

ЛЕКЦИИ

LECTURES

УДК: 616.155.1 - 007.1

ЭРИТРОПОЭТИНЛАР

У. Д. Дадажанов, А. Г. Мадашева

Самарқанд Давлат тиббиёт институти, Самарқанд, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: эритропоэтин – гормон таъсир механизми, фармакологик эффекти.**Keywords:** mechanism of action and pharmacological effects of the hormone erythropoietin.**Ключевые слова:** механизм действия и фармакологические эффекты гормона - эритропоэтина.

Тақдим қилинган мақола эритропоэтин гормонига эритропоэзни асосий регуляторига бағишланган, эритропоэтинни таъсир механизми, фармакологик эффекти, қўллашга кўрсатмалар, юбориш усуллари, қарши кўрсатмалар давлат тилида муҳокама қилинади.

ЭРИТРОПОЭТИНЫ

У. Д. Дадажанов, А. Г. Мадашева

Самаркандский Государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

Представленная статья посвящена эритропоэтину - гормону, основному регулятору эритропоэза. Обсуждается механизм действия и фармакологические эффекты, показания, методы введения, противопоказания, рекомбинантных человеческих эритропоэтинов (риЭПО) на государственном узбекском языке.

ERITROPOIETINS

U. D. Dadajonov, A. G. Madasheva

Samarkand state medical institute, Samarkand, Uzbekistan

The article is devoted to erythropoietin hormone, the main regulator of erythropoiesis. The mechanism of action and pharmacological effects, indications, methods of administration, contraindications, recombinant human erythropoietins (riEPO) in the state Uzbek language.

Эритропоэтин – эритропоэзни асосий регулятор, организмда эритроцитларни кечки ўтмишдош хужайралардан ҳосил бўлишини регуляция қилади ва ретикулоцитларни қизил кўмикдан чиқишини кучайтиради. Сийдикдан ажратилиб олиниши мумкин. Ҳозирги вақтда уни генли инженерли усуллар билан олишади. Бундай рекомбинантли одам эритропоэтинлари (РоЭПО), юқори тозалиги билан ажралиб турадиган (ДВ) яратилган. 1989 йилдан бошлаб РоЭПОни ўринбосар сифатида эндоген гормонлар камайган беморларда клиник қўллаш бошланди. Энг кўп маълум рекомбинантли препаратлари эпоэтин α ва эпоэтин β . Препаратлар юқори клиник эффектга эга, аммо улар организмда тезин активация қилинади. Шу сабабли узок таъсир этадиган препарат яратишга катта аҳамият ажратилган. Шундай восита бўлиб, дарб-эпоэтин α -Novel Erithopojesis Protein (аббревиатура NESP Аронеси -Aronesi препарати номи кирди).

Таъсир механизми ва фармакологик эффектлари.

Эритропоэтин таъсирини давом этиши уни молекуласини стабиллигига боғлиқ. Одам эритропоэтинлари ҳаммаси бўлиб уч- N углеводлар занжиридан иборат, шундай дарб-эпоэтин α эса беш занжирдан иборат, бу унга анча узок T1/2 ва демак катта фаолликни таъминлайди.

Фармакокинетика.

Эритропоэтинларни тери остига ёки вена ичига юборишади, α , β воситаларни фармакокинетикаси кўпинча унинг инъекцияси характерига боғлиқ: 1.1- жадвалда эпоэтинларни баъзи фармакокинетик параметрлари юбориш йўлига боғлиқ ҳолда тақдим қилинган. Углеводлар миқдори юқорилиги дарбэпоэтин ярим яшаш даврини эпоэтин α га кўра деярли 3 марта кўпроқ таъминлайди (1.1- жадвал). Демак, бу эритропоэтинни таъминлаб, анча узок вақт бу эритропоэтинни концентрациясини сақлаб, эквиваленти РоЭПО га нисбатан. Шундай қилиб, эпоэтин α ни ҳафтасига 1-3 инъекция қилиш ўрнига дарбэпоэтин α ни 1 ёки 3 ҳафта интервалда ўтказиш мумкин. Эритропоэтин препаратларини чиқариш кинетикаси дозага

боғлиқ эмас, уларни аниқ чиқариш йўллари текширилмаган. Сийдик билан экспрецияси суткалик юборилган гармонидан суткалик йиғиндисидан 10% дан камроқни ташкил этади. Препаратларни буйрак клиренсига организмни фақат 3% клиренси тўғри келади.

Терапияда ўрни.

Эпоэтин α ва эпоэтин β ни сурункали буйрак етишмовчилиги анемияси билан оғриган, дастурли гемодиализда турган, миелома касаллиги билан оғриган беморларга буюришади. Дарбэпоэтин α (Аранеси, 2001) сурункали буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ бўлмаган камконликларни даволашда буюрилади. Ундан ташқари дарбэпоэтин α онкологик касалларда (вояга етган касалларда) кимёвий терапия олаётган касалларда қўлланилади.

Чидамлилик ва қўшимча эффектлар:

Рекомбинантли эритропоэтин препаратларини беморлар яхши қабул қиладилар. Қўшимча ножўя реакциялар ривожланиши хавфи эритропоэтин дозасига боғлиқ ва даволаш муддатини чўзилиши билан одатда камаяди.

Қуйида эпоэтин α ва эпоэтин β қўлланилганда юз берадиган баъзи ножўя эффектлар таърифланади.

Организмни умумий реакцияси: гриппга ўхшаш симптомлар (даволаш бошида); бош айланиши, уйқучанлик, иситма ҳолати, бош оғриши, миалгия, артралгия.

Юрак – томир тизими тамонидан: дозага боғлиқ АҚБ ни кўтарилиши, артериал гипертензия кечишини ёмонлашуви (энг кўп сурункали буйрак етишмовчилигида), алоҳида ҳолларда гипертоник криз, АҚБ ни кескин ошиши, энцефалопатия симптомлари билан (бош оғриши, эс-хушни чалкашиши) ва генеризациялашган тонико-клоник тиришишлар. Организмни умумий реакцияси.

Қон яратиш тизими томонидан: дозага боғлиқ тромбоцитоз алоҳида ҳолларда шунт тромбозлари (гемодиализда ётган беморларда), эритроцитлар куртак аплазияси, камдан-кам, эпоэтин α ёки эпоэтин β га қарши нейтрализация этувчи антитаналар ишлаб чиқарилиши мувофиқ равишда парциал қизил хужайрали аплазия, ривожланиши ёки усиз).

Аллергик реакциялар: тери тошмаси (енгил ёки сал намоён бўлган), темиртки, эшак еми, қичиш, ангионевротик шиш.

Маҳаллий реакциялар: гиперемия, ачишиш, енгил ёки сал инъекция қилинган жойда оғрик (кўпинча тери остига юборилганда).

Лаборатор кўрсаткичлар тамонидан: Зардобда ферритин концентрациясини камайтиши, уремияда-гиперкальциемия, гиперфосфатемия.

1 жадвал.

Рекомбинантли эритропоэтинларни баъзи фармакокинетик параметрлари.

Дори воситаси	Биоравон-лик, %	Tс max, соат	T п, соат	Бошқалар
Дарбэпоэтин α , СБЕ беморларда (вена ичига)			21	Клиренс-1,9 соат\кг кумуляция минимал
Дарбэпоэтин α , СБЕ беморларда (тери остига)	37		73	кумуляция минимал
Дарбэпоэтин α , онкологик беморларда		91	74	Смах-10,6мг\мл юборилгандан кейин 2,25 мкг/кг бир марта кумуляция аниқланмаган
Эпоэтин α , (тери остига)	25	12-18	16-24	кумуляция минимал
Эпоэтин α , (вена ичига)			5-6	-
Эпоэтин β , (тери остига)	23-42	12-18	12-28	Вена ичига юборилганда биоравонлик -46%
Эпоэтин β , (вена ичига)		0,25	4-12	-

Бошқалар: нафас олишини бузилиши ёки АҚБ пасайиши билан боғлиқ асоратлар, порфирияни кўзиши. Дарбэпоэтин α буюрилганда 1-10% ҳолларда аллергик реакциялар (диспноэ, эшак еми) кузатилади. СБЕ билан оғриган беморларда кўпинча бош оғриши, АҚБ ошиши, кириш томирларда тромбоз, инъекция қилинган жойда оғриқ. Алоҳида ҳолларда, тиришишлар, парциал қизил хужайрали аплазия. Номиелоид хавфли ўсмалар билан оғриган беморларда тромбоэмболик асоратлар, шу жумладан чуқур веналар тромбози, ўпка артериялари эмболияси, арталгия, инъекция қилинган жойларида оғриқ ва геморрагиялар, периферик шишлар.

Қариши кўрсатмалар.

Эритропоэтинларни қўллашга асосий қарши кўрсатмалар қуйидагилардан иборат: одам рекомбинант эритропоэтинга ўта сезгирлик, артериал гипертензия (рефрактер артериал гипертензия, назорат қилиб бўлмайдиган гипертензия) тромбозлар хавфи ва адекват антикоагулянт терапия билан таъминлай олмаслик. Ҳамма эритропоэтинларга ҳомиладорлик ва сут билан эмизиш вақтида қарши кўрсатма бор. Даволаш вақтида кўкрак билан эмиздиришни тўхтатиш лозим.

Даволаш жараёнида диққат концентрацияси ва психомотор реакциялар тезлигини талаб қиладиган хавфли фаолиятлар билан шуғулланиш вақтида (автомобил ҳайдаш ва ҳоказо) эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим.

Препаратни, масалан, допинг сифатида соғлом одамлар қўллаши, юрак қон-томир тизими тамонидан ҳаётга хавф солувчи, энг аввало гемокритни кескин ошиши билан боғлиқ бўлган, асоратларга олиб келиши мумкин.

Модомики баъзи дори шакллари таркибида фенилаланин бор, буни фенилкетонурияни оғир шакллари билан оғриган беморларни даволаганда эътиборга олиш лозим.

Эритропоэтинларни эффективлигини қуйидагилар пасайтириши мумкин:

- * Томир сўрилишига таъсир этувчи фосфор боғловчи препаратлар H2- рецепторлари антагонистларини қабул қилиш.
- * Яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α ва бошқалар) ва ўткир фазали оксиллар (масалан, С- реактив оксилни) маҳсулотини ошиши.
- * Плазмада алюминий даражасини юқорилиги (100 мкг\мл дан кўпроқ)
- * Гиперпаратиреоз;
- * Овқатланишни оксил- энергетик танқислиги;
- * Витамин В 12 ва фоли кислотасини танқислиги.

Эритропоэтинлар бир шприцда бошқа ДВ эритмалари билан сиғишмайди. Қонда эритроцитлар билан боғланмаган (масалан, циклоспорин) препаратларни дозасини белгилаш режимини коррективка қилишни талаб қилиши мумкин.

Эритропоэтинларни глюкокортикостероидлар ва цитостатиклар билан биргаликда қўллаш ўринсиз.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., Клиническая фармакокинетика, практика дозирования лекарств: Спец. Выпуск серии «Рациональная фармакотерапия: М: Литтера, 2005, 288 с.
2. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., Белоусов Д.Ю. Четыре стратегии лечения анемии у онкологических больных в России// Качественная клиническая практика №22. 2008 с. 71-78.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства Т2, Харьков, 1997; 28-48
4. Регистр лекарственных средств России -2006.
5. Godmone Gilmans The pharmacological basis of therapevtics, ed. Laurence L. Brunton 11-st edition, 2005