

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
OLIV VA O‘RTA MAXSUS TA‘LIM VAZIRLIGI**

SANOYEV ZAFAR ISOMIDDINOVICH

PSIXOTROP VOSITALAR

O‘QUV QO‘LLANMA

Farmakologiya fani uchun

Ta‘lim sohasi:	910000	– Sog‘liqni saqlash
Ta‘lim yo‘nalishlari:	60910200	– Davolash ishi
	60910100	– Stomatologiya

**“BARKAMOL FAYZ MEDIA”
TOSHKENT – 2022**

UO‘K 615.214:616.31(075.8)

KBK 56.6ya73

S 30

Sanoyev, Zafar Isomiddinovich.

Psixotrop vositalar [Matn]: o‘quv qo‘llanma / Z.I. Sanoyev.
– Toshkent: “Barkamol Fayz Media”, 2022. – 192 b.

Taqrizchilar:

- S.D. Aminov** - Toshkent pediatriya tibbiyot instituti,
“Fiziologiya va farmakologiya” kafedrasini mudiri,
tibbiyot fanlari doktori, professor
- A.A. Nishanova** - Toshkent davlat stomatologiya instituti,
“Fiziologiya va patologiya” kafedrasini mudiri,
dotsent

Mazkur o‘quv qo‘llanma tibbiyot oliygohi talabalari, magistrlar, klinik ordinatorlar, ilmiy va amaliy faoliyat yurituvchi shifokorlar uchun mo‘ljallangan.

O‘quv qo‘llanma tibbiyot oliygohi barcha yo‘nalishlari, jumladan davolash ishi, stomatologiya yo‘nalish talabalari, magistrlar, klinik ordinatorlar, ilmiy va amaliy faoliyat yurituvchi shifokorlar uchun zarur adabiyot hisoblanadi. Ushbu qo‘llanmada psixotrop dori vositalari tasnifi, qo‘llanilishi, asosiy guruh preparatlarining farmakologik faolligi, farmakokinetikasi, farmakodinamikasi va nojo‘ya ta‘sirlari haqida batafsil ma‘lumotlar keltirilgan.

Ilmiy faoliyat olib borishga qiziqishi mavjud bo‘lgan farmakologiya va klinik farmakologiya, nevrologiya, psixiatriya, ichki kasalliklar va boshqa ixtisosliklar bo‘yicha mustaqil izlanuvchi, tayanch doktorant hamda doktorantlar uchun zarur manba bo‘lib xizmat qiladi.

Ushbu qo‘llanmada keltirilgan ma‘lumotlar muallifning shaxsiy va amaliyotdagi tajribalari hamda qator qo‘shimcha adabiyotlardan foydalanib keltirilgan fikr va yondashuvlarga asoslangan.

ISBN 978-9943-6469-7-1

© “Barkamol Fayz Media”, 2022

© Z.I. Sanoyev, 2022

QISQARTMALAR RO'YXATI

Da – Dofamin	GSK-3β - 3 β -kinaza glikogensintaza
D_{1,2,3,4,5}-retseptor – Dofamin retseptorlari	AP-1 – Protein, aktivlovchi transkripsiya
5-HT – 5-gidroksitriptamin yoki serotonin	MARCKS – Oqsil, alaninga boy miristillangan proteinkinaza C ga bog'liq
Ne – Norepenefrin yoki noradrenalin	PkC – Proteinkinaza C
MAO – Monoaminooksidaza	PI – Fosfatidil inozitol
MR – Mushaklarni relaksatsiyalovchi	PIP₂ – Fosfatidil inozitol bifosfat
GluA – Glutamin retseptorlari	IP₂ – Inozitol bifosfat
GINK – Gidrazid izonikotin kislotali	PIP – Fosfatidil fosfat
SQS – Serotoninni qayta so'rilishi	Ca-CM – Kalsiy kalmodulin
NQS – Noradrenalinni qayta so'rilishi	R – Reseptor
DQS – Dofaminni qayta so'rilishi	AxK – Araxidon kislotali
EPS – Extrapiramidal simptomlar	AQB – Arterial qon bosimi
NMDA – N-metil D-aspartat	DAB – Diastolik arterial bosim
GAMK – Gamma amino moy kislotali	YuQS – Yurak qisqarish soni
MNS – Markaziy nerv sistemasi	EKG - Elektrokardiogramma
FL – Fosfolamban	GEB – Gematoensefalik bariyer
KF – Kinazafosforilaza	AKTG – Adrenokortikotrop gormon
GS – Glikogensintetaza	STG – Somatotrop gormon
FDE – Fosfodiesteraza	TTG – Triotrop gormon
MK – Miozinkinaza	EChT – Eritrositlar cho'kish tezligi
NAD – Nikotinaminodinukleotid	mg/kg – Milligramm/kilogramm
AS – Adenilatsiklaza	t/o – Teri ostiga
ATF – Adenozintrifosfat	q/b – Qorin bo'shlig'i
sAMF – Siklik adenizin monofosfat	AQSh – Amerika Qo'shma Shtatlari
sGMF – Siklik guaninmonofosfat	MDH – Mustaqil Davlatlar Hamdo'stligi
IP₃ – Inozitol trifosfat	
FLC – Fosfolipaza C	
DAG – Diatsilgliserol	

KIRISH

Psixotrop dori vositalari odam organizmiga yuborilgandan keyin MNSga ta'sir qilib, uning natijasida psixik o'zgarishlarga (idrok, fikrlash, xotira, his-tuyg'ular, ereksiya, qo'zg'uluvchanlik va boshqalar) olib keladi. Hozirgi paytgacha psixotrop dori vositalari to'g'risida yagona tasnif yo'q. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti tomonidan 1969 yilda klassifikatsiya tavsiya etildi va u 7 ta guruhdan tashkil topdi: 1) neyroleptiklar; 2) anksiolitik vositalar (trankvilizatorlar); 3) antidepressantlar; 4) normotimik (maniyaga) qarshi vositalar; 5) nootrop vositalar; 6) psixostimulyatorlar; 7) psixodizleptiklar (gallyutsinogenlar).

Hozirgi kunda nisbatan keng tarqalgan J. Delay va P. Deniker (1961) tomonidan tavsiya etilgan hamda S.N. Maslov (2000) tomonidan to'ldirilgan psixotrop dori vositalari tasnifi qo'llanilib kelinmoqda. Ushbu tasnifga asosan psixotrop dori vositalari qo'zg'aluvchanlik va tormozlanish ta'siriga ko'ra 4 ta guruhga bo'linadi:

1. Psixoleptiklar (yoki psixodepressiv vositalar) – normal va qo'zg'aluvchan psixik jarayonlarni pasaytiruvchi vositalar;

- A. neyroleptiklar yoki antipsixotiklar;
- B. anksiolitiklar yoki trankvilizatorlar;

2. Psixoanaleptiklar – ruhiy jarayonlari buzilgan zonalarni normal darajagacha ko'taradigan vositalar;

- A. psixostimulyatorlar;
- B. antidepressantlar;

3. Psixodizleptiklar va gallyutsinogenlar (psixomimetiklar) – psixik jarayonlarni patologik kuchaytiruvchi vositalar.

4. Timoizoleptiklar (normotimik vositalar) – og'riqli kayfiyatning o'zgarishiga to'sqinlik qiluvchi va sog'lom odam uchun odatiy darajada barqarorlashtiruvchi vositalar.

Taqdim etilgan tasnifga ushbu bo'limda an'anaviy ravishda ko'rib chiqiladigan dorilarning 2 ta guruhi - sedativ va nootropolar kiritilmagan. Buning sababi, ushbu dorilar guruhining psixotrop ta'siri faqat patologiya sharoitida namoyon bo'ladi, ular sog'lom odamlarga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. Bir qator mualliflarning fikriga ko'ra, nootrop dorilarning psixotrop ta'siri ularning asosiy emas, balki nojo'ya ta'siri hisoblanadi.

Psixotrop dori vositalari asosan psixonevrologik amaliyotda keng qoʻllaniladi. Ushbu dorilar shizofreniya, maniakal-depressiv psixoz va nevrozlarni davolash uchun ishlatiladi. Ammo koʻpchilik holatlarda shifokorlarga murojaat qilayotgan bemorlar somatik kasalliklarni davolashga eʼtibor qaratib, organizmdagi psixik buzilish jarayonlari oʻzgarishsiz qolib ketaveradi. Quyida psixotrop xususiyatiga ega boʻlgan birinchi guruh preparatlari neyroleptik dori vositalari toʻgʻrisida maʼlumotlar keng yoritib beriladi.

I. NEYROLEPTIKLAR VA ULARNING TASNIFI

Neyroleptiklar turli xil kimyoviy guruhlarga mansub dorilar bo‘lib, ular organizmga kiritilganda psixozning o‘ziga xos belgilarini kamaytiradi, his-hayajonga qarshi va tinchlantiruvchi ta’sir ko‘rsatadi. Neyroleptiklar deb nomlanishi organizmida neyrolepsiya holatini keltirib chiqarishi bilan bog‘liq. Ushbu simptomlar majmuasi 1955 yilda J. Delay va P. Deniker tomonidan tasvirlangan. U insonlarning o‘ziga xos hissiy-ixtiyoriy va aqliy faoliyatni tiniq ong fonida pasayishi va dori moddalarni qabul qilgandan so‘ng o‘ziga nisbatan ishonchsizlikni buzmasdan yuzaga keladigan belgilar bilan xarakterlanadi. Natijada, odamda o‘ziga xos xotirjamlik hissi paydo bo‘ladi, ichki zo‘riqish zaiflashdi, psixomotor qo‘zg‘alish sezilarli darajada kamaydi, instinktlar bostiriladi, atrof-muhitga bo‘lgan befarqlik va psixopatologik mahsuldorlik alomatlari tormozlanishi bilan yuzaga keladi. Bunga parallel ravishda yaqqol ekstrapiramidal sindrom va bir qator nevrologik hamda vegetativ nojo‘ya ta’sirlar ham rivojlanadi.

Uzoq vaqt davomida ushbu xususiyat inkor etib bo‘lmaydigan deb hisoblandi, ammo leponeks va sulpiridni klinik amaliyotga joriy etilgandan so‘ng, neyrolepsiya ko‘p jihatdan ushbu dorilarning asosiy emas, balki nojo‘ya ta’siri ekanligini ko‘rsatdi. Shuning uchun hozirgi vaqtda ushbu guruh preparatlari chet elda neyroleptiklar emas, balki antipsixotiklar deb ataladi.

Tushunchalarni aniqlash. Antipsixotiklarni qo‘llashning yetakchi sohasi psixiatriya ekan, ushbu sohada qo‘llaniladigan asosiy tushunchalar haqida qisqacha to‘xtalib o‘tamiz. Psixoz - bu aqliy faoliyatning jiddiy buzilishlari (ahmoqlik, samarali belgilar, o‘tkir motorli va affektiv kasalliklar) bilan birga keladigan eng og‘ir ruhiy kasalliklar guruhidir. Psixozlar orasida shizofreniya populyatsiyaning tarqalishi (0,1-1%) va ijtimoiy-iqtisodiy oqibatlarining jiddiyligidan ham birinchi o‘rinda turadi. Ta’rifdan ko‘rinib turibdiki, psixozlar klinikasida samarali va salbiy alomatlarni ajratish odatiy holdir.

“Samarali” deganda biron bir yetarli stimuli bo‘lmaganida yuzaga keladigan kasal psixikasining o‘ziga xos mahsuloti bo‘lgan alomatlar tushuniladi. Samarali alomatlar - bu vasvasa (yoki chalg‘itishlar) va gallyutsinatsiyalar. Vasvasa - bu haqiqatni noto‘g‘ri, buzilgan baholash, bemorda yetarli tashqi sabablarsiz yuzaga kelgan, o‘z ongini to‘liq egallagan va biron bir tuzatishga yaroqsiz bo‘lgan noto‘g‘ri xulosalar. Gallyutsinatsiyalar - bu sezgi va tasvirlar ko‘rinishidagi buzilishlar bo‘lib,

ular beixtiyor haqiqiy stimulsiz yuzaga keladi hamda bemor uchun ob'ektiv haqiqat xarakteriga ega bo'ladi.

“Salbiy” - aksincha, ular yetarli tashqi signallarning ta'siriga javoban aqliy faoliyatning har qanday buzilishni chaqiradilar. Salbiy alomatlar abuliya, apatiya va boshqalarni o'z ichiga oladi **Abuliya** - irodani, intilishni, istakni yo'qotish. **Apatiya** - boshqalarga, atrof muhit hodisalarga befarqlik, hissiyotning pasayishi. **Autizm** - bu o'zidan voz kechish, atrof-muhitga bo'lgan qiziqishni yo'qotish, shaxsiy ishonchsizlik. **Mutizm** - bu boshqalar bilan og'zaki muloqotning to'liq yo'qligi. **Negativizm** - bu talablarga qarshilik ko'rsatish yoki teskari harakatlarni bajarishdir.

Tarixiy ma'lumot. Fenotiazin (tiodifenilamin) Evropada 20-asr boshlarida metilen ko'kka asoslangan yangi anilin bo'yoqlarini qidirish asosida sintez qilindi. 20-asrning 40-yillariga qadar fenotiazin tibbiyotda antigelmint vosita sifatida enterobiozni davolashda va siydik yo'llarining yallig'lanish kasalliklarini davolashda antiseptik sifatida ishlatilgan. Keyinchalik tibbiy amaliyotga samaraliroq va kam zaharli dorilarni kiritish fenotiazinning veterinariyada (gelment invaziyalarni davolash uchun) va dezinfektsiyalash xizmatlarida (chivin lichinkalarini o'ldiradigan vosita) ishlatilishiga olib keldi.

XX asrning 30-yillari oxirida N-o'rnini bosuvchi fenotiazin - prometazinning kuchli antigistamin va sedativ ta'siriga ega ekanligi aniqlandi. Fransuz olimi A. Labori N-o'rnini bosuvchi fenotiazinlarga asoslangan tubdan yangi anestetikni yaratishga qaror qildi, bu nafaqat narkoz chaqirishga olib keladi, balki VNS funksiyalarini barqarorlashtiradi va antigistamin ta'siriga ega bo'ladi. 1952 yilda A. Laborining ko'rsatmasi bilan kimyogar Charpentier xlorpromazinni (aminazin) sintez qildi. Sinovlar davomida xlorpromazin narkoz ta'sirini kuchaytirishi, tana haroratini pasaytirishi, uyquni tezlashtirishi, ammo hushini yo'qotmasligi aniqlandi. Anesteziyaning yangi avlodini ishlab chiqish g'oyasi amalga oshirilmay qoldi.

Xuddi shu 1952 yilda fransuz psixiatri J. Delay Parijdagi Val-de-Grasse kasalxonasida xlorpromazinni shizofreniya kasalligiga chalingan bir yigitni maniya hurujini davolashda muvaffaqiyatli ishlatgan. O'sha vaqtgacha psixiatriyaning "3 ustuni" rezepin, bromidlar va elektroshok terapiyasi edi. Biroq, bu usullarning barchasida kerakli natija olinmas edi. Bemorga 20 kun davomida 855 mg xlorpromazin qabul qilingandan so'ng, barqaror remissiya sodir bo'ldi. Xuddi shu yili J. Delay va P. Deniker xlorpromazindan keng foydalanishni boshladilar va 1955 yilda ular uning

ta'sirini tavsiflash uchun "neyrolepsiya" atamasini taklif qilishdi. 1958 yilda bir vaqtning o'zida ushbu guruhning bir nechta birikmalari sintez qilindi - teralen (fransuz kompaniyasi Teraplix), frenolon (venger olimlari Borsy va Toldi). 1959 yilda Yanssen kompaniyasining laboratoriyasi (Belgiya) galoperidolni sintez qildi va shu bilan antipsixotiklarning yangi istiqbolli guruhini ochdi.

Barcha birinchi avlod dori vositalari (klozapindan tashqari) D₂-dofamin retseptorlari bilan yaqqol antagonizmi tufayli nojo'ya ekstrapiramidal o'zgarishlarni rivojlanishiga sabab bo'ldi. D₂-dofamin retseptorlari blokatorlari tipik neyroleptiklar deb ataladi, klozapindan farqli o'laroq va boshqa atipik neyroleptiklar, kamroq darajada ekstrapiramidal o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Klassik antipsixotik dorilarni qo'llashda ekstrapiramidal o'zgarishlarni keltirib chiqarish xususiyati "neyroleptiklar" atamasining paydo bo'lishiga olib keldi, chunki bu dorilar tom ma'noda nevrologik kasalliklarni keltirib chiqardi. 40 yildan ortiq klinik amaliyotda foydalanish tufayli tipik antipsixotiklar psixik kasalliklarni davolashda samarali ekanligini isbotladi, ammo jiddiy harakat buzilishlarining rivojlanishi ulardan foydalanishda sezilarli cheklov poydo bo'la boshladi.

2000 yilda Nobel mukofoti bilan taqdirlangan A.Karlsonning dofaminergik gipotezasiga muvofiq, D₂-dofamin retseptorlarini qamal qilish tipik va atipik neyroleptiklarning ham antipsixotik ta'sirini rivojlantirishning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Klassik antipsixotik dorilarni uzoq muddat qo'llash ekstrapiramidal o'zgarishlar, kechikuvchi diskineziya va boshqa nojo'ya ta'sirlar bilan birga keladi. Bundan tashqari, hatto qisqa muddatli foydalanishda ham tipik neyroleptiklar ko'pincha parkinsonizm, akatiziya, akineziya belgilarini keltirib chiqaradi va o'zlari psixotik simptomlarni stimullashi yoki kuchaytirishi mumkin. Yuqori antipsixotik faolligiga qaramay, tipik antipsixotik vositalarni qo'llash og'ir nojo'ya ta'sirlarning rivojlanishi ularni keng miqyosida qo'llashda sezilarli darajada cheklanishiga olib keladi.

Ushbu o'quv qo'llanmada psixotrop preparatlar farmakologiyasi haqida ma'lumotlar keitirilgan.

Neyroleptiklar tasnifi. Tasniflash dastlab kimyoviy printsipga asoslangan edi, ammo keyinchalik ma'lum bo'lishicha neyroleptiklarning kimyoviy tuzilishi ularning farmakologik va klinik xususiyatlari bilan chambarchas bog'liq. Hozirgi kunda ular quyidagi guruhlarga bo'linadi:

I. TIPIK NEYROLEPTIKLAR (dofamin retseptorlariga nisbatan to‘liq antagonizm bilan tavsiflangan, barcha farmakologik va nojo‘ya ta’sirlarning klassik to‘liq to‘plami):

1. Fenotiazin hosilalari (azinlar):
 - A. alifatik strukturalar: *xlorpromazin*;
 - B. piperazin strukturalar: *flufenazin*, *trifluoperazin*, *tioproperazin*;
 - C. piperidin strukturalar: *tioridazin*.
2. Tioksanten hosilalari: *xlorprotiksen*, *flupentiksol*.
3. Butirofenon hosilalari (peridollar): *galoperidol*, *droperidol*.
4. Difenilbutilpiperidin hosilalari: *flushpirilen*, *pimozid*.

II. ATIPIK NEYROLEPTIKLAR (nojo‘ya ta’sirlar kuzatilmaydigan yoki juda kam extrapiramidal o‘zgarishlar bilan xarakterlanadigan guruhlar)

1. Dibenzodiazepin hosilalari: *klozapin*, *olanzapin*.
2. Indol hosilalari: *molindol*, *sertindol*.
3. Benzamid hosilalari (pridlar): *tiaprid*, *sulpirid*, *remoksiprid*.
4. Imidazolindinon hosilalari: *risperidon*, *ziprazidon*.
5. Dibenzotiazepin hosilalariga: *kvetiapin*
6. Kvinolinon hosilalariga: *aripiprazol*
7. Benzizotiazol hosilalariga: *lurazidon*
8. Piperazin hosilalariga: *kariprazin kiradi*.

So‘nggi yillarda butun dunyoda kam zaharli, nojo‘ya ta’sirlardan xoli bo‘lgan hamda yuqori faollikdagi atipik neyroleptiklar yaratish ustida izlanishlar olib borilmoqda, xususan, O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti olimlari Yu.R. Mirzayev va Z.I. Sanoyev boshchiligidagi farmakologlar tomonidan yangi sintezlangan 1-ariltetragidroizoxinolin hosilalari orasidan turli faollikka ega bo‘lgan psixotrop moddalar, jumladan, atipik neyroleptiklarga xos xususiyatga ega bo‘lgan dori vositasining klinik oldi sinovlari o‘tkazildi va ixtiro patenti bilan himoyalandi.

1.1.SHIZOFRENIYA JARAYONINING TA’SIR MEXANIZMI VA PATOGENEZI

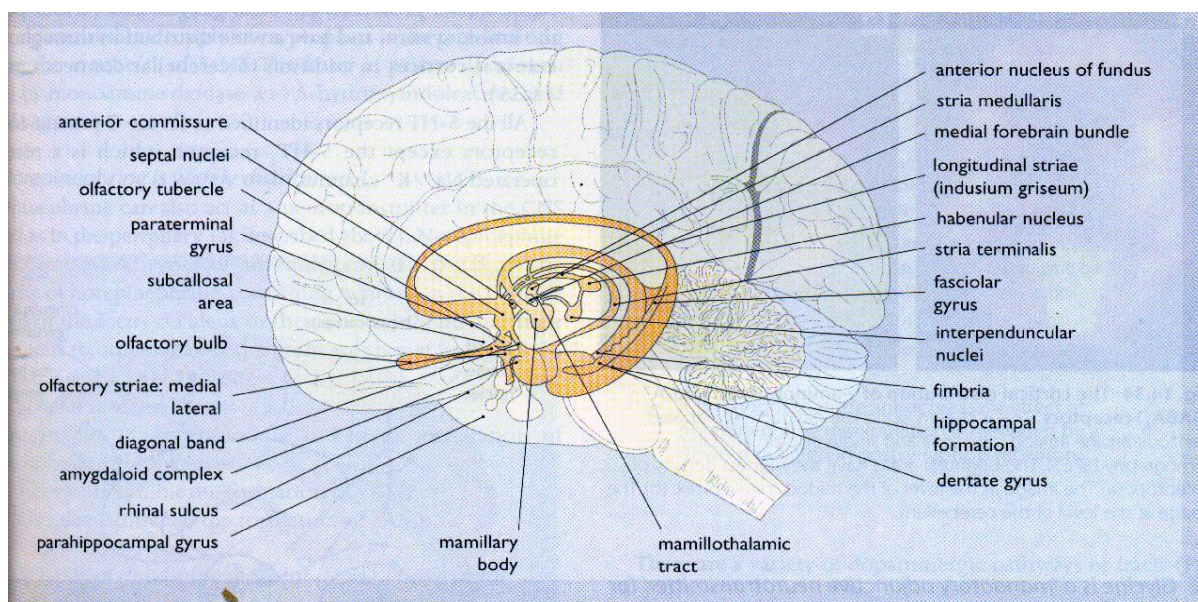
Retikulyar formatsiya - bu orqa, uzunchoq, o‘rta va oraliq miya neyronlarining to‘plamidir, ularning har biri bir nechta uzun dendrit va bitta aksonga ega. Bu bosh miyaning retikulyar formatsiyasi o‘ziga xos “axborot voronkasi” rolini o‘ynashiga olib keladi. Tashqi signallarning butun to‘plami retikulyar formatsiya ichida qayta ishlanadi, dendritlar tarmog‘i tomonidan qabul qilinadi, signallarning biologik qiymati nuqtai nazaridan o‘rganiladi

(ya'ni, ularning yakuniy maqsadga erishishdagi ahamiyati) va ba'zi o'rtacha qilingan integral signal shaklida chiqariladi. Yo'l davomida retikulyar formatsiya har bir neyronning yagona aksoni yuzlab va minglab kollaterallarga tarmoqlanadi, olingan barcha signallar bosh miya yarim sharlarigacha yetib boradi. Bular retikulyar formatsiyaning "ortib boruvchi faollashtiruvchi ta'siri" deb nomlanadi. Ushbu signallar tufayli faol uyg'onish holati saqlanib qoladi. Uyqu holatida bu ta'sirlar zaiflashadi. Ko'rsatilgan ta'sirlardan tashqari, retikulyar formatsiyaning orqa miya impulslarni qaytishi, aksincha, asosan tormozlovchi ta'sirini yuzaga keltiradi. Retikulyar formatsiyaning tabiiy mediatorlari noradrenalin. Psixoz holatida retikulyar formatsiyada noradrenalin darajasi oshishi aniqlandi, bu maniakal qo'zg'alish holatining rivojlanishi bilan birga keladi. Aksincha, noradrenalin darajasining pasayishi bemorlarda sedativ, tinchlanishiga olib keladi.

Limbik tizim - bu hissiy-motivatsion hatti-harakatni ta'minlaydigan miya tuzilmalarining funksional birlashmasi ya'ni, harakat qilish uchun rag'batlantirishni shakllantirish va ushbu rag'batlantirishdan keyingi hissiy baholash. Limbik tizimning tarkibi 3 ta kompleksni o'z ichiga oladi: 1) miyaning hidlov tuzilishi; 2) eski po'stloq (gipokamp (dengiz oti pushtasi), tishsimon pushta va belbog' pushtasi); 3) miya orolchalari va bodomsimon shakldagi majmuasi. Limbik tizimning o'ziga xos xususiyati shundaki, unda bir qator chalkashib ketgan doiralari (kortiko-limbo-talamo-kortikal doiralar) mavjud (1.1-rasm). Limbik tizimning tabiiy mediatorlari monoaminlar: dofamin (Da), serotonin (5-HT) va norepinefrin (Ne). Ularning darajasining ko'tarilishi "hissiy bo'ron", psixozga o'xshash holatga olib keladi. Ushbu tizim psixozning galyusinator-vasvasa alomatlarini ro'yobga chiqarishda muhim rol o'ynaydi va gallyutsinatsiyalar gipokampning g'ayritabiiy faoliyatining namoyon bo'lishi sifatida ko'rib chiqilishi kerak, bunda uzoq o'tmishdagi voqealar to'satdan xotirasiga "qayta jonlanadi" va bemor uchun dolzarb bo'lib qoladi. Bodomsimon shakldagi majmuaning faollashishi shubhasiz fobiya tabiatning reaksiyalarini, qabul qiluvchi ma'lumotlarning mantiqiy tahlilini buzish orqali ta'minlaydi.

Dofamin retseptorlari. Dofamin retseptorlari umurtqali hayvonlarning markaziy asab tizimining faoliyatida muhim rol o'ynaydigan transmembranali metabotrop G-oqsillari bilan bog'langan hujayrali retseptorlar sinfidir. Ushbu retseptorlarning asosiy endogen ligand-agonisti dofamindir. Dofamin retseptorlari motivatsiya, o'rganish, nozik harakat kordinatsiyasi va neyroendokrin signallarni modulyatsiya qilish

jarayonlarida ishtirok etadi. Bu sinfga besh turdagi retseptorlar kiradi: D₁, D₂, D₃, D₄ va D₅. Dofaminergik faoliyatning o'zgarishi bir qator nevrologik va psixiatrik kasalliklarda qayd etilgan va retseptorlarning o'zi ko'plab dori vositalari uchun nishon hisoblanadi. Antipsixotiklarning aksariyati dofamin retseptorlari antagonistlari bo'lib, psixostimulyatorlar ko'pincha ularni bilvosita faollashtiradi. Beshta inson geni dofamin retseptorlarini kodlashi ma'lum. Strukturaviy, biokimyoviy va farmakologik xususiyatlariga ko'ra mos retseptorlar D₁-ga o'xshash (D₁, D₅) va D₂-ga o'xshash (D₂, D₃, D₄) ga bo'linadi. Ushbu ikki sinf retseptorlari birinchi marta 1979 yilda faqat D₁-ga o'xshash retseptorlar adenilatsiklazani faollashtirishi asosida ajratilgan. D₂ guruhining retseptorlari, aksincha, uni ingibirlaydi. D₆ va D₇ retseptorlari mavjudligi taxmin qilinmoqda, ammo ularning mavjudligi hali isbotlanmagan.



1.1-Rasm. Limbik tizimning anatomik ko'rinishi.
C. Page, M. Curtis, M Sutter et al., 2002 bo'yicha

1983 yilda taklif qilingan muqobil tasnif retseptorlarni ta'siriga ko'ra bo'linadi: DA₁ guruhining retseptorlarini faollashtirish mushaklarning relaksatsiyasi va qon tomirlar vazodilatatsiyani keltirib chiqaradi; bu retseptorlar uchun (R)-sulpirid kuchli antagonist, apomorfin zaif agonist, domperidon esa ularga ta'sir qilmaydi. DA₂ retseptorlarining faollashishi noradrenalin ta'sirini ingibirlaydi, apomorfin ularning kuchli agonisti, kuchli antagonistlari esa (S)-sulpirid va domperidondir. Markaziy asab tizimining dofamin retseptorlari ushbu sinfga tegishli ko'rinadi.

Dofamin retseptorlari markaziy asab tizimida ham, periferik organlarda ham mavjud. Miyadagi dofaminergik neyronlarning nisbiy ko'rsatkichi kichik (barcha neyronlarning 1/100 000 qismidan kam). Ushbu neyronlar bir nechta asosiy dofaminergik yo'llarni hosil qiladi: nigrostriar, mezolimbik, mezokortikal va tuberoinfundibulyar (1.2-rasm).

D₁ dofamin retseptorlari miyada eng ko'p tarqalgan dofamin retseptorlari bo'lib, boshqa retseptorlarga qaraganda ko'proq miqdorda sintezlanadi. U nigrostriatal, mezolimbik va mezokortikal yo'llarda, ya'ni peshona qismida, yassi tanada, qoramtir moddada, tutash yadro, hidlov do'ngligi va bodomsimon tanada yuqori konsentratsiyalarda uchraydi. Bundan tashqari, gipokamp, miyacha, talamus va gipotalamus hududlarida past konsentratsiyalarda mavjud.

D₂ retseptorlari yassi tanada, hidlov do'ngligida, tutash yadroda, qoramtir moddada, gipotalamus, ventral tegmental mintaqa va bodomsimon tanada, taxminan D₁ retseptorlari joylashgan miya hududlarida yuqori konsentratsiyalarda mavjud. Biroq, qo'shimcha tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, yassi tananing dorsal qismidagi proeksion neyronlarning atigi 5-15% bir vaqtning o'zida ikkala retseptorni ham ifodalaydi. Qolgan neyronlarni retseptorlardan qaysi biri borligiga qarab ikki guruhga bo'lish mumkin.

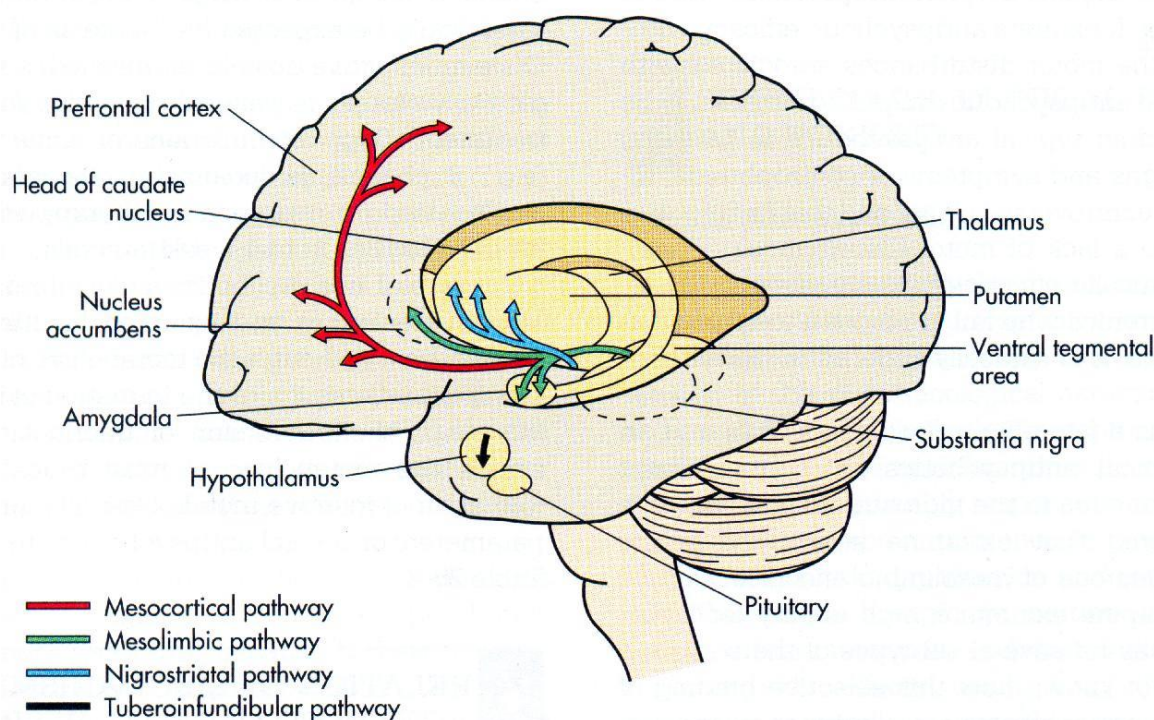
D₃-retseptorlari yuqorida tavsiflangan retseptorlarga qaraganda torroq tarqalish doirasiga ega. U eng yuqori konsentratsiyada tutash yadroda, hidlov do'ngligida va Kalex orollarida mavjud. Sezilarli darajada pastroq konsentratsiyalarda D₃-retseptorlari qoramtir moddada, miyaning ventral qismida va miyachada topilgan.

Miyadagi D₄-retseptorining uchrash chastotasi D₂-retseptoriga qaraganda ancha past. D₄-retseptorlari bosh miya yarim sharida, gippokampda, yassi tanada va bodomsimon tanada mavjudligi isbotlangan.

D₅-retseptorlari miyaning turli qismlarida oz miqdorda sintezlanadi: prefrontal po'stloqning piramidal neyronlarida, singulyar po'stloqda, entorinal po'stloqda, qoramtir moddada, tishli girus, gipokamp va gipotalamusda.

Dofamin retseptorlarining barcha besh turi miyaning tashqarisida ham joylashgan. Shunday qilib, D₁, D₂ va D₄ retseptorlari to'r pardada, D₂ retseptorlari esa gipofiz bezidan topilgan. Dofamin retseptorlari buyraklar, buyrak usti bezlari, simpatik gangliylar, qon tomirlari, yurak va ovqat hazm qilish trakti hujayralarida turli nisbatlarda sintezlanadi. Dofamin retseptorlari miyaning bir nechta funksional shakllanishida keng namoyon

bo‘ladi, ular sinapslarda asab impulslarini yetkazishda ishtirok etadilar. 1.1-jadvalda miyada dofamin retseptorlarining lokalizatsiyasi va bajarilgan fiziologik vazifalari haqida umumiy ma’lumotlar keltirilgan.



1.2-rasm. Bosh miyadagi dofaminergik yo‘llar. *Prefrontal cortex* – *prefrontal zona*, *Head of caudate nucleus* – *dumli yadro boshchasi*, *Nucleus accumbens* – *hamrox yadro*, *Amygdala* – *bodomsimon bez*, *Hypothalamus* – *gipotalamus*, *Pituitary* – *gipofiz*, *Substantia nigra* – *qora substansiya*, *Ventral tegmental area* – *ventral timpanik mintaq*a, *Putamen* – *qobiq*, *Thalamus* – *talamus*, *Mesocortical pathway* – *mezokortikal yo‘l*, *Mesolimbic pathway* – *mezolimbik yo‘l*, *Nigrostriatal pathway* – *nigrostriatal yo‘l*, *Tuberoinfundibular pathway* – *tuberoinfundibulyar yo‘l*. T.M. Brody, J. Larner, K.P. Minneman, 1998, bo‘yicha.

1.1-jadval. Dofamin retseptorlarining bosh miyadagi joylashishi.

Retseptorlar joylashuvi	Fiziologik vazifasi
Mezolimbik va mezokortikal zonalar: qoramtir modda, o‘rta zona, limbik yadrolar, po‘stloq	Tuyg‘ularni va xatti-harakatlarni tartibga soladi. Qamal qilinishi hisobiga antipsixotik ta‘sir, hissiy befarqlik, depressiya
Ekstrapiramid zonasi (Nigrostriatum): qoramtir modda, dumli yadro, rangpar modda	Mushaklar tonusini tartibga solish va ixtiyoriy harakatlarni muvofiqlashtirish. Blokada natijasida proparkinson ta‘sir, antipsixotik samara (?)
Insertogipotalamik zona: gipotalamusning ichki qismi bilan aloqa	Vazifasi aniq emas

Tubero-infundibulyar zona: gipotalamus, kemerli yadro, o'rta balandlik, gipofiz	Endokrin vazifasini boshqarilishi. Ovqatlanish tartibini boshqarish. Blokada natijasida gipotermiya, giperprolaktinemiya, gipokortizol va somatotropinemiya yuzaga keladi.
Qusish markazi xemoreseptoplarning trigger zonasi	Qusish jarayonini boshqarilishi. Blokadasida natijasida qusishga qarshi ta'sir.

Antipsixotiklarning retikulyar formatsiya va limbik tizim funksiyalariga bilvosita, asosan, ikkinchi turdagi dofamin retseptorlariga (D retseptorlari) ta'sir ko'rsatadi. Ularning xususiyatlari haqida qisqacha to'xtalib o'tamiz.

Retseptor	Dofamin, nM	Spiperon, nM
D ₂	5000	0,3
D ₃	3	1500
D ₄	15	0,2

Ikkinchi turdagi D retseptorlariga D₂, D₃ va D₄ kiradi. Retseptorlarni guruhlariga ajratish ularning agonist (dofamin) va antagonistga (antipsixotik

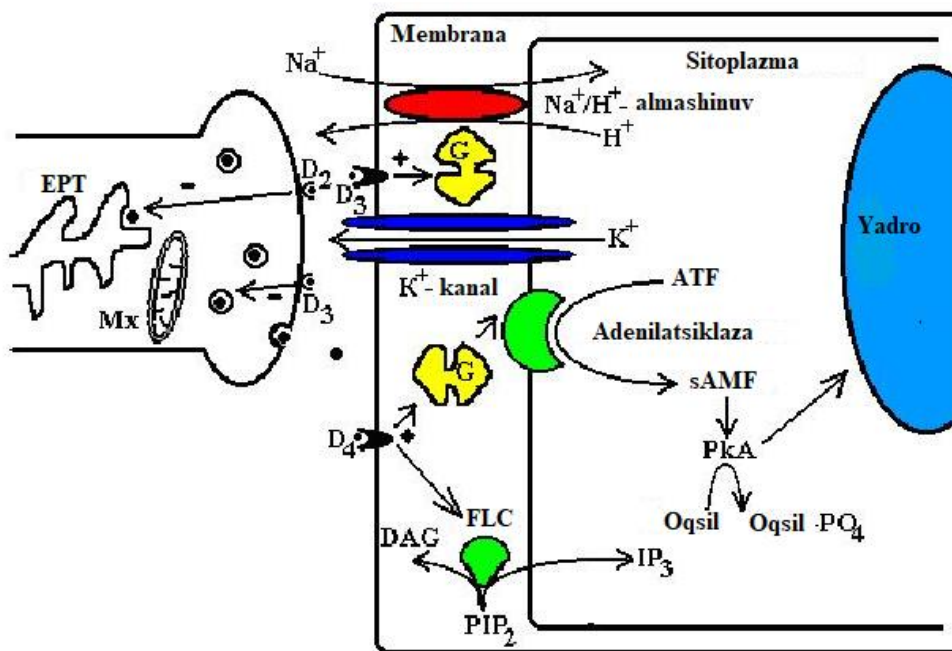
buterofenon unumi - spiperon) sezgirlik darajasiga qarab amalga oshiriladi. D₂-retseptorlari mikromolyar konsentratsiyalarda agonistlar va nanomolyarda antagonistlari sezgir, D₃ -retseptorlari agonistlarning nanomolyar konsentratsiyaga va antagonistning mikromolyar konsentratsiyasiga va D₄ retseptorlariga agonist va antagonistlarning nanomolar konsentratsiyasiga sezgir. D₂ va D₃ retseptorlari pre-va postsinaptik membranalarda joylashadi. D₄ retseptorlari faqat postsinaptik lokalizatsiyaga ega. G_i-oqsillar orqali ushbu oilaning retseptorlari adenilatsiklaza (AS) bilan bog'lanadi, bu retseptorlarning faollashishi ferment faolligining pasayishiga, hamda hujayradagi sAMF konsentratsiyasi kamayishiga olib keladi va biokimyoviy kaskadlarning faolligi pasayadi. Adenilatsiklaza, ushbu retseptorlar membrananing ion kanallari bilan bevosita bog'lanishi va ularning funksiyalarini modulyatsiyasini ta'minlashi mumkin. 1.2-jadvalda ushbu retseptorlar oid ma'lumot berilgan.

Odatdagi sharoitlarda nerv impulsi hosil bo'lganda Da sinaptik yoriqqa tushadi (1.3-rasm), neyromediatorning bir qismi presinaptik membrananing (D₂, D₃) autoreseptorlari bilan bog'lanib, ularni faollashtiradi, natijada G_i tizimi orqali hujayrada "tormozlovchi" signal paydo bo'ladi. -protein membrana adenilatsiklazaga o'tadi va uning faolligini pasaytiradi. Shu bilan birga, ATF dan sAMF sintezining faolligi pasayadi va unga bog'liq bo'lgan Da sintez fermentlarining (D₂ retseptorlari tizimi) faolligi pasayadi va Da ning sinapsiga (D₃ retseptorlari tizimi) keyingi izolyatsiyasi kamayadi. Natijada, o'z-o'zidan dofamin sintezi va uning sinapsiga sekretsiyasini cheklaydi.

1.2-jadval. Dofamin retseptorlari ikkinchi oilasining xususiyatlari.

Tip	Lokalizatsiyasi	Ligandlar	Postsinaptik reaksiya	Presinaptik reaksiya	Fiziologik samarasi	Patologiya
D _{2A} , D _{2B}	Striatum, yondosh hidlov qora gipofiz, qora gipofiz, ventral qobiq, jigar. Faqat D _{2A} – buyrak va ichak tomirlari, miokard	<u>Agonistlari:</u> bromkriptin, kabergolin, kvinpirol, talipensol. <u>Antagonistlari</u> : mosapramin, opaperidon, sulpirid.	Ca ²⁺ -ga bogʻliq (D _{2A}) va potentsialga bogʻliq (D _{2B}) kaliy kanallarini faollashtiradi; tomirlarni boʻshashtiradi, AQB va YuQS pasaytiradi. Fosfolipaza C ni faollashtirib, araxidon kislotani ajralishini kuchaytiradi; Na ⁺ /H ⁺ almashinuvini kuchaytiradi, hujayra-dan tashqaridagi oksidlanishni kuchaytiradi; tirozinkinazani kuchaytiradi, mitoz koʻpayishini boshqaradi.	dofamin biosintezi va metabolizmi reaksiyasini pasaytiradi; noradrenalinini sinapsga ajralishini pasaytiradi.	kognitiv va motor funksiyalarini nazorati; Neyroendokrin funksiyalarini nazorati; yurak qon-tomir tizimi funksiyasini nazorati.	parkinsonizm, kechikkan diskineziya; giperprolaktinemiya; a; shizofreniya.
D _{3A} , D _{3B} , D _{3C} .	Limbik struktura (gipokamp), gipotalamus, qora striatum, substansiya, sensomotor va	<u>Agonistlar:</u> 7-gidroksi-DPAT. <u>Antagonistlar:</u> AJ-76, UH-322	Fosfolipaza C ni faollashtiradi, araxidon kislotani ajralishini kuchaytiradi; Na ⁺ /H ⁺ almashinuvini faollashtiradi, hujayradan	Noradrenalin va dofaminni sinapsga ajralishini kamaytiradi;	dofaminni sinapsga ajralishi nazorati qayta soʻrilish mexanizmi boʻyicha; poʻstloqning assosiativ faoliyati	Fobiya sindromi; shizofreniya; Alsgeymer kasalligi; Maniakal-depressiv psixoz;

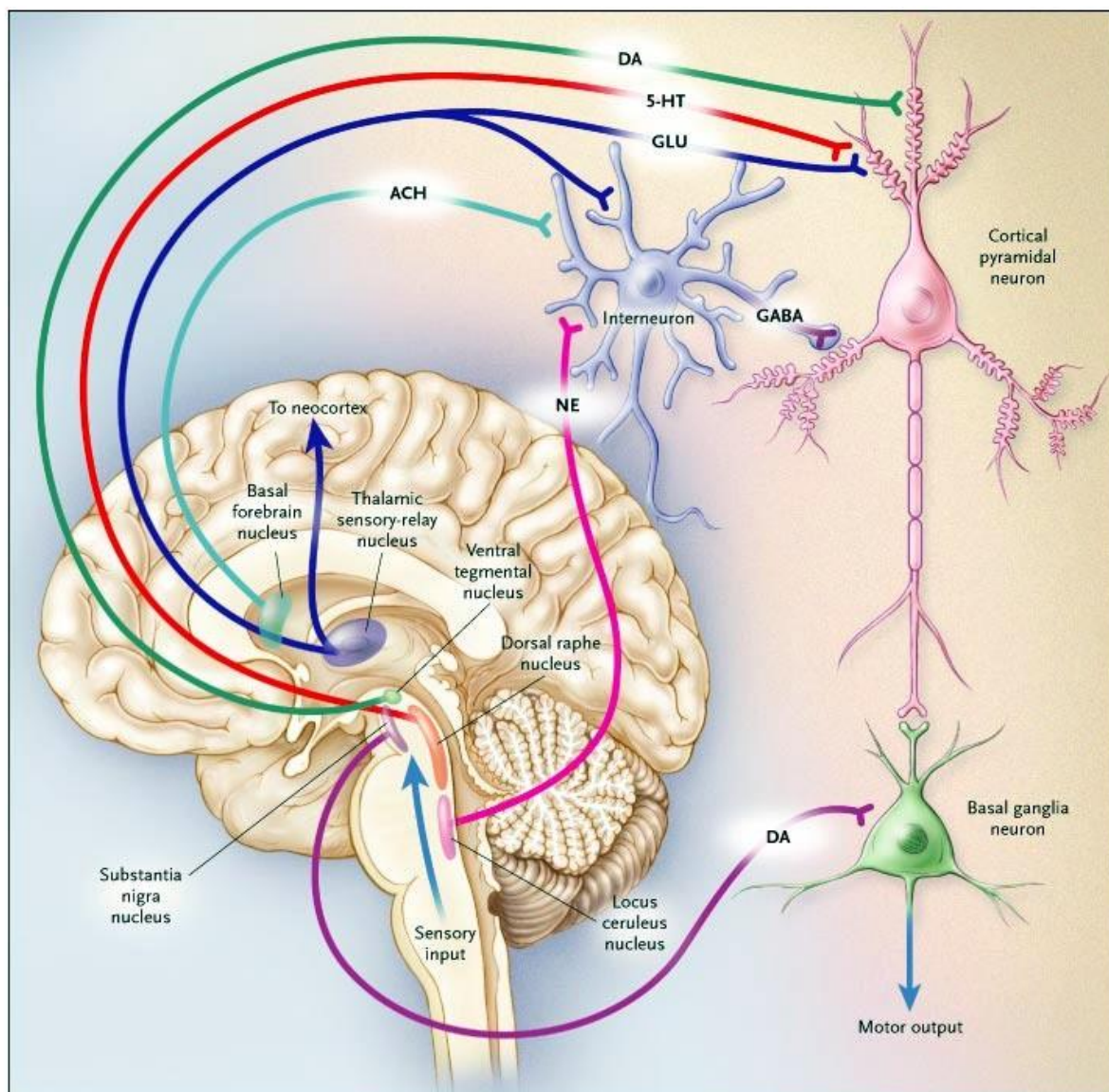
	prefrontal po 'stloq, postganglionar simpatik nervlar, preganglionar vegetativ nervlar.		tashqaridagi oksidlanishni kuchaytiradi; <i>c-fos geni</i> ekspressiyasini kuchaytiradi, mitogen faoliyatni kuchaytiradi.	Asetilxolinni sinapsga ajralishini kuchaytiradi.	nazorati, emotsiogenez.	narkomaniya.
D ₄	Frontal po 'stloq, mindalina, hidlov striatum, hidlov do 'ngligi, to 'r miokard, to 'r parda, oshqozonning pastki qismidagi nerv chigallari.	<u>Antagonistlari</u> : klozapin	Fosfolipaza C ni faollashtiradi, araxidon kislota ajralishini kuchaytiradi; Na ⁺ /H ⁺ - almashinuvini faollashtiradi, hujayradan tashqaridagi oksidlanishni kuchaytiradi; Mitozni kuchaytiradi.		po 'stloqning assosiativ faoliyati nazorati, emotsiogenez.	Shizofreniya.



1.3-Rasm. Dofaminergik sinapsning ishi. Impulsning faollashishi paytida chiqarilgan dofamin presinaptik D₂ retseptorlarini faollashtiradi, ular mediator sintezini va D₃ retseptorlarini susaytiradi, ya'ni uning chiqarilishini kamaytiradi. presinaptik retseptorlari sinaps faoliyati bilan bog'liq ravishda tormozlovchi funktsiyani bajaradi. Postinaptik D₃ retseptorlari G_i oqsillari orqali ta'sir qilganda, dofamin K⁺ kanallari va Na⁺/K⁺ almashitirgichlarining ishini kuchaytiradi va D₄ retseptorlariga ta'sir qilganda adenilatsiklaza va fosfolipaza C ni faollashtiradi. Ikkilamchi tezkor xabarchilar - sAMF, IP₃ va DAG - hosil bo'ladi. hujayra ichidagi oqsil fermentlarining ishi va yadroda mitotik jarayonlarni boshqaruvchi bir qator onkogenlarning namoyon bo'lish jarayonlari boshlanadi.

Da postsinaptik D₂, D₃ va D₄ retseptorlari bilan o'zaro ta'sirlashganda, ular faol holatga kirishadi va K⁺ kanallariga, Na⁺/H⁺ almashinuv kanallariga signal yuboradi, bir qator genlarning (*c-fos* va boshqalar) ekspressiyasini qo'zg'atadi, faollashadi. Hujayra membranasida bo'sh araxidon kislotasidan (AxK) inozitol trifosfat (IP₃) va diatsilgliserol (DAG) hosil bo'lishiga olib keladigan fosfolipaza C (FLC). Ushbu biokimyoviy kaskadning samarasi bizning hatti-harakatlarimizning hissiy-motivatsion tarkibiy qismi limbik tizimining bajarilishi deb ishoniladi.

Shizofreniya jarayonining patogenezi. Hozirgi vaqtda psixoz rivojlanishining morfologik asosi neokorteks va limbik tizimning piramidal hujayralarining disfunktsiyasi (haddan tashqari qo'zg'aluvchan) hisoblanadi (1.4-rasm). Glyutamat talamusning sezgir yadrolari neyronlaridan ajralib chiqadigan va piramidal neyronlarning NMDA retseptorlariga ta'sir qiluvchi ushbu hujayralarga nisbatan hayajonli vositachi rolini o'ynaydi. Sog'lom odamda neyronlarning sinapslarida glyutamat darajasi qo'zg'uluvchanlik va tormozlovchi mexanizmlarning faoliyati bilan tartibga solinadi.



1.4-rasm. Shizofreniya jarayonining patogenezida qatnashadigan neyronal tuzilmalarning morfologik tashkil etilishi. DA - dofamin, 5-HT - serotonin, Glu - glutamat, ACH - atsetilxolin, NE - norepinefrin, Interneuron - interneuron, Cortical pyramidal neuron - kortikal piramidal neyron, Bazal ganglia neyron - bazal gangliya neyroni, Substantia nigra nucleus – qoramtir modda yadrosi, Dorsal raphe nucleus - dorsal chokning yadrolari, Ventral tegmental nucleus - miyaning ventral qoplamasi yadrolari, Thalamus sensory-relay nucleus - talamusning sezgir yadrolari, Basal forebrain nucleus – miya to‘siqlarining bazal yadrosi, To neocortex – miya yarim sharlariga, Sensory input - sezgir kirish, Motor output - harakat chiqishi. NEJM ma‘lumotlariga ko‘ra, 349: 18, 1738-1749.

Glyutatamning ta’siri dofaminergik va serotoninergik miya tizimlari bilan qo‘zg‘aladi:

- Miyaning ventral qoplamasi yadrolari neyronlaridan olingan dofamin piramidal neyronlarning D₁ va D₂ retseptorlarini faollashtiradi, ularning neyronlar yuzasida NMDA retseptorlari ta’sirini kuchaytirish orqali glutamatning reaksiyasini kuchaytiradi.

- Piramidal hujayralar uchun mos glutamatergik mediatorlarning nerv oxirlari presinaptik 5-HT_{2A} retseptorlarini faollashtiruvchi chokning ventral yadrosidagi neyronlardan olingan serotonin, har bir nerv impulsida ulardan glutamat sekretsiyasini kuchaytiradi.

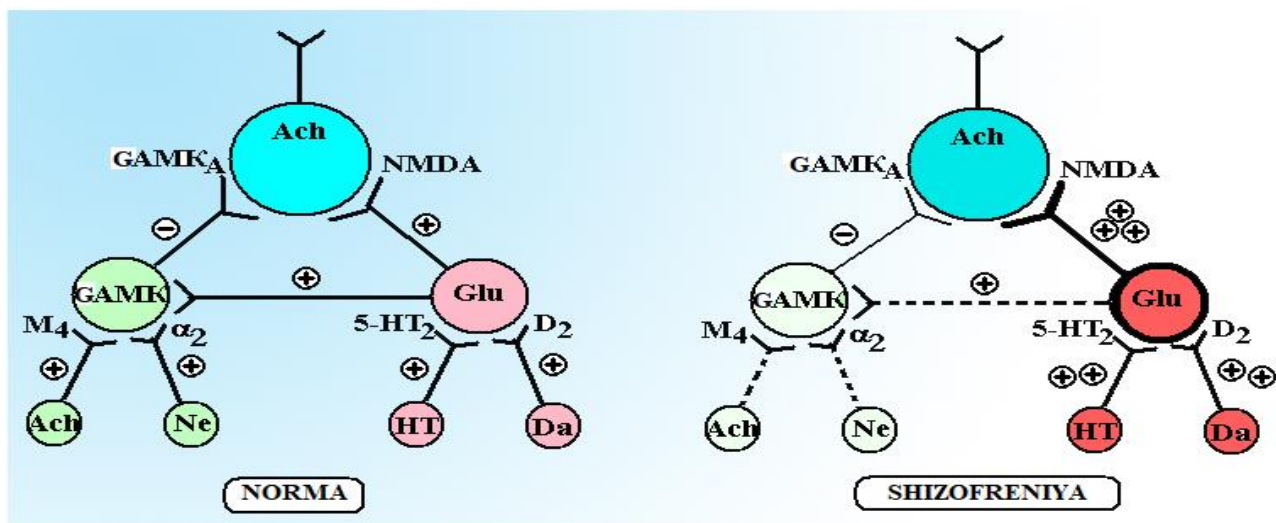
Glutamat ta'sirida GAMKni ajratib turadigan GAMKergik kortikal interneuronlarni faoliyati susayadi:

- Talamik yadrolar neyronlaridan glutamatning ajralishi (qo'zg'alishning o'zini cheklash deb ataladigan jarayon).

- Miya to'sig'ining bazal yadrolari neyronlaridan ajraladigan asetilxolinning ta'siri.

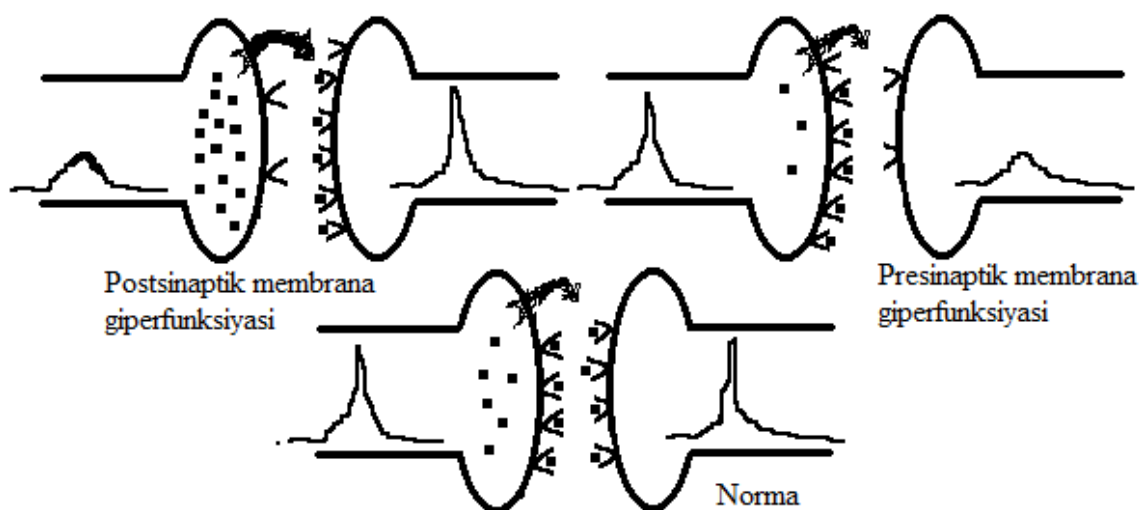
- Moviy dog' neyronlaridan ajralib chiqqan norepinefringa ta'sir qilish.

Shizofreniya bilan og'rikan bemorlarda glyutamatergik neyronlarning faolligi ortishi serotonergik miya tuzilmalari faolligining oshishi va asetilxolin ajralishining pasayishi tufayli GAMKergik ta'sirining pasayishi bilan izohlanadi (1.5-rasm).



1.5-Rasm. Shizofreniya neyronal tuzilishidagi o'zgarishlar. Chapda 2-sxemada tasvirlangan morfologik tuzilmalarning normal ishlashi: tormozlovchi GAMKergik va qo'zg'atuvchi glutamatergik ta'sirlar muvozanati. O'ng tomonda shizofreniyada xuddi shunday tuzilmalar mavjud: GAMKergik neyronlarga asetilxolin va noradrenalin ta'sirining kamayishi hayajonli glutamat-reaktiv tuzilmalarning nisbiy ustunligini ta'minlaydi.

Psixozlarning paydo bo'lishi endorfin-dofamin gipotezasiga ko'ra, psixoz rivojlanishidagi birlamchi biokimyoviy aloqa bu dofamin (β -endorfinlar, GAMK, P-moddalari) sintezini boshqaruvchi neyromediatorlarning sintezi va sarflanishi jarayonlaridagi nomutanosiblikdir.



1.6-rasm. Shizofreniya dofamin gipotezasi. Oddiy sharoitlarda (pastda) presinaptik va postsinaptik retseptorlarning muvozanati mavjud, bu patogen mikroorganizmlarga duchor bo'lganida faqat impulslarning sinapsdan o'tishini ta'minlaydi. Yuqori chap tomonda postsinaptik D₂ retseptorlarining giperfunkttsiyasi bilan psixoz mavjud: bo'sag'aosti stimuli mediatorning minimal dozasini chiqarib yuboradi, ammo bu postsinaptik membrana retseptorlari tomonidan olinadi va to'liq reaksiyaga sabab bo'ladi (samaraliroq alomatlar: yetarlicha qo'zg'atuvchi vositalar yo'q bo'lganda vasvasa va gallyusinatsiyalar). Yuqori o'ng tomonda - presinaptik D₃, D₄ retseptorlarining giperfunkttsiyasi bilan psixoz: chegara impulsi mediatorni sekretiya qilishning boshlang'ich jarayonini keltirib chiqaradi, uni presinaptik retseptorlari ushlab turadi, ular neyron uzatish va impuls o'tkazuvchanligini to'xtatadi (yetarli stimulyatsiya sharoitida salbiy alomatlar bo'lmaydi).

Shunday qilib, β -endorfinlar Da va uning neyrondagi retseptorlari sintezining faollashtiruvchisidir. Ularning konsentratsiyasining ortishi hujayradagi Da metabolizmining pasayishiga va neyron membranalari yuzasida D-retseptorlari sarflanishining oshishiga olib keladi.

Bundan tashqari, pre- va postinaptik membranada retseptorlarning ko'payishi notekis bo'lib, bu mos keladigan membrananing giperreaktivligiga (giperfunkttsiyaga) olib keladi. Shu bilan birga, bemorlarda P va GAMK (Da sintezining ingibitori va uning retseptorlarini neyronda sarflanishi) konsentratsiyasi kamayadi (1.6-rasm).

Presinaptik D-retseptorlarining giperfunkttsiyasi bilan Da bo'sag'a va hattoki superbo'sag'a qo'zg'alishlarda neyron sinaptik yoriqqa chiqishi butunlay bloklanadi, chunki hatto uning kichik konsentratsiyasi presinaptik retseptorlarni faollashtiradi va shu bilan uning keyingi ajralishini to'xtatadi. Bu kasallikning klinikasida psixozning salbiy belgilari paydo bo'lishiga olib keladi.

Postinaptik retseptorlarning giperfunkttsiyasi bo'lsa, hatto kichik darajadagi stimulyatorlarning ta'siri ostida yoki oqish oqimlari shaklida chiqariladigan Da ning oz miqdori ham postsinaptik retseptorlarni faol

holatiga qo'yishi va javob signalining to'liq harakat potentsialini keltirib chiqarishi mumkin. Natijada psixozning mahsuldor belgilari yuzaga keladi.

1.2. NEYROLEPTIKLAR ASOSIY TA'SIRINING MOLEKULAR MEXANIZMI

A. Dofamin retseptorlarining falajlovchi faolligi. Barcha tipik antipsixotiklar dofamin retseptorlari antagonistlari hisoblanadi. Organizmga kiritilganda antipsixotik neyronlarning falaj qilishdan oldin va postinaptik membranalarida limbik tizimning D-retseptorlari bilan o'zaro ta'sir qiladi.

Turli retseptorlarga yaqinlik (neyrokimyoviy profil) bo'yicha dofamin retseptorlari 6-guruhga bo'linadi.

Dofamin sintezi va metabolizmida kompensatsion o'sish bilan postsinaptik retseptorlarni qamal qilish qobiliyati yagona umumiy biokimyoviy xususiyatdir.

1-guruh. D₂ va D₄ retseptorlarining selektiv blokatorlari (Sulpirid, Amisulpirid, Galoperidol).

Kichik dozalarda presinaptik D₄-retseptorlari blokadasini tufayli ular nerv impulslarining dofaminergik uzatilishini faollashtiradi va stimullovchi (dezingibitor) ta'sirga ega. Yuqori dozalarda ular barcha sohalaridagi D₂-retseptorlarini bloklaydilar, bu klinik jihatdan yuqori antipsixotik samara, shuningdek, ekstrapiramidal va endokrin kabi nojo'ya ta'sirlar namoyon bo'ladi.

2-guruh. Yuqori darajadagi D₂ falajlovchi hamda 5-HT_{2a} va 5-HT_{1a} retseptorlarini kuchsiz yoki o'rtacha falajlovchi (Flupentiksol (Flyuanksol), Flufenazin (Triftazin), Zuklopentiksol (Klopiksol)) vositalar.

Yaqqol antipsixotik tas'ir hamda ekstrapiramidal o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Kichik dozalarda o'rtacha darajada faollashtiruvchi (psixostimullovchi ta'sir) xususiyatlarga ega.

3-guruh. Polivalent sedativ vositalar (Xlorpromazin (Truksal), Xlorprotiksen (Triftazin), Levomepromazin (Tizersin)).

Ko'pgina neyrorretseptorlarni tabaqalanmagan qamal qiladi. Ular dofamin retseptorlarini yuqori darajada qamal qiluvchi ta'sirga ega, shuningdek kuchli adrenolitik, xolinolitik ta'sirni yuzaga keltiradi. Yuqori sedativ samara, ortostatik gipotenziya chaqiradi.

4-guruh. Balanslangan ta'sir, ya'ni D₂ va 5-HT_{2a} ni teng ravishda, o'rtacha darajada alfa-adrenergik retseptorlarni qamal qiladi. Atipik

neuroleptik vositalar (Risperidon (Rispolept), Ziprazidon, Sertindol (Serdolekt)).

Avvalo, ular mezolimbik va mezokortikal sohalarga tanlab ta'sir qiladi. Yuqori antipsixotik ta'sir bilan bir qatorda, kuchsiz ekstrapiramidal o'zgarishlar, yaqqol prolaktinemiya aniqlanadi. Ular miya po'stlog'idagi dopaminergik uzatishni bilvosita stimulyatsiya qilish (serotonin va adrenergik tizimlar orqali) orqali salbiy alomatlarini tuzatadilar.

5-guruh. Trisiklik dibenzodiazepin yoki shunga o'xshash tuzilishga ega polivalent atipik antipsixotiklar (klozapin, olanzapin, kvetiapin).

Ular ko'pchilik neyroretseptorlarni 5-HT_{2a}-retseptorlarini D₂ va D₃ dan kuchliroq, ayniqsa qoramtir tanada joylashganlarini nodifferensial qamal qiladilar. Bu ekstrapiramidal o'zgarishlarning yuzaga chiqmasligi va prolaktin bilan bog'lanishni kuchaytiradi. Sedativ va gipotenziv ta'sirni yuzaga chiqishi, yuqori adrenolitik va antigistamin xususiyati bilan bog'liq. Muskarin retseptorlarining yuqori qamal qiluvchi xususiyati tufayli, xolinolitik ta'sirning rivojlanishiga olib keladi.

6-guruh. D₂-retseptorlarining qisman agonisti (Aripiprazol (Abilifay) giperdofaminergik holatda antagonist, gipodofaminergik holatda esa funksional agonist sifatida ishlaydi.

Presinaptik D₂ va D₃ retseptorlarining giperfunksiyasi bilan antipsixotik, ular bilan o'zaro ta'sirlanib, bu retseptorlarni sinaps yorig'iga chiqaradigan mediator ta'siridan himoya qiladi. Retseptorlari faol holatga o'tmaydi va G_i oqsillariga signal bo'lmaydi, adenilatsiklaza faolligi pasaymaydi va hujayradagi sAMF darajasi barqaror bo'lib qoladi. Oxir-oqibat, Da sintezi va metabolizm fermentlarining faolligi oshadi va sinapsda uning chiqishi signal stimulyatsiyasiga javoban normallasadi, bu esa salbiy simptomlarni bartaraf qilishga olib keladi.

Postsinaptik retseptorlarning giperfunksiyasi holatida, ularni falaj qiladigan neuroleptik, retseptorlarni faol bo'lmagan holatga o'tkazadi va mezolimbik tizimning funksional tinchligini ta'minlaydi: vasvasa va gallyusinatsiyalar yo'q qilinadi. Bundan tashqari, antipsixotik D-retseptorlari qo'zg'atuvchi (β -endorfinlar) va tormozlovchi (GAMK, P - moddalarini) vositachilarining tabiiy muvozanatini tiklaydi.

Shunday qilib, antipsixotiklarning vasvasa va gallyutsinasiyalarni yo'q qilish qobiliyati ularning limbik tizimdagi dofaminni falajlovchi faoliyati bilan bog'liq (asosan D₃ va D₄ retseptorlariga qarshi). D₂ retseptorlari falajlanishi ma'lum antipsixotik ta'sirni ta'minlaydi, D₃ va D₄ retseptorlari falajlanishi esa faollashtiruvchi (qizartiruvchi) ta'sir ko'rsatadi.

Soʻnggi paytlarda, atipik neyroleptiklarning antipsixotik taʼsiri ularning D₄ retseptorlariga selektiv taʼsiri yoki faqat limbik tizimda dofamin retseptorlarini tanlab falaj qilish qobiliyati bilan bogʻliq deb tushuntiriladi. Shuning uchun atipik antipsixotiklarda deyarli nevrologik nojoʻya taʼsirlar yuzaga chiqmaydi.

B. Adrenoblokatorlik faolligi. Aksariyat antipsixotiklar (barcha tipik va baʼzi atipik) adrenergik retseptorlarni qamal qilish qobiliyatiga ega. Neyroleptik dorilarning antipsixotik taʼsirining ikkinchi komponenti - bu psixosedativ taʼsir, psixomotor qoʻzgʻaluvchanlikni yoʻq qilish retikulyar formatsiya sohasida α -adrenonegativ taʼsir koʻrsatish qobiliyati bilan bogʻliq.

Normal organizmda nerv tolalari tarvaqaylab ketgan tarmogʻining kollaterallari orqali qoʻzgʻatuvchilarning barcha massasi retikulyar formatsiyaning neyronlariga kiradi. Ushbu qoʻzgʻalishlar yigʻindisiga javoban, noradrenalin (Ne) sinapslarda ajralib chiqadi va adrenergik retseptorlari bilan bogʻlanadi. Shu bilan birga, retikulyar formatsiyaning adrenergik neyronlari biologik ahamiyatga ega boʻlgan signallarni (yaʼni maqsad haqida maʼlumotni) ajratib turadi va miya yarimshariga kiradigan va uning markazlari faoliyatini saqlaydigan pulsatsiyalangan ritmik signallarni hosil qiladi. Psixozlarda, hatto biologik ahamiyatsiz qoʻzgʻalishlar (barglarning shovqini, tushayotgan tomchilar ovozi) retikulyar formatsiyaning neyronlarini faol holatga keltiradi va kortikal assotsiativ zonalarining tonik qoʻzgʻalishi va natijada aqliy va motor qoʻzgʻalishi ("zoʻravonlik jinnilik") paydo boʻladi. Neyroleptiklar retikulyar formatsiyadagi neyronlarning adrenergik retseptorlarini falajlaydi, buning natijasida Ne-ning ushbu tuzilishdagi sinapslarida biologik ahamiyatsiz signallar uchun ajratilishi uning adrenoretseptorlar bilan oʻzaro aloqada boʻlishiga imkon bermaydi, bu miya yarimshariga tonik impulsining pasayishiga, yarimshar neyronlarning faolligini pasayishiga olib keladi.

Shunday qilib, antipsixotiklarning psixosedativ taʼsiri ularning retikulyar formatsiyadagi neyronlar sohasidagi α -adrenergik retseptorlarning falajlovchi taʼsiri bilan bogʻliq. Antipsixotiklarning uyqu jarayonini yengillashtirish qobiliyati xuddi shu mexanizm bilan bogʻliq.

C. Serotoninergik faollik. Neyroleptiklarning (ayniqsa atipik guruhi) psixotrop taʼsirini amalga oshirishda ularning serotonin retseptorlari faoliyatini tartibga solish qobiliyati katta ahamiyatga ega.

Serotonin retseptorlari. Oʻtgan asrning 70-80-yillarida serotonin retseptorlarining bir qancha turlari haqida koʻpgina maʼlumotlar keltirilgan.

Ushbu tadqiqotlar retseptorlarni bog‘lash usullaridan va keyinchalik molekulyar biologiyadan foydalanilgan. Serotonin retseptorlari etti turga bo‘linadi, har bir tur ichida kichik tiplar ajralib turadi. Shuni ta’kidlash kerakki, ba’zi retseptorlarning kichik turlari noto‘g‘ri (xato) aniqlangan. Masalan, 5-HT₁-retseptor 5-HT_{1d} retseptoriga, 5-HT_{1c} retseptori esa 5-HT_{2c} retseptoriga mos keladi. Deyarli barcha serotonin retseptorlari g-oqsil deb ataladigan retseptorlar bilan (1.3-jadval), faqat 5-HT₃ retseptorlari ion kanaliga bevosita bog‘langan.

1.3-jadval. Serotonin retseptorlari tasnifi

Nomlanishi	Effektor
5-HT _{1A}	Gi/o-oqsil (K ⁺ -kanal ↑; Ca ²⁺ -kanal ↓; s AMF ↓)
5-HT _{1B}	Gi/o-oqsil (K ⁺ -kanal ↑; Ca ²⁺ -kanal ↓; s AMF ↓)
5-HT _{1D}	Gi/o-oqsil (K ⁺ -kanal ↑; Ca ²⁺ -kanal ↓; s AMF ↓)
5-HT _{1E}	Gi/o-oqsil (K ⁺ -kanal ↑; Ca ²⁺ -kanal ↓; s AMF ↓)
5-HT _{1F}	Gi/o-oqsil (K ⁺ -kanal ↑; Ca ²⁺ -kanal ↓; s AMF ↓)
5-HT _{2A}	Gq/II-oqsil (Fosfoinozidlar metabolizmi (IP3/DG))
5-HT _{2B}	Gq/II-oqsil (Fosfoinozidlar metabolizmi (IP3/DG))
5-HT _{2C}	Gq/II-oqsil (Fosfoinozidlar metabolizmi (IP3/DG))
5-HT ₃	ichki kation-kanal
5-HT ₄	Gs (s AMF↑)
5-HT _{5A}	Gs (s AMF↑)
5-HT _{5B}	Gs (s AMF↑)
5-HT ₆	Gs (s AMF↑)
5-HT ₇	Gs (s AMF↑)

5-HT₁-retseptorlari

5-HT₁ tipidagi retseptorlari postsinaptik neyronga susaytiruvchi ta’sir ko‘rsatadi. Ular G-oqsili orqali kaliy ionlarining (K⁺) hujayra ichiga kirishi orttiradi, bu esa postsinaptik membrananing giperpolarizatsiyasiga olib

keladi. 5-HT₁ retseptorlarining eng muhim kichik turi 5-HT_{1a} retseptorlaridir. Bu retseptor ko'p miqdorda serotonergik neyronlarning yadro iplari tanasi va dendritlarida joylashgan.

Shuning uchun ular ko'pincha presinaptik retseptorlar deb ataladi, ammo bu ularning presinaptik membranada sinapslarda joylashganligini anglatmaydi. Ushbu retseptorlar somatodendritik autoreseptorlar deb ham ataladi. Ushbu 5-HT_{1a} retseptorlariga nisbatan agonistik faollikka ega bo'lgan moddalar yadro iplarining neyronlarini faoliyatiga susaytiruvchi ta'sir qiladi. Bu guruh tarkibiga dofamin va 5-HT_{1a} retseptorlariga ta'sir qiluvchi anksiolitiklar guruhiga kiradigan buspiron - fobiyalarda, umumiy tashvish buzilishini qisqa muddatli davolashda qo'llaniladi, gipnoz, miorelaksatsiyalovchi, tutqanoqqa qarshi ta'sirga ega emas va ipsapiron (Germaniyada, Ispaniyada ro'yxatdan o'tgan) selektiv qisman agonist 5-HT_{1a}) kiradi.

Presinaptik 5-HT_{1a} autoreseptorlari qamal qilinishi pindolol bilan, bu ehtimol, selektiv serotoninini qaytarib olishni ingibirlovchi samarasiriga kuchaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Miyaning boshqa sohalarida serotonin 5-HT₁-retseptorlarini rag'batlantirish orqali ham neyron faoliyatini ingibirlaydi. Masalan, nucleus accumbensda bu 5-HT_{1b} retseptorlari orqali sodir bo'ladi. Faqat kemiruvchilarning miyasida joylashgan bu retseptor tajovuzkorlikka ijobiy ta'sir ko'rsatadigan moddalar tomonidan rag'batlantiriladi (serenika deb ataladigan narsa tajovuzni bostiradigan tinchlantiruvchi doridir).

Ingibirlovchi 5-HT_{1a}-retseptorlari gipokamp uchun juda muhim rol o'ynaydi. Ushbu retseptor orqali serotonin CA1 va CA3 mintaqalarida piramidal hujayralar faoliyatini ingibirlaydi, bu esa serotonergik antidepressantlarning antidepressant va anksiolitik ta'sirini yuzaga keltirishi mumkin.

Prefrontal po'stloqda 5-HT_{1a}-retseptorlari asosan eng yuzaki qatlamlarda (I-III) joylashgan. Ushbu retseptorlarning aksariyati glutamatergik hujayralar tanasi va dendritlariga ta'sir qiladi. Periferiyada joylashgan 5-HT_{1a}-retseptorlari triptanlar ta'sirini qo'llash nuqtasi bo'lib xizmat qiladi. Eng mashhur vakillaridan biri sumatriptan bo'lgan ushbu moddalar 5-HT_{1b-1d} retseptorlari uchun agonistlar bo'lib, migrenni davolashda ishlatiladigan kengaygan kranial ekstraserebral tomirlarning torayishi (konstriksiyasi) ni keltirib chiqaradi.

5-HT₂ retseptorlari

5-HT₂ retseptorlari neyron membranasining qo'zg'alishlarga sezgirligini oshiradi. Ular kaliy ionlarining (K⁺) hujayraga kirishini kamaytiradi va shu ta'sir orqali depolarizatsiyaning paydo bo'lishini osonlashtiradi, shu jihatdan ular 5-HT₁ retseptorlariga qarama-qarshi ta'sir ko'rsatadi. 5-HT_{2a} tipidagi retseptorlar oldingi miyada juda ko'p, miya stvolida esa kamroq miqdorda bo'ladi.

Prefrontal po'stloqda ko'pchilik 5-HT_{2a} retseptorlari miyaning III va V hujayra qavatlarida asosan glutamatergik neyronlar ta'sirida qo'zg'atiladi. GAMK-ergik interneuronlar 5-HT_{2a}-retseptorlariga ham ta'sir ko'rsatadi, birinchi navbatda, GAMK-interneuronlarning bu ta'siri VI hujayra qavatida eng yuqori namoyon bo'ladi. Shunday qilib, serotonin GAMK o'z ichiga olgan interneuronlar orqali dofaminning ajralishiga ta'sir qiladi, deb taxmin qilish mumkin. O'rta miyada biz 5-HT₂ retseptorlarini o'z ichiga olgan juda ko'p interneuronlarni uchratamiz.

Ushbu interneuronlarni stimullash orqali serotonin 5-HT₂ retseptorlari o'rta miyadagi dofaminergik neyronlarning faolligini ingibirleydi va shuningdek, prefrontal po'stloqdagi ushbu tolalarning nerv oxirlaridan (sinapslari) dofaminning ajralishini ingibirleydi.

Yuqoridagi zonalar va hududlarda 5-HT_{2a} antagonistlari orqali eng muhim vazifalari berilgan va tavsiflangan. Uyqu ritmini tartibga solishda ushbu faollikka ega bo'lgan dorilar muhim rol o'ynaydi. 5-HT_{2c}-retseptorlari uchun yuqori yaqinlik bo'lgan moddalar esa ishtahaga ta'siri muhim rol o'ynaydi. Shu bilan birga, serotoninning ko'plab boshqa ta'sirlari 5-HT_{2c}-retseptorlari vositachiligida aniqlangan va ko'plab 5-HT_{2a}-retseptorlari antagonistlari ham usbu 5-HT_{2c} retseptorlarini qamal qilishlari aniqlangan.

5-HT₃ retseptorlari

5-HT₃ retseptorlari Gipokampdagi GAMKergik neyronlar va miya yarim sharlari funksiyasiga stimullovchi ta'sir ko'rsatadi. Chunki GAMK ingibirlovchi neyromediator bo'lib, natijada uning faolligini pasayishiga olib keladi.

Neyrofiziologik xususiyatlar 5-HT₃ retseptorining o'zi G oqsili bilan bog'langan retseptor emasligini ko'rsatadi. Ion kanallari faoliyati kaltsiy va magniy (Ca²⁺ va Mg²⁺) ionlari tomonidan tartibga solinadi. Ondansetron, granisetron va tropisetron kabi periferik 5-HT₃ retseptorlari antagonistlari sitostatiklar va radioterapiyani qo'llashda (asosan Evropa va Amerikada

qo‘llaniladi) qusishga qarshi vositalar sifatida muhim rol o‘ynaydi. Shu bilan birga, xemoretseptorlarning trigger zonasi va oshqozon-ichak traktida 5-HT₃ retseptorlari qon aylanishi orqali qon oqimida serotonin (enteroxromaffin hujayralaridan) stimulyatsiya oladi. Markaziy 5-HT₃ retseptorlarining antagonistlari anksiolitik va kognitiv hamda aqliy faoliyatni stimullovchi ta’sirga ega.

5-HT₄ retseptorlari

5-HT₄ retseptorlari gippokamp, striatum, qoramtir tana va hidlov do‘ngligida (tuberculum olfaktorium) aniqlangan. Ushbu retseptor, ehtimol, 5-HT₁ turiga yaqin bo‘lishi mumkin. Ionlarni tashishga ta’sir qilish orqali 5-HT₄ retseptorlari neyronlarning giperpolyarizatsiyasini ingibirlaydi va natijada ularning sezgirlikini oshiradi.

Periferik va markazda joylashgan 5-HT₄-retseptorlari nerv hujayralarining xolinergik oxirlarida presinaptik geteroretseptorlar sifatida muhim rol o‘ynaydi. Ushbu neyronlarning stimulyatsiyasi atsetilxolinning ajralishini osonlashtiradi.

5-HT₅ va 5-HT₆ retseptorlari

Bugungi kunga qadar 5-HT₅ va 5-HT₆ retseptorlari funksiyasi haqida juda ham kam narsa ma’lum. Ikkala retseptor ham adenilsiklaza faolligini stimullashi aniqlangan. Ular miya po‘sloq qavatida va gippokampda (5-HT₅), miya po‘stloq qavatida, striatum va amigdala yadrolarida (5-HT₆) joylashgan. 5-HT₅ -retseptorlari ergotamin va metisergid (serotonin retseptorlari blokatori, shuningdek, ma’lum darajada noradrenalin retseptorlarini falajlovchi va migrenning profilaktikasi uchun samarali hisoblanadi) kabi dorilar bilan bog‘lanadi.

5-HT₇ retseptorlari

5-HT₇ retseptorlari o‘z faoliyatini adenilsiklaza faolligiga ta’sir qilish orqali amalga oshiradi. Ushbu retseptor bioritmni aniqlashda juda muhim rol o‘ynaydi. Ushbu retseptor bosh miya po‘stlog‘ida va gipokampda ham mavjud. Qizig‘i shundaki, 5-HT₆ retseptorlari kabi, 5-HT₇ retseptorlari ham klozapin va ba’zi trisiklik antidepressantlar bilan intensiv bog‘lanadi.

Antipsixotiklarning serotonin retseptorlari faoliyatiga ta’siri to‘g‘risidagi ma’lumotlar 1.4-jadvalda keltirilgan.

1.4-jadval. Neyroleptiklarning serotoninergik ta'siri.

Retseptor tiplari	Ta'siri	Samarasi
5-HT _{1A}	kuchaytiradi	<ul style="list-style-type: none"> • neyroleptik faollikning kuchayishi; • kognitiv buzilishlarning kamayishi; • negativ simptomatikaning korreksiyasi; • timoanaleptik ta'sir (kayfiyat ko'tarilishi); • ekstapiramidal nojo'ya ta'sirlarning kamayishi.
5-HT _{2A}	tormozlaydi	<ul style="list-style-type: none"> • negativ simptomatikaning korreksiyasi; • kognitiv faoliyatning kuchayishi; • uyquning boshqarilishi (sekin uyqu davrining uzayishi – III va IV); • agressiyaning kamayishi; • migrensimon xurujlarning korreksiyasi, depressiyaning kamayishi
5-HT _{2C}	tormozlaydi	<ul style="list-style-type: none"> • anksiolitik samara; • ishtaha va tana massasining oshishi; • prolaktin sekresiyasining kamayishi
5-HT ₃	tormozlaydi	<ul style="list-style-type: none"> • qusishga qarshi samara; • neyroleptik va anksiolitik ta'sirning kuchayishi

1.3. NEYROLEPTIKLAR FARMAKOKINETIKASI VA FARMAKODINAMIKASI

Yuborish usullari va so'rilishi. Deyarli barcha antipsixotiklar to'qimalarga qitqlovchi ta'sirga ega, bemorga buyurilganda ushbu holat e'tiborga olinishi kerak. Tibbiyot xodimlari hamda bemorlarda neyroleptiklar bilan tez-tez yoki uzoq muddatli ta'siri ularda kontakt dermatitga olib kelishi mumkin.

Psixiatriya amaliyotida o'tkir psixotik reaksiyalar yoki psixomotor qo'zg'alish holatlarida miokard infarkti, eklampsiya, astmatik status, tez-tez qusish (kuniga 5 martadan ortiq) uchun shoshilinch tibbiy yordam ko'rsatish uchun preparatni parenteral yuborish maqsadga muvofiq - tomir ichiga yoki mushak ichiga (imkoni bo'lmaganda birinchi variant). Preparatni buyurishda mushak ichiga yuborish infiltrat shaklida reaktiv yallig'lanishni oldini olish uchun mushak to'qimalariga qat'iy ravishda chuqur kiritilishi kerak. Surunkali yuzaga keladigan psixozlarni davolashda va preparat ta'sirining boshlanishi yetakchi rol o'ynamagan barcha holatlarda, bemor uchun yumshoqroq va qulay usul sifatida enteral yuborish yo'llarini tanlash kerak. Shu bilan birga, agar ko'rsatmalarda aniq ko'rsatilmagan bo'lsa, preparat ovqatdan keyin 30-60 daqiqadan so'ng buyuriladi. Ushbu rejim

oziq-ovqatning bufer xususiyatlari tufayli preparatning oshqozon-ichak trakti shilliq qavatiga nojo'ya ta'sirini yo'q qiladi. Oshqozon-ichak traktining yallig'lanish kasalliklari bo'lgan odamlarda preparatni sut, oz miqdorda kraxmal shillig'i bilan ichish tavsiya etiladi.

Deyarli barcha antipsixotiklar taxminan 6.0-7.0 pH ga ega va faqat muhitning kislotali reaksiyasi bilan eriydigan yuqori ionlangan shaklga o'tadilar (buning uchun antipsixotiklarning barcha eruvchan dozalash formalari pH 3.5-4.5 gacha kislota eritmaları bilan turg'unlashadi). Ovqatdan keyin antipsixotik dorilarning tabletka dozalarini qabul qilish ularning oshqozon tarkibiga xlorid kislotaning maksimal sekretsiyasida tushishini ta'minlaydi. Bundan tashqari, oshqozon tarkibidagi kislotali preparat deyarli butunlay ionlanadi va tezda eriydigan shaklga o'tadi. pH qiymatlari 6,0-7,2 ga yaqin bo'lgan oshqozon shilliq qavatining perisellular bo'shlig'i bilan aloqa qilganda (glikozaminoglikanlarning ishqoriy valentlari tufayli) antipsixotiklar ionlanmagan shaklga o'tadi va tezda so'riladi. Preparatning qolgan qismi ichakka kiradi, u yerda ishqoriy muhitda tez tarqaladi, ammo neyroleptik ionlar ichak bikarbonatlari bilan reaksiyaga kirishib, yomon eriydigan va sekin so'rilgan tuzlarni hosil qiladi, shu bilan birga preparatning biologik imkoniyati pasayadi. Ichakning so'rilish fazasi shu sababli metabolizmning intensiv jarayonlariga qaramay, tizimli qon aylanishida preparatning erishilgan darajasini saqlab turishni ta'minlaydi.

Organizmdagi taqsimlanishi. Antipsixotiklar gistogematik to'siqlardan, shu jumladan GEB orqali kirib, asosan po'sloqosti zonalarda to'planadi: limbik tizim, miyaning striopallidar tizimi va miya asos (stvol) tuzilmalari. Antipsixotiklar gemato-mammar to'siqlari orqali yaxshi kirib boradi va emizikli ayollarning sutida bo'ladi, shuning uchun emizikli onalarga antipsixotiklar buyurish kerak bo'lsa, onani davolanishi davrida bolani sun'iy oziqlantirishga o'tkazish kerak.

Metabolizm. Amaliyotga ma'lum bo'lgan barcha antipsixotiklar jigarda N-dimetillanish va S-oksidlanish orqali metabolizmga uchraydi. Natijada paydo bo'lgan metabolitlarning bir qismi, psixotrop ta'sirga ham ega. Keyinchalik metabolitlarni inaktivatsiyasi ularning keyingi oksidlanishi, glyukuronizatsiya va safro bilan chiqarilishi natijasida sodir bo'ladi. Shuning uchun jigarining detoksifikatsiya qiluvchi funksiyasi buzilgan taqdirda, shuningdek jigar va o't yo'llarining organik kasalliklari bo'lgan odamlarda antipsixotiklar odatda individual yoki mutaxassisga murojaat qilingandan so'ng (alohida dozalar, kam dozalar) buyurilishi kerak. Yuqorida aytilganlarning barchasi jigar faoliyatida tabiiy pasayish bo'lgan keksa odamlar uchun ham amal qiladi. Ayrim antipsixotiklarning farmakokinetikasi to'g'risida ba'zi ma'lumotlar 1.5-jadvalda keltirilgan.

1.5-jadval Ba'zi neyroleptiklarning farmakokinetik parametrlari.

Preparat	f, %	T _{max} , soat	T _½ , soat	PB, %	V _d , l/kg	Ajralishi		faol metab.
						siydik	najas	
<i>Xlorpromazin</i>	50	per os 2-4, B/M 1-2	2 4-61 cyT	90-99	8,1	25%	+	+
<i>Flufenazin</i>		15	10-18			44%	+	+
<i>Trifluoperazin</i>			12					
<i>Tioproperazin</i>	25-35			92-99		+	-	-
<i>Tioridazin</i>	60	2-10	4-10	>95	10	30%	50%	+
<i>Xlorprotiksen</i>			8-12			+	+	
<i>Galoperidol</i>	50-70	per os 2-6, m/o 0,2-1	10-35	90	18,5	33-40%	15% ¹	-
<i>Droperidol</i>		¼	2,25	85-90		75%	11%	
<i>Flushpirilen</i>			250					
<i>Pimozid</i>	>50	6-8	53-55			38-45%	?	
<i>Klozapin</i>	50-60	0,4-4,2	6-26	95	6	50%	30%	+
<i>Olanzapin</i>	60	5-8	29-39 ²	83	14	57%	30%	
<i>Molindon</i>	?	1,5	12	?	?	90%	?	+
<i>Sertindol</i>	74	10	55-90	99	20-40			+
<i>Tiaprid</i>	75	per os 1 m/o 0,5	2,9; 3,6 ³	0		70%	++	+
<i>Sulpirid</i>	25-35	4,5	7	40		92%		-
<i>Remoksiprid</i>			4-7	70-80		+		-
<i>Risperidon</i>	100	1-2 ⁴	3 ⁵	88	1-2	70%	14%	+
<i>Ziprazidon</i>	60	4-5	4-5	99	2,3			-

¹ Jigar qayta ishlashga ta'sir qiladi.

² 65 yoshdan kattalarda – 49-55 soat.

³ Ayollar va erkaklar uchun.

⁴ Faol metabolitida 24 soat.

⁵ Faol matabolitida 24 soat.

Neyroleptiklar farmakodinamikasi

A. Neyroleptiklarning psixotrop ta'siri. Neyroleptiklar ta'sir doirasidagi asosiy xususiyat antipsixotik ta'sir bo'lib, 2 komponentdan iborat:

- neyroleptiklar psixozning samarali ko'rinishlarini yo'q qiladi: vasvasa va gallyutsinasiyalar;
- neyroleptiklar harakat buzilishlarini kamaytiradi: psixomotor qo'zg'alish, impulsiv hatti-harakatlar, stereotip (monoton maqsadsiz harakatlarning davomiy takrorlanishi), katatonik stupor (uzoq muddatli immobilizatsiya), tajovuz.

Oxir oqibat, bemorlar aloqa qilish imkoniyatiga ega bo'ladilar, ular atrof-muhitga qiziqish bildiradilar, xulq-atvori oldindan aytib bo'ladigan, ijtimoiy yo'naltirilgan bo'ladi.

Antipsixotik ta'sirga qo'shimcha ravishda, neyroleptiklar psixosedativ va tinchlantiruvchi ta'sirga ega. Neyroleptiklar to'g'ridan-to'g'ri uyqu chaqirish xossasiga ega emas, lekin uyquni yengillashtiradi.

Neyroleptiklarni hatto uzoq muddat qo'llash ham unga ruju qo'yish va o'rganib qolishga olib kelmaydi. Buning sababi, bemordan farqli o'laroq, neyroleptiklar sog'lom odamning ruhiyatiga sub'ektiv ravishda yoqimsiz ta'sir ko'rsatadi: tashabbus yo'qoladi, atrof-muhitga qiziqish yo'qoladi, uyquchanlik paydo bo'ladi, harakat buzilishlari stuporsimon holatga o'tadi, psixometrik test natijalari yomonlashadi, fikrlar va g'oyalar, noxush yoki fojiali holatlar paydo bo'ladi. Shartsiz va orqa miya reflekslari saqlangan holda, shartli reflekslar yo'qoladi. Bularning barchasi ong buzilmagan va bemorning aloqaga kirishlari fonida davom etadi.

B. Neyroleptiklarning markaziy ta'siri.

1. *Gipotermik ta'sir* - neyroleptiklarni qabul qilish tana haroratining pasayishiga olib keladi, bu esa atrof-muhit haroratiga yaqinlashadi. Gipotermik ta'sir neyroleptiklarning gipotalamusdagi termoregulyatsiya markazining markaziy α -adrenergik retseptorlarini qamal qilish qobiliyati bilan bog'liq deb ishoniladi. Shu bilan birga, neyroleptiklar ushbu markazning issiqlikka bardoshli zonasidagi neyronlarning faolligini pasaytiradi. Ushbu turdagi neyron doimiy ravishda ritmik signalni (yuborilgan nuqta) keltirib chiqaradi, bu tanadagi termoretseptorlardan olingan signalni termoregulyatsiya markazining termosensiv sohasidagi neyronlar bilan taqqoslash uchun "standart" bo'lib xizmat qiladi. Neyroleptiklarni qabul qilishda issiqlik moslamasi hududida neyronlarning faolligi pasayishi, hosil bo'lgan ritmik signalning atrof-muhit haroratiga

o'zgarishiga olib keladi. Tananing termoretseptorlari signalini yangi yuborilgan nuqta signali bilan taqqoslab, issiqlikka sezgir mintaqaning neyronlari normal tana haroratini ko'taradi deb qabul qiladi va termogenez va issiqlik uzatish mexanizmlari faoliyatining nisbatlarini o'zgartiradi (issiqlik uzatish faolligini oshiradi va termogenezni pasaytiradi). Natijada, inson tanasining harorati atrof-muhit haroratiga tenglashadi.

2. *Qusishga va hiqchoqqa qarshi ta'sir.* Neyroleptiklar trigger zonasining qusish markazida (IV qorinchaning pastki qismida) joylashgan D-retseptorlarini qamal qiladi. Ushbu retseptorlarni neyroleptiklar bilan qamal qilish miyaning qusish markazidagi neyronlarning faolligini pasaytiradi va shuning uchun qusish refleksining paydo bo'lishiga olib keladi. Bir qator neyroleptiklarning qusishga qarshi ta'siri ularning "trigger zona" va qusish markazning o'zi serotonin retseptorlarini (5-HT₁ va 5-HT₃ turlari) qamal qilish qobiliyatini kuchaytiradi.

3. *Ekstrapiramidal tizimning funksiyalariga ta'siri.* Neyroleptiklar striopallidar tizimning (bazal gangliya, qora modda, qizil yadro) D-retseptorlarini qamal qiladi va neyronlarining nerv impulsini o'tish paytida dofaminning sinaptik yoriqqa kirishini buzadi. Shu bilan birga, dofaminning normal sekretsiyasiga qaramay, o'ziga xos bir yetishmovchilik paydo bo'ladi - nisbiy dofamin yetishmovchiligi - chunki unga sezgir retseptorlari bloklanadi. Miyaning neyronlarida dofamin sintezi buzilgan odamlarda va Parkinson kasalligi klinikasida rivojlanadigan holatga o'xshash holat mavjud. Bu neyroleptik ekstrapiramidal sindrom deb ataladi.

4. *Neyroendokrin funksiyalariga ta'siri.* Neyroleptiklar gipotalamus va gipofiz tuzilmalarining D retseptorlari bilan bog'lanib, shu bilan birga gipotalamusda kortikoliberin va somatoliberin sintezini pasaytiradi. Bu gipofiz bezining AKTG va STG sintezining pasayishiga olib keladi. Neyroleptiklar gipofizning D-retseptorlarini qamal qilish bilan lyutenlovchi gormon sintezini kamaytiradi. Shu bilan birga, TTG sintezi pasayadi, bu ehtimol, dofamin tiroliberinni chiqarilishida induktor rolini o'ynashi bilan bog'liq.

Dofamin gipotalamusda prolaktostatin rolini o'ynagani uchun neyroleptik ta'sirida gipofiz D-retseptorlarini qamal qilishi adenogipofiz tomonidan prolaktin sintezi va sekretsiyasini oshiradi. Rivojlanayotgan giperprolaktinemiya ayollarda galaktoreya-aminoreya, erkaklarda esa libidoning pasayishi va ginekomastiya bilan kechadi. Keyinchalik, asosan neyroleptiklar ta'siri ostida androgenlarning estrogenlarga periferik konversiyasining ortishi bilan yordam beradi.

C. Periferik ta'sirlar.

5. *Yurak-qon tomir tizimi*. Neyroleptiklarning ta'siri bir nechta tarkibiy qismlardan iborat:

- Gipotenziv ta'sir. Neyroleptiklar tomirlarning α -adrenergik retseptorlarini va vazomotor markazni qamal qiladilar, bu esa tomirlarning silliq mushaklarini bo'shshishiga va ularning vazodilyatasiyasiga olib keladi. Natijada, periferik qon tomirlarining umumiy qarshiligi va tizimli qon bosimi pasayadi (asosan, DAB boshlang'ich darajasidan qat'iy nazar 15-20% ga kamayadi). Gipotenziv ta'sir tana holatining o'zgarishi bilan yaqqol namoyon bo'ladi (vazomotor markaz orqali amalga oshiriladigan adaptiv barorefleksning qo'shilishi natijasida ortostatik gipotenziya). Neyroleptiklardan fenotiazin va difenilbutil piperidin hosilalarining gipotenziv samarasining kuchayishi, ularning kalmodulinga ta'siri tufayli yuzaga keladi.

Kalmodulin - bu kalsiy ionlari uchun ikkinchi darajali xabarchi sifatida ishlaydigan termostabil protein. Hujayra dam olayotganda, kalmodulin 4 Mg^{2+} ionlari bilan bog'langan va spiral ichida ("buklangan soyabon") paydo bo'ladi, unda spiral ichida faol guruhlar yashiringan. Ca^{2+} hujayra ichidagi kontsentratsiyasining ko'payishi bilan Mg^{2+} ni bir-biriga bog'langan joylardan chiqarib yuboradi, bu esa funksional faol guruhlarni geliydan "otib yuborishiga" olib keladi ("soyabon ochiladi") va kalmodulin bir qator hujayra ichidagi fermentlarni faollashtirish qobiliyatini qo'lga kiritadi:

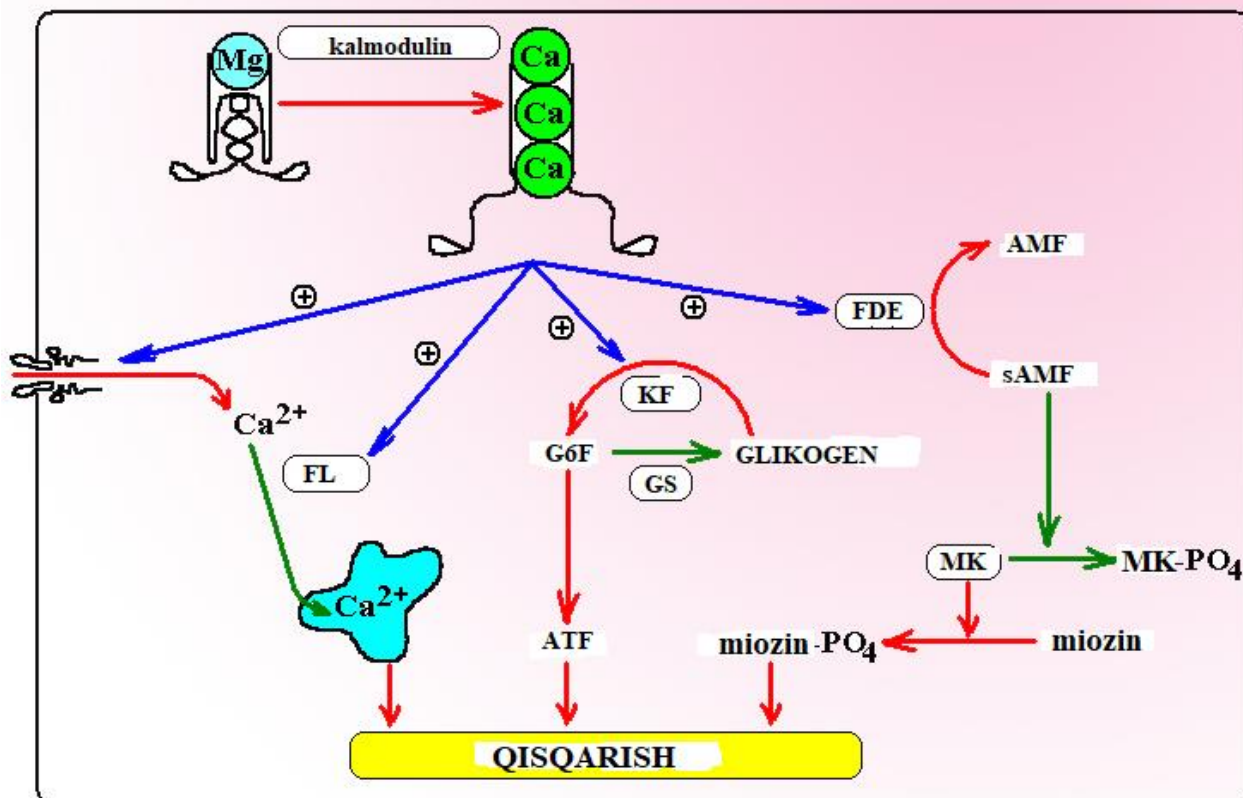
- Faol kalmodulin molekulalari membrananing Ca^{2+} kanallari oqsil komplekslariga qo'shib, Ca^{2+} ionlarining hujayraga kirishini ta'minlaydi.

- Kalmodulin sarkoplazmatik retikulumning Ca^{2+} -ATFaza membranalarni fosforillatadigan fosfolamban maxsus oqsilini faollashtiradi. Fosforillanish paytida ATFazalar retikulum deposida kaltsiyni olib tashlash qobiliyatini yo'qotadi.

- Kalmodulin fosfodiesterazni faollashtirib, sAMF va sGMF ni asiklik noaktiv nukleotidlarga parchalaydi. Hujayrada sAMF darajasi pasayishi bilan miozinkinazining fosforillanishi to'xtaydi va u uzoq vaqt faol bo'lib qoladi. Myozinkinaza fosforillanishida ishtirok etadi, bu hujayrada miozin zanjirining qisqarishini induksiyalashning asosiy bosqichidir.

- Kalmodulin glyukozaning metabolizm fermentlari - glikogensintazasi va kinaza fosforilazalarni fosforillanishida ishtirok etadi. Glikogen sintazasining fosforlangan shakli faol emas va glyukozadan glikogen hosil bo'lishi sekinlashadi va faol fosforlangan fosforilaza kinazasi

ta'sirida glikogen glyukoza uchun intensiv ravishda parchalanadi, ikkinchisi oksidlanadi va ko'p miqdordagi ATF hosil bo'ladi (1.7-rasm).



1.7-rasm. Hujayradagi kalmodulinga bog'liq jarayonlar. Ca^{2+} ionlari bilan o'zaro ta'sirlashganda, kalmodulin faol shaklga o'tadi va hujayra membranalarining Ca^{2+} kanallarini ochiq holatini saqlaydi, fosfolamban (FL) ni faollashtiradi, sarkoplazmatik retikulumga kalsiyni quyadi, glikogen parchalanishini kuchaytiradi va uning sintez jarayonini susaytiradi, asosiy kalit fermentlar – kinazafosforilazalar (KF) va glikogensintazasi (GS)ga ta'siri hisobiga, fosfodiesterazalar faoliyatini (FDE) qo'llab-quvvatlaydi, bu esa sAMFni faoliyatini buzilishga va shu bilan faol fosforlanmagan holatda miozinkinazini (MK) saqlanishiga olib keladi.

Shunday qilib, kalmodulin hujayradagi Ca^{2+} ionlarining yuqori konsentratsiyasini, miozinkinazasining faolligini va uning pasayishi uchun zarur bo'lgan makroergik birikmalar darajasini saqlab turadi.

Neyroleptiklarning fenotiazin va difenilbutil piperidin hosilalari quyidagi xususiyatlarga ega bo'lishi mumkin deb taxmin qilinadi.

Ca^{2+} ionlari bilan Kalmodulin bog'lanadigan joy bo'yicha raqobatlashadi: kalsiy ionlari kalmodulin molekulaning qabul qiluvchi markazining 1-2 joyiga tegib, "ochila" boshlaydi, antipsixotiklar paydo bo'layotgan faol guruhlarni, shuningdek, band bo'lmagan joylarni egallaydi.

- Neyroleptiklar kalmodulinning faol markazini egallaydi va uning kalmodulin bilan bog'liq fermentlar (FDE, ATFaza va boshqalar) bilan o'zaro ta'sirini buzadi.

- Neyroleptiklar kalmodulin substratlari bilan o‘zaro ta’sir qiladi; antipsixotiklarning FDE bilan o‘zaro ta’siri fermentning kalmodulinga bog‘liq proteinkinazalariga sezgirlikni kamaytiradi (ammo oqsil kinazalarining boshqa turlariga FDE reaksiyasi saqlanib qoladi).

Oxir oqibat, neyroleptiklar kalmodulin bilan o‘zaro ta’sirlashganda, silliq mushak hujayralarining qisqarishi to‘xtaydi va ular uzoq vaqt davomida bo‘shashish holatida qoladilar.

- Kardiotrop ta’sir. Neyroleptiklar miokardning kalmodulinini vazifasini susaytirishi hisobiga uning inotrop funksiyasini tormozlaydi. Shu bilan birga, yurak qisqarishining kuchi pasayadi, sezgir odamlarda surunkali yurak yetishmovchiligining kechadigan shakllarini qo‘zg‘atish mumkin. Neyroleptiklarning fenotiazin hosilalari miokarddagi ritmogenezga ta’sir qiladi va xinidiga o‘xshash (membranani barqarorlashtiruvchi) ta’sir ko‘rsatadi. Natijada miokardning depolyarizatsiyasi va repolarizatsiyasi tezligi sekinlashadi, yurak urishi biroz pasayadi.

6. Kalmodulin va unga bog‘liq fermentlar nafaqat yurak-qon tomir tizimining silliq mushak hujayralarida, balki boshqa hujayralar va to‘qimalarda (epitelial, asab) mavjud. Ushbu hujayralarning kalmodulinlari bilan o‘zaro ta’sir qiluvchi neyroleptiklar odatdagi funksiyalarini bajarishga xalaqit beradi (1.6-jadvalga qarang).

1.6-jadval. Kalmodulin va neyroleptiklar ta’sir qiluvchi fermentlar.

Ferment	Fiziologik vazifasi	Neyroleptik samarasi
Adenilatsiklaza	Kalsiy ionlarining hujayraga kirishi	Hujayra ichidagi kaltsiy darajasini pasaytirish, hujayraning relaksatsiyasi, sekretsiyani kamaytirish.
Fosfodiesteraza	Aminlarning (norepinefrin, dopamin, serotonin) ajralib chiqarilishi	monoaminergik va serotoninergik uzatishning buzilishi
Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATFaza	α-adrenergik uzatma	buzilish
Proteinkinaza	Silliq mushaklarda nerv-mushak o‘tkazuvchanligi	buzilish

Fosfolipaza A ₂	DNK sintezi	Mitozning tormozlanishi
Oksiprostoglandin dehidrogenaza	gormonga bog'liq suv transporti, insulin sekretsiyasini kuchaytirish	shish, yashirin giperglikemiya namoyon bo'lishi
Miozinkinaza	ichakda Cl ⁻ sekretsiyasi	obstipatsiya sindromi
NAD-kinaza	Trombositlar funksiyasini boshqarilishi	
Triptofan-gidroksilaza	leykotsitlar va endositoz funksiyasini tartibga solish	

7. Nafas olish tizimi. Neyroleptiklar bronxospazmni bartaraf qiladi. Ularning ta'siri bronxiolalarning silliq mushak hujayralarining tinchlanishiga ta'siri tufayli ham, katta bronxlarning α -adrenergik retseptorlari qamali orqali ham amalga oshiriladi. Neyroleptiklarning ta'siri shunchalik kuchliki, ular hatto an'anaviy davolashga chidamli bronxospazmni ham yo'q qilishga qodir.

8. OIT. Neyroleptiklar barcha silliq mushak hujayralarining α -adrenergik retseptorlarini, shu jumladan oshqozon sfinkterini ham qamal qiladi. Bu ta'sir bolalarda hayotining birinchi yilida aniq namoyon bo'ladi, chunki ularda oshqozon-ichak trakti vazifasini tartibga soluvchi xolinergik tizim yetarli darajada rivojlanmagan. Bu holatlarda ba'zan yangi tug'ilgan chaqaloqlarda pilorospazmni davolashda qo'llaniladi.

9. Siydik chiqarish organlari. Neyroleptiklar siydik hosil bo'lishini kuchaytiradi va ularning ta'siri 2 mexanizm bilan ta'minlanadi:

- Neyroleptiklar gipofiz bezidan antidiuretik gormon sekretsiyasini kamaytiradi.

- Buyrak naychalari epiteliysidagi kalmodulin ta'sirining bloklanishi, neyoleptiklar esa oksiprostoglandin dehidrogenazasining faolligini buzadi va prostoglandinlarning yemirilish tezligini pasaytiradi, natijada siydik reabsorbtsiyasi kamayadi.

10. Fenotiazin tarkibli neyroleptiklar H₁-gistamin retseptorlari bloklanishi tufayli 1-turdagi allergik reaksiyalarning ba'zi birlarini yuzaga kelishini to'xtatadi: ular qichishishni, allergik shish va toshmalarni kamaytiradi.

1.4. NEYROLEPTIKLARNI QO‘LLASH UCHUN KO‘RSATMALAR VA ULARINING NOJO‘YA TA‘SIRLARI

A. Psixiatrik amaliyotda neyroleptiklarni qo‘llashga asosiy ko‘rsatmalar:

Shizofreniya va shizoaffektiv kasalliklarni davolash. Shizofreniyaning bir nechta shakllari mavjud, ularning asosiy alomatlarini 1.7-jadvalda keltirilgan. Hozirgi vaqtda sirkulyar (davriy) shizofreniya Xalqaro Kasalliklar Tasnifidan chiqarildi va DSM-IV ga muvofiq oddiy shizofreniya chegarasini shaxsiyatining buzilishi (shizoaffektiv shaxslar) sifatida tobora ko‘proq ko‘rib chiqilmoqda.

- maniakal-depressiv psixoz (bipolyar buzilishlar) bilan og‘rigan odamlarda maniakal qo‘zg‘alishi epizodlarini to‘xtatish.
- Turet sindromi va keksa ruhiy tushkunlik, Altsgeymer kasalligi bo‘lgan bemorlarning xulq-atvorini nazorat qilish. Turet sindromi - bu kelib chiqishi noaniq kasallik bo‘lib, u yuz, bo‘yin, elka kamari mushaklarining tebranishi, lablar, tillarning ixtiyorsiz harakatlanishi, yo‘talish, koprolaliya (yunon tilidan *kopros*-axlat, kir, haqorat so‘zlar, *laliya*- gapirish).

1.7-jadval. Shizofreniya shakllarining qiyosiy tavsiflari

Belgilari	Shizofreniya shakllari				
	oddiy	gebefrenik	paranoidsimon	katatonik	sirkulyar
<i>Dastlabki boshlanish yoshi</i>	yoshlik	yoshlik	qarilik	o‘rta yosh	o‘rta yosh
<i>Rivojlanishi</i>	sekin	Tez	sekin	tez	tez
<i>Produktiv simptomlari</i>	–	+/–	+++	++	+
<i>Negativ simptomlari</i>	+++	+	+/–	+/–	–
<i>Affektiv doirasi</i>	tugagan	kuchaygan	tugagan	o‘zgarmagan	o‘zgarib turadi
<i>Harakat doirasi</i>	o‘zgarmagan	qo‘zg‘algan	o‘zgarmagan	qo‘zg‘algan / stupor	o‘zgarmagan
<i>Kechishi</i>	yaxshi	yomon sifatli	yaxshi	yomon sifatli	yaxshi

- Gentington kasalligini simptomatik davolash - mis metabolizmi buzilishi va mis transport oqsili - seruloplazmin sintezidagi nuqson tufayli miyaning bazal ganglionlari shikastlanishi bilan tavsiflanadigan irsiy autosomal dominant kasallik. Kasallik xoreaga o‘xshash harakat buzilishi

(yuz muskullarining chayqalishi, jimirlash, qo‘l va oyoqlarning ixtiyorsiz harakatlari, yurish paytida raqs tushishi), demensiya va xulq-atvor buzilishlarining asta-sekin rivojlanishi ko‘rinishida namoyon bo‘ladi.

Psixiatriyada neyroliptiklar yordamida 3 turdagi dori terapiyasi mavjud:

1. Kuchaytirilgan terapiya - klinik remissiya boshlanishidan oldin psixotik simptomlarni tezda bartaraf etish (psixoz belgilarining sezilarli yoki to‘liq kamayishi) - 4-12 hafta davom etadi.

2. Stabillashadigan terapiya - psixozning qoldiq mahsuldor belgilarini bostirish, neyroliptiklarning sedativ faolligini asta-sekin zaiflashishi va stimullovchi ta‘sirini kuchaytirish, negativ belgilarni korreksiyalash va ish qobiliyatini tiklash - 3-9 oy davom etadi.

3. Profilaktik terapiya - yangi hurujlar rivojlanishining oldini olish va kasallikning rivojlanishini sekinlashtirish. Neyroliptiklarning dozasi maksimaldan 20-30% gacha kamayadi. Birinchi epizoddan keyin 2 yil, ikkinchisidan kamida 5 yil va shizofreniyaning 3-epizodidan keyin cheksiz (umrbod) davom ettirish kerak deb ishoniladi.

B. Ruhiiy buzilish bo‘lmagan holatlarda qo‘llashga ko‘rsatmalar:

- Homilador ayollarda toksikozda qisqa vaqt davomida neyroinfeksiyali, sitostatik terapiya olayotgan odamlarda qusish va ko‘ngil aynishni ketkazuvchi qusishga qarshi vosita sifatida. Biroq, neyroliptiklar kinetoz ("dengiz va havo kasalligi") sabab bo‘lgan qusishda samarasizdir.

- Og‘riq qoldiruvchi va anestetik ta‘sirini kuchaytirish (neyroleptoanalgeziya).

- Miokard infarkti bilan og‘rigan bemorlarda doimiy hiqichoqlarni davolash uchun (diafragmaning doimiy chayqalishi va hiqichoqlarning rivojlanishiga olib keladigan infarkt zonasida diafragma nerv tolalari ishtirok etganda).

Neyroliptiklar ayniqsa bir marta yoki kamdan-kam hollarda qabul qilinganda yuqori terapevtik indeksga ega va nisbatan xavfsiz dorilar. Voyaga yetgan odam 10,0 g xlorpromazinning bir martalik dozasini qabul qila oladi va galoperidol bilan zaharlanishdan (toza holda) o‘lim yuzaga kelishi haqida ma‘lumotlar keltirilmagan. Adabiyotda neyroliptiklarning haddan tashqari yuqori dozasi natijasida o‘limning yagona tavsiflari mavjud, ammo ularning barchasi, odatda, bir vaqtning o‘zida spirtli ichimliklarni iste‘mol qilish bilan bog‘liq.

Shunga qaramay, neyroleptiklarning biologik faolligi spektri shunchalik kengki, ularni qabul qilganda nojo‘ya ta’sirlar yuzaga kelish ehtimoli mavjud.

A. Farmakologik faollik spektriga asoslangan neyroleptiklarning dozaga bog‘liq bo‘lgan nojo‘ya ta’sirlari.

1. Psixotrop va xulq-atvor samaralari. Neyroleptiklarni qabul qilish yoqimsiz ruhiy holatning rivojlanishi bilan birga keladi, bu qanchalik og‘ir bo‘lsa, psixozning namoyon bo‘lishi shunchalik kam bo‘ladi. Bu holat ruhiy salomatlik tiklanish vaqtida maksimal darajaga yetadi. Odamda uyquchanlik paydo bo‘ladi, ong xiralashadi (shaxsga, vaqtga va joyga yo‘nalishni saqlagan holda), kayfiyat pasayadi, salbiy his-tuyg‘ular oqimi kuzatiladi, tuzatib bo‘lmaydigan baxtsizlik kutiladi. Adabiyotda bu belgilar majmuasi "psevdo depressiya" deb nomlanadi. Bu nojo‘ya ta’sirlar sedativ xossasi yuqori bo‘lgan neyroleptiklarda yaqqol namoyon bo‘ladi.

2. Nevrologik (ekstrapiramidal o‘zgarishlar). Ushbu turdagi kiruvchi ta’siri kuchli neyroleptiklarga fenotiazinlar va butirofenonlarning piperazinlar guruhiga xos bo‘lgan quyidagi 6 ta sindromni o‘z ichiga oladi.

Sindrom (rivojlanish chastotasi)	Namoyon bo‘lishi	Namoyon bo‘lish vaqti	Patogenez. Xususiyatlar	Korreksiyalash
O‘tkir distoniya (2%)	Okulologik inqirozlar (oculomotor mushaklarning tutqanoqlari, blefarospazm); Exitomotor inqirozlar (isteroid giperkinez va emotsional bo‘ron); Bo‘yin-til-chaynov sindromi Kullenkampfa-Tarnov (chaynov muskullari va tilining tutqanoqlari, trizm, grimacing, opistotonusga aylanuvchi bo‘yin qiyyshayishi) Bir necha soat davom etadi, o‘z - o‘zidan hal qilinadi.	1-5 kunlar	Patogenezi aniq emas, ehtimol striatal disfunktsiya. Ko‘pincha kuchli antipsikotiklarni parenteral yuborish bilan sodir bo‘ladi. Bu ko‘pincha bolalarda, o‘g‘il bolalarda qizlarga qaraganda tez -tez rivojlanadi.	Antipsixotiklar qabul qilishni bekor qilish. Parkinsonga qarshi dorilar, difengidramin. Keyinchalik – nisbatan kuchsiz antipsixotiklarni tayinlash.
Akatiziya yoki giperkineto-gipertenziv sindrom (20%)	Boshqarilmaydigan harakat buzilishlari, discomfort holati, bezovtalik, "robot" yurishi. Hech qachon qo‘rquv va tashvish bilan birga kelmaydi (nevrozli bemorlarda vahima hujumlaridan farqli o‘laroq).	5-60 kunlar	Noma‘lum	Antipsixotiklar, benzodiazepinlar dozasini kamaytirish. propranolol kuniga 20-80 mg, Parkinsonga qarshi dorilar
Parkinson sindromi	Gipokineziya va bradikineziya, skelet mushaklari ohangining oshishi va qattiqligi. Ko‘p tupurik,	5-30 kunlar	Xolinergik ta’sirlarning ko‘payishi bilan ekstrapiramidal tizimning D ₂ retseptorlari	Parkinsonga qarshi dorilar (M, N xolinoblokatorlar guruhidan, adamantanlar)

	niqobga o'xshash yuz, yurishni aralashtirish. Tremor Parkinson kasalligiga qaraganda kamroq seziladi. Kunning ikkinchi yarmida eng aniq namoyon bo'ladi.		blokadasi. Bu bolalarga qaraganda kattalarda ko'proq uchraydi. Ayollar erkaklarga qaraganda 2 marta ko'p azoblanadi. Keyinchalik, preparatning bitta dozasi dan keyin ham davom ettirilishi mumkin.	
Xatarli neyroleptik sindrom	Gipertermiya (38°C gacha), mushaklarning tarqoq qattiqligi, statura qadar katatoniya. Vegetativ kasalliklar: taxikardiya, qon bosimining o'zgarishi, tarqoq terlash. Qonda leykotsitoz, transaminazalar darajasining oshishi, miyoglobinemiya va miyoglobinuriya. O'lim darajasi 10% gacha.	5-10 kunlar	D ₂ retseptorlari blokadasini 40 yoshdan keyin erkaklarda ayollarga qaraganda 2 marta ko'p uchraydi. Antipsikotiklarni yuborish to'xtatilgandan keyin bir necha kun davom etadi.	Neyroleptikani darhol to'xtatish. Dantrolen tomir ichiga, bromokriptin katta dozalarda, amantadin og'iz orqali. Parkinsonga qarshi dorilar samarasiz.
Kechikkan diskineziya (20-40%)	Yuz, til, ko'z qovoqlari, magistral va oyoq -qo'llarining tikalariga o'xshash stereotipik takrorlanadigan og'riqli beixtiyor harakatlar. G'alati pozitsiyada muzlab, atetozga o'xshash (iddaoli, sekin beixtiyor harakatlar) bilan almashish mumkin.	Oylar, yillar	D ₂ retseptorlari faolligining kompensatsion o'sishi. Neyroleptikani olib tashlash sindromni kuchaytiradi. Tushda uning namoyon bo'lishi yo'qoladi. Bu ko'pincha yoshlarda uchraydi.	Davolash samarasiz. Asta-sekin neyroleptik dozasi ni kamaytiradi va uni klozapin bilan almashtiradi. Markaziy simpatolitiklar dofamin zahirasi ni kamaytiradigan (reserpin). Diazepam-kuniga 30-40 mg. Propranolol, klonidin. Parkinsonga qarshi dorilar samarasiz.
Perioral tremor	Og'izning dumaloq mushaklarining giperkinezisi, chastotasi 5-7 Gts, lablar qisilishi shaklida (quyon sindromi)	Oylar, yillar	Noma'lum	Parkinsonga qarshi dorilar.

3. Neyrovegetativ ta'sirlar. Ular 3 ta asosiy sindrom ko'rinishida namoyon bo'ladi:

- Yurak-qon tomir sindromi. Bu qon tomirlarining α -adrenergik retseptorlarini blokadasini va ortostatik (postural) gipotenziya, yurak urishi (refleksli va ba'zi neyroleptiklarning M-xolinolitik ta'siriga bog'liq) rivojlanishi bilan bog'liq. Xinidiga o'xshash (membranani barqarorlashtiruvchi) ta'sir tufayli miokardning elektr faolligini o'zgartirish mumkin (QT intervalining uzayishi, ST segmentining o'zgarishi) va aritmiyalarning yuzaga kelishi. Bu sindrom alifatik va piperidinli neyroleptik hosilalarida yaqqol namoyon bo'ladi.

- Xolinolitik sindrom. Neyroleptiklarning M-xolinolitik xususiyatlari bilan bog‘liq. Og‘izning quruqligi, ich qotishi, akkomodasiya falajligi va ko‘rish o‘tkirligining buzilishi bilan namoyon bo‘ladi. Katta yoshli erkaklarda siydik tutilishi uning mushaklari bo‘shashishi tufayli yuzaga kelishi mumkin.

- Jinsiy buzilish sindromi. Bu vegetativ asab tizimining yuqori qismlarida va erkak jinsiy organlarida α -adrenergik retseptorlarning bloklanishi bilan bog‘liq. Libido va potensiyaning pasayishi, retrograd yoki erta ejakulyatsiya bilan kechishi mumkin.

4. Endokrin nojo‘ya ta’sirlar. Ko‘pincha neyroleptiklar ishtahaning oshishiga va vazn ortishiga olib keladi, giperlipidemiya va insulinga bog‘liq bo‘lmagan qandli diabetning rivojlanishiga sabab bo‘ladi. Bu ta’sirlarning barchasi va vazn ortishi dietoterapiya yordamida boshqarilishi mumkin. Yuqorida aytib o‘tilganidek, neyroleptiklarni qabul qilish gipofizning D_2 retseptorlari blokadasi va dofaminning prolaktostatin ta’sirini to‘xtatishi tufayli giperprolaktinemiya olib kelishi mumkin, bu ayollarda ovulyatsiya, amenoreya va galaktoreyaga, erkaklarda esa ginekomastiyaga olib keladi.

5. Ko‘rish organlarining shikastlanishi. Neyroleptiklarni uzoq muddat qo‘llash melanin pigmentining ko‘z konyuktivasida, to‘r parda va shox pardasida cho‘kishiga olib keladi. Gavharning qarishi jarayoni tezlashishi mumkin. Bu rang ajratishning buzilishi bilan birga keladi. Ko‘rinib turgan barcha ob’ektlar jigarrang-binafsha rangga kiradi ("binafsha odamlar" sindromi).

B. Dozaga bog‘liq bo‘lmagan yuqori sezuvchanlik reaksiyalari.

6. Xolestatik sariqlik. Bu jigarda o‘t yo‘llarini to‘sib qo‘yadigan va safro ajralishini buzadigan eozinofil infiltratlarning rivojlanishi natijasida yuzaga keladi. Odatda xolestatik sariqlikdan farqli o‘laroq, qichishish kam uchraydi. Xolestatik sariqlik bemorlarning 2-4 foizida, odatda davolanishning 2-4 haftaligida rivojlanadi.

7. Teri allergik reaksiyalari, kontakt dermatit, terining ochiq joylarini ko‘k rangga bo‘yalishi bilan yuzaga keladigan fotosensibilizatsiya. Og‘ir holatlarda eksfoliativ dermatit chaqirishi mumkin. Bu bemorlarning 5 foizida uchraydi.

8. Qon tizimi buzilishi. Neyroleptiklar qabul qilganda, yengil darajada leykopeniya yoki leykotsitozni eozinofiliya paydo bo‘lishi mumkin, bu odatda 10000 bemorning 1 tasida davolanishning 8-12 haftaligida rivojlanadi. Klozapinni qabul qilgan bemorlarda 1% hollarda og‘ir

agranulotsitoz rivojlanishi, keyinchalik bu esa suyak iligi qon tizimi faoliyatini pasayishiga olib kelishi mumkin.

C. Tolerantlik. Odatda, hatto uzoq muddat neyroleptiklarni qo'llash ham ularning antipsixotik ta'siriga tolerantlik bermaydi. Ammo davolanish jarayonida neyroleptiklarning α -adrenoblokatorlik va M-xolinolitik ta'siriga tolerantlik tez shakllanadi, bu esa preparatning psixosedativ, gipotenziv ta'sirining pasayishi va xolinolitik belgilarning yo'qolishi bilan kechadi.

D. Bekor qilish sindromi. Bu uzoq davom etadigan davolanish kursidan keyin birdaniga neyroleptiklarni qabul qilishni to'xtatganda sodir bo'ladi. Bu bezovtalik, uyqusizlik, xoreaga o'xshash giperkinez (ko'p sonli bir-biriga mos kelmaydigan ixtiyorsiz harakatlar), ko'ngil aynishi va qayt qilish bilan tavsiflanadi. Bu sindrom xolinergik tuzilmalarning tormozlanishi va ularning mediatorga sezuvchanligining oshishi tufayli yuzaga kelishi mumkin deb tushuntiriladi.

1.5. KLASSIK (TIPIK) NEYROLEPTIKLAR

Tipik antipsixotiklar (ilgari asosiy trankvilizatorlar sifatida tanilgan, birinchi avlod antipsixotiklari sifatida ham tanilgan) birinchi marta 1950-yillarda ishlab chiqilgan va psixozlarni (xususan, shizofreniya) davolash uchun ishlatiladigan antipsixotik dorilar sinfidir. Tipik neyroleptiklar o'tkir maniya, qo'zg'aluvchanlik va boshqa holatlarni davolash uchun ham qo'llanilishi mumkin. Tibbiyotda qo'llaniladigan birinchi tipik antipsixotiklar fenotiazinlar, ya'ni xlorpromazin bo'lib, ular omad tufayli topilgan. Antipsixotiklarning yana bir mashhur guruhi butirofenonlar bo'lib, bunga galoperidol misol bo'la oladi. Atipik antipsixotiklar deb ham ataladigan yangi ikkinchi avlod antipsixotiklar, harakat buzilishlarining yuqori xavfi tufayli birinchi darajali dorilar sifatida tipik antipsixotiklarni qo'llashni sezilarli darajada almashtirdi.

Dofaminning ikkala avlodi ham miyadagi dofamin retseptorlarni qamal qilishga moyildir, ammo atipiklari tipik antipsixotiklardan farq qiladi, chunki ular yengil darajadagi Parkinson kasalligini o'z ichiga olgan ekstrapiramidal simptomlarni (EPS) keltirib chiqarishi ehtimoli kamroq, bezovtalik va boshqa ixtiyorsiz harakatlar (masalan, preparatni qo'llash to'xtatilgandan keyin ham davom etishi mumkin bo'lgan kechki diskineziya). Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bu dorilarning nojo'ya ta'sirlari dastlabki yaratilgan dorilarga o'xshaydi, bu esa yetakchi Lancet jurnali muharririga "birinchi avlod va ikkinchi avlod

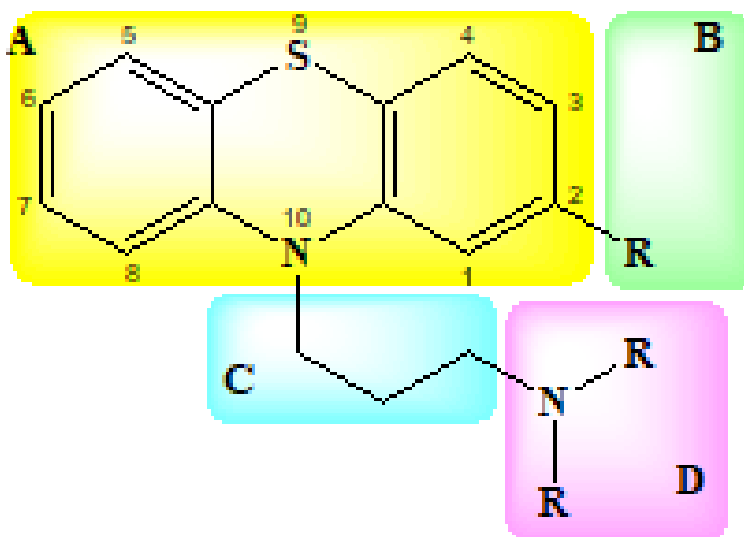
antipsixotiklarining shartlaridan voz kechish vaqti keldi, chunki ular bu farqga loyiq emas" deb yozadi, tipik antipsixotiklar EPSni keltirib chiqarishi ehtimoli ko'proq, atipiklari esa salbiy metabolik kasalliklarga olib keladi: vazn ortishi va II turdagi diabet xavfini oshirish kabi ta'sirlar. Neyroleptiklar ajdodi odatda xlorpromazindan tipik yoki birinchi avlod va tarixi klozapindan boshlangan atipik yoki ikkinchi avlod preparatlariga bo'linadi (1.8, 1.9, 1.10 va 1.11-jadvallar).

Atipik antipsixotiklar D_2 -retseptorlariga tipik dorilarga nisbatan kamroq ifodalangan yaqinlik bilan tavsiflanadi va bu odatda, har ikkala dori guruhining klinik samaradorligi bir xil bo'lgan tipik neyroleptiklarga nisbatan ekstrapiramidal o'zgarishlarning kamroq namoyon bo'lihi bilan tavsiflanadi. Atipik antipsixotiklar bilan davolashda ekstrapiramidal o'zgarishlarning kamligi, shuningdek, shizofreniyaning salbiy belgilariga ta'siri, hamda, ularning serotonin va dofamin retseptorlariga ta'siri o'rtasidagi yuqori yaqinlik namoyon qilishi bilan bog'liq.

Atipik antipsixotiklarning salbiy xususiyati tipiklarga nisbatan prolaktin sintezini oshirish qobiliyatining yuqoriligi, shuningdek metabolik jarayonlarning salbiy ta'siri, shu jumladan qandli diabet va lipid almashinuvining buzilishini kuchaytirish ehtimoli yuqori.

Hozirgi vaqtda klinik amaliyotda 1975 yilda P. Deniker va D. Ginestet tomonidan taklif qilingan, neyroleptiklarning ta'sir qilish mexanizmi, ularning farmakologik va nojo'ya ta'sirilari kombinatsiyasiga asoslangan tasnif kengroq qo'llanila boshlandi (7-jadval).

Fenotiazin hosilalari



A. Ushbu neyroleptiklar guruhining tuzilishi D-retseptorlarining faol markazi bilan molekulaning gidrofob o'zaro ta'sirini ta'minlaydigan fenotiazin halqasiga asoslangan. 3 ta kondensatsiyalangan halqalar tizimi

o‘zaro ta’sir qilish uchun maqbuldir. Tizimga qo‘shimcha halqaning kiritilishi molekulaning faolligini pasaytiradi (D-retseptorlari uchun yaqinlik).

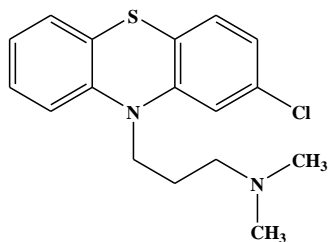
B. Aromatik halqa o‘rinbosarlarining ta’siri. Halqaning C₁ pozitsiyasidagi o‘rinbosarlar molekulaning (N₁₀) retseptorlari bilan bog‘lanishi uchun zarur bo‘lgan yon zanjirining konformatsiyasini buzadi va C₄ pozitsiyasidagi o‘rinbosarlar fenotazin halqasining oltingugurt atomini himoya qiladi, buning oldini oladi. uning retseptorlari bilan o‘zaro ta’siri. Shunday qilib, C₁ va C₄ pozitsiyalarida o‘rinbosarning kiritilishi molekulaning retseptorga yaqinligini keskin kamaytiradi. Halqaning C₃ holatiga o‘rinbosarlarning kiritilishi molekulaning biologik faolligiga ta’sir qilmaydi. Aksincha, C₂ holatidagi elektron manfiy o‘rinbosarlar molekulaning antipsixotik xususiyatlarini kuchaytiradi, shu bilan birga bir qator o‘rinbosarlarda faollik ortadi: Cl < COCH₃ < CF₃ < SO₂NR₂.

C. N₁₀ pozitsiyasida o‘rinbosarlarning ta’siri. Fenotiazin halqasining N₁₀ atomini va N-terminal uchinchi darajali aminni bog‘laydigan diaminopropil alifatik zanjir dofaminni falajlovchi faolligini amalga oshirish uchun eng maqbuldir. 2 atomga qisqarish (diaminoetil ko‘prik) molekulasini D₂ falajlovchi faolligidan mahrum qiladi, lekin uning antigistamin xususiyatlarini (H₁-falajlovchi faollik) va xolinolitik xususiyatlarini (M-xolinolitik faollik) keskin oshiradi. Diaminopropil ko‘prigiga yon o‘rin bosuvchi moddalarning kiritilishi (zanjirning shoxlanishi) ham D₂ falajlovchi faolligini keskin kamaytiradi.

D. Oxirida aminoguruh tutuvchilar. Optimal D-falajlovchi faolligi uchun oxiridagi aminoguruh uchinchi darajali amin shaklida bo‘lishi kerak. Birlamchi va ikkilamchi aminlar kamroq faol. Molekulaning uchinchi darajali oxirida aminoguruhni 3 ta variant ko‘rinishida ifodalash mumkin: alifatik (o‘rinbosarlardagi optimal etil va metil guruhlari), piperidin yoki piperazin sikllari.

Xlorpromazin (Chlorpromazine, Aminazin, Thorazine, Largactil)

Alifatik yon zanjirga ega fenotiazin neyroleptiklarining tipik vakili. Klinik amaliyotga kiritilgan neyroleptik dorilarning birinchisi. Neyroleptiklarning sedativ guruhiga kiradi.



- O‘ziga xos xususiyatlari:
- Kuchli psixosedativ faolligi bilan farqlanadi. Davolashning dastlabki kunlarida allaqachon xotirjamlik, uyquchanlik, to‘liq befarqlik hissi, "boshdagi xiralik" hissi paydo bo‘ladi. Hissiy

ko‘rinishlar yorqinligini yo‘qotadi, monoton va bir xil bo‘ladi. Oxir-oqibat, xlorpromazinni qabul qiladigan barcha bemorlar bir-biriga o‘xshash bo‘lib qoladilar: ular tormozlangan holatga o‘tadi, chekinadi, befarq, passiv va tashabbuskorlikni yetishmasligi. Ularning mimikalari zaif, motorik qobiliyatlari sekin va bir xil shaklda bo‘ladi.

- Yuqori kataleptogen faollikka ega bo‘lib, tezda psixomotor qo‘zg‘aluvchanlikni bartaraf etadi.

- Xlorpromazin kuchli α -adrenergik falajlovchi ta’siri bilan ajralib turadi, bu preparatni qo‘llashning birinchi haftalarida ortostatik turdagi qon bosimining pasayishiga olib keladi.

- Xlorpromazin yuqori gipotermik ta’sirga ega, ammo nisbatan zaif qusishga qarshi ta’sirga ega.

- Depressogen ta’sirga ega va uzoq muddat qabul qilish depressiyani keltirib chiqarishi mumkin.

Qo‘llanilishining o‘ziga xos xususiyatlari. Psixomotor qo‘zg‘aluvchanlik bilan kechadigan, yaqqol hissiy zo‘riqishlarlar (qo‘rquv, his-hayajon, chalkashlik) mavjud bo‘lgan psixozlarni davolashda eng samarali hisoblanadi. Bu ko‘rinishlar qanchalik yorqinroq bo‘lsa, xlorpromazinning ta’siri shunchalik kuchli bo‘ladi. Aksincha, xlorpromazinni yengil psixomotor qo‘zg‘aluvchanlik va affektiv buzilishlari bo‘lgan odamlarga qo‘llash psixoz belgilari uzoq vaqt davom etishiga olib keladi.

Shizofreniyaning paranoid shakli, ayniqsa o‘tkir produktiv sindromlar va psixomotor qo‘zg‘alish bilan kechadigan holatlarda, xlorpromazin bilan davolash eng yaxshi samara beradi. Sirkulyar shizofreniya holatida xlorpromazin depressiv komponentga ta’sir qilmasdan samarali (produktiv) simptomlarni yo‘q qiladi (masalan, o‘zini ayblashning depressiv vasvasasi). Shizofreniyaning oddiy shakli va katatonik stupor bilan kechadigan kasallikda xlorpromazin eng kam davolash mumkin bo‘lgan shakllaridir.

Dozalash xususiyatlari. Kuniga 300 mg dan kam dozalarda xlorpromazin bilan davolash vaqtni behuda sarflash deb hisoblanadi. Davolash 2-3 dozada kuniga 75-100 mg dozadan boshlanadi, tezda kuniga 300-600 mg gacha ko‘tariladi. Statsionar davolanish kursi 1 oydan 4 oygacha davom etishi mumkin, so‘ngra bemorni bir necha yil davomida kuniga 200 mg dozaga o‘tkazish mumkin.

1.8-jadval. Neyroleptiklarning tasnifi (P. Deniker, D. Ginetet, 1975, o'zgartirilgan)

Guruhlar	Kimyoviy tuzilishi	Retseptorlarga nisbatan antagonizm					Farmakologik ta'sir			Nojo'ya ta'sirlar		
		D ₂	D ₄	5-HT	α ₁	M-XR	seda-tsiya	anti-psixotik	aktiv.	neuro-veget.	endo-krin.	extra-piramid.
Sedativ	<i>alifatik xlorproteksin</i>	+++ ++	+ ?	+++ +++	+++ +++	+ ++	+++ ++	+	-	+++ ++	++	+
O'rtacha	<i>piperidin imidazolindionlar</i>	+++ +++	? ++	++ +++	+++ ++	++ -	++	++	-	++	++	++
Polivalent	<i>butirofenonlar tioksantenlar dibenzodiazepinlar indollar</i>	+++ +++ +++ +++	+++ ? + ++	+ + +++ +++	++ +++ +++ +++	- - +++ -	+/-	+++ ++	+	++	++	+++ + + +
Dezingibirlovchi	<i>piperazinlar benzamidlar</i>	+++ ++	+++ +++	+ -	+ -	- -	-	++	++	+	+	+++ ++

1.9-jadval. Neyroleptiklarning turli guruhlarini psixopatologik belgilarda samaradorligi

Guruhlar	O'tkir samarali belgilar	Surunkali samarali belgilar	Psixomotor qo'zg'aluvchanlik	Salbiy belgilar	To'xtatuvchi ta'sir	Nojo'ya ta'sirlar
<i>Alifatik fenotiazinlar</i>	+		+			++
<i>Piperidin fenotiazinlar</i>				+		+
<i>Piperazin fenotiazinlar</i>		+			+	++
<i>Butirofenonlar</i>	+	+	+		+	+++
<i>Tioksantenlar</i>		+			+	+
<i>Benzamidlar</i>	+				+	+/-
<i>Dibenzodiazepinlar</i>	+		+	++	+	+++
<i>Indollar</i>		+		++	+	+
<i>Benzamidlar</i>		+		++		+
<i>Imidazolindinonlar</i>	+	+		++		+

1.10-jadval. Turli guruhlardagi neyroleptiklarning qiyosiy tavsiflari

Neyroleptik	Retseptorlarga yaqinlik								sedativ	anti- psixotik	EPS	↓ AD	XE	SD, mg
	D ₂	5-HT ₂	D ₂ /5-HT ₂	D ₄	M	α ₁	α ₂	H ₁						
FENOTIAZINLAR <i>xlorpromazin</i> <i>flufenazin</i> <i>trifluperazin</i> <i>tioproperazin</i> <i>tioridazin</i>	19,0	1,4	1:14	12,3	60,0	0,6	750	9,1	+++	++	+++	+	1,0	200-1000
	0,8	19,0	24:1	9,3	2000	9,0	1600	20,8	+	+++	+	+	35,0	2-20
	?	?	?	?	?	?	?	?	++	+++	+	+	6,0	20-100
	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+++	+	+	15,0	5-60
	2,3	41,0	18:1	12,0	10,0	1,1	-	-	+++	+	+++	+++	1,5	50-600
TOOKSANTENLAR <i>xlorprotiksen</i> <i>flupentiksol</i>	?	?	?	?	?	?	?	?	+++	++	++	++	2,0	30-300
	?	?	?	?	?	?	?	?	++	+++	+	+	20,0	3-18
BUTIROFENONLAR <i>galoperidol</i> <i>droperidol</i>	4,0	36,0	9:1	10,3	>20000	6,2	3800	1890	++	+++	+	+	30,0	6-100
	?	?	?	?	?	?	?	?	++	+++	+++	+++	50,0	2-40
DIFENILBUTIL PIPERIDINLAR <i>flushpirilen</i> <i>pimozid</i>	?	?	?	?	?	?	?	?		+++	+	+	35,0	2-6
DIBENZODI AZEPINLAR <i>klozapin</i> <i>olanzapin</i>	180	1,6	1:100	9,6	7,5	9,0	160	2,75	+++	++	+	+	1,0	100-900
	11,0	4,0	1:3	9,6	1,9	19	230	7,14	+	+++	++	++	15,0	10-30

1.11-jadval. Fenotiazinlarning taqqoslama xarakteristikasi

	<i>Alifatik hosilalari</i>	<i>Piperidin hosilalari</i>	<i>Piperazin hosilalari</i>
Antipsixotik faollik	+	++	+++
Ekstrapiramid belgilari	++	+	+++
Sedativ	+++	+++	+
Gipotenziya	+++	++	+
Dermatitlar	+++	+++	+
Tutqanoqlar	+++	+	+
Oftalmopatiya	+	+++	+
Eyakulyator disfunktsiya	+++	+++	+
<u>RETSEPTORLARGA</u>			
<u>AFFINITETLIK</u>			
D ₂ -retseptorlari	+	++	+++
M- retseptorlari	++	+++	-
α ₁ - retseptorlari	+++	+++	+
H ₁ - gistamin retseptorlari	+++	+++	-

Shoshilinch tibbiy yordam ko'rsatishda (psixomotor qo'zg'alishni to'xtatish) ular 75-100 mg dozada xlorpromazinni har 2-4 soatda, lekin kuniga 3 martadan ko'p bo'lmagan takroriy in'ektsiya tomir ichiga va mushak ichiga yuboriladi. Yuborish faqat xlorpromazinni 2-5 ml 0,25-0,5% prokain, izotonik eritma yoki glyukoza bilan suyultirilgandan keyin amalga oshiriladi. O'tkir belgilar bartaraf etgandan so'ng, ular og'iz orqali yuborishga o'tadilar (og'iz orqali yuborish uchun ekvivalent doza parenteral dozadan 2 baravar ko'p bo'lishi kerakligiga asoslanib).

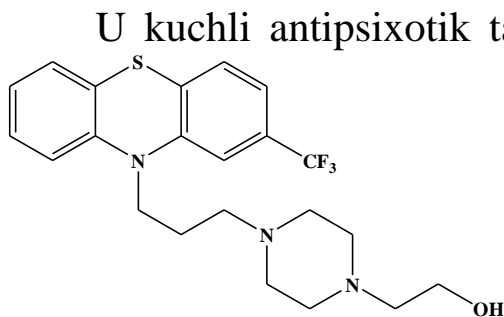
Nojo'ya ta'siri: Xlorpromazin oddiy teriga ta'sir qilganda ham to'qimalarga yaqqol ta'sirlovchi xususiyati bilan ajralib turadi, shuning uchun tibbiyot xodimlari xlorpromazin bilan ishlaganda qo'llarini qo'lqop bilan himoya qilishlari kerak.

Xlorpromazinni mushak ichiga va tomir ichiga yuborilgandan so'ng o'tkir gipotenziv holat yuzaga chiqadi, agar u in'eksiyadan keyin 1,0-1,5 soat davomida gorizontol holatni o'zgartirmasa, ushbu holatdan bemor yengil chiqib ketadi.

Xlorpromazin ko'pincha ekstrapiramidal buzilishlarni keltirib chiqaradi, bunda birinchi o'ringa akinetik-rigidlik buzilishlar (dorilar keltirib chiqaradigan parkinsonizm) chiqadi.

Ishlab chiqarish shakli: 25; 50 va 100 mg dan draje holatida, 1; 2; 5 va 10 ml 2,5% li ampula shaklida ishlab chiqariladi.

Flifenazin (Fluphenazine, Moditen) Bu fenotiazinlarning piperazin hosilasidir. Bu neyroleptiklarning dezingibirlovchi guruhiga kiradi.



U kuchli antipsixotik ta'sirga ega, psixozning samarali (produktiv) belgilarini bostiradi va neyrolepsiya olib kelmaydi. Psixozning namoyon bo'lishi asta-sekin yo'qolmaydi (xlorpromazin holatida bo'lgani kabi), lekin keskin va to'satdan uzilib qoladi, shuning uchun ba'zida bu neyroleptiklar guruhi kesuvchi ("sunnat") deb ataladi. Antipsixotik ta'sir kuchiga ko'ra, u xlorpromazindan 25 baravar yuqori.

O'ziga xos xususiyatlari:

- Psixosedativ ta'sir zaif ifodalanadi, kursni qabul qilish bilan (ayniqsa, kichik dozalarda) faollashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi: bemorlarning faolligini oshiradi, motivatsiyani tiklaydi, o'z holatiga, yaqinlariga, atrof-muhitga bo'lgan qiziqishni tiklaydi, faollikka intilish paydo bo'ladi, harakat faolligi oshadi.

- Gipotermik ta'sir xlorpromazinga qaraganda kamroq seziladi, ammo qusishga qarshi ta'siri kuchliroq.

- α -adrenergik falajlovchi faollikka ega emas, shuning uchun u kamdan-kam hollarda gipotenzivni keltirib chiqaradi, M-xolinolitik va H_1 -gistaminni falajlovchi ta'sirga ega emas.

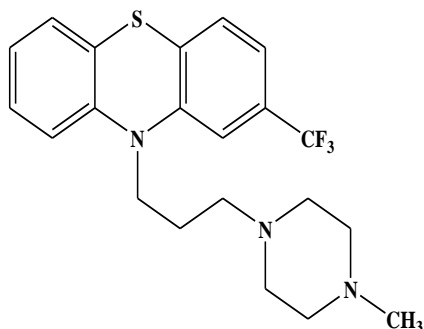
- Xlorpromazin va boshqa alifatik fenotiazinlardan farqli o'laroq, flufenazin ichki organlarga kamroq salbiy ta'sir ko'rsatadi, lekin ko'pincha tremor va giperkinez (o'tkir distoniya, akatiziya, parkinson sindromi, perioral tremor) ustunligi bilan ekstrapiramidal buzilishlarni keltirib chiqaradi.

Qo'llanilishining o'ziga xos xususiyatlari. Flufenazin depressiya elementlari, depressiv-buzg'unchi g'oyalar va atrof-muhitga befarqlik bilan yuzaga keladigan psixozlar uchun ishlatiladi. Flufenazin shizofreniyaning gebefrenik, katatonik va paranoid shakllarida (shu jumladan surunkali produktiv belgilari bo'lganlarda) eng samarali hisoblanadi.

Dozalash. Davolash kuniga 1-3 mg dan 2-3 dozada og'iz orqali yuborish bilan boshlanadi, asta-sekin dozani kuniga 20-30 mg gacha oshiradi. 3-4 oylik davolash kursi oxirida dozani asta-sekin kuniga 4-10 mg gacha kamaytirish yoki har 2-4 haftada 12,5-25 mg mushak ichiga depo preparatini yuborishga o'tish mumkin. (Og'iz orqali qabul qilingan dozani qayta hisoblash 3,0-5,0 – Qayta hisoblash uchun quyidagi formuladan foydalaniladi $SD (m/i) = SD (og'iz) \times KP$)

Ishlab chiqarish shakli: 1 mg dan himoyalangan qobiqqa ega tabletka va draje, 1-5 ml 2,5% li ampula dekanolat shaklida uzoq muddat ta'sir ko'rsatuvchi eritma (**Fluphenazine decanoate, Moditen-Depo**) ko'rinishida.

Trifluoperazin (Trifluoperazine, Triphthazinum, Stelazine) Fenotiazinning piperazin hosilalari guruhidagi neyroleptik. Flufenazin singari, u psixoz belgilariga keskin ta'sir ko'rsatadi. Xususiyatlariga ko'ra, u flufenazinga o'xshaydi, undan aniqroq qusishga qarshi ta'sirga ega (aminazindan 18 baravar kuchli).



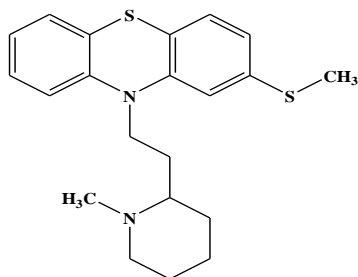
Trifluoperazin selektiv antipsixotik ta'sir bilan ajralib turadi - u shizofreniyaning paranoid shaklini bostiradi (quvg'in xayollari yoki boshqa tizimsiz aldanishlar, eshitish gallyutsinatsiyalari ustunligi bilan), shuningdek oddiy va gebefrenik shizofreniyada surunkali produktiv simptomlarni yo'q qiladi. Tizimlashtirilgan deliriy ustunlik qiladigan o'tkir produktiv sindromlarda trifluoperazinning samaradorligi ancha past bo'ladi.

Somatik tibbiyotda trifluoperazin markaziy kelib chiqishga ega bo'lgan qusishni bartaraf etish uchun ishlatiladi.

Dozalash. Davolash kuniga 5-10 mg dozadan boshlanadi, u asta-sekin kuniga 5-10 mg dan ko'tarilib, sutkasiga 2-4 martagacha 80-100 mg gacha oshiriladi. Agar og'iz orqali davolash mumkin bo'lmasa, trifluoperazin mushak ichiga kiritiladi (og'iz orqali qabul qilinadigan dozaning $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ qismi). Tardativ diskineziya rivojlanishining oldini olish uchun trifluoperazinni bekor qilish juda sekin amalga oshirilishi kerak.

Ishlab chiqarish shakli: 1; 5 va 10 mg dan himoyalangan qobiqqa ega tabletka, 0,2% li 1 ml ampulada.

Tioridazin (Thioridazine, Sonapax, Thiodazine) Bu fenotiazinning piperidin hosilasi bo'lib, o'rta neyroleptiklar guruhiga kiradi. Farmakologik xususiyatlariga ko'ra, u alifatik va piperazin hosilalari o'rtasida oraliq pozitsiyani egallaydi:



- O'rtacha psixosedativ ta'sirga ega (piperazindan ustun, lekin fenotiazinning alifatik hosilalaridan past). Shu bilan birga, tioridazinning psixosedativ ta'siri og'irlik, intellektual tushkunlik yoki hissiy sohaning

qashshoqlanishi bilan birga kelmaydi. Aksincha, tioridazin ta'sirida hissiy reaksiyalar biroz jonlanadi.

- Antipsixotik faolligi fenotiazinning alifatik hosilalaridan past.
- Yengil psixofaollashtiruvchi ta'sirga ega.

• M-xolinolitik xususiyatlari bilan ajralib turadi. Bu tioridazin bilan davolashda ekstrapiramidal buzilishlarning juda past chastotasi bilan bog'liq deb ishoniladi (bazal gangliylardagi xolinergik neyronlarning falajlanishi dofaminergik tuzilmalarning yopilishini qoplaydi). Shu bilan birga, M-xolinergik retseptorlarning falajlanishi tioridazinni qabul qilishda yuzaga keladigan bir qator somatik istalmagan ta'sirlarni keltirib chiqaradi: taxiaritmiya, ko'rishning buzilishi, prostata bezining yaxshi sifatli giperplaziyasi bo'lgan odamlarda siydikni ushlab turish.

• Tioridazinni davolashda erkaklarda eyakulyatsiya buzilishining rivojlanishi tez-tez qayd etiladi va tioridazinni uzoq muddat qo'llash bilan retinopatiya pigmentozasini rivojlanish xavfi yuqori (to'r pardasi pigment hujayralarining ularda pigment cho'kishi bilan degeneratsiyasi).

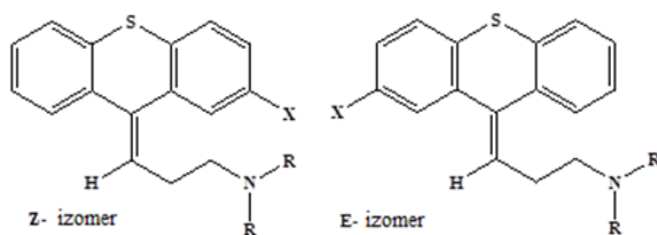
Qo'llanilishining o'ziga xos xususiyatlari. Tioridazin oddiy shizofreniya, shuningdek, apato-abulik buzilishlar va salbiy alomatlar ustunligi bilan yuzaga keladigan psixozlarni davolashda qo'llaniladi. Umuman olganda, tioridazinning psixotik jarayonlarga, psixomotor qo'zg'alish va samarali simptomlarga ta'siri yo'qligiga ishoniladi. Preparat shizofreniyada kasallikning surunkali davolanishida yetishmovchilik va salbiy alomatlar yuzaga kelishi mumkin.

Ba'zida tioridazin tajovuzkor xatti-harakatlari va hissiy beqarorligi bo'lgan bolalarda "xulq-atvorni tuzatuvchi" sifatida ishlatiladi. Tioridazin ta'siri ostida bunday bolalarda tajovuzkorlik va shaxslararo muloqotning buzilishi kamayadi.

Dozalash. Kuniga 2-4 marta 10-25 mg dan tayinlang, dozani asta-sekin kuniga 300-600 mg ga oshiring. Bolalarda tioridazin kuniga 10-20 mg (7 yoshgacha), 20-30 mg (7-14 yoshli bolalar) va kuniga 30-50 mg (15 yoshdan katta) dozada qo'llaniladi. Odatiy samarali dozasi 1-3 mg/kg/kuniga.

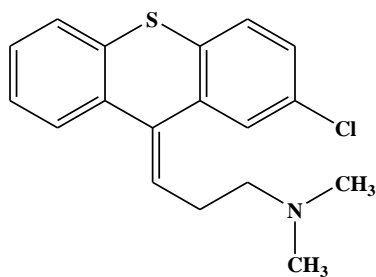
Ishlab chiqarish shakli: qoplangan tabletkalar 10; 25 va 50 mg, draje 10; 25 va 100 mg.

Tioksanten hosilalari



Tioksantenlar uchun molekula tuzilishi va uning funksiyasi oʻrtasidagi munosabatlarning bir xil xususiyatlari, neyroleptiklarning fenotiazin guruhiga xosdir. Shu bilan birga, ushbu guruh neyroleptik molekulalarining stereoizomeriyasiga alohida eʼtibor qaratish lozim. Antipsixotik faolligini optimal amalga oshirish uchun uning Z- yoki E-izomer shaklida mavjudligi talab qilinadi.

Xlorprotiksen (Chlorprothixene, Truxal) tioksantenning alifatik hosilasi boʻlib, u oʻzining xususiyatlari va tuzilishi boʻyicha xlorpromazinga oʻxshaydi. Sedativ neyroleptiklar guruhiga kiradi.



Oʻziga xos xususiyatlari:

- Yuqori psixosedativ taʼsir yuzaga chiqqanda nisbatan zaif antipsixotik samaraga ega. Doimiy qabul qilinganda, birinchi navbatda, "xlorpromazinli abuliyaga" dan mahrum boʻlgan psixosedativ taʼsir paydo boʻladi. Bemorning xotirjam xulq-atvori psixoz belgilarini saqlab, uning toʻgʻri harakatlariga yordam beradi. Haqiqiy antipsixotik taʼsir biroz keyinroq rivojlanadi.

- Bemorning tushkun emotsional fonini tiklab, antidepressant faollikni namoyon etadi.

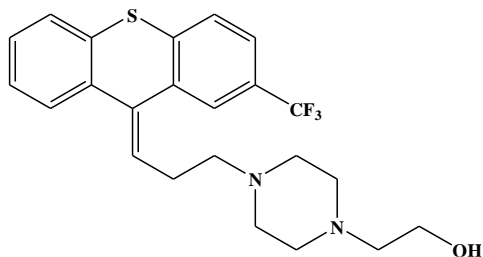
Qoʻllanilishining oʻziga xos xususiyatlari. Xlorprotiksen shizofreniyaning paranoid va sirkulyar shakllarida, shuningdek, maniakal-depressiv psixozning maniakal bosqichi boʻlgan odamlarda, alkogolli deliriyani davolashda, qoʻrqinchli va dahshatli tushlar bilan bogʻliq uyqu buzilishlarida qoʻllaniladi.

Dozalash. Davolash kuniga 3 marta 25 mg dozadan boshlanadi, bu asta-sekin kuniga 300-600 mg gacha oshiriladi.

Ishlab chiqarilish shakli: 5; 15; 25 va 50 mg qobiq bilan oʻralgan tabletkalar.

Flupentiksol (Flupentixol, Fluanxol) Bu tioksantenning piperazin hosilasi boʻlib, kimyoviy tuzilishi boʻyicha uni flufenazinning analogi deb hisoblash mumkin. Neyroleptiklarning polivalent klinik guruhiga kiradi.

Flupentiksolning o‘ziga xos xususiyatlari:



- Yuqori antipsixotik ta'sirga ega, bu psixosedativ samara bilan birga kelmaydi.
- Bemorning ijtimoiy moslashuviga hissa qo'shadigan, uning xushmuomalaligini, tashabbuskorligini oshiradigan

faollashtiruvchi ta'sirga ega.

- Past dozalarda (kuniga 3 mg gacha) ba'zan antidepressant faollikni yuzaga keltirishi mumkin.

Qo'llanilishi:

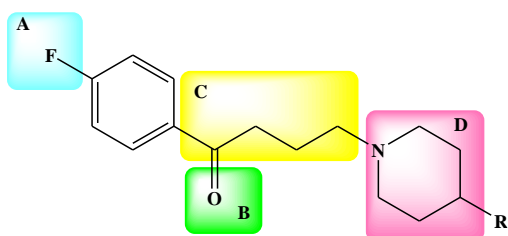
1. Kuniga 3 mg gacha bo'lgan dozalarda, trankvilizatorlarni suiste'mol qilishda gumon qilingan odamlarda xavotirli-hayajonli depressiya shaklini davolashda, shuningdek, vahima reaksiyalari va fobik nevrozlarni davolashda qo'llaniladi.

2. Kuniga 3 dan 40 mg gacha bo'lgan dozalarda ular shizofreniyaning paranoid va sirkulyar shakllarini davolashda, ayniqsa autizmning apato-abulik klinik ko'rinishi namoyon bo'lganda qo'llaniladi. Flupentiksolning depo shakllaridan foydalanilganda, in'eksiya 2-4 haftada 1 marta amalga oshiriladi. Og'iz orqali yuboriladigan dozani flupentiksolning parenteral sutkalik dozasi ga aylantirish uchun 4 marta kamaytiriladi.

Nojo'ya ta'siri: Flupentiksolning nojo'ya ta'siri odatda flufenazinga o'xshaydi, garchi ular sezilarli darajada pastroq bo'lsa ham (kunlik dozasi 3 mg dan kam bo'lsa, ekstrapiramidal buzilishlarning chastotasi 5% dan oshmaydi).

Ishlab chiqarilish shakli: 0,5; 1 va 5 mg tabletkalar; depo eritmasi 2 va 10% li dekanolat shaklida 1 ml ampulalarda; 10 ml lik flakonlarda 10% tomchi shaklida.

Butirofenon va difenilbutilpiperidin hosilalari



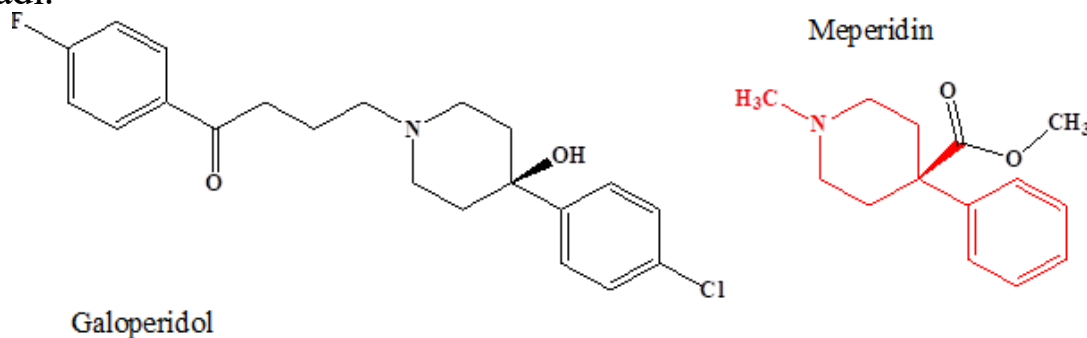
A. Ushbu turdagi molekulalarning maksimal faolligi fenol halqasining para-pozitsiyasida elektron manfiy o'rnini bosuvchi F yoki CF₃ mavjudligi bilan ta'minlanadi.

B. Molekulaning antipsixotik xususiyatlarini kamaytirmasdan, butil zanjirining C₁-holatidagi aromatik bilan keto guruhini almashtirish uning faolligini sezilarli darajada uzaytirishi mumkin (difenilbutilpiperidinlar sinfi deb ataladi).

C. Butil alifatik zanjirning uzayishi, qisqarishi yoki shoxlanishi molekulaning faolligini keskin pasaytiradi.

D. Butil zanjirining terminal qismi halqa bilan yopilgan tert-amino guruhiga ulanishi kerak.

Galoperidol (Haloperidol, Senorm) Galoperidolni opioid analgetik meperidinning N-metil guruhini butirofenon bilan almashtirish sifatida ko'rib chiqish mumkin. Galoperidol neyroleptiklarning polivalent klinik guruhiga kiradi.



O'ziga xos xususiyatlari:

- Kuchli D₂-falajlovchi (fenotiazinning piperazin hosilalaridan sezilarli darajada faolligi yuqori) va psixozning produktiv belgilarini samarali yo'q qiladi. Fenotiazinning piperazin hosilalari singari, uning ta'siri keskindir.

- Markaziy va periferik α -adrenergik retseptorlarga deyarli ta'sir qilmaydi, shuning uchun u psixomotor qo'zg'alishni tezda to'xtatishga qodir bo'lsa-da, psixosedativ ta'sir ko'rsatmaydi. α -adrenergik retseptorlarga ta'sir etmasligi sababli galoperidolni berilganda gipotenziv ortostatik reaksiyalarni keltirib chiqarmaydi.

- Uning qusishga qarshi ta'siri xlorpromazinnikidan 50 baravar yuqori.

- M-xolinolitik faolligi pastligi bilan farqlanadi (bunda u piperazin fenotiazinlari bilan taqqoslanadi). Bir tomondan, bu ko'z va ichki organlarga salbiy ta'sirlarning kam uchraydigan chastotasini (taxikardiya, aritmiya, ichak funksiyasining buzilishi, siydikni ushlab turish) lekin boshqa tomondan, kuchsiz M-xolinolitik faollik va bazal gangliylarda D₂-retseptorlarini qamal qilish kombinatsiyasi juda jiddiy ekstrapiramidal o'zgarishlarga olib keladi. Ekstrapiramidal o'zgarishlarning rivojlanish chastotasi bo'yicha galoperidolni fenotiazinning piperazin hosilalari bilan solishtirish mumkin. Ekstrapiramidal sindromning o'zi ko'pincha tardativ diskineziya, akatiziya va parkinson sindromi shaklida amalga oshiriladi.

- Galoperidol fenotiazin piperazin hosilalarining samarasiga oʻxshash faollashtiruvchi taʼsirning mavjudligi bilan tavsiflanadi, ammo faollashtiruvchi taʼsirning asosiy maqsadi aqliy emas, balki xatti-harakatlarning motor komponentidir (bemorda gipersteniklik rivojlanadi, faollikka intilish, u jonli va faol boʻladi).

Qoʻllanilishining oʻziga xos xususiyatlari. Bu, ayniqsa, psixozning gallyutsinatsiyali alomatlari vohima ustun boʻlgan shaxslarda, shuningdek, tizimlashtirilmagan vohimali gʻoyalari boʻlgan bemorlarda samarali. Aksincha, affektiv oʻzgarishlar, shuningdek, salbiy alomatlar, ruhiy avtomatizm hodisalari ustun boʻlgan psixozlarga nisbatan galoperidol samarasizdir. Psixozni uzoq muddatli davolashda shuni esda tutish kerakki, galoperidolning takroriy kurslari har doim boshlangʻich kursga qaraganda kamroq samaralidir.

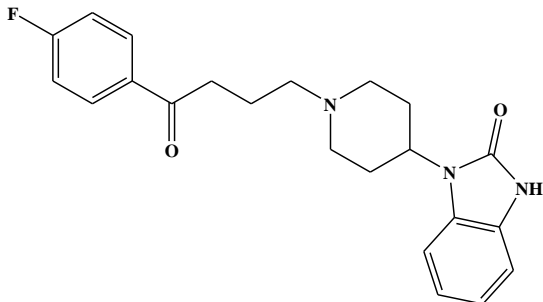
- Galoperidolni qoʻllanilishi:
- Paranoid shizofreniya, alkogolli psixoz va deliriy, Genington kasalligini davolash uchun.
- Shizofreniyaning katatonik shaklida, maniakal-depressiv psixozning maniakal bosqichida, oligofreniya va demensiyada, surunkali spirtli ichimliklarga qaramlikdagi psixomotor qoʻzgʻalishlarni bartaraf etish uchun.
- Markaziy kelib chiqqan qusishni bartaraf etish uchun.

Dozalash. Surunkali yuzaga keladigan psixozlar boʻlsa, davolash galoperidolni kuniga 1-2,5 mg dozada ogʻiz orqali buyurish, dozani asta-sekin kuniga 1 mg dan 30-40 mg gacha oshirish orqali amalga oshiriladi. Agar 2-3 hafta davomida muntazam qabul qilishda ijobiy dinamika boʻlmasa, davolanish toʻxtatiladi. Remissiyaga erishgandan soʻng, dekanotat 50 mg shaklida galoperidolning depo shakllarini mushak ichiga 2-4 haftada bir marta yuborishga oʻtishingiz mumkin.

Oʻtkir psixoz va psixomotor qoʻzgʻalishni toʻxtatish uchun galoperidolni 5-10 mg dozada mushak ichiga yoki tomir ichiga yuborish, 0,5-1,0 soatdan keyin bir yoki ikki marta takrorlash mumkin. Keyinchalik bemorda davo kursi ogʻiz orqali buyurish terapiyasiga oʻtkaziladi.

Ishlab chiqarish shakli: 1; 5 va 10 mg tabletkalar; tomchi shaklida 0,2% li 10 ml flakonlarda; 0,5% li 1 ml eritma ampulalarda; 5%-1 ml ampulalarda depo moyi eritmasi dekanotat shaklida.

Droperodol. U galoperidoldan ta'siri qisqaligi jihatdan farq qiladi: parenteral yuborish bilan ta'sir 3-10 daqiqadan so'ng rivojlanadi va atigi 2-4 soat davom etadi.



Droperidol xos xususiyat kuchli kataleptogen ta'sir (harakatsizlikni keltirib chiqarish qobiliyati), aniq psixosedativ ta'sir va galoperidolga qaraganda yorqinroq α -adrenergik falajlovchi faolligi bilan tavsiflanadi (α -adrenergik falajlovchi xususiyatlariga ko'ra, uni alifatik fenotiazin hosilalari bilan deyarli solishtirish mumkin). Droperidolning yuborilishi ortostatik tipdagi qon bosimining 20-25% ga kamayishi bilan birga keladi.

Qo'llanilishi va dozalash rejimlari. Droperidol an'anaviy psixiatriya amaliyotida surunkali psixozlarni davolash uchun kamdan-kam qo'llaniladi. Uning asosiy qo'llanilishi shoshilinch tibbiy yordamdir:

- Psixoz, oligofreniya, psixoorganik sindrom bilan og'riq shaxslarda psixomotor qo'zg'alishni to'xtatish uchun ta'sirga erishilgunga qadar har 0,5-1,0 soatda tomir ichiga yoki mushak ichiga 2,5-5,0 mg, lekin kuniga 10-20 mg dan ko'p bo'lmagan holda yuboriladi.

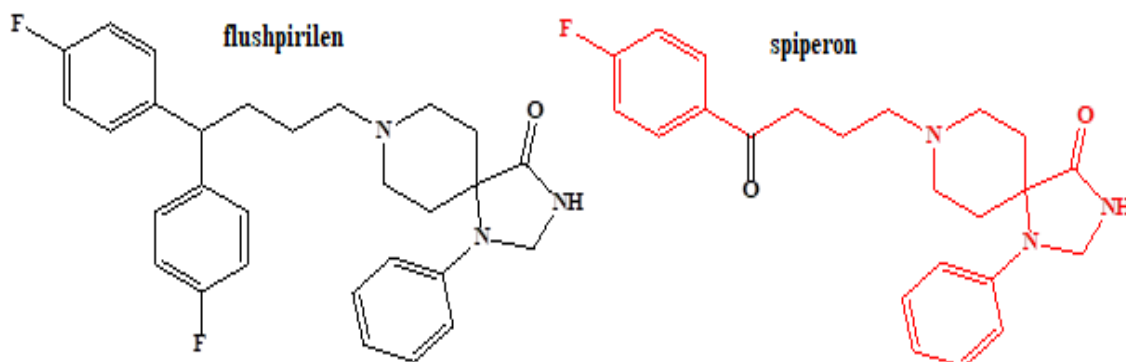
- Premedikatsiya uchun droperidol kattalarga mushak ichiga 2,5-5,0 mg dozada yuboriladi; bolalarga - amaliyotdan 15-45 daqiqa oldin tana vazniga 100 mkg/kg.

- Neyroleptanalgeziyani o'tkazish uchun vena ichiga 15-20 mg (6-8 ml) boshlang'ich dozada 50-100 mkg fentanil bilan birga yuboriladi. Keyinchalik ular tomir ichiga yuborish orqali 0,75-1 mkg/kg/soat ushlab turuvchi dozada o'tadilar.

- Gipertenik krizni bartaraf etish va o'pka shishida shoshilinch yordam uchun droperidol tomir ichiga 2,5-5,0 mg dozada 10 ml fiziologik eritmada sekin yuboriladi (ular droperidolning qon tomirlarini bo'shashtirish va tomirlar umumiy qarshiligini kamaytiradi., shuningdek, kichik qon aylanish doirasidagi qon tomirlariga qarshilik ko'rsatish uchun).

Ishlab chiqarish shakli: 0,25% eritma 2 va 5 ml ampulalarda; 10 ml flakonlarda.

Flushpirilen (Fluspirilene, IMAP) Difenilbutilpiperidinning hosilalariga kiradi. IMAP tijorat nomi **IntraMuscular AntiPsychotic** qisqartmasidan olingan. Kimyoviy jihatdan uni butirofenon, spiperon hosilasi deb hisoblash mumkin bo'lsa-da, klinik jihatdan flushpirilen xlopromazinni eslatuvchi xususiyatlarga ega.



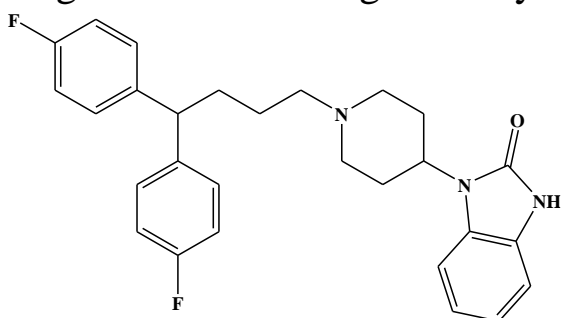
Antipsixotik, psixosedativ va qusishga qarshi ta'sirga ega, bu xossalarning yuzaga chiqishi bo'yicha xlorpromazindan bir oz sustroq.

Qo'llanilishining o'ziga xos xususiyatlari. Flushpirilen paranoid shizofreniya bilan og'rigan bemorlarda uzoq muddatli qo'llab quvvatlovchi terapiyasi uchun ishlatiladi. Mushak ichiga bir marta yuborilgandan so'ng, flushpirilen tizimli qon aylanishida 4 soat ichida paydo bo'ladi va 7-10 kun davomida terapevtik ahamiyatga ega darajada qoladi (yarim parchalanish davri 3 hafta).

Odatda, flushpirilen haftada 2-12 mg/hafta dozada mushak ichiga kiritiladi.

Ishlab chiqarish shakli: 0,2% li eritmada 2 ml dan ampulalarda.

Pimozid (Pimozide, ORAP) kimyoviy jihatdan droperidolning difenilbutilpiperidin hosilalariga kiradi. Yetarli darajada kuchli D₂ falajlovchi ta'sirga ega pimozid α -adrenergik retseptorlarni va M-xolinergik retseptorlarni juda sust falajlaydi, shuning uchun uning antipsixotik ta'siri qon bosimidagi yoki ichki organlarning funksiyalaridagi kiruvchi o'zgarishlar bilan birga kelmaydi.



Psixotrop ta'sir doirasi xlorpromazinga o'xshaydi. Odatda, kun davomida pimozidning bir martalik dozasi yetarli; uning ta'siri 2 soatdan keyin rivojlanadi va 24 soat davom etadi.

Qo'llanilishining o'ziga xos xususiyatlari. Pimozid Tourette sindromi, tiklarni davolashda juda samarali va paranoid shizofreniya bilan og'rigan bemorlarda ushlab turuvchi davolash uchun ishlatilishi mumkin. Tiklarni davolashda pimozid kuniga 1-2 mg dozada, dozani har kuni 1-2 mg ga asta-sekin oshirib, samarali dozaga qadar (odatda kuniga 10 mg/sutkasiga)

buyuriladi. Shizofreniyani ushlab turuvchi terapiyada pimozidning dozalari kuniga 10-20 mg ni tashkil qiladi.

Nojo‘ya ta’siri: Pimozid flushpirilenga qaraganda tez-tez ekstrapiramidal o‘zgarishlarni keltirib chiqaradi, bundan tashqari, uni qo‘llashda EKG va yurak ritmining buzilishi rivojlanishi mumkin, shuning uchun pimozid bilan davolashning butun kursi davomida EKGni kuzatib borish kerak.

Ishlab chiqarish shakli: 1 va 4 mg tabletka ko‘rinishida

1.6. ATIPIK NEYROLEPTIKLAR

Atipik antipsixotiklar shizofreniyani davolash uchun ishlatiladigan zamonaviy dorilar deb hisoblanadi. Ular o‘z nomlarini noto‘g‘ri nuqtai nazardan oldilar, chunki tipik neyroleptiklarning antipsixotik ta’siri ularning ekstrapiramidal tizimga ta’siri bilan bog‘liq. Yangi dorilar, ayniqsa, ushbu antipsixotiklar sinfining birinchisi - amisulpirid va klozapin bemorning motorli ko‘nikmalariga kuchsiz ta’sir qilganligi sababli, ular atipik deb ataldi. So‘nggi paytlarda atipik antipsixotiklar atamasi o‘rniga ingliz tilidagi adabiyotlar, ko‘proq “yangi antipsixotiklar” («novel antipsychotics») yoki “ikkinchi avlod antipsixotiklari” («second-generation antipsychotics») deb nomlanadi.

AQShda tipik antipsixotiklar amalda qo‘llanilmaydi. Evropada ulardan foydalanish chastotasi mamlakatning iqtisodiy rivojlanish darajasiga bog‘liq.

Mamlakatimizda eng ko‘p qo‘llaniladigan atipik antipsixotiklar guruhiga quyidagilar kiradi: klozapin (Leponex), risperidon (Rispolept), olanzapin (Zyprexa), kvetiapin (Serokvel), ziprasidon (Zeldox), sertindol (Serdolekt), aripiprazol (Abilifay) (1.12-jadval)). Ba’zi psixiatrlar benzamid hosilalarini atipik antipsixotiklar sifatida tasniflashadi: sulpirid (eglonil) va amisulpirid (solian), ammo barcha mualliflar bu nuqtai nazarga qo‘shilmaydi. Yaqinda yana ikkita yangi antipsixotiklar sintez qilindi: azenapin va bifeprunoks, ammo bu dorilarning klinik sinovlari hali yakunlanmagan.

Atipik antipsixotiklar nafaqat shizofreniyani davolashda, balki boshqa psixozlarni davolashda ham qo‘llaniladi: organik va affektiv, intoksikatsiya va yuqumli, bekor qilish sindromlari va qarilik psixozlari (1.13-jadval).

1.12-jadval. Atipik antipsixotiklar

Xalqaro patentlanmagan nomlanishi	Sotuv nomi	Ishlab chiqarilgan yili	O'rtacha dozasi (mg)	Samaradorligi	Asosiy no'jo'ya ta'siri
Klozapin	Leponex	1978	200-400	Shizofreniyaning ijobiy, salbiy va kognitiv belgilariga nisbatan yuqori samaradorlik, hatto uning rezistentlik holatida ham.	Yaqqol sedativlik, gipersalivatsiya, qon bosimining o'zgarishi, taxikardiya, ich qotishi, tutqanoq sindromi, neytropeniya, agranulotsitoz, miokardit
Zotepin	Nipolept	1995	100-400	Yengil rivojlangan samaradorlik, rezistent shizofreniyaga faollikni mavjid emasligi	Yengil rivojlangan tinchlantiruvchi, dozaga bog'liq extrapiramidal o'zgarishlar
Risperidon	Rispolept	1995	2-6	Boshqa klassik antipsixotik vositalarga nisbatan shizofreniya qaytalanishida yengil rivojlangan samaradorlik	Giperprolaktinemiya, tutqanoq sindromi, davolashning dastlabki bosqichlarida bosh og'rig'i, ko'gil aynishi, xavotirlanish
Olanzapin	Zyprexa	1996	10-20	Ijobiy, salbiy va affektiv alomatlar bo'yicha yuqori samaradorlik, rezistent shizofreniya bo'yicha shubhali samaradorlik, klassik antipsixotiklarga nisbatan sezilarli afzallik.	Sedatsiya, ishtahaning oshishi, vazn ortishi, qandli diabet, kamdan-kam hollarda neytropeniya va kechki diskineziya, jigar fermentlarining qisqa muddatli o'zgarishi mumkin.
Ziprasidon	Zeldox	1997	80-160	Klassik antipsixotiklarga o'xshash samaradorlik, ijobiy, salbiy va affektiv simptomlarga qarshi samarali, anksiolitik ta'sirga ega, rezistent shizofreniyaga ta'sir qilmaydi.	Yengil tinchlantiruvchi, dozaga bog'liq QT oralig'ini uzaytirish kamdan-kam hollarda, , ekstrapiramidal o'zgarishlar va kechki diskineziya
Amisulpirid	Solian	1999	400-800	Boshqa klassik antipsixotik vositalarga nisbatan yengil rivojlangan samaradorlik	Giperprolaktinemiya, yengil rivojlangan extrapiramidal o'zgarishlar
Kvetiapin	Seroquel	2000	250-750	An'anaviy antipsixotiklarga o'xshash salbiy va ijobiy alomatlar o'rtacha samarali, rezistent shizofreniyada samarali emas.	Yengil rivojlangan tinchlantiruvchi, boshlang'ich ortostatik gipotenziya, taxikardiya, vazn ortishi, uglevod almashinuvidagi buzilishlar va QT segmentining uzayishi.
Aripiprazol	Abilify	2002	15-30	Shizofreniya va maniakal sindromning takrorlanishini to'xtatishda yuqori samaradorlik, shizofreniyaning oldini olish vositasi sifatida samarali. Rezistent shizofreniyada kam samaradorlik	Terapiyaning dastlabki bosqichida quyidagilar mumkin: ko'ngil aynishi, qusish, qo'zg'alish, uyqu buzilishi, prolaktiniga nisbatan neytral, vazn ortishi va uglevod almashinuvi, kamdan-kam hollarda ekstrapiramidal simptomlar rivojlanadi.

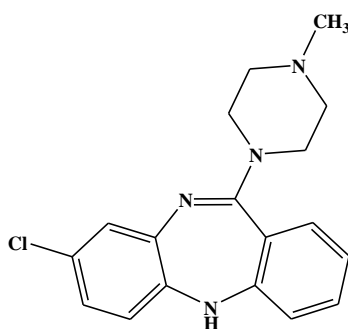
Atipik antipsixotiklarni qo‘llash mumkin bo‘lgan holatlar:

- Shizofreniya
- Shizoaffektiv va affektiv psixozlar
- Organik va senil psixozlar
- Intoksikatsion va infeksiyon psixozlar, bekor qilish sindromi
- Noaniq genezli psixomotor qo‘zg‘aluvchanlik
- Agripniya (kichik dozalarda)
- Autizm (kichik dozalarda)
- Obsessiv-kompulsiv buzilishlar (kichik dozalarda)
- Surunkali og‘riq sindromi (kichik dozalarda)

Quyida keltirilgan jadvalda ba‘zi bir keng qo‘llaniladigan atipik antipsixotiklar to‘g‘risida ma‘lumotlar keltirilgan.

J. Davis va boshqalar tomonidan o‘tkazilgan tadqiqotda ba‘zi zamonaviy atipik antipsixotiklar (amisulpirid, klozapin, olanzapin, risperidon) an‘anaviy antipsixotiklarga qaraganda samaraliroq ekanligi ko‘rsatilgan, ammo boshqa atipik antipsixotiklar (aripiprazol, kvetiapin, ziprasidon), aksincha, klassik antipsixotiklarga qaraganda samaradorligi pastroq hisoblanadi.

Clozapin (Clozapine, Azaleptinum, Laponex) Dibenzodiazepin hosilalariga kiradi. Ta‘sir mexanizmi: Klozapin D₂ retseptorlariga juda sust ta‘sir qiladi, uning ta‘sirining asosiy nishoni serotonin 5-HT₂ retseptorlari va gistamin H₁ retseptorlari, shuningdek (kamroq darajada) D₄ retseptorlari, α-adrenergik retseptorlari va M-xolinergik retseptorlari.



O‘ziga xos xususiyatlari:

• Kortikal va mezolimbik tuzilmalarning 5-HT₂ retseptorlari va D₄-dofamin retseptorlari falajlanishi klozapinning antipsixotik ta‘sirini ta‘minlaydi, deb ishoniladi.

• MNSning α-adrenergik retseptorlari va H₁-retseptorlari falajlanishi klozapinning kuchli psixosedativ ta‘siri bilan bog‘liq.

• Klozapin faollashtiruvchi ta‘sirga ega va psixozning salbiy alomatlarini yo‘q qiladi.

Klozapinning ta‘siri aniq bosqichga ega. Klozapinni qo‘llaganidan keyin 10-20 minut o‘tgach, bemor tinchlanadi va uxlab qoladi, muntazam foydalanishning 3-5 kunida tashvishlanish, sababsiz tajovuz va psixomotor qo‘zg‘alish to‘xtaydi. 1-2 haftaning oxiriga kelib, klozapinning haqiqiy antipsixotik ta‘siri paydo bo‘ladi, bu kuchayadi va 4-5 haftada salbiy

alomatlar kamayadi, bemorning aloqasi kuchayadi va ishga qiziqish paydo bo'ladi.

Qo'llanilishining o'ziga xos xususiyatlari. Klozapin 1968 yilda yaratilgan, ammo agranulotsitozni keltirib chiqarish qobiliyati tufayli XX asrning 70-yillari o'rtalarida muomaladan chiqarilgan. XX asrning 90-yillari boshlarida klozapin yana zahiradagi antipsixotik (ikkinchi qator) sifatida klinik amaliyotga kirdi. Klozapin shizofreniyaning paranoid, katatonik va gebefrenik shakllarini davolashda quyidagi hollarda qo'llaniladi:

- affektiv-vahimali buzilishlar, ajitatsiya, tajovuzkorlikning mavjudligi;

- salbiy belgilarning ustunligi;

- psixozning klassik antipsixotiklar bilan terapiyaga chidamliligi;

- an'anaviy antipsixotiklar bilan psixozlarni davolashda ekstrapiramidal buzilishlarning rivojlanishi.

Bundan tashqari, klozapin maniakal-depressiv psixozning maniakal bosqichida qo'llaniladi.

Dozalash. Davolash kuniga 12,5-25 mg dozadan boshlanadi, uni asta-sekin sutkasiga 25 mg dan to samarali dozagacha (kuniga 200-500 mg/sutkasiga) oshiriladi. Barcha sutkalik doza uyqudan oldin yoki sutkasiga 2-3 dozaga bo'lib olinadi.

Nojo'ya ta'siri: Klozapin deyarli tuberoinfundibulyar va nigrostrial tizimlarning D₂-retseptorlarini falajlamaydi, shuning uchun uni qo'llash giperprolaktinemiya, ekstrapiramidal buzilishlar kabi an'anaviy neyroleptik terapiya asoratlarning rivojlanishi bilan birga kelmaydi.

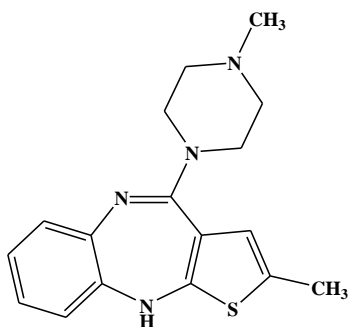
Klozapinni qo'llash ko'pincha bemorlarning tana vaznining sezilarli darajada oshishi bilan birga keladi.

Yuqori M-xolinolitik faolligi tufayli klozapinni qabul qilish ko'pincha obstipatsiya, so'lakning kamayishi (ba'zida gipersalivatsiya bo'lishi mumkin), akkomodatsiya parezi va taxikardiya bilan birga keladi.

Klozapinni qabul qilgan bemorlarning 0,8-1,0 foizida (odatda 2-6 haftalik terapiya davomida) halokatli agranulotsitoz (gemopoezning leykotsitlar miqdorini kamayishi) rivojlanishi mumkin, shuning uchun uni yuborish periferik qon rasmini kuzatish bilan birga bo'lishi kerak. (davolashning dastlabki 6 oyi har hafta, keyin oyiga ikki marta).

Klozapinni kuniga 500 mg dan ortiq dozada qabul qilganda, konvulsiv chegaraning pasayishi tufayli epileptiform tutilish rivojlanishi mumkin.

Ishlab chiqarish shakli: 25 va 100 mg tabletkalar; 0,5 va 1,0 g paketlarda eritma tayyorlash uchun granulalar; 2 ml dan ampulalarda 2,5% eritma.



Olanzapin (Olanzapine, Oleanz, Zyprexa) Bu tienobenzodiazepinning hosilasidir.

Ta'sir mexanizmi: U serotonin 5-HT₂- va H₁-gistamin retseptorlari uchun eng yuqori yaqinlikka ega bo'lib, ularning falajlanishini ta'minlaydi. Kamroq darajada D₁-D₄-tipdagi dofamin retseptorlarini, M-xolinergik retseptorlarini va α-adrenergik retseptorlarini qamal qilishga qodir. α-adrenergik va xolinergik tuzilmalarga qamal qiluvchi ta'siri bo'yicha u klozapindan past.

O'ziga xos xususiyatlari:

- Antipsixotik va psixosedativ ta'sirga ega, uning namoyon bo'lishida klozapin ta'siri bilan solishtiriladi. Klozapin singari, antipsixotik ta'sir asta-sekin paydo bo'la boshlaydi va sekinroq rivojlanadi (davolashning 2-oyiga kelib, 3-4 oylik muntazam foydalanish bilan maksimal darajaga yetadi).

- Psixozning salbiy ko'rinishlarini yo'q qiladi, shu bilan birga faollashtiruvchi ta'siri (tashabbuskorlik, ishga qiziqish) klozapinni qabul qilgandan ko'ra sustroq yuzaga chiqadi.

- Qo'zg'alishni to'xtatadi (psixomotor va affektiv), bemorning hatti-harakatiga korrekktiv ta'sir ko'rsatadi (atrofdagi haqiqatga tolerantlikni shakllantiradi).

- Olanzapinning metabolizmi CYP1A2 va CYP2D6 ishtirokida sodir bo'ladi, shuning uchun u asosan CYP3A4 sitoxrom izoformasi bilan metabolizmga uchraydigan boshqa psixotrop dorilar, antikoagulyantlar, bronxodilatatorlar va antigipertenziv dorilarning metabolizmiga deyarli ta'sir qilmaydi. Biroq, CYP1A2 induktorlari (omeprazol, rifampitsin) va uning ingibitorlari (fluoksetin, fluvoksamin) mos ravishda uning yo'q qilinishini tezlashtirishi yoki sekinlashtirishi mumkin.

Qo'llanilishi va dozalash rejimi.

1. Salbiy belgilar yoki affektiv buzilishlar bilan kechadigan shizofreniyani davolash oziq-ovqat iste'mol qilishdan qat'iy nazar, kuniga 1 marta 5-10 mg dozadan boshlanadi. 4-5 kun davomida yaxshi qabul qilinsa doza kuniga 10-20 mg gacha oshiriladi.

2. Maniakal qo'zg'alishni bartaraf etish va o'tkir maniyaning davolash uchun - 10 mg olanzapinni mushak ichiga yuboriladi, in'eksiya 2 va 4 soat

oralig'ida 3 marta. Keyinchalik preparatni kuniga 5-20 mg dozada og'iz orqali yuborishga o'tiladi.

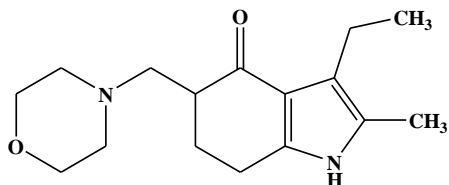
3. Demensiyada qo'zg'alishni bartaraf etish uchun - 2 soatlik interval bilan 2,5 mg olanzapinni mushak ichiga 2 marta yuborish.

4. An'anaviy davolanishga chidamli maniakal-depressiv psixozning depressiv epizodida olanzapinning samaradorligi haqida dalillar mavjud.

Nojo'ya ta'siri: Umuman olganda, olanzapin klozapinga qaraganda ancha yaxshi o'zlashtiriladi. Olanzapinni qo'llashda qon tizimida buzilishlar (neytropeniya) bemorlarning 0,01-0,1% da uchraydi va qoida tariqasida o'limga olib kelmaydi. Klozapindan farqli o'laroq, olanzapinni tez-tez qabul qilish (30-35% hollarda) ekstrapiramidal buzilishlar (yurishning buzilishi, akatiziya shaklida) va giperprolaktinemiya bilan birga bo'lishi mumkin (garchi uning klinik ko'rinishi ginekomastiya, amenoreya-galaktoreya ko'rinishida bo'lmasa ham). Klozapin singari, olanzapin qabul qilinganda ham tana vazni ortishi mumkin (odatda haftasiga 400-500 g) va davolanish to'xtatilgandan keyin ham tana massasi ortishi davom etadi.

Ishlab chiqarish shakli: 2,5; 5; 7,5 va 10 mg tabletka ko'rinishida; 10 mg poroshok flakonlarda.

Molindon (Molindone, Moban) digidroindolning hosilasidir. Mobanni barcha atipik neyroleptiklarning "eng atipiki" deb hisoblash



mumkin: ta'sir qilish mexanizmi bo'yicha u ko'proq tipik (klassik) neyroleptiklar guruhiga kiradi, shu bilan birga atipik dorilar guruhining barcha klinik xususiyatlarini ko'rsatadi. Uning D₂ retseptorlarini qamal qilish qobiliyati serotonin 5-HT₂ retseptorlari antagonizmidan 40 baravar yuqori, lekin u asosan mezolimbik miya tuzilmalari bilan bog'liq holda amalga oshiriladi.

O'ziga xos xususiyatlari:

- Farmakologik faollik spektriga ko'ra, u fenotiazinning piperazin hosilalariga eng yaqin. Ular kabi, u minimal psixosedativ va antipsixotik ta'sirga ega.

- Faollashtiruvchi ta'sirga ega, psixozning salbiy ko'rinishlarini yo'q qiladi.

- α -adrenergik retseptorlari va M-xolinergik retseptorlarini minimal darajada falajlaydi, shuning uchun u qon bosimi darajasini, yurak-qon tomir tizimining funksiyalarini deyarli o'zgartirmaydi va ko'rish organlari va oshqozon-ichak traktiga atropinga o'xshash ta'sir ko'rsatmaydi.

- Fenotiazin hosilalari singari, u to‘qimalarga yaqqol ta’sirlovchi xususiyatga ega, iloji boricha tabletkalar yoki sirop bilan teriga tegmaslikka harakat qilish tavsiya etiladi.

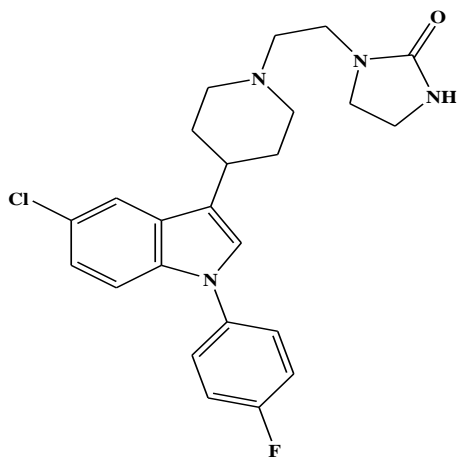
- Molindon ko‘pincha agranulotsitozning rivojlanishiga olib kelishi mumkin (suyak iligi leykotsitlar o‘rishini susaytirishi va neytropoezni to‘xtatish), shuning uchun uni qo‘llashda vaqti-vaqti bilan (oyiga 2 marta) periferik qon leykotsitlari ko‘rsatkichlarini kuzatib borish tavsiya etiladi. Agar ular $4 \times 10^6/l$ gacha kamaysa, preparatni qabul qilishni to‘xtating.

- Tipik neyroleptiklar singari, molindon boshqa atipik antipsixotiklarga xos bo‘lmagan ekstrapiramidal o‘zgarishlarni keltirib chiqaradi.

Qo‘llanilishi va dozalash rejimi.

Molindon paranoid shizofreniyaning surunkali produktiv va negativ alomatlar bilan og‘rigan bemorlar uchun ishlatiladi. Davolashning boshida molindon kuniga 50-75 mg dan 3-4 dozada olinadi, agar kerak bo‘lsa, doza 3-4 haftadan so‘ng kuniga 100-200 mg gacha oshiriladi.

Ishlab chiqarish shakli: 5; 10; 25; 50 va 100 mg tabletkalar; 2%-120 ml sirop flakonlarda.



Sertindol (Sertindole, Serlect) Bu indolning piperazin hosilasidir. Ta’sir qilish mexanizmiga ko‘ra, u MNS retseptorlari uchun nisbatan tor doirada yaqinlik bilan ajralib turadi: u faqat D_2 , D_4 va $5-HT_2$ retseptorlarini falajlaydi, α -adrenergik retseptorlarga juda sust ta’sir qiladi. M-xolinergik retseptorlari va H_1 gistamin retseptorlariga ta’sir qilmaydi.

O‘ziga xos xususiyatlari:

- Produktiv simptomlarni to‘xtatish qobiliyatiga ko‘ra, u fenotiazinning piperazin hosilalaridan kam emas, balki negativ alomatlarni ancha yaxshi darajada yo‘q qiladi.

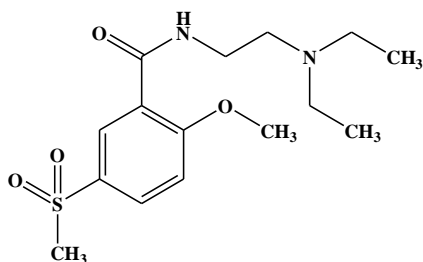
- Klassik neyroleptiklar kabi ekstrapiramidal buzilishlarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin va o‘zgarishlarning og‘irligi qabul qilingan dozaning hajmiga bog‘liq emas.

- U ancha yuqori kardiotsiklikka ega: sertindolni qo‘llash fonida QT oralig‘i uzayadi, bu og‘ir yurak aritmiyasini qo‘zg‘atishi mumkin. Bunday jiddiy proaritmik ta’sir sertindolning klinik qo‘llanilishini cheklaydi va EKG monitoringini talab qiladi (terapiyani boshlashdan oldin va davolashning 1-haftasi davomida).

Qo'llanilishi va dozalash tartibi.

• Sertindol paranoid shizofreniya va maniakal-depressiv psixoz surunkali produktiv va negativ alomatlar bilan og'riq bemorlar uchun ishlatiladi. Boshlang'ich doza kuniga 4 mg ni tashkil qiladi va asta-sekin samarali dozagacha ko'tariladi (odatda bir dozada kuniga 12-20 mg).

Ishlab chiqarish shakli: 4; 12; 16 va 20 mg qobiq bilan o'ralgan tabletkalar.



Tiaprid (Tiapride) Almashingan benzamid

hosilalari guruhiga mansub atipik neyroleptik. Ta'sir mexanizmi: Mezolimbik tizimning D₂ retseptorlarini qamal qilish qobiliyati va eng yuqori darajadagi yaqinligi bilan ajralib turadi, shu bilan birga u 5-HT₂ retseptorlari, α-adrenergik retseptorlari, M-xolinergik retseptorlari va H₁-gistamin retseptorlariga deyarli ta'sir qilmaydi.

O'ziga xos xususiyatlari:

• Tiapridning antipsixotik ta'siri o'rtacha kuchdagi psixosedativ ta'siri bilan birlashtirilgan.

• Psixoaktivlashtiruvchi faollikka ega emas, tiaprid negativ belgilarni bartaraf qiladi.

• Tiaprid visseral og'riq sindromida yuqori og'riq qoldiruvchi faollikka ega.

• Demensiya bilan og'riq keksa bemorlarda kognitiv funksiyani yaxshilashi mumkin.

• Tiaprid boshqa neyroleptiklarning antipsixotik ta'sirini kuchaytiradi, shu bilan birga u ekstrapiramidal o'zgarishlarni rivojlantirmaydi. Aksincha, tiapridni kiritish markaziy diskineziyalarni (tardativ diskineziya, akatiziya) yo'q qilishi mumkin.

• Tiaprid uchun (shuningdek, boshqa benzamidlar uchun) fenotiazin neyroleptiklarining piperazin hosilalari samarasi bilan taqqoslanadigan kuchli qusishga qarshi ta'sir bilan tavsiflanadi.

Qo'llanilishi va dozalash rejimi.

1. Giperkineziya va diskineziya (tardativ diskineziya, Gentington xoreasi, xoreaning boshqa shakllari, Turet sindromi, tiklar) 2-3 dozada kuniga 300-600 mg.

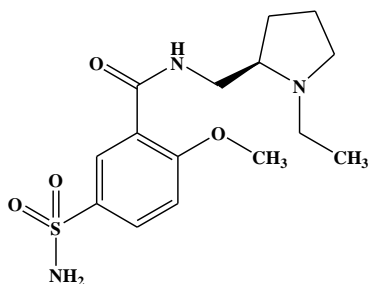
2. Klaster bosh og'rig'i, kuchli visseral og'riq sindromi, 2 dozada 200-400 mg/sutkasiga, samaraga erishgandan so'ng, doza 100-200 mg/sutkasigacha kamayadi.

3. Psixomotor qo'zg'alish bilan reaktiv psixozlar, o'tkir alkogolli psixoz, alkogolli va psixik qaramligi bo'lgan odamlarda abstinent sindromi 600-1200 mg/sutkasiga.

Nojo'ya ta'siri: Tiapridni qabul qilishda eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlar ekstrapiramidal tizimga ta'siri tufayli o'zgarishlardir. Qoida tariqasida, ular akatiziya, tardativ diskineziya, yomon sifatli neyroleptik sindrom shaklida namoyon bo'ladi.

Gipotalamus-gipofiz tizimining dofamin D-retseptorlarini qamal qilish prolaktin darajasining oshishiga va ayollarda galaktoreya-amenoreya, erkaklarda ginekomastiya va impotensiya rivojlanishiga olib keladi.

Ishlab chiqarish shakli: 100 mg tabletkalar.



Sulpirid (Sulpiride, Prosulpin, Betamax, Eglonil) Bu almashingan benzamid hosilasidir. U yuqori yaqinlikda dofamin D₂ retseptorlarini falaj qilish qobiliyatiga ega. Juda kichik darajada serotonin 5-HT₂ retseptorlarini bog'laydi va falajlaydi. Boshqa turdagi retseptorlarga (α -adrenergik retseptorlari, M-xolinergik retseptorlari va H₁-gistamin retseptorlari) deyarli ta'sir qilmaydi.

O'ziga xos xususiyatlari:

- Sutkasiga 600 mg dan kam dozalarda faollashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi va psixozning salbiy ko'rinishlarini yo'q qiladi.
- Kuniga 600 mg dan ortiq dozalarda u psixozning samarali belgilarini bostirishi mumkin.
- Minimal psixosedativ ta'sirga ega, holsizlik va uyquchanlik chaqirmaydi. Antidepressant ta'siri bor.
- Prokinetik samara bilan birgalikda qusishga qarshi ta'sirga ega (xlorpromazidan 140 marta samaraliroq). Prokinetik ta'sir oshqozon-ichak traktining (qizilo'ngach, oshqozon) yuqori qismlarining sfinkterlari tonusining oshishi va D₂ retseptorlari falajlanishi tufayli oshqozon tubi va qusish markazining trigger zonasi, peristaltikaning qo'zg'atuvchi (kaudal yo'naltirilgan) to'lqinlarining kuchayishi bilan birgalikda pastki ichak sfinkteri (ileosekal, rektosigmoidal) tonusining pasayishi sifatida tushuniladi.

Qo'llanilishi va dozalash rejimi.

1. Shizofreniyaning negativ va vasvasa belgilari, gipomaniakal va maniakal holatlar bilan kechadigan sust kechuvch shakllarida, ertalab 2-3

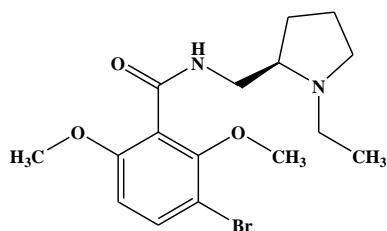
dozada kuniga 800-1600 mg (negativ belgilarning kechishi bilan - kuniga 400-600 mg).

2. Oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasini, gastroezofagial reflyuks kasalligini, prokinetik xossasiga asoslangan ichak ta'sirlanish sindromini davolash, markaziy kelib chiqishli ko'ngil aynishi va qusishni bartaraf etish: 2-3 dozada 150-300 mg/sutkasiga.

Nojo'ya ta'siri: Umuman olganda, tiapridning ta'siriga o'xshash, ammo sulpirid prolaktin sekretsiyasini sezilarli darajada oshiradi va giperprolaktinemiyaning nojo'ya ko'rinishlarini keltirib chiqaradi. Ekstrapiramidal buzilishlar tiapridni qabul qilishdan ko'ra kamroq rivojlanadi.

Ishlab chiqarish shakli: 50 va 100 mg kapsulalar; 50; 100 va 200 mg qobiq bilan o'ralgan tabletkalar; 0,5% li 200 ml flakonlarda og'iz orqali ichish uchun eritma; 2 ml – 5% li eritma shaklida ampulalarda parenteral foydalanish uchun ishlatiladi.

Remoksiptid (Remoxipride, Roxian) D₂ tipidagi retseptorlari uchun



yuqori selektiv bo'lgan benzamid hosilasi, boshqa turdagi retseptorlarga ta'sir qilmaydi (benzamid guruhidagi eng selektiv neyroleptik).

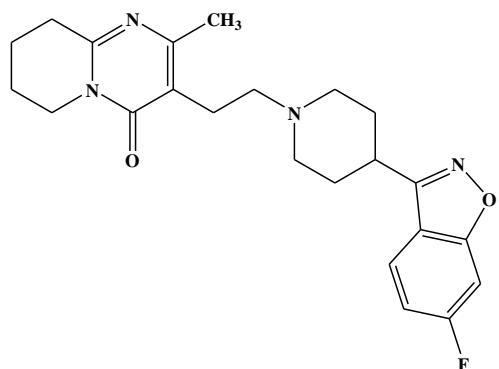
Antipsixotik samarasining yuzaga chiqishi jihatidan remoksiptid boshqa benzamid hosilalaridan sezilarli darajada ustundir va aslida galoperidol bilan solishtirish mumkin. Shu bilan birga, remoksiptid galoperidolning negativ belgilarga ta'sir qilishidan ko'ra yaqqolroqdir.

Remoksiptid shizofreniyaning paranoid, oddiy shakllarini davolash uchun, ayniqsa kasallikning klinik ko'rinishida negativ buzilishlar ustunlik qilganda qo'llaniladi.

Nojo'ya ta'siri: U yaxshi o'zlashtirilishi bilan ajralib turadi. Biroq, ekstrapiramidal buzilishlar 10-20% hollarda sabab bo'ladi, bu, bir tomondan, boshqa almashingan benzamid hosilalariga qaraganda ko'proq, lekin galoperidoldan kamroq.

So'nggi paytlarda remoksiptidning aplastik anemiyani (barcha turdagi gemopoezni to'liq susaytiradi) keltirib chiqarishi mumkinligi haqida ma'lumotlar bor, shuning uchun remoksiptid bilan davolash paytida periferik qonning ko'rsatkichlarini nazorat qilib turish kerak.

Ishlab chiqarish shakli: 75, 150 va 300 mg kapsulalar shaklida; 10%-2 ml eritmalar ampulalarda (100 mg/ml).



Risperidon (Risperidone, Rispolept)

Imidazolindinonlar guruhiga kiradi. U serotonin 5-HT₂ retseptorlari uchun yuqori yaqinlikka ega, bu dofamin D₂ tipidagi retseptorlarga qaraganda 20 baravar ko‘proq falajlaydi. U o‘rtacha α_1 -adrenergik reseptorlarni qamal qiluvchi faollikni saqlaydi, lekin H₁ tipidagi gistamin, 5-HT₁ tipidagi serotonin retseptorlariga juda kam ta‘sir qiladi va M-xolinergik retseptorlarga ta‘sir qilmaydi.

O‘ziga xos xususiyatlari:

- Vasvasalar, gallyutsinatsiyalar va tajovuzkor xatti-harakatlarga kuchli kesuvchi antipsixotik ta‘sir ko‘rsatadi, bu xususiyatda fenotiazinning piperazin hosilalaridan ustundir.
- Harakat faoliyatining qamal qilinishiga olib kelmaydi, qisman kataleptogen xususiyatga ega.
- Psixozning salbiy ko‘rinishlarini yo‘q qiladi, affektiv holatlarda davolovchi ta‘sir ko‘rsatadi: manikal ko‘rinishlarni kamaytiradi va depressiv hamda tashvishli alomatlarda kayfiyatni tiklaydi.

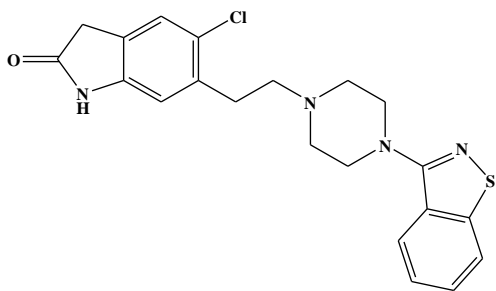
Qo‘llanilishi va dozalash rejimi.

Risperidon shizofreniyaning o‘tkir va surunkali produktiv belgilari, tajovuzkor hatti-harakatlar, affektiv buzilishlar va salbiy alomatlar bilan birga keladigan psixoz va shizofreniyani davolashda qo‘llaniladi. Ba’zida u maniakal-depressiv psixozni davolashda maniya va depressiya epizodlarini oldini olish uchun kayfiyatni barqarorlashtiruvchi vosita sifatida qo‘llaniladi (depressiv epizodlarga yanada aniq ta‘sir qiladi). Dastlabki doza kuniga 2 mahaldan 0,25-2 mg ni tashkil qiladi, 4 kundan boshlab uni kuniga 4-6 mg gacha oshirish mumkin.

Nojo‘ya ta‘siri: U yaxshi qabul qilinadi lekin, kamdan-kam hollarda ekstrapiramidal o‘zgarishlarni (asosan rigidlik-distonik buzilishlar va akatiziya shaklida) va giperprolaktinemiyaning keltirib chiqaradi. Bu holat 5-HT₂/D₂ retseptorlari falajlanishi bilan bog‘liq deb tushuntiriladi.

QT oralig‘ini o‘zgarishi orqali potentsial proaritmik ta‘sirga ega. Risperidonning so‘lak ajralishini kamaytirishi hisobiga, kariyes va paradont kasallikning rivojlanishiga to‘g‘risida ma‘lumotlar mavjud.

Ishlab chiqarish shakli: 1; 2; 3 va 4 mg tabletkalar, 0,1% eritma 30 va 100 ml flakonlarda.



Ziprazidon (Ziprazidone, Geodon) Bu imidazolindinonlar sinfining vakili bo‘lib, D₂ va D₃ retseptorlari bilan solishtirganda 5-HT₂ retseptorlarini ko‘proq qamal qilish qobiliyati bilan ajralib turadi. Shu bilan birga, u α_1 -adrenergik retseptorlarni kamroq falajlaydi va H₁ gistamin va M-xolinergik retseptorlariga

amalda ta’sir qilmaydi.

Ziprazidon o‘zining retseptorlari ta’siriga qo‘shimcha ravishda, markaziy asab tizimining sinapslarida noradrenalin va serotoninni qaytarib olishni qamal qiladi. Kichik dozalarda bu preparatning antidepressant faolligini keltirib chiqarishi mumkin.

Qo‘llanilishidagi o‘ziga xos xususiyatlari:

Ziprazidon antipsixotik ta’sirga ega bo‘lib, psixozning produktiv va negativ alomatlarini bartaraf qiladi. Hozirgi vaqtda uni qo‘llash galoperidol yoki dibenzodiazepin neyroleptiklarini qo‘llashdan hech qanday afzalliklarga ega emas, shuning uchun u kasallik tipik va boshqa atipik neyroleptiklarga chidamli bo‘lganida qo‘llanilishi kerak bo‘lgan 3-chi qator terapiya (chuqur rezerv) sifatida ko‘rib chiqiladi.

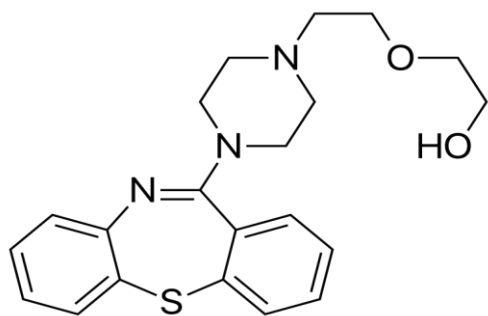
Davolash ziprazidoni kuniga 20 mg dozada, asta-sekin, har 3-4 kunda, uni terapevtik jihatdan samarali dozaga oshirish bilan boshlanadi (lekin 2 dozada kuniga 160 mg dan oshmasligi kerak).

Nojo‘ya ta’siri: 5-HT va D tipidagi retseptorlarning muvozanatli qamal qilinishi tufayli ziprazidon kamdan-kam hollarda ekstrapiramidal o‘zgarishlarni keltirib chiqaradi, atropinga o‘xshash ta’sirga ega emas va giperprolaktinemiyaning keltirib chiqarmaydi. Kuniga 80 mg gacha bo‘lgan dozalarda platsebo-nazorat ostida o‘tkazilgan tadqiqotlarda, parkinsonizm bilan kasallanishning biroz o‘sishi kuzatilgan bo‘lsa-da, u akatiziya yoki o‘tkir distoniya bilan kasallanishning sezilarli darajada oshishiga olib kelmaydi.

Boshqa barcha neyroleptiklardan farqli o‘laroq, ziprazidon tana vazniga minimal ta’sir ko‘rsatadi va uning sezilarli o‘shishiga olib kelmaydi.

Ziprazidon potentsial kardiotsik ta’sir bilan tavsiflanadi, bundan tashqari ziprazidon bilan QT oralig‘ini uzaytiradigan boshqa dori-darmonlarni qabul qilgan bemorlarda torsade de pointes aritmiya rivojlanishiga olib kelishi mumkin bo‘lgan EKGda QT oralig‘ining uzayishiga olib keladi.

Ishlab chiqarish shakli: 20; 40 va 60 mg kapsulalarda.



Kvetiapin (Kvetiapine, Katilept, Kventiaks, Gedonin) Dibenzotiazepin hosilalariga kiradi. Atipik neyroleptik, surunkali va o‘tkir shizofreniyani produktiv va negativ alomatlarini davolash uchun, bipolyar affektiv buzulishlarni, yirik depressiv buzilishlar (antidepressantlar bilan birgalikda) va boshqa ba’zi ruhiy

kasalliklarni davolash uchun ishlatiladi. Kvetiapin produktiv belgilarni davolashda tipik neyroleptiklardan kam emas, shu bilan birga u kamroq nojo‘ya ta’sir yuzaga keladi (xususan, ekstrapiramidal o‘zgarishlar va prolaktin darajasining oshishi kabi). Ushbu preparatning neyroleptik faolligi galoperidol bilan raqobatlashishi mumkin.

Kvetiapin miyadagi ko‘p sonli neyromediator retseptorlariga antagonistik ta’sir ko‘rsatadi. Serotonin ($5HT_{1A}$ va $5HT_2$), dofamin (D_1 va D_2), gistamin (H_1) va adrenergik (α_1 - va α_2 -) retseptorlariga yaqinlik bor; u miyadagi $5-HT_2$ retseptorlarining dofamin D_1 va D_2 ga qaraganda kuchliroq ingibitoridir. Shuningdek, u gistaminergik H_1 va α_1 -adrenergik retseptorlari uchun yuqori yaqinlikka ega va α_2 -adrenergik retseptorlari uchun pastroq yaqinlikka ega. M-xolinergik, benzodiazepin va GAMK retseptorlari uchun sezilarli yaqinlik yo‘q.

Qo‘llanilishidagi o‘ziga xos xususiyatlari:

Kvetiapin shizofreniyaning produktiv va negativ belgilariga qarshi samarali. Kvetiapin o‘rtacha va og‘ir maniakal epizodlar uchun monoterapiya sifatida samarali. Kvetiapinni davomli maniakal va depressiv epizodlarning oldini olish uchun uzoq muddatli qo‘llash to‘g‘risida ma’lumotlar yo‘q.

Kvetiapinni natriy valproat yoki litiy bilan birgalikda o‘rtacha va og‘ir maniakal epizodlarda qo‘llash bo‘yicha cheklangan ma’lumotlar mavjud, ammo bu kombinatsiyalangan terapiya odatda yaxshi qabul qilinadi.

Bundan tashqari, kvetiapin 300 mg va 600 mg I va II tip o‘rtacha va og‘ir bipolyar buzilishlari bo‘lgan bemorlarda samarali ta’sir qiladi. Shu bilan birga, kvetiapinning kuniga 300 mg va 600 mg dozada qabul qilinganda samaradorligi solishtirish mumkin.

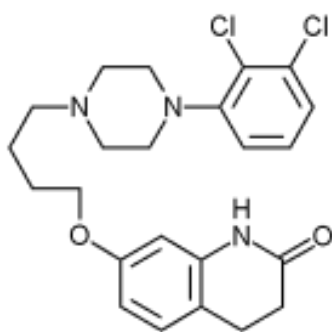
Kvetiapin shizofreniya va maniya bilan og‘irgan bemorlarda preparatni kuniga 2 marta qabul qilganda, kvetiapinning yarimparchalanish davri taxminan 7 soat bo‘lishiga qaramay samarali bo‘ladi. Kvetiapinning

5HT₂ va D₂ retseptorlariga ta'siri preparatni qabul qilganidan keyin 12 soatgacha davom etadi.

Kvetiapinni kuniga 800 mg gacha dozada o'rtachadan og'irgacha bo'lgan maniakal epizodlarni davolash uchun monoterapiya sifatida ham, litiy preparatlari yoki natriy valproat bilan birgalikda qo'llashda EPS va M-xolinolitiklar bilan bir vaqtda qo'llash bilan solishtirish mumkin edi.

Nojo'ya ta'siri: Ba'zi ma'lumotlarga ko'ra, kvetiapin xavfsizlik ko'rsatkichlari bo'yicha atipik neyroleptiklar orasida eng maqbul dori hisoblanadi. Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlar sedatsiya, uyquchanlik, ortostatik gipotenziya, bosh aylanishi, dispepsiya, ya'ni nisbatan yengil ko'rinishlar bo'lib, odatda preparatning dozasini kamaytirish bilan bartaraf etiladi.

Ishlab chiqarish shakli: 25; 50; 100; 200; 300 va 400 mg tabletkalarda



Aripiprazol (Aripiprazole) Kvinolinon hosilalariga kiradi. Aripiprazolning shizofreniyadagi terapevtik ta'siri dofamin D₂- va serotonin 5-HT_{1a} retseptorlariga nisbatan qisman agonistik faollik va serotonin 5-HT₂ retseptorlariga nisbatan antagonistik faollik kombinatsiyasi bilan bog'liq deb taxmin qilinadi.

Aripiprazol in vitroda dofamin D₂- va D₃-retseptorlari, serotonin 5-HT_{1a}- va 5-HT_{2a}-retseptorlari uchun yuqori affinitet va dofamin D₄-, serotonin 5-HT_{2c}- va 5-HT₇-, α₁-adrenergik retseptorlari va gistamin H₁ retseptorlari uchun o'rtacha yaqinlikka ega. Aripiprazol, shuningdek, serotoninni qaytarib olish joylariga o'rtacha yaqinlik bilan tavsiflanadi va muskarin retseptorlari uchun yaqinlik mavjud emas.

Qo'llanilishidagi o'ziga xos xususiyatlari:

Shizofreniyaning o'tkir xurujlarini davolash, shizofreniyani qo'llab-quvatlovchi terapiya.

Bipolyar I tip buzilishining o'tkir maniakal epizodlarini davolash va yaqinda maniakal yoki aralash epizodni boshdan kechirgan I tip bipolyar buzilishi bo'lgan bemorlarda qo'llab-quvatlovchi terapiya uchun.

Aripiprazol OD-Teva og'iz orqali yuborish uchun mo'ljallangan. Og'iz bo'shlig'iga tilning o'rtasiga solinishi kerak, u yerda u tezda eriydi. Tabletkani suyuqlik bilan yoki suyuqliksiz qabul qilish mumkin. Og'izda solinganda tabletkani mo'rt bo'lgani uchun uni blister ochilgandan so'ng

darhol qabul qilish kerak. Shu bilan bir qatorda, tabletka suvda eritiladi va natijada olingan suspenziya ichiladi.

Shizofreniya

Tavsiya etilgan boshlang'ich dozasi kuniga bir marta ovqat bilan yoki ovqatsiz 10-15 mg ni tashkil qiladi. Preparatning samaradorligi kuniga 10 dan 30 mg gacha bo'lgan dozalarda tasdiqlangan. Ammo kuniga 15 mg dan ortiq dozani oshirish preparatning samaradorligini oshirmaydi. Dozani oshirish 2 haftadan keyin amalga oshiriladi. Odatiy parvarishlash dozasi kuniga 15 mg ni tashkil qiladi. Terapiyani davom ettirish zarurati uchun bemorlarni muntazam ravishda tekshirish tavsiya etiladi.

Maniakal yoki aralash epizodli bipolyar buzulishlarda Monoterapiya.

Tavsiya etilgan boshlang'ich dozasi kuniga bir marta ovqatdan keyin yoki ovqatlanmasdan 15 mg ni tashkil qiladi. Agar kerak bo'lsa, dozani o'zgartirish kamida 24 soat oralig'ida amalga oshiriladi. Maniakal epizodlarda preparatning 3-12 hafta davomida qabul qilinganda kuniga 15-30 mg dozada samaradorligi ko'rsatilgan. Kuniga 30 mg dan ortiq dozalarning xavfsizligi klinik tadqiqotlarda baholanmagan.

I tip bipolyar buzilishi bo'lgan, maniakal yoki aralash epizodni boshdan kechirgan, kuniga 15 yoki 30 mg dozada kuniga 30 mg boshlang'ich dozada 6 hafta va keyin 6 oy davomida davolash paytida simptomlarning barqarorlashishini ko'rsatgan bemorlarni kuzatishda hamda 17 oygacha qo'llab-quvvatlovchi davolashning qulay profili o'rnatildi. Davomli qo'llab-quvvatlovchi terapiyasi zarurligini aniqlash uchun bemorlar vaqti-vaqti bilan tekshirilishi kerak.

Qo'shimcha sifatida litiy yoki valproat kislota bilan davolash.

Tavsiya etilgan boshlang'ich dozasi kuniga bir marta ovqatdan keyin yoki ovqatlanmasdan 15 mg ni tashkil qiladi. Ko'rsatmalarga qarab, dozani kuniga 30 mg gacha oshirish mumkin.

I turdagi bipolyar buzulish bilan og'riq bemorlarni kuzatishda litiy yoki valproat kislota preparatlariga qo'shimcha terapiya sifatida aripiprazol kuniga 10 dan 30 mg gacha bo'lgan dozalarda qo'llab-quvvatlovchi terapiyasining ijobiy ta'siri aniqlandi. Davomli qo'llab-quvvatlovchi terapiyasi zarurligini aniqlash uchun bemorlar vaqti-vaqti bilan tekshirilishi kerak.

Katta depressiv buzulishlar uchun qo'shimcha davolash

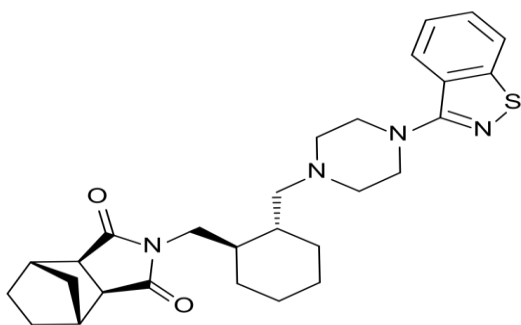
Antidepressantlarni davolashga qo'shimcha sifatida preparatni kuniga 5 mg boshlang'ich dozada buyurish tavsiya etiladi; Agar kerak bo'lsa va

yaxshi qabul qilingan terapiyada, sutkalik dozani haftada 5 mg dan maksimal darajaga oshirish mumkin, lekin kuniga 15 mg dan oshmasligi kerak. Davomli qo‘llab-quvvatlovchi terapiyasi zarurligini aniqlash uchun bemorlar vaqti-vaqti bilan tekshirilishi kerak.

Nojo‘ya ta’siri: Yurak qon-tomir tizimi: ko‘pincha - ortostatik gipotenziya, taxikardiya, ba’zan – bradikardiya, infarkt miokardi, QT intervalni uzayishi, yurak to‘xtashi. Ovqat hazm qilish tizimi: ko‘pincha - ko‘ngil aynish, ishtahani yo‘qolishi, dispepsiya, qusish, ich qotishi. Allergik reaksiyalar: anafilaksiya, angionevrotik shish, qichishish va toshma toshishi. Markaziy va periferik nerv tizimi: ko‘pincha – uyqusizlik, uyquchanlik, akatiziya, bosh aylanishi, tremor, extrapiramidal sindromlar, psixomotor qo‘zg‘aluvchanlik, depressiya, nevroz, so‘lakaylik, suisidal va maniakal g‘oyalalar.

Ishlab chiqarish shakli: 5; 10; 15 va 30 mg tabletkalarda

Lurazidon (Lurasidone, Latuda)



Benzisotiazol hosilalariga kiradi. D₂-dofamin va 5HT_{2A}- va 5HT₇-serotonin retseptorlari (mos ravishda Ki = 0,994; 0,47 va 0,495 nM) uchun yuqori yaqinlikdagi dofamin va monoamin retseptorlarining selektiv antagonisti.

Lurazidon shuningdek, α_{2C}- va α_{2A}-adrenergik retseptorlarini falajlaydi (mos ravishda Ki=10,8 va 40,7 nM), 6,38 nM yaqinlikdagi 5HT_{1A}-serotonin retseptorlariga qisman agonizmga ega. Lurazidon gistamin va muskarin retseptorlari bilan bog‘lanmaydi.

O‘ziga xos xususiyatlari:

- Lurazidonning antipsixotik va normotimik ta’siri, boshqa antipsixotiklar kabi, D₂ dofamin retseptorlarining qamal qilinishi bilan bog‘liq. Shu bilan birga, lurazidon foydalaniladigan dozalarda D₁ va D₄ retseptorlari bilan bog‘lanmasdan, ayniqsa dofamin retseptorlarining D₂ kichik turi uchun juda yuqori selektivlikka ega.

- Prefrontal po‘stloqdagi ingibirlovchi GAMKergik neyronlarning tanasida 5-HT_{1A} retseptorlarini stimulyatsiya qilish GAMK chiqarilishini pasayishiga olib keladi va miya stvolining katexolaminergik yadrolariga proyeksiya qiluvchi glutamatergik piramidal neyronlarni tezlashtiradi. Bu dofaminergik neyron tanalarida qo‘zg‘atuvchi glutamatergik neyromediatorni kuchaytiradi, bu esa o‘z navbatida prefrontal po‘stloqqa

chiqadigan mezokortikal dofaminergik yoʻl faolligini oshiradi. 5-HT₇ va 5-HT_{2A} retseptorlari qoʻzgʻatuvchi faollikni namoyon etadi.

Qoʻllanilishi va dozalash rejimi.

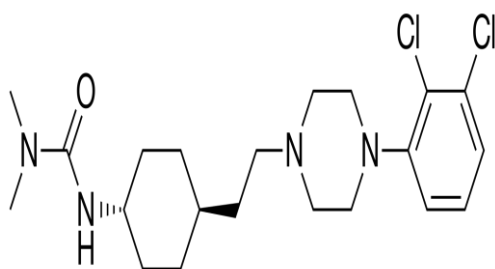
Shizofreniya bilan ogʻrigan katta yoshdagi bemorlarga Lurazidonning boshlangʻich dozasi kuniga kamida 40 mg ni tashkil qiladi, bunda bir martalik ogʻiz orqali ovqat bilan birgalikda qabul qilinadi.

Lurazidonning har qanday terapevtik dozalari (40; 60; 80; 120 va hatto 160 mg/sutkasiga) kerak boʻlganda va shifokorning tavsiyasiga koʻra, birinchi kunlardan boshlab davolash belgilanishi mumkin. Bu shoshilinch holatlarda, antipsixotiklarni inʼeksiya qilish kerak boʻlmagan hollarda lurazidonning muhim afzalligi hisoblanadi.

Boshqa har qanday antipsixotiklarda boʻlgani kabi, lurazidon terapiyasining samaradorligini va uning dozasining yetarliligini baholash terapiyaning 4-6-8 haftasidan oldin amalga oshirilishi kerak. Amerika Qoʻshma Shtatlari va Evropa Ittifoqi mamlakatlarida klinik foydalanish tajribasiga asoslangan lurazidonning eng keng qoʻllaniladigan dozasi, oʻtkir shizofreniya uchun kuniga 80 yoki 120 mg ni tashkil qiladi, baʼzi hollarda - kuniga 160 mg gacha) va bipolyar depressiya uchun kuniga 20 dan 60 mg gachani tashkil etadi.

Nojoʻya taʼsiri: Klinik tadqiqotlarda lurazidonning eng koʻp uchraydigan nojoʻya taʼsiri koʻngil aynishi, uyquchanlik, ekstrapiramidal buzilishlar (akatiziya, parkinsonizm, distoniya), tashvishlanish va qoʻzgʻalish, uyqusizlik, sedativlik, bosh ogʻrigʻi, bosh aylanishi va qayt qilish. Akatiziya va uyquchanlik dozaga bogʻliq nojoʻya taʼsirdir.

Ishlab chiqarish shakli: 20; 40 va 80 mg tabletkalar.



Kariprazin (Cariprazine, Reagila, Vrayler)

(Cariprazine, Reagila, Vrayler) Piperazin hosilalariga kiradi. Kariprazinning taʼsir qilish mexanizmi toʻliq maʼlum emas. Shunga qaramay, kariprazinning terapevtik taʼsiri D₃-, D₂-dofamin retseptorlari (mos ravishda Ki

0,085-0,3 va 0,49-0,71 nmol/l) va 5-HT_{1A}-serotonin retseptorlari (Ki 1,4-2,6 nmol/l) kombinatsiyasi bilan qisman agonizm taʼminlanadi, deb taxmin qilinadi va 5-HT_{2B} va 5-HT_{2A} serotonin retseptorlari va H₁-gistamin retseptorlari (mos ravishda Ki 0,58-1,1; 18,8 va 23,3 nmol/l) ga nisbatan antagonizm. Kariprazin 5-HT_{2C}-serotonin va α₁-adrenergik retseptorlari uchun past yaqinlikka ega (mos ravishda Ki 134 va 155 nmol/l). Kariprazinning muskarin xolinergik retseptorlari (IC₅₀ > 1000 nmol/l) bilan

sezilarli darajada yaqinligi yo'q. Ikki asosiy faol metabolit, desmetilkariprazin va didesmetilkariprazin, kariprazin bilan in vitro retseptorlari bilan bog'lanish va funksional faollik profiliga o'xshash.

O'ziga xos xususiyatlari:

Kariprazin farmakologik jihatdan samarali dozalarda D₂ retseptorlari bir xil darajada D₃ retseptorlari bilan bog'lanadi. Shizofreniya bilan og'rigan bemorlarda 15 kun davomida terapevtik dozalar oralig'ida kariprazin miyaning D₃ va D₂ dofamin retseptorlari bilan dozaga bog'liq bog'lanishi (asosan D₃ retseptorlari ustun bo'lgan hududlarda) kuzatilgan.

Kariprazinning QT oralig'iga ta'siri shizofreniya yoki shizoaffektiv buzilishi bo'lgan bemorlarda o'rganilgan. EKG Xolter monitoringi ma'lumotlari bemorlarda preparatni buyurishdan oldin va muvozanat holatiga kelgandan keyin 12 soat davomida olingan. Terapevtik dozadan (kuniga 9 mg yoki kuniga 18 mg) kariprazinni qo'llash bilan QT oralig'ining uzayishi kuzatilmadi. Kariprazin bilan davolangan bemorlarda QTc oralig'ining boshlang'ich darajasidan ≥ 60 ms ga uzayishi ham, QTc ning > 500 ms ga uzayishi ham qayd etilmagan.

Qo'llanilishi va dozalash rejimi.

Shizofreniya bilan og'rigan katta yoshdagi bemorlarga ovqat bilan bog'liq bo'lmagan holatda bir xil vaqtda bir martalik og'iz orqali qabul qilinadi.

Kariprazinning tavsiya etilgan boshlang'ich dozasi kuniga bir marta 1,5 mg ni tashkil qiladi. Keyinchalik, agar kerak bo'lsa, dozani asta-sekin kuniga 1,5 mg dan maksimal 6 mg/sutkasigacha oshirish mumkin. Minimal samarali dozani davolovchi shifokor klinik xulosalar asosida belgilaydi. Kariprazin va uning faol metabolitlarining yarim parchalanish davri uzoq bo'lganligi sababli, dozani o'zgartirish bir necha hafta davomida preparatning plazma konsentratsiyasiga kam ta'sir qiladi. Kariprazinni qabul qilishni boshlaganidan va har bir dozani o'zgartirgandan keyin bir necha hafta davomida bemorlarda nojo'ya ta'sirlar va organizmning davo jarayoniga javobini kuzatish kerak.

Nojo'ya ta'siri: Kariprazinning eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'siri 1,5 – 6 mg dozalarda akatiziya (19%) va parkinsonizm (17,5%). Bundan tashqari, tana massasining ortishi, ishtaha pasayishi yoki ortishi, ko'ngil aynishi, ekstrapiramidal buzilishlar, tashvishlanish va qo'zg'alish, uyqu buzilishi, taxiaritmiya va qayt qilish.

Ishlab chiqarish shakli: 1,5; 3; 4,5 va 6 mg kapsulalar.

1.13-jadval. Shizofreniyaning turli shakllarida neyroleptiklarni tanlash

Guruhlar	Shizofreniya shakllari				
	oddiy	gebefrenik	paranoid	katatonik	Sirkulyar
fenotiazinlar: • alifatik • piperazin • piperidin	- +	+ +	+ +	- +	+/-
Tioksantenlar			+		+
Butirofenonlar		+/-	+	+/-	+/-
difenilbutilpiperidinlar			+		
dibenzodiazepinlar		+	+/-	+	+/-
Indollar			+		
Benzamidlar	+		+		+
imidazolindinonlar	+		+		+

II. ANKSIOLITIK VOSITALAR

Anksiolitik vositalar (lotincha *anxius* – qo‘rquv, tashvish bilan ushlangan; yunoncha *lysis* – eritish, yo‘q qilish) yoki trankvilizatorlar (lotincha *tranquillum* – tinchlantirish) selektiv his-hayajonga qarshi ta’siriga ega bo‘lgan dorilar: ular qo‘rquv, tashvish, tajovuzkorlik, haddan tashqari his-hayajon belgilarini kamaytiradi.

2.1. ANKSIOLITIK VOSITALAR TASNIFI

Benzodiazepin hosilalari: diazepam, fenazepam, xlordiazepoksid, klonazepam, lorazepam

Triazolobenzodiazepinlar: alprazolam, triazolam

Azapiron hosilalari: buspiron

Propandiol almashingan karbamin efirlari: meprobramat

Difenilmetan hosilalari: benaktizin

2-merkaptobenzimidazol hosilalari: fabomotizol, afobazol

γ -aminomoy kislota hosilalari: fenibut

Amerikalik psixiatr Bendjamin Rash "trankvilizator" atamasini 1810 yilda zo‘ravon bemorlar uchun mo‘ljallangan yog‘ochdan yasalgan stul deb atagan. Faqat 150 yil o‘tgach, bu atama psixotrop dorilarning yangi sinfiga nisbatan qo‘llanila boshlandi. Benzodiazepin trankvilizatorlarining kashf etilishi tasodif tufaylidir. 1955 yilda kimyogar Leo Sternbax rahbarligida Hoffman-La Roche kompaniyasining laboratoriyasida bir necha yuz milligramm yangi kimyoviy modda sintez qilindi, u xodimlarning beparvoligi tufayli laboratoriya burchagida qolib ketdi va u yerda 2 yil yotdi. 1957 yilda xona yig‘ishtirilayotgan paytida unutilgan modda yana topildi va sinovdan o‘tkazildi. Ma’lum bo‘lishicha, u tajovuzkor hayvonlarni yuqori sedativ ta’sir ko‘rsatmasdan bemalol qo‘lga olish imkoniyatiga ega bo‘ldi. Birikma xlordiazepoksid nomini oldi va uning tijorat preparati librium bozorga 1959 yilda kirdi. Aynan shu vaqtdan boshlab tibbiyotda benzodiazepinlar davri boshlandi.

1963 yilda Roche ikkinchi benzodiazepin trankvilizatori diazepamni (Valium) chiqarish bilan bozorni monopoliyaga oldi, bu sedativ terapiyaning "oltin standarti" ga aylanadi. 1965 yilda kuchli gipnoz ta’siriga ega benzodiazepin - nitrazepam (mogadon) bozorga chiqarilgandan so‘ng Rochening pozitsiyasi nihoyat mustahkamlandi. Hozirgi vaqtda tibbiy amaliyotda 100 ga yaqin trankvilizatorlar qo‘llaniladi.

1991 yilda trankvilizatorlarni sotish hajmi 1,2 trln. dollarni tashkil etgan bo'lsa, bugungi kunda shifokorlar tomonidan yozilgan har beshinchi retsept psixotrop dorilar uchun retseptdir. Rivojlangan mamlakatlarda hozirda odamlarning 90% trankvilizatorlarni epizodik qabul qiladi va taxminan 20% ularni yil davomida doimiy ravishda qabul qiladi. Aytishimiz mumkinki, ma'lum darajada shifokorlar ham, bemorlar ham trankvilizatorlardan foydalanishga "jinnilik" qilishadi. Bundan tashqari, aniq stereotip shakllandi: yaxshi shifokor bo'lish nafaqat samarali davolash, balki barcha odamlar va ayniqsa bemorlar hayotning turli davrlarida boshdan kechiradigan tashvishlarni yengishga qodir; His-hayajon bilan kurashishning eng yaxshi usuli "mo'jizaviy tinchlantiruvchi tabletka" ni buyurishdir.

Anksiolitik vositalarni qo'llashning asosiy sohasi - ruhiy kasalliklar klinikasida nevrozni davolash va somatik bemorlarda nevrozga o'xshash holatlar. Shuni esda tutish kerakki, anksiolitik dorilar psixozlarning psixoproduktiv belgilarini bartaraf etmaydi, balki psixozlar va nevrozlarning faqat istalmagan affektiv (emotsional-sezuvchi) ko'rinishlarini bostirishga qodir. Bundan tashqari, anksiolitiklar bilan davolash simptomatik terapiya bo'lib, faqat kasallikning alomatlarini bostiradi, ammo uning kechishiga ta'sir qilmaydi va sababini bartaraf etmaydi.

Tushunchalarning ta'rifi. Nevroz - bu funksional, chegaralangan ruhiy kasalliklar guruhi bo'lib, u odamning ruhiy shikastlanishga (o'tkir, to'satdan va surunkali travmatik holat), hissiy yoki aqliy haddan tashqari zo'riqishlarga reaksiyasi bo'lib, uning muhim jihatlari o'rtasidagi ziddiyatga asoslanadi. Nevrozlar va psixozlar o'rtasidagi asosiy farq bemorning uning holatiga tanqidiy munosabatini saqlab qolishdir, lekin u o'z-o'zidan yovuz doirani yengishga qodir emas.

Nevrozning quyidagi asosiy shakllari mavjud:

- Nevrastenik - bu shaxsning imkoniyatlari ("Men qila olaman") va uning istaklari, talablari ("Men xohlayman") o'rtasidagi ziddiyatning natijasidir. Bu noaniq somatik shikoyatlar bilan birga keladigan asabiylashish, sabrsizlik, ishlashning pasayishi va charchoq bilan tavsiflanadi.

- Isterik - bu shaxsning da'volari ("Men talab qilaman") va ular bilan mos kelmaydigan ("hamma narsaga qaramay") atrofdagi haqiqatlari o'rtasidagi ziddiyatning natijasidir. Bu aniq somatovegetativ kasalliklar bilan tavsiflanadi, ular "o'zgaruvchan" xarakterga ega va o'zgargan hatti-harakatlar fonida o'zini namoyon qiladi. Ko'pincha, bu to'satdan "ko'rlik",

"falaj", "soqovlik" va boshqa jiddiy buzilishlar bo'lib, ular namoyishkorona o'ynash bilan birga keladi (baland xo'rsinish, qichqiriq, nola, qo'llarni burish), lekin har doim yaxshi tugaydi.

Obsesif-kompulsiv nevroz - intrapersonal tendensiyalarga, axloqiy tamoyillarga zid keladigan psixo-travmatik vaziyatni boshdan kechirish ta'sirida rivojlanadi ("Men kerak, lekin men qila olmayman"). Bu obsesif sindromning (lot. obsessio - blokada, qamal) mavjudligi bilan tavsiflanadi - bemorda bemorning shaxsiyatiga yot bo'lgan fikrlar, g'oyalar, his-tuyg'ularning qaytarib bo'lmaydigan, ixtiyoriy ravishda paydo bo'lishi yoki kompulsiv sindrom - harakatlarning paydo bo'lishi: ularning barcha tashqi maqsadga muvofiqligi uchun, og'riqli marosim shaklini oling. Nevrotik bemorlarning taxminan 1,5% nevrozning ushbu turidan aziyat chekmoqda (erkaklar ham, ayollar ham bir xil).

- Fobik nevroz (yunoncha phobos – qo'rquv) – chidab bo'lmas, aql bovar qilmaydigan qo'rquv, bemorning shaxsiyatiga yot har qanday predmet, jarayon (harakat), vaziyatlardan qochish. Hammasi bo'lib, fobik nevrozning 367 dan ortiq turlari mavjud - global variantlardan - tanatofobiya (o'lim qo'rquvi) yoki lissafobiya (jinnilikdan qo'rqish) dan aniq moddiy variantlar - oksifobiya (o'tkir narsalardan qo'rqish yoki uxlab yotgan go'zallik sindromi), agorafobiya (ochiq joylardan qo'rqish), giposofobiya (balandlikdan qo'rqish). Fobik nevroz barcha bemorlarning taxminan 3% ni ta'skil qiladi (erkaklar va ayollar teng). Maxsus shakl - vahima buzilishi shaklida nevrozning keskin kuchaygan ko'rinishi. Vahima buzilishi tashqi sabablarsiz yuzaga keladigan o'tkir tashvish (vahima) to'satdan hujumlari bilan namoyon bo'ladi, ular somato-vegetativ ko'rinishlar majmuasi bilan birga keladi:

- yurak urishi, taxikardiya, ko'krak qafasidagi titroq hissi;
- titroq yoki issiq chaqnashlar;
- terlash;
- tremor;
- havo etishmasligi hissi, nafas qisilishi, bo'g'ilish;
- ko'ngil aynishi, qorin bo'shlig'idagi noqulaylik;
- bosh aylanishi, o'lim yoki aqldan ozish qo'rquvi.

Yuqoridagi belgilarning kamida 4 tasi paydo bo'lishi bilan xuruj 5 dan 30 minutgacha davom etadi. Qoidaga ko'ra, bir oy ichida 4 yoki undan ko'p hurujlar (yoki 1 huruj, keyin uning takrorlanish ehtimoli bilan bog'liq holda 4 haftalik tashvish) mavjud. Nevrotik bemorlarning 1,5% da vahima reaksiyalari, ayollarda esa 2-3 marta tez-tez uchraydi.

- Gipoxondrik nevroz (yunoncha gipoxondriya) - muayyan travmatik vaziyat va uning bemor tomonidan talqin qilinishi o'rtasidagi ziddiyat sifatida yuzaga keladi ("Men o'zimni yomon his qilyapman, chunki yomonman"). Bu o'z sog'lig'iga haddan tashqari bog'lanib qolishi bilan tavsiflanadi, bu haqiqiy kasallikning mavjudligi bilan bog'liq emas, balki oddiy his-tuyg'ularning patologik talqini.

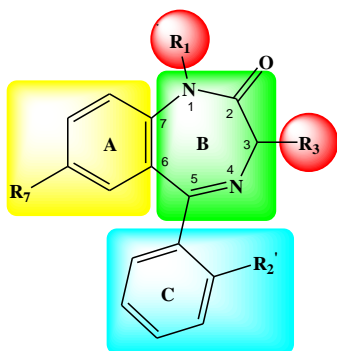
Qoida tariqasida, nevrozlar salbiy hissiy kayfiyat fonida yuzaga keladi, ko'pincha bemorda tashvish va qo'rquv hissiyotlari to'liq nevroitik ko'rinishi rivojlanishi uchun asos bo'ladi.

Tashvish - bu yaqinlashib kelayotgan yoki kelajakda yuzaga kelishi mumkin bo'lgan xavfning tarqoq, noaniq tuyg'usi, harakat bezovtaligi, atrof-muhitni idrok etishning o'zgarishi, shuningdek, somatik hislar majmuasi bilan birga keladigan tahdid: yurak urishi, nafas olish qiyinlashuvi, kaftlar terlashi, ko'ngil aynishi, tez-tez siyish va boshqalar.

Qo'rquv - bu hozirgi vaqtda insonning hayoti yoki farovonligiga tahdidning aniq-substantiv yoki samarali tuyg'usi. Bular. qo'rquv - bu aniq tashvish; o'z rejasini topgan tashvish.

2.2. BENZODIAZEPIN HOSILALARI

Hozirgi vaqtda ushbu dorilar guruhi trankvilizatorlar (anksiolitik dorilar) bozorida yetakchi o'rinni egallaydi. Benzodiazepinlar klinik amaliyotga 1961 yilda kiritildi (birinchi tijorat preparati xlordiazepoksid edi). Hozirgi vaqtda ushbu guruhning 3000 dan ortiq birikmalari sintez qilingan, ammo ulardan faqat 35 tasi tibbiyotda qo'llanilish o'rnini topdi.



Benzodiazepin molekulasi 3 ta halqadan iborat tizimga asoslanadi: A halqasi benzol bo'lib, 6,7 pozitsiyalarida yetti a'zoli diazepin B halqasi bilan konjugatsiyalangan bo'lib, unga 5-pozitsiyada boshqa benzol halqasi C biriktirilgan.

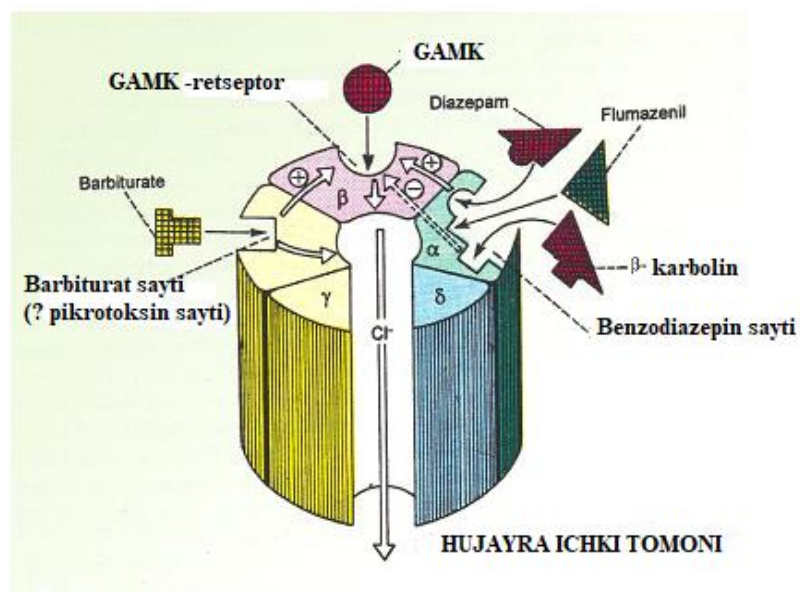
Benzodiazepinlarning tuzilishini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki:

1. A halqasi retseptorning BZ/ ω -joyining faol markazi bilan π - π o'zaro ta'siri uchun javob beradi, optimal o'zaro ta'sir qilish uchun esa R_7 holatidagi elektronni tortib oluvchi o'rinbosarlar (Cl yoki NO_2) zarur. Halqaning boshqa pozitsiyalariga o'rinbosarlarning kiritilishi molekulaning faolligini pasaytiradi.

2. C halqasi retseptor bilan gidrofobik va sterik o‘zaro ta’sirni ta’minlaydi, halqaning R₂ holatiga galogenlarning kiritilishi molekulaning faolligini oshiradi.

3. Diazepin B halqasi bevosita retseptorni faollashtiradi. Bu jarayonda asosiy rolni halqaning N₁-C₃ pozitsiyalarida karbamid yoki geterosiklik (triazol) guruhi bajaradi. Halqaning 4-5 imino guruhi molekula faoliyatini amalga oshirishda ishtirok etmaydi.

4. Diazepin halqasining N₁ va C₃ pozitsiyalaridagi almashtirishlar (va kamroq darajada R₇ o‘rnini bosuvchi) benzodiazepinning farmakokinetik



2.1-rasm. GAMKA-retseptor xlor ionofor kompleksi

Xlorid kanali asosiy ligand GAMK bilan ochiladi. Benzodiazepin maydoni GAMKA-retseptorlari ishini 2 yo‘nalishda modulyatsiya qiladi: diazepam tipidagi agonistlar retseptorning ishini osonlashtiradi va beta-karbolinlarning teskari agonistlari unga to‘sqinlik qiladi; flumazenil tipidagi antagonistlar ikkala modulyatorning ta’sirini yo‘q qiladi. Muallif: K.D. Tripathi, 2001 yil, rev.

xususiyatlarini aniqlaydi.

Ta’sir mexanizmi:

GAMKA retseptorlari - Cl-ionofor kompleksining BZ/omega-saytining

faol markaziga (alpha-gamma-sub birlik) ta’siri bilan bog‘liq. O‘zaro ta’sir

natijasi GAMKA-retseptorlarining

GAMK ga yaqinligining keskin oshishi

bo‘lib, mediatorning minimal

(ilgari fiziologik jihatdan befarq) miqdori ham

kanalni faollashtirish qobiliyatiga ega bo‘ladi

(2.1-rasm).

Benzodiazepinlar

ta’sirida xlorid kanalining eshiklarini ochish chastotasi oshadi va natijada tormozlovchi ion oqimi kuchayadi, hujayra membranasini giperpolarizatsiya qiladi va uni dam olish holatiga o‘tkazadi.

Farmakokinetikasi: Benzodiazepinlar kuchsiz asoslar bo‘lib, og‘iz orqali qabul qilingandan keyin juda yaxshi va to‘liq so‘riladi. Bunday holda, asosiy so‘rilish joyi o‘n ikki barmoqli ichak va ingichka ichak boshlang‘ich bo‘limlari hisoblanadi. Benzodiazepinlarning so‘rilish tezligini cheklaydigan asosiy omil ularning lipofilligidir. Ushbu guruhdan individual birikmalar uchun tizimdagi suv taqsimoti ko‘rsatkichlari: lipidlar 50 marta

farq qilishi mumkin. Soʻrilish tezligiga qarab, benzodiazepinlarni quyidagi tartibda joylashtirish mumkin:

triazolam, midazolam, alprazolam>diazepam>klonazepam,
temazepam>oksazepam, nitrazepam, flunitrazepam

Benzodiazepinlarni mushak ichiga yuborish bilan (lorazepamdan tashqari) ularning soʻrilishi va biologik samaradorligi ogʻiz orqali yuborishga qaraganda kamroq samarali va doimiydir. Buning sababi shundaki, inʼeksiya shakllaridagi klassik benzodiazepinlar kislotatuzlari shaklida boʻlib, mushaklar deposida faol boʻlmagan amidlar hosil boʻlishi bilan 2 bosqichli gidrolizga osonlikcha duchor boʻladi. Shuning uchun, benzodiazepinlarni yuborishning eng koʻp afzal yuborish yoʻllari ogʻiz orqali va tomir ichiga yuboriladi.

Qonda benzodiazepinlar erkin va oqsil bilan bogʻlangan holatda tashiladi, shu bilan birga bogʻlangan shaklning nisbati juda katta farq qiladi (flurazepam uchun 10% dan diazepam uchun 99% gacha). Shunisi qiziqki, diazepam va boshqa baʼzi benzodiazepinlar bilan nazariy jihatdan yuqori plazma oqsillari bilan bogʻlanishi, oqsil bilan yuqori bogʻlangan boshqa dori-darmonlarni qabul qilish paytida nomaqbul oʻzaro taʼsirlarning rivojlanishi bilan toʻla. Biroq, hozirgi kunga qadar bunday oʻzaro taʼsirlar haqida hech qanday hisobot eʼlon qilinmagan.

Yetarlicha lipofil moddalar sifatida benzodiazepinlar aʼzolar va toʻqimalarda yaxshi, tez va yetarlicha toʻliq tarqaladi, gematoplasentar va gematoensefalik toʻsiqlariga kirib, miya va homila toʻqimalarida qondagi bilan taqqoslanadigan kontsentratsiyalarni hosil qiladi. Koʻpgina benzodiazepinlar juda yuqori tarqalish tezligi bilan ajralib turadi, agar preparat epizodik qabul qilingan boʻlsa (masalan, kechqurun, uxlatuvchi sifatida), benzodiazepin taʼsirining tugashi nafaqat uning eliminatsiya qilish tezligi toʻqimalarda qayta taqsimlanish tezligi bilan belgilanadi. Bu xususiyat baʼzi benzodiazepinlarning uzoq yarimparchalanish davri va ularning taʼsirining qisqa muddati oʻrtasidagi aniq tafovutni tushuntirishga yordam beradi.

Deyarli barcha benzodiazepinlarning biotransformatsiyasi jigarda sitoxrom P450, ayniqsa CYP3A4 va CYP2C19 izotiplari ishtirokida sodir boʻladi. Benzodiazepin halqasining oʻrnini bosuvchi moddalar tuzilishidagi farqlarga qaramay, birikmalar almashinuvi bir qator umumiy bosqichlarni oʻz ichiga oladi.

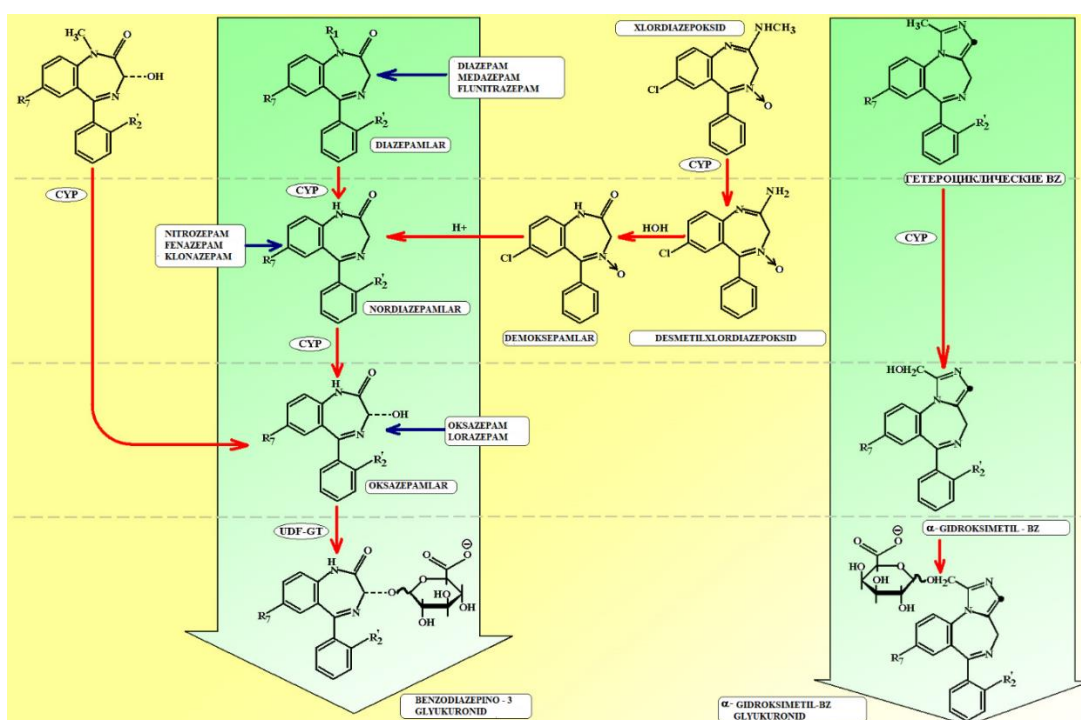
⇒ **Metabolizmning birinchi**, eng tez bosqichi diazepin halqasining N₁ holatidagi oʻrnini bosuvchi modifikatsiyani yoki olib

tashlanishini o'z ichiga oladi. Ushbu bosqich "diazepam" guruhining benzodiazepinlarini o'z ichiga oladi, biotransformatsiyaning yakuniy mahsuloti faol metabolit - nordiazepam (desmetildiazepam).

⇒ **Nordiazepam va nordiazepam** guruhining benzodiazepinlari metabolizmning ikkinchi bosqichiga kiradi, bu diazepam halqasining C₃ holatida P₄₅₀ ishtirokida oksidlanishdan iborat. Bu bosqich juda sekin ($t_{1/2} = 40-50$ soat) davom etadi va ikkinchi faol metabolit - oksazepamning shakllanishi bilan yakunlanadi.

⇒ **Oksazepam va benzodiazepinlar** guruhining oksazepamlari metabolizmning 3-bosqichiga - glyukuron kislotasi bilan sintetik reaksiyalarga, 3-gidroksi glyukuronidlar hosil bo'lishiga kiradi. Bu reaksiyaning tezligi ancha yuqori ($t_{1/2}=6-12$ soat) va metabolitlari faol emas. Yuqori reaksiya tezligi tufayli 2-bosqich metabolitlari deyarli to'planmaydi.

⇒ **Imidazolo va triazolo-benzodiazepinlar** geterotsiklik halqaning α -metil guruhining tez gidroksillanishi va keyinchalik faol bo'lmagan α -gidroksimetilbenzodiazepinlarning glyukuron kislotasi bilan konjugasiyasi bilan ikki bosqichli metabolizmga uchraydi (2.2-rasm).



2.2-rasm. Organizmda benzodiazepinlar metabolizmining umumiy ko'rinishi

Amaliy nuqtai nazardan, benzodiazepinlarning biotransformatsiyasi va eliminatsiya qilinishining xususiyatlarini umumlashtirib, ularning kichik guruhlariga quyidagi umumiy xususiyatlarni berishimiz mumkin:

⇒ **Oksazepamlar va geterosiklik benzodiazepinlar.** Ular yarim parchalanish davri qisqa ta'sirga ega. Doimiy qabul qilinganda ham, amalda

tanada to'planmaydi. Ular faol metabolitlarni hosil qilmaydi va kechasi qabul qilinganda ertalab uyquchanlik hissi paydo bo'lmaydi.

⇒ **Nordiazepamlar.** Ular uzoq yarim parchalanish davriga ega, ammo ularning ta'siri o'rtacha davom etadi, bu yog' va mushak to'qimalariga qayta taqsimlanish fenomeni bilan bog'liq. Metabolizm jarayonida ular faol metabolit - oksazepamni hosil qiladi, ammo tez konjugatsiya tufayli metabolitning organizmda to'planishi sodir bo'lmaydi. Bir martalik yoki epizodik qabul qilish bilan ular to'planmaydi, ammo muntazam ravishda qabul qilish ularning to'planishiga olib kelishi mumkin. Kechasi qabul qilinganda, ular "ertalabki ta'sir" fenomenini keltirib chiqaradi.

⇒ **Diazepam.** Ular uzoq yarim parchalanish davriga ega, ammo ularning ta'siri o'rtacha davom etadi, bu yog' va mushak to'qimalariga qayta taqsimlanish fenomeni bilan bog'liq. Biotransformatsiya jarayonida u 2 ta faol metabolitni hosil qiladi - nordiazepam (metabolizm sekinlashishi tufayli kumulyatsiyaga uchraydi) va oksazepam (amalda to'planmaydi). Ushbu dorilar guruhini epizodik iste'mol qilish ham preparat yoki uning metabolitining to'planishi bilan to'la bo'ladi, bu dorilarni kechasi qabul qilganda, "ertalabki ta'sir" fenomeni rivojlanadi.

Farmakologik samarasi: Benzodiazepin hosilalari ushbu dorilar guruhi vakillarining har birida turli darajada ifodalangan 7 ta farmakologik ta'sirning (2.3-rasm) kombinatsiyasi bilan tavsiflanadi:

1. Sedativ ta'sir. Benzodiazepinlar diqqatni, aqliy va harakat reaksiyalarining tezligini pasaytiradi, holsizlik va uyquchanlikni keltirib chiqaradi.

2. Anksiolitik (tashvishga qarshi) ta'sir. Benzodiazepinlar hayajonni, tashvishni, tajribalarning hissiy to'yinganligini va ularning qamrab olinishini kamaytiradi. Ular qo'rquvni, tashvishni bartaraf qiladi, tajovuzni kamaytiradi. Anksiolitik ta'sir dori vositalarining limbik tizim va gipotalamusning $GAMK_A$ -retseptorlari (BZ/ ω -sayt) ga, salbiy his-tuyg'ularni shakllantirishning ularning asosiy va vegetativ markazlariga ta'siri bilan bog'liq deb hisoblanadi.

Hayvonlarda o'tkazilgan tajribada benzodiazepinlar tormozlanishi mumkin bo'lgan hatti-harakatlarni (hayvonlar benzodiazepinlarni qabul qilganda, ular ilgari jazolangan narsalarni qildilar) va neofobiyaning (normal sharoitda, yangi muhitga joylashtirilgan hayvonlarda faol qidiruv faolligini ko'rsatmaydi) kamaytiradi. birinchi soatlarda, ammo benzodiazepinlarning kiritilishi fonida ular yangi binolarni faol ravishda o'rganishadi). Bu harakat

anksiolitik faoliyatning korrelyatsiyasi hisoblanadi. Opioid analgetiklar va antipsixotiklar bunday xususiyatlarga ega emas va barbituratlar faqat ataksiyani (pozasi va tananing holatini ochiq maydonda saqlab qolish qobiliyatini yo'qotish) keltirib chiqaradigan dozalarda hayvonlarning hatti-harakatlarini tormozlaydi.

Hayvonlar singari, benzodiazepinlar ta'sirida odamning hatti-harakati o'zgaradi - u o'zini boshqaradi, ziddiyat va ekstremal vaziyatlarda o'zini o'zi nazorat qiladi.

Benzodiazepinlarning tinchlantiruvchi va anksiolitik ta'siri dozaga bog'liq - benzodiazepinlarning kichik dozalari psixosedativ ta'sir ko'rsatadi, kattaroq dozalari esa preparatning anksiolitik ta'siriga erishishga imkon beradi. Biroq, barbituratlardan farqli o'laroq, preparatning dozasini yanada oshirish narkotik ta'sirini yuzaga keltirmaydi.

3. Uxlatuvchi samara. Benzodiazepinlar uyquga ketishni osonlashtiradi (ayniqsa birinchi marta qo'llanilganda), tungi uyg'onishlar sonini kamaytiradi va umumiy uyqu vaqtini uzaytiradi. Benzodiazepinlar keltirib chiqaradigan uyqu tuzilishida I, III va IV fazalarning qisqarishi (uyquchanlik va chuqur uyqu), II faza esa uzayadi. Tez uyqu fazasi qisqaradi va uning davrlari soni ortadi. Biroq, bu o'zgarishlarning barchasi barbituratlardan foydalanishga qaraganda kamroq darajada namoyon bo'ladi.

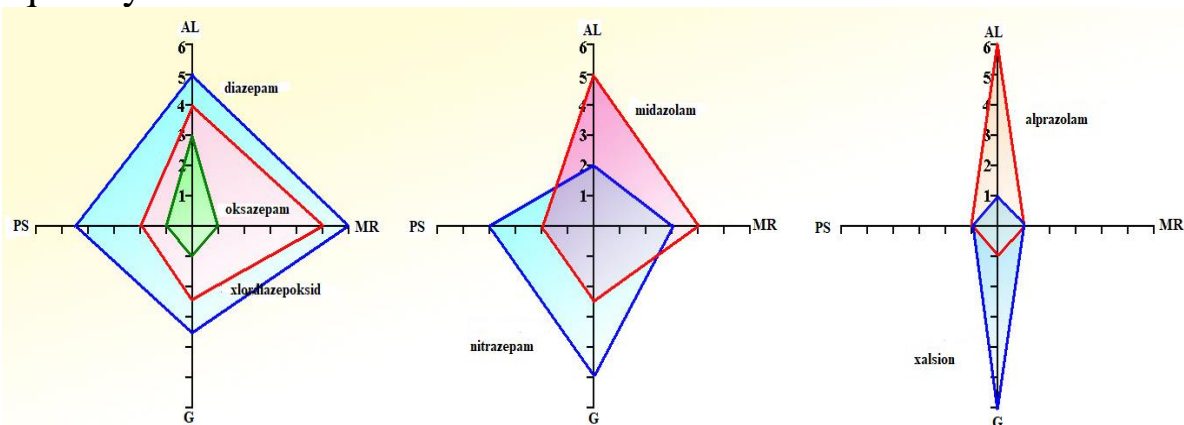
Benzodiazepinlarni qo'llash tungi qo'rqinchli tush epizodlarining kamayishi bilan bog'liq bo'lib, ularning xatarlarga ta'siri ahamiyatsiz. Benzodiazepinlarni uxlatuvchi sifatida muntazam ravishda qo'llash, barbituratlar bilan bo'lgani kabi, asta-sekin tolerantlik shakllanishi bilan birga keladi.

4. Mushaklarni bo'shashtiruvchi ta'sir. Benzodiazepinlar skelet mushaklari tonusini va rigidligini pasaytiradi, bunda tayanch-harakatning normal faoliyatini (ixtiyoriy harakatlarni bajarish qobiliyati) deyarli pasaytirmaydi. Benzodiazepinlarning miorelaksatsiyalovchi ta'siri markaziy xususiyatga ega va harakat refleks yo'ylarining orqa miya neyronlari faoliyatini pasaytirish bilan bog'liq deb ishoniladi.

Benzodiazepinlarning mushak bo'shashtiruvchi ta'siri turlarga xosdir: hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarda u ushbu guruhdagi har qanday dorining minimal (sedativ bo'lmagan) dozalarini kiritish bilan osongina takrorlanadi, ammo odamlarda faqat klonazepam sedativ bo'lmagan dozalarda mushaklarning bo'shashiga imkon beradi, boshqa barcha benzodiazepinlar faqat sedativ dozalarda mushaklarning bo'shashiga olib keladi.

5. Antikonvulsant (tutqanoqqa qarshi) faollik. Hayvonlarda o'tkazilgan tajribada benzodiazepinlar elektr toki urishi, fotoflesh yoki prokonvulsanlar (pentilentetrazol, pikrotoksin, strixnin) qo'llash natijasida kelib chiqqan konvulsiyalarni muvaffaqiyatli bostirdi, ammo odamlarda antikonvulsant faollik terapevtik dozalarda atigi 6 ta birikmalarida (klonazepam, nitrazepam, diazepam, klobazam, lorazepam va klorazepata) namoyon bo'ladi. Benzodiazepinlar alkogolizm bilan og'riq odamlarda abstinent sindromi tufayli kelib chiqqan spazmlarni yaxshi to'xtatadi.

6. Analgetik faollik. Hayvonlar va odamlarda o'tkazilgan tajribalarda benzodiazepinlar (diazepam, flunitrazepam) tomir ichiga yuborilganda, qisqa muddatli bo'lsa ham, juda chuqur og'riq qoldiruvchi ta'sirga olib kelishi mumkinligi aniqlandi. Ushbu guruhning boshqa birikmalari jarrohlik jihatdan muhim analgeziyaga erishishga imkon bermaydi, ammo barbituratlardan farqli o'laroq, ular giperalgeziyani ham keltirib chiqarmaydi.



2.3-rasm. Benzodiazepinlar hosilalarining asosiy trankvilizatorlari ta'sirining grafik ko'rinishlari. AL - anksiolitik ta'sir o'qi, MR - mushaklarning relaksatsiyalovchi ta'siri, G - gipnotik ta'siri o'qi, PS - psixosedativ ta'sir o'qi.

7. Vegetastabillashtiruvchi samara. Benzodiazepinlar normal vegetativ funksiyalarga minimal ta'sir ko'rsatadi, ammo ular stress va ekstremal vaziyatlarda ularning giperaktivatsiyasini yaxshi oldini oladi: ular qon bosimini barqarorlashtiradi, yurak urish tezligini pasaytiradi va "stressli diareya"ni bartaraf qiladi.

Nojo'ya ta'sirlari. Barbituratlar bilan solishtirganda, benzodiazepin hosilalari nisbatan xavfsiz dorilar bo'lishiga qaramay, ulardan foydalanish bir qator nojo'ya ta'sirlar bilan birga kelishi mumkin:

➤ Uzoq muddatli ta'sir qiluvchi benzodiazepinlar qoldiq asoratlarga ega va ularni kunduzi qo'llash bosh aylanishi, zaiflik, dizorientatsiya, tayanch-harakat faoliyatining buzilishi bilan birga keladi. Ushbu

xususiyatlar bilan bog‘liq holda, kasbi kuchli psixik yoki harakat reaksiyasi zarurati bilan bog‘liq bo‘lgan odamlarga benzodiazepinlarni buyurish tavsiya etilmaydi.

➤ Benzodiazepinlar boshqa dorilarning markaziy asab tizimiga ingibirlovchi ta‘sirini kuchaytiradi: opioid analgetiklari, neyroleptiklar, barbituratlar, etil spirti, antidepressantlar va MAO ingibitorlari.

➤ Keksalarda va alkogolizmdan aziyat chekadiganlarda benzodiazepinlarni qo‘llash intolerantlik va idiosinkraziya bilan birga kelishi mumkin:

➤ Idiosinkraziya paradoksal qo‘zg‘alish, uyqusizlik, eyforiya, bezovtalik, terlash, gipomaniya va gallyutsinatsiyalar sifatida namoyon bo‘ladi. Ko‘pincha nitrazepam va flurazepamni kiritish bilan idiosinkraziya kuzatiladi.

➤ Intolerantlik benzodiazepinlarning minimal dozalari kiritilishiga javoban aqliy funksiyalarning chuqur tushkunligi shaklida davom etadi: ataksiya qayd etiladi (poza va tananing holatini saqlash qobiliyatining buzilishi), harakatlarni muvofiqlashtirishning buzilishi, anterograd amneziya rivojlanadi. (benzodiazepinlarni qabul qilish paytida yuzaga keladigan hodisalar uchun qisqa muddatli xotiraning buzilishi).

➤ Narkogen potensialning pastligiga qaramay, benzodiazepinlarni uzoq vaqt va nazoratsiz qo‘llash giyohvandlikka qaramlikning shakllanishiga olib kelishi mumkin. Qaramlik ko‘proq psixologik turga kiradi va jismoniy qaramlik va chekinish belgilari kamroq aniqlanadi. Benzodiazepinlarni qaram bo‘lgan odamlarda olib tashlash uyqusizlik, qo‘rqinchli tushlar, asabiylashish, depressiya va o‘z joniga qasd qilishga urinishlarga olib keladi.

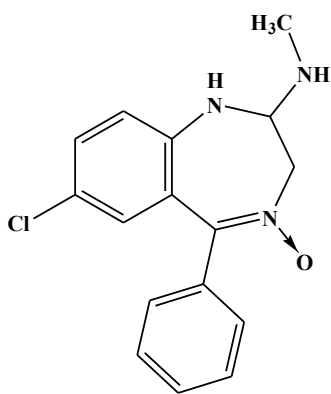
➤ Homilador ayollarda benzodiazepinlarni qo‘llash bo‘yicha bir qator dastlabki tadqiqotlarda homilada teratogen ta‘sirning rivojlanishi (lab, tanglay yorig‘i shakllanishi), nafas olish sustlashishi va gipomneziya qayd etilgan. Biroq, benzodiazepinlar ta‘sirining bu jihati hozirda bahsli.

➤ Benzodiazepinlarni muntazam ravishda qabul qilish jinsiy xulq-atvorni shakllantirish uchun mas‘ul bo‘lgan gipotalamus va limbik tizim zonalarini faoliyatini bostirish bilan bog‘liq bo‘lgan libidoning pasayishi bilan birga keladi.

➤ Mushaklarning bo‘shashtiruvchi ta‘siri tufayli benzodiazepinlarni miyasteniya yoki miyopatiya bilan og‘rigan odamlarga buyurish mumkin emas, chunki ular nafas olish mushaklarining yetarli darajada ishlamasligiga olib kelishi mumkin.

➤ Benzodiazepinlarni umumiy obstruktiv o'pka kasalligi va ayniqsa obstruktiv uyqu apnoesi bo'lgan bemorlarga buyurish mumkin emas. Obstruktiv uyqu apnoe sindromi 37% odamlarda uchraydi, ko'pincha 40 yoshdan oshgan erkaklar ortiqcha vaznga ega. Sindrom uyqu paytida nafas olish mushaklari ishidagi nomutanosiblik tufayli yuzaga keladi, bu esa yuqori nafas yo'llarining tiqilib qolishiga (okkluziya) va xurrakga olib keladi. Asta-sekin, okklyuziya to'liq shakllanadi va havo ta'minoti qisqa vaqtga to'xtaydi (apnoe). CO₂ kontsentratsiyasining oshishi natijasida nafas olish markazining faolligi kuchayadi, uyqu sikli to'xtaydi va baland ovozda xurrak qilgan odam "yarim uyg'onish" holatiga o'tadi (uyquning I bosqichi). Bu holat nafas olish mushaklarining ishini normal holatga keltiradi va nafas olishni tiklaydi. Bu. Obstruktiv uyqu apnoesi bo'lgan bemorlarda "xurrakdan uyg'onish" himoya qiladi. Bunday uyqusizlikni davolash uchun benzodiazepinlarni buyurishga urinish ularning mushak bo'shashiga ta'siri tufayli nafas olish mushaklarining ishi yanada bezovtalanishiga va nafas olish markazining CO₂ ga sezgirligining pasayishiga olib keladi. Benzodiazepinlarni qo'llash natijasida bu bemorlarda uyqu apnoesi rivojlanadi.

Quyida biz faqat anksiolitiklar sifatida o'ziga xos dorilarning xususiyatlariga to'xtalamiz.



Xlordiazepoksid (Chlordiazepoxide,

Chlozepidum, Elenium, Librium) klinik amaliyotga

kiritilgan benzodiazepin guruhidan birinchi anksiolitik

hisoblanadi. Og'iz orqali qabul qilinganda sekin

so'rilishi bilan tavsiflanadi. Biotransformatsiya

jarayonida u 2 ta faol metabolitni ("diazepam guruhi"

benzodiazepinini) hosil qiladi. U yuqori psixosedativ va

anksiolitik ta'sirga ega, deyarli vegetastabilashtiruvchi

ta'sirga ega emas. Xlordiazepoksidning kiritilishi bilan

qon bosimining pasayishi kuzatilishi mumkin, ammo bu avtonom asab

tizimiga ta'sir qilish bilan bog'liq emas, balki tomirlarning silliq

mushaklariga bevosita ta'sir qiladi.

Xlordiazepoksidni qabul qilish ko'pincha ishtaha ortishi bilan birga

keladi. Bu nafaqat insonning kayfiyati va xulq-atvorining normallasishi,

balki xlordiazepoksidning ovqatlanish xulq-atvori markazlariga bevosita

ta'siri bilan ham bog'liq.

Ko'rsatmalar va dozalash rejimlari. Xlordiazepoksid nevrozlarning

obsessif-fobiyali va gipoxondrik shakllarini davolashda, shuningdek,

shizofreniyaning nevrozga o'xshash shaklida qo'llaniladi. Somatik klinikada xlordiazepoksid ko'pincha markaziy kelib chiqishi spastik sharoitida (bosh miya shikastlanishidan keyin) yoki og'ir miozit, tortikollis (spastik qiyshiq bo'yin) da mushak bo'shashtiruvchi ta'siriga asoslangan holda qo'llaniladi.

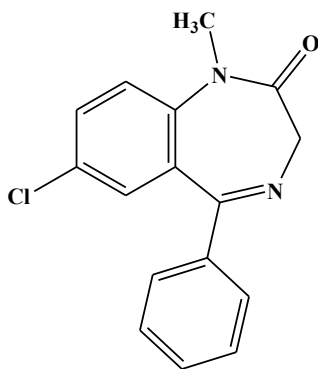
Odatda asabiylashish va spastik holatlar uchun kuniga 20-50 mg gacha va shizofreniyaning nevrozga o'xshash shakli uchun kuniga 200 mg gacha asta-sekin oshirib, kuniga 10 mg dozada qabul qilishni boshlang. Davolash tugagandan so'ng, xlordiazepoksidni bekor qilish asta-sekin amalga oshiriladi, dozani asta-sekin haftasiga 2,5 mg ga kamaytiradi.

Nojo'ya ta'siri: Umuman olganda, ular ushbu guruhning barcha vositalariga o'xshash.

Ishlab chiqarish shakli: 5 va 10 mg tabletkalar.

Diazepam (Diazepam, Seduxen, Valium, Relanium, Diazepex)

Bozorga kiritilgan benzodiazepin hosilalarining ikkinchisi. Hozirgacha ushbu dorilar guruhida u "oltin standart" bo'lib qolmoqda. Diazepam guruhiga tegishli. Og'iz orqali yuborilganda, u tez so'riladi, darhol va kuchli ta'sir ko'rsatadi. Keyinchalik u 2 ta faol metabolitga - nordiazepam va oksazepamga biotransformatsiyadan o'tadi, bu ta'sirning uzoq muddatli ta'minlanishini va uning sekin pasayishini ta'minlaydi.



Konvulsiv sindromni to'xtatish nuqtai nazaridan u xlordiazepoksiddan 2 marta faolroq va undan 5-10 marta samaraliroq. Diazepamning ta'sir doirasida yorqin vegetativ barqarorlashtiruvchi ta'sir namoyon bo'ladi (simpatoadrenal krizislarning paroksizmal ko'rinishlarini bartaraf qiladi - yurak urishi tezligi, qon bosimi, tremor, havo yetishmasligi hissi, teri giperemiyasi).

- Diazepamning yuqori dozalarini vena ichiga yuborish bilan (kuniga 100-200 mg) og'riq qoldiruvchi ta'sir paydo bo'ladi, bu ba'zida ataralgeziya paytida anesteziologik amaliyotda qo'llaniladi (opioid analgetiklar va diazepamni birgalikda yuborishga asoslangan umumiy og'riqsizlantirish turi).

- Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash rejimlari.
- Nevrologik amaliyotda diazepam nevrozning nevrastenik, gipoxondrik va obsessif-fobik shakllarini davolashda qo'llaniladi.
- Subdepressiya va depressiya bilan birga keladigan nevrozlarni davolash.

- Markaziy kelib chiqishli spastik holatlardagi mushaklarning rigidligini bartaraf etish, miozit, tortikollis, chaynash mushaklarining spazmlari (trizm) chakka-pastki jag‘ bo‘g‘imning shikastlanishida.

- Alkogolli abstinent sindromini davolash.

Ushbu barcha holatlarda diazepam kuniga 1-2 marotaba boshlang‘ich dozada 5-10 mg og‘iz orqali qo‘llaniladi. Keyinchalik maksimal ta’sirga erishish uchun doz asta-sekin oshiriladi, lekin kuniga 45-60 mg dan oshmasligi kerak. Davolash kursining oxirida diazepamni bekor qilish asta-sekin amalga oshiriladi, dozani haftasiga 2,5 mg ga kamaytiradi.

- Vahima hurujini bartaraf etish (obsessif-fobik nevrozlarda o‘tkir huruji).

- Epileptik statusni bartaraf etish.

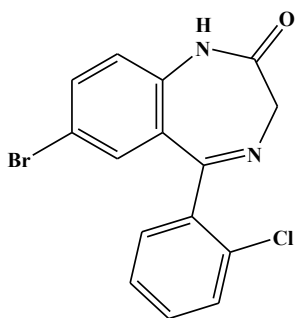
- Jarrohlik aralashuvi, endoskopik diagnostika muolajalarini amalga oshirishdan oldin premedikatsiyani o‘tkazish.

- Ataralgeziyani o‘tkazish.

Bunday hollarda diazepamni parenteral yuborish usuli qo‘llaniladi. Eng yaxshisi preparatni tomir ichiga yuborish, chunki. mushak ichiga yuborish yo‘li bilan diazepamning biosamaradorligi o‘zgaruvchan va noto‘liq. Odatda, diazepam tomir ichiga sekin 5-40 mg dozada yuboriladi, agar kerak bo‘lsa, har 3-4 soatda takroriy in'ektsiya. Vahima hurujini va premedikatsiya bo‘lsa, tomir ichiga diazepamni preparatning bir xil dozasini til ostiga yuborish bilan almashtirish mumkin. Ushbu barcha holatlarda diazepamning ta’siri qabul qilinganidan keyin 1-2 minut ichida rivojlanadi.

Nojo‘ya ta’siri: Diazepam benzodiazepin hosilalariga xos barcha nojo‘ya ta’sirlarga ega. Bundan tashqari, muntazam ravishda qabul qilinganda, diazepam suvli shilliq ishlab chiqarishni oshiradi, shuning uchun glaukoma uchun tavsiya etilmaydi.

Ishlab chiqarish shakli: 5 mg tabletkalar, 0,5% -2 ml eritma ampulalarda.



Phenazepam (Fenazepam, Phenazepamum)

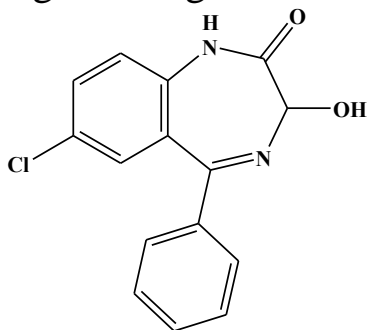
Anksiolitiklarning "nordiazepam guruhi"ga mansub. Organizmga kiritilganda metabolizmga uchrab, faol metabolit, bromoksazepam hosil qiladi. Antipsixotik dorilarga faolligi yaqinlashib (masalan, agripniya kabi psixopatologik alomatlarni bartaraf qilishga qodir), ta’sir kuchi jihatidan diazepamdan yuqori turadi.

Nevrozning obsessif-fobik, gipoxondrik va nevrastenik shakllarini davolashda, shuningdek jarrohlik aralashuvlar va diagnostik endoskopik muolajalar oldidan premedikatsiya qilish maqsadida qo'llaniladi. Odatda kuniga 2-3 marta 0,25-0,5 mg dan buyuriladi, agar kerak bo'lsa, doza 3-5 mg/kungacha oshiriladi, maksimal sutkalik doza 10 mg dan oshmasligi kerak.

Nojo'ya ta'siri: Boshqa benzodiazepinlarga o'xshash, ammo keng tarqalgan bo'lib, ambulatoriya amaliyotida fenazepamdan foydalanishni qiyinlashtiradi.

Ishlab chiqarish shakli: 0,5; 1 va 2,5 mg tabletkalar;

Oksazepam (Oksazepam, Tazepam, Nozepamum) "oksazepam guruhi" ga mansub bo'lib, u diazepam va nordiazepam guruhlarining ko'pgina benzodiazepinlarining faol metaboliti sifatida ishlaydi. Oksazepam molekulari nisbatan qutbli, shuning uchun u sekin so'riladi, ta'sirning yengil va asta-sekin boshlanishini ta'minlaydi. Metabolizm jarayonida oksazepam faol metabolitlarni hosil qilmaydi, glyukuron kislotasi bilan konjugatsiya natijasida inaktivlanadi. Oksazepamning ta'siri 4-6



soat davom etadi.

Ta'sir kuchi va davomiyligi bo'yicha oksazepam boshqa barcha benzodiazepinlardan past. Oksazepam minimal darajada uxlatuvchi, mushak bo'shashtiruvchi va antikonvulsant ta'sirga ega.

Oksazepam selektiv vegetastabilashtiruvchi ta'sirga ega - u simpatik tonusni deyarli o'zgartirmasdan, vegetativ nerv tizimining parasimpatik markazlari faoliyatini bostiradi. Shu munosabat bilan, oksazepam yurak tezligini minimal darajada kamaytiradi va hatto miokard o'tkazuvchanligini biroz yaxshilashi mumkin.

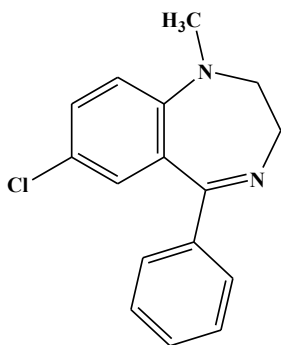
Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash rejimlari. Oksazepam quyidagi hollarda tanlov davolash usuli hisoblanadi:

- o'tkir qisqa muddatli nevrotik reaksiyalar;
- parasimpatik tonusning ustunligi bilan vahima hurujlari (bradikardiya, terlash, terining rangsizligi, "hushdan ketish" hissi);
- keksa yoshdagi nevrozlarni davolash.

Odatda oksazepam kuniga 3-4 marta 10 mg dan buyuriladi. Uni qabul qilishda nojo'ya ta'sirlar boshqa benzodiazepin hosilalarining ta'siriga o'xshaydi.

Ishlab chiqarilish shakli: 10 mg tabletkalar

Medazepam (Medazepam, Rudotel, Nobrium) "Diazepam guruhi" trankvilizatorlari tarkibiga kiradi. U yetarlicha tez soʻriladi va 1 soatdan keyin maksimal taʻsir yuzaga chuqadi. Biotransformatsiya jarayonida u 2 ta faol metabolitni hosil qiladi, ular uzoq muddatli taʻsirni saqlab turishni va organizmdagi preparat kontsentratsiyasining sekin pasayishini taʻminlaydi.



Taʻsir kuchi xlordiazepoksidga juda yaqin. Medazepam limbik tizimning GAMK-retseptorlarining benzodiazepin saytlari bilan faol oʻzaro taʻsir qiladi, bu kuchli emotsional taʻsirni taʻminlaydi (u hodisalarni hissiy baholash va hissiy tajribalarni deyarli butunlay oʻchiradi, tashvish va qoʻrquv hislarini bartaraf qiladi).

U faollashtiruvchi taʻsirga ega - medazepam bilan davolash fonida bemorning kayfiyati va xotirasi yaxshilanadi, diqqatni jamlash qobiliyati oshadi va tashabbus paydo boʻladi. Bemorlar qiyin vaziyatlarda qaror qabul qilishni osonlashtiradi, qatʻiyatsizlik va keraksiz shubhalar yoʻqoladi, vaziyatni optimistik baholash shakllanadi. Bu holda faollashtiruvchi taʻsir psixostimulyatorlarning taʻsiri bilan umumiy mexanizmlarga ega emas. Agar psixostimulyatorlar miyaning emotsional va assotsiativ sohalarining qoʻzgʻaluvchanligini oshirish orqali bemorni ingibirlasa, u holda medazepam qoʻrquv, oʻziga ishonchsizlik va xavotirning cheklovchi taʻsirini bartaraf qilish orqali aqliy funksiyalarni yaxshilaydi.

Qoʻllash uchun koʻrsatmalar va dozalash rejimlari. Medazepam hissiy jihatdan yorqin namoyon boʻladigan nevrozlar uchun ishlatiladi - fobiya, isteriya, shuningdek nevrozlarning depressiv shakllari. Odatda kuniga 2 marta 5 mg dan boshlab, dozani asta-sekin kuniga 30-40 mg ga oshirish (kerak boʻlsa, kuniga 60 mg gacha) qoʻllaniladi.

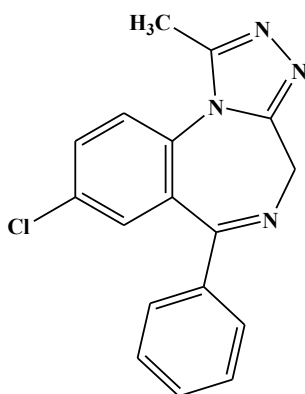
Nojoʻya taʻsiri: Boshqa guruh binzodiazepin hosilalariga oʻxshaydi.

Ishlab chiqarish shakli: 10 mg tabletkalar, suspenziya uchun granularlar 40 mg/20 ml.

Alprazolam (Alprazolam, Alzolam, Xanax, Xanax retard)

Benzodiazepinlarning geterosiklik (triazol) guruhiga kiradi. U oʻrtacha taʻsir qilish davomiyligiga ega, buning natijasida qoldiq taʻsirning yoʻqligi (qisqa taʻsir qiluvchi benzodiazepinlar uchun xos) organizmdagi preparat kontsentratsiyasining sekin pasayishi va aniq taʻsir koʻrsatmasdan bekor qilish sindromi (uzoq taʻsir qiluvchi benzodiazepinlarga xos) asta-sekin

chiqishi bilan birlashtiradi. Alprazolamning metabolizmi farmakologik faollikka ega α -gidroksi metabolitini hosil qilish bilan davom etadi.



Alprazolam yaxshi va yuqori anksiolitik samaraga ega, oʻrtacha sedativ va kichik miorelaksatsiyalovchi va gipnotik taʼsirga ega. Alprazolam faollashtiruvchi xossasi bilan tavsiflanadi, bu baʼzi bir timoanaleptik taʼsir bilan birgalikda keladi (yaʼni, past kayfiyatni normal darajaga qaytarish qobiliyati).

Alprazolam PAF₁-tipidagi trombositlarni faollashtiruvchi omil retseptorlarining juda kuchli antagonistidir. Retseptorlarning blokadasi trombositlar agregatsiyasining pasayishi va qonning reologik xususiyatlarining yaxshilanishi, shuningdek, kortikotropin-relizing gormoni sintezi va sekretsiasining pasayishi bilan birga keladi.

Qoʻllash uchun koʻrsatmalar va dozalash tartibi. Alprazolam ogʻir tashvish va depressiv komponent bilan nevrozlarni davolash uchun tanlangan dori hisoblanadi. Bu nevrozli bemorlarda vahima buzilishini davolash va oldini olishda yuqori samarali boʻlgan bir nechta benzodiazepinlardan biridir. Davolash kuniga 0,25-0,5 mg dozadan boshlanadi, agar kerak boʻlsa, dozani 3 ga boʻlingan holda kuniga 3-4 mg gacha oshiriladi. Vahima buzilishida sutkalik dozani 4-6 mg gacha oshirish mumkin. Bemorni davolashda uzaytirilgan shaklga (Xanax-retard) oʻtkazishda sutkalik dozani $\frac{1}{2}$ ga kamaytirish kerak. Preparatni bekor qilish asta-sekin amalga oshiriladi, dozani har 3 kunda 0,5 mg dan koʻp boʻlmagan miqdorda kamaytiradi.

Ishlab chiqarish shakli: 0,25; 0,5 va 1 mg tabletka; retard tabletkalari 0,5 mg.

2.1-Jadval. Benzodiazepin guruhidagi trankvilizatorlarning faolligini ballarda baholash

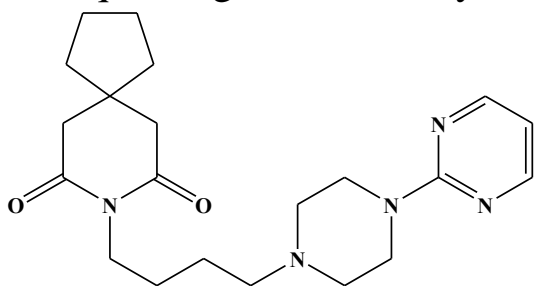
Dorilar	SAMARALARI					
	Anksio-litik	Uxla-tuvchi	Antikon-vulsiv	Miorelaksat siyalovchi	Narko-gen	No-joya
Diazepam	5,0	3,5	4,5	6,0	5,0	5,0
Xlordiazepoksid	4,0	2,5	2,0	5,0	3,5	4,5
Oksazepam	3,0	1,0	1,0	1,0	2,0	1,0
Nitrazepam	2,0	5,0	4,0	3,0	4,5	3,5
Medazepam	5,0	2,5	2,0	4,0	3,5	4,0
Alprazolam	6,0	1,0	1,0	1,0	3,0	2,0
Triazolam	1,0	6,0	1,0	1,0	5,0	5,0

2.2-Jadval. Simptomlarga qarab trankvilizator tanlashni baholash.

	Xlordia-zepoksid	Dia-zepam	Fena-zepam	Meda-zepam	Alpra-zolam	Nitra-zepam	Mebi-kar
His-hayajon	+	+	+	+	+	+	+
Fobiyalar	+	+	+	+			
Ipoxondriya	+	+	+				
Depressiya		+		+	+		
Obsessiv buzilish	+	+	+				
Miorelaksatsiya	+	+	+			+	
Tutqanoqlar		+	+			+	
Gipnotik samara	+	+	+			+	
Faollashtiruvchi				+	+		+

2.3. AZAPIRON HOSILALARI

Buspiron (Buspirone, Bu-spar) Buspiron psixozlarni davolash uchun potentsial vosita (neyroleptiklarga muqobil) sifatida ishlab chiqilgan, ammo uning klinik tadqiqotlarida birikmaning antipsixotik xususiyatlari tasdiqlanmagan, ammo noyob anksiolitik faollik aniqlangan.



Ta'sir mexanizmi: Buspiron $GAMK_A$ -xlorionofor kompleksining faol joylariga va ishiga ta'sir qilmaydi. Uning asosiy maqsadi serotonin retseptorlarining $5-HT_{1A}$ turidir. Buspiron bu turdagi retseptorlarning qisman agonisti

hisoblanadi. Fobiya reaksiyasining balandligida, ortiqcha serotonin sharoitida, buspiron vositachini retseptordan siqib chiqaradi va uning ta'sirini bartaraf qiladi. Buning natijasi miyaning asosiy anksiogen tuzilishi bo'lgan yadro iplari faoliyatining pasayishi hisoblanadi. Dam olishda, aksincha, buspiron erkin $5-HT_{1A}$ -retseptorlarini egallaydi va zaif ifodalangan ogohlantiruvchi ta'sir tufayli ushbu retseptorlarning faolligini saqlaydi. Bu yadro iplari faoliyatining minimal fiziologik darajasini saqlab qolish tajribali his-tuyg'ularning "tabiiylik" tuyg'usining saqlanishini ta'minlaydi.

- Hozirgi vaqtda buspironning ta'sir qilish mexanizmi uning miyaning serotonergik tizimlarining faoliyatiga ta'siri bilan cheklanmaydi, deb ishoniladi:

Buspiron D_2 -dofamin retseptorlarining qisman agonisti hisoblanadi, shuning uchun u dofaminergik ta'sirlarning nomutanosibli bilan bog'liq autizm ko'rinishlarini samarali ravishda bartaraf qiladi, shaxsning ijtimoiy moslashuvini oshiradi.

- Jigarda buspiron faol metabolit 1-(2-pirimidinil)-piperazin (1-PP) hosil qilish uchun N-dealkillanishga uchraydi. 1-PP markaziy α_2 -adrenergik retseptorlarni bloklaydi, buspironning 25-30% gacha anksiolitik ta'sir ko'rsatadi. Biroq, buspiron bilan solishtirganda, 1-PP ning GEB ga kirib borish qobiliyati ancha yuqori va oxir-oqibat, preparatning ta'siri buspironning o'zi va uning metaboliti tomonidan teng ravishda aniqlanadi.

Farmakologik samarasi: Buspiron selektiv anksiolitik ta'sirga ega, bu sedativ-gipnotik yoki mushak bo'shashtiruvchi ta'siri bilan birga kelmaydi.

Benzodiazepin va barbiturat hosilalardan farqli o'laroq, buspiron doriga qaramlik va tolerantlikni keltirib chiqarmaydi. Buspironni qabul qilishni to'xtatgandan so'ng, bekor qilish sindromining namoyon bo'lishi kuzatilmaydi. Buspironning ta'siri $GAMK_A$ -retseptorlariga ta'siri bilan bog'liq emasligi sababli, uni qo'llash benzodiazepinlar yoki barbituratlarga abstinent sindromiga chalingan odamlarda bekor qilish sindromini to'xtatishga imkon bermaydi.

2.3-Jadval. Benzodiazepinlar, barbituratlar va buspironlarning qiyosiy tavsiflari.

Samara	Barbituratlar	Benzodiazepinlar	Buspiron
Uyqu chaqiruvchi	+++	+++	–
Anksiolitik	\pm^\dagger	+++	+++
Miorelaksatsiyalovchi	\pm^\dagger	+++	–
Narkogen	+++	++	–
Jismoniy qaramlik	+++	+	–
Bekor qilish sindromi	+++	++	–
Ta'sirining boshlanishi	darhol	darhol	7-14 kunda
Vegetostabillashtiruvchi	–	+++	–
Etanol ta'sirini kuchaytirishi	+++	+++	–
Qo'llash sohasi	uxlatuvchi, narkoz uchun vosita	Nevrozlarni davolash, Panik xurujlar	Surunkali fobiyalar, obsessiv-kompulsiv nevrozlar

Eslatma: † – faqat subnarkotik dozalarda.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Buspironning anksiolitik ta'siri 7-14 kun muntazam ravishda qabul qilinganda asta-sekin rivojlanadi va maksimal samaraga 4-haftaga yetadi, shuning uchun obsessiv-kompulsiv nevrozlar va umumiy (doimiy) bezovtalik kasalliklari uchun buspironni qabul qilish tavsiya etiladi. Vahima hurujlari uchun buspironidan foydalanish samarasiz.

Autizimli odamlarda buspironidan foydalanish samaradorligi haqida dalillar mavjud.

Odatda, davolash buspironni kuniga 3 marta 5 mg dozada buyurish bilan boshlanadi, agar kerak bo'lsa, uni haftasiga 5 mg dan 30-60 mg/sutkasigacha oshirish mumkin.

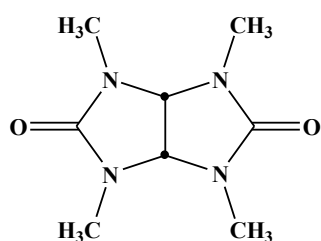
Shuni esda tutish kerakki, 4-5 oylik muntazam foydalanishdan keyin buspironning ta'siri zaiflashadi va hatto vahima xurujlarini qo'zg'atishi mumkin. Buning sababi shundaki, preparat qabul qilinganda 5-HT_{1A}-retseptorlari zichligi oshadi va ular buspiron tomonidan ishg'ol qilinadi, bu ularga ozgina, ammo aniq faollashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Odatda buspiron bilan davolash davomiyligi 3-4 oy.

Nojo'ya ta'siri: periferik dofamin retseptorlariga agonistik (faollashtiruvchi) ta'sir bilan bog'liq. Ko'pincha bu taxikardiya, paresteziya, oshqozon-ichak kasalliklari majmuasi (ko'ngil aynishi, qusish, diareya).

Benzodiazepinlardan farqli o'laroq, buspiron boshqa psixotrop dorilarning (etil spirti, antipsixotiklar, barbituratlar) markaziy asab tizimiga ingibirlovchi ta'sirini kuchaytirmaydi, ammo MAO ingibitorlari guruhidagi antidepressantlar bilan birgalikda ishlatilganda buspiron gipertonik kriz keltirib chiqarishi mumkin.

Ishlab chiqarish shakli: 5 va 10 mg tabletkalar.

2.4. TURLI XIL KIMYOVIY TUZILISHDAGI ANKSIOLITIKLAR



Mebikar (Mebicar) Mebikarni bisiklik

bismochevinalar hosilasi deb hisoblash mumkin. Ta'sir mexanizmi: Mebikarning ta'siri GAMK_A-xloriga kompleksining biron bir joyiga bevosita ta'sir qilish bilan bog'liq emas, deb ishoniladi. Mebikar markaziy asab tizimidagi neyromediatorlarning metabolizmini

o'zgartiradi: GAMK degradatsiyasini sekinlashtiradi va dofamin va noradrenalinni yo'q qilishni tezlashtiradi. Oxir-oqibat, muvozanat tormozlovchi tizimlarning ustunligi tomon siljiydi.

Farmakologik samara: Mebikar kuchsiz anksiolitik ta'sirga ega, bu deyarli sedativ, uxlatuvchi, miorelaksatsiyalovchi yoki vegetastabillovchi ta'siri bilan birga kelmaydi. Sedativ ta'sirning yo'qligi sababli, mebikar psixik faollashtiruvchi ta'sirga ega. Samarasining yuzaga chiqishi bo'yicha u hatto eng kuchsiz benzodiazepin trunkvilizatorlari - oksazepamdan ham past, ammo u eng past toksiklikka ega (terapevtik indeks taxminan 150 000,

bu benzodiazepin guruhi anksiolitiklaridan 150 baravar yuqori). Kam zaharlilik mebikarning katta dozalarini buyurish orqali samaradorligining yetarli darajada yuzaga chiqarish imkonini beradi. Mebikar analgetik ta'sir kuchi bo'yicha atsetilsalitsil kislotasi bilan taqqoslaganda bir xil faollikka ega.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Hozirgi vaqtda mebikar amalda qo'llanilmaydi. Ilgari u asabiylashish, tashvish, hissiy stress bilan kechadigan nevrozning nevrastenik shakllarini, shuningdek, miya shikastlanishidan keyin psixorganik sindromli odamlarni davolash uchun ishlatilgan. Davolash 2-3 dozada kuniga 2,0-3,0 g dozadan boshlandi va kerak bo'lganda dozani kuniga 10 g gacha oshirdi.

Nojo'ya ta'siri: Mebikarni qabul qilish qon bosimining pasayishi, gipotermiya (harorat 1,0-1,5°C ga pasaygan) bilan birga bo'lishi mumkin. Mebikarni uxlatuvchi, opioid analgetiklari va etil spirti bilan birgalikda qo'llash ushbu dorilarning ta'sirini kuchaytirdi.

Ishlab chiqarish shakli: 300 va 500 mg tabletkalar.

"Kunduzgi" trankvilizatorlari tushunchasi. Klassik trankvilizatorlar tez va ishonchli ta'sirga ega bo'lib, ular nevroitik kasalliklarning alomatlarini bartaraf qiladi, shu bilan birga, ular aqliy reaksiyalarning tezligi va aniqligini, ish faoliyatini kamaytiradi va harakatlarni muvofiqlashtirishning ravshanligini buzadi. Trankvilizatorlarning ushbu nomaqbul ta'sirini bartaraf etish uchun ularning "kunduzgi" trankvilizatorlar deb atalgan maxsus xilma-xilligi yaratildi. "Kunduzgi" (anksioselektiv) trankvilizatorlar - bu anksiolitik ta'sirni psixoaktivlashtiruvchi komponent bilan birlashtirgan va faqat minimal darajada sedativ-gipnotik va miorelaksasiyalovchi ta'sirga ega dorilar. Ular aqliy va jismoniy ish faoliyatini, e'tiborni, xotirani sezilarli darajada buzmaydi, psixomotor reaksiyalarning tezligi va aniqligini kamaytirmaydi.

Kunduzgi trankvilizatorlarga medazepam, alprazolam, oksazepam, buspiron, mebikar kiradi.

Ba'zi psixotrop bo'lmagan dorilar ba'zan "kunduzi" trankvilizatorlar deb ataladi, ularda anksioselektiv ta'sir markaziy asab tizimining boshqa funksiyalariga ta'sir qilmaydi: β -adrenoblokator propranolol, α_2 -adrenergik agonist klonidin. Biroq, qoida tariqasida, ushbu dorilar guruhi vahima hurujlarida sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi.

III. ANTIDEPRESSANTLAR

Affektiv buzilishlar haqida umumiy tushunchalar. Affektiv buzilishlar eng keng tarqalgan ruhiy kasalliklardan biridir. Affektiv buzilishlar bilan bemorning kayfiyati buziladi, u og‘riqli tarzda kuchayadi (maniya) yoki og‘riqli tarzda pasayadi (depressiya). Kayfiyatning o‘zgarishi har qanday odamning hayotida sodir bo‘ladi, lekin uni keltirib chiqargan sabab yo‘qolishi yoki o‘zini o‘zi boshqarish tufayli bu kayfiyat o‘zgarishi cheklangan va silliqlashadi.

Affektiv buzilishlarning eng muhim shakli depressiyadir. Depressiya erkaklarning taxminan 7 foizini va ayollarning 12 foizini qamrab oladi, bu jami 340 million kishini tashkil qiladi. Har qanday vaqtda dunyo aholisining taxminan 5-6 foizi depressiya holatida. Ushbu kasallikning tarqalishining boshlanishi XX asrning 20-yillari oxiri bilan bog‘liq, ikkinchi to‘lqin XX asrning 30-yillari oxirida, Ikkinchi Jahon urushi boshlanishidan biroz oldin sodir bo‘lgan. JSST ma‘lumotlariga ko‘ra, 2020 yildan keyin katta (unipolyar) depressiya dunyoda yurak ishemik kasalligidan keyin ikkinchi eng keng tarqalgan kasallik bo‘ladi.

Depressiya - bu kamida 2 hafta davom etadigan klassik belgilar tetradasining mavjudligi bilan tavsiflangan holat:

- tushkunlik, kunning ko‘p qismida yoki butun vaqtda tushkun kayfiyat, atrofda sodir bo‘layotgan voqealarga qiziqish va qoniqishning yo‘qligi, o‘zini asossiz ayblash, umidsizlik (kelajakdagi voqealarga nisbatan chuqur pessimizm), o‘z joniga qasd qilish fikri;
- aqliy faoliyatning pasayishi (fikrlashning buzilishi, diqqatni jamlay olmaslik yoki qaror qabul qila olmaslik);
- psixomotor kechikish, lanjlik holati, energiyani yo‘qotish;
- hayotiy buzilishlar: vazn yo‘qotish yoki tez vazn ortishi, ishtahaning o‘zgarishi, uyqu buzilishi, libidoning o‘zgarishi va jinsiy disfunktsiya.

Tushkunlikka tushgan kayfiyat kechki paytga qaraganda ertalab ko‘proq namoyon bo‘ladigan (sog‘lom odamda ertalab kayfiyat biroz ko‘tariladi va kechqurun pasayishi mumkin), istak va motivatsiyaning yo‘qligi, qarindoshlar va do‘stlarga befarqlik, oldingi sevimli va aziz odamlarga nisbatan hissiy reaksiyalarni yo‘qotish bilan tavsiflanadi. Shu bilan birga, bemor bu ruhiy befarqlik va tormozlanish holatini og‘riqli boshdan kechiradi (ba’zida bu holat *anaesthesia dolorosa psychica* - his-tuyg‘ularning og‘riqli anesteziyasi deb ataladi).

Depressiya - bu uch xil variantda namoyon bo'lishi mumkin bo'lgan patologiyaning geterogen shakli:

1. Reaktiv depressiya - barcha depressiyalarning 60% dan ortig'ini tashkil qiladi. U insonga og'ir ruhiy travma (oilaviy hayotdagi, ishdagi muvaffaqiyatsizliklar, hayotga umidlarning barbod bo'lishi, yengib bo'lmaydigan qiyinchiliklar), og'ir somatik kasalliklar (miokard infarkti, insult), ba'zi dorilarni suiiste'mol qilish bilan bog'liq bo'lgan haqiqiy hayot voqealari bilan bog'liq holda rivojlanadi. Kasallikning ushbu shaklini davolashning asosiy usuli psixoterapevtik ta'sirdir.

2. Unipolyar (katta) depressiya - barcha depressiv kasalliklarning taxminan 25% ni tashkil qiladi, 35-40 yoshda, ayollarda esa erkaklarnikiga qaraganda 2 marta ko'p uchraydi. Qoida tariqasida, bu shakl biologik jihatdan oldindan belgilanadi (irsiy xususiyatga ega) va ko'rinadigan tashqi sababsiz paydo bo'ladi yoki bu sabab u keltirib chiqaradigan oqibatlarga mos kelmaydi. Bir marta katta depressiyaga uchragan odamlarning deyarli 40-50 foizi takrorlanmaydi.

3. Bipolyar buzilish (yoki maniakal-depressiv psixoz) depressiya va maniya (gipomaniya) epizodlarining siklik almashinishi bilan tavsiflanadi. Depressiv kasalliklarning 10-15% ni tashkil qiladi. Shizofreniyadan farqli o'laroq, maniakal-depressiv psixoz yaxshi kasallik bo'lib, remissiya davrida uning yaxlitligini to'liq tiklab, shaxsiy nuqsonning shakllanishiga olib kelmaydi.

Hamroh bo'lgan o'zgarishlarning qutbliligiga (yo'nalishiga) qarab, depressiv sindromning ikkita asosiy ko'rinishi mavjud:

- Depressiyaning astenik-adinamik shakli – klassik depressiv tetradadan tashqari, apatiya, tez aqliy va jismoniy charchoq birinchi o'ringa chiqadi.

- Depressiyaning xavotirli-ajitatsion shakli – klassik depressiv tetradaning asabiylashish, ko'z yoshlari, qo'rquv, eng yomonni kutish, yovuzlik va ba'zan shiddatli portlashlar uyg'unligi bilan tavsiflanadi (bemorlar qichqiradi, yig'laydilar, o'zlariga joy topolmaydilar).

Depressiv kayfiyat buzilishining aksi maniakal sindrom yoki maniya bo'lib, odatda maniakal-depressiv psixoz doirasida yuzaga keladi. Maniya (yunoncha mania - jinnilik, jalb qilish) - kamida bir hafta davomida belgilar uchligi mavjudligi bilan tavsiflangan holat:

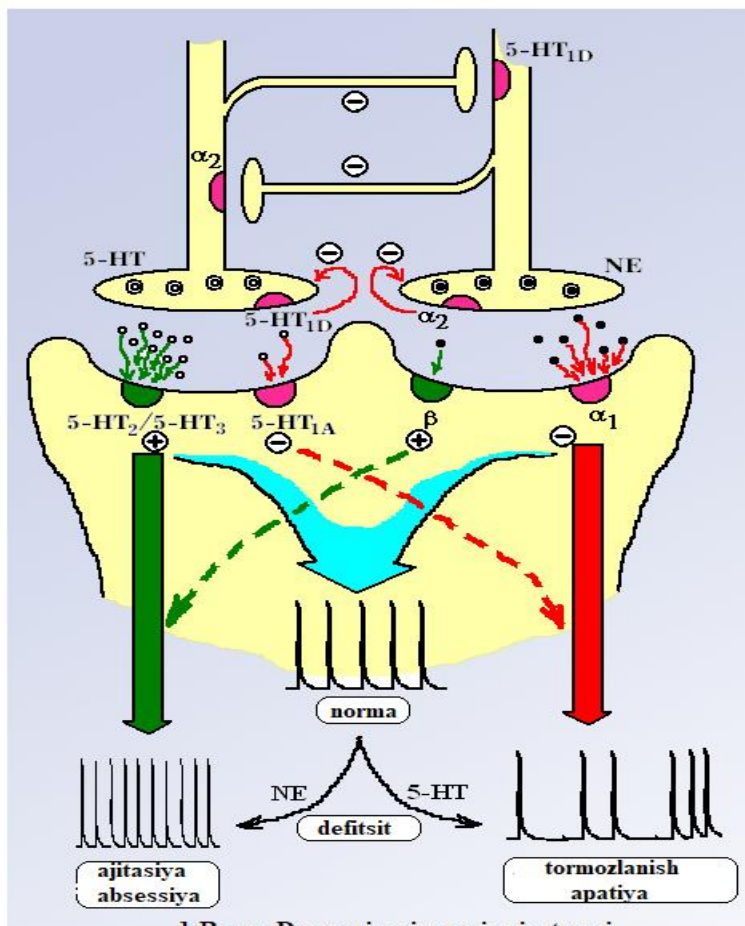
- o'z qobiliyatlarini haddan tashqari yuqori baholash, ustunlik hissi ("hammadan ustun maniya");

- assotsiativ jarayonning tezlashishi, "g'oyalar sakrashi" (yangi fikr oldingisining shakllanishi tugagunga qadar tug'iladi), haddan tashqari gapiruvchanlik, uyquga bo'lgan ehtiyojning pasayishi shaklida aqliy faollikning kuchayishi;

- barcha harakatlarda ortiqcha energiya bilan psixomotor qo'zg'alish, jilovsiz va oldindan aytib bo'lmaydigan harakatlarga moyillik (pulni ortiqcha sarflash, jinsiy hatti-harakatlarni keltirib chiqarish va h.k.).

Maniya bilan bemorning uning ahvoliga tanqidiy munosabati yo'q va ijtimoiy (ish, aloqa) va shaxsiy (oila, uy) sohalarda buzilishlar shunchalik muhimki, bemorning o'ziga xavf tug'dirmasligi uchun kasalxonaga yotqizish zarurati tug'iladi va boshqalar.

Depressiyaning amin gipotezasi. 1950-yillarning boshlarida keng tarqalgan rezerpin klinik amaliyotga kiritilgandan so'ng, rezerpin amin neyromediatorlarining neyronal omborlarining kamayib ketishiga olib kelishi bilan yatrogenik depressiyani keltirib chiqarishi aniq bo'ldi. Asosiy xulosaga kelindi - depressiya miyaning amin vositachi tizimlari funksiyasining pasayishi bilan bog'liq. Aynan shu xulosa deb atalmish narsaga asos bo'ldi depressiyaning amin gipotezasi.



1-Rasm- Depressiyaning amin gipotezasi

Adrenergik va serotonergik nerv uchlari retikulyar shakllanishning emotsiogen zonalari neyronlarida birlashadi. Adrenergik tugunlardan ajralib chiqqan noradrenalin postsinaptik α_1 va β -adrenergik retseptorlarga ta'sir qiladi:

- α_1 -adrenergik retseptorlari past affinitetli, faqat noradrenalinning sezilarli (fiziologik) kontsentratsiyasiga reaksiyaga kirishadi va odatda neyronning elektr faolligini tormozlaydi.
- β -adrenergik retseptorlari yuqori affinitetli bo'lib, ular noradrenalinning past (subfiziologik) kontsentratsiyasiga ham reaksiyaga kirishadi va neyronning elektr faolligini oshiradi.

Serotonergik tugunlardan ajralib chiqadigan serotonin postsinaptik 5-HT_{1A}, 5-HT₂ va 5-HT₃ retseptorlari turlariga ta'sir qiladi:

- 5-HT_{1A} retseptorlari yuqori affinitetga ega, serotoninning past (subfiziologik) kontsentratsiyasiga javob beradi va neyronning elektr faolligini tormozlaydi.
- 5-HT₂ va 5-HT₃ turdagi retseptorlari past affinitetli bo'lib, faqat serotoninning sezilarli (fiziologik) kontsentratsiyasiga reaksiyaga kirishadi va neyronning elektr faolligini oshiradi.

Postsinaptik ta'sirlardan tashqari, neyronlarning monoaminergik terminallari bir-biriga o'zaro tormozlovchi kollaterallarni yuboradi, bu esa α_2 va 5-HT_{1D} retseptorlari turlari orqali mediatorlar sekretsiasini o'zaro cheklaydi.

Oddiy sharoitlarda neyronlar past yaqinlikdagi retseptorlarni faollashtirish uchun yetarli vositachini chiqaradi - 5-HT₂/5-HT₃ serotonin retseptorlarining ogohlantiruvchi ta'siri va α_1 -adrenergik retseptorlarning tormozlovchi ta'siri kombinatsiyasi, idrok etuvchi neyronning chiqishi bir-birini neytrallashtiradi va doimiy ritmik signal hosil bo'ladi. Bu bir tekis, oddiy kayfiyat foniga mos keladi.

Serotonin yetishmovchiligi past yaqinlikdagi 5-HT₂/5-HT₃ retseptorlari endi faollasha olmasligiga olib keladi va neyronni ingibirlovchi yuqori yaqinlikdagi 5-HT_{1A} retseptorlari birinchi o'ringa chiqadi. Ularning ta'siri tormozlovchi neyron α_1 -adrenergik retseptorlari ta'siriga qo'shiladi va oxir-oqibat, neyron kamdan-kam uchraydigan, tartibsiz signallarni hosil qiladi, bu apatiya, tormozlanish holati va depressiyaning astenik-adinamik shakli bilan birga keladi. Bundan tashqari, shafqatsiz doira paydo bo'ladi, chunki serotonin yetishmasligi sharoitida 5-HT_{1D} tipidagi retseptorlar orqali kollaterallar bo'ylab adrenergik neyronlarning tormozlanishi to'xtaydi va

noradrenalinning ajralishi kuchayadi, bunda patologik jarayonda tobora ko‘proq past affinitetli α_1 -adrenergik retseptorlar ishtirok etadi.

Noradrenalin yetishmovchiligi α_1 -adrenergik retseptorlarning sezuvchanligini yo‘qolishi va idrok etuvchi neyronning faolligini oshiradigan yuqori yaqinlikdagi β -adrenergik retseptorlari ta‘sirining ustunligi bilan kechadi. β -adrenergik retseptorlarning faolligi serotonin 5-HT₂/5-HT₃ retseptorlari ta‘siri bilan yakunlanadi va effektor neyronning impulsi keskin ortadi. Shu bilan birga, noradrenalin yetishmovchiligi sharoitida α_2 -adrenergik retseptorlari bo‘lgan kollateral tarmoqlar tomonidan serotonergik neyronlarning faolligini tormozlash to‘xtaydi. Neyron reaksiyasining bunday haddan tashqari o‘sishi depressiyaning tashvishli-ajitatsiyali shaklini rivojlanishiga olib keladi.

Afsuski, amin gipotezasi bir qator jiddiy kamchiliklarga ega, ularni hozirgacha uning doirasida qoniqarli tushuntirib bo‘lmaydi:

- barcha antidepressantlar qabul qilinganidan keyin bir necha soat o‘tgach, markaziy asab tizimining sinapslarida aminlar konsentratsiyasini oshirishga qaramay, ularning antidepressant ta‘siri faqat 10-14 kundan keyin rivojlanadi;

- bir qator atipik antidepressantlar sinaptik bo‘shliqdan aminlarni olib tashlashga yordam beradi va bu depressiyaning davolamasligi, balki qo‘zg‘atishi kerak.

Antidepressantlar - bu patologik o‘zgargan kayfiyatni yaxshilaydigan, depressiya bilan og‘rigan bemorlarda hayotga qiziqish, faollik va optimizmni tiklaydigan dorilar.

Antidepressantlarning yaratilish tarixi kutilmaganlik effekti va baxtli tasodiflar zanjiri bo‘lib, biz ushbu dorilar guruhini klinik amaliyotga joriy etishimiz shart.

Antidepressantlarning topilishi tasodifan sodir bo‘ldi. 1951 yilda sil bilan kasallangan bemorlarni gidrazid izonikotin kislota (GINK) guruhidan yangi dorilar - izoniazid va iproniazid bilan davolashda shifokorlar bemorlarda pessimizm yo‘qolganini, ularning ijtimoiy faolligi oshishini payqashdi. Ushbu birikmalarni depressiya bilan og‘rigan bemorlarda qo‘llashga harakat qilindi, ammo dozani tanlashda xatolik sezilarli ta‘sirga erisha olmasligiga olib keldi va dorilar 8 yil davomida unutildi. 1958 yilda Kline GINKni qayta sinovdan o‘tkazishga harakat qildi. Bu safar u muvaffaqiyatli bo‘ldi va 1958 yilda qaytarib bo‘lmaydigan MAO ingibitorlari guruhidan birinchi antidepressantlar, nialamid va transamin klinik amaliyotga kiritildi.

1940-yillarning oxirida Xafliger va Shindler yangi sedativlar, analgetiklar va antigistaminlarni izlab, 40 ga yaqin dibenzazepin hosilalarini sintez qildilar. 1952 yilda fenotiazinli hosilalariga mansub antipsixotiklar klinik amaliyotga kiritilgandan so'ng, ularning kimyoviy tuzilishining dibenzazepin hosilalari bilan yaqinligi antipsixotik vosita sifatida dibenzazepin imipraminning keng ko'lamli sinovlarini tashkil etishga turtki bo'ldi.

Tadqiqot 6 yil davom etdi, ammo tadqiqotchilarning umidlari amalga oshmadi - imipraminning antipsixotik xususiyatlarga ega ekanligi aniqlanmadi, u bemorlarda psixozning namoyon bo'lishini to'xtata olmadi. 1958 yilda Kuhn ommaviy ma'ruza o'qishga qaror qiladi. O'z nutqi davomida u tadqiqotchilarning boshiga tushgan muvaffaqiyatsizlikni e'lon qiladi va bu so'zlardan so'ng deyarli butun zalni tark etishdi. Kuhning tadqiqotchilar tomonidan kashf etilgan imipraminning qiziqarli xususiyati - shizofreniyaning apato-abulik shakllari bilan og'riqan bemorlarning kayfiyatini va ijtimoiy faolligini yaxshilash qobiliyati haqida xabar bergan ma'ruzasining oxirini faqat 6 kishi tingladi. Shunday qilib, bo'sh zalda 6 kishi ishtirokida antidepressantlarning yangi klassi - neyronlarni qayta so'rilish ingibitorlari tug'ildi. 20-asrning oxirigacha ular affektiv kasalliklar psixofarmakoterapiyasida yetakchi bo'lishlari va XXI asrda bu yetakchilikni saqlab qolishlari kerak edi.

1970-yillarda depressiyaning amin gipotezasini yaratish tadqiqotchilarning e'tiborini boshqa retseptorlar tizimlariga ta'sir qilmasdan, u yoki bu turdagi neyronal aminlarning so'rilishini tanlab ingibirlovchi dori-darmonlarni izlashga jalb qildi. Karlssonning ta'kidlashicha, xlorfeniramin va difengidramin kabi taniqli antigistaminlar serotonin va noradrenalinni tashishni ingibirlaydi. Ushbu dorilar molekulalarining kimyoviy modifikatsiyasi birinchi selektiv serotoninni qaytarib olish ingibitori zimelidinni yaratishga olib keldi. Ko'p miqdordagi nojo'ya ta'sirlar tufayli tez orada zimelidinni qo'llash taqiqlandi, ammo bu guruhning yangi antidepressantlari bilan almashtirildi.

3.1. ANTIDEPRESSANTLARNING TASNIFI

I. Monoaminooksidaza ingibitorlari:

A. I avlod (selektiv bo'lmagan qaytmas MAO ingibitorlari): nialamid, tranilsipromin.

B. II avlod (selektiv qaytmas MAO-A ingibitorlari): xlorilin.

C. III avlod (selektiv qaytariladigan MAO-A ingibitorlari): pirlindol, moklobemid.

II. Monoaminni qaytarib olish ingibitorlari:

A. Selektiv bo‘lmagan neyronlarni qaytarib olish ingibitorlari:

1. trisiklik tuzilish: imipramin, amitriptilin, amoksapin;
2. tetratsiklik tuzilish: maprotilin.

B. Selektiv noradrenalin va serotoninini qaytarib olish ingibitorlari: venlafaksin.

C. Selektiv serotoninini qaytarib olish ingibitorlari: trazodon, sertralin, fluoksetin.

D. Selektiv noradrenalinini qaytarib olish ingibitorlari: reboksetin.

E. Selektiv dofaminni qaytarib olish ingibitorlari: amfebutamon.

III. Atipik antidepressantlar: mianserin, mirtazapin, tianeptin.

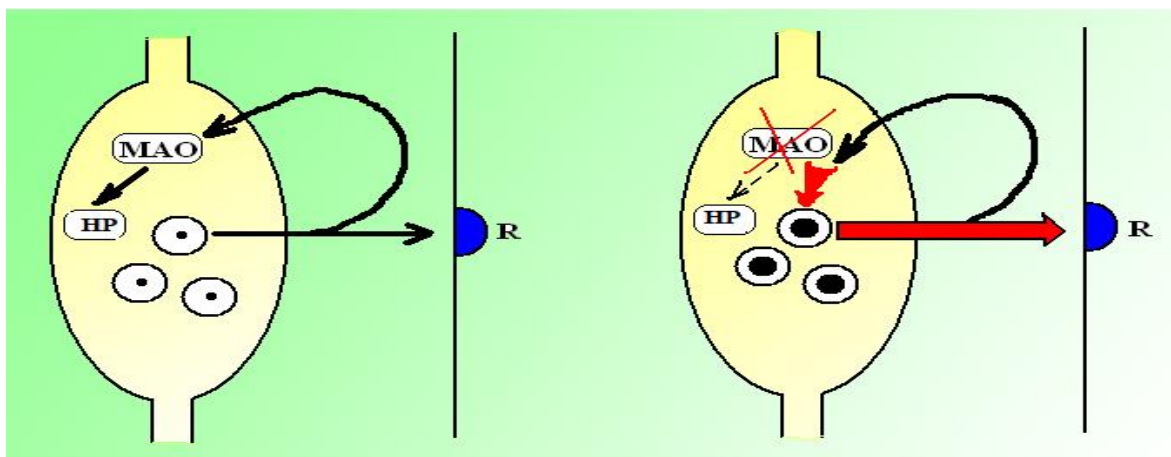
3.2. MONOAMINOOKSIDAZA INGIBITORLARI

Ta’sir mexanizmi: Ushbu guruhdagi barcha antidepressantlarning ta’siri flavin oksidazlar guruhidan ferment bolgan monoaminooksidaza (MAO) faolligiga ta’siri bilan bog‘liq. MAO mitoxondrial ferment bo‘lib, biogen aminlarni (noradrenalin, adrenalin, dofamin, serotonin) dezaminlashda ishtirok etadi. Ushbu fermentning 2 ta izoformasi mavjud bo‘lib, ularning xarakteristikalari 3.1-jadvalda keltirilgan.

3.1-jadval. Monoaminoksidazaning izoformalari va ularning blokadasi oqibatlarini.

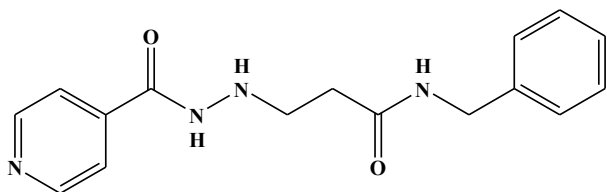
Belgi	MAO-A	MAO-B
<i>Joylashuvi</i>	Ichak, jigar, yo‘ldosh, adrenergik va serotoninergik neyronlar	Jigar, miya mag‘zi va trombositlar
<i>Oksidlanadigan substrat</i>	Serotonin, noradrenalin, dofamin	Feniletilamin, tiramin, dofamin
<i>Ingibitor</i>	Xlorgilin	Selegilin
<i>Bloklanishining samarasi</i> <i>pozitiv</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Psixostimullovchi • Antidepressiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Gipotenziv • Parkinsonga qarshi
<i>Bloklanishining samarasi</i> <i>negativ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tashvishni ortishi • Uyqusizlik • Bosh og‘rig‘i • «Pishloq»li sindrom • Neyrotoksik buzilishlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemodinamik buzilishlar • Gepatotoksik buzilishlar

MAO faolligining blokadasi monoaminlarning teskari neyronal o'zlashtirilishidan keyin asab tizimining sinapslarida oksidlanishi va inaktivatsiyasining to'xtashiga va natijada neyrodagi monoaminlar deposining ko'payishiga olib keladi. Har bir keyingi nerv impulsi bilan monoaminlarning sinaptik yoriqqa chiqishi keskin ortadi va impulsning uzatilishi osonlashadi.



3.1-rasm. MAO ingibitorlerining neyronga ta'siri. Oddiy sharoitlarda (chapda) mediator sinapsga chiqarilgandan so'ng, uning bir qismi neyronal teskari qabul qilinadi, bu yerda monoaminooksidaza mitoxondriyadagi ortiqcha qismini oksidlaydi. Bu MAO "xavfsizlik klapani" vazifasini bajaradi va vezikulalarning neyromediator bilan ortiqcha yuklanishini oldini oladi. MAO ingibitorlari (o'ngda) bu jarayonga xalaqit beradi va neyromediator har bir zarbadan keyin pufakchalarda to'planishda davom etadi. Pufakchalarda mediatorning ortiqcha miqdori mavjud va uning sinapsga chiqishi kuchayadi.

Nialamid (Nialamid, Nuredal) izonikotin kislotasi gidrazidining hosilasidir. Ta'sir mexanizmi: "O'z joniga qasd qiluvchi substrat" MAO



vazifasini bajaradi. MAO nialamidni yuqori reaktiv oraliq mahsulot - gidrazidga aylantiradi, bu esa bir vaqtning o'zida fermentning protestik flavin guruhini oksidlaydi va MAO o'z

faolligini yo'qotadi. Nialamid qaytmas va tanlanmagan holda fermentning ikkala turini - MAO-A va MAO-B ni bloklaydi. Aminlarning oksidlovchi dezaminlanishini tiklash faqat yangi MAO molekulalarining resintezi jarayonida sodir bo'ladi, bu taxminan 10-14 kun davom etadi.

Farmakologik samarasi:

1. Timoanaleptik ta'sir - psixostimulyator komponent bilan birgalikda (hayajon, eyforiya, uyqusizlikni keltirib chiqaradi) antidepressant ta'sirga ega

(melanxoliya, depressiya, pessimizmni kamaytiradi). Antidepressant ta'siri 7-10 kunlik kursdan keyin rivojlanadi va 3-4 hafta ichida maksimal darajaga yetadi. Psixostimullovchi komponent tufayli maniakal-depressiv psixozli odamlarda depressiyani gipomaniakal va maniakal holatga o'tkazish mumkin.

2. Analgetik ta'sir - travma, o'smalar, nevrit va revmatik kasalliklardan kelib chiqqan surunkali og'riqlarni bostiradi. Og'riq hissi kamayishi uning hissiy rangining pasayishi tufayli yuzaga keladi, ammo ayni paytda nialamid og'riqning intensivligiga deyarli ta'sir qilmaydi. Nialamid analgetiklarning ta'sirini kuchaytiradi. Nialamidning analgetik ta'sirining mexanizmi aniq emas, u antinosiseptiv tizimda monoaminergik quyi oqim uzatishni faollashtirib, orqa miya o'tkazuvchanlik yo'llarida nositseptiv impulslarning uzatilishini bostiradi, deb ishoniladi.

3. Gipotenziv samara. Nialamid va boshqa MAO ingibitorlarini qo'llash fonida, simpatik nervlarning uchidan monoaminlar chiqarilishining ko'payishiga qaramay, qon bosimi pasayadi. Buning sabablari aniq emas, lekin bu yerda bir nechta mexanizmlar rol o'ynashi mumkin:

- tormozlovchi neyronlarda katexolaminergik uzatilishini osonlashishi hisobiga barorefleks yoyi va yuqori simpatik markazlarning markaziy bo'g'inlari faolligining pasayishi;

- ganglionlar darajasida simpatik impulslarning uzatilishining buzilishi.

4. Antiagregatsiyalovchi ta'sir. Trombotsitlardagi MAO-B faolligini ingibirlagan holda, nialamid ularda trombositlar agregatsiyasini (yopishishini) ingibirlovchi dofaminning to'planishiga yordam beradi va qonning reologik xususiyatlarini yaxshilaydi. Bundan tashqari, nialamid miya tomirlarining vazodilatatsiyasiga olib keladi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Hozirgi vaqtda Rossiya Federatsiyasida va boshqa bir qator MDH mamlakatlarida nialamid va boshqa qaytmas MAO ingibitorlarini qo'llash to'xtatildi. Bu MAO ingibitorlarining boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladigan jiddiy va potentsial o'limga olib keladigan ko'plab nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq. Nialamid ilgari davolash uchun ishlatilgan:

- Katta depressiyaning asteno-adinamik va melanxolik shakllari hamda maniakal-depressiv psixozning depressiv bosqichi.

- Atipik depressiya, shuningdek, an'anaviy farmakoterapiyaga chidamli depressiya.

Boshlang'ich doza kuniga 25-75 mg ni tashkil etadi (dozaning $\frac{2}{3}$ qismi ertalab va $\frac{1}{3}$ tushdan keyin qabul qilingan), kuniga 25-50 mg dan o'rtacha samarali dozani kuniga 200-800 mg ga oshirdi.

Nojo'ya ta'sirlari:

1. Nialamid, barcha qaytmas MAO ingibitorlari kabi, boshqa dorilar bilan bir qator nomaqbul o'zaro ta'sirlari bilan tavsiflanadi:

- Nialamid barbituratlar, etanol, opioid analgetiklari, antigistamin va M-xolinoblokatorlar guruhidagi parkinsonga qarshi dorilarning markaziy asab tizimiga susaytiruvchi ta'sirini kuchaytiradi. Og'ir holatlarda nafas olish markazi tormozlanishi mumkin.

- Simpatomimetiklar (shu jumladan, psevdofedrin yoki feniletilaminni o'z ichiga olgan shamollash alomatlarini davolash uchun preparatlar) bilan o'zaro ta'sirlashganda, ularning gipertenziv ta'siri kuchayishi mumkin. Jumladan, simpatomimetiklar MAO blokadasini paytida nerv oxirlarida to'plangan mediatorning ortiqcha miqdorini chiqarishga olib keladi.

- Simpatolitiklar (rezerpin, guanetidin) bilan o'zaro ta'sirlashganda, ularning gipotenziv ta'siri qo'zg'alish va gipertermiya bilan buzilishi mumkin. Buning sababi shundaki, ularning ta'siri boshida neyromediator deposini bo'shatish uchun simpatolitiklar butun to'plangan mediatorni sinapsga tushirishga olib keladi. MAO ingibitorlari fonida vezikulalarda mediator zahiralari ko'payganligi sababli, noradrenalinning bunday miqdori yuqorida tavsiflangan giperkatexolamin sindromining rivojlanishiga olib keladi.

- Trisiklik antidepressantlar, nialamid va boshqa MAO ingibitorlari bilan o'zaro ta'sirlashganda, shuningdek, giperkatexolamin sindromini keltirib chiqaradi: arterial gipertenziya, gipertermiya, psixomotor qo'zg'alish, tremor. Buning sababi, MAO ingibitorlari neyronda noradrenalin, serotonin va dofamin zahiralari ko'paytiriladi va ular sinapsga ko'p miqdorda chiqariladi. Trisiklik antidepressantlar ushbu monoaminlarning qayta qabul qilinishini qamal qiladi va keyingi nerv impulslarining o'tishi paytida sinaptik yoriqda ularning darajasining yanada oshishiga yordam beradi.

Ushbu o'zaro ta'sirlarni esda tutish kerak, chunki MAO blokadasining qaytarilmasligi tufayli ushbu ferment ingibitorlarining (va ular orasida nialamidning) ta'siri nafaqat davolanishning butun kursi davomida, balki to'xtatilgandan keyin yana 10-14 kun davomida saqlanib qoladi. Shuning uchun MAO ingibitorlarini qabul qilgan bemorni trisiklik antidepressantlarga o'tkazishda 2-3 haftalik tanaffus qilish kerak.

2. "Pishloq inqirozi" yoki tiramin sindromi. Bu qon bosimining keskin oshishi, taxikardiya va aritmiya, isitma, og'ir holatlarda – stenokardiya

xuruji va miokard infarkti xurujlari bilan tavsiflanadi. Sindromning sababi tiramin o'z ichiga olgan oziq-ovqatlarni iste'mol qilishdir. Tiramin oziq-ovqatlarni ferment ta'sirida parchalanish jarayonida hosil bo'lgan tirozin oqsilining dekarboksillanishi mahsulotidir. Nerv oxirlariga ta'sir qilib, tiramin monoaminlarni depodan siqib chiqaradi, ular (MAO blokadasi tufayli) ularda ko'p miqdorda to'planadi. Oddiy odamda oziq-ovqat tiramini ichak va jigarning MAO tizimi tomonidan zararsizlantiriladi. Biroq, MAO ingibitorlarini guruxi dori vositalarini ishlatadigan shaxslarda bu fermentlar ishlamaydi va ular himoyalalmagan.

Shifokor bemorga tarkibida tiramin saqlaydigan oziq-ovqat mahsulotlarining ro'yxati haqida xabardor qilishi shart:

- pishloqlar, ayniqsa "yetilgan" navlar (tiraminning eng yuqori konsentratsiyasi qobiq ostida va fermentatsiya bo'shliqlari atrofida kuzatiladi);

- dudlangan kolbasa, seld, cho'chqa go'shti;
- haddan tashqari pishgan banan, avakado, anjir;
- vino va pivo (shu jumladan alkogolsiz);
- fermentlangan dukkaklilar, loviya dukkaklilari, soya sousi;
- tovuqlarning jigari;
- kofe, choy.

Tiramin sindromi bo'lsa, yordam α -adrenoretseptorlarni qamal qiluvchi vositalarni - fentolamin, prazosin yoki xlorpromazinni darhol yuborishdan iborat.

3. Nialamidning haddan tashqari yuqori dozasi qo'zg'alish, tartibsizlik, maniya yoki gallyutsinatsiya holatlari, kuchli terlash bilan birga keladi.

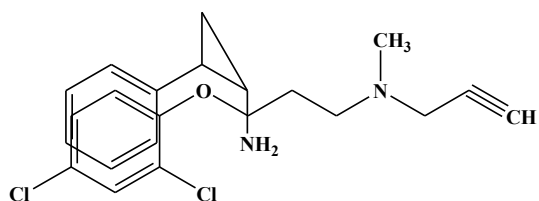
4. Nialamid, gidrazin hosilalari guruhining vakili sifatida, periferik neyropatiya (ehtimol, B₆ vitaminining so'rilishining buzilishi bilan bog'liq) va gepatotsellyulyar zarar uchun o'ziga xosdir.

5. Psixoaktivlashtiruvchi ta'sirga ega MAO ingibitorlarining (bu nialamidni o'z ichiga oladi) katta kamchiliklari - bu bemorda depressiyadan chiqqanida o'z joniga qasd qilish tendentsiyalarini kuchaytirish qobiliyatidir.

6. MAO ingibitorlari ko'z ichi bosimini oshiradi, o'tkir siydik tutilishini keltirib chiqaradi (ayniqsa, prostata bezining yaxshi sifatli giperplaziyasi bo'lgan keksa odamlarda).

Ishlab chiqarish shakli: tabletka va draje 25 mg.

Tranilsipromin (Tranylecypromine, Transamin, Parnate) Ta'sir mexanizmi: Nialamiddan farqli o'laroq, u MAO qaytarilmas ingibirlanishi



boshqa mexanizmiga ega. U MAO ta'sirida fermentning faol joyining SH-guruhi bilan o'zaro ta'sir qiluvchi faol imin mahsulotining shakllanishi bilan metabolizmga uchraydi. Tranilsipromin flavin protez guruhiga ta'sir

qilmaydi.

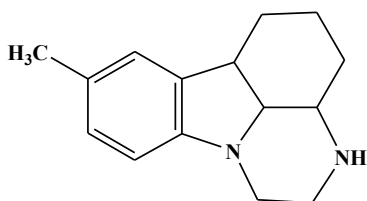
Nialamiddan farqli o'laroq, ta'siri tezroq (2-5 kunlarda) namoyon bo'ladi, biroz yaxshi qabul qilinadi va kuniga 40 mg gacha bo'lgan dozalarda nialamidga xos bo'lgan nojo'ya ta'sirlarni kamroq keltirib chiqaradi. Qolganlari boshqa qaytarilmas MAO ingibitorlariga o'xshaydi. Tranilsipromin vaqti-vaqti bilan AQShda nialamidga muqobil sifatida ishlatiladi.

Ishlab chiqarish shakli: 10 mg tabletkalar.

Xlorgilin (Clorgyline) MAO-A tomonidan faol atsetilen oraliq mahsulotga oksidlanadi, bu "o'z joniga qasd qiluvchi metabolit" tamoyiliga ko'ra, MAO-A ning flavin protez guruhini qaytarib bo'lmaydigan tarzda inaktivlashtiradi.

Bu MAO-B faoliyatiga deyarli ta'sir qilmaydi. Xlorgilin keng klinik foydalanishni topa olmadi, chunki uning xavfsizligi va bardoshlilik bo'yicha nialamiddan ustunliklari yo'q edi. Bundan tashqari, ko'pincha, nialamid kabi, tiramin sindromi va ortostatik gipotenziya rivojlanishiga sabab bo'ldi.

Pirlindol (Pirlindole, Pirazidolum) Ta'sir mexanizmi: Bu reversiv selektiv MAO-A ingibitori bo'lib, u faqat fermentning faol joyini vaqtincha



bloklaydi, MAO-B ga kam yoki umuman ta'sir qilmaydi. Ferment blokadasi 6-24 soat davom etadi. Pirlindol ma'lum substrat o'ziga xosligi bilan ajralib turadi - u miyada MAO-A ni jigarga qaraganda ko'proq darajada ingibiraydi. Pirlindol bilan

davolash paytida jigarda MAO-B va MAO-A ning saqlanishi jigarda oziq-ovqat tiraminini oksidlanishiga imkon beradi, pirlindol ishtirokida esa "pishloq sindromi" kamdan-kam rivojlanadi.

Farmakologik samara:

1. Timoregulyatsiya samarasi. Pirlindol depressiyaning asteno-apatik shakllari bilan og'riqan bemorlarda kayfiyat va faollikni yaxshilaydi va

qo'zg'aluvchan depressiyada psixosedativ ta'sir ko'rsatadi. Boshqa MAO ingibitorlari singari, pirlindolning ta'siri katta yoshdagi bemorlarda kuchayadi.

2. Pirlindol katta yoshdagi bemorlarda nootrop ta'sir ko'rsatadi (xotira, assotsiativ fikrlash, miyaning kognitiv funksiyalarini yaxshilaydi).

3. Nialamiddan farqli o'laroq, u keksalarda ko'z ichi bosimining oshishiga yoki o'tkir siydikni ushlab turishiga olib kelmaydi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Pirlindol asosan keksalik amaliyotida involyutsion depressiyani, qariyalardagi atipik depressiyani va alkoholga qaramlik bilan og'rikan bemorlarda qo'rquv-depressiv holatlarni davolashda qo'llaniladi.

Pirlindolning boshlang'ich dozasi 2 dozada 50-75 mg/kunni tashkil qiladi. Asta-sekin dozani kuniga 25-50 mg ga oshirib, o'rtacha terapevtik dozani kuniga 150-400 mg ga yetkazadi. Aniq va barqaror ta'sir odatda birinchi haftaning oxirida erishiladi.

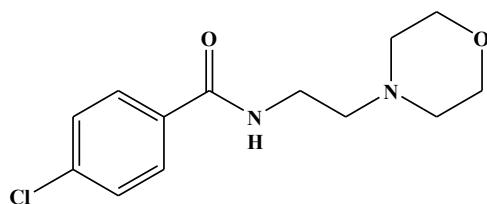
Nojo'ya ta'siri: Pirlindol yaxshi muhosaba qilinadi va kamdan-kam hollarda nialamidning nojo'ya ta'sirini keltirib chiqaradi. Biroq, pirlindol bilan davolash paytida boshqa MAO ingibitorlari, trisiklik antidepressantlar, psixotrop dorilar va MNS depressantlarini bir vaqtda qo'llash tavsiya etilmaydi.

Pirlindol bilan davolashda eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sir - bu asab tizimining markaziy qismlarida katexolaminlarning ko'pligi va M-xolinoretseptorlarning nisbiy tanqisligi bilan bog'liq bo'lgan og'iz qurishi, terlash, tremor, taxikardiya, ko'ngil aynishi va bosh aylanishi.

Ishlab chiqarish shakli: 25 va 50 mg tabletkalar.

Moklobemid (Moklobemid, Aurorix) Ta'sir mexanizmi:

fermentning MAO-A izoformini tanlab va qaytaruvchi tarzda bloklaydi. Oksidlanish jarayonida moklobemidning o'zi ham, undan hosil bo'lgan metabolit ham ferment inhibitori vazifasini bajaradi, deb ishoniladi.



Farmakologik samara:

1. Timostimullovchi ta'sir - moklobemid bemorlarning kayfiyatini yaxshilaydi, ularning psixomotor faolligini oshiradi.

2. Anksiolitik ta'sir. U nevrozlarning obsesif-fobiyali shakllarida moklobemidda o'zini namoyon qiladi va ijtimoiy fobiyalar - agorafobiya (ochiq joylardan qo'rqish, chiqib ketish qiyin yoki uyatli bo'lishi mumkin

bo'lgan joylarda yoki vaziyatlarda qolishdan qo'rqish yoki vahima bo'lsa, yordam olishning iloji bo'lmagan joylarda qolishdan qo'rqish - olomon, navbat, poezd va boshqalar.), klostrofobiya (yopiq joylardan qo'rqish).

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Moklobemid depressiyaning asteno-adinamik shakllari, ijtimoiy fobiyalar uchun ishlatiladi. Boshlang'ich doza kuniga 2-3 mahal 300 mg ni tashkil qiladi, yaxshi qabul qilinsa 5-6 kundan keyin uni kuniga 600 mg ga oshirish mumkin.

Nojo'ya ta'siri: Moklobemid yaxshi qabul qilinadi, uni qo'llash bilan "pishloq sindromi" rivojlanishi holatlari tavsiflanmagan, ammo bemorni moklobemid bilan davolash paytida tiramin o'z ichiga olgan mahsulotlarni iste'mol qilishni cheklash zarurligi haqida ogohlantirish kerak.

Moklobemiddan uzoq muddatli foydalanish prolaktin konsentratsiyasining oshishi bilan birga keladi. Bu uning gipofiz bezidagi 5-HT₂ turdagi serotonin retseptorlarini faollashtirish va prolaktinning qonga chiqishiga olib kelishi bilan bog'liq.

Moklobemidning o'ziga xos xususiyati juda qisqa yarimparchalanish davriga ega (\approx 1-4 soat), shuning uchun moklobemidni antidepressantlar guruhidagi boshqa dori bilan almashtirganda, davolanishda tanaffus qilish shart emas.

Ishlab chiqarish shakli: qobiq bilan qoplangan 150 va 300 mg tabletkalar.

3.3. Monoaminlarning neyronal qayta so'rilishi ingibitorlari

Ta'sir mexanizmi. Neyronlarni qayta qabul qilish ingibitorlari neyronning presinaptik membranasidagi amin tashuvchilar bilan bog'lanadi va ularning faoliyatini buzadi. Natijada, monoaminlarning sinapsdan neyronga qaytib tushishi to'xtaydi va ularning sinaptik yoriqdagi konsentratsiyasi keskin ortadi. Sinapsdagi monoaminlar konsentratsiyasining ortishi neyronlarning uzatilishidagi nuqsonni bartaraf etishga imkon beradi, deb ishoniladi. Har bir turdagi tashuvchining blokadasini ushbu guruhning antidepressantlarining umumiy ta'sirini rivojlantirishga qat'iy belgilangan hissa qo'shadi (3.2-jadval).

Neyronlarni qayta so'rilish ingibitorlarining aksariyati monoamin teskari tashuvchilarni qamal qilish qobiliyati bilan cheklanmaydi. Ular

markaziy asab tizimining ba'zi retseptorlari tizimlariga ham ta'sir qiladi (3.3-jadval).

Hozirgi vaqtda antidepressantlarning ta'sir mexanizmini amalga oshirishda retseptorlarning zichligidagi adaptiv o'zgarishlar tobora ko'proq e'tiborni tortmoqda. Buning sababi shundaki, retseptorlarning blokadasi va tashuvchilarning blokadasi paytida sinapslarda monoaminlar konsentratsiyasining oshishi antidepressantlarni qabul qilganidan keyin bir necha soat ichida sodir bo'ladi, ammo ularning antidepressant ta'sirining parallel rivojlanishi kuzatilmaydi. Aksincha, depressiya belgilarining pasayishi terapiyaning 7-14 kundan boshlab sodir bo'ladi.

3.2-jadval. Monoaminlarning qayta sorilish ingibitorlari blokadasi asorati

Qayta so'rilish blokadasi	Pozitiv o'zgarishlar	Negativ o'zgarishlar
Noradrenalin	<ul style="list-style-type: none"> depressiyani susayishi (psixomotor tormozlanish, kayfiyatni tushishi); fobiyalarni kamayishi (panik xurujlar, agorafobiya). 	<ul style="list-style-type: none"> tremor; taxikardiya; erkaklarda jinsiy buzilish; simpatolitiklar faolligini susayishi va simpatomimetiklarni kuchayishi.
Serotonin	<ul style="list-style-type: none"> depressiyani susayishi (angedoniya, kayfiyatni pasayishi); obsessiv-fobiyali buzilishlarning kamayishi; agressiya va suicidal holatlarni kamayishi; antinotsiseptiv samara; doriga qaramlikni susayishi (alkogol va tamakiga o'rganish). 	<ul style="list-style-type: none"> erkaklarda jinsiy buzilish; migren; anoreksiya, tana massasini kamayishi; dispepsiya (ko'ngil aynish, qusish, meteorizm, diareya); «serotoninli sindrom».
Dofamin	<ul style="list-style-type: none"> psixomotorikani faollashishi; parkinsonga qarshi ta'sir. 	<ul style="list-style-type: none"> psixotik produktiv belgilarning kuchayishi.

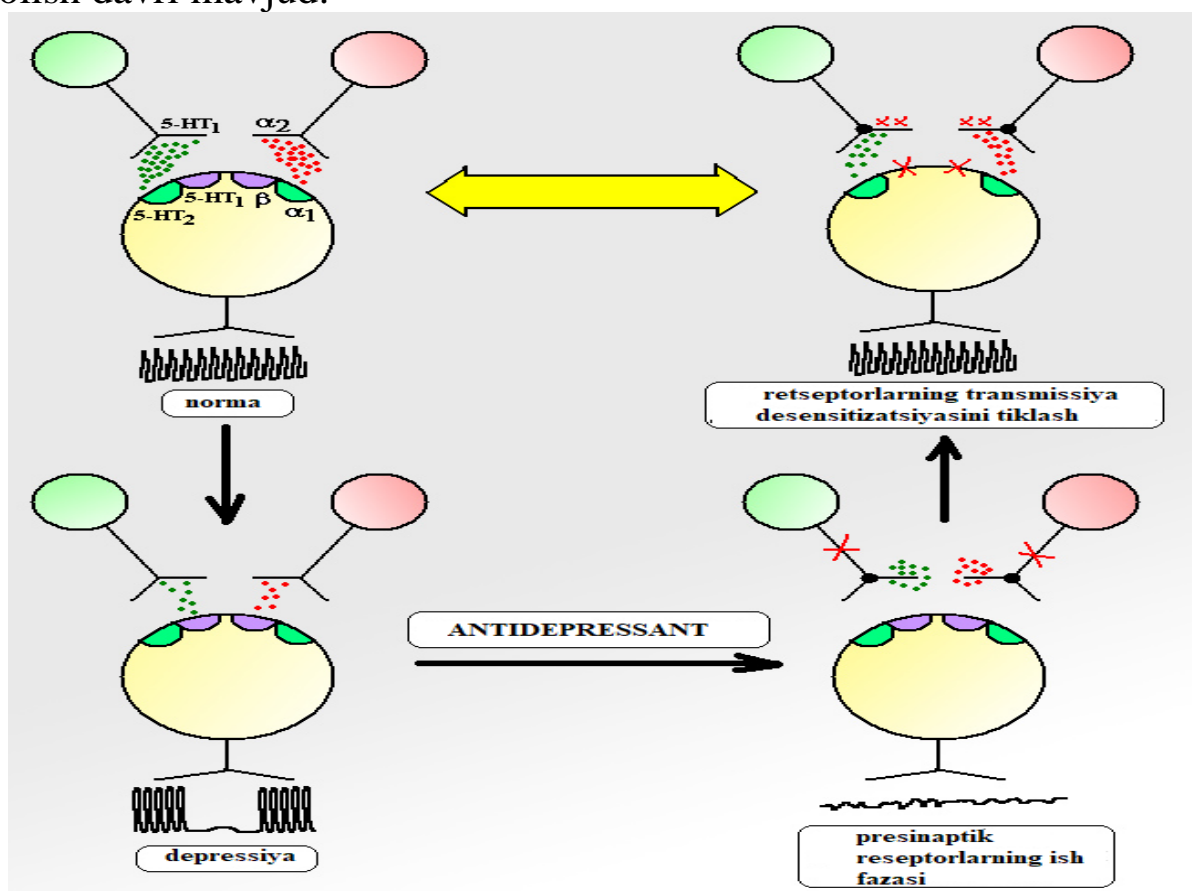
3.3-jadval. Retseptorlarning qamal qilinishi natijasi.

Bloklandigan retseptor	Pozitiv ozgarishlar	Negativ ozgarishlar
H ₁ -gistamin	<ul style="list-style-type: none"> • sedativ samara 	<ul style="list-style-type: none"> • uyquchanlik, es-hus buzilishi • MNS susaytiruvchi vositalar faolligini oshishi (alkogol, trankvilizatorlar, neyroleptiklar, uxlatuvchi vositalar) • ishtahaning va tana massasini oshishi • gipotenziya
M-xolino-retseptor		<ul style="list-style-type: none"> • diplopiya, ko‘rish o‘tkirligini buzilishi • og‘iz qurishi, qabziyat • sinusli taxikardiya • siydik tutilishi • xotirani buzilishi, deliriy
α ₁ -adreno-retseptor	<ul style="list-style-type: none"> • sedativ samara 	<ul style="list-style-type: none"> • ortostatik gipotenziya, α₁-adrenoblokatorlar faolligini ortishi • reflektor taxikardiya • uyquchanlik
α ₂ -adreno-retseptor		<ul style="list-style-type: none"> • α₂-adrenomimetiklar faoliyatining pasayishi (klonidin) • priapizm
D ₂ -dofamin	<ul style="list-style-type: none"> • antipsixotik samara (gallyusinator-vasvasa belgilarini kamayishi) 	<ul style="list-style-type: none"> • ekstrapiramidal o‘zgarishlar • erkaklarda jinsiy buzilish • giperprolaktinemiya
5-HT ₂ -serotonin	<ul style="list-style-type: none"> • anksiolitik samara • psixozning negativ belgilarini kamayishi • depressiya belgilarini susayishi • uyqu strukturasi yaxshilanishi • agressiyani kamayishi • migrensimon xurujlarni kamayishi 	<ul style="list-style-type: none"> • ishtahani oshishi • arterial gipotenziya • eyakulyatsiyani buzilishi
5-HT ₃ -serotonin	<ul style="list-style-type: none"> • anksiolitik samara • epilepsiyaga qarshi samara • antipsixotik samara • kongnitiv buzilishlarni kamayishi 	

Zamonaviy farazlardan biri ushbu antidepressantlar guruhining ta'sir qilish mexanizmini quyidagicha tushuntiradi:

1. Qayta so'rilish ingibitorlari kiritilgandan so'ng darhol simpatik yoriqdan monoaminlarni olib tashlash to'xtaydi va sinapsda serotonin va noradrenalin darajasi oshadi.

2. Monoaminlarning ko'pligi birinchi navbatda ingibirlovchi presinaptik α_2 adreno va 5-HT_{1D} serotonin retseptorlarini faollashtiradi va emotsiogen zonalarda (locus coeruleus) va serotonergik neyronlarda (rafe yadrosi) adrenergik neyronlarning otilishi to'xtaydi. Neyronlarning nisbatan dam olish davri mavjud.



3.2.-rasm. Retseptorlarni antidepressantlar ta'siriga moslashtirishning zamonaviy nazariyasi. Chapda, depressiyadagi normal uzatish va neyronal uzatish ko'rsatilgan. Antidepressant ta'sirida presinaptik retseptorlar tufayli neyron ishining vaqtincha to'xtashi sodir bo'ladi, shundan so'ng sinapsdagi monoaminlarning ko'pligi postsinaptik yuqori yaqinlikdagi retseptorlarni va presinaptik retseptorlarni ketma-ket desensitizatsiya qiladi (zichligini pasaytiradi). Qayta tiklangan uzatish neyronning tabiiy ishlashiga o'xshaydi.

3. Bir muncha vaqt o'tgach, monoaminlarning ortiqcha miqdori neyronning postsinaptik retseptorlariga ta'sir qila boshlaydi va yuqori yaqinlikdagi β -adrenergik retseptorlari va 5-HT_{1A} retseptorlarining

kompensatsion desensibilizatsiyasini keltirib chiqaradi, bu retseptorlarning soni tez kamayadi va ulardan signal uzatilishi to'xtaydi. Past yaqinlikdagi retseptorlarning zichligi (α_1 va 5-HT₂/5-HT₃) amalda o'zgarmaydi va signal uzatilishi fiziologik me'yorga yaqin holatga qaytadi (faqat past yaqinlikdagi retseptorlar ishlaydi). Aynan shu vaqtda antidepressantlarning klinik ahamiyatli ta'siri qayd etila boshlaydi.

4. Presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari va 5-HT_{1D} serotonin retseptorlari asta-sekin desensitizatsiyaga o'ta boshlaydi. Bu normallashtirilgan signal uzatilishi fonida locus coeruleus va raphe yadrolaridagi neyronlarning impulslanishini qayta tiklashga olib keladi.

Farmakokinetika xususiyatlari. Ushbu guruhning antidepressantlari, qoida tariqasida, to'liq so'riladi, ammo jigardan birinchi bo'lib metabolizmidan o'tadi. Metabolizm jarayonida ikkita asosiy usul mavjud:

- aromatik halqalarni yoki trisiklik yadroni modifikatsiyalash - faol bo'lmagan metabolitlar hosil bo'ladi;
- yon zanjirning aminokislotalarining modifikatsiyasi - farmakologik faollikka ega dekillangan (demetillangan) metabolitlar hosil bo'ladi.

Qoida tariqasida, antidepressantlarning farmakologik faol metabolitlari noraqrenalinni qayta so'rilish ingibitorlariga qarshi selektiv faollik bilan ajralib turadi. Ulardan ba'zilari mustaqil dorilar sifatida mavjud: amitriptilin metaboliti - nortriptilin, imipramin - desipramin, klomipramin - desmetilklomitpramin.

Og'iz orqali qabul qilinganidan keyin asosiy dori shakli va uning metabolitining nisbati har bir antidepressant uchun farq qiladi. Shunday qilib, amitriptilinni qabul qilgandan so'ng, nortriptilin darajasi asosiy dori darajasidan past bo'ladi, ammo imipraminni qabul qilgandan keyin uning metaboliti desipraminning konsentratsiyasi asosiy dori darajasidan bir necha baravar yuqori.

Antidepressantlarning metabolizmiga asosiy hissa mikrosomal fermentlar tizimi (sitoxrom P450) tomonidan amalga oshiriladi. Antidepressantlar yadrosining aromatik halqalarining gidroksillanishi fermentlarning CYP1A2 va CYP2D6 izoformlari bilan ta'minlanadi, N-dealkillangan seriyali faol metabolitlarning shakllanishi esa CYP3A3 va CYP3A4 izoformalari bilan bog'liq. CYP2C19 imipramin metabolizmida ishtirok etadi.

Ba'zi hollarda antidepressant molekulari nafaqat substrat sifatida, balki uni metabolizga uchratuvchi sitoxromning ingibitorlari sifatida ham ishlaydi:

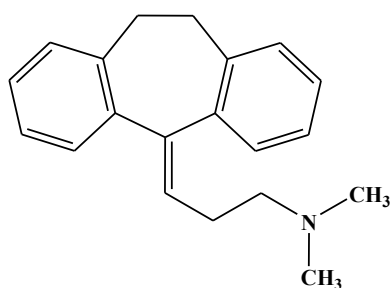
Dori vositasi	Sitixromning ingibirlovchi izoformasi
fluvoksamin	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
flioksetin	CYP2C9, CYP2D6
sertralin	CYP2D6
paroksetin	CYP2D6
nefazodon	CYP3A3, CYP3A4.

Yuqori lipofillik va qon oqsillari bilan intensiv bog'lanish tufayli ushbu guruhning antidepressantlari katta miqdorda taqsimlanishga ega. Ushbu antidepressantlar guruhining asosiy farmakokinetik parametrlari 3.4-jadvalda keltirilgan.

3.4-Jadval. Antidepressantlarning farmakokinetik parametrlari

Dori vositasi	f, %	PB, %	t _{1/2} , soat	V _d , l/kg	C _{ter} , ng/ml	Faol metabolit
<i>amitriptilin</i>	31-61	82-96	31-46	5-10	80-200	Nortriptilin
<i>imipramin</i>	29-77	76-95	9-24	15-30	>180	Dizipramin
<i>amoksapin</i>			8		200-500	7,8-gidroksiamoksapin
<i>maprotilin</i>	66-75	88	21-52	15-28	200-300	Dezmetilmaprotilin
<i>venlafaksin</i>		27-30	4-10			Dezmetilvenlafaksin
<i>trazodon</i>			4-9		800-1600	<i>m</i> -xlorfenilpiperazin
<i>sertralin</i>		98	22-35	20	25-50	Dezmetilsertralin
<i>fluoksetin</i>	70	94	24-96	12-97	100-500	Norfluoksetin
<i>reboksetin</i>	90	97	13	0,5	50-160	Yoq
<i>mianserin</i>	20	96	21-61			
<i>mirtazapin</i>	50	85	20-40			Dezmetilmirtazapin
<i>tianeptin</i>		94	2,5			Dezmetiltianeptin
<i>amfebutamon</i>	60-80	85	11-14	20-30	25-100	

Amitriptilin (Amitriptyline, Eliwel, Saroten, Amyzol) Trisiklik antidepressantlar guruhiga kiradi. Ta'sir mexanizmi: Bu uchinchi darajali amin bo'lib, noradrenalin va serotoninni qayta so'rilishni teng darajada qamal qiladi. Amitriptilinning metabolizmi jarayonida faol metabolit - ikkilamchi amin nortriptilin hosil bo'ladi, bu ko'proq darajada noradrenalinini qaytarib olishni bloklaydi.



Farmakologik samara: markaziy asab tizimiga ta'siri. Sog'lom odamda amitriptilin, shuningdek, ushbu guruhning boshqa antidepressantlari kayfiyatni yaxshilamaydi. Aksincha, ular atrof-

muhitdan ajralishning o'ziga xos ta'sirini, o'zlarining ichki dunyosiga xotirjam (trankvilizatorlarni qabul qilgandan keyin befarq bo'lmagan holda) munosabatni yaratadilar. Bu "Olimpiya xotirjamligi" deb ataladigan narsa - "Men aniq ko'raman, aniq eshitaman, men yangicha, ammo xotirjamlik bilan idrok etaman". Nemis tibbiyot adabiyotida bu holat to'g'ri "*distanzierung*" deb ataladi - masofadan turib, ya'ni. yurakka qabul qilish qobiliyati emas.

Depressiya holatida bo'lgan odamda amitriptilin timoleptik ta'sir ko'rsatadi - muntazam foydalanishning 10-14 kunida maniya yoki eyforiya rivojlanmasdan kayfiyatning bosqichma-bosqich o'sishini ta'minlaydi, bemor ko'proq xushmuomala bo'ladi, harakat qila boshlaydi. o'z holatiga va atrof-muhitga qiziqish bildiradi, optimistic ruh qaytadi, hayotiylik paydo bo'ladi, maqsadlar, umidsizlik hissi va o'z joniga qasd qilish fikrlari yo'qoladi. Shu bilan birga, ruhiy o'zgarishlar psixosedativ ta'sir fonida sodir bo'ladi. Shunday qilib, timoleptik samara umumiy sedativ ta'sir fonida emotsional holatni normallashtirishni birlashtiradi.

MAO ingibitorlari singari, amitriptilin ham og'riq qoldiruvchi ta'sirni saqlab qoladi, bu surunkali og'riq sindromlarida (metastaz qiluvchi xavfli o'smalar, nevrалgiya va nevritlar, migren) eng aniq namoyon bo'ladi. Ushbu harakat qayta qabul qilishni bostirish va antinosiseptiv tizimning tushuvchi yo'llarining sinapslarida monoaminlar kontsentratsiyasining oshishi bilan bog'liq deb ishoniladi.

Vegetativ tizimga ta'siri. Amitriptilin M-xolinergik retseptorlarni, α_1 -adrenergik retseptorlarni, H_1 -gistamin retseptorlarini qamal qilish qobiliyatiga ega. Qoida tariqasida, ushbu retseptorlarning blokadas preparatning terapevtik foydali ta'sirini amalga oshirish bilan bog'liq emas (MNS H_1 -gistamin retseptorlari blokadasida sedativ ta'sirdan tashqari) va uning namoyon bo'lishi sifatida qabul qilinadi. Amitriptilinni muntazam ravishda qabul qilish bilan bu vegetotrop ta'sirlarga nisbatan tolerantlik asta-sekin rivojlanadi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash rejimlari.

1. Katta depressiya va maniakal-depressiv psixozning depressiv bosqichini davolash. Amitriptilin o'rtacha depressiya va og'ir depressiya epizodlarida samarali. U depressiyaning asteno-adinamik va qo'zg'aluvchan shakllari uchun ishlatilishi mumkin. Hozirgi vaqtda umumiy aholida barcha trisiklik antidepressantlar depressiyani davolashda bir xil darajada samarali ekanligi aniqlangan, ammo noma'lum sabablarga ko'ra ushbu antidepressantlar guruhining ayrim vakillariga individual

sezgirlik mavjud. Shu munosabat bilan, amitriptilinni depressiyani davolash uchun vosita sifatida tanlash uning asosiy ta'siriga emas, balki uning ikkilamchi farmakologik samarasiga va salbiy ta'sir xossasiga asoslanadi.

Yengil depressiya va o'rtacha og'irlikdagi epizodlar bilan davolash kuniga bir marta yoki 2-3 dozada 12,5-50 mg dan boshlanadi. Yaxshi qabul qilinishi bilan doza asta-sekin oshiriladi, har 2-3 kunda kuniga 25-50 mg ga ko'tariladi. Optimal sutkalik doza 75-200 mg/sutkasiga. Qattiq depressiya holatida ular kuniga 20-40 mg dozada amitriptilinni mushak ichiga yoki tomir ichiga yuborishga murojaat qilishadi, optimal darajaga erishilgunga qadar har kuni dozani kuniga 20-40 mg ga oshiradilar.

Amitriptilinning ta'siri (shuningdek, boshqa trisiklik antidepressantlar) 2-3 hafta muntazam foydalanish bilan asta-sekin rivojlanadi. Agar 3-4 hafta ichida hech qanday ta'sir bo'lmasa, siz depressiya tashxisini olib tashlashingiz yoki farmakoterapiyadagi kamchiliklarni bartaraf etishingiz yoki amitriptilinni boshqa kimyoviy tuzilishdagi antidepressant bilan almashtirishingiz kerak.

Depressiya alomatlarini yo'qotgandan so'ng, davolanish 4-6 oy davomida davom ettiriladi, bu ushbu davrda kasallikning qaytalanishining yuqori ehtimoli bilan bog'liq. Antidepressantni bekor qilish asta-sekin, kamida 4 hafta davomida dozani doimiy ravishda kamaytirish bilan amalga oshiriladi. Antidepressantlarni keskin bekor qilish bilan depressiyaning qaytalanish xavfi 20-50% ga oshadi.

2. Neyrogen xarakterdagi surunkali og'riq sindromlarini davolash (metastazli o'smalar, revmatik kasalliklar, fibromialgiya, nevrалgiya, diabetik neyropatiya, ichak ta'sirlanish sindromi va boshqalar). Amitriptilin og'iz orqali kuniga 12,5-25 mg dozada (maksimal 100 mg/kungacha) qo'llaniladi.

3. Migren xurujlari profilaktikasi uchun. Amitriptilin kuniga 12,5-25 mg dozada qo'llaniladi.

4. 5 yoshdan oshgan bolalarda enurezni davolash uchun amitriptilin va boshqa trisiklik antidepressantlar qo'llaniladi. Amitriptilinning foydali ta'sirining mexanizmi mutlaqo noaniq. Ehtimol, bu yerda, bir tomondan, amitriptilinning M-xolinolitik ta'siri (siydik pufagining qisqarish faolligi pasayadi) va boshqa tomondan, preparatni qabul qilish fonida bolalarda uyqu tuzilishini normallashtirish muhim rol o'ynaydi. (siyish markazlaridan signallar qabul qilinganda bemorning uyg'onishini osonlashtiradi). Amitriptilin 2,5 mg/kg dozada buyuriladi, lekin kechasi 12,5-25 mg dan

oshmasligi kerak. Afsuski, amitriptilinning ta'siri faqat davolash kursi davomida davom etadi va preparat to'xtatilgandan so'ng enurez tiklanadi.

Nojo'ya ta'siri: Nojo'ya ta'sirlar amitriptilin yoki boshqa trisiklik antidepressantlar bilan davolanadigan yoshlarning taxminan 5% va keksa odamlarning 30% da uchraydi.

1. Eng keng tarqalgani M-xolinergik retseptorlari blokadasini (atropinga o'xshash ta'sir) bilan bog'liq simptomlar majmuasi: og'iz qurishi, ko'z ichi bosimining oshishi, ko'rishning xiralashishi (akkomodatsiya falaj tufayli), qizilo'ngach axialaziyasi, ich qotishi (ichak atoniyasi tufayli va peristaltikani ingibirlash tufayli). Biroq, paradoksal ravishda, terlash kuchayadi (bu M-xolinergik retseptorlarning blokadasini uchun xos emas). Qoida tariqasida, bu ko'rinishlar amitriptilinni kuniga 200 mg dan ortiq dozalarda qabul qilishda yuzaga keladi, ular qaytariladi va dozani kamaytirish bilan yo'qoladi.

2. Kardiotoksik ta'sir. Yurak-qon tomir tizimi patologiyasi bo'lmagan odamlarda trisiklik antidepressantlar va amitriptilin ko'pincha α_1 -adrenergik retseptorlarning qamal qilinishi tufayli ortostatik gipotenzioni qo'zg'atadi. Gipotenzioni juda jiddiy va hushdan ketish tufayli shikastlanishga olib kelishi mumkin. Gipotenzioni taxikardiya bilan birga keladi (bu reflektor ravishda qon bosimining pasayishi hamda miokard M-xolinoretseptorlari qamal qilinishi yuzaga keladi).

Agar bemorda oldindan yurak patologiyasi bo'lsa (miokard infarkti, o'tkazuvchanlikning buzilishi) yoki kardiodepressiv dorilar qabul qilinsa, amitriptilinning kardiotoksik ta'siri paydo bo'lishi mumkin, bu uning miokard Na^+ kanallarini qamal qilish qobiliyati bilan bog'liq. Ehtimol, aritmiya rivojlanishi, surunkali yurak yetishmovchiligining kuchayishi (yoki uning yashirin shakllarining namoyon bo'lishi). Blokadalar, ekstrasistoliyalarning paydo bo'lishi juda xarakterlidir. EKGda QRS kompleksining kengayishi, PQ intervalining uzayganligi va T to'lqinining kengayishi qayd etilgan. Kardiotoksik ta'sir preparat to'xtatilgandan keyin bir necha hafta davom etishi mumkin. Buning sababi shundaki, trisiklik antidepressantlar miokardda to'planishi mumkin, bu yerda ular plazmadagi preparat darajasidan 100 baravar yuqori konsentratsiyalarni hosil qiladi.

Amitriptilinni uzoq muddatli qo'llash dilyatatsion kardiomiopatiya va ishemik kasalliklar (miokard infarktigacha) rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin, deb ishoniladi.

3. Neyrotoksik ta'sir. Keksalar bemorlarda nisbatan kichik dozalarni qabul qilganda ham paydo bo'lishi mumkin. Bu zaiflik, "miltillovchi"

deliriya belgilari (chalkashlik, disorientatsiya, tashvishning kuchayishi) bilan tavsiflanadi.

Trisiklik antidepressantlarni qoʻllagan bemorlarning taxminan 10 foizi yuqori dozalarda qabul qilinganda, dizartriya va mioklonik siqilish qoʻshilishi bilan umumiy boʻlishi mumkin boʻlgan nozik silkinishni boshdan kechiradi.

Yuqori dozalarda amitriptilin tutqanoq yuzaga kelish chegarasini pasaytiradi va paroksizmal tutqanqlarga olib kelishi mumkin.

4. Erkaklarda amitriptilinni qabul qilish moyak oʻsmalari, ginekomastiya va galaktoreya rivojlanishi oʻrtasida aloqa oʻrnatilgan. Ehtimol, jinsiy sohaning chuqur disfunksiyasining rivojlanishi (libidoning pasayishi, erektil disfunksiya, kechiktirilgan ejakulyatsiya, anorgazmiya). Ushbu guruh buzilishlarini kichik dozalarda diuretiklar yoki digidroergotaminni buyurish orqali bartaraf etish mumkin.

5. Amitriptilin, barcha trisiklik antidepressantlar kabi, yoʻldoshni kesib oʻtadi va ona suti bilan chiqariladi, shuning uchun homiladorlik va laktatsiya davrida ayollarga juda ehtiyotkorlik bilan buyurilishi kerak.

6. Dori vositalarining oʻzaro taʼsiri. Amitriptilin va boshqa trisiklik antidepressantlar uchun bir qator dori vositalarining oʻzaro taʼsiri xarakterlidir, bu antidepressant farmakoterapiyasini oʻtkazishda yodda tutish kerak. Ulardan baʼzilari 3.5-jadvalda keltirilgan.

MAO ingibitorlari bilan oʻzaro taʼsirlashganda trisiklik antidepressantlar potentsial xavfli giperkatexolamin sindromining rivojlanishiga olib kelishi mumkin (yuqoriga qarang), shuning uchun agar amitriptilin yoki boshqa trisiklik antidepressantni MAO inhibitori bilan almashtirish kerak boʻlsa, ular oʻrtasida tanaffus qilish kerak. qabul qilish 3-7 kun⁶.

3.5- Jadval. Antidepressantlarning dori vositalarining oʻzaro taʼsirining qiyosiy tavsifi.

Dori guruhlari	MAO ingibitorlari	Trisiklik antidepressantlar
Barbituratlar Etanol Opioidlar Antigistamin vositalar	Kuchaytiruvchi samara	Kuchaytiruvchi samara
Parkinsonga qarshi vositalar	Kuchaytiruvchi samara	Sekin soʻrilishi tufayli zaiflashtiruvchi taʼsir

⁶ Eʼtibor bering, MAO ingibitoridan trisiklik antidepressantga oʻtish 2-3 haftalik tanaffusni talab qiladi.

Simpatomimetiklar	To'plangan aminlarning chiqarilishini oshirish orqali gipertenziv ta'sirni kuchaytirish	Neyronga tashuvchi orqali simpatomimetiklar oqimining buzilishi tufayli gipertenziv ta'sirning zaiflashishi.
Simpatolitiklar	Deponi bo'shatish jarayonida to'plangan vositachilarning dastlabki chiqishi tufayli gipertenziya rivojlanishi bilan gipotenziv ta'sirning buzilishi.	Neyronga tashuvchi orqali simpatolitiklar oqimining buzilishi tufayli gipotenziv ta'sirning zaiflashishi.
Markaziy α -adrenomimetiklar (klonidin, metildopa)	Depodan to'plangan vositachining chiqarilishini oshirish orqali ta'sirni kuchaytirish	Markaziy asab tizimining yuqori avtonom markazlarining α -adrenergik retseptorlari blokadasini tufayli ta'sirning zaiflashishi.
α_1 -adrenoblokatorlar	Adrenergik uzatishning kuchayishi tufayli gipotenziv ta'sirning zaiflashishi	α_1 -adrenergik retseptorlarning qo'shimcha blokadasini tufayli gipotenziv ta'sirni kuchaytirish

7. Tolerantlik va doriga bog'lanib qolish. Amitriptilin va boshqa trisiklik antidepressantlarni muntazam ravishda qo'llash bilan ushbu dorilarning sedativ ta'siriga, shuningdek ularning vegetativ nerv tizimiga ta'siriga (M-xolinergik retseptorlari, α -adrenergik retseptorlari, H_1 -gistamin retseptorlari qamal qilinishi bilan bog'liq) tolerantlik rivojlanishi mumkin). Biroq, antidepressantlarni bir necha oy va yillar davomida qabul qilganda ham, ularning asosiy - antidepressant ta'siriga tolerantlik yuzaga kelmaydi.

Uzoq muddatli foydalanishdan keyin antidepressantlarni bekor qilish ba'zan bemorlarda holsizlik, qaltirash, mushaklarning spazmlari, uyqu buzilishi shaklida jismoniy qaramlik alomatlarini rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Ba'zida bu depressiv holatning qaytalanishi bilan birga keladi, uning xavfi antidepressantlarni bekor qilgandan keyin birinchi 2-3 oy ichida eng yuqori bo'ladi.

8. Antidepressantlar bilan zaharlanish. Antidepressantlar bilan zaharlanish, ayniqsa, depressiya davrida o'z joniga qasd qilish fikrlarini bildiradigan odamlarda qasddan bo'lishi mumkin. Ko'pincha zaharlanish (o'z joniga qasd qilishga urinish sifatida) depressiyadan chiqish paytida, o'z joniga qasd qilish fikrlarining davom etishi psixomotor faoliyatning qaytishi va motivatsiyaning tiklanishi bilan duch kelganda sodir bo'ladi.

Zaharlanish 2 bosqichda davom etadi. Boshlanishida, qo'rqinchli ko'ruv gallyutsinatsiyalar, deliriy, dizorientatsiya, vahima hurujlari, ba'zida

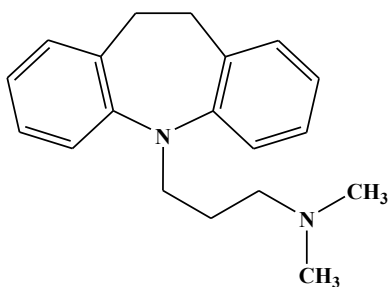
mioklonik tutqanoqlar va distoniya bilan yuzaga keladi. Biroq, bu bosqich tezda nafas olish depressiyasi, reflekslar, gipotermiya va gipotenziya bilan birga keladigan koma bilan almashtiriladi. Koma fonida antidepressantlarning M-xolinolitik ta'sirining belgilari aniq namoyon bo'ladi: kengaygan ko'z qorachig'i, taxikardiya. antidepressantlarning bevosita kardiotoxik ta'siri tufayli ichak falaji va siydikni ushlab turish, shuningdek aritmiya.

Intoksikatsiya rivojlanishiga yordam berish faollashtirilgan ko'mir, gemosorbsiya bilan qayta-qayta oshqozonni yuvishdan iborat (gemodializ va majburiy diurez protseduralari antidepressantlarning organlar va to'qimalarda intensiv tarqalishi tufayli samarasiz). Markaziy asab tizimining M-xolinergik retseptorlari blokadasini belgilarini bartaraf etish uchun ular har 0,5-2 soatda 1-3 mg fizostigminni kiritishga murojaat qilishadi. Shu bilan birga, infuzion terapiya boshlanadi.

Koma asta-sekin, 1-3 kun ichida yo'qoladi. Keyinchalik, aritmiya takrorlanish ehtimoli tufayli kamida 5 kun davomida yurak-qon tomir faoliyatini monitoring qilish ko'rsatiladi. Aritmiyalarni to'xtatish uchun β -adrenoblokatorlar va fenitoin qo'llaniladi. Aritmiyalarni bartaraf etish uchun IA sinfidagi antiaritmik preparatlarni (xinidin, prokainamid) va yurak glikozidlarini qo'llash qat'iy qarshi ko'rsatmadir.

Ishlab chiqarish shakli: 10 va 25 mg qoplangan tabletkalar va drajelar, 25 mg kapsulalar, 50 mg retard kapsulalar, 1% eritma 2 ml ampulalarda va 10 ml flakonlar.

Imipramin (Imipramine, Melipramin) Ushbu preparat ham, noradrenalin va serotoninni qabul qilishni tanlamasdan qamal qiluvchi trisiklik antidepressantlarning vakili. Imipraminning biotransformatsiyasi



jarayonida faol metabolit - dezipramin hosil bo'ladi, bu noradrenalinni qayta qabul qilishning yanada selektiv blokatoridir. Noradrenalinni qayta so'rilishi tashuvchilarining qamal qiluvchi ta'siriga ko'ra, imipramin amitriptilindan biroz sustroq va serotoninni qaytarib olish tashuvchilarga ta'siri bo'yicha u undan o'zib ketadi.

Amitriptilindan farqli o'laroq, u timoregulyatsiyalovchi ta'sirga ega. Asteno-depressiv epizodlarda tormozlovchi samarasi tufayli kayfiyatni yaxshilaydi va depressiyaning qo'zg'aluvchan shakllarida kayfiyatning ko'tarilishi fonida psixosedativ ta'sir ko'rsatadi.

3.6-Jadval. Ingibitorlar ta'sirining qiyosiy tavsiflari neyronlarni qabul qilish va atipik antidepressantlar

Preparat	Bloklandigan nishonlarning ta'siri									$\frac{NE}{5-HT}$
	SQS	NQS	DQS	α_1 -AR	α_2 -AR	5-HT ₂	5-HT ₃	M ₁ -R	H ₁ -R	
imipramin	1,41	37,0	8300	90,9	±	±	±	90,9	11	1:26
amitriptilin	4,33	34,5	3200	27,0	+++	+	+	17,9	1,1	1:8
amoksapin	58,5	16,1	4350	50	±	+++	?	1000	25	4:1
maprotilin	5900	11,1	1000	90,9	–	±	?	560	2	532:1
venlafaksin	9,10	1060	9100	100000	?	?	?	100000	100000	1:116
trazodon	160	8300	7140	35,7	+++	++	?	100000	345	1:52
sertralin	0,293	417	25	370	±	–	+++	625	24000	1:1423
fluoksetin	0,810	244	3600	5900	–	–	++	2000	6250	1:301
reboksetin	58,8	7,14	11500	11900	?	?	?	6700	312	8:1
amfebutamon	9100	52600	526	4550	–	–	?	40000	6700	1:6
mianserin	4000	71,4	9100	?	+++	++	+	?	?	56:1
mitrazapin	100000	4760	100000	500	?	?	?	670	0,14	21:1

Eslatma: SQS – serotoninini qayta soʻrilishi, NQS – noradrenalinini qayta soʻrilishi, DQS – dofaminni qayta soʻrilishi, α -AR – α -adrenoreseptorlar, 5-HT – serotonin retseptorlari, M₁-R – muskarin xolinoreseptorlari, H₁-R – gistamin retseptorlari. Jadvalda tashuvchining ingibirlovchi konstantasi (K_i, nM) qiymatlari koʻrsatilgan. Konstantaning kichikroq qiymati birikmaning katta ingibitiv qobiliyatiga mos keladi. Oxirgi ustun antidepressantning noradrenalin: serotonin tashuvchilarini qamal qilish qobiliyatining nisbatini koʻrsatadi.

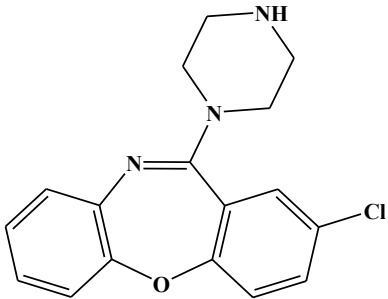
Imipramin amitriptilin bilan bir xil koʻrsatmalar uchun ishlatiladi. Biroq, timoregulyatsiyalovchi ta'sirga qaramasdan, depressiyaning asteno-adinamik, melanxolik va gipoxondrik shakllari uchun koʻproq samaralidir. Davolash kuniga 25 mg dozadan boshlanadi (ogʻir holatlarda, mushak ichiga) dozani har 1-3 kunda 25 mg ga asta-sekin oshirib, optimal 150-250 mg/kungacha.

Pediatriya amaliyotda imipramin bolalarda diqqat yetishmasligi va giperraktivligini davolash uchun ishlatiladi.

Enurez va surunkali ogʻriq sindromlarini davolashda imipramin kuniga 25-50 mg dozada 1 marotaba (bolalar uchun 2,5 mg/kg dan oshmaydi).

Ishlab chiqarish shakli: qobiq bilan qoplangan tabletkalar va drajelar, har biri 25 mg, 1,25% eritma 2 ml ampulalarda.

Amoksapin (Amoxapine, Asendin) Tetratsiklik antidepressant neyroleptik loksapinning metaboliti. Asosan noradrenalinning soʻrilishini bloklaydi va serotoninning qayta qabul qilinishiga juda kam taʼsir qiladi. Qamal qiluvchi taʼsirining kuchi amitriptilindan ustun. Amoksapin antipsixotik loksapin kabi D₂-dofamin retseptorlarini qamal qiluvchi qobiliyatini saqlab qoladi.

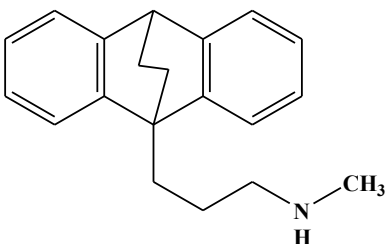


Amoksapinning timoregulyatsiyalovchi taʼsirni kuchsiz antipsixotik taʼsiri bilan birlashtiradi, shuning uchun u ilgari shizofreniya va boshqa psixoz bilan ogʻrigan bemorlarda depressiyaning vasvasali belgilari bilan kombinatsiyalangan epizodlarini davolashda ishlatilgan (oʻzini ayblash vasvasasi, oʻzini oʻzi haqorat qilish vasvasasi). 150-300 mg dan 3-4 dozada ogʻiz orqali qabul qilingan. Hozirgi vaqtda organizmni qabul qilishi nisbatan yomonligi tufayli undan foydalanish cheklangan.

Amoksapin M-xolinergik retseptorlari, α -adrenergik retseptorlari va H₁-gistamin retseptorlarini kuchsiz qamal qiluvchi xossaga ega, shuning uchun uni qoʻllashda gipotenziv reaksiya va atropinga oʻxshash taʼsirlar kamdan-kam uchraydi. Ammo amoksapin uchta jiddiy nojoʻya taʼsir bilan tavsiflanadi:

- koʻpincha mioklonik va toniko-klonik tutqanoqlarni qoʻzgʻatadi;
- uzoq muddat qoʻllash tufayli D₂-dofamin retseptorlarini qamal qilinishi parkinsonizm, tarditiv diskineziyani keltirib chiqarishi mumkin;
- applastik anemiyaga qadar gematopoezni susaytirish shaklida idiosinkraziyani keltirib chiqaradi.

Ishlab chiqarish shakli: 25, 50, 100 va 150 mg tabletkalar.



Maprotilin (Maprotiline, Ludiomil, Ladisan, Siprotilin) Tetratsiklik strukturadagi antidepressantlar guruhiga kiradi. U noradrenalinning qayta soʻrilishini yuqori selektivlikda qamal qiladi va serotoninning soʻrilishiga deyarli taʼsir qilmaydi. Biroq, noradrenalin tashuvchisiga qamal qiluvchi taʼsirga qoʻshimcha ravishda, u M-xolinergik retseptorlari, α -adrenergik

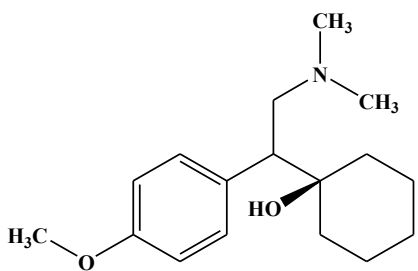
retseptorlari va H₁-gistamin retseptorlarini o‘rtacha qamal qiluvchi ta’sirga ega (bu xossasi jihatdan, barcha trisiklik antidepressantlardan kuchsiz ta’sir qiladi).

Depressiya belgilariga timoregulyatsiyalovchi ta’sir ko‘rsatadi, tashvishlarni yaxshiroq bartaraf qiladi. Depressiyaning asteno-adinamik va tashvishli ajitatsiyalovchi shakllari uchun qo‘llaniladi. Davolash odatda kuniga 25 mg dozadan boshlanadi, u asta-sekin optimal darajaga ko‘tariladi (odatda 1-3 dozada kuniga 75-150 mg). Og‘ir depressiya holatlarida, ba’zida kuniga 25-100 mg dozada maprotilinni tomir ichiga yuborib qo‘llaniladi.

Maprotilin trisiklik antidepressantlar kabi nojo‘ya ta’sirlar bilan tavsiflanadi. Biroq, vegetativ nerv tizimining retseptorlarini qamal qilish qobiliyati pastligi sababli, maprotilin an’anaviy trisiklik antidepressantlarga qaraganda yaxshiroq qabul qilinadi.

Ishlab chiqarish shakli: 25, 50 va 75 mg qobiq bilan o‘ralgan tabletkalar; 1,25% -2 ml ampulalarda va 0,5% -5 ml ampulalarda eritma shaklida.

Venlafaksin (Venlafaxine, Effexor, Effectin depo) Bu monoaminlarni qayta qabul qilish blokatorlarining yangi sinfi vakili - u noradrenalin va serotoninni qayta qabul qilishni tanlab ingibirlaydi. "Selektivlik" kontseptsiyasi bo‘yicha klassik trisiklik antidepressantlardan farqli o‘laroq, venlafaksin markaziy nerv tizimi va vegetativ nerv tizimining retseptorlariga (M-xolinergik retseptorlari, α -adrenergik retseptorlari, H₁-gistamin retseptorlari) ta’sir qilmaydi.



Venlafaksin ta’sirning tez boshlanishi va muvozanatli timoregulyatsiyalovchi samarasirning rivojlanishi bilan tavsiflanadi (qo‘zg‘aluvchan depressiya bilan u psixosedativ ta’sir fonida kayfiyatni yaxshilaydi va depressiyaning astenik-adinamik shakli bilan psixoaktivlashtiruvchi ta’sirga ega). Venlafaksin trisiklik antidepressantlarga chidamli depressiya uchun ishlatiladi. Odatda kuniga 50-75 mg dozada 1-3 dozada buyuriladi (kechiktirilgan shakllar faqat 1 dozada), so‘ngra doza asta-sekin optimalgacha oshiriladi - kuniga 150-200 mg.

An’anaviy trisiklik antidepressantlardan, selektiv bo‘lmagan monoaminlarni qaytarib olish blokatorlaridan farqli o‘laroq, venlafaksin yaxshi qabul qilinadi. Bu atropinga o‘xshash ta’sirga, arterial gipotenziyaga, aritmiyaga olib kelmaydi. Aksincha, bu bir nechta antidepressantlardan biri bo‘lib, ulardan foydalanish qon bosimining oshishi bilan birga keladi

(kuniga 100 mg dan ortiq dozada qabul qilinganida, qon bosimining oshishi 3-5 mm simob ustunini tashkil qiladi). Nojo‘ya ta’sirlarning bunday maxsus sohasi vegetativ nerv tizimining retseptorlariga ta’sir etmasligi bilan bog‘liq.

Venlafaksinning asosiy nojo‘ya ta’siri ko‘ngil aynish, holsizlik, bosh aylanishi va jinsiy disfunksiyadir. Ko‘ngil aynishning rivojlanishi 5-HT₃-serotonin retseptorlarini olib yuruvchi qusish markazining neyronlari sinapslari hududida serotonin kontsentratsiyasining ortishi bilan bog‘liq deb ishoniladi.

Ishlab chiqarish shakli: 25, 50, 75 va 100 mg tabletkalar, 75 va 150 mg ta’siri uzaytirilgan tabletkalar (retard), 75 mg kapsulalar, 150 mg ta’siri uzaytirilgan kapsulalar (retard).

Amfebutamon (Amfebutamone, Bupropion, Wellbutrin) U dofaminni qayta qabul qilishda selektiv qamal qiluvchi ta’sirga ega,

serotoninni qaytarib olishni biroz o‘zgartiradi va noradrenalinni qaytarib olishiga deyarli ta’sir qilmaydi.

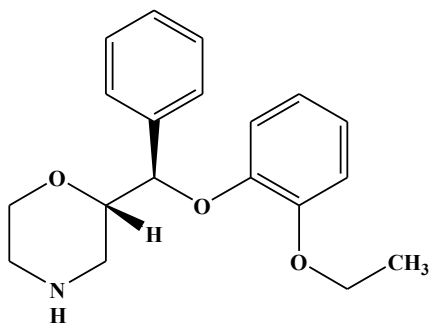
Amfebutamonning biotransformatsiyasi jarayonida amfetaminga o‘xshash ta’sirga ega bo‘lgan faol metabolit hosil bo‘ladi (MNS neyronlaridan dofamin, noradrenalin chiqarilishini rag‘batlantiradi) va amfebutamonning o‘z samarasini kuchaytiradi.

Amfebutamon MAO ingibitorlerining ta’siriga yaqin bo‘lgan psixoanaleptik samaraning mavjudligi bilan tavsiflanadi. Hozirgi vaqtda amfebutamon amalda qo‘llanilmaydi. Bu uning nojo‘ya ta’sirining spektri bilan bog‘liq. Ilgari amfebutamon kuniga 2 marta 100 mg dan buyurilgan, agar kerak bo‘lsa, dozani 3-5 kundan keyin kuniga 3 marta 100 mg ga oshirgan.

Markaziy asab tizimining sinapslarida dofamin kontsentratsiyasining oshishi ko‘pincha tremorning rivojlanishi, psixozning o‘chirilgan shakllari (bemorlar buni ko‘pincha muvaffaqiyatli yashirishadi - psixozning kuchayishi deb ataladi), katta dozalarda amfebutamon tutqanoqlarni yuzaga keltirishi mumkin.

Ishlab chiqarish shakli: 75 va 100 mg tabletkalar, 100 va 150 mg ta’siri uzaytirilgan tabletkalari (retard).

Reboksetin (Reboxetine, Edronax) Reboksetin kuchliroq S,S-reboksetin va nisbatan kuchsizroq R,R-reboksetinning rasemik aralashmasidir. S,S-reboksetin 2 barobar past biosamaradorlik va 2 baravar yuqori klirens bilan tavsiflanadi. Hozirda *Pfizer Inc.* S,S-reboksetinning tozalangan shakli tijorat preparati sifatida ishlab chiqilgan.



Selektiv noradrenalinni qaytarib olish blokatorlari guruhiga kiradi. Serotonin va dofaminning qayta qabul qilinishiga kam ta'sir qiladi. Boshqa selektiv qayta so'rilish ingibitorlari singari, u vegetativ va markaziy asab tizimining retseptorlariga ta'sir qilmaydi.

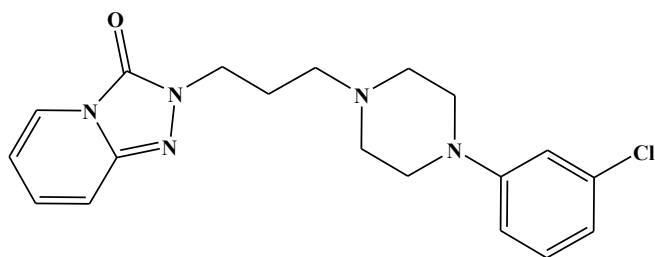
Reboksetin timoanaleptik ta'sirga ega bo'lib, bu nafaqat bemorning kayfiyati va faolligining oshishi, balki bemorning mehnat qobiliyati va ijtimoiy moslashuvining yaxshilanishi bilan birga keladi. Reboksetin asteno-adinamik qatorning refrakter depressiyalarini (depressiyaning gipoxondriak va melankolik shakllari) davolashda zahiraviy vosita sifatida foydalanish tavsiya etiladi. Odatda kuniga 2 marta 4 mg dan buyuriladi, agar kerak bo'lsa, 3-4 hafta o'tgach, dozani kuniga 10-12 mg ga oshirish mumkin.

Reboksetin yaxshi qabul qilinadi. Vegetativ nerv tizimining retseptorlariga juda kam ta'sir qilganligi sababli, kuniga 8 mg dan kam dozalarda qabul qilinganda atropinga o'xshash samara, ortostatik gipotenziya yoki prokonvulsant ta'sirning rivojlanishi bilan tavsiflanmaydi. Sezuvchan bemorlarda yuqori dozalarda reboksetin ba'zida kuchsiz atropinga o'xshash ta'sirga olib keladi.

Ishlab chiqarish shakli: 2 va 4 mg tabletkalar.

3.4. SEROTONINNI QAYTA USHLAB OLUVCHI SELEKTIV INGIBITORLAR

Trazodon (Trazodone, Trittico) Bu kuchsiz, ammo yuqori selektivlikda serotoninni qayta ushlab oluvchi blokatoridir (selektivlik indeksi



SQU:NQU:DQU=52:1:1).

Trazodonning metabolizmi jarayonida faol metabolit t-xlorofenilpiperazin hosil bo'ladi, u

asosiy dorilar kabi kuchsiz, ammo selektiv serotoninni qaytarib olish blokatori hisoblanadi.

Trazodon shuningdek, α_1 -adrenergik retseptorlari va 5-HT₂ retseptorlarini qamal qilishga qodir. Bu anksiolitik va timoleptik ta'sirning kombinatsiyasi bilan tavsiflanadi.

Trazodon va boshqa selektiv serotoninni qaytarib olish ingibitorlarini qo'llashga asosiy ko'rsatmalar:

- ham asteno-adinamik, ham qo'zg'aluvchan tipdagi depressiyalarni davolash;
- obsesiv-fobiyali kasalliklarni davolash (hozirda ushbu patologiyalar guruhi uchun tanlab olingan dori sifatida selektiv serotoninni qaytarib olish ingibitorlari hisoblanadi);
- neyrogen bulemiyani davolash (lekin neyrogen anoreksiya emas!);
- umumiy panik holatlarini, ijtimoiy fobiyalarni (agorafobiya va boshqalar) davolash;
- travmadan keyingi stress buzilishlarini davolash.

Davolash kuniga 3 marta 50 mg dozada trazodoni tayinlash bilan boshlanadi. Agar kerak bo'lsa, doza asta-sekin har 3-4 kunda 50 mg ga, optimal darajaga (odatda kuniga 300-500 mg) oshiriladi.

Nojoya ta'siri: Trazodon M-xolinoretseptorlarini qamal qilish qobiliyatiga ega emas, shuning uchun uni qo'llashda atropinga o'xshash sindrom rivojlanmaydi. Bu glaukoma va yaxshi sifatli prostata bezi giperplaziyasi bo'lgan odamlarda ko'z ichi bosimining oshishiga va o'tkir siydik tutilishiga olib kelmaydi. Trazodoni qabul qilish taxikardiya bilan birga kelmaydi, bu ham uning M-xolinoretseptorlarini qamal qila olmasligi bilan bog'liq.

Selektiv bo'lmagan monoaminni qaytarib olish blokatorlaridan farqli o'laroq, trazodon juda kuchsiz kardiotsik ta'sirga ega. U miokardning Na⁺ kanallarini to'sib qo'yishi va aritmiyalarni keltirib chiqarishi mumkin emas.

Serotoninni qaytarib olish ingibitorlarining xarakterli nojo'ya ta'siridan biri ko'ngil aynishi, qusish, qorin og'rig'i (abdominalgiya) paydo bo'lishi, serotonin kontsentratsiyasining oshishi oshqozon, ichaklarning nerv chigallari va adashgan nervning harakat yadrolari va sinapslarda 5-HT₂ va 5-HT₃ retseptorlarining faollashishi bilan bog'liq.

Selektiv serotoninni qayta so'rib olish ingibitorlarini qabul qilish tremor rivojlanishi bilan birga bo'lishi mumkin, og'ir holatlarda esa - tutqanoq sindromi.

Trazodonni qabul qilishda α_1 -adrenoretseptorlarni qamal qilish tufayli bradikardiya bilan kechadigan ortostatik gipotenziyaning og‘ir ko‘rinishlari paydo bo‘lishi mumkin.

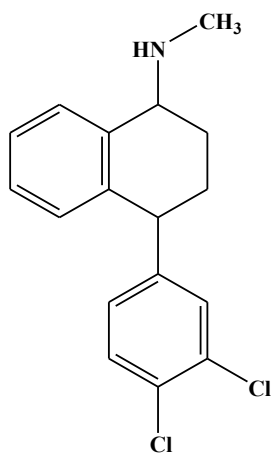
Barcha selektiv serotoninni qayta so‘rib olish ingibitorlari MAO ingibitorlari bilan mos kelmaydi. Ularni birgalikda qo‘llash markaziy asab tizimining sinapslarida serotonin konsentratsiyasining keskin oshishiga va rivojlanishning aniq bosqichi bilan tavsiflangan "serotonin sindromi" ning paydo bo‘lishiga olib kelishi mumkin:

- birinchi navbatda meteorizm, qorinning spastik og‘rig‘i, ko‘ngil aynishi, qusish, diareya, priapizm paydo bo‘ladi;
- keyin nevrologik simptomlar qo‘shiladi: akatiziya (harakat bezovtaligi), dizartriya, bezovtalik, tremor va mioklonik tutqanoqlar;
- qon bosimi biroz ko‘tarilishi mumkin, ammo bu giperkatexolamin sindromidagi kabi ahamiyatli emas, chunki MAO ingibitorlari va selektiv bo‘lmagan monoaminni qayta so‘rib olish ingibitorlarini birgalikda qo‘llash;
- terminal bosqich yomon sifatli neyroleptik sindromga o‘xshaydi: tana harorati keskin ko‘tariladi, terlash paydo bo‘ladi, maskasimon, yog‘li yuz.

Umuman olganda, serotonin sindromi 2-3 kun davomida asta-sekin rivojlanishi mumkin va MAO ingibitorlari va trisiklik antidepressantlarning kombinatsiyasi bilan giperkatexolamin sindromiga qaraganda ancha yaxshi.

Ba’zida trazodonni qabul qilish adekvat bo‘lmagan, uzoq muddatli va og‘riqli ereksiya (priapizm) rivojlanishi bilan birga keladi, bu ba’zi bemorlarda keyinchalik doimiy impotensiyaga olib kelishi mumkin. Trazodonning bu ta’siri uning jinsiy olat kavernoza tanasining α_1 -adrenoretseptorlarini qamal qilish qobiliyati bilan bog‘liq deb ishoniladi.

Ishlab chiqarish shakli: ta’siri uzaytirilgan tabletkalar (retard) 150 mg.



Sertralin (Sertraline, Zoloft, Stimuloton) Ta’sir mexanizmi: Bu, shuningdek, selektiv serotoninni qayta ushlab olish blokatoridir (selektivlik indeksi SQU: NQU: DQU = 1400: 1:17), qamal qilishning samarasining yuqori kuchi va selektivligini birlashtiradi. Biotransformatsiya jarayonida u faol metabolit N-desmetilsertralinni hosil qiladi.

Sertralin uchun xarakterli psixoregulyatsiyalovchi samara anksiolitik ta'sirsiz (trazodonda bo'lgani kabi) tavsiflanadi.

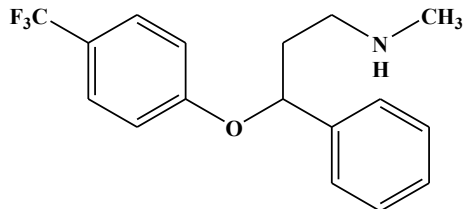
Sertralin ushbu kichik guruhning barcha antidepressantlari bilan bir xil ko'rsatmalalar uchun ishlatiladi. Davolash kuniga 1 marta 50 mg dozadan boshlanadi. Agar samara bo'lmasa, dozani optimal darajaga (odatda kuniga 100-200 mg) asta-sekin har hafta 50 mg ga oshiradi.

Sertralin trazodonni qo'llashdagi kabi nojo'ya ta'sirlarning bir xil spektri bilan tavsiflanadi. Biroq, u ancha yaxshi qabul qilinadi, amalda priapizmga olib kelmaydi. Ko'pincha sertralin ko'ngil aynish, qusish, uyqu buzilishi (uyqusizlik) sabab bo'ladi.

Ishlab chiqarish shakli: qobiq bilan qoplangan 50 va 100 mg tabletkalar.

Fluoksetin (Fluoxetine, Prozac, Deprenon, Fluoxycare, Framex)

Ta'sir mexanizmi: Bu juda faol va selektiv serotoninni qaytarib olish inhibitori.



Selektivlik indeksi
SQU:NQU:DQU=4444:15:1. Fluoksetin selektivligi bo'yicha sertralindan ustun bo'lishiga qaramay, u faollik (kuch) bo'yicha deyarli 3 baravar past.

Fluoksetin ushbu guruhning boshqa antidepressantlari bilan solishtirganda α -adrenergik retseptorlari va M-xolinergik retseptorlariga nisbatan eng kam qamal qiluvchi faollikka ega va H_1 -gistamin retseptorlarini qamal qilish qobiliyati bo'yicha sertralin bilan solishtirish mumkin.

Farmakokinetika: Fluoksetin sekin eliminatsiya qiluvchi S-izomer va tez bartaraf etuvchi R-izomerning rasemik aralashmasidir, shuning uchun fluoksetinni qabul qilgandan so'ng, S-izomer tanada ustunlik qiladi. Fluoksetinning biotransformatsiyasi jarayonida faol metabolit - norfluoksetin hosil bo'ladi, u yanada sekinroq chiqariladi ($t_{1/2} = 4-16$ kun).

Farmakologik samara: Fluoksetin kuchli anksiolitik samara bilan birgalikda timoanaleptik ta'sirga ega. Bu uni tashvishli-ajitatsiya shakllarida va depressiyaning astenik variantlarida qo'llash imkonini beradi.

Fluoksetinni qabul qilish yorqin anoreksiya ta'siri bilan birga keladi (oziq-ovqatga bo'lgan ehtiyojni kamaytirish orqali). Ba'zida fluoksetinning bu xususiyatidan alimentar semirishni davolashda qo'llaniladi.

Fluoksetin boshqa selektiv serotoninni qayta so'rib olish inhibitorlari bilan bir xil ko'rsatmalar uchun ishlatiladi. Odatiy doza kuniga 20 mgni

tashkil qiladi, bunda optimal dozaga (odatda kuniga 20-60 mg) har 7-10 kunda 20 mg ga bosqichma-bosqich ko‘tariladi.

Fluoksetinning nojo‘ya ta’siri va tolerantligi sertralinga o‘xshaydi.
Ishlab chiqarish shakli: 20 mg kapsulalar.

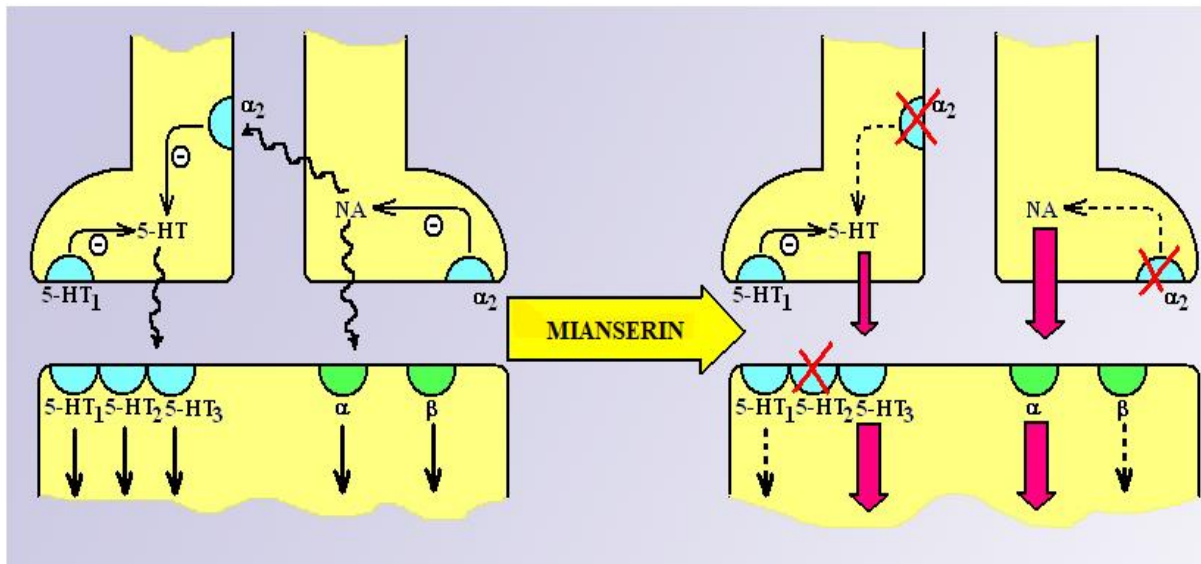
3.7-Jadval. Antidepressantlarning ta'sirining qiyosiy tavsifi

PREPARAT	SAMARASI				SUT. DOZA (mg)
	timoregul-yatsiyalovchi	timo-analeptik	timoleptik	anksiolitik	
<i>nialamid</i>		+			200-800
<i>pirindol</i>	+				150-400
<i>moklibemid</i>		+		+	300-600
<i>imipramin</i>		+			50-200
<i>amitriptilin</i>			+		50-200
<i>amoksapin</i>	+				100-300
<i>maprotilin</i>	+			+	50-150
<i>venlafaksin</i>	+				75-225
<i>trazodon</i>	+			+	50-200
<i>sertralin</i>	+				50-200
<i>fluoksetin</i>		+		+	20-60
<i>reboksetin</i>		+			10-12
<i>amfebutamon</i>		+			150-300
<i>mianserin</i>			+	+	30-100
<i>mirtazapin</i>			+		15-60
<i>tianeptin</i>	+				

3.8-Jadval. Depressiv sindrom uchun antidepressantlarni tanlash (I.P. Lapin, rev., 1966 bo'yicha)

	asteno-depressiv			melanxolik			Ipoxondrik			tashvishli-depressiv			ajitatsiya		
<i>MAO-ingibitor</i>	■	■	■	■	■	■									
<i>Amitriptilin</i>				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Shuningdek, serotonin neyronlari va postsinaptik 5-HT₂ retseptorlari uchun mos bo'lgan adrenergik tormozlovchi kollaterallarning α_2 retseptorlari qamal qilinishi 5-HT₃ retseptorlari vositachiligida MNS sinapslarida serotonergik uzatishni biroz kuchaytirishi mumkin, deb ishoniladi.



3.3-rasm. Mianserin ta'sirining molekulyar mexanizmi. Mianserin ta'sirida α_2 -adrenergik retseptorlarning mediatorlarning (norepinefrin va serotonin) sinapsga chiqishiga blokirovka qiluvchi ta'siri yo'qoladi. Noradrenalin sekretsiyasining ortishi past afiniteli α_1 -adrenergik retseptorlari orqali uzatilishining tiklanishini ta'minlaydi va serotonin sekretsiyasining oshishi signalni 5-HT₃ retseptorlariga uzatadi, mianserin 5-HT₂ retseptorlarini bloklaydi.

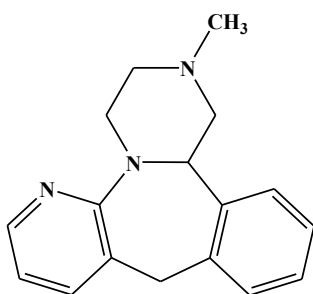
Anksiolitik ta'sir bilan birgalikda timoleptik samaraga ega. Tashvish-vohimali depressiya shakllarini davolashda qo'llaniladi. Odatiy boshlang'ich dozasi kuniga 30 mg ni tashkil qiladi. Agar kerak bo'lsa, asta-sekin kuniga 30-90 mg gacha oshiriladi.

Nojo'ya ta'siri: Mianserin α_1 -adrenergik retseptorlari va M-xolinergik retseptorlarini deyarli qamal qiluvchi ta'sirga ega emas, shuning uchun uni qo'llash ortostatik kollaps yoki atropinga o'xshash simptomlar kompleksining rivojlanishi bilan birga kelmaydi. Mianserin qayta so'rilish tashuvchilarga ta'sir qilmaganligi sababli, simpatomimetiklar, simpatolitiklar va klonidin ta'sirini o'zgartirmaydi.

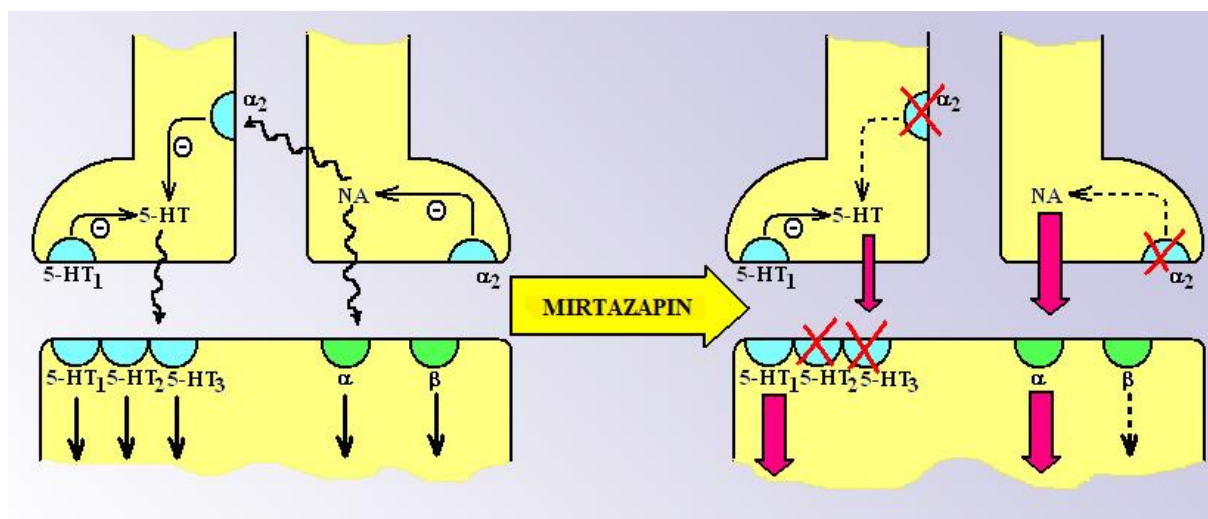
Mianserinning eng xarakterli nojo'ya ta'siri uning tutqanoqning faollik chegarasini pasaytirish, gepatotoksik va gematotoksik ta'sirga ega bo'lish qobiliyatidir (leykopoez va trombositopoezning teskari tormozlanishiga olib keladi). Hozirgi vaqtda bunday nojo'ya ta'sirga ega bo'lganligi tufayli u nisbatan kam qo'llaniladi.

Ishlab chiqarish shakli: 30 mg qobiq bilan qoplangan tabletkalar.

Mirtazapin (Mirtazapine, Remeron) U ham, kimyoviy jihatdan tetrasiklik antidepressantlar guruhiga mansub, ammo atipik ta'sir mexanizmiga ega. Mirtazapin monoaminni qaytarib oluvchi tashuvchilarga ta'sir qilmaydi. Bu S(+)- va R(-)-enantiomerlarning rasemik aralashmasi. S(+)-enantiomer presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlari va 5-HT₂-postsinaptik retseptorlarni qamal qiladi, R(-)-enantiomer esa 5-HT₃ retseptorlari blokatori vazifasini bajaradi.



Presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlarning qamal qilinishi ularning mediator sekretsiyasiga ingibirlovchi ta'sirini bartaraf etadi, shu bilan birga noradrenalin va serotoninning sinaptik yoriqga chiqishi kuchayadi. 5-HT₂ va 5-HT₃ serotonin retseptorlarini qamal qilish postsinaptik membrananing 5-HT_{1A} retseptorlari orqali o'tishni kuchaytiradi, bu esa tinchlantiruvchi va horg'in tartibga soluvchi ta'sirning rivojlanishini ta'minlaydi (3.4-rasm).



3.4-rasm. Mirtazapinning molekulyar ta'sir mexanizmi. Mirtazapin presinaptik α_2 -adrenergik retseptorlarini qamal qiladi va mediatorning sinaptik yoriqga chiqarilishini kuchaytiradi. Buning natijasida past afiniteli α_1 -adrenergik retseptorlari orqali adrenergik uzatish tiklanadi. Postsinaptik 5-HT₂ va 5-HT₃ retseptorlarini qamal qilish orqali mirtazapin 5-HT_{1A} retseptorlari orqali serotonergik uzatishni kuchaytiradi va sedativ ta'sirni rivojlantiradi.

Farmakologik samara: Mirtazapin aniq psixosedativ faolligi mavjud bo'lgan timoleptik ta'sirga ega. Bu psixomotor tormozlanish, anhedoniya, atrof-muhitga qiziqishning yo'qolishi, o'z joniga qasd qilish tendensiyalari kabi depressiya ko'rinishlarini samarali ravishda bartaraf etadi. Odatda kuniga 15 mg dan boshlanadigan depressiyaning gipoxondrik shakllarida

qo‘llaniladi. Samarali dozasi kuniga 1 martalik uchun 15-45 mg ni tashkil qiladi. Dozani oshirish asta-sekin, har 2-4 haftada amalga oshiriladi.

Ba’zida mirtazapin uyqusizlikning presomnik shakllari uchun kechasi 15-30 mg buyuriladi.

Nojoya ta’siri: Mirtazapinning eng xarakterli nojo‘ya ta’siri kunduzgi uyquchanlikning rivojlanishi (markaziy H₁-gistamin retseptorlari qamal qilinishi tufayli), ortostatik gipotenziya hamda tana massasining ortishi.

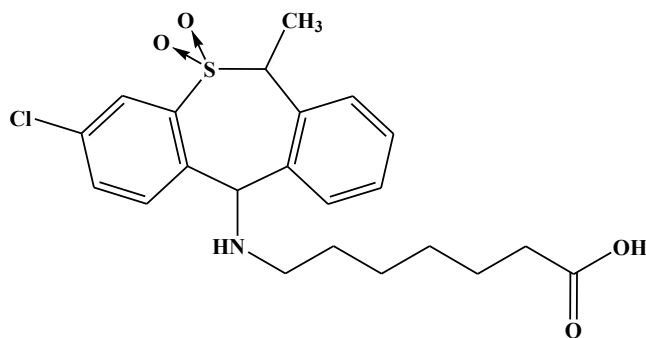
An’anaviy antidepressantlardan farqli o‘laroq, mianserin an’anaviy selektiv serotoninni qayta so‘rib olish ingibitorlari kabi jinsiy disfunktsiyani keltirib chiqarmaydi yoki ko‘ngil aynishini kuchaytirmaydi (bu markaziy 5-HT₂ va 5-HT₃ serotonin retseptorlarini qamal qilish qobiliyatiga bog‘liq deb hisoblanadi).

Ishlab chiqarish shakli: 15, 30 va 45 mg tabletkalar.

3.9-jadval. Antidepressantlarning ikkilamchi va nojo‘ya ta’sirlari

PREPARAT	SAMARASI					
	sedatsiya	anksio-litik	gipotenziv	aritmogen	anti-muskarin	tutqanoq
<i>amitriptilin</i>	++++	–	++++	+++	++++	++
<i>imipramin</i>	++	–	+++	+++	+++	++
<i>amoksapin</i>	++	–	++	++	+	++
<i>maprotilin</i>	+++	++	++	++	++	+++
<i>venlafaksin</i>	++	–	–	–	++	
<i>trazodon</i>	+++	++	++	±	–	–
<i>sertralin</i>	++	–	–	–	–	
<i>fluoksetin</i>	±	+++	–	–	–	±
<i>reboksetin</i>						
<i>amfebutamon</i>	–	–	–	–	–	+++
<i>mianserin</i>	++	–	++	+	+	++
<i>mirtazapin</i>	+++	–	–	–	++	
<i>tianeptin</i>	+	–	–	+	+	

Tianeptin (Tianeptine, Coaxil) Kimyoviy nuqtai nazardan, bu trisiklik antidepressantlarning vakili, ammo u depressiyaning amin genezli butun nazariyasini rad etadigan noyob ta'sir mexanizmiga ega.



Ta'sir mexanizmi: Tianeptin neyronning presinaptik membranasi tomonidan serotoninini qaytarib olishni rag'batlantiradi. Natijada miya po'stlog'idagi emotsiogen zonalarning neyronlarida adrenergik uzatish yaxshilanadi va serotonergik ta'sirlarning ustunligi yo'qoladi.

Farmakologik samarasi: Tianeptin timoregulyatsiyalovchi ta'sirga ega, harakat rivojlanishining kechikishini yaxshi bartaraf qiladi va depressiyaning asteno-adinamik va tashvishli ajitatsiyalovchi shakllarida ham qo'llanilishi mumkin.

Tianeptinning antidepressant ta'siri yengil anksiolitik va vegetostabillovchi samara bilan to'ldiriladi. Bu uni ruhiy holatning somatogen buzilishlarini (yurak ishemik kasalliklaridagi depressiyada, oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi) davolashda, alkogolizm bilan og'rigan bemorlarda abstinent sindromi belgilarini bartaraf etishda foydalanishga imkon beradi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Tianeptin alkogolga qaramlik bilan og'rigan bemorlarda depressiya, nevrozning tashvishli shakllari (obsesiv-fobiyali, isteroid) va abstinent sindromini davolashda qo'llaniladi. Odatda kuniga 3 marta 12,5 mg dan buyuriladi.

Nojo'ya ta'siri: Tianeptin yaxshi qabul qilinadi. Uning eng keng tarqalgan nojo'ya ta'siri bosh og'rig'i, kunduzgi uyquchanlik, mialgiya va dumg'aza sohasidagi og'riqdir. Trisiklik antidepressantlar va selektiv serotoninini qayta so'rib olish ingibitorlaridan farqli o'laroq, u asabiylashish (qo'zg'alish), ishtahaning o'zgarishi yoki jinsiy buzilishlarga olib kelmaydi.

Ishlab chiqarish shakli: 12,5 mg qobiq bilan o'ralgan tabletkalar.

IV. MNS STIMULATORLARI. PSIXOSTIMULYATORLAR

MNS stimulyatorlarining asosiy ta'siri markaziy asab tizimining faolligini oshirish va bemorlarda ham, sog'lom odamlarda ham miyaning o'ziga xos funksiyalarini yaxshilash bilan bog'liq.

Yuqori dozalarda ko'plab dorilar markaziy asab tizimini rag'batlantirishga qodir, bu ularning salbiy ta'siri deb hisoblanadi. MNS stimulyatorlari asosan markaziy asab tizimining organlari faoliyatini faollashtiradi, boshqa tizimlar va organlarga minimal bevosita ta'sir ko'rsatadi.

MNS stimulyatorlarini taxminan uch guruhga bo'lish mumkin:

⇒ Konvulsantlar (prokonvulsantlar) - miyaning asosan harakatlantiruvchi sohalari va analizatorlarning po'stloq qismlari (ko'rish, eshitish va boshqalar) faolligini oshiradigan dorilar, inson tanasiga kiritilganda ular osongina tutqanoqlarni keltirib chiqaradi.

⇒ Analeptiklar - asosan miya stvoli tuzilmalarining (uzunchoq miya va miya ko'prigi) faolligini oshiradigan dorilar.

⇒ Psixostimulyatorlar - miya yarim sharlarining asosan assotsiativ sohalari, retikulyar formatsiya va emotsional tizimlarning ko'tarilish bo'limlari faolligini oshiradigan, odamning aqliy va jismoniy faolligini rag'batlantiradigan dorilar.

Markaziy asab tizimi stimulyatorlari tasnifi

1. Konvulsantlar (prokonvulsantlar): *strixnin*, *pikrotoksin*, *bikukulin*, *pentilentetrazol*;

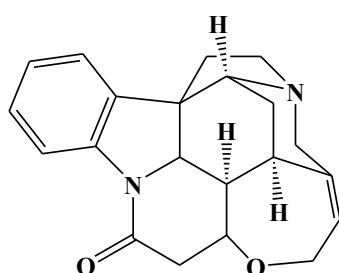
2. Analeptiklar: *niketamid*, *bemegrid*, *kamfora*;

3. Psixostimulyatorlar:

A. Amfetamin va amfetaminga o'xshash: *amfetamin*, *metilfenidat*, *mezokarb*;

B. Purin hosilalari: *kofein*.

4.1. KONVULSANTLAR



Strixnin (Strychnine) Filippin orollari, Hindiston va Avstraliyada o'sadigan chilibuxa yoki "qusdiruvchi yong'oq" (*Strychnos nux vomica*) urug'larining asosiy alkaloidi. Janubiy Amerika turlari *Strychnos spp.* strixninni o'z ichiga olmaydi va ulardagi alkaloidlar kurarening bir qismidir. Chilibuxa urug'larida strixnindan tashqari brusin (dimetoksistrixnin) mavjud bo'lib, u ta'siri jihatdan strixninga yaqin, lekin faolligi bo'yicha undan past. Boshqa

chilibuxa alkaloidlari (vomitsin, psevdostrixnin, α - va β -kolubrinlar) amaliy ahamiyatga ega emas. Chilibuxada alkaloidlarning umumiy miqdori taxminan 2,5% ni tashkil qiladi.

Strixnin birinchi marta XVI asrda Germaniyada paydo bo'lgan va u yerda kalamush zahari sifatida ishlatilgan. Strixnin tibbiyot amaliyotiga XVIII asrda kiritilgan. Hozirgi vaqtda strixnin deyarli terapevtik maqsadlarda ishlatilmaydi va faqat eksperimentasl hamda toksikologik ahamiyatga ega.

Ta'sir mexanizmi: Strixnin glitsin retseptorlarining raqobatbardosh antagonisti sifatida ishlaydi. Hozirgi vaqtda glitsin MNS sinapslarida vositachi sifatida ishlaydi, deb ishoniladi. Glitsin retseptorlarining 2 turi mavjud:

1. GluA retseptorlari $GAMK_A$ retseptorlari va Cl-kanallari bilan bog'langan retseptorlar joyidir. U to'g'ridan-to'g'ri Cl-kanal oqsili bilan bog'lanadi va glitsin ta'sirida $GAMK_A$ -retseptorini chetlab o'tib, kanalni ochishi mumkin.

2. GluB retseptorlari NMDA retseptorlari va Ca^{2+} kanali bilan bog'langan retseptorlar joyidir. Glitsin ta'sirida NMDA retseptorlari qo'zg'atuvchi aminokislotalar (asparaginat va glutamat) tomonidan faollashadi. Glitsin bo'lmasa, NMDA retseptorlari o'z agonist mediatorlarining ta'sirini seza olmaydi.

Strixnin faqat GluA tipidagi glitsin retseptorlarining antagonistidir. Organizmga kiritilganda u retseptorning faol markazini egallaydi va glitsin endi uni faollashtira olmaydi va xlorid kanalini ochmaydi. Shu bilan birga, xlorid kanalining $GAMK_A$ retseptorlari faollashuviga javobi ham keskin kamayadi. Oxir-oqibat, xlorid ionlarining hujayra ichiga tushishi kamayadi, bu Na^+ va Ca^{2+} oqimlari ta'sirida membranani depolarizatsiyasiga olib keladi. Neyronning qo'zg'aluvchanligi ortadi.

Farmakologik samara: Strixnin orqa miya, uzunchoq miyaning ba'zi markazlari va analizatorlarning miya po'stlog'il bo'limlariga ta'sir qiladi.

1. Orqa miyaning segmentar tuzilmalariga ta'siri. Strixnin glisinning Renshou hujayralarida joylashgan GluA retseptorlariga ta'sirini bloklaydi. Bu hujayralar orqa miyada antagonist mushaklarning o'zaro ingibirlovchi funksiyasini bajaradi; ular bukuvchi mushaklarni bo'shashtiradi va aksincha, yozuvchi mushaklarning bo'shashishini ta'minlaydi. Aynan Renshou hujayralari tufayli biz barcha harakatlarimizni silliq, silkinish va harakatlarsiz amalga oshirishimiz mumkin. Renshou hujayralari tomonidan glitsin vositachiligida harakat neyronlarining ingibirlanishini o'chirish

ularning giperaktivligiga olib keladi. Motoneyronlar kiradigan har qanday afferent impuls umumiy bo'lib, bir vaqtning o'zida antagonistlik mushak guruhlarini qisqarishini va og'ir holatlarda umumiy tetanik tutqanoqlarni (butun skelet mushaklarining qisqarishi) keltirib chiqaradi.

2. Stvol tuzilmalariga ta'siri (uzunchoq miya). Strixnin nafas olish markazi, vazomotor markaz va vagus nervi markazining qo'zg'aluvchanligini oshiradi. Bu ta'sir faqat strixninning nisbatan katta dozalari kiritilganda va qayd etilgan markazlar faoliyatining dastlabki pasayishi fonida aniq shaklda namoyon bo'ladi. Nafas olishning kuchayishi, qon bosimining oshishi va yurak tezligining sekinlashishi kuzatiladi.

3. Sezgi a'zolariga ta'siri. Analizatorlar sohasida miya po'stlog'i faoliyatini rag'batlantirish orqali strixnin ko'rishni yaxshilaydi, hid, ta'm, eshitishni keskinlashtiradi va umuman taktil sezgirlikni oshiradi. Strixninning ko'rish analizatorga ta'siri eng yaqqoli. U nafaqat miya yarim shari darajasida, balki to'r parda fotoreseptorlar ($GAMK_A$ retseptorlarining GluA joylari) darajasida ham amalga oshiriladi. Strixnin ta'sirida ko'rish o'tkirligi oshadi, ko'rish maydoni oshadi, rangni ajrata olish kuchayadi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. XIX asrda strixnindan foydalanish maksimal darajaga yetdi, keng qo'llanilish bo'yicha u kokaindan keyin ikkinchi o'rinda turadi. Strixnindan keng ko'lamda foydalanganligi haqida A. Dyumaning romanlarida, G. Uellsning hikoyalarida, A. Kristining detektiv hikoyalarida uchratish mumkin. Strixninni qo'llashning asosiy sohasi falajlik va parez bilan birga keladigan asab tizimining kasalliklarini davolash edi. Strixnin kokain kabi ish faoliyatini yaxshilash uchun ishlatiladigan ba'zi tonik ichimliklar tarkibiga kiritilgan.

Hozirgi vaqtda tonik ichimliklar tarkibiga strixninni kiritish taqiqlangan va undan amaliy foydalanish faqat eksperimental tibbiyot bilan cheklangan.

Strixninning terapevtik dozasi og'iz orqali yoki teri ostiga 0,5-1,0 mg, eng yuqori bir martalik dozasi 2 mg, sutkalik dozasi esa 5 mg.

Nojoya ta'siri: Strixninning terapevtik va toksik dozalari orasidagi farq shunchalik kichikki, uning organizmdan chiqarilishi shu qadar sekinki, strixninning maksimal dozasidan bir oz yuqoriroq dozalarini qabul qilish o'tkir zaharlanishga olib kelishi mumkin. Strixnin bilan zaharlanishning dastlabki belgilari – chakka mushaklar tonusining oshishi ("mag'rur ko'rinish"), chaynash mushaklarining trizmi, nafas olish qiyinlishuvi. Tutqanoqlar taxminan 1 daqiqa davom etadi va har 5-10 daqiqada har

qanday qo'zg'atuvchiga javoban (yorug'lik, tovush, yotoq jildiga tegishi) sodir bo'ladi. Qoida tariqasida, so'nggi daqiqaga qadar odam aniq ongni saqlab qoladi, shu bilan birga u antagonist mushaklarning bir vaqtning o'zida qisqarishi tufayli bo'g'imlarda dahshatli og'riqni boshdan kechiradi. 3-5 marta xuruj paytida asfiksiyadan o'lim sodir bo'ladi.

Zaharlanishga yordam choralari:

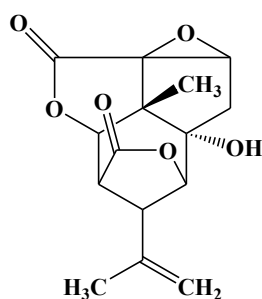
1. Agar zahar og'iz orqali qabul qilingan bo'lsa, oshqozonni kaliy permanganat eritmasi (1: 1000) bilan yuvish va yuvish oxirida faollashtirilgan ko'mirni kiritish kerak.

2. Shu bilan birga, tutqanoqni to'xtatish uchun 1000 mg natriy tiopental yoki 10-20 mg diazepam tomir ichiga yuboriladi. Og'ir holatlarda ular mushak bo'shashtiruvchi (süksinilxolin) kiritilishiga va bemorni sun'iy nafas apparatiga o'tkazishga murojaat qilishadi.

3. Zaharni yo'q qilishni tezlashtirish uchun siydikning kislotalanishini ta'minlash uchun furosemid, askorbin kislotasi bilan glyukoza-tuz eritmalari fonida tomir ichiga yuborish orqali forsirlangan diurezga murojaat qilishadi.

Ishlab chiqarish shakli: kukun, 0,1% eritma 1 ml ampulalarda.

Pikrotoksin (Picrotoxin) U Sharqiy Hindiston va Filippinda keng



tarqalgan "baliq mevasi" yoki kukulvandan - sudraluvchi *Anamirta kokkulus* o'simlikidan olinadi. Pikrotoksin Cl- ionofor kompleksining $GAMK_A$ retseptorlari barbiturat saytining raqobatdosh bo'lmagan antagonisti ekanligiga ishoniladi. Pikrotoksin mavjud bo'lganda, $GAMK_A$ retseptorlarining uning mediatoriga sezuvchanligi keskin pasayadi va Cl-kanali uzoq vaqt davomida yopiq bo'lib,

neyronlarning ingibirlash jarayonini ta'minlamaydi.

Pikrotoksinni kiritish to'satdan va assimetrik bo'lgan klonik tutqanoqlarning rivojlanishi bilan birga keladi. Tutqanoqlar qusish, nafas olishning kuchayishi, uzunchoq miyaning qusish, nafas olish va vazomotor markazlarining pikrotoksin bilan faollashishi tufayli qon bosimining oshishi bilan birga keladi.

Pikrotoksinning amaliy ahamiyati yo'q. Uni qo'llashning asosiy yo'nalishi eksperimental tibbiyotdir. XIX asrning oxirigacha kukulvon Rossiyaga olib kelingan va baliqni tutishda ahmoq qilish uchun ishlatilgan (shuning uchun "baliq mevasi" nomi). Bundan tashqari, mevalarni pivoga qo'shish keng qo'llanilgan, bu yerda alkogol ta'sirida eritma ichiga pikrotoksin ajraldi, bu esa pivoni faollashtiruvchi xususiyatlarni berdi.

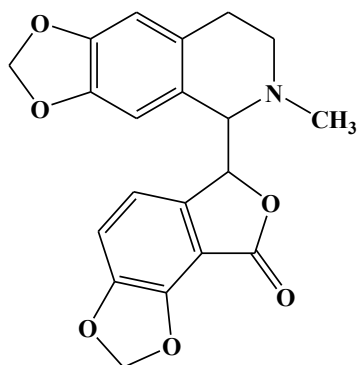
4.1-jadval. Konvulsanlarning qiyosiy tavsiflari.

Ko'rsatkich	Strixnin	Pikrotoksin	Bikukulin	Pentilentetrazol
Manbasi	<i>Strychnos nuxvomica</i>	<i>Anamirta cocculus</i>	<i>Dicentra cucullaria</i>	Sintez maxsuloti
Ta'sir mexanizmi	GluA sayt antagonistisi GAMK _A retseptorlari Cl-kanali	Barbiturat sayt antagonistisi GAMK _A retseptorlari Cl-kanali	Cl-kanal antagonistisi K ⁺ repolyarizatsiya kanalining antagonistisi.	Barbiturat sayt antagonistisi GAMK _A retseptorlari Cl-kanali Na ⁺ kanallarining bevosita faollashuvi
Spinal samara	Tetanik ritmik tutqanoqlar	Klonik to'satdan assimetrik tutqanoqlar	Klonik to'satdan assimetrik tutqanoqlar	Klonik to'satdan assimetrik tutqanoqlar
Miya stvoli samarasi:				
● nafas	+	+	+	+
● vazomotor	+	+	+	+
● qusish				
● vagus	+			
Qo'llanilishi	Ekspirimental tibbiyot	Ekspirimental tibbiyot. Gomeopatiya	Ekspirimental tibbiyot	Ekspirimental tibbiyot Sport tibbiyoti doping

Sovet Ittifoqida 1988 yilgacha quyidagi tarkibni in'eksiya qilish uchun analeptik aralashmani ishlatishga ruxsat berilgan:

Rp.: *Coffeini natrio-benzoatis* 10 mg
 Pentilenetetrazoli 10 mg
 Strychnini nitrici 0,05 mg
 Picrotoxini 0,05 mg

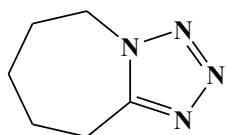
Hozirgi vaqtda pikrotoksin ba'zan gomeopatik tibbiyotda qo'llaniladi.



Bikukulin (Bicuculline) Bu *Dicentra cucullaria* alkaloididir. Samarasi jihatdan u pikrotoksinga o'xshaydi, undan faqat ta'sir mexanizmi bilan farq qiladi. Bikukulin GAMK_A -retseptorlari Cl -ionofor kompleksining bir qismi bo'lgan Cl -kanalining bevosita blokatoridir. Bikukulin ta'sirida kanal GAMK_A retseptorlari ligandlari ishtirokida ham Cl -ionlarini o'tkaza olmaydi. Bundan tashqari, bikukulin

K^+ kanallarini to'g'ridan-to'g'ri bloklaydi, bu esa neyron faollashgandan so'ng uning repolyarizatsiyasini ta'minlaydi.

Pentilentetrazol (Pentilenetetrazol, Corazol, Metrazol, Leptazol, Cordiazol) Ushbu prokonvulsantning ta'sir qilish mexanizmi to'liq aniq emas. Uni amalga oshirishda ikkita jarayon ishtirok etadi, deb ishoniladi:



- pentilenetetrazolning neyron membranasi bilan aloqa qilganda to'g'ridan-to'g'ri depolarizatsiya qiluvchi ta'siri;

- Cl -ionofor kompleksining GAMK_A retseptorlarining barbiturat saytiga pentilenetetrazolning raqobatdosh bo'lmagan antagonizmi (pikrotoksinga o'xshash mexanizm).

Kichik dozalarda pentilenetetrazol umumiy qo'zg'alishga olib keladi, lekin katta dozalarda pikrotoksin ta'siriga o'xshash tutqanoqlar paydo bo'ladi. Pikrotoksindan farqli o'laroq, pentilenetetrazol o'rta miya markazlariga orqa miyaga qaraganda ko'proq ta'sir qiladi. Orqa miya harakat neyronlariga afferent neyronlarning ta'sirini kuchaytiradigan strixnindan farqli o'laroq, pentilenetetrazol bu neyronlarga asosan miya po'stlog'i va miyachaning tushuvchi ta'sirini faollashtiradi.

Strixnidan farqli o'laroq, pentilenetetrozol kengroq terapevtik indeksga ega (pentilentetrozolning terapevtik indeksi ≈ 40 , strixninda esa ≈ 8). Bu xususiyat pentilenetetrozolni strixninga qaraganda kamroq xavfli qiladi.

Ilgari pentilenetetrozol nafas olish va yurak-qon tomir yetishmovchiligini bartaraf etish, qarilik demensiyasi bilan og'rikan keksa odamlarda aqliy va jismoniy faollikni oshirish uchun stimulyator sifatida ishlatilgan. Ba'zida u psixozlarning tutqanoqli terapiyasi uchun ishlatilgan. Odatda og'iz orqali, teri ostiga yoki tomir ichiga kuniga 2-3 marta 100 mg dan yuboriladi.

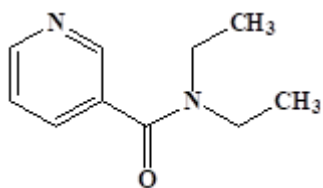
Hozirgi vaqtda pentilenetetrozol eksperimental tibbiyotda tutqanoqqa qarshi dori vositalarini izlab topishda qo'llaniladi. Yuqori tezlikdagi sport turlarida pentilenetetrozolga asoslangan preparatlar doping sifatida ishlatiladi, shuning uchun u XOQ va WADA tomonidan sportda foydalanish taqiqlangan dorilar ro'yxatiga kiritilgan.

Ishlab chiqarish shakli: kukun, 100 mg tabletkalar, 10% eritma 1 ml ampulalarda.

4.2. ANALEPTIKLAR

Analeptiklar yoki "jonlantiruvchi" (yunoncha *analambano* - ko'tarish, mustahkamlash, tiklash) - nafas olish va qon aylanishini tartibga soluvchi miya stvolining hayotiy markazlarining qo'zg'aluvchanligini oshiradigan, shuningdek, narkoz holatidagi organizmga uyg'otuvchi ta'sir ko'rsatadigan moddalar.

Analeptik ta'sir kuchiga ko'ra, dori vositalari quyidagi qatorda joylashtirilishi mumkin: bemegrid > niketamid > kamfora.



Niketamid (Niketamide, Cordiaminum) - alkilangan nikotinik kislota amidi. Ta'sir mexanizmi: Niketamidning analeptik ta'sir mexanizmi oxirigacha noaniq, niketamid miya stvoli markazlarida birlashgan markaziy va periferik ta'sirga ega deb ishoniladi.

- Markaziy mexanizm. Ma'lumki, nikotinamid $GAMK_A$ -retseptorlari BZ/ω saytining endogen ligand vazifasini bajaradi. Alkilangan nikotinamid (masalan, β -karbolinlar kabi) $GAMK_A$ -retseptorlari BZ/ω saytining teskari agonisti bo'lishi mumkin. Niketamidning ushbu saytlar bilan o'zaro ta'siri $GAMK_A$ retseptorlarining mediatorga yaqinligini keskin kamaytiradi. $GAMK$ yo'qligida Cl^- -kanallarining ishi to'sqinlik qiladi va xlorid ionlarining hujayra ichiga giperpolyarizatsiya oqimlari to'xtaydi. Bu

uning membranasining depolarizatsiyasiga va quyi markazlarining faolligini oshirishga yordam beradi.

- Periferik mexanizm. Niketamid sinokarotid zonasi va aorta yoyida xemoreseptorlarni faollashtiradi. Natijada quyi markazlariga stimulyatsiya qiluvchi afferent impulslar oqimi kuchayadi.

Farmakologik samarasi:

1. Niketamid o'zining markaziy va periferik mexanizmini umumlashtirib, nafas olish markazi va vazomotor markazlarning qo'zg'aluvchanligini oshiradi. Insonning nafasi tezlashadi va chuqurlashadi, qon bosimi biroz ko'tariladi (bosimning oshishi vazomotor markazlarning faolligining dastlabki pasayishi bilan ko'proq aniqlanadi va amalda normal yoki yuqori bosim ostida o'zini namoyon qilmaydi).

Niketamid miokard va qon tomirlariga bevosita ta'sir qilmaydi.

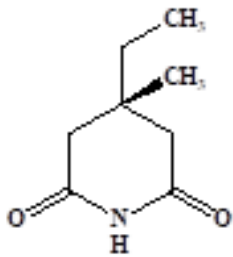
2. Niketamid narkoz uchun dori vositalarining funksional antagonisti bo'lib, anesteziya qilingan odam va hayvonlarning uyg'onishiga sabab bo'ladi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Ilgari niketamid odam narkozdan chiqarilgandan keyin nafas olishni stimullash uchun keng qo'llanilgan, shuningdek, tomirlar kollaps holatida (ular 2 ml dozada teri ostiga yuborishga murojaat qilishgan). Hozirgi vaqtda sun'iy nafas aparati texnikasining takomillashtirilishi va zamonaviy anesteziologik preparatlarning paydo bo'lishi tufayli niketamidni ushbu sohada qo'llash o'z ahamiyatini yo'qotdi.

Muntazam foydalanish bilan Niketamid mikrosomal jigar fermentlarini, shuningdek UDF-glyukuroniltransferazasini induksiyasini keltirib chiqaradi. Bu xususiyat bugungi kunda ba'zan Gilbert sindromi (irsiy giperbilirubinemiya) bilan og'riqan bemorlarni davolash uchun ishlatiladi, bunda bilirubinning konjugatsiyasi va detoksifikatsiyasi UDF-glyukuroniltransferaza fermenti yetishmovchiligi tufayli buziladi. Bunday hollarda Niketamid og'iz orqali kuniga 1-2 marta 30-45 tomchi buyuriladi.

Nojo'ya ta'siri: Yuqori dozalarda niketamid pentilentetrazolga o'xshash prokonvulsant ta'sirga ega.

Ishlab chiqarish shakli: ofitsinal nikotin kislota dietilamidning 25%-2 ml eritmasi ampulalarda va 10-30 ml og'iz orqali yuborish uchun flakonlarda.



Bemegrid (Bemegrin, Ahypnon) retseptorlar majmuasining $GAMK_A$ -Cl-kanalining barbiturat allosterik joyining qisman agonisti. Bemorning tanasiga kiritilganda, u retseptor uchun barbituratlar bilan raqobatlasha boshlaydi va ularni undan siqib chiqaradi. Bemegridning ichki faolligi past bo'lganligi sababli, retseptorlari bilan bog'langandan so'ng, u amalda uni qo'zg'atmaydi va barbituratlar ta'sirida ortib borayotgan Cl-ingibitor

oqimlari pasayadi va neyronlarning ishi tiklanadi.

Farmakologik samarasi:

1. Bemegrid, barbituratlar bilan kuchli zaharlanganda ham, bemorni uyg'otishga yordam beradi, tashqi nafas olish funksiyasini tiklaydi va yurak faoliyatini normallashtiradi (AQB, yurak zarb hajmi).

2. Bemegridning uyg'otuvchi ta'siri dietil efir va galotan tufayli yuzaga kelgan narkozga nisbatan ham namoyon bo'ladi.

3. Bemegrid uzunchoq miyaning nafas olish va vazomotor markazlariga bevosita stimullovchi ta'sir ko'rsatadi.

Ilgari bemegrid yengil va o'rtacha darajadagi barbituratlar bilan zaharlanishni bartaraf etish, shuningdek, bemorni barbituratli narkozdan olib chiqish uchun antidot sifatida ishlatilgan. Odatda vena ichiga 25-50 mg (5-10 ml 0,5% eritma) dozasi, agar kerak bo'lsa, uyg'onish belgilari paydo bo'lgunga qadar har 2-3 daqiqada takroriy kiritiladi:

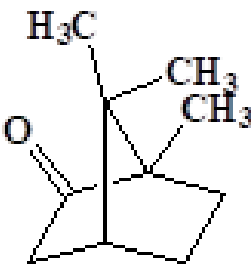
pay reflekslarini tiklash;

nafasni chuqurlashtirish;

puls va qon bosimini normallashtirish.

Agar bemegridni kiritish fonida oyoq-qo'llar mushaklarining tutqanoqli tirishish paydo bo'lsa, in'eksiya darhol to'xtatildi, chunki bu bemegrid dozasi oshirib yuborish xavfidan dalolat beradi. Hozirgi vaqtda yuqoridagi sabablarga ko'ra bemegrid amalda qo'llanilmaydi.

Ishlab chiqarish shakli: 0,5% eritma 10 ml ampulalarda.



Kamfora (Camphor, Camphora) Uzoq vaqt davomida tabiiy D-kamfora tibbiy maqsadlarda ishlatilgan, u Yaponiya va Xitoyda o'sadigan kamfar daraxti yog'ochini (*Cinnamomum camphora*) yoki Uzoq Sharqda o'sadigan kamfora rayhonini (*Ocimum menthaefolium*) bug'da distillash orqali olingan. Bu dori sifatida kamforaning yuqori narxiga sabab bo'ldi, ammo rus olimi N.V. Vershinin

D- va L-kamforaning farmakologik xususiyatlarini isbotladi. Shundan soʻng, archa yogʻidan olingan sintetik L-kamfora hali ham tibbiy amaliyotda qoʻllaniladi.

Kamforaning taʼsir qilish mexanizmi mutlaqo noaniq. Parenteral (teri ostiga, mushak ichiga) yuborilganda, kamfora sekin soʻriladi va GEB orqali kirib boradi, bu esa uzunchoq miyaning nafas olish va vazomotor markazlariga bevosita stimullovchi taʼsir koʻrsatadi. Bu nafas olish chastotasi va chuqurligini oshiradi, qon tomir tonusining oʻsishi tufayli qon bosimi ortadi.

Kamfora, shuningdek, miokardga bevosita taʼsir koʻrsatadi va yurak qisqarish kuchini va chastotasini oshiradi, bu esa yurak zarb hajmining oshishiga olib keladi. Bu taʼsir faqat yurakning dastlabki qisqarishi sustlashgan paytda namoyon boʻladi, kamfora normal miokardga deyarli taʼsir qilmaydi. Kamforaning kardiotonik taʼsir mexanizmi toʻliq aniq emas. U miokardning simpatik chigallarini MAO ni ingibirlaydi va shu bilan noradrenalin va adrenalinni "barqarorlashtiradi", ularning bartaraf qilinishini sekinlashtiradi va miokardning katexolaminlarga javobini kuchaytiradi, deb ishoniladi.

Mahalliy qoʻllanilganda, kamfora yengil antiseptik va mahalliy qitiqlovchi xususiyati beruvchi taʼsirga ega (ikkinchisi sovuq retseptorlarga taʼsiri tufayli). Gedning teri zonalariga kamfora surtilganda, u refleksli ravishda umumiy afferent oʻtkazgichlar bilan bogʻlangan toʻqimalarning trofikasini yaxshilaydi.

Qoʻllash uchun koʻrsatmalar va dozalash rejimlari. Ilgari kamfora yuqumli kasalliklarda va psixotrop dorilar bilan zaharlanishda oʻtkir yurak-qon tomir yetishmovchiligi va nafas olish depressiyasini davolash uchun keng qoʻllanilgan. U qatʼiy teri ostiga yuboriladi, 1-5 ml tana haroratiga oldindan qizdiriladi.

Hozirgi vaqtda kamfora mialgiya, artrit, bursit, tendonitlarda chalgʻituvchi (qitiqlash xususiyati beruvchi) taʼsirga asoslangan holda, asosan mahalliy darajada, surtma shaklida qoʻllaniladi.

Kamfora spirti toʻqimalarning trofikasini yaxshilash uchun surtish uchun ishlatiladi.

Nojoʻya taʼsiri:

1. Tasodifiy yoki qasddan tomir ichiga kamfora yuborilganda yogʻ emboliyasi rivojlanadi, kamforani teri ostiga yuborgandan keyin infiltratlar (oleoma) paydo boʻlishi mumkin.

2. Allergik reaksiyalar.

3. Kamforaning yuqori dozalarini parenteral yuborish bilan assimetrik klonik tutqanoqlar paydo bo‘lishi mumkin.

Ishlab chiqarish shakli: teri ostiga va mushak ichiga yuborish uchun 1 ml ampulalarda shaftoli yoki zaytun moyidagi 20% eritma; Tashqi foydalanish uchun 15 va 30 ml shishalarda kungaboqar yog‘idagi 10% eritma; kamfora spirti 10% 40 va 80 ml flakonlarda; kamfora malhami 10%.

4.3. PSIXOSTIMULYATORLAR

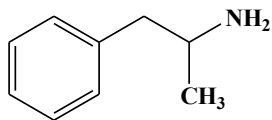
Bularga charchoqni bartaraf qiladigan yoki kamaytiradigan, uyquchanlik, aqliy va jismoniy ish faoliyatini oshirish dorilar kiradi. Biroq, ulardan foydalanishda samaradorlikning oshishiga energiya zahiralardan tezroq va to‘liqroq foydalanish hisobiga organizm erishiladi. Jismoniy yuklamalarning oshishi uyqusizlik, asabiylashish va kuchni yo‘qotishning rivojlanishiga olib keladi. Shuning uchun, psixostimulyatorlarni tayinlash, hamda kerakli natijalarga erishish uchun bemor yetarli darajada dam olishi kerak.

Kimyoviy tuzilishiga ko‘ra psixostimulyatorlar quyidagi guruhlariga bo‘linadi: 1) fenilalkilaminlar (fenamin); 2) piperidin hosilalari (piridrol, meridil); 3) sidnonimin hosilalari (sidnokarb, sidnofen); 4) metilksantinlar (kofein).

Amfetamin XX asrning 20-yillari oxirida sintez qilingan va 1936 yilda klinik amaliyotga kiritilgan. Ikkinchi jahon urushidan oldin amfetamin rinitni davolash uchun tomchilarda dekongestant sifatida ishlatilgan. Amfetaminni suiiste‘mol qilish ikkinchi Jahon urushi paytida, urushayotgan askarlar tomonidan stimullovchi maqsadlarda ishlatilganda boshlangan. Urushdan keyin amfetaminning mavjudligi va uning yoshlar orasida keng tarqalishi tom ma‘noda doriga ruju qo‘yish epidemiyasining rivojlanishiga olib keldi. Yaponiyada vaziyat shu qadar chidab bo‘lmas darajada bo‘lib qoldiki, faqat "ajabtovur" choralarni joriy etish dori moddalarni ommaviy suiiste‘mol qilishni to‘xtatishga yordam berdi. Tezda bozorga yangi amfetamin hosilalari va surrogatlar chiqarildi - metamfetamin (metedrin, "tezlik"), fenmetrazin, metilfenidat, ular psixoaktivlashtiruvchi ta‘sirning kuchi va selektivligi bilan asl birikmadan farq qiladi. Keyinchalik, bir qator birikmalar deb ataladigan narsalar ishlab chiqilgan. "psikedelik" ta‘sir profili - 2,5-dimetoksi-4-metilamfetamin (DOM, "STP"), metilendioksi-metamfetamin (MDA) va metilendioksimetamfetamin (MDMA, "ekstazi"), ularning asosiy harakat profili hissiy fon va evristik yoki ongimizning eidetik (ijodiy) funksiyalari. Hozirgi vaqtda amfetamin va uning barcha

hosilalari nazorat qilinadigan dori vositalari, psixotrop preparatlar va ularning prekursorlari ro'yxatiga kiritilgan.

Amfetamin (Amphetamine, Phenaminum, Psychedrinum)



Amfetamin R- va S-β-fenilpropanolaminlarning rasemik aralashmasidir. Psixostimulyator faol shakli bu R-izomer bo'lib, u Amerika Qo'shma Shtatlari va boshqa ba'zi mamlakatlarda individual sof dori - dekstroamfetamin

(Dekstroamfetamin, Dexedrine) sifatida mavjud.

Umuman olganda, amfetamin o'z xususiyatlariga ko'ra simpatomimetik aminlar adrenalina va noradrenalina o'xshaydi, aromatik halqa va yon zanjirda gidroksillarning yo'qligi bilan ulardan farq qiladi. Molekulaning bunday tuzilish xususiyati, bir tomondan, uni MAO va KOMT ishtirokidagi metabolizmdan himoya qilsa, ikkinchi tomondan, uning GEB orqali MNSga kirib borishini yaxshilaydi.

Ta'sir mexanizmi: Amfetaminning ta'sir qilish mexanizmi simpatomimetiklarga (efedrin) o'xshaydi:

- amfetamin kuchsiz periferik α- va β-adrenergik stimullovchi ta'sirga ega;
- amfetamin MAO faolligini ingibirleydi, shuningdek, monoaminlarning neyronal qayta so'rilishini buzadi;
- amfetamin presinaptik pufakchalarga kirib, ulardan neyromediatorni siqib chiqaradi. Adrenergik nervlar amfetamin ta'siriga eng sezgir, yuqori konsentratsiyalarda amfetamin dofaminni dofaminergik tolalardan siqib chiqaradi va juda yuqori konsentratsiyalarda u serotoninini presinaptik vezikulalardan siqib chiqarishga qodir.

Shunday qilib, amfetaminning kiritilishi natijasida monoamin guruhining neyromediatorlarining sinapslarga chiqishi kuchayadi va ularning MAO tizimi tomonidan inaktivatsiyasi, shuningdek, monoaminlarning neyronal qayta so'rilishini keskin sekinlashadi.

Farmakologik samarasi: Efedrindan farqli o'laroq, amfetamin ta'sirida markaziy komponent periferik komponentdan ustundir.

A. Markaziy ta'siri.

- Analeptik ta'sir. Amfetamin medulla oblongatasining nafas olish markazini rag'batlantiradi (ayniqsa, u dastlab tushkunlikka tushganda), bu nafas olishning kuchayishi va chuqurlashishiga olib keladi. Retikulyar formatsiyaning ko'tarilgan bo'limlari faollashishi tufayli amfetamin organizmga dori vositalari (anestetiklar, barbituratlar va boshqalar) ta'sirida

uygvotuvchi ta'sir ko'rsatadi. Haqiqiy analeptiklar va konvulsanlardan farqli o'laroq, amfetamin prokonvulsant ta'sirga ega emas.

- Psixostimullovchi ta'sir. Amfetaminning d-izomeri (dekstroamfetamin) amfetaminning l-izomeridan 3-4 baravar kuchli psixostimulyator ekanligiga ishoniladi. Amfetaminning psixostimullovchi ta'siri qabul qilingan dozaga va bemorning oliy nerv faoliyati turiga bog'liq. Kichik dozalarda (15 mg gacha) amfetamin asosan aqliy faoliyatni rag'batlantiradi: charchoq tuyg'usini kamaytiradi, zaiflikni yo'q qiladi, kuchning oshishiga olib keladi, tashabbusni, odamning o'zini o'zi qadrlashini va diqqatni jamlash qobiliyatini oshiradi. Bemor harakat va nutq faoliyatini tezlashtiradi, oddiy psixometrik testlarning ishlashini yaxshilaydi (garchi umuman olganda, odam o'z ishlashiga ko'proq kuch sarflaydi va tez-tez xato qiladi).

Psixik faollikning o'zgarishi dam olishga bo'lgan ehtiyojning pasayishi, uyqu vaqtining kamayishi bilan birga keladi. Tananing bunday uyg'onish holati amfetaminni qabul qilish orqali uzoq vaqt davomida saqlanishi mumkin, ammo bu cheksiz emas va amfetaminni keyinchalik to'xtatilishi uzoq davom etadigan gipersomniya (uyqu vaqtini uzaytirish) taxminan 2 oyga olib kelishi mumkin.

Yuqori dozalarni (15-30 mg) qabul qilish bilan jismoniy faollik oshadi - ish qobiliyati, chidamlilik yaxshilanadi, odam kattaroq yukni o'zlashtira oladi. Amfetaminning bu xususiyati uni tezlikda kuchli sport turlarida doping vosita sifatida ishlatishga olib keldi.

Amfetaminning psixostimullovchi faolligining dozaga bog'liqligi uning mediator tizimlariga turli darajadagi ta'siri bilan bog'liq. Amfetaminning kichik dozalari bilan aqliy faollikning oshishi, ko'rinishidan, noradrenalinning nerv oxirlaridan ajralib chiqishi bilan bog'liq bo'lsa, preparatning katta dozalarini qabul qilishga javoban jismoniy faollikning oshishi dofamin sekretsiasining oshishi bilan bog'liq.

Amfetaminni qabul qilish fonida odamning kayfiyati, xushmuomalaligi oshadi, uning ijtimoiy faolligi oshadi.

- Idrokning o'zgarishi. Bu faqat amfetaminning juda yuqori (farmakologik bo'lmagan) dozalarini kiritish bilan paydo bo'ladi. Bu markaziy asab tizimining sinapslarida serotonin sekretsiasini kuchayishi bilan bog'liq deb ishoniladi. U entaktogen ta'sir sifatida namoyon bo'ladi - atrof-muhit bilan tinchlik va uyg'unlik hissi, tevarak-atrofdagi voqelikni idrok etish yanada jonli va yorqinroq (ranglar shirali, tovushlar baland va chuqur, hidlar mast qiluvchi darajada o'tkir va boshqalar).

- Analgetik faollik. Amfetamin yengil markaziy analgetik ta'sirga ega. U terapevtik ahamiyatga ega bo'lgan darajaga yetmaydi, ammo amfetaminni opioid analgetiklari bilan birgalikda qo'llash bilan u ikkinchisining analgetik ta'sirini keskin oshirishi mumkin.

- Anoreksigen faollik. Amfetamin insonning ovqatlanish xulq-atvoriga ta'sir qilib, vazn yo'qotishga yordam beradi. Amfetamindan foydalanish paytida oziq-ovqat va suv iste'moli keskin kamayadi. Bu amfetaminning lateral gipotalamusning ochlik markaziga ta'siri bilan bog'liq, deb ishoniladi, u bostiradi. Amfetamin ventrolateral gipotalamusning to'yinganlik markaziga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi. Afsuski, amfetaminning anoreksigen ta'siriga chidamlilik juda tez rivojlanadi, bu preparatning dozasini doimiy ravishda oshirishni talab qiladi. Bundan tashqari, muvaffaqiyatli vazn yo'qotish uchun amfetaminning anoreksigen ta'siri past kaloriyali parhez va jismoniy faoliyat rejimi bilan qo'llab-quvvatlanishi kerak.

B. Periferik ta'siri

Og'iz orqali qabul qilinganda amfetamin sistolik va diastolik bosimni oshiradi, yurak tezligining reflektorli biroz pasayishi kuzatilishi mumkin, ammo asosiy gemodinamik ko'rsatkich - yurak zarb hajmi sezilarli o'zgarishlarga duch kelmaydi. Periferik ta'siri ko'proq amfetamin qon tomirlarining α -adrenergik retseptorlariga ta'siri bilan bog'liq va asosan amfetaminning l-izomeri tomonidan ta'minlanadi, deb ishoniladi.

Siydik pufagi sfinkterlarining silliq mushak hujayralarida α -adrenergik retseptorlarni faollashtirib, amfetamin siyish chastotasining pasayishiga olib kelishi mumkin, ayniqsa kechasi (ilgari bu xususiyatni bolalarda enurezni davolashda qo'llashga harakat qilingan).

Ichakning α -adrenergik retseptorlari faollashishi ich qotishining rivojlanishi bilan uning peristaltikasining pasayishi bilan kechadi.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash rejimlari. Ko'pgina mamlakatlarda amfetamin endi nazorat qilinadigan moddalar ro'yxatiga kiritilgan va undan foydalanish keskin cheklangan. Amfetaminlar ilgari davolash uchun ishlatilgan:

- alimantar semizlik;
- bolalarda tungi enurez;
- narkolepsiya (to'satdan tushunarsiz uyqu epizodlari);
- bolalarda giperaktivlik buzilishi va diqqat yetishmasligi.

Amfetamin kunning birinchi yarmida kuniga 1-2 marta 5-10 mg dan og‘iz orqali yuborildi. Bir martalik foydalanishdan keyin amfetaminning ta‘siri 2 dan 8 soatgacha davom etadi.

Nojo‘ya ta‘siri:

1. Amfetaminni uzoq vaqt nazoratsiz qo‘llash nerv hujayralarining plastik va energiya moddalarini to‘g‘ri to‘ldirilmagan holda intensiv ravishda sarflanishi tufayli nevrosteniya rivojlanishiga va asab tizimining charchashiga olib kelishi mumkin. Bemorda progressiv charchoq, depressiya, charchoq rivojlanadi, bu amfetamin dozalari orasidagi vaqtni qisqartirishni yoki uning dozasini oshirishni talab qiladi.

2. Ochlik va tashnalikning xiralashishi, shuningdek, kuchli jismoniy zo‘riqish paytida suyuqlikning kuchli yo‘qotilishi tufayli suvsizlanish rivojlanishi mumkin.

3. O‘tkir amfetamin intoksikatsiyasi. Amfetaminning toksik dozalarining kattaligi juda katta farq qiladi. Ba’zida idiosinkraziya bilan zaharlanish hatto 2 mg amfetaminni qabul qilishdan kelib chiqishi mumkin. Biroq, amfetaminning odatiy toksik dozasi odatda 30 mg dan oshadi (garchi 400-500 mg amfetamin bilan ham o‘lim sodir bo‘lmaydi).

Intoksikatsiya notinchlik, titroq, bosh aylanishi, nutq hayajonlanishi, giperrefleksiya, asabiylashish, uyqusizlik, isitma bilan tavsiflanadi. Yurak-qon tomir tizimi yurak urishi, aritmiya, gipertoniya paydo bo‘lishi bilan tavsiflanadi, bu tez orada gipotenziya va qon tomirlarining kollapsi bilan almashtiriladi. Ba’zida stenokardiya xurujlari rivojlanishi mumkin.

Ruhiy kasalliklar bilan og‘rigan bemorlarda amfetaminning o‘tkir zaharlanishi chalkashlik, tajovuzkor xatti-harakatlar, libidoning o‘zgarishi, vahima hurujlari bilan qo‘rqinchli paranoid gallyutsinatsiyalar, o‘z joniga qasd qilish yoki gomosid tendentsiyalari bilan birga keladi.

4. Narkotik salohiyati (doriga qaramlik). Klinik amaliyotda amfetamindan foydalanishni cheklashga yordam bergan asosiy sabablardan biri uning giyohvandlik va doriga qaramlik olib kelishi mumkinligi edi. Amfetamin jismoniy qaramlik namoyon bo‘lmaganda, yaqqol psixik qaramlikni keltirib chiqaradi. Qaramlik, giyohvandlikning tez shakllanishi (tolerantlik) bilan birga keladi. Adabiyotda amfetaminga qoriga qaramlik holatlarining tavsifi mavjud bo‘lib, bemorga 1700 mg amfetaminni hech qanday oqibatlarisiz yuborish kerak edi.

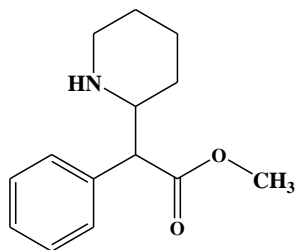
Amfetamin va unga aloqador birikmalarning asosiy noqonuniy foydalanuvchilari bu moddadan diskotekalar va klublarda atrofdagi

voqelikning o'ziga xos atmosferasini - "drayv" yoki "reyv" ni yaratish uchun foydalanishni mashq qiladigan o'smirlar va yoshlardir.

So'nggi paytlarda yuqorida aytib o'tilgan amfetaminga o'xshash uchta birikma - DOM, MDA, MDMA dan noqonuniy foydalanish keng tarqaldi.

Ishlab chiqarish shakli: 10 mg tabletkalar.

Metilfenidat (Methylphenidate, Ritalin, Meridilum) Bu tuzilish jihatidan amfetaminga o'xshash piperidin hosilasi. Bu faolroq va sekin yo'q qilingan d-izomer va kamroq faol va tez yo'q qilingan l-izomerning rasemik aralashmasi.



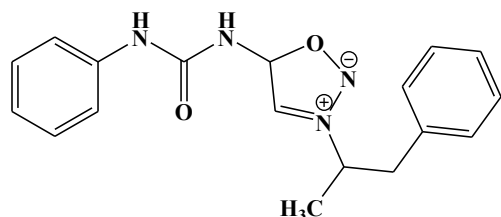
Uning ta'siri va samarasi amfetaminlarga o'xshaydi. Aksincha, u aqliy faollikni oshirishga ko'proq ta'sir qiladi va jismoniy faollikni kamroq kuchaytiradi.

Umuman olganda, faollashtiruvchi ta'sirning kattaligi amfetamindan past, ammo u kamroq zaharli.

AQSH va boshqa ba'zi mamlakatlarda ro'yxatdan o'tgan. Amfetamin singari, metilfenidat doriga o'rganib qolish va doriga qaram bo'lishi mumkin, shuning uchun uning hozirda ishlatilishi juda cheklangan. Amfetamin bilan bir xil ko'rsatkichlar uchun kuniga 2-3 marta 10-15 mg dozada qo'llaniladi.

Ishlab chiqarish shakli: 5 va 10 mg tabletkalar.

Mezokarb (Mesocarb, Sydnocarbum) Strukturaviy jihatdan amfetaminga o'xshash sidnonimin hosilasi. Bu SSSRda yaratilgan original dori. Umuman olganda, u amfetaminga o'xshaydi, undan bir qator xususiyatlar bilan ajralib turadi:



Mezokarb periferik α - va β -adrenergik retseptorlarga ta'sir qilmaydi, shuning

uchun uni qo'llash yurak-qon tomir tizimi faoliyatining o'zgarishi bilan birga kelmaydi (qon bosimining keskin ko'tarilishi, aritmiya kuzatilmaydi).

- Amfetamindan farqli o'laroq, mezokarb amalda serotoninning chiqarilishiga olib kelmaydi va dofaminergik tuzilmalarga ta'sir qilmaydi. Bu asosan noradrenalinning chiqarilishini kuchaytiradi, shuning uchun uni qo'llash bilan jismoniy faoliyatda sezilarli o'zgarishsiz yoki idrok va xatti-harakatlarning buzilishsiz aqliy faollikning oshishi kuzatiladi.

- Mezokarbning psixostimullovchi samarasi asta-sekin, muntazam iste'mol qilishning 2-3 kunida rivojlanadi, amfetaminda esa birinchi foydalanishdan keyin o'zini namoyon qiladi.

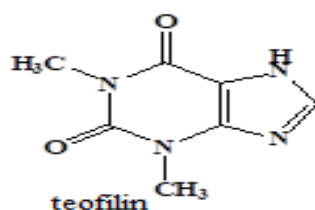
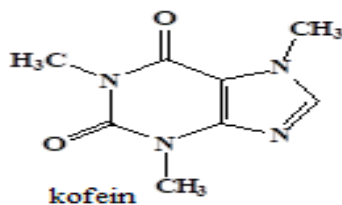
- Mezokarb markaziy asab tizimiga kamroq zaiflashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi va keyingi ta'sir davrida (mezokarbnii to'xtatgandan keyin) umumiy zaiflik va uyquchanlik kuzatilmaydi.

- Mezokarb juda past narkogen salohiyatga ega va kamdan-kam hollarda doriga o'rganib qolish va qoriga qaramlikka olib keladi. Bu, ehtimol, klassik amfetaminlar kabi idrok etish jarayonlariga deyarli ta'sir qilmasligi bilan bog'liq.

Mezokarb amfetamin kabi bir xil ko'rsatmalar uchun ishlatiladi. Boshlang'ich doza kuniga 5 mg ni tashkil qiladi, uni kunning birinchi yarmida 1-2 dozada asta-sekin 25-50 mg/kungacha oshirish mumkin. Qoidaga ko'ra, terapiya kursi 1-2 haftadan oshmasligi kerak.

Ishlab chiqarish shakli: 5,10 va 25 mg tabletkalar.

Kofein (Caffeine, Coffeinum, Theinum)



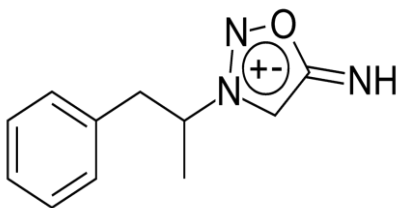
Bu choy daraxti barglarida (*Thea sinensis*), kofe mevalarida (*Coffea arabica*), kakao loviyalarida (*Theobroma cacao*) va kola buta yong'oqlarida (*Cola acuminata*) mavjud bo'lgan metilksantinlar guruhining alkaloididir.

Qahva donalarining kofein miqdori xilma-xilligiga bog'liq. Arabicada uning darajasi $\approx 1,1\%$, Robustada esa $\approx 2,2\%$ quruq vazn. Fasoldan kofein olish ichimlikni tayyorlash texnologiyasiga bog'liq: qaynatilgan qahvalarda kofeinning ekstraktsiyasi $\approx 75\%$ ga, espresso kofeda $\approx 80\%$ ga, perkolatsiya yo'li bilan tayyorlangan qahvalarda $\approx 83\%$ ga va olingan kofeda $\approx 75\%$, filtrlash usuli bilan olinganda $\approx 100\%$ ga yetadi.

Choy barglaridagi kofein miqdori bargning yoshiga (yosh barglarda $\approx 4\%$ quruq vazn, eski barglarda deyarli 2 marta kamayadi) va fermentatsiya darajasiga (fermentatsiya kofein darajasini oshiradi) bog'liq. Ichimlikni tayyorlash jarayonida barcha kofein taxminan 50% olinadi.

Ishlab chiqarish shakli: kukun; benzoat (Coffeinum-natrii benzoas) shaklida kukun, 100 va 200 mg tabletkalar, 1 va 2 ml ampulalarda 10 va 20% eritmalar, 1 ml shprints-tyubiklar; paratsetamol ("Askofen", "Citramon-S") yoki ergotamin ("Koffetamin") bilan birlashtirilgan tabletkalarning bir qismi sifatida.

Feprosidnin (Feprosidnin, faol modda: 3-(b-Fenilizopropil)-sidnonimin gidroxloridi, savdo nomi: Sidnofen) - psixostimulyatorlar guruhiga kiruvchi dori. Feprozidnin fenilalkilsidnoniminlar guruhiga kiradi va tuzilishi jihatidan mezokarbga ("sidnokarb") o'xshaydi.



Mezokarb singari, feprozidnin ham markaziy asab tizimiga stimullovvchi ta'sir ko'rsatadi, ammo bu mezokarbdan sust va ayni paytda yuqori antidepressant faollikka ega, bu uni astenodepressiv holatlarni davolash uchun juda qimmatli dori qiladi.

Feprozidnin antidepressant ta'siri uning MAO faolligiga qaytariladigan ingibirlovchi ta'sir ko'rsatish qobiliyati bilan izohlanishi mumkin. Bu rezepinning susaytiruvchi ta'sirini kamaytiradi, adrenalin va noradrenalin ta'sirini kuchaytiradi, qon bosimining o'rtacha ko'tarilishiga olib keladi. Xolinolitik faollikka ega.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar: U turli xil kelib chiqadigan astenik sharoitlarda, adinamiya, hoisizlik, depressiya, nevroz tufayli apatiya, neyroinfeksiyadan keyin va ichki sekretiya bezlari kasalliklari (gipotireoz, addison va boshqalar), uchun qo'llaniladi.

Qo'llash usuli va dozalari. Ovqatdan oldin ichishga buyuring, kuniga 1-2 marta 0,005 g (5 mg) dan boshlab; agar kerak bo'lsa, kuniga 5 mg dan har 2-3 kunda, kuniga 0,02-0,03 g (20-30 mg) gacha qo'shib, dozani oshiring. Terapevtik ta'sirga erishgandan so'ng, doza asta-sekin kamayadi. Og'ir astenik sharoitlarda Sindnofenning dozasini asta-sekin 0,06-0,08 g gacha oshirish mumkin (60-80 mg; kasalxonada). Feprozidnin ertalab olinadi.

Nojo'ya ta'siri: Preparatni qo'llashda qon bosimining oshishi, bosh og'rig'i, og'iz qurishi, yurak sohasidagi og'riq va kamdan-kam hollarda allergik qichishish mumkin. Bunday hollarda dozani kamaytirish yoki preparatni qabul qilishda tanaffus qilish kerak. Kamdan kam hollarda "paradoksal" reaksiya bo'lishi mumkin - sedativ ta'sir.

Ishlab chiqarish shakli: 5 mg dan tabletka ko'rinishida

V. TIMOIZOLEPTIKALAR (NORMOTIMIK VOSITALAR)

Normotimik dorilar yoki kayfiyatni barqarorlashtiruvchi dorilar ogʻriqli koʻtarilgan (maniakal) kayfiyatni normallashtiradigan va maniyaning kuchayishini oldini oladigan dorilar.

Normotimik vositalarga quyidagilar kiradi:

I. Litiy tuzlari;

II. Epilepsiyaga qarshi dorilar:

A. karbamazepin;

B. valproat kislotaning tuzlari;

C. lamotridjin.

III. Antipsixotiklar:

A. olanzapin.

Litiy tuzlari. Litiy tuzlari tibbiyot amaliyotida XIX-asrdan beri qoʻllanila boshlandi. Ular dastlab podagrani davolash uchun ishlatilgan, chunki ularning urat tuzlari juda yaxshi eriydi. XX-asrning boshlarida surunkali yurak yetishmovchiligi bilan ogʻrigan bemorlarda litiy bromid tinchlantiruvchi va tutqanoqqa qarshi, litiy xlorid esa tuz oʻrnini bosuvchi vosita sifatida qoʻllanila boshlandi. Biroq, 1940-yillarning oxirigacha litiy tuzlari keng miqyosida qoʻllanilmas edi. Biz litiyning maniya qarshi xususiyatlarini baxtli tasodif tufayli kashf etganimiz uchun qarzdormiz. 1949 yilda *J.F.J. Cade* maniya bilan ogʻrigan bemorlarda azot oʻz ichiga olgan zaharli metabolitlarning siydik bilan chiqarilishini oʻrgangan. Buning uchun u kasal dengiz choʻchqalariga siydikni yubordi. Koʻp miqdorda bu siydik choʻchqalarda gʻayrioddiy hayajonga sabab boʻldi. Urat tuzlarining eruvchanligini yaxshilash uchun *Cade* siydikga litiy karbonat qoʻshdi, ammo dengiz choʻchqachalari birdan tormozlanish va letargik holatiga oʻtib qoldi. *Cade* oʻtkir maniya holatida boʻlgan bemorlarga litiy karbonat berishga qaror qildi. Maʼlum boʻlishicha, litiy nafaqat ularning maniya epizodini toʻxtatibgina qolmay, balki yangi maniakal xurujlarning rivojlanishiga toʻsqinlik qilgan. 1949 yilda *Cade* litiyning bu gʻayrioddiy taʼsiri haqida xabar berdi va 1960-70-yillardayoq litiy maniakal-depressiv psixoz bilan ogʻrigan odamlarni davolash uchun ishlatila boshlandi.

Taʼsir mexanizmi: Bugungi kunga qadar litiy tuzlarining taʼsir mexanizmi aniq oʻrnatilmagan, bu uchta jarayonga asoslangan boʻlishi mumkin:

- Elektrokimyoviy xususiyatlariga koʻra, gidratlangan litiy ionni natriy ioniga juda oʻxshaydi va biokimyoviy reaksiyalarda uning oʻrnini bosa oladi. Biroq, u hujayra membranasiga nisbatan kichikroq taqsimot

gradiyentiga ega va shuning uchun nisbatan kichikroq elektrokimyoviy potensial hosil qiladi. Bitta impuls o'tgan taqdirda, natriy ionlarining litiy bilan almashtirilishi potensialga sezilarli ta'sir ko'rsatmaydi, lekin ko'p impulslar o'tish paytida (maniakal holatdagi odamlarda bo'lgani kabi) natriyni litiy bilan almashtirishga olib keladi, membrana ta'sir potentsiali kattaligining asta-sekin pasayadi va qo'zg'alish endi neyron dan neyron ga tarqalmaydi. Biroq, litiyning bu ta'siri uning organizmdagi terapevtik kontsentratsiyasida (1 mekv/l) namoyon bo'ladimi yoki yo'qmi, hali ham aniq emas.

- 1-10 mekv/l konsentratsiyada litiy ionlari nerv oxirlaridan noradrenalin va dofaminning kaltsiyga bog'liq sekretsiasini bostiradi, shu bilan birga ular serotonin sekretsiasiga amalda ta'sir qilmaydi. Sinaptik yoriqda noradrenalin va dofamin sekretsiasining pasayishi giperaktivlangan neyron tarmoqlarida impulslarning uzatilishini zaiflashtiradi.

⇒ Ikkinchi xabarchilar almashinuviga ta'siri. Hozirgi vaqtda bu gipoteza eng asosli deb hisoblanadi. Maniakal odamlarda postsinaptik membranada α_1 -adrenergik va 5-HT₂ retseptorlarining giperaktivlashuvi fosfatidilinozitol bifosfatni inozitol trifosfat (IP₃) va diatsilgliserol (DAG) ga gidrolizlovchi fosfolipaza C ga signal o'tkazilishiga olib keladi.

DAG hujayra membranasida qoladi va maqsadli oqsillarni fosforillovchi ferment bo'lgan proteinkinaza C ni faollashtiradi;

IP₃ hujayra sitoplazmasiga kiradi, u yerda hujayra ichidagi depodan ionlangan kaltsiyning chiqarilishini va kalmodulinning faollashishini ta'minlaydi. Kaltsiy-kalmodulin kompleksi kaltsiyga bog'liq bo'lgan fermentlarni faollashtiradi.

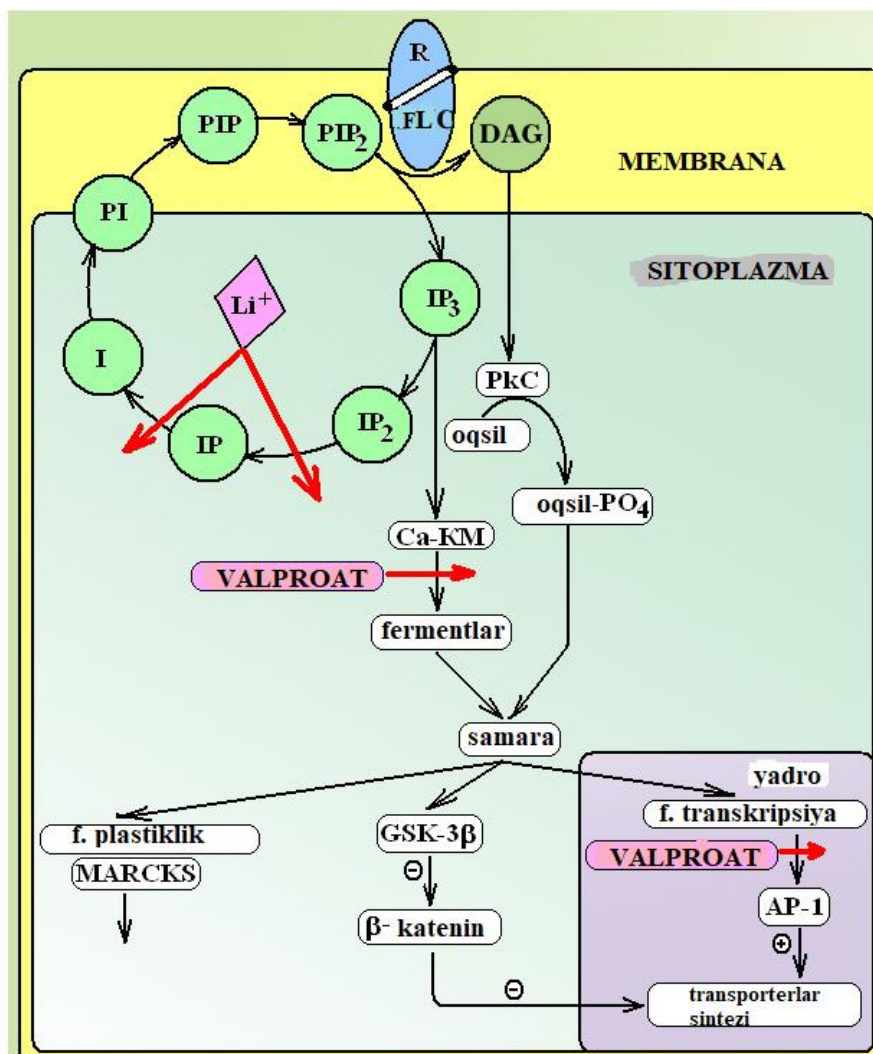
Oxir oqibat, maqsadli oqsillar va faollashtirilgan fermentlar 3 ta reaksiya kaskadini qo'zg'atadi:

1. "Alaninga boy miritoillangan proteinkinaza C ga bog'liq" protein (MARCKS oqsili) faol holatga aylanadi. Ushbu protein plastiklik omili rolini o'ynaydi va aksonal tikanlar sintezini ta'minlaydi - yangi sinaptik kontaktlarning o'rnatilishini ta'minlaydigan neyron mikroprosesslari.

2. Transkripsiyani tartibga solish omilini (AR-1) faollashtiradigan oqsil hosil bo'lishini kuchaytiradi, bu esa transport neyron oqsili genlarini sintez qilish uchun faollashuv reaksiyalari kaskadini qo'zg'atadi.

3. β -katenin, AMI-1 β va PEBP-2 β hosil bo'lishini ingibirlovchi 3 β -kinaza glikogensintaza (GSK-3 β) faollashishini ta'minlang - transport neyron oqsillari sintezi faolligini pasaytiradigan omillar.

Shunday qilib, oxir-oqibat, maniya holatidagi bemorda aksonal sinapslarning intensiv shakllanishi kuzatiladi, monoaminlarning tashilishi giperstimulyatsiya qilinadi.



5.1-rasm. Normotimik vositalarning taʼsir mexanizmi. Izoh mavzuda keltirilgan. R – retseptor, DAG – diatsilglitserol, PIP₂ – fosfatidilinozitol bifosfat, IP₃ – inozitol trifosfat, IP₂ – inozitol bifosfat, IP – inozitol fosfat, I – inozitol, PI – fosfatidilinozitol, PIP- fosfatidilinozitol fosfat, Pkc – proteinkinaza C, Ca-CM – kalsiy-kalmodulin, GSK-3β - 3β-kinaza glikogensintaza, AP-1 – protein, aktivlovchi transkripsiya, MARCKS – oqsil, alaninga boy miristillangan proteinkinaza C ga bogʻliq.

Natijada paydo boʻlgan IP₃ ning keyingi taqdiri uning PIP₂ ga qayta faollashishi bilan bogʻliq: inozitol fosfatazalar taʼsirida IP₃ avval inozitol bifosfatga, soʻngra inozitol fosfatga va nihoyat erkin inozitolga fosforillanadi. Erkin inozitol hujayra membranasi tomonidan qaytarib olinadi, u yerda inozitol fosforilaza tomonidan fosfatidilinozitolga fosforlanadi va PIP₂ da DAG bilan bogʻlanadi.

Litiy ionlari inozitol fosfatazalar faolligini qamal qiladi va hujayradagi PIP₂ regeneratsiyasini to'xtatadi, deb ishoniladi. PIP₂ ning membranadagi zahiralari cheklanganligi sababli ular asta-sekin tugaydi va α_1 -adrenergik retseptorlari va 5-HT₂ retseptorlari signallarining uzatilishi to'xtaydi, neyronlarning faolligi pasayadi va maniakal holat to'xtaydi.

Ushbu nazariya litiy tuzlarining maniyaga qarshi ta'sirining bosqichma-bosqich rivojlanishini eng yaxshi tushuntiradi.

Farmakokinetikasi: Ionlashtirilgan litiy yaxshi va og'iz orqali yuborilgandan keyin deyarli to'liq so'riladi. Maksimal konsentratsiyaga qabul qilinganidan keyin 0,5-2 soatdan keyin erishiladi. Qonda litiy oqsilsiz holatda bo'ladi. Litiyning tarqalishi birinchi navbatda tomir ichidagi va hujayradan tashqari bo'limlarda sodir bo'ladi va shundan keyingina u asta-sekin hujayralarga kira boshlaydi. Litiy miya to'qimalariga oxirgi marta kirib, qondagiga qaraganda 2 baravar past konsentratsiyani hosil qiladi. Bu ikki fazali taqsimlanish tarqalish hajmining ko'rsatkichlarida aks etadi - litiyning boshlang'ich tarqalish hajmi 0,5 l/kg ni tashkil qiladi, 5-7 kundan keyin u 0,7-0,9 l/kg gacha ko'tariladi.

Litiy asosan buyraklar orqali chiqariladi ($\approx 95\%$). Eliminatsiya Na⁺ va H₂O ni ajralib chiqishida ishtirok etadigan bir xil mexanizmlarni o'z ichiga oladi. Litiy buyrak kalavasimon kanalchalarida filtrlanadi va Na⁺/H⁺ almashinuvchisi yordamida 80% proksimal kanalchalarda qayta so'riladi. Reabsorbsiya jarayonida litiy natriy ionlari bilan raqobatlashadi, shuning uchun tuzni iste'mol qilishning kamayishi bilan almashtirgichning ishi kuchayadi va Na⁺ va Li⁺ ning so'rilishi ortadi. Tuzni iste'mol qilishning ko'payishi bilan Na⁺/H⁺ metabolizmi va Li⁺ reabsorbsiyasi ingibirlanadi. Bitta dozadan so'ng litiyning eliminatsiya qilinishi aniq ikki fazali xususiyatga ega: 10-12 soat ichida qabul qilingan dozaning $\frac{1}{3}$ - $\frac{2}{3}$ qismi chiqariladi, keyin litiy ionlarining qolgan qismi 10-14 kun ichida chiqariladi.

Sekin fazada litiyning yarim parchalanish davri 16-30 soatni tashkil qiladi. Litiy klirensi har bir odamda doimiy bo'lib, kreatinin klirensining 20% ni tashkil qiladi (15-30 ml/min).

Litiy tor terapevtik indeksiga ega ($\approx 2-3$). Maniakal epizodlarning oldini olishda uning terapevtik konsentratsiyasi 0,5-0,8 mekv/l, maniyani davolashda - 0,8-1,2 mekv/l, toksik konsentratsiyasi esa atigi 1,5 mekv/l. Xavfsizlikning tor doirasini hisobga olgan holda, davolanish jarayonida 2 qoidaga qat'iy rioya qilish kerak:

Litiy tez-tez bo'lingan dozalarda (kuniga 3-4 marta) olish kerak yoki so'rilish cho'qqisiga erishish jarayonida toksik darajadan oshib ketmaslik uchun uzoq vaqt ta'sir qiluvchi litiy preparatlarini qo'llash kerak.

Davolash paytida plazmadagi litiy darajasini nazorat qilish kerak. Daraja keyingi dozani olishdan oldin olovli fotometriya yordamida aniqlanadi.

Buyraklar orqali chiqarilishi bilan bir qatorda, kichik eliminatsiya qilish yoʻllari ajralib turadi: litiyning 1% gacha oshqozon-ichak trakti orqali, 4% - ter bilan chiqariladi. Litiyning soʻlak va koʻz yosh suyuqlik bilan chiqarilishi doimiydir va qon plazmasidagi litiy ionlari darajasi bilan chambarchas bogʻliq (soʻlakda litiy 2 baravar koʻp, koʻz yosh suyuqlikda - qon darajasiga teng). Baʼzan bu xususiyat litiy darajasini invaziv boʻlmagan monitoring uchun ishlatiladi.

Litiy ionlari sut orqali ham chiqariladi, shuning uchun laktatsiya davrida ayol davolanish muddati davomida bolani sunʼiy oziqlantirishga oʻtkazish haqida oʻylashi kerak.

Farmakologik samarasi: Litiy tuzlari sogʻlom odamning tanasiga psixotrop taʼsir koʻrsatmaydi. Maniakal-depressiv psixoz va unipolyar maniya bilan ogʻrigan bemorlarda litiy tuzlarini bir martalik yoki qisqa muddatli yuborish ham terapevtik taʼsir koʻrsatmaydi. Taʼsir faqat 1-2 hafta davomida uzoq muddatli muntazam foydalanish bilan rivojlanadi.

Litiy ionlari maniakal holat intensivligining asta-sekin pasayishiga olib keladi - ular vasvasaning yorqinligini, gʻoyalar va fikrlarning sakrashini hamda psixomotor qoʻzgʻalishni kamaytiradi. Maniakal bemorlarda uyquga boʻlgan ehtiyoj sezilarli darajada kamayadi, uyqu davomiyligi normallasadi. Kayfiyat fonini normallashtirgandan soʻng, litiy tuzlarini qabul qilish uning siklik oʻzgarishini oldini oladi (ham maniya, ham depressiya tomon). Ushbu harakat normotimik deb ataladi.

Asosiy psixotrop taʼsirga qoʻshimcha ravishda, litiy ionlari bir qator boshqa faolliklarga ega:

- Litiy ionlari antidiuretik gormonga toʻsquinlik qilib, buyrak nefronining yigʻuvchi naylari taʼsiriga toʻsquinlik qiladi va suvning qayta soʻrilishini kamaytiradi. Ushbu taʼsir mexanizmi litiyning signal uzatishning postretseptor mexanizmlariga taʼsiri bilan bogʻliq. Oddiy sharoitlarda buyraklardagi antidiuretik gormon V_2 retseptorlariga taʼsir qiladi, ular Gs oqsili orqali adenilatsiklazaga signal uzatadi. Signalni uzatish jarayonida 3 subbirlikli G-oqsil (α, β, γ -trimer) GTF gidrolizlanish energiyasi hisobiga α - va β, γ -kompleksga ajraladi. α -subbirlik, adenilatsiklaza bilan aloqa qilganda, uning faollashishini boshlaydi va hujayrada sAMF sintezi kuchayadi. Oxir-oqibat, sAMF-ga bogʻliq proteinkinazlar akvaporin kanallarining sintezi va yigʻilishida vositachilik qiladi, ular orqali suv asosiy siydikdan chiqariladi. Litiy ionlari G-oqsillari

bilan bog‘lanadi va ularni trimerik holatda barqarorlashtiradi, retseptordan adenilatsiklazaga signal uzatish to‘xtaydi. Bu akvaurezning kuchayishiga va qandsiz diabetga o‘xshash holatning rivojlanishiga olib keladi (ADG sekretsiyasining yetishmovchiligi).

- Litiy ionlari glyukoza almashinuviga insulinga o‘xshash ta’sir ko‘rsatadi (parchalanishini kamaytiradi va glikogen sintezini oshiradi, glyukoneogenezni ingibirlaydi va glikolizni oshiradi).

- Litiyni qabul qilishda periferik qonda leykotsitlar sonining ko‘payishi kuzatiladi.

- Litiy ionlari qalqonsimon bez tomonidan tiroksin va triyodotironin sintezi va sekretsiyasini kamaytiradi. Bu qalqonsimon bez hujayralariga gormon ta’sirining buzilishi bilan bog‘liq. Bunday holda, ADG holatida bo‘lgani kabi, printsiptial jihatdan bir xil mexanizm amalga oshiriladi. Litiy ionlari Gs oqsilining trimerik tuzilishini barqarorlashtiradi va TTG retseptorlaridan adenilatsiklazaga signal uzatilmaydi. Hujayradagi sAMF sintezining pasayishi qalqonsimon bez gormonlari sintezidagi asosiy fermentlar bo‘lgan yod peroksidaza va tirozin gidroksilaza faolligining pasayishiga olib keladi.

Qo‘llash uchun ko‘rsatmalar va dozalash tartibi. Litiy tuzlarini qo‘llashning asosiy ko‘rsatmalari:

- Maniakal-depressiv psixoz yoki unipolyar maniya bilan og‘riqan bemorlarda o‘tkir maniakal holatni bartaraf etish. Litiy tuzlari juda samarali bo‘lishiga qaramay (yaxshilanish odamlarning 60-80% da uchraydi), ular kamdan-kam hollarda bu ko‘rsatkich uchun ishlatiladi. Buning sababi shundaki, maniyaga qarshi ta’siri juda sekin rivojlanadi va uning plazmadagi darajasini nazorat qilish texnik jihatdan qiyin. Davolash 3 ta teng dozada kuniga 900 mg litiy karbonat bilan boshlanadi. Asta-sekin, hafta davomida dozasi kuniga 1500-2100 mg gacha oshiriladi. Shu bilan birga, qondagi litiy kontsentratsiyasi har 3 kunda nazorat qilinadi, uni 0,8-1,2 mekv/l chegarasida saqlashga intiladi. Maniyaning o‘tkir namoyon bo‘lishini to‘xtatgandan so‘ng, 2-3 haftaning oxiriga kelib, doza asta-sekin kamayadi, plazmadagi ionlangan litiy darajasini 0,5-0,8 mekv/l ichida ushlab turadi. Keyinchalik, litiy kontsentratsiyasi oyiga bir marta nazorat qilinadi.

- Og‘riqli kayfiyat o‘zgarishining oldini olish - ham maniakal, ham depressiv holatlarning oldini olish. Samaraga bemorlarning taxminan 60% da erishish mumkin. Litiy terapiyasi, agar oxirgi 2 yil ichida kamida 2 marta

maniya yoki depressiyaning aniq kuchayishi qayd etilgan bo'lsa, ko'rsatiladi. Profilaktik terapiya minimal dozalardan (kuniga 300-600 mg) boshlanadi. Bir hafta o'tgach, plazmadagi litiy konsentratsiyasini aniqlang. Agar u 0,6 mekv/l dan kam bo'lsa, sutkalik doza 300 mg ga oshiriladi va litiy darajasi bir haftadan keyin qayta aniqlanadi. Ular tanadagi litiy darajasini 0,5-0,6 mekv/l ichida ushlab turishga intilishadi. Profilaktik terapiya kamida 6-12 oy davom etadi, odatda u 3 yildan 5 yilgacha davom etadi (davolashning uzoq davom etishi bilan buyrak asoratlari rivojlanish ehtimoli yuqori).

Yuqoridagi klinik holatlarga qo'shimcha ravishda, litiy tuzlari ba'zan quyidagi hollarda qo'llaniladi:

- Refrakter kechadigan shizofreniya va depressiya bilan og'rikan bemorlarda neyroleptik va antidepressant terapiyaga qo'shimcha sifatida.
- Qamoqxonadagi mahbuslarning tajovuzkor va ziddiyatli xatti-harakatlarini tuzatish uchun litiy tuzlaridan foydalanish imkoniyati tekshirilmoqda.
- Takroriy nevropsixik holatlarni davolash (klaster bosh og'rig'i va boshqalar).
- Saratonga qarshi terapiya olib boradigan bemorlarda leykopeniya va agranulotsitozni bartaraf etish.
- ADG ning noadekvat sekretsiyasi sindromini davolash (gipofiz bezi tomonidan antidiuretik gormonning ortiqcha sekretsiyasi bilan tavsiflangan, siydik ishlab chiqarishning buzilishiga olib keladigan holat).

Litiy tuzlari bilan davolash jarayonida bir qator qoidalarga rioya qilish kerak:

1. Litiy terapiyasini boshlashdan oldin siz tiroksin va triiodotironin darajasini nazorat qilish, buyraklar faoliyatini tekshirish, umumiy klinik qon taxlillarini o'tkazish, elektrolitlar darajasini (Na^+ , K^+ va Cl^-) davolashning butun davri davomida ko'rsatkichlarni aniqlashingiz kerak.

2. Oshqozon shilliq qavatiga qitiqlash xususiyatini beruvchi ta'siridan qochish uchun litiy preparatlarini ovqatdan keyin qabul qilish kerak.

3. Keyinchalik, qon plazmasidagi litiy darajasini muntazam ravishda doimiy dozalash rejimi bilan oyiga bir marta va u o'zgartirilganda oyiga 2 marta, shuningdek, litiyga zaif bo'lgan funksiyalar va organlarning shikastlanishi mavjudligini muntazam ravishda 5.1-jadvalda ko'rsatilgan oraliqlarda kuzatib borish kerak.

5.1-jadval. Normotimik vositalarning taqqoslama xususiyatlari

Parametrlar	Litiy karbonat	Karbamazepin	Valproatlar
Ko'rsatmalar	1. 2 yil ichida 2 aniq affektiv holat bilan kayfiyatni barqarorlashtirish 2. Agressiv holatlar nazorati	1. Litiy terapiyasi samarasiz bo'lganda 2. Tezsiklik kechishi (yiliga 4 epizoddan ko'p)	1. Litiy terapiyasi samarasiz bo'lganda 2. Tezsiklik kechishi (yiliga 4 epizoddan ko'p)
Qarshi ko'rsatmalar	1. Surunkali buyrak yetishmovchiligi 2. Sinus tuguni sustligi sindromi	1. Aritmiyalar 2. MAO ingibitorlarini qabul qilish	1. Allergiya 2. Surunkali jigar yetishmovchiligi 3. Gemorragik sindromlar
Bog'liqlik «konsentratsiya-effekt»	Aniq, optimal 0,5-1,2 mekv/l	yo'q	Shubxali, optimal 50-100 mkg/ml
Xususiyl metabolizm induksiyasi	Yo'q	bor	Yo'q
Xavfsizlik nazorati	T ₃ va T ₄ 2 marta yiliga Qon tahlili 2 marta yiliga Elektrolitlar 2 marta yiliga Buyrak vazifasi 2 marta yiliga Okulist 1 marta yiliga	Qon tahlili 1 marta oyuga Elektrolitlar 2 marta yiliga Transaminazalar 2 marta yiliga EKG 2 marta yiliga Siydik tahlili 1 marta yiliga	Koagulogramma 2 marta yiliga Qon tahlili 2 marta yiliga α -amilaza 2 marta yiliga Transaminazalar 2 marta yiliga EGDS 1 marta yiliga Siydik tahlili 1 marta yiliga
Samaraning boshlanishi	10-14 kun	7-14 kun	5-7 kun

4. Tuzsiz va kam tuzli parhez litiyning chiqarilishini kamaytiradi va uning zaharliligining oshishiga olib kelishi mumkin.

5. Litiy karbonatdan foydalanganda har 300 mg tuz 8 mekv litiy ioniga to'g'ri keladi va uni sutkada 0,5 mekv/kg dozada yuborish buyraklarning normal ishlashi bilan 0,6-1,4 mekv/l darajali plazma konsentratsiyasini yaratishni ta'minlaydi.

Nojo'ya ta'siri: Litiy terapiyasining salbiy ta'siri juda ko'p va ba'zan juda jiddiy.

1. Litiy bilan davolashning dastlabki davrida oshqozon-ichak traktidagi o'zgarishlar og'izda metall ta'mi, ko'ngil aynishi, qorin og'rig'i, diareya (ba'zan suvsizlanishga olib keladi) ko'rinishida qayd etiladi.

2. Buyraklar tomonidan ADG signalini qabul qilishning postretseptor mexanizmlarining buzilishi nefrogen qandsiz diabetning (poliuriya, chanqoqlik) rivojlanishiga olib keladi. Shu bilan birga, diabetning namoyon bo'lishi ADG ni kiritish bilan tuzatilishi mumkin emas, ammo amilorid yoki tiazid diuretiklarini (bu holda paradoksal antidiuretik ta'sirga ega) kiritish orqali yo'q qilinishi mumkin.

Og'ir holatlarda surunkali interstitsial nefrit rivojlanishi mumkin.

3. Ba'zi bemorlarda qalqonsimon bez funksiyasining o'zgarishi klinik jihatdan progressiv bo'lmagan gipo- yoki gipertiroidizm shaklida namoyon bo'ladi, ba'zida qalqonsimon bezning og'riqsiz kattalashishi kuzatiladi.

4. Yurak-qon tomir tizimi tomonidan sinus tugunining kuchsizligi sindromi (birlamchi ritm boshqaruvchisini litiy ionlari bilan ishlamay qolishi natijasida kelib chiqadigan aritmiya) yuzaga kelishi mumkin, shuning uchun oldindan yurak ritmi buzilishlari bo'lgan bemorlarga litiy tuzlari bilan davolash tavsiya etilmaydi.

5. Litiy terapiyasi boshlangandan so'ng darhol 17-gidrokortikosteroidlar, Na^+ , K^+ va suvning chiqarilishida vaqtinchalik o'sish kuzatiladi. Ammo bu ta'sir 24 soatdan ortiq davom etmaydi. Keyingi 4-5 kun ichida K^+ ajralishi normal holatga qaytadi va Na^+ ionlari va suvning chiqishi kamayadi, bu esa shish rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Natriyni ushlab turish aldosteron sekretsiyasining ortishi bilan bog'liq, shuning uchun uni aldosteron antagonisti, spironolaktonni tayinlash orqali osongina yo'q qilish mumkin. Ammo shuni esda tutish kerakki, spironolaktonning natriy chiqarilishining oshishi bir vaqtning o'zida litiy terapiyasining toksikligini oshiradi (litiyning chiqarilishini kamaytirish orqali).

6. Litiy tuzlarini davolashda keng tarqalgan muammo - dermatit, toshma toshishi, psoriaz kasalligi, alopesiyaning kuchayishi ko'rinishidagi teri reaksiyalari.

7. Erkaklarda litiy tuzlarini qabul qilish libidoning pasayishiga va impotensiyaning rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

8. Ba'zida litiy bilan davolash "mavjudlikning avtomatizmi fenomeni" deb ataladigan og'riqli ruhiy holatning rivojlanishi bilan birga keladi.

9. Litiy tuzlari bilan zaharlanish. Plazmadagi litiy darajasi 2 mekv/l dan oshganda paydo bo'ladi. Eng erta belgilar: polidipsiya, poliuriya, ular ko'ngil aynishi va barmoqlarning titrashi bilan birga keladi. Intoksikatsiya rivojlanishi bilan litiyning neyrotoksik ta'siri kuchayadi - keng ko'lamlı tremor, ataksiya, nistagm, chalkashlik holati, uyquchanlik, nutq buzilishi, giperrefleksiya paydo bo'ladi. Og'ir holatlarda tutqanoqlar, vasvasa tezda komaga aylanadi. Shuni esda tutish kerakki, intoksikatsiyaning maksimal namoyon bo'lishi uning boshlanganidan keyin 2-kuni sodir bo'ladi.

Litiy tuzlari bilan zaharlanishda maxsus antidot yo'q. Davolash litiy tanadan chiqarib tashlashni tezlashtirish uchun qisqartiriladi:

- kuniga 5-10 l gacha ko'p miqdorda suv ichish va natriyli yuklama (5-15 g/kun natriy xlorid) siydikda litiy ionlarining yo'qotilishiga yordam beradi;

- o'tkir zaharlanishda litiy darajasi 4,0 mekv/l dan yuqori bo'lsa va 1,5 mekv/l - surunkali zaharlanishda gemodializga o'tkaziladi;

- halqali va tiazidli diuretiklarni qo'llash bilan forsirlangan diurez o'tkazish qat'iy ta'qiqlanadi, chunki ular buyraklar orqali natriy ionlarining ajralishini oshiradi va natijada litiy ionlari nefron proksimal kanalchalarining Na^+ / H^+ almashinuvchisi tomonidan siydikdan faol ravishda so'zila boshlaydi.

10. Litiy tuzlari bilan davolashda shifokor bemorga ularning boshqa dorilar bilan o'zaro ta'siri haqida ma'lumot berishi kerak:

- halqali va tiazidli diuretiklar, tetratsiklin antibiotiklari, indometatsin va angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitorlari litiyning buyraklar orqali chiqarilishini kamaytirib, uning toksikligini oshiradi;

- litiy insulin va og'iz orqali qabul qilingan qandni pasaytiruvchi dorilarning gipoglikemik ta'sirini kuchaytiradi;

- litiy tuzlarini qabul qilgan bemorlarda mushak bo'shashtiruvchi ta'siri kuchayadi.

11. Litiy ionlari yoʻldoshdan osongina oʻtib, teratogen taʻsirga ega. Homiladorlikning boshida litiy homilada *Ebshteyn* anomaliyasining shakllanishiga sabab boʻladi (uch tabaqali klapan gipoplaziyasi, boʻlmachalararo toʻsiq nuqsoni). Oddiy sharoitlarda bu juda kam uchraydigan anomaliya (1: 20 000), ammo homiladorlik paytida litiy tuzlari bilan davolashda uning xavfi 3-4 barobar ortadi.

Homiladorlikning 3-trimestrida litiyni qabul qilganda, boʻqoq rivojlanishi, markaziy asab tizimining depressiyasi, homila gipotonyasi va yurak shovqinlari paydo boʻlishi bilan fetotoksik taʻsir koʻrsatishi mumkin. Keyinchalik, bu koʻrinishlarning barchasi oʻz-oʻzidan hal qilinadi.

12. Litiy ionlari ona suti bilan ajralib chiqadi va emizish paytida chaqaloqning tanasiga salbiy taʻsir koʻrsatishi mumkin.

Ishlab chiqarish shakli: karbonat tuzlari shaklida (Lityum karbonat, Micalit, Sedalit) qobiq bilan qoplangan 300 mg tabletkalar; 300 va 500 mg kapsulalar.

Litiy terapiyasi bemorlarning atigi 50-60 foizida kayfiyatni barqarorlashtirishga erishadi. Bu xususiyat, shuningdek, koʻplab nojoʻya taʻsirlar bizni maniyaga qarshi vositalar sifatida litiy tuzlariga muqobil izlashga majbur qiladi.

Karbamazepin. U kayfiyatni barqarorlashtirish uchun ishlatiladi, garchi uning taʻsir qilish mexanizmi toʻliq aniq emas. Karbamazepin takroriy kayfiyat oʻzgarishiga miya sezgirligini va bu oʻzgarishlarning chastotasini kamaytiradi deb ishoniladi.

Karbamazepin litiy terapiyasiga chidamli bemorlarda, shuningdek, tez-tez (yiliga 4 martadan ortiq) kayfiyat oʻzgarishida qoʻllaniladi. Odatda epilepsiyani davolashda boʻlgani kabi bir xil dozalash rejimiga murojaat qiling: kuniga 2 marta 200 mg dozadan boshlang, dozani haftasiga 100 mg ga oshirib, optimal darajaga (odatda kuniga 400-1000 mg).

Valproat kislota. Valproat kislotaning tuzlari ham bemorlarning kayfiyatiga barqarorlashtiruvchi taʻsir koʻrsatadi. Ularning taʻsir qilish mexanizmi litiy bilan juda koʻp oʻxshashliklarga ega:

- Valproat kislota tuzlari kalsiy-kalmodulin va DAGga bogʻliq boʻlgan proteinkinaza C faolligini ingibirleydi, buning natijasida plastiklik va transkripsiya omillarining optimal ishlashi uchun zarur boʻlgan jarayonlar buziladi.

- Valproat kislota tuzlari 3β -kinaz glikogensintazasini ingibirleydi va uning β -katenin (transkripsiyaviy ingibirlovchi omili) sinteziga tormozlovchi taʻsirini yoʻqotadi.

- Valproatlar AP-1, AMI-1 β va PEBP-2 β transkripsiyasini tartibga solish omillarining faollashuvini bevosita buzadi.

Kayfiyatni barqarorlashtirish uchun valproat karbamazepin bilan bir xil ko'rsatmalar uchun ishlatiladi. Davolash odatda past dozalardan boshlanadi - ovqatdan keyin 2-3 dozada kuniga 150-300 mg (bu gastropatiya va tremor rivojlanish xavfini kamaytiradi). Doza asta-sekin har 2-3 kunda 150 mg ga ko'tarilib, optimal darajaga (kuniga 600-1400 mg) yetkaziladi. Davolash paytida qon plazmasidagi valproat kontsentratsiyasini kuzatish tavsiya etiladi, ularning 50-100 mkg/ml darajasi ta'sirni amalga oshirish uchun optimal hisoblanadi.

Lamotridjin. Hozirgi vaqtda lamotridjin unipolyar depressiya (katta depressiya) bilan og'riqan bemorlarda takroriy depressiv epizodlarning oldini olish vositasi sifatida qaraladi. Profilaktik terapiya 6 hafta davomida dozani asta-sekin kuniga 25 mg dan optimalgacha (kuniga 100-400 mg) oshirish orqali amalga oshiriladi. Dozani oshirish darajasi va optimal parvarishlash dozasining miqdori bir vaqtda qabul qilingan dorilarni qabul qilish asosida aniqlanadi:

- Jigarning mikrosomal tizimini ingibirlovchi dorilar bilan terapiyada dozani har 2 haftada 25 mg ga, optimal - 100 mg/kungacha oshiradi.

- Lamotridjin monoterapiyasi bilan doza har 2 haftada 25-50 mg ga, optimal doza 200 mg/kunga oshiriladi.

- Jigarning mikrosomal tizimini qo'zg'atuvchi vositalarni davolashda doza har 2 haftada 50-100 mg ga, optimal - 400 mg/kungacha oshiriladi.

Olanzapin. Bu dibenzodiazepin hosilalari guruhidan atipik antipsixotiklarning vakili. Olanzapin unipolyar mania (yirik maniya) bilan og'riqan bemorlarda takroriy maniakal epizodlarning oldini olish uchun ishlatiladi. Odatda olanzapin kuniga 5-10 mg dozada buyuriladi.

Markaziy α_2 -adrenomimetik klonidin va kaltsiy kanallari blokatorlari verapamil va nifedipin normotimik agentlar sifatida litiy ionlari o'rnini bosuvchi sifatida faol o'rganilmoqda. Ushbu dorilar chuqur zahiraviy terapiya sifatida tavsiya etiladi, ular faqat takroriy maniakal epizodlarning oldini olish uchun unipolyar mania bilan og'riqan bemorlarda boshqa normotimik vositalar muvaffaqiyatsizlikka uchraganda qo'llanilishi kerak.

VI. SEDATIV VOSITALAR

Sedativlar (lot. *sedatio* — tinchlantiruvchi) — bosh miya yarim sharlari po‘stlog‘idagi qo‘zg‘alish jarayonlarini tormozlanishi, yuqori nerv faoliyatini shunday tartibga soladiki, organizmning doimiy ta‘sirlovchi qo‘zg‘atuvchi vositalariga bo‘lgan reaksiyasi, o‘z-o‘zidan paydo bo‘ladigan faollik darajalari va fikrlashning pasayishiga olib keladi.

Sedativ vositalarning tasnifi

1. Barbituratlarning kichik dozalari
2. Bromidlar (natriy bromid, kaliy bromid)
3. O‘simlik preparatlari (valeriana preparatlari, arslonquyruq, passiflora, pion, oddiy qulmoq (xmél) va boshqalar preparatlari)
4. Kombinatsiyalangan dorilar (valokordin, novopassit, bromenval va boshqalar).

Sedativlarning ta‘sir qilish mexanizmi markaziy asab tizimining ishiga befarq bo‘lmagan umumiy ingibirlovchi ta‘sir bilan bog‘liq. Sedativ ta‘sirning rivojlanishi qo‘zg‘alish jarayonlarining pasayishi yoki miyada tormozlovchi jarayonlarining kuchayishi bilan bog‘liq. Ushbu dorilar guruhining ta‘sir qilish mexanizmi batafsil o‘rganilmagan. Fenobarbital (barbiturat kislotaning hosilasi) uxlatuvchi dozadagi tabletkalarining 1/5 dozasida sedativ ta‘sirga ega. Monoterapiya sifatida ishlatilmaydi. Kombinirlangan sedativlar (Korvalol, Valocordin) tarkibiga kiradi.

O‘simlik preparatlaridan foydalanish xavfsizroq, amalda jiddiy nojo‘ya ta‘sirga olib kelmaydi. Turli xil dozalash shakllarida (infuziyalar, damlamalar, ekstraktlar) ishlatiladi. Ular retseptsiz sotiladigan mahsulotlar bo‘lib, muayyan vaziyatlarda ulardan foydalanishni tavsiya qilish imkonini beradi. O‘simlik kelib chiqishi moddalari bir-biri bilan (novopassit) yoki boshqa sedativlar guruhlari (valokordin, bromenval) bilan birlashtiriladi.

Asosiy farmakologik ta‘sirlar sedativ va markaziy asab tizimini susaytiruvchi dori vositalarining ta‘sirining kuchayishi, boshqa dorilar bilan bir vaqtda qo‘llanganda e‘tiborga olinishi kerak. Sedativlar ruhiy qo‘zg‘aluvchanlik, asabiylashish, hissiy labillik, uyqusizlikning yengil shakllari uchun ishlatiladi. Sedativlarning klinik samaradorligini solishtirish juda qiyin, chunki preparatni baholash nafaqat tarkibi, balki bemorning qo‘llanilgan dori ta‘sirini sub‘ektiv baholashi bilan ham ta‘sir qiladi. Qoidaga ko‘ra, asab tizimining zaifroq turi bo‘lgan odamlarda sedativlarning ta‘siri yanada yuqoriroq bo‘ladi.

Sedativ vositalardan foydalanganda, ayniqsa o‘simlik kelib chiqishi, allergik reaksiyalar yuzaga kelishi mumkin, sedativlarning katta dozalari

uyquchanlikka olib keladi. Bromidlarni uzoq muddat qo'llash ularni kumulyatsiyasiga olib kelishi mumkin.

Natriy bromidi (natriy bromidi) Brom tuzlari tibbiy amaliyotda 1826 yildan beri qo'llanilgan va aslida ular bir asr davomida ruhiy bemorlarni davolashda qo'llaniladigan yagona psixotrop dorilar edi.

Ta'sir mexanizmi: Faol tarkibiy qism bromid ionidir, chunki bromning ajralmaydigan organik birikmalari tinchlantiruvchi ta'sirga ega emas. Hisoblanadiki:

- Bromidlar qo'zg'atuvchi jarayonlarga asoslangan reflekslarning so'nishini tezlashtiradi va tormozlovchi reflekslarning rivojlanishiga yordam beradi.

- Bromidlar qo'zg'atuvchi va tormozlovchi stimullarning farqlanishini tiklaydi, ingibirlash va qo'zg'alish jarayonlari o'rtasidagi muvozanatni ta'minlaydi.

Brom ionlarining molekulyar ta'sir mexanizmi aniq emas. Ehtimol, bromid ionlari miyaning hujayralararo suyuqligidagi xlorid ionlarini almashtirishga qodir. Natijada, bir qator miya stvoli tuzilmalarining normal ishlashi ingibirlaydi. Qonning bromidlar bilan to'yinganligi umumiy xloridning 60% dan ortig'i nafas olish markazining chuqur tormozlanishi tufayli o'limga olib keladi.

Farmakokinetikasi: Brom tuzlari gigroskopik kukunlar bo'lib, ular yaxshi eriydi va oshqozon-ichak traktida so'riladi. Biroq, bromidlarning ichak devoriga kuchli qitiqlovchi xususiyati borligi tufayli ular odatda kraxmal shilimshiq yoki zig'ir urug'iga asoslangan eritmalar yoki aralashmalar shaklida qo'llaniladi.

Bromidlar qonda va hujayralararo suyuqlikda yuqori konsentratsiyalarni hosil qiladi, ular hujayra ichiga juda yomon kirib boradi va markaziy asab tizimidagi bromid ionlarining darajasi ularning qon plazmasidagi darajasining atigi 25-33% ni tashkil qiladi.

Bromidlar sekin chiqarilishi bilan tavsiflanadi ($t_{1/2}=12$ kun), shuning uchun bromidlarni qabul qilish ko'pincha kumulyatsiya bilan birga keladi. Asosiy eliminatsiya qilish organlari buyraklardir (bromidning chiqarilishi filtratsiya va xlorid ionlari bilan raqobatlashadigan faol tashuvchilarda teskari reabsorbsiya orqali amalga oshiriladi). Kichik bir qismi ko'z yoshi, ter va bronxial bezlar tomonidan chiqariladi.

Farmakologik samarasi: Yaqqol sedativ faollikni namoyon qiladi, katta dozalarda tutqanoqqa qarshi faollikka ega (bosh miya

yarimsharlarining harakat markazlarini tormozlanishi tufayli). Toksik dozalarda uxlatuvchi ta'siriga ega, koma rivojlanishiga olib kelishi mumkin.

Qo'llash uchun ko'rsatmalar va dozalash tartibi. Juda kamdan-kam hollarda, bromidlar nevrozning nevrastenik shaklini davolashda, isteriya deb ataladigan bemorlarda kuniga 3-4 marta 100-1000 mg dozada qo'llaniladi. Yuqori asabiy faoliyatning "kuchli turi" va yuqori asabiy faoliyatning "kuchsiz turi" bo'lgan bemorlarga kuniga 3-4 marta 10-100 mg dozada. Terapevtik ta'sir faqat 2-3 kunlik foydalanishdan keyin rivojlanadi. Kursning umumiy davomiyligi 3 haftagacha.

Somatik klinikalarda natriy bromid Bekhterev va Sharko aralashmalari, shuningdek, ilgari neyrosirkulyator distoniya uchun keng qo'llaniladigan "Adonis-brom" tabletkalari tarkibiga kiradi.

Nojo'ya ta'sirlari: Bir vaqtning o'zida yuqori dozalarda yoki to'planishi hisobga olinmagan holda uzoq muddat foydalanishda brom tuzlari bilan o'tkir yoki surunkali intoksikatsiyalarda (bromizm) rivojlanishi bilan namoyon bo'ladi. Bromizmning asosiy ko'rinishlari quyidagi alomatlaridir:

- xotiraning zaiflashishi, uyquchanlik, tormozlanish holati;
- ko'ruv gallyutsinatsiyalari, vasvasa;
- ko'rish, eshitish va nutqning yomonlashishi;
- qo'llar, qovoqlar, tilning titrashi;
- nekrotik pannikulit (qorin og'rig'i, EChT ortishi, isitma, gepatosplenomegaliya, teri osti og'riqli infiltratlar);
- ko'z yoshi, teri va shilliq bezlar tomonidan ajralib chiqadigan bromid ionlarining qitiqlovchi xususiyatini beruvchi ta'siri tufayli shilliq pardalarning qitiqlash xususiyati paydo bo'ladi - konyuktivit, rinit, gastrit, aknesimon toshma (bromoderma yoki akne bromika) fonida bronxit).

Bromidlarning nojo'ya ta'sirini oldini olish uchun ularni organizmga kiritilishini oldini olish yoki to'xtatish tavsiya etiladi, keyinchalik najasning muntazamligini kuzatish, og'zini kuniga 4-5 marta yuvish, kuniga 2 marta dush qabul qilish tavsiya etiladi.

Bromizmدا birinchi yordam berish choralari quyidagilardan iborat: tarkibida bromidlar bo'lgan preparatni to'xtatish, diuretiklarni (furosemid) tayinlash fonida ko'p miqdorda suv ichish (kuniga 3-5 l suv), kuniga 10-20 g osh tuzini qabul qilish (siydikning xlor ionlari bilan to'yinganligi xlorid reabsorbtsiyasining ustunligiga olib keladi va bromidlarning reabsorbtsiyasini kamaytiradi, keyinchalik ular siydikda tanadan chiqariladi).

Valeriana ildizi (Radix Valerianae) Valeriana officinalis (Valeriana officinalis L.) yoki Avliyo Jorj o‘tining yer osti qismi. O‘t o‘z nomini zamonaviy Vengriya hududidagi Pannoniyadagi Valeriya posyolkasi nomidan oldi. Ildiz tarkibiga quyidagilar kiradi:

- 0,2-2,8% efir moylari (bornilatsetat va izovalerian kislotaning borneol efiri), seksvi va monoterpenlar (valerenal, valerinik kislota);
- 0,05-0,67% bisiklik iridoidlar-monoterpenlar epoksi efirlar shaklida, valepotriatlar (valtrat, izovaltrat);
- Valepotriatlarning epoksid tuzilishi beqaror, dorivor o‘simlik materiallarini saqlash va qayta ishlash jarayonida (ayniqsa, yetarlicha quritilmagan), valepotriatlar parchalanish mahsulotlari - baldrinal, gomobaldrinal, valtroksal hosil bo‘lishi bilan parchalanadi.

Ta’sir mexanizmi: Hozirgacha valerianaga asoslangan preparatlarning boshlang‘ich faolligi o‘rnatilmagan. *In vitro* tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, valerian ekstraktlari GAMK retseptorlarining $GAMK_A$, barbiturat va benzodiazepin saytlari bilan bog‘lanadi va faollashadi. Biroq, ajratilgan holatda ekstrakt tarkibiy qismlarining hech biri butun ekstrakt faolligining to‘liq spektrini takrorlamadi.

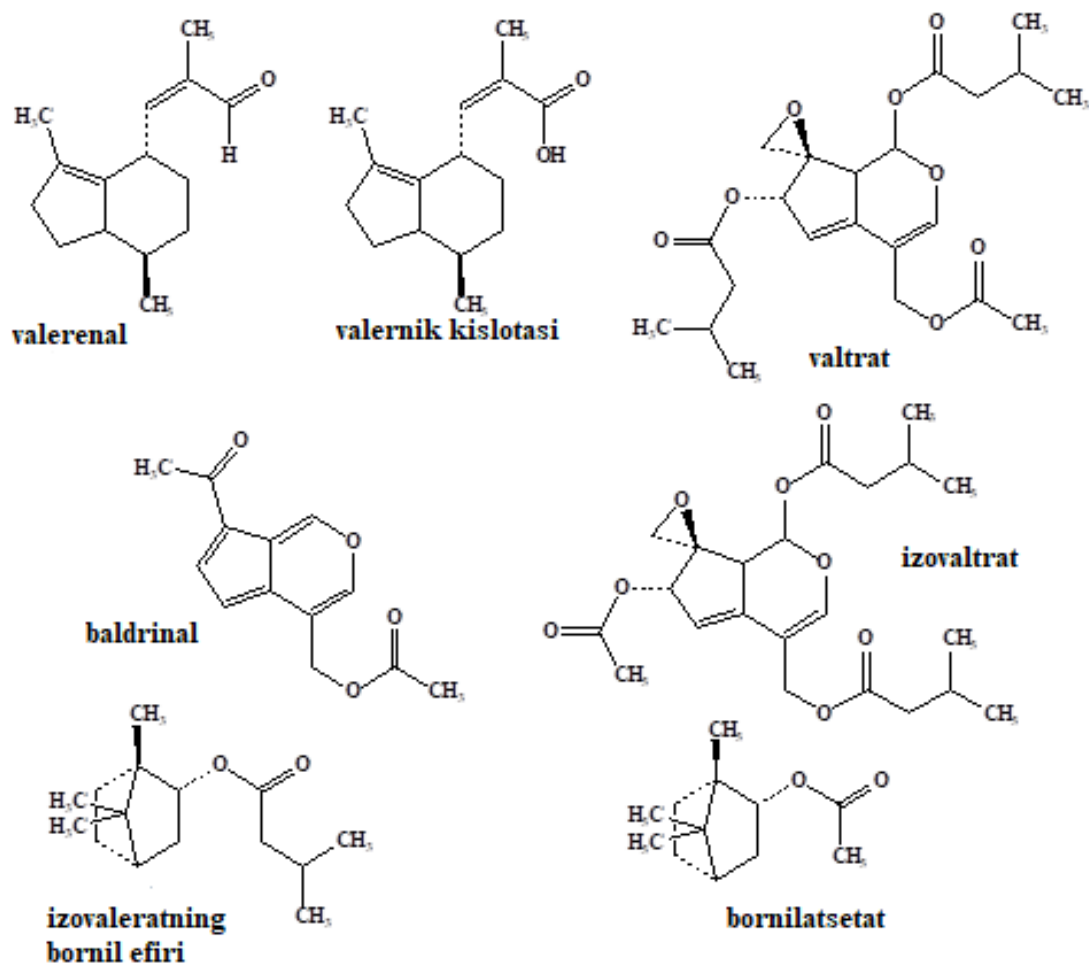
Keyingi tadqiqotlarda valeriananing farmakologik ta’sirini amalga oshirishning 3 ta mumkin bo‘lgan manbalari taklif qilindi:

- Valepotriatlar (ayniqsa, digidrovaltrat) $GAMK_A$ -retseptorlar majmuasining barbiturat va benzodiazepin saytlarini faollashtirishga qodir.
- Valerianaga asoslangan preparatlarda ko‘p miqdorda glutamin mavjud bo‘lib, u GEB ga osongina kirib boradi va nerv oxirlari tomonidan ushlanadi. Nerv uchlarida glutamin $GAMK$ ga biotransformatsiyaga uchraydi va buning natijasida $GAMK$ ning sinaptik yoriqqa chiqishi kuchayadi va uning qaytadan neyronlar tomonidan qabul qilinishi kamayadi. Ortiqcha $GAMK$ $GAMK_A$ -xlorigator kompleksini faollashtiradi.

- Valepotriat degradatsiyasi mahsulotlarining (xususan, baldrinan) ta’sir doirasi ekstraktning o‘ziga xos ta’sir spektriga eng yaqin ekanligi aniqlandi: u $GAMK$, barbiturat va benzodiazepin retseptorlari joylarini bog‘laydi va faollashtiradi.

Farmakologik samarasi: Valeriana yengil sedativ ta’sirga ega, miya yarim sharlarida ham tormozlovchi, ham qo‘zg‘atuvchi jarayonlarni kuchaytiradi, neyroleptiklar va trankvilizatorlarning ta’sirini kuchaytiradi. 450 mg dan ortiq dozalarda valeriana uyqu sifatini yaxshilaydi, uxlab qolish davridagi tanqislikni kamaytiradi va uyqu arxitektonikasiga ta’sir qilmaydi.

Biroq, valeriana tungi uygʻonishlar sonini kamaytirmaydi yoki umumiy uyqu vaqtini oshirmaydi.



Valeriananing spazmolitik taʼsiri maʼlum bir klinik ahamiyatga ega: u koronar tomirlarni kengaytiradi, ichakning silliq mushaklarining spastik qisqarishini bartaraf qiladi. Spazmolitik samara ikki taʼsir mexanizmiga ega boʻlgan valepotriatlar (valtrat va digidrovaltat) tufayli yuzaga keladi, deb ishoniladi:

- miya stvolidagi vazomotor markaz va adashgan nerv markaziga taʼsir qilib, yurak urush tezligining pasayishini, tomirlarning kengayishini, ichak motorikasining sekinlashishini taʼminlaydi;
- periferik BZ/ ω_4 va BZ/ ω_6 tipidagi retseptorlarga taʼsir qilib, Ca²⁺ ionlarining silliq mushak hujayrasiga kirish jarayonini modulyatsiya qiladi va uning kuchaygan tonusini pasaytiradi.

Qoʻllash uchun koʻrsatmalar va dozalash tartibi.

1. Nevrozning nevrastenik shakli, neyrosirkulyator distoniyani davolash.
2. Biliar diskineziyaning giperkinetik turi, kolitning spastik shakllari boʻlgan bemorlarga yordamchi davo sifatida.

3. Presomnik uyqusizlikning yengil shakllari uchun uxlatuvchi vosita sifatida.

Kuniga 1-5 marta valeriana ildizining damlamasi ($\frac{1}{2}$ stakan suv uchun 2,0-3,0 g) yoki $\frac{1}{2}$ -1 choy qoshiq (3-5 ml) valeriananing spirtli damlamasini qo'llang. Chet elda farmatsevtika sanoati biologik (mushuk ta'sir birliklarida) yoki xromatografik tarzda standartlashtirilgan valerian ekstraktlarini ishlab chiqaradi - valepotriatlar, valerenik kislota va valerenal tarkibiga ko'ra. Standartlashtirilgan ekstraktning odatiy dozasi kuniga 1-2 marta 400-900 mg ni tashkil qiladi. Belorussiya Respublikasi va Rossiya Federatsiyasida 20 mg tabletkalarda ishlab chiqarilgan valeriana ekstrakti xorijiy preparatlar bilan solishtirganda bir qator kamchiliklarga ega:

- ushbu ekstrakti standartlashtirish ekstraktiv moddalar yig'indisiga asoslanadi va faol komponentlarning haqiqiy tarkibini aks ettirmaydi;
- Chiqarilgan doza bemor tomonidan kamida 20 tadan 45 tagacha tabletkadan iborat bitta dozani talab qiladi.

Nojo'ya ta'siri: Tavsiya etilgan terapevtik dozadan 20 baravar ko'p dozalarda valeriana faqat kichik nojo'ya ta'sirlarni keltirib chiqaradi, ular tezda (24 soat ichida) hal qilinadi (teskari). Valeriananing juda katta dozalarini qabul qilish ichak motorikasining pasayishi, qabziyat, bradikardiya, aritmiyani kuchaytirishi mumkin.

In vitro tadqiqotlarida valepotriatlarning alkillashtiruvchi faolligi va sitotoksik (prokarsergen) ta'siri borligi aniqlandi. Valepotriatlarning parchalanish mahsulotlari, baldrinanlar *in vitro*da kamroq sitotoksik ta'sirga ega, ammo ular *in vivo* jonli ravishda ko'proq zaharli hisoblanadi, chunki baldrinanlar juda yaxshi va to'liq qayta so'riladi. Shu munosabat bilan, valeriana asosidagi deyarli barcha xorijiy dorilar baldrinanlarning tarkibiga ko'ra standartlashtirilgan. Evropa standartlariga muvofiq baldrinanlarning maksimal ruxsat etilgan darajasi preparatning bir martalik dozasi uchun 0,988 mg dan oshmaydi.

Ishlab chiqarish shakli: maydalangan ildiz tabletkalari 100 va 200 mg; qobiqlangan quruq valeriana ekstrakti tabletkalari 20 mg; "Valdispert" qobig'ida standartlashtirilgan valerian ekstrakti tabletkalari (Valdispert) 125 mg; 25 va 50 ml shisha flakonlarda valeriana spirtli damlamasi (1: 5).

NAZORAT SAVOLLARI, NAZORAT TEST SAVOLLARI VA VAZIYATLI MASALALAR

Nazorat savollari

1. Psixotrop preparatlarining zamonaviy tasnifi va ularga mansub asosiy dori vositalari?
2. Neyroleptik (antipsixotik) dori vositalarining tasnifi va ta'sir mexanizmi?
3. Shizofreniya kasalligining patogenezi, klinik kechishi, belgilari va ularni davolashda qo'llaniladigan preparatlar?
4. Neyroleptik (antipsixotik) dori vositalarining farmakokinetikasi va farmakodinamikasi?
5. Neyroleptik (antipsixotik) dori vositalarining qo'llanilishi va asosiy ko'rsatmalari va nojo'ya ta'sirlari?
6. Tipik va atipik neyroleptik (antipsixotik) dori vositalarining asosiy preparatlari qo'llanilishidagi o'ziga xosliklari?
7. Dofamin, serotonin, noradrenalin mediatorlari bir necha tiplarining ta'sir mexanizmi va kasalliklarni davolashdagi o'rni?
8. Vasvasa va gallyutsinatsiya bilan birga keladigan psixik kasalliklarda qo'llaniladigan dori vositalari?
9. Kalmodulin nima va uning vazifalari?
10. Qaysi neyroleptik preparatlarning prolongirlangan (ta'siri uzaytirilgan) formalari mavjud?
11. Anksiolitik dori vositalarining ta'sir mexanizmi, qo'llanilishi va nojo'ya ta'sirlari?
12. Nima uchun kunduzgi va kechki trankvilizatorlar tushunchasi ishlatiladi?
13. Asosiy qo'llaniladiga anksiolitik preparatlar va o'ziga xos xususiyatlari

14. Turli kimyoviy tuzilishga ega bo'lgan anksiolitik vositalarga nimalar kiradi?

15. Antidepressant preparatlarining tasnifi va ta'sir mexanizmi?

16. Depressiyada qo'llaniladigan preparatlar va ularning nojo'ya ta'sirlari?

17. MNS qo'zg'atuvchi vositalar. Psixostimulyatorlar tasnifi va ta'sir mexanizmi?

18. Normotimik vositalar tasnifi, qo'llanilishi va o'ziga xos xususiyatlari?

19. Litiy tuzlari yaratilishi, ta'sir mexanizmi, qo'llanilishi va nojo'ya ta'sirlari?

20. Sedativ vositalar tasnifi, ta'sir mexanizmi, qo'llanilishi va nojo'ya ta'sirlari?

Nazorat test savollari

1. Neyroleptiklarning asosiy farmakologik ta'siri ko'rsatilgan qatorni aniqlang?
 - A. antipsixotik@
 - B. psixostimullovchi
 - C. psixosedativ
 - D. tutqanoqqa qarshi
2. Neyroleptanalgeziya uchun ishlatiladigan neyroleptik
 - A. Droperidol@
 - B. Galoperidol
 - C. Klozapin
 - D. Rezerpin
3. Ekstrapiramidal buzilishlarni kamroq chaqiradi
 - A. Klozapin@
 - B. Aminazin
 - C. Meterazin
 - D. Etaperazin
4. Neyroleptiklardan eng kuchli qusishga qarshi ta'sirga ega
 - A. Etaperazin@
 - B. Triftazin
 - C. Aminazin
 - D. Klozapin
5. Neyroleptiklarning ta'sir mexanizmi asosan bogliq
 - A. Dofaminergik retseptorlarni bloklash bilan@
 - B. Markaziy M-xolinoretseptorlarni bloklash bilan
 - C. Markaziy N-xolinoretseptorlarni bloklash bilan
 - D. Markaziy alfa-adrenoretseptorlarni bloklash bilan
6. Neyroleptiklarga kiradi
 - A. Klozapin, galoperidol@
 - B. Transamin, etaperazin
 - C. Sibazon, droperidol
 - D. Xlorprotiksen, meprotran
7. Fenotiazin guruxiga mansub neyroleptiklarni kursating.
 - A. triftazin@
 - B. ftorfenazin@
 - C. galoperidol
 - D. droperidol
8. Neyroliptiklar uzoq vaqt qo'llanilganda chaqiriladigan nojo'ya ta'sirlar
 - A. Ekstrapiramidal buzilishlar@
 - B. Depressiya holatlari@
 - C. O'rganib qolish@
 - D. Dori qaramligi
 - E. Nafasning pasayishi
 - F. Ko'rishning buzilishi
9. Aminazin uchun xarakterli bo'lgan xususiyatlar
 - A. antipsixotik@
 - B. qusishga qarshi@
 - C. tinchlantiruvchi@
 - D. harakat aktivligini kuchayishi
 - E. gipertermik
 - F. arterial bosimning ko'tarilishi

10. Aminazinnning nojo'ya ta'sirlarini belgilang

- A. ekstrapiramid buzilishlar@
- B. depressiya@
- C. alaxsirash@
- D. qaramlik
- E. nafasning susayishi

11. Neyroleptiklarning ko'rsatilgan guruhlari orasidan sedativ faolligi yuqori bo'lgan qatorni ko'rsating?

- A. Buterofenon hosilalari
- B. Alifatik fenotiazinlar@
- C. Tioksanten hosilalari
- D. Piperazin hosilalari
- E. Dibenzidiazepin hosilalari

12. Neyroleptiklarning ko'rsatilgan guruhlari orasidan nojo'ya ta'sirlari ko'proq kuzatilishi mumkin bo'lgan qatorni ko'rsating?

- A. Buterofenon hosilalari @
- B. Alifatik fenotiazinlar
- C. Tioksanten hosilalari
- D. Piperazin hosilalari
- E. Dibenzidiazepin hosilalari

13. Qusishga qarshi faolligi bo'yicha xlorpromazindan 50 marta yuqori bo'lgan preparatni ko'rsating?

- A. Flufenazin
- B. Xlorprotiksen
- C. Flupentiksol
- D. Tioridazin
- E. Galoperidol@

14. Tipik neyroleptiklar orasidan qaysi preparat ananaviy psixiatriya amaliyotida deyarli ishlatilmaydi. Asosiy qo'llanilish sohasi shoshilinch tibbiyot?

- A. Droperidol@
- B. Xlorprotiksen
- C. Flupentiksol
- D. Tioridazin
- E. Galoperidol

15. Quyidagi preparatlar orasidan atipik neyroleptik ko'rsatilgan qatorni aniqlang?

- A. Flufenazin
- B. Xlorprotiksen
- C. Olanzapin@
- D. Tioridazin
- E. Galoperidol

16. Klozapin neyroleptik hosilalari orasidan qaysi guruhga kiradi?

- A. Digidroindol hosilalari
- B. Dibenzodiazepin hosilalari@
- C. Tioksanten hosilalari
- D. Fenotiazin hosilalari
- E. Difenilbutilpiperidin hosilalari

17. Yuqori kardiotsik faollikni namoyon qiladigan neyroleptik ko'rsatilgan qatorni toping?

- A. Tiaprid
- B. Sertindol@
- C. Galoperidol
- D. Klozapin
- E. Pimozid

18. Qusishga qarshi faolligi bo'yicha xlorpromazindan 140 marta yuqori bo'lgan preparatni ko'rsating?

- A. Flufenazin
- B. Xlorprotiksen
- C. Sulpirid@
- D. Tioridazin
- E. Galoperidol

19. Quyida ko'rsatilgan xususiyatlar qaysi preparatga xos? Imidazolindionlar guruhiga kiradi. U serotonin 5-HT₂ retseptorlari uchun yuqori yaqinlikka ega, bu dofamin D₂ tipidagi retseptorlarga qaraganda 20 baravar ko'proq falajlaydi. U o'rtacha α_1 -qamal qiluvchi faollikni saqlaydi, lekin H₁ tipidagi gistamin, 5-HT₁ tipidagi serotonin retseptorlariga juda kam ta'sir qiladi va M-xolinergik retseptorlarga ta'sir qilmaydi.

- A. Galoperidol
- B. Sulpirid
- C. Remoksipirid
- D. Risperidon@
- E. Aminazin

20. Quyidagi ta'sirlardan qaysi birlari neyroleptiklarning periferik samarasiga kiradi?

- A. Gipotermik, gipotenziv
- B. Qusish va hiqchoqqa qarshi
- C. Ekstrapiramidal, neyroendokrin tizimga
- D. Gipotenziv, kardiotrop@

E. Gipotermik, qusishga qarshi

21. Neyroleptiklarning psixotrop ta'siri quyidagi bilan bog'liq?

- A. GAMK-reseptorlarining qamal qilinishi bilan
- B. Dofamin reseptorlarining qamal qilinishi bilan@
- C. Asetilxolin reseptorlarining qamal qilinishi bilan
- D. Monoaminlarning qayta so'rilishini qamal qilinishi bilan
- E. Faollashmagan monoamin fermentlari tizimining qamal qilinishi bilan

22. Neyroleptiklarning nojo'ya ta'siri hisoblanadi:

- A. Serotoninli sindrom
- B. Giperprolaktinemiya@
- C. Gipoprolaktinemiya
- D. Giperaldosteronizm
- E. Gipoaldosteronizm

23. Tipik neyroleptiklarning nojo'ya ta'siri hisoblanadi:

- A. Gipertonik kriz
- B. Turg'un ichak atoniyasining rivojlanishi
- C. Kechikuvchi diskneziya@
- D. Jismoniy qaramlikning rivojlanishi

24. Galoperidolning terapevtik samarasi hisoblanadi:

- A. Anksiolitik
- B. Sedativ
- C. Timoleptik

- D. Antipsixotik@
- E. Antikonvulsiv

25. Yomon sifatli neyroleptik sindromni davolash uchun:

- A. Neyroleptiklar bilan davolashni to'xtatish
- B. Neyroleptiklar dozasini pasaytirish
- C. Neyroleptiklar bilan davolashni to'xtatmasdan, dezintoksikasion terapiya o'tkazish
- D. Neyroleptiklar bilan davolashni to'xtatib, dezintoksikasion terapiya o'tkazish@
- E. Neyroleptiklar dozasini kamaytirib, dezintoksikasion terapiya o'tkazish

26. Sibazonga xos bo'lmagan nojo'ya ta'sir

- A. Ekstrapiramidal buzilishlar@
- B. Uyquchanlik
- C. Harakat koordinatsiyasi buzilishi
- D. Qaramlik
- E. Skelet mushaklarining tonusini pasayishi

27. Eng katta faollikka ega bo'lgan trankvilizator

- A. Fenazepam@
- B. Sibazon
- C. Nozepam
- D. Mezapam
- E. Meprotran

28. Eng uzoq ta'sirga ega bo'lgan trankvilizator

- A. Fenazepam@
- B. Sibazon
- C. Nozepam
- D. Mezapam
- E. Xlozepid

29. Trankvilizatorlardan eng qisqa vaqt ta'sir ko'rsatadigan preparat:

- A. Nozepam@
- B. Nitrozepam
- C. Xlozepid
- D. Sibazon
- E. Fenazepam

30. Brom tuzlarining ta'sir mexanizmi

- A. Bosh miya po'stlog'ida tormozlanish protsessni kuchaytiradi@
- B. Benzodiazepin retseptorlarni stimullaydi
- C. Benzodiazepin retseptorlarni bloklaydi
- D. Dofamin retseptorlarni bloklaydi
- E. Nerv oxirida noradrenalin ajralishini kamaytiradi

31. Trankvilizatorlarga kiradi

- A. Nozepam, mezapam@
- B. Meterazin, fenazepam
- C. Galoperidol, aminazin
- D. Etaperazin, seduksen
- E. Aminazin, triftazin

32. Kofeinga xos bo'lmagan xususiyat

- A. normal qon bosimini ko'tarish@
- B. qaramlik chaqiradi
- C. vagus markazini qo'zg'atadi
- D. miokardni stimullaydi
- E. me'da shirasini ajralishini kuchaytiradi

33. Anksiolitik, psixosedativ, uxlatuvchi va muskullarni bo'shashtiruvchi xususiyatlar qaysi guruhga xos

- A. trankvilizatorlar@
- B. psixostimulyatorlar
- C. nootrop vositalar
- D. analeptiklar
- E. analgetiklar

34. Preparatni aniqlang: efir yoki, suvda erimaydi MNS ni

stimullaydi, ta'sirlovchi faollikka ega, nafasni stimullash uchun ishlatiladi

- A. kamfora@
- B. kordiamin
- C. kofein
- D. korazol
- E. bemegrid

35. Benzodiazepin hosilalarini ko'rsating

- A. xlozepid tazepam, sibazon, fenazepam@
- B. sibazon, nozepam, meprotran, amizil
- C. sibazon, amezil, miprotan, nozepam
- D. xlozepid, meprotran, amizil, tazepam
- E. amizil, meprotran, mezapam, fenazepam

VAZIYATLI MASALALAR

1. Shifokor qabuliga 16 yoshli bemor quyidagi shikoyatlar bilan murojaat qildi: uyqusizlik, holsizlik, fikrning tarqoqligi, epigastriy sohasida og‘riq, ko‘ngil aynishi va qusishga. Tekshiruv xulosasiga ko‘ra, bemorda yuqori kislotalik bilan birga kelgan o‘n ikki barmoqli ichak yarasi aniqlandi. Ushbu holatda bemorga qaysi neyroleptik preparat buyuriladi va nima uchun?

- A. Aminazin
- B. Etapirazin
- C. Sulpirid@
- D. Tizertsin
- E. Galoperidol

2. Bemor 15 yoshda. Uzoq vaqt plyajda qolishi natijasida oftob urish belgilari - ko‘ngil aynish, qusish, bosh og‘rishi va tana haroratining 39°C gacha ko‘tarilishi kabi shikoyatlar bilan shifokorga murojaat qildi. Quyidagi preparatlardan qaysi birini qo‘llash zarur?

- A. Serukal
- B. Aspirin
- C. Aminazin@
- D. Metaklopromid
- E. Parasetamol

3. Bemor 52 yoshda, psixomotor qo‘zg‘aluvchanlikni bartaraf etish uchun (bemor maniakal-depressiv psixoz bilan kasallangan) aminazin buyurildi. Bemor o‘rnidan turganda tezda bosh aylanishi va hushidan ketish kuzatildi. Ushbu holat yuzaga kelish sababini va qanday yordam berish mumkinligini asoslab bering?

*Aminazin yuborilgandan keyin ko‘pincha qon bosimi keskin tushib ketishi mumkin. Natijada vertikal holatga o‘tganda bosh aylanishi va hushdan ketish kuzatilgan. Odatda aminazin bemorga yuborilgandan so‘ng 1,5-2 soatdan oldin vertikal holatga o‘tish mumkin emas.

4. Bemor ilgari bir marotaba noma‘lum psixoaktiv moddani qabul qilgan. Zaharlanish ko‘rinishi sifatida kimdir uni havo sharidan ta‘qib qilayotganligini, “qornida qurtlar, chuvalchanglar to‘planganligini his qila boshlagan”.

Savollar:

- a. Qaysi simptomlar yozilgan?
- b. Qaysi sindrom namoyon bo'lmoqda?
- c. Qaysi ruhiy buzilishlarda ushbu klinik ko'rinish namoyon bo'ladi?
- d. Davolashga ko'rsatma sifatida qaysi preparatlarni buyurgan ma'qul?

Javoblar:

- a. Ko'ruv va vistseral gallyutsinatsiyalari, kuzatish vasvasasi bilan
 - b. Gallyutsinatsiya-vasvasa sindromi
 - c. Gallyutsinigenlar bilan o'tkir zaharlanishlarda
 - d. Dezintoksikatsion terpiya, psixofarmakoterapiya (kvetiapin)
5. Quyidagi xossalarga ega bo'lgan dori vositasini aniqlang?
- atipik antipsixotik dori vositalari guruhiga kiradi;
 - psixozning samarali va negativ belgilarini bartaraf etadi;
 - tipik antipsixotiklarga chidamli psixozlar uchun ishlatiladi;
 - ekstrapiramidal buzilishlar va giperprolaktinemiyaning keltirib chiqarmaydi;
 - uyquchanlik, ortostatik gipotenzsiya, taxikardiya, midriaz, ko'z ichi bosimining oshishini keltirib chiqarishi mumkin;
 - agranulotsitozni keltirib chiqaradi.

To'g'ri javob: Azaleptin

6. Quyidagi moddani aniqlang? Tipik antipsixotik vosita - alifatik fenotiazin hosilalari guruhiga mansub. Dofamin D₂-retseptorlarini qamal qilishga olib keladi. Miorelaksatsiyalovchi, gipotermik, qusishga qarshi, gipotenziv ta'sir ko'rsatadi. Epinefrinning pressor ta'sirini buzadi. Psixoz uchun, narkozdan oldin premedikatsiya uchun ishlatiladi. Uzoq muddat qo'llanilganda preparat ekstrapiramidal o'zgarishlarga olib keladi.

To'g'ri javob: Xlorpromazin

7. Psixotrop vositalarning A-B-C ketma-ketlikdagi moslikni aniqlang&

(A-amitriptilin, B-diazepam, C-xlorpromazin)

Ko'rsatkichlar	1	2	3
Psixik jarayonga ta'siri:			
– antipsixotik	+		
– anksiolitik	+	+	+
– antidepressant			+
MNS ning mediator tizimiga ta'siri:			
– adrenergik	↓		↑
– dofaminergik	↓		
– serotoninergik	↓		↑
– GAMK-ergik	↓	↑	

Eslatma. – ↑ – qo'zg'atuvchi, ↓ – mediatorlat ta'sirini susaytiruvchi

Javob

1-C 2- B 3-A

8. Quyidagi vaziyatning prognozini bering: bemor R., 47 yosh, glaukoma bilan og'rikan, nevrozni davolash uchun diazepam buyurilgan.

Javob

Trankvilizatorlar (ayniqsa diazepam) ko'z ichi suyuqligi sekretsiasining ko'payishiga, uning chiqishi qiyinlashishiga olib kelishi mumkin va ko'z ichi bosimi ortdi, shuning uchun diazepam glaukoma bilan og'rikan bemorlarga tavsiya etilmaydi.

9. Bemor S., 44 yoshda, maniakal holatni davolash uchun litiy karbonat buyurilgan. Kuniga 1,5 g dozani qabul qilganda, bemor tashnalikning kuchayishi, barmoqlarning titrashi, charchoqning kuchayishi, diareya haqida shikoyat qildi. Yuzaga kelgan asoratlar mexanizmini tushuntiring va yordam berish choralarini taklif qiling.

Javob

Ushbu nojo'ya ta'sirlar odatda davolanishning boshida yoki preparatning haddan tashqari yuqori dozasi bilan qayd etiladi. Bunday holda, bu zarur 1-2 kun davomida preparatni qabul qilishni to'xtating va keyin uni qabul qilishni davom eting pastroq dozada, qondagi litiy konsentratsiyasi darajasini nazorat qilish. Ushbu nojo'ya ta'sirlarning oldini olish uchun davolanishning boshida kamida haftada bir marta, keyin

esa - har 2-4 haftada bir marta qondagi litiy konsentratsiyasini aniqlash kerak.

10. Quyidagi vaziyatning prognozini bering: bemor N., 63 yosh, glaukoma va depressiya bilan ogʻrigan, amitriptilin buyurilgan. Ushbu klinik sharoitda depressiyani davolashni taklif qiling.

Javob

Amitriptilin yuqori xolinolitik taʼsirga ega. Ushbu preparatni qoʻllash koʻz ichi bosimini kuchayishiga olib keladi. Glaukoma amitriptilinni tayinlashga qarshi koʻrsatma hisoblanadi. Bunday holda, antidepressantlarni emas, balki xolinolitik faollikka ega preparatlar (pirazidol, azafen va boshqalar) buyurish kerak

11. Bemor K., 53 yosh, depressiya uchun fluoksetin va Parkinson kasalligi uchun selegilin qabul qiladi. Bir muddat bezovtalik, qaltirash, titroq, ich ketishidan shikoyat qiladi. Olingan asoratning mexanizmini tushuntiring va yordam berish chorasini koʻrsating.

Javob

Fluoksetin serotoninini qayta soʻrib olish ingibitori boʻlib, uni MAO B turining oʻziga xos ingibitori boʻlgan selegilin bilan birgalikda qoʻllash mumkin emas, chunki bu bemorda paydo boʻlgan "serotonergik sindrom" rivojlanishi mumkin. Kerakli dorilardan birini toʻxtatish zarur.

12. Quyidagi vaziyatning prognozini bering: bemor T., 59 yosh, alkogolli depressiya va qandli diabet bilan ogʻrigan, imipramin buyurilgan. Depressiyani davolashni ushbu klinik holatda qaysi preparat taklif qilinadi.

Javob

Bunday holda, preparat notoʻgʻri tanlangan. Qandli diabetda imipraminni tayinlash uchun qarshi koʻrsatma hisoblanadi. Shuning uchun bemorga pirazidolni buyurish yaxshiroqdir.

Psixotrop preparatlari uchun retsept yozish qoidalari

1. Rp.: Haloperidoli 0.0015

D.t.d.N. 50 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 2 mahal ertalab va kechqurun qabul qilinsin.

#

Rp.: Sol. Haloperidoli 0.5% - 1 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. Mushak orasiga 1 mldan o'tkir psixomotor qo'zg'aluvchanlik holatida

#

2. Rp.: Sol. Aminazini 2.5% - 1 ml

D.t.d.N. 6 in amp.

S. 0.5% - 5 ml novokain eritmasida eritib, mushak orasiga yuborilsin.

#

Rp.: Dragee Aminazini 0.025

D.t.d.N. 30

S. Kuniga 1 ta drejedan 3 mahal ichishga

#

3. Rp.: Sol. Droperidoli 0.25% - 10 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. neyroleptoanalgeziyada vena ichiga fentanil 0.005% - 2 ml bilan birgalikda yuborilsin.

#

4. Rp.: Clozapini 0.025

D.t.d.N. 50 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 1 mahal ichishga

#

Rp.: Sol. Clozapini 2.5% - 2 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. Kuniga 1 mahal mushak orasiga yuborilsin

#

5. Rp.: Sol. Trifluoperazini 0.2% - 1 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. Kuniga 1 mahal mushak orasiga yuborilsin

#

Rp.: Trifluoperazini 0.005

D.t.d.N. 50 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 2 mahal ertalab va kechqurun

#

6. Rp.: Risperidoni 0.002

D.t.d.N. 20 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 2 mahal ertalab va kechqurun

#

7. Rp.: Tab. Olanzapini 0.01

D.t.d.N. 28

S. 1 ta tab. kuniga 1 mahal kechqurun ichishga

#

8. Rp.: Tab. Quetiapini 0.2

D.t.d.N. 10

S. 1/2 ta tab. kuniga 1 mahal ichishga otkir psixozni davolash uchun

#

9. Rp.: Tab. Aripiprazoli 0.01

D.t.d.N. 10

S. 1 ta tab. kuniga 1 mahal ichishga shizofreniyada

#

10. Rp.: Tab. Amisulpiridi 0,2

D.t.d.N. 30

S. 1 ta tab. kuniga 2 mahal o'tkir psixotik holatlarda ichishga

#

11. Rp.: Sol. Amisulpiridi 5% - 4 ml

D.t.d.N. 10

S. 1 ta ampuladan kuniga 1 mahal mushak orasiga o'tkir psixozning qo'zish davrida, yoki maniacal depressiv psixozda

#

12. Rp.: Sol. Haloperidoli decanoati 0,05% - 1 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. 1 ta ampuladan 1 mahal mushak orasiga har 4 haftada surunkali shizofreniyani davolash ushun

#

13. Rp.: Sol. Flupentixol decanoati 2% - 1 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. 1 ta ampuladan 1 mahal chuqur mushak orasiga har 2-4 haftada shizofreniyani davolash ushun

#

14. Rp.: Cariprazinini 0.0015

D.t.d.N. 28 in caps.

S. Kuniga 1 kapsuladan 1 mahal shizofreniyada

#

15. Rp.: Lurasidoni 0.02

D.t.d.N. 10 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 1 mahal ovqatlanish vaqtida shizofreniyada

#

16. Rp.: Diazepami 0.005

D.t.d.N. 100 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 2 mahal psixomotor qozgaluvchanlikda

#

17. Rp.: Sol. Diazepami 0,5%-2 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. Kuniga 1 tab. 1 mahal mushak orasiga

#

18. Rp.: Amitriptylini 0,025

D.t.d.N. 50 in tab.

S. Kuniga 1 tab. 3 mahal depressiyada

#

19. Rp.: Sol. Amitriptylini 1%-2 ml

D.t.d.N. 10 in amp.

S. Kuniga 1 mahal mushak orasiga depressiyada

#

- 20. Rp.:** Fluoxetini 0.02
D.t.d.N. 20 in caps.
S. Kuniga 1 kapsuladan. 1 mahal depressiyada
#
- 21. Rp.:** Coffeini natrio-benzoatis 0,1
D.t.d.N. 6 in tab.
S. Kuniga 1 tab. 2 mahal
#
- 22. Rp.:** Ext. Valerianae 0.02
D.t.d.N. 10 in tab.
S. Kuniga 1 tab. 1 mahal stres va nevrozlarda
#
- 23. Rp.:** Carbamazepini 0.2
D.t.d.N. 10 in tab.
S. Kuniga 1 tab. 3 mahal uch shoxli nerv nevrалgiyasida
#
- 24. Rp.:** Lithii carbonatis 0.3
D.t.d.N. 20 in tab.
S. Kuniga 1 tab. 2 mahal
#
- 25. Rp.:** Valproate sodii 0.4
D. S. 4 ml fiziologik eritmada eritilib, vena ichiga epilepsiyada yuborilsin

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

Asosiy adabiyotlar

1. Фармакология: учебно-метод. пособие. 2-е изд. / И.И. Крапивко, Д.А. Рождественский, Г.Г. Воронов, В.К. Садикова, В.М. Кириллов, Н.М. Лудловская. - Витебск: ВГМУ, 2012. - 220 с.
2. Фармакология: учебник / Д.А. Харкеевич. – 12-е изд., испр. идоп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 760 с.

Qo‘shimcha adabiyotlar

1. Бохан Н. А. Иванова С. А., Левчук Л. А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. – Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2013. – 102 с.
2. Давыдов А.Т., Петрова Н.Н., Агишев В.Г. Роль и место атипичных антипсихотических препаратов в психиатрической практике (современное состояние проблемы) // Обз. клин, фармакол. лек. тер. — 2005. — Т. 4, № 1. - С. 38-48.
3. Bekker R.A., Bykov Yu.V. On the safety and efficacy of a III generation antipsychotic lurasidone (Latuda) in schizophrenia and bipolar depression (a literature review with authors' comments). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2019; 21 (4): 20–33.

Foydalanilgan internet bazalari

1. www.pubmed.com
2. <https://www.wikipedia.org>
3. www.referat.ru
4. www.researchgate.com
5. <http://www.rlsnet.ru>
6. www.evrofarm.uz

MUNDARIJA

Qisqartmalar ro'yxati	3
Kirish	4

I bob. Neyroleptiklar va ularning tasnifi

1.1. Shizofreniya jarayonining ta'sir mexanizmi va patogenezini	9
1.2. Neyroleptiklar asosiy ta'sirining molekulyar mexanizmi	21
1.3. Neyroleptiklar farmakokinetikasi va farmakodinamikasi	28
1.4. Neyroleptiklarni qo'llash uchun ko'rsatmalar va ularning no'joya ta'sirlari	37
1.5. Klassik (tipik) neyroleptiklar	42
1.6. Atirik neyroleptiklar	60

II bob. Anksiolitiklar

2.1. Anksiolitik vositalar tasnifi	79
2.2. Benzodiazepin hosilalari	82
2.3. Azapiron hosilalari	96
2.4. Turli xil kimyoviy tuzilishdagi anksiolitiklar	98

III bob. Antidepressantlar

3.1. Antidepressantlar tasnifi	105
3.2. Monoaminooksidaza ingibitorlari	106
3.3. Serotoninni qayta ushlab oluvchi selektiv ingibitorlar	113
3.4. Atipik antidepressantlar	129

IV bob. MNS stimulyatorlari. Psixostimulyatorlar

4.1. Konvulsantlar	139
4.2. Analeptiklar	145
4.3. Psixostimulyatorlar	149

V bob. Timozoleptiklar (Normotimik vositalar). Litiy tuzlari

VI bob. Sedativ vositalar

Nazorat savollari	175
Nazorat test savollari	177
Vaziyatli masalalar	182
Psixotrop preparatlari uchun retsept yozish qoidalari	186
Foydalanilgan adabiyotlar	190

SANOYEV ZAFAR ISOMIDDINOVICH

PSIXOTROP VOSITALAR

O‘quv qo‘llanma

Toshkent – “Barkamol fayz media” – 2022

Muharrir: H. Zakirova
Musavvir: D. Azizov
Sahifalovchi: A. Kuchkarov

Nashriyot litsenziyasi: AI № 254, 31.12.2014-y.
Bosishga ruxsat etildi 22.12.2022. “Times New Roman” garniturasini.
Ofset usulida chop etildi. Qog‘oz bichimi 60x84 1/16.
Shartli bosma tabog‘i 11,16. Nashriyot bosma tabog‘i 12.
Adadi 100 nusxa. Buyurtma № 19/11.

“Barkamol fayz media” MCHJ matbaa bo‘limida chop etildi.
“Zebo yulduzlari” MCHJda muqovalandi.
Manzil: Toshkent shahar, Yashnabod tumani,
Aviasozlar ko‘chasi, 42-uy.



SANOYEV ZAFAR ISOMIDDINOVICH

2011-yilda Toshkent Tibbiyot Akademiyasi davolash fakultetini tugatgan. 2013-yilda anesteziologiya va reanimatologiya yoʻnalishi boʻyicha klinik ordinaturani tamomlagan. 2019-yilda nomzodlik dissertatsiyasini himoya qilgan. 2015-yildan hozirgi kungacha Toshkent davlat stomatologiya institutida ilmiy va amaliy faoliyat yuritib kelmoqda. 2014-yildan hozirgi kungacha OʻzR FA Oʻsimlik moddalari kimyosi instituti ilmiy xodimi. 5 ta ixtiro patenti, 2 ta mualliflik guvohnomasi, 1 ta monografiya, 100 dan ortiq mahalliy va xorijiy ilmiy maqola va tezislar muallifi, qator ilmiy-amaliy anjumanlar qatnashchi hamda tashkilotchisi.

