

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI  
SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**

**TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
KLINIK FARMAKOLOGIYA KAFEDRASI**

---



**Gipolipidemik dori vositalarini  
ratsional qo‘llashda  
klinik farmakologik yondashuv**

**O‘QUV-USLUBIY QO‘LLANMA**


**TASHKENT 2022**



**O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi**  
**Toshkent Tibbiyot Akademiyasi**

**KLINIK FARMAKOLOGIYA KAFEDRASI**

**“TASDIQLAYMAN”**  
O'quv ushlarini bo'yicha prorektor,  
professor Sh.A.Boymuratov  
Sh.A.Boymuratov 2022 yil.



**Gipolipidemik dori vositalarini**  
**ratsional qo'llashda**  
**klirik farmakologik yondashuv**

O'quv-uslubiy qo'llanma

O'quv qo'llanmada aterogenezda lipoproteidlar xolesterolining ahamiyati, gipolipidemik dori vositalarini ratsional qo'llashda klinik-farmakologik yondashuv keltirilgan. O'quv uslubiy qo'llanma tibbiyot oliy o'quv yurtlari talabalari uchun mo'ljallangan.

**Tuzuvchilar:**

- Sh.A. Saidova - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida  
katta o'qituvchisi, tibbiyot fanlari nomzodi
- A.V. Yakubov - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya  
kafedrasida mudiri, tibbiyot fanlari doktori, professor
- P.S. Zufarov - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida  
professori, tibbiyot fanlari doktori
- D.B. Pulatova - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida  
dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi
- N.I. Pulatova - Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik farmakologiya kafedrasida  
dotsenti, tibbiyot fanlari doktori

**Taqrizchilar:**

- L.T. Daminova – Toshkent davlat stomatologiya instituti 2-sonli klinik  
yo'nalishdagi fanlar kafedrasida professori, t.f.d.
- N.B. Nuritdinova - Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-sonli ichki kasalliklar  
kafedrasida dotsenti, tibbiyot fanlari nomzodi

O'quv-uslubiy qo'llanma TTA markaziy uslubiy komissiyasida muhokama qilindi va chop etishga tavsiya etildi.

Bayonnoma № 3 2021 yil « 4 » noyabr.

TTA Ilmiy kengashida chop etish uchun tavsiya qilindi.

Bayonnoma № 3 2021 yil « 14 » dekabr.

Ilmiy kotib, professor



Ismoilova G.A

## **Gipolipidemik dori vositalarini ratsional qo'llashda klinik farmakologik yondashuv**

Bir qator mamlakatlarda aholi orasidagi uzoq muddatli tadqiqotlar natijasida qon tarkibidagi xolesterin darajasi va yurak qon tomir tizimi koronar kasalliklari o'rtasida bog'liqlik tasdiqlandi, lipid almashinuvining buzilishi kasalliklarini davolash sog'liqni saqlash tashkilotlari va shifokorlar e'tiborini jalb etmoqda.

Rivojlangan mamlakatlarda o'lim sabablaridan ko'p uchraydigani yurak koronar kasalligi deb isbotlangan. Yurak qon tomir tizimi koronar kasalliklariga qarshi kurash samaradorligi birinchi navbatda erta olib boriladigan profilaktik chora tadbirlar bilan ma'lum omillarni kamaytirish yoki bartaraf qilish bilan bog'liq. Ushbu omillar orasida markaziy o'rinni giperlipidemiya egallaydi. Koronar arteriyalarning umumiy shikastlanish regressiyasi lipid darajasini pasaytirishga qaratilgan davolash tufayli yuzaga kelishi angiografik metod yordamida aniqlandi. Bu davolash bilan koronar qon aylanishi buzilishi yuzaga kelishi soni kamaydi. Shuning uchun, o'z vaqtida tashxis va giperlipidemiyaning davolash tufayli koronar qon aylanishi buzilishi bilan kasallanish va o'limini qisqartiradi.

### **Qon plazmasi lipoproteidlari**

Inson qon plazmasining xolesterindan, triglitseridlardan, fosfolipidlardan iborat bo'lgan deyarli barcha lipidlari oqsillar yordamida tashiladi. Yog' kislotalari bundan mustasno, ular albuminlar bilan birgalikda tashiladi, qolgan barcha lipidlar maxsus makromolekulyar komplekslar lipoproteidlar bilan bog'lanadi.

Shuning uchun plazma metabolitlarining miqdori ortishi bilan yuzaga keladigan metabolizm buzilishlari giperlipoproteidemiya deb nomlangan.

Giperlipidemiya termini qon plazmasida triglitseridlar miqdori ortganda qo'llaniladi. Giperlipidemiya tushunchasi ikkala xolatni o'z ichiga oladi. Giperlipidemiyaning ikki asosiy asoratlari: o'tkir pankreatit va ateroskleroz. O'tkir pankreatit tug'ma giperlipidemiya yuzaga keladi. Aterogenez jarayonida muhim omil bo'lib makrofaglar va silliq tolali mushak hujayralari xizmat qiladi. Ushbu hujayralardagi maxsus retseptorlar orqali lipoproteidlar tutib qolinadi va ular oksidlanadi, natijada ko'piksimon hujayralar yuzaga kelib u erda xolesterin efirlari to'planadi.

Lipoproteidlar quyidagilarga boʻlinadi:

- Xilomikronlar
- Juda past zichlikdagi lipoproteidlar (JPZLP)
- Past zichlikdagi lipoproteidlar (PZLP)
- Oraliq zichlikdagi lipoproteidlar (OZLP)
- Lipoprotein (a)

Ushbu lipoproteidlar aterogen hisoblanadi. Bulardan tashqari antiaterogen, ya'ni yuqori zichlikdagi lipoproteid (YuZLP) farqlanadi.

**Apolipoproteidlar** - bu maxsus oqsil boʻlib lipoproteidlar yuzasida joylashib, lipoproteidlar kompleksini barqarorlashtirishda ishtirok etadi. Hozirda toʻqqizta apolipoproteidlar ma'lum boʻlib, lekin yarmini batafsil tarkibi va ahamiyati aterogeneza oʻrganilgan. APO-V – ikki asosiy turi farqlanadi. APO-V-48, ichakda hosil boʻluvchi va xilomikronlar tarkibida va ular qoldigʻida aniqlanuvchi hamda APO-V-100 jigarda sintezlanuvchi xolesterinni arteriyalar devoriga tashuvchi transport funksiyasini bajaruvchi va past zichlikdagi lipoproteid retseptorlari tanib olishida ishtirok etadi. APO-A-1- kofaktor – letsitinxolesterin atsiltransferaza (LXAT) - yuqori zichlikdagi lipoproteidlardagi xolesterinni, erimaydigan xolesterin efirlariga va bu lipoproteidlar yadrosini parchalanishiga sabab boʻladi.

APO-A-II- bu jarayonning aktivatori.

APO-S-II- lipoproteinlipazaning zarur kofaktori

APO-S- bir necha izoformalarga ega. Ushbu oqsilning izoformalari jigar retseptorlari bilan tanilishi va u orqali lipoproteidlar qoldigʻini tutib qolish uchun lozim.

APO-E- spetsifik retseptorlar orqali lipoproteinlarni tanib olib, qamrab olish uchun mas'ul.

**Xilomikronlar** – Lipoproteidlar ichida eng katta boʻlib, ekzogen yogʻlarning transport formasi hisoblanadi. Hamda ichaklarda hosil boʻlib tarkibida ozuqa maxsulotlaridagi 85% triglitseridlar saqlaydi, xilomikron qobiqlarini fosfolipidlar, oqsillar barqarorlashtiradi, APO V-48, APO A-II, APO A-1 va APO S tutadi.

Xilomikronlar hujayradan tashqari limfa boʻshligʻiga oʻtadi va ichak hamda koʻkrak limfa oqimlari orqali umumiy qon oqimiga qoʻshiladi.

Xilomikronlar umumiy qon aylanish tizimiga qoʻshilganidan soʻng (yarim parchalanish vaqti bir necha daqiqa) mushak va yogʻ toʻqimasida joylashgan lipoproteinlipaza fermentativ faolligi tufayli mayda zarrachalargacha parchalanadi. Lipoproteinlipazani (LPL)

gidroliz tizimi yordamida to‘qimalarda triglitseridlar xilomikronlar tarkibidan ajratiladi.

Markaziy triglitseridlar miqdorining kamayishi natijasida zarralarning o‘lchami kamayib boradi. Yuza joylashgan yog‘lar – APO A-1, APO A- II, APO S yuqori zichlikdagi lipoproteidlarga o‘tadi. Hosil bo‘lgan xilomikron qoldiqlari gepatotsitlardagi endotsitoz retseptorlar yordamida tutib qolinadi. Lizosomalarda xolesterol efirlari gidrolizga uchraydi, so‘ng xolesterol o‘t bilan chiqariladi, oksidlanadi va o‘t kislota ko‘rinishida chiqariladi yoki lipoproteidlar plazmasiga sekretsiyalanadi. Fiziologik holatda xilomikronlar qon plazmasida faqat yog‘li ovqatdan so‘ng uchraydi, och qoringa uchramaydi.

### **Juda past zichlikdagi lipoproteidlar (JPZLP)**

Jigar triglitseridlarni qon oqimiga juda past zichlikdagi lipoproteidlar ko‘rinishida ajratadi. Ular xolesterin va yog‘ kislotalarining endogen transportiga jalb qilinadi.

JPZLP xolesterolga nisbatan tarkibida 5 marta ko‘p triglitseridlar saqlaydi, hamda apolipoprotein V-100, E va C- II saqlaydi. Keyin APO-S ko‘p miqdori plazmadagi yuqori zichlikdagi lipoproteidlardan tutib qolinadi. Jigardan tashqarida triglitseridlar lipoproteidlipaza bilan gidrolizlanib, erkin yog‘ kislotalarini hosil qiladi hamda ular yog‘ to‘qimalarida depolanib, yurak va skelet mushaklari to‘qimalarida oksidlanadi. Bu o‘ta past zichlikdagi lipoproteidlardagi triglitseridlar miqdori kamayishiga va o‘lchami bo‘yicha kichik qoldiq zarralar oraliq zichlikdagi lipoproteidlar hosil bo‘lishiga olib keladi. Ba’zi oraliq zichlikdagi lipoproteidlar endotsitoz yo‘li bilan to‘g‘ri jigarga tushadilar. Boshqalari yana triglitseridlari metabolizmga uchrab, past zichlikdagi lipoproteidlarga aylanadi.

**Past zichlikdagi lipoproteidlar (PZLP)** - asosiy aterogen lipoproteidlardir. Ularning kichik o‘lchami, subendotelial to‘qimaga yuqori penetratsiyasi ateroskleroz rivojlanishiga olib keladi. Inson organizmi hujayralari uchun xolesterol zarurdir: uni qon plazmasidan hujayralarga past zichlikdagi lipoproteidlar olib kiradi. Xolesterol hujayra ichiga faqatgina past zichlikdagi lipoproteidlar retseptorlari bilan bog‘lanibgina kira oladi. Past zichlikdagi lipoproteidlar retseptorlari - bu hujayra yuzasida joylashgan maxsus oqsillar. Bu oqsillar xolesterol saqlovchi past zichlikdagi lipoproteidlarni bog‘lash va hujayra ichiga yo‘naltirish qobiliyatiga ega. Hujayra ichiga kiringach, xolesterol ajralib, metabolik reaksiyalarda ishtirok etadi. Bu jarayon hujayrani xolesterol bilan ta‘minlabgina qolmay, balki past zichlikdagi

lipoproteid xolesterolni plazmadan tozalaydi. Normada hujayra yuzasidagi past zichlikdagi lipoproteidlar retseptorlari miqdori hujayraning xolesterolga bo'lgan talabiga binoan o'zgarib turadi. Past zichlikdagi lipoproteidlarni plazmadan tozalaydigan asosiy a'zo bu jigar, shuning uchun jigarda past zichlikdagi lipoproteidlar retseptorlarining miqdori qancha ko'p bo'lsa, shuncha past zichlikdagi lipoproteidlar xolesterol miqdori plazmada kam bo'ladi. Past zichlikdagi lipoproteidlar retseptorlari 20 soatlik faolligi mobaynida har 10 daqiqada hujayra ichiga xolesterolni olib kiradi va hujayra yuzasiga qayta chiqadi. Agar past zichlikdagi lipoproteidlar retseptorlari miqdori etarli bo'lmasa, xolesterol plazmadan hujayraga olib kirilmaydi va aterosklerotik pilakchalar hosil bo'lish ehtimoli ortadi. Plazmadagi xolesterolning taxminan 70-80% past zichlikdagi lipoproteidlar tarkibida tashiladi.

Apolipoprotein B - past zichlikdagi lipoproteidlarning asosiy oqsil komponenti hisoblanadi.

Lipoprotein-A (LP-A) - kichik zich past zichlikdagi lipoproteidlar sinfiga kiradi, plazminogenni o'rab turuvchi o'xshash oqsilni aterogen lipoprotein fenotip B deb nomlashadi, bu sinf 30% populyasiyada uchraydi va uning aniqlanishi doim YuIK yuqori xavfi bilan bog'liq.

**Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar (YuZLP)** - tarkibida 50% oqsil va fosfolipidlar saqlab umumiy xolesterolning 20-30% transport qiladi. Yosh va etuk yuqori zichlikdagi lipoproteidlar farqlanadi. Yosh yuqori zichlikdagi lipoproteidlar periferik hujayralardagi triglitseridlar va xolesterolni bog'lab olib etuk yuqori zichlikdagi lipoproteidlarga aylanadi va bu yo'l bilan xolesterolni hujayra ichidagi gomeostazini taminlaydi. Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar ichakda va jigarda sintezlanadigan apolipoprotein A-I, A-II, Cga ega. Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar lipidlarining katta qismi xilomikronlar yuza qatlamlaridan va juda past zichlikdagi lipoproteidlar lipolizi natijasida hosil bo'ladi. Xolesterolning periferiyadan jigarga transporti va u erda uning yuqori zichlikdagi lipoproteidlar qismlariga eliminatsiyasi ikkita asosiy fermentlar ta'sirida yuz beradi. Letsitin-xolesterol atsetiltransferaza (LXAT) xolesterolni yuqori zichlikdagi lipoproteidga, xolesterolni erimaydigan efirlariga aylantiradi va bu lipoproteidlarni parchalanishiga sabab bo'ladi. Ushbu jarayonda APO-A-II faollashadi. Xolesterol efirlarini tashiydigan oqsil xolesterol efirlarini yuqori zichlikdagi lipoproteidlardan juda past zichlikdagi lipoproteidlarga, oraliq zichlikdagi lipoproteidlarga, past zichlikdagi lipoproteidlarga va



xilomikron qoldiqlariga o'zgarishini katalizlaydi. Xolesterolning bu tarzda o'zgargan katta qismi akseptor lipoproteidlar endotsitoz yo'li bilan o'zgarib jigarga tushadi.

Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar tomirlar yuzasidagi va boshqa to'qimalardagi xolesterolni yo'q qilish va uni jigarga katabolizm uchun tashish xususiyatiga ega, shu tufayli antiaterogen effekti bor.

Yuqori zichlikdagi lipoproteidlarning boshqa ijobiy ta'sirlari:

1) Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar past zichlikdagi lipoproteidlar oksidlanishini chegaralaydi, ya'ni antioksidant ta'siriga ega.

2) Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar prostotsiklin ishlab chiqarilishini kuchaytirishi hisobiga trombositlar agregatsiyasini kamaytiradi.

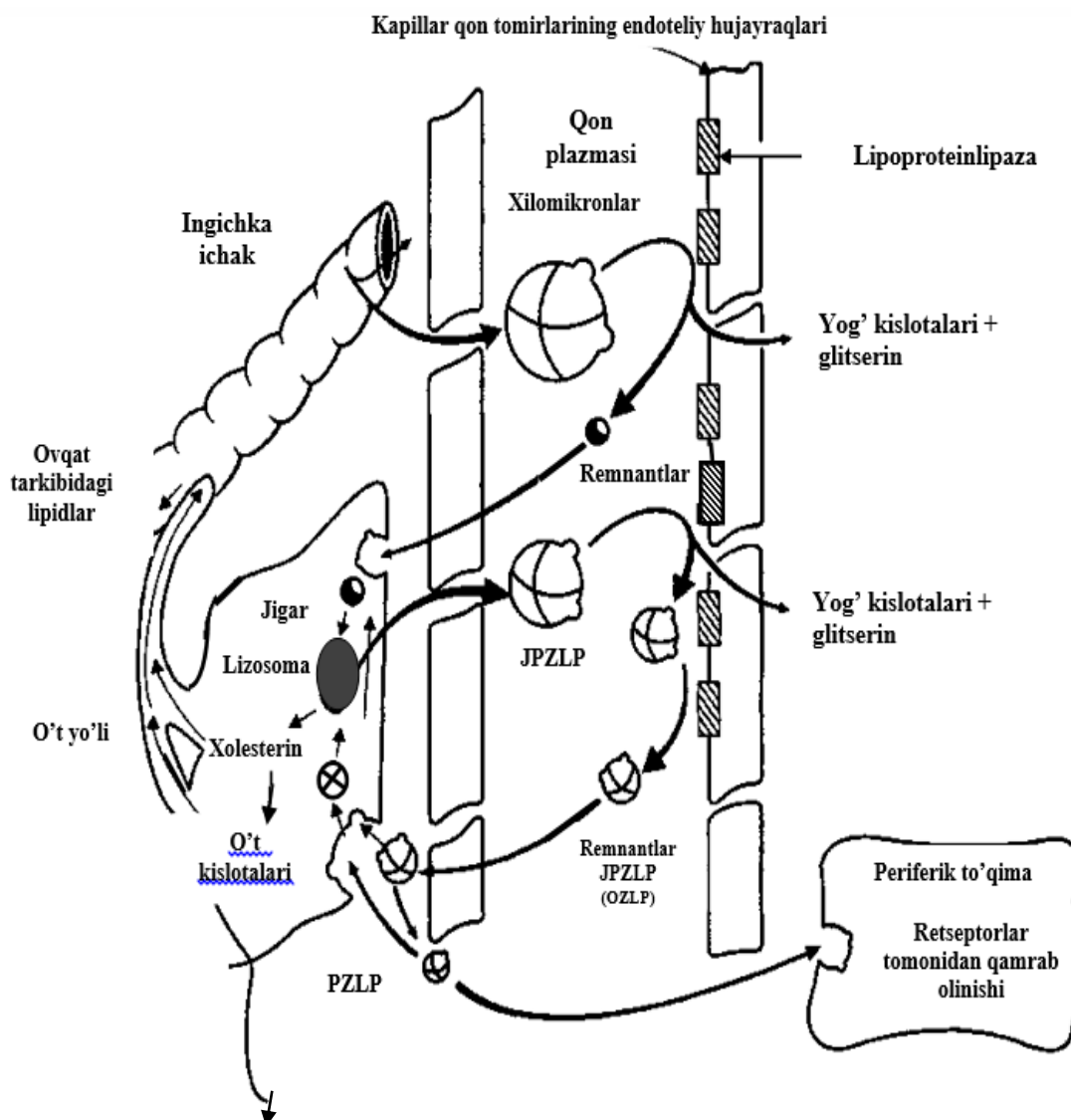
3) Zardobdagi prostotsiklinni barqarorlashtirib. fibrinolizni engillashtiradi.

4) Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar endotelial hujayralar past zichlikdagi lipoproteidlarni tutib qolishini raqobotli ingibirlaydi.

5) Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar past zichlikdagi lipoproteidlarni agregatsiyasi va ularni makrofaglar tomonidan tutib qolinishini oldini olib, xolesterol oqimini va ko'piksimon hujayralarni kamaytiradi.

6) Yuqori zichlikdagi lipoproteidlar fosfotidilinozitol sikli orqali past zichlikdagi lipoproteidlarni trombositlarini faollashishini cheklaydi.

Bundan tashqari yuqori zichlikdagi lipoproteidlar xilomikronlar va juda past zichlikdagi lipoproteidlarni metabolizmi buzilishining markyori bo'lib hisoblanadi, chunki triglitseridlarning miqdorini ortishi bu yuqori zichlikdagi lipoproteidlar kamayishidir.



Rasm 24.1. Lipoproteinlar metabolizmi (*Craig C.R., Stitzel R.E. Modern Farmacology with Clinical Applications. – Phil., 2003, dan o'zgartirishlar bilan*)

Rasm 1

## Aterosklerotik pilakcha

### 1. Aterosklerotik pilakcha hosil bo'lishi.

Aterosklerotik pilakcha hosil bo'lishi past zichlikdagi lipoproteidlar va LP-a silliq mushak hujayralarida ishlab chiqariladigan o'zgargan erkin radikallar, faollashgan makrofaglar va endotelial hujayralar bilan birgalikda endoteliylar o'rtasidagi bo'shliqqa kirishi bilan boshlanadi. Ushbu oksidlanib, o'zgargan lipoproteinlar ko'piksimon yog'larga boy bo'lgan hujayralar yordamida makrofaglarga retseptor yo'llari orqali kira oladi. Sirkulyasiyadagi monotsitlar endotelial va silliq mushak hujayralariga monotsitlar lipoproteinlar oksidlanishini kuchaytiruvchi xemotoksik protein I ni ajratadi. Oksidlanib o'zgargan lipoproteinlar va ko'piksimon hujayralarning davomli to'planib borishi aterogenezing keyingi fazasiga yog'li chiziqlar hosil bo'lishiga olib keladi. Bu bilan bir vaqtda silliq mushak hujayralari subendotelial bo'shliqqa ko'chib

o'tib, intimada ichki proliferatsiya boshlanadi. Aterogenezing keyingi bosqichi kechishida shikastlanish ortishi silliq mushak hujayralarining proliferatsiyasi va kollagen sintezi ortishi hisobiga yuzaga keladi. Keyinchalik ko'piksimon hujayralarning nekrozi hamda hujayradan tashqari lipid o'zaklarining yuzaga kelishi va past zichlikdagi lipoproteidlarning plazmadagi konsentratsiyasining ortishi kuzatiladi.

## **2. Pilakcha yorilishi.**

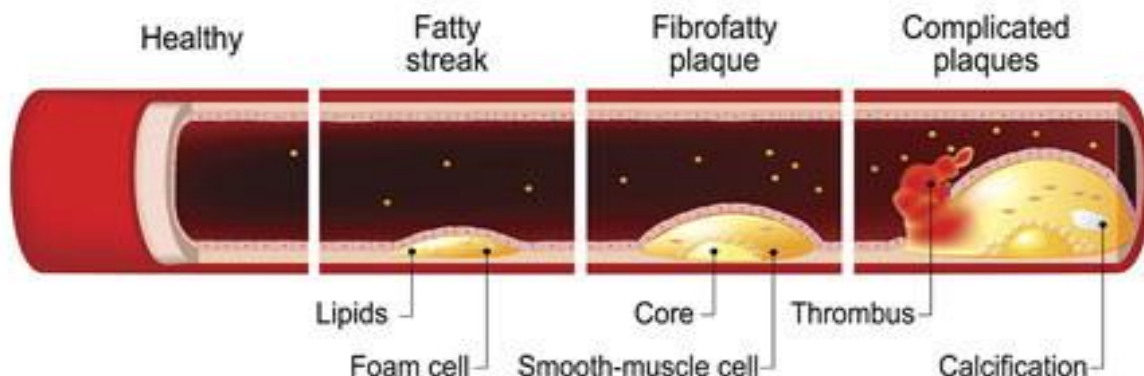
Koronar tomirlarning engil va o'rta aterosklerotik torayishi og'ir obstruktiv zararlanishiga aylanishi mumkin. Bu o'zgartirishlar - fibroz qoplamalar, gemorragiyalar, yoriqlarda kuzatiladi va tromb paydo bo'ladi. Ba'zida lipid tarkibi va pilakcha strukturasi – yorilishi xavfi yuqori bo'lgan zararlanishni aniqlash uchun yordam beradi. Bunga kiradi: katta lipid yadro, silliq mushak hujayralari o'limi yoki migratsiyasi, makrofaglarda to'yingan lipidlarning to'planishi, proteolitik xavf sitotoksik mahsulotlar sifatida yoki o'zgartirilgan past zichlikdagi lipoproteid oksidlanish va mexanik zarar oqibatida. Bu xususiyatlar fibroz tolali kapsulasining zaiflashtirishi va uning natijasida - yoriqlar "teshik" hosil bo'lishi mumkin. Biroq, boshqa tomondan, u yoriqlar arterial intimada kamdan-kam hollarda kuzatilgan yurakdan tashqari sabablarga ko'ra vafot etgan bemorlarning 9-17% da yoriqlar paydo bo'lishi mumkin, lekin barcha yoriqlar ham og'ir holatga o'tmasligi mumkin.

## **Giperlipidemiya va uning diagnostikasi**

Xolesterin va triglitseridlar 3 shakldagi giperlipidemiyaning chaqirishi mumkin: giperxolesterolemiya, triglitseridemiya va ularning kombinatsiyasi.

**Giperxolesterolemiya** - bitta yoki ko'proq xolesterol saqlovchi lipoproteinlar (JPZLP, PZLP, YuZLP) konsentratsiyasiga bog'liq. JPZLP va PZLP qismlari o'zida APO-V-100 molekulasi tutadi. O'z navbatida

## Stages of Atherosclerosis



Rasm 2

APO-V konsentratsiyasining oshishi giperxolesterolemiyadan darak beradi. Xolesterol xilomikronlar tarkibida ham boʻlib, xilomikron konsentratsiyasining oshib ketishi kamdan-kam holatlarda giperxolesterolemiyaga sabab boʻladi. Normada 70-80% umumiy xolesterol PZLP tarkibida boʻladi. SHunday qilib koʻp hollarda PZLP tarkibidagi xolesterolning oshishi giperxolesterolemiyaga sabab boʻladi. Biroq, umumiy xolesterol PZLP, YuZLP, JPZLPdagi xolesterinning arifmetik miqdori boʻlib, bulardan biri yoki kombinatsiyasi bu xolatga sabab boʻlishi mumkin.

### **Giperxolesterinemiya birlamchi boʻlishi mumkin.**

**A. Oilaviy giperxolesterinemiya** - autosom dominant kasallik, PZLP retseptorlari boʻlmasligi bilan xarakterlanadi.

a) Geterozigot PZLPga retseptorlar soni normaning 50 % ni tashkil qiladi. XS PZLP darajasi koʻtarilgan. Umumiy XS - 350-550 mg%. Geterozigot 500 kishidan bittasida uchraydi. Nisbiy olganda yoshlikdan qon tomir kasalliklar kelib chiqadi. Pay ksantomasi uchrashi mumkin. Davolash dietoterapiya va gipolipidemik preparatlarni oʻz ichiga oladi.

b) Gomozigot PZLP ga retseptorlar soni juda kam boʻlib, yoki umuman boʻlmaydi. XS PZLP darajasi keskin koʻtarilgan. XS 650-1000mg %. Bu kasallik 1 mln odamdan bittasida uchraydi. Bunday kasallarda yurak bilan bogʻliq muammolar boʻlib, yoshlikdan paydo boʻladi va ular 30 yoshgacha yashashadi. Bolalarda ksantomalar uchraydi. Parhez va medikamentoz davolash effektivligi kam boʻlib, plazmoferez va jigar transplantatsiyasini oʻtkazish kerak.

**B. Oilaviy aralash giperlipidemiya**da qon tomir kasalliklari yuzaga kelish xavfi yuqori. Ba'zi bemorlarda obligat geterozigot lipoproteinlipaza defitsiti bilan kuzatilsada, kasallik molekulyar asosi, noma'lum. Giperxolesterolemiyaning bu turi aholi orasida 1-2% topilgan. Tashxis shu oilada giperlipidemiyaning turli xil mavjudligiga qarab qo'yiladi. Oila a'zolarining birida PZLP, ikkinchisida JPZLP va uchinchisida esa OZLP oshgan bo'lishi mumkin. Shunga ko'ra davoni parhez, tana vaznini tushirish chora tadbirlari, jismoniy mashqlar va ko'pincha medikamentoz terapiyadan foydaniladi.

**V. Poligen giperxolesterolemiya** bilan bemorlar xolesterin miqdori umumiy o'sishining eng katta guruhini (36%) tashkil etadi. Ularda turli defektlar bor, afsuski hali etarli darajada o'rganilgan emas, lekin nazariy jihatdan PZLP V-E retseptorlari faoliyatini pasayishida alimentar va genetik omillar kombinatsiyasi amaliy ahamiyatga ega. Bu kamchilik, odatda norma bilan solishtirganda xolesterin miqdori 2 marta oshishiga sabab bo'ladi. Ba'zi bemorlarda, bu ovqat ratsioniga beparvolik tufayli va to'yingan yog' va xolesterinni cheklash tufayli korreksiya qilish mumkin. Boshqalarda genetik nuqsonlar tufayli parhezga rioya qilish xolesterin darajasiga hech qanday ta'siri yo'q. Bugungi kunda alimentar yoki genetik omillar asosiy ekanligini aniqlanishni imkoni yo'q.

**II. Gipertriglitsidemiya** ko'pincha ikkilamchi kasallik sifatida noto'g'ri ovqatlanish, semizlik, spirtli ichimliklarni suiste'mol qilish, diabet, gipoterioz, uremiya, disproteinemiya, beta-blokatorlar, estrogen, peroral kontratseptivlar, retinoidlarni qabul qilish oqibatida rivojlanadi. TG miqdori 500 mg% dan oshiq bo'lishi ko'pincha birlamchi lipid almashinuv o'zgarishiga bog'liq bo'lib, oilaviy aralash giperlipidemiya yoki oilaviy gipertriglitsidemiya bo'lishi mumkin.

**III. Disbetalipoproteinemiya** (giperlipidemiya III turi) - kam uchraydigan kasallik bo'lib (5000 taga 1 kishi) kasallik JPZLP va boshqa LP yuzasidagi APO – protein E oqsili anomaliyasi bilan bog'liq. Natijada xolesterin bilan to'yingan aterogen ZJPLP (beta-ZJPLP) va umumiy XS va TG oshadi. Tashxis ultratsentrifugirlash va izoelektrik fokuslash orqali qo'yiladi, qaysiki apoprotein E anomaliyasi aniqlaydi. Ko'pincha yassi va bo'rtmali ksantomalar hosil bo'lishi qon - tomir kasalliklari yuqori xavfidan darak beradi.

**IV. Giperxilomikronemiya.** Tashxis sentrifugirlangan qon plazmasi ustidagi xilomikronlarga qarab yoki bir kecha muzlatgichda saqlangan plazma yuzasidagi xilomikronlar bo'lishiga qarab qo'yiladi. TG

miqdori 1000mg% dan yuqori bo'lsadagina, xilomikronlar aniqlanadi. Giperxilomikronemiya sababi bo'lib quyidagi kam uchraydigan nasliy kasalliklar bo'lishi mumkin: lipoproteinlipaza faolligi pastligi yoki apoprotein C II (lipoproteinlipaza kofaktori) defitsiti. V tipdagi giperlipidemiyada XS va TG saqlovchi JPZLP miqdori ko'pligi tufayli umumiy xolesterin miqdori oshgan bo'ladi. Giperxilomikronemiya birlamchi giperlipidimiyali bemorlarda aralash oilaviy giperlipidemiya va III tipdagi giperlipidemiyada kelib chiqadi, ikkilamchi giperlipidemiyada yog'larni ortiqcha qabul qilishda, qandli diabetni kompensatsiya qilinmaganda, ortiqcha alkogolli mahsulotlar qabul qilinganda va semizlikda kelib chiqadi. Xilomikronemiya sindromi qorinda og'riq, gepatomegaliya, splenomegaliya, ksantoma, lipidlarni setchatkaga o'tirishi va pankreatit bilan namoyon bo'ladi. Xotirani pasayishi, paresteziya va periferik neyropatiya bilan namoyon bo'ladi

**V. YuZLP XS pasayishi** (<35 mg%) sababi genetik omillar yoki ikkilamchi kasalliklar bo'lishi mumkin.

A. YuZLP XS birlamchi pasayishi oilaviy gipoalfalipoproteinemiya, birlamchi gipertriglitsidemiya va kam uchraydigan "baliq ko'z", tanjer kasalligi, letsitin-xolesterin-atsiltransferaza etishmovchiligida uchraydi.

B. YuZLP XS ikkilamchi kamayishi chekish, semizlik, kam harakat turmush tarzi, androgenlar, gestagenlar, anabolik steroidlar va beta-blokatorlardan foydalanish, shuningdek gipertriglitsidemiya natijasida bo'lishi mumkin.

**VI. Apolipoprotein V ligandi oilaviy patologiyasi.**

APO V-100 ligandi defekti (ZPLP bilan bog'laydigan qismi) ZPLP endotsitozini kamaytiradi va o'rtacha giperxolesterinemiya sabab bo'ladi. Quruq ksantomalar kelib chiqishi mumkin. Davolash: niatsin, GMG KoA-reduktaza ingibitorlari.

**VII. Lp (a) / giperlipoproteidemiya.** Oilaviy kasallik bo'lib, aterogenez oshishi bilan xarakterlanadi.

**Jadval №1. Fredrikson bo'yicha giperlipidemiya turlari**

Tur, nisbiy soni	Lipid, giperlipidemiya chaqiruvchi	Laborator ko'rsatkichlari	Birlamchi giperlipidemiya	Ikkilamchi giperlipidemiya
Tur I 1%	Triglitsyeridlar ustunligi bilan	Giperxilomi kronemiya, LPL azali etishmovchiligi	LPL azali oilaviy etishmovchiligi	Tizimli yugurik (SKV), pankreatit, noadekvat nazoratlangan qandli diabet
Tur II a, 10%	Xolesterin	ZPLP miqdorining oshishi	Oilaviy giperxolesterinemiya	Gipotireoz, nefroz, disglobulinemiya, o'tkir porfiriya, idiopatik giperkalsiemiya
Tur II b, 40%	Xolesterin, triglitsyerlar	ZPLP va JPZLP miqdorining oshishi	Oilaviy giperxolesterinemiya, Oilaviy kombinirlangan giperlipidemiya	Nefrotik sindrom, qandli diabet
Tur III, 1%	Xolesterin, triglitsyeridlar	OZLP miqdorining oshishi	Oilaviy disbetalipoproteinemiya	qandli diabet, gipotireoz, disglobulinemiya
Tur IV, 45%	Triglitsyeridlar	JPZLP miqdorining oshishi	Oilaviy gipertriglitsyeridemiya, oilaviy kombinirlangan giperlipidemiya	Glikogenozlar, gipotireoz, TYU, qandli

				diabet, nefrotik sindrom, buyrak etishmovch iligi
Tur V, 5%	Triglitsерidlar ustunligi bilan, Xolesterin	Xilomikronlar, JPZLP miqdorining oshishi	Oilaviy gipertriglitsерid emiya, oilaviy kombinirlangan giperlipidemiya	noadekvat nazoratlangan qandli diabet, glikogenozlar, gipotireoz, nefrotik sindrom, disglobulinemiya, xomiladorlik, oilaviy gipertriglitsерidemiya da esterogenlarni qabul qilish



**Jadval №2 Giperlipidemiya tasnifi (XSS)**

<b>Fenotip</b>	<b>Zardobda xolesterin miqdorining oshishi</b>	<b>LP o'zgarishi</b>	<b>Triglitsleridlar, mg/dl</b>	<b>Aterogenlik</b>
I	Oshgan	XM	Oshgan yoki normada	Aterogen emas
IIa	Oshgan	PZLP	Normada	Yuqori
IIv	Oshgan	PZLP + JPZLP	Oshgan	Yuqori
III	Oshgan	Xilomikronlar JPZLP + xilomikronlar	Oshgan	Past
IV	Ko'pincha normada	JPZLP	Oshgan	O'rta
V	Oshgan	Xilomikronlar+ JPZLP	Oshgan	Past

### **Lipid almashinuvi buzilishi ko'rinishlari va baholash**

1. Zardobdagi xolesterin darajasini aniqlash, lipid almashinuv buzilishi va xavf omillarini aniqlash uchun xizmat qiladi. Umumiy XS miqdori 20 yoshdan katta barcha shaxslarda tekshirilishi kerak.

A) Umumiy XS normadagi darajasi: **194 mg%**. Bu guruhga kiruvchi shaxslar umumiy parhez qoidalari bilan tanish bo'lishlari va YuIK xavf omili mavjud ekanligini tushunishlari kerak. XS ning darajasini qayta tekshirish 5 yildan so'ng amalga oshiriladi, chunki bu vaqt ichida uning miqdori o'zgarishi mumkin.

B) Umumiy XS ning chegara darajasi: **194-228 mg%**. Davolash taktikasi YuIK va xavf omillariga bog'liq.

Agar bemorda YuIK bo'lmasa va YuIK xavf omilining bittasi bo'lsa ham parhez tavsiya qilinadi. Har yili XS miqdori va xavf omillari tekshirilishi kerak.

### **Giperlipidemiyaning xavf omillari**

#### **Ijobiy:**

- 45 yoshdan katta erkaklar
- 55 yoshdan katta ayollar yoki vaqtdan ilgari menopauza, esterogen terapiyasiz.
- Oilaviy anamnez: O'tkir miokard infarkti yoki to'satdan o'lim otasida 55 yoshgacha yoki 1 darajali qarindoshlik; 65 yoshgacha onasida yoki 1 darajali qarindoshlikda.
- Gipertenziya 140/90 mm.sim. ust.dan balandroq yoki gipotenziv vositalar.
- Yuqori zichlikdagi lipoproteid xolesterini miqdori 35 mg/dl dan past.
- Qandli diabet.

#### **Salbiy:**

- Yuqori zichlikdagi lipoproteid xolesterini 60 mg/dl dan oshgan bo'lsa.

2. YuIK mavjudligida yoki ikkita xavf omili mavjud bo'lsa lipoproteinlarni aniqlash kerak. Keyingi harakatlarimiz ZPLP XS darajasiga bog'liq.

V) Umumiy XS ning yuqori darajasi **>228 mg%**. Lipoproteinlar spektri aniqlanadi va olingan ma'lumotlarga ko'ra davolash o'tqaziladi.

Lipoproteinlar xili 12 soatlik ochlikdan so'ng aniqlanadi. XS, TG va ZYuLP XS tarkibi tekshiriladi. PZLP XS darajasi quyidagi formula orqali aniqlanadi:

$$\text{PZLP XS} = \text{Umumiy XS} - \text{YUZLP XS} - \text{TG} / 5$$

Qachon TG/5 miqdori JPZLP XS darajasiga teng kelsa, fiziologik ko'rsatkichlarning o'zgaruvchanligiga bog'liq holda xato chiqishi mumkin. Lipoproteinlarni aniqlashda qonni 2 - 3 marta 1-8 hafta interval bilan, umumiy parhez fonida olish maqsadga muvofiq bo'lar edi. Ozishda, homiladorlikda, bo'shliq operatsiyalaridan keyin, og'ir kasalliklarda (o'tkir miokard infarktida) olinadigan ma'lumotlar reprezentativ bo'lganligi uchun ham tekshiruvlarni 6 haftadan keyinga qoldirish kerak.

III. XS PZLP darajasi parhez tanlashda va medikamentoz davolash tanlashda ahamiyatga ega.

A. **XS PZLP normadagi darajasi <130 mg%.** Parhezga rioya qilish va YuIK xavf omilini ham koʻzda tutish kerakligini beradi.

B. **XS PZLP chegaradagi darajasi: 130-160 mg%.** Davolash YuIK darajasi va xavf omillar soniga bogʻliq boʻladi.

1. YuIK mavjud boʻlmasa va xavf omilining ikki turi boʻlsa parhez tutish kerak. Umumiy XS darajasini aniqlash va korrrektirlovchi parhez yilida bir marta oʻtqazilishi kerak.

A. YuIK fonida va ikki xavf omili mavjud boʻlsa, XS PZLP yuqori darajasida qilinadigan taktika amalga oshiriladi.

V. XS PZLP yuqori darajasi >160 mg%. Bemorlar klinik tekshiruvdan oʻtishlari kerak (anamnez, fizik, kimyoviy va laborator tekshiruvlar - ikkilamchi va tugʻma lipid almashinuvini aniqlash uchun).

#### **Lipid koʻrsatgichlarini aylantirish koeffitsientlari**

UXS, ZPLP XS, ZYULP XS nini mmol/l dan mg/dl aylantirish uchun 38,67 koʻrsatgichga koʻpaytirish kerak.

TG mmol/l dan mg/dl aylantirish uchun 88,7 koʻrsatgichga koʻpaytirish kerak.

#### **Evropa kardiologik va aterosklerotik jamiyati (2019) – PZLP XS maqsadli darajasini belgilab berdi:**

- Ekstremal yuqori xavf. Juda tez rivojlanuvchi ateroskleroz genezga ega yurak qon tomir kasalligi (Yuqori intensiv statinoterapiya qilinishiga qaramasdan ikki yil davomida qaytalanuvchi yurak-qon tomir voqealari) – 1mmol/l dan kam

- Juda yuqori xavf: aterosklerotik YuQTK (klinik yoki vizual metodlari bilan aniqlangan), oilaviy GXS, giperxolesterinemiya, aterosklerotik yurak qon-tomir kasalliklari boʻlmagan, lekin bitta boʻlsa xam qoʻshimcha xavf omili mavjud boʻlganda (nishon organlarining zararlanishi bilan kechayotgan qandli diabet yoki 20 yildan oshiq davom etayotgan va vaqtli rivojlangan qandli diabet 1-turi, ogʻir buyrak patologiya (KFF menee 30ml/daqiqadan kam boʻlganda) va SCORE menee 10% kam boʻlganda - 1,4mmol/l kam (55mg/dl)

- Yuqori xavf: oilaviy GXS, giperxolesterinemiya, YuQTKsiz – 1,8 mmol/dl kam (70dl/ml)

- Oʻrta xavf- 2,6mmol/l kam (100ml/dl)

- Past xavf – 3,0 mmol/l (115mg/dl)

### **Ikkilamchi giperlipidemiyaning sabablari:**

- ovqatlanishning buzilishi
- gipoteroz
- qandli diabet
- nefrotik sindrom
- uremiya
- disproteinemiya
- xolestaz
- bulimiya
- surunkali buyrak etishmovchiligi
- alkogol
- dori vositalari:
  - 1) tiazidli diuretiklar, indutsirlangan giperlipidemiya: umumiy xolesterin va past zichlikdagi lipoproteid 0-10% ga ko'paytiradi;
  - 2) beta blokatorlar (ayniqsa noselektiv) 15-50% ga past zichlikdagi lipoproteidlarni, umumiy xolesterin miqdorini oshiradi, 5-15% ga yuqori zichlikdagi lipoproteidlarni kamaytiradi;
  - 3) progestin - xilomikron va juda past zichlikdagi lipoproteidni 5-15% ga oshiradi
  - 4) glyukokortikosteroidlar: umumiy xolesterin, XPZLP 5-20% ga oshiradi
  - 5) anabolik steroidlar: umumiy xolesterinni 0-30% ga oshiradi, 8-40% ga XYuZLPga kamaytiradi;
  - 6) siklosporin 20-30% ga umumiy xolesterinni va XPZLP oshiradi;
  - 7) izotretinoin umumiy xolesterinni 5-20% ga oshiradi, XYuZLP 10-15% ga kamaytiradi.
  - 8) O't kislota sekvestrantlari
  - 9) Antiretrovirus dorilar (proteaza ingibitorlari)
  - 10) psixotrop preparatlar: fenotiazinlar, 2-avlod antipsixotiklar

IV. Zardobdagi triglitseridlar darajasi. Lipoproteinlar profilini aniqlashda ba'zan triglitseridlarning yuqori miqdori topilishi mumkin.

**A. TG norma darajasi: 150 mg%.**

**B. TG chegara darajasi: 150-199 mg%.** Davolash parhezdan boshlanadi. Dorilar bilan davolash esa YuIK da, parhez ta'sir qilmaganda, YuIK ni boshqa xavf omillariga irsiy moyilligi bo'lganda qo'llaniladi.

**V. TG baland darajasi: 200-499 mg%.** Davolash parhezdan boshlanadi. Pankreatit xavfi yuqori bo'lgani uchun, parhez tutganda

xam TG miqdori 500 mg% dan yuqori bo'lgan bemorlarda medikamentoz terapiya o'tqaziladi.

**G. Juda yuqori  $\geq 500\text{mg}\%$  ( $\geq 5,7$  mmol/l)**

V. YuZLP-emas. Uning kupayishi qon-tomir a'zolarini aterosklerozini rivojlanish xavfini kupaytiradi.

XS YuZLP-emas aterogen xususiyatga ega bulgan xamma lipoproteinlarni kamrab oladi. Aynan, XS, PZLP, lipoproteinlar, xilomikronlar va ularning triglitseridlarga boy koldiklari. Shuningdek, YuZLP-emas komponentlari: YuZLP XS, JPZLP XS, PZLP XS, OZLP XS, Triglitseridlar. U quyidagi formula yordamida topiladi:

**YuZLP-emas xolesterini: UX- YuZLP XS**

Normada XS YuZLP emas miqdori  $< 4,9-5,6$  (190-219mg/dl) ga teng XS YuZLP-emas maqsad darajalari:

XS YuZLP-emas  $< 2,6\text{mmol/l}$  yurak-qon tomirlari asoratlari rivojlanishi xavfi yuqori bulgan shaxslar uchun

XS YuZLP-emas  $< 2,2\text{mmol/l}$  yurak-qon tomirlari asoratlari rivojlanishi xavfi juda yuqori bo'lgan shaxslar uchun

XS YuZLP-emas  $< 1,8\text{mmol/l}$  yurak-qon tomirlari asoratlari rivojlanishi xavfi ekstremal yuqori bulgan shaxslar uchun

**Jadval №3 Qon plazmasida lipid darajalari tasnifi**

	mmol/l	Lipid darajasini baholash	Mg/dl	
Umumiy xolesterin	$< 5,0$ $5,0-5,9$ $\geq 5,9$	Norma Chegara Yuqori	$< 194$ $194-228$ $\geq 228$	maqsad
Xolesterin PZLP	$< 1,4$ $< 1,8$ $< 2,6$ $< 3,0$	Juda yuqori xavfda Yuqori xavfda O'rta xavfda Past xavfda	$< 55$ $< 70$ 100 115	maqsad

Xolesterin YuZLP	<1 ≥1,6	past baland	<40 ≥60	
Triglitsridlar	<1,7 1,7-2,2 2,3-5,6 ≥5,7	Norma Chegara Baland Juda baland	<150 150-199 200-499 ≥500	

### **Giperlipidemiyaning davolash.**

#### **Birlamchi profilaktika.**

Birlamchi profilaktika KAK (koronar arteriyalar kasalligi) klinik jihatdan bo'lmagan bemorlarga nisbatan qo'llaniladi. Ular uchun umumiy xolesterin darajasi: 194mg/dl (5,0 mmol/l) ga teng yoki past bo'lgani ma'qul; 194-228 mg/dl – yuqori chegara; 228mg/dl – yuqori. Bundan tashqari ularda YuZLP xolesterol darajasini aniqlash kerak bo'ladi. Chunki YuZLP xolesterolini pasayishi KAK ning xavf omili hisoblanadi.

#### **Ikkilamchi profilaktika**

Ikkilamchi profilaktikani baholash uchun yurak ishemik kasalligini bilish va aterosklerozni boshqa klinik belgilarini yuzaga kelishini sabablarini bilishni talab qiladi. Boshlang'ich profilaktikasi kabi, ikkilamchi profilaktika ham PZLP xolesterin konsentratsiyasiga bog'liq hisoblanadi. Aterosklerozli bemorlar uchun optimal konsentratsiyasi - 100 mg/dl (2,6 mmol/l) past. PZLPdagi xolesterin optimal konsentratsiyasida hayot tarzi o'zgarishlar va xolesterin darajasi ustidan doimiy nazoratni talab qiladi. 100 mgdan yuqori konsentratsiyalarda gipoxolesterolemik davolashni boshlash kerak. Ushbu davolashning asosiy maqsadi - PZLP ni 100 mg/dl pasaytirish va aterosklerotik jarohatlarni regresiyalash. Lekin bu hamma o'zgarishlar turmush tarzini o'zgarishi fonida kechadi. (Jadval №3)

#### **Hayot tarzini o'zgartirish: Parhez, jismoniy faollik**

Giperlipidemik davolashda parhez ahamiyati asosan umumiy yog', to'yingan yog' va xolesterinni kamaytirish hisoblanadi. To'yingan yog'ni kamaytirish xolesterin konsentratsiyasiga ta'sir qilsa, unda umumiy yog'ni kamaygani tana vaznini kamaytirish imkonini beradi. Ozuqaviy xolesterol qon zardobidagi PZLP va xolesterol konsentratsiyasiga ta'siri kam bo'lishi kerak. Tadqiqotlarda, har bir 600 mg ozuqaviy xolesterol qon zardobidagi xolesterolni o'rtacha 10-20 mg/dl ga oshiradi. Dieta asosan, semiz bemorlarga zarur bo'lib, ularda giperlipidemiya va triglitsridlar darajasi yuqori

bo'ladi. Ba'zi bemorlarda gipoxolesterolemik parhez samaradorligi 6-15%. Shu bilan birga, ayrim bemorlarga, parhez samaradorligi juda kichik bo'lib 0-4%ni tashkil qiladi. Plazmadagi lipid miqdoriga gipolipidemik dietaning ta'siri to'liq 3 hafta davomida amalga oshadi, klinik amaliyotda maksimal effektga etish uchun bundan ko'proq vaqt talab etiladi. Bu quyidagilarga bog'liq: oilaviy ovqatlanish odatiga, ozuqa miqdoriga, uning tayyorlanishiga, ozuqalarni sotib olishga, menyu tanloviga va oziqlanishga. Plazmadagi lipidlar miqdorini maksimal kamaytirish uchun bir necha oylar kerak bo'ladi. Malakali dietolog ovqat tanlovida bemorga hammadan yaxshi yo'l-yo'riq ko'rsatadi. Asosiysi, birinchi navbatda, lipid miqdori ko'zlangan miqdorgacha kamayguniga qadar dietolog maslahati zarur. Bir vaqtning o'zida davolovchi shifokor dieta haqida maslahat va yozma tavsiyalar berishni bilishi lozim. Bemorga davolash prinsiplari va maqsadini tushuntirishda davolovchi shifokor o'rni juda muhim bo'lib, xolesterin va to'yingan yog'larni iste'mol qilish sog'lom ovqatlanishning tarkibiy qismi emasligini to'g'ri tushuntirishi kerak.

### **Jismoniy faollik.**

Jismoniy mashqlar ZJPLP, ZPLP ni pasaytiruvchi va ZYuLPni oshiruvchi, bundan tashqari hayot tarzini o'zgartiruvchi nofarmakologik ta'sirli komponent. Bu o'zgarishlar lipoproteinlipazalar, lipoliz faolligini oshiradi. Mashqlar tashqari ideal tana massasini ushlab turadi. Kun davomida 3-5 km yurish tana vaznini kamaytiradi, haftada 3-4 marta takrorlansa, tana vaznini ushlab turadi. Aterosklerotik jarayonlar rivojlanishida umumiy xolesterin (UXS) va ZYuLP (zichligi yuqori lipoproteid) komponentlari munosabati kam o'rin tutmaydi. Bu munosabat aniqroq bo'lishi uchun aterogenlik indeksi (AI) dan foydalaniladi, yana uni aterogenlik koeffitsienti (AK) deb ham ataladi. Ular quyidagi formula orqali hisoblanadi:

Aterogenlik indeksi =  $(UXS - YUZLP)/YUZLP$  yoki

Aterogenlik indeksi =  $(UXS/YUZLP)-1$

UXS – umumiy xolesterin

YuZLP – yuqori zichlikli lipoproteid

Aterogenlik indeksi (aterogenlik koeffitsienti) 2 dan 2.5 gacha bo'lishi kerak. Aterogenlik koeffitsienti 3-4 bo'lganida ateroskleroz rivojlanish ehtimolligi kam, 4 dan yuqori bo'lganida ehtimollik yuqori. Demak, u normadan yuqori bo'lsa, ateroskleroz rivojlanish

tezligi va asoratlari rivojlanish xavfi ham yuqoriligidan dalolat beradi. SHuni ham aytib o'tish kerakki, YuZLP "foydali" hisoblanadi va ateroskleroz rivojlanishini kamaytirib turadi, ular qancha ko'p bo'lsa, shuncha yaxshi. Xatto umumiy xolesterinning normal darajasi va fraksiyasida ham YuZLP ning kamayishi aterosklerozni rivojlanishiga olib keladi. ZPLP va ZJPLP aterogen hisoblanadi.

### **Gipolipidemik preparatlar**

Gipolipidemik preparatlar tasnifi:

**1. Xolesterin almashinuviga** ustunligi bilan ta'sir qiluvchi vositalar:

A) statinlar-jigarda XS sintezini ingibitorlari

B) bempedoevaya kislota

**2. Ichakda XS so'rilishini pasaytiruvchi** vositalar

A) ezitimib

B) antioksidantlar

V) o't kislotalari sekvestrantlari

**2. Triglitseridlar almashinuviga** ustunligi bilan ta'sir qiluvchi vositalar

A) fibroy kislotalari unumlari

B) nikotin kislota preparatlari

V) to'yinmagan yog' kislota preparatlari

**3. ZPLPni chiqarish uchun ZPLP-R sonini oshiruvchi** vositalar PCSK9 ingibitorlari (Proprotein konvertaza subtilizin-keksin tur 9)

**4. Turli guruh preparatlari**

**1. Xolesterin almashinuviga** ustunligi bilan ta'sir qiluvchi vositalar:

#### **A) Statinlar**

(GMG-KoA reduktaza-3 gidroksi 3 metilglyutaril KoA reduktaza fermenti).

#### **Statinlar tasnifi**

##### Tabiiy:

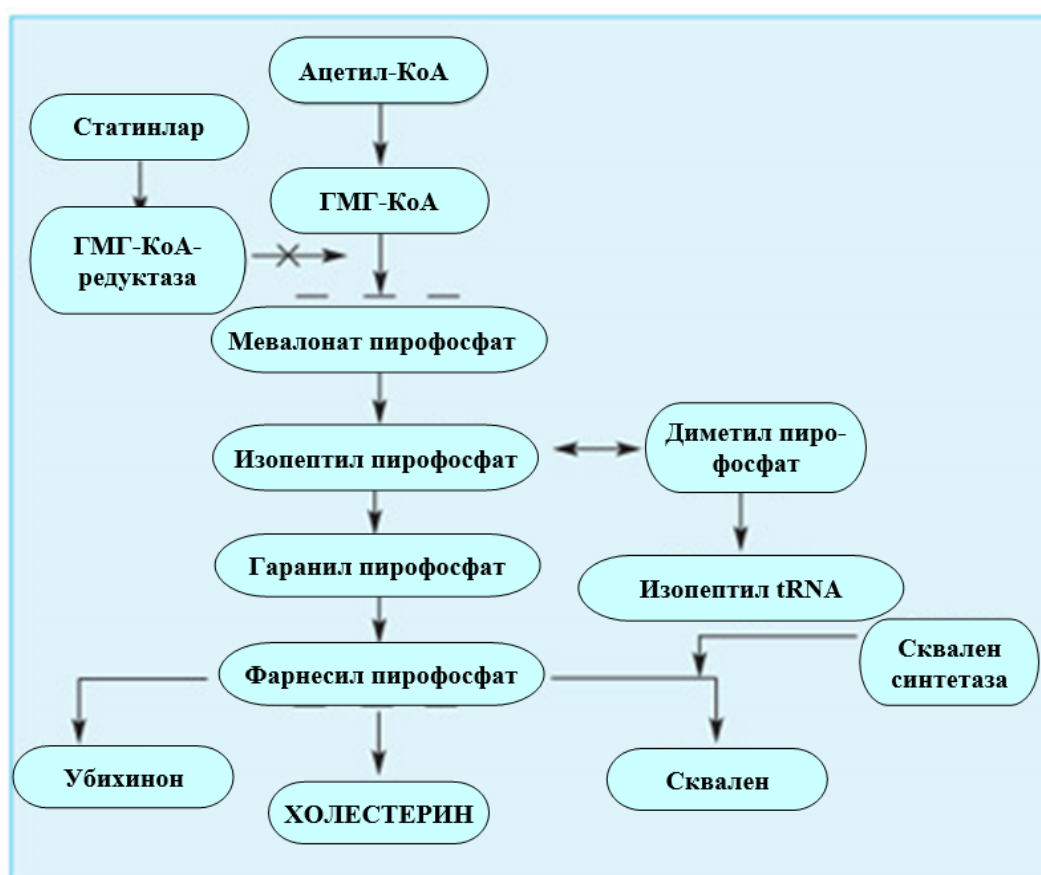
- Lovastatin
- Pravastatin
- Simvastatin

##### Sintetik:

- Fluvastatin
- Atorvastatin
- Rozuvastatin
- Pitavastatin



**Статинлар**-GMG KoA-редуктаза fermentini spetsifik ingibitori. Bu ferment xolesterin biosintezi erta reaksiyasini katalizlaydi, ya'ni GMG KoAni mevalonatga o'tkazadi. Statinlar xolesterinni jigar hujayralarida saqlanishini kamaytiradi, buning natijasida gepatotsitlardagi retseptorlar faolligi oshadi va gepatotsitlar qondan lipoproteidlarni tortib oladi, buning natijasida qonda PZLPXS pasayadi. Organizmda xolesterin sintezining biologik ritmni hisobga olgan holda (xolesterin sintezi asosan tungi vaqtda sodir bo'ladi) tabiiy statinlar va fluvastatinni kechqurun 1 marta qabul qilish maqsadga muvofiq. Sintetik vositalar uchun bu ko'rsatma muhim emas. Statinlar bilan davolash doimo bajarilishi kerak, chunki davolashni to'xtatgandan bir oy o'tib, qondagi lipidlar miqdori yana oldindi holatiga qaytadi.



Расм 1. Статинларнинг гиполипидемик таъсир механизмлари

Rasm 3

**Lovastatin** Aspergillus terreus zamburug'ı hayot faoliyati mahsuloti hisoblanadi . 1987 yildan beri ishlatiladi. dozasi 20-80mg/1 gacha

**Pravastatin** 5mg sutkasiga, dozani 20-40mg/1 gacha ko'paytirish mumkin.

Bu ikkala preparat hozirgi kunda ishlatilmaydi

**Simvastatin**

Sintetik olingan mahsulot bo'lib, xolesterin miqdorini pasaytiruvchi dori. Nofaol lakton. Hidrolizlanib V-gidroksi kislota unumiga aylanadi, u asosiy metabolit bo'lib, 3-GMG-KoA reduktaza ingibitori.

Dozalash: kechki ovqatdan keyin sutkasiga 1 marta 20 mg.

Simvastatin bilan davolash UX va ZPLP ni 20-45% pasayishiga olib keladi. Apolipoprotein V va E plazmada 15-25% ga kamayadi. ZJPLP XS pasayadi, plazmada TG 10-20% ZYULPXS 6-15% ga oshadi. Plazmada aterogenlik koeffitsienti 50 % ga tushadi.

**Farmakokinetikasi.** Dori tez me'da-ichak yo'llaridan so'riladi. Oqsil bilan 95% bog'lanadi. Jigarda metabolizmga uchrab, faol metabolitlar hosil qiladi. 90% axlat va 10% siydik bilan chiqariladi. T  $\frac{1}{2}$  - 3 soat

**Qo'llash.** Simvastatin giperxolesterolemiyaning irsiy geterozigota shaklida, boshlang'ich giperxolesterolemiya poligen shaklida bo'lgan bemorlarda yuqori samarali hisoblanadi.

**Statinlar giperxolesterinemiyada va YuIKga o'ta yuqori xavf bo'lganda birlamchi va ikkilamchi profilaktika uchun qo'llash tavsiya etiladi.**

**Nojo'ya ta'sirlari.** Eng ko'p bosh og'rig'iga, ovqat hazm qilish traktida o'zgarishlariga olib keladi.

**Oshqozon tomonidan:** meteorizm, qorin og'rig'i, ich ketish yoki qabziyat, ko'ngil aynishi, ta'm buzilishi.

**Jigar ta'siri:** ALT va AST faolligini o'rtacha oshishi.

**Tayanch-harakat tizimiga ta'siri:** KFK tranzitor oshishi, kreatinkinaza oshishi, mialgiya, mushak titrashi – 1-3% bemorlarda. Miopatiya (mialgiya yoki muskul kuchsizligi + kreatinkinaza sezilarli oshishi) 0,5%. Rabdomioliz (MM fraksiyasining oshishi).

**Ko'zga ta'siri:** 5-15 oylik terapiyadan keyin gavharning divergent o'zgarishi. Gavhar xiralashuvi 8%.

**Boshqa ta'sirilari:** bosh og'rig'i, 9%, teri toshmasi, qichishish, bosh aylanishi, uyqusizlik - 0.1-1%.

**O'zaro hamkorlik.** Immunodepressantlar va boshqa lipid-pasaytiruvchi dorilar bilan qo'llanilganda miopatiya xavfi ortadi. Antikoagulyantlar protrombin vaqti va qon ketishi xavfini oshirishi mumkin. Eritromitsin bilan qo'llanilganda rabdomioliz xavfi bor.

**Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar.** Faol gepatit, jigar sirrozi. Gipertransaminazemiya. Preparatning individual ko'tara olmaslik. Homiladorlik va emizikli paytida qo'llash mumkin emas.

**Dozalash:** 20-80 mgdan Simvastatin kechki ovqatdan yoki ovqat bilan 2 ga bo'lingan dozalarda (ertalab va kechqurun) qo'llanadi. Agarda umumiy xolesterin miqdori pasaymasa har 4 haftada 20 mg oshiriladi; umumiy xolesterin 140mg% bo'lsa doza kamaytiriladi. Butun umr davomida qo'llab quvvatlovchi terapiya o'tkaziladi. Bioximik tahlil o'tkazib turiladi.

### **Fluvastatin**

GMG-KoA reduktaza yarimsintetik ingibitori.

**Farmakokinetikasi.** Tez so'riladi.  $T_{1/2}$  30 daqiqa. Jigarda faol metabolitlarga aylanadi.

**Dozalash.** Kuniga 20-40 mgdan ishlatiladi. Ko'p miqdordagi oziq-ovqat bilan qabul qilinganda bioerishuvchanlikni kamaytiradi.

**Atorvastatin** – GMG-KoA-reduktazaning sintetik ingibitori, jigarda maksimal faollikga erishadi, taloq va buyrakusti bezlarida o'rtacha faollik. Sterollarning urug'donlarda, buyraklarda, mushaklar va miyada engil darajada kamayishi aniqlanadi. Atorvastatin boshqa statinlarga o'xshab plazmada xolesterol miqdorini kamaytiradi. Jigardagi xolesterolning sintezini kamayishi jigardagi PZLP retseptorlarining faolligi kompensator ravishda ortishiga olib keladi. Atorvastatin xolesterol sintezini sezilarli darajada kamaytiradi, Apo-V JPZLP va PZLP hosil bo'lishida muhim bo'lgan konformatsion o'zgarishlarga uchramay qoladi. Bu jarayon ularning sintezini kamayishiga olib keladi. JPZLP va PZLP katabolizmini oshirishi va ularning jigardagi sintezini kamaytirishi hisobiga atorvastatin plazmadagi umumiy xolesterol miqdorini kamaytiradi.

Atorvastatinning qo'shimcha samarasi triglitseridlar miqdorini kamaytirish bilan bog'liq. Atorvastatin triglitseridlar va Apo-Bning ZJPLPXs ni bog'lashga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi va bu zarrachalarning o'lchamining va miqdorining kamayishiga olib keladi.

Atorvastatinning klinik sinovlari shuni ko'rsatadiki, uni 10-80mg sutkalik dozada qabul qilganda umumiy xolesterol darajasi 46% ga, PZLP xolesterolni esa 61%ga kamayadi. Atorvastatin bundan tashqari triglitseridlar miqdorining 23-45% ga samarali ravishda kamayishini ta'minlaydi. Bundan tashqari, preparat birlamchi giperxolesterolemiya bo'lgan bemorlarda Apo-Vning sezilarli darajada (34-50%) kamayishiga olib keladi.

**Farmakokinetika.** Atorvastatinning farmakokinetik parametrlari etarli darajada yaxshi o'rganilgan. Preparatni ovqat bilan birga qabul

qilish buyurilganda uning absorbsiyalanish tezligi va hajmi mos ravishda 25% va 9% ga kamayadi. Qari bemorlarda o'rtacha maksimal konsentratsiyasi yoshlarga qaraganda 42,5%ga ko'p, uning yuzaga kelish vaqti esa 5,3%ga qisqargan. YArim emirilish davri 14 soatga yaqin, faol metabolitlar uchun esa 20-30 soat. Qari bemorlarda yarim chiqish davri 36,2% ga ortadi. Buyrak etishmovchiligida atorvastatin farmakokinetikasi bilinmas darajada o'zgaradi va preparatni dozalash rejimini o'zgartirishni talab qilmaydi. Jigarning progressiyalanuvchi kasalliklari mavjud bemorlarda maksimal konsentratsiyaning 16 marta, farmakokinetik egrilik ostidagi maydoni esa 11 marta oshadi.

**Ko'rsatma.** Ortgan umumiy xolesterolning miqdorini kamaytirish, PZLP ni, birlamchi giperxolesterolemiya va aralash dislipidemiya bilan kasallangan bemorlarda Apo-V va umumiy triglitseridlar konsentratsiyasini kamaytirish.

**Dozalash rejimi.** Atorvastatinning boshlang'ich dozasi 10mg/sutkasiga, bir mahal. Zarur bo'lganda dozani har 4 haftada oshirish mumkin. Maksimal sutkalik doza 80mg.

**Rozuvastatin.** GMG KoA-reduktazaning yana ham ko'proq selektiv va raqobatdosh ingibitori hisoblanadi. Terapevtik samaraga davolash boshlanganidan bir haftadan so'ng erishiladi. Ikki hafta davolashdan so'ng esa maksimal imkoniyatning 90% iga etadi. Maksimal samaraga 4 hafta mobaynida erishiladi va qabul davom ettirilganda ta'sir samarasi ushlab turiladi.

*Farmakokinetika.* Og'iz orqali qabul qilgandan so'ng rozuvastatinning qon plazmasida 5 soatdan so'ng  $C_{max}$  ga etadi. Absolyut bioerishuvchanlik  $\approx 20\%$  ga etadi. Rozuvastatin xolesterinning birlamchi sintezi hamda PZLP xolesterin klirensi joyi bo'lmish jigarda to'planadi. Rozuvastatinning 90% ga yaqini qon plazmasi oqsillari (ayniqsa albuminlar) bilan bog'lanadi. Chegaralangan metabolizmga uchraydi ( $\approx 10\%$ ). Odamning gepatotsitlarini qo'llagan holda in vitro o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, rozuvastatin sitoxrom R-450 izofermentlar tizimi uchun noprofil substrat bo'lib hisoblanadi. Rozuvastatinning metabolik o'zgarishida qatnashadigan asosiy ferment bo'lib CYP 2C9 hisoblanadi (2C19, 3A4 va 2D6 fermentlari bu jarayonga kam darajada jalb qilingan bo'ladi). Rozuvastatinning asosiy aniqlangan metabolitlari bo'lib N-desmetil va laktonli metabolitlar hisoblanadi. N-desmetil metabolitining 50% ga yaqini rozuvastatinga nisbatan

kamroq faollikka ega. Laktonli metabolitlar esa klinik jihatdan nafaol hisoblanadi. Sirkulyasiyadagi GMG-KoA-reduktazani ingibirlash bo'yicha 90% dan ortiq farmakologik faollik rozuvastatin tomonidan ta'minlanadi.

Rozuvastatinning 90%ga yaqini o'zgarmagan holda axlat bilan chiqariladi (absorbirlangan va noadsorbirlangan rozuvastatin hisobga olingan holda), qolgan qismi esa siydik bilan chiqariladi. 5%ga yaqini siydik bilan o'zgarmagan holda chiqariladi. Qon plazmasidagi  $T_{1/2}$  19 soatni tashkil qiladi.  $T_{1/2}$  davomiyligi dozani oshirganda o'zgarmaydi. GMG-KoA-reduktazaning boshqa ingibitorlari bilan bo'lganidek jigar bilan qamrab olishda rozuvastatin membrana o'tkazuvchisi OATR-S jalb qilinadi (rozuvastatinning jigar orqali eliminatsiyasida muhim rol o'ynaydi).

Rozuvastatinning tizimli ta'siri dozaga proporsional ortadi. Preparatni ko'p marta kundalik qabulida farmakokinetik ko'rsatkichlar o'zgarishi yuz bermaydi.

*Bolalarda.* Oilaviy giperxolesterinemiya bo'yicha geterozigot bo'lgan 10 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan bemorlarda farmakokinetik parametrlari to'liq yoritilmagan. Bundan tashqari olingan ma'lumotlar turli dozada qabul qilingan proporsiyada jiddiy farqlar yo'qligini ko'rsatdi.

*Ko'rsatmalar:* Giperxolesterinemiyaning davolash. Kattalarda va 10 yoshdan katta bolalarda birlamchi giperxolesterinemiya va aralash tipdagi dislipidemiya (IIB turi), dietaga qo'shimcha sifatida, qachonki dieta va boshqa nomedikamentoz davolash usullari (jismoniy mashqlar) samaradorligi etarli bo'lmaganda. Gomozigota oilaviy giperxolesterinemiya dietaga va lipidlar miqdorini kamaytiruvchi boshqa usullarga qo'shimcha sifatida yoki bu kabi terapiya o'tkazib bo'lmaydigan holatlarda.

*Yurak qon-tomir kasalliklari profilaktikasida.* Aterosklerotik yurak qon-tomir kasalliklari rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan yoshi katta bemorlarda quyidagi xavf omillari mavjudligida: katta yosh, AG, YuZLP kam bo'lishi, S-reaktiv oqsilning miqdorini ko'p bo'lishi, chekish yoki naslida erta YuIK rivojlangan bemorlar borligida jiddiy yurak qon-tomir buzilishlarini yuzaga keltiruvchi xavfni kamaytirish uchun qo'llaniladi.

*Qo'llanilishi:* Bemorni davolashni boshlaguncha gipolipidemik standart dieta o'tkazish talab etiladi. Doza davolash maqsadini hisobga olgan holda individual tanlanadi. Rozuvastatinni kun

davomida har qanday vaqtda ovqatga bog'liq bo'lmagan holda qabul qilish mumkin.

*Giperxolesterinemiyani davolash.* Statin gruppasi preparatlarini oldin qabul qilmagan bemorlar yoki oldin GMG-KoA reduktaza preparatlarini qabul qilgan bemorlarga tavsiya qilinadigan boshlang'ich doza - 5/10 mg kuniga 1 marta ichishga beriladi. Boshlang'ich dozani tanlashda individual ko'rsatkichlarni: xolesterin miqdori va yurak-qon tomir sistemasi tomonidan xavfni hisobga olish talab qilinadi. Dozani korreksiyalashni 4 haftadan so'ng amalga oshirish zarur hisoblanadi. Preparatni 40 mg dozada qabul qilinganida nojo'ya ta'sirlar paydo bo'lish holatlari ko'p bo'lgani uchun past dozalardan 40mggacha oshirish istisno tarzda xolesterinemiyaning og'ir darajalardagi bemorlarni davolashda yurak - qon tomir sistemasi tomonidan yuqori xavf rivojlanishi holatlarida, qachonki preparatni 20mg dozada qabul qilish kutilgan natijani bermaganda, regulyar shifokor nazorati ostida tavsiya qilinadi. Preparatni 40 mg dozada qabul qilish istisno tarzda vrach nazorati ostida amalga oshirish tavsiya etiladi.

*Yurak, qon-tomir sistemasi tomonidan buzilishlarni profilaktikasi.*

Yurak-qon tomir sistemasi tomonidan asoratlari rivojlanishi xavfini kamaytiruvchi ta'sir qilishi uchun preparat 20mg/sutka dozada qo'llanilgan. 10 dan 17 yoshgacha bo'lgan bolalarda. (o'g'il bolalar-Tanner bo'yicha pubertat rivojlanish II bosqichiga etgan yoki yuqori, qizlar - menarxiyadan so'ng 1 yildan ko'p bo'lmagan vaqt o'tgan). Pediatriya amaliyotida preparat faqat mutaxassis tomonidan buyurilishi kerak. Qoidaga ko'ra bolalarga boshlang'ich dozada 5mg/sutka buyuriladi. Dozaning odatdagi diapozoni 5-20 mg peroral kuniga 1 marotaba bo'ladi. Dozani oshirishi individual reaksiyani hisobga olgan holda o'tkaziladi. Bolaga Rozuvastatin bilan davolashni boshlashdan oldin kam xolesterin saqlovchi standart dieta o'tkazish talab etiladi, dieta butun davolash kursi o'tkazilish mobaynida ushlab turiladi. Preparatning 10 dan 17 yoshgacha bo'lgan bolalarni davolash uchun >20mg dozada qo'llanilishining xavfsizligi va samaradorligi o'rganilmagan. Pediatriya amaliyotida qo'llanilishga 40mg tabletkalar mo'ljallanmagan.

*10 yoshgacha bo'lgan bolalarda.* Gomozigotali oilaviy giperxolesterinemiyani bolalarda davolash tajribasida 10 yoshgacha bo'lgan kam sonli bemorlar bilan chegaralangan (8dan 10

yoshgacha). Rozuvastatin 10 yoshgacha bo'lgan bolalarga tavsiya qilinmaydi.

*Katta yoshlilarda.* Preparat  $\geq 70$  yoshda qo'llanilganda tavsiya qilinadigan boshlang'ich dozasi 5mg ni tashkil qilishi kerak. Keyingi dozalarni korreksiyalash shart emas.

*Buyrak etishmovchiligi.* Buyrak etishmovchiligining engil va past darajalarida korreksiya qilish shart emas. Buyrak etishmovchiligini o'rta darajasidagi bemorlarda (kreatinin klirensi  $< 60$  ml/min) preparat qo'llanilganda taklif qilinadigan boshlang'ich dozasi 5mg. Preparatni 40 mgda qo'llash qarshi ko'rsatma. Buyrak etishmovchiligining og'ir darajalarida preparatni har qanday dozasi ham taqiqlanadi.

*Jigar etishmovchiligi.* Jigar etishmovchiligi bor bemorlar rozuvostatinni qabul qilganida sistemali ta'sir ko'rsatkichlari oshishi Chayld-Pyu shkalasi bo'yicha 7 ball va undan kamda kuzatilmaydi. Jigar etishmovchiligi Chayld-Pyu shkalasi bo'yicha 8-9 ball bo'lganda rozuvastatinning sistemali ta'siri oshgani kuzatilgan. Shu turdagi bemorlarni davolaganda buyrak funksiyasini doimiy tekshirib turish kerak. Jigar etishmovchiligi Chayld-Pyu shkalasi bo'yicha 9 ball dan yuqori bo'lgan bemorlarda qo'llash tajribasi mavjud emas. Jigar kasalliklari xuruji bor bemorlarda rozuvostatinni qo'llash ta'qiqlanadi.

*Etnik guruhlar.* Mongoloid irqli bemorlarda preparat qo'llanilganida sistemali ta'sir ko'rsatkichlari oshgani kuzatilgan. Mongoloid irqli bemorlar uchun boshlang'ich doza 5mg ni tashkil qiladi. Bu kabi bemorlarda preparatning 40 mg dozasini qo'llash ta'qiqlanadi.

*Miopatiyaga moyilligi bo'lgan bemorlar uchun dozalash rejimi.* Boshlang'ich doza 5 mg tavsiya etiladi. Bu kabi bemorlarda preparatning 40 mg dozasini qo'llash ta'qiqlanadi. Kunlik maksimal doza 20 mg ni tashkil etadi.

*Qarshi ko'rsatmalar:*

- Rozuvastatinga yoki komponentlariga yuqori sezuvchanlik.
- Jigar kasalliklari xuruj davri, shu qatorda noma'lum etiologiyali zardobdagi transaminaza konsentratsiyasining doimiy va 3 martadan ko'p oshishi.
- Buyrak etishmovchiligi og'ir darajasi (kreatinin klirensi  $< 30$  ml/min). -Miopatiya.
- Siklosporinni bir vaqtda qo'llash.
- Miopatiya, rabdomiolizga moyilligi bor bemorlarga 40 mg doza taqiqlanadi.

Moyillik keltiruvchi faktorlarga kiradi:

Buyrak etishmovchiligini oʻrta darajasi (kreatinin klirensi <60ml/min), gipotireoz, anamnezida mushaklarni irsiy kasalliklarini boʻlishi, anamnezida fibratlar va GMG-KoA-reduktaza ingibitorlari qoʻllanilganda mushaklar zaharlanishi holatini mavjudligi, surunkali alkogolizm, preparatning qon plazmasidagi miqdori oshishi mumkin boʻlgan holatlar, mongoloid irqi, fibratlar bilan bir vaqtda qoʻllash.

*Nojoʻya taʼsirlari:* Davolash mobaynida kuzatilgan nojoʻya taʼsirlar vaqtinchalik hisoblanadi va engil darajalarda oʻtadi.

*Immun sistema tomonidan:* kam - oʻta sezuvchanli reaksiyalari shuningdek angionevrotik shish.

*Endokrin sistemasi tomonidan:* koʻp uchraydi - qandli diabet

*Nerv sistemasi tomonidan:* koʻp uchraydi- bosh ogʻrigʻi, bosh aylanishi

*Hazm sistemasi tomonidan:* koʻp uchraydi - qabziyat, koʻngil aynishi, qorinda biroz ogʻriq, pankreatit.

*Teri va teri osti yogʻ qavati tomonidan:* koʻp boʻlmagan - qichishish, toshmalar, eshakemi.

*Suyak-mushak sistemasi va biriktiruvchi toʻqima tomonidan:* koʻp holatlarda – mialgiya; kam holatlarda miopatiya (miozit) va rabdomioliz.

*Sistemali buzilishlar:* koʻp holatlarda asteniya. boshqa GMG-KoA reduktaza ingibitorlarini qoʻllagandagi kabi nojoʻya taʼsirlarni uchrash soni preparat dozasiga bogʻliq.

*Gepatobiliar sistema tomonidan:* boshqa GMG-KoA reduktaza ingibitorlarini qoʻllagandagi kabi dozasiga bogʻliq. Transaminazalar faolligini oshishi Rozuvastatinni qabul qilgan bemorlarda kuzatilgan. Koʻp holatlarda engil darajada, qaytar xarakterga ega simptomsiz kechadi.

*Nerv sistemasi tomonidan:* juda kam holatlarda polineyropatiya, xotira yoʻqolishi.

*Nafas sistemasi tomonidan:* nomaʼlum sonda yoʻtal, boʻgʻilish.

*MIT tomonidan:* nomaʼlum sonda diareya.

*Gepatobiliar sistema tomonidan:* juda kam holatlarda sariqlik, gepatit, kam holatlarda jigar transaminazalari faolligini oshishi

*Teri va teri osti yogʻ qavati tomonidan:* nomaʼlum sonda - Stiven-Jonson sindromi.

*Suyak-mushak sistemasi tomonidan:* juda kam holatlarda artralgiya.

*Siydik ayiruv sistemasi tomonidan:* kam holatlarda gematuriya.



*Sistemali va mahalliy buzilishlar:* noma'lum sonda shishlar. Ba'zi statinlarni qo'llash quyidagi nojo'ya ta'sirlarga olib kelishi mumkin: depressiya, uyqu buzilishi, shuningdek uyqusizlik va qo'rqinchli tushlar ko'rish, reproduktiv funksiyani buzilishi; juda kam holatlarda o'pka interstitsial kasalliklari ayniqsa uzoq davolash o'tkazilganda rabdomioliz holatlarini uchrashi, buyraklar va jigar tomonidan og'ir buzilishlar (asosan, jigar transaminazalari faolligini oshishi) preparatni 40 mg dozada qabul qilinganida oshadi.

Maxsus yo'riqnoma:

*Buyrak tomonidan.* Rozuvastatinni yuqori dozalarda ayniqsa 40 mg da qo'llaganda laborator tasdiqlangan proteinuriya kuzatiladi, ko'pincha bu buzilishlar vaqtinchalik tabiatga ega. Proteinuriya buyrakdagi mavjud kasalliklarni o'tkir rivojlanishiga va progressirlanishiga sababchi hisoblanmasligi isbotlangan. 40 mg dozada qabul qilinganda buyrak tomonidan og'ir o'zgarishlar chastotasi ortadi. Standart monitoring dasturida preparat dozasi 40 mg dan belgilanganda buyrak funksiyasi tekshirilishi shart.

*Skelet mushaklari tomonidan.* Rozuvastatinning har qanday dozasini qabul qilish fonida, ko'proq >20 mg mialgiya ko'rinishidagi buzilishlar (kam hollarda rabdomioliz) kuzatilgan. Kombinirlangan ezetimib va GMG-KoA-reduktaza ingibitorlari qo'llanilganda juda kam holatlarda ma'lum bo'lgan farmakologik ta'siri istisno emas. Shunga ko'ra, preparatni kombinirlangan holatda qo'llashda alohida ehtiyotkorlik zarur. Rozuvastatinni 40 mg dozada qabul qilish fonida GMG-KoA-reduktaza ingibitorlari boshqa turlarini qo'llashda ham rabdomioliz soni oshadi.

*KFK darajasini aniqlash.* Faol jismoniy mehnatda yoki KFK ni oshishiga sabab bo'luvchi va noto'g'ri natija olish mumkin bo'lgan holatlar bo'lmasligi kerak. Davolashni boshlanishidan oldin KFK konsentratsiyasi oshganda qayta KFK konsentratsiyasini tekshirish 5-7 kundan keyin bo'lishi kerak. Agarda qayta olingan KFK konsentratsiyasi oldingi olingan natijani tasdiqlasa - ya'ni KFK konsentratsiyasi oshgan bo'lsa, davolashni boshlash to'g'ri emas.

*Davolashni boshlashdan oldin.* Rozuvastatin va GMG-KoA-reduktaza ingibitorlarini miopatiya va rabdomiolizga moyilligi bor bemorlarda ehtiyotkorlik bilan qo'llash zarur. Miopatiya, rabdomioliz rivojlanishi xavf omili hisoblanadi. Buyrak funksiyasi buzilishi, gipotireoz, shaxsiy va oilaviy anamnezida irsiy mushak kasalligi mavjudligi, anamnezida fibratlar va GMG-KoA-reduktaza

ingibitorlari qo'llanilganda mushaklar zaharlanishi holatini mavjudligi, surunkali alkogolizm, preparatning qon plazmasidagi miqdori oshishi mumkin bo'lgan holatlar, fibratlar bilan bir vaqtda qo'llash. Shu turdagi bemorlarda dorini belgilashdan avval foyda xavf muvozanatini hisobga olishi, doimiy klinik monitoring tavsiya etiladi. Davolashni boshlashdan oldin KFK konsentratsiyasi oshsa davolashni boshlamaslik kerak. *Davolash davrida.* Agarda mushaklarda tushunarsiz og'riqlar, quvvatsizlik yoki qaltirashlar, xususan bemor o'zini yomon his qilsa va tana haroratini oshishini kuzatsa shifokorga murojaat qilish kerak. Bu holatlarda KFK konsentratsiyasini aniqlash kerak. KFK konsentratsiyasi ( $>5$ ) dan oshsa yoki mushak tomonidan og'ir simptomlar noqulaylik tug'dirganda davolashni to'xtatish kerak. Kreatinkinaza va simptomlarni normallashtirgandan so'ng davolashni Rozuvastatin yoki alternativ preparatlar- GMG-KoA- reduktaza ingibitorlari eng kam dozada bemor holatini monitoring qilish sharti bilan qo'llanadi. Simptomlar yo'qligida KFK miqdorini doimiy monitoring qilish shart emas. Bemorlar boshqa preparatlarni GMG-KoA- reduktaza ingibitorlari fibrat kislota bilan, shu o'rinda gemfibrozil, siklosporin, nikotin kislota preparatlari, proteaza ingibitorlari va makrolid antibiotiklarni qabul qilganda bemorlarda miozit va miopatiya soni oshishi kuzatilgan. Gemfibrozil bir vaqtda GMG-KoA- reduktaza ingibitorlari bilan qo'llanilganda miopatiya rivojlanish xavfi oshadi. Rozuvastatin va gemfibrozilni bir vaqtda qo'llash tavsiya etilmaydi. Rozuvastatin va fibrat yoki niatsinni bir vaqtda qo'llaganda uning lipid darajasini pasaytirish ta'sirini har taraflama o'lchab ko'rish shuningdek bunday kombinirlangan holatni potensial xavfini hisobga olish kerak. Preparat dozasini 40 mg dan fibratlar bilan qo'shib qabul qilish- qarshi ko'rsatma hisoblanadi. Rozuvostatinni quyidagi holatlarda qabul qilish kerak emas: og'ir o'tkir miopatiya yoki buyrak etishmovchiligiga sabab bo'luvchi masalan sepsis, arterial gipotenziya, umumiy xirurgik amaliyot o'tkazish, travma, moddalar almashinuvi buzilishi, endokrin buzilishlar yoki elektrolit balansini yuqori darajada buzilishi yoki boshqarib bo'lmaydigan epilepsiya. *Jigar tomonidan.* Boshqa preparatlar qatori GMG-KoA- reduktaza ingibitorlari - Rozuvastatinni alkogolni ko'p iste'mol qiluvchi va jigar kasalligi bor bemorlarga ehtiyotkorlik bilan buyurish lozim. Davolashni boshlashdan oldin jigar funksiyasini monitoring va davolash boshlangan 3 oy keyin tekshirish lozim. Agarda

transaminazalar plazmada 3 marta oshsa, Rozuvastatinni to'xtatish yoki dozasini kamaytirish lozim. Preparatni 40 mg dozada qabul qilinganda jigar tomonidan buzilish holatlari ko'p bo'ladi. Bemorda gipotireoz yoki nefrotik sindrom natijasida yuzaga kelgan ikkilamchi giperxolesterinemiya bo'lsa asosiy kasallikni oldin davolash kerak.

*Proteaza ingibitorlari.* Rozuvastatin laktozani saqlaydi. Ba'zi irsiy kasalliklari (galaktozani o'zlashtira olmaslik, laktaza defitsiti) bor bemorlarda Rozuvastatinni qo'llash qarshi ko'rsatma xisoblanadi.

*O'pkaning interstitsial kasalliklari.* Statinlar guruhidagi ba'zi preparatlarni qabul qilish fonida, ayniqsa uzoq vaqt mobaynida davolashda o'pkaning interstitsial kasalliklari rivojlanish holatlari kuzatilgan. Kasallik belgilari hansirash, balg'amsiz yo'tal va umumiy ahvolining yomonlashishi (tez charchash, holsizlik, tana massasi kamayishi va isitma) bo'lishi mumkin. O'pkaning interstitsial kasalliklari rivojlanishiga shubha bo'lganda statinlarni qabul qilishni to'xtatish zarur.

*Qandli diabet.* Nahorda glyukoza miqdori 5.6-6.9 mmol/l bo'lgan bemorlarda Rozuvastatinni qo'llash qandli diabet rivojlanish xavfini oshiradi.

*Homiladorlik va emizikli davrda qo'llanilishi.* Rozuvastatinni qo'llash mumkin emas. Reproduktiv yoshdagi ayollar kontratseptiv vositalarini qabul qilishi kerak. Xolesterin va xolesterin biosintezining boshqa mahsulotlari homila rivojlanishi muhim bo'lib, homiladorlarda GMG-KoA- reduktazaning ingibirlanishining potensial xavfi davolash samarasidan yuqori. Hayvonlarda o'tkazilgan tadqiqot natijalari uzoq vaqtgacha toksik ta'siri borligidan guvohlik beradi. Preparatni qo'llab davolash mobaynida homiladorlik bo'lsa zudlik bilan to'xtatiladi. Preparatning ko'krak suti bilan ajralishi to'g'risida ma'lumotlar yo'q.

*Bolalar.* 10 yoshgacha bo'lgan bolalarda preparatni qo'llash tavsiya etilmaydi. Rozuvastatinni qabul qilish fonida o'sish tempi, tana massasi, tana vazni indeksi va 10 dan 17 yoshgacha bo'lgan o'smirlarda Tanner shkalasi bo'yicha jinsiy rivojlanishning ikkilamchi belgilarning shakllanishi aniqlansa, bir yil davomida chegaralanadi. Bolalar va o'smirlar ishtirokida o'tkazilgan klinik tadqiqotlarda Rozuvostatinni rivojlanishga ta'sir qilmasligini ko'rsatgan. 52 hafta mobaynida Rozuvostatinni qabul qilgan bolalar va o'smirlar ishtirokida o'tkazilgan qo'llash tajribasi uzoq qo'llanilganda (>1) preparatning jinsiy klinik tadqiqotlarda KFK

konsentratsiyasi normaning yuqori chegarasidan 10 marta oshishi, bundan tashqari jismoniy zo'riqish yoki sport mashg'ulotlaridan so'ng skelet muskullari tomonidan kuzatiladigan belgilar kattalar ishtirokida o'tkazilgan klinik tadqiqotlardagiga nisbatan ko'proq kuzatilgan.

*O'zaro ta'siri:*

Rozuvastatin va sikloporinni bir vaqtda qo'llaganda Rozuvastatin AUC qiymati o'rtacha 7 marta sog'lom insonlarnikidan ko'proq bo'ladi. Qon plazmasidagi siklosporin miqdori bunda o'zgarmaydi. Boshqa GMG-KoA reduktaza ingibitorlarini qo'llagandagi kabi davolashni boshlanishida yoki bemorlarda Rozuvastatin dozasi oshib ketganda birvaqtning o'zida vitamin K antagonistlarini (varfarin yoki boshqa bilvosita antikoagulyantlar) qabul qilganida protrombin vaqti uzayishi mumkin. Rozuvastatin bilan davolashni bekor qilish yoki dozasini kamaytirish Xalqaro Normallashtirilgan Munosabatni (XNM) ko'rsatkichlarini kamayishiga olib kelishi mumkin.

Rozuvastatin va gemofibrozilni birvaqtda qo'llash Rozuvastatinning  $C_{max}$  va AUC ko'rsatkichlarini 2 marta oshishiga olib keladi. Dori vositalari bilan spetsifik o'zaro ta'siri tadqiqot natijalariga muvofiq fenofibratlar bilan ahamiyatli farmakokinetik o'zaro ta'siri yo'q, biroq istisno emas. Gemofibrozil, fenofibrat, boshqa fibratlar va niatsin (nikotin kislota) lipidlar miqdorini kamaytirish uchun qo'llaniladigan dozasi (>1g/sutka) GMG-Ko-A reduktaza ingibitorlarini bir vaqtda qo'llaganda bu preparatlar alohida qo'llanilganida ham miopatiya rivojlanishiga olib kelishi mumkinligi sababli miopatiya rivojlanish xavfini oshiradi. Fibratlar bilan birvaqtda preparatni 40 mg dozada qabul qilish mumkin emas. Bunday bemorlarda preparat qabul qilishni 5mg/sutka dozada boshlashni tavsiya etiladi.

Rozuvastatin va ezetimibni birvaqtda qabul qilganda preparatlardan birortasining AUC va  $C_{max}$  ko'rsatkichlari o'zgarmaydi. Rozuvastatin va Ezetimib o'rtasidagi o'zaro ta'sir nojo'ya ta'sirlar rivojlanishiga olib kelishi istisno emas. OIV - musbat proteaza ingibitorlarini oluvchi bemorlarni davolashda rozuvastatinni bir vaqtda qo'llash tavsiya etilmaydi. Rozuvastatin va antatsidlarni (alyuminiy va magniy gidroksid tutuvchi) bir vaqtda qabul qilganda rozuvastatinning qon plazmasidagi miqdorini 50% ga kamayishiga olib keladi. Agar antatsid rozuvastatindan 2 soatdan so'ng qabul qilinsa, bu ta'siri kuchsiz namoyon bo'ladi. Rozuvastatin va

eritromitsinni bir vaqtda qo'llash rozuvastatinning  $AUC_{(0-t)}$  ahamiyatini -20% ga,  $C_{max}$  ni esa-30% ga kamayishiga olib keladi. Bunday o'zaro ta'siri eritromitsin qabul qilish bilan bog'liq ichaklar motorikasining kuchayishi natijasida kelib chiqadi. Rozuvastatin va peroral kontratseptiv vositalar bilan bir vaqtda qabul qilish etinilesteradiol va norgesterelning oshishiga olib kelishi mumkin. Qon plazmasidagi konsentratsiyasining bunday oshishini peroral qo'llash uchun kontratsepsiya vositasining mos dozalarini tanlashda hisobga olish zarur. Dori vositalari bilan spetsifik o'zaro ta'siri tadqiqot natijalariga muvofiq digoksin bilan klinik ahamiyatga ega o'zaro ta'siri yo'q.

*Sitoxrom R- 450 fermentlar tizimi.*

Rozuvastatin sitoxrom R-450 tizimidagi izofermentlarga ingibirlovchi, stimullovchi ta'sir ko'rsata olmaydi. Shu bilan birga rozuvastatin ushbu izofermentlarga yomon substrat hisoblanadi. Rozuvastatin va flukonazol (CVP 2C9 i CVP 3A4 fermentlar ingibitorlari) orasida klinik ahamiyatga ega o'zaro ta'sir aniqlanmagan. Rozuvastatin va itrakonazolning bir vaqtda qo'llanilishi (SUR3A4 fermentlari ingibitorlari) da AUS-rozuvastatin qiymati 28% oshadi. Bu esa klinik ahamiyatga ega emas. Shunday qilib, dorilar bilan o'zaro ta'siri sitoxrom R-450 tizimidagi fermentlar faolligi bilan bog'liq o'zgarishlar mavjud emas. Davolash - simptomatik, zarur hollarda quvvatlovchi terapiya o'tkazish lozim. Jigar funksiyasi va KFK darajasi monitoringi zarur. Gemodializ o'tkazilishi maqsadga muvofiq emas.

**Jadval №4** ZPLP xolesterin darajalari pasaytirish uchun talab qilinadigan statinlar dozasining qiymatlari.

Preparat	ZPLP xolesterin miqdorini kamayishi						
	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Lovastatin	10mg	20mg	40mg	80mg	-	-	-
Pravastatin	10mg	20mg	40mg	-	-	-	-
Simvastatin	-	10mg	20mg	40mg	80mg	-	-
Fluvastatin	20mg	40mg	80mg	-	-	-	-
Atorvastatin	-	-	10mg	20mg	40mg	80mg	-
Rozuvastatin	-	-	-	-	5mg	10-20mg	40mg

Asosiy gipolipidemik ta'sirdan tashqari statinlarga **pleyotrop** ta'sirlari ta'alluqli.

**Jadval №5** Pleyotrop ta'sirlari

Ta'siri	Mexanizmi		Muddati
	Yogʻ	Yogʻ emas	
<b>1. Endoteliyga ta'siri</b>			
Barer funktsiya saqlanishi	-	+	1oy va koʻproq
Tomir kengaytiruvchi	+	+	1-3 oy va koʻproq
Nostabil pilakchalar turgʻunligi	+	+	4-5 oy va koʻproq
Antiishemik	+	+	3 oy.
Antitrombotik	+	+	1-3 oy.
<b>2. Aterogenezga ta'siri</b>			
Barer funktsiya saqlanishi	-	+	1 oy.
SMX ni proliferatsiyasi va migratsiyasini kamaytirishi	-	+	6 kun
Yalligʻlanishga qarshi ta'siri	?	+	200 kun
Pilakcha qoplamini mustahkamlash	+	+	4 oy.
Lipidlarni kislotali oksidlanishga chidamliligini oshirish	+	+	2 yil.
<b>3.boshqa kardial ta'sirlari</b>			
Antiaritmik regressiyasi	-	+	2-3 oy
Gipotenziv	-	+	6 oy
Aorta xalqasining aterosklerozi ogohlantirishi	-	+	2 oy
Insultlarni oldini olish	-	+	Yillar
Angiogenezni kuchaytirish	?	+	3-5 yil
			1 yil

SYuEni oldini olish	-	+	5 yil
4. boshqa organ va sistemalarga ta'siri			
Qandli diabeti bor bemorlarda prognozni yaxshilanishi	+	+	3-4 yil
Tomir demensiyasi va Alsgeymer kasalligi xavfini kamaytirish	?	+	6 oy-3 yil
Immunodepressiya	-	+	6 oy.
Suyak sinishi va osteoporoz xavfini kamayishi	-	+	3 yil va ko'proq
O'tni xolesterin bilan to'yinishini kamayishi, xolesterin toshlarini erishi	+	+	6 oy.

Giperxolestirenemiyada endotelial disfunktsiyalar: NO ishlab chiqarilishi lokal buzilishi, superoksid miqdori oshadi, bu esa NO ni faolsizlantiradi, ZPLP oksidlanishini stimullaydi va endoteliotsitlar membranasi buzilishga olib keladi, bu esa oksidlangan ZPLP uchun qon –tomir intimalarining o'tkazuvchanligining oshirishiga, monotsitlar, SRO, endoteliotsitlar bilan adgeziya molekulalarining ishlab chiqarilishi stimulyasiyasi sodir bo'ladi hamda E selektinning ham. Statinlar hujayra ichi S-AMF va NO sintezini faollashtiradi, oksidlangan ZPLPga nisbatan endotelotsitlar barer funksiyasi yaxshilanadi. Endoteliotsitlar adgeziv funksiyasi faollashishi va sitoskeletning trombin-indutsirlovchi qisqartirilishini oldi olinadi. Qon-tomir devorining o'tkazuvchanligi pasayadi.

Yallig'lanishga qarshi ta'siri: SRO darajasi pasayishi bilan bog'liq. Eng katta tekshiruvlardan statinlarni SRO darajasiga ta'siri bo'lib, bunda atorvastatinni 80mg/sutka dozasida qo'llanilishi, O'KS belgilarining paydo bo'lishidan boshlab, to dastlabki 24-96 soatlarda, 16 hafta davomida kardial holatlar, insultlar, nostabil stenokardiya mavjud bemorlarni shoshilinch gospitalizatsiyalash holatlari kamayishiga olib kelgan. Adgeziya molekulalari sintezini stimullovchi yallig'lanishga qarshi sitokinlar (IL-1, IL-6, FNO) darajasi kamayadi.

Boshqa samaralari: makrofaglar yordamida arterial qon-tomir devorining infiltratsiyasining kamayish. Endoteliyni xemoatraktan protein ishlab chiqarilishi kamayishi, bu esa leykotsitlarni subendotelial bo'shliqqa ko'chishini tezlashtiradi. Yassi muskullar hujayralarining proliferatsiyasini ingibirlashini va shuningdek, ko'chishini tormozlanishiga olib kelishi. Angioneogenezda ishemizatsiyaga uchragan to'qimalarda endoteliyning hujayralarining sonini ortishi va uning funksiyasini faollashishiga olib keladi. Aterosklerotik pilakchalarning stabillashuvi va fibroz kapsulaning yupqalanishi va zaiflanishi quyidagilarga olib keladi: Yupqalashgan yadroning 30%gacha kattalashishiga olib keladi. Oksidlangan va indutsirlangan ZPLP yallig'lanish jarayoni: a) faollashgan makrofaglar matritsali metalloprotozolga ekspressiyalanadi va kollagen parchalaydi. b) makrofag va t-limfotsitlar yassi mushak faoliyatiga ta'sir etuvchi sitotoksinlar ishlab chiqaradi (IL-1b, INF-g, FNO-a). bundan tashqari ular endoteliyning gemostatik xususiyatlari modellanishida asosiy rolm o'ynab, makrofaglarni protrombinogen holatga faolsizlantiradi. Yallig'lanishga qarshi sitokinlar va metalloprotiazlarni ishlab chiqishini kamaytiradi. Bu esa ularning aterosklerotik pilakchalar qobig'ini o'yuvchi xususiyatini kamaytiradi va ularni destabillashtiradi. Yassi mushak hujayralarini proliferatsiyasi va ko'chishi jarayonlarini buzilishi ateroma potensial hajmining kamayishiga olib keladi.

Aterotromboz. Aterosklerotik kapsulaning yaxlitligini buzish (eroziya, yorilish, yirtilish, yorilish) yuqori trombogen subendotelial tuzilmalar va qon hujayralari bilan pilakcha tarkibiga va qisman yoki to'liq okklyuzion tomir bilan qon quyqasining muqarrar shakllanishiga olib keladi. Bu jarayon aterotromboz deb ataladi. Intravaskulyar trombotsitar tromblarni shakinlanishini sekinlashtiradi: ADF bog'liq trombotsitlar agregatsiyani ingibitsiya kiladi. Trombin sintezini kamaytirish. Plazma fibrinogen darajasini kamaytirish. Fibrinoliz oshishi. Statinlar bilan tromboz profilaktikasi (trombotik asoratlar va shunt trombozi prediktori) AKShdan keyin. Ular qon quyugligini kamaytiradi va tromboksan ishlab chiqarishni kamaytiradi.

Immunodepressiv ta'siri: statinlar yurakni ko'chirishda, ajralish sonlarini kamaytiradi, ya'ni immunodepressiv ta'sir ko'rsatadi.

**Bempedoy kislotalasi** – peroral gipolipedimik dori vositasi.



Dori vositasining ta'sir mexanizmi – yog' kislotalari va xolesterol biosintezi uchun asosiy boshlang'ich modda atsetil-koferment A sintezi uchun substrat xosil qiluvchi ferment ACL - ATF -sitratliyasi (adenozin trifosfat sitratliaza) ingibirlaydi. LDL retseptorlarini rag'batlantirish orqali xolesterin biosintezini kamaytiradi va qondagi LDL xolesterin darajasini pasaytiradi. Bu reaksiya kaskadda statinlar tomonidan bloklangan GMG-CoA reduktaza bilan katalizlanadigan jarayonga qaraganda "yuqorida" bo'ladi.

Bempeidoik kislota va uning faol metaboliti ESP15228 juda uzun zanjirli atsil-KoA sintetaza 1 (ACSVL1) yordamida koferment A (CoA) ETC-1002-CoA i ESP15228-CoAlarga faollashtirishni talab qiladi. Jigarda bempeido kislotasi koenzim A (CoA) yoki ETC-1002-CoA hosilasiga aylanadi, bu xolesterin va yog' kislotalari sintezi uchun substrat beradigan asosiy ferment bo'lgan, ACL to'g'ridan to'g'ri sekinlashtiradi.

Ko'rsatmalar:

- geterozigotli oilaviy giperxolesterinemiya
- statin terapiyasi fonida to'liq tuzalishga erishilmagan, ateroskleroz tufayli kelib chiqqan yurak -qon tomir kasalliklari bilan og'riqan bemorlarda

Bempeidoik kislota ta'sir mexanizmi.

Bempeidoik kislota statinlarga qo'shimcha ravishda ovqat qabul qilishga qaramagan xolda kuniga bir marta 180 mg dozada berilishi kerak. Simvastatin bilan birgalikda qabul qilinganda, uning dozasi 20 mg dan oshmasligi kerak.

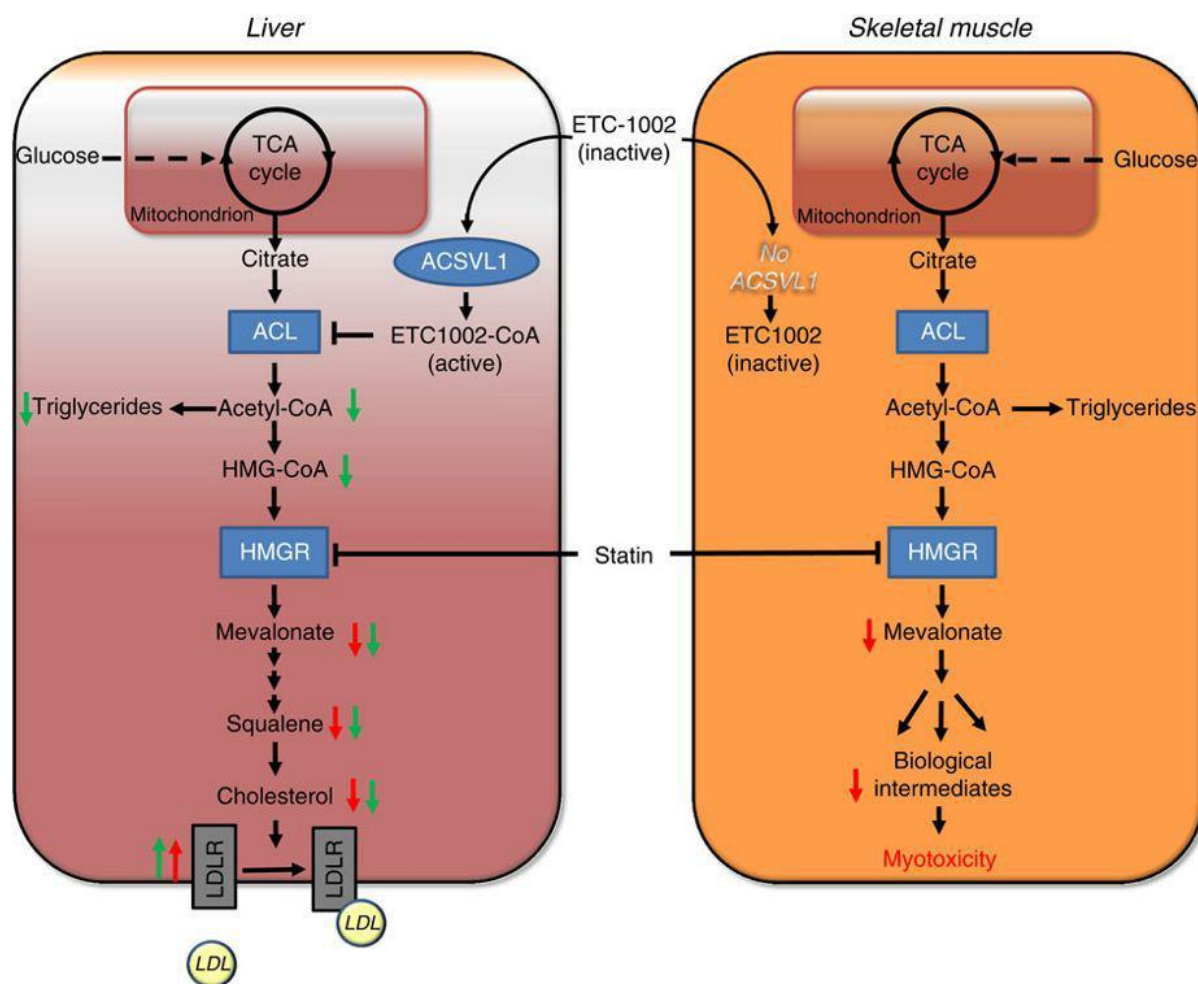
### **Farmakokinetikasi**

Plazmadagi maksimal konsentratsiyaga ( $TC_{max}$ ) erishish vaqti - 3,5 soat

Plazma oqsillari bilan bog'lanishi: bempeidoik kislota - 99,3%,  
P glyukuronid metaboliti - 99,8%, faol metoboliti ESP15228 - 99,2%.

Biotransformatsiyasi

Atsilglukuronid metabolizmi tufayli, u qaytar ravishda aldoketoreduktaza faolligiga asoslangan xolda faol metabolitga aylanadi.



Rasm 4

### Chiqarilishi:

Yarimparchalanish davri ( $T_{1/2}$ )-21 soat.

Eliminatsiyasi: siydik bilan - 70% (asosan atsilglyukuronid konyugati koʻrinishida), najas bilan - 30%.

Nojoʻya taʼsirlari:

Yuqori nafas yoʻllarining infeksiyalari (4,5%), mushaklarning spazmlari (3,6%), giperurikemiya (3,5%), bel ogʻrigʻi (3,3%), qorin ogʻrigʻi yoki bezovtalik (3,1%), bronxit (3%), anemiya (2,8%), jigar fermentlarining koʻtarilishi (2,1%), podagra (1,5%), prostata bezining giperplaziyasi (1,3%), boʻlmachalar fibrilyasiyasi (1,7%), pilakchalar yorilishi (0,5%).

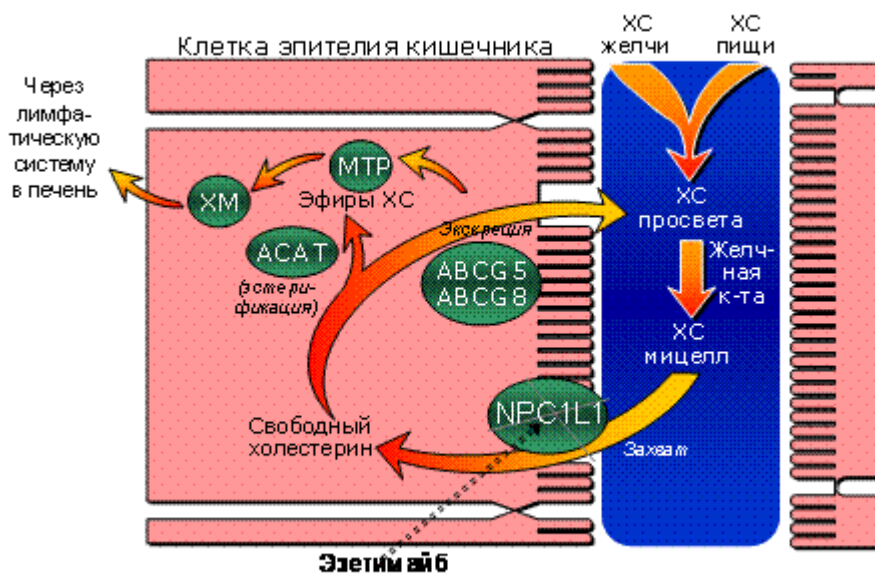
Qarshi koʻrsatmalar:

- jigar kasalligi
- miopatiya xavfi / mavjudligi
- yosh > 80 yoshdan

**Ichakda XS soʻrilishini pasaytiruvchi vositalar**

**Ezitimib.**

**FD:** Preparat ingichka ichakka tushganidan keyin so'rg'ichlarni chetki qirrasida joylashadi, xolesterin absorbsiyasiga ta'sir kiluvchi oqsilga (NPC1L1) ta'sir ko'rsatadi va xolesterin so'rilishini susaytiradi. Natijada, ichakdan jigarga xolesterin kelishi kamayadi va GMG-KoA reduduktaza kompensator faollashishi, ZPLPX, triglitseridlar pasayishi, YuZLP ni qon plazmasida miqdorini oshishiga olib keladi.



no Eys H et al. Expert Opin Pharmacother 2003;4:779 (с изменениями)

Rasm 5

**Qo'llanilishi:** monoterapiya tarzida va statinlar yoki o't kislotalari sekvestrantlari bilan birgalikda qo'llaniladi. Bu holda preparat dozasi 10mg/kun ga tanlanadi (o't kislotalari qabul qilishdan 2 soat oldin yoki qabul qilgandan so'ng 4 soatdan keyin). ZPLP xolesterinni miqdorini kamaytirish uchun va havfsizlik nuqtayi nazaridan ezetimibga statinlarni pastki va o'rta dozasi bilan qo'shib qo'llagan ma'qul. Asosan preparat yaxshi qabul qilinadi.

**Nojo'ya ta'sirlari:** bosh og'rig'i, dispeptik o'zgarishlar, statinlar bilan birga qo'llanilganda mialgiya, holsizlik kuzatilishi mumkin.

**O't kislotalari sekvestrantlari**

**Anion almashinadigan smolalar** (O't kislotalari sekvestranlari) Xolestiramin (Guarem, Kvestran, Kolestipol gidroxlorid, Kolestid).

**Ta'sir mexanizmi.** Xolestiramin - xlor ionlari o't kislota anionlariga almashinadi, ularni reabsorbsiyasini oldini oladi va enterogepatik sirkulyasiyani to'xtatadi. Ularni axlat orqali chiqarilishini oshiradi. Natijada, o't kislotasi sintezi uchun PZLP xolesteriniga talab oshadi,

natijada gepatotsitlar yuzasida PZLPga nisbatan retseptorlar soni oshadi, bu esa qondagi ZPLPxolesterinini kamayishiga olib keladi. Uzoq vaqt qabul qilinganda PZLP xolesterini 10-35% ga kamayadi, YuZLP xolesterini 3-8% ga oshadi, JPZLP oshishi hisobiga plazmada TG konsentratsiyasi oshadi.

**Farmakokinetikasi.** Suvda erimaydi, soʻrilmaydi, lekin ichakda oʻzgarishlarga uchraydi.

**Qoʻllanilishi.** Giperlipoproteinemiya - IIa va IIb turlari boʻlgan bemorlarga UXS va PZLP-XS kamaytirish uchun. Gipertriglitsridemiya bilan birga kelgan giperlipidemiya uchun foydalanilmaydi.

**Nojoʻya taʼsiri.** Gastrointestinal: qabziyat, qorin ogʻrigʻi, koʻngil aynishi, qusish, ich ketish, anoreksiya, meteorizm, steotoreya (yuqori dozalarda - 24 g/ s). Metabolik va elektrolitlar taʼsiri: giperxloremik atsidoz; siydikda kalsiy (ayniqsa, surunkali buyrak etishmovchiligi) ekskretsiyasini oshishi; osteoporoz (uzoq muddat foydalanilganda), toshma va terini taʼsirlanishi.

**Oʻzaro taʼsir:** Tiazidlar, digoksin, digitoksin, qalqonsimon bez gormonlari, amiodaron, propranolol, penitsillin soʻrilishini oldini oladi. Ushbu dorilar smola qabul qilgandan soʻng bir soat oldin yoki 4 soatdan soʻng berilishi lozim.

**Dozalash:** Terapiya past dozalar bilan boshlanadi. Xolestiramin boshlangʻich dozasi 4gr (bir paketchada - 4 grammi kukun yoki bir choy qoshiq) ovqat maxalida 2 marta/kun. Keyinchalik esa, dozani 8-16 grammdan 2 marta/kun oshiriladi. Xolestiramin 4 g plastinka, chaynash va katta miqdorda suyuqliklar bilan qabul qilish (kamida 0,25l). Kolestipol taʼsiri xolestiraminga oʻxshaydi.

**Qoʻllanilishi:** Uzoq vaqt qabul qilish lozim. Kerak boʻlsa umrini oxirigacha. Kattalarda oʻt kislotalari PZLP xolesterin ortishi bilan kechuvchi giperxolesterolemiyada davolash uchun birinchi tanlov dorilar. Kompleks davolash niatsin yoki statinlar bilan birlashtirilishi mumkin. Bolalar va yoshlarni sekvestrantlar bilan davolash cheklangan. Yurak ishemik kasalligida oʻlim 24% ga kamayadi va nofatal OʻMI 19% ga kamayadi: Kolestipol bilan uzoq muddatli davolash va adekvat parhez erkaklarda YuIK xavfini kamaytiradi.

**Nojoʻya taʼsiri.** Koʻpincha oshqozon ichak tizimi tomonidan kuzatiladi. Qabziyat bemorlarning 10% da, 3-10% da qorinda ogʻriq, meteorizm, koʻngil aynishi, qusish, ich ketish; kamdan-kam hollarda

oshqozon-ichakdan qon ketish, xolestsistit va xolelitiaz kuzatiladi. MNS: 1% bosh ogʻrigʻi, bosh aylanishi, bezovtalik, uyquchanlik.

**Boshqacha taʼsirlari:** mushak ogʻrigʻi, artrit, anoreksiya, va holsizlik. ALT va ishqoriy fosfatazani vaqtinchalik biroz koʻtarilishi. fosfor va xlorni oshishi, natriy va kaliyni pasayishi bilan birga kechadi. Baʼzida giperxloremik atsidoz rivojlanishi mumkin.

**Qarshi koʻrsatma va ehtiyot choralari:**

1. Davolash uchun har 3-6 oy da xolesterin va triglitseridlar konsentratsiyasi aniqlash kerak. Xolesterin kamayadigan yoki triglitseridlar konsentratsiyasi koʻtariladigan boʻlsa, kolestipol ichish toʻxtatiladi.

2. Kolestipol qabziyatda juda ehtiyot boʻlib buyuriladi, kichik samarali dozadan boshlanadi.

3. Uzoq muddat foydalanishda qon ketishi mumkin.

4. Gipertireoidizm rivojlanish xavfi mavjud.

5. Tarkibida xlor boʻlganligi tufayli giperxloremik atsidoz rivojlanishi mumkin.

6. Yuqori sezgirlikdan tashqari, absolyut qarshi koʻrsatma yoʻq.

7. Homiladorlikda faqat ogʻir giperlipidemik holatda buyuriladi.

**Oʻzaro taʼsiri.** Kolestipol koʻp dorilarning soʻrilishini kamaytiradi. Boshqa dorilardan 1 soat oldin yoki 4 soatdan soʻng buyuriladi. Quyidagi dorilarni soʻrilishini kamaytiradi: tetratsiklinlar, penitsillin, xenodiol, tiazid, furosemid, gemfibrozil, digoksin va digitoksin, propranolol, vitaminlar A, D, E va K va ulardan kelib chiquvchi etishmovchiliklarda.

**Dozalash.** 5-30 g / kuniga bir maxal yoki kunlik dozani ikki maxalga boʻlib qabul qilinadi. Boshlangʻich doza 5 g kuniga 1-2 marta, keyin har 1-2 oyda 5 g ga oshiriladi. Geterozigot oilaviy giperxolesterolemiyada 30 g/kuniga kolestipol + 3-8 g/kun niatsin beriladi. Dorini ovqatdan 1 soat oldin ichish kerak.

**Antioksidantlar**

- alfa-tiokt kislotasi;
- E, S, V6 vitaminlarini yuqori dozalari;
- selen, A vitaminini davolash dozalari
- oʻsimlik flavonoidlari;
- probukol;

Taʼsir mexanizmi: antioksidantlar PZLP oksidlanishiga qarshi taʼsir koʻrsatib, “koʻpikli xujayralar” shakllanishiga yoʻl qoʻymaydi

Qo‘llanilishi: GL oldini olish uchun, mustaqil ravishda davolashda qo‘llanilmaydi.

**Probukol** butilfenol qatoriga mansub xolesterin miqdorini pasaytirishga nisbatan kuchli faollikka ega bo‘lib, zardobli triglitseridlar darajasiga ta‘sir ko‘rsatadi. Bu esa xolesterin kamayishini ZPLP (5-15-%), hamda ZYuLP (25% gacha) kamayishidan kelib chiqadi. Probukol hujayra ichi yadrodagilipoproteid zarralari tomonidan akkumulyasiyaga uchrab ularning tuzilishini o‘zgartirib, hujayralar bilan ushlab qolishini kuchaytiradi. Bunday tezlashgan ushlab qolinishi ZPLP retseptorlariga bog‘liq emas. Demak, dori vositasi gomozigotali oilaviy giperxolesterinemiya mavjud bo‘lgan bemorlar uchun samaralidir. Samara davolanishning 2-4 haftasidan so‘ng boshlanadi. Maksimal samara 20-50 kunlarda, keyinchalik pasayishi juda sekinlashadi. Probukol, shuningdek, kuchli antioksidant hisoblanadi. ZPLP qayta oksidlanishi aterogenezda muhim bo‘g‘in hisoblanib, chunonchi, ushbu preparat aterosklerozni oldini oladi. JPZLP ga ta‘sir ko‘rsatmay, xolesterol hajmini kamaytiradi. Xolesterol miqdorini (250mg/dl) 6-23% gacha kamaytiradi.

**Farmokokinetikasi:** 2-8% dozasi so‘riladi. Ovqat bilan qabul qilish maqsadga muvofiq. Plazmadagi ulushi dastlabki 3-4 oy davomida ko‘payadi. 500mg 2 mahal kuniga qabul qilinganda, davolanishning 12-oyi oxirida miqdori 19mkg/ml ga etadi. Dori vositasi davomli qabul qilinganda yog‘ to‘qimalrida to‘planadi. YArim eliminatsiya-alfa davri 24 soat. Beta yarim eliminatsiya davri esa 20 kun. Metabolizmi ahlat bilan chiqarib yuboriladi.

#### **Ko‘rsatmalar:**

- II a tip. O‘t pufagi kislotalari bilan qo‘llanilishi probukol samarasini oshiradi.
- Dieta + fibratlar samarasi kam bo‘lganda – III turda.
- Boshqa gipolipodemik vositalar qabul qilolmaganda.
- Birinchi tanlov preparatlari bilan qo‘llash.

#### **Nojo‘ya ta‘sirlari:**

**Oshqozon-ichak trakti;** ich ketish-10%, meteorizm, qorinda og‘riq, ko‘ngil aynash, qusish, qon ketish, dispeptik holatlar. Bu holatlar tranzitor kechadi. Faqatgina 2% bemorlarda oshqozon ichak trakti tomonidan nojo‘ya ta‘sirlar namoyon bo‘lganda, preparatni qabul qilishni to‘xtatish zarur. Ishtaxa yo‘qolishi yoki ishtaxani oshishiga sabab bo‘lishi mumkin.

**Yurak-qon tomir tizimidan:** uzoq davolanganda birdaniga eksperimental hayvonlarda o'lim yuz berishi mumkin. Chunki, probukol yurak miokardiga epinefrinni sezuvchanligini oshiradi hamda buning natijasida yurak qorinchalari fibrilyasiyasiga olib kelishi mumkin. Insonlarda esa, QT interval uzayishi, aritmiyalar, shu bilan bog'liq sinkopal holatlar, yurak qorinchalari aritmiyasi va hatto o'lim holati yuz berishi mumkin.

**Boshqa:** bosh og'rig'i va aylanishi, paresteziyalar, periferik nevrillar, eozinofiliya, gemotokrit miqdori kamayishi, kon'yuktivit, ko'zning yoshlanishi, ta'm sezishni o'zgarishi, tranzitor arterialgiyalar, nikturiya, impotensiya. Qolaversa, bilirubin ko'payishi, ALT, AST, IF, KFK va siydik kislotalarning qon zardobida ortishiga olib kelishi mumkin. Siydikda glyukoza va keratininning ortishiga olib kelishi mumkin.

**Qarshi ko'rsatmalar va ehtiyot choralari:** QT intervali 15% dan ortiq uzaymasligi kerak. Probukolni gipokaliemiya va gipomagnemiya,

O'MI'da, ishemiyada, yallig'lanishda va bradikardiya foydalanilishi mumkin emas. Beta-blokatorlar va diuretiklar bilan birga qo'llanilmaydi. Homiladorlikda qo'llanilmaydi. Probukolni to'xtatilganidan so'ng 6 oy o'tgach homilador bo'lish tavsiya etilgan.

**O'zaro ta'siri:** probukolni QT intervalini uzaytiruvchi dorilar bilan birgalikda qo'llash man qilingan ( tritsiklik antidepressantlar, ba'zi antiaritmik dori vositalar, fenotiazin). Yoki bo'lmachalarni ritmiga va AV blokada chaqiradigan preparatlar. Probukolni klofibrat bilan bir vaqtda tavsiya qilinmaydi.

**Dozalash rejimi:** 500mg 2 mahal sutkasiga ovqat bilan birga.

Sutkalik miqdori 1g dan oshmasligi kerak.

**Lipostabil** - o'simlikdan olingan ko'p komponentli preparat. Tarkibida essensial fosfolipidlar, to'yinmagan yog' kislotalari (lipoy kislotasi 70 %, linolen va olein kislotasi, beta-gidroksiltiofillin.)

**Ta'sir mexanizmi:** fosfotidilxolin YuZLP ni o'zida xolesterinni sorbsiyalash xususiyatini oshiradi. letsitinatsiltransferaza fermenti faollashtirishi hisobiga erkin xolesterinni efirlarga o'tish tezligini oshiradi. YuZLP va ZPLPdagi xolesterin efirlarini jigarga transport qiladi, u erda metabolizmga uchrab, o't kislotasi ko'rinishida organizmdan chiqariladi. Lipostabil xolesterinni arteriya devorlaridan mobilizatsiya qiladi. Preparat qo'llanilganda YuZLPX da JPZLPX miqdori kamayadi, hamda ZPLPX oshadi.

Ikki xil ko‘rinishda ishlab chiqariladi. Kapsula va ampula.

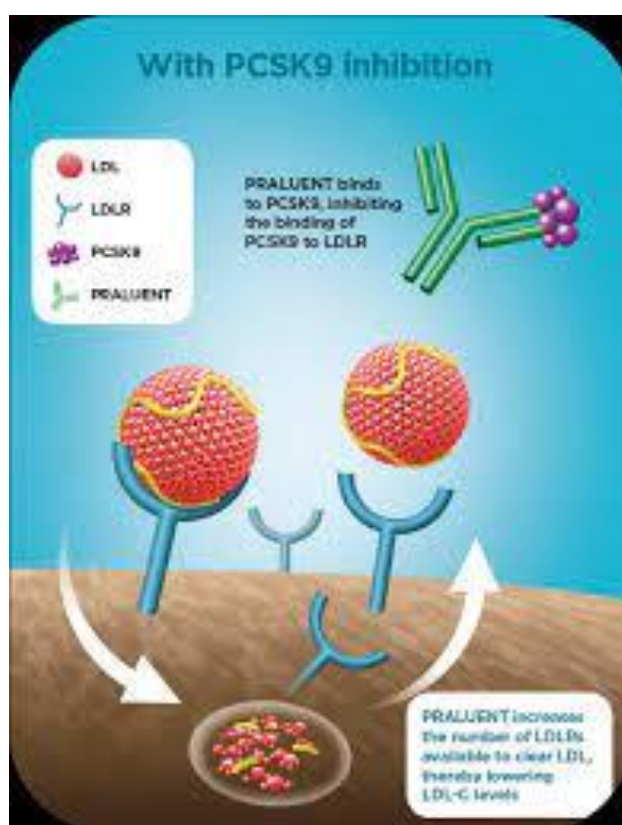
**Dozalash:** ikkita kapsuladan uch mahal ovqatdan oldin. Yog‘li emboliyada tomir ichiga 100 mg, vena ichiga.

3. ZPLPni chiqarish uchun ZPLP-R sonini oshiruvchi vositalar PCSK9 ingibitorlari (Proprotein konvertaza subtilizin–keksin tur 9) Alirokumab- 75 mg va 150mg 2xaftada 1maxal, teri ostiga Evolokumab – 140mg xar ikki xaftada yoki bir oyda 420mg teri ostida.

PCSK - 9 ingibitorlari-bu to‘liq gumanizirillangan monoklonal antitanacha (IgG1). subtilizin-keksin turi- 9 konvertaza protein ingibitori- (PCSK - 9).

### **Farmakodinamika**

PCSK9 gepatotsitlar yuzasida joylashgan ZPLP retseptorlari (R-ZPLP) bilan bog‘lanib, jigarda P-ZPLP degradatsiyasiga olib keladi. R-LPNP-, tizimli qon oqimidagi ZPLP chiqaruvchi bosh retseptorlardan hisoblanadi, shuning uchun PCSK9 ZPLP-R bog‘langanda, qonda ZPLP xolesterinini oshishiga olib keladi. PCSK9 ZPLP-R bilan bog‘lanishini ingibirlab, ZPLP- R sonini ko‘paytiradi. Bu esa ZPLP XSni chiqarishga, shu bilan qonda ZPLP XSni miqdorini kamayishiga olib keladi.



Rasm 6



## Farmakokinetika

### Absorbsiya

50 mg - 300 mg dozasi da aliokumab va 140 mg dozasi da evolokumab teri osti yuborgandan so'ng, qon zardobida aliokumab va evolokumab o'rtacha Tmax 3-7 kun bo'ldi. Aliokumabning farmakokinetikasi 75 mg dozasi da va 140 mg dozasi da evolokumab, qorin yoki elkada bir marta teri ostiga yuborilgandan so'ng o'xshash bo'lgan. Aliokumab va evolokumabning teri osti yuborilgandan keyingi bioerishuvchanlik 85%.

Tarqalishi: Vena ichiga yuborilgandan keyin aliokumab tarqalishi asosan qon aylanish tizimida bo'ladi.

Metabolizm: Metabolizmning maxsus tadqiqotlari o'tkazilmagan, chunki aliokumab oqsildir. Aliokumab kichik peptidlar va alohida aminokislotalarga parchalangan deb taxmin qilinadi.

### **Ko'rsatma:**

- Insulinga bog'liq bo'lmagan qandli diabet
- Lipoproteinlar almashinuvining buzilishi va boshqa lipide miyalar
- Sof giperxolesterinemiya
- Aniqlanmagan giperlipide miya
- Statinlardan effekt bo'lmaganda yoki statinlarni ko'tara olmaslikda

### **Qarshi ko'rsatma:**

- preparatga yuqori sezuvchanlik
- xomiladorlik
- emizikli paytda
- 18 yoshgacha

### **Nojo'ya ta'siri:**

- o'ta sezuvchanlik, allergik vaskulit.
- og'iz -tamoqda og'riq, rinoreya, aksa urish.
- teri qichimasi, qizamiq, ekzema.
- eritemiya/giperemiya, teri qichimasi, shish, og'riq/og'riqli sezuvchanlik.

### **O'zaro ta'siri**

Aliokumabanning boshqa DVga ta'siri:

Aliokumab biologik modda bo'lgani uchun, boshqa DVga xar qanday farmakokinetik effektlari kuzatilmaydi.

Boshqa DV aliokumabga ta'siri:

Ma'lumki, aliokumab uchun nishon bo'lib hisoblangan oqsil, PCSK9 sintezini statinlar va boshqa lipidmodifikatsiyalovchi terapiya

oshiradi. PCSK9 konsentratsiyasining oshishi alirokumabning tizimli ekspozitsiyasini pasaytiradi. Lekin bu 2 haftada 1marta olingandagi ta'sirining davomiyligiga ta'sir ko'rsatmaydi.

Dozasi oshirilganda: Klinik sinovlarda dozasi oshirib yuborilganda hech qanday xavfsizligida o'zgarishlar aniqlanmagan.

### **3. Triglitseridlar almashinuviga ustunligi bilan ta'sir qiluvchi vositalar**

#### **Fibroy kislotasi unumlari**

#### **Fibratlar**

I- avlod

- Klofibrat (atromid, atromidin, miskleron)

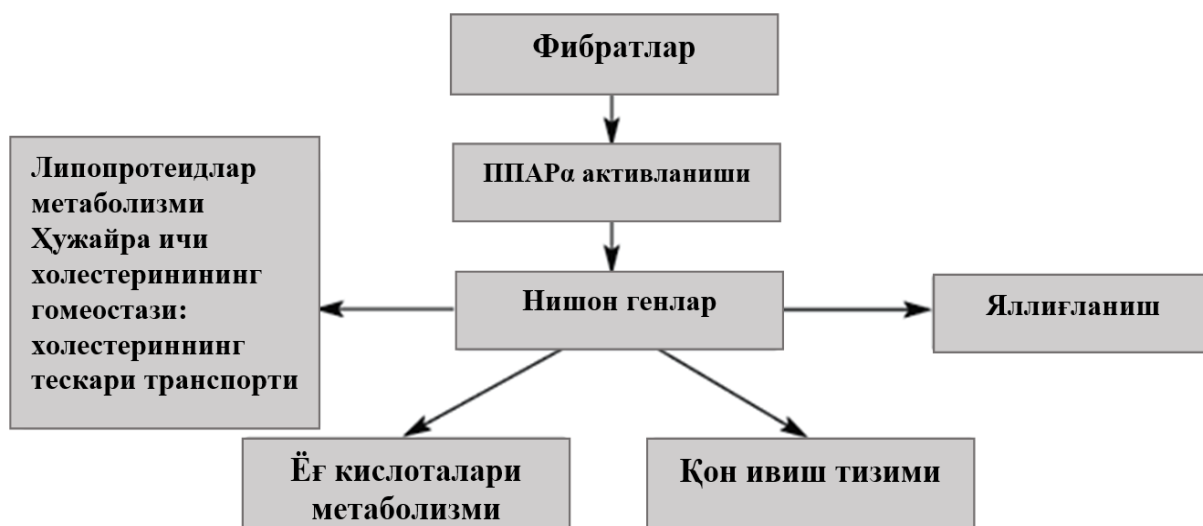
II- avlod

- Bezafibrat (bezomidin)
- Gemfibrozil.

III- avlod

- Fenofibrat (lipantil)
- Siprofibrat (liponor)

Fibratlarga qonda triglitseridlar miqdorini pasaytiruvchi vositalar kiradi. Ushbu vositalar ta'sir mexanizmi yog' kislotalari almashinuvida, xolesterin efirlari, uglevod almashinuvida, yallig'lanish mahsulotlari regulyasiyasida, lipoproteinlipaza faollashuvida muhim rol kasb etadigan proksimal proliferativ faollashuvchi yadro retseptorlari (PPYaR) bilan bog'liq. Fibratlar PPyAR alfa retseptorlarini faollab, jigar va qo'ng'ir yog' to'qimasida joylashgan APO-A-1 (ZYuLP asosiy oqsili) va lipoprotein lipazaga o'tkazadi. PPyAR alfa retseptorlari monotsitlar yangilanishi va ko'piksimon hujayralar paydo bo'lishi va adgeziyasini boshqaruvchi genlar ekspressiyasida qatnashadi. Bundan tashqari fibratlar statinlarga o'xshab GMG-KoA-reduktaza faolligini bloklaydi. Biroq bu effekt statinlarga qaraganda kamroq.



**Klofibrat.** TG va ZPLPXS miqdori pasayadi va ZYuLPXS 10-20% oshadi.

**Ta'sir mexanizmi.** LPL faolligini oshiradi, ZPLP katabolizmi tezligini o'zgartiradi va sintezini pasaytiradi, giperlipidemiya IIb va IV turida triglitseridlar miqdorini miqdorini kamaytiradi.

**Farmakokinetikasi.** MIT orqali tez va yaxshi so'riladi, siydik bilan preparatning 95-99% erkin klofibrat va klofibrat kislota kon'yugatlari ko'rinishida ekskretsiyalanadi. Bog'lanmagan klofibrat kislota plazmadagi konsentratsiyasi SBE va plazmada albumin miqdori past bo'lganda kuzatiladi. Oqsil bilan bog'lanishi 95-99%. Klofibrat kislota yarim chiqish davri sog'lom odamlarda 12-35 soat va SBE 29-88 soat. Klofibrat kislota siydik orqali 60 %i kon'yugatlar holida chiqariladi.

**Ko'rsatmalar.** I turidan tashqari giperlipidemiyaning barcha turlarida qo'llaniladi.

**Nojo'ya ta'siri.** O'tda xolesterin miqdorini oshirib, o't qopida tosh paydo bo'lishiga, ko'ngil aynishi, qusish, diareya, dispepsiya, stomatitlar, gastritlar, meteorizm, kekirish chaqiradi.

**Mushak-skelet sistemasiga ta'siri:** mialgiya, miozitlar, artralgiya (SBK da plazmada albuminlar soni kam bo'lsa, miopatiyalar ham paydo bo'lishi mumkin. Rabdomioliz va giperkaliemiya (SBK bo'lgan bemorlarda). Plazmadagi kreatinkinaza va KFK, ALT va aldolaza oshishi mumkin. KFK ohsa va miozit belgilari paydo bo'lsa dori bekor qilinadi.

**YuQTT:** aritmiyalar, stenokardiya xurujlari kamaygan yoki ko'paygan. Ksantomalar o'rnida shish va flebitlar bo'ladi.

**Siydik ayirish sistemasi:** dizuriya, gematuriya, proteinuriya, oliguriya. Libido pasayishi va impotensiya.

**Jigarga ta'siri:** ALT, AST oshishi.

Bosh og'rig'i, bosh aylanishi, holsizlik, uyquchanlik, teri qurishi, soch to'kilishi. Kam hollarda leykopeniya, agranulotsitoz, anemiya, eozinofiliya.

**Qarshi ko'rsatmalar:** Homiladorlik va emizikli davrda. Birlamchi jigar sirrozi. Jigar va buyrak funksiyasining buzilishi.

Klofibrat gepatobiliar tizimi neoplaziyalari xavfini oshiradi.

**Dorilar bilan o'zaro ta'siri.** Kumarin unumlari bilan qo'llanilganda gemorragik diatez xavfi ortadi.

Furosemid bilan-diuretik effekt ortadi. Sulfanilmochevina unumlari bilan gipoglikemik effekti oshadi. Boshqa fibratlar va statinlar bilan birga qo'llanganda rabdomioliz va miozitar xavfi oshadi, jigar etishmovchiligi paydo bo'lishi mumkin. Xolesteramin klofibrat absorbsiyasini pasaytiradi.

Dozalash: sutkasiga 1 gr dan 2 marta.

**Fenofibrat.**

Siydik kislotasini boshqa fibratlarga nisbatan siydik kislotasi darajasini 10-28% tushirgani uchun urikemiya bilan kelgan giperlipidemiya qo'llaniladi. Ko'proq ZJPLP TG ni tushiradi.

**Dozalash:** sutkasiga 200-400 mg

UX 20-26% ga tushadi, ZPLP 15-30%, TG 40-60%, ZYuLP 22% oshadi.

**Bezafibrat.** Ko'rsatmalar fenofibrat kabi. Sutkalik doza 200mg 3 marta kuniga. Prolongirlangan shakli kuniga 400mg.

**Gemfibrozil.** Triglitseridlar va ZPLP miqdori pasayadi, ZYuLP miqdori 10-20% ga oshadi.

**Ta'sir qilish mexanizmi.** Lipoproteinlipaza faolligini oshiradi, ZPLP katabolizmi tezligini o'zgartirib, sintezini kamaytiradi,

**Farmakokinetika:** MIT orqali yaxshi so'riladi. Maksimum konsentratsiya 1-2 soatda bo'ladi. Biroq uzoq qo'llaganda yig'ilish effekti bo'lmaydi. Hidroksi- va karboksimetil ko'rinishida oksidlanib metabolizmlanadi. Metabolitlar asosan siydik bilan va 6% fekalij bilan chiqariladi.  $T_{1/2}$  - 1 soat.

O't toshlari paydo bo'lishini stimullamaydi, biroq o't litogenligini oshiradi.

**Nojo'ya tasirlari.** Terida toshmalar, qorinda og'riq, diareya, aritmiyalar, gipoxolestatik sariqlik, meteorizm, qabziyat, gipokaliemiya, transaminazalar va ishqoriy fosfatazaning ko'payishi.

**Markaziy nerv sistemasida:** bosh ogʻrigʻi, bosh aylanishi, holsizlik, uyquchanlik, paresteziyalar, giposteziya, taʼm bilish buzilishi, impotensiya, periferik nevit.

Gematologik: gemoglobin va gemotokritni biroz tushishi, gohida leykotsitoz, eozinofiliya. Oʻt pufagida tosh boʻlganda gemfibrozil bekor qilinadi. Boʻlmachalar fibrilyasiyasi, dermatitlar, misteniya, ekzema.

**Qarshi koʻrsatmalar:** oʻta sezuvchanlik. OʻTK. Birlamchi jigar sirrozi. Buyrak funksiyasining buzilishi.

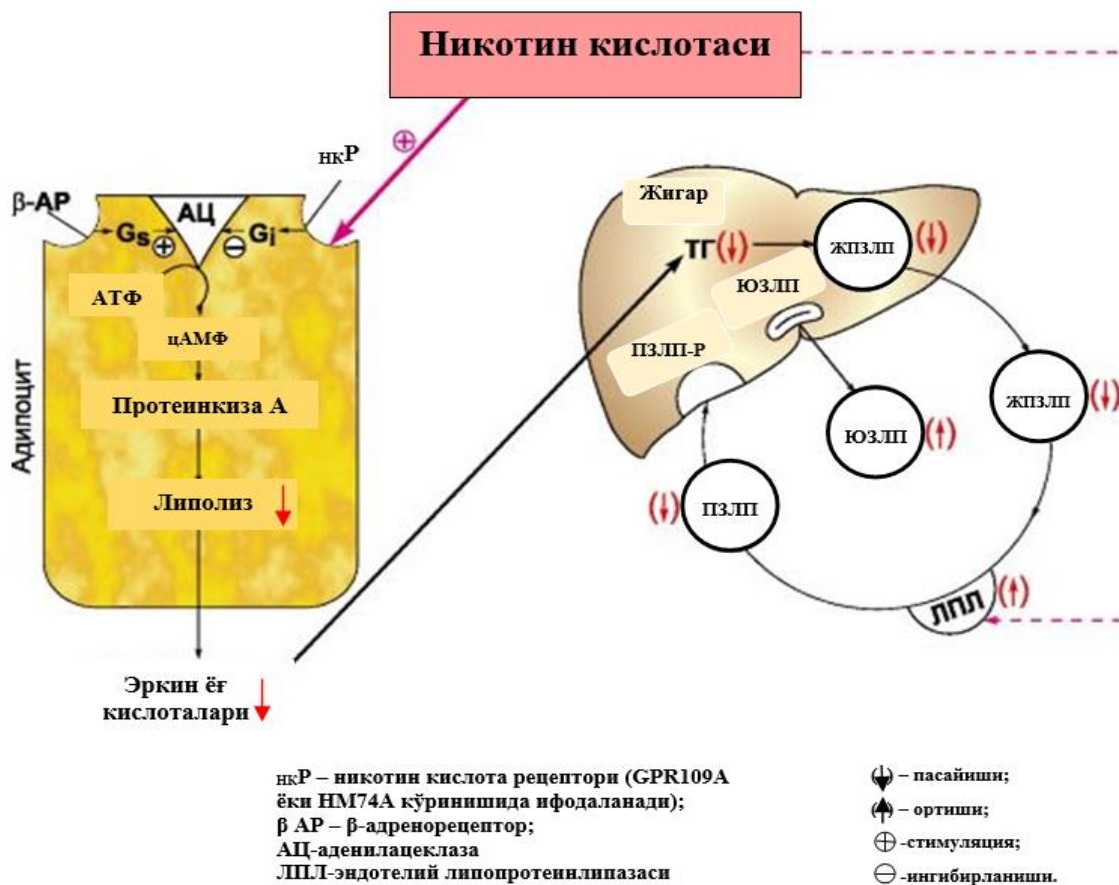
Davolash mobaynida jigar funksional holatini tekshirib turish zarur. Oʻzaro taʼsir: bilvosita antikoagulyantlar effektini kuchaytiradi. Beta-blokatorlar bilan qoʻllaganda, TG darajasini koʻtaradi va YuZLPXS kamaytirishini hisobga olish kerak.

**Dozalash:** 600mgdan kuniga 2 marta, 1,5 g/l gacha koʻpaytiriladi. Agar 3 oy davomida effekt boʻlmasa davolash toʻxtatiladi.

**Siprofibrat. Dozalash:** 100-200 mg kuniga.

**Nikotin kislota vositalari** (xolesterin sintezi ingibitorlari): nikotin kislota (niatsin, enduratsin, Vit PP.), suvda eruvchan vitamin.

**Taʼsir mexanizmi.** Bu jigar tomonidan JPZLP va PZLP sintezini susaytiradi. Toʻqimalarining lipazalarini bloklash hisobiga lipolizni va erkin yogʻ kislotalari mobilizatsiyasini susaytiradi. Lipoproteinlipazani faollashtirishi natijasida yogʻ va triglitseridlarni transporti oshadi. Katta dozalarda niatsin (prostatsiklinga taʼsiri) tomirni kengayishiga sabab boʻladi. Niatsin oshqozon va meʼda sekretor motor faoliyatini oshishiga sabab boʻladi, gistamin ishlab chiqarishini ragʻbatlantiradi. Preparat shuningdek fibrinolitik tizimni faollashtiradi. Niatsin yuqori dozalarda siydik kislota ekskretsiyasini va glyukozaga tolerantlikni kamaytiradi.



Rasm 7

**Farmakokinetikasi** Turli yo‘l bilan qabul qilganda ham yaxshi so‘riladi, u tezda barcha to‘qimalarda metabolizmga uchraydi, va metabolitlari NAD va NADFga aylanadi. Preparatning eng yuqori dozalari foydalanilganda o‘zgarishsiz shaklda siydik bilan chiqariladi. Niatsin foydalanilganda JPZLP darajasini 40% ga, PZLP darajasini 15-30% ga pasayadi, xolesterinni, YuZLP XS darajasi 10-30% ortadi; triglitseridlar darajasini 20-40% ga kamaytiradi.

**Qo‘llanilishi.** Niatsin dietaterapiya fonida xolesterin va triglitseridlarni II, III, IV, V turlarida kamaytirish uchun ishlatiladi, Shuningdek, qo‘shimcha davo sifatida birlamchi giperxolesterolemiyani IIa turida, parhez va smola samarasiz bo‘lganda qo‘llaniladi.

**Nojo‘ya ta’siri.** Barcha nojo‘ya ta’sirlar dozasi bog‘liq: teri qizarishi (vaqt o‘tsa kamayadi, nikotin kislotasini qabulidan 30 daqiqa oldin 325 mg aspirin ichish qizarishni kamaytirishi mumkin); shuningdek (yuqori dozalarda) qichima, toshma, ko‘ngil aynishi, qayt qilish, ich ketishi, kekirish, gipotenziya, taxikardiya, bosh og‘rig‘i, jigar nekrozi yuzaga keladi. Qonda siydik kislota miqdori oshsa, jigar funksiyasi buzilib, qonda glyukozaga tolerantlik pasayadi, shuning uchun har oy qon taxlili, jigar fermentlari faolligini o‘lchash, nahorda

qondagi glyukoza miqdorini tekshirish kerak, keyin esa har 3-4 oyda 1 marta tekshiriladi. (1-4 g / kun qabul qilinganda).

**Qo'llash mumkin bo'lmagan holatlar.** Nikotin kislotaga yuqori sezuvchanlik, jigar sirrozi, podagra, me'da-ichak yarasi, surunkali xoletsistit, yurak aritmiyasi.

**O'zaro hamkorlik.** Ganglioblokatorlar gipotenziv ta'sirini kuchaytiradi.

**Dozalash rejimi.** Davolash ta'siri bo'lishi uchun kamida 2-4 g/kuniga qabul qilinishi kerak. Preparat minimal dozadan ya'ni 0,3 g/kuniga bilan boshlash lozim. Preparat ovqat paytida qabul qilinadi. Maksimal doza 9g/kun.

### **To'yinmagan yog' kislota preparatlari**

#### **Omega-3- yog' kislotalari.**

to'yinmagan yog' kislotalari (TMYOK) eykozapentaen (EPK) va dokozegeksaenli (DGK) almashtirib bo'lmaydigan (essensial) yog' kislotalari plazma lipidlariga, gemostazga va AQB ga faol ta'sir ko'rsatadi. Gipolipidemik ta'siri YaTYoK jigarda triglitseridlar sintezi susaytirishi hisobiga yuzaga keladi. Xususan, ular boshqa yog' kislotalari eterifikatsiyasini kamaytiradi. Ular triglitseridlar miqdorini kamaytiradi. erkin yog' kislotalari miqdorini pasaytiradi. Natijada JPZLP miqdori kamayadi. YuZLP tarkibi kam miqdorda nostabil ko'tariladi. Preparat bilan davolash vaqtida tromboksan A<sub>2</sub> sintezi kamayadi va qon ivish vaqti uzayadi. Preparatlar TMYoK o'tkazilgan MIDan keyin ikkilamchi profilaktika uchun va quvvatlovchi terapiya tarzida foydalaniladi. Hamda endogen gipertriglitseridemiya: IVturda (monoterapiya); IIB/ III (statinlar bilan kombinatsiyada).

**Dozalash:** 2g/sutkada. Ta'siri bo'lmaganda 4 grgacha oshiriladi.

#### **4. Turli guruh preparatlari**

##### **Dekstratiroksin natriy (xoloxin)**

**Farmakodinamikasi.** Sutkalik dozasi 4 gr va ko'proq, ikkinchi tur bemorlarda past zichlikdagi lipoproteidlar miqdorini kamaytiradi. Triglitseridlarga va JPZLP ga ta'siri har xil. Erkaklarda 4 yil davomida 6mg/sutka qabul qilsa zardob xolesteroli 12% gacha tushadi. Preparat ZPLP jigarda hosil bo'lishini va katobolizmini kuchaytiradi. Xolesterol va o't kislotalarini bilialar va fekal ekskretsiyasi orqali chiqishini kuchaytiradi, zardobdagi xolesterol va PZLP ni kamaytiradi.

**Farmakokinetika:** preparat 25% ichakda soʻriladi. Plazma oqsillari bilan toʻliq bogʻlanadi. YArim eliminatsiya vaqti 18 soat. Preparat triyodtironingacha parchanaladi. Siydik va fekaliy bilan oʻzgarmsdan ajraladi. Triyodtironin va monoyodtironin metabolitlari.

**Qoʻllashga koʻrsatmalar:**

1. II tur, ayniqsa II a turidagi yurak patologiyasiz eutireoid bemorlarda.
2. I, III, V turlarda samarasiz.

**Nojoʻya taʼsirlari:**

Gipertireoidizm, uyqusizlik, yurak urib ketishi, tremor, vazn kamayishi, nevrozlar, koʻp terlash, gipertermiya, soch toʻkilishi, diurezni buzilishlari. Preparat miokardni kislorodga boʻlgan talablarini oshiradi. Natijada stenokardiya, supraventrikulyar taxikardiya, qorinchalar ekstrasistoliyasiga olib kelishi mumkin.

**Qarshi koʻrsatmalar:** yurak simptomatikasi yuzaga kelganda preparatni 2-6 kunga bekor qilinadi. Keyin kamroq dozada tavsiya etiladi. 2 mg xoloxin tarkibida tartrozina mavjud boʻlib, allergik reaksiyalar bronxospazmga olib kelishi mumkin. Simptomimetiklar bilan ehtiyotkorlik bilan qoʻllash kerak. Xoloxin jigar, buyrak patologiyasi oshib borganda, gipertenziyada, yodizmida, anamnezida OʻMI boʻlganda, revmatizmida, aritmiyalarda, homiladorlikda qoʻllanilmaydi.

**Oʻzaro taʼsiri:**

Tireoid preparatlari bilan birga qoʻllanilmaydi.

Bilvosita antikogulyantlarni taʼsirini kuchaytiradi. Digitalisdan zaxarlanishini yuzaga kelishini kuchaytiradi. Epinefrin bilan birga qoʻllanilganda YUIK bor bemorlarda aritmiya va yurak etishmasligiga olib keladi. Oʻt kislotalari sekvestrantlari xoloxin absorbsiyasini pasaytiradi. Xoloxin qonda glyukoza konsentratsiyasini oshiradi va diabetik bemorlarda glikozuriya chaqiradi.

**Dozalash rejimi:** 1-2mg/sutka bir marta. Zarur holarda sutkasiga 8mg gacha koʻtarish mumkin.

**Neomitsin.** Yomon soʻriladigan aminoglikozid antibiotik. Xolesterin va oʻt kislotalari rezorbsiyasi susaytiradi va ZPLP miqdorini keskin kamaytiradi. oʻt kislotalari sekretsiyasi oshadi, xolesterinni organizmdagi umumiy miqdori kamayadi – 0.5-2. Ototoksik taʼsiri tufayli keng qoʻllanilmaydi.



**Sorbsion davo:** qondagi ZPLP va JPZLP larni chiqarib tashlash uchun selektiv va noselektiv gemosorbsiya.

Tablitsa № 5 Gipolipidemik vositalarning lipidlar miqdoriga ta'siri.

Preparat	Lipid fraksiyalari nisbatini o'zgarishi					
	Xilomikronlar	JPZLP	ZPLP	ZYULP	Umumiy xolesterin	TG
O't kislotalari sekvestrantlari	0	↑	↓↓	0	↓↓	↑
Fibratlar	0	↓↓↓	0↑↓	↑	↓↓	↓↓ ↓
Probukol	0	0↑	↓	↓	↓	0↑ ↓
To'yinmagan fosfolipidlar va yog' kislotalari	0	↓	↓	↑	↓	↓
Nikotin kislotasi	↓0	↓↓	↓	↑↑	↓	↓↓
Statinlar	0	↓	↓↓↓	↑	↓↓↓	✓ ↓↓
Xolesterin so'rilishi blokatorlari	0	↓↓	↓	↑	↓↓	↓

### **Kombinirlangan terapiya.**

Agar boshlang'ich doza ZPLPX miqdorini tushirishga etmasa, vrach bu preparat dozasini oshirish kerak yoki qo'shimcha davo qo'llash kerak. Agar kombinirlangan terapiya ZPLPX miqdoriga sinergik ta'sir ko'rsatsa, vosita miqdorini oshirmasdan kombinatsiyada qo'llagan ma'qul.

Kombinirlangan terapiya quyidagi xolatlarda samarali:

- Giperxolesterinemiyani davolashda, JPZLP miqdori, o't kislotalarini bog'lovchi smola qo'llaganda oshadi.
- ZPLP va JPZLP miqdori oshganda.
- ZPLP miqdori monoterapiya fonida tushmasa.

1. Statin + ezitimib - maqsadlarga erishish va uzoq muddatli bashoratini yaxshilashga imkon beruvchi samarali, xavfsiz va keng

tarqalgan kombinatsiyadir. Statinlar va ezitimib mexanizmlari turli xil, ammo komplementar: ezitimib tomonidan taqdim etilgan ichakdagi parhez va biliar xolesterinni emirishning bir vaqtning o'zida kamayishi va gepatotsitlar tomonidan past zichlikdagi lipoprotein xolesterinni (LDL xolesterin) ushlab turishning ortishi, statinlar tufayli hujayralar ichida xolesterin konsentratsiyasining pasayishi, umuman, LDL xolesterinning tarkibini kamaytirish imkonini beradi. Eng keng tarqalgan salbiy hodisalar jigar fermentlari va mushak og'rig'i darajasining o'rtacha o'sishi hisoblanadi.

2. PCSK9 ingibitorlari+statinlar- maqsadlarga erishish va uzoq muddatli bashoratini yaxshilashga imkon beruvchi samarali kombinatsiyadir.

3. Gemfibrozil va o't kislotalarini bog'lovchi - smolalar. Bu kombinatsiya ba'zida oilaviy giperlipidemiya davolashda samarali. Lekin bu holat xoletiaz rivojlanishi havfini tug'diradi.

4. GMG-KoA reduktaza ingibitorlari (3gidroksi-3-metiluratsilkoferment o't kislota bog'lovchilari - smola bilan qo'llanilganda gipergistik mexanizm asosida samara oshadi. Bu kombinatsiya oilaviy giperxolesterinemiya davolashda samarali. Provostatin va fluvostatin samarali so'rilishi uchun smoladan 1-2 soat oldin yoki 4 soat keyin qabul qilish kerak.

5. Niatsin va smola. ZJPLP va ZPLP miqdori oshgan giperlipidemiya kasalliklarida va ZJPLP oshgan giperlipidemiya kasalliklarini davolashda samarali kombinatsiya xisoblanadi. Jigarda xolesterin sintezini to'xtatish xususiyatiga ega. SHuningdek, niatsin YUZLP xolesterini miqdorini ishonchli oshiradi. Lipoproteidlar darajasini korreksiyalovchi ta'siri davomli va boshqa preparatlar bilan birga qo'llaganda yangi nojo'ya ta'sirlar yuzaga kelmaydi. Smolalar kislotani neytrallaydi, shu sababdan ularni niatsin bilan qabul qilish me'dani ta'sirlanishini kamaytiradi. Bu preparatlarni birga qo'llash mumkin, chunki niatsin smolalar bilan bog'lanmaydi.

6. Niatsin va reduktaza ingibitorlari, har bir preparatlarni alohida qo'llagandan ko'ra samarali (oilaviy qo'shma giperlipidemiya va oilaviy giperxolesterinemiya davolashda). Transaminazalar va kreatinkinazalar miqdorini doimiy ravishda tekshirib borish kerak bo'ladi.

7. Neomitsin va niatsin. Giperxolesterinemiya, aralash giperxolesterinemiya yoki oilaviy qo'shma giperlipidemiya bilan kasallangan bemorlarni davolashda ular bir-birini to'ldiradi. Bunday

birgalikda qo‘llash boshqa davolash sxemalarini yomon o‘tkazganda qo‘llaniladi.

8. Smola, niatsin va reduktaza- uchlik kombinatsiya. Yuqoridagi preparatlar ZPLP ning ko‘tarilishi bilan kechadigan og‘ir giperlipidemiya kasalliklari bo‘lgan bemorlarda xolesterinning zardobdagi miqdorini normaning quyi chegarasigacha tushirishda bir-birini to‘ldiruvchi ta’sir ko‘rsatadi. Bu birgalikda qo‘llashning samarasi davomli hamda minimal toksik ta’sirga ega.

9. Statinlar va xolesterin absorbsiyasi blokatorlarini birga qo‘llash (Vitorin) ZPLP xolesterini miqdorini samarali kamaytiradi.

### **Jadval № Giperlipidemiya va medikamentoz davolash.**

<b>Tur</b>	<b>Tanlov preparati</b>	<b>Kombinirlangan preparat</b>	<b>Alternativ</b>
I			
IIa	Xolesteramin yoki Statinlar	Niatsin	Statinlar
IIb	Gemfibrozil, niatsin	Xolesteramin	Xolesteramin, statinlar, klofibrat
III	Gemfibrozil, niatsin	Statinlar	Statinlar, klofibrat, estrogenlar
IV	Gemfibrozil, niatsin	Gemfibrozil, niatsin	Klofibrat
V	Gemfibrozil, niatsin		Klofibrat, estrogenlar, baliq moyi

Alternativ buyurish yoki qo‘shimcha ikkinchi preparat – 160 mg/dl (4,1 mmol/l) va undan ko‘p + ikki yoki undan ortiq YuIK xavf omili bo‘lganda belgilanadi. Davolashdan maqsad birinchi holatda – 160 mg/dl gacha tushirish, ikkinchi holatda esa 130 mg/dl dan pastga tushirish. Stabil KAK (koronar arteriyalar kasalligi) bo‘lgan bemorlarga PZLP xolesterolining 130 mg/dl va undan yuqori ko‘rsatkichlarida davolash boshlanadi va 100 mg/dl va undan pastgacha tushguncha davom ettiriladi.

Giperxolesterolemiyani davolash uchun (ZPLP xolesterolni ortishi) birlamchi tanlov preparati bo‘lib: niatsin, statinlar, sekvestrantlar, o‘t kislotalari. Tanlov ZYuLP ning individual konsentratsiyasidan,

boshqa tibbiy muammolar, davolash maqsadi, narxlardan kelib chiqqan holda amalga oshiriladi.

Agar ZYuLP darajasi past bo'lsa, eng yaxshi preparat niatsin hisoblanadi. Boshqa tomondan, agar anamnezida podagra, yara kasalligi, glyukozaga tolerantlikning buzilishi va yoki bemor gipoglikemik preparatlar qabul qilsa, u holda niatsin buyurmaslik lozim. Bunday statusda sekvestrantlarning niatsin yoki statinlar bilan kombinatsiyasi ko'proq samara beradi.

ZPLP ning engil yoki o'rta darajada ko'tarilgan, parhez va mashqlar bilan nazorat qilib bo'lmaydigan bemorlarda sekvestrantlarni kichik dozada qabul qilishdan boshlash mumkin (so'rilmagani tufayli). Agar ZPLP konsentratsiyasi sezilarli darajada ko'tarilgan bo'lsa, niatsin va statinlarni buyurish kerak bo'ladi. ZPLP va triglitseridlarning mos ravishda ko'tarilishi (aralash giperlipidemiya) ikki tomonlama ta'sir qiluvchi preparatlarni buyurish kerak, ya'ni, niatsin va statinlar. Kuchsiz o'zgarishlarda fibratlarni buyurish mumkin. Yuqori ehtimol bilan lovastatinning niatsin bilan yoki gemfibrozil bilan kombinatsiyasi samaraliroq bo'ladi. Biroq statinlar va gemfibrozil birgalikda miozitar sonini oshiradi, bu holat niatsin bilan birga qo'llanilganda ham bo'lishi mumkin.

Bemorlarga kombinirlangan oilaviy giperlipidemiya tanlov preparati bu niatsin, keyingisi esa – statinlar.

Gipoalfalipoproteinemiya bo'lgan, jismoniy mashqlar samarasiz bo'lgan bemorlarga past dozalarda niatsin 1000 mg/sut tavsiya qilinadi. ZYuLP konsentratsiyasi doza 1000 mg/sut bo'lganida 25%, 1500mg/sut bo'lganida 30%, 2000 mg/sut dozada 32% oshadi. Biroq anchagina agressiv kombinatsiya hisoblanadi.

Dori tanloviga ta'sir qiluvchi boshqa omillardan biri – anamnez. O't-tosh kasalligi bilan og'riq bemorlar fibratlar qabul qilishi mumkin emas. Bunday holatda tanlov preparati sifatida statinlar, niatsin ba'zan gemfibrozil olinadi. Homiladorlik va laktatsiyada statinlardan foydalanmagan ma'qulroq, niatsin bo'lishi mumkin. Qandli diabet bilan og'riq bemorlarda ko'pincha aralash giperlipidemiya ZJPLP giperproduksiyasi sababli uchraydi, glyukoza almashinuvi buzilganda niatsin kichik dozalarda tavsiya qilinadi.

Bunday bemorlarga statinlar bilan monoterapiya o'tkaziladi, yoki fibratlar bilan kombinatsiyadan foydalaniladi. Nefrotik

sindromli bemorlarda JPZLP giperproduksiyasi kuzatilib, niatsin, fibratlar yoki statinlar bilan davolaniladi.

Medikamentoz davoda gipoxolesterolemik vositalarning o‘zaro hamda boshqa dorilar bilan ta’siriga e’tibor berish kerak. O‘t kislota sekvestrantlari ko‘plab preparatlarga ingibitor sifatida ta’sir ko‘rsatadi. Ular adsorbsiyani pasaytiradi (varfarin, tiazidlar, tireoid o‘rinbosarlar) yoki preparatlar klirensini oshiradi, jigar ichki sirkulyasiyasida (digoksin, varfarin va b.q). Gemfibrozil va statin varfarinning gipotrombonemik samarasini oshirishi mumkin. Miopatiyalar soni statinlar bir vaqtda siklosporin, fibratlar, niatsin va eritromitsinlar bilan buyurilganda tezda oshishi kuzatiladi.

Dorilarning noadekvat buyurilishi dozaning oshib ketish holati va nojo‘ya ta’sirning yuzaga chiqish holatlari kuzatiladi. Masalan: o‘t kislotalari sekvestrantlari aralash giperlipidemiya xato dozalarda qo‘llanilsa; niatsin yoki o‘t kislota sekvestrantlari birdan yuqori dozalarda qo‘llanilsa; glyukozaga tolerantligi buzilgan bemorlarga nisbatan niatsin qo‘llanilsa davo boshida kelib chiqishi mumkin bo‘lgan dorining nojo‘ya ta’sirlari hisobga olinmasa; to‘g‘ri nazoratga olinmagan qandli diabetli bemorlarni aralash giperlipidemiya bilan davolanganida ko‘rishimiz mumkin.

### **Maxsus guruhlar.**

#### **Bolalar**

Kimning ota-onasi yoki buva - buvisi YuIK bilan 55 yoshgacha og‘rigan bo‘lsa, yoki ota-onasida xolesterolning zardobda yuqori konsentratsiyasi : 240 mg/ dl (6,2 mmol/l); 2 yoshdan katta yoki o‘smir yoshdagi bolalarni selektiv skrining tekshiruvidan o‘tkazish kerak, ular xavf omili bo‘lib, ularning chekishi bu xavfni yanada oshiradi. Medikamentoz davo 10 yoshdan katta bolalarda, ZPLP 190 mg/l oshganida yoki 160 mg/l dan oshgan va bir necha xavf omillari bo‘lsa amalga oshiriladi.

#### **Yosh aholi**

Yosh aholi (35 yoshgacha bo‘lgan erkaklar, 45 yoshgacha bo‘lgan ayollar) YUIK xavf omilisiz , PZLP darajasi oshgan 160-220 mg/dl 4,1-5,7 mmol/l va 10 yil ichida rivojlanishi mumkin bo‘lgan YUIK past xavf omili-parhez va mashqlarda yurishlari kerak.

Medikamentoz terapiya – ko‘pincha o‘t kislota sekvestrantlari ZPLP miqdori 220mg/dl boshlanadi. Yosh aholi ikki yoki undan ortiq xavf

omiliga ega bo'lganida (YuIK, ZPLP 160-220 mg/l) kuchliroq davolash kerak.

### **Ayollar**

Umumiy xolesterol konsentratsiyasi va PZLP to'g'ri, YuZLPning koronar kasalliklarda teskari ta'sir ayollar o'limi koronar kasallikda va 65 yoshdan oshganda ham kuzatiladi. KAKli ayolarning menopauza oldi holatida uchrash darajasi past. Hayot uslubini o'zgartirish imkoniyati bo'lmaganda va ZPLP 220mg/dl dan oshgan, ZYuLP 35 mg/dl dan pastroq bo'lgan holatlarda medikamentoz davo qo'llaniladi. Boshqa tomondan esa agar ayolda qandli diabet rivojlanayotgan bo'lsa uning uchrash xavfi erkaklar orasida uchrash xavfiga ekvivalent bo'lib, bunda yana ham faolroq usullardan foydalaniladi. Agar ayolda KAK bo'lsa davo rejasi xuddi erkaklarnikidek bo'ladi. Tadqiqotlar shuni isbotladiki, ayollarning menopauzadan oldingi holatida esterogenlar bilan o'rinbosar terapiya qilinsa, yurak kasalliklarining oldi olinadi va bunday davolash YuIK birlamchi profilaktikasi sifatida qaralishi mumkin, lekin KAKli ayollarda ikkilamchi profilaktika bo'lib hisoblanadi. Bachadoni bo'lmagan ayollarda esterogenlar bilan o'rinbosar terapiya qilish o'zini oqlagan va kam xavf bo'lib hisoblanadi. Intakt bachadonli ayollarda shu terapiyani qo'llash muaammoliroq bo'ladi. Regulyar yo noregulyar qon ketishi kechadigan qari ayollarda progestinlarning lipid va yurakka uzoq ta'siri aniqlanmagan. Lekin postmenopauzada bo'lgan ayollarda o'rinbosar terapiya osteoporoz va urogenital atrofiyani profilaktikasi uchun tez-tez ishlatiladi. Bachadoni bo'lmagan ayollarda esterogenlar o'rtacha dozasi – 0,625 mg/ kunda. Intakt bachadoni bo'lgan ayollarda bunday terapiya muammoliroq ,

### **Qandli diabet**

Diabet bilan kasallanganlarda individual YuIK rivojlanish xavfi 2-4 marta yuqori. Bunday kasallarda YuIK 60% o'lim sababi bo'lib, 50% ga yaqin diabetiklarda periferik tomirlar patologiyasi rivojlanadi. Insulinga bog'liq qandli diabet bilan og'rikan bemorlarda giperlipidemiya extimolligi yuqori, ayniqsa kasallikni yaxshi davolamaganda. Lipoproteinlipaza faolligining pasayishi JPZLP va xilomikronlar konsentratsiyasining ortishiga, YuZLPning esa kamayishiga olib keladi. Ba'zi insulinga bog'liq qandli diabet bilan xasta bemorlarda insulin etishmovchiligi natijasida etilmagan PZLP retseptorlari rivojlanishiga hamda mos ravishda PZLP ning qon

zardobidagi miqdori ortishi mumkin. Insulingga bog‘liq bo‘lmagan qandli diabetda plazma triglitseridlarining ortishi kuzatiladi (ko‘pincha JPZLP va xilomikronlar klirensi pasayishi oqibatida jigar tomonidan JPZLP ishlab chiqarilishining ko‘payishi tufayli). Jigarning JPZLPni ortiqcha ishlab chiqarishi giperinsulinemiya va kaloriyaga talab ortishi bilan izohlanadi. JPZLP va xilomikronlar klirensi pasayishi insulinrezistentlik oqibatida lipoproteinlipaza faolligining kamayganligi bilan tushuntiriladi. YuZLP past konsentratsiyasi YuZLP zarrachalar – YuZLP asosiy antiaterogen zarrachalar konsentratsiyasi kamayishi bilan bog‘liq. Insulinga bog‘liq qandli diabetdagi lipid buzilishlari yuqorida ko‘rsatilganlar bilan chegaralanib qolmaydi. Giperglikemiya bo‘lgan bemorlarda “yaxshiroq” va ko‘proq agregatsiya va oksidlanishga uchraydigan glikozilirlangan lipoproteinli zarrachalar hosil bo‘ladi. Glikozilirlangan PZLPga bog‘liq bo‘lmagan retseptor orqali tozalanadi. Ularning plazma yarim emirilish davri normal PZLPga qaraganda 25% ga uzoqroq. Oksidlangan va glikozilirlangan PZLPni makrofaglar kuchliroq fagotsitoz qiladi va ko‘piksimon hujayralarning hosil bo‘lishi ortishi bilan aterogen jarayon rivojlanishini “engillashtiradi”. Ba’zi insulinga bog‘liq qandli diabet bemorlarida YuIK rivojlanishi xavfi juda yuqori va shuning uchun mutaxassislar ularga KAK bo‘lgan holda PZLP xolesterol darajasini 100mg/dldan past (2,6 mmol/l) ushlab uchun davolanishni tavsiya qiladilar.

### **Qariyalar**

Shuni yodda tutish kerakki, gipoxolesterolemik davolash bemorning xronologik yoshiga emas, balki psixologik yoshiga (yondosh kasalliklarning borligi, og‘irlik darajasi, mental status, o‘rganish qobiliyatlari va tibbiy yordamga bo‘lgan umidiga) asoslanadi. Surunkali jarayonlarni davolash har doim ham umrni uzaytirmaydi, lekin kasallanishni kamaytirishi, harakatni ko‘paytirishi hamda mustaqil funktsiya bajarishni uzoq vaqtga saqlab turishga yordam beradi. Boshqacha qilib aytganda davolanish bemorning hayot sifat darajasini yaxshilaydi. KAK bo‘lmagan qari bemorlarda dori vositalari bilan davolash YuIK xavf omillari bor yo‘qligiga bog‘liq. Agar bemorda xolesterolning miqdori yuqori ko‘rsatkichlarda bo‘lsa va ikki yoki undan ortiq xavf omili mavjud bo‘lganda medikamentoz davolash kechiktirmagan holda belgilanadi.

### **Nazorat testlari:**

1. niatsinni buyurish uchun ko'rsatmalarni ayting:

- 1)zardobda xolesterinning ortishi
- 2)triglitseriidlarning ortishi
- 3)urekemiya
- 4)fibrinoliz faollashuvida
- 5)PZLP va JPZLP ning kamayishi
- 6)semirishda

2. Gemfibrozil nojo'ya ta'sirlariga kirmaydi:

- 1)dispepsiya, xolestatik sariqlik
- 2)xolelitiaz
- 3)fibrinoliz faollashuvi
- 4)taxikardiya
- 5)miasteniya, rabdomioliz

3. Qandli diabet kasallangan bemorda JPZLP va PZLP miqdorining ortganligi aniqlandi. Ma'qul bo'lgan gipolipidemik preparatni ko'rsating:

- 1) probukol
- 2) xolestiramin
- 3) kolestipol
- 4) atorvastatin
- 5) xoloxin

4. Birlamchi va ikkilamchi YuIK profilaktikasi uchun gipolipidemik preparatni ko'rsating:

- 1) siprofibrat
- 2) enduratsin
- 3) omego-3
- 4) rozuvastatin
- 5) xolesteramin

5. Qonda triglitseridlar miqdorini kamaytirishda gipolipidemik tanlov preparatini ayting:

- 1) kvestran
- 2) xolestiramin
- 3) niatsin
- 4) atorvastatin



5) rozuvastatin

6. Niatsinning nojo'ya ta'sirini ko'rsating:

- 1) dispepsiya, qichishish, sariqlik
- 2) oq dermografizm
- 3) fotosensibilizatsiya
- 4) tizimli qizil bo'richa sindrom
- 5) bradikardiya

7. Gemfibrozilning farmakodinamik ta'sirini ayting:

- 1) triglitseridlar konsentratsiyasini pasaytiradi
- 2) YuZLP miqdorini oshiradi
- 3) JPZLP klirensini kamaytiradi
- 4) xolesterin ekskretsiyasini kamaytiradi
- 5) Yog'lar lipolizini oshiradi

8. Xolesteraminning farmakodinamik ta'sirini ayting:

- 1) O't kislotalarini absorbsiyalaydi
- 2) endogen xolesterinni ingibirlaydi
- 3) lipoproteinlipaza faolligini oshiradi
- 4) triglitseridlar miqdorini kamaytiradi
- 5) YuZLP miqdorini kamaytiradi

9. Fibratlarni buyurishni talab qiladigan holatni ko'rsating:

- 1) giperxolesterinemiyada tanlov preparati
- 2) qandsiz diabet
- 3) triglitseridlarning past ko'rsatkichi
- 4) gipertriglitseridemiya
- 5) gomozigot gipertriglitseridemiya

10. Statinlar ta'sir mexanizmini ko'rsating:

- 1) xolesterol sintezini kamaytirish
- 2) GMG-KoA-reduktaza ingibitori
- 3) xlor ionlari bilan almashadi
- 4) lipoproteinlipaza faolligini oshiradi
- 5) prostoglandinlar sintezini kamaytiradi

11. Simvastatin buyurishga ko'rsatmani ayting:

- 1) II B turi 40-80 mg/sut

- 2) I turi 20 mg dan 3 marta/sut
- 3) statin+xolestiramin kombinatsiyasi
- 4) simvastatin+rozuvastatin kombinatsiyasi

12. Statinlar xarakteristikasi:

- 1) parhez o'rnini bosadi
- 2) IKKS da buyuriladi
- 3) parhez o'rnini bosmaydi
- 4) semirishda qo'llaniladi

13. Niatsinning farmakodinamik ta'siri:

- 1) JPZLP sintezini kamaytiradi
- 2) siydik pufagi atoniyasini chaqiradi
- 3) periferik vazodilyator
- 4) me'da motorikasini kamaytiradi

14. Statinlarning pleyotrop ta'sirini ko'rsating:

- 1) urikozurik
- 2) prokinetik
- 3) barer funksiyani tiklash
- 4) qon tomir kengaytiruvchi, antiishemik (miokard)

15. Simvastatinning farmakodinamik ta'sirini ko'rsating:

- 1) xolesterin biosintezini ingibirlaydi
- 2) JPZLP sintezini kamaytiradi
- 3) YuZLP tarkibini kamaytiradi
- 4) triglitseridlarni kamaytiradi
- 5) metabolizlanmaydi
- 6) ion almashuvchi hisoblanadi

16. Simvastatinning farmakokinetik parametrlarini ko'rsating:

- 1) oqsil bilan yuqori bog'lanuvchanlik
- 2) ovqat biosinguvchanlikni oshiradi
- 3) buyraklar orqali ekskretsiya qilinadi
- 4) yaqqol namoyon bo'luvchi presistem eliminatsiya
- 5) oqsil bilan bog'lanish 13% gacha
- 6) ovqat biosinguvchanlikni kamaytiradi

17. Statinlar bilan davolashda xavfsizlik nazorati usullarini ayting:

- 1) KFK nazorati
- 2) uratlarni nazorati
- 3) okulistning doimiy nazorati
- 4) nevropatolog kuzatuv
- 5) dietolog kuzatuv
- 6) jigar testlari

18. Niatsinning nojo'ya ta'sirlarini ayting:

- 1) taxikardiya
- 2) fibrinoliz kamayishi
- 3) KFK ortishi
- 4) aritmiya chaqirmaydi
- 5) fibrinoliz ortishi
- 6) psevdomembranoz kolit

19. Niatsin buyurishga qarshi ko'rsatma:

- 1) Jigar patologiyasi
- 2) podagra
- 3) o'tkir bronxit
- 4) o'tkir yara
- 5) og'ir gipotenziya
- 6) surunkali pielonefrit

20. Giperlipidemiya indursirlyadigan preparatlarni ayting:

- 1) nifedipin
- 2) alfa-tokoferol
- 3) gipotiazid
- 4) triamsinolon
- 5) lipostabil
- 6) retabolil

21. Giperlipidemiyani kuchaytiruvchi vositalarni ko'rsating:

- 1) aevit
- 2) metilprednizolon
- 3) nerabol
- 4) anaprilin
- 5) diakarb
- 6) mannitol

22. Statinlarning asosiy nojo‘ya tasirlarini ayting:

- 1) karlik
- 2) KFK, KK miqdori oshishi
- 3) miopatiya, rabdomioliz
- 4) anuriya

23. Statinlarni qo‘llashga qarshi ko‘rsatmalarni ko‘rsating, bittasidan tashqari:

- 1) jigardagi faol jarayonlar
- 2) homiladorlik
- 3) stabil stenokardiyasi
- 4) laktatsiya
- 5) 18 yoshgacha bo‘lgan bolalar

24. Statinlarni klinik o‘zaro tasirlarini ayting:

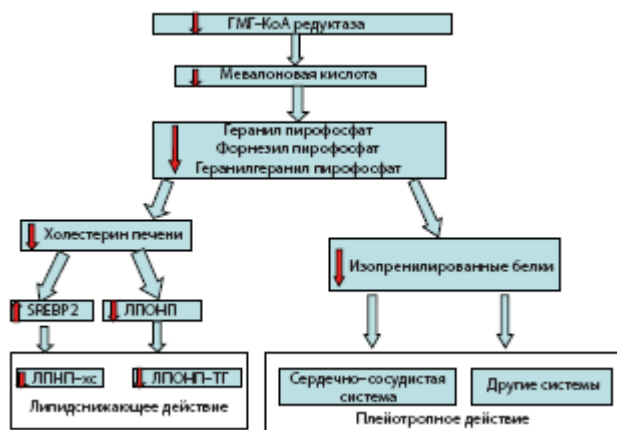
- 1) eritromitsin qon ketishini kuchaytiradi
- 2) niatsin miopatiyani kuchaytiradi
- 3) fenobarbital kataraktani kuchaytiradi
- 4) simetidin neyropatiyani kamaytiradi
- 5) furosemid - konkurent ingibitor

1. Qaysi guruh gipolipidemik dori vositalari quyidagi sanalgan dorilar va nojo‘ya tasirlarga tegishli ekanligini ko‘rsating?

Gruppa	Preparat	Nojo‘ya ta’sir
1. Fibroy kislota hosilalari ( fibratlar)	A) Simvastatin, atorvastatin	a) xolelitiaz, miopatiya, rabdomioliz, dispepsiya
2. 3-gidroksi-3-metilglutaril-Ko-enzim-A-reduktaza ingibitorlari (statinlar)	B) enduratsin, niatsin	b) taxikardiya, giperglikemiya, me’da shirasi gipersekretsiyasi, terining qizarishi
3. Nikotin kislota preparatlari	V) fenofibrat, gemfibrozil	v) miopatiya, mialgiya, jigar fermentlari faolligi oshishi, katarakta.

2. Qaysi guruh preparatlari quydagi ta'sir mexanizmiga ega:

- 1) statinlar
- 2) o't kislota sekvestrantlari
- 3) fibratlar
- 4) antikoagulyantlar
- 5) nikotin kislota unumlari



3. Quyida ko'rsatilgan rasmdagi preparatlarni kombinatsiyasidan qanday nojo'ya ta'sirlar kelib chiqadi?

- 1) diareya, uyquchanlik
- 2) AD ko'tarilishi, katarakta
- 3) miopatiya, rabdomioliz
- 4) giperglikemiya, giperurikemiya
- 5) koma, kollaps



## **Talabalar uchun vaziyatli masalalar:**

### Masala №1

48 yoshli bemorga quyidagi tashhis qo'yildi: YuIK, stabil stenokardiya III FS, gipertoniya kasalligi II daraja. Obektiv: YuQS 88 ta/daq., AD 150/90 mm sim.ust. Nafas olish tizimi va hazm qilish tizimi tomonidan o'zgarishlar yo'q. Zardobda xolesterin miqdori 210 mg/dl, beta-lipoproteidlar 190 mg/dl. PZLP 130 mmol/l.dan kam. EKG da III, V5-6 tarmoqlarda davriy o'tib ketuvchi T tishchasining yassilanishi .

1. Yuqorida qo'yilgan tashxis uchun qanday davo o'tkaziladi.
2. Bemorda giperlipidemiyaning qaysi turi
3. Bemorga qanday gipolipidemik preparatlarni buyurgan ma'qul
4. Bu preparatlarning qanday ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlari bor
5. Bu preparatlarning ta'sir mexanizmi

### Masala № 2

50 yoshli bemor sutkasiga 5-6 marta bosuvchi xarakterda to'sh ortidagi, chap qo'lga irradiyatsiyalanuvchi, 2-qavatga ko'tarilganda, emotsional zo'riqishda, uyg'onganidan so'ng birinchi soatlarda, sovuq havoda yuzaga keluvchi og'riqqa shikoyat qiladi. Yarim yildan beri bemor. Anamnezida: O'TK. Obektiv: yurak tonlari bo'g'iqlashgan, puls 80 ta/daq., ritmik, AD 140/80 mm.sim.ust.. O'pkada susaygan vezikulyar nafas, quruq xushtaksimon va g'o'ng'illovchi, g'uvullovchi xirillashlar, nafas chiqarish uzaygan. Xolesterin PZLP 190 mg/dl. EKG tinch holatda patologiyasiz.

1. Klinik diagnoz:
2. Bemorda giperlipidemiyaning qaysi turi:
3. Qaysi preparat bemorga mumkin emas
4. Qaysi preparat bemor uchun samarali
5. Nima uchun aynan shu preparat tanlov preparati xisoblanadi

### Masala № 3.

54 yoshli bemorda rejali ko'rik paytida EKGda chap qorincha oldingi – apikal soxada chandiqli o'zgarishlar aniqlandi. Anamnezidan 10 yildan beri qandli diabet II tip bilan kasallangan, gliklazid 60mg qabul qiladi. Bir necha yildan beri arterial gipertenziya bilan xasta. Max AB 220/130 mm.sim.ust. Qovuzloq

filtratsiyasi 65 ml/min. Xolesterin 240 mg/dl, triglitserid 1000 mg/dl

1. Bemorning lipid profilini korrektsiyalash zarurmi:
2. Bemorda giperlipidemiyaning qaysi turi:
3. Bemorda PZLP qanday darajada bo'lishi mumkin:
4. Qaysi preparatlar bemor uchun samaraliroq:
5. Bemorga qanday gipolipidemik preparatlar buyurish mumkin emas va nega:

#### Masala № 4

45 yoshli bemorga quydagi tashxis qo'yildi: YuIK, stabil stenokardiya II FS, oyoq tomirlari obliteratsiyalovchi endoarterit. Lipid tekshirilganda: PZLP 260 mg/dl, xolesterin YuZLP 30 mg/dl, triglitserid - 1000 mg/dl

1. Bemorning lipid profilini korrektsiyalash zarurmi:
2. Bemorga nisbatan olib boriladigan taktika
3. Qaysi preparatlar bemor uchun samaraliroq:
4. Tanlangan preparat uchun dozalash rejimini ko'rsating:
5. Bemorga qanday gipolipidemik preparatlar buyurish mumkin emas:

#### Masala № 5

45 yoshli bemorda 2 hafta oldin jismoniy yuklamadan so'ng to'sh ortida og'riq paydo bo'ldi, chap kurak, elka va qo'lga irradiatsiyalanadi. Ko'rikda: o'z yoshidan katta ko'rinadi, qovoqlarida ksantomalar. EKG o'zgarishsiz. PZLP 260 mg/dl, YuZLP 27 mg/dl va triglitserid 2000 mg/dl.

1. Bemorning lipid profilini korrektsiyalash zarurmi
2. Bu bemorda qaysi kasallikni yuzaga kelish xafvi bor:
3. Qaysi preparatlar bemor uchun samaraliroq:
4. Davo samaradorligi past bo'lganda davoga qaysi preparatlarni qo'shish mumkin:
5. Ushbu kombinatsiyada qanday nojo'ya tasirlar kelib chiqishi mumkin:

#### Masala № 6

35 yoshli navbatdagi tekshirishlarda xolesterin miqdori 220 mg/dl ligi aniqlandi. Bu ko'tarilish hech qanday klinik ko'rinishlar chaqirmagan.

1. Bemorning lipid profilini korrektsiyalash zarurmi
2. Bemordagi YuIKga qanday profilaktika choralarini ko'rish kerak:
3. Qaysi preparatlar bemor uchun samaraliroq:
4. Tanlangan preparat uchun dozalash rejimini ko'rsating:
5. Preparatning ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlarini ko'rsating:

#### Masala № 7.

50 yoshli bemor to'sh ortidagi g'ijimlovchi chap qo'lga irradiatsiyalanuvchi, kuniga 5 – 6 marta bezovta qiluvchi og'riqqa shikoyat qiladi. Og'riq 2 – qavatga ko'tarilganda, emotsional zo'riqishdan so'ng, uyg'ongandan so'ng birinchi soatlarda va sovuq havoda yuzaga keladi. Ob'ektiv: yurak tonlari bo'g'iqlashgan, puls 80 ta/min, ritmik, AD 160/100 mm sim.ust.. O'pkada susaygan vezikulyar nafas, quruq xushtaksimon va g'uvullovchi xirillashlar eshitiladi, nafas chiqarish uzaygan. PZLP 220 mg/dl. EKG tinch xolatda patologiyasiz.

1. Klinik diagnoz:
2. Bemorda giperlipidemiyaning qaysi turi:
3. Qaysi preparatlar bemorga mumkin emas
4. Qaysi preparatlar bemor uchun samarali
5. Bemorga qanday gipolipidemik dori vositasini tavsiya qilasiz?

#### Masala № 8

Bemor, 65 yosh quydagi diagnoz qo'yilgan: YuIK, stabil stenokardiya II FS. Yondosh tashxis: surunkali xolestatik gepatit, subkompensatsiya fazasi.

PZLP 190 mg/dl.

1. Bemorning lipid profilini korrektsiyalash zarurmi:
2. Qaysi preparatlar bemor uchun samaraliroq:
3. Nega aynan shu preparat tanlov preparati hisoblanadi
4. Bu preparat uchun qanday qarshi ko'rsatmalar bor



### **Adabiyotlar ro'yxati:**

1. V.G. Kukes. Klinik farmakologiya. M., 2018.
2. Справочник врача по липидам. Чиркин. А.А. 2001.
3. Gipерlipidemiyani davolash, vrachlar uchun. 2018.
4. "Kardiologiya. Diagnostika va davolash algoritmi". Zueva E.B., Akbarova D.S. Toshkent 2019.
5. Оковитый С.В. и соавт. Клиническая фармакология. Избранные лекции. Москва- 2009.
6. Клиническая фармакология статинов и их роль в профилактики и лечении атеросклеротических заболеваний, А. Н. Беловол, член-корр. АМН Украины, И. И. Князькова, к. мед. н., Харьковский национальный медицинский университет, 2015
7. Евразийская ассоциация кардиологов - «Новые рекомендации по лечению дислипидемии – 2019 год»
8. «Гиполипидемическая терапия» ФАРМиндекс-Практик" 2015
9. First Aid 2020 for Step1
10. Boards and Beyonds Lectures
11. Sh.A. Saidova va soavt. Gipolipidemik DV klinik farmakologiyasi. O'quv uslubiy qo'llanma- 2016
12. Internet ma'lumotlari: [www.tma.uz](http://www.tma.uz), [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz), [www.book.ru](http://www.book.ru), [www.nurse.ru](http://www.nurse.ru), [medinfa.ru](http://medinfa.ru)





