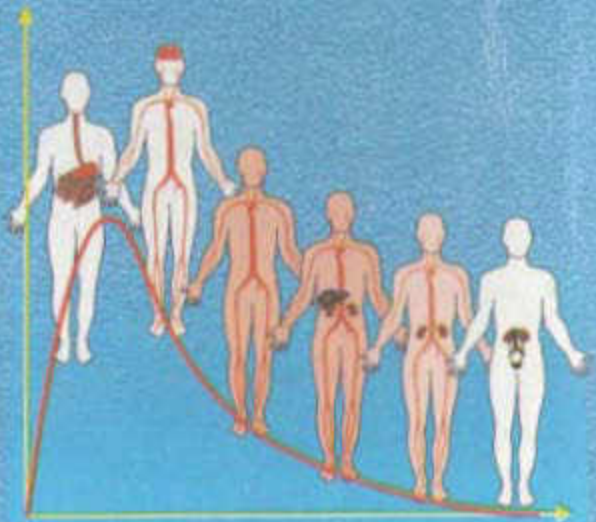




M.N. Maxsumov, X.U. Aliyev  
B.S. To'laganov

# FARMAKOKINETIKA



**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA  
MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI**

**M. N. MAXSUMOV, X. U. ALIEV, B. S. TO'LAGANOV**

## **FARMAKOKINETIKA**

*O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi  
tomonidan farmatsevtika va tibbiyot institutlari talabalari uchun  
darslik sifatida tavsiya etilgan*



**Toshkent  
«TAFAKKUR» nashriyoti  
2013**

KBK:24.1  
M722 M-90

M. N. Maxsumov va b.  
Farmokokinetika / M. N. Maxsumov,  
X. U. Aliev, B. S. To'laganov. – Toshkent: Tafakkur  
nashriyoti, 2013. 228 b.

UDK: 54(075)

KBK:24.1

### **Taqrizchilar:**

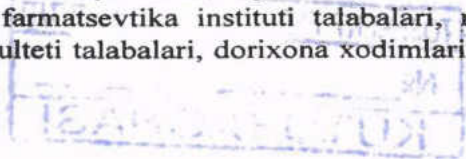
**I. Movlonov** – tibbiyot fanlari doktori, professor,

**O.O.Obidov** – tibbiyot fanlari doktori, professor.

Ushbu darslikda farmakokinetikaning umumiy va xususiy masalalari o'rin olgan. Shu jumladan, fanning ahamiyati, klinik farmakologiya va klinik farmatsiya bilan bog'liqligi, farmakokinetik modellar, konstantalar, dorilarning so'rilishi, tarqalishi, oqsillar bilan bog'lanishi, biotransformatsiyasi va ekskretsiyasi bayon etilgan. Bularni fiziologik va patologik holatlarda o'zgarishi ham dorilarni qo'shib ishlatishda farmakokinetikaning o'zgarishi haqida ma'lumotlar keltirilgan. Farmakokinetika fanining dorilarni o'rinli, samarali va zararsiz ishlatilishida ahamiyati ko'rsatilgan

Ayrim ko'p ishlatiladigan asosiy dori preparatlarining qisqacha xarakteristikasi keltirilgan. Farmakokinetika fanining provizorlar tayyorlashda ahamiyati asoslangan.

Darslik farmatsevtika instituti talabalari, magistrlar, malaka oshirish fakulteti talabalari, dorixonā xodimlari uchun mo'ljallangan.



ISBN 978-9943-24-062-9

© «Tafakkur» nashriyoti, 2013 y.

## SO‘ZBOSHI

Klinik farmakologiya va uning ajralmas qismi bo‘lgan farmakokinetikaning alohida fan sifatida tibbiyot va farmatsevtika institutlar o‘quv rejasiga va dasturlariga kiritilishining asosiy maqsadlaridan biri, bo‘lajak shifokorlar va provizorlarga dori preparatlarni to‘g‘ri, o‘rinli, samarali va bezarar ishlatish to‘g‘risida bilim berishdir.

Farmakokinetikaning paydo bo‘lishiga qadar, dorilarni to‘g‘ri, samarali va bezarar ishlatish bo‘yicha ilmiy va obyektiv ma‘lumot yetarli darajada bo‘lmagani uchun, ular bilan bog‘liq kutilmagan holatlar bemorlarda ko‘p qayd etilgan. Shu sababdan bemorlarni dorilar bilan davolashda shifokorlar asosan tajribadan o‘tgan va ishonchli preparatlarni tavsiya etganlar desa haqiqatan yiroq bo‘lmaydi. Hozirda dori vositalarining samarali va bezarar ishlatilishi bo‘yicha bir qator tadbirlar ko‘rilayapti. Shu jumladan, Toshkent Farmatsevtika instituti talabalariga farmakokinetikadan tashqari yangi fanlar «Klinik farmatsiya», «Farmatsevtik vosiylik» fanlari bo‘yicha bilim berilayapti.

Bunga sabab zamon talabi bo‘yicha farmatsiya xodimlariga, provizorlarga yangi vazifalar yuklanayapti. Ko‘pchilik dori preparatlarining xorijiy davlatlardan kelishi, ularning ko‘payib borishi, ko‘pchilik dorilarning retseptsiz sotilishi, shifokorning tavsiyasisiz berilishi, dorini ishlatish bo‘yicha qo‘llanmalarni davlat tili, ya‘ni o‘zbek tilida deyarli bo‘lmasligi, dorilarning reklamasida o‘rinsiz ma‘lumotlarning bo‘lishi yuqorida qayd etilgan tadbirlarni ko‘rishni taqozo etadi. Hozirgi kunda dorilarni to‘g‘ri, o‘rinli, samarali va ayniqsa bezarar ishlatishda dorixona xodimlarining roli salmoqlidir.

Bu borada yuqori malakali mutaxassislarni yetishtirishda o'quv adabiyotining hissasi ham alohida o'rin egallaydi.

Yuqorida keltirilgan fikr va mulohazalarni hisobga olgan holda ushbu o'quv adabiyotini yaratishga qo'l urildi.

Bunda farmakokinetikaga tegishli umumiy va xususiy masalalar o'rin olgan. Chunonchi, dori moddalarini organizmda so'rili-shi, tarqalishi, oqsillar bilan bog'lanishi, biotransformatsiyasi va ekskretsiyasining xarakteristikasi, ularning farmakokinetik ko'rsatgichlari, ahamiyati to'g'risida ma'lumot berilgan. Bundan tashqari, dorilar kinetikasining turli fiziologik va patologik holatlarda o'zgarishi hamda boshqa dorilar bilan qo'shib ishlatishda o'zaro ta'siri, ayrim ko'p qo'llanadigan dori preparatlarining farmakokinetikasi izohlangan.

O'quv qo'llanmani yozish jarayonida farmakokinetik ko'rsatgichlarni tahlil qilishda ayrim matematik usullar va qoidalar to'g'risida ma'lumot dasturga asoslangan umumiy shaklda berildi.

O'quv qo'llanma qabul qilingan va tasdiqlangan o'quv dasturi bo'yicha tuzildi. Uni yaratishda farmakokinetika bo'yicha mavjud adabiyotlardan (V. N. Solovev va b., 1980; L. E. Xolodov, V. P. Yakovlev, 1985; N. N. Karkishenko va b., 2001; S. A. Krujanovskiy, 2003 va b.) va ayrim ma'lumotnomalardan foydalanildi. Bundan tashqari, qariyb 15 yil davomida farmakokinetika fani bo'yicha o'rtirilgan pedagogik tajribaga ham yondoshildi.

Ushbu o'quv qo'llanma ilk bor davlat tilida yaratilganligi sababli kamchiliklar uchrashi mumkin. Agar bular to'g'risida fikrlaringiz bo'lsa mualliflar minnatdorchilik bildiradilar va quyidagi manzilga mulohazalaringizni yuborishingizni iltimos qiladilar! Toshkent, **Oybek ko'chasi, 45. Farmatsevtika instituti.**

O'quv qo'llanma farmatsevtika instituti talabalari uchun mo'ljallangan bo'lib, shifokorlar, farmakologlar, klinik farmakologlar, provizorlar, dorixona xodimlari uchun zarur bo'lib, magistr, aspirantlar ham ma'lumotlar olishlari mumkin.

*Mualliflar*

## I BO'LIM

### FARMAKOKINETIKANING UMUMIY MASALALARI

#### 1-BOB

#### FARMAKOKINETIKANING UMUMIY MASALALARI

##### 1. Farmakokinetika fani to'g'risida tushuncha, vazifalari, tarixi va ko'rsatgichlari

Farmakokinetika – grekcha so'z bo'lib, («pharmakon» – dori, «kinetikos» harakati), dori moddalarini organizmdagi harakati ma'nosini bildiradi. Umuman olganda farmakokinetika fan sifatida farmakologiyaning bir yo'nalishi bo'lib, klinik farmakologiya bilan chambarchas bog'langan uning bir qismidir.

Farmakokinetikaning asosiy vazifasi – dori moddasining odam va hayvon organizmiga yuborilgan yo'l orqali so'rilish tezligi, to'liq so'rilishi, to'qima, suyuqlik va a'zolarda tarqalish xarakteri, qondagi oqsillar va qon shaklli elementlari bilan bog'lanishi, turli gistogemotik to'siqlardan o'tish xususiyati, kimyoviy tuzilishini o'zgarish yo'llari (metabolizmi) va turi hamda organizmdan chiqib ketishining o'ziga xos xususiyatini o'rganadi.

Qisqacha qilib aytganda, farmakokinetika ishlatilayotgan dori moddalarining organizmdagi taqdirini turli o'zgarishga uchrashini o'rganadi. Chunki dori preparatining davo etish samarasini yuqori darajada bo'lishi organizm uchun bezararligi yoki nojo'ya ta'siri ko'p tomondan uning qayd etilgan o'zgarishlariga, taqdiriga bog'liqdir.

Farmakokinetikaning asosiy maqsadi har bir bemorga berilayotgan dori samarasini yuzaga chiqarish, nojo'ya ta'sirining

oldini olish va bezararligini ta'minlashda shifokorlarga yondoshishdir.

Shuning uchun har bir shifokorning dorilar farmakokinetikasini yaxshi bilishi, uni boshqara olishi katta ahamiyatga ega.

Bemorlarni dori vositalari bilan davolash (farmakoterapiya), ma'lumki, mavjud davo ko'rsatish turlari orasida asosiy o'rin egallaydi.

Uning rivojlanishi faqat yangi yuqori samarali farmakologik faol dori preparatlarni yaratish va ishlatish bilan cheklanib qolmasdan, ularning farmakokinetikasini o'rganish, aniqlash bilan ham ko'p tomonlama bog'liqdir. Chunki bu dori farmakokinetikasini hisobga olgan holda uni boshqarib, davoni yuqori darajada va bezarar bo'lishini ta'minlaydi.

Farmakokinetika yangi fan hisoblanib, uning shakllanishida turli sohadagi mutaxassislar o'z hissalarini qo'ishgan. Chunonchi, dori moddalarining metabolizmi angliyalik biokimyogarlardan

X. Breen, V. Tirp va K. Uayt – (1951-y) tomonidan, farmakoterapiyada farmakokinetikaning amaliy ahamiyati fransiyalik K. Lapp (1948 – 56-y), Avan Gemert va boshqalar (1950-y) tomonidan o'rganilgan. Germaniyalik Dost (1953–68-y) «Farmakokinetika» iborasining muallifi hisoblanadi. Uning ta'riflashicha, «Farmakokinetika bu odam va hayvonlarda dorining so'rilishi, tarqalishi, metabolizmini va chiqib ketishini farmakologik va toksikologik samarasi bilan qiyosiy tekshirishidir».

«Klinik farmakokinetika» iborasining ta'riflanishicha bu sog'liq to'g'risidagi fanning bir bo'lagi bo'lib, bemorga farmakokinetik tekshirishlar bo'yicha dorining bezarar va samarali bo'lishini ta'minlashga mo'ljallangan.

Farmakokinetika XX asrning 60-yillarigacha taraqqiy etmagan. Chunki dori moddalarining mikrokonstratsiyasini biologik suyuqliklarda (qonda, peshobda) aniqlash usullari va yuqori darajada sezgir apparatlarni bo'lmasligi va tekshirish natijalarini kompyuterlashtirish yo'lga qo'yilmaganligi bunga asosiy sababdir.

Bu muammolar yechilgandan keyin farmakokinetika tez rivojlanib bordi.

Rossiyada farmakokinetikaning taraqqiy topishi V. A. Filov, V. N. Solovev va V. P. Yakovlev nomlari bilan bog'liqdir.

Hozirgi vaqtda farmakokinetikani o'rganishda dori moddasini va uning metabolitining tezda kichik miqdorini biologik suyuqliklarda (qon, peshob va boshqalar), to'qimada aniqlash, analiz qilish usullari, yuqori sezgir asboblari, apparatlar (gaz - suyuqlik xromatografiya, radioimmun, ferment - kimyoviy va boshqa usullar) yordamida olib boriladi. Shuning bilan birga farmakokinetika jarayonlar natijalarini, ko'rsatgichlarini tahlil qilishda matematik modellardan foydalaniladi.

Dori preparatlarining kinetikasini o'rganish asosan analitik kimyo mutaxassislari, provizorlar, farmatsevtlar, biologlar tomonidan olib boriladi. Olingan farmakokinetik ko'rsatgichlarning natijalariga qarab shifokor har bir bemorga berilayotgan dori preparatining davo qilish (terapevtik) dozasini, yuborish yo'lini, uni qabul qilish tartibi va muddatini aniqlaydi. Bundan tashqari, shu natijalarga asoslanib, dorining samarasiz va nojo'ya ta'sirining oldini olish tadbirlari ko'riladi. Ayniqsa, dorilarni qo'shib ishlatishda ularning o'zaro ta'siri natijasida bo'ladigan turli o'zgarishlar sabablarini aniqlashda, buyrak va jigar kasalliklarida dorilarni tanlashda farmakokinetik ma'lumotlar katta ahamiyatga ega.

Yangi dori preparatlarini yaratishda ular qanday shaklda bo'lishini aniqlashda, eksperimental va klinik tekshirishda farmakokinetikani o'rganish zarur hisoblanadi.

Eksperimental farmakokinetikani tekshiruv (klinikagacha tekshiruv) laboratoriya hayvonlarida (kalamush, sichqon va b.) o'rganiladi. Klinik farmakokinetikasini esa sog' odamlarda yoki bemorlarda (klinik tekshiruv) olib boriladi. Farmakokinetikaning bu ikkala turida qabul qilingan bir xil farmakokinetik usullardan foydalaniladi.



Hozirda xorijiy davlatlarda va bizda ham yirik tibbiy markazlarda dorilar farmakokinetikasini aniqlash uchun maxsus mutaxassislar (kimyogarlar, provizorlar, biokimyogarlar va b.) guruhi tashkil etilgan bo'lib, ular shu dorilarning samarali va bezarar bo'lishini ta'minlashda shifokorlarga yondoshadilar.

Dorilar klinik farmakokinetikasini o'rganishda asosan tekshirish obyekti bo'lib qon (zardob, plazma, qonning o'zi), peshob, najas, so'lak, jigar o'ti, ko'krak bez suti, orqa miya suyuqligi hisoblanadi. Bulardan eng ko'p qo'llaniladigani va qulayi qon va peshobdir. Dori konsentratsiyasini qonda o'rganish, uni biologik samaradorligi (biodostupnost) va terapevtik dozasini, qabul qilish tartibini va muddatini va b.oshqalarni belgilash uchun bajariladi.

Dori va uning metabolitining peshobdagi konsentratsiyasini aniqlash ularni organizmdan buyrak orqali chiqib ketishi va bunda buyrakning faoliyati bilan bog'liqligini o'rganishga imkoniyat bersa, peshobdagi dori metabolitini aniqlash esa jigarning metabolizm faoliyati to'g'risida ma'lumot beradi. Bundan tashqari, dorini peshob bilan chiqib ketish dinamikasiga asoslanib, uning qondagi konsentratsiyasining pasayishi va buning natijasida terapevtik samarasini kamayishi to'g'risida fikr yurgizib, uni bartaraf etish tadbirlari ko'rilishi mumkin.

Yuqorida qayd etilganidek, farmakokinetikani o'rganishda dorini biologik materiallarda aniqlash turli usullardan (gaz – suyuqlik, suyuqlik, adsorbsion, ionlar almashinuvi, yupqa qavat xromatografiya, spektrofotometrik, kalorometrik, radioizotop, immunobiologik va b.) foydalaniladi. Bulardan qaysi birini qo'llash qo'yilgan maqsadga, tekshirish obyektiga, tegishli apparatning mavjudligiga va usulni amalga oshirish metodini yo'lga qo'yilganligiga bog'liqdir. Bundan tashqari, apparatning sezuvchanligi, kichik miqdordagi bioobyektiv aniqlash mumkinligi, usulning tez bajarilishi va yuqori spetsifik bo'lishi ahamiyatga egadir.

**Farmakokinetik ko'rsatgichlar.** Eksperimental va klinik sharoitda dori moddalarining kinetikasini o'rganishda asosan quyidagi farmakokinetik ko'rsatgichlardan (konstantlari) foydalaniladi: dorilarning absorbsiyasi ( $K_a$ ), eliminatsiyasi ( $K_{el}$ ), ekskretsiyasi ( $K_{ex}$ ).

Dori moddasining *absorbsiyasi* uning yuborilgan joyidan (qon tomirdan tashqari) ma'lum bir vaqt ichida qonga so'rilish tezligi.

*Eliminatsiya* konstanti dori moddasining organizmda turli yo'llar bilan chiqib ketishi va metabolizm hisobiga yo'qolishi tushuniladi.

*Ekskretsiya* deganda esa dorilarni siydik, jigar o'ti va boshqa yo'llar bilan organizmdan chiqib ketishi demakdir. Bulardan tashqari, ayrim hollarda yarim so'rilish davri – dorining yarmini ma'lum bir vaqtda so'rilish tezligi ( $T_{1/2}$ ) ham aniqlanadi.

Amaliy jihatdan dori preparatining ahamiyati katta bo'lgan ko'rsatgichi bu dorining *yarim chiqib ketish vaqti* ( $T_{1/2}$ ) hisoblanadi. Bu ko'rsatgich, dorining qondagi konsentratsiyasini ikki barobar (50%) kamayishiga ketgan vaqt. Kamayishi dorining eliminatsiya tezligiga mutanosib ( $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$ ).

Dori preparatining samarasini ta'minlashda ushbu ko'rsatgichni turg'un bo'lishi katta ahamiyatga egadir.

Dori preparatining qonga so'rilgandan keyin organizmda tarqalishida (taqsimlanishi) bir necha davri tafovut etiladi: dorining boshlang'ich tarqalishidagi konsentratsiyasi davri; dori konsentratsiyasining bir tekis turg'un muozanatida bo'lish davri; dorining tarqalish hajmi.

Dorining *yarim tarqalish davri* deb uning qondagi va to'qimasidagi konsentratsiyasini bir xil bo'lishi uchun ketgan vaqtga ( $T_{1/2}$ ) aytiladi. Dorining boshlang'ich konsentratsiyasi – bu dorining bevosita venaga (qonga) yuborganda uning qondagi konsentratsiyasi va tezda organizm bo'ylab tarqalib ketishi.

Dorining bir tekis turg'un muozanat davridagi konsentratsiyasi ( $C_{55}$ ) – bu dorining organizmga bir tezlikda doim yuborganligidagi

uning qondagi konsentratsiyasi tushuniladi. Bundan tashqari, dorining notekis lekin bir xil vaqtda qayta - qayta bir xil dozada organizmga yuborilganda uning maksimal ( $C_{55}$  max) va minimal ( $C_{55}$  min) bir tekis – turg'un konsentratsiyasi tafovut etiladi.

Dorining organizmda *tarqalish* (taqsimlanish) hajmi ( $Vd$ ) – bu o'rganizm to'qimalarini qondagi dorini o'ziga o'tkazish darajasi.

$Vd$  ( $Vd = D/Co$ ) – bu suyuqlikning shartli hajmi bo'lib, unda organizmga yuborilgan dorining hamma dozasini ( $D$ ) eritganda uning konsentratsiyani qondagi boshlang'ich konsentratsiya davriga teng bo'lishi tushuniladi.

Dorilarning elimenatsiyasining asosiy ko'rsatgichlaridan biri uning *klirensi* ( $Cl$ ) hisoblanadi. Klirens ml/daqiqada aniqlanadi. Dorilar klirensining quyidagi turlari mavjud:

Umumiy, buyrak va jigar klirensi

*Umumiy klirens* – bu qonning (plazmaning) shunday hajmiki (ml), undagi dorini vaqt birligida ifodalangan (daqiq) buyrak, jigar va boshqa yo'llar orqali organizmdan chiqib ketishi demakdir.

Dorilarni organizmdan chiqib ketishining asosiy yo'llari buyrak va jigar orqali bo'lgani uchun umumiy klirens buyrak va jigar klirensining yig'indisiga teng bo'ladi. Masalan: dorining buyrak klirensi 600 ml/daqiqaga teng, jigardagi metabolik klirensi – 200 ml/daqiq, jigar o'ti bilan chiqish klirensi 10 ml/daqiqaga teng. Bunda shu dorining umumiy klirensi 810 ml/daqiqaga teng bo'ladi. Dorining klirensini aniqlashda quyidagi formuladan foydalaniladi.

$$Cl = Vd \cdot Ke_l = \frac{D}{AUC} = Vd \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

Bunda  $Vd$  – tarqalish hajmi,

$D$  – doza,

$AUC$  – dorining konsentratsiyasi vaqt chizig'i osti maydoni,

$T_{1/2}$  – yarim chiqib ketishi.

Klirens dorining dozasini aniqlab, qondagi kerakli konsentrat-siyasini ta'minlash uchun zarurdir. Buyrak klirensi – dorining organizmda tarqalish hajmi qismining peshob orqali chiqib ketishi hisobiga undan xoli bo'lishi. Buyrak klirensining ko'rsatgichi, bu dorining tanada tarqalgan bir qismini vaqt birligida buyrakdan chiqishi hisobiga doridan xoli bo'lishi:

$$Cl_r = Vd \cdot K_{ex,i}$$

Bunda  $Cl_r$  – buyrak klirensi;

$Vd$  – tarqalish hajmi;

$K_{ex,i}$  – buyrakdan chiqib ketish (ekskretsiya) tezligi.

Jigar klirensi – jigarda metabolizmga uchrashi va jigar o'ti bilan chiqib ketishi hisobiga organizmni shu doridan xoli bo'lishi.

Jigar klirensi ko'rsatgichi – dorining tanada tarqalgan hajmi qismidan metabolizm va jigar o'ti bilan chiqib ketishi hisobiga (vaqt birligida) organizmning shu dori moddasidan xoli bo'lishi.

Farmakokinetikaning ahamiyatli ko'rsatgichlaridan (parametri) biri *biologik samaradorligi* (*bioodocmynocm*) hisobalanadi.

Bu ibora qandaydir shakldagi dori preparatini yuborilganda (qon tomiriga yuborishdan tashqari) uning ta'sir etuvchi moddasini qon aylanish sistemasiga, dozasiga nisbatan o'tgan miqdori va tezligidir.

Farmakokinetikaning bu ko'rsatgichi foiz (%) bilan ifodalanadi.

Dorilarni to'g'ridan-to'g'ri qonga yuborilganda biologik samaradorligi 100% ga teng bo'ladi.

*Bioekvivalentlik* – turli korxonalar, firmalar tomonidan ishlab chiqarilgan har xil shakldagi ma'lum bir dori preparatining bir xil biologik samaradorligi.

Biofaza – dori moddasining hujayra membranasi yoki undagi elementlariga bevosita ta'sir etishi.

*Terapevtik ekvivalentlik* – dori preparatlarining terapevtik samarasining (davo ko'rsatish samarasini) bir xil bo'lishi.

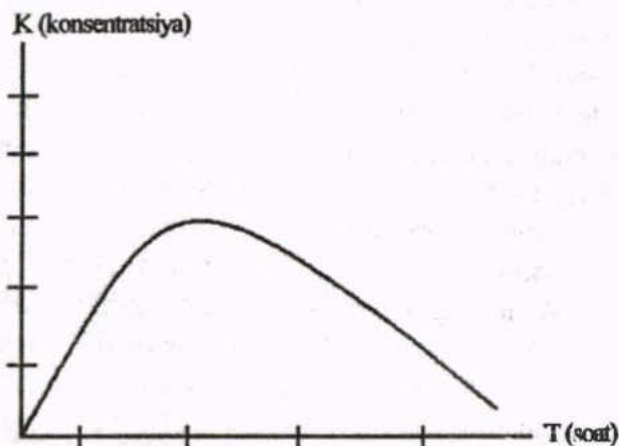
Xulosa qilib aytganda, yuqorida keltirilgan farmakokinetikaning ko'rsatgichlari, konstantlari, iboralari ishlatiladigan va ishlanayotgan dori preparatlariga farmakokinetik xarakteristika berishda keng miqyosda qo'llanadi.

Ular dori vositalarini to'g'ri, o'rinli, samarali va bezararligini ta'minlashda amaliy va nazariy tomondan salmoqli ahamiyatga egadir.

Olingan natijalarni tahlil qila bilish dorilar bilan davo qilishni – farmakoterapiyaning kutilgan natijalar berishiga asos bo'ladi.

Yuqorida qayd etilgan farmakokinetik ko'rsatgichlarni aniqlashda turli kimyoviy, biokimyoviy, biologik, farmakologik va klinik usullardan tashqari matematik hisoblash va metodlaridan foydalanib, natijalar tahlil qilinadi.

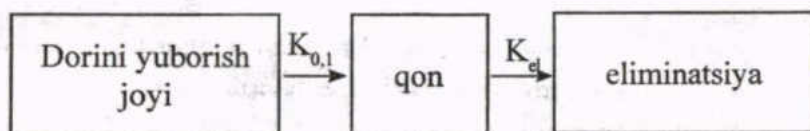
Masalan, yangi dori kinetikasini klinik sharoitda o'rganishda uning biologik suyuqlikdagi (qon, peshob va b.) konsentratsiyasi aniqlanadi. Dori moddasining qondagi konsentratsiyasini aniqlash klinik amaliyotda ko'proq qo'llaniladi. Chunki olingan natijalarga qarab qabul qilingan dorining so'rilishini, so'rilish tezligini, biologik samaradorligini, yarim chiqib ketishini ( $T_{1/2}$ ) va boshqa ko'rsatgichlarni aniqlashga imkon bo'ladi. Buning uchun dori bemor organizmiga yuborilgandan keyingi (venaga yuborish yo'lidan tashqari) vaqti - vaqtida qayta - qayta qon olinadi va undagi dorining miqdori aniqlanadi. Olingan natijalar bo'yicha grafik tuziladi. Grafikda ko'rsatilgandek, grafikning absissa bo'yicha qon olingan vaqti, koordinat bo'yicha esa dorining konsentratsiyasi belgilanadi.



Olingan natijalar bo'yicha, dorining qondagi konsentratsiyasi-ning vaqtga qarab o'zgarishini yoy chizig'i bilan ifodalanadi. Ushbu grafik bo'yicha dorini yuborish yo'lini, berish tartibi va muddatini aniqlash mumkin. Bundan tashqari, dori kinetikasini tekshirishda turli matematik modellardan foydalaniladi.

Olingan natijalarni tayyorlash va tahlil qilish uchun ko'pincha kamerali modeldan foydalaniladi. Bu model bo'yicha organizmning qismlardan iborat bir butun gamogen kamera deb faraz qilinadi.

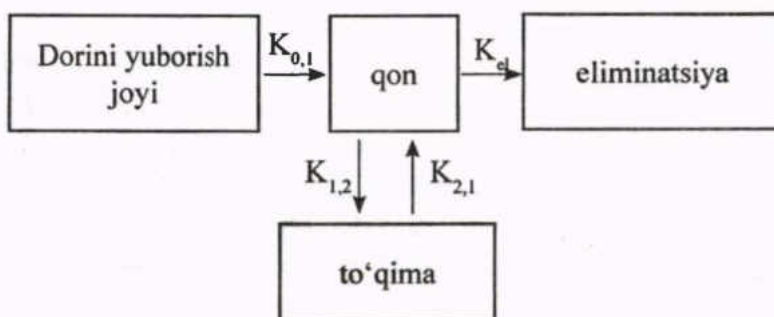
Unda dorining so'rilishi ( $K_a$ ), konsentratsiyasi ( $K$ ), tarqalish hajmi ( $V_d$ ), chiqib ketish ( $K_e$ ) va boshqalar belgilanadi. Bir kamerali modelda (1-sxema) dorini organizmda tarqalish hajmi bir xil deb qabul etiladi.



**1-sxema. Dorini enteral yo'l bilan yuborilganda uning farmakokinetik bir kamerali modeli**

Aslida dorining organizmda taqsimlanishi turlicha. Qon bilan yaxshi ta'minlangan a'zolarida (yurak, o'pka, buyrak, endokrin bezlar) bu tarqalish ko'proq, kam ta'minlangan to'qimalarda (yog' to'qimasi, teri, muskullar) esa nisbatan kam darajada bo'ladi. Bu bir kamerali modeldan dorini faqat qondagi va peshobdagi konsentratsiyasini ifodalash va tahlil qilish uchun qo'llaniladi.

Hozirgi vaqtda farmakokinetik ko'rsatgichlar natijalarni o'rganish va tahlil qilish maqsadida ikki kamerali modeldan foydalanadi. Modelning bu turida birinchi kamera dorini qon bilan yaxshi ta'minlangan a'zolarida, ikkinchi kamera esa kam ta'minlangan to'qima a'zolarida taqsimlanishi, tarqalishi ifodalaniadi. Bundan tashqari, farmakokinetik boshqa ko'rsatgichlari ham kameralarda belgilanadi. Ikki kamerali model organizmda bo'ladigan farmakokinetik jarayonlarga yaqin turadi deb qabul qilingan. Bunda qondagi dorini to'qimaga hamda to'qimadan qonga o'tishi inobatga olingan (2-sxema).



**2-sxema. Dorini enteral yo'l bilan yuborilganda uning farmakokinetik ikki kamerali modeli**

Dori molekulasining qondagi konsentratsiyasi to'qimadagi miqdoridan ko'p bo'lsa, unda dori to'qimaga o'ta boshlaydi. Lekin dori molekularini to'qima hujayralariga o'tishi uchun energiya talab qilinsa (faol transport) bu jarayon cheklanadi, jarayonning

ketishi izdan chiqadi. Aksincha dori moddasining qondagi konsentratsiyasi metabolizm va chiqib ketish hisobiga kamaysa, unda dori moddasi aksincha to'qimadan qonga o'ta boshlaydi, toki uning miqdori qonda va to'qimada bir xil bo'lguncha davom etadi. Dori moddalarining bu harakati ikki kamerali modelda o'z aksini topadi va olingan natijalarda hisobga olinadi. Dori moddalarining organizmda tarqalishi ham farmakokinetikaning boshqa ko'rsatgichlari singari turli fiziologik va patologik holatlarda o'zgarishi mumkin. (Bu to'g'risida tegishli bo'limda ma'lumot berilgan).

### **1. 1. Dori moddalarining yuborish yo'llari, so'rilishi va so'rilish mehanizmi**

Dori moddalarining organizmda so'rilishi (absorbsiya) deganda ularning qo'llanilgan joyidan to'qima orqali qonga (limfaga) o'tishi tushuniladi. Dori moddasining rezorbtiv (umumiy) ta'siri shundagina yuzaga chiqadi. Boshqacha aytilganda, dorilarning rezorbtiv ta'siri shu jumladan davo samarasi ko'p tomondan ularning so'rilishiga bog'liq.

Dori moddalarining so'rilishiga bir qator omillar (faktorlar) ta'sir etib, uning tezligini, hajmini (miqdorini) o'zgartiradi. Jumladan, dorilarning so'rilishida ularning organizmga yuborish yo'llari katta ahamiyatga ega. Bu degan so'z, ishlatiladigan dori moddasining rezorbtiv ta'siri uning organizmga kiritilgan yo'liga qarab turlicha o'zgarishi mumkin. Mavjud kiritish yo'llari ham turlicha bo'lib, bu to'g'rida asosan ikkita klassifikatsiya ma'lum.

Birinchi klassifikatsiya bo'yicha yuborish yo'llari ikkiga bo'linadi: *teri butunlik sathini buzmasdan* yuborish yo'llari (og'iz orqali, nafas yo'li, sirtga qo'llash va b.); *teri yoki shilliq parda orqali* yuborish yo'li (arteriyaga, venaga, teri ostiga va orasiga, muskullar orasiga va b.). Hozirgi paytda bu klassifikatsiya amaliyotda kam qo'llanadi. Ikkinchi klassifikatsiya bo'yicha dorilarni organizmga yuborish yo'llari ikki xil: *enteral* va *parenteral* yo'llar.



*Enteral yo'lga* dorilarni oshqozon-ichak orqali yuborish kirib, unga dorilarni til ostiga qo'yilishi (*sub lingua*), og'iz orqali yuborish i (*per os*), to'g'ri ichak orqali yuborish (*per rectum*) va b. kiradi.

*Parenteral yo'lga* dorilarni ineksiya (ukol) qilish, ingalatsion (nafas yo'li orqali) yo'l va dorilarning sirtga qo'llash kiradi.

### **1. 1. 1. Dori moddalarining oshqozon-ichakdan so'rilishi**

**Dorilarni til ostiga qo'yish (*sub lingua*).** Ayrim dori preparatlari kimyo - fizikaviy (lipofil) xususiyati bo'yicha og'iz shilliq pardasidan yengil, osonlik bilan va tez so'rilib qonga o'tadi. So'ngra, to'g'ri jigarga bormasdan qon aylanish sistemasiga o'tib o'z ta'sirini namoyon etadi. Bu yo'lning yaxshi tomonlari shundan iboratki qo'llashning qulayligi, doriga fermentlarning (oshqozon va b.) ta'sir etmasligi, tez so'rilishi, metabolizmga uchramasdan ta'siri tez yuzaga chiqishi. Shuning uchun bunday xususiyatli dori preparatlari yurak xastaliklarida (stenokardiya, miokard infarkti), gipertonik krizda va boshqa shoshilinch yordam ko'rsatish zaruriyatida bu yuborish yo'lidani foydalaniladi. Til ostiga qo'yish yo'li orqali nitroglitserin va uning preparatlari (tabletkasi, tindirma, sprey shakli, nitrong, trinitrolong, nitrosorbit), nifedipin, dezaminooksitotsin, validol dori vositalari ishlatiladi. Bu preparatlar og'iz shilliq pardasi orqali passiv diffuziyaga uchrab so'riladi va qonga o'tadi.

**Og'iz orqali yuborish yo'li (*per os*).** Bu yo'l bilan yuborilgan dori moddalarining ayrimlari (lipofil) og'iz bo'shlig'ida qisman so'rilishi mumkin. Oshqozonga tushgan dorilarning so'rilishi ko'p bo'lmaydi. Chunki uni shilliq parda sathi katta emas hamda tezda o'n ikki barmoq ichakga evakuatsiya qilinadi. Dorilarning so'rilishi asosan ingichka ichakda va dori shaklidan sekin ajraladigan moddalarning so'rilishi yo'g'on ichakda sodir bo'ladi. Ingichka ichak shilliq pardadasining so'rilish sathini kattaligi hamda uni

qoplagan epiteliy hujayralarining o'ziga xos xususiyati suvda va yog'da eriydigan dori moddalarining so'rilishini ta'minlaydi.

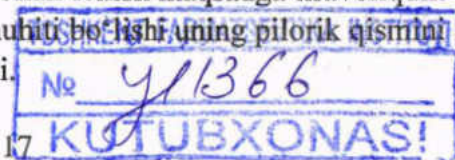
Og'iz orqali yuborish yo'li tabiiyligi, qulayligi va turli shakldagi (quruq, suyuq) dorilarni yuborish mumkinligi bilan boshqa yuborish yo'llaridan ajraladi. Bu yo'lning kamchiligi: yuborilgan dorining ta'siri doimiy bir xil bo'lmasligi, ta'sirni tez yuzaga chiqmasligi, ayrim dorilarni shilliq pardaga mahalliy ta'sir etishi (atsetilsalitsil kislota, rezepin va b.), yuborilgan ayrim dorilarni fermentlar ta'sirida parchalanishi (insulin, penitsillin va b.).

*Dori moddalarini ichakdan* so'rilishiga bir qator omillar ta'sir etadi. Shu jumladan oshqozon-ichakning fiziologik va patologik holati, oshqozon-ichak fermentlari va mikroflorasi, undagi ovqat massasi, oshqozon-ichakning qon bilan ta'minlanishi, ichki pH-muhit va boshqalar. Shu bilan bir qatorda dorining so'rilishi uni kimyo fizikaviy xossasiga, dori shakliga (qattiq, suyuq) ham bog'liqdir.

Oshqozonda ionlanmagan, kislotalik xususiyatli dori moddalari (salitsilatlar, barbituratlar, sulfanilamidlar) oddiy diffuziya turi bilan so'riladi. Yuqori ionlangan ishqoriy dori moddalari (kofein va b.) deyarli so'rilmaydi.

Oshqozonda kislotalik muhitni (pH – 5–6) pasayishi uning evakuatsiya faoliyatini kamaytiradi. Shu sababdan dorining ichakka o'tishi va so'rilishi yomonlashadi. Oshqozondagi pH – muhiti qabul qilingan dori moddalarining ionlangan holatiga va so'rilishiga ta'sir etadi. Yosh bolalarda va qariyalarda kislotalik muhit past bo'lgani uchun, ularga dori berishda bu holat hisobga olinishi kerak.

Kuchsiz ishqoriy xususiyatli preparatlari oshqozon kislotalik so'ki ta'sirida ionlangan holga o'tib, so'rilishi yomon bo'ladi (eritromitsin, teofillin, xinidin va b.). Shuning uchun ushbu preparatlarni 1% soda eritmasi bilan ichish maqsadga muvofiqdir. Oshqozonda yuqori kislotalik muhit bo'lishi uning pilorik qismini qisqarishiga (spazmi) olib keladi.



Bunday holatda dori preparatini qabul qilishdan oldin kislotillikni kamaytiradigan ichimliklar (mineral suv, sut yoki ko'p miqdorda suv) qabul qilish tavsiya etiladi. Lekin, kuchsiz organik kislota xususiyatli preparatlarni (tetratsiklin) soda (bikarbonat) eritmasi bilan ichilganda ularning so'rilishi ancha kamayadi.

Ingichka ichakning shilliq pardasidan ionlangan dori molekullari oddiy diffuziya yo'li bilan so'riladi. Ionlangan molekullari dori moddalarining so'rilishi sekin bo'ladi. Bunda so'rilishning boshqa yo'llari (turlari) qatnashadi (shilimshiq bilan birikishi). O'zining kimyoviy tuzilishi bo'yicha endogen birikmalarga (aminokislotalar, monosaxarlar, pirimidinlar, purinlar va boshqalar.) yaqin bo'lgan dori moddalarining so'rilishi faol transport yo'li bilan maxsus o'tkazuvchi yordamida amalga oshiriladi.

Makromolekulali moddalar pinotsitoz yo'li bilan so'riladi.

Oshqozon so'ki ta'sirida oqsillik, peptidlik dori preparatlari hamda penitsillin, geparin va ayrim gormonal dori vositalari (progesteron, rogestron, testestron, aldestron) o'zgarishga uchrab o'z faoliyatini yo'qotadi va so'rilmaydi.

Oshqozon va ichakning ichki sathini qoplab olgan mukopolisaxarid mutsin ayrim dori moddalari bilan kompleks hosil qilib, ularning so'rilishini o'zgartiradi (gipotenziv, antixolinergik preparatlari).

Ma'lumki, o'n ikki barmoq ichakka jigar o'ti va oshqozon osti bez fermenti qo'yiladi. Ular dori moddalarga ta'sir etmay qolmaydi. Ingichka ichakda muhiti pH 8 atrofida (ishqoriy muhit). Jigar o'ti tarkibidagi moddalar (o't kislota, xolesterin va b.) lipofil dori moddalarining kapsulalarini, qoplangan tabletka pardalarini eritadi.

Dori preparatlari tarkibidagi ta'sir etadigan faol moddaning ajralishi ro'y beradi va shundagina uning so'rilishi boshlanadi. Dori shaklidagi faol moddani ajralish tezligi uning tarkibidagi shakl beruvchi qo'shimcha moddalarga va boshalarga bog'liq.

Ajralishi qancha tez bo'lsa (farmatsevtik faza) so'rilishi shuncha to'liq bo'lib, terapevtik samarasi yuzaga chiqadi va aksincha. Dorilarning biologik samaradorligi (биодоступность) darajasining jarayonlariga ham bog'liq. Dori shaklidan ajralgan modda ichak bo'shlig'idagi turli moddalar ta'siriga uchrashi mumkin.

Chunonchi o't kislotasi ayrim dori moddalari bilan (tubakuranin, nistatin, polimiksin va boshqalar.) erimaydigan kompleks hosil qilib, ularning so'rilishini qiyinlashtiradi, biosamaradorligini kamaytiradi. O't kislotasi yog'da eriydigan (lipofil) dori moddalarini emulsiya holiga keltirib passiv diffuziya yo'li bilan tezda so'rilishini, membrana (parda) dan o'tishini ta'minlaydi. Suvda eriydigan (gidrofil) dori moddalari ichak shirasida erib passiv diffuziyaga uchrab, membranadan o'tishi sekin kechadi.

Ayrim gidrofil preparatlar faol transport yo'li bilan ba'zilar esa pinatsitoz yo'li bilan ichak shilliq pardasi epiteliy hujayralari orqali o'tkazuvchi yordamda so'riladi. Og'iz orqali qabul qilingan ayrim dori preparatlaridan (indometatsin, karbomezepin) ta'sir etuvchi faol moddaning ajralishini va so'rilishini tez bo'lishi, ularning qondagi konsentratsiyasini yuqori darajada bo'lishiga olib kelishi natijasida nojo'ya holatlar kuzatilishi mumkin. Shu sababdan bunday salbiy holatlarning oldini olish maqsadida dori texnologiyasining mutaxassisleri tomonidan dori shaklidan faol dori moddasining sekin ajralishini va so'rilishini ta'minlaydigan dori shakllari yaratiladi.

Dori preparatlarining oshqozon-ichak sistemasidan so'rilishida yuqorida qayd etilgan omillardan tashqari ushbu a'zolarning harakati, sekretiya holati (kuchayishi, pasayishi) ma'lum darajada ahamiyatga ega. Bundan tashqari, dorilar so'rilishiga qon aylanish holatining ta'sir etishi alohida qayd etiladi. Chunki ayniqsa yurak kasalliklarida ichakda qon aylanishi susayishi dori so'rilishini ancha pasaytiradi (to'liq ma'lumot 3-bobda berilgan). Shu bilan birga dori moddasining so'rilishi ichakdagi ovqat massasiga ham bog'liqdir.

Qabul qilingan dori moddasini va ovqatni bir biriga bo'lgan o'zaro ta'siri natijasida dorining so'rilishi turlicha o'zgarishi mumkin. Bu o'zgarish ovqatning miqdoriga, uning tarkibiga, ovqat va dorini qabul qilish vaqt oralig'iga va vaqtiga hamda dori moddasining fizik - kimyoviy xossasiga, preparat shakliga va boshqalarga bog'liq.

Jumladan ovqat massasi ichak shilliq parda sathini qoplab olib, dorining so'rilishiga to'sqinlik qilishi natijasida uning so'rilishi kamayadi. Shu bilan birga ovqat massasi ichak harakatini hisobga qon aylanishini oshirib, dori so'rilishini kuchaytirishi mumkin.

Bundan tashqari, ayrim ovqat turlari dori moddasi bilan birikma hosil qilib, uning so'rilishini kamaytiradi. Masalan, tarkibida kaltsiy, magniy, temir saqlagan sut mahsulotlari (sut, qatiq, kefir va b.) va taom aralashmalari tetratsiklin preparatlari bilan suvda erimaydigan kompleks hosil qilib, shu dori moddalarining so'rilishini 20–80% ga kamaytiradi.

Olib borilgan tekshirishlar natijasiga ko'ra tarkibida uglevodlar, yog'lar yoki oqsillarga boy oziq - ovqatlar oksatsillin, izoniazid va ampitsillin preparatlar so'rilishini kamaytiradi va aksincha grizofulvin dori moddasining so'rilishini yaxshilaydi.

Suyuq ovqatlar oshqozonda uzoq ushlanib qolmaydi, quyuq ovqatlar esa ancha muddat oshqozonda qoladi. Agar dori preparati quyuq ovqat qabul qilishdan oldin yoki ketma-ket iste'mol qilinsa, dorining ichakka o'tishi qiyin bo'lgani uchun so'rilishi ham kechikadi, terapevtik samarasi ham yaqqol ko'rilmaligi mumkin. Dori moddasini oshqozonda ushlanib qolishi uni eritma holiga o'tishini ta'minlashi va ichakka o'tgandan so'ng so'rilishini osonlashtirishi mumkin. Dori moddasining ichakdan so'rilishini sekinlashishida uning qon aylanishiga o'tgan umumiy miqdori kamaymasligi mumkin, lekin qondagi konsentratsiya so'rilish jarayonida kamayadi va terapevtik samarasi ham shunga yarasha pasayadi. Ayniqsa bu holat yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) kichik bo'lgan dori moddalarida (furasemid) kuzatiladi.

Dori moddasining qondagi konsentratsiyasining yuqori bo'lishini ta'minlash maqsadida, uni ovqatdan oldin (qo'llash man etilmagan bo'lsa) qabul qilingani ma'qul (antibiotiklar). Ichak orqali so'rilib, qon bilan ilk bor jigardan o'tishida tez biotransformatsiyaga uchraydigan dori preparatlarini ovqatdan so'ng qabul etish tavsiya etiladi (anaprilin, verapamil, apressin). Chunki bunda ularning «presistem» (jigardan ilk bor o'tishida) eliminatsiyasi hisobiga biologik samaradorligi (biodostupnost) yuqori bo'ladi. Ferment saqlagan preparatlarning va vitaminlarning farmakodinamikasini nazarga olib, ularni ovqat bilan birga, tuzli preparatlarni va o'simlikdan tayyorlangan tindirmalarni esa ovqatdan keyin qabul etish buyuriladi. Uzoq muddat qabul qilinadigan ayrim dori preparatlari ovqat tarkibidagi kerakli moddalar so'rilishini izdan chiqarib, turli patologik holatlarga sababchi bo'lishi mumkin. Masalan, og'iz orqali qabul etiladigan gormonal kontratseptiv preparatlar falat va askorbin kislotalarini, antikoagulantlar esa K vitaminining so'rilishini kamaytiradi.

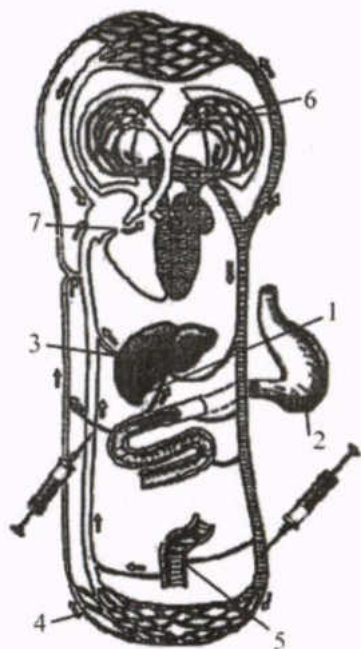
*1-jadval*

### Ovqatning dori moddalari so'rilishiga ta'siri

Sekinlashishi	Ta'sir etmaydi	Kamayishi	Ortishi
Digoksin	Teofillin	Tetratsiklinlar	Difenin
Fenobarbital	Prednizalon		Metoprolol
Sulfanilamidlar	Nitrazepam		Spirinolakton
Nitrosorbid	Xlorpropamid		Gipotiazid
Furasemid	Izoniazid		Karbomazepin
Amoksatsillin	Levodopa		Propranolol
			Grizeofulvin

Dori soʻrilishiga birga qabul qilingan suyuqlikning miqdori taʼsir etishi mumkinligi aniqlangan. Katta miqdori suv bilan ichilgan kuchsiz kislotalik yoki ishqoriy dori preparatlarini (dorining eritmadagi konsentratsiyasi past), kam miqdordagi suv bilan ichilganda (dori konsentratsiyasi yuqori) nisbatan soʻrilishi oson va biologik samaradorligi (biodostupnost) yuqori boʻlishi qayd etilgan. Misol tariqasida atsetilsalitsil kislota va fenobarbital preparatlarini keltirish mumkin.

Yuqorida qayd etilganidek, dori moddalari oshqozon va ichakdan (toʻgʻri ichakdan tashqari) soʻrilgandan soʻng qon (limfa) bilan darboza venasi (v. *Portae*) boʻyicha jigarga borib metabolizmga uchrashi mumkin. Buni dorilarni ilk bor jigardan oʻtishida oʻzgarishi («presistem metabolizmi») deyiladi.



**1-rasm. Dori moddalarining enteral va parenteral yuborish yoʻllari:**

1—ichak — jigar retsirkulatsiyasi; 2—dorining soʻrilishi; 3—jigarning darboza venasi (v. *Portae*); 4—limfatik tomirlar; 5—toʻgʻri ichak; 6—qon aylanish sistemasi; 7 — pastki kovak venasi.

Dorilarning biosamaradorligi (biodostupnost) birinchidan ichakda so'rilishiga bog'liq bo'lsa, ikkinchidan, jigardan ilk bor o'tishidagi metabolizm darajasiga bog'liqdir.

**Dori vositalarining to'g'ri ichakdan so'rilishi.** Bu yo'l bilan yuborilgan eritma yoki shamcha holidayi dori moddalarining so'rilishi ingichka ichakka qaraganda tezroq bo'ladi. So'rilgandan so'ng to'g'ri jigarga bormasdan umumiy qon aylanish sistemasiga o'tadi. Shu sababdan dorilarning ta'siri tezroq va kuchliroq bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, ushbu yuborish yo'lida fermentlar va mikrofloraning doriga ta'siri bo'lmaydi. Shunga ko'ra, dorilarning biosamaradorligi (biodostupnost) yuqoriroq bo'ladi.

Bu yo'l yosh bolalarda qayt qilish va bexush holatlarda qo'l keladi. To'g'ri ichak yo'lining kamchiligi so'rilish sathining kichikligi, ich ketishda qo'llanmasligi, notabiyligi va dori so'rilishini yo'g'on ichakning harakatiga (motorika) bog'liqligi va suyuq dorilarni tez chiqarib yuborishligidir.

### **1. 1. 2. Dorilarning parenteral yuborishda so'rilishi**

Parenteral yuborish yo'liga oshqozon-ichak orqali kiritishdan boshqa quyidagilar: inyeksiya qilish, nafas yo'li orqali va sirtga qo'llash (aplikatsiya) kiradi.

Dorilarni inyeksiya qilish turlari: teri orasiga, teri ostiga, mushaklar orasiga, venaga, arteriyaga va b. Dorilarni inyeksiya qilish tibbiyot amaliyotida keng ishlatiladi.

Chunki inyeksiyaning afzalliklari quyidagicha: dori ta'siri (samarasi) tez yuzaga chiqadi va yuborilgan dori dozasi aniq organizmda bo'ladi. Bu yo'l bilan asosan suvda yoki yog'da erigan dori preparatlari qo'llaniladi. Dorilarning so'rilishi esa turlicha bo'ladi.

Teri orasiga (0,2 ml) va teri ostiga yuboriladigan suvda erigan dorilarning so'rilishi yog'da eriganlarga qaraganda tezroq bo'ladi.



Chunki yog'da erigan preparatlar teri osti yog' qavatida ushlanib sekin-asta qonga o'tib o'z ta'sirini ko'rsatadi.

Boshqacha aytganda, teri osti yog' qavati bunday dorilar uchun depo hisoblanib, uning so'rilishini va ta'sirini bir tekisda va uzoq bo'lishini ta'minlaydi. Dorilar bu yo'l bilan kiritilganda ham uning so'rilishi yuborilgan toqimada qon aylanishiga ko'p tomondan bog'liq.

Dorilarning yog'li eritmalarini inyeksiya qilishdan oldin ularni ilitish ( $36^{\circ} - 38^{\circ}$ ) tavsiya etiladi. Chunki bunda dorining so'rilishi oson kechadi.

Teri ostiga inyeksiya qilishning yaxshi tomonlaridan biri ayrim hollarda bemorning o'zi bajarishi mumkin (masalan, insulinni bemorning o'zi inyeksiya qiladi).

Mushaklar orasiga yuborilgan dorining so'rilishi dorining suvda yoki yog'da eruvchanligiga, yuborilgan mushaklarni qon bilan ta'minlanish darajasiga bog'liqdir. Umuman olganda mushaklar orasiga yuborilgan dorilarning so'rilishi va ta'sir etishi teri orasiga va ostiga yuborilganiga nisbatan tez yuzaga chiqadi. Chunki mushaklar harakatini keltiruvchi qisqarishi qon aylanishini oshiradi va tezlashtiradi. Bundan tashqari, bu yuborish yo'li ayrim dorilar uchun depo vazifasini o'ynashi (bitsillinlar) hamda kuchsiz mahalliy ta'sir ko'rsatadigan dorilarni (magniy sulfat) yuborish mumkinligi, 10 ml gacha hajmdagi dorilarni qo'llash imkoniyati borligi va qulayligi bilan boshqa yo'llardan farqlanadi. Shu sababdan, tibbiyot amaliyotda ushbu yuborish yo'lidan keng foydalaniladi. Bu yerda ham yog'li eritma holdagi preparatlarni inyeksiya qilishdan oldin ilitish ( $36^{\circ} - 38^{\circ}$ ) tavsiya etiladi. Chunki dorining to'liq va oson so'rilishini ta'minlab, infiltratlar (so'rilmagan qismi) hosil bo'lishining oldi olinadi.

Dori vositalarini bevosita qonga (vena, arteriyaga) yuborishda ularning konsentratsiyasi tez ko'tariladi va ta'siri ham tezda namoyon bo'ladi.

Lekin dori konsentratsiyasi bir me'yorda bo'lmashligi mumkin, ayniqsa dori tez yuborilganda kuzatiladi. Dori tomchilab (infuziya) yuborilganda esa bu holatga chek qo'yiladi, dorining qondagi konsentratsiyasi bir darajada bo'ladi. Dorilarni bevosita qonga yuborilganda (venaga, arteriyaga) biosamaradorligi (biodostupnost) 100% bo'lishi tushunarli. Chunki ularning to'qimada so'rilib qonga o'tishi chetlab o'tiladi.

Dori moddalarining yuqorida keltirilgan inyeksiya yo'llaridan tashqari orqa miyaga, suyakka, plevra va qorin bo'shlig'iga kiritish va b. mavjud. Ular tibbiyot amaliyotida kam ishlatiladi va dorilarning so'rilishi deyarli bir xil yo'l bilan (passiv diffuziya) amalga oshiriladi. Dori preparatlarining parenteral qo'llashga ingalyatsion yo'l (nafas yo'li) kiradi. Bu yo'l bilan gaz, bug' va aerosol holdagi dori moddalari yuboriladi.

Anesteziologiya amaliyotida narkoz moddalari (efir, ftoratan, azot I oksid) va uglegislota, kislorod nafas yo'lidan yuborilgandan so'ng alveollar orqali tezda so'riladi va kichik qon aylanishiga o'tib, o'z ta'sirini namoyon etadi. Ular qon bilan ilk borishida jigardan o'tmaganligi uchun umumiy biotransformatsiyaga uchrashidan oldin kuzatiladigan metabolizm («presistem metabolizm») bo'lmaydi. Narkoz moddalari yog'da eruvchi bo'lgani uchun hujayra membranalaridan, gematoensefalik baryerdan yengil o'ta oladi. Shu sababdan farmakologik samarasi tez yuzaga chiqadi.

Aerosol holdagi preparatlar (nitroglitserin, kromolin natriy va b.) mahalliy va rezorbtiv ta'sir ko'rsatishi mumkin. Nitroglitserin, amid nitrit, novshadil yuqori nafas yo'lidan yengil so'rilib (passiv diffuziya), jigarni chetlab o'tgani sababli rezorbtiv ta'sir tez namoyon bo'ladi. Aerosol holdagi bronxlarni kengaytiradigan, yallig'lanishga qarshi ishlatiladigan preparatlar (intal, berotek, ditek va boshqalar.) asosan mahalliy va qisman rezorbtiv ta'sir etgani uchun bronxial astma kasalligida bronxlarni kengaytiradi va yallig'lanishni kamaytiradi.

Bularning so'rilishi ham passiv diffuziyaga uchrashi bilan tushuntiriladi.

Dorilarni sirtga ishlatishda (aplikatsiya) uning konsentratsiyasi qo'llangan joyida yuqori va ta'siri kuchli darajada bo'ladi. Teriga surtish (kuyish, chayish, og'izni chayish, ko'zga, quloqqa va burunga tomizish, chanoq a'zolar boshlig'iga qo'yish) va b. amaliyotda keng ishlatiladi.

Bu yo'l bilan asosan antiseptik ta'sirga ega preparatlar qo'llaniladi (yod, brilliant yashili, etil spirti, permanganat kaliy, furatsillin, metronidazol va boshqalar.). Shuni ta'kidlash zarurki, sirtga qo'llangan dori moddalari ayniqsa shilliq qavat orqali so'rilib rezorbtiv ta'sir ko'rsatishi mumkin. Misol uchun ko'z tomchilari (timalol, atropin va boshqalar.) og'izni chayishda (furatsillin va b.) ishlatiladigan dorilarni keltirish mumkin.

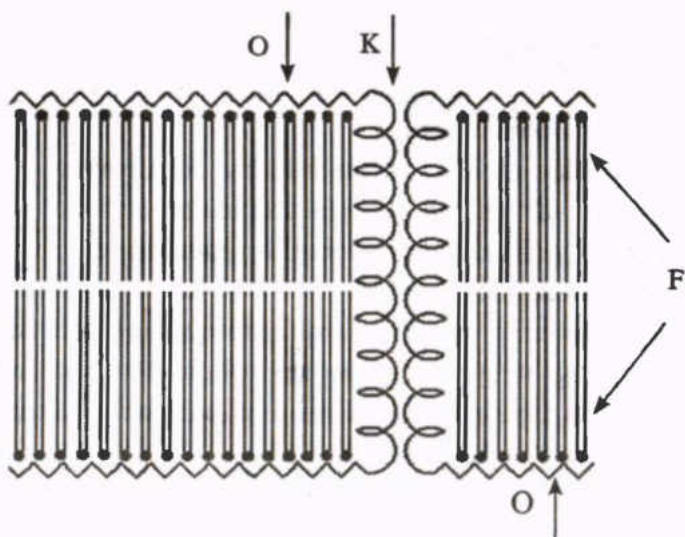
Teri orqali yog'da eruvchi dorilar so'rilishi mumkin.

Bunday transdermal usulga turli surtma, plastr, gel dori shakllarida (nitroglitserin, geparin, diklofen va boshqalar.) ishlatiladigan preparatlar misol bo'la oladi.

Yog'da erimaydigan dori moddalari, ionlar dermaga yog' bezlari va soch piyozchasi orqali kiradi. Transdermal o'tadigan preparatlarning so'rilishi asosan yupqa terli joylarda kuzatiladi. Terining qalin va ochiq joylaridan dorilarni epidermisdan o'tishi deyarli bolmaydi.

### 1. 1. 3. Dorilarning so'rilish mexanizmi

Dori vositalari organizmga qaysi yo'l bilan (enteral yoki parenteral) yuborilmasin qonga o'tishi uchun epiteliya (oshqozon-ichak, shilliq pardasida bir qavat, terida bir necha qavat) yoki endoteliya (to'qima, qontomir) hujayralaridan, ularning devor pardalaridan (membranadan) o'tishi lozim. Bu membranalar hozirgi zamon tushunchasi bo'yicha ikki qavat fosfolipidlardan va oqsillardan tashkil topgan (2-rasm).



**2-rasm. Oddiy biologik parda (membrananing) sxematik tuzilishi.** O – oqsil; K – membrana kovaklari; F – fosfolipidlar.

Dori vositalarini membranadan o'tish yo'li turlicha bo'lib, ular quyidagicha: passiv diffuziya, filtratsiya, faol transport va pinatsitoz.

**Passiv (sust) diffuziya.** Bu yo'l bilan dori moddasi hujayra pardasi (devori) lipidli qavatidan o'tishidir. Boshqacha aytganda, passiv diffuziya bu bir moddaning (masalan, dorilar) molekularining ikkinchi modda molekulari orasida tarqalishi demakdir. Bunda dori moddasi molekularining hujayrada **pardadan** o'tishi uning konsentratsiya gradiyentiga yoki dori **modda molekularini ko'p yeg'ilgan** tomondan kam tomonga o'tishiga bog'liq. Bu jarayon uchun hech qanday energiya talab qilinmaydi. Oshqozon ichak **shilliq** qavat hujayrasi **orqali** dori moddalarining so'rilishida ularning konsentratsiya gradiyentidan tashqari lipid suvda eruvchanligi ahamiyatli hisoblanadi.

Yog'da eriydigan (lipofil) dori moddalari biomembraning lipofil qavatidan yengil o'tadi.

Suvda eriydiganlari (gidrofil) membrana hujayralarining oraliq kovaklaridan sekinroq o'tadi.

Dori moddalar molekularini bunday so'rilishida kimyoviy tuzilishi yaqin va bir xil bo'lgan moddalar o'rtasida raqobat bo'lmaydi. Passiv diffuziyaga misol qilib qandning yoki shakarning choyda erishini keltirish mumkin.

Dori moddasining bunday tarqalishi qonning suv fazasida yoki to'qimaning hujayralar oraliq suyuqligida bo'lishi mumkin. Lekin bu jarayon modda molekularining ionlashishi va oqsillarga bog'lanishi bilan murakkablashadi.

Passiv diffuziya dori moddalarining asosiy so'rilish turi hisoblanadi. Ularning konsentratsiya gradiyenti holda biomembranadan ko'p tomondan kam tomonga o'tishi ikkala tomonda dori molekulasining konsentratsiyasi bir xil bo'lgunga qadar davom etadi.

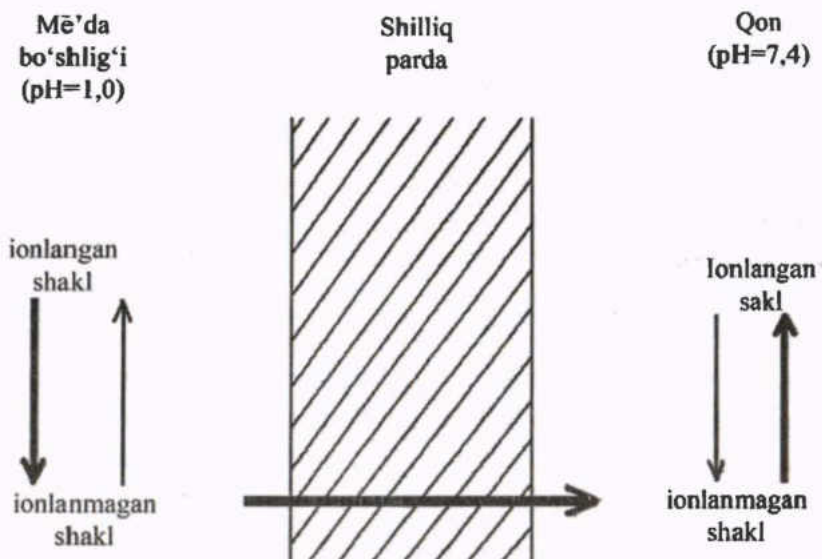
Bunday so'rilish mexanizmi ko'pchilik dori preparatlariga shu jumladan sust kislotalik xossalik dori vositalariga (atsetilsatsil kislotasi, diakarb, barbituratlar, sulfanilamidlar) va sust ishqoriy xususiyatli preparatlarga (antipirin, aminazin, rezepin va boshqalar.) va ayrim boshqa moddalarga (etil spirti, mochevina) tegishlidir.

Dori moddalarining passiv diffuziya yo'li bilan oshqozon ichakdan so'rilishida ular erigan suyuqlikning muhiti (pH) katta ahamiyatga ega.

Masalan, oshqozonning shilliq pardasidagi pH 1–3, o'n ikki barmoq ichakda – pH – 5–8, ingichka ichakda esa

– pH – 8 ko'rsatgichga – muhitga ega.

Bu ko'rsatgichlarni hisobga olgan holda, oshqozonda kislotalik xususiyatli, ichakda esa ishqoriy xususiyatli dori moddalari yaxshi so'riladi. Chunki ular ionlangan holga o'tmasligi sababli so'rilish jarayonida to'siqlarga duch kelmaydi.



**3-rasm. Dori moddalarining biologik membranadan o'tishida muhitning pH ning ahamiyati.**

**Filtratsiya.** Dori moddalarining so'rilishini filtratsiya yo'li ham amalga oshiradi.

Bunda dori moddasi suv bilan birga membrana hujayralar orasidagi bo'shliqlar (kovaklar) orqali o'tishi gidrostatik va osmatik bosim tufayli vujudga keladi.

Hujayra pardasining oraliq kovaklardan o'tish jarayoni uchun dori neytral xossali bo'lishi va molekular massasi 100–200 Å dan kichik bo'lishi kerak. Chunki membrana kovaklarining o'lchami – 0,35–0,4 nm bo'lgani uchun katta massalik molekularlar o'ta olmaydi. Kovakdagi ionlarning bo'lishi ham qarshilik qilishi mumkin. Filtratsiya yo'li bilan asosan glukoza, mochevina va timochevina so'riladi.

**Yengillashtirilgan filtratsiyada** dori moddalarning biomembradan o'tishida maxsus «o'tkazuvchilar» qatnashadi. Bunda moddalarning konsentratsiya gradiyenti ham qatnashadi. Shuning uchun bu so'rilish yo'li moddalarning o'tish tezligi yuqori bo'lishini ta'minlaydi. Masalan, B<sub>12</sub> vitaminining so'rilishida gastromukoprotein (Kastlning ichki omili) o'tkazuvchi hisoblanadi.

**Faol transport.** Dori moddasining bu yo'l bilan so'rilishida konsentratsiya gradiyentiga qarama - qarshi o'laroq dori molekulasi maxsus o'tkazuvchi oqsillar yordamida kam konsentratsiya tomondan ko'p konsentratsiyali tomonga energiya sarflangan holatda bajariladi. Faol transportning quyidagi xarakterli tomonlari bor: 1) maxsus tuzilishligi; 2) transportning to'liq holatda bo'lishi (ichak bo'shlig'idagi dori modda konsentratsiyasini o'shishi natijasida uning so'rilishini ortishi ma'lum bir miqdordagina davom etadi va dori moddalarining miqdorini keyingi ko'payishi uning so'rilishini oshirmaydi); 3) raqobat natijasida faol transport sekinlashishi mumkin. Dori moddalarining faol transportida organizmdagi tabiiy o'tkazuvchi sistema sifatida qatnashadigan metabolitlar va ularning analoglari – endobiotiklar bajaradi. Ma'lumki, qalqonsimon bez follikulariga yodning o'tishi uning konsentratsiyasi 50 marta ko'p bo'lgan gradiyent tomonga ro'y beradi. Mediator sifatida noradrenalinning simpatik nerv oxirida (sinapsida) mediatorlar deposiga qaytadan o'tishi ham shunga o'xshash.

Faol transport bo'ladigan ko'pchilik dori moddalari tuzilishi bo'yicha organizmdagi metabolitlarga yaqin bo'ladi. Masalan, 5 fluoruratsil preparati kimyoviy tuzilishi bo'yicha pirimidinning tarkibiy qismi bo'lgan nuklein kislotalarga yaqin turadi.

Faol transport jarayonida dori moddalarining o'tkazuvchi oqsillar bilan bog'lanishida raqobat sodir bo'lishi mumkin.

**Pinotsitoz.** Bunda biomembraning sathi shishib chiqib, o'tkaziladigan moddani o'rab pufakcha hosil qiladi (invaginatsiya) va tanasi bilan o'rab oladi.

Pinatsitoz yo‘li bilan makromolekulali moddalar (oqsillar, nuklein kislotalar), yog‘ kislotalari va yog‘da eriydigan vitaminlar so‘riladi.

Dori moddasining so‘rilishi ikki ko‘rsatgich bo‘yicha aniqlanadi: so‘rilish miqdori (so‘rilgan moddaning % hisobdagi miqdori) va so‘rilish tezligi (so‘rilgan dori moddaning qondagi (plazmadagi) eng yuqori konsentratsiyaga ketgan vaqt –  $T_{maks}$ ) bilan ifodalanadi. Dori preparatining so‘rilish hajmi fizik - kimyoviy xossalariga va ishlatilgan dori shakliga qarab turlicha bo‘ladi. So‘rilishi bo‘yicha quyidagi kamayib boradigan tartibda dori shakllari joylashadi: eritmalar, suspenziyalar, kapsulalar, oddiy tabletkalar, parda bilan qoplangan tabletkalar va sekin ajraladigan dori shakli.

## 1. 2. Dori moddalarining tanada tarqalishi

Har bir dori preparatining davo ko‘rsatadigan rezorbtiv ta‘sirini olish maqsadida u organizmga yuboriladi. Dori vositasi qaysi yo‘l (enteral yoki parenteral) orqali yuborilmasin (bevosita qonga yuborish yo‘lidan tashqari) u qonga (limfaga) so‘rilib, qon aylanish sistemasiga o‘tadi va organizm bo‘yicha tarqaladi. Dorining tarqalishi hamma a‘zolar va to‘qimalar bo‘yicha bir xil bo‘lmasdan (ayrim narkoz moddalardan tashqari) bu turli omillarga bog‘liq. Bular qatoriga dori moddaning kimyoviy - fizikaviy (suvda yoki yog‘da erishi va b.) xossalari, qon zardobidagi oqsillar bilan bog‘lanishi, qon tomir to‘siqlaridan (baryer) o‘tishi va ayniqsa a‘zoni yoki to‘qimaning qon bilan ta‘minlanish darajasi kiradi. Dori moddasi so‘rilib qonga o‘tishi bilan birinchi galda qon bilan yaxshi ta‘minlanadigan a‘zo va to‘qimalarga (yurak, buyrak, o‘pka, qalqonsimon bez va b.) boradi. Keyinroq esa qon aylanishi sust bo‘lgan (teri, shilliq qavat, yog‘ to‘qimasi, suyak va b.) to‘qimalarga sekinlik bilan o‘tadi. Dorining organizmda tarqalishida qontomirdagi harakat tezligi ham ahamiyatli bo‘ladi.



Uning har xil bo'lishi dorining davo samarasini yuzaga chiqishi uchun uning to'qimada terapevtik dozasini yetarli darajada yig'ilishi bir necha daqiqadan bir necha soatgacha bo'lishi mumkin.

Dorining to'qimalarga o'tishida uning biologik membranadan (pardadan) diffuziyasiga (o'tishiga) bog'liq. Mayda qontomirlarni (kapillarlarini) devoridan dori moddalari suvda yoki yog'da erishidan qat'i nazar ular yengil o'tib, hujayralar oraliq suyuqligiga o'tadi. Suvda eriydigan (gidrofil) dori moddasi biomembranadan o'tishi qiyin bo'lgani uchun (masalan, streptomitsin preparati ichakdan yomon so'riladi) hujayra ichiga kirishi sust bo'ladi. Bunday dori preparatlari ko'pincha parenteral yo'l bilan yuborilganda ham qontomir to'siqlaridan (gematoensefalik va b.) o'tishi ancha murakkab. Yog'da eriydigan (lipofil) dori moddalari esa qonga o'tgandan so'ng tezlikda butun a'zolar va to'qimalarga tarqaladi. Chunki ular biomembranadan osonlik bilan o'tib to'qima hujayralarining tashqari va ichkarisiga joylashadi. Ular biologik to'siqlaridan ham yengil o'tadi. Dorining qondan to'qimaga singishi uning konsentratsiyasi yuqori darajada bo'lguncha davom etadi. Bunda dorining to'qimadagi konsentratsiyasi uning qondagi konsentratsiyasi bilan tenglashadi va bu dorining tarqalish koeffitsienti (to'qima/konsentratsiya) deb yuritiladi. Ushbu koeffitsientning qiymati qancha katta bo'lsa, dori moddasi qondan to'qimagacha shuncha ko'p bo'ladi.

Umuman olganda dori moddasining organizmda tarqalishi yuqorida qayd etilgan omillardan tashqari asosan a'zoni yoki to'qimaning qon bilan ta'minlanishiga hamda dori molekulasini biologik membranadan o'tishiga bog'liq deyish mumkin.

Shunday dori preparatlari borki, ular ayrim a'zolarida, to'qimalarda ko'proq yeg'ilib qolib, tarqalish koeffitsienti yuqori darajada bo'ladi. Misol tariqasida yurak glikozidlaridan angishvona gul preparatlari (digitoksin, digoksin) yurak to'qimasida (miokarda) yeg'ilib qolishi va qayta - qayta yuborilganda

zaharlanish holatini (kumulyatsiya) keltirib chiqarishi, nar~~koz~~ moddalarini yog' to'qimasida ko'proq ushlanib – yeg'ilib qolishi, aqrxin preparatini toqima depolarida yeg'ilishi, og'ir metall tuzlarini (simob) to'qimalarda uzoq vaqt ushlanib qolishi va b. keltirish mumkin. Dorilarning bunday xususiyati ularning kimyo – fizikaviy xossalariga, tuzilishiga, oqsillar bilan bog'lanishiga va boshqa ko'p tomonlarga bog'liqdir.

Dori vositalarining organizmda tarqalishini o'rganishda quyidagi formuladan foydalaniladi:

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

Bunda  $V_d$  – tarqalish hajmi. Bu shartli belgi bo'lib, dorini organizmda tarqalishini ko'rsatadi;

$D$  – dorining dozasi

$C_o$  – dorining konsentratsiyasi.

Bu formula bo'yicha ishlatilgan dorini organizmda qanchalik taqsimlanishi to'g'risida ma'lumot olinadi.

Masalan, agar dorining tarqalish hajmi ( $V_d$ ) tana vaznining 5% (0,05 l/kg) dan kam bo'lsa, unda dorining tarqalishi faqat qonning o'zida bo'ladi. Agar  $V_d$  tana vaznini 5% dan 100% gacha bo'lsa, dorining tarqalishi a'zolar va to'qimalar bo'yicha bo'ladi.

Agar  $V_d$  – 100% dan ortiq bo'lsa, unda dorini organizmda yeg'ilib qolishini (kumulyatsiya) ko'rsatadi.

Tarqalish hajmi kichik bo'lgan (0,2 l/kg vaznga nisbatan kam) dori preparatlarini ishlatishda ixtiyotkorlik talab qilinadi.

Chunki ularning dozasini oshirilishi salbiy holatlarga olib kelishi mumkin. Bunday dori preparatlariga diuretiklardan gipotiazid, furasemid, yallig'lanishga qarshi dorilardan ibuprofen, napraksen, aspirin va boshqalarni (diklosatsin, klobfibrat va boshqalar) keltirish mumkin. Ularni ko'pchiligining hujayralar ichiga kirishi qiyinroq bo'lgani uchun hujayralar aro suyuqlikda joylashadi va gistogemologik to'siqlardan o'ta olmaydi.

**Boshqacha** aytilganda, dorilarning tarqalish hajmining ko'rsatgichi, ularning organizmga yuborish yo'lini tanlashda, dozasini va farmakologik samarasini ta'minlashda yordam beradi.

Yuqorida qayd etilganidek, organizmda shunday a'zolar, to'qimalar borki, ular fiziologik faoliyati jihatdan ahamiyatga sazovor va ular turli kimyoviy moddalar ta'siridan gistogemotik to'siqlar (barrlar) yordamida himoya qilinadi. Bunday to'siqlar qatoriga gematoensefalik (markaziy nerv sistemasining himoya baryeri), gematooftalmologik (ko'z ichi to'qima hujayralarini himoya baryeri), gematotestikular (moyak to'qima baryeri), gematofolikular (follikular himoya baryeri) va yo'ldosh (embrionning himoya barri) to'siqlarni keltirish mumkin. Ushbu to'siqlar qontomir devorining tuzilishi bilan bog'liq bo'lgani uchun qontomir to'siqlari deb ham yuritiladi. Afsuski bularni ichidan ko'proq o'rganilgani faqat gematoensefalik baryer (GEB) va yo'ldosh (platsenta) baryeri hisoblanadi. Chunonchi GEB bosh miyaning qon bilan ta'minlovchi kapillarlarining devori to'qima hujayralar (endotselular) orasida kovak bo'lmaydi. Bundan tashqari, endoteliylarni tashqi tomondan qo'shimcha lipidlardan tashkil topgan glial elementlari (astrogliya) joylashgan bo'lib, ular qo'shimcha lipidli to'siq rolini bajarishi mumkin.

Shu sababdan yog'da erimaydigan bir qancha dori moddalari bu to'siqdan (GEB) o'ta olmay markaziy nerv sistemasiga ta'sir eta olmaydi. Shu bilan birga kapillar devoridagi hujayralarda bir muncha fermentlar (monoaminoksidaza – MAO, xolinesteraza va b.) borligi aniqlangan. Ular ta'sirida katexolaminlar (adrenalin, noradrenalin, serotonin) atsetilxolin va boshqalar parchalanadi. Shunday qilib, ishlatilgan dori moddalari markaziy nerv sistemasiga o'tishi va ta'sir ko'rsatishi uchun qayd etilgan to'siqlardan o'tishi kerak bo'ladi. Odatda, bu GEB dan yog'da eriydigan (lipofil), maxsus o'tkazuvchi (faol transport) yordamida o'tadigan dori vositalari hamda kichik molekularli noorganik ionlar o'ta oladi.

Dorilarni GEB dan o'tish ahamiyatli ko'rsatgichi ularni lipid/suv tarqalish koeffitsienti hisoblanadi. Bu koeffitsientning yuqori bo'lishi ishlatilgan dorini GEB dan to'liq o'ta olishini ko'rsatadi. Masalan, metronidazol preparatining ko'rsatgich koeffitsienti 1,6 ga, tinidazolning esa – 1,4 ga teng. Bu degan so'z ushbu preparatlarning GEB dan markaziy nerv sistemasiga o'tish xossasi ancha yuqori. Bosh miya yumshoq pardasining yallig'lanishi bo'lmagan odamlarda metronidazolning qondagi konsentratsiyasini 43% va tinidazolning esa – 88% i miya to'qimada aniqlangan.

Ayrim dori moddalarini GEB dan o'tishiga turli omillar ta'sir etishi mumkin. Masalan, miya pardasining yallig'lanishida (meningit) normal sharoitda GEB da o'ta olmaydigan yoki yomon o'tadigan dori moddalarni bu to'siqdan o'tishi oshadi. Bunday holat yallig'lanish jarayonining kechishiga va davriga bog'liq. Masalan, rifampitsin antibiotikning GEB dan o'tishi yallig'lanishning boshlang'ich davrida uning qondagi konsentratsiyasining 26% – ini tashkil qilgan bo'lsa, yallig'lanishning o'rtacha kechishida – 14,3% ni, yallig'lanishdan tuzalish davrida esa – 5,2% ga teng bo'lgan. Dorilarning GEB dan o'tishi miyada qon aylanishi buzilishida yomonlashadi. Go'daklarda va qariyalarda dorilarni bu to'siqdan o'tishi osonlashadi.

Yo'ldosh (platsenta) baryeri ancha murakkab bo'lib, u embri onni – homilaning turli kimyoviy shu jumladan dori moddalarining ta'siridan himoya etadi. Bu yerda ham qon tomir devorida joylashgan hujayralar yog'da eriydigan (lipofil) moddalarni (dorilarni) diffuz yo'li bilan o'tkazadi. Shuning bilan birga ayrim dorilar parchalanib metabolizmga uchraydi va ta'sirini yo'qotadi. Bu to'siqdan ayniqsa to'rtlamchi ammoniy tuzli preparatlar butunlay o'tmaydi. Ayrim dorilarning o'tishida uning kimyoviy tuzilishini to'qima mosligi ro'l o'ynaydi.

Gematooftologik baryer tufayli ko'zning govhari va shox pardasi kerakli moddalar bilan doim bir xilda ta'minlanadi.

Chunki bu to'qimalarda qon tomirlar bo'lmaydi.

Shunday qilib, dori preparatining organizmda tarqalishi uning kinetikasi bir ko'rsatgichi bo'lib, davo samarasining yuzaga chiqishida, samarasizligini va nojo'ya ta'sirining oldini olishda ma'lum darajada ahamiyatga egadir.

### **1. 3. 1. Dori moddalarining oqsillar bilan bog'lanishi**

Organizmga yuborilgan ko'pchilik dori vositalari qonga so'rilgandan so'ng tanada tarqalishi bilan birga qon (plazma) tarkibidagi bir necha oqsillar (albumin, globulin va b.) bilan bog'lanadi. Bunday bog'lanish, birinchidan, dorining kimyoviy tuzilishiga bog'liq bo'lsa, ikkinchidan, kimyoviy - fizikaviy xossalari va oqsilga bo'lgan yondoshishiga bog'liqdir. Buning natijasida dorining farmakokinetik ko'rsatgichlari tubdan o'zgarishga uchrashi mumkin. Shu jumladan oqsil bilan bog'langan dori moddalarining organizmda tarqalishi, biomembranalardan o'tishi (diffuziyalanishi), jigarda metabolizmga uchrashi va organizmdan chiqib ketishi qiyinlashadi. Bundan tashqari, ushbu oqsil bilan birikkan dori moddaning farmakologik faolligi, ta'sir samarasi ham yo'qoladi.

Shunisi ahamiyatga sazovorki, har bir dorining oqsil bilan bog'lanish darajasi, mustahkamligi va tezligi turlicha. Ko'pchilik dorilarning oqsil bilan birikishi yuborilgan dozasi 50% dan oshadi.

Plazma oqsillarining faol markazlarini bog'lanishi ko'p tomondan ularning konformatsiyasiga, dori moddasi molekulasiga bilan bir-biriga mosligiga bog'liq. Shunga qarab o'zaro bog'lanish mustahkam yoki bo'shroq bo'lishi mumkin. Dori molekulasining oqsillar bilan bo'shroq bog'langanlari qondagi bog'lanmagan dori konsentratsiyasi eliminatsiya (metabolizm va ekskretsiya hisobiga) natijasida kamaysa oqsildan ajralib erkin holga o'tib turadi.

Boshqacha aytganda, dorining plazma oqsillari bilan bog'langan qismi qondagi erkin holdagi dori miqdori bilan teng bo'ladi.

Bu degan soʻz dorilarni oqsillar bilan bogʻlangan boʻlishi depo vazifasini bajaradi. Bu esa oʻz navbatida dori taʼsir etish muddatini uzaytirishi mumkin. Dorining plazma oqsillari bilan bogʻlangan va bogʻlanmagan molekulalaridagi oʻzaro tenglik, yuborilgan dorining miqdori uning organizmdan chiqarilish miqdoriga ekvivalent (barobar) boʻlgandagina yuzaga chiqadi.

Dori moddasi qon bilan birga ayniqsa qon taʼminoti yaxshi boʻlgan ichki aʼzolaridan (oʻpka, buyrak, jigar, yurak, boʻsh miya) oʻtishida toʻqima hujayra oqsillari bilan ham birikishi (bogʻlanishi) mumkin. Bunday hollarda dorining dissotsiyasi qondagi albumin kompleksiga teng boʻlmasligi mumkin. Shuning uchun dorining bu toʻqima aʼzolarida yigʻilib qolishi yoki aksincha boʻlishi mumkin.

*2-jadval*

**Ayrim dori moddalarining plazma oqsillari bilan bogʻlanish darajasi**

<b>Preparatlar</b>	<b>Bogʻlanishi (%)</b>
Diazepam, ibuprofen, fenibutazon	98 – 100
Furasemid, varfarin, sulfadimetoksin, indometatsin, talbutamid	95–98
Propranolol, xinidin, oksatsillin, xlorpropomid, amitriptilin, galoperidol	85–95
Tiopental, eritromitsin, gentamitsin, fenoksimetilpenitsillin, linkomitsin	70–85
Fenobarbital, pentobarbital, tetratsiklin, benzilpenitsillin, sulfadiazin, xlorotiazid, lidokain, sulfametansazol	50–70

Dori moddalarining plazma oqsillari bilan bog'lanish darajasi ularning organizmda tarqalishini o'zgartirgani sababli davo samarasini yuzaga chiqish tezligi ham o'zgarishga uchrash: mumkin. Masalan, oqsil bilan bog'lanish darajasi kam bo'lgan (50% dan kichik) dori moddalarini organizmda tarqalishi tezroq bo'lgani sababli, ularning davo ta'siri ham tez boshlanadi. Lekin ularning eliminatsiyasi (chiqib ketishi va metabolizm hisobiga) kuchaygani uchun ta'sir etish muddati uzoq cho'zilmaydi. Aksincha, oqsil bilan birikish darajasi yuqori (90% dan ortiq) bo'lgan dori moddalarining farmakologik ta'siri yuzaga chiqishi uchun zarur bo'lgan to'qimadagi miqdori sekin - asta yig'ilgani sababli terapevtik samarasi ham sekinlik bilan namoyon bo'ladi. Ularning organizmdan chiqib ketishi ham sekinlashadi, ta'sir etish muddati esa uzayishi mumkin.

Tibbiyot amaliyotida bemorga shoshilinch yordam ko'rsatish zaruriyati bo'lgan holatlarda dorilar davo ta'sirini tez namoyon bo'lishini ta'minlash uchun dorilarning bunday farmakokinetik xususiyatlari inobatga olinishi talab qilinadi.

Plazma oqsillari bilan bog'lanish darajasi yuqori bo'lgan dori preparatlar qatoriga diuretiklar (furasemid), digitalis preparatlari (digitoksin), neyroleptiklar (aminazin), uch siklik antidepressantlar (imizin, amitriptillin), verapamil, lidokainni va boshqalarni keltirish mumkin.

Qonga o'tgan dori moddalari har xil turdagi oqsillar (qondagi, to'qimadagi) bilan birikma hosil qiladi. Bundan tashqari, dori molekulari bir vaqtda bir necha oqsil turlari bilan ham birikishi mumkin. Oqsillar dorilar bilan bog'lanish darajasi yuqoridan pasayib boruvi xususiyatiga qarab quyidagicha bo'ladi: albuminlar, globulinlar, lipoproteinlar,  $\alpha - 1$ -glikoproteinlar, hattoki qon shaklli elementlardan eritrotsitlar.

Dori moddasi bir necha oqsil turi bilan bog'langan bo'lsa, uning umumiy bog'lanish miqdori hisobga olinadi.

Masalan, tetratsiklin antibiotikning albuminlar bilan bog‘lanishi 14% ni, turli lipoproteinlar bilan – 38% ni, boshqa oqsil turlari bilan – 8% tashkil etsa, uning oqsillar bilan umumiy bog‘lanishi 60% hisoblanadi.

*3-jadval*

**Ayrim dori preparatlarining oqsillar turi va eritrotsitlar bilan bog‘lanishi**

Oqsil turlari	Dori preparatlari
Albuminlar	kuchsiz kislotalik preparatlar: sulfanilamidlar, salitsilatlar, barbituratlar va b.
$\gamma$ - globulinlar	morfin, kodein, tubakurarin va b.
Lipoproteinlar	kuchsiz ishqoriy preparatlar: tetratsiklinlar, kofein, aminazin, xinidin va b.
$\alpha$ – 1 glikoproteinlar	kuchsiz ishqoriy preparatlar: lidokain, kurantil, kofein va b.
eritrotsitlar	xinidin, pentazatsin va b.

Keltirilgan 3-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, dorilarning plazma oqsillari bilan birikishida ularning kimyoviy-fizikaviy xossalari ahamiyatli. Chunonchi, kuchsiz kislotalik xususiyatli dorilar kuchsiz ishqoriy oqsillar bilan, kuchsiz ishqoriy xususiyatga ega preparatlar esa kuchsiz kislotalik oqsillar bilan yondashadi.  $\gamma$ -globulinlar va eritrotsitlar bilan esa bog‘lanadigan dori moddalari kamchilikni tashkil etadi.



**Ayrim kimyoviy moddalar** (kimyoviy elementlar, birikmalar) shu jumladan bir xil dori preparatlari ham ba'zi to'qimalarda, a'zolar tomonidan bog'lanib olinadi. Masalan, yod elementi qalqonsimon bezda, tetratsiklin preparati suyak to'qimasida, digitalis preparatlar miokardda, simob preparatlari buyrakda bog'lanish xususiyatiga ega. Bunday holatning bo'lishi fiziologik, farmakologik va toksikologik tomondan ahamiyatlidir. Bu degan so'z, keltirilgan misollarda, yod qalqonsimon bez faoliyati (gormonning hosil bo'lishi) uchun zarur bo'lsa, digitalis preparatlarining bog'lanishi, ularning tanlab farmakologik ta'sirini ta'minlasa, shu bilan birga kumulatsiyaning kelib chiqishiga sababchi bo'lishi mumkin. Simob saqlagan preparatlarning buyrakda yig'ilishi esa a'zo faoliyatini va morfologik tuzilishini izdan chiqarishi mumkin.

Dori preparatlarining oqsillar bilan birikish darajasiga turli patologik holatlar o'z ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Bunday ta'sir ayniqsa oqsil bilan bog'lanish darajasi katta (90% dan yuqori) bo'lgan dori vositalariga tegishli bo'lishi klinik ahamiyatga ega. Chunki, patologik o'zgarish natijasida dorini oqsillar bilan bog'lanishi kamaysa, unda erkin holdagi shu dori molekulasining qondagi konsentratsiyasi ortib nojo'ya ta'sirlarni yuzaga chiqarishi haqiqatdan uzoq emas.

Bunday patologik holatlarga ayniqsa jigar, buyrakning surunkali kasalliklari kirib, ular plazmadagi oqsillarning (albumin, globulin) sifat o'zgarishiga olib keladi. Buning natijasida ularning dorilar bilan bog'lanishi kamayadi. Bu esa o'z navbatida dorining erkin bog'lanmagan dori moddasi molekulalarining qondagi konsentratsiyasining ko'payishi, ta'sir kuchining ortishiga olib kelishi mumkin. Ayrim surunkali kasalliklarda (miokard infarkti, revmatoid poliartrit, Kron kasalligi, yarali kolit, operatsiyadan keyingi holat va boshqalar.) kislotalik xossali  $\alpha$  - 1-glikoproteinlarning qondagi miqdorini oshgani sababli oqsillarning dori moddalari bilan birikishi ko'payadi.

Buning natijasida qonda dori molekularining (kurantil) konsentratsiyasi kamayadi, farmakologik, terapevtik ta'siri susayadi. Shunday holat jismoniy stress (travma, jarohatlanish) va surunkali yallig'lanish kasalliklarida ham kuzatilishi mumkin.

Tananing katta sathining kuyishida, yomon siftli shishlarda, yurak faoliyatining surunkali yetishmovchiligida, jigar va buyrak kasalliklarida hamda yosh bolalarda (3 yoshgacha), qariyalarda va homiladorlik davrida qondagi albuminlarning 10–20% gacha kamayishi kuzatiladi.

Buning natijasida dori moddalarining oqsil (albumin) bilan birikishi kamayadi, uning qondagi konsentratsiyasi oshishi hisobiga ta'siri kuchayishi mumkin. Ayrim hollarda dorilarning **qon oqsillari** bilan birikishiga ovqat tarkibidagi mahsulotlar, moddalar ham ta'sir etishi mumkin. Masalan, 50 g yog' qabul qilgandan so'ng 4 soat o'tgach qondagi albuminning sulfanilamid preparatlarining biriktirishi 5–7 soat davomida oshishi aniqlangan.

Dori moddalarining oqsillar bilan bog'lanishi ixtisoslangan jarayon bo'lmagani uchun u raqobatga uchrashi mumkin. Bu raqobat dori moddalarini oqsillarning bog'lanish joyi uchun bo'ladi. Qon oqsillari bilan bog'lanishi yuqori darajada bo'lgan dori moddalari yengil birikkan dori molekularini oqsildan ajratib, uning o'rni egallaydi. Masalan, bu raqobat natijasida bo'sh bog'langan dorining bog'lanish darajasi 96% dan 94% ga kamaysa, uning erkin holdagi qondagi molekulasini 1,5 marta oshiradi.

Bu esa o'z navbatida dorining farmakologik ta'sirini, samarasini kuchaytiradi. Agar bunday holat terapevtik kengligi kichik bo'lgan dori vositalari bilan sodir bo'lganda kutilmagan og'ir holatlarni kuzatish mumkin.

Masalan, yurak glikozidlaridan digitoksin preparatining oqsillar bilan bog'lanishi yuqori darajada (95–97%), bilvosita ta'sir etuvchi antikoagulantlarning (neodikumarin, sinkumar va boshqalar.) yoki antisklerotik ta'sirli preparatning (klobfibrat) oqsillar bilan

bogʻlanishi 90–95% va oqsillarga yondoshishi koʻproq boʻlgani uchun ular digitoksinga raqobat koʻrsatib, uning bir qismini oqsildan ajratishi mumkin.

Buning natijasida, terapevtik kengligi kichik boʻlgan digitoksinning erkin holdagi molekularining qondagi konsentratsiyasi oshib, har turli nojoʻya holatlarni (intoksikatsiya) keltirib chiqarishi mumkin.

Bunda yurak faoliyatini izdan chiqishi kuzatiladi.

*4-jadval*

### **Qondagi erkin holda boʻlgan ayrim preparatlarning miqdorini turli kasalliklarda oʻzgarishi**

Dori preparatlari	Erkin holdagi dori molekularining qondagi miqdori (%)	
	normada	patologiyada
Diazepam	2	6 (jigar kasalliklarida)
Furasemid	2	6 (nefrosindrom)
Klobfibrat	4	11 (nefrosindrom)
Difenin	9	19 (buyrak kasalliklarida)
Diazoksid	10	13 (buyrak kasalliklarida)
Xinidin	14	42 (jigar kasalliklarida)
Tiopental	16	28 (buyrak kasalliklarida)
Triamteren	19	40 (buyrak kasalliklarida)
Teofillin	35	71 (jigar kasalliklarida)
Sulfametiozid	38	62 (buyrak kasalliklarida)

Shunday qilib, bemorlarga farmakoterapevtik yordam ko'rsatishda farmakokinetika ko'rsatgichi bo'lgan dorilarning organizmda tarqalishi va oqsillar bilan bog'lanishining ahamiyati, yuqorida qayd etilganidek, unga ta'sir etadigan omillar va boshqaalar nazarga olinishi kerak. Kutilmagan holatlarning oldini olish tadbirlari ko'rilishi zarur hisoblanadi.

#### 1. 4. Dori moddalarining biotransformatsiyasi

Dori preparati organizmga qaysi yo'l bilan yuborilgan bo'lmasin (bevosita qonga yuborilish yo'lidan tashqari), u to'qima orqali so'rilib qonga o'tadi va butun tana bo'yicha tarqalishida turli o'zgarishlarga uchrashi mumkin (ayrim dori moddalaridan tashqari). Shu jumladan quyidagi holatlarni kuzatish mumkin:

- 1) maxsus fermentlar ta'sirida biotransformatsiyaga uchrashi;
- 2) fermentlar ishtirokisiz o'zgarishi;
- 3) o'zgarishga uchramasligi.

Dori moddalarga tegishli bunday holatlardan farmakoterapiyada katta amaliy ahamiyatga sazovori ularning biotransformatsiyasi hisoblanadi.

Dori moddalarining *biotransformatsiyasi* yoki *metabolizmi* deb fizik-kimyoviy va biokimyoviy reaksiyaga uchrashi natijasida ularning kimyoviy tuzilishining o'zgarishi hisobiga oddiyroq shaklga – ionlangan, qutblangan (bu degan so'z suvda eriydigan) holatga o'tib, organizmdan osonlik bilan chiqib ketishiga aytiladi.

Organizmga bunday biotransformatsiya jarayonini bo'lishi faqat dori moddalariga tegishli bo'lmasdan balki boshqa turli kimyoviy moddalarga (ksenobiotiklarga) ham taalluqlidir. Chunki dori moddalari ham organizm uchun yod modda – ksenobiotik hisoblanadi. Boshqacha aytganda, organizmga kiritilgan ksenobiotik qanday kimyoviy tuzilishga ega bo'lmasin, u tegishli fermentlar va boshqa moddalar ta'sirida o'zgarishga uchrashi natijasida organizmdan oson chiqib ketadigan shaklga o'tkaziladi.

Bunday holat ko'pchilik ksenobiotiklarga, shu jumladan dori moddalarga ham tegishlidir.

Organizmga kiritilgan dori preparatlarining biotransformatsiyasi turli a'zo to'qimalarda, qon tomirda, buyrakda, yo'lidoshda, o'pkada, ichakda sodir bo'ladi. Lekin dorilarning biotransformatsiyasi asosan jigarda amalga oshiriladi. Jigarning antitoksik faoliyati organizmni turli kimyoviy ta'sirlardan himoya qilishga qaratilgan deb tushuniladi.

Dori moddalarining jigarda biotransformatsiyaga (metabolizmga) uchrashi ancha murakkab va ketma-ket sodir bo'ladigan jarayonlardan iborat. Bu jarayonlarda jigardagi maxsus ferment sistemasi qatnashadi.

Dori moddalarining biotransformatsiyasi asosan ikki – nosintetik va sintetik turda amalga oshiriladi. Biotransformatsiyaning bunday turlari natijasida hosil bo'lgan moddalarni *metabolitlar* deyiladi. Ular ko'p hollarda dorining yog'da eriydigan xossasi (lipofil) kamayib yoki yo'qolib, suvda eriydigan holatga o'tadi va organizmdan buyrak va boshqa yo'llar orqali chiqib ketadi.

Dori moddalarining nosintetik metabolizmga uchrashida oksidlanish, gidroliz va qaytarilish reaksiyalari natijasida ro'y beradi. Shuning uchun nosintetik biotransformatsiya turini metabolik transformatsiya deb ham yuritiladi. Bu reaksiyalarni amalga oshirishda joylashishiga qarab ikki ferment sistemasi – mikrosomal va mikrosomal bo'lgan enzimlar qatnashadi. Bulardan *mikrosomal fermentlar* reaksiyasi asosiy hisoblanib, ko'pchilik dori moddalari uchun tegishlidir.

Bunda jigar hujayralarining (gepatotsit) endoplazmatik retikulumi fermentlari qatnashadi. Ularni mikrosomal fermentlar deyilishiga sabab endoplazmatik retikulum hepatotsitlarda joylashgan membranalardan (pardalardan) –mikrosomlardan iborat. Mikrosomal hepatotsitlarni gollogen-izatsiya va fraksionlanishi natijasida hosil bo'lgan mayda pufakchalardan iborat.

Jigar hujayralarining sitoplazmasi yuqori darajada shakllangan ichki membrana – endoplazmatik to‘r saqlaydi. Mazkur membranalar boshqa ma‘lum bo‘lgan membranalarning morfologik va funksional xususiyatini saqlaydi.

Dori moddalarining tuzilishda faol bo‘lgan guruhlarni mikrosomal fermentlar ta‘sirida oksidlanish, qaytarilish yoki gidrolizga uchrash reaksiyasida monooksigenaz sistemaning asosiy komponenti (qismi) bo‘lgan *sitoxrom -450* va *nikotin – amidadenin – dinukleotid* (NADF N) qatnashadi. Monooksigenaz sistema – bu tirik organizmdagi ko‘p sonli va turlicha fermentlar guruhi shunday deb yuritiladi.

Mikrosomal ferment sitoxrom-450 sistemasining bunday nomlanishi uning o‘ziga xos bo‘lgan xususiyatlaridan kelib chiqqan. Sitoxromlar gemprotein bo‘lib, qaytarilgan shaklda uglerodning monoksidini bog‘lab olib, 450 nm uzun to‘lqinli nurni o‘ziga yutib oladigan kompleks hosil qiladi. Sitoxromlar gemi gemoglobulinning gemiga yaqin turadi. Qaytarilish shakldagi sitoxromlarning nurni yutib olish spektri va oksidlanish qaytarilish reaksiyasini ta‘minlash potentsiali (imkoniyati) turli-cha bo‘lgani uchun sitoxromlar bir necha turlarda bo‘ladi.

Bular *izofermentlar* bo‘lib, bir-biridan gem guruhidan tashqari oqsil komponentlari bo‘yicha farqlanadi. Lekin bularning hamma turi (qaytarilgan shaklda) o‘ziga xos bo‘lgan nurni yutib olish spektrli xususiyatga ega. Mazkur sitoxromlar jigar hujayralarining endoplazmatik sistema membranalarida, buyrak usti bez po‘stloq qismining hujayralar metoxondriyalarida, turli bakteriyalarning plazmatik membranalarida, buyrakda va joylashgan. Ular turli fiziologik jarayonlarda (o‘t kislotasi va steroid gormonlar sintezi va b.) qatnashadi.

Turli moddalarni, shu jumladan dori moddalarning ham gidrolizga uchrashida kislorodning bir atomi sitoxrom-450 gemidagi temirning faol atomga o‘tishi bilan tushuntiriladi.

Dorilar biotransformatsiyasining ikkinchi – sintetik turida ularning molekulari organizmdagi endogen moddalar (glukuron kislota, sulfat kislota, gliptin, atsetat va b.) bilan bog‘lanib suvda eriydigan metabolitlar – konyugatlar hosil qiladi. Ko‘p hollarda biotransformatsiyaning ikkinchi turi birinchi nosintetik turining davomi bo‘ladi. Masalan, dori moddasi oksidlanish, gidrolizga uchrashi yoki qaytarilish reaksiyasi natijasida faol radikal hosil bolsa, unga endogen moddalar molekulari birikib, konyugatga o‘tadi. Natijada nonyugat suvda eriydigan bo‘lganligi sababli organizmdan asosan buyrak orqali chiqib ketadi.

Dori moddalarining bunday biotransformatsiyasida ularning suvda eruvchanlik holatiga o‘tishidan tashqari farmakologik ta’siri (faolligi) ham o‘zgarishga (pasayadi, kuchayadi yoki yo‘qoladi) uchraydi.

Shuning bilan birga ayrim dori preparatlarining farmakologik faolligi ularning metabolitlariga ham bog‘liq. Boshqacha aytganda, bunday dorilarning o‘zi nofaol bo‘lib, metabolitlari faol bo‘lganligi uchun preparatning terapevtik samarasini ta’minlaydi. Masalan, angiotenzinning faol holga o‘tkazadigan ferment ingibitorlaridan (ferment faolligini kamaytiruvchilar) enalopril preparati jigarda gidrolizga uchrab, natijada enalaprilat metaboliti hosil bo‘ladi. Bu metabolit faol bo‘lgani uchun preparatning gipotenziv samarasini ta’minlaydi.

Shuningdek, metildofa preparatining terapevtik samarasi uning metaboliti noradrenalina bog‘liq. Bundan tashqari, ayrim preparatlarning metabolitlari faolligi bo‘yicha preparatdan qolishmaydi. Natijada asosiy farmakologik ta’sir ancha kuchayadi. **Masalan**, novokainamid preparatining metaboliti N – atsetil novokainamid aritmiyaga qarshi ta’siri bo‘yicha preparat faolligidan qolishmaydi.

Ayrim dori moddalarning metabolitlari faqat faolligi bo‘yicha emas balki boshqa farmakologik xossalari bo‘yicha preparatdan farqlanadi.

Masalan, aritmiyaga qarshi keng miqyosda ishlatiladigan allapinin preparatining asosiy metaboliti – N–dezatsetillappakonitin (N – DAL) faolligi bo'yicha preparatdan qolishmaydi.

Shuning bilan birga u kam zaharli, terapevtik doirasi keng, aritmiyaga qarshi ta'siri tez yuzaga chiqadi. Lekin ta'sir etish muddati allapininga nisbatan ancha qisqa.

Bunday faol metabolitlarning hosil bo'lishi amaliy ahamiyatga ega. Chunki, bemorlarni davolashda dorilar samarasining oshishi ahamiyatga sazovordir. Metabolizm natijasida faol metabolitlarning hosil bo'lishi quyidagi dori preparatlariga ham xosdir: verapa-mil (metaboliti – norverapamil), propranolol (metaboliti 4-gidroksipropranolol).

Bular qatoriga prozazin, izosorbid dinitrat, diazepam, spirinolakton, digitoksin va boshqalar kiradi.

Shuning bilan birga ayrim dori moddalarini biotransformatsiyaga uchrashi natijasida organizm uchun zaharli ta'sirga ega bo'lgan metabolitlar hosil bo'ladi.

Masalan, aritmiyaga qarshi ta'sirli lidokain preparatining metaboliti monoetilenglitsin zaharli ta'sirga ega. Amidopirinining metaboliti dimetilnitrozamin ham shunday ta'sir etadi. Metil spirtining metabolizmga uchrashi oqibatida organizm (eshitish nervi, ko'rish nervi) uchun zaharli bo'lgan formaldegid va chumoli kislota hosil bo'ladi.

Ayrim dori moddalari esa biotransformatsiyaga uchramay o'z kimyoviy tuzilishini va farmakologik ta'sirini saqlagan holda organizmdan asosan buyrak orqali chiqib ketadi. Bularga antibiotiklar penitsillin va sefalosporin guruhlarini, nitrufuran unumlaridan furadonin, furagin, oksixinolin unumlaridan nitroksalin (5–NOK), sulfanilamidlardan urosulfan va boshqa. preparatlarni keltirish mumkin. Antibakterial ta'sirli bu preparatlar ko'proq urologiya va venerologiya amaliyotida siydik yo'llarining yiringli yallig'lanish kasalliklarida (pielonefrit, uretrit, sistit,



prostatit, gonoreya va boshqa.) ham operatsiyadan keyin bo'ladigan asoratlarning oldini olish maqsadida keng ishlatiladi.

Bunday dori vositalari *uroantiseptiklar* deb ataladi. Shuning bilan birga bir necha preparatlar mavjudki ular (embixin) metabolizmga uchramasa ham pH muhitning o'zgarishi preparat faolligini pasaytiradi.

Dori moddalarining biotransformatsiya jarayonida oksidlanishi mikrosomal fermentlar bo'lgan oksidaza va reduktaza enzimlari ishtirokida bajariladi. Gidroliz va qaytarilish reaksiyalarida esa mikrosomal fermentlardan tashqari boshqa enzimlar qatnashishi mumkin.

Dori moddalarining nomikrosomal biotransformatsiyasi organizmning turli a'zo va sistemalarida bajariladi. Shu jumladan jigarining o'zida (gepatotsitlarning sitozoli va mitoxondriyasida joylashgan fermentlari qatnashadi), qon plazmasida, qon tomirlarda, yo'ldoshda, oshqozon-ichakda, o'pkada, terida va boshqa to'qima va a'zolarda bo'lishi mumkin. Masalan, atsetilxolin qon plazmasidagi xolinesteraza fermenti ta'sirida metabolizmga uchraydi.

Ichakdagi mikroflora ishlab chiqargan fermentlar ta'sirida metotreksat, levodopa, dopamin preparatlari metabolizmga uchr aydi. Dorilarni bunday nomikrosomal biotransformatsiyaga uchrashi hattoki terida ham sodir bo'lishi mumkin.

Dorilarning faolsizlanishi sirtga qollanilgan preparatlarda (surtma, emulsiya va boshqa) kuzatiladi.

Dorilarning metabolizmga uchrashi teri to'qimasida bo'lgan bir qator fermentlar (monooksigenaz, reduktaz va dehidrogenaz) tomonidan amalga oshiriladi. Dori moddalarining jigardan tashqarida bunday biotransformatsiyaga uchrashi jigarining o'zidagi metabo-lizmdan mexanizmi bo'yicha katta farq qilmaydi. Bu yo'sinda kamchilik—preparatlar metabolizmga uchraydi. Ko'pchilik dori moddalari esa biotransformatsiyaning asosiy turi bo'lgan jigar mikrosomal fermentlari tomonidan amalga oshiriladi.

## Sitoxrom-450 ishtirokida dorilarning oksidlanishi

Oksidlanish reaksiyada qatnashadigan sitoxrom turi	Dori preparatlari
Aromatik gidroksillanishi	Fenobutazon, fenitoin, propranolol
Alifatik gidroksillanishi	Xlorproromid, ibuprofen, fenilbutazon, pentobarbital, meprobomat
Epoksidatsiya	Aldrin
N – dealkillanib oksidlanishi	Morfin, kofein, teofillin, aminopirin
N – oksidlanishi ikkilamchi aminlar uchlamchi aminlar	Paratsetamol, metakvalon
S – oksidlanish	Tioridazin, xlorpromazin, simetidin
Oksidlanib dezaminlanishi	Amfetamin, diazepam
Oksidlanib disulfirlanishi	Tiopental

Dori moddalarining birinchi bor jigardan o'tishi jarayonida biotransformatsiyaga uchrashi, ularning «ilk bor o'tish samarasi» (yoki presistem metabolizmi) deb ataladi.

Bu jarayon metabolizmga uchramaydigan dori moddalarga hamda og'iz va to'g'ri ichak shilliq pardalari orqali qonga o'tgan dori preparatlariga tegishli bo'lmasdan asosan oshqozon va ingichka ichakdan so'rilgan dori preparatlariga taalluqlidir.

Chunki bular ichakdan so'rilgandan so'ng v. *Portae* orqali jigardan o'tishida qisman biotransformatsiyaga uchrab faolligi kamayishi yoki boshqacha o'zgarishga uchrashi mumkin.

Bu esa dori moddalarini biologik samaradorligining (биодоступность) ko'rsatgich darajasi tarkibiga kiradi. Bu degan so'z, dorilar jigardan birinchi bor o'tishida qancha ko'p metabolizmga uchrasa, uning biosamaradorligi shuncha kichik bo'ladi. Shuning uchun farmakoterapiyada bu ko'rsatgichga qarab, dorining qanday dozada berilishi aniqlanadi. Ayniqsa, preparatning davo ta'siri uning metaboliti hisobiga bo'ladigan holatlarda dorining biosamaradorligining (биодоступность) ko'rsatgichi katta ahamiyatga ega. Dorilarning ichakdan qonga o'tib, jigarga birinchi galda borishi («presistem metabolizm») va metabolizmga uchrash tezligi turli omillarga, shu jumladan jigardagi qon aylanishiga bog'liq. Quyidagi dori preparatlarining jigardan ilk bor o'tish tezligi yuqori darajada bo'ladi: kaltsiy antagonistlari (nifedipin, verapamil), APF ingibitorlari (enalopril, -), lipofil  $\beta$  - adrenoblokatorlar, nitratlar va boshqalar.

Dori moddalari metabolizmining darajasiga qarab ikki yuqori yoki past darajali guruhga bo'linadi. Yuqori darajada metabolizmga uchrashi asosan jigarning qon bilan ta'minlanishiga bog'liq bo'lib, bir qator preparatlarga xosdir. Masalan, aritmiya kasalligida ko'p ishlatiladigan lidokainning jigar fermentlari tomonidan metabolizmga uchrashi, uning qon bilan jigarga kelish tezligiga yoki jigardan o'tayotgan qon hajmiga bog'liq. Shu sababdan jigarda qon aylanishini izdan chiqishida (yurak faoliyatini yetishmasligi va boshqalar.) lidokainning jigar klirensi kamayadi.

Neyroleptik guruhiga kiruvchi fenotiazin unum preparatlari (aminazin va boshqalar) ning metabolizmi esa asosan jigar fermentlarining holatiga bog'liq. Shu sababdan gepatotsitlarning kasalliklarida (gepatit va boshqalar) fenotiazinning metabolizmi shu bilan birga klirensi kamayadi va ularning qondagi konsentratsiyasi oshadi. Bunday past klirensli (metabolizmga uchrashi hisobiga) preparatlarni qon oqsillari bilan bog'lanish darajasiga qarab yuqori (difenin, xinidin) yoki sust (teofillin, levomitsetin, paratsetamol) bo'lishi mumkin. Past jigar klirensi va oqsil bilan yuqori darajada

bog‘langan preparatlarning metabolizmi ularning oqsillar bilan bog‘lanish tezligiga bog‘liq bo‘lib, jigardagi qon aylanishi ahamiyatsizdir.

6-jadval

**Metabolizm natijasida eliminatsiyaga uchraydigan dori preparatlar xarakteristikasi**

Dori preparatlari	Gepatotsitlar ekskretsiya indeksi	Oqsillar bilan bog‘lanishi (%)
Yuqori darajasi jigar klirensi		
Lidokain	0,7	45–80
Morfin	0,5–0,75	35
Pentazotsin	0,8	95
Propranolol	0,64	93
Past jigar klirensi va oqsil bilan yuqori darajada bog‘lanishi		
Aminazin	0,22	98
Diazepam	0,03	98
Digitoksin	0,005	97
Difenin	0,3	90
Xinidin	0,27	82
Past jigar klirensi va oqsil bilan yuqori emas		
Levomitsetin	0,28	60
Paratsetamol	0,4	35
Teofillin	0,09	59
Tiopental	0,28	68

Yuqorida qayd etilgan jigardagi biotransformatsiya jarayonining kechishiga turli omillar va holatlar o'z ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Ma'lumki, dori moddalarini metabolizmga uchrashi odamning irqiga, yoshiga, jinsiga, ovqatlanish turiga, asab sistemasiga, dori moddalarini birga qo'shib ishlatilishiga va boshqalarga bog'liq. Har bir shaxsda biotransformatsiyaning tezligi genetik oldindan belgilangan.

Bunga misol tariqasida alkogolga alkogoldehidrogenaza fermenti ta'siri shaxsning genotipiga qarab turlicha bo'lishini keltirish mumkin. Bundan tashqari, sil kasalligida ishlatiladigan ftivozid preparatining atsetillanishi natijasida ta'sirini yo'qolish tezligi genetik belgilangan.

Shunday bemorlar borki, ularda ftivozidning biotransformatsiya bo'lishi sekin kechadi va dorining qondagi konsentratsiyasining kamayishi sekin - asta davom etadi. Boshqa bemorlarda esa dori metabolizmi tez bo'lgani uchun uning qondagi konsentratsiyasi tez kamayadi. Bu degan so'z, bunday holat inobatga olinmaganda dorining samarasi yuqori bo'lmasligi mumkin.

Biotransformatsiya jarayoniga ta'sir etadigan omillar orasida bir qator dori moddalarining ta'siri alohida o'rin tutadi.

Chunki ular bemorlarga davo ko'rsatishda katta ahamiyatga egadir.

Shunday dori moddalari borki, ularning ta'siri natijasida metabolizmni ta'minlaydigan mikrosomal fermentlarning faolligi 2-marta oshadi. Natijada ksenobiotiklarni, shu jumladan dori moddalarining ham biotransformatsiyasi tezlashadi.

Bunday dori moddalari *induktorlar* deb yuritiladi. Ular turli kimyoviy tuzilishga va har xil farmakologik guruhlariga tegishli bo'lib, soni 200 dan ortadi. Bularga misol qilib, quyidagi induktorlik xossali preparatlarni keltirish mumkin: fenobarbital, geksebarbital, etanol, kofein, butadion, neyroleptiklar, dimedrol, kordiamin va boshqalar.

Induktorlar ta'sirida jigarning mikrosomal ferment oqsillarning sintezi kuchayadi. Jigar fermentlarining faolligining bunday oshishida mikrosomal glukuroniltransonfaza fermenti qatnashadi. RNK va mikrosomal oqsillarning sintezi ortadi. Aytib o'tish kerakki, induktor ta'sirida dori moddalarining jigardagi metabolizmini kuchayishidan tashqari ularning o't tarkibida chiqib ketishi ham tezlashadi.

Bundan tashqari, induktor preparati ta'sirida qo'shib berilayotgan yoki oldindan berilayotgan dori moddasining metabolizmini kuchayishi bilan birga, induktor dori vositasining metabolizmi ham tezlashadi.

Metabolizmning tezlashishi vaqtinchalik bo'lib, induktorni berish to'xtatilgandan so'ng mikrosomal fermentlarning faolligi pasayib o'z holiga qaytadi.

Yuqorida qayd etilganidek, induktor ta'sirli dori vositalari qo'shib berilayotgan dori preparatlarining farmakologik samarasini pasaytirishi yoki butunlay bartaraf etishi mumkin.

Ko'pincha induktorlar ta'sirida qo'shilgan dorilarning qondagi konsentratsiyasi kamayadi, yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) qisqaradi va uning samarasi ham kamayadi.

Bunday holatlarning oldini olishda yoki bartaraf etishda farmakokinetik ko'rsatgichlarga asoslangan holda tegishli tadbirlar ko'riladi (berilayotgan dorining dozasini oshirish, qayta berilishini ko'paytirish va boshqalar).

Mikrosomal fermentlarga ta'sir etuvchi induktorlardan tashqari shunday preparatlar borki, ular aksincha. Sitoxrom - 450 fermentlar faolligini pasaytiradi yoki ularni butunlay ishdan chiqaradi, parchalaydi, dorilar metabolizmini sekinlashtiradi yoki keskin susaytiradi.

Bunday ta'sirli dori preparatlari *ingibitorlar* deyiladi. Ingibitorli ta'sirga ega preparatlarning soni induktorlarga qaraganda kamchilikni tashkil qiladi.

Ularga bir qator quyidagi dori vositalari kiradi: mahalliy anestetiklar, aritmiyaga qarshi dorilar (anaprilin, visken, eraldin), indometatsin, simetidid va boshqalar (7 - jadval).

7 - jadval

### Mikrosomal fermentlarga ta'sir etuvchi ayrim dori preparatlari

Induktorlar	Ingibitorlar
Barbituratlar	Simetidid
Diazepam	Indometatsin
Kofein	Allopurinol
Izoniazid	Kortikosteroidlar
Dimedrol	Tetratsiklin
Difenin	Eritromitsin
Rifampitsin	Siproflaksatsin
Etanol	Levomitsetin
Nikotin	Butedion
Meprobomat	MAO ingibitorlari
Neyroleptiklar	
Kordiamin	

Tibbiyot amaliyotida ishlatilayotgan va yangi yaratilgan dori preparatlarning jigar mikrosomal fermentlariga ta'sirini o'rganish va bundan xabardor bo'lish bemorlarga samarali va bezarar davo ko'rsatishda katta ahamiyatga ega.

Chunki ishlatilayotgan dori vositalarining induktorlik yoki ingibitorlik xususiyati inobatga olinmasa qo'shib berilayotgan dori preparatining samarasi yetarli darajada yoki butunlay bo'lmasligi va aksincha davo samarasi kuchayib, kutilmagan holatlar yuzaga chiqishi (zaharlanish) mumkin.

## **1. 5. Dori moddalarning ekskretsiyasi**

Dori preparatlari qanday shaklda va qaysi yo'l bilan organizmga kiritilgan bo'lmasin ular qonga so'rilib turli farmakokinetik jarayonlarga uchrab, o'z farmakologik ta'sirini namoyon etgandan keyin tanadan chiqib ketadi. Ularning chiqib ketish yo'llari turlicha bo'lib, asosiy chiqarish yo'li buyrak va jigar hisoblanadi. Bulardan tashqari, dori moddalari oshqozon-ichak, sut bezlari, so'lak va ter bezlari orqali ham chiqariladi. Lekin dorilarning asosiy chiqib ketish yo'li bu peshob bilan chiqarilishi hisoblanadi.

### **1.5. 1. Dori moddalarining buyrak ekskretsiyasi**

Dori moddalarning bu yo'l bilan chiqib ketishida buyrakda (nefronda) sodir bo'ladigan quyidagi ahamiyatga sazovor bo'lgan uch fiziologik jarayon qatnashadi: koptokchalar filtratsiyasi, kanalchalar faol ekskretsiyasi va kanalchalar reabsorbsiyasi.

**Dori moddalarning koptokchalarda filtratsiyasi.** Mayda qon tomirlardan (kapillarlardan) tashkil topgan buyrak koptokchalari (Malpigiye v koptokchalari) peshob ajralishining (birlamchi peshob) boshlang'ich qismi hisoblanib, qondagi dori moddalarining ekskretsiyasida katta ahamiyatga ega. Chunki ularning ekskretsiyasi ko'p tomondan koptokcha filtratsiya darajasiga bog'liqdir.

Koptokchalarning kapillarlar devoridan suv va plazmada erigan turli moddalar (elektrolitlar va boshqalar), shu jumladan dissotsiatsiyalangan va dissotsiatsiyalanmagan dori moddalari va ularning metabolitlari ham filtrlanadi.



Bu fiziologik jarayon buyrak koptokcha qon tomirlari bilan uning kapsula bo'shlig'i orasidagi gidrostatik bosimning farqlanishi hisobiga passiv diffiziya ro'y berishi bilan tushuntiriladi.

Filtratga (birlamchi peshob) o'tgan dori moddasining konsentrat-siyasi ko'pincha uning qondagi konsentratsiyasiga yaqin bo'ladi.

Chunki bu jarayon dori konsentratsiya gradiyenti hisobiga ham bo'lishi mumkin.

Koptokchalar qon tomirlar devoridan molekular massasi 50000 dan ortiq bo'lgan moddalar o'ta olmaydi. Ko'pchilik dori mod-dalarning va ularning metabolitlarining ham molekular massasi ki-chik (10000 atrofida) bo'lgani sababli ular yengil o'tib, birlamchi peshob tarkibida bo'ladi. Shuni qayd etish lozimki, plazma tarki-bidagi oqsillar bilan bog'langan dori moddalari qon tomir devori-dan o'ta olmaydi.

Chunki ularning molekular massasi ancha yuqori (65000–70000) darajada bo'ladi. Buyrak koptokchalari orqali bir kecha - kunduzda o'rta hisobga 180 litrgacha birlamchi peshob (filtrat) ajraladi. Birlamchi peshobning ajralish tezligi va hajmi koptokchalar faoliyatining holatiga va boshqa omillarga bog'liqdir. Shu jumladan, buyrakdagi qon aylanishi katta ahamiyatlidir. Qon ta'minotining yomonlashishi ayrim patologik holatlarda (karaxtlik, kollaps, yurak faoliyatining yetishmasligi va boshqalar) kuzatiladi. Natijada, koptokcha filtratsiyasi, shu bilan birga dori moddalarning ham ajralishi kamayishi mumkin. Bu o'z navbatda dorining qondagi konsentratsiyasining oshishiga olib kelib, kutilmagan nojo'ya holatlarni keltirib chiqaradi. Bunday holat buyrak kasalliklarida ham kuzatilishi mumkin.

Buyrak eliminatsiyasida ko'pchilik dori moddalarning kop-tokchalarda filtratsiyalanishi asosiy hisoblangani sababli buyrak faoliyatini farmakologik va farmakokinetik tekshirishda uning koptokchalar filtratsiyasining tezligini aniqlash asosiy mezon hisoblanadi.

Buyrak faoliyatining yetishmovchiligida filtratsiya tezligining o'zgarishiga qarab, davo uchun beriladigan dorining dozasi, berish rejimi belgilanadi. Koptokcha filtratsiya tezligini aniqlashda qondan yaxshi filtrlanadigan va kanalcha sekratsiyasiga duchor bo'lmaydigan modda bo'lishi talab qilinadi.

Bunday talabga plazma tarkibida doim mavjud bo'lgan endogen kreatinin moddasi to'liq javob bergani uchun undan keng miqyosda foydalaniladi. Kreatinin aminokislota bo'lib, tana mushaklarida kreatinfosfatdan hosil bo'ladi. Amalda kreatinin klirensi koptokcha filtratsiya tezligiga munosib keladi va quyidagi formula bo'yicha aniqlanadi.

$$Cl_{cr} = \frac{C_u \cdot V}{C_p}, \quad \text{ml/daqiqqa.}$$

Bunda:

$Cl_{cr}$  – Kreatinin klirensi (ml/daqiqqa);

$C_u$  – peshobdagi kreatinin miqdori (mkg/ml);

$C_p$  – qondagi kreatinin miqdori (mkg/ml);

$V$  – peshob ajralishining tezligi (ml/daqiqqa).

*Kreatinin klirensi* deb vaqt birligida (daqiqqa) kreatinindan xoli bo'lgan qonning hajmiga (ml) aytiladi.

**Dori moddalarining reabsorbtsiyasi.** Birlamchi peshob tarkibidagi dori moddalari buyrak kanalchalaridan o'tishida ularning distal qismida qaytadan qonga so'riladi yoki reabsorbtsiyaga uchraydi.

Dorilarning reabsorbtsiyasi asosan oddiy diffuziya yo'li bilan konsentratsiya gradiyenti hisobiga sodir bo'ladi. Chunki kanalchalarning distal qismida dorilarni yeg'ilib borishi natijasida ularning konsentratsiyasi yuqori bo'ladi.

Yog'da eriydigan lipofil dori moddalarning qaytatdan so'rilishi oson kechadi.

Ma'lumki, buyrakning bukilgan kanalchalarida birlamchi peshobning 99% i elektrolitlar hisobiga reabsorbtsiyaga uchraydi.

Bu jarayonda kanalchalarning proksimal va distal qismida joylashgan maxsus fermentlar suksinatdehidrogenaza, karboangidrogenaza va bpsqalar. qatnashadi.

Birlamchi peshobning qolgan 1% i ikkilamchi peshob sifatida organizmdan chiqib ketadi.

Dori moddalarining ekskretsiyasi ko'p tomonidan buyrakning funksional holatiga bog'liq. Turli buyrak kasalliklarida organizm uchun muhim bo'lgan bu fiziologik jarayon salbiy tomonga o'zgarishi va dorilar samarasining pasayishi yoki butunlay yo'qolishi va aksincha noxush holatlarga olib kelishi mumkin.

Dori moddasining reabsorbsiyaga kam darajada uchrashi uning katta dozasi yuborilganda bo'ladigan zaharlanishni kamaytiradi. Aksincha, dorining reabsorbtsiyasi ko'paysa zaharlanish holatiga sababchi bo'lishi mumkin.

Bunga misol qilib atsetilsalitsil kislota (aspirin) bilan zaharlanishda ko'riladigan tadbirni keltirish mumkin. Zaharlani-shda peshob kislotalik xususiyatiga ega bo'lgani sababli aspi-rin ionlanmagan holatda qaytadan yaxshi so'riladi va uning organizmdan chiqib ketishi (ekskretsiyasi) kamayadi, qondagi konsentatsiyasi esa ortib, zaharlanish zo'rayishi mumkin. Bu holatda, bemorga gid-rokarbonat natriy (soda) berib, siydikni qis-man ishqoriy tomonga o'tkazilgach aspirin ko'proq ionlangan ya'ni yog'da erimaydigan holatga o'tib, uning qaytadan so'rilishi (reabsorbsiyasi) kamayadi, organizmdan chiqib ketishi esa ortadi va shu bilan zaharlanishning oldi olinadi.

Bunga o'xshash holatlar sulfanilamid preparatlari, barbituratlar va kuchsiz kislotalik xususiyatli dori moddalariga ham tegishlidir. Shuning uchun ushbu preparatlarning tibbiyot amalyotida ishlatilishida bunday holatlar nazarga olinadi.

Bu degan so'z dori moddalarning organizmdan chiqib ketishida peshobning pH holati va ularning kimyoviy xususiyatlari ham ma'lum darajada ahamiyatga sazovordir.

## **Dori moddalarning kanalchalar ekskretsiyasi.**

Ayrim dori moddalari yuqorida ko'rsatilgan buyrak koptokchalari orqali birlamchi peshob tarkibiga o'tishidan tashqari, ular buyrak kanalchalarining devori orqali kanalcha boshlig'iga chiqariladi. Ushbu jarayon dorilarning faol ekskretsiyasi deb yuritiladi.

Chunki bunda dorilar konsentratsiyasi gradiyentiga qarama qarshi tomonga energiya talab qiluvchi maxsus transfermentlar yo'rdamida yonaltirilib ekskretsiya amalga oshiriladi.

Dorilarning kanalcha ekskretsiyasi asosan kanalchalarning proksimal (boshlang'ich) qismida ro'y beradi.

Bu yo'l bilan kuchsiz kislotalik xususiyatli (penitsillinlar, furasemid, gipotiazid, aminokislotalar, salitsilatlar, butadion va boshqa.) va kuchsiz ishqoriy xossali dori moddalari (gistamin, kofein, dofamin va boshqa.) qondan kanalchalar bo'shlig'iga chiqariladi.

Kanalcha ekskretsiyasi hujayralarda bo'layotgan metabolik jarayonlarga bog'liq bo'lib, energiya almashinuvini pasaytiradigan moddalar ta'sirida sekinlashadi. Kanalchalar ekskretsiyasiga uchragan dori moddasining transport mexanizmi bir xil bo'lgan bashqa dorilar bilan raqobati natijasida uning ekskretsiyasi kamayishi mumkin. Undan tashqari dorilarning bu yo'l bilan ajratilishi peshobning miqdoriga va pH – holatiga uncha bog'liq emas.

Bu yo'l bilan plazma oqsillari bilan bog'langan ayrim dori moddalari ham chiqariladi. Masalan, penitsillin antibiotigi koptokchalarda filtratsiya yo'li bilan uning qondagi konsentratsiyasining 10% igina chiqadi, qolgan 90% esa kanalcha sekretsiyasi orqali ajraladi.

**Buyrak kanalchalardan sekretsiya qilinadigan dori moddalari**

<b>Kuchsiz kislota xossali dorilar</b>	<b>Kuchsiz asos xossali dorilar</b>
Gipotiazid	Morfin
Furasemid	Gistamin
Etakrin kislota	Novakain
Salitsilatlar	Xinin
Barbituratlar	Triamteren
Metoreksat	Dofamin
Penitsillinlar	Kofein
Prostaglandinlar	Benzogenksoniy
Sefalosporinlar	Adrenalin

Yuqorida bayon etilgan ma'lumotlarni jamlab, xulosa qilib quyidagilarni aytish mumkin.

Qabul qilingan dori moddalarining ko'pchiligi organizmdan asosiy chiqarish yo'li bo'lgan buyraklar orqali amalga oshiriladi.

Dori moddalarining buyrak ekskretsiyasi koptokchalarda bo'ladigan filtratsiyasi va kanalchalar sekretsiyasi bilan ta'minlanadi. Dorilar miqdorini peshob tarkibida ajrashida ularning reabsorbsiyalanishi ahamiyatlidir.

Dori moddalarning (metabolitlarining ham) peshob tarkibida

organizmdan chiqib ketish tezligini aniqlash tibbiyot amaliyotida bemorlarga farmakoterapevtik davo ko'rsatishida muhim rol o'ynaydi. Dori moddalarining peshob bilan chiqib ketishi tezligi – buyrak klirensi quyidagi formula bo'yicha aniqlanadi:

$$Cl_r = \frac{C_u \cdot V}{C_p} \text{ ml/daqiqa.}$$

Bunda:

$Cl_r$  – buyrak klirensi (ml/daqiqa)

$C_u$  – dori moddasining peshobdagi konsentratsiyasi (mkg/ml);

$C_p$  – dori moddasining qondagi konsentratsiyasi (mkg/ml);

$V$  – peshob ajralishining tezligi (ml/daqiqa)

Dorining buyrak klirensi deb vaqt birligida (min) dori moddasidan xoli bo'lgan qon hajmiga (ml) etiladi. Masalan, buyrak klirensi ( $Cl_r$ ) 100 ml/daqiqa ga teng bo'lsa, bu degan so'z, 100 ml qondagi (zardobdagi) dori moddasi 1 daqiqa davomida peshobga o'tib chiqib ketadi.

9 - jadval

### Ayrim antibakterial kimyoterapevtik dori moddalarining buyrak ekskretsiya mexanizmi

Preparatlar	Koptokcha filtratsiya	Kanalcha sekretsiya	Reabsorbsiya
<b>Penitsillin guruhi</b>			
Benzilpenitsillin	+	+	–
Metitsillin	+	+	–
Oksatsillin	+	+	–

Ampitsillin	+	+	-
Karbenitsillin	+	+	-
<b>Aminoglikozid guruhi</b>			
Streptomitsin	+	-	+
Gentomitsin	+	-	+
Kanamitsin	+	-	+
Tombramitsin	+	-	-
<b>Sefalosporinlar guruhi</b>			
Sefaloridan	+	-	-
Sefaleksin	+	+	-
Sefazolin	+	+	-
Sefradin	+	+	-
<b>Sulfanilamid guruhi</b>			
Sulfalen	+	-	+
Sulfadimetoksin	+	-	+
Ftalozol	±	-	±

### 1. 5. 2. Dori moddalarining jigar va boshqa yo'llar orqali ekskretsiyasi

Jigar mikrosomal fermentlari ta'sirida metabolizmga uchragan dori moddalarning metabolitlari (konyugatlar) va metabolizmga uchramaydigan ayrim moddalar jigar o'ti tarkibida ingichka ichakka tushadi. Bunda metabolitlarning va metabolizmga uchramagan dori moddalarning bir qismi ichakdan najas bilan chiqib ketadi.

Boshqa qismi esa ichak fermentlari va mikroflorasi ta'sirida dekonjugatsiyaga (konyugatdan ajralishi) uchrab qaytadan ichakdan qonga so'rilishi va jigar o'ti bilan qaytadan chiqishi mumkin. Bu jarayon dori moddasining jigar – ichak yoki *entero – gepotik sirkulatsiyasi* deb yuritiladi.

Jigarda metabolizmga uchramaydigan ayrim dori preparatlari (tetratsiklin, eritromitsin va boshqa.) ham jigar o'ti tarkibida ingichka ichakka tushadi va ichakdan qonga so'rilishi mumkin. Antibakterial ta'sir ko'rsatadigan bunday dori moddalari xoleantiseptiklar deb yuritiladi va jigar o'ti yo'llarining yallig'lanishi kasalliklarida (xoletsistit, xolangit va boshqa) keng miqyosda ishlatiladi.

Chunki ularning konsentratsiyasi jigar o'tida yeg'ilib borishi hisobiga yuqori darajada bo'ladi. Shuning uchun ularning antibakterial ta'siri samarali nomayon bo'ladi. Jigar hujayralarining (gepatotsitlarning) devori membranasining o'tkazuvchanligi kovoklari hisobiga yuqori bo'lgani uchun ko'pchilik dori moddalari metabolizmga uchraydi va ularning metabolitlari (konyugatlari) osonlik bilan jigar o'tiga qo'shiladi. Bu jarayon metabolizmga uchramaydigan dori moddalariga ham tegishli.

Dorilarning jigar o'tidagi konsentratsiyasi, odatda ,ularning qondagi miqdoriga yaqin bo'ladi. Ayrim dori moddalari faol transport yo'li bilan ham jigar o'ti bilan qo'shiladi. Dori moddalarining jigar orqali ekskretsiyasi ularning molekular massasiga, jigar va o't yo'llarining faoliyat holatiga, dori molekularining gepatotsitlar oqsillari bilan bog'lanishiga va boshqa omillarga bog'liqdir.

Dori moddalarning jigar ekskretsiya darajasi jigar klirensi bilan aniqlanadi. Jigar klirensi – dori moddaning metabolizmga uchrashi va jigar o'ti bilan chiqarilishi hisobiga organizmning shu doridan xoli bo'lishi (ml/daqqa).

Dori moddalari yuqorida qayd etilgan yo'llardan tashqari, ichak, o'pka, sut bezlari orqali so'lak, ter bilan kam miqdorda chiqarilishi mumkin.



## **Dori moddalarining oshqozon-ichak va boshqa yo'llar orqali chiqarilishi.**

Bu yo'l bilan og'iz orqali qabul qilingan, jigar o'ti va oshqozon osti bezi sekreti tarkibidagi hamda qondan ichak bo'shlig'iga o'tgan, ichakda yomon so'riladigan yoki so'rilmaydigan dori moddalari najas bilan chiqib ketadi.

Bularga misol qilib, adsorbentlar (karbolen), xolesteramin, surgi dorilar (magniy sulfat va boshqa.), gijja haydaydigan (vermoks) va boshqalarni keltirish mumkin.

Ichakdan yomon so'riladigan ayrim preparatlar ichak kasalliklarida keng ishlatiladi.

Masalan, mikrobgga qarshi ta'sirli neomitsin ichakda yomon so'rilgani sababli uning konsentratsiyasi ichak bo'shlig'ida yuqori darajada bo'lib, u yerdagi kasallik (dizenteriya va boshqa.) keltirib chiqargan patogen mikroblarga ta'sir ko'rsatadi. Metiorizm holatida adsorbent dorilar berilishi ham misol bo'la oladi.

*O'pka orqali* chiqariladigan dori moddalariga gazzsimon va bug'simon ingalatsion narkoz moddalari (efir, ftorotan, xlor etil, azot I oksid) va etil spirti kiradi. Mazkur moddalarning o'pka orqali chiqarilishi amaliy tomondan ahamiyatlidir.

Ingalatsion narkoz moddalar samarasini – narkozning boshqarishni osonligi, zaharlanganda sun'iy nafas oldirish va chiqarish bilan ularning qondagi konsentratsiyasini kamayishi evaziga yordam ko'rsatiladi.

Etil spirtining o'pka orqali chiqarilishi ham ahamiyatlidir. Chunki, spirtning o'pkadan chiqarilayotgan havo tarkibidagi konsentratsiyasi, uning qondagi konsentratsiyasiga yaqin bo'ladi.

Transport boshqaruvchilarni nazorat qilish shunga asoslangan. Bu moddalar yog'da yaxshi eruvchan bo'lgani uchun o'pka alveol pardasidan yengil o'tadi.

Ushbu moddalarning nafas yo'li orqali chiqib ketish tezligi o'pka ventilatsiyasiga, undagi qon aylanishiga, moddalarning

fizik - kimyoviy xususiyatiga va qondagi konsentratsiyasiga ko'p tomonidan bog'liqdir.

*So'lak bezlari* orqali ajraladigan dori moddalarining miqdori turlicha. Ko'pincha so'lakdagi dorining konsentratsiyasi qondagi konsentratsiyasiga nisbatan ancha kam darajada bo'ladi (ampitsillin va boshqa.). Lekin ayrim dori preparatlari so'lak bezlaridan chiqarilishi ancha yuqori darajada bo'lishi aniqlangan (eritromitsin va boshqa.). Dorilarning so'lakdagi miqdori ayrim hollarda o'zgaruvchan bo'lishi mumkin. Ajralish passiv diffuziya bilan amalga oshiriladi.

10-jadval

#### Ayrim dori moddalarining so'lak bilan ekskretsiyasi

Preparatlar	Yuborish yo'li	Preparat so'lakdagi konsentratsiyasining qondagi miqdoriga nisbatan, % hisobida
Ampitsillin	venaga	1,1
Ampitsillin	ichilganda	0,8
Amoksitsillin	ichilganda	0,6-0,7
Sefadroksin	ichilganda	73
Eritromitsin stearat	ichiladi	2,4-2,6
Eritromitsin etil suksinat	ichiladi	50

**Dori moddalarining organizmdan chiqarilishi yuqorida qayd etilgan yo'llardan tashqari ter, yosh va sut bezlari orqali bo'lishi mumkin (14-jadval, 86- bet).**

Ter va yosh bezlaridan dorilar juda kam miqdorda bo'lgani uchun amaliy tomonidan kam ahamiyatlidir. Dorilarning sut bezlari orqali sut tarkibida chiqishi esa katta ahamiyatga ega. Bu to'g'rida keyingi satrlarda alohida bayon etilgan.

## II BO'LIM

### FARMAKOKINETIKANING XUSUSIY MASALALARI

#### 2-BOB

### TURLI FIZIOLOGIK VA PATOLOGIK HOLATLARDA DORI MODDALARNING KINETIKASI

#### 2. 1. Ayrim fiziologik holatlarda dori vositalar kinetikasi

##### 2. 1. 1. Qariyalarda dori moddalarining kinetikasi

Ma'lumki, 65–70 yoshdan oshganlarni keksa, qariyalar, yoshi ulug'lar, 80–85 yoshdan oshganlarni chollar deb yuritiladi. Shu yoshdagilar bilan bog'liq bo'lgan kasalliklarni o'rganadigan *geriatriya* fani asosan 75 yoshdan oshganlarda kuzatiladigan fiziologik va patologik jarayonlarni o'rganish bilan shug'ullanadi. Bunda asosiy maqsaddan biri farmakoterapiyani yoshni va yosh bilan bog'liq o'zgarishlarni hisobga olgan holda ularga davo ko'rsatish, umrini uzaytirish va turmushini – hayotini yengillashtirishdan iboratdir. Dori vositalarini noto'g'ri ishlatish natijasida bo'ladigan nojo'ya holatlar qariyalarda o'rta yoshdagilarga (30–50 yosh) qaraganda 1,5–2,5 barobar ko'p uchraydi. Bundan tashqari, dorilarni noo'rin berish oqibatida bo'ladigan og'ir holatlar ko'proq 80–90 yoshdagilarga to'g'ri keladi. Buning asosiy sabablari qariyalar organizimida bo'ladigan o'zgarishlar – organizmdagi asosiy funksional sistemalar va a'zolar faoliyatining pasayishi hisoblanadi. Shu bilan birga modda almashinuvining o'zgarishi, organizmning dorilarga bo'lgan sezuvchanligini uzoq vaqt qabul qilish natijasida oshishi, organizimda bir necha kasalliklarni birga bo'lishi va boshqalar ham ahamiyatga sazovor.

Asosiy funksional sistemalar va a'zolar faoliyatining o'zgarishiga misol tariqasida quyidagilarni qayd etish mumkin: nafas hajmi 30 yoshdagilarda 100% deb qabul qilingan bo'lsa, 60 yoshdagilarda – 55%, 80 yoshdagilarda esa 40% ni tashkil etadi; yurakning bir sistolasida – qisqarishida aortaga chiqariladigan qonning miqdori (sistolik hajmi) 30 yoshdagilarda 100% deb qabul etisa, 60 yoshdagilarda – 70%, 80 yoshdagilarda esa 60% ni tashkil etadi; jigarda qon aylanishi ham qariyalarda ancha kamayadi (60%). Bundan tashqari, qondagi (plazmadagi) oqsillarning (albumin) miqdori keksalarda yoshlarga nisbatan 20%, suvning miqdori esa 15–20% ga kamaygan, yog' to'qimasining miqdori, aksincha (tana vazniga nisbatan) erkaklarda 18 – 36% ayollarda 33–45% gacha oshgan bo'ladi. Bunday o'zgarishlar ishlatilayotgan dori vositalarining ayniqsa ularning kinetikasi va unga bog'liq farmakodinamikasiga o'z ta'sirini ko'rsatmay qolmaydi. Buning natijasida farmakokinetikaning hamma ko'rsatgichlarida turli darajada o'zgarish kuzatiladi.

*11-jadval*

**Keksalar yoshining jigarda biotransformatsiyaga uchraydigan dori vositalar kinetikasiga munosabati**

Yosh ta'sir etadi	Yosh ta'sir etmaydi
Amidopirin	Varfarin
Antipirin	Izoniazid
Atenolol	Morfin
Diazepam (ta'siri klirensiga)	Nitrozepam
Lidokain (ta'siri $T_{1/2}$ ga)	Teofillin
Parasetamol (ta'siri aniq emas)	Difenin
Propranolol (ta'siri aniq emas)	
Butamid (ta'siri klirensiga)	
Xinidin	
Butadion	
Simetidin (ta'siri klirensiga)	

## Dorilarning so‘rilishi

Katta yoshli bemorlarda og‘iz orqali qabul qilinadigan turli shakldagi dori preparatlarining oshqozon-ichak traktida so‘rilishi o‘ziga xos o‘zgarishlarga uchraydi. Bular qariyalarda oshqozon va ichakning harakat va sekretor funksiyasining o‘zgarishi bilan tushuntiriladi.

Ularda oshqozonning harakati va uning tonusi pasaygan bo‘lishi sababli, pastki chegarasi chanoq suyaklariga yaqinlashadi. Bunda oshqozon qalmoqsimon shaklni oladi. Shuning uchun qabul qilingan dorilar oshqozondan o‘n ikki barmoq ichakka evakuatsiya qilinishi (o‘tishi) cho‘ziladi. Shu sababli ularning ichakda so‘rilishi kechikadi va kamayadi.

Dorining qondagi konsentratsiyasi yetarli miqdorda bo‘lmaydi va samarasi ham ko‘ngildagiday yuzaga chiqmaydi. Bunday holat ayniqsa bemorga yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) kichik bo‘lgan ayrim dori vositalari berilganda kuzatiladi; chunki oshqozonning evakuatsiya faoliyatining susayishi oqibatida dori preparatlarining asosiy so‘rilishi joyi bo‘lgan ingichka ichakka o‘tishi va u yerda shimilishi sekinlashadi, uning qondagi konsentratsiyasini yetarli miqdorda bo‘lishi cho‘ziladi. Dorining organizmdan chiqib ketishi tez bo‘lgani uchun dorining qondagi miqdori yetarli darajada bo‘lmaydi. Qariyalarda kuzatiladigan oshqozonning bu holati (diskineziya) kislotalik muhitga chidamsiz bo‘lgan dori preparatlarini butunlay to‘liq parchalanishiga olib keladi va ularning davo samarasi yuzaga chiqmaydi.

Shunga o‘xshash o‘zgarish ichak devorida fermentlar ta‘sirida metabolizmga uchraydigan ayrim dori vositalari ishlatilganda ham kuzatilishi mumkin. Chunki oshqozondan dorini evakuatsiya qilinishi susaygani sababli ichakka kam miqdorda o‘tayotgan dorining metabolizmi to‘la - to‘kis bo‘lishiga imkoniyat tug‘iladi. Natijada dorining so‘rilishi to‘liq bo‘lmaydi.

Davo samarasi ham yaxshi yuzaga chiqmasligi mumkin. Kek-salarda tana harakati kam bo'lishi ham ichak peristaltikani susaytiradi.

Buning natijasida ich qotishi holatlari bo'lib turadi. Shu sababli dorilarni ichak bo'shlig'ida ushlanib qolishi natijasida ularning so'rilishi to'liq bo'ladi.

Dori vositasini parenteral yo'l bilan qariyalarga ayniqsa 80 yoshdan oshganlarga yuborilganda uning so'rilishi yoshlarga (30–40) nisbatan sekin amalga oshadi.

Bunga asosiy sabab qariyalar to'qimalarda qon aylanishini sekinlashishi hamda kapillar devoridan dorining to'qima hujayrasiga o'tishi kamayishidir. Shu sababdan qariyalarda dorilar bu yo'l bilan yuborilganda va ularning samarasining yuzaga chiqishi yoshlarga qaraganda birmuncha sekinlashadi va cho'ziladi.

### **Dori moddalarining tarqalishi**

Yuqorida qayd etilganidek (1-bobda) qabul qilinganda dori vositalarining qonga so'rilgandan keyin organizim bo'yicha tarqalishi birinchi galda yurak faoliyatiga va a'zolarning qon bilan ta'minlanishi darajasiga bog'liq. Dori vositalari avval qon tomirlarga boy bo'lgan ichki a'zolarga – yurak, o'pka, buyrak, sekinroq teriga, shilliq pardalarga, mushaklarga, yog' to'qimasiga tarqaladi.

Qariyalarda esa ichki a'zolarning (jigar, buyrak, o'pka) massasi va hajmi yoshlarga nisbatan yoshning o'tishi bilan kamayib boradi. Shu bilan birga yog' to'qimasining massasi esa osha boradi.

Yosh bilan bog'liq bunday o'zgarishlar dorilar kinetikasiga o'z ta'sirini ko'rsatishi mumkin.

Chunonchi, tana mushaklarida va ayniqsa yog' to'qimalarida qondagi dorining eliminatsiyasi ichki a'zoldagiga qaraganda sekin va kamroq kechadi.

Shu sababdan yog' qavati dori vositasining qondagi konsentratsiyasining bir me'yorda bo'lishini ta'minlab rezervuar (depo) rolini bajarishi mumkin.

Ayniqsa yog' to'qimasining xaddan tashqari ko'p bo'lishi, dorilarning kumulatsiyasini (yig'ilib qolishining hisobiga) keltirib nojo'ya holatlarga sababchi bo'lishi mumkin. Shuni inobatga olgan holda qariyalarga dori vositalarining dozasi vaznga nisbatan aniqlanishi tavsiya etilmaydi.

### **Dori vositalarining plazma oqsillari bilan bog'lanishi**

Keksalar organizmida qayd etiladigan o'zgarishlardan tashqari qonning plazmadagi oqsillarining ayniqsa albuminning miqdori ham kamaygan (gipoalbuminemiya) bo'ladi.

Shuning uchun dori vositalarining ko'pchiligi qonga o'tgandan keyin oqsillar (albumin) bilan bog'lanishi kamroq bo'lgani sababli ularning erkin holdagi molekularining qondagi konsentratsiyasining oshishi natijasida turli zaharlanish belgilari kuzatilishi mumkin.

Chunki oqsillar bilan bog'lanmagan erkin holdagi dorining ko'payishi to'qima hujayralarga diffuziya yo'li bilan o'tishini oshiradi.

Bu esa o'z navbatida dorining ta'sirini kuchayishiga olib kelishi mumkin. Shu sababdan keksalarga dori preparatlari bilan davo ko'rsatishda bu holat nazarga olinishi tavsiya etiladi, aks holda kutilmagan nojo'ya o'zgarishlar yuzaga chiqishi haqiqatdan holi emas.

### **Dori vositalarining biotransformatsiyasi**

Keksalarda, yuqorida ko'rsatilganidek, ichki a'zolardan, ayniqsa jigarning faoliyati o'zgaradi. Bu o'zgarish asosan jigarning antitoksik va oqsilning sintez etish faoliyatida yaqqol ko'rinadi.



Dori vositalarining biotransformatsiyasini sekinlashishi asosan mikrosomal fermentlarning ayniqsa oksidaz fermentlarining faoliyatini pasayishi hamda jigar qon aylanishining sekinlangani bilan tushuntiriladi.

Buning natijasida oksidlanish bilan boradigan ayrim dori moddalarining metabolizmi to'liq bo'lmagani sababli ularning qondagi konsentratsiyasi oshib, noxush holatlarni keltirib chiqarishi mumkin. Shu bilan bir qatorda, shunday dori vositalari mavjudki, ularning metabolizmi keksalar organizmida o'zgarmay qoladi, lekin ko'pchilik dorilarni biotransformatsiyasi susayadi. Shuning uchun keksalarga bunday dorilarning belgilashda biotransformatsiyaning bunday o'zgarishi inobatga olinishi tavsiya etiladi.

### **Dori moddalarining ekskretsiyasi**

Ko'pchilik dori vositalarining organizmdan chiqib ketishi asosan buyrak orqali bo'lishini inobatga olgan holda, keksalarda buyrak faoliyatining susayganligi sababli ularning ekskretsiyasi ham kamaygan bo'ladi. Bunday holat keksalarda buyrakni qon bilan ta'minlanishining susaygani va ishlab turgan nefronlar sonini kamayishi bilan tushuntiriladi. Shu sababdan keksalarda dori vositalarning buyrak klirensi kamayadi.

Buyrakning ekskretor funksiya holatini tekshirishda kreatinin klirensida aniqlanadi. Buning uchun quyidagi formuladan foydalaniladi:

$$\text{Kreatinin klirensi (mg/ml)} = \frac{(140 - \text{odamning yoshi}) \times (\text{vazni kg})}{72 \times \text{kreatininning plazmadagi miqdori (mg/100ml)}}$$

Olingan natijaga qarab, keksalarga beriladigan dorining taxminiy dozasini aniqlash mumkin.

Agar kreatinin klirensi 25% dan kam bo'lsa dori vositalarining o'rtacha terapevtik dozasi keksalar uchun o'zgartirilmasa ham bo'ladi. Agar klirens 25% – 49% ga kamaygan bo'lsa, unda dori preparatining dozasi 2/3 miqdorida kamaytiriladi. 50% dan kam bo'lgan hollarda beriladigan dorining o'rtacha terapevtik dozasi yarmini berishga tavsiya etiladi.

Ma'lumotlarga qaraganda, buyrak kreatininining klirensi 35 yoshdan boshlab (17 – 34 yoshlardagilarga nisbatan) har o'n yil qo'shilishida 7 – 8 ml/daqiqaga kamayishi qayd etilgan. 75 yoshdan oshgan qariyalarda uning miqdori 60–70% gacha kamayishi aniqlangan (12-jadval).

*12-jadval*

### **Buyrak kreatinin klirensining yoshga qarab o'zgarishi**

<b>Yosh (yil)</b>	<b>Kreatinin klirensi ml/daqiqaga</b>
17 – 34	140
35–41	133
45–54	127
55–64	<b>120</b>
65–74	110
75–84	97

Shunday qilib, yoshi qaytgan odamlarda dori vositasilarining kinetikasini ko'pchilik ko'rsatkichlari dorilarning so'rilishi, tarqalishi, oqsillar bilan bog'lanishi va ayniqsa biotransformatsiyasi haqida ekskretsiyasi o'ziga xos bo'lgan o'zgarishlarga uchraydi. Bu o'zgarishlar morfologik va funksional bo'lib, asosan dori preparatlarining farmakologik ta'sirini kuchaytirishiga va aksincha pasaytirishiga olib kelishi mumkin.

Shu sababdan dori bilan zaharlanish yoki dorining samarasizligi kuzatilishi mumkin.

Bulardan tashqari, qariyalarda kasalliklarning ko'pchiligi surunkali kechadigan bo'lgani sababli ular dori vositalarini uzoq muddat davomida qabul qilishiga to'g'ri kelishi mumkin. Bu esa qariyalarda qayd etilgan morfologik va funksional o'zgartirishdan tashqari ayrim dorilarga bo'lgan sezuvchanlik ham o'zgarishga uchraydi. Shuningdek ko'pchilik qariyalarda bir necha kasalliklar birga davom etishi mumkin. Shuning, uchun ularni davolash kompleks ravishda olib boriladi.

Bu kompleksga kiradigan ayrim dorilarning terapevtik ta'sir doirasini qariyalarda torayishi kuzatiladi. Bu holat inobatga olinmasa ularda kutilmagan noxush holatlar yuz berishi mumkin. Shuning uchun ham yoshi qaytgan sari (65dan yuqori) bemorlarni bir vaqtda bir necha dorilar bilan davolashda ularning nojo'ya ta'siri ortib boradi.

Qariya bemorlarga ayrim dori preparatlarni zarbdor dozaga berish tavsiya etilmaydi. Chunki ular organizmning bunday yuklamaga moslanishi qiyin bo'lganligi sababli kutilmaganda salbiy holatlar kelib chiqishi mumkin. Qariyalarni dori preparatlari bilan davolashda uning farmakokinetik xususiyatlarini inobatga olgan holda eng kichik dozasi bilan foydalanadi va keyinchalik kasalliklarni kechishi hamda dori ko'rsatadigan samarasiga qarab doza o'zgartirilishi mumkin. Keksalarga farmakoterapevtik dori ko'rsatishda ularda sodir bo'ladigan farmakokinetik o'zgarishlar va geriatriya fanining ko'rsatmalari inobatga olinishi shart hisoblanadi.

## **2. 1. 2. Dorilar kinetikasiga turli omillarning ta'siri**

Genetik (irsiy) farmakokinetikaning o'ziga xosligi.

Farmakokinetika jarayonlari va dorilarga sezuvchanlik turli odamlarda har xil farqlanadi.

Dori moddalariga shaxsiy sezuvchanlik nasldan nasilga o'tadi.

Farmakologiyaning bo'limi bo'lgan farmogenetika har bir odamda nasl bilan bog'liq dorilar biotransformatsiyasini organizmda tarqalishini va boshqa farmakokinetik jarayonlarning o'ziga xosligini o'rganadi va turli bo'lajak salbiy holatlarning oldini olish tadbirlari ko'riladi.

Metabolizmni ta'minlaydigan enzimlar irsiy omillar bilan bog'liq bo'lib, turli sabablar bo'yicha ularning yetishmasligi farmakokinetikaga o'z ta'sirini ko'rsatadi.

13-jadval

**Keksalar organizmining o'ziga xos funksional holatini dorilar kinetikasiga ta'siri**

Parametrlar	Fiziologik o'zgarishlar	Oqibati	Farmakokinetik o'zgarishlar	Dori samarasining o'zgarishi
Tana massasi	Hayot uchun zarur a'zolar massasi ham kamaygan	-	Odatdagi dori dozasining qondagi konsentrat siyasi oshgan bo'ladi	Dozaning oshishi, nojo'ya va zaharli ta'sirining ko'payishi
Yurak qontomir sistemasi	Yurakdan otilib chiqarilayotgan qon miqdori, uning devor elastikligi kamayadi	Qon aylanishi sekinlashadi. A'zo va to'qimalarni qon ta'minoti yomonlashadi	Dorilarning oshqozon-ichakdan, muskullardan va b. so'rilishi, tarqalishi, tarqalish hajmi sekinlashadi. Qondagi konsentratsiyasi plazmada oshadi	Effektning boshlanish vaqti, cho'zilishi nojo'ya va zaharli ta'sirini ko'payishi

13-jadvalning davomi

Plazma oqsillari	Albumin konsentrat-siyasi kamayadi	Gipoalbumi-nemiya	Dorilarning oqsillar bilan bog'lanishi kamayadi, uning faol shakldagisini plazmada konsentratsiyasi oshadi	Dorilar samarasi kuchayishi, nojo'ya va zaharli ta'sirini ko'payishi
Oshqozon-ichak trakti (OIT)	Oshqozon-ichak sekre-tsiyasi va motorikasi susayadi	Oshqozonda pH o'zgaradi, evakuatsiya faoliyati sekinlashadi	Dori moddasining shaklidan ajrashi o'zgaradi, ingichka ichakka o'tishi sekinlashadi, so'rilishi vomonlashadi	Effektning ro'yobga chiqishi kechikadi, efekt susayadi, ta'sir muddati cho'ziladi
Jigar	Qon aylanishi sekinlashadi, fermentlar faolligi pasayadi	Jigar klirensi pasayadi funksional ozgarishlar	Dorilar biotransfor-matsiya tezligi o'zgaradi	Plazmada dorilar konsentratsiyasi ko'tariladi, nojo'ya va zaharli ta'siri kuchayadi
Buyrak	Buyrakda qon aylanishi sekinlashadi, glomerular filtratsiya va kanal sekre-tsiyasi kamayadi	Kreatinin klirensi kamayadi, funksional o'zgarishlar	Dorilarning qon bilan sirkulatsiyasi vaqti oshadi, buyrakdan chiqishi ko'payadi	Dozaning oshishi, dori ta'sirining uzayishi, nojo'ya va zaharli ta'sirning ko'payishi

Masalan, malyariya (isitma bezgak) keng tarqalgan kasalligida janubiy davlatlar aholisi o'rtasida uchraydigan glukoza -6-fosfat-degidrogenaza fermentining yetishmasligi sababli ayrim dori mod-

dalari (nitrofuranlar, sulfanilamidlar, askorbin kislota) ta'sirida eritrotsitlar gemolizi (parchalanishi) kuzatiladi. Diazepam preparatining gidroksidlanish jarayonining sekin kechishi ayrim millatlarda (mo'g'il millatining 16% yevropaliklarning 3–5%) bo'lgani sababli preparatning sedativ samarasi oshadi, kaltsiy ionini bog'lab oluvchi oqsillarning bo'lmasligi anesteziya qilingan ko'pchilik odamlarda tana haroratining ko'tarilishi, titroqlar kuzatiladi.

Sitoxrom P - 450 ferment sistemasini polimorfizmi natijasida turli fiziologik va patologik o'zgarishlar bo'lishi mumkin. N – atsetiltransferaza fermentining yetishmasligi natijasida izoniazid preparatini qabul qilganlarni 50% – ida dorining yarim chiqish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 2–3 marta kamaygan.

Xolin efirlarini (atsetilxolin va boshqa.) va bir qator aminokislotalarni gidrolizga uchratadigan psevdoxolinesteraza fermenti jigarda hosil bo'lib, 2–3 daqiqa ta'sir etuvchi miorelaksant-larni (ditilin) metabolizmga uchratadi. Bu ferment irsiy va boshqa sabablar bo'yicha yetishmasa preparatning miorelaksant ta'siri 2–3 soatga cho'ziladi.

Ushbu fermentning yetishmasligi yevropaliklarda 2–4% ni, Eron va Iroq xalqida esa 10% ni tashkil etadi.

Dorilar farmakokinetikasida yuqorida keltirilgan omillardan tashqari bemorning vazni, jinsi va boshqalari ham ahamiyatli hisoblanadi.

Bu o'rinda bemorning vazni ahamiyatga ega. Chunki vazning katta yoki kichik bo'lishida qabul etilgan dori vositasining bir qator farmakokinetik ko'rsatgichlari o'zgaradi. Birinchi galda dorining organizmda tarqalishi – tarqalish hajmi hisobiga dorining qondagi konsentratsiyasi ham o'zgaradi. Katta vaznli bemorlarda qabul qilingan dorining qondagi konsentratsiyasi o'rta vaznlarnikiga nisbatan kam bo'lishi aniqlangan. Masalan, antipirin va vinkomitsin preparatlarining klirensini vazn bilan bog'liqligi (kamayishi) odamlarda aniqlangan.

Shuning bilan birga, semiz odamlarda dorilarni (antipirin, digoksin, teofillin) organizmda umumiy tarqalish hajmini ortishi uncha bo'lmagan, solishtirma tarqalish hajmi esa, aksincha, hujayralarning ichkarisida va tashqarisida joylashgan suvni umumiy vaznda ozayishi hisobiga kamaygan. Bunday holat ishlatilgan dorilarni suvda yoki yog'da eruvchanligi bilan tushuniladi. Yog'da yaxshi eruvchan preparatlarni (diazepam) solishtirma tarqalish hajmi ancha oshgan bo'ladi.

Farmakokinetikaning ko'rsatgichlaridan biri bo'lgan dorining yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) semiz odamlarda uncha o'zgarishga uchramaydi (digoksin, gentomitsin) lekin vazni kichik (o'rtacha 44 kg) odamlarda, vazni katta erkaklarga (o'rtacha 58 kg) qaraganda bu ko'rsatgich ikki marta ko'p bo'ladi. Shuni inobatga olgan holda ozg'in (kichik vaznli) bemorlarga beriladigan do'rini (tetratsiklin misolida) dozasi ko'proq bo'lishi tavsiya etiladi. Shuning uchun dorilar dozasini ozib ketgan yoki ortiqcha katta vaznlilarni vazniga qarab belgilash to'g'ri kelmasligi mumkin.

Dorilar farmakokinetikasida odamlarning *jinsi* ham ahamiyatli deb qaraladi. Erkaklarning ko'pchiligi ayollarga qaraganda sigaret chekadi va spirtli ichimliklar iste'mol qiladi. Ma'lumki, bunday, odatlar dorilar biotransformatsiyasiga o'z ta'sirini ko'rsatmay qolmaydi. Bunday omillar qatoriga ayollarning ko'pchiligi kontratsetiv preparatlarni qabul qilishi, ularning xayz ko'rishi, ayollarning ko'pchiligini vazni erkaklarga nisbatan kamroq bo'lishi, ayollarda erkaklarga qaraganda yog' qavatini ko'p bo'lishi kiradi. Keltirilgan omillardan eng keyingisi yog'da eruvchi dori preparatlarini organizmda tarqalish hajmi katta bo'lishiga, ularning qondagi konsentratsiyasining kamayishiga olib kelishi parmidin dori vositasi misolida aniqlangan.

Ayollar organizmida dori moddalarining eliminatsiyasi turlicha. Masalan, parmidin preparatining eliminatsiya tezligi ayollar va erkaklarda deyarliq bir xil.

Gentomitsin preparati esa ayollar organizmida erkaklarga qaraganda tezroq eliminatsiya bo'lishi aniqlangan.

Bunday holat gentomitsinning «presistem» (jigardan birinchi bor o'tishi) eliminatsiyaga uchrashi bilan tushuntirish mumkin.

Dorilar farmakokinetikasiga spirtli ichimliklarning ta'siri asosan jigar faoliyatining o'zgarishi bilan bog'liq deb qaraladi. Chunki spirtli ichimliklarga tobe odamlarda jigarning hujayralari – gepatotsitlarni funksional va morfologik o'zgarishi ro'y beradi. Ko'proq jigarning antitoksik faoliyati shu jarayonda qatnashadigan mikrosomal fermentlar faolligining pasayishi natijasida yuz beradi. Bu degan so'z, asosan surunkali alkogolizmda dori vositalarining biotransformatsiyasi keskin kamayadi. Shuning uchun qabul qilinadigan ko'pchilik dorilar nojo'ya zaharli ta'sir ko'rsatishi mumkin. Masalan: 13–15 yil davomida 100–150 g alkogol iste'mol qilgan odamlarda oksatsillin preparatining qondagi konsentratsiyasini yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) nazorat guruiga nisbatan kamayishi aniqlangan.

Jigar funksiyasi o'zgarmagan surunkali alkogolizmida ayrim dorilarning (tolbutamid, varfarin) biotransformatsiyaga uchrashi mikrosomal fermentlar faolligini oshishi (induksiya) hisobiga tezlashgan bo'lishi qayd etilgan.

Alkogolni qabul qilinish davrida geksobarbital, pentobarbital, amidopirin preparatlarining yarim chiqib ketishi vaqti ( $T_{1/2}$ ) kamayishi kuzatilgan.

Alkogol bilan o'tkir zaharlanganda pentobarbital, meprobitmat va varfarin preparatlarining umumiy klirensining kamayishi aniqlangan.

Shunday qilib, aytish mumkinki, spirtli ichimliklarni muntazam qabul qilish butun organizmga zararli o'zgarishlarni keltirib chiqarishi bilan birga dorilar farmakokinetikasini ham o'zgartiradi. Buning natijasida qabul qilingan dorining samarasi bo'lmasligi yoki nojo'ya holatlar yuzaga chiqishi mumkin.



Bunday holatlarning oldini olish maqsadida beriladigan dori preparatlarining dozasi oshirilishi yoki kamaytirilishi va boshqa zarur tadbirlar ko'rish talab qilinadi.

Olib borilgan tekshiruvlar natijasida farmakokinetik o'zgarishlar *tamaki chekuvchilarda*, uglevodlik ovqatlarni muntazam iste'mol qiluvchilarda kuzatilishi aniqlangan. Chunonchi ko'pchilik tamaki chekuvchilarda metabolizmda qatnashadigan mikrosomal fermentlarning faolligining oshishi hisobiga dorilar biotransformatsiyasining kuchayishi kuzatiladi. Bu degan so'z tamaki chekuvchilarda (popiros, sigaret) bu fermentlar induksiya lashib dori metabolizmini tezlashtirishi natijasida uning qondagi konsentratsiyasi kamayadi, klirensi, eliminatsiyasi oshadi. Shuning hisobiga dorining farmakologik ta'siri yuzaga chiqmasligi ham mumkin.

Bunga misol qilib fenatsitin, antipirin preparatlarini keltirish mumkin.

Muntazam uglevodga boy (shirinliklar, oq non, guruch va boshqalar) ovqatlarni iste'mol qiluvchi odamlarda dorilar metabolizmining sekinlashishi, oqsillarga boy ovqatni esa – dorilar biotransformatsiyasini tezlashtirishi, vegeterianlarda esa uni sekinlashishi qayd etilgan.

Bundan tashqari, dorilar farmakokinetikasida tananing harakat holati ma'lum darajada ahamiyatligi aniqlangan. Masalan, dorilarning so'rilishi (enteral va parenteral yo'l bilan yuborilganda) ambulatoriyada davolanuvchi bemorlarda stasionardagilarga qaraganda tezroq bo'lishi, harakatda bo'lgan bemorlarga dorilarni (novokainamid) konyugatsiyaga uchrab atsetillanishi harakatsiz holatda bo'lgan bemorlarga qaraganda tezroq bo'lishi kuzatilgan. Boshqacha aytganda, bunda dorilarning biotransformatsiyaga uchrashi tezlashadi.

Buyrak faoliyati odam tik turgan holda bo'lishida yotgan holdagiga qaraganda kamayadi.

Boshqacha aytganda, odamni yotgan holda bo'lishida buyrak ekskretsiyasi, shu bilan birga dorilarning chiqib ketishi ham oshadi. Odam faol harakatda bo'lishida dorilarning tanada so'rilishi tezlashadi.

Ma'lumki, hayvon va odam organizmidagi a'zolar va tizimlarning faoliyati bir tekisda bo'lmasdan vaqti vaqtida kuchayishi va pasayishi kuzatiladi. Bunday holat bir kecha - kunduzda, yil faslida bo'lib turishi mumkin. Fiziologik faoliyatida bunday o'zgarish turini *biologik* yoki *sirkad ritm* deyiladi. *Xronofarmakologiya* fani dorilar samarasini biologik ritm bilan bog'liqligini o'rganadi. Izlanishlar natijasida dorilarning oshqozon-ichak orqali so'rilishi ularni ertalab qabul qilganda kechqurun yoki kechasi iste'mol qilinganga qaraganda tez bo'lishi aspirin preparati misolida ko'rsatilgan. Bu dorini ertalab soat 6 da qabul qilinganda uning qondagi konsintiratsiyasi soat 22 da qabul qilinganga nisbatan ancha yuqori bo'lishi qayd etilgan. Paratsetamol va sulfanilamid preparatlarining eliminatsiyasi va peshob bilan chiqib ketishi ularni kechqurun qabul qilinganda ertalab iste'mol qilinganga qaraganda ancha sust bo'lgan.

Shuni qayd etish kerakki, dorilarning farmakokinetik ko'rsatkichlari hamma shaxslarda bir xil bo'lmasdan har bir shaxsning o'ziga xos xususiyatlariga qarab turlicha bo'lishi mumkin. Bunda anatomik, fiziologik omillardan tashqari genetik omillar hamda patologik holatlar ahamiyatlidir.

### **2. 1. 3. Homilalik davrida dori moddalar kinetikasi**

Ma'lumki, homilalik davrida ayol organizmida turli fiziologik o'zgarishlar yuz beradi. Ular o'z navbatida dori vositalarining dinamikasiga va ayniqsa kinetikasiga o'z ta'sirini ko'rsatadi. Homilalikning patologik kechishida esa bu o'zgarishlar yanada chuqurroq va keskinroq bo'lishi mumkin.

*Og'iz orqali qabul qilingan* dori preparatlarining oshqozon-ichakdan *so'rilishi* homilalik davrida turlicha o'zgarishi mumkin. Bu davrda oshqozon-ichakning tonusi pasaygan bo'lgani uchun yog'da eriydigan (lipofil) xossalari dorilarining *so'rilishi* to'liq bo'ladi. Aksincha oshqozonning sekretor funksiyasi sustroq bo'lgani sababli, suvda eriydigan (gidrofil) dorilarining so'rilishi esa kamroq bo'ladi.

Bunday o'zgarishlar oshqozon-ichakda ovqat massasini bo'lishiga ham ko'p tomondan bog'liqdir. Homilalik davrida to'g'ri ichak orqali yuborilgan dorilarning so'rilishi ham sustlashadi.

Chunki homilalik bachadon kichik chanoq bo'shlig'idagi vena qon tomirlarni qisib qo'yishi tufayli qon harakati sustlashishi bilan tushuntiriladi. Ko'pchilik homilalik ayollarda teri osti yog'ning ko'payishi (3–4 kg ga) teri ostiga, muskullar orasiga (dumbaga) yuborilgan dori vositalarining so'rilishi bu to'qimalarda qon aylanishi sust bo'lgani sababli sekinlashadi. Aksincha homilalikda ayollarning o'pka nafas olish hajmi ortishi qon aylanishini jadallashtiradi, gaz almashuvini yaxshilaydi, bu esa nafas yo'li orqali yuborilgan dorilarning so'rilishini tezlashtirishga olib kelishi mumkin.

Homilalik davrida dori vositalarining organizmda *tarqalishi* ham o'zgaradi. Ma'lumki, homilalikning 5-oyida ayo'llar organizmida plazmaning miqdori 30% gacha ko'payadi, hujayralar oraliq suyuqligining miqdori 5–8 litrgacha yetadi. Bunday holatlar esa o'z navbatida dorilarning organizmda tarqalish hajmining ortishiga, ularning konsentratsiyasini pasayishiga va provordida terapevtik ta'sirining kamayishiga olib keladi. Masalan, homilalikning 9-haftaligidan boshlab 30-haftaligigacha ampitsillin antibiotikining qondagi konsentratsiyasi tug'iriqdan 3–12 oy keyingi davrga qaraganda o'rtacha 2 marta kamaygan. Bundan tashqari, homilalik davrda ampitsillinning tarqalishi hajming 2 marta ko'paygan. Shu bilan bir qatorda yuqorida aytilganidek, homilalik davrda teri osti

yogʻning koʻpayishi lipofil dorilarni yigʻilib qolishiga sababchi boʻlib, kumulyativ – zararli taʼsir koʻrsatishi mumkin.

Shu bilan birga homilalikning soʻnggi davrida plazma *oqsillarining* (albumin) kamayishi (gipoalbuminemiya) sababli dori moddalari bilan *bogʻlanishining* kam darajada boʻlishi (fenobarbital, difenin, lidokain, salitsilatlar va boshqalar) inobatga olinsa, erkin holdagi dori molekulalarining plazmadagi konsentratsiyasi oʻshishi, bu esa oʻz navbatida zararli taʼsir namoyon boʻlishiga olib kelishi mumkin. Bunday holat dori vositasining ishlatilgan terapevtik (davo) dozasi ham kuzatilishi mumkin.

Homilalik davrda dori moddalarining jigarda *biotransformatsiyasi* ham oʻzgarishga uchraydi. Bu davrda ayol organizmida hosil boʻladigan ayrim biologik faol moddalar (gormonlar) biotransformatsiyada qatnashadigan mikrosomal fermentlar faolligini oʻzgartiradi. Masalan, homilalikda qondagi progesteron gormonining miqdori 10 martagacha koʻpayadi.

Bu gormon jigar fermentlari faolligini pasaytiradi, natijada dorilarning metabolizmga uchrashi kamayadi, ularning qondagi miqdori esa oshadi, salbiy taʼsir yuzaga chiqish xavfi koʻpayadi. Lekin homilalikning ayrim patologik (toksikoz) kechishida 6-β – gidrokortizon gormonining miqdoʻrini koʻpayishi, aksincha, mikrosomal fermentlar faolligini oshiradi, dorilarni biotransformatsiyasi tezlashadi, dorining qondagi konsentratsiyasi kamayib, ularning samarasi yetarli darajada boʻlmaydi.

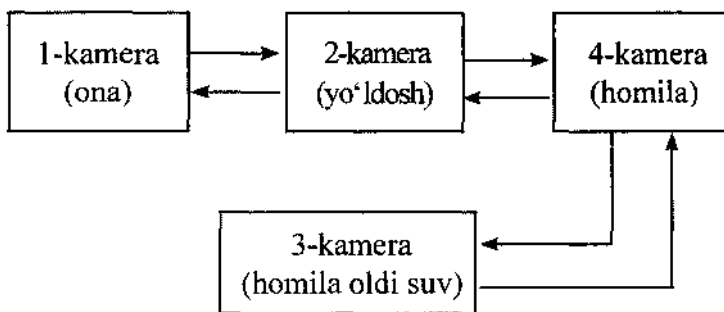
Homilador ayollarning farmakoterapiyasida ushbu farmakokinetik oʻzgarishlar inobatga olinishi va kerakli zarur tadbirlar koʻrilishi tavsiya etiladi. Homilalik davrda yuqorida qayd etilgan farmakokinetik oʻzgarishlardan tashqari, dorilarning buyrak orqali *ekskretsiyasida* ham bunday holatlarni kuzatish mumkin. Maʼlumki, bu davrda buyrakda qon aylanishi, buyrak koptokchalarida birlamchi peshobning filtratsiyasi hamda uning kanalchalarda qaytatdan soʻrilishi (reabsorbtsiya) ortadi.

Buning natijasida dori vositalarining eliminatsiyasi har tomonlama o'zgarishi mumkin. Masalan, glukozaning eliminatsiyasi oshadi, Na<sup>+</sup> ionlarning eliminatsiyasi esa kamayadi. Tekshirishlarning ko'rsatishicha, kofein preparatining yarim chiqib ketish ( $T_{1/2}$ ) tezligi homilalikning muddatiga qarab kamayib boradi.

Homilalikning oxirgi oylarida uning chiqib ketishi homilasizlik davriga qaraganda 3 marta kamayadi. Shu sababdan, kofeinning farmakologik salbiy ta'sirini ona organizmiga va yo'ldosh orqali homilaga o'tgan kofeinning zararli ta'sirining oldini olish maqsadida homilalik ayollarga kofein preparatlari va uni saqlagan ichimliklar (kofe, choy) ayniqsa homilalikning ikkinchi yarmida tavsiya etilmaydi.

Farmakologik ta'siri va kimyoviy tuzilishi bo'yicha turli guruhga mansub 20 ta dori preparatlarini yarim chiqib ketishi ( $T_{1/2}$ ) o'rganilganida, ulardan 7 tasida  $T_{1/2}$  ko'paygan, 6-tasida kamaygan, qolgan 7 tasida homilasizlik davriga nisbatan deyarli o'zgarish bo'lmagan. Shunday qilib, homilalik davrida dori vositalarining kinetikasi ma'lum darajada o'zgarishga uchrab, ularning farmakodinamikasi va terapevtik samarasini o'zgartiradi, hattoki zaharli holatlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Shuning uchun homilalik davrida ayollarga farmakoterapevtik yordam ko'rsatishda, birinchidan, ayol organizmida bo'ladigan farmakokinetik o'zgarishlarni inobatga olgan holda davoni ta'minlash, zararli ta'sirning oldini olish tadbirlari ko'rish lozim; ikkinchidan, ko'pchilik dori vositalari qon bilan yo'ldosh orqali homilaga o'tib kutilmagan holatlarni (embriotoksik, teratogen ta'sir) keltirib chiqarishi mumkin; uchinchidan, tug'uriqdan keyin esa bolaga ona suti orqali dori vositalari o'z ta'sirini ko'rsatishi inobatga olinishi zarur. Shu sababli homilador ayollarga dori vositalari bilan davo ko'rsatishda katta e'tibor talab qilinadi. Chunki ayol organizmi bu davrda ona - yo'ldosh - homila bir sistema sifatida qaraladi (3-sxema).



### **3-sxema. Dori moddasining ona va homila organizmida tarqalishi**

#### **2. 1. 3. 1. Dori moddalarining yo'ldosh orqali o'tishi**

Oldingi bo'limlarda qayd etilganidek, dori vositalari qonga o'tgandan keyin organizm bo'yicha tarqalishida va ularning ta'sirini yuzaga chiqishida turli to'siqlarga (baryer) shu jumladan homilalik ayollarda yo'ldoshga (platsenta) duch keladi. Yo'ldoshning asosiy vazifasi ona bilan homila o'rtasida modda va havo almashinuvida qatnashi hisoblanadi. Bundan tashqari, homilani turli ksenobiotiklar, shu jumladan ayrim dori vositalar ta'siridan himoya qilishdir. Yog'da eriydigan (lipofil) dori vositalari yo'ldosh to'qimasidan yengil o'tadi. Buning mexanizmida boshqa (gematoentsefalik va boshqa.) to'siqlardagi singari sust transport, oddiy diffuziya, pinotsitoz, ayrim hollarda faol transport jarayonlari kuzatiladi.

Molekular massasi 100 dan kichik bo'lgan moddalar hujayralararo bo'shliqlardan o'tishi mumkin. Suvda eriydigan gidrofil yoki qutblangan moddalar, shu jumladan dori vositalari, yo'ldoshdan juda yomon o'tadi. Misol tariqasida, to'rtlamchi ammoniy birikmali bo'lgan miorelaksantlar (muskullarni boshashtiruvchi ta'sirli – tubokurarin va boshqalar) yo'ldoshdan butunlay o'tolmaydi va homilaga ta'sir etolmaydi.

Neytral, kuchsiz kislotali va kuchsiz asosli xossaga ega bo'lgan dori moddalari yo'ldoshdan ko'pmi – kammi miqdordan o'tadi. Bularga misol qilib tinchlantiruvchi, uxlatuvchi, narkotik ta'sirli preparatlar, anestetiklar, sulfanilamidlar va boshqalarni keltirish mumkin.

Shular bilan birga plazma oqsillari bilan bog'langan dori moddalari yo'ldoshdan o'tolmaydi. Agar plazma oqsillari turli sabablar bo'yicha, shu jumladan homilalik davrida kamaygan bo'lsa erkin holdagi dori moddalari qondagi konsentratsiyasining ortishi hisobiga zararli ta'sirlar ona organizmi hamda homilada sodir bo'lishi mumkin. Shuni qayd etish lozimki, yo'ldosh orqali homila tanasiga o'tgan dori moddalari qaytadan bu yo'l bilan ona qoniga o'tadi. Ayniqsa yog'da eruvchi (lipofil) xossaga ega bo'lganlari yengil o'tib, suvda eriydigan (gidrofil) dorilarning o'tishi esa qiyin kechadi. Ayrim gidrofil dori moddalari yo'ldoshdagi fermentlar (100 ga yaqin fermentlar mavjud) ta'sirida metabolizmga uchrashi natijasida yanada suvda eruvchan metabolitlar hosil bo'lishi mumkin. Bu esa homila uchun xavf tug'diradi. Chunki gidrofil moddalarni (metabolitlarni ham) yo'ldosh orqali ona qoniga qaytadan o'tishi qiyin kechadi.

Yo'ldosh to'sig'idan o'tgan dori vositalari kindik venasi orqali uning 60–80% jigarning darbaza venasiga, 20–40% esa pastki kovak venaga, keyin esa qon aylanish sistemasiga o'tadi. Boshqacha aytganda, homila organizmiga o'tgan preparatning 20–40% homila jigarida eliminatsiyaga uchramaydi. Homila qonida oqsillarning miqdori onaga qaraganda kam bo'lgani sababli homila qonida erkin holda dori moddasining miqdori oshgan bo'lishi mumkin. Bu esa dorining zararli ta'sirini (ayniqsa markaziy nerv sistemasiga) keltirib chiqarishi mumkin. Homila markaziy nerv sistemasini qon bilan yaxshi ta'minlanishi va jigarning metabolik funksiyasini sustligi inobatga olinsa, bunday zararli ta'sir homila uchun ancha xavfli bo'ladi.

### 2. 1. 3. 2. Homila organizmida dori moddalar kinetikasi

Homila organizmining jigar biotransformatsiyasi mikrosomal fermentlar yaxshi shakllanmagani sababli sust kechadi. Metabolizm natijasida hosil bo'lgan metabolitlar homilaga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Homila organizmida dorilarning metabolizmi jigardan tashqari oshqozon osti, buyrak usti va jinsiy bezlarda ham bo'lishi mumkin. Bulardan buyrak usti bezidagi sitoxrom P -450 ning jigardagiga nisbatan ko'proq bo'lgani sababli bundagi metabolizm asosiy hisoblanadi. Homila organizmida biotransforma tsiyada qatnashadigan izofermentlarning shakllanishi bir xil bo'lmagani uchun dori metabolizmi ham notekis bo'lishi mumkin. Masalan, teofillin kofeinga qaraganda oldin va tezroq biotransformatsiyaga uchraydi.

Homilaning chiqarish sistemasiga yo'ldosh va o'zining buyraklari kiradi. Bulardan yo'ldosh orqali chiqarilishi asosiy hisoblanib, undan asosan yog'da eruvchan (lipofil) dori moddalari ajraladi, gidrofil xossali moddalarni chiqarilishi yomon bo'lgani uchun homila organizmida yeg'ilib kumulatsiyaga sabab bo'lishi mumkin. Homilalikning oxirgi oylarida homila buyragi orqali bir soatda 25–30 ml peshob ajraladi. Siydik tarkibida mochevina, kreatinin, siydik kislota amniotik suyuqlikka nisbatan 2–3 marta ko'p bo'ladi.

Buyrak ekskretsiyasining tezligi va hajmi ushbu a'zoning va undagi nefronlarning taraqqiy etishiga, funksional faolligiga mutanosib. Amniotik suyuqlikka peshob bilan chiqarilgan dori modda homila og'zi orqali ichakka o'tib, qonga so'rilishi natijasida uni homila organizmiga bo'lgan ta'sir muddati uzayib, salbiy holatlarni keltirib chiqarishi mumkin. Bunday dorilarga immunodepressant izatiopirin, antibiotiklardan sefalosporinlar (sefapirin, sefaleksin), sitostatiklardan metotreksat, vinkristin va boshqalarni keltirish mumkin.



Bulardan tashqari, aminazin, siklodol, napraksen preparatlarining homilaga zararli ta'siri aniqlangan. Homilalikning oxirgi davrida homila amniotik suyuqlikni ichishi soatiga 5–7 ml ni tashkil etadi. Bundan tashqari, homila teri qavatidan suv va u bilan gidrofil dori o'tishi mumkin.

Dori vositalarining yo'ldosh va homila organizmida metabolizmning o'rganish natijalari homilador ayolni farmakoterapiyasi uchun samarali ona va homila uchun zararsiz dori preparatini tanlash uchun asos bo'la oladi.

### **2. 1. 3. 3. Dori moddalarining sut bezi orqali ekskretsiyasi**

Tug'ilgan chaqaloqni sut bilan ta'minlash davrida ona tomonidan qabul qilinadigan ko'pchilik dori moddalarining sut tarkibida bo'lishi bola uchun zararli bo'lishi inobatga olinishi katta ahamiyatga ega.

Shuning uchun, dori vositalarining sut bezlari orqali ekskretsiyasini bilish, ona va bolani farmakoterapiyasining samarali va zararsiz bo'lishini ta'minlashda katta o'rin egallaydi.

Sut bezining interstitsial suyuqligida joylashgan dori moddalari turli holatlarda – qutblangan, qutblanmagan, oqsil bilan bog'langan yoki erkin (bog'lanmagan) – bo'lish mumkin. Bularni sut bezining epiteliyal hujayralardan o'tishi asosan oddiy diffuziya yo'li bilan bajariladi.

Dori moddalarini ona qon plazmasidan sutga o'tishi boshqa membranalardan o'tishida qayd etilgan oddiy diffuziya, faol transport va pinatsitoz yo'li bilan bajariladi.

Bulardan oddiy (sust) diffuziya yo'li bilan ko'pchilik dori moddalari o'tadi.

Plazma oqsillari bilan bog'lanmagan yoki erkin faol holdagi, molekular massasi 200 dan katta bo'lmagan, ionlanmagan, kam qutblangan lipofil dori molekulari osonlik bilan o'tadi.

Ajralgan sutning pH (6. 8) plazma pH (7. 4) dan kam bo'lgani sababli sust ishqoriy (asosli) xossali dori moddalari sust kislotalik xususiyatli dorilarga qaraganda sutda ko'proq yeg'ilib qolish mumkin. Ayrim (kamchilik) dori moddalari faol transport va pinatsitoz yo'li orqali sut bilan ajrashi mumkin.

*14-jadval*

**Qon plazmasidan ona sutiga o'tgan ayrim dori moddalarining nisbiy miqdori (%)**

Preparatlar	Plazmadagi miqdori	Sutdagi miqdori
Benzilpenitsillin	0,2	0,03
Metatsillin	0,07	0,03
Streptomitsin	1. 0	0,5
Oksitsillin	0,15	0,06
Tetratsiklin	1,5	0,25
Levomitsetin	0,8	0,1
Metronidazol	1,4	0,6
Digoksin	0,9	0,5
Xinidin	0,2	0,1
Eufillin	0,9	0,6
Aminazin	0,5	0,3
Fenobarbital	0,4	0,2
Atsetilsalitsil kislota	1,0	0,6
Amidopirin	0, 3	0,1

Umuman olganda, emizuvchi ona qabul qilgan ko'pchilik dori vositalari kam miqdorda (1–2%) sut bilan ajralsa ham chaqaloq organizmi uchun zararli bo'lishi mumkin. Dorilarning bunday ta'siri ularning sutdagi konsentratsiyasidan tashqari chaqaloqning oshqozon-ichak fiziologik va patologik holatiga bog'liq.

Masalan, antibiotiklardan aminoglikozidlar chaqaloq ichak shilliq qavatining normal holatida so'rilmaydi, patologik (yallig'lanish) holati esa so'rilib, zararli ta'sir etishi aniqlangan.

Shuning uchun emizuvchi onalarga sut bilan ajraladigan dori preparatlari kam yoki butunlay sutga o'tmaydigan dorilar bilan almashtirilishi zarur.

Agar bunday preparat bo'lmasa, unda ona kasalligining xavfi dorining chaqaloqqa yetkazishi mumkin bo'lgan zararli ta'siridan yuqori bo'lgan taqdirdagina farmakoterapiya davom ettiriladi. Ona suti tarkibidagi bunday dorilar ta'sirida chaqaloq organizmida zararli ta'sirni kuchaya borgan holatlarda bolani emizish vaqtincha to'xtatilib, sun'iy ravishda ovqatlantirishga o'tiladi. Umuman olganda, emizuvchi ona xastaligida dori preparatlarini qo'llash faqat shifokor tomonidan tayinlanishi lozim.

### **2. 1. 3. 4. Sut bezlari faoliyatiga dori moddalarning ta'siri**

Ma'lumki, sut bezlarining faoliyati – sut ishlab chiqarish fiziologik tomondan gipofizning oldingi bo'lak gormoni prolaktin orqali nazorat qilinadi. Prolaktinning ishlab chiqarish tezligi gipotalamusning neyrosekretor tuzilmalari relizing omillar (prolaktin liberin, prolaktin statin) yordamida boshqariladi. Bundan tashqari, sut bezlarining faoliyati uning qon bilan ta'minlanishiga – qon aylanishiga ham bog'liqdir. Qon aylanishini boshqarilishida somatotropin, adrenokortikotropin, insulin va boshqa gormonlar qatnashadi. Qon tarkibida katexolaminlarni (adrenalin, noradrenalin) bo'lishi qon tomirlarning qisqarishiga, sut bezlarining qon bilan ta'minlanishini va shu sababdan sut ajralishini kamaytiradi.

Sut ishlab chiqarilishini bezdagi miepitelial hujayralari bajaradi. Ularning faoliyati gipofizning orqa bo'limidan ishlab chiqariladigan oksitotsin gormoniga bog'liq.

Dori vositalarining sut bezlarining faoliyatiga ta'siri qayd etilgan boshqaruvchi omillarga qaratilgan bo'lishi mumkin.

Hozirgi paytda emizuvchi onalarning turli surunkali kasalliklarga duchor bo'lishida ularga farmakoterapevtik yordam ko'rsatish masalasi katta muammo hisoblanadi.

Chunki ona tomonidan qabul etilgan dori preparatlarning ko'pchiligi sut bezlari orqali sutga o'tib chaqaloq organizmiga o'z ta'sirini ko'rsatishi mumkin.

Bundan tashqari, ushbu dori moddasi sut ishlab chiqarish jarayoniga ham ta'sir etib, sut ajralishini ko'paytirishi va aksincha kamaytirishi mumkin. Bunday dori vositalariga estrogen va progesteron saqlagan preparatlar, katexolaminlar (adrenalin, noradrenalin), efedrin, furasemid, levodopa va boshqalar kiradi.

#### **2. 1. 4. Chaqaloq organizmida dori moddalarining kinetikasi**

Dorilar kinetikasi va dinamikasi yangi tug'ilgan va ayniqsa chala tug'ilgan chaqaloqlarda kattaroq yoshliklardan hattoki neonatal davridan (28 kunlik) oshgan chaqaloqlardan ancha – muncha farqlanadi va doim o'zgarib boradi.

Dori vositalari chaqaloqlarga asosan venaga, mushaklar orasiga va teri ostiga yuboriladi. Ayrim hollarda esa og'iz, to'g'ri ichak va teri orqali yuboriladi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda dori moddasini asosan kindik venasiga yuboriladi. Bunda dorining 50% jigarni chetlab o'tib, qon aylanish sistemasiga, 50% i esa v. portae (darvoza venasi) orqali jigardan o'tadi. Shuni aytish kerakki, kindik venasi chaqaloq tug'ilgandan 10–15 daqiqa o'tgach sekin - asta qisqara borgani sababli qon o'tishi kamaya boradi.

Bu maqsadda tirsak va qo'ltiq teri osti venalaridan foydalaniladi. Vena orqali dorilar sekin - asta (1-2 ml/daqiqqa) yuboriladi, aks holda turli kutilmagan holatlar vujudga kelishi mumkin. Chaqaloqlarga dorilarni mushaklar orasiga yuborish ham qo'llaniladi. Ularda mushak to'qimasida qon aylanish o'zgaruvchan bo'lgani uchun dorilarning qonga so'rilishi doim birday bo'lmaydi. Shu sababdan dorining ta'siri ham kutilganidek bo'lmasligi mumkin. Bu holat yurak - qon tomir, nafas patologiyasida hamda toksikozda namoyon bo'ladi. Dorilarni chaqaloq teri ostiga yuborish deyarlik ishlatilmaydi. Dorilarni boshqa yo'llardan (ingalyatsion, transdermal) ham kamdan kam qo'llaniladi.

Chaqaloqqa og'iz orqali asosan suyuq va suspenziyalar yuboriladi.

Bunda yangi tug'ilganlarda oshqozon sekretsiyasini (xlorid kislotasi va pepsin) va evakuatsiya funksiyasining sust bo'lishi sababli yuborilgan dorining *so'rilishi* yuqori darajada bo'lib, uning qondagi konsentratsiyasi oshishi mumkin.

Dorilarni ichakdan so'rilishi peristaltikani sust yoki faol bo'lishiga bog'liq. Chaqaloq emizilgandan so'ng dorilarning ichakda so'rilishi sekinlashadi. Dorilarning so'rilishi patologik holatlarda o'zgarishga uchraydi.

Dorilarni chaqaloqning to'g'ri ichagi orqali (rektal yo'l) yuborish qulay va oson bo'lsa ham yuborilgan dorining ichak bo'shlig'ida ushlab turilishi deyarli bo'lmagani uchun uning miqdori va samarasi yetarli darajada bo'lmaydi.

Chaqaloqlar organizmida dori moddalarning *tarqalishini* o'ziga xosligi ularda hujayradan tashqari joylashgan suvning ko'pligi, modda almashinuvi va qon aylanishining tezligi, plazma oqsillarining kamligi, gematosefalik tosiqning yaxshi o'tkazuvchanligidir. Chaqaloqlarda hujayradan tashqarida joylashgan suyuqlikning hajmi tana massasini 45%, chala tug'ilganlarda esa 50% tashkil etadi.

Suvda eruvchan (gidrofil) plazma *oqsillari* bilan yaxshi *bo'g'lanmagan* dori moddalari hujayra tashqari suyuqligida tarqaladi va organizmdan yaxshi chiqarilgani uchun, ularning qondagi konsentratsiyasi ancha past bo'ladi. Bu degan soz dorining samarasi ham yuqori darajada bo'lmasligi mumkin. Chaqaloqlarda gematoensefalik baryer (to'siq) ning lipofil xossalikdori moddalarga o'tkazuvchanligi yuqori darajada bo'lgani uchun ayrim dori preparatlarning (narkotik analgetiklar va boshqalar) miya to'qimasida yeg'ilib, zaharli ta'sir kuzatilishi mumkin. Shu sababdan bunday dorilarni chaqaloqlarda qo'llash tavsiya etilmaydi.

Chaqaloqlarda plazma oqsillarining miqdori yosh bolalarga va kattalarga qaraganda kamroq. Bundan tashqari, chaqaloq albuminini dori moddalari bilan bog'lanishining o'ziga xosligi, bog'lanishga to'sqinlik qiladigan erkin yog' kislotalarning chaqaloqda ko'p bo'lgani ahamiyatlidir. Chunki bular chaqaloq organizmiga dorini albuminlar bilan bog'lanishi kamaytirgani sababli uning erkin holdagi faol molekullari konsentratsiyasini oshiradi.

Natijada nojo'ya holatlar yuzaga chiqishi mumkin. Dori vositalarining oqsillar bilan bog'lanishiga turli patologik holatlar (uremiya, nefrotik sindrom, atsidoz, ovqat tarkibida oqsillarning yetishmasligi) salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bundan tashqari, dori moddalarining o'zi oqsillar bilan bog'langan endogen moddalarni ajratishi va shu tufayli patologik holatlarga sabab bo'lishi mumkin. Masalan, sulfanilamidlar oqsillar bilan bog'langan bilirubinni ajratib, uning qondagi miqdorini oshirishi sababli chaqaloqda sariqlik holati yuzaga chiqadi.

Chaqaloqda dorilar *biotransformatsiyasi* asosan jigarda sodir bo'lib, boshqa a'zolarda (buyrakda, ichak devorida, o'pkada, plazma va boshqalarda) bo'lishi ham katta ahamiyat kashf etmaydi. *Biotransformatsiya* jarayoni yangi tug'ilgan, ayniqsa chala tug'ilgan chaqaloqlarda yosh bolalar va kattalarga qaraganda ancha past darajada bo'ladi.

Chunki ularda mikrosomal fermentlarning ko'pchiligi yaxshi shakllanmagan yoki ayrim fermentlar esa butunlay bo'lmasligi mumkin.

Dorilarni neonetal davrida metabolizmga uchrash jadalligi turlicha bo'ladi. Masalan, tutqanoqqa qarshi ishlatiladigan difenin preparatining ikki haftalik chaqaloqdagi metabolizm tezligi voyaga yetganlarnikidek amalga oshiriladi.

Lekin ko'pchilik dori vositalarining biotransformatsiyasi ancha sust kechadi. Faqat neonetal davrning oxiriga borib kuchayadi. Yoshni 3 oyidan boshlab 3 yillik davrida go'daklarda dorilarni biotransformatsiyasi kattalarga qaraganda yuqoriroq, tezroq ketadi. 4-yilning oxiriga kelib bu jigar jarayonining tezligi pasayib, kattalardagidek holatda bo'ladi.

Chaqaloq jigaridagi biotransformatsiyasi turli dori preparatlari ta'sirida o'zgarishi mumkin.

Biotransformatsiyasini kuchayturuvchi dori moddalariga – induktorlarga fenoborbital, difenin, butadion, amidopirin, teofillin, rifampitsin va boshqalar kiradi. Shuning bilan birga biotransformatsiyani susaytiruvchi – ingibitorlar mavjud. Bular qatoriga levomitsetin, tetratsiklin, eritromitsin, aminazin, indometat-sin, PASK va boshqalar kiradi.

Ushbu induktor va ingibitorlarni boshqa dori moddalari bilan birga ishlatilganda farmakoterapevtik ta'sirni o'zgarishi inobatga olinishi talab qilinadi.

Ayrim dori moddalari chaqaloq jigaridagi fermentlar yaxshi shakllanmagani sababli inaktivatsiyaga uchramasdan, yangi biologik faol moddalar hosil bo'ladi.

Masalan, teofillin alkaloidning jigardagi metabolizmida kofein hosil bo'ladi.

Dori moddalarining *ekskretsiyasi*: yangi tug'ilgan chaqaloqlarda buyrakning peshob chiqarish faoliyati kattalarga qaraganda ancha past.

Koptokchalar filtratsiyasi kattalarga nisbatan 30–40%, chala tugʻilganlarda esa hattoki 0,5% dan kamroqni tashkil etadi. Kanalchalar sekretsiyasi yanada past 20–30% atrofida boʻladi. Chaqaloqlar buyraklarida qon aylanish hajmi yurakning daqiqalik qon hajmining 5–6%, kattalarda esa bu koʻrsatkich 15–25% ni tashkil etadi. Buyraklardagi qon aylanishni pasaytiradigan patologik jarayonlar buyrak ekskretsiyasini yanada kamaytiradi.

Chaqaloqlarda buyrakning koptokchalar filtratsiyasi va kanalcha sekretsiyasini sust boʻlishi sababli dori vositalarining chiqarilishi ham sekinlashgan va sust boʻladi.

Buning natijasida dori moddalarining qondagi konsentratsiyasining koʻtarilishi yoki ularning taʼsir muddati uzoq boʻlishi mumkin. Shuning uchun dori moddalarni qon plazmasidagi yuqoriroq konsentratsiyasini uzoqroq ushlanib qolinishi salbiy holatlarni keltirib chiqarish xavfini tugʻdiradi.

Chaqaloq qonida dori moddasining konsentratsiyasini bunday oshishi buyrak kanalchalarida boʻladigan reabsorbtsiyani (dorilarni ham) chaqaloqda sust boʻlishi hisobiga uning namoyon boʻlmasligi ham mumkin.

Buyrak faoliyatiga taʼsir etuvchi dorilar ishlatilganda undagi qon aylanishi sustligi sababli ular buyrak toʻqimasida sekin - asta yigʻila borib samarasining yuzaga chiqishi va chiqib ketishi ham sekinlashadi va dorining taʼsiri (samarasi) uzoqroq davom etadi.

Masalan, furosemid preparatining diuretik taʼsiri chaqaloqlarda kattalarga nisbatan sekin - asta yuzaga chiqadi va uzoqroq davom etadi. Ushbu preparatni kattalarda venaga yuborganida uning peshob haydovchi taʼsiri 5–10 daqiqada va maksimal samarasi 2–4 soatda boshlansa, chaqaloqlarda esa bu koʻrsatkichlar 20 daqiqa, 1–2 soat va 5–6 soatni tashkil etadi. Shuni inobatga olgan holda, agar chaqaloqlarga peshob bilan chiqariladigan preparatlar ishlatiladigan boʻlsa, ularni kattalarga nisbatan kamroq dozada qollash tavsiya etiladi.



### **3-BOB**

#### **AYRIM PATOLOGIK HOLATLARDA DORI MODDALAR KINETIKASI**

##### **3. 1. Yurak - qon tomir kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi**

Ma'lumki, yurak va qon tomir kasalliklari ayniqsa yurakning ishemik kasalligi (yuik), xafa qon kasalligi (arterial gipertenziya), yurak faoliyatining yetishmasligi, ateroskleroz, aritmiya va boshqalar keng tarqalgan hamda ko'p hollarda havfli oqibatlarini keltirib chiqaradi.

Bularni davolashda juda keng miqyosda asosan kimyoviy tuzilishi turlicha bo'lgan, ta'sir etish mexanizmi va ta'sir yo'nalishi har xil bo'lgan dori preparatlaridan foydalaniladi. Ular qatoriga kardiotonik vositalar (yurak glikozidlari), qon tomirlarni kengaytiruvchilar, neyrotrop preparatlar va boshqalar kiradi. Ushbu dori vositalari ancha samarali bo'lib, ko'p hollarda davo ko'rsatadi, kasallikni yengillashtiradi, uning oqibatlarining oldini oladi. Shuning bilan birga ushbu dori preparatlari turli nojo'ya holatlarni keltirib chiqarishi mumkin va aksincha noto'g'ri ishlatish natijasida samarasiz bo'lishi ham mumkin. Bunday salbiy holatlarni kelib chiqishi ko'proq ishlatilgan dori moddalarining farmakokinetikasi bilan bog'liq bo'ladi. Ayniqsa dorilarning dozasini kasallikda aniqlash va belgilash katta ahamiyatga ega. Chunki ayrim yurak qon tomir kasalliklarida dorilarning farmakokinetikasining o'zgarishi shuni talab qiladi.

Dorilarning farmakokinetik ko'rsatgichlarining o'zgarishi yurak - qon tomir kasalliklaridan asosan yurak faoliyatining yetishmasligi, miokard infarkti, gipotoniya, anafilaktik karaxtlik holatlarida kuzatiladi.

Chunki bu holatlarda yurak va qon tomirlarning asosiy vazifalaridan biri bo'lgan organizm to'qimalari a'zolari qon bilan ta'minlanishi, qon aylanishi – gemodinamika izdan chiqadi.

Bu degan so'z qonning a'zo toqima hujayralariga zarur bo'lgan turli kerakli moddalarni (kislrod, gormonlar, elektrolitlar va boshqalar) shu jumladan dori moddalarini yetkazib berishi, transport faoliyati ham buziladi. Buning natijasida organizmda turli o'zgarishlar gipoksiya (kislrod yetishmovchiligi), qon harakatini sekinlashib susayib qolishi, a'zo va sistemalarning faoliyatini izdan chiqishi va boshqalar yuzaga keladi.

Shu bilan bir qatorda qabul qilingan yoki tanaga yuborilgan dori vositalarini deyarli hamma farmakokinetik ko'rsatgichlari (so'rilishi, organizmda tarqalishi, yeg'ilishi, oqsil bilan bog'lanishi, dori konsentratsiyasining yarim chiqib ketishi ( $T_{1/2}$ ) eliminatsiyasi, klirensi, biotransformatsiyasi, ekskretsiyasi o'zgaradi.

Natijada ishlatilgan dorilarning samarasini pasayishi yoki samarasiz bo'lishi va aksincha ularni nojo'ya ta'sirli tarzda yuz berishi mumkin.

Dori preparatlari qaysi yo'l bilan enteral yoki parenteral (bevosita qonga – vena yoki arteriyaga yuborishdan tashqari) yuborilmasin, ularning qonga so'rilishining kamayishi novokainamid, digoksin va boshqa preparatlar misolida aniqlangan.

Bunday o'zgarish dori yuborilgan joyda oshqozon ichakdagi to'qimaning mikrotsirkulatsiyasining susayishi bilan tushuntiriladi. Bu degan so'z kasallik tufayli yurak faoliyatini yetishmasligi yoki qon tomirlarini kengayib ketishi natijasida qon bosimi pasayishi tufayli ishlatilgan dorining samarasi namoyon bo'lmasligi mumkin.

Bu holat yurak porogini dekompensatsiya davrida miokard infarktining kardioshok holatida, gipotoniya kuzatiladi. Shu sababdan dorilarning samarasini tiklash maqsadida ularning dozasi oshiriladi yoki yurak faoliyatini, qon bosimini tiklash, gemodinamikani yaxshilash va boshqa tadbirlari ko'riladi.

Dori moddasi qonga o'tgandan keyin organizm bo'yicha *tarqalishi* ham qon harakatining susayishi hisobiga o'zgaradi. Tarqalish hajmi kamayadi. Bu degan so'z dorini ta'sir etish joyiga – to'qimaga kam miqdorda yetib boradi. Tekshirishlar natijasida novokainamid va dizopiramid preparatlarining tarqalish hajmi yurak infarkti bilan bog'liq yurak faoliyatining susayishida (yetishmovchiligida) 20–30% gacha kamayadi.

Shuning bilan birga ishlatilgan ayrim dori vositalarining qondagi konsentratsiyasini yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) gemodinamikaning izdan chiqishida (susayishida) uzayadi. Masalan, novokainamid preparatining yarim chiqish vaqti ( $T_{1/2}$ ) ikki barobar, karboretzin esa ikki - uch barobar uzayadi. Bunday holatlar preparatlarining nojo'ya ta'sirlarini kelib chiqishiga sababchi bo'lishi mumkin.

Yurak faoliyatining yetishmasligi bilan kechadigan kasalliklarda qon tomirlarda qon harakatini (gemodinamika) sekinlashishi natijasida qabul qilingan dori vositalarining plazmadagi oqsillar (albumin) bilan bog'lanishining kamayishi xinidin va lidokain preparatlarini tekshirishda aniqlangan. Qon aylanishining kichik doirasida yurak faoliyatining susayishi sababli qon harakatining sekinlashib qolishi natijasida o'pkadagi bo'ladigan o'zgarishlarda (o'pka yurak faoliyatini yetishmasligi) furasemid preparatining eliminatsiyani kamayishi hisobiga uning qondagi konsentratsiyasining o'shishi aniqlangan.

Yurak qon tomir patologiyasi tufayli gemodinamikaning o'zgarishi chiqarish a'zolar faoliyatiga ham ta'sir ko'rsatadi. Jumladan jigarning dorilarni biotransformatsiyasi natijasida hosil bo'lgan metabolitlarni yoki metabolizmga uchramagan dorilarni jigar o'ti, peshob bilan chiqib ketib o'zgarishi mumkin.

Shunday qilib, yurak faoliyatining surunkali yetishmovchiligi bilan kechadigan kasalliklarda (yurak parogi, miokard infarkti, shok holatlari va boshqalar) gemodinamikaning yomonlashishi natijasida dorilar kinetikasining ko'pchilik ko'rsatkichlarining (so'rilishi,

tarqalishi, oqsillar bilan bog'lanishi, biotransformatsiyasi va ekskretsiyasi) o'zgarishga uchrashi sababli ularning davo samarasi ham asosan yetarli darajada bo'lmaydi. Shu sababdan berilayotgan dori preparatlarining dozasi kasallikni og'ir-yengilligiga qarab o'zgartirishi talab qilinadi.

### **3. 1. 1. Yurak - qon tomir kasalliklarida ishlatiladigan asosiy dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi**

#### **A) Nitratlar**

#### **Nitroglitserin (tabletkasi)**

Til ostiga (*sub lingua*) qo'yilgan nitroglitserin tabletkasi og'iz shilliq pardasi orqali 3,5–5 daqiqa mobaynida so'rilib, qon aylanish tizimiga qabul qilingan dozaning 60–75% o'tadi. Ichga qabul qilinganda ham so'rilish yuqori darajada. 2–4 daqiqa o'tgach uning qondagi maksimal konsentratsiyasi 2,3 mkg/l, 8 daqiqada esa 50% pasayadi. 20 daqiqada deyarli qonda bo'lmaydi. Til ostiga qo'yilganda preparatning samarasi 1–5 daqiqada boshlanib, 8 15–30 daqiqagacha davom etadi. Nitroglitserinning 0,3–0,6 mg miqdorini saqlagan tabletkasi so'rilgandan so'ng uning qondagi maksimal konsentratsiyasi 0,2–3,0 ng/ml 2–3 daqiqada kuzatiladi. 7,5 daqiqa o'tgach 50% kamayadi, 16–20 o'tgach esa qonda aniqlab bo'lmaydi. Nitroglitserinning metabolizmi qon tomirlarda boshlanib, qon tomir devoridagi silliq mushak hujayralariga o'tib, biotransformatsiyasi natijasida azot oksidini hosil qiladi. Bunda sistein va tiollar qatnashadi. Hosil bo'lgan azot oksidining yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 3–5 soniya.

Di va mono nitratlar nitroglitserinning metabolitlari hisoblanib, oxirgi metaboliti glitserin glyukurron kislota bilan konyugatsiyaga uchrab peshob bilan chiqib ketadi.

Nitroglitserin jigarda nitratreduktoza fermenti ishtirokida metabolizmga uchrab, 1,2 va 1,3 dinitroglitserin hosil qiladi. Ular nitroglitserin singari qon tomirlarni kengaytiradi. Lekin bunday ta'siri ularning konsentratsiyasi oshganda yaxshi nomoyon bo'ladi.

Til ostiga qo'yilgan nitroglitserin tabletkasining tarqalish hajmi 3l/kg, umumiy klirens 0,3–1,0 l/daqqa, yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 1–4,4 daqiqa.

### Nitrong

**Nitrong mite (2,6 mg)** ning biosamaradorligi juda kichiki. Chunki so'rilgandan so'ng jigardan ilk bor o'tishida tez va to'liq metabolizmga uchraydi. Shu sababli uning qondagi konsentratsiyasi yetarli darajada bo'lmagani uchun terapevtik samarasi ham aniq yuzaga chiqmaydi.

**Nitrong forte (6,5 mg)**. Ichakdan so'rilishi sekin va uzoq davom etadi. Shuning uchun uning qondagi maksimal konsentratsiyasi nomoyon bo'lmasdan bir miqdorda davom etadi.

Bu esa preparatning farmakologik samarasini uzoq va samarali bo'lishini ta'minlaydi. Preparat qabul qilingandan so'ng uning tarkibidagi 6,5 mg nitroglitserin ichakdan so'rilgandan keyin 20 daqiqa o'tgach qondagi konsentratsiyasi 0,1ng/ml, 20–60 daqiqadan so'ng 0,2–0,3ng/ml ga yetadi va 2 soat davom etadi.

### Nitrosorbid

Tabletka shakldagi nitrosorbidning (izosorbid dinitrat) so'rilishi va biosamaradorligi yuqori darajada. Ichga qabul qilinganda ilk bor jigardan o'tishida metabolizmga uchraydi va biosamaradorligi 22% ni, til ostiga qo'yilganda esa 60% ni tashkil etadi.

Og'iz orqali qabul qilinganda qondagi maksimal konsentratsiyasi 1 soatda yuzaga chiqadi. Plazmadagi oqsillar bilan bog'lanishi 30%. yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 4 soat.

Jigarda metabolizmga uchrab, ikkita faol metabolitlarni hosil qiladi, 1) izosorbid – 5–mononitrat 25% ni tashkil etib, yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 5soat. 2) izosorbid – 2–mononitrat 15–20% ni tashkil etib, yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 2,5 soat. Buyrak orqali metabolit shaklida chiqib ketadi.

### **Kardiket retard**

Ichakdan soʻrilishi boshqa uzoq muddatli izosorbid dinitrat preparatlariga oʻxshash sekin davom etadi. Preparat (20 mg) butunlay soʻrilgandan keyin 2 – 4 soat oʻtgach uning qondagi maksimal konsentratsiyasi (izosorbiddinitrat) 3,2 ng/ml qondagi konsentratsiyasi kam miqdorda boʻladi.

### **Erinit**

Ogʻiz orqali qabul qilingan erinit tabletkasining samarasi 30–45 daqiqadan keyin boshlanadi, til ostiga qoʻyilganda esa 15–20 daqiqa. Taʼsir muddati 4–5 soat, biosamaradorligi 50% atrofida.

Jigarda metabolizmga uchrab pentaeritritol mononitrat, pentaeritritol dinitrat, pentaeritritol trinitrat va pentaeritritol metabolitlarini hosil qiladi. Pentaeritritol trinitrat asosiy faol metabolit hisoblanib, uning yarim chiqish davri 10 daqiqa atrofida.

Glukuronidlar ham hosil qiladi. Erinitning taʼsir etish muddati 15 daqiqadan 4 soatgacha. Bu preparatning soʻrilish tezligiga va faol metaboliti pentaeritritiv trinitratning organizmda saqlanish davriga bogʻliq.

### **Nitratlarning boshqa dori moddalari bilan oʻzaro taʼsiri**

Nitratlarni (nitroglitserin, nitrosarbid, nitromint va boshqa) periferik qon tomirlarni kengaytiruvchi (vazodilyator) preparatlar (angiotenzin

antagonistlari, kaltsiy kanali blokatorlari, diuretiklar,  $\beta$ -adrenoblokator, antidepressantlar, MAO ingibitorlari, novokaina-mid, etanol va uni saqlagan preparatlar) dori vositalari bilan birga ishlatilganda gipotenziv ta'siri kuchayadi. Kollaps holati yuz berishi mumkin.

Nitratlarni  $\alpha$  – adrenoblokatorlar (digidroergotamin) bilan birga qoshib ishlatish noo'rin hisoblanadi. Chunki birga berilganda adrenoblokatorning biosamaradorligi oshib, uning koronar qon tomirlarining toraytirish xavfi tug'iladi.

Nitroglitserin va uni saqlagan preparatlar ta'sirida geparinning antikoagulantlik samarasi kamayadi.

Shu sababdan ularni birga qo'llaganda qon ivishini nazorat qilgan holda geparin dozasi o'zgarishga – oshirishga to'g'ri keladi.

Shuni esda tutish kerakki, nitroglitserin preparatini berish to'xtatilganda qonning ivishi keskin sekinlashishi mumkin. Bunday holatda geparin dozasi kamaytirishga to'g'ri keladi.

## **B) Yurak glikozidlari**

### **Digoksin**

Og'iz orqali qabul qilinganda biosamaradorligi – 60–80%, ta'sirining boshlanishi – 1,5–3 soatdan keyin, eng yuqori samarasi 6–8 soatdan keyin, ta'sirining davom etishi 8 – 10 soat. Mushaklar orasiga yuborilganda biosamaradorligi 70–80%, ta'sirining boshlanishi 45–120 daqiqa, eng yuqori samarasi 4–8 soatda kuzatiladi.

Venaga yuborilganda ta'sirining boshlanishi 5–30 daqiqada, eng yuqori samarasi 20–30 daqiqada, ta'sirining davom etishi 5 soatgacha.

Yog'da eriydi (lipofil).

Gematoensefalik baryerdan o'tadi. Jigarda metabolizmga uchraydi. Jigar o'ti va peshob bilan chiqariladi. Organizmda kumulyatsiya beradi.

## **Digitoksin**

Og'iz orqali qabul etilganda biosamaradorligi – 100%, ta'sirining boshlanishi 2–3 soatda, eng yuqori samarasi 8 – 14 soatda, ta'sirining davom etishi 14 kungacha. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 90–97%. Jigarda metabolizmga uchraydi. Lekin ko'p qismi o'zgarmagan holda jigar o'ti bilan ichakka tushib, qaytatdan so'riladi. Digitoksinning ichak-jigar orqali aylanib yurishi oqsil bilan bog'lanmagan molekulalarining to'liq metabolizmga uchrashigacha davom etadi. Peshob va jigar o'ti bilan organizmdan chiqariladi. Organizmda kumulyatsiya beradi.

## **Strofantin**

Og'iz orqali qabul etilganda biosamaradorligi 5% dan oshmaydi. Faqat parenteral yo'l bilan yuboriladi. Venaga yuborilganda ta'sirining boshlanishi 2–10 daqiqa eng yuqori samarasi 15–30 daqiqada, ta'sirining davom etishi 1,5–3 soatdan ko'proq. Peshob bilan o'zgarmagan holda chiqariladi. Organizmda kumulyatsiya bermaydi.

### **Yurak glikozidlarining boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri**

Yurak glikozidlarini tiazidli (gipotiazid) va «qalmoq» (furasemid) diuretiklar bilan birga ishlatish tavsiya etilmaydi. Chunki aks holda gipokalemiya holati yuz berishi mumkin. Bundan tashqari, giperkaltsemiya va gipomagniemiya ham kuzatilishi mumkin. Katexolaminlar (adrenalin noradrenalin va boshqalar), metilksantinlar (teofillin, tiobromin va boshqalar) ta'sirida miokardning yurak glikozidlariga bo'lgan sezuvchanligini oshirgani uchun ularni birga qo'shib ishlatish glikozidlar intoksikatsiyani (aritmiya va boshqalar) keltirib chiqarishi mumkin.



Yallig'lanishga qarshi ta'sirli nosteroid dori preparatlari (atsetilsalitsil kislota, butadion, indometatsin, salitsilamid va boshqalar) aritmiyaga qarshi ta'sirli preparatlardan xinidin, bevosita (geparin) va bilvosita (neodikumarin, sinkumar va boshqalar) ta'sirli antikoagulantlar, sulfanilamidlar (sulfadimetoksin, sulfapiridozin, sulfanil va boshqalar) plazma oqsillari bilan bog'langan yurak glikozidlariga raqobat ko'rsatib, ularni ajratadi.

Natijada qonda erkin holdagi yurak glikozidlarining miq dori-ning oshishi va ularning zaharli ta'sir xavfi tug'iladi. Antatsid ta'sirli preparatlar (almagel, maaloks, alyumag va boshqalar) antilipidemik – xolestiramin, antibiotiklar – aminoglikozidlar va tetratsiklinlar ichak bo'shlig'ida yurak glikozidlari bilan so'rilmaydigan birikma (kompleks) hosil qilishi sababli ularning biosamaradorligini kamaytiradi va kutilgan davo yuzaga chiqmasligi mumkin.

Mikrosomal fermentlar faolligini oshirib dorilar metabolizmini kuchaytiradigan induktorlar (fenobarbital, difenin, butadion va boshqalar.) yurak glikozidlarining jigardagi biotransformatsiyasini tezlashtirib, ularning qondagi konsentratsiyasini va buning natijasida samarasini kamaytiradi. Kaliy preparatlari (kaliy xlorid, panangin, asparkam), B va E vitaminlari, anobolik steroidlar (retabolil, dianabol va boshqalar.), kaliy orotat, riboksin va boshqalar. yurak glikozidlarining sinergisti (ta'sirining oshirishi) hisoblanadi. Yurak glikozidlarini kaliyni saqlab qoluvchi diuretiklar (triamterin, amilorid, spironolakton) bilan birga ishlatish gipokaliemiyaning oldini oladi. Yurak glikozidlarning glikozid bo'lmagan amrinon, milrinon preparatlari bilan birga berilganda ularning kordiotonik ta'siri kuchayadi. Lekin gipokaliemiya yuzaga chiqishi mumkin.

#### **D) Aritmiyaga qarshi preparatlar Xinidin**

Og'iz orqali qabul qilinganda xinidin sulfatning plazmada eng yuqori konsentratsiyasi 1–1,5 soatda, xinidin glukonatniki 3–4

soatda boshlanib, 5–8 soat davom etadi. Plazma oqsillari bilan bogʻlanishi 70–80% ni tashkil etadi. Jigarda metabolizmga uchrab ayrim faol metabolitlari kardiotonik taʼsir koʻrsatadi. Yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) 6 soat atrofida. Buyrak orqali preparatning 10–50% oʻzgarmagan holda chiqariladi. Xinidinning peshob bilan ajralishi kislotali muhitda koʻpayadi, ishqoriy muhitda esa kamayadi.

### **Boshqa dori moddalari bilan oʻzaro taʼsiri**

Antiaritmik taʼsirli boshqa preparatlar bilan (ayniqsa I va II guruh preparatlari) birga ishlatilganda dori moddalarining samarasi qoʻshilib yurak faoliyatini pasaytirishi (kardiodepressiv) mumkin.

Antixolinesteraz preparatlari bilan birga qoʻllanilganda ularning taʼsiri kamayadi, kaliy preparatlari bilan esa xinidinning samarasi oshishi mumkin.

Difenin, fenobarbital, primidon preparatlari bilan qoʻshib ishlatilganda xinidinning qondagi konsentratsiyasi kamayadi. Chunki uning metabolizmini induktorlar taʼsirida kuchayishi bilan tushuntirish mumkin. Surgi preparatlar bilan birga ishlatilganda xinidinning qondagi konsentratsiyasi va samarasi kamayishi mumkin. Ishqoriy xossalari preparatlar (natriy gidrokarbonat, atsetazolamid) taʼsirida xinidinning zaharli taʼsiri yuzaga chiqishi mumkin. Xinidin miorelak santlar bilan birga berilganda mushaklarni boʻshashtiruvchi taʼsiri kuchayadi.

Amilorid bilan ishlatilgan xinidinning taʼsiri kamayadi, amiodaran bilan esa xinidinning plazmadagi konsentratsiyasini oshishi natijasida nojoʻya holatlar (qorincha aritmiyasi va boshqalar) yuzaga chiqishi mumkin.

Xinidin atsetilsalitsil kislota preparati birga qoʻllanilganda qonning ivishi sekinlashishi va qon oqishi holatlari qayd etilgan. Shunday holat antikoagulant varfarin bilan birga qoʻllanilganda ham kuzatilgan.

Verapamil xinidinning klirensini kamaytirishi sababli uning plazmadagi konsentratsiyasi oshib, nojo'ya ta'sir xavfi tug'iladi.

Xinidin ta'sirida galoperidolning metabolizmga uchrashi sust bo'lishi sababli uning plazmadagi konsentratsiyasi oshishi mumkin. Nojo'ya holatlar xavfi tug'iladi. Digoksin bilan birga ishlatilganda uning plazmadagi konsentratsiyasi oshishi kuzatilgan.

Propranolol bilan birga ishlatilganda xinidinning sitoxrom -450 izoferment faolligini pasaytirishi hisobiga  $\beta$  - adrenablokatorning metabolizmga uchrashi kamayadi va klirensi ham shunday o'zgaradi. Natijada uning plazmadagi konsentratsiyasi ko'tarilib, ortostatik gipotenziya holatini kuzatish mumkin. Xinidinning ranitidin bilan birga berilganida yurak urishining buzilishi qayd etilgan, rifampitsin bilan birga esa xinidinning plazmadagi konsentratsiyasini keskin kamayishi va samarasining pasayishi, antidepressant fluvoksamin bilan xinidinning metabolizmini sekinlashishi va klirensi kamayishi mumkin. Eritromitsin va xinidin qo'shib berilganda keyingi preparatning qondagi konsentratsiyasi ko'tariladi. Qariyalarda yurak qorincha aritmiyasi qayd etilgan. Simetidid bilan birga qo'llanilganda xinidinning qondagi konsentratsiyasi oshishi, nojo'ya holatlarni keltirib chiqarish xavfini tug'diradi.

Xinidinning yuqorida qayd etilganlardan tashqari boshqa dori preparatlari bilan birga berilganda ham farmakologik va farmakokinetik o'zgarishlar ro'y berishi mumkin. Shu sababdan ushbu preparatni imkoniyatga qarab boshqa qo'shimcha dorilar bilan ishlatilmagani ma'qulroq. Bunga zaruriyat tug'ilganda salbiy holatlarning oldini olish tadbirlari ko'rilishi kerak.

### **Lidokain**

Venaga yuborilganda ta'sirining boshlanishi 40–30 soniyada, eng yuqori samarasi 45–90 sonya, ta'sirining davom etishi infuziya tugagach 10–20 daqiqa.

Mushaklar orasiga yuborilganida ta'sirining boshlanishi 3—5 daqiqada, eng yuqori samarasi 30 daqiqada, ta'sirining davom etishi 3—4 soat. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 50—80% ni tashkil etadi.

Jigardametabolizmga uchrashinatisida monoetilglitsineksilidil (MEGKS) va glitsineksididil deyarli nofaol metabolitlari hosil bo'ladi. Ular buyraklar orqali 10% o'zgarmagan holda chiqib ketadi. Peshbning kislotalik muhitida metabolitlarning ajralishi oshadi.

### **Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri**

Lidokainning qondagi konsentratsiyasining kamayishi quyidagi dori preparatlari bilan birga ishlatilganda kuzatiladi: simetidn, xinidin, amitriptilin, xlorpromazin, imiprinin.

Difenin lidokainning kardiodepressiv ta'sirini kuchaytiradi. Lidokain miorelaksantlar samarasi oshiradi. Etanol bilan birga ishlatilganda nafas markazini tormozlanishi mumkin.

### **Amiodaron**

Og'izdan berilganda ichakda sekin so'riladi. Biosamaradorligi 40—50%. ta'sirining boshlanishi 1—4 soat, eng yuqori samarasi 7—8 soatda boshlanib, 40 soatdan ortiq davom etadi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 96%. Yog' to'qimasida, jigarda, buyra-kda, miokarda yig'iladi. Yog' to'qimasidagi konsentratsiyasi plazmadagiga qaraganda 300 marta ko'proq bo'lishi mumkin. Ma'lumotlarga ko'ra amiodaronning aritmiyaga qarshi ta'siri uning miokarddagi konsentratsiyasi plazmadagiga nisbatan 100 marta ortiq bo'lganda yuzaga chiqadi. Preparatning barqaror davo samarasi doim qabul qilinganda 3—4 kunda boshlanadi. Preparatni berish to'xtatilgandan keyin samarasi 3—5 kundan 4 haftagacha davom etadi. Jigarda metabolizmga uchrab, faol metabolit hosil qiladi va jigar o'ti bilan chiqariladi.

Ichak - jigar orqali aylanib yurishi mumkin. Organizmdan chiqishi 40 kungacha davom etadi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Amiodaronni quyidagi preparatlar bilan birga ishlatish mumkin emas: antiaritmik ta'sirli (I – sinfga kiruvchilar, bepridil, sotalol), vinkamin, sultoprid, eritromitsin (vena ichiga) pentomidin (parenteral yuborish), Chunki yurak qorincha taxikardiyasi yuzaga chiqish xavfi tug'iladi. Shunga o'xshash  $\beta$  - adrenablokatorlar ayrim kaltsiy kanal blokatorlari (verapamil) bilan kordaron qo'shib berilishi tavsiya etilmaydi. Chunki bunda yurak o'tkazuvchi sistemasining buzilishi natijasida yurak avtomatizmning o'zgarishi, bradikardiya rivojlanishi mumkin. Amiodaron surgi dorilar bilan birga qo'llanilganda gipokaliemiya holati yuz berishi va yurak faoliyatining o'zgarishi xavfi bo'gani uchun ularni qo'shib ishlatish tavsiya etilmaydi. Shunga o'xshash yurak faoliyatining o'zgarishi amiodaronni diuretiklar, glyukokortikosteroidlar va mineralokortikosteroidlar bilan qo'shib ishlatishda ham kuzatilishi mumkin.

Amiodaronni og'izdan qabul qilinadigan bilvosita antikoagulantlar (neodikumarin, sinkumar) bilan birga ishlatilsa qonning ivishini buzilishi natijasida qon ketish holatlari ro'y berishi mumkin. Yurak glikozidlari bilan birga qo'llanilganda uning plazmadagi konsentratsiyasining oshishi va klirensining kamayishi hisobiga yurak avtomatizmini va o'tkazuvchi sistemasini izdan chiqishi (bradikardiya) ro'y berishi mumkin. Bunday o'zgarishning oldini olish maqsadida yurak faoliyatini nazorat qilib turiladi va zaruriyat tug'ilganda digitalis preparatining dozasini va berish tartibi o'zgartiriladi. Shunga o'xshash patologik o'zgarishlarda (bradikardiya, yurak o'tkazuvchi sistemasining buzilishi, gipotoniya, sistolik hajmi kamayishi va boshqalar.) narkoz holatida bo'lgan bemorlarga amiodaron qo'llanilganda ham qayd etilgan.

Amidaron qabul qilgan bemorlarda operatsiyadan keyingi davrda kam uchraydigan ayrim hollarda o'limga olib keluvchi og'ir respirator asoratlari qayd etilgan.

### **Novokainamid**

Og'iz orqali qabul etilganda biosamaradorligi 95%, ta'sirining boshlanishi 30–45 daqiqa, eng yuqori samarasi 1–1,5 soatda, ta'sirining davom etishi 4 soatgacha.

Venaga yuborilganida ta'sirining boshlanishi 30–60 soniya, eng yuqori samarasi 5–15 daqiqa, ta'sirining davom etishi 2 soatgacha. Jigarda atsetillanishi bilan konyugat hosil bo'ladi va peshob bilan chiqib ketadi.

### **Allapinin**

Og'izdan qabul qilinganda biosamaradorligi 38–40%, ta'sirining boshlanishi 30–60 daqiqada, eng yuqori samarasi 4 – 5 soatda, ta'sirining davom etishi 6–8 soat. Jigarda metabolizmga uchrab, bir necha faol metabolitlar (N – dezatsetillapakonitin) hosil qilib, peshob bilan chiqariladi. Venaga yuborilganida ta'siri sekinroq 15–20 daqiqadan keyin boshlanadi va eng yuqori samarasi 2 soatda yuzaga chiqadi. Samarasi 6–8 soat davom etadi.

## **E) Antigipertenziv dori preparatlari**

### **AO'F ingibitorlari**

#### **Kaptopril**

Og'iz orqali qabul etilganida biosamaradorligi 90%, ta'sirining boshlanishi 15–30 daqiqada, eng yuqori samarasi 1–1,5 soatda, ta'sirining davom etishi 2–5 soat.

Jigarda metabolizmga uchraydi. Peshob bilan chiqariladi.

## **Enalapril**

Og'iz orqali qabul qilinganda ichakdan tez so'riladi. Biosamara-dorligi 60%. Ovqat massasi so'rilishiga ta'sir qilmaydi.

Plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 1 soatda boshlanadi. Enalapril jigarda gidrolizga uchrab, faol bo'lgan enaprilat metabolitini hosil qiladi. Preparatning farmakologik ta'siri shu metabolitiga bog'liq.

Enaprilning plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 3 – 6 soatda yuz beradi.

U ko'pchilik organizm a'zolariga (ko'proq o'pka, buyrak, qon tomirlar) tarqaladi. Plazma oqsili bilan bog'lanishi 50 – 60%. Enaprilat metabolizmga uchramay uning 60% peshob bilan va 30% i najas bilan chiqariladi.

Buyrak koptokchalar filtratsiyasi va kanalcha ekskretsiyasi bilan ajraladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Boshqa antigipertenziv ta'sirli preparatlar (barbituratlar, uchsiklik antidepressantlar, fenatiazin unumlari, opiad analgetiklar) hamda etanol bilan birga berilganda enalaprilning antigipertenziv ta'siri kuchayadi.

Aksincha og'riq qoldiruvchi va yallig'lanishga qarshi nosteroid preparatlar, xolestiramin yoki xolestenol bilan qo'shib ishlatilganda enalaprilning gipotenziv samarasi kamayadi.

Litiy preparatlari bilan qo'llanilganda esa uning chiqib ketishini kamaytirishi hisobiga zaharlanish mumkin. Enalapril spirinolakton, triamteren, amilorid preparatlari birga ishlatilganda giperkaliemiya yuz berishi mumkin. Allopurinol, sitostatik, immunodepressantlar yoki umumiy ta'sir etuvchi yallig'lanishga qarshi nosteroid preparatlar bilan enalapril qo'shib berilsa, leykopeniya, anemiya yoki pantsitopeniya kuzatilishi mumkin.

Enalaprilni sulfanilamidlar bilan og'izdan qabul qilinganda sulfanilmochevina unumli gipoglikemik ta'sirli preparatlar bilan birga ishlatilganda allergik reaksiya yuz berish xavfi tug'iladi. Teofillin bilan birga qo'llanilganda uning yarim chiqib ketishi ( $T_{1/2}$ ) kamayadi, simetidin bilan esa enalaprilning  $T_{1/2}$  ko'payadi. Umumiy narkozda tubokurarin bilan birga qo'llanilganda gipotenziya kuchayishi mumkin.

### **Angiotenzin II retseptorlar (At – retseptorlar) blokatorlari Lozartan**

Og'izdan qabul qilinganida ichakda tez so'riladi, biosamaradorligi 23–33%, ta'sirining boshlanishi 1–2 soatda, eng yuqori samarasi 6 soatda, ta'sir etish davomi 24 soatgacha. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 92–99%.

Jigarda sitoxrom - 450 ning 209 izofermenti ishtirokida karboksillanish yo'li bilan metabolizmga uchraydi.

Hosil bo'lgan bu metaboliti faol bo'lib o'z ta'sirini nomoyon etadi. Lazartanning maksimal qondagi konsentratsiyasi 1 soatda, faol metabolitniki esa 3 – 4 soatda, yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) 1,5–2 soat, uni faol metabolitniki esa 6 – 9 soat. Preparat dozasi-ning 35% ga yaqini peshob bilan, 60% ga yaqini esa ichak orqali chiqib ketadi.

### **Valzartan**

Og'izdan qabul etilganda biosamaradorligi 23%, ta'sirining boshlanishi 2 soatda, eng yuqori samarasi 4 – 5 soatda, ta'sir davomi 24 soat.

Plazma oqsili bilan bog'lanishi 94 – 97%.

Jigarda metabolizmga uchraydi. Jigar o'ti (70%) va peshob bilan chiqib ketadi.



## **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Arterial gipertenziyada boshqa gipotenziv ta'sirli preparatlar ( $\beta$ -adrenoblokatorlari (anapirilin),  $\alpha$  - adrenoblokatorlari (prozazin), kaltsiy antagonistlari, tiazidli diuretiklar bilan berilishi mumkin. Digitekzin, bilvosita antikoagulantlar, simetidid, fenobarbital bilan o'zaro ta'siri klinik ahamiyatga sazovor emasligi aniqlangan. Yurak faoliyatining surunkali yetishmovchiligida AO'F ingibitorlari yurak glikozidlari, diuretiklar (furasemid) bilan birga berilishi mumkin.

Kaliy preparatlari (kaliy xlorid, panangin), kaliyni saqlab qoluvchi diuretiklar (triamterin, spironolakton) bilan birga berilishi man qilinadi.

Glyukokortikosteroidlar va yallig'lanishiga qarshi ta'sirli nosteroid preparatlar bilan birga berish taqiqlanadi.

## **F) Neyrotrop gipotenziv dori vositalari**

### **Klofelin**

Og'iz orqali yuborilganda ichakda yaxshi so'riladi. Biosamaradorligi 75%, ta'sirining boshlanishi 30–60 daqiqada, eng yuqori samarasi 1–2 soatda, ta'sirining davom etishi 6–8 soat.

Til ostiga qo'yilganda ta'sirining boshlanishi 15–20 daqiqada, eng yuqori samarasi 30–45 daqiqada, ta'sirining davom etishi 6–8 soat. Venaga yuborilganda ta'sirining boshlanishi 2–5 daqiqada, eng yuqori samarasi 20 – 25 daqiqada, ta'sirining davom etishi 4 soat. Gematoensefalik baryerdan o'tadi. Jigarda metabolizmga uchraydi. Peshob bilan chiqib ketadi.

## **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Rezerpin, uchsiklik antidepressantlar, xinin va digoksin bilan birga ishlatib bo'lmaydi.

## **Metildofa**

Og'iz orqali qabul qilinganda ichakdan so'riladi. Biosamaradorligi 50%, ta'sirining boshlanishi 30–60 daqiqada, eng yuqori samarasi 4–6 soatda, ta'sirining davom etishi 10–16 soatdan ortiq. Venaga yuborilganida ta'sirining boshlanishi 2–5 daqiqada, eng yuqori samarasi 20–25 daqiqada, ta'sirining davom etishi 4–6 soat. Gematoensefalik baryerdan yaxshi o'tadi. Jigarda qisman biotransfarmatsiyaga uchraydi. Asosan peshob bilan o'zgarmagan holda chiqariladi. Uchsiklik antidepressantlar bilan birga ishlatilmaydi.

## **Fentolamin**

Og'iz orqali yuborilganida so'rilishi va biosamaradorligi past darajada bo'ladi. Venaga yuborilganida (tomchilab) ta'sirining boshlanishi 10–15 daqiqada, eng yuqori samarasi 30 daqiqada, ta'sirining davom etishi 1,5 soat.

Venaga yuborilganida ta'sirining boshlanishi 30–60 soniya, eng yuqori samarasi 30 daqiqada, ta'sirining davom etishi 15–20 daqiqa. Mushaklar orasiga yuborilganida ta'sirining boshlanishi 5–10 daqiqada eng yuqori samarasi 20 daqiqada, ta'sirining davom etishi 30–40 daqiqa. Jigarda metabolizmga uchraydi. Jigar o'ti va peshob bilan chiqariladi.

## **Prozazin**

Og'iz orqali qabul qilinganda ichakdan yaxshi so'riladi. Biosamaradorligi 50–85%, ta'sirining boshlanishi 30–180 daqiqada, eng yuqori samarasi 2–4 soatda, ta'sirining davom etishi 6–8 soat. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 97%. Jigarda metabolizmga uchraydi. Asosan jigar o'ti bilan chiqariladi.

## **Pentamin**

Og'izdan yuborilganda ichakdan yomon so'riladi. Venaga yuborilganda ta'sirining boshlanishi 2–5 daqiqa, eng yuqori samarasi 30–60 daqiqada, ta'siri davom etishi 2–4 soat.

Jigarda metabolizmga uchrab, peshob bilan chiqariladi.

## **Nitroprussid natriy**

Ichakdan yomon so'riladi. Venaga tomchilab yuborilganda ta'sirining boshlanishi 10–60 soniyada, yuqori samarasi 5 daqiqada, ta'sirining davom etishi yuborilish to'xtatilgandan keyin 5–10 daqiqa.

Eritrotsitlarda metabolizmga uchraydi. Organizmdan sekin peshob bilan chiqariladi.

## **$\beta$ - adrenoblokatorlar Propranolol (Anaprilin)**

Propranololning tabletkasi (10, 24, 40 mg) qabul qilingandan so'ng ta'siri – adrenoretseptorlarning bloklanishi 30 daqiqada boshlanib, 6 (12) soatgacha davom etadi. Venaga yuborilganda esa ta'siri 2 daqiqada boshlanib, 3–6 soat davom etadi.

Og'iz orqali yuborilganda ichakdan tez va to'liq (90%) so'riladi. Propranololning yuqori darajada yog'da eruvchanligi (lipofil) ichak parda hujayralari orqali tezda o'tishini ta'minlaydi. Biosamaradorligi 20–50% ni tashkil etadi. Organizmda hujayralar ichida notekis tarqaladi; qondagi maksimal konsentratsiyasi qabul etilgandan keyin o'rtacha 1–3 soatda boshlanadi. Propranololning metabolizmi asosan jigarda sodir bo'lib, 20 ga yaqin turli metabolitlar hosil qiladi. Ulardan ayrimlari (4-gidroksipropranolol) biologik faol bo'lib,  $\beta$ -adrenoblokatorlik ta'sirga ega.

Preparatning biotransformatsiyasida sitoxrom -450 fermentlari qatnashadi. Preparat uzoq muddat qabul qilinganda uning yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) uzayadi.

Propranolol organizmda glyukuron kislota bilan konyugat hosil qiladi. Jigar o'ti bilan ichakka tushib, konyugatdan ajralib qaytadan qonga so'rilishi mumkin. Shu sababli propranololning yarim chiqib ketishi ( $T_{1/2}$ ) 12 soatgacha uzayishi mumkin. Peshob tarkibida buyraklar orqali metabolitlar shaklida chiqariladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Propranolol og'izdan beriladigan gipoglikemik ta'sirli preparatlarning samarasini kuchaytiradi.

Digitalis preparatlari keltirib chiqargan bradikardiya berilayotgan propranolol ta'sirida yanada zo'rayishi mumkin.

Ingalyatsion narkoz moddalari bilan birga ishlatilganda miokard faoliyatining pasayishi va arterial gipotenziya kelib chiqishi xavfi tug'iladi. Aritmiyaga qarshi ishlatiladigan amiodaron preparati bilan birga berilganda arterial gipotenziya, bradikardiya, yurak qo'rinchalari fibrillatsiyasi va asistoliya holatlari kuzatilishi mumkin.

Kaltsiy kanal blokatori verapamil bilan qo'shib qo'llanilganda propranololning jigardagi metabolizmini susaytirishi natijasida uning qondagi maksimal konsentratsiyasining ko'tarilishi, klirensini kamayishi hamda gipotenziya va bradikardiya dispnoe holatlari yuzaga chiqishi mumkin. Diltiazem bilan berilganda ham shu o'zgarishlar qayd etiladi.

Shu sababli bradikardiya kuchayadi va yurakning sistolik va daqiqalik hajmi kamayadi. Bundan, tashqari yurak o'tqazuvchi sistemasiga (AVT) ta'siri kuchayadi.

Galoperadol preparati bilan birga ishlatilganda kuchli gipotenziya va yurakning to'xtashi holati qayd etilgan.

Periferik qon tomirlarni kengaytiruvchi adreno - simpatolitik ta'sirli gidrolazin bilan birga ishlatilganda taxmin qilinishicha uning jigarni qon bilan ta'minlanishini kamaytirishi yoki mikrosomal fermentlar faolligini pasaytirishi natijasida propranololning qondagi maksimal konsentratsiyasi oshadi.

Qand kasalligida (diabet) keng qo'llanadigan sintetik preparatlar (xlorpropamid, tolbutamid, glibenklamid, gliburid) bilan birga ishlatilganda propranolol noselektiv (tanlamaydigan)  $\beta - 2$  adrenoblokator bo'lgani sababli insulin ishlab chiqariladigan oshqozon osti bezining  $\beta - 2$  adrenoretseptorlarini to'sishi natijasida gormon ajralishi kamayadi va preparatlarning ta'siri susayishi mumkin.

Propranolol bronxlarni kengaytiruvchi preparatlar (salbutamol, izoprenalin, gerbutalin) ta'siriga to'sqinlik qiladi.

Yallig'lanishga qarshi ishlatiladigan nosteroidli preparatlar bilan (indometatsin, napraksen, piroksik, atsetilsalitsil kislota) birga ishlatilganda propranololning antigipertenziv ta'siri kamayishi, klonidin preparati bilan birga qo'llanilganda esa kucha-yishi mumkin.

Propranolol va klonidin preparatlarini qo'shib ishlatilayotgan bemorlarda klonidin berishni birdan to'xtatish natijasida og'ir gipertenziya holati kuzatilishi mumkin.

Bu holat katexolaminlarni (adrenalin, noradrenalin) qonda yig'ilib qolishi tufayli periferik qon tomirlarining torayishi bilan tushuntirish mumkin.

Kofein, teofillin preparatlari bilan birga qo'llanilganda propranololning farmakologik ta'siri kamayishi mumkin. Lidokain, bupivakain bilan birga ishlatilganda ularning metabolizmining sekinlashishi hisobiga ta'siri oshishi mumkin.

Yurak ishemik kasalligiga chalingan bemorlarni nifedipin preparati bilan davolashda propranolol qo'shib berish kuchli gipotenzivni va yurak faoliyatining yetishmovchiligi va miokard infarkt xavfini tug'dirishi mumkin.

Bunday noxush holatlar nifedipinning yurakka salbiy inotrop ta'sirini kuchayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Prazozin preparatining boshlang'ich dozasini propranolol olayotgan bemorga yuborganda ham qon bosimining keskin tushib ketishi kuzatilishi mumkin.

Aritmiya kasalligida ishlatiladigan proprafenon preparati ta'sirida propranololning jigarda metabolizmini susaytirishi, klirensini kamaytirishi va qondagi konsentratsiyasini oshirishi mumkin. Buning natijasida propranololning zaharli ta'siri yuzaga chiqishi mumkin.

Rezerpin va boshqa antigipertenziv preparatlar bilan birga berilganda arterial bosimning yanada pasayishi va bradikardiya kuzatiladi.

Rifampitsin bilan qo'shib ishlatilganda propranololning qondagi konsentratsiyasi kamayadi, tubakuranin bilan esa uning ta'siri o'zgarishga uchraydi.

Teofillin bilan birga berilganda uning metabolizmini sekinlashishi sababli klirensi kamayib, bronxial astma va o'pkani surunkali obstruktiv kasalligi bilan og'rigan bemorlarda bronxospazm bo'lish xavfi tug'iladi.

Antidepressant ta'sirli fluoksetin preparati sitoxrom - 450 izofermentining ingibitori bo'lgani sababli propranololning metabolizmini susaytiradi. Natijada uning kardiodepressiv ta'siri kuchayishi mumkin. Fluoksemin va uning metabolitining yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) uzoq bo'lganligi sababli, preparatni berish to'xtatilgandan keyin bir necha kun davomida ta'siri saqlanadi.

Shunga o'xshash xinidin va simetidn preparatlari ham ushbu izoferment sistemasining ingibitorlari hisoblanganligi sababli propranolol metabolizmi va yarim chiqib ketishi ( $T_{1/2}$ ) kamayib adrenoblokatorlik ta'sirining kuchayishi va ortostatik gipotoniya ro'y berishi mumkin. Bundan tashqari, propranololning yurakka salbiy inotrop ta'siri ham kuchayishi mumkin.

Adrenalin bilan birga propranolol qo‘shib qo‘llanilganda hayot uchun xavfli bo‘lgan gipertenziya bradikardiya ro‘y berishi mumkin. Adrenalin va efedrinning bronxlarni kengaytiruvchi ta‘siri kamayadi.

Propranolol ta‘sirida ergotaminning samarasini yuzaga chiqishi sust bo‘lishi, etanol ta‘sirida uning gemodinamik samarasini o‘zgarishi qayd etilgan.

Shunday qilib, keltirilgan ma‘lumotlardan ko‘rinib turibdiki, propranolol juda ko‘pchilik dori preparatlari bilan qo‘shib berilganda turli farmakologik va farmakokinetik o‘zgarishlar ro‘y berishi mumkin.

Bularning orasidan salbiy holatlar ancha xavf tug‘diradi.

Propranolol bu yerda keltirilmagan amaliyotda kam ishlatiladigan dori preparatlari bilan ham o‘zaro ta‘sir ko‘rsatadi. Shu sababli farmakoterapiya amaliyotida propranololni boshqa dori vositalari bilan birga ishlatilishi iloji boricha cheklanishi ma‘qulroq bo‘ladi. Birga ishlatish zaruriyati tug‘ilsa salbiy holatlarning oldini olish choralarini ko‘rish lozim.

### **Bisoprolol (Konkor)**

Preparatning biosamaradorligi yuqori darajada bo‘lib, 75–80% tashkil etadi.

Qariyalarda yanada ko‘payadi. Ovqat massasi biosamaradorlikka ta‘sir etmaydi.

Bisoprolol lipofil va gidrofil xossalariga ega bo‘lganligi uchun gemotoentsefalik baryerdan o‘tadi.

Plazma oqsili bilan bog‘lanishi propranolol fumaratning – 30% ni, bisoprolol gidroxlortiazidning 40 – 68% tashkil etadi.

Og‘iz orqali kiritilganda bisoprolol ichakdan so‘rilgandan so‘ng jigardan birinchi bor o‘tishida 20% i metabolizmga uchrab, uchta faol bo‘lmagan metabolitlar hosil qiladi.

Bisoprolol fumaratning yarim chiqib ketishi ( $T_{1/2}$ ) 7 – 15 soat, bisoprolol gidroklorid esa 4–10 soatni tashkil etadi. Preparatning 50% o‘zgarmagan holda buyrak orqali, 2% jigar o‘ti bilan chiqariladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o‘zaro ta’siri**

Antatsidlar va diareyaga qarshi qo‘llanadigan dori vositalari bisoprololning so‘rilishini kamaytirishi mumkin.

Antiarritmik ta’sirli preparatlar bilan birga ishlatilishi natijasida qon bosimining keskin pasayishi, yurak urishining sekinlashishi, yurak faoliyati zaiflashishi mumkin.

Adreno-simpatomimetiklar (ko‘z tomchisi, burin tomchisi va yo‘talga qarshi preparatlar tarkibiga kiruvchilar ham) bisoprolol samarasini kamaytiradi.

Kaltsiy kanali blokatorlari (verapamil, diltiazem) birga qo‘llanilganda arterial bosimni keskin tushib ketishi, yurak urishini sekinlashishi va yurak faoliyatining yetishmovchiligi yuzaga chiqishi mumkin.

Insulin va og‘iz orqali qabul etiladigan gipoglikemik ta’sirli preparatlarni bisoprolol kuchaytiradi (plazmadagi glukoza miqdorini nazorat qilinishi lozim).

Bisoprololning klonidin, nifedipin, rezerpin, rifampitsin, ergotamin birga qo‘llanilganda bo‘ladigan o‘zaro ta’siri propranolol izohida keltirilgan.

### **Atenolol**

Qabul etilgan atenolol tabletkasi ichakdan dozaning 50–60% so‘riladi. Ovqat massasi so‘rilishiga deyarli ta’sir etmaydi. Qariyalarda yarim chiqib ketishi vaqti ( $T_{1/2}$ ) uzayadi.

Atenolol boshqa  $\beta$  - adrenoblokatorlardan farqli o‘laroq, suvda



erishi yog'dagiga qaraganda ko'proq bo'lgani uchun gematoensefalik baryerdan o'tishi qiyinroq. Shu sababdan MNS ga ta'siri va nojo'ya samarasi kam. Atenolol organizm to'qimalarida va biologik suyuqliklarida (miya to'qimasidan va serebrospinal suyuqlikdan tashqari) tarqaladi.

Atenolol qon plazmasi oqsillari bilan 5–15% gacha bog'lanadi. Qabul qilingan dozaning taxminan 40–50% i o'zgarmagan holda buyrak orqali chiqariladi. Qolgan qismi esa metabolitlar shaklida ajraladi.

Atenololning 10% i jigarda metabolizmga uchraydi. Buyrak faoliyati normal bo'lgan odamlarda yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 6–7 soatni tashkil etib, qariyalarda qisqaroq bo'ladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Diuretiklar bilan birga berilganda atenololning antigipertenziv ta'siri kuchayadi.

Alkuroniy xlorid bilan birga qo'llanilganda gipotenziya va bradikardiya kuzatilishi qayd etilgan. Aritmiyaga qarshi ta'sirli dizopiramid preparati bilan birga ishlatilganda uning qondagi maksimal konsentratsiyasini o'shi-shi va klirensining kamayishi yuzaga chiqadi. Antiagregant, angioprotektor va immuno - modulator ta'sirga ega bo'lgan kurantil preparati bilan birga berilganda bradikardiya va asistoliya qayd etilgan.

Lipazaferment ingibitori orenstat atenololning antigipertenziv ta'sirini kamaytirib, qon bosimining keskin ko'tarilishi va gipertonik krizga sababchi bo'lishi mumkin.

Atenololning ingalatsion narkoz moddalari, verapamil, indometatsin, napraksen, klonidin, kofein, nifedipin preparatlari bilan qo'shib ishlatilganda o'zaro ta'sirida bo'ladigan farmakologik va farmakokinetik o'zgarishlar anaprilin va konkor preparatlar izohida keltirilgan.

## Kaltsiy kanali blokatorlari

Bu guruhga kiruvchi preparatlar jigardan birinchi bor o'tishida metabolizmga uchrashi yuqori tezlikda bajariladi. Biologik samaradorligi turlicha bo'lib, 15–75% gacha bo'ladi. Ularning yarim chiqib ketish davri uncha katta emas.

### Verapamil

Og'iz orqali qabul qilinganda verapamil tabletkasi ichakda to'liq so'rilib, qon tarkibida jigardan birinchi bor o'tishida metabolizmga uchrangani sababli uning biosamaradorligi faqat 20–35% ni tashkil etadi.

Verapamilning qondagi maksimal konsentratsiyasi 1–2 soat ichida yuzaga chiqadi. Ichak bo'shlig'ida faol moddani tabletkadan ajralishi sekin bo'lgan holatlarda esa 4–8 soat mobaynida kuzatiladi.

Venaga yuborilganda ta'siri 2–5 daqiqada boshlanib, 30–60 daqqa davom etadi, ichilganda esa ta'siri 1,5–2 soatda boshlanib, 6 soatgacha davom etadi. Verapamilning depo – preparati qabul qilinganda samarasi 6 soat ichida boshlanib, 16 soatgacha davom etadi.

Verapamilning 90% qondagi albumin glikoprotein oqsillari bilan bog'lanadi.

Preparatning metabolizmi jigarda sodir bo'lib, N - alkil-lanish yo'li bilan norverapamil, keyin sitoxrom - 450 va boshqa fermentlar ishtirokida O - demetillanishi natijasida O - demetillan-gan metaboliti hosil bo'ladi.

Og'iz orqali qabul qilinganda verapamil tabletkasi ichakdan so'rilgandan so'ng uning metaboliti norverapamil tezlikda qonda paydo bo'lib, konsentratsiyasi preparatning qondagi konsen-tratsiyasiga yaqin bo'ladi.

Uning samarasi esa kuchsiz, lekin O - demetillangan metaboliti o'z ta'siri bo'yicha verpamildan qolishmaydi. Bu metabolit glyukuropid shaklida bog'langan nofaol holda bo'ladi.

Qabul qilingan yoki venaga yuborilgan verapamilning bir martalik dozasi 70% i buyraklar orqali chiqariladi, 16% i oshqozon-ichak tizimi va faqat 3% - i o'zgarmagan holda peshob bilan 5 kun davomida ajraladi.

Verapamilning yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) uning dori shakliga va yuborish yo'liga bog'liq. Ichga qabul qilinadi preparatning bir martalik dozasi yarim chiqib ketishi 2,8 – 7,4 soatga, qayta qayta qabul etilganda 4,5–12 soatga teng. Tanada tarqalishining tezkor fazasi 18 – 35 daqiqa davom etadi. Asta - sekin fazasida uning yarim chiqib ketishi o'rtacha 3–7 soat.

Verapamil peshob bilan ozgarmagan holda va metabolitlar shaklida chiqariladi.

Yarim chiqib ketish davri 6–12 soat. Tarqalish hajmi 1,8 – 6,8 l/kg.

## Nifedipin

Og'iz orqali qabul qilingan nifedipinning 90% ichakdan so'riladi, lekin uning birinchi bor jigardan o'tishida metabolizmga uchrashi sababli 65–70% qon aylanishi sistemasida bo'ladi. Kapsula holdagi preparatning tabletka shakliga qaraganda so'rilishi tez va to'liq bo'ladi.

Nifedipinning o'rtacha biosamaradorligi 52% ni tashkil etadi. Ovqat massasi so'rilishiga ta'sir etmaydi.

Nifedipinning uzoq muddatli ta'sir etuvchi dori shakllarining so'rilishi sekinlik bilan davom etadi.

Tabletka shaklidagi nifedipinning qondagi maksimal konsentratsiyasi o'rtacha 2–3 soatda namoyon bo'ladi. Lekin bu ko'rsatgich o'zgaruvchan bo'lib 0,6 – 6 soatgacha bo'lishi mumkin.

Preparatning kapsulalik shaklining qondagi yuqori konsentratsiya 20 – 45 daqiqada yuzaga chiqadi. Preparat ichga qabul qilinganida ta'siri 0,5–1 soatdan so'ng boshlanib 4 – 6 soat davom etadi.

Nifedipinning plazma oqsillari (albumin) bilan bog'lanishi 92–98% ni tashkil etadi. Shu sababli nifedipin suvda yomon eriydi. Uning qondagi va serebrospinal suyuqlikdagi erkin holdagi dori konsentratsiyasi kam miqdorda bo'ladi.

Nifedipinning oksidlanish bilan boradigan jigardagi metabolizmi natijasida faol bo'lmagan metabolitlar (2,3-dimetil – 4-(2-Nifenil) – 3,5-piridin karboksilat) hosil bo'ladi. Metabolitlar buyrak orqali chiqariladi.

Nifedipinning qondagi konsentratsiyasining yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) dori shakliga va yuborilgan yo'lga bog'liq: venaga yuborilganda 1,5 soat, ichga qabul qilinganda kapsula – 3 soat, tabletka – 5–11soat. Preparatning umumiy tizim klirensi 0.5 l/kg soat bo'lib, bu dorining jigarda metabolizmi va to'qimada tarqalish hajmiga bog'liqligi bilan tushintirildi.

### **Diltiazem**

Qabul qilingan diltiazem dozasining 80 – 90% oshqozon-ichakdan so'riladi. Lekin so'rilgandan so'ng jigardan birinchi bor o'tishida metabolizmga uchrab, 40 – 45% qon aylanish tizimiga o'tadi. Diltiazemning qondagi maksimal konsentratsiyasi yoki 2–3 soat yoki 3 va 3 soatdan keyin (ichak - jigar retsirkulatsiyasi hisobiga bo'lishi mumkin) kuzatiladi.

Preparatning 70–85% plazma oqsillari (5–40% albuminlar qolganlari glikoprotein va gammaglobulin bilan) bilan bog'lanadi.

Diltiazem jigarda metabolizmga uchrab, faol bo'lgan dezatsetildiltiazem metabolitini hosil qiladi. Diltiazem faolligini 40% - i metaboliti hisobiga to'g'ri keladi.

Diltiazemning metaboliti asosan oshqozon-ichak (65%) va kamroq buyraklar (35%) orqali organizmdan chiqariladi.

### **Amlodipin**

Tabletka shaklidagi amlodipinning ichakdan soʻrilishi sekin davom etadi. Biosamaradorligi 60 – 65%, plazmadagi maksimal konsentratsiyasi preparat qabul qilingandan song 6 – 12 soat oʻtgach kuzatiladi. Uzoq muddat qabul qilinganda uning doimiy konsentratsiyasi 7 – 8 kundan keyin namoyon boʻladi.

Amlodipinning plazma oqsillari bilan bogʻlanishi 97 – 98% ni tashkil etadi.

Preparat jigarda metabolizmga uchrab, nofaol metabolitlarni hosil qiladi. Ular buyraklar va jigar orqali chiqariladi.

Amlodipinning yarim chiqish davri 30 – 50 soat.

### **Kaltsiy kanal blakatorlarining boshqa dori preparatlari bilan oʻzaro taʼsiri**

Nifedipin, verapamil boshqa antigipertenziv preparatlar ( $\beta$ -adrenoblokatorlar, nitratlar) bilan birga ishlatilganda ularning gipotenziv samarasi qoʻshilib kuchliroq namoyon boʻladi.

Kaltsiy antagonistlari taʼsirida digoksinning qondagi konsentratsiyasi oshadi.

Shu sababli ular birga ishlatilganda yurak glukozidining dozasiga oʻzgartirish kiritladi. Shunga oʻxshash difeninning metabolizmi sekinlashishi sababli uning qondagi konsentratsiyasi ortadi.

Mikrosomal fermentlar ingibitorlari siklosporin, simetidid taʼsirida nifedipinning qondagi konsentratsiyasi koʻtarilib, salbiy taʼsirlar kuzatilishi mumkin.

Nifedipin va xinidin birga ishlatilganda keyingi preparatning qondagi konsentratsiyasi 50 % ga kamayadi.

Shuning uchun uning antiaritmik samarali ta'siri ham yuzaga chiqmasligi mumkin.

Teofillin bilan qo'shib berilganda esa aksincha uning plazmadagi konsentratsiyasi ortishi sababli terapevtik samarasi kuchayib, salbiy holatlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Narkotik analgetik fentanil va nifedipin birga qo'llanilganda qon bosimi keskin tushib ketishi natijasida kollaps holati ro'y berishi mumkin.

Buning oldini olish maqsadida analgetikni berish kamida 36 soat to'xtatilgandan keyin nifedipin tayinlanadi.

### **3. 2. Nafas a'zolari kasalliklarida dori vositalarining kinetikasi**

Yurak - o'pka faoliyatining yetishmovchiligi va gemodinamikani o'zgarishi bilan kechadigan o'pka kasalligi dorilar kinetikasiga o'z ta'sirini ko'rsatmay qolmaydi. Bunday patologiyada asosan dorilarning so'rilishi, tarqalishi va chiqib ketishi izdan chiqadi.

Olib borilgan eksperimental va klinik tekshirishlarda antibiotiklarning (gentomitsin, mezotsilin) va boshqa preparatlarni (teofillin) qondagi konsentratsiyasi o'pkaning og'ir kasalliklarida nazorat guruhiga nisbatdan uzoq vaqt saqlanib qolishi qayd etilgan. Masalan, yurak - o'pka sindromli surunkali obstruktiv kasalligi bilan og'rigan bemorlarda kardiopulmonal sindromsiz ushbu xastalikni kechishida teofillinning qondagi konsentratsiyasi yuqori bo'lgan holda preparatning umumiy klirensi pasayishi aniqlangan.

O'pkaning boshqa kasalliklarida (pnevmoniya, emfizema va boshqalar.) dorilarni tanada tarqalishining o'zgarishi ham kuzatiladi. O'pka to'qimasining patologik qismida dorilarning tarqalishi sog' to'qima qismiga nisbatan kam bo'lishligi ko'rsatilgan.

Masalan, ampitsillin antibiotigining miqdori o'pka sog' to'qimasidagiga qaraganda 4 marta kam bo'lgan.

O'pkaning atelektaz bo'lgan qismida ampitsillinning miqdori normal holatidagi o'pka to'qimasiga qaraganda 40 marta kam bo'lgan.

Shuning bilan bir qatorda, ayrim dori preparatlarining patologik o'zgargan o'pka to'qimasida normal bo'limiga nisbatdan, aksincha yuqori bo'ladi.

Masalan, o'pka rak kasalligi bilan og'riqan bemorlarda operatsiya jarayonida eritromitsin antibiotining miqdori sog' o'pka to'qimasida qon plazmasidagi konsentratsiyasiga nisbatan 4,5–5,5 marta yuqori, rak oldi to'qimasida esa 2–2,5 marta ortiq bo'lgan. Bronxlar shilimshig'ida eritromitsinning miqdori qondagi miqdori-ni 80 – 90 % ni tashkil etgan.

O'pka kasalligi bilan og'riqan bemorlarni davolashda ayrim preparatlarni aerazol shaklida ishlatib ko'rilgan. Bunda dorilarni o'pka to'qimasiga so'rilishi va o'tishi turlicha bo'ladi.

Aerazol shaklidagi dorilarni o'pka to'qimasiga so'rilishi va o'tishi o'pka kasalligining turiga, og'ir yengilligiga bog'liqdir. Masalan, o'pkasil kasalligining o'pka to'qimasini chegaralangan jorhatli shaklida pnevmosklerotik va boshqa o'zgarishlar bilan kechadigan turiga nisbatan streptomitsin va izoniazidning aerazol holida qo'llanilganda so'rilishi ko'proq va tezroq bo'lgan.

Dori vositalari ayniqsa antibakterial ta'sirli preparatlar bilan o'pka kasalliklarini davolashda ularning bronxial sekretiga o'tishi ahamiyatli. Tekshirishlar natijasida preparatlarning sekretka o'tishi turlicha bo'lishi aniqlangan.

Masalan, sefalosporinlarning penitsillinlarga qaraganda bronxial sekretga o'tishi yuqori darajada, tetratsiklinlar, makrolidlar ning o'tishi esa nisbatan kamroq bo'lishi o'rganilgan. Ayrim antibiotiklarni (ampitsillin, amoksitsillin, oleondomitsin) o'pka to'qimasining yallig'lanishi darajasiga qarab sekretga o'tishini ortishi, boshqa preparatlarning (streptomitsin va boshqalar) sekretka o'tishi esa o'zgarmaganligi aniqlangan.

**Dori preparatlari bir marta yuborilganda uning  
plazmadagi va bronxial sekretidagi konsentratsiyasi**

Preparatlar	Doza (g)	Yuborish yo'li	Plazmadagi o'rtacha konsentratsiyasi (mkg/ml)	Bronxial sekretda o'rtacha konsentratsiyasi (mkg/ml)	Bronxial sekretda va plazmadagi konsentratsiya nisbati (%)
Ampitsillin	1	ichga	3,1	0,1	3
Amoksitsillin	1	ichga	6,9	0,4	6
Amoksatsillin	0,5	ichga	2,8	0,5	17
Sifridin	1	ichga	7,8	1,2	15
Sefotoksim	1	m/o	10,6	1,9	24
Diksitsillin	0,2	ichga	38	0,7	18
Eritromitsin	0,5	ichga	1,3	2,8	215
Oleandomitsin	0,5	ichga	2,4	3,5	– 150
Amikatsin	0,5	m/o	10–11	2,7–5	18–50
Sulfametoksazol	0,8	ichga	47,4 (sul)	8,7 (sul)	18 (sul)
Trimetoprim	–0,16	ichga	1,6 (tri)	2,2 (tri)	– 140 (tri)



### **3. 2. 1. Bronxial astma kasalligida ishlatiladigan ayrim asosiy dori moddalarning qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi**

#### **Erlix hujayralaridan gistamin va boshqa yallig'lanish mediatrlarini ajrashini kamaytiruvchi preparatlar Kromoglitsil kislota, nedokramil natriy:**

Ushbu preparatlar asosan nafas yo'llari orqali ingalator yordamida yuboriladi va mahalliy ta'sir etadi. Og'iz orqali qabul qilinganda biosamaradorligi past (kromoglitsil kislota – 0,5–2%, nedokramil natriy – 6–9%). Ingalyatr yordamida nafas olinganda preparatning 90% i traxeyada va yirik bronxlarga yopishib qoladi, faqat 10% mayda bronxlarga (bronxiollarga) yetib boradi. Preparatni nafas yo'lida yaxshi tarqalishi uchun ingalyatsiyadan 5–10 daqiqa oldin qisqa muddatli ta'sir qiladigan  $\beta_2$ -adrenomimetlarni 1–2 hidlash tavsiya etiladi. Preparatlarni eng yuqori samarasi ingalyatsiya qilindan boshlab 2 soatda yuzaga chiqadi va 5–6 soat davom etadi. Kromoglitsil kislotaning plazma oqsili bilan bog'lanishi – 65%, yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) – 1,5 soat, metabolizmga uchramaydi. Barobar miqdorda peshob va jigar o'ti bilan o'zgarmagan holda chiqib ketadi.

#### **Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri**

Kromoglitsil kislotani og'iz orqali va ingalyatsiya yo'li bilan yuboriladigan  $\beta$  - adrenomimetiklar va glyukokortikosteroidlar, teofillin va boshqa metilksantinlar va antigistamin ta'sirli preparatlar bilan birga ishlatilganda uning samarasi kuchliroq nomayon bo'ladi.

Glyukokortikosteroidlar bilan qo'shib ishlatishda ularning dozasini har haftada 10% kamaytirish yoki ayrim holatlarda berishni butunlay to'xtatish mumkin. Preparatlarning suyuq eritmalari bromgeksin va ambroksol bilan bir-biriga nomuvofiq.

Ko'z allergik kasalliklarida kromoglitsil kislotaning mahalliy ta'siridan foydalaniladi, glyukokortikosteroidlarni qo'llashga ehtiyoj sezilmaydi.

### **Ketotifen**

Og'iz orqali qabul qilinganda to'liq va yaxshi so'riladi. Ovqat bilan birga qabul qilinganda ichakdan so'rilishi o'zgarmaydi. So'rilgandan so'ng jigardan ilk bor o'tishida 50% gacha metabolizmga uchraydi; qon plazmasidagi konsentratsiyasi – 2–4 soatda namoyon bo'ladi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi – 75%. Organizmdan chiqarilishida ikki faza kuzatiladi. Birinchi fazada yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) – 3–5 soat, ikkinchi fazada – 21 soat. Buyraklar orqali 60–70% metabolitlar shaklida va 1% - o'zgarmagan holda chiqariladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Ketotifen tinchlantiruvchi, uxlatuvchi, antigistamin preparatlarining va etanolning samarasini kuchaytirishi mumkin. Ketotifen og'izdan qabul qilinadigan gipoglikemik ta'sirli preparatlar bilan birga ishlatilganda trombotsitlarning miqdorining vaqtinchalik kamayishi kuzatilgan. Ushbu guruh preparatlarini bronxlarning torayishi bilan kechadigan kasalliklarda ishlatiladigan boshqa hamma dorilar bilan birga ishlatishi mumkin.

### **Selektiv $\beta_2$ -adrenomimetiklar** **Salbutamol**

Aerozol nafas yo'li bilan yuborilganida tez so'riladi, lekin uning ishlatiladigan dozasining qondagi konsentratsiyasi juda kam miqdorda bo'ladi.

Og'iz orqali qabul qilinganida ichakda yaxshi so'riladi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi – 10%. Jigardan birinchi bor o'tishida va balki ichakda ham metabolizmga uchrab, nofaol sulfatli konyugat hosil qiladi. Yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 2–7 soat. Salbutamol metabolit va o'zgarmagan shaklda peshob va qisman najas bilan chiqib ketadi.

### **Fenoterol**

Og'iz orqali qabul qilinganida, ichakdan to'liq so'riladi. Jigardan ilk bor o'tishida tez metabolizmga uchraydi, jigar o'ti va peshob bilan nofaol metabolitlar shaklida butunlay chiqib ketadi. Ingalyatsiya qilinganda qonga kichik miqdorda o'tadi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

$\beta$  - adrenergik, antixolinergik preparatlari, ksantin unumlari, kortikosteroidlar va diuretiklar fenoterol samarasini va nojo'ya ta'sirining kuchaytirishi mumkin.  $\beta$  - adrenoblokatorlar fenoterol efektini ancha pasaytiradi. MAO ingibitorlari va uchsiklik antidepressantlar birga qo'llanilganda fenoterol ta'siri kuchayadi. Ftorotan, trixloretilen, enfluran ingalatsion narkoz moddalari fenoterolning yurak qon tomir sistemasiga ta'sirini kuchaytirishi mumkin. Ta'sir mexanizmi o'xshash bronxolitiklar va fenoterol birga ishlatilganda ularning samarasi birga qo'shilishi va dozaning ko'payishi hisobiga noxush holatlar bo'lishi mumkin. Ftorotan ta'sirida miokardni fenoterolga sezuvchanligi oshadi va aritmiya kuzatiladi.

### **Formoterol**

Nafas yo'li bilan yuborishda preparatning bir qismi yutilishi mumkin. Oshqozon-ichakka tushganda 65% i tez so'riladi.

Qon plazmasidagi eng yuqori konsentratsiyasi – 0,5–1 soatda yuzaga chiqadi. Plazma oqsillari bilan bog‘lanishi – 61 – 64%. Yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 2–3 soat. Glyukaron kislotasi bilan konyugatsiyalanib metabolizmga uchraydi.

Organizmdan buyraklar orqali (70%) va ichak bilan (30%) chiqariladi. Buyrak klirensi 150ml/daqiqqa.

Nafas yo‘li bilan qabul qilinganda tez so‘riladi. Plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi – 15 daqiqada, o‘pkadagi konsentratsiyasi – 21–27% (turbaxaler yordamida ingalatsiya qilinadi). Biosamaradorligi – 46%, plazma oqsillari bilan bog‘lanishi – 50%, yarim chiqish vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 8 soat.

### **Terbutamin**

Venaga yuborilganida «konsentratsiya vaqt» ko‘rsatkichi uch fazadan iborat – tana bo‘yicha tez tarqalishi, oraliq va kech chiqib ketish fazalari. Takror yuborilganida oxirgi yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) 16–20 soat.

Ovqat bilan birga qabul qilinganida biosamaradorligi 14–15% ga kamayadi, terbutalinning bir martalik dozasi venaga yuborilganida tarqalish hajmi ( $V_d$ ) – 114 litr, umumiy klirens – 213 ml/daqiqqa, organizmda ortacha saqlanishi – 9 soat. Buyrak klirensi – 149 ml/daqiqqa. Sulfat va glyukaron konyugatlarini hosil qilishi bilan metabolizmga uchraydi. Metabolitlari peshob bilan chiqib ketadi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o‘zaro ta’siri**

Noselektiv ta’sirli  $\beta$  - adrenoblokatorlar terbutalin ta’sirini qisman yoki butunlay pasaytirishi mumkin.

M - xolinoblokatorlardan ipratropium bromid (Antrovent): antrovent lipidlarda yomon eriydigan bo‘lgani uchun ingalyatsion yo‘l bilan yuborilganda shilliq parda orqali deyarli so‘rilmaydi.

Oshqozon-ichakdan ham soʻrilishi juda kam. Preparatning terapevtik dozada ingalatsiya qilinganda uning qon tizmasidagi konsentratsiyasi ogʻiz orqali va venaga yuborilgandagiga qaraganda 1000 marta kam boʻladi. Bunda biosamaradorligi – 10% atrofida. Preparat taʼsirining boshlanishi 5–25 daqiqada, eng yuqori samarasi – 30–180 daqiqada yuzaga chiqadi, taʼsirining davom etishi 6–8 soat. Kumulyatsiya bermaydi. Atrovent asosan ichak orqali preparat 25% oʻzgarmagan holda, qolgan qismi metabolizmi shaklida chiqib ketadi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan oʻzaro taʼsiri**

Antixolinerik preparatlar bilan birga berilsa, sinergizm kuzatiladi.  $\beta$  - adrenomimetiklar va ksantin unumlarining bronxolitik samarasini oshirishda; parkinsonizmga qarshi taʼsirli preparatlar, xinidin, uchsiklik antidepressantlar bilan birga ishlatilganda antroventni antixolinerik samarasi kuchayishi mumkin.

Salbutamol bilan birga berilganda koʻzning ichki bosimini koʻtarilishi va shu kasallikka beriluvchan odamlarda yopiq burchakli oʻtkir glaukoma holati namoyon boʻlishi mumkin.

### **Fosfodiesteraza ingibitorlari (metilksantinlar)**

#### **Teofillin**

Ogʻiz orqali qabul etilganda: metilksantinlar, shu jumladan teofillin, ichakdan yaxshi soʻriladi. Ovqat massasi preparat soʻrilishi tezligiga va uning klirensiga taʼsir etishi mumkin. Biosamaradorligi 90–100%. Qon plazmasidagi konsentratsiyasi 1–2 soatda boshlanib, 4 – 6 soatda yuzaga chiqadi.

Teofillinning suvda eriydigan preparati eufillin (teofillin – 80% va etilendiamin – 20%) mushaklar orasiga yuborilganda

soʻrilishi sekin va toʻliq boʻlmaydi (24% eritmasi yuborilgan joyda choʻkmaga tushadi). Shu sababdan uning 2,4% eritmasi venaga yuboriladi.

Teofillin saqlagan uzoq muddatli taʻsir etadigan preparatlarning (teobiolong, durofimin retard va boshqalar.) biologik taʻsiri turlicha boʻlib, oʻzgaruvchan kengligi katta, plazmadagi yuqori konsentratsiyasi – 2–6 soatda boshlanib, 12–24 soat va undan ortiq davom etadi.

Teofillin jigarda sitoxrom - 450 ning bir necha fermentlari ishtirokida metabolizmga uchraydi. Uning metabolitlari (1,3–metilmochevina kislota, 3–metilksantin) peshob bilan chiqib ketadi, 10% i esa oʻzgaragan holda ajraladi. Teofillinning *klirensi* jigar kasalligida, yurak faoliyatining yetishmovchiligida, surunkali alkogolizmida, oʻpka shishida, oʻpkaning surunkali obstruktiv kasalligida kamayadi. Bunday holatlarda preparat dozasi oʻzgartirishga toʻgʻri keladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan oʻzaro taʻsiri**

Makrolid antibiotiklari, allopurinol, indometatsin, ogʻiz orqali beriladigan kontratseptiv preparatlar, izoprenalin, linkomitsin dori vositalari bilan birga berilganda teofillinning klirensi kamayadi.  $\beta$  adrenoblokatorlar (ayniqsa selektiv taʻsirli) bilan qoʻshib ishlatilsa teofillinning bronxlarni kengaytirish taʻsiri kamayadi.

$\beta$  - adrenomimetiklar, kofein, furasemid bilan birga berilganda esa teofillinning taʻsiri kuchayadi. Metabolizm induktorlari (difenin, karbamazepin, fenobarbital, rifampitsin, izoproterenol) teofillinning metabolizmini tezlashtiradi va uning qon plazmasidagi konsentratsiyasini kamaytiradi.

Verapamil yoki nifedipin va teofillin preparatlarni birga qabul qilgan bemorlarda qon plazmasida metilksantin (teofillin) unumining konsentratsiyasi oshishi va nojoʻya taʻsiri kuzatilgan.

Disulfiram preparati bilan birga qo'llanilganda teofillinning qon-dagi konsentratsiyasi ko'tarilib, zaharlanish holatlari yuzaga chiqishi mumkin. Shunga o'xshash efedrin ham teofillinning zaharli ta'sirini oshiradi.

Metilksantinlarni (shu jumladan teofillinni ham) selektiv  $\beta_2$ -adrenostimulyatorlar bilan birga ishlatishda bronxlarni kengaytirish ta'sirlari qo'shilib zo'rayadi. Enoksatsin va boshqa ftorxinolin unumlari bilan birga qo'llanilganda teofillinning qon zardobidagi konsentratsiyasi oshishi mumkin.

Metilksantinlarni shu jumladan teofillinning preparatlarini yuqorida keltirilgan holatlarini va boshqa dori vositalari bilan birga qo'llanilganda bo'ladigan farmakokinetik o'zgarishlarni inobatga olib, tegishli choralar (beriladigan preparat dozasi o'zgartirilishi) ko'rilishi tavsiya etiladi.

### **Bronxoobstruktiv sindromda ishlatiladigan gormonal preparatlar farmakokinetikasi**

Og'iz orqali qabul qilinadigan glyukokortikosteroidlar organizmga umumiy ta'sir ko'rsatadi. Ular ichakdan yaxshi so'riladi va gistogematik baryerlardan, shu jumladan gematoensefalik to'siqdan yengil o'tadi. Bunday xususiyat glyukosteroidlarni sintetik preparatlariga (deksametazol, betametazon va triamsinolon) uncha xos emas. Ularning biologik to'siqlardan o'tishi ancha sust darajada bo'ladi.

### **Gidrokortizon**

Og'iz orqali qabul qilinganda: ichakdan yaxshi so'riladi. Biosamaradorligi – 80–90%. Qon plazmasida eng yuqori konsentratsiyasi – 1 soatda boshlanib, 4–6 soat davom etadi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi – 40–90%.

Yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 80–120 daqiqa.

Eritmasini mushaklar orosiga yuborilganda soʻrilishi sekin kechadi (24–48 soat). Boʻgʻimlarga yuborilganda ham terapevtik samarasi sekin boshlanib (6–24 soat) bir necha kungacha va haftagacha davom etadi. Jigarda metabolizmga uchrab, asosan metabolit shaklida peshob bilan chiqib ketadi.

### **Prednizolon**

Ogʻiz orqali yuborilganda ichakdan yaxshi soʻriladi. Biosamaradorligi – 95–100%, eng yuqori konsentratsiyasi (qonda) – 1–2 soatda boshlanib, 4–6 soat davom etadi. Jigarda metabolizmga uchrab, peshob bilan chiqariladi.

### **Beklometazon dipropianat**

Aerozol shaklida ingalyatsiya qilinganda mahalliy taʼsir koʻrsatadi. Preparatning 10–20% opka toqimasida tarqaladi. Bunda preparatning oʻpka toʻqimasida konsentratsiyasi ogʻiz orqali qabul etilganga nisbatan 10 marta koʻproq boʻladi. Oʻpka toʻqimasidagi eng yuqori konsentratsiya 5 daqiqada boshlanadi.

Taʼsirning davom etishi 4 – 8 soat. Oʻpka toʻqimasida metabolizmga uchrab yalligʻlanishga qarshi taʼsiri koʻproq boʻlgan beklometazon monopropianat metaboliti hosil boʻladi. Ichakda soʻrilganda biosamaradorligi 15% ni tashkil etadi. Shuning uchun umumiy taʼsiri bilinar – bilinmas. Jigarda metabolizmga uchrab, peshob bilan chiqariladi.

### **Budesonid**

Aerozol ingalyatsiya qilinganda 25% i oʻpka toʻqimasida boʻladi.



Bunda uning o'pka to'qimasidagi konsentratsiyasi og'iz orqali qabul etilganga qaraganda 10 marta ko'proq bo'ladi, ta'sirning davom etishi 6–10 soat.

Ichakdan so'rilishi 10%. O'pka to'qimasidan biologik samaradorligi 28% tashkil etadi. Eng yuqori konsentratsiyasi qon plazmasida 15–45 daqiqada boshlanadi.

\Preparat dozasining 75% i so'rilib qonga o'tadi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 88% . Qondagi preparatning 90% gacha jigarda parchalanadi. Asosan peshob bilan nofaol shaklida chiqariladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Glukokortikosteroidlarning ta'sirini mikrosomal fermentlar induktorlari (fenobarbital, difenin, rifampitsin, efedrin va boshqalar.) kamaytirishi sababli ularni qo'shib qo'llash noo'rin hisoblanadi. Miasteniya ishlatiladigan antixolinesteraza preparatlarning ta'sirini glukokortikosteroidlar kamaytiradi. Glukokortikosteroidlarning nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar birga ishlatilganda ularning ultseragen (yara hosil bo'lishi) ta'siri oshadi.

Bilvosita antikoagulantlarni (neodikumarin, sinkumar va boshqa.) glyukokortikosteroidlar bilan birga berilganda esa gipokaliemiya yuzaga chiqishi mumkin.

Bukarbon glibenklamid bilan birga qo'llanilgan gipoglikemiya holati kuchayadi.

Glyukokortikosteroidlarni bevosita ta'sir etuvchi antikoagulantlar (geparin) bilan bir shprida aralashtirish cho'kma hosil qiladi. Shuning uchun ularni qo'shib bo'lmaydi.

Bronxobstruktiv sindromda glyukokortikosteroidlarni selektiv  $\beta$ -adrenomimetiklar, metilksantinlar, M - xolinoblokatorlar va semiz (Erlix) hujayralardan gistamin ajralishini kamaytiruvchi (intal) preparatlar bilan birga ishlatish o'rinli hisoblanmaydi.

### 3. 3. Oshqozon-ichak kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi

Dori vositalarining oshqozon-ichakdan qonga soʻrilishi koʻp tomondan uning fiziologik va ayniqsa patologik holatiga bogʻliq. Tibbiyot amaliyotida bemorni davolashda ishlatiladigan turli shakldagi (qattiq va suyuq) dori vositalarining koʻpchiligi ogʻiz orqali yuborilganligi sababli ularning rezorbtiv taʼsiri oshqozon-ichakdan soʻrilishdan keyin namoyon boʻladi.

Dorilarning soʻrilishi oshqozon va ichakning shilliq pardasi orqali bajarilgani sababli uning turli kasalliklarida (yalligʻlanish, yara va boshqalar) bu jarayon faoliyatining izdan chiqishi natijasida kutilgan davo samarasi boʻlmasligi mumkin. Odatda, oshqozon-ichakning ogʻir kechuvchi kasalliklarida dorilarning soʻrilish tezligi va miqdori kamayadi.

Lekin soʻrilgandan soʻng jigardan birinchi bor oʻtib, kuchli taʼsir etuvchi ayrim dori preparatlarining (propranolol) taʼsiri jigar yoki oshqozon-ichak kasalliklarida oshadi. Bu holat dorining surilishida va jigardan oʻtishida biotransformatsiyaga kam uchrashi natijasida, uning koʻproq miqdori qon aylanish sistemasiga otishi bilan tushintiriladi. Koʻpchilik dori vositalari oshqozon boʻshligʻidan soʻrilmaydi yoki kam soʻriladi. Lekin oshqozon kasalligida ularning ichakda soʻrilishi ham susayishi mumkin.

Masalan, oshqozonda xlorid kislotaning kamayishi va shilliq qavati atrofiyasi natijasida kuzatiladigan.

Adisson – Birmberg kasaligida (permitsioz kamqonlik, vitamin B<sub>12</sub> yetishmovchiligi bilan bogʻliq kasallik) sefaleksin preparatining ichakda soʻrilishini kamayishi aniqlangan. Surunkali gastrit va oshqozon oʻn ikki barmoq yara kasalligini xurujida levomitsetin preparatining soʻrilishini kamayishi kuzatilgan.

Oshqozon va ichakning shu kasalligida (stenoz boʻlmagan holatida) ampitsillinning soʻrilishi yuqori boʻlgan, ushbu yara

kasalligining stenozli turida esa antibiotikning soʻrilishi aksincha kamaygan.

Ingichka ichakning yalligʻlanishi va shilliq parda qilchalari-ning atrofiyasi kasalligida ogʻiz orqali qabul qilingan bir qator dori preparatlarini (vitamin B<sub>12</sub>, sulfafurazol, sikloserin va boshqalar) ichakdan soʻrilishining kamayishi kuzatilgan.

Dori vositalarining soʻrilishini oʻzgarishi faqat oshqozon-ichak sistema kasalliklarida boʻlmasdan, shu sistemaga taʼsir etuvchi boshqa kasalliklarda va holatlarda ham boʻlishi mumkin.

Masalan, laboratoriya hayvonlarda oʻtkazilgan tajribada olingan natijalar shuni koʻrsatadiki, hayvonlar metotreksat bilan zaharlan-ganda va och qoldirilgan holatlarda klotoma preparatining (topfen amin kislotaning) soʻrilishi keskin kamaygan. Yurak faoliyatining surunkali yetishmovchiligi tufayli umuman organizmda shu jum-ladan oshqozon-ichakda ham qon aylanishining sekinlashib qoli shi natijasida koʻpchilik dori preparatlarining nafaqat ichakdan soʻrilishi, farmakokinetikaning boshqa koʻrsatgichlari (tarqalishi, oqsil bilan bogʻlanishi, metabolizmi, ekskretsiyasi) ham izdan chi-qadi. Bunday dorilar kinetikasini oʻzgarishi qayd etilgan, oshqozon ichak - kasalliklarida ham namoyon boʻlishi mumkin.

**Oshqozon-ichak kasalliklarida ayrim dorilar soʻrilishining  
oʻzgarishi**

<b>Kasalliklar</b>	<b>Preparatlar</b>	<b>Sorilishining oʻzgarishi</b>
Seliakiya (ichak infantilizmi)	Amaksotsillin Metrodinazol	Sekinlashadi Sekinlashadi
Kron kasalligi	Linkomitsin Metronidazol Sulfametoksazol Trimetoprim	Sekinlashadi Sekinlashadi Nomutanosiblik Nomutanosiblik
Oshqozon – oʻn ikki barmoq ichak yara kasalligi (stenozsiz)	Ampitsillin Levomitsetin	Oshadi Sekinlashadi
Oshqozon – oʻn ikki barmoq ichak yara kasalligi (stenozli)	Ampitsillin	Kamayadi
Gastroentirit		Oʻzgaruvchan
Dizenteriya (bolalarda)	Kontratseptivlar	Kamayadi Kamayadi
Pankreatit	Ampitsillin Nalidin kislota	Kamayadi
Ichak mikroflorasining oʻzgarishi	Fenaksimetil penitsillin Metronidazol	Sekinlashadi
	Levodopa	Kamayadi

### **3. 3. 1. Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yara kasalligida ishlatiladigan ayrim dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakterikasi**

#### **H<sub>2</sub>-gistamin retseptorlar blokatorlari Simetidin**

Og'iz orqali yuborilganda: ichakdan tez so'riladi. Biosamaradorligi 60–70%, ta'sirining boshlanishi 30–45 daqiqada, plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi – 1–2 soatda boshlanib,

5 – 6 soat davom etadi (shu sababli preparat bir kunda 3 – 4 marta beriladi). Yog'da erish xususiyati (lipofil) past bo'lgani uchun gematogematik baryerlardan shu jumladan gematoensefalik baryerdan yomon o'tadi.

Simetidin mikrosomal fermentlar faoliyatini ingibitori bo'lgani sababli boshqa dorilar metabolizmini sekinlashtiradi.

Jigarda biotransformatsiyaga uchrab, buyrakning koptokcha filtratsiyasi va kanalcha sekretsiyasi hisobiga organizmdan chiqib ketadi.

#### **Ranitidin**

Og'izdan qabul qilinganida: ichakda yaxshi so'riladi. Biosamaradorligi 40% atrofida, ta'sirining boshlanishi 45 – 60 daqiqada, qondagi eng yuqori konsentratsiyasi 1–3,5 soatda boshlanib, 8 – 12 soat davom etadi (shu sababdan preparat kuniga ikki marta beriladi).

Gematogematik baryerlardan shu jumladan gematoensefalik baryerdan o'tishi sust. Jigarda metabolizmga uchrab, buyrakning koptokcha filtratsiyasi va kanalcha sekretsiyasi hisobiga organizmdan chiqib ketadi.

## Famotidin

Og'iz orqali yuborilganda: ichakdan tez so'riladi. Biosamara-dorligi 40–45% atrofida; ta'sirning boshlanishi 40–60 daqiqada, qondagi eng yuqori konsentratsiyasi 1–3 soatda boshlanib, 12–24 soat davom etadi. Preparat kuniga 2 marta beriladi.

Venaga tomchilab yuborish boshlangandan keyin eng yuqori samarasi 30 daqiqada, gematoensefalik baryerdan yomon o'tadi. Jigarda metabolizmga uchramaydi.

Shu sababdan jigar kasalliklarida preparat dozasini o'zgartirish talab etilmaydi.

Buyrakning koptokcha filtratsiyasi va kanalcha sekretsiyasi tufayli organizmdan chiqariladi.

Hamma  $H_2$ -blokatorlari buyrak orqali peshob tarkibida organ-izmdan chiqarilishini inobatga olib, buyrak kasalliklarida ularning dozani kamaytirish tavsiya etiladi.

Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yara kasalligi qon oqishi bilan kechadigan holatlarda  $H_2$ -gistamin retseptorlar blokatorlari venaga yuboriladi.

### Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri

Simetidinning mikrosomal fermentlar ingibitorligini nazarga ol-gan holda, u bilan birga boshqa dori vositalarni ( $\beta$  - adrenoblokator-lar propranolol, atenolol va boshqalar, bilvosita antikoagulantlar – neodikumarin, sinkumar va boshqa, trankvilizatorlar – diazepam, mezepam, tazepam va boshqalar, fosfodiesteraza ingibitorlari – teofillin va boshqalar) berilishi tavsiya etilmaydi. Aks holda zahar-lanish holatlari namoyon bo'lishi mumkin.

Antatsid preparatlari (almagel, maaloks, fosfolyugil va boshqa-lar)  $H_2$ -gistamin retseptorlar blokatorlarning ichakdan so'rilishini

buzgani uchun ularni qo‘shib ishlatish tavsiya etilmaydi.

H<sub>2</sub>-gistaminretseptor blokatorlarini selektiv M-xolinoretseptorlarni bloklovchilari (gastrozepin) bilan oshqozon va o‘n ikki barmoq ichak yara kasalligida qo‘shib ishlatilish mumkin.

### **Proton pompa (N<sup>+</sup> – K<sup>+</sup> – AT faza) ingibitorlari**

Omeprazol, omegast, lanzoprazol va boshqalar og‘iz orqali yuboriladi.

Og‘ir holatlarda esa venaga yuboriladigan preparatlardan foydalaniladi.

Ushbu preparatlar (omeprazol saqllovchilar) kislotalik sharoitda turg‘un bo‘lmagani uchun ular kislotaga chidamli kapsulalarda yoki suspenziyasini qabul qilishdan oldin ishqoriy moddalar (natriy gidrokarbonat va boshqalar) ichiladi.

Og‘iz orqali qabul qilinganda omeprazolning biosamaradorligi (suspenziya) – 30%–35% va 50% (kapsula), linzoprazolniki – 80%, qondagi eng yuqori konsentratsiyasii – 1–2 soatda, oshqozonning shilliq pardasidagi konsentratsiyasining saqlanishi – 24-soatdan ortiq, preparatlarining plazma oqsillari bilan bog‘lanishi 92–95%.

Omegast preparati sog‘ odamlarda yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) – 0,5–1,5 soat, jigarda metabolizmga uchraydi va peshob bilan chiqib ketadi. Jigar kasalliklarida preparat dozasi o‘zgartirish zarur.

### **Boshqa dori vositalari bilan o‘zaro ta’siri**

Praton pompa ingibitorlarini diazepam, varfarin, difenin preparatlari bilan birga ishlatish tavsiya etilmaydi. Chunki bu preparatlardan zaharlanish yuzaga chiqishi muki.

Oshqozon va o‘n ikki barmoq ichak yara kasalligiga chalingan bemorlarni davolashda omeprazol va uni saqlagan preparatlarni

antatsidlar, *N. pylori* mikrobiga qarshi ta'sir etadigan antimikrob ta'sirli preparatlar (metronidazol, amoksitsilin, tetratsiklin va boshqalar) va gastroprotektor ta'sirli dori vositalari vismut preparatlari (vismut subnitrat, vikalin, de -- nol va boshqalar) bilan qo'llash tavsiya etiladi.

### **M – Xolinoretseptorlar blokatorlari** **Gastrozepin**

Preparat parenteral yuboriladi va og'iz orqali qabul qilinadi. Og'iz orqali berilganda, biosamaradorligi – 20 – 30%, qon plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi – 1,5–2 soatda boshlanadi va 12-soatdan oshiq davom etadi.

Preparat kuniga 2 marta (ertalab va kechqurun beriladi), preparat boshqa M – xolinoblokatorlardan (atrapin, metatsin) farqli o'laroq gematoensefalik baryerdan yomon o'tganligi sababli markaziy nerv sistemasiga deyarli ta'sir etmaydi. Jigarda biotransformatsiyaga kam uchraydi.

Peshob va jigar o'ti bilan o'zgarmagan holda organizmdan chiqariladi. Jigar kasalligiga chalingan bemorlarni davolashda zaharli ta'sirning oldini olish maqsadida preparatning dozasini kamaytirish tadbirlari ko'riladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Boshqa M – xolinoblokatorlar, narkotik analgetikalar.  $H_1$ -gistamin retseptorlarini, blokatorlari (dimedrol, suprastin va boshqalar) bilan birga qo'llash o'rinli emas.

Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yara kasalligiga chalingan bemorlarni davolashda antatsid (almagel, maaloks va boshqalar) va  $H_2$ -gistamin retseptor blokatorlari (ranetidin, famotidin va boshqalar) bilan birga qo'llash o'rinli hisoblanadi.



## **Gastroprotektorlar**

### **Vismut preparatlari va sukralfat (venter)**

Og'iz orqali suv bilan ichiladi. Ichakdan juda kam miqdorda so'riladi. Biosamaradorligi juda ham past, preparatlarning 95% i najas bilan chiqib ketadi. Ichakdan so'rilgan qismi sekin asta peshob bilan chiqariladi.

Vismut saqlagan preparatlari (vismut subnitrat, vikalin, vikair, de – nol) va sukralfat kuniga 3 – 4 marta beriladi (ovqatdan yarim soat oldin, ertalab, peshinda, kechqurun va uyqudan oldin).

### **Mizoprostol**

Og'iz orqali qabul qilinganda; oshqozon-ichakdan tez va to'liq so'riladi. Ovqat massasi so'rilishini sekinlashtiradi. Biosamaradorligi 60 – 80%. Ichak shilliq pardasida va jigarda metabolizmga uchrab, farmakologik faol bo'lgan mizoprostol kislota hosil qiladi.

Plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 12 daqiqada boshlanib, 2–3 soatgacha davom etadi. Qayta qabul qilinganda kumulyatsiya bermaydi. Plazma oqsili bilan bog'lanishi – 90%, ichakda va jigarda metabolizmga uchrab, peshob bilan chiqariladi. Yarim chiqish davri ( $T_{1/2}$ ) – 20–40 daqiqa.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Vismut subnitrat faqat kislotalik sharoitida faol bo'lganligi uchun antatsid ta'sirli preparatlar bilan birga ishlatish mumkin emas. Vismut subnitrat tarkibida temir va kaltsiy saqlagan preparatlarning ichakdan so'rilishini kamaytiradi.

Sukralfat ayrim preparatlarni (digitoksin, difenin, tetratsiklin guruh antibiotiklari, ftorxinolinlar feploksatsin, ofloksatsin) biosamaradorligini kamaytiradi.

Zarurat tug'ilganda ushbu preparatlarni sukralfatdan keyin 2 soat o'tgach beriladi.  $H_2$ -gistamin retseptorlar blokatorlari sukralfat ta'sirini pasaytiradi.

Antatsid ta'sirli preparatlar bilan birga berilganda mizoprostolning qondagi konsentratsiyasi kamayadi.

Tarkibida magniy saqlagan antatsidlar bilan diareyani (ich ketishi) kuchaytiradi, diklofen, indometatsin bilan esa ularning nojo'ya ta'sirini oshiradi.

### 3. 4. Jigar kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi

Ma'lumki, jigar organizmda sodir bo'layotgan turli jarayonlarda (modda almashinuvi, uglevod, yog', oqsil va boshqalar) qatnashadi va ta'minlaydi. Uning ekskretor faoliyatidan tashqari sintetik va antitoksik faoliyati mavjud. Uning turli kasalliklarida ayniqsa faoliyatining yetishmovchiligi bilan kechadigan patologik holatlarda boshqa o'zgarishlar bilan birga dorilarning metabolizmini ta'minlaydigan va ularni jigar o'ti tarkibida chiqib ketishi bilan bog'liq faoliyati izdan chiqadi.

Dorilar kinetikasining bunday o'zgarishi natijasida ularning jigar klirensini, tarqalish hajmini, eliminatsiyasi kamayishi bilan ifodalanadi.

Bular o'z navbatida dorini qon tarkibida bo'lishi, aniqrog'i, uning  $T_{1/2}$  (yarim chiqib ketish vaqti) ancha uzayadi yoki dorining ta'sir etish vaqti va samarasi ortadi. Jigar faoliyatining yetishmovchiligi qancha og'ir bo'lsa, dorilarning zikr etilgan eliminatsiya, konstantlari shuncha kuchliroq o'zgaradi.

Ayniqsa jigar hujayralarning (gepatotsidlarning) morfologik destruktiv o'zgarishi bilan namoyon bo'ladigan sirroz kasalligida dorilar kinetikasining izdan chiqishi ko'proq va chuqurroq namoyon bo'ladi.

Bunday dori kinetikasining o'zgarishi bir qator dori preparatlarini tekshirish natijasida ham qayd etilgan.

Masalan, sirroz kasalligida trankvilizatorlar klordiazepoksidi, oksazepam preparatlarining yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) bir necha bor uzaygani aniqlangan. Furosemid, teofillin dori vositalarining  $T_{1/2}$  ko'rsatgichi sog' odamda 7 soatda bo'lsa, jigar kasalligida (sirroz) 10 soatgacha uzaygan. Rifampitsin antibiotikning qondagi konsentratsiyasi va  $T_{1/2}$ i ham sog' odamlarnikiga qaraganda ancha yuqori va uzaygan. Verapamil va xinidin preparatlarining ham yarim chiqish vaqti  $T_{1/2}$  normada 5 soat bo'lsa, jigarning o'tkir yallig'lanish (gepatit) kasalligida 50 soatgacha cho'zilgan. Jigar kasalligi tufayli dorilar biotransformatsiyasini sekinlashishi oqibatida ularning metabolitlari qonning kamayishiga olib keladi. Bunga misol qilib, paratsetamol, sefotaksim preparatlarini tekshirish natijalarida ko'rish mumkin.

Ayrim dori preparatlarini (karbomozipin, difenil gidantani) kichik dozada yuborilganda ularning jigarda metabolizmga uchrashining oshishi jigar patologiyaga uchragan bemorlarda kuzatilgan. Ularning dozasi qisman kotarilganda dorilarning qondagi konsentratsiyasining ko'payishi aniqlangan. Boshqacha aytganda, dozaning oshirilishi metabolizmni tezlashtirmagan. Shu sababli dorilarning qondagi miqdori oshgan.

Yuqorida qayd etilgan jigar kasalliklarida dori vositalarining oksidlanishi hisobiga biotransformatsiyalanishining kamayishi konyugatsiya (atsetillanishi, glyukorin kislota va boshqalar bilan konyugat hosil bo'lishi) yo'li bilan metabolizmga uchrashida ham aniqlangan. Ma'lumki, izoniazid, sulfanilamid preparatlari asosan atsetillanishi hisobiga konyugat hosil qiladi. Jigar kasalliklarida esa ushbu preparatlarning konyugatsiyaga uchrashi ham sekinlashishi ko'rsatilgan. Shu sababdan ularning yarim chiqish vaqti  $T_{1/2}$  uzayadi. Bu degan so'z preparatlarning qondagi konsentratsiyasi uzoq vaqt saqlanadi, shu bilan birga samarasi ham uzayadi.

Agar dori konsentratsiyasi metabolizmning kamayishi hisobiga kotarilsa nojo'ya holatlarni yuzaga keltirishi mumkin.

17 - jadval

**Ayrim antibiotiklarning jigar o'ti bilan chiqarilishi**

Preparatlar	Yuborish yo'li	Doza, g	Jigar o'ti bilan chiqqan preparat miqdori (dozaga nisbatan % hisobida)	
			xoletsisto ektomiya yetilgan bemorlarda	sog' odamlarda
<b>Penitsillin guruhi</b>				
Benzilpenitsillin	venaga	0,6	0,12	0,1
Ampitsillin	venaga	0,5	0,1	0,07
Ampitsillin	ichga	0,5	0,1	
Metampitsillin	venaga	1,0	8,2	5,8
Metampitsillin	ichga	0,5	0,16	
Karbenitsillin	venaga	1,0	0,19	0,113
<b>Sefolosporin guruhi</b>				
Sefaloton	Muskul orasiga	1,0	0,03	
Sefaloton	venaga	1,0		0,01
Sefaloridin	venaga	1,0	0,12	0,00
Sefaleksin	ichga	0,5	0,29	
Sefazolin	venaga	0,5	0,13	0,15
Sefuroksim	venaga	0,5	0,13	0,03

Sulfalen preparatining kinetikasini tekshirib ko'rilganda, uning eliminatsiyasi sog'lom va jigar faoliyati o'zgaragan jigar kasalligida (odamlarda) deyarli bir xil bo'lgan, jigar faoliyatining yetishmovchiligi bilan kechuvchi kasalligida esa dorining umumiy klirensi 2,5 barobar, buyrak klirensini 3,5 barobar kamayishi qayd etilgan. Bunday kamayishi konyugatsiyani (atsetillanishi) kasallik tufayli kamayishi hisobiga bo'lishi inkor etilmaydi. Shu sababdan jigar kasalliklarida, ayniqsa, uning faoliyatining yetishmasligi bilan kechadigan holatda bemorni davolash maqsadida beriladigan dori preparatlari kinetikasining o'zgarishini inobatga olgan holda ularning dozasini o'zgartirishga to'g'ri keladi. Bu o'zgarishda shu dorini metabolizmga uchrashi yoki uchramasligi, zardob oqsili bilan bo'g'lanish darajasi va boshqalar hisobga olinadi. Aks holda doridan kutilgan samara – bo'lmasligi yoki aksincha doridan zaharlanish holati yuzaga chiqishi mumkin.

18 - jadval

### Ko'p ishlatiladigan ayrim asosiy kimyoterapevtik dorilarning metabolizmi va jigar o'ti tarkibida ajralishi

Preparatlar	Peshob bilan chiqishi, dozaning % i		Jigar o'tidagi konsentration – siyasi mkg/ml	Jigar o'ti bilan chiqarishi % dozadan	Jigar va o't yo'li kasalliklarida kinetikani o'zgarishi mumkinligi
	O'zgaragan holda	Metabolizmga uchrashi			
Benzilpenitsillin	58–89	16	10–20	0,2	+
Oksatsillin	48–60	21	–	–	+
Sefaloridin	56–94	0	20	0,2	+
Sefamandol	69–99	0	190–350	0,08–0,41	+

Tetratsiklin	40-50	40-50	30-150	-	+
Oksitetrat-siklin	10-70	60-70	19	-	+
Streptomitsin	60-90	0	0,5-32	-	-
Gentomitsin	59-100	0	2	-	-
Kanamitsin	40-94	0	0,3-5	-	-
Rifamitsin	13-18	60-80	3-23	35	++
Eritromitsin	0,3-15	50-70	80-800	4,30	++
Oleondotsin	12-18	50-81	200-400	-	++
Sulfapiridazin	43-50	21-71	-	-	++
Sulfalen	14	45-47	-	5-7	++
PASK	50-100	50-90	-	-	++

Jigar kasalliklarida, ayniqsa jigar sirrozida, dorilarning biotransformatsiyadan tashqari ularning ekskretsiyasi jigar o'ti bilan chiqib ketishi o'zgarishga uchraydi.

Bu faqat jigar o'ti bilan ko'proq chiqariladigan preparatlarga tegishli. Masalan, sefoprozan preparatining me'yorda 60-80% i jigar o'ti bilan chiqib ketadi. Jigarning sirroz kasalligida esa uning yarim chiqish vaqti 1,5 soatdan 4,5 soatga cho'ziladi, peshob bilan chiqib ketishi esa 2% dan 50% gacha ko'payadi. Mezlotsillin antibiotik preparatini tekshirilganda ham shunday natija olingan.

Jigar kasalliklarida ko‘pincha qon zardobi tarkibidagi oqsillar-ning (asosan albuminni) kamayishi kuzatiladi.

Shu sababdan, ishlatilayotgan dori vositalarining oqsil bilan bog‘lanishi kamayadi, bog‘lanmagan erkin holdagilari esa ko‘payadi. Shuning bilan birga mazkur kasallikda qonda bilirubin-ning va boshqa endogen moddalarning yeg‘ilishi sodir bo‘ladi. Bular o‘z navbatida dorilarning farmakokinetikasini (tarqalishi, ekskretsiya) o‘zgartiradi.

Bu holat asosan metabolizmga kam uchraydigan va asosan jigar o‘ti bilan chiqib ketadigan preparatlarga tegishlidir.

Gepatotsillular – obstruktiv sariqlik kasalligida naproksen preparatining zardob oqsili albumin bilan bog‘lanishi keskin kamayadi.

Alkohol sirrozi kasalligida metazom preparatining ham oqsil bilan bog‘lanishi kamayadi.

Klobfibrat preparatining oqsil bilan bog‘lanishining kamayishi, tanada tarqalish hajmini esa ortishi va qondagi umumiy miqdorini kamayishi sirroz kasalligida aniqlangan.

Mazkur kasallikda xinidin preparatining oqsil bilan bog‘lanmagan miqdori qonda oshadi, tarqalish hajmi 3 barobar ko‘payadi.

Alkohol sirrozida ampitsillinning kinetikasi ham shu darajada o‘zgaradi.

Keltirilgan holatlarda dori vositalarining tarqalish hajmining ortishi bu kasallikda albuminni sintezining kamayishi va dorini zardob oqsili bilan bog‘lanishiga to‘sqinlik qiladigan bilirubinni va boshqa endogen moddalarni qonda yig‘ilishi bilan tushuntirilishi mumkin.

Qondagi erkin holdagi o‘zgarmagan dori preparati jigar kasal- ligida organizmdan chiqib ketishi – ekskretsiyasi tezlashadi, chunki qondagi dorining konsentratsiyasini oshishi mutanosibligidan ek- skretsiya kuchayadi.

Masalan, jigar rak kasalligida jigar o'tining chiqib ketish yo'li izdan chiqqanida rifampitsinning ekskretsiyasi buyrak orqali amalga oshiriladi.

Patologik jarayon jigardan tashqari joyda (xolemitaz, surunkali xoletsistit, xolangit, oshqozon osti bezining rak kasalligining o't yo'lini bog'ib qo'yishi natijasida kelib chiqqan sariqlik holati) joylashgan holatda ham dorilar kinetikasi o'zgarishi mumkin. Masalan, naftilinni yarim chiqib ketish vaqti 1 soatdan 1,7 soatgacha, peshob bilan chiqib ketishi – ekskretsiyasi 140 mk dan 260 mk gacha oshadi.

Penitsillin va sefalosporin antibiotiklarning ekskretsiyasi o'zgarmagan holda, ham buyrak orqali ham buyrakdan tashqari yo'llar bilan amalga oshirilishi qayd etilgan. Jigar va jigardan tashqari joylashgan kasalliklarda ularning eliminatsiyasi o'zgaradi, lekin bu o'zgarish ko'proq va chuqurroq buyrak faoliyatini yetishmasligida kuzatilgan.

Olib borilgan tekshirishlar shuni ko'rsatdiki, tetratsiklinlar (xlortetratsiklin, monotsiklin, doksotsiklin) asosan buyrakdan tashqari yo'llar bilan eliminatsiyaga uchraydi. Shu qatorga bir necha preparatlarni ham keltirish mumkin (levomitsetin, eritromitsin, rifampitsin, oleandomitsin, sulfanilamidlar).

Jigar faoliyatining yetishmovchiligi kasalliklarida mazkur dori preparatlarining kinetikasi o'zgarishga uchraydi.

Shunday qilib, jigar kasalliklarida ayniqsa morfologik o'zgarish natijasida jigar faoliyatini izdan chiqishi ko'pchilik dori vositalarini asosan metabolizmga uchraydiganlarining farmakokinetikasi katta o'zgarishga uchraydi.

Shu bilan bir qatorda jigardan tashqari joylarda joylashgan a'zolar (o't qopi tosh kasalligi, o't yo'li, qo'shni a'zolar ayrim kasalliklari) kasalliklarda, ayniqsa, jigar o'ti yo'lini to'silib qolishi natijasida (obstruktiv sariqlik) dorilarning jigar o'ti bilan chiqib ketishi keskin o'zgaradi.



Bu o'zgarishlar dorilar kinetikasining boshqa ko'rsatgichlariga (klirens,  $T_{1/2}$ , oqsil bilan bog'lanishi, eliminatsiya) ta'sir etmay qolmaydi.

Ampitsillin antibiotigining jigar klirensi bu a'zo kasalliklarida katta o'zgarishga uchramaydi, chunki u jigarda biotransformat-siyaga deyarli uchraydi.

Demak, jigar faoliyatining surunkali kasalliklarida (gepatit, sirroz va boshqa.) ko'pchilik dori moddalarining biotransformat-siyasi o'zgarishga uchraydi. Bu o'zgarishlarni og'ir - yengilligi kasallikning turiga, kechishiga va jigar to'qimasining morfologik o'zgarishiga bog'liq.

Bunday kasallikka uchragan bemorlarga davo ko'rsatishda beriladigan dorilarning kinetikasini o'zgarishi inobatga olinishi va kutilmagan oqibatlarining oldini olish yoki bartaraf etish tadbirlari ko'rilishi tavsiya etiladi.

*19 - jadval*

### **Jigar faoliyati surunkali yetishmovchiligida dorilar dozasini o'zgarish prinsiplari**

<b>Doza kamaytiriladi</b>	<b>Og'ir holatlardagina doza kamaytiriladi</b>	<b>Doza o'zgartirilmaydi</b>
Verapomil	Digitoksin	Ampitsillin
Diazepam	Metronidazol	Atenolol
Lidokain	Propranolol	Atsetilsalitsil kislota
Nifedipin	Fenobarbital	Gentomitsin

Teofilin	Simetidin	Furasemid
Levomitsetin	Klaforan	Digoksin
Rifampitsin		Gemarin

### 3. 5. Buyrak kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi

Buyrak faoliyatining yetishmovchiligi bilan kechadigan kasalliklarda ko'pchilik dori moddalarining organizmdagi farmakokinetikasi turli o'zgarishga uchraydi.

Chunki ularning organizmdan chiqib ketishida buyrak asosiy rol o'ynaydi. Dorilar eliminatsiyasi buyrak ekskretsiyasi hisobiga qancha ko'p bo'lsa, farmakokinetik o'zgarishlar ham shuncha ko'p va tubdan bo'ladi. Dorilar eliminatsiyasining turi quyidagi guruhlariga bo'linadi:

1. Asosan buyrak orqali chiqib ketadigan.
2. Asosan jigar orqali chiqariladigan.
3. Ham buyrak ham jigar orqali chiqadigan dori vositalari.

Buyrak kasalliklarida farmakokinetik o'zgarishlar birinchi guruh preparatlariga va qisman uchinchi guruh dorilariga tegishlidir. Birinchi guruh preparatlariga digoksin, piratsetam, aminoglikozid antibiotiklar – streptomitsin, gentomitsin va boshqalar kiradi. Buyrak yetishmovchiligi bilan kechadigan kasalliklarda bularning kinetikasi katta o'zgarishga uchraydi. Ushbu dorilarning va metabolitlarining peshob bilan chiqib ketishi kamaygani sababli preparat qayta qabul qilinayotgan bo'lsa, uning qondagi konsentratsiyasi ko'tarilib, zaharli ta'sir etishi mumkin.

Ayniqsa bu holat terapevtik kengligi kichik bo'lgan dori vositalarida yaqqol ko'rinadi.

Ikkinchi guruh preparatlari buyrakdan tashqari yo'llar bilan (jigar o'ti, biotransformatsiyaga uchrashi) chiqarilgani uchun buyrak kasalliklarida ularning farmakokinetikasida bevosita o'zgarishlar kuzatilmaydi (rifampitsin, levomitsetin, sidnokarb, propranolol va boshqalar).

Uchinchi guruh pereparatlari qisman buyrak orqali chiqariladigan bo'lganligi sababli uning faoliyati yetishmovchiligi bilan kechadigan kasalliklarda ularning kinetikasida katta o'zgarishlar qayd etilmaydi.

Buyrak kasalligiga duchor bo'lgan bemorlarda farmakokinetik o'zgarishlar dorining qondagi konsentratsiyasining oshishi, eliminatsiyaning sekinlashishi, peshob bilan ajralishining kamayishiga olib keladi. Bu o'zgarishlarning og'ir - yengilligi buyrakdagi kasallik tufayli sodir bo'lgan patologik holatga bog'liq.

Masalan, aminoglikozid antibiotiklarning yarim chiqib ketish vaqtining ( $T_{1/2}$ ) ko'rsatgichi buyrak faoliyati normada – o'zgarmagan bemorlarda ikki soatni tashkil etgan bo'lsa, kreatinin klirensi 20 ml/daqqa bo'lgan kasalliklarda bu ko'rsatgich 7,5 soatga uzaygan, kreatinin klirensi 5 ml/daqqa bo'lganda esa ( $T_{1/2}$ ) 40 soatga uzaygan.

Aminoglikozidlarning bir kecha kunduzlik peshob bilan chiqishi normada 81–87% bo'lsa, buyrak faoliyatining yetishmaslik kasalligida esa – 7,5% ni tashkil etishi kuzatilgan. Sefolosporin guruhiga kiruvchi antibiotiklarning farmakokinetik o'zgarishlari aminogli o'zidlarga qaraganda kamroq namoyon bo'lgan. Shunga o'xshash farmakokinetik o'zgarishlar penitsillin guruhi preparatlarida ham qayd etilgan.

Buyrakdan boshqa yo'llar orqali (jigar o'ti va boshqalar) chiqariladigan dorilarning kinetikasida buyrak faoliyati yetishmaydigan holatlarda kuzatilgan o'zgarishlar bilinar – bilinmas bo'lgan.

**Buyrak kasalligida (Cl=30 ml/daqiq) dorilar yarim  
chiqishini( $T_{1/2}$ ) o'zgarishi**

<b>Preparatlar</b>	<b>Buyrak faoliyati normada (soat)</b>	<b>Buyrak faoliyatining yetishmasligi (soat)</b>
Benzilpentsillin	0,5	7 – 10
Ampitsillin	1,3	13–20
Streptomitsin	2,5	52–100
Gentamitsin	1-5	10–70
Sefozolin	1,6	115 gacha
Metronidazol	6–14	8–15
Xlortetratsiklin	6,6	6,5–11
Oktsitetratsiklin	8 – 9	48 – 66
Linkomitsin	4,4–4,7	8,8 – 8,6
Sulfametoksazol	9 – 11	10 dan yuqori
Etambutol	2,5–4	7 – 8
Izoniazid	0,5–1,5	4–5
PASK	0,85	5,1

Uzoq ta'sir etuvchi sulfanilamid preparatlarining buyrak kasalliklaridan peshob bilan tez chiqib ketishi, ularning kanalchalaridagi reabsorbsiyasining kamayishi hamda plazma oqsillari bilan bog'lanishining yomonlashgani hisobiga bo'lishi mumkin. Surunkali nefrit bilan og'rigan bemorlarda sulfadim-etoksin preparatining plazma oqsillari bilan bog'lanishi 97% dan 84% gacha pasayishi aniqlangan.

21-jadval

**Buyrak kasalliklarida erkin holdagi sulfanilamid preparatlarining farmakokinetikasi**

Kasalliklar	$(T_{1/2})$	Yuborilgan dozadan peshob bilan chiqarilgan % miqdori (48 – 50 soat davomida)	Klirens ml/daqqa		
			Buyrak	Umumiy	Buyrakdan boshqa yo'llar bilan
<b>Sulfalen</b>					
Buyrak kasalliklarida	$31,4 \pm 4$	$29 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,6$
Kontrol (nazorat)	$70 \pm 5$	$14 \pm 3$	$09 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$
<b>Sulfadimetoksin</b>					
Buyrak kasalliklari	$18,7 \pm 4,1$	$10,4 \pm 4,6$	$4,0 \pm 0,6$	$10,7 \pm 1,6$	$5,9 \pm 4$
Kontrol (nazorat)	$3,7 \pm 3,2$	$0,2 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,4$	$0,3 \pm 1,4$	$3,1 \pm 0,2$

Buning natijasida oqsillar bilan bog'lanmagan erkin holdagi dori molekulalarining buyrak koptoklarida filtratsiya bo'lishi ko'payib, peshob bilan chiqib ketishi ortadi. Chiqib ketishi asosan metabolit shaklida bo'ladi. Chunki erkin sulfanilamidlarning metabolizmi konyugatsiya turida bo'ladi. Atsetillangani sababli suvda eriydi va buyrak orqali ajraladi. Bu degan so'z, surunkali nefrit kasalligida sulfadimetoksin metabolizmga uchrashining kuchayishi uning buyrakdan tashqari (jigar) klirensini yashiradi.

Buyrak kasalliklarida yuqorida qayd etilgan dori moddalari ekskretsiyasining izdan chiqishi bilan bir qatorda ularning tanada tarqalishi ham o'zgarishga uchraydi. Ushbu o'zgarish birinchi galda peshob bilan chiqib ketadigan turli endogen chiqindi moddalarining qonda yig'ilib qolishi va suv – tuz almashinuvining buzilishi bilan bog'liqdir. Organizmda qon bilan aylanib yurgan suvning umumiy hajmi va hujayralar orasida joylashgan uning miqdorini oshishi natijasida dori moddasining *tarqalish hajmi* ko'payishi sababli dorining plazmadagi konsentratsiyasi kamayishi mumkin. Buyrak kasalligi tufayli uremiya holatida difenin va varfarin preparatlarining tarqalish hajmining oshishi va ularning qondagi konsentratsiyasini sog'lom odamlarga nisbatan kamayganligi aniqlangan. Shu bilan birga to'qima (membrana) o'tkazuvchanligining yuqori bo'lishi esa aksincha natijalarni berishi mumkin. Bulardan tashqari uremiya holatida plazma *oqsillarini* dori moddalari bilan *bog'lanishining* kamayishi qayd etilgan. Bu borada plazma oqsillarining bir markazi bilan bog'langan dorilarning (diazepam, morfin, triamteren) birikishi kamaygan, oqsillarning ikki markazi bilan birlashgan preparatlarning (tubokuranin, trimetoprim) bog'lanishi esa deyarli o'zgarmagan. Tekshirishlar shuni ko'rsatadiki, buyrak faoliyatining yetishmovchiligida ayrim dorilarning (propranolol) ilk bor jigardan otishida (presistem) metabolizmi bir necha bor kamayishi sababli ularning qondagi konsentratsiyasi ko'paygan.

Umuman olganda buyrak kasalliklarida dorilarning *biotransformatsiyasi* turlicha bo'lishi mumkin.

Oksidlanishga uchraydigan ko'pchilik (fenatsitin, fenobarbital, lidokain va boshqa.) dorilarning metabolizmi buyrak faoliyatining surunkali yetishmovchiligida katta o'zgarishga uchramaydi. Lekin, ayrim preparatlarning (difenin, antipirin va boshqalar) oksidlanishi esa tezlashadi. Dorilarning (indometatsin, oksazepam) glyukorinizatsiya va sulfat hosil bo'lishi bilan boradigan konyugatsiyasi buyrak kasalligida o'zgaraydi. Dorilarning atsetillanishi esa (izon-iazid, PASK, gidrolazin) qisman sekinlashishi kuzatilgan. Yuqorida qayd etilgan buyrak faoliyatining surunkali yetishmovchiligida dorilarning kinetikasini o'zgarishida bemorlar uchun xavfli holatlardan biri zaharli ta'sirlarga ega bo'lgan metabolitlarning yig'ilib qolishidir. Bunday holat ko'pchilik preparatlarga (novokainamid, allopurinol, difenin, fenotiazin unumlari, ayrim  $\beta$  - adrenoblokatorlar va boshqalar) tegishlidir.

22-jadval

**Buyrak faoliyatining surunkali yetishmovchiligida ayrim dori moddalarining faol metabolitlari va ularning nojo'ya ta'sirlari**

Dori preparatlari	Metabolitlari	Nojo'ya samaralari
Allopurinol	Oksipurinol	Terida toshma ksantioksidazaning susayishi
Sulfadimetoksin	N – atsetilsulfidin	Buyrak toshi antimikrob ta'sirini yo'qolishi
Metildopa	O – sulfatmetildopapin	Arterial gipotoniya
Novokainamid	N – atsetilnovokainamid	Yurak aritmiyasi
Nitroprussid	Tiotsianit	To'qima gipoksiyasi va metobalik atsidoz
Klofibrat	Xlorfenoks izo yog' kislota	Miopatiya

Ayrim sulfanilamid preparatlari atsetillanishi natijasida hosil bo'lgan konyugat buyraklarda kislotali muhitda cho'kmaga tushib, tosh hosil qilishi mumkin. Bunday holatlarning oldini olish maqsadida bemorga ko'p ishqoriy suyuqliklar (mineral suvlar va boshqalar) iste'mol etish buyuriladi.

Yuqorida keltirilgan ma'lumotlarni yakunlar ekanmiz, shuni qayd etish lozim, buyrak faoliyatining surunkali yetishmovchiligi bilan kechadigan kasalliklarida (uremiya, nefrit – nefroz va boshqalar) peshob ajralishining kamayishi bilan bir qatorda turli dori moddalarning ekskretsiyasi ham har xil darajada o'zgarishga uchraydi. Bu o'zgarishda ko'proq buyrak koptokchalardagi filtratsiyaning kamayishi, qisman kanalcha sekretiyaning susayishi kuzatiladi. Farmakokinetikaning bunday o'zgarishlarining og'ir-yengilligi kasallikning turiga va kechishiga hamda dorilarning fizik - kimyoviy xususiyatlarga bog'liq. Shular bilan birga dori vositalarining kinetikasini boshqa ko'rsatkichlari (tanada tarqalishi, plazma oqsillari bilan bog'lanishi, biotransformatsiyaga uchrashi) ham o'ziga xos turlicha o'zgarishga uchraydi. Buyrak kasalligiga duchor bo'lgan bemorlarning farmakoterapiyasida farmakokinetik bunday o'zgarishlarni inobatga olinishi va oldini olish zarur tadbirlari (dori dozasini, berish rejimini oshirish yoki kamaytirish, boshqa dorilar bilan almashtirish va boshqalar) ko'rilishi lozim.

### **3. 5. 1. Buyrak kasalliklarida ishlatiladigan ayrim asosiy dori preparatlarining farmakokinetik xarakteristikasi**

#### **Gipotiazid (Digidroxlortiazid)**

Og'iz orqali qabul etilganida: ichakda yaxshi so'riladi, biosamaradorligi 95%. Plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 1–3 soatda eritrotsitlarda yeg'iladi. Ulardagi konsentratsiyasi plazmadagiga qaraganda 3–9 marta oshiq.



Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 40–70%.

Gipotiazid jigarda deyarli metabolizmga uchramaydi. Yarim chiqib ketish vaqti boshlang'ich davrda ikki soatda, keyingi davrda 10 soatni tashkil etadi. Preparatning qabul qilingan dozasini 50–75% peshob bilan o'zgarmagan holda chiqariladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Antigipertenziv preparatlar va antidepol arizator miorelaksantlar bilan birga ishlatilganda antigipertenziv ta'siri kuchayadi. Diazepam va etanol bilan birga qo'llanilganda ortostatik gipotenziya xavfi tug'iladi.

Og'iz orqali beriladigan gipoglikemik preparatlar samarasi gipotiazidlar bilan birga ishlatilganda kamayadi. Kaltsiy preparatlari va D vitamini (katta dozada) bilan ishlatilganda giperkaltsemiya va metabolik atsidoz xavfi tug'iladi.

Allopurinol va gipotiazid bilan birga qo'llanilganda allergiya reaksiya xavfi tug'iladi (ayniqsa buyrak kasalligiga chalingan bemorlarda).

Digoksin bilan berilganda esa uning zaharli ta'siri rivojlanishi mumkin. Indometatsin, piroksikam, naproksen, finilbutazonlar bilan birga ishlatilganda gipotiazidning gipotenziv ta'siri qisman kamayishi mumkin. Irbosartan preparati bilan bu ta'sir oshadi. Xolestamin, kolestipol dori vositalari gipotiazidning ichakdan so'rilishini kamaytiradi.

Litiy preparatlarining zaharli ta'siri gipotiazid bilan birga qo'llanilganda kuzatilishi mumkin. Lipaza ferment ingibitori orlistat preparati bilan birga qo'llash natijasida gipotiazidning samarasini kamayishi va shu bilan bog'liq qon bosimining yuqori darajaga ko'tarilishi natijasida gipertonik kriz ro'y berishi mumkin. Sotalol preparati bilan esa gipokalimiya va yurak qo'rinchasining taxikardiyasi kuzatilishi mumkin.

## **Klopamid**

Og'izdan qabul qilinganda: ichakdan yaxshi so'riladi. Biosamaradorligi 60–80%, ta'sirining boshlanishi 2–3 soatda, eng yuqori samarasi 6 soatda, ta'sirning davom etishi 15–16 soat. Peshob bilan o'zgarmagan holda chiqariladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Kaliy preparatlari (kaliy xlorid, panangin, asparkam) kaliyni saqlab qoluvchi diuretiklar (triamterin, spirinolakton) gipotenziv dorilar (enalopril, lizinopril va boshqalar.) bilan birgalikda ishlatilishi mumkin.

Yurak glikozidlari va glukokortikosteroidlar bilan birgalikda ishlatilganda gipokaliemiya xavfi tug'iladi.

Xinidin, atsetilsalitsil kislota, litiy preparatlari bilan qo'llanilganda ularning organizmdan chiqib ketishi sekinlashishi hisobiga zaharli ta'siri namoyon bo'lishi mumkin. Tiozidli diuretiklar uxlatuvchi preparatlarni (fenobarbital va boshqalar) va antidepolyarizator miorelaksantlar (tubokurarin xlorid, paramion, diaksonin) ta'sirini kuchaytiradi. Qandli diabetda og'iz orqali yuboriladigan gipoglikemik ta'sirli preparatlarni (butamin, bukarban, glikvidon) tiazidli diuretiklar bilan birga qo'llanilsa gipoglikemik samara kamayadi.

## **Furosemid**

Og'izdan yuborilganda: biosamaradorligi 26–70%, ta'sirining boshlanishi 30–60 daqiqada, eng yuqori samarasi 1–2 soatda, ta'sirning davom etishi 2–4 soat. Plazma oqsillari bilan birikishi 91–97%. Jigarda metabolizmga uchraydi. Organizmdan peshob (88%) va najas (12%) bilan chiqib ketadi.

## **Etakrin kislota**

Og'izdan yuborilganda: biosamaradorligi 90–100% ta'sirining boshlanishi 20–40 daqiqada, eng yuqori samarasi 1–2 soatda, ta'sirining davom etishi 2–3 soat. Plazma oqsillari bilan birikishi 90–97%. Jigarda biotransformatsiyaga uchraydi. Peshob bilan (60–80%) chiqariladi.

## **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Boshqa diuretiklar, gipotenziv ta'sirli va yurak faoliyatini yetishmovchiligida ishlatiladigan preparatlar bilan birga qo'llash o'rinli. Lekin yurak glikozidlari bilan birga berilganda glikozidlikemiya xavfi tug'iladi. Plazma oqsillari bilan yaxshi bog'lanmagan preparatlar (klofibrat) bilan birga berilganda, ular diuretiklarni oqsillardan ajratishi va erkin holga o'tkazishi mumkin. Nefrozda zaharli ta'sirga ega preparatlar (aminoglikozidlar, sefalosporinlar va boshqa antibiotiklar) yallig'lanishga qarshi ta'sirli nosteroidlar bilan qo'shib ishlatish man etiladi. Chunki bular farmakodinamik antagonist hisoblanadi.

## **Spironolakton**

Og'iz orqali yuborilsa: biosamaradorligi 30%, ta'sirining boshlanishi 2–3 kunda, eng yuqori samarasi 4–5 kunda, ta'sirining davom etishi preparatni berish to'xtatilgandan keyin 2–3 kun. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 90%, jigarda metabolizmga uchrab, peshob (50%) va jigar o'ti (50%) bilan chiqib ketadi.

## **Triamteren**

Og'izdan yuborilganda: biosamaradorligi 50–70 %, ta'sirining boshlanishi 2-soatda, eng yuqori samara 2–4 soatda ta'sirining davom etishi. 7–9 soat.

Plazma oqsillari bilan birikishi 80% gacha. Jigarda metabolizmga uchraydi. Peshob va jigar o'ti bilan organizmdan chiqariladi.

### **Diuretiklarning boshqa dori vositalar bilan o'zaro ta'siri**

Glyukokortikosteroidlar furasemid, etakrin kislota, spironolaktonning diuretik va natriyning ajratish samarasini kuchaytiradi va tezlashtiradi, spironolakton diuretiklar, gipotenziv preparatlar ta'sirini oshiradi, gipotiazid, furosemid, etakrin kislota bilan birga berilganda gipokaliemiyaning oldini oladi, spironolakton yurak glukozidlarning (digoksin, digitoksin va boshqalar) kardiotonik samarasini, bevosita (geparin), bilvosita antikoagulantlar (neodikumarin va boshqalar) ta'sirini va adrenalinning qon tomirlarining toraytiruvchi ta'sirini pasaytiradi. AO'F ingibitorlari (ena lo pril, kapoten va boshqalar) indometatsin, siklosporin, triamteren, kaliy xlorid, panangin, asparkam birga ishlatilganda giperkaliemiya yuz berish xavfi ayniqsa yurak faoliyati yetishmaydigan holatlarda oshadi. Shu sababli bunday qo'shib ishlatish tavsiya etilmaydi. Spironolakton litiy preparatlarining (litiy karbonat, litiy oksibutirat) zaharli ta'sirini kuchaytiradi.

### **Diakarb**

Og'iz orqali qabul qilinganda: ichakdan yaxshi so'riladi; biosamaradorligi 95%, ta'sirining boshlanishi 1–1,5 soatda, eng yuqori samarasi 2–4 soatda, ta'sirining davom etishi 6–12 soat, plazma oqsillari bilan bog'lanishi 90–95%, peshob bilan chiqariladi.

### **Mannitol**

Ampuladagi yoki inyeksiyadan oldin tayyorlangan eritmasi venaga sekin - asta yuborilganda: ta'sirining boshlanishi 15–30

daqiqada, eng yuqori samarasi 1–1,5 soatda, yuborish tugagach ta'sirning davomi etishi 5 – 6 soat.

Mannitol yuborilgandan so'ng to'qimalarga o'tib hujayralarga osonlik bilan kiradi. To'qimada bo'lishi undagi osmatik bosimni oshirishi va suyuqlikni yig'ilishiga sababchi bo'lishi mumkin.

### **3. 6. Endokrin kasalliklarida dori vositalarining kinetikasi**

Ichki sekretiya bezlarining organizm uchun katta ahamiyatli bo'lishiga qaramasdan ularning faoliyatini buzilishi natijasida turlicha patologik holatlar namoyon bo'lishida dori moddalarining kinetikasi kam o'rganilgan.

Asosan ichki sekretiya bezlaridan qalqonsimon va oshqozon osti bezining endokrin sistemaga taalluqli Langergans orolchalar hujayralarning kasallik tufayli ularning faoliyatini o'zgarishi natijasida sodir bo'ladigan patologik holatlarda bir qator dorilarning kinetikasi o'rganilgan xolos. Jumladan, qalqonsimon bez faoliyatining o'zgarishi (gipo va giperfunksiya) dorilarning so'rilishiga va ekskretsiyasiga ta'sir etib, turlicha o'zgarishlarni keltirib chiqarishi qayd etilgan. Masalan, qalqonsimon bez gormonining ortishida antipirin, amidopirin, metamizol preparatlarining metabolizmini tezlashishi va yarim chiqib ketish ( $T_{1/2}$ ) vaqtining kamayishi kuza-tilgan.

Shuning bilan birga boshqa preparatlarning (difenin, propiltiouratsil, propranolol) yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) o'zgarmagan. Ayrim preparatlarning (propranolol, metoprolol, sotalol) ichakdan so'rilgandan so'ng jigardan birinchi bor o'tishida («presistem» metabolizm) metabolizmga uchragan qismining ortishi, shu sababdan biologik samaradorligining (biodostupnost) kamayganligi qalqonsimon bezning gipersekretsiyasida (gipertireoz, tireotoksikoz) aniqlangan. Bundan tashqari, riboflavinning ichakdan so'rilishini kamayishi bez gormonining oshishida qayd etilgan.

Gipertireozda riboflavinning biologik samaradorligi kamayadi, gipotireozda esa ko'payadi.

Shuning bilan birga, gipertireozda dorilar kinetikasini boshqa ko'rsatkichlarining ham o'zgarishi qayd etilgan. Masalan, tireotoksikozda ayrim preparatlarning (digoksin, propranolol) tanada tarqalishi oshadi. Propranolol, jinsiy gormonlar, progesteron preparatlarining plazma oqsillari bilan bog'lanishini ham o'zgarishi kuzatilgan. Gipertireozda digoksin, litiy ionlarining buyrak ekskretsiyasi tezlashadi.

Yuqorida keltirilgan ma'lumotlarga asoslanib shuni aytish lozimki, qalqonsimon bezning faoliyatining buzilishi bilan kechadigan bir necha kasalliklarida (Bazedov kasalligi, miksidedema) dori moddalarining kinetikasi ma'lum darajada o'zgarishga uchraydi. Bu o'zgarish ko'pchilik preparatlar uchun bir xil bo'lmasdan turli yo'nalishda namoyon bo'ladi.

Har bir dori preparatning kinetikasi o'ziga xos o'zgarishga uchraydi. Shuning uchun ishlatiladigan dori moddasi kinetikasining o'zgarishini oldindan etib bo'lmaydi.

Ayrim holatlarda qalqonsimon bez faoliyatini izdan chiqishida bir necha dorilarning kinetikasining keskin o'zgarishi aniqlangani uchun ularni qo'llaganda dozalarning o'zgartirishga to'g'ri keladi. Tireotoksikoz (gipertireoz) xastaligida bemorni davolash natijasida bu holat bartaraf etilgan normal davrga nisbatan digoksinning qondagi konsentratsiyaning 2–2,5 marta kamayishi aniqlangan. Bunday o'zgarish tireotoksikozda digoksinning tarqalish hajmini 3 marta oshishi va ekskretsiyani tezlashishi bilan tushuntiriladi, gipotireoz xastaligida esa digoksinning bemor qonidagi konsentratsiyasi sog'odamlarnikiga nisbatan yuqori darajada bo'lishi kuzatilgan.

Digoksinning kinetikasini bunday o'zgarishi inobatga olinib, uning dozasini tireotoksikozda oshirilishi, gipotireozda esa kamaytirilishi tavsiya etiladi.

Aks holda gipertireozda digoksinning davo samarasi yetarli darajada bo'lmasligi, gipofunksiyasida esa preparatning zaharli

ta'siri (intoksikatsiya) yuzaga chiqishi mumkin. Shuni inobatga olgan holda, gipertireozli bemorlarni digoksin bilan davolashda uning dozasini yoki berish tartibini o'zgartirish, gipotireozda esa digoksinning dozasi kamaytirilishi zarur bo'ladi.

Qandli diabetda dorilarning kinetikasini o'zgarishi kasallik tufayli a'zo va sistemalarda kelib chiqqan patologik holatlarga bog'liq. Olib borilgan tekshirishlarda qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda antibiotiklarning (kanamitsin va boshqa.) peshobdagi konsentratsiyasi nazorat guruhiga qaraganda pastligi, karbotsil-lingning qondan yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) diabetli bolalarda qisqa bo'lishi aniqlangan. Shu bilan birga tolbutamid preparatining diabetli bemorlarda yarim chiqish vaqti va tarqalish hajmini nazorat guruhiga nisbatan katta darajada o'zgarmaganligi qayd etilgan. Shunga o'xshash ushbu kasallikda  $\beta$  adrenoblokator diasetolol preparatining tanada tarqalishi va biotransformatsiyaga uchrashi o'zgarishsiz qolganligi kuzatilgan.

Bu degan so'z, diabet kasalligida dorilarning kinetikasini o'zgarishi bir xil bo'lmasdan, turli omillarga bog'liq bo'lishi mumkin. Diabetda kuzatiladigan qon tomirlarning patologiyasi (angiopatiya) ayniqsa qon bilan yaxshi ta'minlanadigan a'zolarida dorilarning tarqalish tezligi va to'qimaga yetib borish darajasi o'zgarishga uchrashi mumkin.

### **3. 6. 1. Qandli diabetda ishlatiladigan asosiy ayrim dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi**

#### **Insulin aspart**

Insulin aspart va odam insulini molar ekvivalentlikda bir xil faollikka ega. Insulin aspart inyeksiya qilinganda teri osti yog' to'qimasidan odam insulini qaranganda tezroq so'riladi va ta'sirini ko'rsatadi, lekin ta'sir muddati nisbatan kamroq.

## **Boshqa preparatlar bilan ozaro ta'siri**

Insulin aspartning gipoglikemik ta'sirini quyidagi preparatlar qo'shib ishlatilganda kuchaytiradi: og'iz orqali beriladigan gipoglikemik preparatlar, MAO ingibitorlari, AO'F ingibitorlari, karbonangidraza ingibitorlari, selektiv  $\beta$  - adrenoblokatorlar, bromokriptin, anobolik steroidlar, tetratsiklinlar, klobfibrat, siklofosfamid, ketokanozol, mibendozol, piredoksin, teofillin, fenfluramin, litiy preparatlari va etanol saqlagan preparatlar.

Quyidagi preparatlar birga ishlatilganda esa insulinning ta'sirini pasaytiradi: peroral kontratseptiv preparatlar, glukokortikosteroidlar, tireoid gormonlari, tiazid diuretiklar, geparin, uchsiklik antidepressantlar, adrenomimetiklar, dinazol, klonidin, kaltsiy kanali blokatorlari, diazoksid, morfin, difenin, nikotin, rezepin va salitsilatlar ta'sirida insulinning samarasi oshishi yoki kamayishi mumkin. Tarkibida yod yoki sulfat saqlagan preparatlar bilan qo'shilganda insulin parchalanadi.

## **Xlorpropamid**

Og'iz orqali qabul qilinganda oshqozon ichakdan tez so'riladi. Qabul qilingandan keyin 1 soatda qonda bo'ladi. Plazmada eng yuqori konsentratsiyasi 2–4 soatda namoyon bo'ladi, doimiy turg'un holda davom etadi. Preparatni 1 marta qabul etilganda uning ta'sir etish muddati – 24–36 soat. Xlorpropamid buyrak orqali sekinlik bilan asosan o'zgarmagan holda chiqib ketadi.

## **Boshqa dori preparatlar bilan o'zaro ta'siri**

Fenilbutazon, klofibrat, uzoq ta'sirli sulfanilamidlar, MAO ingibitorlari, kumarin unumlari, salitsilatlar, xloramfenikol, allopurinol, probenetsid, propranolol preparatlari xlorpropamidning gipoglikemik ta'sirini kuchaytiradi.



Tiazidli diuretiklar, furasemid, glukokortikosteroidlar, nikotin kislota, peroral kontratseptiv preparatlar esa xlorpropamid ta'sirini pasaytiradi.

### **Glibenklamid (Manilin)**

Og'iz orqali qabul qilinganda ichakdan tez va deyarli to'liq so'riladi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi 95%.

Jigarda metabolizmga uchrab, nofaol metabolitlar hosil qiladi. Yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 10 soat atrofida. Organizmdan asosan metabolitlar shaklida peshob bilan 95% va qisman jigar o'ti bilan chiqariladi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Quyidagi dori preparatlari birga berilganda glibenklamid ta'sirini kuchaytirishi mumkin:  $\beta$  adrenoblokatorlar, anabolik steroidlar, allopurinol, simetid, klofibrat, siklofosfamid, izobarin, MAO ingibitorlari, uzoq ta'sir etuvchi sulfanilamidlar, salitsilatlar, xloramfenikal, tetratsiklinlar, etanol saqllovchi preparatlar.

Quyidagi dori preparatlari glibenklamid samarasini pasaytiradi: barbituratlar, xlorpromazin, fenotiazin unumlari, difenin, diazoksid, atsetazolamid, glukokortikoidlar, simpatimimetiklar, glukagon, indometatsin, nikotinat (katta dozada), og'iz orqali beriladigan kontratseptiv preparatlar, estrogenlar, saluretiklar, qalqonsimon bez gormonlari, litiy tuzlari va katta dozada surgi dorilar.

### **Glipizid**

Og'izdan qabul qilinganda oshqozon ichakdan tez va to'liq so'riladi. Plazma oqsillari (ko'proq albuminlar bilan) bilan bog'lanishi – 98 – 99% tashkil etadi. Jigarda metabolizmga uchrab,

peshob va najas bilan 10% i o'zgaragan holda, 90% peshob va najas bilan metabolit shaklida chiqib ketadi.

### **Boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri**

Salitsilatlar, sulfanilamidlar, AO'F (APF) ingibitorlari va etanol bilan glipizid qo'llansa og'ir kechadigan gipoglikemik reaksiya ro'y berishi mumkin.  $\beta$  adrenoblokatorlar birga berilsa gipoglikemiyani yashirib namoyon etmasligi mumkin.

Shuning bilan birga tiazidli diuretiklar (gipotiazid va boshqa.), sintetik progestinlar, glyukokortikosteroidlar (mahalliy ishlatilganda ham),-xlorpromazin preparatlari glipizidning gipoglikemik samarasini pasaytiradi.

### **3. 7. Yuqumli kasalliklarda dori moddalarining kinetikasi**

Ko'pchilik yuqumli kasalliklar tana harorati ko'tarilishi (gipertermiya) bilan kechadi. Bu holatda qon aylanishi va organizmni qon bilan ta'minlanishi o'zgaradi. Bundan tashqari, dorilarning kinetikasiga tegishli ko'rsatgichlar (so'rilishi, tanada tarqalishi, metabolizmi va ekskretsiya) ham ma'lum darajada o'zgarishi mumkin.

Yuqumli kasalliklarda asosan antimikroby ta'sirli dori preparatlari qo'llanishi sababli ularning kinetikasining o'zgarishi asosan eksperimental sharoitda o'rganilgan, masalan: laboratoriya hayvonlarida gipertermiya holatida ayrim dorilarning konsentratsiyasini ichki a'zolarida oshishi, gematoensefalik to'siqni izdan chiqishi kuzatilgan.

Shu bilan birga trimetoprim preparatining kinetikasi gipertermiyalik quyonlarda katta o'zgarishga uchramaganligi aniqlangan. Tana harorati ko'tarilgan bemorlarda esa antipirin, xinidin, penitsillin preparatlarining eliminatsiyasining kamayishi kuzatilgan.

O'tkir stafilokok sepsisida quyonlarda benzilpenitsillinning qondagi konsentratsiyasini ancha yuqori darajada bo'lganligi, antibiotikni, yarim chiqib ketishini ( $T_{1/2}$ ) 7 barobar uzayganligi, umumiy klirensi 15 marta va buyrak klirensini 50 marta kamayganligi, buyrak ekskretsiyasining, buyrakdan tashqari klirensi, tarqalish hajmining kamayganligi aniqlangan. Surunkali stafilokok infeksiyasida penitsillinning kineikasini o'zgarishi o'tkir turiga qaraganda kamroq darajada bo'lishi kuzatilgan.

Klinik tekshirishda ham turli infeksiyon kasalliklarda dorilar kinetikasini o'zgarishi qayd etilgan. Chunonchi, o'tkir angina bilan og'rikan bemorlarda benzilpenitsillinning plazmadagi konsentratsiyasi sog' odamlarga nisbatan yuqori bo'lgan. Antibiotikning siydik bilan chiqarilishi ham ancha oshgan. Dizenteriya xastaligining o'tkir davrida qabul qilingan gentomitsin-ning chiqib ketishi ko'paygan. Streptokok chaqirgan anginada tetratsiklin preparatining plazmadagi konsentratsiyasi esa penitsillingga qarama - qarshi o'laroq sog' odamlarga qaraganda kam bo'lishi aniqlangan.

Sil kasalligi bilan og'rikan bemorlarda kasallikni avj olish davrida streptomitsinning qondagi konsentratsiyasini oshishi kasallik avj olmagan davriga nisbatan tezroq bo'lishi kuzatilgan.

Shunday qilib, eksperimental va klinik tekshirishlar natijalarini yakunlab aytish mumkinki, yuqumli kasalliklarda qo'llanilgan antibakterial ta'sirli ayrim dori vositalarining kinetikasi o'zgarishga uchraydi.

Bunday o'zgarishlar qon aylanishini o'zgarishiga ham kasallikka uchragan a'zoning faoliyatini izdan chiqishiga bog'liq. Shuning bilan birga, farmakokinetik o'zgarishlarning kechishi va darajasi bir tomondan sodir bo'lgan kasallikning turiga, og'ir - yengilligiga, ikkinchi tomondan ishlatilgan dori vositasining turiga, fizik - kimyoviy xususiyatiga ko'p tomondan bog'liqdir.

Shu sababdan, bemorlarni farmakoterapiyasida keltirilgan farmakokinetik o'zgarishlar inobatga olinishini tavsiya etadi.

### **3. 7. 1. Antimikrob ta'sirli ayrim dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi**

#### **Penitsillinlar**

Benzilpenitsillinlar kislotalik sharoitda turg'un bo'lmagani uchun (fenoksimetilpenitsillindan tashqari) ular parenteral yo'l bilan yuboriladi, ularning natriyli, kaliyli, novokainli tuzlari asosan, mushaklar orasiga, venaga (natriylik tuzi) yuboriladi. Mushaklar orasiga yuborilganda tezda so'rilib qon aylanish sistemasiga o'tadi, plazmadagi terapevtik konsentratsiyasi 15–20 daqiqada namoyon bo'ladi. Natriylik tuzining so'rilishi sekinroq 30 – 40 daqiqada. novokainlik tuzi esa yanada sekin bo'ladi. Ta'sirining davom etishi 3 – 4 soat, organizm a'zolari to'qimasida (o'pka, jigar, buyrak, miometriy, kamroq miokardda) tarqaladi. Yo'ldoshdan o'tadi, miya pardasining yalig'lanishida (meningit) gematoensefalik to'siqdan oson o'tadi. Yarim chiqib ketishi 30 daqiqa atrofida. Organizmdan buyraklarning ko'ptokchalarida filtratsiyaga uchrab o'zgarmagan shaklda peshob bilan chiqib ketadi. Uzoq muddatli ta'siriga ega preparatlari (bitsillinlar) faqat mushaklar orasiga yuboriladi.

Kislota muhitida turg'un bo'lgan fenoksimetilpenitsillin og'iz-dan qabul qilinganida ichakdan so'riladi, biosamaradorligi 30–60%. Plazma oqsillari bilan bog'lanish 80% gacha. Yarim sintetik preparatlaridan ampitsillin kislota muhitida turg'un bo'lgani uchun og'iz orqali ham qabul qilinganda yaxshi so'riladi. Biosamaradorligi 35–50%, qon plazmasidagi eng yuqori konsentratsiyasi 1,5–2 soatda namoyon bo'ladi. Organizm a'zolar to'qimalari va suyuqligiari, shu jumladan peritonal, plevral suyuqliklarga, jigar o'ti, o'rta quloq suyuqligiga, o'pka, jinsiy a'zolar to'qimalariga yaxshi o'tadi.

Gematoensefalik baryerdan miya pardalarini yallig'lanishida o'tadi.

Buyraklar orqali ko'ptokcha filtratsiyasi va kanalcha sekretsiyasi yo'li, qisman jigar o'ti bilan o'zgaragan holda peshob bilan chiqariladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Penitsillinlar aminoglikozidlar, monobaktam va sefeposporin antibiotiklari bilan sinergist hisoblanadi. Penitsillin guruh antibiotiklari makrolidlar, polimiksin – M, tetratsiklin va furasemid, butadion, glyukokortikosteroidlar bilan nomuvofiq. Ular birga ishlatilmaydi. Benzilpenitsillin eritmalarini kislota, ishqor, spirtlar, vodorod perioksidi va kaliy permanganat eritmaları bilan aralash-tirib bo'lmaydi.

Aminopenitsillinlar (oksatsillin, ampitsillin) og'iz orqali qa-bul qilinadigan kontratseptiv preparatlar samarasini kamaytiradi, yurak glikozidlari (digoksin), bilvosita ta'sir etuvchi antikougu-lantlar (neodikumarin, sinkumar, fenilin) so'rilishini tezlashtiradi. Penitsillinlar ko'pchilik dori preparatlari bilan nomuvofiq bo'lgani uchun ularni alohida ishlatish ma'qulroq hisoblanadi.

### **Aminoglikozidlar**

**Streptomitsin, gentomitsin, amikatsin.** Bu guruh preparatlari yuqori darajada qutblangan bo'lgani uchun yog'da yomon eriydi. Shu sababli ichakdan yomon so'riladi.

Biosamaradorligi – 2%. Ular mushaklar orasiga yuborilganida tez va to'liq so'rilib, butun tana bo'yicha tarqaladi. Masalan, gentomitsinning plevra, astsit, perikard suyuqligidagi konsen-tratsiyasi qondagi miqdoriga nisbatan 50% tashkil etadi. Ushbu aminoglikozidlar ayrim a'zo to'qimalarida (ichki quloq, buyrak po'sti) yig'ilib qolishi mumkin. Ular gematoensefalik baryerdan o'tmaydi, lekin meningit kasalligida preparatlarning orqa miya

suyuqligida plazmadagi miqdoriga nisbatan 30–60% ini tashkil etadi.

Preparatlar metabolizmga uchramaydi, buyrak koptokchalarida filtratsiyaga uchrab peshob bilan chiqib ketadi.

Buyrak faoliyatining yetishmovchiligi bilan kechadigan kasalliklarda preparatlarning yarim chiqib ketish vaqti 7 martaga uzayadi. Bunday holatlarda preparatlar dozasi kamaytiriladi. Streptomitsinning va amikatsinning yarim chiqib ketish davri 2–4 soat.

### **Sefalosporinlar**

Og‘iz orqali qabul qilinganda kislotalik muhitda turg‘un. Preparatlarning biosamaradorligi:

I – avlod preparatlari (sefaliksin, sefradin) – 90–95%

II – avlod (sefaklar, sefuroksim) – 50%

III – avlod (sefiksim, seflodoksim) – 50%. Qon plazmasidagi eng yuqori konsentratsiyasi: I – avlod preparatlari 1–2 soatda, II – avlod 1,5–2 soatda, III – avlod 1,5–3 soatda boshlanib, 4–6 soat (I – avlod), 6–8 soat (II – avlod) va 10–12 soat (III – avlod) davom etadi. Mushaklar orasiga yuboriladigan eng yuqori konsentratsiya: 30–60 daqiqada (I – avlod), 15–60 daqiqada (II – avlod) 30 daqiqada (III – avlod) boshlanib, mos ravishda 4–6 soat, 4–8 soat va 12 soatdan ortiq davom etadi. Plazma oqsillari bilan bog‘lanishi: 80–85% (I – avlod), va 85–95% (III – avlod) I – II avlod preparatlari gistogemotologik baryerdan yengil o‘tadi, gematoensefalik baryerdan yomon o‘tadi. Preparatlar buyrak koptokchalarida filtratsiya va kanalcha sekretsiyasi uchrab, o‘zgarmagan shaklda peshob bilan chiqib ketadi.

IV avlod preparatlari (sefpiram, sefipim) faqat parenteral yo‘l bilan yuboriladi. Eng yuqori plazmadagi konsentratsiyasi 1,5–3 soatda boshlanib, 8 – 12 soat davom etadi.

Ular organizmning deyarli hamma a'zo to'qimalariga, suyuqliklariga yaxshi o'tadi va tarqaladi.

Asosan buyrak koptokchalari filtratsiyasi va kanalchalar sekratsiyasi bilan peshob bilan o'zgarmagan holda chiqib ketadi.

### **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

I – avlod sefalosporinlarni nefrotoksik ta'sirli preparatlar bilan (polimiksin, amfoteritsin antibiotiklari, furasemed, etakrin kislota indometatsin) birga ishlatilmaydi.

Probenitsid preparati sefadraksil, sefuraksim, sefomondollarning peshob bilan chiqishini kamaytiradi, kumulatsiya berishi mumkin. Sefalosporinlarni aminoglikozidlar, eufillin bilan bir shprisda yuborish man etiladi.

### **Tetratsiklinlar**

Bu guruhga kiruvchi preparatlarning ko'pchiligi kislotalik muhitda turg'un. Ular og'iz orqali qabul qilinganda 60–80% i oshqozon ichakdan so'riladi.

Biosamaradorligi 50–65%. Bulardan faqat yarimsintetik preparat doksitsilinning biosamaradorligi ancha yuqori – 95–98% ni tashkil etadi. Uning plazma oqsillari bilan bog'lanishi ham yuqori darajada – 80–92%. Og'iz orqali qabul qilingan tetratsiklinlarning qon plazmasidagi eng yuqori konsentratsiyasi – 2–3 soatdan boshlanib, terapevtik darajasi 4–6 soat (tetratsiklin, oksitetratsiklin), 10–12 soat (metotsiklin) va – 24 soat (minotsiklin va doksitsiklin) davom etadi. Mushaklar orasiga yuborilganda tetratsiklinning plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 1–2 soatda yuzaga chiqadi.

Shu sababli tetratsiklin va oksitetratsiklin bir kecha kunduzda 4 marta, metatsiklin 2 marta, minotsiklin va doksitsiklin esa 1–2 marta yuboriladi.

Tetratsiklinlar organizmning ko'pchilik to'qimalari va suyuqliklarida (jigar o'ti, plevra, sinovyal, astsitik suyuqliklari) tarqaladi.

Tishlarda, suyaklarda, jigar, taloq, prostata bezida yig'ilib qoladi.

Tetratsiklinning bu organizm suyuqliklaridagi konsentratsiyasi qon plazmasidagi miqdoriga yaqin bo'lsa, jigardagi, o'pkadagi, ichak shilliq qavatidagi va suyaklardagi konsentratsiyasi plazmadagiga nisbatan 10–15 marta ortiq bo'lishi mumkin. Tetratsiklinlar gematoensefalik baryerdan yomon o'tadi. Ko'krak suti bilan chiqariladi. Tetratsiklinlar buyrak ko'ptokchalari filtratsiyasi va jigar o'ti bilan ajraladi. Minotsiklin va diksotsiklin preparatlari ko'proq jigar o'ti bilan chiqariladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Tetratsiklinlarni quyidagi dori vositalari bilan birga ishlatish tavsiya etilmaydi: aminoglikozid antibiotiklari, levomitsetin guruhi (zaharli ta'sirning oshishi), bilvosita antikougulantlar (qon ketishi xavfi), miorelaksantlar, tarkibida magniy saqlagan preparatlar, diabetga qarshi og'izdan beriladigan preparatlar (gipoglikemiya bo'lish xavfi).

Tetratsiklinlar tarkibida rux, temir saqlagan preparatlar hamda difenin, karbazmasepin va yurak glikozidlari bilan birga og'iz orqali qo'llash tavsiya etilmaydi, chunki suvda erimaydigan so'rilmaydigan birikma hosil bo'ladi.

Tetratsiklinlarni mikrolid antibiotiklar, barbituratlar, glyukokortikosteroidlar va bevosita ta'sir etuvchi antikougulantlar (geparin) bilan bir shprisda aralashtirib bo'lmaydi.

Tetratsiklinni retinol bilan birga ishlatilganda bosh miya ichki bosimi ko'tarilishi mumkin (gipertenziya), xolesteramin va xolestipol preparatlari bilan birga qo'llanishda tetratsiklinni so'rilishi kamayadi.



## **Sulfanilamidlar**

### **Sulfadimetoksin**

Og'iz orqali qabul qilinganda 30 daqiqadan so'ng qon plazmasida bo'ladi. Plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 8 – 12 soat davom etadi. Gematoensefalik baryerdan yomon o'tadi. Terapevtik konsentratsiyasi birinchi kuni 1–2g, keyingi kunlari 0,5–1g qabul qilinganda kuzatiladi. Metabolizmi jigarda sodir bo'lib, boshqa sulfanilamid preparatlardan farqli o'laroq, sitoxrom-450 izofermentlari ishtirokida glyukuron kislotasi bilan konyugat hosil qiladi va peshob bilan chiqib ketadi.

### **Sulfalen**

Og'iz orqali qabul qilinganda oshqozon ichakdan yaxshi so'riladi. Qon plazmasidagi eng yuqori konsentratsiyasi 4–6 soatda yuzaga chiqadi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi past darajada, 10% li eritmasini 10 ml ni parenteral yo'l bilan yuborilganida o'rtacha terapevtik konsentratsiyasi 24 soat davom etadi.

Organizmning to'qimalari, suyuqliklariga yaxshi o'tadi. Jigar o'tida konsentratsiyasi yuqori darajada bo'ladi. Qondan yarim chiqib ketishi vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 65 soat. Buyrakning ko'ptokchalari-dan filtrlanib kanalchalarning distal qismida qaytadan so'riladi. Shuning uchun peshob bilan dozaning 60% i sekinlik bilan 9 kun davomida chiqariladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Sulfanilamidlarni levomitsetin, paratsetamol, gidrokortizon, prednizalon, follikulin, sinestrol, vikalol, nikotin kislota, triyodtironin bilan birga ishlatilganda giperbilirubinemiya yuzaga chiqishi va bilirubin ensefalopatiya (giperkinez, titrash, falajlik, kam holatda o'lim) holati ro'y berishi mumkin.

Sulfanilamidlarni nefro va gematotoksin ta'sirli preparatlar (levomitsetin, merkaptopurin) bilan qo'shib ishlatish tavsiya etilmaydi.

Sulfanilamidlarni novokain, novokainamid bilan birga qo'llash noo'rin hisoblanadi. Chunki keyingi qayd etilgan preparatlar metabolizmga uchraganida paraminobenzoy kislota (PABK) hosil qilgani sababli sulfanilamidlar ta'sirini pasaytiradi.

Sulfanilamidlarni bakterostatik ta'sir mexanizmi ularning PABK bilan raqobatiga bog'liq.

Sulfanilamidlarni atsetilsalitsil kislota (aspirin), fenatsitin, paratsetamol, xinidin, furadonin, furazalidon bilan birga berilsa gemolitik anemiya yuz berishi mumkin (glukoza - 6 fosfat degidrogenaza fermentini tug'ma yetishmovchiligi bo'ladigan odamlarda kuzatiladi).

## **Xinolon va ftorxinolon guruhi**

### **Pipimed kislota (palin)**

Xinolonlarning birinchi avlodiga kiradi. Og'iz orqali qabul qilinganida oshqozon-ichakdan so'riladi. Biosamaradorligi 60–80%. Qon plazmasidagi eng yuqori konsentratsiyasi 2 soatda namoyon bo'ladi. Plazma oqsillari bilan bog'lanishi past — 15%, yarim chiqish vaqti ( $T_{1/2}$ ) — 3 soat.

Xinolon guruhiga kiruvchi barcha preparatlar (nalidik kislota, oksolin kislota va boshqa.) shu jumladan pipimid kislota ham noaktiv bo'lib, ularning jigarda metabolizmga uchrashi natijasida faol bo'lgan metabolitlar hosil bo'ladi va ular dori vositasining farmakologik ta'sirini (antibakterial) ta'minlaydi.

Organizmdan 50–70% i peshob bilan chiqariladi. Peshobdagi yuqori konsentratsiyasi 4 – 6 soat davomida saqlanadi.

Shu sababdan uroantiseptik sifatida urologiyada ko'p ishlatiladi.

## **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

Xinolon guruhi I avlod preparatlarini gepatotoksik ta'sirli dori vositalari bilan birga qo'llash tavsiya etilmaydi. Ular nitrofuranlarni (furazolidon, furagin va boshqa.) antagonist hisoblangani uchun bir vaqtda qo'llash mumkin emas.

Bundan tashqari, xinolonlarning tarkibida vismut saqlagan antatsidlar, gastroprotektorlar (de – nol, vikalin, venter va boshqa.) hamda temir preparatlari (konferon, feramid, ferrum Lek va boshqa.) bilan birga ishlatish noo'rin hisoblanadi. Chunki bunda xinolon preparatining so'rilishi sekinlashadi.

### **Nitroksolin (5-NOK)**

Xinolonlarning II – avlod preparati bo'lib, oshqozon-ichakdan yaxshi so'riladi. Bu guruhni boshqa preparatlari (xinazol, enteraseptol va boshqa.) ichakdan deyarli so'rilmaydi va asosan mahalliy antibakterial ta'sir etadi. 5-NOK ning biosamaradorligi 50% atrofida. Organizm to'qimalariga va suyuqliklariga yomon o'tadi.

Buyraklar orqali o'zgarmagan holda peshobda yuqori konsentratsiyada chiqib ketadi. Shuning uchun preparat kuchli ta'sirga ega bo'lgan uroantiseptik preparati hisoblanadi.

## **Boshqa dori preparatlari bilan o'zaro ta'siri**

II – avlod xinolon preparatlarini antatsidlar tarkibida vismut va temir saqlagan dori vositalari bilan birga qo'llash noo'rin hisoblanadi. Chunki bunda xinolonlarni ichakdan so'rilishi sekinlashadi. Bundan tashqari, nitrofuranlar (furazolidon, furagin, furatsillin) va xinolon preparatlari bir-biriga antagonist bo'lgani uchun ularni qo'shib berilmaydi.

## Ofloksatsin

Ftorxinolon xinolonlarning III avlod preparati hisoblanadi. Oshqozon-ichakdan tez va to'liq so'riladi. Ovqat massasi ofloksatsinning so'rilishini qisman sekinlashtirishi mumkin.

Biosamaradorligi 90–100%. Qon plazmadagi eng yuqori konsentratsiyasi 3–4 soatda namoyon bo'lib, 10–12 soat mobaynida saqlanadi.

Plazma oqsillari bilan bog'lanishi past (25%) bo'lgani uchun organizm to'qimalari va suyuqliklariga yengil o'tadi. Jumladan, oshqozonichak, peshob chiqarish yo'li, nafas yo'llari, o'pka, buyrak, sinovyal suyuqlikdagi preparatning konsentratsiyasi qon plazmasidagiga qaraganda 1,5 marta ortiq bo'ladi. Balg'amda, terida, yumshoq to'qimalarda, bachadonda, so'lak va yallig'lanish suyuqligida ftorxinolonning konsentratsiyasi qondagiga nisbatan 50–150% ni tashkil etishi mumkin.

Yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) – 6 soat, qariyalarda 13 soat. Organizmdan buyrak orqali peshob bilan preparatni qabul qilingan dozasini 80% i 24 soat mobaynida chiqariladi. Ofloksatsinning peshobdagi konsentratsiyasi uning antimikrob ta'sir etadigan minimal konsentratsiyasidan (preparatning qabul qilingan oxirgi dozasi keyin) ortiq bo'lishi aniqlangan. Preparatning taxminan 4% i najas bilan chiqib ketadi.

### Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri

Ofloksatsinni antatsidlar, kaltsiy, magniy, aluminij, vismut, temir saqlagan preparatlar bilan birga qo'llash tavsiya etilmaydi. Chunki bunda ofloksatsinning ichakdan so'rilishi sekinlashadi. Yallig'lanishga qarshi nosteroid preparatlar bilan birga ishlatilganda markaziy nerv sistemasida qo'zg'atuvchi ta'sirni kuchayish xavfi tug'iladi.

Teofillin bilan birga qoʻllanilmaydi, chunki uning qondagi konsentratsiyasining oshishi hisobiga yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) uzayishi mumkin. Bu esa teofillinning nojoʻya taʼsirini yuzaga chiqishiga olib keladi.

Ofloksatsinni  $\beta$  – laktom antibiotiklar (imipenam, tienam), aminoglikozidlar (streptomitsin, gentomitsin) va metronidazol bilan birga qoʻllanilsa ularning taʼsiri qoʻshilib kuchayishi mumkin.

### **Norflaksatsin**

Ogʻiz orqali qabul qilinganda oshqozon-ichakdan 30–40% soʻriladi. Ovqat massasi soʻrilishini sekinlashtiradi. Qon plazmasining oqsillar bilan bogʻlanishi past – 14%, shu sababdan toʻqima, tana suyuqliklariga, shu jumladan, urogenital aʼzonlar toʻqimalariga yaxshi oʻtadi.

Yoʻldosh baryeridan oʻtaoladi. Peshob bilan 30% ga yaqin oʻzgarmagan holda ajraladi.

### **Boshqa preparatlar bilan oʻzaro taʼsiri**

Norflaksatsin varfarinning antikouglant taʼsirining kuchaytirgani uchun ularni birga ishlatish toʻgʻri kelmaydi.

Norflaksatsin taʼsirida siklosporinning qondagi konsentratsiyasining oshirgani sababli ularni qoʻshib qoʻllash tavsiya etilmaydi.

Antatsid preparatlari tarkibida temir, rux, magniy, kaltsiy, vismut saqlagan dori vositalari norflaksatsin bilan birga ishlatilganda uning soʻrilishini metall ionlari bilan soʻrilmaydigan kompleks hosil qilinishi sababli sekinlashtiradi.

Norflaksatsin teofillinning klirensini birga ishlatish natijasida 25% ga kamaytiradi.

Shuning uchun ular birga qoʻllanilganda teofillinning dozasi kamroq olinadi.

Norflaksatsin gipotenziv ta'sirli preparatlari bilan birga qo'llanganda qon bosimi haddan tashqari pasayib ketishi mumkin. Shu sababli bunday holatda hamda barbituratlar, og'riq qoldiruvchi dori moddalar birga ishlatilganda qon bosimini pulsni (tomir urishi) va EKG ko'rsatgichini nazorat qilib turish lozim. Norflaksatsin tutqanoq tutish bo'sag'asini kamaytiruvchi preparatlar bilan birga berilganda tutqanoq tutishini keltirib chiqarishi mumkin.

### **Siproflaksatsin**

Ftorxinolon guruhiga kiradi. Og'iz orqali qabul qilinganida oshqozon-ichakdan so'riladi. Biosamaradorligi – 70%. Ovqat massasi so'rilishiga qisman ta'sir etadi. Qon plazmasi oqsillari bilan bog'lanishi 20 – 40%. Organizm to'qimalarida, suyuqliklarida tarqaladi. Orqa miya suyuqligida bosh miya pardalarining yallig'lanmagan holatida siproflaksatsinning konsentratsiyasi 10% ga yetadi, yallig'langan (meningit) holatida esa 37% gacha ko'tariladi. Jigar o'tida preparatning konsentratsiyasi yuqori darajada bo'ladi.

Organizmdan peshob va jigar o'ti bilan chiqariladi.

### **Boshqa dori vositalari bilan o'zaro ta'siri**

Virusga qarshi ta'sir etadigan didanozinning tarkibida aluminiyning va magniy buferlarni bo'lgani sababli siproflaksatsin birga berilganda kompleks birikma hosil bo'ladi. Bu esa keyingi preparatning so'rilishini sekinlashtiradi.

Varfarin bilan birga berilganda qon ketish xavfi tug'iladi.

Siproflaksatsin ta'sirida teofillinning qon plazmasidagi konsentratsiyasi ko'tariladi. Buning sababi siproflaksatsinning sitoxrom P - 450 ferment bilan bog'lanish joylarining raqobati natijasida egalashi bilan bog'liq.

Shu sababli teofillinning yarim chiqib ketish davri ( $T_{1/2}$ ) uzayadi va uning nojo'ya ta'sirlari namoyon bo'lishi mumkin. Shuni hisobga olgan holda ushbu preparatlarni birga qo'llashda teofillinning dozasini kamaytirish tavsiya etiladi.

Antatsidlar, tarkibida aluminiy, rux, temir yoki magniy saqlagan preparatlar bilan birga berilganda siproflaksatsinning ichakdan so'rilishi sekinlashadi. Chunki bunda so'rilmaydigan kompleks birikmalar hosil bo'ladi. Bunday holatning oldini olish uchun preparatlarni berish oraliq vaqti kamida 4 soat bo'lishi talab qilinadi.

**4-BOB**  
**AYRIM PATOLOGIK HOLATLARDA DORI**  
**PREPERATLARINING FARMAKOKINETIK SALBIY**  
**TA'SIRLARI**

**4. 1. Dori moddalarining asab sistemasiga farmakokinetik salbiy ta'siri**

Ma'lumki, ishlatilayotgan dori moddalarining zarurati va shuning bilan birga salbiy ta'siri ko'p tomondan dozasiga, yuborish yo'liga, organizmning sezuvchanligiga va boshqa omillarga (yoshi, vazni, qo'shib ishlatilishi va boshqa.) bog'liqligidan tashqari, ularning farmakokinetikasiga yuqori darajada bog'liqdir. Boshqacha aytganda, dori moddalarining so'rilishi, organizmga tarqalishi hajmi, plazma oqsillari bilan bog'lanishi, ekskretsiyasi va ayniqsa metabolizmga uchrashi yoki uchramasligi bu jarayonda katta ahamiyatga egadir. Bu borada markaziy nerv tizimiga ta'sir etuvchi trunkvilizator ta'sirli, amaliyotda ko'p ishlatiladigan ayrim preparatlarning farmakokinetik salbiy ta'siri to'g'risida so'z yuritiladi. **Xlorpromazin** preparati turli ruhiy kasalliklardan tashqari uyqusizlikda ham beriladi. Preparat ayrim hollarda farmakokinetika bilan bog'liq bo'lgan salbiy ta'sirini keltirib chiqaradi. Aniq ko'rish pasayadi, ekstrapiramid o'zgarishlar, termoregulyatsiyaning buzilishida ayrim holatlarda titroq kuchayadi. Oshqozon-ichak tizimida dispeptik holatlar (ko'ngil aynishi, ishtahaning pasayishi va boshqa.), qonda agranulatsitoz, leykopeniya, terida allergik toshmalar va boshqalar yuz berishi mumkin.

Bunday nojo'ya ta'sirlar ko'pincha jigarning mikrosomal ferment faolligi pasayganda (ferment ingibitorlari bilan birga berilganda, qariyalarda, jigar kasalliklarida) kuzatilishi mumkin.



**Levodopa** preparati parkinson kasalligida keng miqyosda ishlatiladi.

Uning nojo'ya ta'sirlariga boshqarilmaydigan harakat, uyqusizlik, bosh aylanishi, qon bosimining tushib ketishi, aritmiya va boshqa. kiradi. Bunday holatlarning bo'lishi ham ko'pincha qisman jigar va asosan periferik metabolizmni pasayishi bilan bog'liq.

**Platfillin** preparati M-xolinoblokator hisoblanib, oshqozon yara kasalligida va boshqa. kasalliklarda ishlatiladi.

Nojo'ya ta'sirlari – og'izning qurib qolishi, tashnalik, ichak harakatining to'xtashi (atoniya), gipotoniya, taxikardiya, markaziy asab tizimining qo'zg'alishi, bosh aylanishi, bosh og'rig'i, ko'rishning yomonlashuvi (akkomodatsiyaning falajligi), peshobning yig'ilib qolishi va boshqa.)

Bu salbiy ta'sirlar asosan metabolizmni (gidroliz) buzilishi yoki metabolizmni ta'minlaydigan jigar mikrosomal fermentining faolligini pasayishi bilan bo'lishi mumkin (jigar kasalliklari va boshqa.).

Yuqorida keltirilgan preparatlarning salbiy ta'sirining oldini olish jigar mikrosomal fermentlar faolligini oshiradigan preparatlar induktorlar – difenin, izoniazid, dimedrol, kofein va boshqa., yurak, jigar faoliyatini yetishmasligida bemorga berilayotgan dori preparatlarning dozasi kamaytiriladi.

Yurak qon-tomir kasalliklarida ishlatiladigan dori moddalarining salbiy ta'siri ham boshqa sabablar bilan birga ularning metabolizmiga ham bog'liqdir. Misol tariqasida quyidagi bir necha preparatlarni keltiramiz:

**Digitoksin** – yurak glikozidi bo'lib, kardiotonik ta'sir ko'rsatadi. Yurak faoliyati yetishmovchiligida ishlatiladi. Preparat qabul qilinganda ichakda 100% so'riladi, plazma oqsillari bilan yuqori darajada (90–97%) bog'lanadi, jigarda metabolizmga uchraydi. Jigar o'ti bilan chiqqan metabolizmga uchramagan qismi ichakka tushib, qaytatdan qonga so'riladi.

Bu holat digitoksinning jigar – ichak orqali aylanib yurishi preparatni metabolizmga butunlay uchrashigacha davom etadi.

Shu sababdan digitoksinning ta'siri uzoq davom etib, salbiy ta'sirlari (kumulyatsiya) yuzaga chiqishi mumkin.

Digitoksinning salbiy ta'sirida bradikardiya, atrio-ventrikular blokada, yurak ritmining buzilishi, bosh og'rig'i, bo'shshish, uyqusizlik, eyforiya va boshqa. kuzatiladi. Bu salbiy holatlar ko'pincha digitoksinning jigar mikrosomal fermentlarining faolligi pasayganda kuzatilishi mumkin. Ushbu salbiy holatlarning oldini olish maqsadida digitoksinni to'g'ri rejim bilan berish, uni ichakdan so'rilishini kamaytirish (anatsid preparatlari, surgu dorilar, xoleseramin) shuning bilan birga metabolizm induktorlari (rifampitsin, fenilbutazon, diakarb va boshqa.) tavsiya etiladi.

**Allapinin** – aritmiyaga qarshi keng miqyosda ishlatiladigan dori preparati. Birinchi aritmiyaga qarshi preparatlar guruhiga kiradi. Qorincha usti va qorincha ekstrosistoliyada, taxikardiyasida, va boshqa. keng ishlatiladi. Jigarda tezda metab-olizmga uchraydi. Mikrosomal fermentlar va izofermentlar ta'sirida dezatsetillanadi, gidrolizga uchraydi, dezmetillanadi, dezmetoksillanadi. Metabolitlarning ayrimlari faol metabolitlar hisoblanadi. Metabolitlar buyrak orqali chiqib ketadi.

Allapininning salbiy ta'sirlaridan bosh aylanishi, bosh og'rishi, yuz qizarishi (giperemiya), ko'zga predmetning ikkilanishi, bradikardiya, ayrim hollarda yurak ritmining izdan chiqishi, sinusli taxikardiya ro'yobga chiqishi mumkin. Bunday holatlarda preparat dozasini kamaytirish, mikrosomal fermentlar faolligini kamaytiradigan preparatlar (ingibitorlar), yengil surgu dorilar (kafiol, guttalaks) tavsiya etiladi.

**Klonidin** – markaziy asab tizimiga ta'sir etuvchi antigipertenziv preparat. Arterial gipertoniya kasalligida ishlatiladi. Jigarda 50% metabolizmga uchraydi. Buyrak orqali 40 – 60% va peshob bilan metabolizmga uchramagan holda chiqariladi.

Nojo'ya ta'sirlarida shishlar, bradikerdiya, ortostatik kollaps (venaga yuborilganda), og'izning qurishi, ishtahaning pasayishi, ayrim hollarda ich qotishi, holsizlik, uyquchanlik ruhiyat va harakat reaksiyasining sekinlashishi, allergiya holatlari va boshqa. kuzatilishi mumkin. Bunday holatlarda preparat dozasi kamaytirish, mikrosomal fermentlar faolligini oshiruvchi (induktorlar) diuretiklar ( triameton, veroshpiron) tavsiya etiladi.

**Enalapril** preparati antigipertenziv ta'sirga ega.

Arterial gipertoniyada keng ishlatiladi. Uning gipotenziv ta'siri aingiotenzin 1 ni angiotenzin 2 ga o'tkazadigan fermentning faolligini kamaytiradi, (ATF ingibitori) qon tomirlarni kengaytiradi, qon bosimini tushiradi. Preparatning bunday ta'siri jigarda metabolizmga uchrashi natijasida faol bo'lgan metaboliti enalaprilat hosil bo'ladi va u preparatni (enalaprit) farmakokinetik gipotenziv ta'sirini ta'minlaydi. Salbiy ta'sirlaridan bosh aylanishi, bosh og'rishi, qon bosimini haddan ziyod tushib ketishi, ko'ngil aynishi, ich ketishi, quruq yo'tal va boshqalar. Bunday holatlarda mikrosomal fermentlar faolligini pasaytirib, faol metabolitni (enalaprilat) kamaytiradigan ingibitorlar (simetidin, tetratsiklin va boshqa.) beriladi.

#### **4. 2. Dori moddalarining hazm a'zolariga farmakokinetik salbiy ta'siri**

Oshqozon-ichak kassalliklari va ularni davolashda ishlatiladigan dori preparatlari ko'pchilikni tashkil qiladi. Ushbu dori vositalari ta'siri, berilishi, ishlatilishi va ta'sir mexanizmi bo'yicha turlicha. Shuning bilan birga ularning salbiy ta'siri va uning oldini olish tadbiri ham har xil. Afsuski ko'pchilik preparatlar farmakokinetik tomondan yaxshi o'rganilmagan. Balki shu sababdan dorilarning salbiy ta'sirning oldini olish va davo ko'rsatish tadbirlari yaxshi yo'lga qo'yilmagan.

Shunga qaramasdan oshqozon-ichak kasalliklarida ko'p qo'llanadigan, farmakokinetikasi aniqlangan ayrim asosiy dori preparatlarining salbiy ta'siri va uning oldini olish masalalari to'g'risida ma'lumot beriladi.

**Ranitidin**Xlorid kislotani ishlab chiqarilishini kamaytiradi. Oshqozon sekretsiyasiga preparatning bunday ta'sir  $H_2$ -gistamin retseptorlarni bloklanishi bilan tushuntiriladi. Oshqozon sekretsiyasining oshishi bilan kechadigan xastaliklarida (giperatsid gastrit, eroziv gastrit, oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yara kasalliklari) keng miqyosda qo'llaniladi.

Uning salbiy ta'siri ayrim hollarda atrio – ventikulyar blokada (venaga yuborilganda), ich ketishi yoki ich qotishi, kam holatlarda gepatit, bosh og'rig'i, holdan toyish, ko'rishning xiralanishi, leykopeniya, trombopeniya, bronxospazm va boshqalar kuzatilishi mumkin.

Bunday holatlarda preparatning dozasi kamaytiriladi, ichakdan so'rilishini sekinlashtiradigan (antatsidlar – maaloks va boshqa.), uning chiqib ketishini tezlashtiradigan (diuretiklar) dorilar beriladi. Chunki, ranitidin metabolizmga uchramaydi. Jigar va buyrak kasalliklarida ishlatish, kichik dozada ehtiyotlik bilan berish tavsiya qilinadi.

**Omeprazol** – oshqozon sekretsiyasini kamaytiruvchi preparat bo'lib, giperatsid va eroziv gastritlarda hamda oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yara kasalliklarida keng va samarali dori vositasi hisoblanadi.

Uning bunday ta'sirida oshqozon parietal hujayralarida  $H+K+ATF$  fazasi tormozlanadi. Natijada xlorid kislotani hosil bo'lishi to'xtaydi. Preparat oshqozon sekretsiyasini oshiruvchi hamma omillarni (ovqat, dori moddalari va bazal sekretsiyani) kamaytiradi.

Omeprazol oshqozon-ichakdan tez so'rilib, oshqozon parietal (xlorid kislotasi ishlab chiqaradigan hujayra) hujayralarga kiradi. Plazma oqsillari bilan 95% bog'lanadi.

Jigarda mikrosomal fermentlar ta'sirida metabolizmga uchraydi. Buyrak orqali 72–80% metabolit shaklida chiqariladi. Najas bilan 20% chiqariladi. Jigar kasalliklarida yarim chiqish davri ( $T_{1/2}$ ) 3 soatgacha cho'ziladi. Omeprazolning salbiy ta'sirlaridan ayrim hollarda ko'ngil aynishi, diareya, ich qotishi, qorinda og'riq, meteorizm, anemiya, neytropeniya, gemoturiya, artralgiya, mushaklarning bo'shshishi, va boshqalar.

Bunday holatlarda preparatning dozasi kamaytiriladi va mikrosomal fermentlar faolligi oshiradigan preparatlar (induktorlar) difenin, kofein, diazepam, kordiamin va boshqaalar. tavsiya etiladi.

**Mebeverin** – asosan ichak va boshqa a'zolar silliq mushaklarini bo'shashtiruvchi (spazmolitik) ta'sirga ega. Oshqozon-ichakning spastik holatlarida, spastik og'riqda, ichakning ta'sirlanishi bilan bog'liq yoqimsiz holatlarda ishlatiladi. Ichga qabul qilinganda ichak devorida gidrolizga uchraydi. Jigarda metabolizmga uchraydi. Buyrak orqali preparat metabolitlari chiqib ketadi. Metabolitlar qisman jigar o'ti orqali ham chiqariladi. Nojo'ya ta'sirlarida ko'ngil aynashi, allergik reaksiya, bosh aylanishi, bosh og'rig'i, diareya, ich qotishi kuzatilishi mumkin. Bunday holatlarda preparat dozasini kamaytiriladi va mikrosomal ferment induktorlari tavsiya etilishi mumkin.

**Dimperidin** qusishga qarshi preparat bo'lib, markaziy dopamin retseptorlarni bloklaydi. Natijada dopamin oshqozon motorikasini susaytiradi, evakuatsion funksiyasini oshiradi. Ovqatdan keyin qabul qilinadi. Nahorda qabul qilinganda tezda so'riladi. Jigarda va ichakda metabolizmga uchraydi (gidroliz va H - dezalkillanadi). Buyrak orqali – 33%i, ichak orqali – 66%i chiqariladi. Salbiy ta'sirida bosh og'rig'i, markaziy asab tizimining qo'zg'aluvchanligini oshishi yoki ekstrapiramidal reaksiyalar, oshqozon-ichakning spazmi, og'izning qurib qolishi, allergik toshmalar kuzatilishi mumkin. Bunday hollarda preparat dozasi kamaytiriladi, yumshoq ta'sirli surgilar (kafiol, guttalaks va boshqa.) beriladi

Yuqorida keltirilgan dori preparatlaridan tashqari boshqa turli dori vositalari ham oshqozon-ichak tizimiga salbiy ta'sir etishi mumkin. Bularga misol qilib, rezerpinni va uni saqlagan preparatlarni (adelfan, brinerdin, kristepin, trirezid), nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar (butadion, salitsilatlar, indometatsin, ibuprofen va boshqa.), xamda glukokortikoidlarni (kortizon, gidrokortizon va boshqa.)ni keltirish mumkin. Ular asosan mahalliy qitqlovchi va boshqacha ta'sir etib, oshqozon va ichak yarasini, qon ketishini, yaraning teshilishini keltirib chiqarishi mumkin. Shu sababli bunday preparatlar giperatsid, eroziv gastritlarda, yara kasalliklarida va yosh bolalarga berish tavsiya etilmaydi. Boshqa kasalliklarda (yallig'lanishga qarshi, isitmani tushirish, og'riqni qoldirish va boshqa maqsadlarda) nahorda, berilmaydi, ovqatdan keyin qabul etish tavsiya etilib vaqti vaqti bilan salbiy ta'sirning oldini olish uchun bemorlar nazorat ko'rigidan o'tkaziladi.

#### **4. 3. Dori moddalarining teri va biriktiruvchi to'qima kasalliklarida ishlatiladigan dori preparatlarining farmakokinetik salbiy ta'siri**

Ma'lumki, teri va uning qo'shimcha qismlari organizmning ajralmas a'zosi bo'lib, muhim bo'lgan funksiyalarni (termoregulyatsiya, sekretor, ekskretor, himoya va boshqa.) bajaradi. Shu sababdan organizmning ko'pchilik umumiy kasallig-ida teriga xos bo'lgan o'zgarishlarni keltirib chiqaradi (sifilis, jigar kasalligi, avitaminoz, skarlatina, allergiya va boshqa.). Shuning bilan birga teri va uning qo'shimcha qismlarining (tirmoq, soch, ter va yog' bezlari) o'ziga xos turlicha kasalliklari mavjud (allergik dermatidlar, piodermiya, zamburug' kasalliklari, virusli kasalliklar, sklerodermiya, qizil volchanka va boshqa.). Ushbu organizm va teri kasalliklarida ishlatiladigan dori vositalari turlicha bo'lib, umumiy va mahalliy ta'sirga ega bo'lishi mumkin.

Ular keltirib chiqaradigan salbiy ta'sirlar ham turlichadir. Bunday salbiy ta'sirlarning ayrimlari ushbu dori vositalarining farmakokinetikasiga bog'liq bo'lishi mumkin. Bunday teriga salbiy ta'sir ko'rsatishning oldini olishga va bartaraf etishda farmakokinetik ma'lumotlar ahamiyatlidir.

Umuman olganda, terida o'zgarishlar bilan organizmning umumiy kasalliklarining davolashda ishlatiladigan dori preparatlarining davo va salbiy ta'siri ularning farmakokinetikasiga bog'liq bo'lishi mumkin. Teri kasalliklarida (dermatozlarda) mahalliy ravishda ishlatiladigan dori vositalarining farmakokinetikasi to'g'risida fikr yurgizilmaydi. Agar ular teri orqali so'rilib umumiy ta'sir etadigan bo'lgan taqdirda farmakokinetik ko'rsatkichlar ahamiyatlidir.

Teri kasalliklari orasida ko'proq uchraydiganlari allergik dermatozlar, terining yiringli kasalliklari (piodermiya); zamburug' va virusli kasalliklardir. Terida bo'ladigan bunday patologik holatlarda asosan allergiyaga va yallig'lanishga qarshi, mikroblarga, zamburug'larga va viruslarga qarshi ta'sir etadigan dori vositalar ishlatiladi (kukun, eritma, pasta, surtma, gel, losion va boshqalar). Ushbu dori shakllarini mahalliy qo'llanishda teri kasalligining kelib chiqish sababi, kechishi, og'ir – yengilligi, belgilari, bemorning ahvoli, kasallikni joylashishi hisobga olinadi. Bunda dori vositalaridan tashqari fizioterapevtik usullardan ham foydalaniladi. Bularda tashqari, ayrim holatlarda yara bitishini tezlashtiruvchi dorilar ham ishlatiladi.

### **Teri allergiyasi.**

Bu kasallikning kelib chiqishida turli, ayniqsa sintetik dori preparatlari (ximioterapevtik dorilar), dekerativ kosmetikada ishlatiladigan turli moddalar, bo'yoqlar (manikyur, pedikiyur, teriga surtiladigan, kiprik va ko'z qovoqlarini bo'yaydigan va boshqa moddalar) alohida o'rin egallaydi.

Allergik reaksiyalar ko'pincha eshakyemi (krapivnitsa), Kvinke shishi toshishi bilan namoyon bo'ladi.

Bunday holatlarda allergiyaga qarshi ta'sir etadigan bir qator preparatlar tavsiya etiladi. Shu jumladan:

**Simetidin.** H<sub>2</sub> gistamin retseptorlarni bloklab, allergiyaga va qichishishga qarshi ta'sir etadi.

Teri allergik kasalliklarida – eshakyemi, ekzemada qichishish va boshqa allergik dermatozlarda ham beriladi.

Ichga qabul qilinganda yaxshi so'riladi 90% plazma oqsillari bilan bog'lanadi. To'qima, a'zolariga yaxshi tarqaladi va kiradi. Jigarda gidrolizlanadi, metabollaniladi. Bunda mikrosomal fermentlar qatnashida metabolitlarning 90% jigar o'ti va peshob bilan chiqib ketadi.

Salbiy ta'sirlarida uyquchanlik, bosh aylanishi, qo'zg'olish holati, mushaklarning spazmi kuzatiladi.

Teridagi allergik o'zgarishlarni davolashda bunday salbiy ta'sirlar ro'y bersa, dori preparat dozasini kamaytirish, metabolizm induktorlari (difenin va boshqalar.) hamda preparatni faqat mahalliy tarzda (gel shaklida) qo'llash tavsiya etiladi.

Shunga o'xshash allergiyaga qarshi va salbiy ta'sirga ega bo'lgan bir necha preparatlar mavjud (dimedrol, pikalaren, tavegil va boshqa.).

**Gidrokortizon – glyukokortikosteroid.** Boshqa har tomonlama farmakologik ta'siridan tashqari kapillarlar devorini o'tkazilishini kamaytirish, yallig'lanishga qarshi ta'sir etadi. Shu sababdan teri allergik dermatozlarda, qichinishda, ekzemada, neyrodermitda, psoriyazda, so'galsimon lishayda ham qo'llanadi.

Salbiy ta'siri preparatni inyeksiya qilinganida bo'lishi mumkin. Markaziy nerv tizimiga tegishli eyforiya, dementsiya, dezorientatsiya, uyqusizlik va boshqalar. Hazm tizimi bo'yicha esa ko'ngil aynash, qusish, oshqozon va o'n ikki barmoq yarasi, meteorizm va boshqaalar. kuzatilishi mumkin



Jigarda mikrosomal fermentlar ta'sirida metabolizmga uchraydi. Buyraklar orqali metabolit shaklda chiqariladi.

### **Salbiy ta'sirlarning oldini olish va ularni bartaraf etish.**

Gidrokortizonni uzoq vaqt ishlatish tavsiya etilmaydi.

Chunki buyrak usti bezining funksiyasi pasayib, Kushing kasalligi rivojlanadi. Salbiy ta'sir yuz berganda preparat dozasi va berish rejimi kamaytiriladi hamda metabolizmni kuchaytiradigan preparatlar – induktorlar (difenin va b.) tavsiya etiladi va preparatning surtma shaklini (1 %) mahalliy ravishda (allergik dermatozda) qo'llaniladi.

Ampitsillin – yarim sintetik antibiotik bo'lib, grammusbat va grammanfiy mikroorganizmlarga bakteriotsid ta'sir etadi.

Salbiy ta'sirida eshakyemi (krapavnitsa), eritemik, Kvinke shishi, rinit, konyuktivit, bog'imlarda og'riq, ichak disbakteriozi, kandidoz va b. Ushbu salbiy ta'sirning oldini olish va bartaraf etishda preparatni berishdan oldin bemorda allergiyaga qarshi dorining o'zidan allergiya boryo'qligini aniqlash. shuning bilan birga allergiyaga qarshi preparatlar (dimedrol, suprastin, fenkorol va boshqalar.) hamda preparat metabolizmini tezlashtiruvchi preparatlar (induktorlar) beriladi.

Kandidoz kasalligi yuz bersa, nistatin preparati beriladi.

Ko'pincha piodermiyada va boshqa yiringli teri kasalliklarining oldini olishda va bartaraf etishda antiseptiklardan (yod, brilliant ko'ki, etil spirti (70<sup>o</sup>), kaliy permanganat va boshqalar.)dan foydalaniladi. Kosmetik moddalardan allergiya holati yuz berganda ham allergiyaga yallig'lanishga qarshi ta'sirli preparatlar (glukokortikosteroidlar) tavsiya etiladi.

### **Grizeofulvin.**

Zamburug'ga qarshi fungistatik ta'sir etadi.

Oshqozon-ichakda yaxshi soʻriladi yogʻli ovqat bilan qabul qilinganda ichakdan soʻrilish tezlashadi.

Terining keratin qavatida, sochlarda va tirnoqda yigʻiladi. Jigarda metabolizmga uchrab, metabolitlari peshob va ichak orqali chiqariladi. Teri zamburugʻ kasalliklarida (teri, soch, tirnoq epidermosrit) ishlatiladi. Salbiy taʼsirlarida gepatit, koʻngil aynashi, qu-sish, diareya, bosh ogʻrigʻi, aql - hushning oʻzgarishi, leykopeniya va boshqa oʻzgarishlar namoyon boʻladi.

Bunday holatlarda preparat dozasi kamaytiriladi, mikrosomal ferment induktorlari va simptomatik davo koʻrsatiladi.

**Fenilbutazon** – pirazilon guruhiga taalluqli yalligʻlanish qarshi nosteroid preparat. Revmaizm, infeksiyon nospetsifik poliartrit, tugunchali eritema, yalligʻlangan infiltratlar, mushaklar, va paylarning choʻzilishida va boshqalar da enteral parenteral yoʻl bilan beriladi. Sirtga ham qollanadi.

Ichga qabul qilinganda tezda soʻriladi. Biosamaradorligi 85–90%. Jigarda metabolizmga uchrab, asosan 2 ta metabolitlar hosil qiladi. Buyrak orqali 70%i peshob bilan chiqariladi. Qolgan 30% ichak orqali chiqadi.

Terida boʻladigan salbiy taʼsirlarida allergik oʻzgarishlar (toshma, qichinish, eshakemi, shish sindiromi, Kvinke shishi), terlash va boshqalar boʻlishi mumkin.

Bunday holatlarda preparatni berish toʻxtatilib, allergiyaga qarshi preparatlar (dimedrol, tavegil, fenkorol va boshqalar.) tavsiya etiladi.

Prednizolon ham terida turli oʻzgarishlarni berishi mumkin (toshmalar, exkimozi, terining yupqalanishi va moʻrt, nozik boʻlishi, husnbuzar, piodermiya va kandidozlar hosil boʻlishiga moyillik).

Bunday holatlarda ham preparatni berish toʻxtatiladi va qarshiligini oshiruvchi tadbirlar koʻriladi, immunomodulyatorlar – timolin taktivin, levamizol, tavsiya etiladi.

## 5-BOB

### DORI MODDALARINING FARMAKOKINETIK O'ZARO TA'SIRI

Ma'lumki, bemorlarga farmakoterapevtik davo ko'rsatishda ko'p hollarda bir vaqtning o'zida bir necha dorilarni qo'llashga to'g'ri keladi. Statistika ma'lumotlariga qaraganda kasalxonada davolanayotgan bemorlarga o'rta hisobda 3 – 4 turli ta'sirdagi dori preparatlari tayinlanadi. Buning asosiy sabablari quyidagilar: kasallikning shakli, kechishi, kelib chiqishi sabablari turlicha bo'lishi va bemorda bir necha kasalliklarni birga davom etishi va boshqalar.

Shunday kasalliklar borki, ularni to'liq samarali davolash maqsadida ta'sir etish mexanizmi turlicha bo'lgan bir necha dori preparatlarini ishlatish talab qilinadi. Masalan, arterial gipertoniya kasalligida ko'pincha miotrop gipotenziv ta'sirli (papaverin), diuretiklar (gipotiazid), angiotenzin antagonistlari (enalopril), adrenoblokatorlar (atenalol), kaltsiy antagonistlari (nifedipin) va boshqalar tavsiya etiladi. Bundan asosiy maqsad davoni toliq ta'minlashdir.

Dorilarni qo'shib ishlatishni yana bir sababi, bu yoshi qaytgan bemorlarning ko'pchiligida bir necha kasalliklarni bo'lishidir. Ularni davolashda o'sha kasalliklarga qarshi ishlatiladigan tegishli dori preparatlari birga beriladi.

Shunga o'xshash kompleks davo ko'rsatish bir qator boshqa kasalliklarda ham oshqozon va o'n ikki barmoq yara kasalligi, miokard infarkti va boshqalar talab qilinadi.

Dori vositalarini qo'shib ishlatishda asosan quyidagi maqsadlar yotadi. Birinchidan, ishlatilayotgan dorilar ta'sirini oshirish (sinergizm, potenciallashtirish), ikkinchidan, dorilar nojo'ya ta'sirining

oldini olish yoki bartaraf etish (dorilarni kichik dozada qo'shib ishlatish, zaharlanishda uning ta'sirini yo'qotish, antagonizm) va boshqalar.

Dori vositalarining o'zaro ta'siri yoki munosabati natijasida, bir necha dorilarni bemorga bir vaqtda yoki ketma-ket ishlatishda ularning farmakologik ta'siri o'zgarishga uchrashi mumkin. Shu bilan bir qatorda ijobiy ta'sirning o'zi ayrim hollarda salbiy holatlarni (zaharlanish) va aksincha salbiy ta'sir esa ijobiy tusda bo'lishi mumkin. (zaharlanishda antagonist dorilarni qo'llash).

Ushbu dorilarni qo'shib ishlatishda kuzatiladi o'zgarishlarning kelib chiqishiga qarab quyidagi turlari tafovut etiladi:

farmatsevtik (fizik kimyoviy), farmakodinamik, fiziologik va farmako kinetik o'zaro ta'siri.

Dori moddalarining *farmatsevtik o'zaro ta'siri* ularni organizmga yuborish uchun qo'shib ishlatishdan oldin tayyorlash jarayonida yuz berishi mumkin.

Bunda ushbu dorilar fizik kimyoviy reaksiyaga uchrab (ishqoriy va kislotalik xususiyatli dorilarning o'zaro reaksiyasi va boshqalar) ta'sirini o'zgartiradi. Bu holat shprisda yoki tomchilab yuborish **sistemasida**, dorixonada tayyorlashda bo'lishi mumkin.

**Qo'shib ishlatilayotgan dorilarning farmakodinamik munosabati** ularning farmakologik o'zaro ta'siriga asoslangan (sinergizm, antagonizm).

Dorilarning *fiziologik o'zaro ta'siri* birga ishlatilayotgan dori preparatlari bir sistemaning (qon tomir - yurak va boshqa) turli qismlari retseptorlariga o'zaro munosabatda bo'lmagan alohida holda ta'sir etib, kasallikni bartaraf etish kiradi. Masalan, angiotenzinni faolga o'tkazadigan ferment ingibitori (enalopril), angiotenzin retseptorlar blokatori (lozartan).

Dori preparatlarini qo'shib ishlatishda, yuqorida ko'rsatilganidek, ularning ta'siri natijasida bo'ladigan o'zgarishlarning vujudga kelishida farmakokinetik o'zaro ta'siri alohida o'rin tutadi.

Dori *moddalarining farmakokinetik o'zaro ta'siri* deganda qo'shib ishlatish natijasida ularning so'rilishi, tarqalishi, plazma oqsillari bilan bog'lanishi, metabolizmi va chiqarib yuborishining o'zgarishi hisobiga dorilarning qondagi konsentratsiyasini va shu bilan birga samarasini —ta'sirini boshqacha bo'lishi tushuniladi.

Dori moddalarining farmakokinetik o'zaro ta'siri ularni organizmga enteral va parenteral yo'l bilan yuborilganda yuz berishi mumkin.

Dorilarni qo'shib ishlatilganda bo'ladigan o'zgarishlar ko'proq *oshqozon-ichak* yo'lida ro'y beradi. Dorilarni bir vaqtda yoki ketma-ket yuborilganda o'zaro ta'siri natijasida ko'proq ularning ichakdan *so'rilishining* o'zgarishi kuzatiladi. Dorilarning ichakdan so'rilishi bir necha omillarga bog'liq. Ularning oshqozon so'kining pH ni o'zgarishi kiradi. Oshqozon so'kining kislotalik xususiyatini pasayishi antatsid dori preparatidan (almagel, maaloks, fosfolyugil va boshqalar.) ta'siri natijasida yuzaga chiqadi.

Boshqacha aytganda, bu preparatlar ta'sirida oshqozon pH holati kotariladi. Buning natijasida qabul qilingan kuchsiz kislotik xossalari dori modda molekulasi ionlashishi oshadi va uning yog'da erish xususiyati kamaygani uchun so'rilish jarayoni qiyinlashadi. Bunday preparatlar qatoriga sulfanilamidlar (norsufizol, etazol), barbituratlar (fenbarbitol, barbamil), salitsilatlar (atsetil-salitsil kislota, natriy salitsilat), antikougulantlar (neodikumarin, fenilin) kiradi. Shu sababdan bunday dori preparatlarini antatsidlar bilan qo'shib ishlatish tavsiya etilmaydi. Aks holda ularning samarasi kutilganidek bo'lmasligi mumkin.

Dorilarning so'rilishini yomonlashishi qo'shib berilgan (qabul qilingan) dori preparatlari kation qutbli ( $Ca^{++}$ ,  $Al^{+++}$ ,  $Mg^{+}$ ,  $Fe^{++}$ ) bo'lganda ham ro'y beradi. Chunki ular ishlatiladigan boshqa preparat bilan birikib (kompleks), erimaydigan holatga o'tadi. Buning natijasida dorining so'rilishi keskin yomonlashadi va shu sababli farmakologik ta'siri ham nomoyon bo'lmasligi mumkin.

Misol tariqasida temir sulfat va tetratsiklin preparatlarini (metatsiklin, doksatsiklin) birga qabul qilinganda kompleks birikma hosil bo'lib, oksitetratsiklining 40–50% birikadi. Buning natijasida dorining so'rilishi keskin yomonlashadi va shu sababdan farmakologik ta'siri ham namoyon bo'lmasligi mumkin. Misol tariqasida temir sulfat va tetratsiklin preparatlarini (metatsiklin, doksatsiklin) birga qabul qilinganida kompleks birikma hosil bo'lib, antibiotiklarning so'rilishi (oksitetratsiklining 40–50% ga, metatsiklinning 80–85%, loktsiklinning 80–90%) kamayadi.

Ikki valentlik rux preparatlari tetratsiklinning so'rilishini 30–40% ga kamaytiradi. Shunga o'xshash holat tarkibida ko'p miqdorda kalsiy kationlarini saqlagan ovqat mahsulotlari (sut mahsulotlari) bilan parasetamol, kofein preparatlarini birga qabul qilinganda ham kuzatilishi mumkin. Burishtiruvchi ta'sirga ega bo'lgan preparatlar (vismut, tannin) boshqa dorilar bilan birga qabul qilingan dori vositalarining so'rilishi pasayishi mumkin, chunki oshqozon va ichak shilliq parda qavatlarining sathini burishib qolishi natijasida ularda joylashgan hujayralari morfologik va funksional o'zgarishga uchraydi.

Shuning bilan bir qatorda dorilarning so'rilishini kamayishi ularning ichak bo'shlig'ida bir-biriga bo'lgan bevosita ta'siridan ham kelib chiqishi mumkin.

Masalan, ateroskleroz kasalligida ko'p ishlatiladigan xolestiramin preparati bilvosita ta'sir etuvchi antikoagulantlar (neodikumarin) va digoksin bilan to'g'ridan - to'g'ri reaksiyaga kirishib, suvda erimaydigan kompleks hosil qilish hisobiga ularni so'rilishiga yo'l qo'ymaydi.

Chunki xolestiraminning o'zi ichakdan so'rilmaydi. U bilan birikkan preparatlar ham ichakdan so'rilolmaydi.

Bu degan so'z antikoagulantlardan kutilgan qonning ivitmaslik ta'siri ro'yobga chiqmaydi. Adsarbentlar (karbolen) boshqa dorilarning o'zigi shimib olib ularni so'rilishiga yo'l qo'ymaydi.

Oshqozon-ichakdandori moddalarining soʻrilishi bu—aʼzolarning harakati (motorikasi) holatiga ham bogʻliq. Qoʻshib ishlatilayotgan dori preparatlarining biri oshqozon va ichak peristaltikasiga susaytiruvchi taʼsir etgan taqdirda, ikkinchi dori moddasining soʻrilish tezligi oʻzgaradi. Masalan, M – xolinoblokatorlar (atropin, metatsin va boshqalar.) narkotik analgetiklar (morfin, omnapon, promedol) uchsiklik antidepressantlarning (azifen, amitriptilin) oshqozonning evakuatorlik funksiyasini pasaytirishi natijasida qoʻshib berilayotgan koʻpchilik dorilarning ichakdan soʻrilishi yomonlashadi. Bu holat koʻproq va asosan ichakda soʻriladigan preparatlarga tegishli.

Masalan, parkinsonizmga qarshi ishlatiladigan levadopa preparati oshqozonda deyarli erimay unda uzoq vaqt turib qolishi oqibatida koʻp qismi metabolizmga uchrab, ichakka oʻtgan kam qismi soʻrilgani uchun samarasi uncha boʻlmaydi. Shuning bilan bir qatorda ichak peristaltikasini susaytiruvchi preparatlar taʼsirida boshqa qoʻshib berilgan preparatlarni uzoq vaqt ushlanib qolishi natijasida yomon eriydigan dori preparatlarini (digoksin, kortizon, metilprednizolon va boshqalar.) toʻliq soʻrilishiga imkon tugʻiladi va ularning qondagi konsentratsiyasini oshib nojoʻya holatlarni keltirib chiqarishi mumkin.

Oshqozon-ichak harakat faoliyatini kuchaytiruvchi dori preparatlari (surgi dorilar, atsiklidin, prozerin va boshqalar.) esa ular bilan birga yoki ketma-ket berilgan dori moddalarining soʻrilishini kamaytirgani uchun ularning samarasi ham yetarli darajada yuzaga chiqmaydi.

Ogʻiz orqali qabul qilingan dori vositalarining soʻrilishi oshqozon va ayniqsa ichakning qon aylanishini holatiga koʻp tomondan bogʻliq. Yurak faoliyatini yetishmasligi natijasida ichakni qon bilan taʼminlanishi kamayadi – qon aylanishi sekinlashadi. Buning oqibatida dorilarning soʻrilishi ham pasayadi. Agar bunday yurak kasalligida qoʻshib berilayotgan dorilardan biri yurak glikozidi

(digitoksin, digoksin) bo'lsa, unda uning ta'sirida yurak faoliyati tiklanib, qon aylanishi yaxshilanadi va qo'shib berilayotgan preparatlarni va boshqa dorilarni ham so'rilishi tezlashadi. Agar bu kasallikda berilayotgan boshqa preparatlar katta dozada qabul qilinayotgan bo'lsa, yurak glikozidlarini berilishi oqibatida ularning so'rilishi ko'proq bo'lgani uchun zaharlanish holatlari kuzatilishi mumkin.

Oshqozon-ichak yo'lidan qo'shib qabul etilgan dori preparatlarining o'zaro ta'sirlanishidan tashqari, balki undagi ovqat masasi va fermentlar bilan ham munosabatda bo'lishi mumkin. Bunda dorilarning so'rilish tezligi kuchayishi yoki aksincha sekinlashishi kuzatiladi. Masalan, ovqat bilan birga qabul qilingan kaptopril va atsetilsalitsil kislota (aspirin) preparatlarining so'rilish tezligi keskin sekinlashadi va samarasi ham kamayadi. Aksincha, ovqat bilan birga qabul qilingan  $\beta$  - adrenoblokatorlar propranolol va nabetolol preparatlarining samarasi oshadi. Agar dorining ko'rsatmasida qabul qilish vaqti ko'rsatilmagan bo'lsa, unda dori preparati ovqatdan 0,5 soat oldin yoki ovqatdan 30 – 40 daqiqa keyin qabul qilinadi. Bunda bu dorilarni ovqat va fermentlar bilan o'zaro ta'siri ro'y bermaydi.

Qo'shib ishlatilayotgan dori vositalarining o'zaro ta'siri oshqozon-ichakdan tashqari ularning inyeksiya qilingan joyning o'zida ham yuz berishi mumkin. Masalan, jarrohlik amaliyotida mahalliy og'riq qoldiruvchi – mahalliy anestetiklardan bo'lgan novokain infiltratsion anesteziya uchun adrelinin bilan qo'shib to'qimaga inyeksiya qilinadi.

Bundan maqsad adrelinin ta'sirida to'qimadagi qon tomirlar torayadi. To'qimadagi novokainning qonga o'tishi kamayadi va natijada uning mahalliy og'riq qoldirish ta'siri esa uzayadi. Benzilpenitsillinning novokainli tuzi natriyli yoki kaliyli tuziga qaraganda ancha sekin so'riladi. Shuning uchun har 12 soatda inyeksiya qilinadi.



Novokain inyeksiya qilinadigan ayrim preparatlarning (magniy sulfat) mahalliy ta'sirini kamaytirish uchun ketma-ket yuboriladi.

### **Dori vositalarining organizmda tarqalish jarayonida bo'ladigan o'zaro ta'siri**

Dori vositalari organizmga qaysi yo'l bilan yuborilishidan qat'i nazar so'rilib qonga o'tgandan so'ng ular tana bo'yicha tarqaladi va shundagina o'z ta'sirini ko'rsatadi. Boshqacha aytganda, dorilarning rezorbtiv (umumiy) ta'siri ularning organizm bo'yicha tarqalishiga va ta'siri namoyon bo'ladigan a'zo yoki to'qimaga qon bilan yetib borishiga bog'liqdir. Bu degan soz, dorilarning organizmda tarqalishi qon aylanishiga, uning tezligiga, to'qimani yoki a'zoni qon bilan ta'minlanishi darajasiga, mikrosirkulatsiyaga bog'liq.

Ma'lumki, organizmning qon bilan ta'minlanishi, qon aylanishi yurak qon tomir faoliyati orqali amalga oshiriladi. Yurak faoliyatini turli sabablar bo'yicha pasayishi qon aylashishining sekinlashishiga, qon ta'minotini yomonlashishiga olib keladi. Bunday holat ko'pincha yurak kasalliklarida (yurak porogi, miokard infarkti) gipotoniya (qon bosimining pasayishi) kuzatiladi. Qabul qilingan dorini qon bilan kelishi va ta'sir ko'rsatishi yetarli darajada bo'lmaydi. Masalan, yurak faoliyatining o'ta yetishmovchiligida (3-bosqichi, dekompensatsiya bosqichi) tanada shishlar, havo yetishmasligi, peshob ajralishining kamayishi va boshqa o'zgarishlar yuzaga chiqadi.

Bunda organizmda yig'ilgan suvni (shishni) haydash maqsadida peshob haydovchi preparatlar (gipotiazid, laziks) berilsa, ularning ta'sir etish a'zoga (buyrakka) yetarli miqdorda qon bilan yetib borishi yomonlashadi. Shuning uchun ularni peshob haydash darajasi uncha yuzaga chiqmaydi. Agar bunday preparatlar yurak glikozidlari (digitoksin, digoksin) bilan qo'shib berilsa, yurak faoliyati

asta-sekin tiklanadi, qon aylanishi, buyrakni qon bilan ta'minlanishi yaxshilanadi va diuretiklarning ta'siri ham samarali bo'lib, peshob ajrashi ko'payadi.

Organizmdagi (oyoqlarda va boshqalar.) shishlar kamayadi.

Peshob haydovchi dori (diuretik)larning samarasini pasayishi gipotenziv dorilar bilan birga yuborilganda ham kuzatilishi mumkin. Ayniqsa yurak va qon tomir operatsiyalarida ishlatiladigan boshqariluvchi gipotoniya (ganglioblokatorlar gignoniy, vazodilyatator nitroprusid yuborib qon bosimi tushiriladi) diuretiklar yuborilganda ularning ta'siri yetarli darajada bo'lmaydi. Chunki gipotoniya holatida buyraklarning qon bilan ta'minlanishi kamaygan bo'ladi.

Aksincha, qonning reologik (qonning oqish tezligi) holatini, mikrosirkulatsiyani yaxshilovchi dori preparatlari (atsetilsalitsil kislota, kurantil, trental) qo'shib ishlatilgan dorilarni organizmda tarqalishini yaxshilab, ularning to'qimalarga, a'zolarga yetib borishini va ta'sirini tezlashtiradi. Qo'shib ishlatishda rezepin digitalis preparatlarining miokardga yetib kelishini kamaytirib, ta'sirini susaytiradi.

### **Dori vositalarining plazma oqsili bilan bog'lanishidagi o'zaro ta'siri**

Qonga o'tgan dori moddalarining ko'pchiligi fizik - kimyoviy tuzilishi, oqsillarga yondoshish xususiyatlariga qarab plazma oqsillari (asosan albuminlar) bilan birikib, o'z farmakologik ta'sirini yo'qotadi yoki nafaol holatga o'tadi. Ko'pincha oqsil bilan bog'lanmagan erkin holdagi (faol holdagi) va oqsil bilan bog'langan (nafaol) dorining miq dori bir muvozanatda bo'lib turadi. Agar erkin holdagi dorini plazmada konsentratsiyasi turli sabablar bo'yicha (chiqib ketishi, metabolizmga uchrashi) kamaysa oqsil bilan yengil bog'langan dori moddasi erkin holga

o'tadi va faol holdagi dori moddasining qondagi konsentratsiyasi tiklanadi. Klinik amaliyotda farmakokinetikaning bunday jarayoni ahamiyatlidir.

Agar bemor oqsil bilan bog'lanish darajasi yuqori bo'lgan (80% dan yuqori) dori preparati olayotgan bo'lsa, ana shunga o'xshash bog'lanishi yuqori bo'lgan dori preparati berilganda bu dori birinchi dori bilan raqobatlashib, uni oqsildan ajratishi natijasida berilgan dorini erkin holdagi konsentratsiyasi ortadi va buning oqibatida birinchi dorining ta'siri kuchayib, nojo'ya holatlar keltirib chiqarishi mumkin.

23-jadval

**Plazma oqsillari bilan bog'lanish joyi uchun dorilarning o'zaro ta'siri**

Bog'langan dori moddalari	Siqib chiqaradigan dori moddalari	O'zaro ta'sir natijalari
Bilirubin	Sulfanilamidlar E – vitamini	Sariqlik
Butamid	Salitsilatlar Butadion	Gipoglikemiya
Metotreksat	Salitsilatlar sulfanilnigidlar	Agranulotsitoz
Tiopental	Sulfanilamidlar	Narkozning uzoq davom etishi
Varfarin	Salitsilatlar Klobfibrat Uchxloratsetil kislota	Qon ketishi

Masalan, bemor bilvosita ta'sir etuvchi antikoagulant dorisini (neodikumarin fenilin) o'layotgan bo'lsa, unga qon oqsillari bilan bog'lanishi yuqori darajada bo'lgan (99%) nosteroid yallig'lanishga

qarshi ta'sirli ikkinchi butadion preparati berilsa unda ikkinchi preparat birinchi antikoagulant preparati bilan raqobatga kirib, birinchi dori moddasining bir qismini oqsildan ajratib, uni erkin – faol holga o'tkazadi.

Buning natijasida antikoagulantning qondagi konsentratsiyasi nojo'ya holatlarni (qonning ivimasligi, qon oqishi) keltirib chiqarishi mumkin. Shuning uchun bunday xususiyatli dorilarni qo'shib ishlatish tavsiya etilmaydi. Shunga o'xshash farmakokinetik jarayon bir qator preparatlar orasida ham mavjud. Masalan, eritromitsinning oqsillar bilan bog'lanishi aspirin fonida 46–60%, furatsillin bilan esa 62%, fenobarbital bilan 51–53% ga kamayadi.

24-jadval

### Dori moddalarining plazma oqsillari bilan bog'lanishidagi o'zaro raqobati

Oqsillar bilan bog'langan dori preparatlari	Oqsil bilan raqobat qiluvchi dori vositalari
Butadion	Penitsillin, klobfibrat, sulfanilamidlar, sulfametoksipiridazin, varfarin, difenin, kortikosteroidlar, talbutamid, siydik kislota
Indometatsin	Kumarin unumlari, salitsilatlar, kortikosteroidlar
Barbituratlar	PASK, salitsil kislota, sulfanilamidlar
Salitsil kislota	Barbituratlar, difenin, kortikosteroidlar, butadion, tiroksin, to'futamid, metotreksat, penitsillin, sulfamidlar, sitostatiklar, kumarin unumlari
Kortikosteroidlar	Butadion, salitsilatlar, sulfapirazin, indometatsin

Sulfanilamid preparatlari	Tetratsiklinlar, pentsillinlar, barbituratlar, butadion kislota, sulfapirazin, sitostatiklar, difenin, tolbutamid, metotreksat
Diabetga qarshi sulfanil mochevina unumlari	Difenin, salitsil kislota, butadion, kumarin unumlari, klobfibrat, sulfanilamidlar
Varfarin (kumarin antikoagulantlari)	Butadion, tiroksin, yog' kislotalari, bilirubin, etakrin kislota, klobfibrat, xloralgidrat, sulfanilamidlar, indometatsin
Penitsillin	Sulfanilamidlar, tiroksin, oksifenilbutazon
Metotreksat	Sulfanilamidlar, salitsilatlar
Difenin	Salitsilatlar, butadion, bilirubin, tiroksin, sulfanil mochevina unumlari, varfarin
Fenotiazin	Atsetilsalitsil kislota (aspirin)

### **Dori moddalarining biotransformatsiyasida o'zaro ta'siri**

Kitobning oldingi bobida aytilganidek qabul qilingan ko'pchilik dori vositalari asosan jigarda mikrosomal fermentlar ta'sirida metabolizmga uchrab, suvda eriydigan holatga (meta-bolit) o'tib, organizmdan chiqib ketadi. Dori moddalarining biotransformatsiyasida oksidlanish, gidrolizlanish, qaytarilish va konyugatsiyalanish reaksiyalarini bo'lishi ko'p tomondan asosan makrosomal fermentlar -ning (sitoxrom P- 450 va boshqalar) faolligiga bog'liqdir kitobning 1-bob keltirilganidek.

Ayrim dori vositalari ta'sirida ushbu fermentlar faolligi oshishi mumkin. Bunday dori preparatlarini induktorlar deb yuritiladi. Shuning bilan bir qatorda aksincha mikrosomal fermentlar faolligini pasaytiradigan dori preparatlari esa ingibitorlar deyiladi. Induktorlar qatoriga ko'pgina amaliyotda ishlatilayotgan dori preparatlari (barbituratlar – fenobarbital, benzonal, epilepsiyaga qarshi preparatlar – difenin, karbamazepin, yallig'lanishga qarshi preparatlar – butadion, amidopirin, neyroleptiklar – aminazin, propazin va boshqalar) kirib, ular ta'sirida qo'shib ishlatiladigan dorilarning metabolizmi kuchayadi, farmakologik ta'siri esa pasayadi. Bunday jarayon induktorlarning o'ziga ham tegishli yoki ularning ozini metabolizmga uchrashi ham tezlashadi. Bunday holatni avtoindikatsiya deb atashadi.

Farmakoterapiyada induktorlarni boshqa preparatlar bilan qo'shib ishlatilganda bularning terapevtik (davolash) samaraligi yetarli darajada bo'lmasligi inobatga olinishi zarur. Bunday holatning oldini olish maqsadida qo'shib berilayotgan preparatning dozasi oshiriladi.

Masalan, ayollar homilalikning oldini olish maqsadida kontratseptiv gormonal preparatlar qabul qilinayotgan davrda induktorlardan birini (fenobarbital, barbamil va boshqalar.) qo'shib berilsa, kontratseptiv dorining samarasi kamayib, homilalik holati bo'lishi mumkin. Epilepsiyaga qarshi ishlatiladigan ayrim dorilar ta'sirida folat kislota metabolizmini kuchayishi natijasida makrotsitar anemiya kelib chiqishi mumkin.

Mikrosomal fermentlarni ingibitorlari (simetidin, levomitsetin, MAO ingibitorlari va boshqalar) vboshqa dori preparatlari bilan birga berilsa metabolizmga kam uchrangani uchun ularning qondagi konsentratsiyasi oshib, ayrim hollarda nojo'ya holatlarni keltirib chiqaradi. Masalan, qandli diabet kasalligida keng ishlatiladigan, qondagi qand miqdorini kamaytirib, davo ko'rsatadigan butamid preparati (og'iz orqali qabul qilinadi) bilan birga yoki ketmaktet

ingibitor bo'lgan levomitsetin berilsa, mikrosomal fermentlarning faolligi levomitsetin ta'sirida pasayishi sababli butamid metabolizmga kam uchragani oqibatida uning qondagi kotsentratsiyasi oshib, nojo'ya holatlarni (gipoglikemik shok) keltirib chiqarishi mumkin.

Shunga o'xshash, monoaminoksidaz fermentlarning ingibitorlari (nialamid) adrenomimetiklar (adrenalin, efedrin) bilan birga (ketma-ket) ishlatilganda simpatomimetiklarning metabolizmga uchramasligi sababli ularning qon tomirlarni toraytirish ta'siri kuchayib, natijada qon bosimi haddan tashqari kotarilib, gipertonik kriz holati kelib chiqishi mumkin.

Ayrim hollarda mikrosomal fermentlar ingibitorlari tibbiyot amaliyotida bemorlarga davo ko'rsatishda qo'llaniladi. Masalan, alkogolizm kasalligiga duchor bo'lganlarni davolashda alkogol metabolizmini ta'minlaydigan alkogoldegidrogenaza fermentining faolligini kamaytiruvchi (ingibitor) ta'sir etadigan teturam preparati tavsiya etiladi.

Ushbu dorini iste'mol qilish davrida etil spirtli ichimlik (alkogol) qabul qilinsa, uning metabolizmi oxirgacha bo'lmaganligi sababli otsetaldegid oraliq moddasi hosil bo'lib, organizmga zaharli ta'sir korsatadi. Natijada bemorda noxush holatlar (ko'krak va nafasning qisilishi, kongil aynash, bosh og'rig'i, bezovtalik, vaximaga tushish, qon bosimining pasayishi va boshqalar.) kuzatiladi. Bunday holatlarni bo'lishi bemorni alkogolga bo'lgan talabini sekin - asta kamaytirib uni iste'mol qilish cheklanadi. Alkogolga bo'lgan qaramlik kamayadi.

Shunga yaqin metil spirti bilan zaharlanganda etil spirti qabul etilsa, u spirtlarni metabolizmni ta'minlaydigan jigar fermentlarini egallab metil spirtiga raqobat ko'rsatadi. Natijada metil spirtining metabolizmi to'xtab zaharli metabolitlarni (fermaldegid, chumoli kislota) ta'sirini bartaraf etadi. Zaharlanish oqibatlarining oldi olinadi.

Jigar monoaminoksidaz ingibitorlari boshqa ferment sistemalar faoliyatini ham pasaytiradi. Masalan, MAO ingibitorlari umumiy anestetiklar ta'sirini kuchaytirib, depressiya, kollaps, koma, nafasning susayishi va boshqa holatlarni keltirib chiqaradi. Uchsiklik antidepressentlar ta'sirini esa oshirib, gipertenziv kriz, qaltirash va boshqa holatlarni keltirib chiqadi.

Bundan tashqari, MAO ingibitorlari qo'shib berilganda morfin, lidol preparatlarining ta'siri kuchayib yurak - qon tomir kollapsi, nafasni susayishi, kofeyning ta'sirida gipertenziya, aritmiya, neyroleptiklarni ta'sirida ekstropiramidol titrashni kuchayishi, gipotenziya, atropin ta'sirida esa taxikardiya, aritmiya holatlari namoyon bo'lishi mumkin.

Agar ishlatiladigan dori preparatning farmakologik davo ta'siri uning metaboliti tomonidan amalga oshirilsa (enalopril, lozartan) unda mikrosomal ferment ingibitorlarini qo'shib qo'llash natijasida ushbu preparatning samarasi (samarasi) yuzaga chiqmaydi.

Og'ir metall tuzlari (kobalt, mis, qo'rg'oshin) geksabarbital, dionin, anilin metabolizmini mikrosomal fermentlar (sitoxrom P-450) miqdorini va uning faoliyatini kamaytirishi hisobiga sekinlashtiradi.

Xulosa qilib aytganda, mikrosomal, monoaminoksidaz fermentlarning induktor va ingibitorlarining boshqa dori preparatlari bilan qo'shib berishda yuqorida keltirilgan kutilmagan holatlarni nazarda olib, kerakli tadbirlar ko'rish (dozani kamaytirish yoki oshirish va boshqalar.) tavsiya etiladi.

**Dorilar ekskretsiyasida o'zaro ta'siri.** Oldin qayd etilganidek, dori vositalari va ularning metabolitlari organizmdan asosan buyraklar va qisman jigar, kam miqdorda boshqa yo'llar (o'pka, oshqozonichak, ter va so'lak bezi va boshqalar.) bilan chiqariladi. Ularning ekskretsiyasi ko'p tomondan turli omillarga (fizik kimyoviy xossalari, plazma oqsillari bilan bog'lanishi, ichki a'zolarning fiziologik va patologik holati va boshqalar) bog'liq.



Shu jumladan dori molekularining biologik membranalaridan o'tishi ularning qutblangan yoki qutblanmaganligiga ham bog'liq. Ko'pchilik dorilar kuchsiz elektrolitlar bo'lgani sababli ularning hujayra membranasidan o'tishi ionlangan darajasiga qarab o'zgaradi. Qancha ionlangan darajasi ko'p bo'lsa, dorining membranadan otishi shuncha qiyin bo'ladi. Dorilarning o'zaro ta'siri asosan peshob ajralishining uchala bosqichida – passiv diffuziya, faol ekskretsiya va reabsorbsiyasida sodir bo'ladi. Buyrak koptokchalarida bo'ladigan dorilarning molekularining passiv diffuziyasi ularning ionlangan darajasiga qarab ro'y beradi. Ionlangan darajasi o'z navbatida o'sha muhitning pH ga ko'p tomondan bog'liqdir. Boshqacha aytganda, ajralayotgan peshobning kislotalik yoki ishqoriy muhitiga (pH) bog'liq deb qaraladi. Bu degani so'z peshob pH muhitini o'zgartirib dorilarning ekskretsiyasini ko'paytirishi yoki kamaytirishi mumkin (25-jadval).

**Ayrim dori preparatlar buyrak klirensini peshobning pH muhitiga ko'ra oshishi**

*25-jadval*

Kislotalik pH	Ishqoriy pH
Morfin	Barbituratlar
Kodein	Salitsilatlar
Novokain	Sulfanilamidlar
Xinin	Amino kislotalar
Xlorokon	Nitrofurantarlar
Sefaloridin	Fenilbutazon
Imipreksin	Nalidik kislota

Kuchsiz kislotalik xususiyatga ega bo'lgan peshobni kuchsiz ishqorlash bilan yoki aksincha kuchsiz ishqoriy xususiyatli peshobni kuchsiz kislotalik sharoitga o'tkazilsa, dorilarning ionlanish darajasi o'zgaradi.

Agar bu jarayon o'shsa dorilarning diffuziyalanishi kamayadi va dorining chiqib ketishi ko'payadi.

Ko'pchilik dori moddalarining o'zi ham peshob pH ni kuchsiz kislotalik va kuchsiz ishqoriy tomonga o'zgartirishi mumkin. Shuni hisobga olgan holda tibbiyot amaliyotida dorilar bilan zaharlanishda uni organizmdan peshob bilan chiqib ketishini ko'paytirish maqsadida shu jarayondan foydalaniladi.

Masalan, atsetilsalitsil kislota (aspirin) peshobni kuchsiz kislotalik holatiga o'tkazib, kuchsiz ishqoriy xossalik preparatlarni (morfin, kodein, novokain) chiqib ketishini oshiradi.

Buyrak klerensini ko'paytiradi. Aksincha peshobni kuchsiz ishqoriy holatga o'tkazish bilan kuchsiz kislotali xossalik preparatlarni peshob bilan chiqib ketishini oshiradi.

Masalan, bikarbonat natriy kuchsiz kislotalik preparatlar (barbituratlar, sulfanilamidlar, salitsilatlar) bilan zaharlanishda ularni peshob bilan chiqib ketishini oshiradi va zaharlanish oqibatlarini bartaraf etadi.

Bundan tashqari, dori preparatlari bilan peshob pH - ning o'zgartirish yo'li orqali ayrim dorilarni nojo'ya ta'sirining oldini olish mumkin. Masalan, bemorni sulfanilamid preparatlari bilan davolashda ishqoriy xususiyatli preparatlar (natriy bikarbonat va boshqalar.) tavsiya etiladi.

Chunki sulfanilamid preparatlari jigarda atsetillanib konyugatsiyaga uchrashi natijasida peshob kislotalik sharoitiga o'tishi sababi preparat metabolitlari cho'kmaga tushib buyrakda tosh hosil qilishi mumkin.

Buning oldini olish maqsadida peshobning ishqoriy xususiyati o'tkazilsa, ushbu holat yuz bermaydi.

Shu maqsadda bemorga ko‘proq ishqoriy muhitga ega bo‘lgan, tarkibida natriy bikarbonat saqlagan preparatlar (mineral suv va boshqalar.) tavsiya etiladi.

Dorilarning o‘zaro ta’siri buyrak *kanalchalar epiteliylari* orqali faol transportida ham bo‘lishi mumkin.

Yuqorida qayd etilganidek ayrim dori moddalari (ko‘proq oqsil bilan bog‘langan) buyrak kanalchalari shilliq pardalar epiteliy hujayralari orqali energiya talab qiluvchi faol transport yo‘li bilan kanalcha bo‘shlig‘iga chiqariladi (kanalcha ekskretsiya). Dorilarni qo‘shib ishlatishda bular transport jarayoniga nisbatan raqobat ko‘rsatishi natijasida preparatning birini bu yo‘ldan chiqib ketishi qiyinlashishi mumkin. Natijada uning qondagi konsentratsiyasi oshib noxush holatlarni keltirib chiqarishi haqiqatdan yiroq emas. Masalan, podagra kasalligida ishlatiladigan etamid preparati penit-sillin guruhidagi antibiotiklarning kanalcha ekskretsiyasini keskin kamaytiradi.

Yurak glikozidlaridan digoksin preparati esa u bilan transport sistemasiga raqobat qiluvchi ayrim dori preparatlarini (amiodaron, verapamil, nifedipin, spirinolakton, triamterin) buyrak klensersini (peshob bilan chiqib ketishi) kamaytirishi mumkin.

Diuretiklardan furasemid preparati, antibiotiklardan aminoglikozidlarning (streptomitsin, gentomitsin) kanalcha faol sekretsiasini kamaytirishi natijasida ularning buyrakdagi konsentratsiyasi oshib, nojo‘ya holatlarni (nefronekroz – nefroz) keltirib, buyrak faoliyatining izdan chiqarishi mumkin.

Buyrak ekskretsiyasining raqobat asosida qiyinlashishiga misol qilib atsetogeksamid preparatining fenobarbital ta’sirida kuchayishi, xlorpropomidning yarim chiqib ketish vaqti ( $T_{1/2}$ ) dikumarin bilan uzaytirilishi va indometatsinning buyrakdan chiqib ketishini sekinlashishini keltirish mumkin.

Dori vositalarining o‘zaro ta’siri buyrak kanalchalar *reabsorbsiyasida* ham kuzatilishi mumkin.

Yuqorida qayd etilgan dori moddalari buyrak qon tomirlarida passiv diffuziyalanib birlamchi peshob tarkibada kanalchalardan o'tishida qaytadan qonga so'riladi yoki reabsorbsiyasiga uchraydi.

Reabsorbsiya jarayonida turli fermentlar ham qatnashishida amalga oshiriladi. Peshob haydaydigan ta'sirli ko'pchilik dori preparatlarining ta'siri mana shu birlamchi peshob tarkibidagi elektrolitlarni va shu bilan birga birlamchi peshobni ham qayta so'rilishiga qaratilgan. Dori preparatlarni qo'shib ishlatishda ayrimlari boshqa dorilarning reabsorbsiyasini kuchaytirishi hisobiga turli noxush holatlarni keltirib chiqarishi mumkin. Masalan, litiy karbonat (psixotrop preparati) diuretik dori vositalarining qayta so'rilishini kuchaytiradi.

Natijada ularning qondagi konsentratsiyasi oshib turli zaharlanish holatlarini keltirib chiqarishi mumkin. Shuning bilan birga tiazidli diuretiklar (gipotiazid va boshqalar) natriy ionining chiqishini oshirib, litiyning ajralishini sekinlashtiradi.

Kaliy saqlagan preparatlarni (kaliy xlorid, panangin, asparkam) va kaliyni saqlab qoluvchi diuretiklar (amilorid, triamteron, spirinolakton), ayniqsa buyrak faoliyatini yetishmovchiligida birga berilsa hayot uchun xavfli bo'lgan giperkaliemiyaning keltirib chiqarishi mumkin.

Dori moddalarining o'zaro ta'siri *jigar o'ti* (safro) bilan ajralishida ham bo'lishi mumkin.

Chunki o't haydaydigan dori moddalari boshqa preparatlarining bilirubin ajratish ta'sirini oshiradi. Buyrak kanalchalar sekretsiyasi singari ayrim preparatlar boshqa dorini jigar o'tiga o'tkazish faol transport mexanizmiga raqobat ko'rsatishi mumkin. Masalan, rifampitsin antibiotiki bilirubin va bromsulfalening jigar o'ti bilan chiqib ketishini qiyinlashtiradi.

Laboratoriya hayvonlarida o'tkazilgan tajribalarda fenobarbital ta'sirida eritromitsin antibiotikini jigar o'ti bilan chiqishini oshirishi aniqlangan.

Fenobarbital va spironolakton faol eritromitsinning jigar o't bilan 4 soatlik ajralishini 83 va 87% ga oshirgan. O't haydaydigan xolleretik preparatlar penitsillinlar va tetratsiklinlarning jigar o'tidagi konsentratsiyasiga va chiqib ketishiga ta'sir etishi tajribada qayd etilgan. Dori vositalarining o'zaro ta'siri organizmdan chiqib ketishi-ning boshqa yo'llarida ham (o'pka, ter, yosh, sut bezi va boshqalar.) bo'lishi mumkin. Bularning amaliy tomondan ahamiyati katta emas. Dori vositalarining o'zaro ta'siri to'g'risida ma'lumotlarni tugatar ekanmiz xulosa qilib qayd qilish lozimki, farmakokinetikaning turli jarayonlarida dorilarning o'zaro ta'siri natijasida bo'ladigan o'zgarishlar bemorlarga farmakoterapevtik davo ko'rsatishda inobatga olinishi zarur.

Aks holda dorilarni qo'shib ishlatishda turli kutilmagan salbiy va ijobiy holatlar yuzaga chiqishini mumkin .

Tibbiyot amaliyotida ko'p qo'llaniladigan asosiy dori preparatlari qo'shib berilganda bo'ladigan o'zgarishlar quyidagi jadvallarda (26-30) keltirilgan.

26-jadval

**Ayrim dori vositalarining digitalis preparatlari bilan farmakonetika o'zaro tasiri**

Digitalis preparatlar	Boshqa dori preparatlari	Ta'sirining (samarasini) o'zgarishi	O'zgarish mexanizmi
Digitoksin	Barbituratlar (fenobarbital va boshqalar)	Effektining pasayishi. Plazmada konsentratsiyasini va yarim chiqib ketishini kamayishi	mikrosomal fermentlar induktsiyasi

26-jadvalning davomi

Digitoksin	Xolesstiramin	Effektini pasayishi. Plazmada konsentratsiyasini kamayishi	Digitoksinni bog'lanishi, ichakdan so'rilishini kamayishi. Enterogepotar aylanishini to'xtashi
Digitoksin	Butadion	Samarasini pasayishi. Plazmada konsentratsiyasini kamayishi	mikrosomal fermentlar induksiyasi
Digoksin	Xinidin	Za'harli tasirni kuchayishi	plazmada konsentratsiyasini oshishi
Digoksin	Serukal	Samarasini pasayishi	gastro – intensial so'rilishini kamayishi (motorikani oshishi)
Digoksin	Propantelin	Samarasini oshishi. Plazmada konsentratsiyasini ortishi	gastro – intensial so'rilishini o'rtishi
Digitalis preparatlari	Kaltsiy preparatlari	Samarasini kuchayishi. Aritmiya	Miokardga o'xshash ta'siri
--	Karbamazepin	Bradikardiyanı kuchayishi	Aniqlanmagan
--	Difenin	Bradikardiya bo'lishi mumkin	yurak o'tkazuvchi sistemasiga qoshma tasir
--	Tiazidlar, furasemid, etakrin kislota	Zaharli ta'sirni kuchayishi	gipokaliemiya, gipomagnemiya

**Ayrim dori vositalarining novokain bilan farmakonetika  
o‘zaro ta’siri**

<b>Dori vositalari</b>	<b>Samarasini o‘zgarishi</b>	<b>O‘zaro ta’sir mexanizmi</b>
Diokarb	Novokain ta’sirining kuchayishi, plazmada konsentratsiyasini oshishi	Peshobning ishqoriy muhitini kuchayishi. Buyrak ekskretsiyasini sekinlashishi (pH ga bog‘liq)
Xolinoblokatorlar	Antixolinergik ta’sirini kuchayishi	Novokain antixolinergik faolligi bilan farqlanadi
Antigipertenziv dori preparatlari	Venaga yuborilganda gipotenziv samarasining oshishi	Bir xil samaralarning yig‘indisi
Xolinomimetiklar	Xolinergik moddalar ta’sirini kamayishi	Novokain antixolinergik ta’sir etadi
Miorelaksantlar	Nerv – muskul blokadasini kuchayishi, tubakuraringa sezuvchanlikni oshishi	O‘zaro farmakologik ta’siri

**Ayrim dori vositalarining kortikosteroidlar bilan o‘zaro  
ta’siri**

<b>Asosiy kortikosteroid preparatlari</b>	<b>Boshqa dori vositalari</b>	<b>Samarasining (ta’sirining) o‘zgarishi</b>	<b>O‘zaro ta’sirining mexanizmi</b>
Mahalliy va sistemali ishlatiladigan kortikosteroid preparatlari	Xolinoblokatorlar, uchsiklik antidepressantlar, antigistamin preparatlar	Glaukoma (ko‘k suv) kasallik xavfining ortishi (genetik moyil odamlarda)	Farmakodinamik sinergizmi

kortikosteroidlar	antikoagulantlar	Antikoagulant samarasi oshishi	aniqlanmagan (antikoagulant metabolizmnin pasayishi yoki plazmadan siqib chiqarishi)
kortikosteroidlar	Diabetga qarshi dori preparatlari	Diabetga qarshi ta'sirni kamayishi	Farmakodinamik antagonizm, kortikosteroidlar diabetogen ta'sir etadi
kortikosteroidlar	Barbituratlar Difenin	Kortikosteroidlar effektining kamayishi (ayniqsa bronxial astmada)	Mikrosomal fermentlar induksiyasi (gipoksiyani kuchayishi)
kortikosteroidlar	Estrogenlar	Kortikosteroidlar ning yallig'lanishga qarshi ta'sirini ortishi	aniqlanmagan (taxminbo'yicha transkordin miqdorini plazmada oshishi yoki metabolizmi sekinlashishi)
kortikosteroidlar	Noksiron	Kortikosteroidlar samarasini kamayishi	Fermentlar induksiyasi
kortikosteroidlar	Indometatsin	Oshqozon yarasi xavfi ortadi	Farmakodinamik sinergizm
kortikosteroidlar	Butadion	Kortikosteroid samarasini kuchayishi	Plazma oqsillaridan siqib chiqarilishi
kortikosteroidlar	Salitsilatlar	Oshqozon yarasi xavfi kuchayadi. Salitsil kislota miqdo'ring plazmada kamayishi	Nojo'ya ta'sirlarni qo'shilishi



**Ayrim dori vositalarining antigipertenziv preparatlari  
bilan o'zaro ta'siri**

<b>Antigipertenziv preparatlar guruxi</b>	<b>Boshqa dori preparatlari</b>	<b>Natija</b>
Antigipertenziv dori preparatlari	Fenotiazinlar, MAO – ingibitorlari, alkogol, umumiy anestetiklar. Boshqa antigipertenziv dori preparati	Gipotenziv samarani oshishi
Adrenoblokatorlari	Uchsiklik antidepressantlar. Fenotiazin unumli neyroleptiklar, MAO – ingibitorlari. Tarkibida efedrin saqllovchi yo'talga, shamollashga qarshi dori vositalari. Adrenomimetiklar, qon tomirni toraytiruvchilar	Gipotenziv samarasi yoqolishi. Ayrim hollarda qon tomirlarning torayishi

## Ayrim dori vositalarining lidokain bilan o'zaro ta'siri

Dori vositalari	Tasirning o'zgarishi	O'zaro tasir mexanizmi
Diazepam	Laboaratoriya hayvonlari ustida aritmiyaga qarshi tasirning kuchayishi	Aniqlanmagan
Difenin	Lidokainning ta'sir etish muddatini kamayishi, bradikardiya	Yurak faoliyatini susaytirish tasirlarni oshishi
Fenobarbital	Aritmiyaga qarshi tasirni sustlashishi, preparatga talabni oshishi	Mikrosomal fermentlar induksiyasi
Novokain	Markaziy nerv sistemasiga bir xil o'xshash tasir etish:	O'zaro farmakologik ta'sir

## Preparatlar ko'rsatgichi

<b>A</b>	<b>V</b>
Adrenalin 14 Allopurinol 49 Albestron 18 Aldrin 45 Allopinin 185 Allikatsin 172 Aminazin 36, 47, 80 Amitriptilin 34 Amidopirin 45, 80 Amiodaron 107 Amlodipin 112, 124 Ampitsillin 127, 135, 141 Amoksatsillin 116, 127 Anfitamin 41 Anaprilin 20 Antipirin 61 Antrovent 131 Apressin 20 Atenolol 119 Atsetilsalitsil kislota 16, 80	Validol 16 Valzartan 111 Varfarin Verapamil 110, 121 Vinkristin 47
<b>B</b> Barbituratlar 16, 49 Benzilpenitsillin 80, 136, 176 Benzogeksoniy 54 Bilirubin 175 Bisprolol 118 Butadion 49, 61 Butamid 61, 75 Difenin 49, 61, 184 Dofamin 54	<b>G</b> Galoperidol 34 Gastrozepin 143 Gentomitsin 141, 172 Gidrokartizon 134 Gipotiazid 159 Gistamin 54 Glibenklamid 168 Glipizid 168
	<b>D</b> Dezaminooksitatsin 16 Diazepam 49, 61, 139 Diazoksid 39 Digoksin 92, 102 Digitoksin 92, 103 Diklosatsin 30 Diltiazem 123 Diklotsillin 116 Dimedrol 49 Diokarb 148 Enalupril 186

**I**

Ibuprofen 34, 46  
Izoniazid 62, 141  
Indometatsin 34, 49, 176  
Insulin 16  
Insulin aspart 49, 166

**K**

Kanamitsin 56, 136  
Kaptopril 109  
Karbomazepin 21, 184  
Karbontsillin 50, 155  
Ketotifen 129  
Klayfibrat 39, 144  
Klaforan 139  
Klofenin 112  
Klopomid 161  
Kodein 35, 180  
Kordigit 91  
Kordialin 49  
Kofein 49, 54  
Kurantil 36

**L**

Landoprazol 130  
Levodopa 21, 184  
Levomitsetin 127, 139  
Lidokain 96, 106  
Linkomitsin 127, 141  
Lozartan 111

**M**

Magniy sulfat 23  
Mannitol 163  
MAO ingibt. 49  
Metakvalon 45  
Metitsillin 89, 135  
Metildofa 102, 113  
Metoprolol 21  
Metrobomat 46, 49  
Metoteksat 78, 175  
Metronidazol 127, 139, 141  
Mizoprostol 132  
Morfin 62, 180

**N**

Naprasen 77  
Nitroglitserin 16, 99  
Nitrokolin 178  
Nitrosorbid 21, 100  
Nikotin 49  
Nitrong 14, 100  
Nitrozepam 21  
Nifedipin 111, 122  
Nitroprussid 144  
Nistotin 18  
Novokain 54, 180  
Novokajnamid 48, 109  
Nirflaksatsin 164

**O**

Oksatsillin 80, 136  
Oksitetratsiklin 136, 141  
Omanofitsin 110, 136  
Omegast 142  
Omeprazol 142  
Oflaksatsin 179

**P**

Parasetamol 47, 61  
Parfarin 34  
PASK 136, 141  
Penitsillin 16, 171  
Pentamin 114  
Pentobarbital 34, 46  
Pentozatsin 36, 47  
Pipimed kislota 162  
Prednizalon 135  
Prozizin 113  
Progesteron 17  
Propranolol 103, 114  
Propantemin 184  
Polimiksin 18

**R**

Rezerpin 16  
Rifampitsin 136, 139

**S**

Sukralfat 121  
Sulfanilamidlar 16, 160  
Sulfadimetoksin 144, 176  
Sulfadiazin 34  
Sulfametaksazol 127, 141  
Sulfalen 136, 176  
Sulfaperidazin 136  
Spirolonakton 162  
Streptomitsin 143, 172  
Strofantin 93  
Sulfametiazid 39

**T**

Talbutamid 34  
Teofillin 120, 132  
Testesteron 18  
Terbutamin 131  
Tetratsiklin 136, 159  
Tiopental 47, 148  
Tiroidin 45  
Trinitrolong 16  
Triamteren 54, 162  
Tombromitsin 56  
Trimetopril 116, 12

## **Foydalanilgan adabiyotlar**

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика—М.Литтерс. 2005
2. Клиническая фармакология. Учебник. Под. ред. В.Г. Кукеса—М. 2008
3. Крищенко Н., В.Хоронько, С.Сергеева и др. Фармакокинетика. Учебник. Ростов/Д. Феникс. 2001
4. Крыжановский С.А. Клиническая фармакология. М. Медика. 2003
5. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М. Медицина. 1981
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства 1 – 2 т. М. 1998
7. Муровьев И.В., Кузьмин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимость лекарственных веществ. М. Медицина. 1978
8. Смольникова Н.М., Бойко С.С., Стрикалева С.Н. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики. М. Медицина. 1982
9. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов А.А. Фармакокинетика. М. Медицина. 1980
10. Стонцева – Стойкова Д., Ц. Стойцев. Лекарственные взаимодействия. Перевод с Болгарского. Т. Изд. Ибн – Сино, 1990
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Узбекистане. М. 2010
12. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М. Медицина. 1985
13. Шильцова Н.В., Х.У. Алиев. Тексы лекций по предмету «Фармакокинетика». Т. 2009

14. Balis F., Bleyex W. Clinic pharmacokinetics of commonly. Used Anticances drugs. Clinic pharmacokinetic. 1983, v.8, p.202
15. Williams, Wilkins. Clinic pharmacokinetics. 1995, p.600
16. Wagner J.G. Fundamental of clinic pharmacokinetics. Hamilton 1975
17. Jusko W.J. Role tabacco smoking in pharmacokinetics. Pharmacokinetics, 1978, v.6, p739
18. Helman G. Enteral absorption bioavailabiliy in children in relation to age. Europe. J. clinic pharmacol. 1988, v.18, p43 – 50

## Mundarija

<b>SO'Z BOSH I.....</b>	<b>3</b>
-------------------------	----------

### I BO'LIM

#### FARMAKOKINETIKANING UMUMIY MASALALARI

##### 1-BOB

#### FARMAKOKINETIKANING UMUMIY MASALALARI

1. Farmakokinetika fani to'g'risida tushuncha, vazifalari, tarixi va ko'rsatgichlari.....	5
1.1.1. Dori moddalarining oshqozon-ichakdan so'rilishi.....	16
1.1.2. Dorilarning parenteral yuborishda so'rilishi.....	23
1.1.3. Dorilarning so'rilish mexanizmi.....	26
1.2. Dori moddalarining tanada tarqalishi.....	31
1.3.1. Dori moddalarining oqsillar bilan bog'lanishi.....	36
1.4. Dori moddalarining biotransformatsiyasi.....	43
1.5. Dori moddalarning ekskretsiyasi.....	55
1.5.1. Dori moddalarining buyrak ekskretsiyasi.....	55
1.5.2. Dori moddalarining jigar va boshqa yo'llar orqali ekskretsiyasi.....	62

### II BO'LIM

#### FARMAKOKINETIKANING XUSUSIY MASALALARI

##### 2-BOB

#### TURLI FIZIOLOGIK VA PATOLOGIK HOLATLARDA DORI MODDALARNING KINETIKASI

2.1. Ayrim fiziologik holatlarda dori vositalar kinetikasi.....	67
---	----



2.1.1. Qariyalarda dori moddalarining kinetikasi.....	67
2.1.2. Dorilar kinetikasiga turli omillarning ta'siri.....	74
2.1.3. Homilalik davrida dori moddalar kinetikasi.....	81
2.1.3. 1. Dori moddalarining yo'ldosh orqali o'tishi.....	85
2.1.3.2. Homila organizmida dori moddalar kinetikasi.....	87
2.1.3.3. Dori moddalarining sut beziorqaliekskretsiyasi.....	88
2.1.3.4. Sut bezlari faoliyatiga dori moddalarning ta'siri.....	90
2.1.4. Chaqaloq organizmida dori moddalarining kinetikasi.....	91

### 3-BOB

#### AYRIM PATOLOGIK HOLATLARDA DORI MODDALAR KINETIKASI

3.1. Yurak - qon tomir kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi.....	96
3.1.1. Yurak - qon tomir kasalliklarida ishlatiladigan asosiy dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi.....	99
3.2. Nafas a'zolari kasalliklarida dori vositalarining kinetikasi.....	125
3.2.1. Bronxial actma kasalligida ishlatiladigan ayrim asosiy dori moddalarning qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi.....	128
3.3. Oshqozon-ichak kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi.....	137
3.3.1. Oshqozon va o'n ikki barmoq ichak yara kasalligida ishlatiladigan ayrim dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakterikasi.....	140
3.4. Jigar kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi.....	145
3.5. Buyrak kasalliklarida dori moddalarining kinetikasi.....	153
3.5.1. Buyrak kasalliklarida ishlatiladigan ayrim asosiy dori preparatlarining farmakokinetik xarakteristikasi Gipotiazid (Digidroxlortiazid).....	159

3.6. Endokrin kasalliklarida dori vositalarining kinetikasi.....	164
3.6.1. Qandli diabetda ishlatiladigan asosiy ayrim dori preparatlarning qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi.....	166
3.7. Yuqumli kasalliklarda dori moddalarining kinetikasi.....	169
3.7.1. Antimikrob ta'sirli ayrim dori preparatlarining qisqacha farmakokinetik xarakteristikasi.....	171

#### **4-BOB**

### **AYRIM PATOLOGIK HOLATLARDA DORI PREPERATLARINING FARMAKOKINETIK SALBIY TA'SIRLARI**

4.1. Dori moddalarining asab sistemasiga farmakokinetik salbiy ta'siri.....	183
4.2. Dori moddalarining hazm a'zolariga farmakokinetik salbiy ta'siri.....	186
4.3. Dori moddalarining teri va biriktiruvchi to'qima kasalliklarida ishlatiladigan dori preparatlarining farma-kokinetik salbiy ta'siri ..	189

#### **5-BOB**

### **DORI MODDALARINING FARMAKIK O'ZARO TA'SIRI..194**

Preparatlar ko'rsatgichi.....	218
Foydalanilgan adabiyotlar.....	221

**Minxojiddin Nosirovich Maxsumov**  
**Xabibulla Ubaydullayevich Aliyev**  
**Bobur Sobirovich To'laganov**

## **FARMAKOKINETIKA**

*Oliy o'quv yurtlari uchun darslik*

*Muharrir X. Po'latxo'jayev*  
*Rassom Sh. Xo'jayev*  
*Sahifalovchi Z. Shukurxo'jayev*  
*Musahhah B. Tuyoqov*

Nashriyot litsenziyasi A1 № 182. 08.12.2010.  
Bosishga 06.05.2013 y. ruxsat etildi. Qog'oz bichimi 60x84 1/16.  
Nashr tabog'i 14,0. Shartli bosma tobog'i 14,25.  
Adadi 200 nusxa. Buyurtma № 153.

«TAFAKKUR» nashriyoti. Toshkent sh., Chilonzor k., 1-uy.  
Tel., (+99871) 244-75-87.

«SAYDANA-PRINT» MChJ bosmaxona. Toshkent shahar, Qamarniso  
ko'chasi, 3-uy. Tel: (+99891) 162-08-43.



ISBN 379-0043-24-000-8



9 789943 240829