqlanishiga olib keladi. Kattaroq COX-1 inhibitsiyoni yuqori chastotali reaksiyalar bilan bog'liq (oshqozon shilliq pardasi va oshqozon qonashlari, buyrak funksiyasining o'zgarishi - glomerulyar filtrlashdagi kamayish, natriy va suvning ajralishi).

Siklooksigenase-2 (SOG-2) selektiv (dominant) ingibitorlariga alohida e'tibor qaratiladi. Ular asosan yallig'lanish markazida hosil bo'lgan ferment faolligini bostiradilar. Shuning uchun bunday dorilar nonsteroid yallig'lanishga qarshi doridarmonlarga xos bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni siklooksigenazlarni (masalan, gastrointestinal buzilishlar) selektiv ravishda inhibe qiladigan kamroq ta'sirga olib keladi.

Bunday turdagi dastlabki dorilardan biri celecoxib (Celebrex). Bu raqobatbardosh bo'lmagan SOG-2 inhibitori. SOG-2 ni yuzlab marta COX-1 ga to'sqinlik qilishiga qaraganda ancha kengaytiradi. Bu yallig'lanishga qarshi, og'riq

qoldiruvchi va antipiretik ta'sirga ega. Trombotsitlarda SOG-2 sintez qilinmaganligi tufayli trombositlarni agregatsiyaga ta'sir qilmaydi. Selekoksisibning yo'g'on ichakning va rektumning saraton va polipozisiasini rivojlanishiga yo'l qo'ymasliklari ko'rsatilgan. SHunga o'xshash boshqa steroid yallig'lanishga qarshi dori-darmonlarga ham ta'sir ko'rsatdi. SHunga qaramasdan, bu faqat oldingi ma'lumotlarni yanada teranroq tergovga muhtoj.

Celecoxib og'iz orqali beriladi. Yaxshi so'riladi. Preparat deyarli butunlay jigarda metaboliziladi. Metabolitlar asosan ichakni ichakka chiqaradi va siydik bilan kamroq darajada chiqariladi.

Ushbu preparat romatoid artrit, osteoartrit va ailesel adenomatöz kolon polipozisi bo'lsa kompleks davolashda ishlatiladi.

Eng ko'p ko'rilgan yon ta'sir allergik reaksiyalardir. Gastrointestinal tizimga zarar yetkazilishi (shilliq pardaning yaralari, qon ketishi, gastropatiya) nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalarning noelektiv ta'sir ko'rsatishi bilan solishtirganda kamroq tarqaladi. Nefrotoksik ta'sir (suvni ushlab turish va shish paydo bo'lishining rivojlanishi) ushbu guruhdagi boshqa dori-darmonlarga xos xususiyatlarga (insultga) o'xshashdir. Ba'zida kamqonlik va jigar funksiyasi buzilishi mumkin.

Celecoxib sulfanilamidlarga va salitsilatlariga, shuningdek allergik holatga (bronxial astma, ürtiker) yuqori sezuvchanlik holatlarida kontrendikedir. Bundan tashqari, selekoksisibning o'ziga nisbatan yuqori sezuvchanlik xavfini ham hisobga olish kerak.

SOG-2 selektiv inhibitorlariga alohida e'tibor qaratildi va ular yallig'lanishga qarshi preparatlar sifatida keng qo'llanildi. Shunga qaramasdan, uzoq vaqt oldin nashr etilmaydigan "bu guruhdagi dorilardan biri - rofekoksibning kardiotoksisitesini aniqladi. Miyokard infarktiga chalinganida klientoksiklik ko'payishi sifatida namoyon bo'ladi. Bu ta'sir plazmadagi prostatsillin tarkibida kamayishiga qarab pihntoning faollashuvidan kelib chiqadi. Olingan ma'lumotlar rofekoksibni klinik foydalanishdan olib tashlashga olib keldi. Boshqa bir SOG-2 inhibitori - valdekoksib - kardiyotoksiklikka ega ekanligi aniqlandi. Savol bu jiddiy reklama samarasining butun xarakterga egaligini anglatadi. Selektiv SOG-2 ingibitorlar

guruhi. Nashr qilingan topilmalar, bu toksisitenin adlandırılmış dorilar uchun o'ziga xos ekanligini varsaymak uchun har qanday sabab keltiradi, chunki celecoxib hozirgacha kardiotsik effekt olib kelishi haqida xabar berilmadi. Shu bilan birga, bu dorilar terapevtik sifatida foydalanilganda ehtiyotkorlik bilan kafolat beriladi. Bundan tashqari, barcha SOGI-2 ingibitorlarining mumkin bo'lgan kardiotsik ta'sirini tadqiq qilgan yanada keng qamrovli ishlar talab qilinadi. Bu shuningdek, selektiv bo'lmagan COX ingibitorlariga ham tegishli.

Romatoid artridda oltin preparatlari (krishanol, auranofin va boshqalar) yg preparatlari yallig'lanishga qarshi preparatlar sifatida ishlatiladi. Amaliyot uslubiga ko'ra, ilk nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlardan sezilarli farq qiladi. Oltin preparatlari uzoq muddatli ta'sirga ega bo'lib, sekin rivojlanadi (administratsiyadan keyin 2-3 daqiqada). Ushbu preparatlarni qo'llash juda yuqori toksikligi bilan bir qator jiddiy advers reaksiyalar (buyraklar va jigarlarga zarar yetkazish, o'zgaruvchan hematop s ►-lar, allergik reaksiyalar) bilan chegaralanadi.

Mucilaginous va bog'lovchi dorilar ham yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega.

## **21-BOB. IMMUN TIZIMIGA TA'SIR ETUVCHI DORI MODDALARI**

Ushbu bobda:

27.1 Allergiyaga qarshi preparatlar. Immunosuppressantlar.

27.1.1. Antigistaminlar

27.2 Immunostimulyatorlar (immunomodulyatorlar)

27.1. Immunosuppressantlar

Sintezlangan makroorganizmning to'qimalariga zarar yetkazadigan chumoli genga patologik jihatdan haddan tashqari ko'p miqdorda immun javoblar allergik (yuqori sezuvchanlik) reaksiyalar deb ataladi. Bunday kontseptsiyalar nisbatan keng tarqalgan.

Immunogenezning ikkita mexanizmi allergik reaksiyalarning rivojlanishida qatnashadi - antikor ishlab chiqarilishi natijasida yuzaga keladigan hazil va ko'p immunitetga ega hujayralarni o'z ichiga olgan hujayrali. Immuniy javob, fagotsitlar, tartibga soluvchi lenfositalar (T-yordamchilari va T-supersorlar), efektör lenfositlari (sitotoksik T-hujayralari, antikor ishlab chiqaruvchi V-hujayralari) va

boshqa hujayralar (shu jumladan, Mast hujayralari). Antigen tomonidan faollashtirilgan lenfositlar, shuningdek monosit va makrofaglar immunitetni tartibga soluvchi va kuchaytiradigan xilohilik jihatdan faol peptid aralashmalari hosil qiladi. Ushbu moddalar guruhi "cyto-kines" deb ataladi. Limfositlar tomonidan ishlab chiqarilgan sitokinlar ko'pincha limfokinlar deyiladi.

Sitokinlar immunitetga mos hujayra aralashuvini tartibga solish va shu tariqa immunitetning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Ular shuningdek, yallig'lanish jarayoniga katta ta'sir ko'rsatadi.

"Quyidagi moddalar sitokinlarga bog'liq: interferonlar (a, (3, y), koloniyalarni stimulyatsiya qiluvchi omillar (granulotsit-makrofag, granulotsitlar, makrofag), makrofaglarga ta'sir qiluvchi omil (migratsiya faktori - MIF), sitotoksmalar Nekroz faktor, limfa-toksin) eritropoetina ham (18-bob) qarang.

Yuqori ta'sirchanlik reaksiyalari quyidagi turlarga bo'linadi:

- Antigenga ta'sir etuvchi yuqori darajadagi yuqori sezuvchanlik (allergiya) antioksidant ta'siridan keyin minut yoki soatni ifodalaydi.
- Gecikmeli tipdagi yuqori sezuvchanlik (2-3 kundan keyin va keyinroq paydo bo'ladi).

Antijenlar va antikorlarning o'zaro ta'siri tufayli darhol yuqori sezuvchanlik turi (allergiya) yuzaga keladi. Antikorlar plazmotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi. Sitofil antikorlari bir qator hujayralardagi (mast hujayralari, bazofillar va boshqalar) yuqori afinitiv reseptorlari ustida o'rnatiladi. Allergen va antikorlarning o'zaro ta'siri turli xil zichlikdagi to'qimalarni shikastlashga olib keladi (teskari funksional o'zgarishlar liziz va nekrozgacha). Ko'pchilik bevosita turdagi allergik reaksiyalarning rivojlanishida gistamin, "anafilaksiyaning sekin aralashuvchi moddasi" (SRS-A), bradikimn, serotomn, prostaglandinlar, glyukozinlar kabi biologik faol moddalarni chiqaradigan mast hujayralari va bazofiller muhim rol o'ynaydi. Trombotsitlarni faollashtiruvchi omil (PAF) va boshqalar. Allergik bronxospazm, rinit, konyunktivit, iltikeriya, anafilaksi, dori-darmonlarga bog'liq trombotsitopenik purpura, sarum kasalligi, Arthus fenomeni va boshqa ba'zi bir vaziyatlar tezda yuqori sezuvchanlik bilan rivojlanishi mumkin.

Gecikmeli tipdagi yuqori sezuvchanlik hujayra immunitetining natijasidir. Bu sezgirlangan T-limfotsitlarning mavjudligiga bog'liq. Bunday T-limfotsitlar yuzasida antigenlarni aniqlaydigan, makrofaglar (shuningdek, monetsitlar va boshqa antigenlarni taqdim qiluvchi hujayralar) joylashgan mahalliy reseptorlar mavjud va ular bilan o'zaro munosabatlar mavjud. Tymusning T-limfosit prekursorlari yetishmasligi va yetuk T-limfotsitlarning tarqalishi va differentsiatsiyasini tartibga soluvchi gormonlarga o'xshash moddalar (timosin ham mavjud) deb hisoblash kerak. Ba'zi sitokinlar gecikmeli yuqori sezuvchanlik turida mediator sifatida ishlaydi: Tuberkulin reaksiyasi, kontakt dermatit, graft-qarshi-xost reaksiyasi; ba'zi bir otoimmun patologiyasi kechiktirilgan hipersensitlarning turlicha bo'lishiga sabab bo'ladi. > Tuberkulin reaksiyalari, kontakt dermatiti, graft-qarshi-xost reaksiyasi: interleukin-2, limfotoksin, migratsiya mifitory faci-y (MIF) va boshqalar. "Allergiya kasalliklarini davolash allergen (o'simlik polen, tibbiy dori, muayyan oziq-ovqat mahsulotlari va boshqalar) ning kelib chiqishini aniqlash bilan boshlanishi kerak. Allergiyaga chalinishdan saqlanish eng yaxshi natija beradi.

Agar biron-bir sababga ko'ra allergenlardan qochishning iloji bo'lmasa (agar allergiya haqida aniq ma'lumot berilgan bo'lsa), o'ziga xos hiposensitizatsiyadan foydalanish mumkin: belgilangan alerjenning past dozalari kiritiladi va

Bu h ga xos sezuvchanlikni pasaytiradi.

Zarur bo'lganda (ayniqsa kechiktirilgan hipersensitiviyaga holatlarida), klinik praktikada spesifik bo'lmagan hiposensitizatsiyaga immunosupressant dr. Bu immunogenezni inhiibe qiladi.

«Allergiya vositachilarining» tarqalishini va ta'sirini kamaytiruvchi allergik reseptorlari allergik sharoitlarni davolashda muhim rol o'ynaydi. Bundan tashqari, ayrim hollarda ham bor. (Masalan, anafilaksi holati) simptomatik davolanishga muhtoj.

Leykotrien reseptorlari blokerlarini va 5-lipoksigenaz regulyatsiyasi inhiibitorlarini qo'llash. Mg lökotrien ishlab chiqarish alerjani boshqarishda juda samarali ekanligi isbotlangan: Trombotsitlarni faollashtiruvchi omillar bilan ta'sir qiluvchi reseptorlarning Bk cherkovlari ham umid baxsh etadi. Yuqorida keltirilgan



yondashuv allergik korrektsiyani davolashning mam baliqlarini anglatadi. Shu bilan birga, turli xil allergik reaksiyalarda haqiqiy farmakoterapiya.

Favqulodda turdagi allergik (yuqori sezuvchanlik) reaksiyalarda quyidagi preparatlar guruhleri qo'llaniladi.

- Gistamin va boshqa biologik faol moddalarni fr sensizatsiyalangan mast hujayralari va bazofillarni chiqarib yuboradigan dorilar.

0 Bu ta'sir glukokort i i - steroidlar (20-bobni qarang), kromolin natriy va ketotifen (13.4-bobga qarang), 3-adrenomimetik faollik (epmhrme va boshqalar) ga tegishli bo'lgan anti-allergik ta'sirning tarkibiy qismi hisoblanadi:

4.1) va ammovilin (13-bobga qarang;

- Free histaminning ta'sirini sezgir to'qimalar reseptorlari bilan to'sib qo'yadigan dorilar.

0 Antihistaminik preparatlar - histamin H<sub>1</sub>-reseptorlari blokerlari (difenhidramin, pr> methazine, etc).

- Umumiy anafilaktik (shok) namoyishlar (masalan, dramatik arterial bosim pasayishi va bronkospazm) bartaraf etiladigan preparatlar:

0 Adrenomimetika (epinefrme, 4-bobga qarang;

0 Myotrop ta'sir bilan bronxolitiklar (ammovilin va boshqalar: 13-bobga qarang;

- Preparat to'qimalarining shikastlanishini kamaytiradi.

Buning uchun odatda steroid yallig'lanishga qarshi preparatlar qo'llaniladi (20-bobga qarang).

Kechiktirilgan turga yuqori sezuvchanlik reaksiyasida ikki preparat guruhleri keng tarqalgan bo'lib qo'llaniladi: dorilar immunogenezni (1) va dori-darmonlarni susaytiradilar. - to'qimalarining shikastlanishi (2).

1. Immunogenezni bostiruvchi dorilar (asosan hujayra immunitetini inhibe qilish).

Immunosupressantlar deb ataladigan bunday preparatlar (34-bobga qarang) glyukokortikoidlar, siklosporm, takrolimus va sitotoksik agentlardir.

Glyukokortikoidlarning immunitetini kuchaytiruvchi ta'siri natijasi juda kuchli

Umumiy

T-limfotsit populyatsiyalarining (T-killerlari deb ataladigan) sitotoksitligi kamayadi, migratsiya inhibitsiyasining shakllanishi, migratsiya darajasini pasaytirishga olib keladi. Glyukokortikoidlarning terapevtik dozalari ma'lum antikor ishlab chiqarish va antigen-antikor majmuasini shakllantirishga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi, shuni e'tiborga olish kerakki, glyukokortikoidlar yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega (26-bobni ko'ring). Bu agentlarning ko'plab allergik reaksiyalarda yuqori samaradorligiga hissa qo'shadigan immunsupressiv va yallig'lanishga qarshi ta'sirning kombinatsiyasi.

Cyclosporine (sandimmune) peptid antibiotiklar guruhiga tegishli bo'lgan samarali immunosupressant dori. *Tolypocladium inflatum* Gams va *Cylindrocapon lucidum* Booth qo'ziqorinlari tomonidan ishlab chiqariladi. T-limfotsitlar differentsiatsiyasining erta bosqichini antigen tomonidan bostiradi va T-limfotsit faollashuvini bloklaydi. Bu T-yordamchilariga sezilarli inhibitsiv ta'sir ko'rsatadi. Bu ishlab chiqarishni pasaytiradi

Interleukinlar (IL-2) va  $\gamma$ -interferon. Tsiklosporin asta-sekin va to'liqsiz oshqozon-ichak tizimidan so'riladi:  $T_{1/2} = 25-40$  soat. Preparatning katta qismi jigarda metabolanadi va asosan safro va 10% siydik bilan chiqariladi.

Cytotoxic dorilardan siklosporin ajratib turgan muhim xususiyat (34-bob), gematopezning juda oz darajada taqiqlanishi hisoblanadi. Ammo, u nefrotoksikatga ega va jigar funksiyasi buzilishiga olib kelishi mumkin.

U organlar va to'qimalarni transplantatsiya qilishda ishlatiladi. Shuningdek, u avtomatik immun kasalliklarida ham qo'llanilishi mumkin. Ushbu preparat og'iz va tomir ichidan foydalanish uchun mavjud.

Sakrolimusning ta'siri (FK-506, prograf) siklosporin o'xshash. Ushbu modda *Streptomyces tsukubaensis* tomonidan ishlab chiqariladi. Bu bir qator antibiotiklar bilan bog'liq. Tacrolimus T-limfotsitlarning faolligini bostiradi va IL-2 mahsulotini kamaytiradi. Bu siklosporin nisbatan ancha faol (taxminan 100 marta). Organ transplantatsiyasida ishlatiladi. Preparat og'iz orqali va mitraven

shaklida beriladi. Nefrotoksik va neyrotoksik ta'sirga ega, gipertoniya, dispepsiya disorganizmlari, giperglikemiya va boshqa salbiy reaksiyalarga olib keladi.

Alkilotlovchi moddalar (siklofosfamid), antimetaboyitlar (azatioprin, metotreksat, merkaptopurin), ayrim antibiotiklar (masalan, daktinomitsin) va boshqa dorilar (34-bobni ko'ring) sitotoksik moddalar guruhiga kiradi. Sitotoksik dorilarning immunosupressiv ta'sirini, asosan, immunotsitlar bo'linishida ularning susaytiruvchi ta'siriga bog'liq bo'lishi mumkin, bu esa immunitetning proliferativ fazasini taqiqlashga olib keladi.

Azatioprin (imuran) - bu dorivor moddadir, u ham keng tarqalgan immunitetni bostirish uchun ishlatiladi. Azatioprinin kimyoviy tarkibi va ta'sir qilish usuli merkaptopurinlarga o'xshash, biroq, merkaptopurin bilan taqqoslaganda, uning miqdori kamroq sitotoksikdir.

Immunitetlarga ta'sir qiluvchi ba'zi dorilarning kimyoviy tarkibi.

Bundan tashqari, azatioprinning sezilarli immunosupressiv ta'siri mavjud. Bu oldingi dori. Tanada boshqa metabolitlarga aylantirilgan mto 6-merkaptopurinni aylantiradi. Uning sitotoksik ta'siri T-limfotsitlar tarqalishining dastlabki bosqichlarida sodir bo'ladi. B-limfotsitlarga ta'siri ancha past. U purin sintezini tozalaydi.

Azatioprin oshqozon-ichak tizimida osonlikcha so'riladi. Azotiprop va uning metabotalari buyraklar orqali chiqariladi.

Azatioprinning kelib chiqishi toksikligining asosiy belgilari suyak iligi funksiyasini inhibe qilish va leykopeni rivojlanishidir. Anemiya, trombositopeniya, ortiqcha qon ketish, ko'ngil aynishi, qusish, ich ketish va sariqlik ham bo'lishi mumkin. Ushbu preparat o'toimmun kasalliklarni davolash uchun (revmatik poliartrit, qizilo'ngach eritematoz va boshqalar) va shuningdek, organ transplantatsiyasida ikkinchi darajali davolash sifatida qo'llaniladi (34-bobga qarang).

Siklofosfamid Azatioprin bilan bir xil terapevtik belgilar mavjud.

2. Preparat to'qimalarining shikastlanishini kamaytiradi

Allergiya jarayonining ushbu bosqichi aseptik yallig'lanish o'choqlari ko'rinishi bilan ifodalanadi: Shuning uchun steroid va steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi preparatlar davolanishda samaradordir (26-bobga qarang).

Yuqoridagi moddalarning farmakologiyasi, antigistaminlar bundan mustasno, boshqa boblarda tasvirlanganligi e'tiborga olinsa, bu bo'limda histamin antagonistlariga alohida e'tibor beriladi.

### ANTIGISTAMINLAR

Antigistaminlar gistamaga sezgir to'qimalar reseptorlarini bloklaydi. Ular bepul histamin yoki histamin le sintezining ta'siriga ta'sir qilmaydi.

Histamin reseptorlari turli xil kimyoviy tuzilmalar bilan antihistaminiklarga nisbatan teng sezuvchanlikka ega emas: Bu ularning morfaviy funksional tashkilotida turli xilligini ko'rsatadi. Gistamin bilan ta'sir qiluvchi reseptorlarning pastki qavati H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>-reseptorlari hisoblanadi (27.2-jadval).

H-reseptorlarni histamin orqali stimulyatsiya qilish intestin to'g'ri muskullarini qisqarishiga olib keladi, ya'ni "bronxlar" va "bachadon" Histamin H<sub>2</sub> reseptorlari oshqozon bezining sekretar faolligi, yurak funksiyasi va lipid Metabolizm, shuningdek, H<sub>2</sub> reseptorlari allergiya va immunitet jarayonlarining rivojlanishida muhim rol o'ynashi mumkin, chunki ular limfotsitlar, mast hujayralari, neytrofillar va bazofillardagi membranalarda topilgan va har ikkala reseptorlari ham tomirlarda mavjud. Shuning uchun ham H va H<sub>2</sub> reseptorlari (ikkinchisi - sezilarli darajada kamroq) histamin tomonidan indikatsiyalangan gipotenziva rivojlanishiga hissa qo'shadi. Hijomaga sezgir bo'lgan har ikki turdagi qabul qiluvchilar Shuningdek, H<sub>3</sub>- va H<sub>4</sub>-gistamin reseptorlarining aktivlashtirilishi natijasida kelib chiqadigan ta'sirlar.

Ushbu bo'limda allergik holatlarni davolashda ishlatiladigan gistamin H<sub>1</sub>-reseptorlari blokerlari muhokama qilinadi

Antigistaminlar blokirovkalash - reseptorlari quyidagi turdagi ta'sirini kamaytiradi yoki kamaytiradi: bronx, ichak, bachadonning silliq mushak tonusini ko'tarish; arterial qon bosimining qisqarishi (qisman); Keyinchalik kapillyar o'tkazuvchanligi oshib boradi.

Allergiyaning bevosita turlari (polimozis, anafilaksi, bronxospazma) ni davolashda ishlatiladigan dori vositalarining harakat qilish tartibi.

Teri ichi gistamin kiritilganda yoki terida endogen gistamin salinmasi vakalarida hiperemi va kaşintıdır. Bu moddalar gastrik glandlar sekretiyaning histaminiyadan ogohlantirilishiga ta'sir qilmaydi.

Kimyoviy tuzilmalarga ko'ra, eng ko'p uchraydigan dori quyidagi moddalar guruhlariga bo'linishi mumkin:

- etanolamin - difenhidramin (dimedrolum, benadril), klemastme (tavegil);
- etilendiamin - xloropirramin (suprastinum);
- fenotiyazinlar - prometazin (diprazinum, pipolfen);
- quinuklidin - quifenadinin (fenarkol) türevleri;
- tetrahidrokarbolinlar - mehidrolin (diazolin, omeril);
- piperidin - loratadin (klaritin) sanab chiqing.

Periferik to'qimalarda histamin bilan o'ziga xos antagonizmdan va ularning antialerjik ta'siridan tashqari, histamin  $H^1$  reseptorlarining blokerlari bir qator boshqa xususiyatlar bilan ajralib turadi.

Tral  $H_2$ -reseptorlari) difengidramin, prometazin va xloropiramina xosdir. Bu sedativ va hipnotik ta'sirlar bilan namoyon bo'ladi. Prometazin umumiy anesteziq, opioid analjezik va mahalliy anesteziqalarning ta'sirini kuchaytiradi. Bundan tashqari, tana harorati biroz tushiradi. Yuqori dozalarda berilsa, bu dorilar refleks ekspluatatsiyasida psixomotor ajitatsiya, uyqusizlik, tremor va pasayishni keltirib chiqaradi.

Klemastin, quifenadin (fenarkariy) va loratadin susaytiruvchi ta'sirga ega.

Mebgidrolin, albatta, CNSga ta'sir qilmaydi; bu boshqa preparatlardan ajratib turuvchi mebidridinning muhim xususiyatidir (ayniqsa, difengidaminin, prometazin va xloropiramindan). Aksariyat preparatlar turli lokal anesteziq xususiyatlar bilan tavsiflanadi. Difengidramin muhim gangliobloking ta'sirini

ta'minlaydi, natijada arterial qon bosimi pasayadi. Prometazin, fenotiyazin guruhining boshqa türevlari kabi, adrenoreseptorlari, Prometazin, difenhidramin va xloropiramin o'rtacha spazmolitik xususiyatlarga ega: Bir qator moddalar M-cholinoceptor blokirovkalash faoliyatiga ega ekanligini isbotladi

Yuqorida muhokama qilingan dorilar parenteral va og'iz yo'llari orqali berilganda osonlikcha so'riladi. Difengidramin, prometazin, xloropiramin va quifenadinning (fenarkol) ta'siri 4-6 soat davom etadi; Klemastin - 8-12 soat, lorata-

M-xoletseptorlarni bloklash.

Eslatma. Tuxumlarning soni moddalarning nisbatan faolligini ko'rsatadi. Boshqa barcha holatlarda (+) ta'siri yoki uning yo'qligi (-) uning kengligi aniqlanmasdan beriladi; S / c - teri osti inyeksiyasi bilan.

Ovqatlanish - 24 soat. Mefidrolin ta'sirining davomiyligi ikki kun yoki undan ortiq vaqt davomida uzaytirilishi mumkin.

Ushbu preparatlar guruhi asosan teriga va shilliq qavatlariga allergik shikastlanishni davolash uchun ishlatiladi: ürtiker, angionevrotik shish, hayvon isitmasi, rinit va konyunktivit. Ular antibiotiklar yoki boshqa dorilar tomonidan keltiriladigan allergik holat tufayli yuzaga kelishi mumkin. Bronxial astma va anemilaktik shok holatlarida past ta'sir ko'rsatadi (ikkinchisida tanlov preparati epinefrin hisoblanadi).

CNSni bostiruvchi gistamin HC-reseptorlari blokirovkalari ba'zan hipnotik va sedativ ta'sir uchun (masalan, difenhidramin) maqsadda qo'llaniladi, ammo kamdan-kam hollarda parkinsonizm, xorea, qusish durina homilasi yoki vestibulyar kasallik.

Ushbu dorilarga og'iz, teri osti, mushak ichiga va mtravenöz beriladi. Og'izdan foydalanish uchun buyurilganda oshqozonga (prometazin, quifenadin, mebhidrolin) ta'sir etuvchi moddalar ovqatdan keyin berilishi kerak.

Odatda, histamin H<sub>1</sub>-reseptorlari blokerlari yaxshi muhosaba qilinadi. M-cholinoceptor blokirovkalash faoliyatiga ega bo'lgan ayrim preparatlarni qo'llash mumkin.

Og'iz bo'shlig'ining qurishi. Difengidramin, prometazin va xloropiramin gipnotik ta'sirga va uyqusizlikka olib kelishi mumkin.

Uyg'otish xususiyatiga ega dori-darmonlarni mashg'ulotlarda katta qiziqish yoki tezkor reaksiyalar talab qiluvchi odamlar (ishchilar va boshqalar) ish vaqtida olishlari tavsiya etilmaydi. Bunday holatda odatda CNSga ta'sir qilmaydigan mebidrolinni ishlatish tavsiya etiladi. Klemastin, quifenadin va loratadin ham ishlatilishi mumkin. Shunga qaramay, ushbu dorilarga yuqori sezuvchanlik yo'qligiga ishonch hosil qilish muhimdir.

Jigar va buyraklarning buzilishi holatlarida antigistaminlar davolanish uchun ishlatilishi kerak. Preparat bilan shug'ullanadigan farmatsevtika va tibbiyot xodimlari ushbu modda bilan bevosita aloqada bo'lgan vaqtda ehtiyotkorlik choralariga rioya qilishlari kerak, chunki bu teri va mukozal membranalariga allergik shikast yetkazishi mumkin.

#### *IMMUNOSTIMULYATORLAR (IMMONOMODULYATORLAR)*

Immunitet reaksiyalarini rag'batlantiruvchi (normallashtiruvchi) preparatlar immunitet tanqisligi sharoitlari, surunkali infeksiyalar va xabis o'smalarni kompleks davolashda ishlatiladi. Biogen moddalar (timus preparatlari, interferon, interleukin-2 BCG) va sintetik birikmalar (masalan, levamisol) immunostimulyator sifatida mavjud.

Tibbiy amaliyotda immunostimulyasion ta'sirga ega bo'lgan (timsalin, taktivin va boshqalar) bir qator timus preparatlari qo'llaniladi. Ular polipeptidlarga va protemlarga tegishlidir.

Tactivin (T-activin) T-limfotsitlarning miqdorini va funksiyasini normallantiradi (in'ikoslik sharoitida), sitokin ishlab chiqarishni rag'batlantiradi, bosilgan T-killer funksiyasini tiklaydi va umuman hujayra immunitetini oshiradi. U immunitet tanqisligi sharoitlarini (onkologiya kasalliklarida radioaktiv va kemoterapi, surunkali yiringli va yallig'lanish jarayonlarida va hokazo), limfogranulomatoz, limfo lekemiya va ko'p sklerozni davolash uchun mavjud.

Sitokin guruhiga kiruvchi interferonlar antiviral, immunostimulyativ va antiproliferativ taʼsir koʻrsatadi. Ular m-a- [3- va y-interferenslarga boʻlinadi. u -interferon immunitet tizimida eng aniq taʼsirga ega. Interferonlarning immunotropik taʼsiri makrofaglar, T-limfotsitlar va tabiiy killer hujayralarining faollashishi bilan namoyon boʻladi. Insonning donor qoni (interferon, interlok), shuningdek rekombinant interferonlar (referon, intron-A, betaferon)dan olingan tabiiy interferon preparatlari ishlab chiqariladi. Ular qator virusli infeksiyalarni davolash uchun ishlatiladi (masalan, gripp, gepatit, 30-bob) va ayrim neoplastik kasalliklar (mielom, B-hujayrali limfoma).

Bundan tashqari, endogen interferon ishlab chiqarishni kuchaytiruvchi mterferonogenler (masalan, poludan, prodigiosan), baʼzan immunostimulyator sifatida ishlatiladi.

Baʼzi interleukinlar, masalan, rekombinatli interleukin-2, immunostimulyator sifatida ham mavjud.

BCG silga qarshi emlash uchun ishlatiladi. Bugungi kunda ushbu preparat bir qator yomon xulqli oʻsmalarni kompleks davolashda ishlatiladi.

Makrofaglar va ehtimol, T-limfotsitlar. Oʻtkir mieloid leykemiya, baʼzi lenfoma (Hodgkin limfoma bilan bogʻliq boʻlmagan), ichak va koʻkrak saratoni, siydikning yuzaki saratoni kabi baʼzi bir ijobiy taʼsirlar qayd etilgan.

Sintetik preparatlardan biri levamisol (dekan). Hidroxlorid shaklida qoʻllaniladi. Ushbu preparat antibiotiklar taʼsirida (33-bobga qarang) va immunostimulyator taʼsir koʻrsatadi. Ularning ish uslubi juda aniq emas. Levamisolning makrofaglarni va T-limfotsitlarini ogohlantiruvchi baʼzi dalillari mavjud. Antikor ishlab chiqarishiga taʼsir qilmaydi; shuning uchun levamisolning asosiy taʼsiri hujayra immunitetini normallashtirishdir. Ushbu preparat immunitet tanqisligini davolashda ishlatiladi

Baʼzi bir surunkali infeksiyalar, romatoid artrit va bir qator oʻsmalar.

Levamisol maxsus taʼsir koʻrsatadigan preparatlar bilan birgalikda qoʻllaniladi. Ogʻzaki ravishda beriladi. Levamisolning bir dozasi har qanday nojoʻya reaksiyalar tomonidan taʼqib etilmaydi. Ammo takroriy isteʼmoldan



keyin, ayniqsa yuqori dozada berilganda, preparat turli xil kiruvchi ta'sirlarga javob berishi mumkin, shu jumladan juda jiddiy. Misol uchun, og'ir allergik reaksiyalar (toshma, isitma va stomatit) va gematopoez sindirish (neytropeniya, agranulotsitoz) paydo bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, nevrologik kasalliklar (qo'zg'alish, insomniya, bosh og'rig'i, bosh aylanishi) va oshqozon-ichak distrofiyasi (ko'ngil aynishi, qusish, ich ketishi) ham kuzatiladi. Levamisolni takroriy qo'llash paytida gematopoz ta'sirining kuchayishi tufayli to'liq qon ro'yxatini kuzatish kerak.

Polyoxidonium va imunofan ham immünostimulyatsiya xususiyatlariga ega.

### 27.3. Antimikrob va antiparazitar preparatlar

Ushbu bo'limda:

- Antiseptik va dezinfeksiyalovchi vositalar
- Antibakterial kimyoterapevtik preparatlar
- Antiviral preparatlar
- Antifungal preparatlar
- Antiprotozoy preparatlar
- Antigelmint preparatlari

Antimikrobial xususiyatlarga ega dorilar ikki guruhga bo'linadi.

Birinchisi, selektiv antimikrobial ta'sirga ega bo'lmagan preparatlarni o'z ichiga oladi. Ular mikroorganizmlarning aksariyat qismini yo'q qiladilar. Antiseptik va dezinfeksion moddalar bu dorilar guruhiga tegishli.

Antiseptiklar odatda, to'qimalarni qoplash yuzasiga (teri, shilimshiq membranalar) qo'llaniladi. Ayrim antiseptiklar oshqozon-ichak trakti va ekskretator siydik tizimida joylashgan mikroorganizmlarni ta'sir qiliish uchun ishlatiladi. Konsentratsiyaga qarab bakteriostatik yoki bakteritsid ta'sir ko'rsatadi. Dezenfektanlar tibbiy asbob-uskunalar, jihozlar, binolar, idishlar, bemorlarning emissiya qismlarini dezinfeksiya qilish uchun ishlatiladi. Ular jadal rivojlanib borayotgan ta'sir ko'rsatadi. Odatda, ular bakteritsid konsentrasiyalarida qo'llaniladi va infeksiya tarqalishining oldini oladi.

Antiseptik va disinfektiv moddalarni farqlash har doim ham mumkin emas, chunki ba'zi konsentratsiyalarda ularning aksariyati antiseptik sifatida ishlaydi va yuqori konsentratsiyalarda ular dezinfeksiya moddalari hisoblanadi.

Ikkinchi moddalar guruhi kimyoviy terapevtik preparatlar bilan bog'liq bo'lgan selektiv ta'sirga ega antimikrobial preparatlarni o'z ichiga oladi. Muayyan mikroorganizmlarga ta'sir qilish bu preparatlar guruhiga xosdir. Ushbu dorilarning yana bir muhim xarakterli xususiyati terapevtik keng terapevtidir. Ikkinchisi bakteriyostatik (bakteritsid) konsentratsiyalari va makroorganizmlar uchun toksik bo'lgan konsentratsiyalar orasidagi masofaga qarab baholanishi mumkin. Kemoterapevtik preparatlar infeksiyalarni davolash va profilaktika qilish uchun ishlatiladi: Ular infeksion tashuvchilarni davolashda ham qo'llaniladi.

Ushbu qism 28-31 boblarda keltirilgan.

2. yunoncha: qarshi, septik - chirigan.

3. Lotin: yo'q qilish, yunon yuqumli kasalliklar - yengillashtirish uchun.

## **22-BOB. ANTISEPTIK VA DEZINFEKSIYALASH VOSITALARI.**

Antiseptik va dezinfeksiyalash vositalarining ahamiyati juda katta. Ularni infeksiya tushgan yaralarni davolash, teri va shilliq qavatlarni mikroorganizmlar bilan jarohatlanganda, suv va ovqat mahsulotlariga ishlov berish, tibbiy anjomlarni, ichki kiyimlar, chayshab, yostiq va o'rin ko'rpalarni zararsizlantirish uchun qo'llaniladi.

Antiseptik va dezinfeksiyalash vositalari bakteriyalar, sodda jonivorlar va zamburug'larga nisbatan keng ta'sir spektriga, kichik latent davriga, yuqori faollikka, shu jumladan biologik substraktlar bor bo'lganda ham, ega bo'lishlari kerak. Preparatlarni kimyoviy jihatdan turg'un va ularni ishlab chiqarish hamda harid masalasida yengil bo'lishi katta ahamiyatga ega.

Antiseptiklarga qo'yiladigan muhim talablar bu to'qimalarga mahalliy salbiy ta'sir emasligi, rezorbtiv ta'sirni juda kam bo'lishi, allergiya chaqirmasligi va kam zaharli bo'lishidir.

Dezinfeksiya vositalari ishlov berilgan buyumlarni buzmasliklari (rangini oʻzgarishi, zanglash va boshqa) kerak. Ularda noxush xid boʻlmasligi maqsadga muvofiqdir.

Antiseptiklarni faolligini baholashda eng koʻp tarqalgan mezon boʻlib fenol koeffesenti (bir xil antimikrob taʼsir koʻrsatuvchi fenol konsentrasiyasining sinalayotgan modda konsentrasiyasiga nisbati) hisoblanadi.

Antiseptik va dezinfeksiyalash vositalarining taʼsir mexanizmi bir xil emas va u oqsil denaturasiyasi, plazmatik membrana oʻtkazuvchanligini buzilishi, mikroorganizmlarning xayoti uchun oʻta muhim boʻlgan fermentlari faolligini susayishi bilan bogʻliq boʻlishi mumkin.

Kimyoviy tuzilishiga boʻyicha koʻrilayotgan preparatlar quyidagi guruhlarga mansubdir:

#### *Detergentlar*

Serigel.

#### *Nitrofuran unumlari*

Furasillin.

#### *Fenol va uning hosilalari*

Toza fenol, Rezorsin, Qayin qatroni.

#### *Boʻyoqlar*

Brilliant yashili, Metilen koʻki, Etakridin laktat.

#### *Galogen tutuvchi birikmalar*

Xlorgeksidin, Xloramin B, Yodning spirtli eritmasi.

#### *Metall birikmalari*

Simob ikki xloridi, Simobning sariq oksidi.

Kumush nitrat, Mis sulfat.

Rux oksidi, Rux sulfat.

#### *Oksidlovchilar*

Vodorod peroksidining eritmasi, Permanganat kalii.

#### *Aldegid va spirtlar*

Formaldegid eritmasi, Etil spirt.

## *Kislota va ishqorlar*

Bor kislotasi. Ammiak eritmasi.

*Detergentlar*<sup>1</sup> , yoki kationli sovunlar yuvish va antiseptik xossalari-  
egadirlar. Ular ko'pgina bakteriyalar va zamburug'larga ta'sir etadilar.

Shunday preparatlardan biri *serigel*. Uning tarkibida detergent-setilpiridiniy-  
xloridning mono-to'rt ammoniyli tuzi hamda polivinil-butiral va etil spirti bor.  
Ushbu guruhga yuqori darajada sirt faolligiga ega bo'lgan *rokkal* ham kiradi. U  
mono-to'rt ammoniy tuzidir. Detergentlarning bakteriosid ta'siri hujayra  
membranasining tuzilishi, oqsillar denaturasiyasi va fermentlar faolligini susayishi  
bilan bog'liq. Detergentlarni jarrohlr qo'lga ishlov berish, apparatlar va  
asboblarni<sup>1</sup> sterilizatsiyalash uchun qo'llashadi. Odatdagi konsentrsiyalarda  
to'qimalarga salbiy ta'sir ko'rsatmaydi.

Detergentlarni anionli sovunlar bilan birgalikda qo'llash mumkin ema, chunki  
bunda ularning mikroblarga qarshi ta'siri yo'qoladi. Detergentlarning ta'siri organik  
moddalaar bo'lganda ham susayadi.

*Nitrofuran unumlari* antiseptiklarning muhim guruhi hisoblanadi. Ularga  
*furasillin* (nitrofuran, nitrofurazon)<sup>2</sup>lar mansubdir. Nitrofuranlar keng ta'sir  
spektriga egadirlar. Ular grammusbat va grammanfiy bakteriyalar va sodda  
jonivorlarga xalokatli ta'sir ko'rsatadilar. Furasillin, asosan sirtga ishlatiladi, ya'ni  
jarohatlarga, teri va shilliq qavatlarga ishlov berish, seroz va bo'g'in bo'shliqlarini  
yuvish uchun. Furasillinni bemorlar asosan yaxshi qabul qilishadi. Ba'zan u  
sensibilizasiya, dermatit rivojlantiradi.

*Fenol guruhi* va uning ko'pgina mashhur bo'lgan aromatik qatordagi  
antiseptiklarni o'z ichiga olgan. Ularga oksibenzollar (toza fenol) va dioksibenzollar  
(rezorsin va boshqalar) mansub. Fenol asosan, bakteriyalar va zamburug'larni  
vegetativ shakllariga ta'sir etadi.

Fenol eritmaları asboblari, uy ro'zg'or anjomlarini dezinfeksiyalash uchun  
qo'llaniladi.

Fenol zaharli va yuqori darajada lipofillikga ega ekanligi tufayli teri va shilliq  
qavatlardan oson so'rinishini yodda tutmoq lozim. *Rezorsin* antiseptik ta'siri

bo'yicha fenoldan sustroq. Kichik konsentrasiyalarda rezorsin keratoplastik, katta dozalarda keratolitik xossaga ega. Uni ba'zi teri kasalliklarda (tekmema, sehoreya va boshqalar), konyuktivitda qo'llashadi.

*Qayin qatroni* tarkibida fenol va uning hosilalari, yelim va boshqa birikmalar bor. Preparat qayn po'stlog'ini quruq haydash yo'l bilan olinadi. Qayin qatroni mikroblarga qarshi, keratoplastik, keratolitik va yallig'lantirish ta'siriga ega. Uni ko'pgina teri xastalikasi va qo'tirni davolashda qo'llashadi.

Qayin qatroni yaralar va jarohatlarni davolashda ishlatiladigan A.V.Vishnevskiyning balzamik linimenti (*Vishnevskiy surtmasi*) hamda qo'tir va terini zamburug'lar bilan jarohatlanishida qo'llaniladigan *Wilkinson* surtmasini asosiy tarkibiy qismlarida biri bo'lib hisoblanadi.

*Bo'yoqlar guruhiga* xar-xil kimyoviy tuzilishiga ega bo'lgan ko'pgina birikmalar kiradi. Trifenilmetan hosilasi bo'lgan *brilliant yashili* eng ko'p qo'llaniladi. Ba'zan fenotiazin hosilasi *metilen ko'ki* va akridin hosilasi *etakridin laktat* ishlatiladi.

Bo'yoqlarga eng sezgir gramm musbat koklardir. Brilliant yashili yuqori faollikka ega va nisbatan tez ta'sir etuvchi antiseptik hisoblanadi. Oqsillar ularni samaradorligini susaytiradi. Asosan terining yiringli jarohatlanishida (pidermiyalarda) sirtga qo'llaniladi.

Metilen ko'ki (metiltioniy xlorid) faolligi bo'yicha brilliant yashilidan sustroq. Uni sirtga antiseptik sifatida va peshob yo'llari infeksiyalarida ichishga, hamda sianidlar bilan zaharlanganda tomirga kiritish tavsiya etilgan. Metilen ko'ki (katta dozalarda) gemoglobinni metgemoglobinga aylantiradi, u esa sianidlar bilan bog'lanib zaharligi past bo'lgan sianmetgemoglobin hosil qiladi.

Etakridin laktat (rivanol) sariq rangga ega. Uni faolligi ancha yuqori bo'lsa ham ta'siri sekin rivojlanadi. Uni sirtga va infeksiyalangan bo'shliqlar (plevra, qorin), peshob xaltasi, bachadonni yuvish uchun qo'llashadi.

Tarkibida galogenlarni tutgan preparatlar asosan xlor yoki yod birikmalardan iborat. Eng faol antiseptiklar elementar galogen tutgan yoki uni ajratuvchi hisoblanadi. Kuchli oksidlovchi xossasiga ega bo'lgan gipoxlorid (NOSI) kislotasini

hosil bo'lishi muhim ahamiyatga ega. Xlorni ajratuvchi preparatlardan biri antiseptik va dezodorantlik<sup>1</sup> xossasiga ega bo'lgan *xloramin B* hisoblanadi. Uni bemorni ajratmalari (masalan, qorin tifi vabo, sil va boshqalar), uy - ro'zg'or buyumlari, metall bo'lmagan asboblari, hamda qo'llarni va infeksiyalar tushgan yara yuzalarini zararsizlantirish uchun qo'llaniladi.

Biguanid hosilasi *xlorgeksidin (xibiton)* tarkibida xlor tutgan samarador antiseptiklardan hisoblanadi. U antibakterial va fungisid ta'sir ko'rsatadi, jarrohlarni qo'li, operatsiya maydoni, jarohatlarni, peshob xaltasini hamda asboblarni sterilizatsiyasida qo'llaniladi. Jarroh qo'lga ishlov berilganda terining qurishi, dermatitlar rivojlanishi mumkin. Suvni zararsizlantirish uchun qo'llaniladigan *pantosid* ham tarkibida xlor tutgan preparatlarga kiradi. Mahalliy ta'sirlantiruvchi va chalg'ituvchi xossasiga ega bo'lgan *yodning spirtli eritmasi* antiseptik sifatida keng qo'llaniladi. Xalqummi va xiqildoq shilliq qavatining yallig'lanishlarida qo'llaniladigan *lyugol eritmasi* (1 qism yod, 2 qism kaliy yodid va 17 qism suv) ham tarkibida elementar yod bo'lgan preparatlarga mansubdir.

Antiseptiklarni ko'pgina qismi og'ir metall tuzlari bilan ifodalangan. Og'ir metall tuzlarining kichik konsentrasiyalarda mikroblarga qarshi ta'sir mexanizmi mikroorganizmlar fermentlarining sulfidril guruhlarini qamallanishi bilan bog'liq deb hisoblanadi. Katta konsentrasiyada metall, kislota qoldig'i xarakteri, tuzning konsentratsiyasi, uning dissosiasiyalanish va eruvchanlik darajasiga qarab turli xil mahalliy ta'sirlar yuzaga kelishi mumkin (burishtiruvchi, kuydiruvchi – nekrozga olib keluvchi, ta'sirlantiruvchi). Metall tuzlarining mahalliy ta'siri oqsillar denaturatsiyasi bilan bog'liq. Bunda hosil bo'layotgan albuminatlar zich va g'ovak bo'lishi mumkin. Birinchi holda to'qima yuzasida yupqa parda hosil bo'ladi, to'qima zichlashadi, yallig'lanish kamayadi. Bunday o'zgarishlar burishtiruvchi ta'sirga xosdir. Moddani chuqurroq qatlamlarga kirib borishi hujayra va nerv oxirlarini ta'sirlantiradi. Metall tuzlarining kuydiruvchi ta'siri eng keskin natija hisoblanadi. U albuminatlarining eruvchanligi qancha yuqori bo'lsa, shuncha kuchli namoyon bo'ladi. Hosil bo'ladigan albuminatlarini suvda va biologik suyuqliklarda eruvchanligiga qarab metallarni quyidagi tartibda joylashtirish mumkin: Pb... Al.

Zn, Cu, Ag, Hg. Qo'rg'oshinda burishtiruvchi ta'sir (zich albuminatlar hosil qiladi). simobda kuydiruvi ta'sir eng ko'p namoyon bo'ladi. Bir yo'la ushbu qatorda qo'rg'oshindan simobga qarab antimikrob faollik ortib boradi.

Antiseptik sifatida qatorning o'ng tarafda joylashgan metallar ayniqsa, kumush va simob tuzlari eng ko'p ahamiyatga egadirlar.

Antiseptik sifatida simob tuzlaridan quyidagi preparatlar qo'llaniladi:

a) suvda yaxshi eruvchan simob ikki xlorid (sulema) –  $HgCl_2$

b) suvda erimaydigan simob amidoxlorid (oq cho'kma hosil qiluvchi simob) –  $HgNH_2Cl$  va simobning sariq oksidi (sariq cho'kma hosil qiluvchi simob)–  $HgO$ .

Yaxshi eruvchan va dissosiasiyalanadigan *simob ikki xlorid* yuqori darajada mikroblarga qarshi faollikka ega. Preparatni qo'l terisini, idish-tovoqlar, xonalar va boshqalarga ishlov berish uchun qo'llaniladi. Metall buyumlarni dezinfeksiyalash uchun u yaroqsizdir, chunki metallarni korroziyaga olib keladi. Bemorlarning ajratmalarini zararsizlantirish uchun preparat qo'llanilmaydi, chunki oqsillar simob ikki xlorid faolligini kamaytiradi. Preparat kuchli darajada mahalliy ta'sirlantiruvchi xossaga ega bo'lganligidan, qo'lga ishlov berish uchun onda-sonda qo'llaniladi. Simob ikki xlorid juda zaharli ekanligini e'tiborga olish lozim. Moddani teri va shilliq qavatlardan oson o'ta olish xossasi noxush asoratlarni rivojlantiruvchi omillardandir.

*Simob sariq oksidini* ko'proq ko'zni infeksiyon jarohatlanishda (kon'yuktivit, keratit) qo'llashadi. *Simob amidoxloridini* odatda, piodermiya kabi teri xastaliklarida qo'llash uchun ko'rsatma beriladi.

Simob birikmalari bilan o'tkir zaharlanish, odatda simob ikki xloridini tasodifan yoki maqsadli ravishda ichish bilan bog'liqdir. U qorin soxasida og'riq-qayt qilish, diareya (ovqat hazm trakti shilliq qavatiga kuydiruvchi ta'sir tufayli), hamda MNS va yurak-tomir sistemasi (o'tkir yurak yetishmovchiligi, kollaps) tomonidan bo'ladigan o'zgarishlarda (kuchli susayish bilan almashinuvchi qo'zg'alish) namoyon bo'ladi. 2-4 kundan keyin buyrak ("sulemali buyrak") va ovqat hazm trakti (stomatit, yazvali kolit) tomonidan nekroz bilan bog'liq belgilar rivojlanishi kuchayadi. Jarohatlarning aynan shu a'zolarida joylashishi simob

birikmalarini organizmdan ajralishini asosiy yo'llari buyrak hamda yo'g'on ichak va so'lak bezlari bilan bog'liqligi bilan tushuntiriladi.

Simob ikki xlorid bilan o'tkir zaharlanishni davolash avvalambor preparatni so'rilishining oldini olishdan iboratdir. Ushbu maqsadda me'da yuviladi, unga simob birikmalarini antidoti bo'lmish unitiol (simobni bog'lab oluvchi sulfidril guruhlari bor) kiritiladi. Ba'zida faollashtirilgan ko'mir, burishtiruvchi moddalar eritmasini, tuxum oqsilini kichik hajmda kiritiladi. Me'dani yuvishni juda ehtiyohtkorlik bilan amalga oshirish lozim, chunki simob ikki xlorid qizilo'ngach va me'da shilliq qavatini jarohatlaydi. Shundan keyin surgi dorilari beriladi, hamda unitiol eritmasi bilan sifon xuqna qilinadi. Qonga so'rilgan preparatni faolsizlantirish uchun unitiolni tomirga kiritiladi.

Yengil va o'rta darajadagi zaharlanishda peshob ajralishini shiddatli kuchaytirish samaralidir. Kuchli zaharlanishda, ayniqsa buyrak faoliyatini buzilishi bilan kechishida tomirga unitiol va tetasin-kalsiy<sup>1</sup> ( $\text{SaNa}_2$  EDTA) kiritib gemodializ va peritonal dializni qo'llashga to'g'ri keladi. Simob preparati bilan surunkali zaharlanishda (merkuzalizm<sup>2</sup>) og'iz bo'shlig'i shilliq qavati (stomatit), hamda MNS, qon hosil qilish a'zolari va boshqalar shikastlanadi. Bu ko'proq kasb bilan bog'liq simob preparatlari bilan ishlash tufayli yuzaga keluvchi zaharlanish natijasidir. Shu sababli zaharlanish manbasini bartaraf etish birinchi va asosiy tadbir bo'lib hisoblanadi. Antidot sifatida unitiol hamda tetasin-kalsiy, natriy tiosulfat qo'llashadi. Bundan tashqari organizmdan moddani tezroq chiqarib tashlash uchun tadbirlar hamda simptomatik terapiya amalga oshiriladi.

Kumush preparatlaridan *kumush nitrat* (lyapis:  $\text{AgNO}_3$ ), *protargol* (kumush proteinat) va *kollargol* (kumush kolloid eritmasi). Ular mikroblarga qarshi, burishtiruvchi va yallig'lanishga qarshi ta'sirlarga ega. Ularni oftalmologiyada (konyunktivit, blennoreya), yaralarni ho'llash, peshob yo'llari va peshob xaltasini yuvish uchun qo'llaniladi. Bundan tashqari kumush nitrat katta konsentrsiyalarda va qalamchalar sifatida eroziyalar, yazvalar, ortiqcha granulyasiyalarda hamda traxomada qo'llaniladi.



Antiseptik va burishtiruvchi vosita sifatida oftalmologiyada *mis sulfatni* (mis kuporos:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), *rux sulfatni* ( $\text{ZnSO}_4$ ) qo'llashadi. Traxomada tarkibida mis sulfat, nitrat kaliya, achchiq tosh va kamfora bo'lgan maxsus ko'z qalamini qo'llashadi. Eruvchan tuzlar (mis sulfat va rux sulfat) peshob yo'llari va peshob xaltasini yuvish uchun qo'llanishi mumkin.

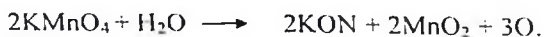
*Oksidlovchilar guruhiga vodorod* peroksi ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) va kaliy permanganat (kaliy nordon margansovkasi,  $\text{KMnO}_4$ ). Ular antiseptik va dezodorantlik ta'sirga ega. Ikkala preparatning ta'sir prinsipi kislorodni ajratishdan iborat.

To'qimalardagi katalaza ta'sirida vodorod peroksi kislorod molekulasini ajralishi bilan parchalanadi.



Ammo molekulyar kislorodning oksidlash, binobarin, mikroblarga qarshi faolligi juda past. Vodorod perokisini qo'llaganda yaralar, jarohatlar, bo'shliqlarni kislorod pufakchalarini ajralishi va ko'pik hosil bo'lishi bilan bog'liq mexanik tozalanishi katta ahamiyatga ega. Vodorod peroksi dezodorantlik xossasiga ham ega. Preparat qisqa ta'sir etadi. Bundan tashqari vodorod peroksi qon oqishini to'xtashani osonlashtiradi.

Kaliy permanganat organik moddalar bilan aralashganda atomar kislorodni ajratadi.



Atomar kislorodning antiseptik ta'sir kuchi molekulyar kislorodga nisbatan birmuncha ko'proq ifodalangan. Umikroblarga qarshi va dezo-dorantlik xossasini namoyon qiladi va hosil bo'layotgan marganes oksidi burishtiruvchi ta'sirga ega. **Katta konsentrasiyalarda** kaliy permanganat mahalliy ta'sirlantiruvchi va kuydiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Preparatni eritma ko'rinishida chayqash, yuvish, kuyish tufayli hosil bo'lgan yaralarga ishlov berish, jarohat yuzalarini xo'llash, morfin, fosfor va boshqalar bilan zaharlanganda me'dani chayqash uchun qo'llaniladi.

Antiseptiklarga *aldegidlar va spirtlar* guruhiga mansub bo'lgan ba'zi birikmalar kiradi.

Aldegidlarning namoyondalaridan biri bu formaldegid eritmasidir (formalin: tarkibida formaldegid – NSNO 36,5-37,5% ni tashkil etadi). U kuchli antimikrob va dezodorantlik xossalariga ega. Uni dezinfektsiyalash vositasi, hamda terlashni bartaraf etish maqsadida teriga ishlov berish uchun qo'llaniladi, chunki formaldegid eritmasi ta'sirida epidermisning zichligi ortadi (oqsillarni denaturasiyasi tufayli) va ter ajralishi kamayadi. Preparat kuchli darajada mahalliy ta'sirlantirish xususiyatiga ega. Etil spirti kuchli darajada antimikrob xossaga ega. Uni asboblarni dezinfektsiyasi, jarroh qo'li va operatsiya maydoniga ishlov berish uchun qo'llaniladi. Etil spirtining antimikrob faolligi uning konsentrasiyasini ortishi bilan kuchayadi. Ammo terini zararsizlantirish uchun epidermisning chuqurroq qatlamlariga kirib boruvchi 70% etil spirtidan foydalanish 95% ga nisbatan yaxshiroq.

Antiseptik sifatida qator kislotalar va ishqorlar ishlatilishi mumkin. Jumladan, shilliq qavatlarni yuvishda va og'iz bo'shlig'ini chayqash uchun bor kislotasi ( $N_3VO_3$ ) tavsiya etiladi. Uni teri ustiga kukun ko'rinishida sepish va surtma ko'rinishida qo'llash mumkin. Ammo bor kislotasini antimikrob faolligi past.

Ishqorlar guruhidan antiseptiklarga (novshadil spirti;  $NN_4ON$ ; 9,5-10,5% ammiak tutadi) ammiak eritmasi mansub. Uni 0,5% eritmasi jarroh qo'lga ishlov berishda qo'llaniladi. Bundan tashqari, u nafas markazini yuqori nafas yo'llaridagi reseptorlar orqali reflektor qo'zg'atish uchun ingalyasion yo'l bilan qo'llanishi mumkin.

### Preparatlar

Nomi	O'rtacha konsentrasiya va kiritish yo'li	Chiqarish shakli
1	2	3
Serigel — <i>Cerigoehum</i>	Sirtga (qo'lga ishlov berish uchun) 3-4 g	Shisha idishda 400 ml dan
Rokkal - <i>Roccal</i>	Qo'lga ishlov berish uchun 0,1% li eritma; operatsiya maydoniga ishlov berish uchun 1% li eritma; asbob-uskuna-larga ishlov berish uchun 0,1-	Turli xil hajmdagi idishlarda 10% va 1% li eritmada 250 ml dan
Furasilin - <i>Furacilinum</i>	Suvli eritma 1:5000 sirtga, spirt li eritma 1:1500; 0,2% surtma, ichishga 0,1 g	Kukun; tabletkalar 0,1 g dan (ichishga), 0,02 g tabletkalar (eritmalar tayorlash-ga); 0,2%
Toza Fenol - <i>Phenolum purum</i>	Dezinfeksiya uchun 3-5% eritma	Kukun
Rezorsin - <i>Resorcinum</i>	Sirtga 2-5% suvli va spirtli eritma, 5-20% surtma	Kukun
Qora qayin moyi - <i>Ptx liquida Betulae</i>	Sirtga 10-30% surtma va liniment	
Brilliant yashili - <i>Vividantana</i>	Sirtga 1-2% suvli va spirtli eritmasi	Kukun; flakonlarda 1% va 2% spirtli eritma 10 ml dan
Metilen ko'ki — <i>Methylepit coeruleum</i>	Sirtga 1-3% spirtli eritma; uretra va peshob xaltasini yuvish uchun 0,02% suvli eritma; ichishga 0,1 g; tomirga kiritish uchun 1% eritmada 50-100	Kukun; 1% suvli eritma; 1% spirtli eritma; 20 va 50 ml 1% eritma tutgan ampulalar (25% li glyukoza eritmasida («Xromosmon»))
Etakridin laktat — <i>Aethacridini lactas</i>	Yaralarga ishlov berish uchun 0,05-0,2% eritma; tanadagi bo'shliqlarga kiritish uchun 0,05-0,1% : sirtga 2,5% sepki, 1% surtma, 5-10%	Kukun; 0,01 g etakridin laktat va 0,09 g bor kislo-tasi tutgan tabletkalar; 0,1% spirtli eritma: 25 g dan 3% surtma
Xloramin B - <i>Chloraminum V</i>	Qo'l dezinfeksiyasi uchun 0,25-0,5% eritma; yaralarni yuvish uchun 1,5-2% eritma; metalldan bo'lmagan anjonlarni dezinfeksiyasi uchun 1-	Kukun

Xlorgeksilin - <i>Chlorhexidinum</i>	Operatsiya maydoniga ishlov berish uchun 0,5% suvli-spirтли eritma, jarohatlar, kuygan yaralarni dezinfeksiyasi uchun 0,5% suvli eritma, qo'l dezinfeksiyasi uchun 0,5% spirтли yoki 1% suvli eritma	Flakonlarda 0,5; 3 va 5 l 20% suvli eritma
Yodning spirтли eritmasi - <i>Solutio Iodi spirituosae</i>	Sirtga 5% eritma	Qora shisha idishlarda 5% spirтли eritmadan 10 va 25 ml; ampulada 5% li eritmadan 1 ml
Simob dioxlorid - <i>Hydrargyri dichloridum</i>	Sirtga va dezinfeksiya uchun 1:500-1:1000 eritma	Kukun; 0,5 va 1 g tabletka-lar (eritma tayyorlash uchun)
Sariq simob oksidi - <i>Hydrargyri oxidum flavum</i>	Sirtga va konyunktiva qopchasiga 2% surtma.	2% ofisial surtma
Kumush nitrat - <i>Argenti nitras</i>	Sirtga 2-10% eritma, 1-2% surtma; shilliq avatlarga surtish uchun 0,25-2% li eritma, qalamehalar	Kukun
Mis sulfat - <i>Cupri sulfas</i>	Kon'yunktiva bo'shlig'i, uretra va qinni yuvishga 0,25% eritma	Kukun
Rux oksidi - <i>Zinci oxydum</i>	Sirtga 10-25% seпки, surtma, pasta, liniment	Kukun; 10% surtma va 25% pasta
Rux sulfat — <i>Zinci sulfas</i>	Oftalmologiyada 0,1-0,5% eritma; otorinolaringologiyada 0,25-0,5% eritma; uretra va qinga 0,1-0,5% eritma; ichishga 0,1-0,3 g (qayt)	Kukun; ko'z tomchisi (0,25 va 0,5% rux sulfati eritma-si va 2% li bor kislotasi-ning eritmasi) flakonda 10 ml dan
Vodorod perekisining eritmasi — <i>Solutio Hydrogeni peroxydi</i>	Sirtga	3% ofisial eritma
Kaliy permanganat <i>Kali permanganas</i>	Sirtga yaralarni yuvish uchun 0,1-0,5% li eritma; kuygan yuzalar uchun 2-5% eritma; chayish va yuvishga	Kukun
Formaldegid eritmasi - <i>Solutio Formaldehydi</i>	Sirtga 0,5-1% eritma, sprinsevaniya uchun 1:2000-1:3000 eritma, asboblarni dezinfeksiyalash uchun	37% ofisial eritma

Bor kislotasi — <i>Acidum boricum</i>	Sirtga 2-4% eritma, 5-10% surtma, sepki	Kukun, 0.5%, 1%, 2% va 3% spirtli eritma 10 ml flakonlarda; 10% eritma gliserinda 25 ml
Ammiak eritmasi 10% - <i>Solutio Ammonii caustici</i> 10%	Xirurgiyada qo'l yuvish uchun (25 ml ni 5 l iliq qaynagan suvga qo'shiladi)	10, 40 va 100 ml dan flakonlarda

### 23-BOB. ANTIBAKTERIAL XIMIOTERAPIYA VOSITALARI<sup>1</sup>

Antibakterial ximioterapevtik vositalarga quyidagi ikkita sifat xosdir:

1) ma'lum turdagi xastalik qo'zg'atuvchilarga tanlab ta'sir ko'rsatish, ya'ni muayyan antimikrob ta'sir spektriga egadirlar;

2) inson va jonivorlarga kam zahardirlar.

Ularni ko'proq rezorbtiv ta'sirga ega bo'lgan enteral va parenteral kiritiluvchi lozim bo'lgan preparatlar sistemali infeksiyalarda qo'llaniladi. Shu bilan bir qatorda ximioterapevtik vositalarni mahalliy ham qo'llashadi; bunda ular juda kam (minimal) so'rilishi kerak. Bu kuchli va turg'un antimikrob ta'sir olish va noxush ta'sirlar rivojlanishini oldini olishda muhim ahamiyatga ega. Lokal (mahalliy) ta'sirni rivojlantirish maqsadida preparatni teri va shilliq qavatlarga surtiladi, hamda ichak infeksiyalarga ta'sir ko'rsatish uchun ichiladi (ovqat hazm qilish traktidan so'rilmaydigan moddalarni).

Antibakterial ximioterapevtik vositalarni qo'llashni o'ziga xos tomonlari mavjud. Avvalambor davolashni muvaffaqiyatini ta'minlash uchun xastalikni qo'zg'atuvchisi va qo'llash mumkin bo'lgan ximioterapevtik vositaga uni sezgirligini aniqlash lozim. Agar xastalik qo'zg'atuvchisi ma'lum bo'lsa, tegishli antibakterial spektrga ega bo'lgan preparat tanlanadi. Qo'zg'atuvchisi noma'lum bo'lgan holda ta'sir spektri keng bo'lgan moddalar yoki ikkita, yakuniy spektri taxmin qilinayotgan qo'zg'atuvchini qamragan preparatni birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir.

Davolashni iloji boricha erta boshlash lozim. Xastalikning avvalida mikroblar soni kam va ular keskin ravishda rivojlanayotgan va ko'payayotgan holda bo'ladi. Bu bosqichda mikroorganizmlar ximioterapevtik vositalar ta'siriga eng sezgir

bo'ladi. Biologik suyuqliklarda va to'qimalarda preparatni bakterioostatik yoki bakteriosid konsentrasiyasini ta'minlash uchun preparat dozalari yetarlicha bo'lishi lozim. Davolash avvalida ba'zan preparatni keyingilaridan ko'proq bo'lgan katta dozalarda qo'llashadi.

Davolash muddati optimal bo'lishi o'ta muhim. Klinik holatni birmuncha yaxshilanishi (isitmani tushishi va boshqalar) preparatni qabul qilishni to'xtatishga yetarlicha asos bo'la olmaydi. Agar davolash zarur muddatda o'tkazilmasa, kasallik qaytalanishi mumkin. Ayrim yuqumli kasalliklarda qayta davolashni o'tkazishga zaruriyat tug'iladi. Ba'zi dorilarning me'da – ichak traktidan to'liq so'rilmasligi, gematoensefalik to'qimalardan yomon o'tishi va shunga o'xshashlarni nazarda tutgan holda moddalarni kiritishni eng samarador yo'lni tanlash katta ahamiyatga ega. Tez-tez bir vaqtni o'zida ikki-uchta antibakterial vosita beriladi. Shuni inobatga olish lozimki, bunday preparatlarni birgalikda qo'llash yetarlicha asoslangan bo'lishi darkor, chunki birga qo'llashda antibakterial faollikni ortishi bilan birga ularni zaharligini ham kuchayishi kuzatilishi mumkin. Bakterialarni ximioterapevtik vositalarga chidamlilik ortishlarini oldini olish maqsadida preparatlarni birgalikda qo'llash surunkali infeksiyalarda (masalan, silda) ayniqsa zarur.

Antibakterial ximioterapiya vositalari quyidagi guruhlardan iboratdir:

- antibiotiklar
- sulfanilamid preparatlari
- xinolin unumlari
- turli hil kimyoviy tuzilishli sintetik antibakterial vositalar
- zahmga qarshi vositalar
- silga qarshi vositalar

### *ANTIBIOTIKLAR*

Antibiotiklar<sup>15</sup> – biologik kelib chiqishga ega bo'lgan kimyoviy birikmalar bo'lib, mikroorganizmlarga tanlab jarohatlovchi yoki xalokatli ta'sir ko'rsatadilar. Tibbiyot amaliyotida qo'llaniladigan antibiotiklar aktinomisetlar (nursimon zamburug'lar), mog'or zamburug'lar hamda ba'zi bakteriyalardan olinadi. Bu guruh

<sup>15</sup> Grekchadan anti - qarshi. bios – hayot

preparatlariga antibiotiklarni sintetik analoglari va ba'zi antibiotiklarni hosilalari mansub.

Antibakterial, zamburug'larga qarshi va o'smalarga qarshi ta'sirga ega bo'lgan antibiotiklar mavjud. Ushbu bo'limda asosan bakteriyalarga ta'sir ko'rsatuvchi antibiotiklar ko'rib chiqiladi. Ular quyidagi guruhlardan iborat:

1. *Tuzilishida  $\beta$ -laktom xalqasiga ega bo'lgan antibiotiklar*

Pensillinlar Sefalosporinlar Karbapenemlar Monobaktamlar

2. *Makrolidlar- tuzilishida makrosiklik lakton halqasiga ega bo'lgan antibiotiklar* (eritromisin va boshqalar) va azalidlar (azitromisin)

3. *Tetrasiklinlar- tuzilishida bir-biri bilan birikkan 6 a'zoli 4 ta siklga ega bo'lgan antibiotiklar* (tetrasiklin va boshqalar)

4. *Dioksiaminofenilpropan hosilalarilari* (levomisetin)

5. *Aminoglikozidlar-molekulasida aminoqand tutgan antibiotiklar* (streptomisin, gentamisin va boshqalar)

6. *Sikliy polipeptidlar guruhidagi antibiotiklar* (polimiksinlar)

7. *Linkozamidlar* (klindamisin)

8. *Glikopeptidlar* (vankomisin va boshqalar)

9. *Fuzidiv kislotsi*

10. *Mahalliy qo'llaniladigan antibiotiklar* (fyuzafyunjin va boshqalar)

Mikroblarga qarshi ta'sir spektri bo'yicha antibiotiklar jiddiy ravishda farqlanadilar. Ba'zilari asosan grammusbat bakteriyalarga (biosintetik penisillinlar, makrolidlar), boshqalari – asosan grammanfiy bakteriyalarga (masalan, polimiksinlar, aztreonam) ta'sir ko'rsatadilar. Bir qancha antibiotiklar grammusbat va grammanfiy bakteriyalar va qator infeksiyalarni qo'zg'atuvchilarni o'z ichiga olgan keng ta'sir spektrga egadirlar (tetrasiklinlar, sefalosporinlar, levomisetin, aminoglikozidlar va boshqalar) (1-jadval, 1-rasm).

Antibiotiklarning antimikrob ta'sirining asosiy mexanizmlari va xarakteri.

Guruh	Antibiotiklar	Antimikrob ta'sir mexanizmi	Antimikrob ta'sir xarakteri
Asosan grammusbat bakteriyalarga ta'sir ko'rsatuvchi antibiotiklar	Benzilpenitsillin preparatlari Oksasillin Eritromisin	Hujayra devori sintezini susayishi Xuddi shunday Oqsil sintezini susayishi	Bakteriosid Bakteriosid Bakteriostatik
Grammanfiy bakteriyalarga ta'sir ko'rsatuvchi antibiotiklar	Polimiksinlar	Sitoplazmatik membrana o'tkazuvchanligini buzilishi	Bakteriosid
Ta'sir spektri keng antibiotiklar	Tetrasiklinlar	Oqsil sintezini susayishi	Bakteriostaik
	Levomisetinlar	Xuddi shunday	Bakteriostatik
	Aminoglikozidlar	Xuddi shunday	Bakteriosid
	Yarim sintetik penisillinlar	Hujayra devori sintezini susayishi	Bakteriosid
	Karbapenemlar	Xuddi shunday	Bakteriosid
	Sefalosporinlar Rifampisin	Xuddi shunday RNK sintezini susayishi	Bakteriosid Bakteriosid

Har xil spektrli antibiotiklardan namunalar.

Patogen kokklar	Stafilokokklar, streptokokklar, pnevmokokklar, meningokokklar, gonokokklar	E R I T R O M I	T E T R A S I K L I N
Kornebakteriyalar	Bo'g'ma qo'zg'atuvchisi		
Patogen anaeroblar (klostridii)	Gazli gangrena Qoqshol qo'zg'atuvchisi		
Basillalar	Kuydirgi qo'zg'atuvchisi		
Treponemalar, borreli	Zaxm qo'zg'atuvchisi Qaytalama tif qo'zg'atuvchisi		
Rikketsii	Toshmali tif qo'zg'atuvchisi		



Kapsulali bakteriyalar (klebsiellalar)	Kataral pnevmoniya qo'zg'atuvchisi			P O L I M I K S I N L A R	
Brusellalar, pasterellalar	Qora oqsoq qo'zg'atuvchisi				
	O'lat qo'zg'atuvchisi Tulyaremiya qo'zg'atuvchisi				
Ichak bakteriyalari oilasi	Ichak tayoqchasi, qorin tifi va paratiflar (salmonellalar), ich brug' (shigellalar) qo'zg'atuvchisi				
Gemofil bakteriyalar, bordetellalar	Inflyuens tayoqchasi Yumshoq shankr qo'zg'atuvchisi Ko'k yo'tal qo'zg'atuvchisi				
	Ko'k yiring tayoqcha				
Xlamidilar	Ornitoz qo'zg'atuvchisi Traxoma qo'zg'atuvchisi Venerik Limfoganulema qo'zg'atuvchisi	S I N		L A R	
	Vibriionlar	Vabo qo'zg'atuvchisi			

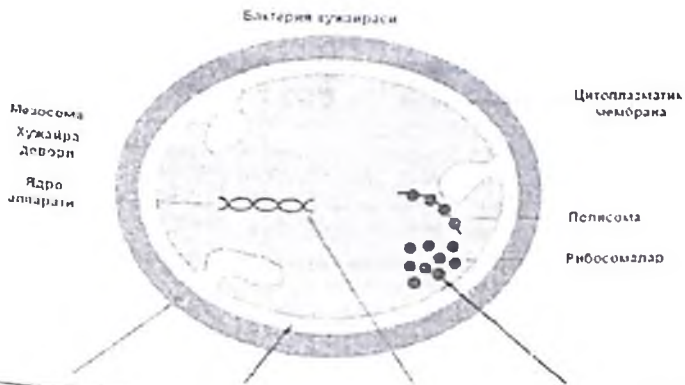
Antibiotiklar mikroorganizmlarga ta'sir ko'rsatib, yo ularni ko'payishini (bakteriostatik) to'xtatadi, yo ularni halok etadi (bakteriosid).

Antibiotiklarning antimikrob asosiy ta'sir mexanizmlari quyidagicha (2-jadval):

- 1) bakteriyalarni hujayra devori sintezining buzilishi (penisillinlar, sefalosporinlar);
- 2) sitoplazmatik membrana o'tkazuvchanligini buzilishi (polimiksinlar);
- 3) hujayrada oqsil sintezini buzilishi (tetrasiqlinlar, levomisitini, aminoglikozidlar va boshqalar);
- 4) RNK sintezining buzilishi (rifampisin).

Antibiotiklarning makroorganizm uchun nisbatan kam zaharli bo'lishi hamda mikroorganizmlarga yuqori darajada tanlab ta'sir ko'rsatishi, chamasii mikrob hujayralarining tuzilishlaridagi va funksional tashkil etilishidagi o'ziga hosililigi

bilan tushuntiriladi. Darhaqiqat, bakteriyalar devorining kimyoviy tarkibi sut emizuvchilar hujayrasi membranalaridan tubdan farq qiladi. Bakteriya hujayrasi devori mukoproteid bo'lgan mureindan – (N- asetil – glyukozamin, N- asetil – muramov kislotasi va baʼzi L – va D – aminokislotalar iborat peptid zanjirlaridan ) iborat.



Hujayra devori sintezining buzilishi	Sitoplazmatik membrana o'tkazuvchanligining buzilishi	RNK sintezini buzilishi	Ribosomalarda oqsil sintezining buzilishi
Penisillinlar Sefalosporinlar Karbapenemlar Monobaktamlar Glikopeptidlar Sikloserin	Polimiksinlar	Rifampisin	Tetrasiklinlar Levomisetin Makrolidlar Azalidlar Aminoglikozidlar Linkozamidlar

### Antibiotiklarning antimikrob taʼsirining asosiy mexanizmi

Shu sababli uni sintezining buzuvchilar (masalan, penisillinlar), kuchli darajada antimikrob taʼsir koʻrsatadilar va amaliy jihatdan makroorganizm hujayrasiga taʼsir etmaydilar. Antibiotiklar bogʻlanishi mumkin boʻlgan markazlarni oʻrab turuvchi membranalar sonining bir hil emasligi ham maʼlum ahamiyatga egaligi extimoldan holi emas. Jumladan, mikroorganizmlardan farq qilib sut emizuvchilar hujayralarida

umumiy plazmatik membranadan tashqari, hujayra ichidagi organellalar o'z membranalariga (ba'zilarida ikki qavat) egadirlar.

Aftidan, hujayralarning ayrim qurilmalarining kimyoviy tarkibidagi farq muhim ahamiyatga ega bo'lsa kerak. Makro- va mikroorganizmlarni o'sish va ko'payish tezligi va shu sababli, qurilmaga lozim bo'lgan materiallarni sintezini tezligidagi farqni ham inobatga olish zarur.

Umuman, antibiotiklarni, boshqa antimikrob vositalarni tanlab ta'sir ko'rsatishi muammosi, yana ham mukammalroq o'rganishga muhtojdir.

Antibiotiklarni qo'llash jarayonida mikroorganizmlarni ularga chidamliligi rivojlanishi mumkin. U streptomisin, oleandomisin, rifampisinga tezroq, penisillinlar, tetrasiklin va levomisitinga nisbatan sekinroq, polimiksinlarga – kamroq rivojlanadi. Chaparasta chidamlilik ham rivojlanishi mumkin. Bunda nafaqat qo'llanilayotgan, balki unga kimyoviy tuzilishi bo'yicha o'xshash bo'lgan boshqa antibiotiklarga ham chidamlilik rivojlanadi (masalan, barcha tetrasiklinlarga).

Agar preparatlarning dozalari va ularni qo'llash davomlilikgi to'g'ri tanlansa hamda antibiotiklarni rasional kombinatsiyada qo'llansa, mikroorganizmlarni ularga chidamlilik ortish ehtimoli kamayadi. Agar asosiy antibiotikga chidamlilik rivojlansa, uni zahirada (rezerv)<sup>1</sup> antibiotikga almashtirish zarur.

Antibiotiklar yuqori darajada tanlab ta'sir etish hossasiga ega bo'lsalarda, ular makroorganizmga bir qator noxush ta'sirlar ko'rsatadilar. Jumladan, antibiotiklarni qo'llaganda ko'pgina tez va sekin rivojlanuvchi allergik reaksiyalar rivojlanadi (zardob xastaligi, eshakemi, angionevrotik shish, anafilaktik karaxtlik, kontakt dermatidlar va boshqalar).

Bundan tashqari allergik tabiatga ega bo'lmagan (noallergik) noxush ta'sirlarga ega bo'lishi mumkin. Antibiotiklarni bevosita mahalliy ta'sirlantirishi natijasida – dispepsik o'zgarishlar (ko'ngil aynish, qayt qilish, diareya), preparatni mushak ichiga kiritilgan joyda og'riq bo'lishi, tomir ichiga kiritilganda flebit va tromboflebidlarni rivojlanishidir. noxush ta'sirlar jigar, buyrak, qon hosil qiluvchi a'zolar, eshitish va vestibulyar apparat tomonidan ham bo'lishi mumkin (misollar 3-jadvalda keltirilgan).

Antibiotiklarning rivojlanishi mumkin bo'lgan noxush ta'sirlari.

Antibiotiklar	Allergik reaksiyalar	Noallergik tabiatga ega noxush ta'sirlar					Super infeksiya (bakterioz)
		mahalliy qitqilovchi	jigar funktsiya sinig susayishi	buyrak funktsiya sinig susayishi	qon hosil bo'lishining susayishi	bosh miya VII juft nervi funktsiyasining susayishi	
Penisillinlar	+	+					+
Sefalosporinlar	+	+		+			+
Makrolidlar	+	+					+
Aminoglikozidlar	+	+		+		+	+
Tetrasiklinlar	+	+	+				+
Levomisetin	+	+			+		+
Polimiksinlar	±	+		+			+

<sup>1</sup> Asosan sefaloridinni qo'llaganda kuzatiladi.

Ko'pgina antibiotiklar superinfeksiya (disbakterioz) rivojlanishi uchun xos bo'lib, u antibiotiklar ta'sirida saprofit florani rivojlanishini to'xtatishi bilan bog'liq (masalan, ovqat hazm qilish traktida).

Bunday holat ushbu antibiotikka sezgir bo'lmagan boshqa mikroorganizmlar va mo'g'orlarni (achitqisimon mo'g'orlar, Clostridium difficile, ko'k yiring tayoqchasi, protey, stafilakokklar) ko'payishi uchun qulay sharoit yaratishi mumkin.

Superinfeksiya ayniqsa ko'proq ta'sir spektri katta bo'lgan antibiotiklarni qo'llaganda yuzaga keladi.

Tibbiyot amaliyotida antibiotiklarni keng tarqalganligiga qaramasdan bu tipda yana ham takomilroq preparatlarni yaratish borasida ancha katta miqyosda izlanishlar olib borilmoqda. Ilmiy izlanishlarning asosiy harakati ijobiy sifatlari yuqori bo'lib, noxush ta'sirlari bo'lmagan antibiotiklarni yaratishga yo'naltirilgan.

Bunday "ideal" preparatlar yuqori darajada faollikka, tanlab ta'sir ko'rsatish, kerakli mikroblarga qarshi ta'sir spektriga, bakteriosid ta'sir ko'rsatish xarakteriga, biologik membranalardan o'ta olish xossasiga (shu jumladan, gematoensefalik baryerdan) ega bo'lib, turli hil biologik muhitlarda ham samarador bo'lishlari kerak. Ular mikroorganizmlarda tez turg'unlik rivojlantirmasliklari va makroorganizmni sensibilizasiyalamasliklari kerak. Noxush ta'sirlar va asoratlarni yo'qligi, zaharlilikni juda past bo'lishi va terapevtik ta'sir kengligini katta bo'lishi yangi antibiotiklardan talab qilamayotgan asosiy talablarga kiradi. Bundan tashqari antibiotiklar preparatining farmasevtik korxonalarda ishlab chivarish texnologiyasi oson bo'lib, tannarxi arzon bo'lishi kerak.

### *PENISILLINLAR*

Hozirgi vaqtda penisillinlar guruhi katta miqdordagi preparatlarda namoyon bo'lgan. Ularni bir qismini penisillin hosil qiluvchi mog'or zamburug'larining (*Penicillium*), ma'lum shtammlari o'sayotgan muhit suyuqligidan ajratib olinadi. Shundaylari biosintetik penisillinlar deb ataladi. Bundan tashqari biosintetik penisillinlarning asosi bo'lgan 6-aminopenisillan kislotasini kimyoviy o'zgartirish (modifikasiya) yo'li bilan qator yarim sintetik penisillinlar yaratilgan. Quyidagi tasnif penisillinlarni olish yo'llarini hamda ularning turli xossalriga asoslangan.

#### *1. Biosintetik pensillinlar (biologik sintez usuli bilan olingan pensillin preparatlari)*

##### *1. Parenteral kiritish uchun (me'daning kislotali muhitida parchalanadi)*

a) Davomli ta'sir etmaydiganlar

Benzilpenisillinning natriyli tuzi

Benzilpensillinning kaliyli tuzi

b) Davomli ta'sir etuvchilar

Benzilpensillinning novokainli tuzi

Bisillin-1

Bisillin-5

##### *2. Enteral kiritish uchun (me'daning kislotali muhiti ta'siriga chidamli).*

Fenoksimentilpenisillin

## II. Yarim sintetik penisillinlar

### 1. Parenteral va enteral kiritish uchun (javharlar ta'siriga chidamli)

a) Penisillinaza ta'siriga chidamli

Oksasilinni natriyli tuzi

Nafsilin

b) Ta'sir spektri keng

Ampisillin

Amoksisillin

### 2. Parenteral kiritish uchun (me'daning kislotali muhitida parchalanadi)

Ta'sir spektri keng (shu jumladan ko'k yiring tayoqchasiga xam)

Karbenisillinning ikki natriyli tuzi

Tikarsillin

Azlosillin

### 3. Enteral kiritish uchun (javharlar ta'siriga chidamli)

Karbenisillin indanil natriy

Karfesillin

Penisillinlar bakteriosid ta'sir ko'rsatadilar. Ular faqat bo'linayotgan hujayralargagina ta'sir etadilar. Antibakterial ta'sir mexanizmi hujayra devorining tarkibiy qismlari sintezini buzilishi bilan bog'liq. Penisillinlar transpeptidaza fermenti faolligini susaytirish hisobiga peptid bog'larini hosil bo'lishiga to'sqinlik qilib, hujayra devori sintezining kechki bosqichlarini buzadilar, deb hisoblashadi.

#### a) biosintetik penisillinlar

Mog'or zamburug'lari hosil qiluvchi tabiiy penisillinlarni bir qancha xillari mavjud. Amaliy tabobatda turli xil tuzlar shaklida ishlab chiqariluvchi benzilpenisillinlar keng tarqalgan. Ishlab chiqarish sharoitida benzilpenisillinlarni fermentatorlarda suyuq ozuqa muhitidan olinadi. Uni Penicilliumning ma'lum shtammlari ishlab chiqaradilar.

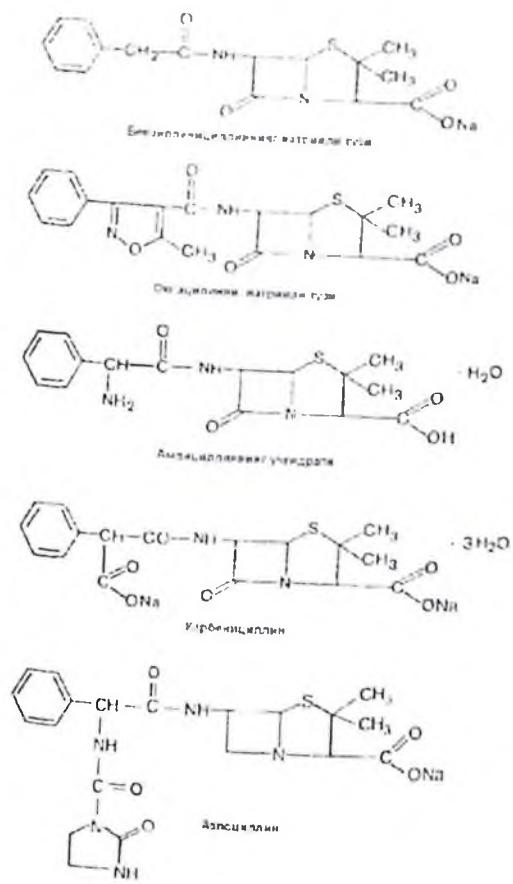
Benzilpenisillin bir asosli javhar bo'lib, uning tuzilishiga  $\beta$ -laktam (I) va tiazolidinli (II) sikllar kiradi (tuzilishiga qarang). Tabiati bo'yicha bu siklik

dipeptiddir (L- sistein va D- valin). Benzilpenisillinning faolligini (boshqa antibiotiklarniki kabi) agarda diffuziya usuli bilan aniqlanishi mumkin. Bunda agar solingan Petri idishiga benzilpenisillinni har-xil konsentrasiyada quyiladi (shisha silindrga yoki chuqurchalarga) va standart bilan solishtirgan holda sinalayotgan namunalarda uchun test-kulturani o'sish doirasini kamayishi aniqlanadi. Bir ta'sir birligi (ITB) 0.6 mkg toza kristallik benzilpenisillin (natriyli tuzi) faolligiga muvofiq keladi.

Benzilpenisillin yuqori antibakterial faollikka ega, lekin uning ta'sir spektri cheklangan. Preparat asosan grammusbat bakteriyalarga ta'sir ko'rsatuvchi antibiotiklarga mansub. Unga grammusbat kokklar (penisillinaza ishlab chiqarmaydigan stafilokokklar, streptokokklar, pnevmokokklar, grammanfiykokklar (miningokokklar, gonokokklar) difteriya tayoqchasi (korinebakteriyalar), kuydirgi tayoqchasi, gazli gangrena va qoqshol (klostridiya) qo'zg'atuvchisi, spiroxetalar (shu jumladan, rangi oqargan spiroxetalar), ba'zi patogen zamburug'lar (masalan, aksinomisetlar). Benzilpenisillinlarga ichak bakteriyalari, javharlarga turg'un bo'lgan sil mikobakteriyasi, viruslar, rikketsiyalar, sodda jonivorlar, achitqisimon zamburug'lar chidamlidir.

Benzilpenisillinlarni barcha tuzlari parenteral qo'llash uchun mo'ljallangan, chunki ular me'daning javharli muhitida parchalanadi.

*Ba'zi penisillinlarning kimyoviy tuzilishi*



Yaxshi eruvechi benzilpenisillinning natriyli va kaliyli tuzi nisbatan qisqa (3-4 s) ta'sir ko'rsatadilar. Shu sababli preparatni tez-tez inyeksiya qilish kerak bo'ladi. Bu o'z navbatida, preparatni qo'llashni mushkullashtiradi. Ushbu holat tufayli benzilpenisillinni davomli ta'sir etuvechi preparatlarini yaratish g'oyasini paydo bo'ldi. Izlanishlar ikki yo'nalishda rivojlandi. Ulardan biri benzilpenisillinlar organizmlar asosan buyrak naychalari epiteliysi orqali sekresiya yo'li bilan

ajralishiga asoslangan edi. Sekresiya jarayonini susaytirib, benzilpenisillinni organizmda ushlanib qolishiga va shu tufayli uni ta'sirini uzaytiruvchi birikmalar (masalan, probenesid) sintezlangan edi. Ammo bunday moddalarning samaradorligi cheklanganligi tufayli ushbu maqsadda ular deyarli qo'llanilmaydi.

Davomli ta'sir etuvechi preparatlar sifatida benzilpenisillinning yomon eruvechi tuzlari (benzilpenisillinning novokainli tuzi, bisillinlar) katta ahamiyatga kashf etdilar. Ular mushak ichiga kiritiladi va u yerdan sekin so'riladilar. Mushak to'qimasida preparatlarni deposini hosil qilish qonda antibiotiklarni zarur konsentratsiyasini uzoq vaqt ta'minlash imkoniyatini beradi (2-rasm). Gematoensefalik to'siq (GET) orqali benzilpenisillinlar odatdagi sharoitda o'tmaydilar.



Ba'zi penisillinlar va sefalosparinlarni asosiy ta'sir spektri.

B E N Z I L P E N I S I L L I N	O K S A S I L L I N	Penisilinaza ishlab chiqaruvchi stafilakokklar	A M P I S I L	S E F A L O T I N
		Penisilinaza ishlab chiqarmaydigan stafilakokklar		
		Streptokokklar		
		Pnevmokokklar		
		Meningokokklar		
		Gonokokklar		
		Klostridilar		
		Kuydirgi tayoqchalari		
		Bo'g'ma korinebakteriyasi		
Treponema va borrelilar				

Ichak tayoqchasi	L I N
Shigellalar	
Salmonellalar	
Klebsiellalar	
Proteus mirabilis	

Davomli ta'sir etuvchi benzilpenisillin preparatlari.

Preparat	Tarkibi	Mushakka kiritish oralig'i
Benzilpenisillinning novokainli tuzi (prosilin)	Benzilpenisillinning novokainli tuzi	Bir kunda 2-3 marta

Bisillin-1 (benzatin, benzastillin)	Benzilpenisillinning N,N'-dibenziletlendiaminli tuzi	7 kunda 1 marta (300000-600000 TB) yoki 14 kunda bir marta (1200000TB).
Bisillin-5	4 qism bisillin-1 (1200000TB) va 1 qism Benzilpenisillinning novokainli tuzi (300000TB) ning aralashmasi	1 oyda 1 marta.

### b) yarimsintetik penisillinlar

Penisillinlarni takomillashtirishning katta imkoniyatlari ularning kimyoviy tuzilishining asosi bo'lgan 6-aminopenisillan kislotasini ajratilib olingandan so'ng 6-aminopenisillan kislotasi benzilpenisillinni fermentativ yo'l bilan (imidazalar yordamida) parchalash hamda kimyoviy deasetlash usuli bilan olinadi. 6-aminopenisillin kislotasini kimyoviy o'zgartirish uni amino guruhiga turli radikallarni brikirish hisobiga amalga oshirilgan. Izlanishlar ma'lum xossalarga ega bo'lgan yarim sintetik penisillinlarni yaratishga qaratilgan edi (4-jadval):

- qator mikroorganizmlar ishlab chiqaruvchi penisillinaza ( $\beta$ -laktamaza) ta'siriga chidamli;
- kislotalar ta'siriga chidamligi tufayli ichilganda ham samarador preparatlar;
- ta'sir spektri keng penisillinlar.

Penisillinlar qatorining solishtirma bahosi.

Preparat	Me'daning kislotali muhitiga chidamliligi	Ovqat hazm traktidan so'rilishi %	Penisillina-zaga chidamliligi	Mikroblarga qarshi ta'sir spektri	
				Gramm musbat mikroorganizmlar	Gramm manfiy mikroorganizmlar
Benzilpenisillin	-	20-30	-	+	
Oksasillin	+	20-30	+	+	
Ampisillin	+	30-40	-	+	+

Karbenisillin	-	= 0	-	-	+1
Tikarsillin	-	= 0	-	+	+1
Azlosillin	-	= 0	-	-	+1

1 Ko'k yiring tayoqchasiga qarshi faol (Pseudomonas aeruginosa) va protekning har xil tur-lariga- indol musbat (P. vulgaris.

P. morgani, P. Rettgeri)lariga ham, indol manfiylariga ham (P. mirabilis)

Izoh. plyus- borligi, minus- bunday xossani yo'qligi.

Penisillinazaga chidamli bo'lgan penisillinlarni olinishi muhim qadam bo'ldi. Bunday xossaga ega bo'lgan yarimsintetik penisillinlarga oksasillinni natriyli tuzi, dikloksasillin va boshqalar mansubdir. Ushbu preparatlarning qimmatlari shundan iboratki ular benzilpenisillina chidamlilik orttirgan stafilokokklar shtamplariga (ular penisillinaza ishlab chiqaradilar) qarshi samarador. Oksasillinda penisillinazaga barqarorlik xossasi kislotalilikka chidamlilik bilan mujassamlangan.

Mikroblarga qarshi ta'sir spektri bo'yicha u benzilpenisillindek. Preparatning salmoqli qismi zardob oqsillari bilan bog'lanadi (90%). Gematoensefalik to'siqdan preparat o'tmaydi. Asosan buyrak orqali ajraladi. Preparatni har 4-6 soatda qabul qilish kerak.

Penisillinaza ta'siriga chidamli preparatlar guruhiga yuqori antibakterial faollikka ega bo'lgan va gematoensefalik to'siqdan o'ta oladigan nafsilin ham kiradi. U asosan safro, kamroq darajada buyrak orqali ajraladi. Enteral va parenteral yo'llar bilan kiritiladi.

Ta'sir spektri keng bo'lgan yarimsintetik penisillinlar quyidagi guruhlarga bo'linadi:

**I. Ko'k yiring tayoqchaga ta'sir etmaydigan preparatlar:**

*Aminopenisillinlar*

Ampisillin, Amoksisillin

**II. Ko'k yiring tayoqchasiga qarshi faol preparatlar.**  
*Karboksispenisillinlar*

Karbenisillin, Tikarsillin

*Ureidopenisillinlar*

Piperasillin Azlosillin Mezlosillin

Ampisillin tabobat amaliyotida keng qo'llaniladigan aminopenisillinlardan hisoblanadi. U nafaqat, gramm musbat, balki gramm manfiy mikroorganizmlarga (salmonellalar, shigellalar, proteyning ba'zi shtamlari, ichak tayoqchasi, fridlendir tayoqchasi, influensa tayoqchasi) ham ta'sir etadi. Gramm musbat bakteriyalarga ta'sir faoliyati bo'yicha benzilpenisillindan kuchsizroq (boshqa yarim sintetik penisillinlar kabi), ammo oksasillindan ustunroq. Penisillinaza ta'sirida parchalanadi va shu sababli penisillinaza hosil qiluvchi stafilakokklarga qarshi samarasiz. Ampisillin kislotalar ta'siriga chidamli. Me'da-ichak traktidan kamroq (biologik o'zlashtirish darajasi  $\approx 40\%$ ) va sekin so'riladi. Zardob oqsillari bilan kamroq darajada (10-30%) bog'lanadi. Gematoensefalik to'siqdan, oksasillingga nisbatan yaxshiroq o'tadi. Asosan buyrak orqali ajraladi. Ampisillinni har 4-8 soatda kiritiladi. Preparat kam zahar va be'morlar uni yaxshi qabul qiladilar. Ampioks ampisillin va oksasillindan iborat preparat shaklida ishlab chiqariladi. Amoksisillin faolligi va ta'sir spektri bo'yicha ampisillindek bo'lsada ichakdan to'la so'riladi. U faqat enteral qo'llaniladi. Qayd etilgan keng ta'sir spektrli, ko'k yiring tayoqchasiga qarshi faol bo'lgan yarim sintetik penisillinlar penisillinaza ta'sirida parchalanadi.

Karbenisillin (piopen) mikroblarga qarshi ta'sir spektri bo'yicha ampisillingga o'xshash. Undan farqi shundan iboratki, u proteyning barcha turlariga va ko'k yiring tayoqchasiga (*Pseudomonas aeruginosa*) faol ta'sir etadi. Me'daning kislotali muhitida preparat parchalanadi, juda kam so'riladi. Shu sababli uni mushak va tomir ichiga kiritiladi. Preparatning 80% ga yaqinroq qismi zardob oqsillari bilan bog'lanadi.

Gematoensefalik to'siqdan u yomon o'tadi. Buyrak orqali (sekresiya va filtrasiya) va qisman jigar orqali ajraladi. Ta'sir davomiyligi 4-6 soat. Kislotali muhitga chidamli va enteral kiritish uchun mo'ljallangan (peshob yo'llari infeksiyalarida) yangi preparat-karbenisillin indanil natriy yaratilgan.

Karfesillin va tikarsillin preparatlari o'z xossalari bo'yicha karbenisilliga o'xshash. Karfesillin karbenisillindan farq qilib, kislotali muhit ta'siriga chidamli va ichiladi. Tikarsillin karbenisilliga nisbatan birmuncha faolroq, ayniqsa ko'k yiring tayoqchasiga ta'siri bo'yicha.

Ureidopenisillinlarning antibakterial faolligi karboksipenisillinlamikidek *klebsiellaga* nisbatan ureidopenisillinlar faolroqdirlar. Ko'k yiring tayoqchasiga ta'siri bo'yicha preparatlarni quyidagi (faolligi kamayib boruvchi) ketma-ketlik qatoriga qo'yish mumkin: azlosillin = piperasillin > mezlosillin = tikarsillin > karbenisillin.

Qator mikroorganizmlarning ma'lum shtammlarini  $\beta$ -laktamaza ishlab chiqara olishi bilan bog'liq  $\beta$ -laktamli antibiotiklarga chidamliligini engib chiqish muhim ahamiyatga ega, shunga e'tiboran ushbu antibiotiklar guruhini parchalanishdan saqlovchi  $\beta$ -laktomazani faolligini tanlab ingibisiyalovchi moddalar (klavulan kislotali, sulbaktam, tazobaktam) sintezlangan.  $\beta$ -laktamaza ingibitorlari ko'pincha kombinirlangan preparatlar tarkibiga kiradi ( $\beta$ -laktamli antibiotiklar va  $\beta$ -laktamaza ingibitori). Augmentin (amoksisillin + klavulan kislotali) keng qo'llanilayotgan preparatlardan hisoblanadi. Yuqorida qayd etilganidek, amoksisillin-ta'sir spektri keng bo'lgan  $\beta$ -laktamli antibiotik. Klavulan kislotali (*Streptomyces clavuligerus*) ham  $\beta$ -laktam hosilasiga mansubdir, ammo uning antibakterial ta'siri juda kuchsiz darajada namoyon bo'ladi. Asosiy ta'siri bu qator  $\beta$ -laktamazalarni qaytmas ingibisiyalashdan iboratdir. Ba'zi Enterobacteriaceaelar ishlab chiqaruvchi  $\beta$ -laktamazalarga ta'sir ko'rsatmaydi.

Augmentin keng antibakterial spektriga ega, jumladan  $\beta$ -laktamaza ishlab chiqaruvchi gramm musbat bakteriyalar (stafilakokklar va ko'pgina streptokokklar, shu jumladan, enterokokklar) va gramm manfiy bakteriyalar (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitides*, *N. influenza*, *Gardnerella vaginalis*, *Bordetella pertussis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*).  $\beta$ -laktamaza ishlab chiqaruvchi anaerob bakteriyalarni ko'pgina shtammlariga qarshi yuqori samaradorlikga ega. Preparatni odatda kuniga bir marta enteral kiritiladi. Yaxshi so'riladi (74-92%). Biologik o'zlashtirish darajasi 70% atrofida. Moddaning o'zi va

ularning metabolitlari buyrak orqali ajraladi. Nafas yo'llari, jinsiy-peshob yo'li infeksiyasi, teri va yumshoq to'qimalarni, suyaklar, bo'g'imlarni bakterial jarohatlanishida, septik holatlarda qo'llaniladi. Boshqa kombinasiyalangan preparatlar ham yaratilgan: unazin (ampisillin+sulbaktam), amoksiklav (amoksisillin+klavulan kislotasi), tafosin (piperasillin+tafobaktam).

Asosan gramm manfiy bakteriyalarga ta'sir etuvchi "penisillinning atipik" preparati pevmasillinam sintezlangan. Undan organizmda mesillinam hosil bo'ladi. Ichishga tavsiya etilgan, ammo yomon so'riladi.

Yarim sintetik penisillinlar bo'lmish oksasillin, dikloksasillin, nafsillin penisillinaza ishlab chiqaruvchi, ya'ni benzilpenisillinga chidamlilik ortirgan stafilokokklar bilan chiqarilgan infeksiyalarda qo'llanilishi mumkin. Oksasillinni ichish va mushak ichiga kiritish, nafsillinni ichish, mushak va tomir ichiga kiritish mumkin.

Keng ta'sir spektriga ega bo'lgan ampisillin gramm manfiy mikroorganizmlar yoki aralash flora bilan chaqirilgan xastaliklarni davolash vositasi sifatida katta ahamiyatga ega. Uni peshob, saffro, nafas yo'llari, me'da-ichak trakti, yiringli jarrohlik infeksiyalarida enteral qo'llaniladi (ichiladi). Ampisillinni natriyli tuzini (pentreksil) mushak va tomir ichiga kiritiladi. Amoksisillin ham xuddi shunday ko'rsatmalarga ega. Uni enteral kiritiladi. Karbenisillin, karfesillin, tikarsillin, azlosillin va shu guruhining boshqa preparatlarini ayniqsa ko'k yiring tayoqchasi, protey, ichak tayoqchasi (pielonefritlar, pnevmoniya, septisemiya, peritonit va boshqalar) bilan chaqirilgan infeksiyalarda qo'llanish uchun ko'rsatma berilgan.

#### **v) penisillinlarni noxush va zaharli ta'sirlari.**

Penisillinlarning zaharliligi past, terapevtik ta'sir kengligi katta. Asosiy noxush ta'siri allergik reaksiyalar bo'lib, u ko'pincha (-10%)<sup>1</sup> be'morlarda kuzatiladi.

Ular organizmda antitelalar hosil bo'lishi bilan bog'liq. Odatda, allergik reaksiyalar penisillinlarni qo'llashni boshlagandan bir qancha vaqt o'tgach yuzaga keladi. Ammo ushbu muddat, katta oraliqda bo'ladi (daqiqalardan- haftagacha). Penisillinlar dozasi bilan allergik reaksiya rivojlanadigan vaqt, uning darajasi orasida karrelyasiya aniqlanmagan. Allergik reaksiyalar turlicha bo'lishi mumkin.

Ko'pincha allergik reaksiyalar terida toshmalar, dermatit, istmalash bilan cheklanishi mumkin. Birmuncha og'irroq shakllari shilliq qavatlarning shishishi, *artritlar*, *artralgiyalar*, buyraklarni shikastlanishi, eritrodermiya va boshqa o'zgarishlar bilan kechishi mumkin.

Og'ir kechuvchi va tez rivojlanadigan, ba'zan o'limga olib keluvchi allergik reaksiya-allergik shok<sup>1</sup> hisoblanadi (qon bosimi tushadi, bronxospazm, qorin sohasida og'riqlar, bosh miya shishi, es-xushni yo'qotish va boshqa ko'pgina o'zgarishlar kuzatilishi mumkin).

Allergik reaksiyalarni davolash penisillin preparatlarini qo'llashni to'xtatish hamda glyukokortikoidlarni (kuchli yallig'lanishga qarshi va desensibilizasiyalash ta'siriga ega) gistaminga qarshi vositalar (allergik reaksiyalarni rivojlanishida katta ahamiyatga ega bo'lgan H<sub>1</sub>-gistaminning reseptorlarini qamallab gistaminning ta'sirini bartaraf etadi) kalsiy xlorid va boshqa vositalarni qo'llashdan iborat bo'ladi.

Anafilaktik shokda  $\alpha$ - va  $\beta$ -adrenoreseptorlarni rag'batlantiruvchi adrenomimetiklarni (qon bosimini oshiradi, bronxospazmni bartaraf etadi) – adrenalin gidroxlorid yoki efedrin gidroxlorid hamda gidrokortizon, dimedrol, kalsiy xlorid tomirga kiritiladi. Bundan tashqari penisillinlar noallergik tabiatiga ega bo'lgan ba'zi noxush va toksik ta'sir ko'rsatadilar. Ularga penisillinlarni mahalliy qitqlovchi ta'siri kiradi.

Penisillin preparatini ichilganda ular til (glossit), og'iz bo'shlig'i (stomatit) shilliq qavatlarni yallig'lanishi, ko'ngil aynish, diareya kuzatilishi mumkin.

---

<sup>1</sup> Penisillin preparatiga allergik reaksiyalar ularni qo'llovchi tibbiyot hodimlari hamda ishlab chiqaruvchi, qadoqlashda qatnashuvchi ishchilarda ham kuzatilishi mumkin

Mushak ichiga kiritilganda og'riq, infiltratlar hosil bo'lishi va mushaklarni aseptik nekrozi, tomirga kiritilganda esa – flebitlar va tromboflebitlar kuzatilishi mumkin.

Benzilpenisillinning natriyli tuzini haddan tashqari katta dozalarda qo'llansa (ayniqsa orqa miya kanaliga-endolyumbal) neyrotoksik ta'sir yuzaga kelishi

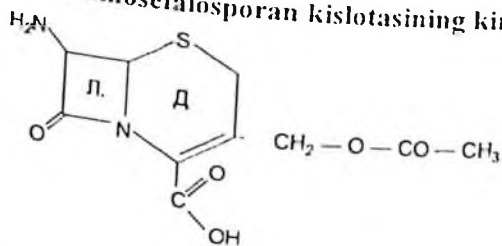
mumkin (araxnoidit, ensefalopatiya). Bunday asorat ba'zan preparatni buyrak yetishmovchiligida qo'llanganda ham rivojlanishi mumkin.

Penisillinlarni toksik ta'siri ayrim hollarda yurak faoliyatida salbiy o'zgarishlar chaqiradi. Kamdan-kam hollarda oksasillinni jigar fermentlariga susaytiruvchi ta'siri kuzatilgan. Kislotalar ta'siriga chidamli penisillinlarning ichilishi (ayniqsa keng ta'sir spektrli lari masalan, ampicillin) disbakterioz rivojlanishining sababi bo'lishi mumkin (ko'proq Kandidamikoz).

### SEFALOSPORINLAR

Cephalosporinum acremonium zamburug'idan qator antibiotiklar ajratilgan, shu jumladan sefalosporin S. Uni yarim sintetik hosilalari "sefalosporinlar" nomini olgan. Ularga sefalotin, sefaleksin, sefaklor, sefotaksim, sefuroksim, sefoperazon, sefepim, seftriakson va boshqalar (5-jadval) kiradi. Ushbu birikmalarning kimyoviy asosi bo'lib, 7-aminosefalosporan kislotalari hisoblanadi.

#### 7-aminosefalosporan kislotalarining kimyoviy tuzilishi



Tuzilishi jihatidan sefalosporinlar penisillinga o'xshashdirlar. Jumladan, ikkala guruh antibiotiklar tarkibida  $\beta$ -laktam halqasi (l) bor. Ammo jiddiy farqi ham mavjud:

penisillinlar tuzilishida tiazolidin halqasi, sefalosporinlarda esa- ditidrotiazin (d) halqasi bor. Sefalosporinlar bakteriosid ta'sir ko'rsatadilar. Chunki hujayra devorini hosil bo'lishini susaytiradilar. Penisillinlar kabi ular bakteriyalarning hujayra devorini biosintezida ishtirok etuvchi transpeptidaza fermenti faolligini kamaytiradilar. Mikroblarga qarshi ta'sir spektriga ko'ra sefalosporinlar ta'sir spektri keng antibiotiklarga mansubdirlar. Ular stafilokokklarning penisillinazasiga chidamli bo'lsalar ham, ba'zi gramm manfiy mikroorganizmlar (masalan, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*; ko'pincha  $\beta$ -laktomazalarning ushbu tipini sefalosporinazalar deb ataladi) ishlab chiqaruvchi  $\beta$ -laktomazalar ta'sirida parchalanadi.



## Sefalosiorinlar<sup>1</sup>

Kiritish yo'li	Sefalosiorinlar avlodi			
	I	II	III	IV
Parenteral (tomir ichiga, mushak ichiga)	Sefazolin Sefalotin Sefapirin Sefaloridin Sefradin	Sefuroksim <sup>1</sup> Sefamandol Sefoksitin Sefonisid Sefprozil Sefmetazol Sefotetan Seforamid	Sefotaksim Seftriakson <sup>4</sup> Seftrizoksim Sefoperazon <sup>5</sup> Seftadizim <sup>6</sup> Seftrizoksim Moksalaktam	Sefepim <sup>6</sup> Sefpirem
Enteral (peros)	Sefaleksin Sefadroksil <sup>2</sup> Sefradin	Sefaklor Sefuroksimaksetil Lorakarbef Sefprozil	Sefiksım Sefpodoksim- proksetil Sefubuten Sefetamet- pivoksil	

<sup>1</sup> Shu guruhga juda xos bo'lgan qator preparatlar keltirilgan. Boshqalarini maxsus adabiyotlarida va ma'lumotlar to'plamida o'qish mumkin.

<sup>2</sup> Sinonimi: durasef.

<sup>3</sup> Sinonimlari: inyeksiya uchun preparat (sefuroksim natriy)-zinasef, enteral kiritish uchun preparat (sefuroksim aksetil)-zinnat.

<sup>4</sup> Sinonimi: rosefin.

<sup>5</sup> Sinonimi: sefobit

<sup>6</sup> Sinonimi: fortum.

<sup>7</sup> Sinonimi: maksipim.

Sefalosporinlar shartli ravishda 4 ta avlodga bo'lingan (6-jadval). I-avlod namoyondalari ayniqsa, gramm musbat kokklarga qarshi samarador (pnevmonokokklar, streptokokklar, stafilokokklar). Ularga ba'zi gramm manfiy bakteriyalar (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*) ham sezgirdirlar. Ular amaliy jihatdan ko'k yiring tayoqchasi, *Enterobacter*, *Serratia*

*marcescens*, indol ijobiy protey, bakteriodlar (*Bacteroides fragilis*)ga ta'sir etmaydilar.

Sefalosporinlarning antimikrob ta'sir spektri.

Mikroorganizmlar	Sefalosporinlar avlodi					
	I	II		III		IV
	sefalotin	sefok- sitin	sefu- roksim	sefo- perazon	sefta- zidim	sefe- pim
<u>Grammusbat kokklar</u>						
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Streptococcus viridians</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	+	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisillinga sezgir)	+	+	+	+	+	+
<u>Grammanfiv kokklar</u>						
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	+	+	+	+	+
<i>Acetobacter calcoaceticus</i> <sup>1</sup>	-	-	-	-	+	±
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	+	+	+
<u>Gramm manfiv tavoqchalar</u>						
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella typhi</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella enteritidis</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Shigella dysenteriae</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	±	+	+	+
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	-	+	+	+
<i>Serratia marcescens</i> <sup>2</sup>	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i> (indol manfiy)	-	+	-	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i> (indol ijobiy)	-	-	-	+	+	±

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	-	+	+
<i>Haemophilus influenza</i>	-	+	-	-	-	-
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>3</sup>						
<u>Gramm musbat</u> <u>tavogchalari</u>						
<i>Clostridium botulinum</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Clostridium tetani</i>	+	+	+	+	+	+

<sup>1</sup> *Acinetobacter calcoaceticus*- shartli patogen gramm manfiy bakteriya: yiringli yallig'lanishning qo'zg'atuvchisi (sepsis, endokardit, absesslar, peshob yo'llari infeksiyasi va boshqalar).

<sup>2</sup> *Serratia marcescens* (*Bacterium prodigiosum*) – shartli patogen gramm manfiy bakteriya, yiringli yallig'lanish qo'zg'atuvchisi (Yaralar infeksiyasi, osteomielit, nafas va peshob yo'llari infeksiyasi va boshqalar).

<sup>3</sup> *Bacteroides fragilis*- spora hosil qilmaydigan gramm manfiy bakteriya: operatsiyadan keyingi davrdagi yiringli asoratlarni, sepsis, absesslar (o'pka, miya va boshqalar) qo'zg'atuvchisi.

Izoh. Plyus ta'siriga sezgir: (±)-hamma vaqt ham sezgir emas; minus-ta'siriga chidamli.

Sefalosporinlarning II-avlodi ta'sir spektri I-avlod preparatlarini kabi bo'lib, ulardan tashqari *Enterobacter*, indol ijobiy proteylarga ham ta'sir ko'rsatadi. Qator preparatlar *Bacteroides fragilis* va *Serratia* ningba'zi bir shtamlariga qarshi samaradordir (sefoksitin, sefametazol, sefotetan). Ushbu guruh preparatlari gramm musbat kokklarga ta'siri bo'yicha I-avlod preparatlariga nisbatan faolsizroqdirlar. Ko'k yiring tayoqchasi ularga sezgir emaslar. III-avlod sefalosporinlarga anchagina katta ta'sir spektri xosdir, ayniqsa gramm manfiy bakteriyalarga nisbatan. Gramm

musbat kokklarga ular II-avlod sefalosporinlariga ko'ra kamroq darajada ta'sir ko'rsatadilar. Sef tazidim va Sefoperazonning *Pseudomonas aeruginosa* ga qarshi kuchli ta'sir yetishi aniqlangan. Sefotaksim ham ushbu qo'zg'atuvchiga qarshi ta'sirga ega, ammo biroz kamroq darajada. Sefitizoksim va moksalaktam *Bacteroides fragilis* ga nisbatan antibakterial faollikka egalar. Sefalosporinlarning bu guruhi *Enterobacter*, *Serratia* hamda *Haemophilus* va *Neisseria* larning  $\beta$ -laktamaza ishlab chiqaruvchi shtammlariga ta'sir ko'rsatadi. Ko'pincha III-avlod sefalosporinlarining muhim xossalardan bo'lib ularning gematoenseflik to'siqdan o'ta olish qobiliyati hisoblanadi (sefoperazon va sefiksimdan tashqari).

IV-avlod sefalosporinlarining antimikrob ta'sir spektri III-avlod preparatlarikiga nisbatan yanada kengroq. Ular gramm musbat kokklarga nisbatan ancha samaradorlar. Ko'k yiring tayoqchasi va boshqa gramm manfiy bakteriyalar, shu jumladan  $\beta$ -laktamaza ishlab chiqaruvchilarga nisbatan yuqori faollikka egalar. Bakteroidlarga arzimaydigan ta'sir ko'rsatadilar.

Kiritish yo'lga qarab sefalosporinlar 2 guruhga bo'linadi.

1. *Parenteral kiritish uchun*: Sefalotin Sefuroksim Sefotaksim Sefepim va boshqalar.

2. *Enteral kiritish uchun*: Sefaleksim Sefaklor Sefiksim va boshqalar.

Ko'pgina sefalosporinlar ovqat hazm qilish traktidan yomon so'riladilar, ammo bir qism preparatlar anchagina yaxshi absorbsiyalanadi va shu sababli ularni enteral yo'l bilan kiritiladi. Bunda ularning biologik o'zlashtirilish darajasi 50-90% ni tashkil etadi. Ularning qonda bakteriosid konsentrasiyada to'planishlari, kerakli farmakologik ta'sirni ta'minlaydi. Gematoensefalik to'siqdan I va II avlod preparatlar deyarli o'tmaydilar. Shu bilan bir qatorda III-avlod sefalosporinlarining ko'plari bosh miya to'qimasiga o'tadi. Qonda sefalosporinlar zardob oqsillari bilan qisman bog'lanadilar. Ko'pgina preparatlar buyrak orqali (filtrasiya va sekresiya yo'li bilan) ajraladilar, ayrim preparatlar asosan safro bilan ichakga tushadilar (sefoperazon, seftriakson). Har xil avlodning muayan preparatlarining yarim ajralish davri (t.) va dozalarini ajratish tubdan farq qiladi. Umumiy tushuncha uchun 7-jadvaldagi ma'lumotlarga qarang.

Baʼzi sefalosporinlarni  $\beta$ -laktamaza ingibitori sulbaktam bilan birgalikda (kombinasiya) qoʻllashadi. Bu ularning bakterial infeksiyani davolashda samaradorligini oshiradi. Shunday preparalardan biri sulperazon (sefalperazon+sulbaktam) hisoblanadi. Sefalosporinlarni gramm manfiy mikroorganizmlar qoʻzgʻatadigan xastaliklarda (masalan, peshob yoʻllari infeksiyasi), penisillinlar samara bermagan yoki ularni qoʻllash mumkin boʻlmagan, gramm musbat bakteriyalar qoʻzgʻatgan infeksiyalarni davolashda qoʻllaniladi. Kataral pnevmoniyada (qoʻzgʻatuvchisi fridlender tayoqchasi-*Klebsiella pneumoniae*) sefalosporinlar tanlangan preparat hisoblanadi.

Enteral kiritiladigan sefalosporinlarning farmakokinetikasi

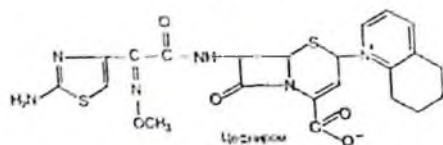
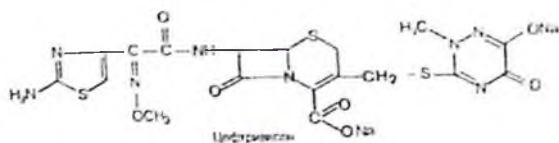
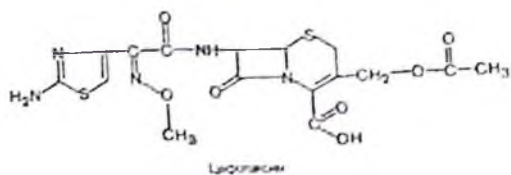
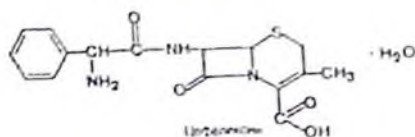
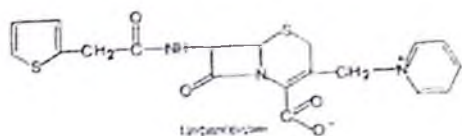
Avlod	Preparat	Biologik oʻzlashtirish darajasi (%)	Qon zardobi oqsillari bilan bogʻlanish (%)	$t_{1/2}$ soat	Kun davomida qabul qilish davriyligi
I	Sefadroksil	90	20	1,1 – 1,5	1g dan kuniga 1marta yoki 0.5g dan har 12 soatda 1g dan har 6soatda
	Sefaleksil	90	5 - 15	0,9 – 1,3	
II	Sefaktor	50	20 – 25	0,7 – 0,8	0.25-0.5g dan har 8-12soatda
	Sefuroksim-aksetil	52	$\approx$ 50	1,2 – 1,7	
III	Sefiksim	50	65	2,6 – 3,4	0,2g dan har 12soatda yoki 0,4g dan kuniga 1 marotaba 0,2-0,4g dan har 12soatda
	Sefpodoksim-proksetil	52	40	2,2 – 2,5	

Koʻk yiring tayoqchasi bilan bogʻliq infeksiyalarda seftazidim va sefaloperazon qoʻllaniladi. Soʻzak xastaligida tanlangan preparat boʻlib seftriakson hisoblanadi. Meningokokk yoki pnevmokokklar bilan chaqirilgan meningitda gematoensefalik

to'siqdan o'tadigan preparatlarin qo'llash lozim, masalan sefuroksim, III-avlod sefalosporinlar (sefoperazon va sefiksimdan tashqari). Qator preparatlar (sefoksitin, sefizoksim) bakteroidlar (*Bacteroides fragilis*) qo'zg'atgan infeksiyalardan samaradordirlar.

Sefalosporinlar ko'pgina be'morlarda allergik reaksiyalarga olib keladilar. Ba'zan benzilpenisillinlar bilan birga qo'llanilganda sensibilizasiya kuzatiladi. Noallergik asoratlardan buyrakni shikastlanish kuzatilishi mumkin (asosan sefaporidin va sefradinni qo'llaganda kuzatiladi). Kuchsiz leykopeniya rivojlanishi mumkin. Bundan tashqari ko'pgina preparatlar mahalliy ta'sirlantiruvchi xossaga egadirlar (ayniqsa sefalotim). Shu sababli mushak ichiga kiritilganda og'riq, infiltratlar, tomirga kiritilganda flebitlar rivojlanishi mumkin. Superinfeksiya bo'lishi mumkinligini ham inobatga olish zarur. Enteral qo'llanuvchi preparatlar dispepsik o'zgarishlar chaqirishlari mumkin. Ba'zi preparatlarni (sefoperazon va boshqalar) qo'llanganda ba'zan gipoprotrobinemiya kuzatiladi.

## Ba'zi sefalosporinlarning kimyoviy tuzilishi



### TUZILISHIDA B-LAKTAM HALQASIGA EGA

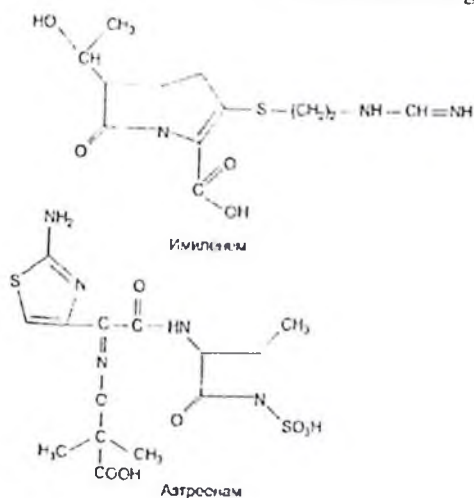
### BO'LGAN BOSHQA ANTIBIOTIKLAR

#### KARBAPENEMLAR

Bu guruhga yuqori faollikka ega bo'lgan ta'sir spektri keng yarim sintetik antibiotik – imipenem mansub. U *Streptomyces cattleya* ishlab chiqaruvchi tienamisin hosilasidir. Ko'pgina aerob va anaerob bakteriyalarga qarshi samarador. Hujayra devorining sintezini susaytirganligi sababidan bakteriosid ta'sir ko'rsatadi.  $\beta$ -laktamaza ta'siriga chidamli, ammo buyrakning proksimal naychalarining degidropeptidaza-1 fermenti ta'sirida parchalanadi. Shu sababli, peshobda preparatni konsentratsiyasi past bo'ladi. Bunday holatni bartaraf etish maqsadida degidropeptidaza-1 fermentining ingibitori sintezlangan - Silastatin nomi bilan atalgan. Hozirgi vaqtda imipenem silastatin bilan birgalikda qo'llanmoqda. Ana

shunday preparatlardan biri – tienam (primaksin) hisoblanadi. Uni tomirga har 6soatda kiritiladi. Me`da-ichak traktidan imipenem so`rilmaydi. Noxush ta`sir sifatida ko`ngil aynish, qayt qilish, tirishish, allergik reaksiyalar kuzatilishi mumkin.

### Ba`zi karbapenem va monobaktamlarning kimyoviy tuzilishi



Karbapenemlar guruhiga meropenem (meronem) antibiotigi ham mansub.

Imipenemdan digidropeptidaza-I

ta`siriga yuqori darajada turg'unligi bilan farq qiladi, shu sababli ushbu ferment ingibitori bilan birgalikda qo'llash zaruriyati yo`q. Ko`pgina

$\beta$ -laktamazalar ta`siriga chidamli. Ta`sir mexanizmi, antimikrob ta`sir spektri va xarakteri bo`yicha imipenemga o`xshash.  $t_{1/2} \approx 1.5c$ . Taxminan 2% qon zardobi oqsillari bilan bog`lanadi. To`qima to`siqlaridan yaxshi o`tadi. Jigarda metabolizmga uchraydi. Asosan ( $\approx 98\%$ ) buyrak orqali ajraladi. Turlicha joylashgan og`ir infeksiyalarda: pnevmoniya, peritonit, meningit, sepsislarda qo'llaniladi. Surunkali bakterial bronxitni zo`rayishida, peshob yo'llari, teri va ularning o'simtlarining asoratsiz infeksiyalarida ham preparat qo'llashga ko'rsatma berilgan. Har 8 yoki 12soatda mushak va tomirga kiritiladi. Noxush ta`sir sifatida allergik reaksiyalar, kiritilgan joyda yallig`lanish, dispepsik o'zgarishlar, leykopoezni qaytar buzilishi, bosh og`rig'i, disbakterioz bo'lishi mumkin.

### MONOBAKTAMLAR

Bu guruhga *Chromobacterium violaceum* kulturasidan ajratib olingan aztreonam mansub. *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* guruhlariga mansub qator gramm manfiy bakteriyalar ishlab chiqaruvchi  $\beta$ -laktamazalar ta`siriga chidamli. Gramm musbat bakteriyalar va anaeroblarga u ta`sir etmaydi. Hujayra devori



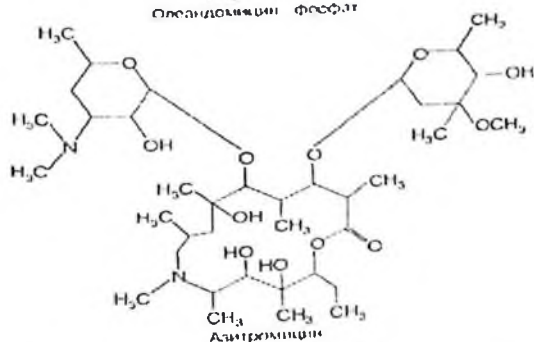
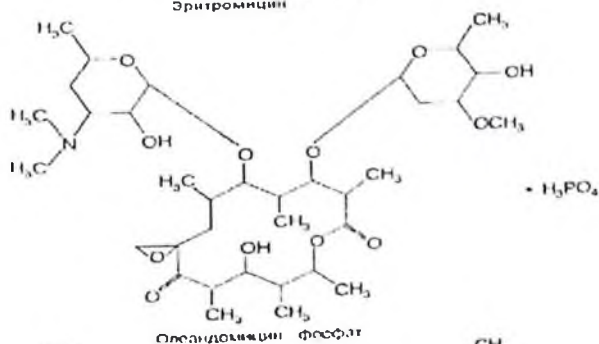
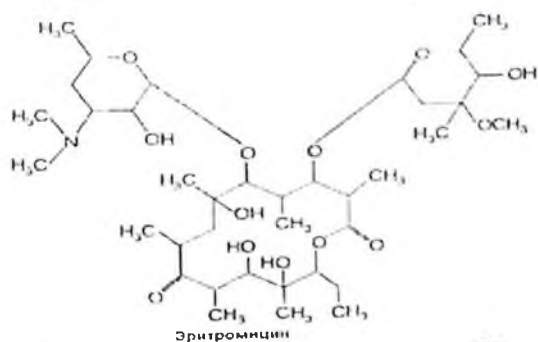
sintezini susaytirganligidan bakteriosid ta'sirga ega. Aztreonam parenteral kiritiladi,  $t_{1/2} \approx 1.7c$ . Buyrak orqali (sekresiya) ajraladi. Peshob ajratish trakti, nafas yo'llari, teri va boshqalar infeksiyalarda qo'llaniladi. Noxush ta'sirlar sifatida dispepsik buzilishlar, terida allergik reaksiyalar, bosh og'rig'i, kamdan-kam hollarda gepatotoksik ta'sir kuzatiladi, superinfeksiya bo'lishi mumkin.

## MAKROLIDLAR VA AZALIDLAR

Antibiotiklarning ushbu guruhi o'zining molekulasi asosida turli xil qandlar bilan bog'langan makrosiklik lakton harqasini tutadi. Makrolidlar namoyondasi bo'lib eritromisin, oleandomisin, roksitromisin, klaritromisin va azalidlarniki bo'lib esa - azitromisin hisoblanadi.

Eritromisin (eritran, eritrosin)ni *Streptomyces erythreus* ishlab chiqaradi. Unga gramm musbat kokklar va patogen spiroxetalar eng sezgilar. Ammo uning ta'sir spektriga gramm manfiy kokklar, bo'g'ma tayoqchasi, patogen anaeroblar, rikketsiyalar, xlamidiyalar, mikroplazmalar, dizenteriya qo'zg'atuvchi amyobalar va boshqalar ham kiradi. Binobarin turli mikroorganizmlarga ta'siri bo'yicha eritromisin benzilpenisillinni eslatadi, ammo uning ta'sir spektri birmuncha keng. Eritromisinning ta'sir mexanizmi bakteriyalar ribosomalarida oqsil sintezini susaytirishdan iborat. Bu peptidtranslokaza fermeti faolligini keskin pasayishi bilan bog'liq. Me'da-ichak traktidan preparat to'liq bo'lmasa-da qonda va to'qimalarda bakteriostatik konsentrasiya hosil qilish uchun yetarlicha so'riladi. Me'da kislotali muhitda eritromisin qisman parchalanishini nazarda tutib uni kislota ta'siriga chidamli kapsula yoki eritromisinni faqat ichakda ajralishini ta'minlovchi maxsus qoplamali tabletkalar (draje) shaklida qo'llash lozim. Preparat turli to'qimalarga oson o'tadi, shu jumladan yo'ldosh orqali. Fagositlarda juda katta konsentrasiyada to'planadi (boshqa makrolidlarga o'xshab). Bosh miya to'qimasiga odatdagi sharoitda o'tmaydi.

## Baʼzi makrolidlar va azalidlarning kimyoviy tuzilishi



Taʼsir davomiyligi 4-6 soat. Safro bilan va qisman buyrak orqali ajraladi. Eritromisinni qoʻllash cheklangan, chunki unga mikroorganizmlar tez chidamlilik ortiradilar. Shu sababli u rezerv (zahiradagi) antibiotiklar qatoridan joy olgan va uni penisillin va boshqa antibiotiklar samara bermagan hollardagina qoʻllashadi.

Eritromisinni ichish va mahalliy qoʻllash tavsiya etiladi. Eritromisin — kam zahar antibiotik va

kamdan-kam hollarda noxush taʼsir koʻrsatadi. Baʼzida dispepsik buzilishlar, allergik reaksiyalar rivojlanadi. Superinfeksiya boʻlishi mumkin. Huddi shunday xossalr va qoʻllashga koʻrsatmalarga oleandomisin ega. Uni *Streptomyces antibioticus* ishlab chiqaradi.

Oleandomisin faolligi boʻyicha eritromisindan kuchsiz. Ularning antimikrob taʼsir spektri va mexanizmi bir xil. Oleandomisinning taʼsir davomiyligi 6 soat chamasida. Zaharliligi past. U eritromisinga nisbatan kuchliroq mahalliy

ta'sirlantirish xossasiga ega. Rezerv antibiotiklarga kiradi. Tabobat amaliyotida oleandomisin fosfat (oleandosin, romisil) enteral qo'llaniladi (ichiladi).

Oleandomisin fosfatni tetrasiklin (oletetrin), tetrasiklin gidroxlorid (sigmamisin, tetraolean) bilan qo'shib chiqarilmoqda. Keyingi yillarda tibbiyot amaliyotiga klaritromisin, roksitromisin va boshqalar kabi qator yarim sintetik makrolidlar tadbiiq etildi. Ta'sir mexanizmi bo'yicha ular eritromisindan farq qilmaydi.

Klaritromisin (klasid) stafilakokklar va streptokokklarga nisbatan eritromisinga nisbatan 2-4 marta faolroq. *Microbacterium avium intracellulare* va *Helicobacter pylory* bilan chaqirilgan infeksiyalarda samarador. Me'da-ichak traktidan yaxshi so'riladi, ovqatdan keyin ham. Miya to'qimasiga o'tmaydi. Jigarda faol metabolit hosil qilish bilan qisman metabolizmga uchraydi. Buyrak orqali ajralishi eritromisinga nisbatan davomliroq ta'sir ta'sir etadi. Klaritromisinning  $t_{1/2}$  eritromisininikiga nisbatan 3 marta kattaroq. Samarador yarim sintetik makrolidlardan yana biri roksitromisindir (rulid). U keng antibakterial ta'sir spektriga ega. Ichilganda yaxshi so'riladi.

Azalidlar<sup>1</sup> makrolidlardan kimyoviy tuzilishi bo'yicha farq qiladilar, ammo asosiy xossalari ularnikiga o'xshash. Ushbu guruh preparatlaridan biri azitromisin (sumamed) stafilakokk va streptokokklarga ta'siri bo'yicha eritromisinga nisbatan 2-4 marta kuchsizroq (faolsizroq), ammo *Haemophilus influenza* hamda gramm manfiy kokklarga ta'siri bo'yicha undan ustun keladi. Ichakdan yomon so'riladi ayniqsa unda ovqat bo'lganda. Hujayralarda katta konsentrsiyada to'planish - qon zardobidagiga nisbatan 10-100 marta ko'proq azitromisinga xos bo'lgan xususiyat hisoblanadi. Ta'siri davomiyligi  $t_{1/2} = 2-4$  kun (eritromisinniki 2-5 soat). Gematoensefalik to'siqdan o'tmaydi, o'zgarmagan holda buyrak orqali ajraladi. Enteral qo'llaniladi. Noxush ta'sirlar sifatida ko'ngil aynish, diareya, kamdan-kam hollarda eshitishni susayishi kuzatiladi. Tannarxi eritromisindan yuqori. Makrolidlar guruhidan yangi antibiotik - diozalin (vilprafen) yaratilgan. *Streptomyces nazbonensis* var. *josamyeticus* ishlab chiqariladi. Boshqa makrolidlardan asosiy farqi unga mikroorganizmlarni chidamliligini kamroq rivojlanishidir.

Fa'kidlash joizki makrolidlar va azalidlar "atipik" pnevmoniyaning qo'zg'atuvchisi bo'lishi mumkin bo'lgan hujayra ichidagi obligat mikroorganizmlar-xlamidiy, mikoplazmlar va legionellarga qarshi samaradordirlar.

### TETRASIKLINLAR

Tetrasiklinlar tuzilish asosida 4 ta 6 a'zoli sikllarni kondensasiyalanishidan hosil bo'lgan guruh antibiotiklaridan iborat.

Biosintetik yo'l bilan (fermentasiya) quyidagi preparatlar olinadi: oksitetrasiklin digidrat (terramisin, tetran, tarxosin)- *Streptomyces rimosus* ishlab chiqaradi, tetrasiklin (desxlorbiomisin)- *Streptomyces aureofaciens*<sup>2</sup> ishlab chiqaradi. Demeklosiklin *Streptomyces aureofaciens*ning mutant shtammi ishlab chiqaradi. Yarim sintetik tetrasiklinlarga metasiklin gidroxlorid (rondomisin), doksisisiklin gidroxlorid (vibramisin), minosiklin va boshqalar mansub.

Tetrasiklinlar keng ta'sir spektriga ega. Ular gramm musbat va gramm manfiy kokklar, basillyar ich burug', qorin tili, zaxm, juda xavfli infeksiyalar-qora o'lat, tulyaremiya, brusellez vabo, qo'zg'atuvchilariga, xlamidiy, ba'zi sodda hayvonlar (amyobali ichburug' qo'zg'atuvchisi) qarshi faollikka egadir.

Protey, ko'k yiring tayoqchasi, haqiqiy viruslar va patogen zamburug'larga tetrasiklinlar ta'sir ko'rsatmaydi. Gramm musbat mikroorganizmlarga ta'siriga ko'ra ular penisillinlardan kuchsiz. Tetrasiklinlarga mikroorganizmlar chidamlilikni sekin orttiradi.

Ularning mikroblarga qarshi ta'sir mexanizmi bakteriyalar ribosomalarida hujayra ichida oqsil sintezini susayishi bilan bog'liq. Bundan tashqari tetrasiklinlar metallar ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) bilan xelat birikmalar hosil qiladilar va ferment sistemalarini susaytiradilar. Tetrasiklinlar bakteriostatik ta'sir ko'rsatadilar. Ular ayniqsa, ko'payotgan bakteriyalarga nisbatan faoldirlar. Faolliklari bo'yicha barcha tetrasiklinlar o'xshash. Tetrasiklinlar me'da va ichakdan so'riladi. Absorbsiya to'liq bo'lmada (ayniqsa, ovqatdan so'ng ichilganda), organizmda bakteriostatik konsentrasiya hosil qilish uchun yetarlidir. Ichilganda qon zardobida eng katta konsentrasiya 2-4 soatdan keyin hosil bo'ladi. Tetrasiklinlar kalsiy, temir, alyuminiy ionlari bilan xelat birikmalar hosil qiladilar va ular so'rilmaydi. Shu sababli ovqat

mahsulotlarida (masalan sut va sut mahsulotlarida kalsiy ionlarini bo'lishi) yoki tarkibida ushbu ionlar bo'lgan moddalarning (masalan antasid vositalar) bo'lishi tetrasiklinlarning so'rilishini buzadi. Bu ma'noda kalsiy ionlari bilan kam xelat birikmalar hosil qiluvchi doksisisiklin va minosiklin alohida o'rin tutadi. Chunki ularni so'rilishiga ovqat hazm traktida ovqat mahsulotlarini bo'lishi ta'sir ko'rsatmaydi va ular to'liq va tez so'riladilar.

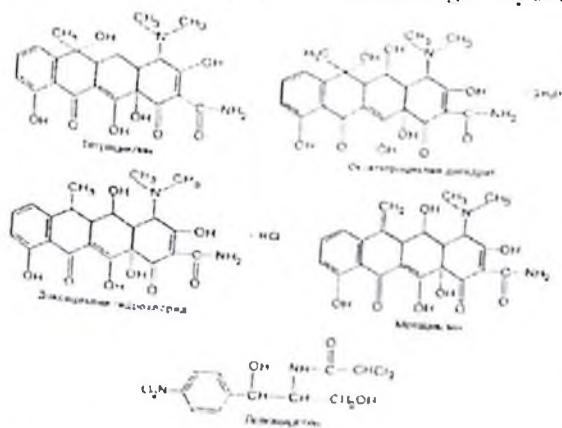
Sirkulyasiyadagi qonda tetrasiklinlarni anchagina qismi (20-80%) oqsillar bilan bog'lanadi. Demeklosillin, doksisisillin va metasiklin eng davomli ta'sir ko'rsatadilar. Ta'sir davomliligi bo'yicha tetrasiklinlar quyidagi tartibda joylashadilar: demeklosiklin > doksisisiklin > metasiklin > oksitetrasiklin > tetrasiklin.

Tetrasiklinlar ko'pgina to'qima to'siqlaridan, shu jumladan yo'ldoshnikidan ham yaxshi o'tadilar. Ularning ma'lum miqdori gematoensefalik to'siqdan ham o'tadi, ammo ichilganda orqa miya suyuqligida (likvor) tetrasiklinlarning bakteriostatik konsentrasiyasi hosil bo'lmaydi. Uni hosil qilish uchun antibiotikning qondagi konsentrasiyasi juda yuqori bo'lishi kerak. Bunday holatda preparatlarni parenteral (ayniqsa tomirga) yo'l bilan kiritib hosil qilish osonroq (masalan, doksisisiklin, gidroksloridni). Minosiklin amaliy jihatdan bosh miya to'qimasiga o'tmaydi. Tetrasiklinlarning oz miqdori jigar va suyaklarda ancha uzoq vaqt aniqlanadi.

Tetrasiklinlar peshob va safro tarkibida ajraladi. Safro tarkibida ajralgan tetrasiklinlarning bir qismi ingichka ichakda qayta so'riladi. Doksisisillin asosan safro tarkibida ajraladi. Najasda 90% gacha preparat aniqlanadi.

Tetrasiklinlar qo'llashga keng ko'rsatmalarga egadirlar. Ular rikketsiozlar, toshmalı tif, mikoplazmalar qo'zg'atgan zotiljam, xlamidiyalar qo'zg'atgan infeksiyalarda (zotiljam, psittakoz, traxoma va boshqalar) va amyobali ich burug'kokklar qo'zg'atgan infeksiyalarda, leptospirozalarda samaradordir. Tetrasiklinlarni penisillin va streptomisinga chidamlilik ortirgan mikroorganizmlarni yoki ushbu antibiotiklarga sensibilizatsiyalangan bemorlarda qo'llaniladi. Odatda, ularni har 4-8 soatda ichish tavsiya etiladi.

## Ba'zi tetrasiklinlar va levomisetinning kimyoviy tuzilishi



Bundan tashqari suvda eriydigan tuzlarini parenteral (tomir, mushak, bo'shliqlar ichiga) kiritiladi. Kuchli mahalliy qo'zg'atuvchilik xossasiga ega bo'lganidan tetrasiklinlarni bosh miya qobiqlari ostiga kiritmaydilar. Surtma sifatida ularni ko'proq

ko'z xastaliklarida (ayniqsa traxomada) mahalliy qo'llaniladi.

Tetrasiklinlar qator noxush ta'sirlar ko'rsatadilar. Jumladan, ular allergik reaksiyalar rivojlantirishi mumkin. Bunda teri jarohatlanishi, yengil isitmalash va boshqalar kuzatilishi mumkin. Tetrasiklinlarga allergiya penisillin va sefalosporinlarga nisbatan anchagina kam rivojlanadi.

Noallergik tabiatli noxush ta'sirlardan avvalam bor mahalliy qitiqlovchi ta'sirni ko'rsatish kerak (ayniqsa u oksitetrasiklinda kuchli namoyon bo'ladi). Ichilganda preparatning ana shu xossa dispepsik buzilishlar (ko'ngil aynishi, qayt qilish, diareya), glossit, stomatit va ovqat hazm qilish trakti shilliq qavati tomonidan boshqa o'zgarishlarning asosiy sababi hisoblanadi. Mahalliy qitiqlovchi ta'siri tufayli mushak ichiga kiritilganda og'riq, tomirga kiritilsa tromboflebitlar rivojlanishi mumkin.

Tetrasiklinlar biroz gepatotaksiklik xossasiga egadirlar (asosan oksitetrasiklin). Tetrasiklinlarni homiladorlikning ikkinchi yarimida va bolalarda ehtiyot choralarini ko'rib qo'llash lozim. Bu tetrasiklinlarning suyak to'qimasida jumladan, tish to'qimasida kalsiy tuzlari bilan xelat birikmalar hosil qilishi tufayli depolanishi bilan bog'liq. Shu tufayli skeletning shakllanishi buziladi. Tishlarning rangi o'zgaradi va jarohatlanadi. Tetrasiklinlarning noxush ta'sirlaridan biri bo'lib ularni fetosensibilizasiya<sup>1</sup> chaqirish va u bilan bog'liq dermatitlar rivojlanish hisoblanadi

(ayniqsa demeklosiklin). Modda almashinuviga ta'sir tetrasiklar uchun oddiy hol hisoblanadi. Ular oqsil sintezini susaytiradilar (antianabolik ta'sir), organizmdan natriy ionlari, suv, aminokislotalarni, ayrim vitaminlarni va boshqa birikmalarni ajralishini kuchaytiradilar.

Minosiklin vestibulyar buzilishlarni rivojlantirishi mumkin. Superinfeksiya vujudga kelishi tetrasiklinlar bilan davolashga juda xos asoratdir, ta'sir spektri keng bo'lgan antibiotiklardan hisoblangan tetrasiklinlar ovqat hazm qilish traktining saprofit florasini rivojlanishiga salbiy ta'sir ko'rsatib kandidamikozi, stafilokokklar, protey, ko'k yiring tayoqchasi bilan chaqirilgan superinfeksiyani yuzaga kelishiga imkoniyat tug'diradilar. Eng ko'p xavf tug'diradigan asoratlari bu stafilokokklar qo'zg'atgan enterokolit va zotiljam bo'lib juda og'ir kechishi mumkin. Saprofit flora rivojlanishiga salbiy ta'sir be'morlarda V guruhi vitaminlarini (saprofitlar ularning sintezida qatnashadilar) yetishmovchiligining sabablaridan biri bo'lib, ovqat hazm qilish trakti shilliq qavatining tetrasiklinlarning mahalliy qitqilovchi ta'siri va superinfeksiya ta'siridagi jarohatlanishini chuqurlashtiradi. Kandidamikozi o'ldini olish va davolash uchun tetrasiklinlarni zamburug'larga qarshi antibiotik nistatin bilan birga qo'llaniladi. Bundan tashqari tetrasiklinlar bilan bir vaqtda V guruhi vitaminlarini berish maqsadga muvofiqdir. Kamdan-kam hollarda psevdomembranoz<sup>2</sup> kolit rivojlanishi mumkin. Uni vankomisin bilan davolanadi. Stafilokokk, protey yoki ko'k yiring tayoqchasi qo'zg'atgan superinfeksiyani bartaraf etish maqsadga tegishli spektrga ega bo'lgan zamburug'larga qarshi vositalar qo'llaniladi.

Ma'lum bo'lgan tetrasiklinlarga mikroorganizmlarning chidamliligi rivojlanishi tufayli ushbu guruhning yangi hosilalarini izlash qonuniydir. Glisilsiklinlarni yaratilishi bu boradagi eng keyingi yutuqlardan biridir. Bu qatorning istiqbolli birikmalaridan biri bo'lib tigesiklin hisoblanadi. U tetrasiklinning hosilalariga mansub. Gramm musbat va gramm manfiy bakteriyalarga nisbatan yuqori faollikka ega.

Tigesiklin ta'siriga ko'pgina ko'k yiring tayoqchasi va protey chidamlilidirlar. Preparatni boshqa antimikrob vositalarning, rezistentlik rivojlanishi tufayli samarasiz bo'lgan hollarda qo'llaniladi.

### LEVOMISETIN GURUHI

Antibiotik levomisetinni *Streptomyces venezuelae* ishlab chiqaradi. Uni kultural suyuqlikdan ajratiladi hamda sintetik yo'l bilan olinadi.

Levomisetin (xloramfenikol) keng ta'sir spektriga ega, ya'ni gramm musbat va gramm manfiy bakteriyalar, shu jumladan ichak bakteriyalari oilasi, influens tayoqchalari hamda riketsiyalar, xlamidiyalar, bruselyoz, tulermiya qo'zg'atuvchisiga ta'sir ko'rsatadi. Kislotaga chidamli mikobakteriyalar, ko'k yiring tayoqchisi, protey, sodda jonivorlar levomisetinga kam sezuvchan yoki umuman sezuvchan emas.

Levomesitinning antimikrob ta'sir mexanizmi uning ribosomalarga ta'siri va oqsil sintezini kamaytirish hamda peptidiltransferaza faolligini susaytirish bilan bog'liq bo'lib, asosan bakteriostatik ta'sirni yuzaga chiqishida namoyon bo'ladi. Mikroorganizmlar levomisitonga nisbatan chidamlilik orttirishlari sekin rivojlanadi.

Me'da ichak tizimidan levomisetin yaxshi so'riladi qon zardobida eng yuqori konsentratsiyasi taxminan 2 soatdan keyin yuzaga keladi. Levomisetinni qonda bakteriostatik konsentratsiyasini saqlash uchun har 6 soatda beriladi. Antibiotikning talaygina qismi qon zardobidagi albuminlar bilan bog'lanadi. Levomisetin har xil to'qimalardan shu jumladan gematoensefalik baryerdan yaxshi o'tadi. Orqa miya suyuqligida (likvor)da levomisetinni konsentratsiyasi qon zardobiga nisbatan 2 marta kam. Uning asosiy miqdori jigarda kimyoviy o'zgarishga uchraydi. Hosil bo'lgan konyugatlar va taxminan 10% o'zgarmagan holda buyurak orqali ajraladi.

Qon hosil qilish jarayoniga bo'lgan jiddiy salbiy ta'siri tufayli levomisetin zaxira antibiotiklari safiga kiritilgan faqat boshqa antibiotiklar samarasiz bo'lgan hollardagina qo'llaniladi (8-jadvalga qaralsin ). Uni qo'llanishga ko'rsatmalar asosan qorin tifi salmonellyozlar (ovqat-toksiko infeksiyasi) va rikketsiozlar. B'azan uni infilyuens tayoqchasi chaqirgan xastaliklarda (meningit, peshob ajratish yo'llarining infeksiyasi) qora oqsoqda va boshqa infeksiyalarda qo'llaniladi . Odatda



levomisetin ichiladi. Levomisetinning eritmalari va linimentini mahalliy<sup>1</sup> qo'llashadi. Parenteral kiritish uchun eruvchan levomisetin suksinat (klorosid) ishlab chiqarilmoqda. Uni teri ostiga mushakga va tomirga kiritiladi. Avval qayd etilganidek, levomisetin retikulositopeniya, granulositopeniya va og'ir holatlarda aplastik anemiya bilan kechuvchi qon hosil bo'lishini susaytiradi<sup>2</sup>. Shu tufayli levomisetinni qo'llash qon holatini muntazam nazorat qilishni talab etadi.

#### Asosiy va rezerv antibiotiklarni qo'llashga ko'rsatmalar

Infeksiyalar	Asosiy antibiotiklar	Rezerv antibiotiklar
1	2	3
Stafilokoklar (benzilpenisilina sezgirlari)	Benzilpenisilin Fenoksimetilpenisilin	Sefalosporinlar Makrolidlar Vankomitsin Imipenem
Stafilokoklar (benzilpenisilina turg'unlari)	Oksasilin Vankomitsin Amoksilin	Sefalosporinlar Makrolidlar
Streptokokklar	Benzilpenisilin Ampisilin Aminoglikozidlar	Sefalosporinlar Makrolidlar Tetrasiklinlar
Pnevmokokklar	Benzilpenisilin Ampisilin Vankomitsin	Sefalosporinlar Makrolidlar
Enterokokklar	Ampisilin Benzilpenisilin Gentamisin	Vankomitsin Aminoglikozidlar
So'zak	Amoksilin Ampisilin Benzilpenisilin Sefriakson	Sefalosporinlar
Meningokokklar	Benzilpenisilin Ampisilin	Levomisetin, Sefalosporinlar
Gazli gangrena	Benzilpenisilin	Tetrasiklinlar Levomisetin

		Sefalosporinlar Klindamisin
Qoqshol	Benzil penisilin	Tetrasiklinlar Sefalosporinlar Klindamisin
Bo'g'ma	Makrolidlar Benzilpenisilin	Amoksisilin Klindamisin
Protey qo'zg'atadigan infeksiyalar Proteus mirabilis Proteus vulgaris Proteus rettgeri Proteus morgani	Ampisilin Sefalosporinlar Gentomisin Kanamisin Amikasin Karbpenisilin	Levomisetin Gentamisin Sefalosporinlar Imipenem
Ichak tayoqchasi qo'zg'atadigan infeksiyalar	Ampisilin Sefalosporinlar Aminoglikozidlar	Tikarsillin Azlosilin, Siprofloksasin <sup>1b</sup>
Qorin tifi	Siprofloksasin <sup>1</sup>	Levomisetin Ampisilin Tetrasiklinlar
Bakterial ichburug'	Siprofloksasin <sup>1</sup>	Levomisetin Ampisilin Tetrasiklinlar
Qora oqsoq	Tetrasiklin + Streptomisin	Rifampisin Levomisetin Streptomisin
Tulyarimtya	Tetrasiklinlar	Levomisetin Aminoglikozidlar
Ko'k tayoqcha qo'zg'atuvehi infeksiyalar	Aminoglikozidlar Karboksipenisillinlar Ureidopensillinlar	Aztreonam Imipenem Seftazidim Sefoperazon
Vabo	Tetrasiklinlar	Levomisetin Siprofloksasin <sup>1</sup>
Chuma	Streptomisin + Tetrasiklinlar	Tetrasiklinlar Levomisetin Aminoglikozidlar

Rekkitsiozlar	Tetrasiklinlar	Levomisetin
Zaxm	Benzilpenisilin	Makrolidlar Tetrasiklinlar

Ftoroxinolonlar guruhiga mansub sintetik antibakterial preparat

Qon hosil bo'lishini susaytiruvchi ehtimolini kamaytirish maqsadida antibiotikni imkoni boricha qisqa muddat qo'llash lozim. Qayta davolash kursi tavsiya etilmaydi. Ko'pchilik hollarda terida toshmalar, istimalash va boshqalar bilan kechuvchi allergik reaksiyalar kuzatiladi. Noallergik noxush ta'sirlardan ko'pincha silliq qavatlarni ta'sirlanishi ko'ngil aynish, diareya shu jumladan anarektal sindrom kuzatiladi. Ba'zan psixomotor buzilishlar, miokardga susaytiruvchi ta'surot kuzatiladi. Chaqaloqlarda va ularning 1 oylik xayotida ko'pincha yurak tomir kollapsi bilan kechuvchi kuchli zaharlanish kuzatiladi. Bunday holat bolalarda antibiotikni buyrak orqali ajralishini sustligi va jigar fermentlarining kerakli faollikka ega emasligi bilan bog'likdir. Levomisetinni qo'llaganda superinfeksiya, masalan kandidamikoz, stafilokokk yoki protey bilan chaqirilgan infeksiyalar rivojlannishi mumkin.

### AMINOGLIKOZIDLAR GURUHI

Ushbu guruhning asosiy vakillari bo'lib streptomisin, neomisin, kanomisin, gentamisin, amikasin, tobramisin, sizomisin, monomisin va boshqalar hisoblanadi.

Aminoglikozidlarning antibakterial ta'sir mexanizmi ularni bevosita ribosomalarga ta'sir etib oqsil sintezini susaytirishdan iborat deb hisoblanadi. Aminoglikozidlar uchun bakteriosid ta'sir hosidir. Streptomisin *Actinomyces globisporus streptomycini* ishlab chiqaruvchi antibiotikdir. Tabobat amaliyotida streptomisin sulfat qo'llaniladi (kimyoviy tuzilishiga qarang). Streptomisinning faolligi ta'sir birligida (TB) va og'irlik birligida aniqlanadi. 1 TB streptomisin asosi 1mg mos keladi. Streptomisin mikroblarga qarshi keng ta'sirga ega. Uni sil mikobakteriyasiga, tulyaremiya va o'lat (tovun) qo'zg'atuvchisiga ta'siri ayniqsa ahamiyatlidir. Bundan tashqari u patogen kokklar, proteyning ba'zi shtamlariga ko'k yiring tayoqchasi, brusellalar va boshqa gramm manfiy va gramm musbat

bakteriyalarga xalokatli ta'sir etadi. Streptomisinga anaeroblar spiroxetalar, rikketsiyalar, viruslar, patogen zamburug'lar, sodda jonivorlar sezgir emas.

Ushbu antibiotika nisbatan tez chidamlilik rivojlanadi. Ba'zi hollarda streptomisinga tobe bo'lgan shtamlar uchraydi, ya'ni ularni yashashi va ko'payishi uchun streptomisin zarur. Me'da-ichak yo'llaridan preparat yomon so'riladi. Mushak ichiga kiritilgandan 2 soatdan keyin qon zardobida maksimal konsentratsiyada to'planadi. U asosan, ekstrasellyular taqsimlanadi. Qorin va plevra bo'shlig'iga, homiladorlikda esa homila to'qimasiga o'tadi. Gematoensefalik to'siqdan, odatda o'tmaydi, ammo meningitda gematoensifalik to'siqni streptomisin uchun o'tkazuvchanligini ortadi.  $T_{1/2} \approx 2-4$  soat. Streptomisinning ko'p qismi buyrak orqali (filtrasiya yo'li bilan) o'zgartirilmagan holda ajraladi. Juda oz qismi ichak orqali ajratiladi. Streptomisin sulfat asosan silni davolashda qo'llaniladi. Bundan tashqari uni tulyaremiya, o'lat (tovun), qora oqsoq, peshob yo'llarining infeksiyalarida, nafas a'zolarining kasalliklarida hamda boshqa kasalliklarda qo'llashadi. Ko'pincha preparatni mushak ichiga (kuniga 1-2 marta), hamda tana bo'shliqlariga kiritishadi. Ichakning mikroflorasiga ta'sir ko'rsatish uchun streptomisin sulfatni ichishga buyuriladi. Meningitda bosh miya pardalarining ostiga inyeksiya qilish uchun faqat streptomisinni xlor kalsiyli kompleksini (streptomisinning gidroxlorigidni qo'sh tuzi va kalsiy xlorid) qo'llashadi, chunki u streptomisinning boshqa komplekslariga nisbatan kamroq ta'sirlantiruvchi xossaga ega. Ammo streptomisin xlor kalsiyli kompleksi zaharliligi ancha yuqori.

Streptomisinning noxush ta'sirlari noallergik va allergik tabiatga ega. Ulardan eng jiddiyi vestibulyar azolar va VIII-juft bosh miya nervlari chig'anoq'ining sezgir hujayralarini jarohatlanishi bilan bog'liq bo'lgan ototoksik ta'siridir. Vestibulyar o'zgarishlar va eshitishni susayishi (karlik) yuzaga keladi. Ba'zi olimlarning fikricha, kalyiy pantotematni berish, qayd etilgan noxush ta'sirlarni kamaytirishi mumkin. Streptomisin nefrotoksik ta'sirga ega. Nerv-mushak sinapslariga susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Bu nafas olish qiyinlashuviga sabab bo'ladi. Bundan tashqari, mahalliy ta'sirga ega bo'lganligi tufayli inyeksiya qilingan joylarda og'riq rivojlanadi.

Streptomisin preparatlarini qo'llaganda allergik reaksiyalar ham (isitmalash, terining jarohatlanish, eozinofiliya, kamdan-kam hollarda anafilaktik shok va boshqalar) rivojlanishi mumkin. Streptomisin ta'sirida superinfeksiya ham rivojlanishi mumkin.

Neomisin *actinomyces fradiae* ishlab chiqaradigan A, B va S neomisinlar aralashmasidan iborat. Neomisin sulfat preparati shaklida chiqariladi. Keng ta'sir spektriga ega. Unga ham gramm musbat, ham gramm manfiy mikroorganizmlar sezgirdirlar. Anaeroblar, spiroxetalar, patogen zamburug'lar va viruslarga ta'sir etmaydilar. Mikroorganizmlar neomisinga nisbatan chidamliligi nisbatan sekin rivojlanadi. Ichilganda yomon so'rilganligidan, bu yo'l bilan qo'llanganda uning ta'siri asosan ovqat hazm qilish trakti bilan cheklanadi. Neomisin unga sezgir bo'lgan mikroorganizmlar qo'zg'atadigan enteritlarni davolashda qo'llaniladi.

Xastalik qo'zg'atuvchi mikroorganizmlarni boshqa antibiotiklarga chidamlilik orttirgan hollarda uni qo'llash maqsadga muvofiqdir. Bemorlarni me'da-ichak traktida bo'ladigan operatsiyaga tayyorlashda (ichakni qisman "sterilizsiyalash") neomisin foydali bo'lishi mumkin. Ichak tayoqchasi, proteyning ba'zi shtammlari va ko'k yiring tayoqchasiga qarshi yuqori faollikka ega ekanligi uning ijobiy xossasidir. Uni qo'llaganda dispepsik buzilishlar, allergik reaksiyalar, kandidamikoz rivojlanishi mumkin. Neomisini ko'pincha mahalliy qo'llaniladi. Uni infeksiya tushgan yaralar, ko'pincha teri xastaliklari (piodermiya va boshqalar), ko'z xastaliklari (masalan, konyuktivitlar)ni davolashda qo'llashadi. Jarohatlanmagan teri va shilliq qavatlar yuzasidan juda kam so'riladi. Neomisini ko'p hollarda glyukokortikoidlar bilan birgalikda qo'llashadi (masalan: sinafan yoki flumetazon pivalat)<sup>1</sup>. Bunda mikroblarga qarshi ta'sir yallig'lanishga qarshi ta'sir bilan uyg'unlashadi.

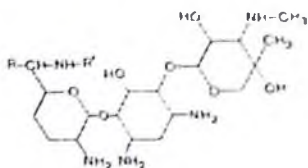
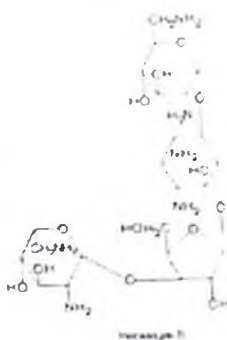
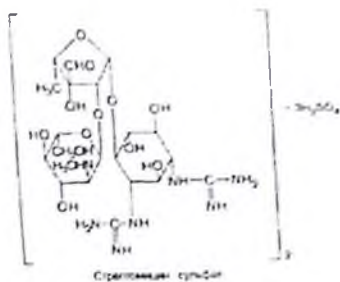
Neomisin buyrak (peshobda oqsil paydo bo'ladi) va eshitish nervi (quloqni shang'illashi kuzatilib karlik rivojlanadi)ga yuqori zaharlilikka ega bo'lganligidan parenteral qo'llanilmaydi. Bundan tashqari neomisin kuraresimon faollikka ega (nafasni susaytirish) xatto to'xtatish mumkin. Buyrak va eshituv nervi xastaliklarida neomisini qo'llash man etiladi.

Gentamisinni – micromonospora purpurea Mechinospora hosil qiladi. Gendamisin sulfat (garamisin) shaklda chiqariladi. Gram musbat va gram manfiy bakteriyalarni qamrab oluvchi keng ta'sir spektriga ega. Amaliy nuqtai nazardan uning ko'k yiring tayoqchasi, protey ichak tayoqchasi hamda benzilpenisilinga chidamlilik ortganda stafilokokklarga ta'siri katta qiziqish uyg'otadi. Gentamisinga chidamlilik sekin rivojlanadi.

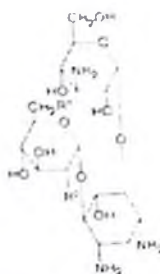
Me'da-ichak traktidsa preparat to'liq so'rilmaganligidan preparatni sistemali ta'sirini yuzaga chiqarish uchun uni mushak ichiga kiritiladi. Bunda qon zardobida gentamisin va 60 daqiqada keyin maksimal miqdorda to'planadi. Mikroblarga qarshi konsentratsiyasi ortganda 8-12 soat mobaynida saqlanadi. Odatdagi sharoitda gentamisin gematoensefalik baryerdan o'tmaydi. Meningitda orqa miya suyuqligida uncha katta bo'lmagan konsentratsiyasi aniqlanadi. Buyrak orqali asosan o'zgarmagan holda chiqariladi. Gentamisin asosan, grammanfiy bakteriyalar qo'zg'atgan kasalliklarni davolashda qo'llaniladi. Preparat ayniqsa, peshob yo'llari infeksiyalari, sepsis, yaralar infeksiyasi, kuyishda ahamiyatlidir. Mushak ichiga yoki mahalliy qo'llaniladi. Gentamisin neomisinga nisbatan kam zaharli. Ammo aminoglikazidlarga xos bo'lgan asosiy noxush ta'sirlar gentamisinni ham qo'llaganda rivojlanadi. Ulardan biri ototoksik ta'sirdir. Gentamisin asosan VIII bosh miya nervining vestibulyar tarmog'ini karaxtlaydi. Shu tufayli eshitish qobiliyatini buzilishi kamroq bo'ladi. Nefrotoksik ta'siri ham neomisinga nisbatan kamroq. Kuraresimon xossaga ega.

Aminoglikozidlar guruhiga tobramisin (brulamisin) ham kiradi. Str. tenebrarius ishlab chiqaradi. Keng ta'sir spektriga ega. Ko'k yiring tayoqchasiga qarshi kuchli faollikka ega. Bir marta kiritilgandan keyin antimikrob konsentratsiyasi 6-8 soat mobaynida saqlanadi. Preparatni tomirga va mushaklarga kiritiladi. Asosan, buyrak orqali ajratiladi. Qo'llashga ko'rsatmalar preparatni ta'sir spektridan kelib chiqadi. Gentamisinga o'xshash nefro- va ototoksiklikga ega bo'lsa ham ularning dozasi gentamisinga nisbatan kamroq.

## Aminoglikozidlar guruhiga mansub ba'zi antibiotiklarning kimyoviy tuzilishi



Гентамицин  $C_{21}$  R = R' =  $CH_3$   
 Гентамицин  $C_{19}$  R = R' = H  
 Гентамицин  $C_2$  R =  $CH_3$ , R' = H



Канамидин А R' =  $NH_2$ , R =  $CH_3$   
 Канамидин В R' = R =  $NH_2$

Aminoglikozidlarga sizomisin antibiotikgi ham mansub. Micromonospora inyoensis hosil qiladi. Gentamesinga o'xshab keng antimikrob ta'sir spektriga ega. Proteyning har xil turlari ko'k yiring tayoqchasi, klebsiellalar, enterobakteriyaga ta'siri gentamisinga nisbatan kuchliroq. Sizomisinga chidamlilik sekin

rivojlanadi. Bunda aminoglikozidlarga chaparasta chidamlilik ham rivojlanadi.

Me'da-ichak traktidan preparat yomon so'rilgani uchun uni mushakga va tomirga kiritiladi. 25% gacha qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. Klinik sharoitda preparatni xar 8 soatda kiritiladi. Qo'llashga ko'rsatmalar va nojo'ya ta'sirlar gentamisinga o'xshash.

Amikasin (amikin)<sup>1</sup> eng samarador aminoglikozidlardan hisoblanadi. U kanamisinning hosilasi hisoblanadi. Barcha aminoglikozidlar ichida eng katta ta'sir spektriga ega bo'lib, gramm manfiy aerob bakteriyalar (shu jumladan ko'k yiring tayoqchasi, protey, klebsella, ichak tayoqchasi) va sil mikobakteriyasini qamrab olgan. Ko'pincha gramm musbat anaerob bakteriyalarga ta'sir ko'rsatmaydi.

Ko'pgina bakteriyalarning aminoglikozidlarni faolsizlantiruvchi fermentlari ta'siriga chidamli. Ototoksik va nefrotoksik ta'sirga ega. Amikasin mushak va tomir ichiga kiritiladi.

## SIKLIK POLIPEPTIDLAR (POLIMIKSINLAR VA BOSHQALAR)

Kimyoviy tuzilishi jihatdan polimiksinlar siklik polipeptidlar guruhini tashkil etadi. MDH davlatlarida Bas. polymyxa Ross<sup>2</sup> polimiksin M sulfat ko'rinishida qo'llaniladi.

Polimiksin M sulfatni antimikrob ta'siri asosan gramm manfiy bakteriyalarga: ko'k yiring tayoqchasi, ichak bakteriyalar oilasi (ichak tayoqchasi, shigellalar, solmanellalar) hamda kapsulali bakteriyalar, pasterellalar va brutselyozlar, inflyuensa tayoqchasiga qaratilgan. Patogen koklar, protey, patogen anaeroblar, kislotaga chidamli mikobakteriyalar, difteriya tayoqchasi va boshqa qo'zg'atuvchilar polimiksin M ga chidamlidir.

Mikroblarga qarshi ta'sir mexanizmi polimiksin M ni sitoplazmatik membranani jarohatlash bilan bog'liq. Uning o'tkazuvchanligini buzib polimiksin M sitoplazmani ko'gina tarkibiy qismlarini atrof muhitga chiqib ketishiga sabab bo'ladi. Bakteriosid ta'sir bakteriyalarning tinch holatida ham, ko'payishi va o'sishi holatida ham namoyon bo'ladi. Polimiksin M faqat hujayra tashqarisida joylashgan mikroblargagina ta'sir etadi. Chidamliligi, sekin rivojlanishi Polimiksin M ning shubhasiz, afzalligi hisoblanadi.

Polimiksin M ni ichish (ichakda preparat kata konsentrasiyada to'planadi, me'da ichak traktida yomon so'riladi) va mahalliy qo'llash tavsiya etiladi. U parenteral qo'llanilmaydi. Chunki bu yo'l bilan qo'llanilsa kuchli darajada neyro-va nefrotonik ta'sir yuzaga chiqadi. Preparatni ko'k yiring tayoqchasi, ichak tayoqchasi shigellalar qo'zg'atgan enterokolitlar hamda operatsiyadan oldin ichakni sanasiya qilish uchun qo'llaniladi. Polimiksin M mahalliy, unga sezgirligi yuqori bo'lgan mikroorganizmlar (asosan gramm manfiy mikroblarga shu jumladan ko'k yiring tayoqchasi) rivojlangan ta'sirida yiringli jarayonlarini davolashda samaradordir. Polimiksin M ni enteral va mahalliy qo'llanilganda noxush ta'sirlar kamdan-kam rivojlanadi.

Ichilganda preparatni mahalliy ta'sirovchi xossasi bo'lganligidan dispeptik o'zgarishlar ko'rsatishi mumkin. Ba'zan superinfeksiya rivojlanadi. Allergik reaksiyalar amaliy jihatdan kuzatilmaydi.



Polimiksin M sulfatni qo'llash mumkin bo'lmagan holat sifatida buyraklar xastalıkları hisoblanadi.

Antibiotikni kuchli neyrotoksik ta'sirini inobatga olib, uni hattoki, enteral yoki mahalliy qo'llaganda ham buyraklarlar funksiyasini muntazam nazorat qilish zarur.

Yangi antibiotik gentamisin kimyoviy tuzilishi bo'yicha polimiksinni eslatadi. Siklik lipopeptidlarga mansub. *Streptomyces roseosporus* fermentasiyalanish mahsulotlaridan olinuvchi yarim sintetik antibiotik hisoblanadi. Bakteriyalarning sitoplazmatik membranaları bilan bog'lanadi, ularni nobud bo'lishiga olib keladi. Gramm manfiy va gramm musbat bakteriyalarga bakteriosid ta'sir etish xossasiga ega. Anaerob bakteriyalarga juda kam ta'sir ko'rsatadi. Nojo'ya ta'sirlar sifatida ko'ngil aynish, qayt qilish, mushaklarda og'riq, miopatiya va boshqalar yuzaga kelishi mumkin. Tomirga kiritiladi. Boshqa antimikrob vositalar samarasiz bo'lganda qo'llaniladi.

### LINKOZAMIDLAR

Ushbu guruhga klindomisin mansub. U bakteriyalarda oqsil sintezini susaytiradi, odatda, bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi. Asosan anaeroblar (*Vacteroides fragilis* va boshqalar) streptakoklar va stafilakoklarga qarshi faoldir. Ichakdan yaxshi so'riladi. Gematoensefalitik to'siqdan yomon o'tadi. Jigarda metabolizmga uchraydi. Buyrak orqali va safro tarkibida ajraladi.

Asosan bakteroidlar qo'zg'atgan infeksiyalar ayniqsa *Vacteroides fragilis* bilan qorin bo'shlig'ining jarohatlanishida qo'llaniladi.

Eng hafli noxush ta'siri bu psevdomembranoz kolit (shilliq va qon aralash ajratmalardan iborat diareya rivojlanadi va qorinda og'riq, isitmalash) hisoblanadi. Bu ichakda bo'lishi mumkin bo'lgan *clostridium difficile* toksini bilan bog'liq disbakteriozning bir ko'rinishidir. Ushbu asoratni vankomisin va metronidazol bilan davolanadi. Kamdan-kam hollarda allergik reaksiyalar, jigarning jarohatlanishi, leykopeniya kuzatiladi.

### GLIKOPEPTIDLAR

Ushbu guruhning asosiy preparati murakkab glikopeptid bo'lgan vankomisinidir. Uni *Streptomyces orientalis* aktinomiseti hosil qiladi. Bakteriyalar

hujayra devori sintezini buzadi va bakteriosid ta'sir ko'rsatadi. Grammusbat kokklar shu jumladan, metasillingga chidamlilik ortirgan,  $\beta$ -laktamaza hosil qiluvchi stafilokokklarga qarshi yuqori faollikka ega klostridiyalarga shu jumladan, *Clostridium difficile* hamda korinobakteriyalarga ta'sir ko'rsatadi. Me<sup>+</sup>da-ichak traktidan yomon so'riladi. Agarda sistemali ta'sir lozim bo'lsa, preparatni tomirga kiritiladi. Gematoensefalitik baryerdan, ayniqsa meningitda o'tadi.

Vankomisin grammusbat, penisillingga chidamlilik ortirgan kokklar qo'zg'otgan infeksiyalarda, enterokolitlarda, shu jumladan psevdomembranoz kolitlarda qo'llaniladi. Preparat zaharlilikka ega ekanligi uni qo'llashni cheklaydi. U ototoksik va nefrotoksik ta'sirga ega, flebitlar rivojlantirishi mumkin. Kamdan-kam hollarda allergik reaksiyalar, neyropeniya, trombositopeniya rivojlanadi.

Bundan tashqari, vankomisin sitoplazmatik membrana o'tkazuvchanligiga va RNK sinteziga ta'sir ko'rsatishi haqida malumotlar mavjud.

Bu guruhga teykoplanin antibiotigi ham kiradi. Xossalari bo'yicha vankomisinga o'xshash. Davomli ta'sir etadi. Bir kunda bir marta mushak yoki tomirga kiritiladi.

### FUZIDIEV KISLOTA

Bu ta'sir spektri tor antibiotikdir. Natriyli tuz ko'rinishida qo'llanadi. Asosan grammusbat bakteriyalarga ta'sir ko'rsatadi. Bakteriyalarda oqsil sintezini susaytiradi. Bakteriostatik ta'sir etadi. Enteral kiritilganda yaxshi so'riladi. Katta miqdorda suyak to'qimasida to'planadi. Jigarda metabolizmga uchraydi. Safro tarkibida ajraladi. Penisillingga chidamlilik ortirgan, stafilokokkli infeksiyalarda, ayniqsa, osteomielitlarda qo'llaniladi. Dispepsiya, sarqlik, terida toshmalar kabi noxush ta'sirlarga ega.

### MAHALLIY QO'LLANADIGAN ANTIBIOTIKLAR

Mahalliy ta'sir etuvchi antibiotik sifatida antimikrob va yallig'lanishga qarshi xossalarga ega bo'lgan fyuzafyunjin (bioparoks) taklif etilgan. Zamburug'larning maxsus *Fusarium lateritium* WR shtami ishlab chiqaradi.

Kimyoviy tuzilishi bo'yicha peptidlarga mansub. Preparat ingalyasiya uchun aerosol shaklida ishlab chiqariladi. U ko'pgina kokklar, ba'zi anaerob

mikoplazmalar. Candida oilasiga mansub zamburug'larga samarador ta'sir ko'rsatadi. Halqum va nafas yo'llarining infeksiyalarida qo'llashga tavsiya etilgan. Noxush ta'sir sifatida ba'zan mahalliy shikastlovchi ta'siri kuzatiladi.

Mupirosin (baktroban) antibiotigi ham mahalliy qo'llashga tavsiya etilgan. Pseudomonas fluorescens hosil qiladi. Oqsil sintezini to'xtatadi. Kichik konsentrasiyalarda bakteriostatik, kattalarida esa bakteriosid ta'sir etadi. Shikastlanmagan teridan juda past darajada (0,25-0,3%) so'riladi. Teri va burunning shilliq qavatlarni stafilokokklar (shu jumladan, metasilliga chidamlilik orttirgan) va  $\beta$ -gemolitik streptokokklar bilan jarohatlanishida surtma sifatida qo'llaniladi.

### Preparatlar

Nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik dozasi. Kiritish yo'llari	Chiqarilish shakli
1	2	3
Benzilpenisillinning natriyli tuzi – Benzylpenicillinum natrium	Mushakka, tomirga asta-sekin, tomchilab, endolyumbal, ingalyasiya uchun; ko'z, quloq va burunga tomizish uchun 1 ml eritmada 10000-100000 TB, tana bo'shliqlariga kiritish uchun 1 ml da 20000 TB bo'lgan eritmalar	Flakonlarda 250000, 500000 va 1000000 TB
Benzilpenisillinning kaliyli tuzi – Benzylpenicillinum kalium	Mushakka 250000-500000 TB, 1 ml da 10000-100000 TB bo'lgan eritma mahalliy qo'llash uchun	250000, 500000 va 1000000 TB tutgan flakonlar
Benzilpenisillinning novokainli tuzi – Benzylpenicillinum novocainum	Mushakka 300000 TB	300000, 600000 va 1200000 TB tutgan flakonlar
Bisillin – 1 Bicillinum - 1	Mushakka 300000-600000 TB dan 1 haftada 1 marta yoki 1200000-2400000 TB dan 2 haftada 1 marta	300000, 600000, 1200000 va 2400000 TB tutgan flakonlar
Bisillin – 5 Bicillinum - 5	Mushakka 1500000 TB 4 haftada 1 marta	1500000 TB tutgan flakonlar
Fenoksimetilpenisillin-	0,25 g dan ichish uchun	0,1 va 0,25 g tabletkalar

Phenoxymethylpenicillin		0,1 g dan drajelar
Oksasilin natriyli tuzi - Oxacillinum natrium	Mushakka, tomirga va ichish uchun 0,25-0,5 g	0,25 va 0,5 g dan tabletkalar, 0,25 g dan kapsulalar, 0,25 va 0,5 g tutgan flakonlar
Ampisillin- Ampicillinum	Ichishga 0,5 g	0,25 g tutgan tabletkalar va kapsulalar
Karbenisillin ikki natriy tuzi - Carbemcillinum dinatriusum	Mushakka 1-1,5 g, tomirga 4-5 g	1 g tutgan flakonlar
Azlosillin - Azlocillin	Mushak va tomirga 5 g dan	Mushakka kiritish uchun 0,5, 1 va 2 g tutgan flakon, tomirga kiritish uchun 4, 5 va 10 g tutgan flakonlar
Sefalotin natriyli tuzi - Cefalotinum natrium	Mushakka va tomirga 4-5 g dan	1 g tutgan flakonlar
Sefaleksim - Cefalexinum	Ichishga 0,25-0,5 g	0,25 g dan kapsulalar 0,5 g dan tabletkalar
Sefaklor - Cefaclor	Ichishga 0,25 g dan	0,25 va 0,5 g tutgan kapsulalar
Sefatoksim - Cefatoxin	Mushak va tomirga 0,5-1 g	0,5, 1 va 2 g tutgan flakonlar
Sefoksitin - Cefoxitin	Mushak va tomirga 1-2 g	1 va 2 g liofilizsiyalangan kukun tutgan flakonlar
Eritromisin- Erythromycinum	Ichishga 0,1-0,25 g, kon'yunktiva bo'shlig'iga qo'yish uchun 1% surtma	0,1 va 0,25 g tabletkalar, 1 g da 0,01g n-t tutgan surtma
Oleandomisin- Oleandomycinum	Ichishga 0,25 dan	0,125 tutgan usti qoplangan tabletkalar
Roksitromisin- Roxithromycinum	Ichishga 0,15 dan	0,15 tutgan tabletkalar

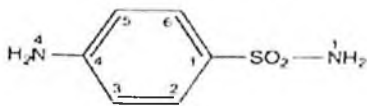
Azitromisin- Azithromycinum	Ichishga 0,25-0,5 dan	0,125 va 0,25 tutgan kapsulalar, 0,5 tutgan tabletkalar
Imipenem – Imipenem	Tomirga 2 g	
Aztreonam – Aztreonam	0,5-1 va 2 g dan tomirga va mushakka	0,5 va 1 g tutgan flakon
Tetrasiklin- Tetracyclinum	Ichishga 0,2-0,25 g. kon'yunktiva bo'shlig'iga 1% surtma	0,05, 0,1 va 0,25 g tutgan usti qoplangan tabletkalar, 1 g da 0,01 g preparat tutgan surtma
<i>Metasiklin gidroxlorid-</i> Methacyclini hydrochloridum	Ichishga 0,3 g	0,15 va 0,3 g tutgan kapsulalar
Levomisetin- Laevomycetinum	Ichishga 0,25-0,5 g. 1-10% liniment, kon'yunktiva bo'shlig'iga 0,25% eritma va 1% liniment	0,25 va 0,5 g tabletkalar
Sintomisin- Synthomyicinum	1-10% liniment sirtga, qin ichiga 0,25 g	1-5% va 10% liniment, 0,25 g dan vaginal suppozitoriyalar
Streptomisin sulfat – Streptomycini sulfas	0,5 g mushakka	0,25, 0,5 v 1 g tutgan flakonlar
Neomisin sulfat – Neomycini sulfas	0,1-0,2 g ichishga; 0,5% eritma sirtga; 0,5% va 2% surtma	0,1 va 0,25 g tutgan tabletkalar, 0,5 g tutgan flakonlar, 0,5% va 2% surtmalar (15 va 30 t tubalarda)
Amikasin sulfat – Amicacini sulfas	Mushakka va tomirga 0,5 g	0,1; 0,25 va 0,5 g tutgan flakonlar
Gentamisin sulfat – Gentamycini sulfas	Mushakka va tomirga 0,0004 g/kg. 0,1% surtma yoki ko'zga 0,3% eritma, krem	0,08 g tutgan flakon ampulalarda 1-2 ml 4% eritma, 0,1% surtmalar, 10 va 15 t tutgan tyubalar, 0,3% eritmalar (ko'zga)

Polimiksin M sulfat – Polymixini M sulfas	Ichishga 500000 TB, 1 g da 10000 TB tutgan liniment sirtga, 1 ml da 10000- 20000 TB tutgan eritma	500000 va 1000000 TB tutgan flakonlar, 500000 TB tutgan tabletkalar, 1 g da 10000 TB polimiksin tutgan 30 g li tubalarda liniment
--	---	---

### SULFANILAMID PREPARATLAR

Sulfanilamidlar tabobat amaliyotida qo'llanila boshlagan, ta'sir spektri keng bo'lgan antibakterial ximioterapevtik vositalarning birinchisi bo'lgan. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha ular sulfanilamidlarning (sulfanil kislotasining amidi) hosilalaridir.

Sulfanilamidning kimyoviy tuzilishi:



Eng samarador, davomli ta'sir etuvchi va kam zahar sulfanilamidlarni yaratish, amid guruhidagi ( $N^1$ ) vodorod

atomi o'rnini almashtirishga asoslangan. Antimikrob ta'sirining yuzaga chiqishi uchun para holatda joylashgan erkin amino guruh ( $-N^4H_2$ ) bo'lishi shart. Shu sababli  $N^4$  dagi vodorod atomining o'rin almashtirilishi kamdan-kam hollarda qo'llaniladi. Bunday o'rilish mumkin agar organizmda radikal ajralib aminogruppa erkin holatga kelsa (masalan ftalazolda). Qo'shimcha radikalni benzol halqasiga kiritish birikmalarni faolligini kamaytiradi.

Sulfanilamidlar quyidagi guruhlarda namoyon etilishi mumkin:

*1 Rezorbtiv ta'sir uchun qo'llaniladigan preparatlar (me'da-ichak traktidan yaxshi so'riladiganlar*

A. Ta'sir davomligi o'rtacha bo'lganlar (4-6 soat)

Sulfadimizin, etazol, sulfazin, urasulfan

B. Ta'siri davomli bo'lganlar (12-24 soat)

Sulfapiridazin, sulfadimetoksin

V. Ta'siri juda davomli bo'lganlar (2 kundan ko'proq)

Sulfalen

*II Ta'siri ichak ichida namoyon bo'ladigan preparatlar (me'da-ichak traktidan yomon so'riladiganlar)*

Ftalazol

*III Mahalliy qo'llaniladigan preparatlar.*

Sulfasil-natriy, sulfazinni kumushli tuzi

Sulfanilmidlarni ta'sir spektri anchagina katta. U quyidagi yuqumli xastaliklar qo'zg'atuvchilarini qamrab olgan:

1) Bakteriyalar – patogen kokklar (grammusbat va grammanfiy), ichak tayoqchasi, ichburug' qo'zg'atuvchisi (shigellalar) vabo vibrioni, gazli gangrena (klostridiylar), kuydirgi, bo'g'ma, kataral zotiljam, influenslar qo'zg'atuvchisi;

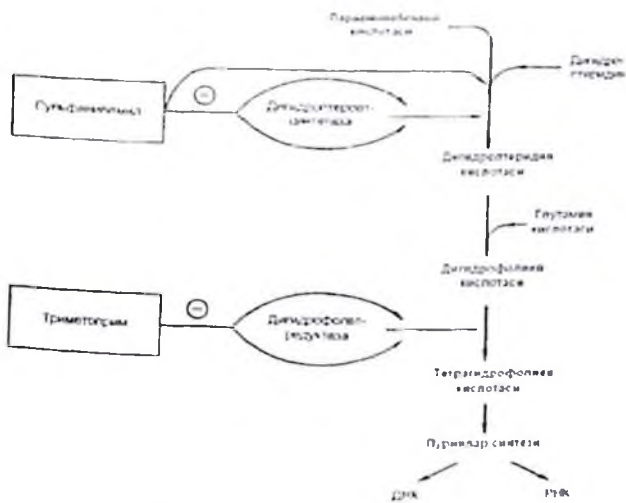
2) Xlamidiyalar – traxomalar, ornitoz, chov limfogranulomasining qo'zg'atuvchilari;

3) aktinomisetlar;

4) sodda jonivorlar – toksoplazmoz, bezgak qo'zg'atuvchilari;

Sulfanilamidlar ayniqsa, pnevmakokklar, meningakokklar, gonokokklar, gemolitik streptokokklarning ba'zi tiplari hamda bakterial ichburug'ga qarshi faol guruhlar. Sulfanilamidlarni antimikrob ta'sir mexanizimi paraaminobenzoat kislota bilan raqabotdosh antogonizm bilan bog'liqdir. Ma'lumki ko'pgina mikroorganizmlar tarkibida para-aminobenzoat kislota bo'lgan digidrofoliev kislotasini sintezlaydilar. Inson to'qimalarida bunday jarayon bo'lmaydi chunki ular tayyor digidro foliev kislotasini ishlatadilar.

Ana shu holat sulfanilamidlarni tanlab ta'sir yetishini izohlaydi. Kimyoviy tuzilishi jihatidan para-aminobenzoat kislota o'xshaganligidan, sulfanilamidlar uni digidrofoliev kislota tarkibiga kirishiga to'sqinlik qiladi. Bundan tashqari, ular digidropteroat sintez raqobat asosida faolligini susaytiradilar. Digidro- foliev kislotasini sintezlanishni buzilishini undan purin va pirimidin asoslarini yaratishida zarur bo'lgan tetragidrofoliev kislotasini hosil bo'lishini kamaytiradi (1-chizma).



1-chizma.

Sulfanilamidlar va trimetoprin ta'sir yetishi.

Natijasida nuklein kislotalarini sintezi susayadi va shu sababdan mikroorganizmlarni ko'payish va rivojlanishi to'xtaydi

(bakteriostatik ta'sir). Davomli qo'llanganda mikroorganizmlarni sulfanilamidlarga chidamliligi asta-sekin rivojlanadi. Buning sababi mikroorganizmlarda digidrofoliev kislotasini sintezini jadallashi bilan bog'liqdir, degan taxmin mavjud. SHuni yodda tutish lozimki, bunda chidamlilik barcha sulfanilamidlarga rivojlanadi(ya'ni chaparasta turg'unlik).

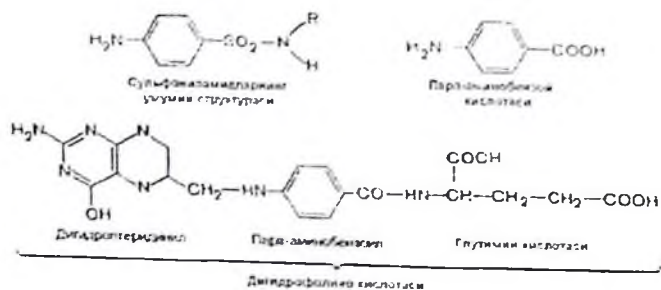
## REZORBTIV TA'SIR UCHUN QO'LLANILADIGAN SULFANILAMIDLAR

Bu guruh preparatlari me'da-ichak traktidan tez va to'liq so'riladilar. Qon tarkibidagi albuminlar bilan sulfanilamidlar qisman bog'lanadilar. Barcha to'qimalarda taqsimlanadilar shu jumladan, gematoensefalitik to'siq, yo'ldoshdan o'tadilar. Tanadagi seroz bo'shliqlarda yig'iladilar. Organizmda sulfanilamidlarni asosiy o'zgarish yo'li bu asetilin ( $N^+$ ) bo'lib, u jigarda kechadi. Bunda hosil bo'ladigan birikmalarning antibakterial faolligi bo'lmaydi. Ba'zi asetillangan hosilalar sulfanilamidlarga nisbatan yomonroq eriydilar va peshobda kristallar hosil bo'lishiga sabab bo'ladilar (kristalluriya). Har-xil preparatlarni asetillanish formasi turlicha. Urosulfan, sulfasil-natriy, etazol eng kam asetillanadi. Sulfanilamidlar va ularning metabolitlari asosan buyrak orqali filtrasiyalanib ajratiladi. Sulfanilamidlarning ba'zilari reabsorbsiyaga uchraydi. Juda oz miqdorda ichak, ter va so'lak bezlari orqali ajratiladi. Rezorbtiv ta'siri uchun qo'llaniladigan

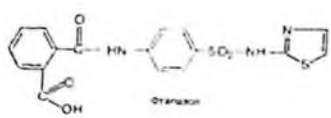
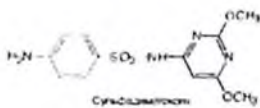
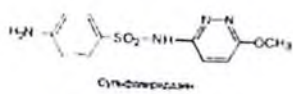
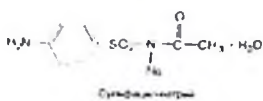
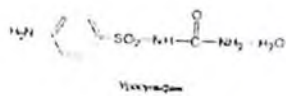
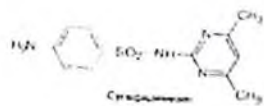


sulfanilamidlar antibakterial ta'sirning davomiyliligi bilan ajratilgan. Ta'sir davomiyligi o'rtacha preparatlar yaxshi so'riladilar va nisbatan tez ajratiladilar. **Enterol kiritilgandan** keyin qon zardobida ularning maksimal konsentrasiyalari 2-3 soatdan keyin hosil bo'ladi. Bakteriostatik konsentrasiyasi saqlanib turishi uchun ularni har 4-6 soatda beriladi. Ta'sir davomligi o'rtacha bo'lgan sulfanilamidlardan sulfadimezin (sulfametazin), etazol (sulfaetiltiodiazol), sulfazin (sulfadiazin), urosulfan (sulfokarbamid) eng ko'p qo'llaniladi. Bu guruhga streptosid (oq streptosid, sulfanilamid) ham mansub. Ammo hozirgi vaqtda streptosid deyarli qo'llanilmaydi, chunki u kuchsiz va boshqa sulfanilamidlarga nisbatan ko'proq noxush ta'sirlar chaqiradi. Davomli ta'sirga ega bo'lgan preparatlarga sulfapiridazin (sulfometoksipiridazin, spofadazin) va sulfadimetoksin (madribon, madroksin).

### Digidrofoliev kislotasining kimyoviy tuzilishi



## Ba'zi sulfanilamidlarning kimyoviy tuzilishi.



Ular me'da ichak traktidan yaxshi so'riladilar va sekin ajraladilar. Qon tarkibida ularning maksimal konsentrasiyasi 3-6 soatdan keyin aniqlanadi. Organda preparatlarning bakteriostatik konsentrasiyasini uzoq vaqt saqlanishi ularni buyraklarda samaradorli reabsorbsiyasi bilan bog'liq bo'lsa kerak. Bunda qon

zardobi oqsilari bilan yuqori darajada bog'lanishi ham ahamiyatli bo'lsa kerak (masalan, sulfapiridazinning 85% bog'lanadi).

Shunday qilib, davomli ta'sir etuvchi preparatlar qo'llanganda organizmda moddaning turg'un konsentrasiyasi hosil bo'ladi. Ushbu holat antibakterial terapiya o'tkazilganda preparatlarni shubhasiz ustunligidir. Ammo noxush ta'sirlar rivojlansa, ta'sirning davomligi salbiy o'rin tutadi. Chunki preparatni qabul qilish to'xtatilgandan keyin ham uning ta'sirini to'xtatish uchun bir necha kun kerak bo'ladi.

Shuni ta'kidlash joizki sulfapiridazin va sulfadimetoksinning konsentrasiyasi orqa miya suyuqligida yuqori bo'lmaydi (qondagi konsentrasiyasining 5-10%). Ana shu bilan ular likvorda anchagina katta konsentrasiyada to'planadigan (qonda konsentrasiyasi 50-80%) davomlilik o'rtacha bo'lgan preparatlardan farq qiladilar. Sulfapiridazin va sulfadimetoksinni kuniga 1-2 marta beriladi. Sulfalen ta'siri juda davomli bo'lgan preparatlar hisoblanadi. Uning (kelfizin, sulfametoksi-piridazin) bakteriostatik konsentrasiyasi organizmda 1 haftagacha saqlanadi. Mikroblarga qarshi faolligi bo'yicha sulfanilamidlar antibiotiklarga nisbatan ancha kuchsiz bo'lganliklari uchun ularni qo'llash doirasi cheklangan. Ularni asosan antibiotiklarni

ko'tarolmaslik yoki ularga ko'nikish rivojlanganda qo'llaniladi. Tez-tez sulfanilamidlarni ba'zi antibiotiklar bilan birgalikda qo'llaniladi (kombinasiya).

Rezorbtiv ta'sirga ega bo'lgan sulfanilamidlarni kokklar qo'zg'atgan infeksiyalarda ayniqsa meningokokkli meningitda, nafas a'zolari xastaliklarida peshob va safro ajratish yo'lining infeksiyalari va boshqalarda qo'llaniladi. Peshob yo'llari infeksiyalarini davolashda (pielonefrit, pielit, sistit) ayniqsa buyrak orqali asosan o'zgarmagan holda tez ajraluvchi urosulfan qo'llash ko'rsatilgan. Bunda peshobda uni yuqori konsentrasiyalari hosil bo'ladi. Buyrak funksiyasiga urosulfan amaliy jihatdan salbiy ta'sir etmaydi. Davomli ta'sir etuvchi preparatlarni surunkali infeksiyalar va infeksiyalarni oldini olish uchun qo'llash maqsadga muvofiqdir. Sulfanilamidlar rezorbtiv ta'sirida ko'p noxush ta'sirlarni yuzaga keltiradi. Jumladan, ularni qo'llaganda dispepsiya, bosh og'riq, holsizlik, MNS tomonidan o'zgarishlar, qon sistemyasi shikastlanishi (gemolitik anemiya, trombositopeniya, metgemoglobin hosil bo'lishi). Kristalluriya rivojlanishi mumkin. Buyraklarda kristallarni cho'kmaga tushish ehtimoloni ko'p miqdorda suyuqlik, ayniqsa, ishqoriy, chunki kislotali muhit sulfanilamidlarni va ularning asetillangan unumlarini cho'kmaga tushish imkoniyatini yaratadi kiritish bilan kamaytirish mumkin.

Allergik reaksiyalar nisbatan juda kam bo'ladi, shunga qaramay ba'zan ular rivojlanadi va ularning darajasi har xil bo'lishi mumkin. Terida toshmalar, isitmalash, ba'zan gepatit, agranulositoz, aplasticheskaya anemiya kuzatiladi. Anamnezda sulfanilamidlarga allergik reaksiyalar bo'lganligi ularni qayta qo'llash mumkin emasligiga asos bo'ladi.

### **ICHAK ICHIGA TA'SIR KO'RSATUVCHI SULFANILAMIDLAR**

Ushbu preparatlarni asosiy farqi ularni me'da-ichak traktidan so'rilishi yomon bo'lganligidan ichakda yuqori konsentrasiya hosil qilishlaridir. Ftalazol eng ko'p qo'llaniladi. Ichakdan preparatni juda kam miqdorda so'riladi. Peshobda kiritilgan moddaning o'zgarmagan holda faqat 5% ajraladi, ftalazolning antimikrob ta'siri undan ftol kislotasini (N<sup>+</sup>dan) ajralib chiqishi va erkin aminoguruhni bo'lib qolishidan so'ng rivojlanadi. Buning natijasida ajralib chiqqan norsulfazol ta'sir

ko'rsatadi. Ftalazolni ichak infeksiyalari - basillyar dizenteriya enterokolit, kolit, operatsiyadan keyingi davrda ichak infeksiyasini oldini olish uchun qo'llaniladi. Ushbu xastaliklarda mikroorganizmlar nafaqat ichak ichida, balki ichak devorida joylashishini inobatga olib, ftalazolni ichakdan yaxshi so'riladigan sulfanilamidlar – sulfadimezin, etazol va boshqalar bilan birga qo'llash maqsadga muvofiq bo'ladi. Ftalazolni tez-tez antibiotiklar bilan (masalan, tetrasiklin bilan) birga qo'llaniladi. Uni har 4-6 soatda ichiladi. Ftalazolni bemorlar yaxshi qabul qiladilar. Zaharligi past.

Tuzilishida sulfanilamidlar va salisilat kislotasining qoldiqlarini tutgan preparatlar yaratilgan – salazosulfapiridin (sulfasalazin), salazopiridazin (salazodin).

Ftalazolni V guruhi vitaminlar bilan birgalikda qo'llash ma'qul. Chunki ftalazol ana shu vitaminlar sintezida qatnashuvchi ichak tayoqchasini rivojlanishi va ko'payishini to'xtatadi. Ichak infeksiyalarini davolashda yomon so'riladigan sulgin (sulfaguanizin), ftazin kabi bir qator boshqa preparatlar ham qo'llaniladi.

### **MAHALLIY QO'LLANILADIGAN SULFANILAMIDLAR**

Ko'z infeksiyalarini davolash va oldini olishda sulfanilamidlar mahalliy qo'llaniladi. Ushbu maqsadda ko'proq suvda eruvchi sulfasil-natriyni qo'llashadi. U kerakli samarador va mahalliy ta'sirlash xossasiga ega emas. Uni chaqaloqlar va katta yoshdagilar ko'zini so'zak bilan jarohatlanishini davolash va oldini olish uchun, konyunktivit, blefarit<sup>1</sup>: shoh qavatini yaralari (yazvalarda) va boshqalarda qo'llaniladi. Sulfanilamidlarni yara infeksiyalarida ham qo'llash mumkin (odatda, yara ustiga sepiladi). Bunda yiring, yara ajratmalarini nekrotik massalar, tarkibida ko'p miqdorda paraaminobenzoy kislotasi mavjudligi tufayli sulfanilamidlar kam yoki umuman samarasiz bo'lishini e'tiborga olish lozim. Ularni yaralarga birlamchi ishlov bergach yoki "toza" yaralarda ishlatish kerak. Molekulasida kumush atomi bo'lgan sulfazinning kumushli tuzi sintezlangan. Preparat faqat kuygan yaralarga mahalliy qo'llaniladi. Preparatdan ajralgan kumush sulfazinni antimikrob ta'sirini kuchaytiradi hamda yarani bitishiga imkon yaratadi. "Sulfargin" surtmasi tarkibiga kiradi

## TRIMETOPRIN BILAN KOMBINASIYALANGAN SULFANILAMID PREPARATLARI

Sulfanilamidlarning degidrofolat reduktaza faolligi susaytirishi hisobiga degidrofolat kislotasini tetragidrofol kislotasiga o'tishini bloklovchi preparatlar bilan birga qo'llash qiziqish uyg'otadi. Trimetoprin ana shunday moddalarga mansub.

Shunday kombinasiyaning nuklein kislotalarini prekurzorlari biosintezini ikki har xil bosqichda susaytiruvchi ta'sirini yuzaga chiqishi antimikrob faolligini salmoqli darajada oshiradi va bakteriosid ta'sir yuzaga keladi.

Sulfanilamidlar va trimetoprin ta'siri yo'nalishi I-chizmada keltirilgan. Trimetoprin va sufometoksazol tutgan preparat baktrim (biseptol, kotrimoksazol, septrin) preparati ishlab chiqarilgan. U yuqori antibakterial faollikka ega. Bakteriosid ta'sir ko'rsatadi. MIT dan yaxshi so'riladi. Qon zardobida maksimal konsentratsiyasi 3 soatdan keyin aniqlanadi. Ta'siri 6-8 soat davom etadi. Baktrim tarkibiy qismlarining ikkalasi ham buyrak orqali ajratiladi. Baktrimni qo'llaganda turli xil noxush ta'sir rivojlanadi. Ko'proq dispepsiya (ko'ngil aynishi, qayt qilish, anoreksiya, diareya) va allergik reaksiyalar (terida eritematoz toshma, eshak emi, qichishish) kuzatiladi. Qon hosil bo'lishini susayishi (leykopeniya, agronulasitoz, trombositopeniya, metablastik anemiya va boshqalar) rivojlanishi mumkin. Ba'zan jigar, buyrak funksiyasini buzishi mumkin. Superinfeksiya (og'iz bo'shlig'i kandidomikozi) holatlari kuzatilgan. Baktrimni davomli qo'llaganda periferik qon tarkibini nazorat qilish darkor. Jigar, buyrak funksiyalarini va qon hosil bo'lishini kuchli darajada buzilish holatlarida baktrimni qo'llash taqiqlanadi.

Qovoq chetlarini yallig'lanishi. Grekchadan blepharon – qovoq.

Homiladorlar va 6 yoshgacha bo'lgan bolalarda uni qo'llash mumkin emas. Lidaprim (sulfametrol+trimetoprim), sulfaton (sulfamonometoksin + trimetoprim) hamda poteseptil (sulfadimezin+trimetoprim) baktrimga o'xshash preparatlardan hisoblanadi. Ularni qo'llashdagi ko'rsatmalar, noxush ta'sirlari va qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar baktrimnikidek.

## Preparatlar

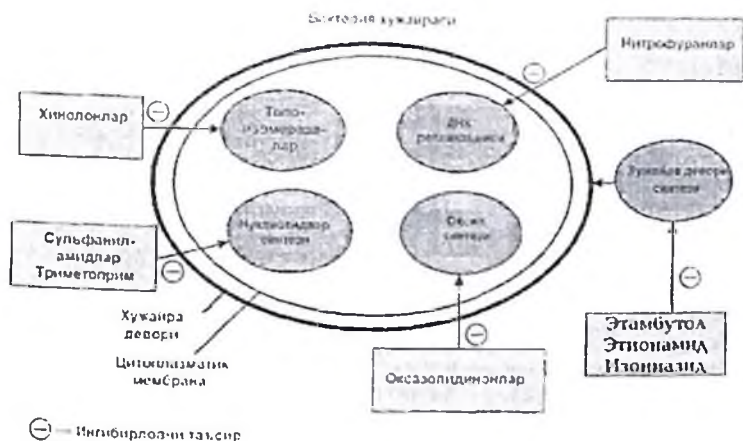
Nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik doza, kiritish yo'li	Chiqarish shakli
Sulfadimezin – <i>Sulfadimezinum</i>	Ichishga 1 g	Tabl. 0,25 va 0,5 g dan
Etazol – <i>Aethazolium</i>	Ichishga 1 g	Tabl. 0,25 va 0,5 g dan
Urosulfan – <i>Urosulfanum</i>	Ichishga 0,5-1 g	Tabl. 0,5 g dan
Sulfapiridazin – <i>Sulfapyridazinum</i>	Ichishga 0,5-1 g	Tabl. 0,5 g dan
Sulfadimetoksin – <i>Sulfadimethoxinum</i>	Ichishga 0,5-1 g	Tabl. 0,2 va 0,5 g dan
Ftalazol – <i>Phthalazolium</i>	Ichishga 1 g	Tabl. 0,5 g dan
Natriy sulfanil – <i>Sulfacylum-natrium</i>	Ichishga 0,5-1 g Tomirga 0,9-1,5 g Kon'yuktivaga 10-30% eritmasi 1-2 g 10-30% surtma	30% - 5ml eritma amp. 10-30% eritma 5-10 ml. Tyubik-kapelnisalarda 1,5 ml dan 20% eritma (qo'z tomchi) 30% surtma 10 g dan
Baktrim – <i>Bactrimum</i>	2 tab.	Tabl. (tabletkada 0,4 g sulfametoksazol va 0,08 g trimetoprim)

## XINOLON UNUMLARI

*Nalidikson kislota (nevigramon, negram)* amaliyotda qo'llanila boshlagan xinolen unumlarining birinchisi hisoblanadi. Ta'sir spektri asosini grammantiy bakteriyalar tashkil etadi ("negram" deb atalishi shundan kelib chiqadi). U ichak tayoqchasi, protey, kapsulali bakteriyalar (klebsiellalar), shigellalar, salmonellalarga qarshi samarador. Ko'k yiring tayoqchasi nalidiksiv kislota ta'siriga chidamli. Uning antimikrob mexanizmini DNK sintezini keskin susayishi bilan bog'lashadi. Bakteriyalarning preparatga chidamliligi anchagina tez rivojlanadi (ba'zan davolash boshlanganidan bir necha kundan keyin). MITdan preparat yaxshi so'riladi. Kiritilgan modda dozasining taxminan 20% kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi.

Nalidiksiv kislota va uning metabolitlari asosan buyrak orqali ajralgani uchun peshobda moddaning anchagina katta konsentrasiyasi hosil bo'ladi. Qo'llashga asosiy ko'rsatmalar – peshob yo'llarining ichak tayoqchasi, protey va boshqa nalidiksiv kislotasiga sezgir bo'lgan mikroorganizmlar bilan chaqirilgan infeksiyalari. Preparatning qimmatli sifati shundan iboratki, u antibiotiklar va sulfanilamid preparatlariga chidamlilik orttirgan mikroorganizm shtammlariga qarshi faollikka ega. Noxush ta'sirlar sifatida dispepsiya, allergik reaksiyalar, fotodermatozlar, tez o'tib ketuvchi (qisqa vaqtli) ko'rishning buzilishlari (ko'rish kuchining kamayishi, yorug'likdan qo'rqish), bosh og'riq bo'lishi mumkin. Preparatni jigar va buyrak funksiyalarining kuchli darajada buzilishi bilan kechadigan xastaliklarda qo'llash man etiladi. Preparatni homilador ayollarda (homiladorlikning boshlang'ich 3 oyida) va 2 yoshga yetmagan bolalarga berish mumkin emas. Keyingi yillarda tarkibida fluor atomi tutgan xinolonning hosilalari – fluorxinolonlar e'tiborni jalb qilmoqda. Bunday preparatlarning katta miqdori sintezlangan: siprofloksasin (siprobay), norfloksasin, pefloksasin, lomefloksasin, ofloksasin (tarivid) va boshqalar. Ular yuqori faollikka ega bo'lgan, ta'sir spektri keng antibakterial vositalardir. Grammanfiy bakteriyalarga, shu jumladan, gonokokklar, ichak tayoqchasi, shigellalar, salmonellalar, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, ko'k yiring tayoqchasi<sup>1</sup>, mikoplazmalar, xlamidiylar va boshqalarga bakterisid ta'sir ko'rsatadi. Grammusbat bakteriyalarga nisbatan kamroq faoldirlar. Fluorxinolonlarning antibakterial ta'sir mexanizmi (4-rasm) bakteriyalarning fermentlari bo'lmish topoizomeraza II va IV (shu jumladan, topoizomeraza II ning DNK-girazasi) faolligini susaytirishdan iborat. Shu tufayli DNK replikasiyasi va mos ravishda RNK hosil bo'lishi buziladi. Bularni barchasi bakteriyalarni ko'payishi va rivojlanishiga to'sqinlik qiladi.

Ovqat hazm qilish traktidan fluorxinolonlar yaxshi so'riladilar. Ko'pincha to'qimalarga kiradilar. Gematoensefalik bar'erdan kerakli konsentrasiyalarda faqat ma'lum preparatlar o'tadi (ofloksasin, pefloksasin, siprofloksasin) u ham bo'lsa miya qobig'i yallig'langanda. Zardob oqsillari bilan o'rtamiyona darajada bog'lanadilar. Asosan buyrak orqali (filtrasiya va faol sekresiya bilan) ajraladilar.



4-rasm. Sintetik antimikrob vositalarning ta'sir prinsipi

<sup>1</sup>Ko'k yiring tayoqchasiga qarshi eng samarador preparat siprofloksasin hisoblanadi.

9-jadvalda fluorxinolonlarning qiyosiy farmakokinetikasi keltirilgan. Ular fluorxinolonlarga sezgir bo'lgan mikroorganizmlar chaqirgan peshob, nafas yo'llari, MIT infeksiyalarida qo'llaniladi.

9-jadval. Fluorxinolonlarning farmakokinetikasi

Preparat	Kiritish yo'li		Zardob oqsillari bilan bog'lanish %	$t_{1/2}$ soat	GEBdan o'tishi	Ajratilish yo'li	Bir kunda qabul qilish soni
Siprofloksasin	Enterol, tomirga	50-80	20-40	3-4.5	+	Buyraklar	2
Norfloksasin	Enterol	30-40	10-35	4-5	±	Buyraklar	2
Ofloksasin	Enterol	> 90	8-32	5-7	+	Buyraklar	2
Pefleksasin	Enterol, tomirga	100	20-30	9	+	Buyraklar	2
Lomefloksasin	Enterol	≥95	10	8	±	Buyraklar	1-2
Enoksasin	Enterol	80-90	40	3-6		Buyraklar	2



Rufloksasin	Enteral	60	60	33		1
Gatifloksasin	Enteral	96	20	8	Buyraklar	1
Gemifloksasin	Enteral	70	60	8		1
Levofloksasin	Enteral	99	31	69	Buyraklar	1
Moksifloksasin	Enteral	86	48	121	Buyraklar, ichak	1

Izoh. GEB-gematoensefalik baryer. (+) - faqat yallig'lanish bo'lgandagina yaxshi o'tadi, (±) - yomon o'tadi (yallig'lanishda ham).

Ftorxinolonlarga mikroorganizmlarning chidamlilik ortirishi nisbatan sekin rivojlanadi. Noxush ta'sirlar sifatida dispepsiya, terida toshmalar va boshqa allergik reaksiyalar, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, uyqusizlik, fotosensibilizasiya kuzatiladi. Superinfeksiya bo'lishi mumkin. Ftorxinolonlarni umuman yaxshi qabul qiladilar.

Homilador va emizuvchi ayollar hamda 18 yoshga kirmagan bemorlarda qo'llash mumkin emas.

Yangi ftorxinolonlarni yaratishning ahamiyatli yo'nalishlaridan biri bu grammusbat bakteriyalar, jumladan *Streptococcus pneumoniae* va boshqa streptokokklar, atipik va anaerob xastalik qo'zg'atuvchilariga ta'sirini yanada yuqori darajaga ko'tarishdir. Ana shunday preparatlarga streptokokklar, stafilokokklar, listeriy, korinobakteriy va kamroq darajada – enterokokklarga qarshi yuqori bakteriosid faollikka ega bo'lgan moksifloksasin (*aveloks*) mansubdir. Masalan, pnevmokokklarga (va bakterioidlarga) in vitro sharoitida ta'siri jihatdan moksifloksasin siprofloksasin va ofloksasinga nisbatan 4-16 marta faolroq. Ta'kidlash joizki, moksifloksasin ko'pgina antibakterial vositalarga chidamlilik orttirgan grammusbat bakteriyalar bilan chaqirilgan infeksiyalarda ham samaradordir. Bundan tashqari, moksifloksasin xlamidiy, mikoplazmalar, ureaplazma va anaeroblarga ham antibakterial ta'sir bo'yicha yuqori faollikka ega. Moksifloksasinning anaeroblarga farshi faolligi metronidazol, klindamisin va imipenam darajasidadir.

Ichakdan preparat yaxshi so'riladi. Biologik o'zlashtirish darajasi taxminan 90%. Zardob oqsillari bilan 48% chasi bog'lanadi. Moddaning 50% chasi jigarda

metabolizmga uchraydi. Moksifloksasin va uning metabolitlari peshob va safro tarkibida ajraladi. Preparat kuniga 1 marta beriladi.

Moksifloksasinni bemorlar yaxshi qabul qiladilar. Boshqa fluorinolonlarga o'xshash noxush ta'sirlarga ega (fotosensibilizatsiyalash ta'siri yo'q, ko'proq ko'ngil aynishi, bosh aylanishi kuzatiladi)

Yangi fluorinolonlarga gatifloksasin, gemifloksasin, levofloksasinlar ham mansubdir. Ularning barchasi enteral qo'llanganda ham samarador, yuqori darajada biologik o'zlashtirilishga ega. grammanfiy bakteriyalarga bakteriosid ta'siri saqlangan holda, grammusbat bakteriyalarga qarshi yuqori samaradorlikka egadirlar. *Streptococcus pneumoniae* va nafas yo'llarining boshqa infeksiyalari – *Naemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* qarshi juda ham yuqori samaradorlikka egadirlar. Buning asosiy sababi ular nafas a'zolari va to'qimalarida (qon zardobiga nisbatan ko'proq) katta konsentrsiyalarda to'planadilar. Ularni moksifloksasin kabi kuniga 1 marta kiritiladi.

Moksifloksasin va gatifloksasin M.tuberculosis ga qarshi kuchli faollikka ega ekanliklari aniqlangan.

## **TURLI KIMYOVIY TUZILISHGA EGA BO'LGAN SINTETIK ANTIBAKTERIAL VOSITALAR 8-OKSIXINOLIN UNUMLARI**

Ushbu qator preparatlari antibakterial va antiprotozooy ta'sirga egadirlar. 5-nitro-8-oksixinolin - *nitroksolin* (5-NOK) ushbu guruhning antimikrob preparatlaridan hisoblanadi. Preparat keng antibakterial ta'sir spektrga ega. Bundan tashqari, u ba'zi zamburug'lar (achitqisimon va boshqalar)ga ham susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Nitroksolin ichakdan tez so'riladi. O'zgarmagan holda peshob tarkibida ajraladi, peshobda bakteriostatik konsentrsiyada to'planadi.

Turli xil mikroorganizmlar bilan chaqirilgan peshob yo'llari infeksiyalarida qo'llaniladi. Enteral kiritiladi. Noxush ta'siri dispepsiya kabi holatlar bo'lishi

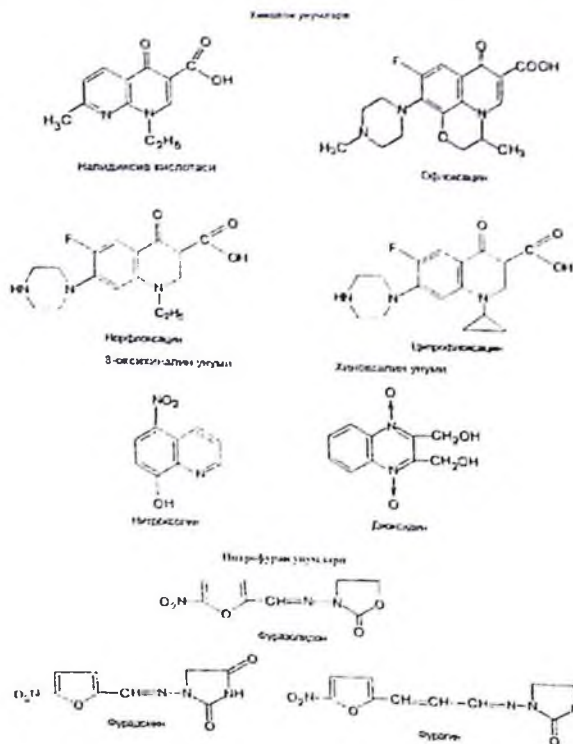
mumkin. Nitroksolinni qabul qilinganda peshob yorqin-sariq rangga ega bo'lishi nazarda tutmoq lozim.

### NITROFURAN UNUMLARI

Bu guruh birikmalarga ko'p preparatlar mansub. Ba'zilari asosan antiseptik sifatida sirtga ishlatiladi (masalan, furasilin), ba'zilari – asosan ichak va peshob yo'llarining infeksiyalarini davolashda qo'llaniladi (furazolidon, furadonin, furagin). Nitrofuranlar antibiotik va sulfanilamidlarga chidamlilik ortirgan mikroorganizmlarni bartaraf etishda ham samarador. Furazolidonni ichak infeksiyalarida hamda basilyar dizenteriya, trixomonadalar qo'zg'atgan kolpit<sup>1</sup>da va lyambliozlarda qo'llanadi. Uni enteral, intravaginal, rektal kiritiladi.

<sup>1</sup> Qin shilliq qavatining yallig'lanishi. Grekchadan "colpos" – qin (diloq)

#### Ba'zi mikroblarga qarshi vositalarning kimyoviy tuzilishi



Dispepsiyaga o'xshash holatlar, allergik reaksiyalar rivojlantirishi mumkin. Peshob yo'llari infeksiyasini davolashda furadonin (nitrofurantoin) samarador preparatdir. Uni enteral kiritish uchun beriladi.

U tez so'riladi va juda katta miqdorda buyrak orqali ajraladi va peshobda bakteriostatik va bakteriosid konsentrasiya hosil bo'ladi. Furazolidon kabi u ishtahani buzishi, ko'ngil

aynash, qayt qilishga olib kelishi mumkin. Ba'zi bemorlarda u allergik reaksiyalar rivojlantiradi. Furaginni peshob yo'llarining infeksiyalarida hamda mahalliy

qo'llashadi. Noxush ta'sirlarni kamaytirish maqsadida nitrofuranlarni qabul qilish davrida ko'p suyuqlik ichish. N<sub>1</sub>-gistamin reseptorlari blokatorlari, V guruhi vitaminlarini berish tavsiya etiladi.

### XINOKSALIN UNUMLARI

Antibakterial vositalarning bu guruhi xinoksidin va dioksidin bilan ifoda etilgan. Ular ko'k yiring tayoqchasi, patogen anaeroblarni ham qamrab olgan keng antimikrob ta'sir spektriga ega. Boshqa antimikrob vositalar ta'siriga turg'un bo'lgan bakteriyalarga faol ta'sir etadi. Og'ir yiringli-yallig'lanish jarayonlarida qo'llanadi. Katta yoshdagi bemorlargagina faqat stasionar sharoitida shifokor nazorati ostida qo'llanadi. Preparatlar zaharlilikka ega va qo'pincha noxush ta'sirlar rivojlantiradi. Ya'ni dispepsiya, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, istmalash, mushaklarni tirishishi va boshqalar.

### OKSAZOLIDINONLAR

Oksazolidinonlar faol antimikrob vositalarning yangi sinfi hisoblanadi. Bu guruhning birinchi preparati bo'lmish *linezolid* (*zivoks*) xastalik qo'zg'atuvchilarning keng spektriga – grammusbat anaeroblar, ba'zi grammanfiy bakteriyalar va ko'pgina anaeroblarga qarshi samarador. Linezolid boshqa preparatlarga chidamlilik orttirgan infeksiyalarda qo'llaniladi.

Antimikrob ta'sir mexanizmi oqsil sintezini boshlang'ich bosqichlarini ingibirlash (pasaytirish) bilan bog'liq. Butun organizm sharoitida boshlang'ich preparat bakteriosid ta'sir ko'rsatishi haqida taxmin bor (in vitro sharoitida preparat bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi). Enteral va parenteral yo'l bilan qo'llanganda ham samarador. Asosan, grammusbat bakteriyalar qo'zg'atgan og'ir infeksiyalarni davolash uchun tavsiya etilgan.

### Preparatlar

Preparat nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik dozasi va kiritish yo'li	Chiqarish shakli
Nalidiksiv kislotasi — <i>Acidum nalidixicum</i>	Enteral 0.5 g	Kapsula va tabletkka 0.5 g

Siprofloksasin – <i>Ciprofloxacin</i>	Enteral va tomir ichiga 0,125 - 0,75 g	Tabletka 0,25, 0,5 va 0,75 g. 0,2% li eritma infuziya uchun 50 va 100 ml, 1% li eritma am-
Moksifloksasin —	Enteral 0,4 g	Tabletka 0,4 g
Ofloksasin – <i>Oxfloxacin</i>	Enteral 0,2 g	Tabletka 0,2 g
Norfloksasin —	Enteral 0,4 g	Tabletka 0,4 g
Nitroksolin —	Enteral 0,1 g	Tabletka 0,05 g
Furazolidon – <i>Furazolidonum</i>	Enteral 0,1-0,15 g	Tabletka 0,05 g
Furadonin – <i>Furadoninum</i>	Enteral 0,1-0,15 g	Tabletka 0,05 g, ichakda eruvchi tabletka 0,1 g
Furagin – <i>Furaginum</i>	Enteral 0,1-0,2 g, konyunktivaga 1 : 13000 eritma 1-2 tomchi	Kukun, tabletka 0,05 g

### ZAXMGA QASHI VOSITALAR

Zaxmni davolashda asosiy o'rinni *benzilpenisillin* preparatlari egallaydi. Bu maqsadda qisqa (benzilpenisillinning natriyli yoki kaliyli tuzlari) va davomli ta'sir etuvchi (benzilpenisillinning novakainli tuzi, bisillinlar) penisillinlar qo'llaniladi. Benzilpenisillinlar tez va kuchli treponemosid ta'sir ko'rsatadilar. Ularga tperonemalarning chidamliligi rivojlanganligi qayd etilmagan. Benzilpenisillinning preparatlari zaxmning hamma bosqichlar (davrlari)da ham samarador. Ularning dozasi va qo'llash davomiyligi xastalikning shakli va bosqichiga qarab belgilanadi.

Benzilpenisillinlarni ko'tara olmaganda (masalan, allergik reaksiyalar bilan bog'liq holatlarda) zaxmni davolash uchun boshqa antibiotiklar – tetrasiklinlar, eritromisinlar, azitromisin, seftrioksonlarni qo'llash mumkin. Ammo ular samaradorlik bo'yicha benzilpenisillinlardan kuchsizdirlar.

Antibiotiklardan tashqari zaxmni davolashda vismut preparatlarini qo'llashadi. Jumladan, *biyoxinol* (yod vismut xinning neytral shaftoli moyida 8% aralashmasi) va *bismoverol* (monovismut sharob kislotasining asosli vismut tuzining neytrallangan shaftoli moyidagi aralashmasi). Antibiotiklardan farqli o'laroq, vismut preparatlarining ta'sir spektri zaxm qo'zg'atuvchisi bilan cheklanadi.

Faolliklari bo'yicha benzilpenisillindan kuchsizdirlar. Ularning treponemastatik ta'sirini sullilgidril guruh tutgan fermentlar faolligini susayishi bilan bog'lashadi. Preparatlarning shifobaxsh ta'siri benzilpenisillinlarnikiga nisbatan ancha sekin rivojlanadi. MITdan vismut preparatlari so'rilmagani uchun ularni mushak ichiga kiritiladi. Asosan buyrak orqali peshob tarkibida hamda kam miqdorda ichak va ter bezlari orqali ajraladi. Vismut preparatlarini zaxmning hamma shaklida qo'llashadi.

Noxush ta'sirlar nisbatan kam kuzatiladi. Ushbu preparatlarga xos bo'lgan noxush o'zgarishlar bu tishning emal qismida milkni qirg'og'i bo'ylab qora dog'ning hosil bo'lishi hisoblanadi. Gingivit<sup>1</sup>, stomatit<sup>2</sup>, kolit, diareya, dermatit rivojlanishi mumkin. Buyrak va jigarni shikastlashi kamdan-kam kuzatiladi. Vismut preparatlarini qo'llaganda og'iz bo'shlig'i shilliq qavatining holati, buyrak va jigar faoliyatlarini kuzatish lozim.

Zaxmning kech bosqichlarida gummalarni so'rilib ketishini tezlashtirish uchun yod birikmalari (kaliy yodid) qo'llaniladi.

#### Preparatlar

Nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik doza kiritish yo'li	Chiqarish shakli
Biyoxinol- <i>Bitochinolum</i>	Mushak ichiga 2 ml (2-3 kunda 1 marta)	100 ml flakonlarda
Bismoverol- <i>Bismoverolum</i>	Mushak ichiga 1,5 ml (1 haftada 2 marta)	100 ml flakonlarda

<sup>1</sup> Milknlarni yallig'lanishi. Lotinchada gingiva – milk

<sup>2</sup> Og'iz bo'shlig'i shilliq qavatining yallig'lanishi. Grekchada stoma-og'iz

#### SILGA QARSHI VOSITALAR

Silni medikamentoz davolashda asosiy o'rinni ximioterapevtik vositalar egallaydi. Ularga quyidagi preparatlar mansub:

##### A. Sintetik vositalar

Izonid, Etionamid

Etambutol, Protionamid



Silga qarshi vositalarning ta'sir spektri. Qizil rang I guruh preparatlari, binafsha rang II guruh preparatlari, yashil rang III guruh preparatlari.

Sil ximioterapiyasining davomli bo'lishidan kelib chiqqan holda uning qo'zg'atuvchisining dorilarga chidamlilik orttirish muammosi katta ahamiyat kasb etadi. Umuman olganda, sil mikobakteriyasi hamma preparatlarga chidamlilik orttiradi. Ammo ba'zilar (rifampisin, streptomisin)ga tez rivojlanadi, ba'zilariga esa nisbatan sekinroq rivojlanadi (masalan, para-aminosalisilat natriyga). Chidamlilikni rivojlanishini sekinlashtirish maqsadida odatda, 2-3 ta preparatlarni birgalikda (kombinasiya) qo'llashadi.

Davolashning avvalida 2-3 ta preparatni shunday birga qo'llashning yana bir zaruriyati shundan iboratki, kasallikni qo'zg'atuvchisining dorilarga bo'lgan sezgirligi hali noma'lum bo'ladi va uni aniqlash faqat 1-2 haftadan keyin amalga oshirilishi mumkin. Shu sabab, ximioterapiyani bakteriologik tekshirishlar natijasini kutmay boshlab yuboriladi.

Odatda bu yaxshi, kerakli natija beradi, chunki sil mikobakteriyasining bir vaqtda 2-3 ta preparatga chidamlilik orttirgan shtamlari nisbatan juda kam uchraydi. Silni dori vositalari bilan davolashning mushkullashtiradigan yana bir jihati noxush ta'sirlarning rivojlanishidir. Ular tabiatiga ko'ra allergik va noallergik bo'lishi mumkin (1-jadval).

Bundan tashqari, antibiotiklarni qo'llaganda superinfeksiya yuzaga kelishi mumkin. Afsuski, ma'lum silga qarshi vositalarni deyarli hammasi noxush ta'sir rivojlantiradilar, faqat ularning yo'nalishlari va soni bir xil emasligi bilan farqlanadi. Ba'zilar ta'xdidli bo'lib (gepatotoksik, neyrotoksik, qon hosil bo'lishini susayishi, neyrotoksik) preparatni qo'llashni to'xtatishga asos bo'ladi.

Silga qarshi vositalarni<sup>1</sup> quyidagi tasnifi taklif etilgan:

*I-guruh* – eng samarador preparatlar: izoniazid va rifampisin.

*II-guruh* – samaradorligi o'rtacha preparatlar: etambutol, streptomisin, etionamid, pirazinamid, kanamisin, sikloserin, florimisin

*III-guruh* – samaradorligi kamroq preparatlar: PASK, tioasetazon



Silga qarshi yangi preparatlarni izlash davom etmoqda. Masala yuqori faollikka ega va kam zahar, noxush ta'sirlari bo'lmagan preparatlarni yaratishdan iborat. Ularga sil mikobakteriyasining chidamliligini imkoni boricha sekinroq rivojlanishi ahamiyatga ega. Iqtisodiy tomonini ham yodda tutmoq lozim. Bunday preparatlarni tabobat olamida keng qo'llashga imkoniyat - tannarxi arzon bo'lishidir, chunki ular bilan davolanish ancha davomli bo'ladi.

## SILGA QARSHI I-GURUH VOSITALARI

### a) Sintetik vositalar

Izonikotin kislotasi gidrazidlari (GINK) guruhining asosiy namoyondasi bo'lib izoniazid (tubazid, izoniozid) hisoblanadi. Sil mikobakteriyasiga qarshi u yuqori faollikka ega (streptomisindan ustun keladi). Streptomisindan farq qilib, hujayra ichida joylashgan sil mikobakteriyalariga ham ta'sir etadi. Moxov qo'zg'atuvchisiga ham susaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Boshqa mikroorganizmlar izoniazid ta'siriga chidamlidirlar.

Izoniazid sil mikobakteriyasiga mexanizmi, hozirgacha aniqlanmagan bakteriostatik yoki bakterisid ta'sir ko'rsatadi. Sil mikobakteriyasi devorining juda muhim tarkibiy qismi bo'lgan mikolev kislotasining sintezini susaytirishi haqida ma'lumot bor. Bu bilan izoniazidni sil mikobakteriyasiga tanlab ta'sir yetishini tushuntirsa bo'ladi. Chunki boshqa mikroorganizmlarda mikolev kislotasi yo'q.

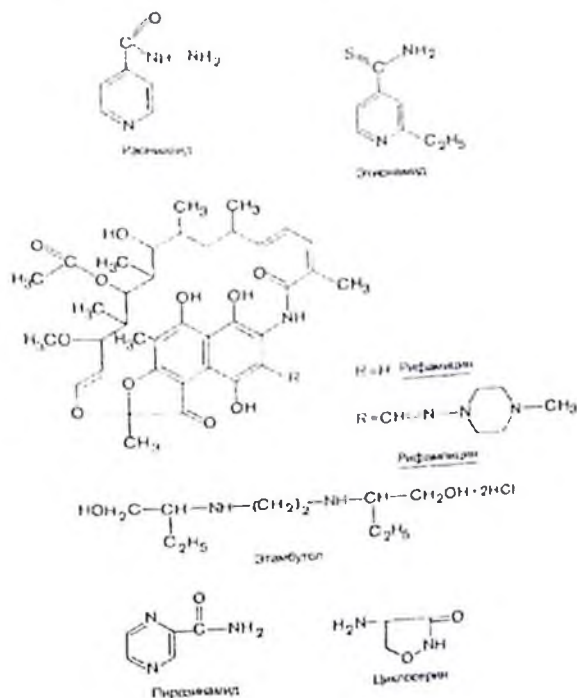
Bunda nuklein kislotalari sintezini keskin susayishi ham ahamiyatli bo'lishi mumkin.

Izoniazidga sil mikobakteriyasining chidamliligi streptomisin va rifampisinga nisbatan ancha sekinroq rivojlanadi.

Me'da-ichak traktidan izoniazid yaxshi so'riladi. To'qima bar'erlaridan preparat oson o'tadi va barcha to'qimalarga bir tekis tarqaladi. Seroz bo'shliqlarda va orqa miya suyuqliklarida (likvor) bakteriostatik konsentrasiyalarda aniqlanadi. Izoniazidning ko'p qismi kimyoviy o'zgarishlarga uchrab, metabolitlar hamda konyugatlar hosil qiladi. Izoniazidni organizmda inaktivatsiyasining (faolligini yo'qotilishi) muhim yo'llaridan bo'lib asetillanish hisoblanadi. Bu jarayonning tezligi nasliy belgilanganligi isbotlangan. Ba'zi insonlarda<sup>2</sup> izoniazid sekin

inaktivasiyalanadi va shu sababli organizmda uning konsentrasiyasining kamayishi preparatni tez inaktivasiyalanish holatiga nisbatan anchagina sekinroq kechadi.

### Ba'zi silga qarshi vositalarning kimyoviy tuzilishi



Qon zardobida izoniazid miqdori 50 % kamayish (1,2) guruhlarda 2,5 baravargacha farq qilishi mumkin. Tabiiyki, izoniazidni bunday o'ziga xosligi preparatni dozasini belgilashda inobatga olinishi zarur, chunki bu bilan nafaqat moddaning bakteriostatik konsentrasiyasi, balki noxush ta'sirlari yuzaga

kelishi ham bog'liq.

Izoniazidlarning asosiy miqdori va uning o'zgarishidan hosil bo'lgan mahsulotlar 1 kun davomida asosan buyrak orqali ajraladi.

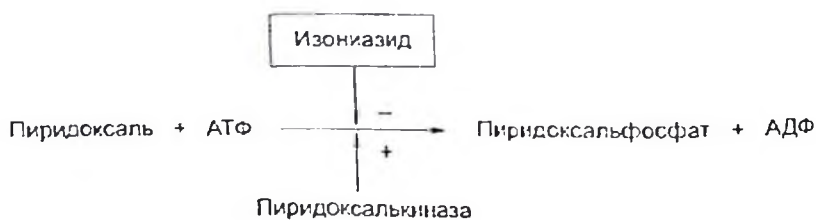
Izoniazidni silning barcha shakllarida qo'llashadi. Preparatni odatda ichishga beriladi, ba'zan to'g'ri ichakka kiritiladi (rektal). Zaruriyat tug'ilganda uni tomir yoki mushak ichiga kiritish mumkin (u suvda yaxshi eriydi). Izoniazid eritmalarini seroz bo'shliqlar va yiring yo'llarini (oqimalarni) chayish uchun ham ishlatiladi.

Izoniazidlarni qo'llash xilma-xil noxush ta'sirlar rivojlanishi bilan kechadi. Izoniazidning asosiy salbiy xossasi bu uning neyrotoksikligidir. U asosan nevrirlarda, shu jumladan, ko'rish nervini jarohatlanishida namoyon bo'ladi. MNS tomonidan ham noxush o'zgarishlar kuzatilishi mumkin (uyqusizlik, ruhiy buzilishlar, xotirani buzilishi, muvozanatni buzilishi). Ba'zi bemorlarda og'iz

qurish, ko'ngil aynish, qayt qilish, qabziyat, yengil anemiya yuzaga keladi. Allergik reaksiyalar nisbatan kam uchraydi. Ba'zi holatlarda terida o'zgarishlar, istmalash, eozinofiliya bo'ladi.

Izoniazidning ko'p noxush ta'sirlari aminokislotalarning xilma-xil almashinuvi uchun koenzim bo'lgan piridoksalfostatni (2-chizma) hosil bo'lish jarayonining susayishi bilan bog'liqdir. Shundan kelib chiqqan holda, noxush ta'sirlarning oldini olish uchun (masalan nevritlarni) izoniazid bilan birgalikda piridoksin (vitamin V<sub>6</sub>) beriladi.

Allergik reaksiyalarni allergiyaga qarshi vositalarni qo'llash orqali bartaraf etiladi.



(+) – rag'batlantiruvchi ta'sir (-) – susaytiruvchi ta'sir

## 2-chizma. Izoniazid ta'sirining yo'nalishi

Izonikotin kislotasini gidrozidi unumlariga flivazid, metazid, eruvchan salyuzid ham mansub. Ularning barchasi izoniazidlarga nisbatan faolsizroq va unga nisbatan hech qanday ustunlikka ega emaslar. Ularni kamdan-kam izoniazidni ko'tara olmaslik holatlarida qo'llashadi.

### b) Antibiotiklar

#### Rifamisin guruhi

Rifamisin (rifosin) *Streptomyces mediterranei* ishlab chiqaruvchi antibiotikdir. U murakkab makrosiklik tuzilishga ega. Ushbu guruhga yarimsintetik preparat rifampisin (rifampin, rifadin, rimakton) ham tegishli. Ikkala birikma ham sil va moxov mikobakteriyalariga hamda grammusbat bakteriyalarga kuchli ta'sir ko'rsatadilar. Katta konsentrasiyalarda grammanfiy mikroorganizmalarga (ichak tayoqchasi, kapsulali bakteriyalar, ko'k yiring tayoqchasining ba'zi shtammlari, shigellalar, salmonellalar) va proteyning ba'zi turlariga qarshi faoldirlar.

Rifampisin guruhi antibiotiklarining antimikrob ta'siri RNK-polimerazaning susayishi bilan bog'liq bo'lsa kerak (hoynahoy DNK ga bog'liq RNK-polimeraza faolligining susayishi hisobiga bo'lsa kerak). Ular bakteriostatik, katta konsentrasiyalarda esa – bakteriosid ta'sir ko'rsatadi. Ichilganda o'zining faolligi bo'yicha izoniazidga tenglashadigan rifampisin juda katta qiziqish uyg'atadi.

Rifampisin MTTdan yaxshi so'riladi. To'qima to'siqlaridan, shu jumladan, GEB dan oson o'tadi. Terapevtik ta'siri 8-12 soat davomida saqlanadi. Preparat safro, qisman pebosh, bronx va ko'z yosh bezlari mahsuloti tarkibida ajraladi.

Qo'llashga asosiy ko'rsatma bu silning barcha shakllaridir. Ammo rifampisinga sil mikobakteriyasi anchagina tez chidamlilik orttirgani sababli uni boshqa silga qarshi vositalar bilan birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir. Rifampisinni boshqa preparatlar samarasiz bo'lgan holatlarda ham qo'llaniladi.

Rifampisinni enteral va tomir ichiga kiritiladi, rifampisinni mushak va tomir ichiga hamda mahalliy qo'llashadi.

Rifampisin guruhi preparatlari jigar funksiyasiga salbiy ta'sir etishlari mumkin (ayniqsa, mavjud bo'lgan xastalik fonida yoki preparatlarni davomli qo'llaganda). Leykopeniya rivojlanishi mumkin. Bir qator bemorlarda dispeptik buzilishlar kuzatiladi. Ba'zan allergik reaksiyalar qayd etiladi. Homiladorlikning 1-uch oyida (homilaga zararli ta'siri bo'lishi mumkin) ushbu antibiotiklarni qo'llash tavsiya etilmaydi.

Rifampisin peshob, so'lak va ko'z yoshini qizil rangga bo'yaydi. Rifampisinning kamchiliklaridan biri bu tannarxining yuqoriligidir.

Silga qarshi vositalarning farmakokinetikasi

Preparatlar	Ichilgan- da so'rili- shi	Qon zardobida maksimal konsentrasi- ya hosil bo'lish vaqti (soat)	Zardob oqsillari bilan bog'lanish i (%)	Qon zardobida konsentrasiyasi 50 % ga kamayish vaqti (t:2) soat	Preparat va uning metabolitlarining buyrak orqali ajralishi (%)
Izoniazid	To'liq	1-1.5	<10	1-4	10 (90)

Rifampisin	To'liq	1-3	80-90	2-5	13 (17)
Streptomisin sulfat	YOmon <sup>1</sup>	0,5-2 (m/i)	10-30	~2,5	95
Etambutol	70-85%	2-4	20-30	3-4	50 (15)
Pirazinamid	To'liq	2-8	10-20	9-10	15 (70) <sup>2</sup>
Sikloserin	70-90%	3-4	0	10-12	100
Paraamino salisilat Na	to'liq	1-1,5	~15	~1	25-30 (50)

<sup>1</sup> parenteral kiritiladi

<sup>2</sup> Qavs ichida ajratilayotgan metabolitlar % da ko'rsatilgan

<sup>3</sup> 24 soat davomida

m/i - mushak ichiga

## SILGA QARSHI II GURUH VOSITALARI

### a) Sintetik vositalar

Etambutol (diambutol, miambutol) yuqori darajada silga qarshi faollikka ega. Eksperimental tadqiqotlar natijasiga ko'ra enteral qo'llaganda etambutolning faolligi izoniazidnikiga teng. Boshqa mikroorganizmlarga ta'sir etmaydi. Etambutolning ta'sir mexanizmi hujayra qobig'inining sintezini susaytirish bilan bog'liq deb hisoblashadi. Mikobakteriyalarning etambutolga chidamliligi nisbatan sekin rivojlanadi. MITdan preparat to'liq bo'lmasada (taxminan  $\frac{3}{4}$  qismi) bakteriostatik ta'sir etish uchun yetarli miqdorda so'riladi.

Asosan buyrak orqali 1 sutka davomida ajraladi. Peshobda o'zgarmagan etambutol va uning metabolitlari aniqlanadi. Ularning kamroq qismi ichak orqali ajraladi.

Etambutolni silning har-xil shakllarida, odatda boshqa preparatlar bilan birgalikda (masalan, rifampisin+etambutol+izoniazid; rifampisin+etambutol; izoniazid+etambutol) qo'llaniladi.

Etambutolning noxush ta'sirlari sifatida ko'rishning buzilishi eng xos hisoblanadi (shu jumladan, rang ajratish, ayniqsa, yashil va qizil ranglarni ajratish). Agar ko'z nervining yallig'lanishi boshlansa bu asorat og'ir kechadi. Ko'rishning

buzilishlari odatda etambutol bilan davolash boshlangandan 2-6 oydan keyin yuzaga chiqadi va preparatning dozasi bog'liq. O'z vaqtida preparatni qabul qilish to'xtatilsa ko'rish asta-sekin tiklanadi. Etambutol bilan davolashda ana shunday asorat yuzaga chiqish ehtimoli mavjudligidan ko'zning funksiyasini muntazam nazorat qilib turish lozim. Etambutol ta'sirida allergik reaksiyalar kamdan-kam bo'ladi.

Etionamid (tionid, trekator)ning ta'sir spektri sil mikobakteriyasiga va moxov qo'zg'atuvchisi bilan cheklangan. Unga sil mikobakteriyasi tez ko'nikish (chidamlilik) orttirganligidan uni har doim boshqa preparatlar bilan qo'shib ishlatiladi.

MIT dan yaxshi so'riladi. Etionamid GEB dan yaxshi o'tadi. Jigarda tez parchalanib faolsizlanadi va peshob tarkibida asosan metabolitlar tarzida ajraladi. Preparat ichishga va rektal kiritishga tavsiya etiladi. Tomirga kiritish uchun etionamid gidroxloridini qo'llashadi.

Etionamid tez-tez noxush ta'sirlar rivojlantiradi. Mahalliy ta'sirlantiruvchi xossasi unda juda kuchli. Shu sababli ichilganda taxminan 50% bemorlarda dispepsiya (ba'zan og'ir kechadi) rivojlanadi. Ularni kamaytirish uchun nikotinamid beriladi. Shu bilan bir qatorda allergik reaksiyalar ham uchraydi. Ba'zida gepatit, ortostatik kollaps, periferik va markaziy nerv sistemasida buzilishlar va boshqa noxush ta'sirlar rivojlanadi.

Pirazinamid (treventiks) etionamidga o'xshash preparat. U kam zahar- roq ekanligi xaqida ma'lumotlar mavjud. Pirazinamid tuberkulostatik (sil qo'zg'atuvchini rivojlanishini to'xtatish) faolligi bo'yicha PASKdan ustun bo'lsa ham, izoniazid, rifampisin va streptomisidan kuchsizroq. Boshqa mikroorganizmlarga ta'sir etmaydi. Faqat pirazinamidni o'zini qo'llaganda sil mikobakteriyalarining unga chidamliligi tez rivojlanadi.

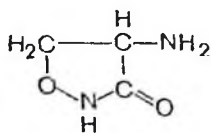
MITdan yaxshi so'riladi. Gematoensefalik baryerdan o'tadi. Pirazinamidning asosiy mqdori va uning metabolitlari buyrak orqali ajraladi. Boshqa preparatlar bilan birgalikda qo'llaniladi. Pirazinamidni kuniga 3-4 martadan enteral qo'llashga (ichishga) beriladi. Noxush ta'sirlardan eng jiddiysi gepatotoksikligidir. SHu sababli

pirazinamidni qo'llaganda jigar funksiyasini muntazam nazorat qilish darkor. Jigar funksiyasining buzilishi preparatni qo'llashni to'xtatishga asos bo'ladi. Ko'pgina bemorlarda dispeptik o'zgarishlar ham kuzatiladi. Pirazinamid ta'sirida organizmda peshob kislotasini to'planib qolishi podagra xastaligi xurujlarini rivojlanishiga olib keladi. Allergik reaksiyalar rivojlanishi mumkin (istmalash, dermatitlar, cozinofiliya va boshqalar)

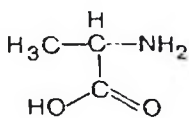
### b) Antibiotiklar

Sikloserinni turli turdagi aktinomisitlar ishlab chiqaradi. Sintetik yo'l bilan ham olingan.

Keng ta'sir spektriga ega. Dori preparati sifatida sikloserinni D-izomeri ishlatiladi. Hujayra tashqarisida va hujayra ichkarisida joylashgan sil mikobakteriyasiga qarshi eng samarador (faolligi bo'yicha izoniazid, rifampisin, streptomisidan kuchsizroq). Boshqa mikroorganizmlarga katta konsentrasiyada ta'sir ko'rsatadi. Hujayra devori sintezini buzib sikloserin bakteriosid ta'sir etadi. Sikloserin kimyoviy tuzilishi jihatdan D-alanining o'xshash bo'lganidan raqobatdoshlik asosida D-alaninrasemaza va D-alaninsintetaza fermentlarni faolligini susaytiradi (ingibisivalaydi). Natijada ko'pgina bakteriyalar hujayra devorini tuzilishi uchun zarur bo'lgan D-alanil-D-alanin dipeptidini hosil bo'lishi buziladi.



D-Циклосерин



D-Аланин

Sil mikobakteriyasini sikloseringa chidamliligi nisbatan sekin rivojlanadi. MIT dan yaxshi so'riladi. Orqa miya suyuqligiga (likvor) oson o'tadi, undagi preparatning konsentrasiyasi qon zardobidagiga yaqin. Kiritilgan sikloserinning taxminan 1/3 kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi. Preparat buyrak orqali ajraladi (1 sutka davomida taxminan 50 %).

Sikloserinni qo'llashga ko'rsatma bu boshqa silga qarshi vositalarni ko'tara olmaslik yoki ular samarasiz bo'lgan holatlardir. I va II-guruh preparatlar bilan

sikloserinni birgalikda qo'llash eng yaxshi natija beradi. Preparat enteral qo'llaniladi (ichish tavsiya etilgan).

Sikloserinni qo'llaganda tez-tez noxush ta'sirlar yuzaga keladi. Asosan bular asab-ruhiy buzilishlar, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, tremor, tirishish, qo'zg'alish yoki depressiv psixozlar, ba'zida dispepsiya kabi buzilishlar kuzatiladi. Allergik reaksiyalar juda kam bo'ladi.

MNS funksiyalarini buzilishlarini bartaraf etish uchun piridoksin, glyutamin kislotasi, ATF preparatlari kiritiladi.

Kanamisinni *Streptomyces Kanamyceticus* ishlab chiqaradi. Preparat aminoglikozidlar guruhidagi antibiotiklarga mansub. Sulfat shaklida chiqariladi.

Kanamisin keng antibakterial ta'sir spektriga ega. Jumladan sil mikobakteriyasi, ko'pgina grammusbat va grammanfiy bakteriyalarga halokatli ta'sir ko'rsatadi. Streptokokklar (enterokokklardan tashqari), pnevmokokklar ulaming ta'siriga kam sezgilar. U ko'k yiring tayoqchasi, anaeroblarga, spiroxetalarga, patogen zamburug'larga va haqiqiy viruslarga ta'sir etmaydi. Uning antimikrob ta'sir mexanizmi bakteriyalarda oqsil sintezini susaytirishi bilan bog'liq. Kanamisin bakteriostatik hamda bakteriosid ta'sirga ega. Bakteriyalar kanamisiga tez turg'unlik orttiradilar. MIT dan preparat juda oz miqdorda so'riladi, rezorbtiv ta'siridan foydalanish uchun prerapatni mushak ichiga kiritiladi. Shu yo'l bilan qo'llanganda qon zardobida preparatning maksimal konsentrasiyasi taxminan 1 soatdan so'ng aniqlanadi. Antibakterial ta'siri 6-12 soatgacha saqlanadi. GEB dan kanamisin amaliy jihatdan o'tmaydi. Buyrak orqali ajraladi.

Tibbiyot amaliyotida kanamisin II-guruh silga qarshi vositalar preparatlari sifatida hamda grammanfiy mikroorganizmlar (ichak tayoqchasi, kapsulali bakteriyalar va boshqalar), protey, tilla stafilakokk va boshqa kanamisin ta'siriga sezgir bo'lgan qo'zg'atuvchilar bilan chaqirilgan infeksiyalarda qo'llaniladi. Boshqa antibiotiklarning samarasiz ekanligi kanamisinni qo'llashga asosdir.

Mushaklar ichiga inyeksiya qilishdan tashqari preparat tana bo'shliqlariga kiritilishi mumkin. Bundan tashqari, uni ba'zida enteral qo'llashga tavsiya etiladi (ichak mikroflorasini qo'piyishini to'xtatish uchun).



Kanamisin yuqori zaharlilik bilan xarakterlanadi. Jumladan, u gentamisin va streptomisinga nisbatan kuchliroq (lekin neomisindan kamroq) ototoksiklikka ega.

Quloqda shang'illash (shovqin)ni paydo bo'lishi preparatni qo'llashni to'xtatishga asos bo'ladi, chunki u eshituv nervini jarohatlab, eshitishni qaytmas susayishiga, hattoki gunglikka olib kelishi mumkin. Kanamisinni ototoksik ta'siri, ayniqsa, uni uzoq muddat qo'llaganda xavfli (silni davolashda). Vestibulyar buzilishlar nisbatan kam uchraydi. Kanamisin yaqqol ko'zga tashlanadigan nefrotoksik ta'sirga ham ega. Shu sababli davolash davrida muntazam nafaqat eshitish holatini, balki buyrak funksiyasini ham nazorat qilish darkor. Bundan tashqari, jigarga ham salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Ba'zan allergik reaksiyalar kuzatiladi.

Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar va ehtiyot chorolari neomisin va gentamisinnikiga o'xshash.

II guruh silga qarshi antibiotiklarga kapreomisin va florimisin sulfat (viomisin)lar ham tegishli.

## SILGA QARSHI III GURUH VOSITALARI

### a) Sintetik vositalar

Bu silga qarshi zahira vositalar har xil kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan birikmalar bilan namoyish etilgan. Ularga PASK va tioasetazon (moddalarning tuzilisha qarang) taalluqli. Ushbu moddalarni har birini boshqa preparatlar bilan birgalikda qo'llashadi.

Para-aminosalisilat natriy (PASK) sil mikobakteriyasiga bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi. Uning ta'sir mexanizmi sil mikobakteriyasining rivojlanishi va ko'payishi uchun zarur bo'lgan paraaminobenzoy kislotasi bilan raqobatiga asoslangan. Boshqa mikroorganizmlarga u ta'sir etmaydi. PASK ning faolligi yuqori emas. Shu sababli uning faqat boshqa, unga nisbatan faolroq bo'lgan preparatlar bilan birgalikda (kombinasiya) qo'llashadi. Qayd etilganidek, PASK ga turg'unlik sekin rivojlanadi.

PASK ovqat hazm qilish traktidan yaxshi soʻriladi. Seroz boʻshliqlarida kerakli miqdorda toʻplanadi. GEB dan oz darajada oʻtadi. Qon zardobida 6 soatdan keyin juda kichik konsentrasiyada aniqlanadi. Organizmdan oʻzgarmagan holda hamda metabolitlar va konyugatlar (asosan PASK ning asetillangan hosilasi) koʻrinishida buyrak orqali ajraladi. Kiritilgan dozani 6 soat mobaynida taxminan 60 %, 24 soat ichida esa taxminan 90 % ajraladi.

Silning hamma shakllarida qoʻllaniladi. Odatda ichiladi, baʼzida tomirga kiritishning zaruriyati tugʻiladi.

Noxush taʼsirlaridan eng koʻp uchraydigani, mahalliy qoʻzgʻatuvchanlik xossasi bilan bogʻliq dispepsiyadir. Bunda koʻngil aynish, qayt qilish, diareya, qorin sohasida ogʻriq, ishtahani buzilishi, kamdan-kam hollarda, agranulositoz, gepatit, kristalluriya rivojlanadi. Koʻpgina bemorlarda gipotireoz belgilar bilan kechuvchi boʻqoq aniqlanadi. Allergiya bilan bogʻliq terida oʻzgarishlar, istmalash, artritlar, eozinofiliya va boshqalar boʻlish mumkin.

Tioasetazon (tibon, konteben)ning mikroblarga qarshi taʼsir spektri sil mikobakteriyasi va moxov qoʻzgʻatuvchisi bilan chegaralangan. Silga qarshi faolligi boʻyicha tioasetazon I va II guruh preparatlaridan kuchsiz. Tioasetazonga sil mikobakteriyasining chidamliligi nisbatan sekin rivojlanadi.

MIT dan preparat yaxshi soʻriladi. Qisman jigarda faolsizlanadi. Organizmdan I sutka davomida ajraladi. Preparatning koʻp qismi buyrak orqali chiqariladi.

Tioasetazonni enteral yoʻl bilan asosan oʻpkadan tashqaridagi silni davolashda (shilliq qavatlar va seroz pardalar, limfatik tugunlar sili) qoʻllaniladi. Bir qator hollarda tioasetazonni moxovni davolash uchun buyuriladi.

Tioasetazonning zaharliliği ancha yuqori. U qon hosil qilish (anemiya, leykopeniya, agranulositoz), buyrak (albuminuriya, silindruriya) va jigar (sariq atrofiyagaacha) tomonida nisbatan koʻp noxush oʻzgarishlar rivojlantiradi. Bundan tashqari uni qoʻllaganda dispepsiya, allergiya va boshqa salbiy taʼsirlar yuzaga keladi.

Tioasetazonni qo'llash qon hosil qilish, jigar va buyrak funksiyalarining holatini muntazam nazorat qilib borishni talab qiladi.

### Preparatlar

Nomi	Kattalar uchun o'rtacha terapevtik doza, kiritish yo'li	Chiqarish shakllari
Izoniazid - Isoniazidum	Enteral 0,3 g Tomirga tomchilab 0,02-0,15 g/kg (0,2% eritma)	Sochma,tabletka - 0,1, 0,2 va 0,3 g 10 % eritma amp. 5 ml dan
Rifampisin -Rifampicinum	Enteral 0,45 g Tomirga 0,3-0,9 g	Kaps. 0,05 va 0,15 g Amp. 0,15 g (ex temporae)
Etambutol - Ethambutolum	Enteral 0,025 g/kg	Tabl. 0,1, 0,2 va 0,4 g
Etionamid - Ethionamide	Enteral 0,25 g	Tabl. 0,25 g (qobiqli)
Protionamid - Protionamide	Enteral 0,25 g	Tabl.(draje) 0,25 g
Sikloserin - Cycloserinum	Enteral 0,25 g	Tabl. kapsula - 0,25 g
Pirazinamid - Pirazinamide	Enteral 1 g	Tabl. 0,5 va 0,75 g
Kanamisin sulfat - Kanamycini sulfas	Mushakga 1 g Ingalyasiya 0,25-0,5 g	Flakonda 0,5 va 1 g (ex temporae) Ampulada 5% - 5 va 10 ml
Florimisin sulfat - Florimycini sulfas	Mushakga 0,5-1 g	Flakonda 0,5 va 1 g
Para-aminosalisilat natriy - Natrii para-aminosalicylas	Enteral 3-4 Tomirga 3 % - 250 ml	Tabl. 0,5 g Flakonda 3%-250 va 500 ml
Tioasetazon - Thioacetozonum	Enteral 0,05 g	Tabl. 0,025 va 0,05 g

### 24-BOB VIRUSLARGA QARSHI VOSITALAR

Viruslarga qarshi vositalarni yaratish infeksiyalar ximioterapiyasining eng murakkab vazifalaridan biri. Bu RNK va DNK tutgan viruslar hujayra ichidagi obligat parazitlar bo'lganliklari bilan bog'liq. Viruslar ko'payish jarayonida asosan makroogganizm hujayrasining biosintez apparatini ma'lum darajada modifikasiyalab ishlatadilar. Shu sababli, xo'jayin hujayrasini jarohatlamay faqat viruslarga tanlab ta'sir etuvchi vositalarni yaratish juda qiyin. Ammo ba'zi viruslar

(masalan, oddiy herpes virusi, o'rab oluvchi lishay virusi va boshqalar) hujayra ichiga kirgach o'zlarini fermentlarini hosil qiladilar va bu fermentlar hujayraning shu kabi fermentlaridan farq qilishi mumkin. Ana shunday fermentlar qatoriga DNK-polimeraza tegishli. Jumladan, asikloguanozin (asiklovir) hujayraga kirgach fosforlanadi va trifosfat ko'rinishida oddiy chechak virusining DNK-polimerazasini susaytiradi (hujayraning polimerazasiga nisbatan katta darajada). Bundan tashqari ushbu birikma virusning DNK tarkibiga kirib oladi. Ribavirin 5-trifosfat ko'rinishida viruslarning RNK-polimerazasini susaytiradi. Azidotimidin VICH infeksiyasi virionlarining teskari transkriptazasini susaytirishi aniqlangan. Peptid tuzilishiga ega bo'lgan preparatlar (sakvinavir) VICH proteazasini qaytmas ingibitsiyalaydi. Viruslarning neyraminidazasini ingibitsiyalovchi viruslarga qarshi vositalar yaratilgan. Olingan ma'lumotlar yangi tanlab ta'sir ko'rsatuvchi viruslarga qarshi vositalarni yaratishda nihoyatda katta kelajakka ega.

Viruslarga qarshi vositalarning ta'sir yo'nalishi har xil va hujayra bilan virusning o'zaro ta'sirini turli bosqichiga taalluqlidir. Jumladan, quyidagilarga susaytiruvchi ta'sirga ega bo'lgan moddalar ma'lum:

- 1) virusni hujayraga adsorbsiyalanishi yoki uni hujayraga kirishi (enfuvirtin,  $\gamma$ -globulin);
- 2) virus genomini ozodlikka chiqish ("deproteinizasiya") jarayoni (midantan, remantadin);
- 3) viruslarning erta oqsil-fermentlarini sintezi (guanidin);
- 4) nuklein kislotalarini sintezi (zidovudin, asiklovir, vidarabin, idoksuridin va boshqa nukleozid analoglari);
- 5) viruslarni "kechki" oqsillarining sintezi (sakvinavir);
- 6) virionlarni yig'ilishi (metisazan).

Bundan tashqari organizmga tushgach viruslar hujayrada biologik farq bo'lgan glikoprotein – interferonlarni hosil bo'lishiga olib keladi va ular orqali immunitetni gumoral hamda hujayra bo'g'imlarini ishga tushiradi.

Virus oqsillari kuchli antigen bo'lganliklaridan viruslarni neytrallovchi antitelalar hosil bo'lishiga olib keladi. Interferonlar sintezini va antitelalar hosil

bo'lishini rag'batlantiruvchi dori vositalarini yaratish ham virusli infeksiyalar bilan kurashishda ulkan kelajakka ega. deb hisoblanadi.

Dori vositalari sifatida qo'llanilayotgan viruslarga qarshi moddalar quyidagi guruhlardan iborat bo'lishlari mumkin (3-jadvalga qarang).

**Sintetik vositalar:**

*Nukleozidlar analoglari* – zidovudin, asiklovir, vidarabin, gansiklovir, trifluridin, idoksuridin

*Peptidlar unumlari* – sakvinavir

*Adamantan unumlari* – midantan, remantadin

*Indolkarbon kislota unumlari* – arbidol

*Fosfono chumoli kislota unumlari* – foskanet

*Tiosemikarbazon unumlari* – metisazon

**Makroorganizm hujayralari ishlab chiqaruvchi biologik moddalar** – interferonlar.

3-jadval. Viruslarga qarshi preparatlarni qo'llashga ko'rsatmalar

<i>Viruslar oilasi</i>	<i>Virus / xastalik</i>	<i>Preparat</i>
<b>DNK tutgan viruslar</b>		
Gerpes viruslar (uchuq viruslari)	Oddiy uchuq virusi: teri. shilliq qavatlar, jinsiy a'zolar uchug'i, uchuqli ensefalit, uchuqli keratit	asiklovir, valasiklovir, foskarnet, vidarabin, trifluridin, idoksuridin
	Sitomegaloviruslar: retinit, kolit, zotiljam va boshqa-lar <sup>1</sup>	gansiklovir, foskarnet, vitaven
	Varicella zoster virusi: o'rab oluvchi lishay, suvchechak	asiklovir, foskarnet
Poksviruslar	Tabiiy chechak virusi: chechak	metisazon
Gepadnaviruslar	Gepatit Bva C: surunkali faol hepatit	interferon- $\alpha$ -2 $\beta$
<b>RNK tutgan viruslar</b>		
Retroviruslar	Inson immun tanqisligi virusi (VICH, HTV):	zidovudin, didanovin, zalsitabin, stavudin,

	VICH-infeksiya (shu jumladan SPID ham)	sakvinavir, ritonavir, indinavir, neflnavir, nevirapin, delavirdin
Ortomiksoviruslar	Gripp virusi: Gripp: a) A tipdagi gripp virusi b) B tipdagi gripp virusi	remantadin, midantan (amantadin) arbidol, zanamivir, oseltamivir, ribavirin
Paramiksoviruslar	Respirator-sinsitial virus: bronxiolit, zotiljam	ribavirin

<sup>1</sup>Sitomegalovirusli infeksiyalarning klinik belgilari xilma-xil.

Sitomegaloviruslar ba'zida og'ir oqibatli homila va perinatal infeksiyalarni tez-tez sababchisidirlar. Ushbu viruslar sitostatinlarni qo'llash sababli rivojlangan immunodepressiyalarda hamda VICH-infeksiya (OITS)da faollashadi.

Samarador viruslarga qarshi vositalarning katta guruhi purin va pirimidin nukleozidlari bilan namoyon etilgan. Ular nuklein kislotalarini sintezini ingibitsiyalovchi antimetabolitlardir (3-jadvalga qarang).

Keyingi yillarda ayniqsa katta e'tibor retroviruslarga qarshi teskari transkriptaza va proteazalar ingibitori bo'lgan preparatlarga qaratilgan. Bu guruh moddalariga bunday katta qiziqish ularni OITS<sup>1</sup>ni davolashda qo'llanishi bilan bog'liq. OITSni maxsus retrovirus – inson immuntanqisligi virusi (IIV; HIV<sup>17</sup>) rivojlantiradi. OITSni davolash retroviruslarga qarshi va simptomatik davolash vositalarini qo'llashni talab qiladi.

IIV infeksiyasini davolashda samarador bo'lgan retroviruslarga qarshi preparatlar quyidagi guruhlardan iborat:

### 1) Teskari transkriptaza ingibitorlari:

#### A) Nukleozidlar:

Zidovudin

Didanozin

<sup>1</sup>Инглиз адабиётида – AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome)

<sup>2</sup> HIV – Human immunodeficiency virus. ИИВнинг икки тури ажратилади: ИИВ-1 (HIV-1) – ИИВ инфекциясини ва ОИТС чакиради. Шимолий ва Жанубий Америка, Европа, Осиё ва Африкада тарқалган. Биринчи марта Марказий Африкада топилган. ИИВ-2 (HIV-2) ИИВ-1 га ўхшаш, ammo вирулентлиги камроқ. ИИВ инфекциясини ривожлантиради. ОИТСга хос бўлган ўзгаришларни камдан-кам юзага келтиради. Асосан Ғарбий Африкада учрайди.

Zalsitabin

Stavudin

*B) Nukleozid bo'lmagan birikmalar*

Nevirapin

Delavirdin

Efavirens

**2) HIV proteazalarining ingibitorlari:**

Indinavir

Ritonavir

Sakvinavir

Nelfinavir

Retroviruslarga qarshi birikmalardan biri nukleozidlarning hosilasi bo'lgan zidovudin (azidotimidin, retrovir, 3-azido-3-dezoksitimidin) hisoblanadi. Uning ta'sir prinsipi shundan iboratki, u hujayralarda fosforlanib trifosfatga aylanadi va virionlarning teskari transkriptazasini ingibitsiyalaydi. Shu tufayli, viruslarning RNKsidan DNK hosil bo'lishiga to'sqinlik qiladi. Natijada, iRNK va virus oqsillarini sintezi to'xtaydi. Ana shu jarayon preparatning shifobaxsh ta'siri zaminida yotadi. Preparat yaxshi so'riladi, biologik o'zlashtirilish darajasi anchagina katta. Gematoensefalik baryerdan oson o'tadi. Preparatning taxminan 75% i jgarda metabolizmga uchraydi (azidotimidinning glyukuronidi hosil bo'ladi). Zidovudinning bir qismi buyrak orqali o'zgarmagan holda ajraladi (4-jadval).

Zidovudinni qo'llash imkoni boricha erta boshlanmog'i kerak. Uning terapevtik ta'siri davolashning birinchi 6-8 oylarida yuzaga keladi. Zidovudin bemorlarni xastalikdan halos eta olmaydi, faqat uni rivojlanishini to'xtatadi. Retroviruslarni unga chidamliligi rivojlanishini e'tiborga olmoq darkor.

Noxush ta'sirlari ichida birinchi o'rinda gematolitik buzilishlar: anemiya, neytropeniya, trombositopeniya, pansitemiya turadi. Bosh og'rig'i, uyqusizlik, miialgiya, buyrak funksiyasini buzilishi bo'lishi mumkin.

HIV ga qarshi stavudin (zerit) ham samarador. U timidinning sintetik analogidir. Organizmda trifosfatga aylanadi va u teskari transkriptazani ingibisiyalashi va DNK, iRNK va virus oqsilini sintezini susaytirishi hisobiga HIV replikasiyasini bostiradi.

4-jadval. Teskari transkriptaza ingibitorlarini qiyosiy tasviri.

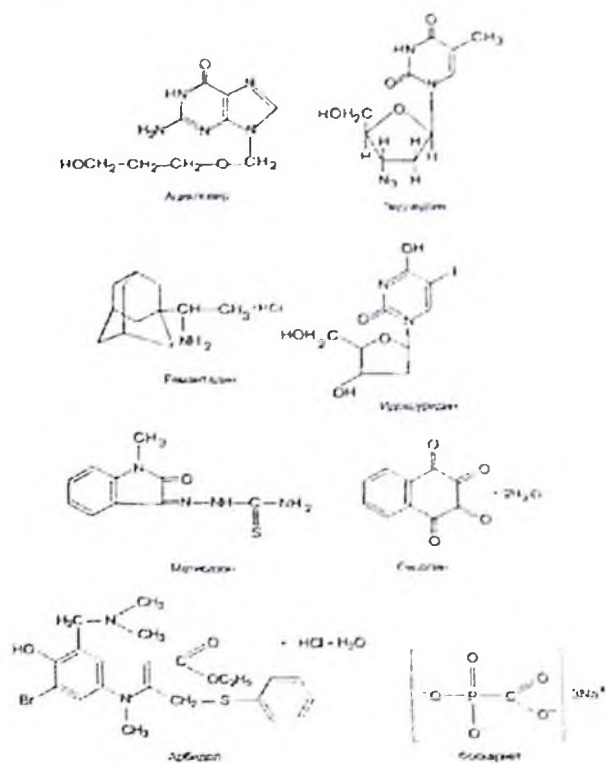
Preparat	Viruslarga qarshi samaradorligi	Biologik o'zlashtirilish darajasi, %	Preparating qon zardobida maksimal konsentratsiyada to'planish vaqti ( $T_{max}$ ), soat	Yarim ajralish davri ( $t_{1/2}$ ), soat	Qon o'ardobi oqsillari bilan bog'lanishi, %	Jigarda metabolizmgga uchrashi, %	Buyrak orqali o'zgarman preparatni ajralishi, %
<b>Nukleozidlar:</b>							
Zidovudin	++	60-70	0,5-1	0,8-1,9	20-38	60-80	15
Didanozin	++	40	0,5-0,75	1,0	<5	50	20-50
Zalsitabin	+	~90	0,8	1-2	<5	20	60-70
Stavudin	++	80-90	0,5-0,75	1,4	<5	80	40
Lamivudin	++	80	0,5-1,5	5-7	<35	20-30	50-85
Abakavir	+++	>70	0,5-0,63	0,8-1,5	~50	>80	<5
<b>Nukleozid birikmalar:</b>							
Nevirapin	+++	90	2-4	25-30	60	>97	<3
Delaverdin	+++	85	0,5	2-11	40-50	>97	<3
Efavirens	+++	50	3,5-5	40-50	99	>97	<1

Enteral yo'l bilan kiritilganda tez va yaxshi so'riladi, biologik o'zlashtirilish darajasi yuqori. Qon zardobida tez to'planadi. Zardob oqsillari bilan juda oz miqdorda bog'lanadi. Preparatning asosiy qismi va uning metabolitlari buyrak bilan ajratiladi.

HIV bilan zararlangan bemorlarni zidovudinni davomli qo'llab bo'lgandan so'ng davolash uchun qo'llaniladi. Enteral yo'l bilan kiritiladi.



## Ba'zi viruslarga qarshi vositalarning kimyoviy tuzilishi



Noxush ta'sirlar sifatida periferik neyropatiya, bosh og'rig'i, isitmalash, dispepsiya, anoreksiya, uyqusizlik, allergik reaksiyalar kuzatiladi.

IIV infeksiyalarni, shu jumladan OITSni davolash uchun didanozin (vireks) va zalsitabin (xivid) taklif qilingan. Ikkala preparat viruslarning teskari transkriptazasini ingibirlaydi. Noxush ta'sir

sifatida ko'proq periferikneyropatiya kuzatiladi. Surunkali pankreatitni kuchayishi, anemiya, leykopeniya, trombositopeniya, dispepsiya, jigar funksiyalarini buzilishi (didanozin uchun) rivojlanishi mumkin. Ushbu preparatni zidovudindan so'ng yoki uni samarasiz bo'lgan hollarda qo'llaniladi. Enteral kiritiladi.

Ushbu guruhga lamivudin, abakavir (4-jadvalga qarang) ham tegishli. Nukleozid bo'lmagan retroviruslarga qarshi preparatlarga neviramin (viramun), delavirdin (reskriptor), efavirens (sustiva) tegishli. Ular teskari transkriptazaga bevosita raqobatsiz ingibirlovchi ta'sir ko'rsatadilar. Nukleozid birikmalarga nisbatan ushbu fermentning boshqa joyi bilan birikadilar. Ushbu moddalar DNK-polimerazaga bloklovchi ta'sir ko'rsatishi haqida ma'lumotlar mavjud. Jigarda faol metabolizmga uchraydi. Metabolitlari buyrak orqali ajraladi. Faqat IIV-I bilan

xastalanganlardagina qo'llaniladi. Noxush ta'sir sifatida ko'pincha terida toshmalar paydo bo'ladi, transaminazalarning ko'rsatgichlari ortadi.

HIV infeksiyalarini davolash uchun preparatlarning yangi guruhi – HIV proteazalarining ingibitorlari taklif etilgan. Tuzilish oqsillari va HIV virionlar fermentlarini hosil bo'lishi boshqaruvi retroviruslarning ko'payishi uchun zarurdirlar. Ushbu fermentlarning yetishmasligida viruslarning etilmagan o'tmishdoshi hosil bo'ladi, bu esa o'z navbatida infeksiyani avj olishini to'xtatadi. HIV aspartat proteazasi tuzilishi bo'yicha insonlarning ana shunday fermentdan jiddiy farqi bo'lganligi yuqori darajada tanlab ta'sir etuvchi viruslarga qarshi qayd etilgan tipdagi preparatni yaratishga imkon beradi.

Bu guruhga peptidlar unumi bo'lgan – sakvinavir (inviraza), nelfinavir (virasept), indinavir, ribonavir va boshqalar tegishlidir. Ma'lum bo'lgan klinik sinovlar natijalari sintezlangan HIV proteazasi ingibitorlarining kuchli darajada retroviruslarga qarshi faollikka ega ekanligidan darak berdi.

Klinikada sakvinavir ancha keng miqyosda sinalgan. U HIV-1 va HIV-2 proteazalarining yuqori darajada va tanlab ingibitsiyalovchisidir. Preparatning biologik o'zlashtirilish darajasi past bo'lishiga qaramasdan (~4%)<sup>1</sup> qon zardobida retroviruslarni ko'payishini to'xtatuvchi konsentratsiyani hosil qiladi. Moddaning katta qismi qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. Preparat enteral qo'llaniladi. Noxush ta'sirlar sifatida dispeptik buzilishlar, jigar transaminazalari faolligini ortishi, yog' almashinuvining buzilishlari, giperglikemiya kuzatiladi. Viruslar sakvinavirga chidamlilik orttirishlari mumkin.

Boshqa preparatlarning farmakokinetikasi 5-jadvalda keltirilgan. HIV infeksiyalarini davolashda HIV proteazalari ingibitorlarini boshqa preparatlar bilan qo'shib ishlatish eng samarador hisoblanadi (masalan, sakvinavir + zidovudin; sakvinavir + zidovudin + zalsitabin). Nukleozidlarni sintetik hosilasi bo'lgan tanlab ta'sir ko'rsatuvchi uchuqqa qarshi vositalarni yaratilishi yuksak yutuq bo'ldi.

Ushbu guruhga mansub bo'lgan yuqori darajada samarador preparat – asiklovir (zoviraks)dir. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha u purin nukleozidlarining analogidir.

Hujayrada asiklovir fosforlanadi. Zararlangan (ya'ni infeksiya yuqgan) hujayralarga trifosfat shaklida<sup>1</sup> ta'sir ko'rsatib viruslar DNKsi o'sishini buzadi.

5-jadval. Ba'zi HIV-proteazasi ingibitorlarining qiyosiy tavsifnomasi.

Preparat	Viruslarga qarshi samaradardini	Biologik o'zlashtirilish darajasi, %	Preparatning qon zardobida maksimal konsentratsiyada to'xtatish vaqti (t <sub>1/2</sub> ), soat	Yarim ajralish davri (t <sub>1/2</sub> ), soat	Qon zardobi oqsillari bilan bog'lanishi, %	Jigarda metabolizmga uchrashi, %	Orqa miya suyug'ligidagi miqdori, %	Buyrak orqali o'zgarmagan preparatni ajralishi, %
Sakvinavir	++	<4-12	2-4	7-12	98	>97	<1	-1
Nelfinavir	+++	>78	2-4	3,5-5	>98	>78	<1	1-2
Indinavir	+++	60-65	0,8	1,8	60-65	88-90	-12	5-12
Ritonavir	+++	66-75	2-4	3-5	98-99	>95	1	3,5-5

<sup>1</sup> Sakvinavirning anchagina kattaroq biologik o'zlashtirilish darajasiga ega bo'lgan (~20%) preparati fortoviza sintezlangan

Bundan tashqari, viruslarning DNK-polimerezasiga bevosita ingibitsiyalovchi ta'sir ko'rsatadi va viruslarning DNKsi replikatsiyasini to'xtatadi (susaytiradi). Avval qayd etilgandek, viruslarning DNK-polimerazasi asiklovirga makroorganizmning ana shunday fermentlariga nisbatan ancha yuqori (10 martadan ko'proq) sezgirlikka ega.

Asiklovir MITdan to'liq so'rilmaydi. Maksimal konsentratsiyasi 1-2 soatdan keyin aniqlanadi. Biologik o'zlashtirilish darajasi 20%. Qon zardobi oqsillari bilan moddaning 12-15% bog'lanadi. Gematoensefalik baryerdan qonqarqli darajada o'tadi.

Preparatni asosan, oddiy uchuq (Herpes simplex)da ko'z, genitally va uchuq bilan boshqa joylarni shikastlanishida, ba'zan o'rab oluvchi lishay (Varicella zoster) hamda sitomegalovirusli infeksiyalarda beriladi. Asiklovirni enteral, tomirga (natriyli tuzi ko'rinishida) va mahalliy qo'llaniladi. Mahalliy qo'llanganda kuchsiz ta'sirlantiruvchi ta'sir bo'lishi mumkin. Asiklovirni tomirga kiritilganda ba'zan

buyrak funksiyalarini buzilishi, ensefalopatiya, flebit, terida toshmalar kuzatilishi mumkin. Enteral kiritilganda ko'ngil aynishi, qayt qilish, diareya, bosh og'rig'i rivojlanadi.

Yangi uchuqqa qarshi preparat – valasiklovir (valtreks) – asiklovirning L-valiefiri –asiklovidan enteral qo'llaganda kattaroq biologik o'zlashtirilish darajasi bilan farq qiladi. Valasiklovirning biologik o'zlashtirilish darajasi ~54% bo'lib, asiklovirnikidan ancha kattadir. Undan ichakda va jigardan birinchi o'tishida asiklovir ajraladi va u uchuqqa qarshi ta'sirni ta'minlaydi.

Ushbu guruhga famsiklovir va uning faol metaboliti – gansiklovir mansub bo'lib, asiklovirga xos bo'lgan farmakodinamikaga egadirlar.

Vidarabin (adenin arabinozid) ham samarador preparatlardan hisoblanadi. Hujayraga kirgach, fosforlanadi. Viruslarning DNK-polimerazasi faolligini susaytiradi. Bunda katta – DNK tutgan viruslar replikasiyasi to'xtaydi.

Organizmida qisman viruslarga qarshi kamroq faollikka ega bo'lgan, arabinozidni gipoksantiniga aylanadi.

Vidarabin gerpetik ensefalitda (tomir ichiga kiritiladi) muvaffaqiyat bilan qo'llanilmoqda. Ushbu xastalikda o'limni 30-70% ga kamaytiradi. Ba'zan uni asorat bilan kechuvchi o'rab oluvchi lishayni davolashda qo'llashadi. Gerpetik konyunktivlarda (surtma ko'rinishida mahalliy qo'llaniladi) samarador. Bunda u idoksuridninga nisbatan kamroq ta'sirlantiriladi va shoh qavatni bilisini kamroq susaytiradi. To'qimaning chuqur qavatlariga osongina kiradi. Vidarabinni idoksuridninga allergik reaksiyalar rivojlanganda va u samarasiz bo'lgan hollarda qo'llash mumkin.

Noxush ta'sir sifatida dispeptik o'zgarishlar (ko'ngil aynishi, qayt qilish, diareya), terida toshmalar, MNS tomonidan o'zgarishlar (gallyusinasiya, psixozlar, tremor va boshqalar), kiritilgan joyda tromboflebit kuzatilishi mumkin. Mahalliy trifluridin va idoksuridin qo'llaniladi.

Trifluridin florlangan pirimidin nukleozididir. DNK sintezini susaytiradi. Oddiy herpes (uchuq) virusi (1 va 2 tipdagi) qo'zg'atgan birlamchi keratokonyunktivlar va qaytalovchi epitelial keratitda qo'llaniladi. Trifluridin

eritmasini ko'zni shilliq qavatiga mahalliy tomiziladi. O'tib ketuvchi mahalliy ta'sirlantiruvchi ta'sir, qovoqlar shishi kuzatilishi mumkin.

Idoksuridin (keresid, iduridin, oftan-IDU) timidinni analogi bo'lib, DNK molekulasiga kirib oladi. Shu sababli, ba'zi DNK tutgan viruslar replikasiyasini to'xtatadi. Idoksuridinni ko'zni gerpetik infeksiyalarida (keratitda) qo'llaniladi.

Qovoqlarni shishi va mahalliy ta'sirlanish bo'lishi mumkin. Preparat rezorbtiv ta'siridan foydalanishga yaramaydi, chunki uning zaharliligi juda yuqori (leykopoezni susaytiradi).

Sitomegalovirusli infeksiyalarda gansiklovir va foskarnetni qo'llashadi. Gansiklovir (simeven) 2-dezoksiguanozin nukleozidining sintetik analogidir. Ta'sir mexanizmi bo'yicha asiklovirga o'xshash. Viruslar DNKsi sintezini susaytiradi. Preparatni sitomegalovirusli rinitlarda va konyunktiva bo'shlig'iga kiritishda qo'llashadi. Tomirga noxush ta'sirlari tez-tez kuzatiladi.

Ularni ko'pchiligi har xil a'zolar va sistemalar funksiyalarini kuchli darajada buzilishiga olib keladi. Jumladan, 20-40% bemorlarda granulositopeniya, trombositopeniya kuzatiladi. Noxush nevrologik o'zgarishlar ham kam emas: bosh og'rig'i, o'tkir psixoz va boshqalar. Anemiya, terida allergik reaksiyalar, gepatotoksik ta'sir kuzatilishi mumkin. Jonivorlarda o'tkazilgan eksperimentlarda uni mutagen va teratogen ta'siri aniqlangan.

Enteral kiritilganda gansiklovir yomon so'rilganligi sababli valgansiklovir (valsit) yaratilgan. U ovqat hazm qilish sistemasidan yaxshi va tez so'riladi. Ichakdagi enterazalar ta'sirida gansiklovirga aylanadi va u viruslarga qarshi ta'sir ko'rsatadi. Ichilganda gansiklovirni biologik o'zlashtirilish darajasi 5-9% ga teng bo'lsa valgansiklovirni qo'llaganda 60% ni tashkil etadi.

Foskarnet (foskarvir) – fosfonchumoli kislotasi hosilasi. Viruslarning DNK-polimerazasini ingibisyalaydi. OITS bilan xastalangan bemorlarda sitomegalovirusli rinitlarni davolashda qo'llaniladi. Oddiy herpes va o'rab oluvchi lishayda asiklovir samara bermagan hollarda ham qo'llaniladi. Ovqat hazm qilish sistemasidan yomon so'rilganligi uchun tomirga kiritiladi. Herpes (uchuq)da ham surtma sifatida qo'llaniladi, ammo asiklovirga nisbatan samarasizroqdir. Umuman

foskarnetni bemorlar gansiklovirga nisbatan yomonroq qabul qiladilar. Ammo leykopoezni kamroq susaytiradi. Preparat nefrotoksik xossasiga ega. Ko'ngil aynishi, qayt qilish, diareya, bosh og'rig'i, tirishish kuzatiladi.

“Antisensonlik oligonukleozidlar”ni yaratish fikridan kelib chiqqan holda bu tipdagi 1-preparat – vitraven sitomegalovirusli infeksiyalardagi renitlarni davolashga tavsiya etilgan.

Qator preparatlar grippga qarshi vositalar sifatida samaradordirlar. Gripp infeksiyasida samarador bo'lgan viruslarga qarshi preparatlar quyidagi guruhlarga bo'lingan holda namoyon bhlishi mumkin:

**1) Virusning M<sub>2</sub> oqsili ingibitorlari:**

Remantadin, midantan (amantadin)

**2) Virusning neyraminidaza fermenti ingibitorlari:**

Zanamivir, oseltamivir

**3) Viruslarni RNK-polimerazasi ingibitorlari:**

Ribavirin

**4) Har xil preparatlar:**

Arbidol, oksolin

Birinchii guruh M<sub>2</sub>-oqsil ingibitorlariga tegishli ion kanali sifatida faoliyat ko'rsatuvchi membrana oqsili bo'lmish M<sub>2</sub> faqat A tipdagi gripp virusida topilgan. Ushbu oqsil ingibitorlari virusning “yechinish” jarayonini buzadi va hujayrada virus genomini ajralishiga to'sqinlik qiladilar. Natijada, viruslarni replikasiyasi to'xtaydi. Bu guruhga midantan (adamantan amingidroxloridi, amantadin, simmetrel) mansub. MITdan yaxshi so'riladi. Asosan buyrak orqali ajratiladi.

Ba'zida preparatni A tipdagi grippni profilaktikasi uchun qo'llaniladi. Davolash vositasi sifatida samaradorligi kam. Midantan ko'proq parkinsonizm xastaligini davolash vositasi sifatida qo'llaniladi. Enteral qo'llaniladi (ichiladi).

Midantan MNSga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin (qo'zg'aluvchanlikning ortishi, uyquchanlik, tremor, ataksiya). Dispepsik o'zgarishlar, terini jarohatlanishi kuzatilishi mumkin.

Kimyoviy tuzilishi blyicha midantanga o'xshagan remantadin (remantadin gidroxlorid) xuddi xuddi yuqorida keltirilgan xossalar, qo'llashga ko'rsatmalar, noxush ta'sirlarga ega. Remantadinning  $t_{1/2}$  midantanga nisbatan 2 marta kattaroq va 24-30 soat ta'sir etadi. Preparat midantanga nisbatan MNSga kamroq ta'sir ko'rsatadi. Shu sababli unga ko'ra anchagina ko'proq qo'llaniladi.

Ikkala preparatga ham viruslarning glikoproteidlarga mansub bo'lgan, A va B tipdagi gripp viruslarining yuzasida hosil bo'luvchi neyraminidaza fermentini ingibisiyalaydi. Ushbu ferment virusni respirator (nafas olish) traktidagi "nishon" hujayraga kirishiga yordam beradi. Neyraminidazaning spesifik ingibitorlari (raqobatdosh, qayta ta'sirli) viruslarni zararlangan hujayralardan boshqalariga tarqalishiga to'sqinlik qiladilar. Viruslarning replikasiyasi buziladi.

Ushbu fermentni ingibitorlaridan biri bo'lib zanamivir (relensa) hisoblanadi. Uni intranazal yoki ingalyasion (kukunda) qo'llashadi. Ingalyasiya qilinganda preparatni biologik o'zlashtirilish darajasi taxminan 15% ni tashkil etadi.  $t_{1/2}$  ~ 2 soat. Preparat buyrak orqali ajratiladi. Mahalliy qo'llanganda noxush ta'sirlar aniqlanmagan. Kamdan-kam hollarda nafas yo'llari patologiyasi bo'lganda bronxospazm kuzatiladi.

Ikkinchi preparat – oseltamivir (tamiflu) – etil efiri ko'rinishida qo'llaniladi. U ovqat hazm qilish sistemasidan yaxshi so'riladi, tez gidrolizlanadi (ichakda, jigarda, qonda). Faol metabolitining biologik o'zlashtirilish darajasi 80% ga yaqin. Qon zardobida maksimal konsentrasiyasi 3-4 soatdan keyin aniqlanadi.  $t_{1/2}$  ~ 6-10 soat. Buyrak orqali ajratiladi. Preparatni bemorlar yaxshi qabul qiladilar. Ammo ularning 15%ida ko'ngil aynishi, kamroq qayt qilish kuzatiladi. Dispepsik o'zgarishlarni kamaytirish uchun preparatni ovqatlanish vaqtida qabul qilish tavsiya etiladi.

Gripp va boshqa virusli infeksiyalarda qo'llaniladigan preparatlar yaratilgan. Nuklein kislotalari sintezini ingibisiyalovchi sintetik preparatlar guruhiga ribavirin (ribamidil) mansub. U guanozin analogidir. Preparat organizmda fosforlanadi. Ribavirinning monofosfati guaninli nukleotidlar sintezini susaytiradi, uchfosfati esa viruslarning RNK-polimerazasini ingibisiyalab iRNK hosil bo'lishini buzadi.

A va B tipdagi grippda, og'ir kechuvchi respirator sinsitial virusli infeksiyalar (ingalyasion kiritiladi), buyrak sindromi bilan kechuvchi gemorragik isitmalash va Lass isitmalashida (tomirga kiritiladi) samaradordir. Noxush ta'sir sifatida terida toshmalar, konyunktivit kuzatiladi. Eksperimentda ribavirin mutagen, teratogen va kanserogen ta'sirlarga ega ekanligi ko'rsatilgan.

Har xil preparatlarga arbidol mansub. U indol unumidir. A va B tipidagi viruslar qo'zg'atgan grippni hamda o'tkir respirator virusli infeksiyalarni davolash va oldini olish uchun qo'llaniladi. Olingan ma'lumotlarga ko'ra arbidol o'rtamiyon antivirus ta'siridan tashqari, interferonogen faollikka ega. Bundan tashqari u hujayra va gumoral immunitetni rag'batlantiradi. Preparat ichiladi. Bemorlar uni yaxshi qabul qiladilar.

Bu guruhga virumisid ta'sir ko'rsatuvchi oksolinni ham kiritish mumkin. U gripp, virus etiologiyali rinitlar, adenovirusli<sup>1</sup> keratokonyunktivit, gerpetik keratit, terining ba'zi virusli xastaliklari (oddiy pufakli va oddiy temiratki)ni

Pikarnaviruslar, jumladan, rinoviruslarga (RNK tutgan viruslarga kiradi) qarshi vositalarni yaratish juda muhim muammo hisoblanadi. Ushbu viruslar shamollash nomli xastalik sifatida ma'lum bo'lgan o'tkir respirator virusli infeksiyalar (ORVI)ni sababehisidir. Ushbu patologiya juda ko'p uchraydi. Vaksinalash bu holda samara bermaydi, chunki rinoviruslarni 100 dan ortiq serotiplari mavjud. Shu sababli, rinoviruslarni har qanday shtammlariga halokatli ta'sir ko'rsatuvchi dori preparatlari zarur. Bu borada keyingi vaqtlarda ma'lum yutuqlarga erishildi. Samarador birikmalarni yaratish bo'yicha izlanishlar quyidagi yo'nalishlarda olib borildi:

- 1) "Nishon" hujayra sirtidagi reseptorlar bilan viruslarni bog'lanishiga qarshilik qiluvchi moddalarni yaratish.
- 2) Viruslarning replikatsiyasi uchun zarur bo'lgan, oqsil sinteziga qatnashuvchi proteazalarni ingibitorlarini izlash.
- 3) Viruslarni "nishon" hujayra reseptorlarida viruslarning fiksatsiyasiga, hujayra ichiga kirishi va RNK ajralishini ta'minlaydigan deproteinizatsiya jarayoniga



qarshilik qiluvchi, virus kapsidi oqsil qobig'ining funksiyasini ingibitsiyalovchilarini yaratish.

Ushbu yo'nalishlarning har birida samarador moddalar olingan bo'lsada, ammo ular xossalarning jamiga ko'ra klinikada qo'llanishga yetarlicha mukammal bo'lmadilar.

Kelajagi bor bo'lgan birikmalardan bitta plekonaril (kapsid funksiyasini ingibitori) bo'ldi. Dastlabki ma'lumotlarga ko'ra, u yuqori samaradorlikka, yaxshi biologik o'zlashtirilish darajasiga va kerakli xavfsizlikka ega.

Plekonaril hozirda tekshirish jarayonida bo'lib, uni kelajagi borligi to'g'risida fikr bildirish qiyinroq. Ammo, u birinchi o'ziga xos pikarnaviruslarga qarshi birikma<sup>1</sup> sifatida ta'kidlashga arziydi.

Metisazon (marboran) kuchli antivirus faollikka ega. U chechak virusiga qarshi samarador. Uning ta'sir mexanizmi hamasi viruslarning struktur oqsilini sintezini susaytirib virionlarni yig'ish jarayonini buzish bo'lsa kerak.

Preparatni chechak xastaligi oldini olish hamda chechakka qarshi emlash asoratlarini kamaytirish uchun qo'llashadi. Metisazonni ichishga tavsiya etishadi.

Noxush ta'sirlar sifatida ko'proq dispepsik o'zgarishlar (ko'ngil aynishi, qayt qilish) kuzatiladi. Metisazonni jigar, buyrak, me'da-ichak traktining og'ir xastaliklarida qo'llash taqiqlanadi.

Keltirilgan preparatlar sintetik birikmalarga oid. Shu bilan bir qatorda viruslarga qarshi terapiyada biogen moddalar, ayniqsa interferon ham qo'llaniladi.

Interferonni virusli infeksiyalarni profilaktikasi uchun qo'llashadi. Ular past molekulyar glikoproteidlarga mansub bo'lib, organizm hujayralari tomonidan ularga viruslar va boshqa endo- va ekzogen biologik faol moddalar ta'sir ko'rsatganda ishlab chiqariladi. Interferonlar infeksiyani eng avvalgi davrida hosil bo'ladi. Ular viruslarning jarohatlovchi ta'siriga hujayralar turg'unligini oshiradilar. Viruslarga qarshi keng spektrga ega ekanliklari bilan ajralib turadilar.

Ma'lum viruslarga qarshi spetsifik ta'sir ko'rsatish xossasiga ega emas, ammo makroorganizm hujayralariga nisbatan kuchli darajada turga xoslikka egadirlar.

Viruslarda interferonlarga qarshi chidamlilik rivojlanmaydi. Sog'ayib ketgandan bir necha haftadan so'ng qonda interferonlar aniqlanmaydi.

Inson interferonlarining t<sub>1</sub> tomirga kiritilganda 2-4 soatga teng. Gematoensefalik baryerdan interferonlar amaliy jihatdan o'tmaydilar.

3 xil interferonlar ma'lum:  $\alpha$  (leykositlarniki; IFN- $\alpha$ ),  $\beta$  (fibroblastlarniki; IFN- $\beta$ ) va  $\gamma$  (immun interferoni, asosan T-limfositlar ishlab chiqaradi; IFN- $\gamma$ ). Hozirgi vaqtda gen muhandisligi usuli bilan inson interferonlarining uchala xili olingan. Viruslarga qarshi vosita sifatida asosan tabiiy va rekombinant (intron-A, roferon-A, alferon va boshqalar)  $\alpha$ -interferon preparatlari ( $\alpha$ -2a va  $\alpha$ -2b) qo'llaniladi.

Virusli infeksiyalarni davolashda interferonlarni tutgan o'rniga aniqlik kiritish lozim. Gerpetik keratitda, teri va jinsiy a'zolari gerpetik jarohatlanishida, o'tkir respirator virusli infeksiyalarda, o'rab oluvchi temiratki, B va C virusli gepatitda, OITSda ozmi-ko'pmi darajada interferonlarning samaradorligi kuzatilgan. Interferonlarni mahalliy va parenteral (tomirga, teri ostiga, mushakka) qo'llashadi.

Noxush ta'sirlar sifatida tana haroratini oshishi, eritemalarni hosil bo'lishi va preparat kiritilgan joyda og'riq bo'lishi mumkin. Kuchayuvchi holsizlik (charchoq) kuzatiladi. Interferonlar katta dozalarda qon hosil bo'lishini susaytirishi mumkin (granulositopeniya va trombositopeniya rivojlanadi). Ayrim hollarda allergik reaksiyalar qayd etilgan.

Interferon  $\alpha$ -2ani bis-monometoksipolietilenglikol bilan konyugati bo'lgan pegasis preparati tavsiya etilgan. Haftada 1 marta teri ostiga kiritiladi. Kattalarda sirrozsiz yoki kompensasiyalangan sirrozli surunkali gepatit Cni davolash uchun tavsiya etilgan.

Interferonlar viruslarga qarshi ta'siridan tashqari hujayralarga qarshi, o'simtalarga qarshi va immunomodulyatorlik faollikka egadirlar. Ular normal va o'simta hujayralarini ko'payishini to'xtatadilar. Ehtimol, bu hujayralarni bo'linishini susaytirishi bilan bog'liq o'lishi mumkin.

Asosan T-limfositlar ishlab chiqaruvchi immun interferoni ( $\gamma$ -interferon, T-interferon) sitokindir. U antiproliferativ faollikka ega hamda makrofaglar va tabiiy killer hujayralarning sitotoksikligini oshiradi.

Interferonlar hosil bo'lishini nafaqat viruslar, balki ko'pgina bakteriyalar, rikketsiyalar, zamburug'lar va mog'orlarning ekstraktlari hamda turli kimyoviy birikmalar ham kuchaytirish xossasiga egadirlar. Ba'zi interferonogenlarni tabobat amaliyotida qo'llashadi. Jumladan, ko'zning virusli infeksiyalarida poludan nomi bilan atalgan interferonogen qo'llaniladi. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha u poliadeniluridil kislotasidir. Preparatni kon'yunktiva qopchasiga tomiziladi hamda subkon'yunktivaga kiritiladi. Ichish uchun endogen interferon induktori – amiksin yaratilgan. U fluorenlar guruhiga mansub past molekullari sintetik birikma bo'lib, T-hujayralarni interferon ishlab chiqarishini kuchaytiradi. Bundan tashqari, immunostimulyator va bevosita antivirus ta'sir ko'rsatadi.

Grippda va boshqa o'tkir respirator virusli infeksiyalar, Avu Bgepatitida, neyrovirusli infeksiyalar, uchuq, sitomegalovirusli infeksiyalarda qo'llaniladi. Preparatni bemorlar yaxshi o'zlashtiradilar. 1-2 marta qo'llanganda noxush ta'sirlar rivojlanmaydi. Ammo ko'p marta qo'llansa kumulyasiyalanadi. Ximioterapevtik ta'sir kengligi katta emas (xavfsizlik koeffitsienti 2-4 ga teng). Individual ko'tara olmaslik ehtimol mavjud. Homiladorlikda qo'llash mumkin emas. Interferon- $\beta$  ni nerv sistemasini surunkali demielinizasiyalanuvchi xastaliklari guruhiga mansub bo'lgan tarqoq sklerozda qo'llanishi yangi yo'nalishdir. Ushbu patologiya anchagina ko'p uchraydi, ayniqsa, yoshlarda va tez nogironlikka olib keladi. Yaqinda tarqoq sklerozda qo'llash uchun gen muhandisligi usuli bilan yaratilgan interferon  $\beta$ -1b taklif etildi. Ushbu preparatga betaferon nomi berildi. Viruslar tarqoq sklerozni rivojlanishida ma'lum ahamiyatga ega ekanligi (ehtimol, trigger omili sifatida) to'g'risidagi ma'lumotlar ushbu sitokinni qo'llashga yo'llanma bo'ldi. Ushbu xastalikni zamonaviy davolash asosini immunoterapiya tashkil etadi. Ammo, kompleks davolash vositalari ichida faqat betaferon haqiqiy samarador ekan. U bemorlarni xastalikdan halos eta olmaydi, lekin sezilarli darajada xastalik kattalashishi soni va uning og'irligini kamaytiradi hamda xastalikni rivojlanishini sekinlashtiradi. Remittirlanuvchi va ikkilamchi kuchayib ketuvchi tarqoq sklerozni davolashda betaferon birinchi davo vositasidir. Preparatni teri ostiga kiritiladi. Xalqaro ta'sir birligida dozalanadi. Bemorlar preparatni yaxshi o'zlashtiradilar.

ammotez-tez uni kiritilgan joyida mahalliy reaksiya (terini qizarishi, og'riq) kuzatiladi. Shu sababli kiritiladigan joyni o'zgartirib turiladi. Ko'pincha isitmalash, umumiy holsizlik, mushaklarda og'riq (grippga o'xshash holat). Ba'zida limfopeniya, anemiya, neytropeniya, trombositopeniya rivojlanadi. Hayz ko'rish sikli buzilishi mumkin. Uzil-kesil betaferonning samaradorligi va xavfsizligi to'g'risida hulosa chiqarish uchun davomli va keng miqyosli tekshirishlar zarurdir.

#### Preparatlar:

Nomi	Kiritish yo'li	Chiqarish shakli
Midantan –Midantanum	Enteral, 0,1 g	Qobiqli tabletkalar, 0,1 g
Remantadin– Remantadinum	Enteral, 0,05-0,1 g	Tabletkalar, 0,05 g
Idoksuridin–Idoxuridine	Konyunktivaga, shilliq qavatlar, sirtga	Sochma: 0,25%, 0,5%, 1%, 2% va 3% surtmalar
Oksolin –Oxolinum	Konyunktivaga, shilliq qavatlar, sirtga	Sochma: 0,25%, 0,5%, 1%, 2% va 3% surtmalar
Asiklovir –Acyclovir	Enteral, 0,2 g, tomirga, sirtga	Tabletkalar 0,2 g, 5% surtma 3% surtma ko'zga, 0,25 g dan flakonlarda
Valasiklovir– Valacyclovir	Enteral, 0,5-1 g	Tabletkalar 0,5 g
Gansiklovir–Gancyclovir	Tomirga 0,005-0,006 g/kg	0,546 g gansiklovir natriy kukunini tutgan flakonlar
Ribavirin –Ribavirin	Enteral	Tabletkalar, 0,25 Kapsulalar, 0,1 g
Zidovudin –Zidovudine	Enteral	Tabletkalar 0,025; 0,05 va 0,1 g
Arbidol –Arbidolum	Enteral	Tabletkalar 0,125
Amiksin - Amixinum	Enteral	

### 25-BOB . ZAMBURUG'LARGA QARSHI VOSITALAR

Patogen va shartli patogen zamburug'lar keng tarqalgan xastaliklarni (mikozlar<sup>1</sup>) rivojlantiradilar. Xastalikni qo'zg'atuvchisiga qarab, ularga mos keluvchi ta'sir spektriga ega bo'lgan zamburug'larga qarshi vosita beriladi. Bundan tashqari preparatni tanlashda ularni o'zlariga xos farmakokinetikasi va zaharliliigi ahamiyatlidir.

**1. Patogen zamburug'lar bilan qo'zg'atilgan xastaliklarni davolashda qo'llaniladigan vositalar:**

1) Chuqur yoki sistemali mikozlarda (koksidioidomikoz, parakoksidiomikoz, gisto-plazmoz, kriptokokkoz, blastomikoz)

*Antibiotiklar* – amfoterisin B, mikogeptan

*Imidazol unumlari* – mikonazol, ketokonazol

---

IGrecha mykes - zamburug'

*Triazol unumlari* – itrakonazol, flukonazol

2) Epidermomikozlarda (dermatomikozlarda)

*Antibiotiklar* – grizeofulvin

*N-metilnastalin unumlari* – terbinafin (lamizil, terbizil)

*Nitrofenol unumlari* – nitrofungin

*Yod preparatlari* – yodning spirtli eritmasi, kaliy yodid

**2. Shartli patogen zamburug'lar qo'zg'atgan xastaliklarni davolashda qo'llaniladigan vositalar (masalan, kandidomikoz):**

*Antibiotiklar* – nistatin, levorin, amfoterisin B

*Imidazol unumlari* – mikonazol, klotrimazol

*Bis-to'rt ammoniy tuzi* – dekamin

Sistemali mikozlarda (gistoplazmoz, kriptokokkoz, blastomikoz, koksidioidomikozlarda) asosiy davolash preparati – amfoterisin B (amfostatin, fungizon)dir. U *Streptomyces nodosum* ishlab chiqaradigan polien antibiotigi hisoblanadi. Bakteriyalar, rikketsiy va viruslarga ta'sir ko'rsatmaydi. Asosan, zamburug'lar hujayra membranasi o'tkazuvchanligini va uning transport funksiyasini buzilishi bilan bog'liq bo'lgan fungistatik ta'sirga ega. Amfoterisin Bning zamburug'larga qarshi tanlab ta'sir ko'rsatishining sababi shundan iboratki, u zamburug'lar devorining asosiy lipidi bo'lmish ergosterol bilan bog'lanadi. (inson va bakteriyalarda asosiy lipid holesterin hisoblanadi). Amfoterisin Bga chidamlilik sekin rivojlanadi.

Me'da-ichak traktidan preparat yomon so'rilganligi uchun tomir ichiga kiritiladi. Gematoensefalik baryerdan amfoterisin B o'tmaganligidan uni miya pardalari ostiga kiritiladi. Bundan tashqari uni tana bo'shliqlariga ingalyasion kiritiladi va mahalliy qo'llashadi. Organizmdan buyrak orqali ajraladi. Preparatni ajratilishi juda sekin kechadi (bir haftada 20-40%).

Amfoterisin B yuqori zaharlilikka ega. Uni kumulyasiyalanish xossasi buni yana chuqurlashtiradi. Noxush ta'siri tez-tez kuzatiladi, ularni ko'pchiligi yetarlicha jiddiy. Amfoterisin Bni qo'llaganda dispepsik o'zgarishlar, isitmalash, qon bosimini tushishi, nefrotoksik ta'sirlar, anemiya, gipokalsiemiya, neyrotoksik buzilishlar, tromboflebitlar, turli xil allergik reaksiyalar kuzatiladi.

Amfoterisin B bilan davolash stasionar sharoitda jigar, buyrak faoliyatini, qon tarkibini va qonda ionlar miqdori muntazam nazorat qilib turish bilan o'tkaziladi. Jigar va buyrak xastaliklarida amfoterisin B ni qo'llash man etilgan.

Sistemali mikozlarni davolashda qo'llaniladigan imidazol va triazol unumi bo'lgan sintetik birikmalar zamburug'lar hujayra membranalarida ergosterol sintezini buzadilar. Bu o'z navbatida, hujayra membranasini funksiyasini buzadi va zamburug'lar replikatsiyasini susaytiradi.

Sistemali ta'sirga ega bo'lgan imidazol unumlariga mikonazol, ketokonazol mansub.

Mikonazolni tomir ichiga, enteral, kamdan-kam bosh miya pardalari ostiga (gematoensefalik baryerdan yomon o'tadi) kiritiladi. Koksidioidomikoz, kriptokokkoz, parakoksidomikoz, blastomikoz hamda disseminirlangan kandidomikozlarda mikonazolni parenteral qo'llashadi. Mikonazolni qinning shilliq qavatini jarohatlanishida va dermatomikozlarda mahalliy qo'llashadi. Preparat ko'p noxush ta'sirlar rivojlantiradi: tromboflebit, ko'ngil aynishi, anemiya, giperlipidemiya, giponatriemiya, kamdan-kam holatlarda leykopeniya, allergik reaksiyalar va boshqalar. Tez-tez rivojlanadigan noxush asoratlari mikonazolni qo'llashni cheklaydi. Preparat amfoterisinga nisbatan kamzaharroq.

Ketokonazol ichiladi. U ovqat hazm qilish traktidan yaxshi so'riladi va ko'pgina to'qimalarga tarqaladi. Ammo MNSga yomon o'tadi. Uning taxminan 90%

qon zardobi oqsillari bilan bog'lanadi. Ketokonazol jigarda metabolizmga uchraydi. Peshob va safro tarkibida ajraladi.  $t_{1/2}$ ~8 soat. Preparatni blastomikoz, gistoplazmoz, parakoksidiomikoz, anixomikoz, ko'pgina shilliq qavatlarini Candida bilan jarohatlanishida qo'llashadi. Yuqori darajadagi zaharliligi bilan xarakterlanadi. Gepatotoksik ta'sirga ega. Ko'ngil aynishi, qayt qilish kuzatilishi mumkin.

Triazol unumlaridan sistemali mikozlarda flukonazol, itrakonazolni qo'llashadi.

Flukonazol (diflukan, maksosist) enteral kiritilganda yaxshi so'riladi. Gematoensefalik baryerdan kerakli miqdorda o'tadi.  $t_{1/2}$ ~30 soat. Buyrak orqali o'zgarmagan holda ajraladi. Zamburug'lar rivojlantirgan meningit (masalan, kriptokokkozda)larda, koksidioidomikoz, kandidomikozlarda qo'llashadi. Noxush ta'sirlari: dispepsiya, jigar funksiyasini susayishi, terida toshmalar va boshqalar.

Ushbu kimyoviy guruhga itrakonazol ham mansub. Uni enteral qo'llashadi. Qoniqarli darajada so'riladi. Gematoensefalik to'siqdan o'tmaydi. Preparat jigarda metabolizmga uchraydi.  $t_{1/2}$ ~36 soat. Buyrak orqali ajratiladi. Gistoplazmoz, blastomikoz, koksidioidomikozlarda qo'llanadi. Noxush ta'sirlari: dispepsik buzilishlar, bosh og'rig'i, bosh aylanishi, jigar funksiyasining susayishi, terida allergik toshmalarda namoyon bo'ladi.

Dermatomikozlarni davolashda qo'llaniladigan preparatlarga antibiotik grizeofulvin va sintetik preparatlar guruhi kiradi.

Grizeofulvin (grisin, grifulvin)ni Penicillium grizeofulvinum ishlab chiqaradi. Kimyoviy tuzilishi bo'yicha zamburug'larga qarshi qo'llaniladigan antibiotiklardan farq qiladi. Grizeofulvinning fungistatik ta'siri chamasi nuklein kislotalarini sintezini susayishi bilan bog'liq bo'lsa kerak. Sistemali (tarqalgan) mikozlarni rivojlantiruvchi Candida, aktinomisetlar va boshqa zamburug'larga, bakteriyalar, rikketsiyalar va viruslarga u ta'sir ko'rsatmaydi. Dermatomikozlarni grizeofulvin bilan davolashda unga chidamlilik rivojlanmaydi.

Me'da-ichak traktidan preparat yaxshi so'riladi. Qonda 3-4 soatdan so'ng eng katta konsentrasiyasi aniqlanadi. Grizeofulvin ko'p miqdorda keratinni mujassamlashtiruvchi hujayralarda ko'p miqdorda to'planadi va shu sababli terining

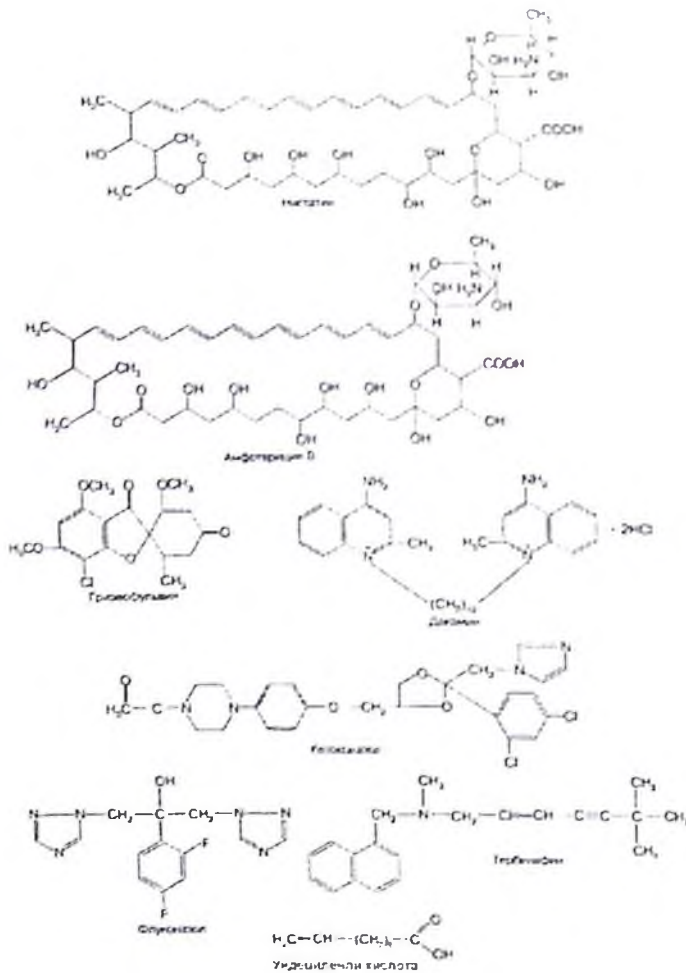
muguz qavati, tuklar va tirnoqlar dermatomiset zamburug'larga qarshi chidamlilik orttiradilar. Grizeofulvin organizmdan sekin ajraladi. Qon zardobidagi miqdorini 50% kamayishi taxminan 20 soatlarda kuzatiladi. Preparatning kattagina qismi organizmda metabolizmga uchraydi (jigarda). Bunda hosil bo'lgan birikmalar va o'zgarmagan grizeofulvin buyrak va ichak orqali chiqariladi.

Dermatomikozlarda rezorbtiv ta'sir uchun preparat ichiladi. Surtma sifatida dimetilsulfoksid (DMSO) bilan birga mahalliy qo'llashadi. Grizeofulvin bilan davolashni boshqa zamburug'larga qarshi vositalarni birgalikda mahalliy qo'llash yaxshi natija beradi.

Terbinafin (lamizil, terbizil) samarador sintetik preparatdir. U zamburug'larning hujayra qobig'i hosil bo'lishi uchun zarur bo'lgan ergosterol sintezini susaytiradi. Fungisid ta'sir ko'rsatadi. Enteral kiritiladi. *Terida, teri osti* yog'to'qimasida yig'iladi. Jigarda metabolizmga uchraydi.

## **BA'ZI ZAMBURUG'LARGA QARSHI VOSITALARNING KIMYOVIY TUZILISHI**





Metabolitlari buyrak bilan ajraladi.

Asosan onixomikozda (tirmoqlarning jarohatlanishi) qo'llaniladi. Boshqa

dermatomikozlarda (trioxofigiya,

mikrosporiya), terini Candida bilan

jarohatlanishida, kepakli temiratkida

ham samarador.

Preparatni

enteral qo'llaganda

ko'ngil aynishi, bosh og'rig'i, terida

toshmalar, ba'zida mushaklar va

bo'g'imlarda og'riq, kamdan-kam hollarda jigar funksiyasida salbiy o'zgarishlar kabi noxush ta'sirlar kuzatiladi. Terbinafinni krem ko'rinishida mahalliy ham qo'llashadi.

Terining zamburug'li xastaliklarida bir qator dorilarni mahalliy qo'llashadi. Mikonazol, klotrimazol, undesilen kislotasi preparatlari va uning tuzlari (masalan, "sinkundan", "undesin", mikoseptin surtmalari), nitrofungin, yod preparatlari va boshqalar.

Kandidomikozlarni<sup>1</sup> davolashda nistatin (fungistatin, mikostatın) antibiotigini ayniqsa ko'p qo'llashadi. Uni Streptomyces noursei ishlab chiqaradi. Amfoterisin B kabi polien tuzilishli antibiotiklarga mansub. Nistatinning fungistatik va fungisid

ta'siri Candida tipidagi zamburug'larning hujayra qobig'i o'tkazuvchanligini buzilishi bilan bog'liqdir. Kandidamikozlarni davolashda nistatinga chidamlilik odatda rivojlanmaydi. Bakteriyalarga preparat juda katta konsentriyalardagina ta'sir etganligidan u amaliy ahamiyatga ega emas.

Kandidomikoz bilan me'da-ichak trakti jarohatlanganda nistatin enteral qo'llaniladi. U ichakdan yomon so'riladi. Uni mahalliy ham qo'llashadi.

Septik shaklida nistatin ichilganda qonda fungistatik konsentriya hosil qiladigan juda katta dozalarda qo'llanganda samarador. Keng tarqalgan kandidomikozda nistatinning samaradorligi yetarlicha bo'lmasa, uni amfoterisin B bilan almashtirishadi.

Bemorlar nistatinni yaxshi qabul qiladilar. Uning zaharliligi past. Noxush ta'sirlar sifatida ba'zan dispepsik o'zgarishlar (ko'ngil aynishi, diareya)ni kuzatishadi.

Kandidomikozlarni davolashda levorin yoki uni natriyli tuzini qo'llashadi. Levorin polien guruhi antibiotiklariga mansub. Streptomyces levoris mahsulotidir. Nistatinga nisbatan zaharliroq. Noxush ta'sirlarni ko'proq rivojlantiradi. Nistatin samarasiz bo'lgan ba'zi holatlarda shifobaxsh ta'sir ko'rsatadi.

Ushbu zamburug'larga qarshi preparatlar guruhiga mikonazol kabi imidazol hosilasi bo'lgan klotrimazol ham mansub. Asosan, polien antibiotiklariga chidamlilik orttirgan kandidomikozlarda mahalliy qo'llashadi. Preparatning zaharliligi yuqori bo'lganligidan uni boshqa yo'l bilan kiritish mumkin emas.

Kandidomikozlarni davolashda ba'zan bis-to'rtlik birikma dekaminni mahalliy qo'llaniladi. U antibakterial va fungistatik ta'sirga ega. Bemorlar yaxshi qabul qiladilar.

## Preparatlar

Nomi	Kiritish yo'li	Chiqarish shakli
Amfoterisin B – Amphotericinum B	Tomir ichiga tomchilab, sirtga surtma, ingalyasiya	Flakonlar 50000 TB, 15 va 30 g surtma (1 g da 30000 TB)
Ketokonazol – Ketoconazole	Ichish uchun	0,2 g tabletkalar
Flukonazol – Fluconazole	Tomir ichiga, ichish uchun	0,2% eritma ampulalarda, kapsula 0,05; 0,1 va 0,2 g dan; 0,5% sirop
Grizeofulvin – Griseofulvinum	Ichish uchun	0,125 g tabletkalar
Terbinafin – Terbinafine	Ichish uchun, sirtga	0,125 va 0,25 g tabletkalar; 1% surtma
Nitrofungin – Nitrofungine	Sirtga	25 ml dan flakonlarda
Nistatin – Nystatinum	Ichish uchun, rektal, intravaginal, sirtga	250000 va 500000 TB tabletkalar; shamchalar, 15 va 30 g surtma (1 g da 100000 TB)
Levorin – Levorinum	Ichish uchun, sirtga, lunjga, intravaginal	500000 TB tabletkalar, shimiladigan tabletkalar, 1 g da 500000 TB bo'lgan surtma 30 va 50g
Dekamin – Decaminum	Til ostiga, lunjga, sirtga	0,00015 li karamel; 0,5% va 1% surtma 30 va 60 g dan

### 26-BOB. SODDA JONIVORLARGA QARSHI VOSITALAR

Patogen sodda jonivorlar qo'zg'atadigan xastaliklarni davolash uchun juda ko'p preparatlar taklif etilgan. Quyida keltirilgan tasnifda ularni asosiy guruhlariga tegishli ximioterapevtik vositalar ko'rsatilgan.

1) Bezgakni profilaktikasi va davolash vositalari

Xingamin, primaxin, xloridin, xinin, mefloxin, sulfanilamidlar va sulfonlar

2) Amebiozni davolash vositalari

Metronidazol, xingamin, tetrasiklinlar, xiniofon, emetin gidroxlorid

3) Lyambliozni davolash vositalari

Metronidazol, furazolidon, akrixin

- 4) Trixomonozni davolash vositalari  
Metronidazol, tinidazol, trixomonosid, furazolidon
- 5) Toksoplazmozni davolash vositalari  
Xloridin, sulfadimizin
- 6) Balantidiozni davolash vositalari  
Tetrasiklinlar, monomisin, xiniofon
- 7) Leyshmaniozni davolash vositalari  
Solyusurmin, natriy stigoglyukonat, metronidazol.

### BEZGAKNING OLDINI OLISH VA DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR

Iqlimi issiq bo'lgan ko'pgina davlatlarda bezgak hozirgacha eng ko'p uchraydigan xastalik bo'lib qolmoqda. Bizni davlatimizda bezgak juda kam uchraydi. Bezgakni qo'zg'atuvchisi plazmositlardir. Uch kunlik bezgakni Plasmodium vivax va P. ovale, tropik bezgakni P. Falciparum, to'rt kunlikni P. Malariae rivojlantiradi. Bezgakni eng ko'p qo'zg'atuvchi P. vivax va P. falciparum hisoblanadi. Bezgak plazmodiyasi rivojlanishi ikkita sikldan iborat. Inson organizmida jinssiz (shizogoniya) sikli, chivin tanasida jinsiy (sporogoniya) sikli kechadi.

Chivin chaqqanda inson organizmiga sporozoitlar tushib tezda jigar hujayralariga o'rtnashadi. U yerda ular rivojlanish siklini (plazmositlarni preeritrositar shakllari) o'tab, keyin bo'linib to'qima merozoitlariga aylanadilar. Merozoitlar qonga o'tib eritrositlar ichiga kiradilar va u yerda eritrositar shakllarini rivojlanishi kechadi. Ularda shizontlar yetilgach, uning yuqori darajada bo'linishi (merulyasiya) kuzatiladi. Bunda hosil bo'lgan eritrositar merozoitlar (morullalar) qonga chiqib boshqa eritrositlarga kiradilar va shizogoniya sikli yana qaytalanadi. Eritrositlarning yorilishi va merozoitlarni qonga chiqish vaqti isitmalash xurujida namoyon bo'ladi.

- 4) Trixomonozni davolash vositalari  
Metronidazol, tinidazol, trixomonosid, furazolidon
- 5) Toksoplazmozni davolash vositalari  
Xloridin, sulfadimizin
- 6) Balantidiozni davolash vositalari  
Tetrasiklinlar, monomisin, xiniofon
- 7) Leyshmaniozni davolash vositalari  
Solyusurmin, natriy stigoglyukonat, metronidazol.

## BEZGAKNING OLDINI OLISH VA DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR

Iqlimi issiq bo'lgan ko'pgina davlatlarda bezgak hozirgacha eng ko'p uchraydigan xastalik bo'lib qolmoqda. Bizni davlatimizda bezgak juda kam uchraydi. Bezgakni qo'zg'atuvchisi plazmositlardir. Uch kunlik bezgakni Plasmodium vivax va P. ovale, tropik bezgakni P. Falciparum, to'rt kunlikni P. Malariae rivojlantiradi. Bezgakni eng ko'p qo'zg'atuvchi P. vivax va P. falciparum hisoblanadi. Bezgak plazmodiysi rivojlanishi ikkita sikldan iborat. Inson organizmida jinssiz (shizogoniya) sikli, chivin tanasida jinsiy (sporogoniya) sikli kechadi.

Chivin chaqqanda inson organizmiga sporozoitlar tushib tezda jigar hujayralariga o'rnashadi. U yerda ular rivojlanish siklini (plazmositlarni preeritrositar shakllari) o'tab, keyin bo'linib to'qima merozoitlariga aylanadilar. Merozoitlar qonga o'tib eritrositar ichiga kiradilar va u yerda eritrositar shakllarini rivojlanishi kechadi. Ularda shizontlar yetilgach, uning yuqori darajada bo'linishi (merulyasiya) kuzatiladi. Bunda hosil bo'lgan eritrositar merozoitlar (morulalar) qonga chiqib boshqa eritrositlarga kiradilar va shizogoniya sikli yana qaytalanadi. Eritrositlarning yorilishi va merozoitlarni qonga chiqish vaqti isitmalash xurujida namoyon bo'ladi.

Eritrositar merozoitlarning bir qismidan jinsiy hujayralar – gamontlar hosil boʻladi. Ularni urchishi faqat chivin tanasida kechadi. Jinsiy sikl sporozoitlarni hosil boʻlishi bilan tugallanadi va ular chivin chaqqanda uning soʻlagi orqali inson qoniga oʻtadi va bezgak plazmodiylarining yangitdan jinssiz rivojlanish sikli boshlanishiga sabab boʻladi.

Uch kunlik, balki toʻrt kunlik bezgakda preeritrositar sikl nihoyasida toʻqima merozoitlarining bir qismi yana jigar hujayralariga kiradilar va u yerda davomli muddatda rivojlanish, klinik belgilarni yuzaga chiqarmagan holda, siklni qaytaradilar. Plazmodiylarni bu shakli paraeritrositar, deb nomlangan. Ular plazmodiylarning rivojlanish eritrositar shaklini va xastalikni kech qaytalanishini taʼminlaydilar. Tropik bezgakda paraeritrositar shakli boʻlmaydi.

Bezgak ximioterapiyasida birinchi marta xin daraxti poʻstlogʻidan ajratilgan xinin qoʻllangan. Keyinchalik juda koʻp sintetik preparatlar yaratilgan.

Kimyoviy tuzilishi boʻyicha bezgakka qarshi vositalar quyidagi guruhlariga boʻlinadi:

A) Xinolin unumlari

4-oʻrin olgan xinolinlar Xingamin (xlorkin), xinin, mefloxin

8-aminoxinolinlar Primaxin

B) Pirimidin<sup>1</sup> unumlari Xloridin (pirimetamin)

(kimyoviy tuzilishlariga qarang)

Bezgakka qarshi vositalar bir-biridan inson organizmida plazmodiylarni rivojlanish shakllariga nisbatan taʼsir yetishi boʻyicha farq qiladilar. SHunga asosan quyidagilarga ajratilgan:

1) Gematoshizotrop vositalar (eritrositar shizontlarga taʼsir etadilar)

2) Gistoshizotrop vositalar (toʻqima shizontlariga taʼsir etadilar)

a) preeritrositar (birlamchi toʻqima) shakllariga taʼsir koʻrsatuvchilar

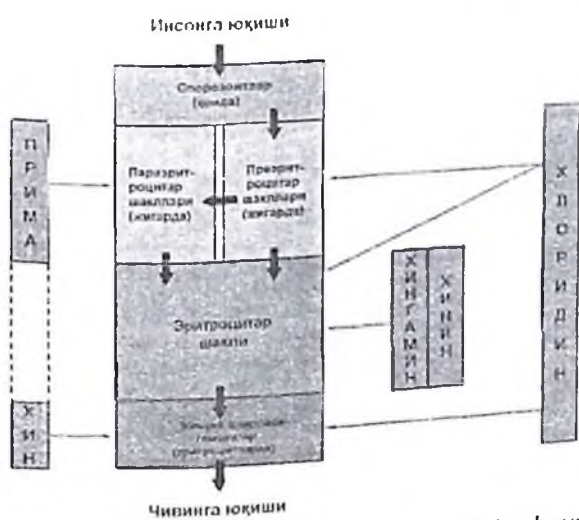
b) paraeritrositar (ikkilamchi toʻqima) shakllariga taʼsir koʻrsatuvchilar

3) gamontotrop vositalar (jinsiy shakllarga taʼsir koʻrsatadilar).

Bezgakka qarshi vositalarni taʼsir yoʻnalishini bilish ularni bezgakni davolash va oldini olishda qoʻllash samaradorligi uchun katta ahamiyatga ega.

## GEMATOSHIZOTROP VOSITALAR

Xingamin (xlroxin, delagil, rezoxin) keng qo'llaniladi. U 4-aminoxinolin hosilasidir. Plazmodiylarni eritrositar shakllariga yo'naltirilgan gematoshizotrop ta'sir ko'rsatishi uning bezgakka qarshi ta'sirida bog'langandir. Bu asnoda u boshqa bezgakka qarshi preparatlardan ustun keladi. P. vivax ni jinsiy hujayralariga kuchsiz darajada ta'sir ko'rsatadi. Plazmodiylarni xingaminga chidamlilik orttirishi nisbatan sekin<sup>1</sup> kechadi. Xingamin amebisid ta'sir ham ko'rsatadi. Bundan tashqari unda immunodepressiv va antiaritmik ta'sir ko'rsatish xossalari ham mavjud. Me'da-ichak traktidan xingamin tez va deyarli to'liq so'riladi. Ushbu yo'l bilan kiritilganda qon zardobida preparat maksimal



konsentrasiyada 1-2 soatdan so'ng to'planadi. Moddaning yarmiga yaqini zardob oqsillari bilan bog'lanadi. Xingamin to'qimalarda ham katta konsentrasiyada aniqlanadi. Organizmdan sekin ajraladi. Uni qon zardobidagi konsentrasiyasini 50% ga kamayishi uchun 3 kun vaqt kerak bo'ladi. Xingamin va uni

metabolitlarini ajralishining asosiy yo'li bu buyrak orqalidir. Preparatni 70% ga yaqini o'zgarmagan holda ajraladi.

Eliminasiya tezligi peshobni kislotali muhitida ortadi va ishqoriy muhitida kamayadi. Xingaminni bezgakni **hamma** turida hamda ichakdan tashqari u kollagenozlar (masalan, revmatizm va revmatoidli **artritlar**)da ham samarador (ehtimol, immunodepressiv xossasi hisobiga). Uni yurak ritmini buzilishlarini oldini olishda va amiloidozda ham tavsiya etishadi. Xingamin odatda ichishga buyuriladi. ba'zan parenteral kiritiladi.

Bezgakni davolashda xingamin yaxshi o'zlashtiriladi. Noxush ta'sirlari asosan uni katta dozalarda davomli qo'llaganda yuzaga chiqadi (kollagenozlarni davolaganda). Ular dermatit, dispepsik o'zgarishlar, bosh aylanishi kabilarda namoyon bo'ladi. Eng og'ir asorati bu ko'rishni buzilishi (retinopatiyani ham qo'shganda). Kamdan-kam hollarda leykopeniya, jigar funksiyasini buzilishi qayd qilinadi. Xingaminni davomli qo'llaganda ko'rish, jigar funksiyalari va qon hosil bo'lish jarayonini nazoratga olish zarur.

Farmakologik xossalari va qo'llashga ko'rsatmalar bo'yicha galoxin (sikloxin), gidroksiloxin (plakvenil), amodixin (kamoxin) preparatlari xingaminga juda o'xshashdir.

Xloridin (pirimetamin) ham gematoshizotrop vositalarga mansub. U digidrofolatreduktazaning ingibitori bo'lganligidan digidrofolat kislotasi<sup>1</sup> almashinuvini buzuvchi modalarga mansub. To'qimalarda kuchli darajada ammo xingaminga nisbatan kamroq to'planish (depolanish) va davomli ta'sir ko'rsatish xossasiga ega. Ta'siri sekin rivojlanganligidan xloridinni asosan bezgakni shaxsiy profilaktikasi uchun qo'llashadi. Bezgak plazmodiyalari ushbu preparatga juda tez chidamlilik orttiradilar. Xingaminga chidamlilik orttirgan tropik bezgakda xloridinni sulfanilamidlar bilan birga (kombinasiya) qo'llashadi. Xloridinni sulfanilamidlar bilan birgalikda nafaqat bezgakni, balki toksoplazmozni ham davolashda qo'llashadi.

Eritrositar shizontlarga halokatli ta'sirni xin daraxti po'stlog'idan olinadigan alkaloid bo'lmish xinin ham ko'rsatadi. U nisbatan kuchsiz bezgakka qarshi ta'sir etadi. Xininning katta ustunligi uning ta'sirini tez rivojlanishidadir. Xinin ancha katta zaharlilikka ega ekanligi bilan ajralib turadi. Uni qo'llaganda turli xil noxush ta'sirlar (bosh aylanishi, ko'rish va eshitishning buzilishi, buyrak funksiyasini susayishi, ko'ngil aynishi, qayt qilish, diareya, allergik reaksiyalar) tez-tez kuzatiladi. Xingaminga va ko'pgina dori vositalariga chidamlilik orttirgan tropik bezgak hurujlarini bartaraf etish va uni davolashda xinin katta ahamiyatga ega. Dori preparatlari sifatida xininni sulfati, gidroxloridi va digidroxloridi qo'llaniladi.



4-xinolinmetanol hosilasi guruhiga sintetik preparat mefloxin mansub. Xininga o'xshab u gematoshizotrop ta'sir ko'rsatadi. Ta'sirining davomlilikigi bilan ajralib turadi.  $t_{1/2} > 6$  kun (xininniki  $t_{1/2} \sim 10$  soat) faqat ichiladi. Mahalliy ta'sirlovchi xossaga ega. Xininga nisbatan kam zaharli. Dispepsik buzilishlar, terida toshmalar, bosh og'rig'i, bosh aylanishi kuzatilishi mumkin. Preparatni katta dozalarda qo'llaganda nevrologik buzilishlar, tirishish rivojlanishi mumkin.

Sulfanilamidlar va sulfonlar ham gematoshizotrop faollikka egadirlar. Ularning samaradorligi bezgak plazmodiyalarining paraaminobenzoy kislotasini o'zlashtirishlarini buzilishi bilan bog'liq.

Sulfanilamidlardan sulfazin, sulfapiridazin, sulfadimetoksin, sulfalen, sulfadoksinlarni qo'llashadi. Sulfonlar guruhidan moxovga qarshi vositalar sifatida topilgan diafenilsulfon (dapson) bezgakni davolash va oldini olishda qo'llaniladi.

Sulfanilamidlar va sulfonlarni gematoshizotrop faolligi nisbatan katta emas. Ularning ta'siri sekin rivojlanadi. Ushbu preparatni yakka o'zini qo'llashmaydi. Ularni odatda boshqa bezgakka qarshi vositalar bilan birga, masalan, xinin, digidrofolatreduktazaning ingibitori bo'lmish xloridin, trimetoprim va boshqalar bilan qo'llashadi.

Tez-tez kombinasiyalashtirilgan preparatlarni, masalan, fansidar (xloridin + sulfadoksin) qo'llashadi.

Xingaminga chidamlilik orttirilgan hollarda, ba'zan tetrasiklin qatoridagi antibiotik doksisisiklin qo'llaniladi.

### GISTOSHIKOTROP VOSITALAR

Plazmodiyalarni preeritrositar shakllarini rivojlanishini to'xtatuvchi preparatlarga yuqorida ko'rib chiqilgan xloridin mansubdir (31.1-rasmga qarang).

Plazmodiyalarning paraeritrositar shakllariga 8-aminoxinolin hosilasi bo'lgan pirimaksin halokatli ta'sir ko'rsatadi. U plazmodiyalarni jinsiy shakllariga ham ta'sir ko'rsatadi (gamontosid ta'sir). Me'da-ichak traktidan yaxshi so'riladi. Qon zardobida maksimal konsentratsiyasi 2 soatdan keyin hosil bo'ladi. Organizmda

preparat tez kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi. Buyrak orqali asosan metabolitlar ko'rinishida ajraladi (1 sutka davomida).

Uch kunlik bezgakning kech qaytalanishi hamda bezgakni vositachi orqali tarqalishini oldini olish uni qo'llashga asosiy ko'rsatma (gamontotrop ta'sirga ega ekanligidan) hisoblanadi.

Noxush ta'sirlar sifatida dispepsik o'zgarishlar, metgemoglobinuriya, leykopeniya, ba'zida agranulositoz kuzatilishi mumkin. Nasliy enzimopatiya (eritrositlarda glyukoza-6-fosfat yetishmasligi)si bo'lgan shakllarda o'tkir gemoliz va gemoglobinuriya rivojlanadi.

Primaxinni boshqa preparatlar bilan qo'shib (bir vaqtda va ketma-ket) ishlatish mumkin.

### **GAMONTOTROP VOSITALAR**

Jinsiy hujayralarga ta'sir ko'rsatuvchi preparatlar gamontosid (primaxin) yoki gamontostatik (xloridin) xossaga ega bo'lishlari mumkin. Gamontosid vositalar ta'sirida plazmodiylarning jinsiy hujayralari inson organizmida halok bo'ladi. Gamontostatik vositalar jinsiy hujayralarni faqat jarohatlaydilar va shuning natijasida sporogoniya (turli bosqichlarida) jarayoni buziladi.

### **BEZGAKKA QARSHI VOSITALARNI QO'LLASH PRINSIPLARI**

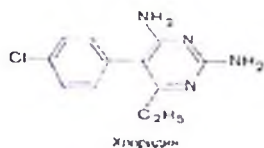
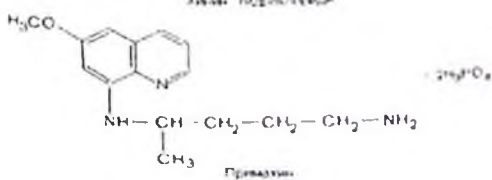
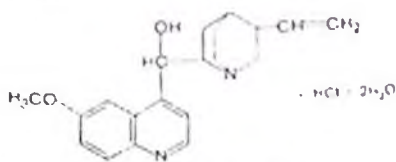
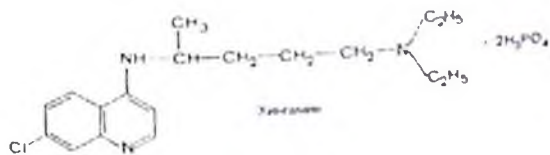
Bezgakka qarshi vositalarni bezgakni oldini olish va davolash maqsadida qo'llashadi.

Shaxsiy ximioprofilaktika sog'lom odamni bezgak bilan kasallanib qolish xavfi bor tumanda bezgakni oldini olishni nazarda tutadi. Eng maqbul vosita sporozoitosisid ta'sir ko'rsatishi kurak edi. Ammo bunday preparat yo'q, shu sababli preeritrositar (birlamchi to'qima) shakllariga ta'sir etuvchi moddalarni qo'llashadi. Shunday preparatlardan xloridin yuqorida qayd etilgan edi. Shaxsiy kimyoprofilaktika maqsadida ko'pincha gematoshizotrop vositalardan xingamin, mefloxin hamda doksisisiklin<sup>1</sup>ni qo'llashadi. Ular isitmalash hurujini rivojlanishini oldini oladilar.

Bezgakni davolash enteral qo'llaniladigan plazmodiyalarni eritrositar shakllariga ta'sir etuvchi gematoshizotrop vositalar (xingamin) bilan amalga oshiriladi.

<sup>1</sup>Malaronni (atovakvon + proguanil) ham qo'llashadi.

### Ba'zi bezgakga qarshi vositalarning kimyoviy tuzilishi



Xingamin va unga o'xshash preparatlarga chidamlilik orttirgan bezgakni davolashda ko'pincha xinin, xloridin, sulfanilamidlar va sulfonlar yaxshi natija beradi. Ko'proq ta'sir mexanizmi turlicha bo'lgan bezgakka qarshi vositalarni birgalikda (kombinasiya) qo'llashadi. Tez rivojlanuvchi bezgakda, ayniqsa, bezgak komasida (tropik bezgak asorati) gematoshizotrop moddalarni (masalan, xinin, xingamin)

odatda katta dozada parenteral kiritiladi.

Uch va to'rt kunlik bezgakda to'liq davolanishni faqat gematoshizotrop vositalarni o'zi ta'minlay olmaydi, chunki paraeritrositar shakllarni rivojlanishi tufayli xastalik qaytalanishi mumkin. Shu sababli, xastalikni kech qaytalanishini (epidemiya oldin) kimyoprofilaktikasi maqsadida paraeritrositar shakllariga ta'sir ko'rsatuvchi preparatlarni berish lozim (primaquine). Tropik bezgak bundan istisno, chunki avval qayd etilganidek, u plazmodiyalarni rivojlanishida paraeritrositar shakllar bo'lmaydi. Shundan kelib chiqib, tropik bezgakni xloridini o'zi bilan to'liq davolash mumkin.

Jamoat kimyoprofilaktikasining asosiy vazifasi (kollektiv epidemiologik kimyoprofilaktika) bezgakni bemor odamdan boshqalarga o'tishini oldini olishdir. Bu maqsadda gamontotrop vositalar (primaxin, xloridin)ni qo'llash tavsiya etiladi. Bunda chivin tanasida sporozoitlar hosil bo'lmaydi.

Binobarin, bezgakka qarshi vositalarning ta'sir spektri ularni qo'llashga ko'rsatmalarni belgilashda muhim ahamiyatga egadir.

### **AMYOBIOZNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR**

Issiq o'lka davlatlarida keng tarqalgan amebiozni qo'zg'atuvchi *Entamoeba histolytica* hisoblanadi. Amebioz ko'proq yo'g'on ichakni jarohatlaydi (amyobali dizenteriya). Bunda amyobalar ham ichak ichida, ham ichak devorida joylashgan bo'ladi. Ammo ichakdan tashqarida joylashgan jarohat o'choqlariga ega bo'lgan sistemali amebioz ham bo'lishi mumkin. Ichakdan darvoza venasi (*v.portae*) orqali tarqalib amyobalar gepatit va absesslarni jigarda rivojlantirishlari mumkin. Ba'zida o'pka va boshqa a'zolarida absesslar kuzatiladi.

Amebioz qo'zg'atuvchisini joylashgan joyiga bog'liq holda u yoki bu amebiozga qarshi vositalar zarur bo'ladi. Ular quyidagi asosiy guruhlar'dan iborat bo'lishlari mumkin:

1. Patologik jarayonni har qanday joylashishida ham samarador bo'lgan amebisidlar (metronidazol);
  2. Asosan ichak ichida joylashgan amyobalarga bevochita ta'sir ko'rsatuvchi samarador amebisidlar (xiniofon);
  3. Ichak ichida va uning devorida joylashgan amyobalarga bilvosita ta'sir etuvchi amebisidlar (tetrasiklinlar);
  4. Ichak devori va jigarda o'rtnashgan amyobalarga ta'sir etuvchi to'qima amebisidlari (emetin gidroxlorid);
  5. Asosan, jigarda joylashgan amyobalarga samarador ta'sir ko'rsatuvchi to'qima amebisidlari (xingamin).
- (kimyoviy tuzilishlariga qarang)

Tasnifda ko'rsatilganidek ichak va ichakdan tashqarida joylashgan amebiozlarni davolashda universal vosita bu metronidazol hisoblanadi. Ichak ichida joylashgan amebiozlarga nisbatan uning samaradorligi pastroq.

Shu sababli, uni amyobali dizenteriyada xiniofon yoki yodoxinolin bilan birga qo'llashadi. Metronidazol sistalarga ta'sir etmaydi.

Amebiozdan batamom sog'ayish, uni residivlarini va reinfeksiyasini oldini olishda ichak ichida joylashgan amyobalarga faol ta'sir etuvchi amebisidlar katta ahamiyatga ega. Ana shunday yo'nalish ta'siriga 8-oksixinolin hosilasi xiniofon egadir (31.1-jadval).

31.1-jadval. Amyobalarga qarshi vositalar ta'sirini asosiy yo'nalishlari.

Preparat	Ichak amebiozida qo'llaniladigan vositalar			Ichakdan tashqaridagi amebiozda qo'llaniladigan amebisidlar
	Ichak ichida ta'sir etuvchi amebisidlar	Ichak shilliq qavatida ta'sir etuvchi amebisidlar	Ichak bakterial florasini daf etuvchi vositalar	
Metronidazol	+	+		+
Emetin gidroxlorid		+		+
Xiniofon	+			+
Xingamin				
Tetrasiklinlar			+	

1Tasnifga asos qilib JSST (VOZ) taklif qilgan tasnif olingan

Xiniofon (yatren)ni bor yo'g'i 10-15% me'da-ichakdan so'riladi. Shu sababli, ichakda moddaning amebisid ta'siri yuzaga chiqishi uchun zarur bo'lgan katta konsentratsiyasi hosil bo'ladi. Preparat kam zaharli. Noxush ta'siriga diareya xos. Ko'z nervining nevriti bo'lishi mumkin.

Xiniofonga tuzilish va ta'sir yo'nalishi o'xshash bo'lgan preparat yodoxinol hisoblanadi.

Amebiozni davolashda ipekakuana (*Cephaelis ipecacuanha*) ildizidan ajratilgan alkaloid emetin qo'llash anchagina keng tarqalgan. Dori prearati sifatida emetin gidroxloridni qo'llashadi. Uni mushak ichiga kiritiladi, chunki ichilganda u me`da-ichak traktining shilliq qavatini kuchli qo'zg'atadi (ko'pincha, reflektor qayt qilish kuzatiladi).

Emetin ichakdan tashqarida (masalan, jigarda) katta konsentrasiyada to'planadi va ichak devorida o'rnamshgan amyobalarga preparat ta'sir ko'rsatadi.

Emetin buyrak orqali uzoq vaqt oralig'ida (1 oydan ko'p) ajraladi. Shu sababli u kumulyasiyalanadi va bu xossasi dozasini haddan oshib ketishi tufayli zaharlanishga sabab bo'ladi.

Noxush ta'siri yurak-tomir sistemasi (taxikardiya, aritmiya, yurak sohasida og'riq, gipotoniya), me`da-ichak trakti (ko'ngil aynishi, diareya, qayt qilish), asab-mushak sistemasi (mushaklar holsizligi, tremor, nevralgia) tomonidan yuzaga chiqadi. Buyrak va jigar tomonidan ham buzilishlar bo'lishi mumkin. Shuning uchun emetin bilan davolash vaqtida, yurak, buyrak va jigar funksiyalarini nazorat qilish shart. Yurak va buyrakning organik xastaliklarida preparatni qo'llash man etilgan.

Jigarda o'rnamshgan amyobalarga ta'sir ko'rsatish maqsadida jigar to'qimasida katta konsentrasiyada to'planuvchi xingamin muvaffaqiyat bilan qo'llaniladi.

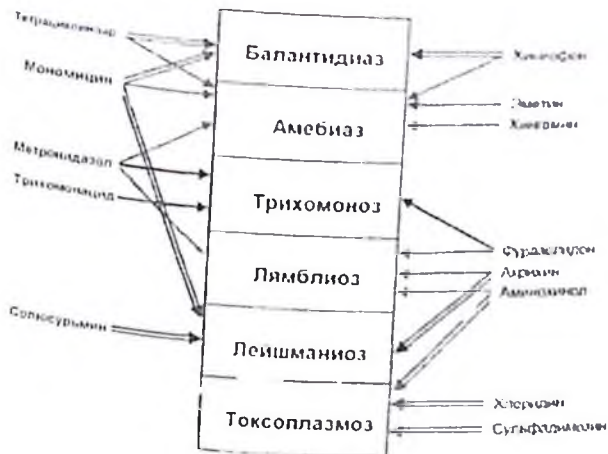
Yuqorida qayd etilgan preparatlar amyobioz qo'zg'atuvechisiga bevosita ta'sir etuvchi amebisidlarga mansubdirlar. Shu bilan bir qatorda, ichak ambiozini amaliy jihatdan amyobalarga bevosita ta'sir ko'rsatmaydigan tetrasiklinlar bilan davolash mumkin. Ma'lumki, *Entamoeba histolytica* anaerobdir. Uni ichakda yashashi uchun zarur bo'lgan sharoitni kislorodni yutuvchi bakteriyalar tashkil etadi.

Tetrasiklinlarni qo'llaganda ichak florasi nobud bo'ladi va bu holat ichak ichida va uning devorida o'rnamshgan amyobalarni rivojlanishi va ko'payishiga bilvosita salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bunday preparatni bilvosita ta'sir ko'rsatuvchi amyobalarga qarshi vositalar deb atash mumkin. Amebiozni davolashdagi samaradorligi bo'yicha tetrasiklinlar bevosita ta'sir ko'rsatuvchi amebisidlardan kuchsizdirlar. O'tkir ichak amebiozini davolashda ba`zan monomisin qo'llaniladi (ichiladi).

Amebiozni davolashda ko'pgina holatlarda metronidazolni qo'llash bilan cheklansa bo'ladi. Shu bilan bir qatorda tez-tez dori moddalarini birga (kombinasiya) qo'llashadi. Jumladan, amyobali dizenteriyada ichak ichida, uni devorida joylashgan amyobalarga ta'sir ko'rsatuvchi hamda ularni jigarga kirib joylashishini oldini oluvchi preparatlarni birgalikda qo'llash maqsadga muvofiqdir (masalan, metronidazol + xiniofon, emetin gidroxlorid + tetrasiklin + xiniofon).

### LYAMBLIOZNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR

Lyambliozni qo'zg'atuvchisi Giardia (lamblia) intestinalis hisoblanadi. Ichakda lyambliya bo'lganda uning distunksiyasi kuzatiladi (duodenit, enterit). Lyambliozni davolashda metronidazol, aminoxinol va furazolidonni qo'llashadi (31.2-rasm; 31.2-jadval)



Sodda jonivorlarga qarshi vositalarni qo'llashga asosiy ko'rsatmalar.

Sodda jonivorlar chaqirgan qator xastaliklar farmakoterapiyasi.

Qo'zg'atuvchi	Xastalik	Preparatlar
1	2	3
Plasmodium vivax, P. ovale, P. falciparum, P. malariae	Bezgak	Xingamin, xloridin, xinin, melfloxin, primaxin, fansidar, doksisisiklin, klindamisin

Entamoebahystolytica	Amebioz	Metronidazol, timidazol, ornidazol (tiberol), ximofon, yodoxinol, xingamin, doksisiklin, emetin gidroxlorid, diloksanid-furoat, paramomisin
Giardia (lamblia) intestinalis	Lyamblioz	Metronidazol, timidazol, aminoxinol, akrixin, furazolidon
Trichomonasvaginalis	Trixomonoz	Metronidazol, timidazol, nitazol, furazolidon, ornidazol (tiberol), trixomonosid, xloridin + sulfazin
Toxoplasma gondii	Toksoplazmoz	Xloridin, sulfazin, pentamidin, klindamisin, spiramisin
Balantidium coli	Balantidiaz	Tetrasiklinlar, ximofon, yodoxinol, monomisin, metronidazol
Leishmanisdonovani, L.tropicava boshqalar	Leyshmanioz	Solyusurinin, metronidazol, natriy stiboglyukonat, meglumin antimoniat, ketokonazol, pentamidin, amfoterisin B, monomisin
Triponosoma gambiense, T.rhodesiense	Uyqu xastaligi (janubiy afrika triponosomozi)	Melarsoprol, suramin, pentamidin, eflornitin
Triponosoma cruzi	CHagas xastaligi (janubiy amerika triponosomozi)	Nifurtimoks, benznidazol, primaxin, puromisin

Izoh. Sodda jonivorlar chaqirgan xastaliklarni davolashda va oldini olishda qo'llaniladigan ko'p preparatlar ma'lumot uchun keltirilgan. Ba'zi preparatlar matnda eslatilmagan. Bunday hollarda qo'shimcha adabiyot va spravochniklardan foydalanish zarur bo'ladi.

Aminoxinol xinolin unumidir. U lyamblioz, toksoplazmoz, teri leishmaniozi hamda ba'zi kollagenozlarni davolashda samarador. Ko'p holatlarda preparatni bemorlar yaxshi o'zlashtiradilar. Dispepsik buzilishlar, bosh og'rig'i, quloq shang'illashi, allergik reaksiyalar kuzatilishi mumkin.



## TRIXOMONOZNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR

*Trichomonas vaginalis* chaqiradigan trixomonozda (ayollarda kolpit va vaginit, erkaklarda uretrit ko'rinishida namoyon bo'ladi) tanlab olingan preparat – metronidazoldir.

Metronidazol (flagil, klion, trixopol vagimid) – nitroimidazol unumidir (tuzilishiga qarang). U nafaqat, trixomonadalarga, balki amyobalar va lyambliyalarga ham halokatli ta'sir ko'rsatadi. Bundan tashqari metronidazol spora hosil qilmaydigan anaeroblarga qarshi samarador<sup>1</sup>.

Me'da-ichak traktidan yaxshi so'riladi. Organizmda yuqori darajada kimyoviy o'zgarishlarga uchraydi. Metronidazol uning metabolitlari va konyugatları asosan buyrak orqali pesho tarkibida ajratiladi. Preparatning kam miqdori so'lak bezlari, ichak, emizish davrida ko'krak bezlari orqali ajratiladi.

Metronidazolni ichishga mahalliy (intravaginal<sup>2</sup>) qo'llash va tomirga<sup>18</sup> kiritish buyuriladi. Odatda preparatni bemorlar yaxshi o'zlashtiradilar. Noxush ta'sirlari sifatida ko'proq dispepsik o'zgarishlar (ishtahani buzilishi, og'izda metall massasi, ko'ngil aynishi, diareya) kuzatiladi. MNS tomonidan kuzatiladigan buzilishlar qayd etilganda (tremor, koordinasiyani o'zgarishi) preparat qabul qilishni to'xtatish lozim. Teri va shilliq qavatlarini jarohatlanishi bo'lishi mumkin.

<sup>1</sup>Spora hosil qilmaydigan (obligat) anaeroblarga *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus* mansubdir.

<sup>2</sup>Metronidazolni zamburug'lariga qarshi preparat mikonazol nitrat (klion D) bilan birgalikda kimga kiritiladigan (vaginal) tabletkaalar ishlab chikarilmokda.

<sup>3</sup>Metronidazolni tomirga kiritishi uchun "klion" (infuziya uchun eritma) va "metronidazol gemisukcinat" nomli preparatlar chikarilmokda. Ularni spora hosil qilmaydigan anaeroblarda, amebalarda, kuzatgan turli xil lokalizatsiyali abscesslarda, og'ir kechuvchi lyambliozlarda qullanadi.



## **TOKSOPLAZMOZNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN**

### **VOSITALAR**

Toksoplazmozni qo'zg'atuvchisi *Toxoplasma gondii* hisoblanadi. Xastalikni limfa tugunlari, ichak, o'pka va boshqa ichki a'zolar, ko'z, MNSni jarohatlanishi bilan kechuvchi turli xillari mavjud. Toksoplazmani yuqtirish vaqtidan oldin tug'ish, o'z-o'zidan homilani tushishi, majruhliliklarni sababi bo'lishi mumkin. Ushbu xastalikda qo'llaniladigan asosiy preparatlar xloridin va sulfanilamidlar hisoblanadi.

Digidrofolat kislotasini tetragidrofolat kislotasiga aylanishini susaytiruvchi xloridinni homiladorlikni birinchi yarmida berish mumkin emas (homilaga salbiy ta'sir ko'rsatadi). Bunday hollarda homilaga infeksiya o'tishini oldini olish maqsadida sulfanilamidlar qo'llaniladi. Toksoplazmozda pentamidinni ham qo'llashadi.

## **BALANTIDIOZNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN**

### **VOSITALAR**

Balantidiozni qo'zg'atuvchisi yo'g'on ichakni jarohatlovchi *Balantidium coli* infuzoriyasidir. Balantidiozni davolash asosan monomisin, tetrasiklin, xiniofon bilan amalga oshiriladi.

## **LEYSHMANIOZLARNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN**

### **VOSITALAR**

Teri leishmaniozi (qo'zg'atuvchilaridan biri – *Leishmania tropica*) va visseral leishmanioz (qo'zg'atuvchisi – *Leishmania donovani*)lar tafovut etilgan.

Visseral leishmaniozni (kala-azar) davolashda besh valentli surma preparati solyusurmin eng ko'p qo'llaniladi (MDH, Rossiya davlatlarida). Preparat parenteral kiritiladi. Ko'pgina bemorlar uni yaxshi o'zlashtiradilar. Noxush ta'sirlar sifatida ko'ngil aynishi, bosh og'rig'i, terida toshmalar, kamdan-kam agranulositoz kuzatilishi mumkin. Solyusurminni dozasi oshirib yuborilganda uning antidoti sifatida unitiol qo'llanishi mumkin.

Besh valentli surma preparatlaridan leyshmaniozda stiboglyukonat natriy ham qo'llaniladi. Uni mushak va tomir ichiga kiritishadi. Noxush ta'sirlar sifatida qayt qilish, ishtahani buzilishi, bradikardiya, gipotenziya, to'sh orqasida og'riq rivojlanishi mumkin. Leyshmaniyalarni surma preparatlariga chidamliligi rivojlanishi mumkinligini nazarda tutmoq lozim.

Surmaning ikkala preparati ham teri leyshmaniozida samaradordir. Teri leyshmaniozida mahalliy davolash infiltratlarni akrixin eritmasi bilan shimdirilishdan iboratdir.

Rezortbiv ta'sir uchun aminoglikozidlar guruhiga mansub, leyshmaniozlarga qarshi yuqori darajada faollikka ega bo'lgan antibiotik monomisinni qo'lashadi. Teri leyshmaniozida samaradorligi bilan bir qatorda u anchagina keng antibakterial ta'sir spektriga ega ekanligi bilan xarakterlanadi. Buyrakka salbiy ta'sir ko'rsatadi. Ba'zan eshitish nervini yallig'lanishiga olib keladi. Neomisinga nisbatan kamzaharli. Leyshmaniozni bu shaklida metronidazolni ham qo'llashadi.

## TRIPANOSOMOZNI DAVOLASHDA QO'LLANILADIGAN VOSITALAR

Uyqu xastaligini rivojlantiruvchi *Tripanosoma gambiense* va *Tripanosoma rhodesiense* hamda Chagas xastaligi bilan bog'liq *Tripanosoma cruzi* tripanosomozni qo'zg'atuvchisi hisoblanadi.

Uyqu xastaligini (Janubiy Afrikada tarqalgan) davolashda margimushni organik birikmalaridan gematoensefalik baryerdan oson o'tadigan va ushbu xastalikni davolashda tanlash mumkin bo'lgan preparat melarsoprolni qo'llashadi.

Bundan tashqari, aromatik diamidin bo'lgan pentamidin va polianionli birikma suraminni qo'llashadi. Ammo, keyingi ikki preparat bosh miyaga o'tmaydi va shu sababli ularni xastalikni erta bosqichlarida, hali MNS jarayonga jalb etilmagan vaqtda qo'llaniladi. Ushbu preparatlarni zaharliligi anchagina yuqori va katta noxush ta'sirlarni rivojlantiradi.

Chagas xastaligida (Janubiy Amerika) primaxinni, puromisin antibiotigini va boshqa preparatlarni qo'llashadi.

### Preparatlar

Nomi	Kiritish yo'li	Chiqarish shakli
Xingamin – Chingaminum	Enteral, mushakka va tomirga 0,5 g	Sochma, tabletk 0,25 dan, 5% 5 ml eritma ampulalarda
Xloridin – Chloridinum	Enteral 0,01	Sochma, tabletk 0,005 va 0,01 dan
Ximin gidroxlord – Chimni hydrochloridum	Enteral 0,25-0,5, teri ostiga 1,0, tomirga 0,5	Sochma, tabletk 0,025 va 0,05 dan, 5% 1 ml eritma ampulalarda
Primaxin – Primachinum	Enteral 0,009	Tabletk 0,003 va 0,009 dan
Metronidazol – Metronidazolium	Enteral 0,25-0,5, intervaginal 0,5	Tabletk 0,25 va 0,5, suppozitoriva vaginal tabletk 0,5 dan
Ximofon – Chimofonium	Enteral 0,5	Sochma, tabletk 0,25 dan
Emetin gidroxlord – Emetin hydrochloridum	Teri ostiga va mushakka 0,015 g	Sochma, 1% 1 ml eritma ampulalarda
Triomonasid – Trichomonacidum	Enteral 0,1-0,15, intervaginal 0,05	Qin tabletkasi va shamdorisi 0,05
Monomisin – Monomycinum	Enteral va mushakka 0,25, 2- 3% surtma	Tabletk 0,25 dan, 0,25 va 0,5 preparat bo'lgan flakonlar (ishlatishdan oldin eritiladi)
Solyusurmin – Solusurminum	Tomirga 0,05-0,075	20% 10 ml eritma ampulalarda
Aminoxinol – Aminochinolum	Enteral 0,15	Sochma, tabletk 0,025 va 0,05

## ADABIYOTLAR

### *Asosiy:*

1. Azizova C.C. Farmakologiya. darslik. T.:2005.
2. Faxruddinov.S.F. Farmakologiya. darslik. T.:1997.
3. Xarkevich D.A. Farmakologiya. - M.: Meditsina, 2009.

### *Qo'shimcha:*

1. Katso'ng B.G. Bazisnaya i klinicheskaya farmakologiya. Monografiya. Sankt-Peterburg – Moskva. 1998.
2. [://www.cibis.ru/catalogue/pharmacology\\_pharmacy\\_toxicology/a/sites/52185.html](http://www.cibis.ru/catalogue/pharmacology_pharmacy_toxicology/a/sites/52185.html); [://medvedev-ma.narod.ru/farmakologia/0.htm](http://medvedev-ma.narod.ru/farmakologia/0.htm);
3. <http://max.lgb.ru/farm/>;
4. [://nmu-student.narod.ru/farmacology](http://nmu-student.narod.ru/farmacology);
5. [://www.ronl.ru/formakologiya/](http://www.ronl.ru/formakologiya/); [://www.evrocet.ru/eshop/book-18921](http://www.evrocet.ru/eshop/book-18921);
6. [://www.vsm.a.ac.ru/~pharm/](http://www.vsm.a.ac.ru/~pharm/); [://WWW.JEDI.RU/book-189216-115.html](http://WWW.JEDI.RU/book-189216-115.html).

