

## АНТАЦИД ПРЕПАРАТЛАР ВА ОШҚОЗОН ЯРАСИ ДАВОСИ: ЗАМОНАВИЙ ФАРМАКОЛОГИК ЁНДАШУВЛАР

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

**Хушбоқов Шохрух Улуғбек ўғли**

E-mail: [shohruhbekxushboqov0@gmail.com](mailto:shohruhbekxushboqov0@gmail.com)

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

**Кибриева Махфират Абдурахмоновна**

E-mail: [kibriyeva1@gmail.com](mailto:kibriyeva1@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0007-7053-8526>

**АННОТАЦИЯ** Ушбу мақолада антацид препаратлар ва ошқозон яраси давосида қўлланиладиган фармакологик воситаларнинг таъсир механизмлари, таснифлаши, клиник қўлланилиши ва замонавий даво стратегиялари батафсил кўриб чиқилади. Ошқозон-ўн икки бармоқли ичак яраси этиологиясида *Helicobacter pylori* инфекциясининг роли, хлорид кислотаси гиперсекрецияси ва шиллиқ пардани ҳимоя қилувчи омиллар ўртасидаги мувозанатсизлик таҳлил қилинади. Протон насоси тормозловчилари (ПНТ), H<sub>2</sub>-рецептор антагонистлари, антацидлар, мукопротекторлар ва H. *pylori* эрадикация терапиясининг молекуляр механизмлари ва клиник самарадорлиги ёритилади.

**Калит сўзлар:** *антацид, протон насоси тормозловчиси, Helicobacter pylori, ошқозон яраси, H<sub>2</sub>-блокатор, мукопротектор, эрадикация терапияси, омепразол, висмут.*

**КИРИШ** Ошқозон-ўн икки бармоқли ичак яраси (ООИЧЯ) — дунё аҳолисининг тахминан 10% ини умр давомида зарарловчи, ошқозон-ичак тизимининг энг кенг тарқалган касалликларидан бири. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ҳар йили 4 миллиондан зиёд янги яра ҳолати қайд этилади. Касалликнинг асоратлари — қон кетиши, тешилиш (перфорация), пилоростеноз — хасталик ва ўлим кўрсаткичини оширади, шунингдек тиббий хизматга катта иқтисодий юк тушириб, уни долзарб тиббий ва ижтимоий муаммога айлантиради.

1983 йилда австралиялик олимлар Барри Маршалл ва Робин Уоррен *Helicobacter pylori* бактериясини кашф этиши ошқозон яраси этиологиясини

тубдан ўзгартирди. Бу кашфиёт учун 2005 йилда Нобель мукофоти берилди. Ҳозирги кунда ООИЧЯ беморларининг 70–90% да *H. pylori* инфекцияси аниқланмоқда. Бактерияни тугатиш (эрадикация) терапиясининг кашф этилиши яра касаллигини тубдан даволаш имконини яратди ва антацид препаратлар аҳамиятини янги контекстда белгилади.

Ушбу мақоланинг мақсади — антацид препаратлар ва ошқозон яраси давосида қўлланиладиган барча фармакологик воситаларнинг механизмларини тизимлаштириш ва уларнинг клиник татбиқ имкониятларини замонавий далиллар асосида баҳолашдан иборат.

## ОШҚОЗОН ЯРАСИ ЭТИОЛОГИЯСИ ВА ПАТОГЕНЕЗИ

### *Агрессив ва ҳимоя омиллари мувозанати*

Ошқозон шиллик пардасининг яхлитлиги икки гуруҳ омил ўртасидаги мувозанатга боғлиқ. Агрессив омилларга хлорид кислотаси (HCl), пепсин, *H. pylori* токсинлари, ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НСТЭД), этанол ва сафро кислоталари киради. Ҳимоя омилларига шиллик-бикарбонат тўсиғи, шиллик парда қон айланиши, эпителий хужайралари регенерацияси, простагландинлар ва ўсиш омиллари киради. Ушбу мувозанатнинг бузилиши яра ҳосил бўлишига сабаб бўлади.

### *Хлорид кислотаси секрецияси физиологияси*

Ошқозон париетал хужайраларида HCl синтези  $H^+/K^+$ -АТФаза (протон насоси) томонидан амалга оширилади. Секреция уч асосий стимул орқали рағбатлантирилади: гистамин (энтерохромаффин хужайралардан,  $H_2$ -рецепторлар орқали), ацетилхолин (n. vagus, мускарин  $M_3$ -рецепторлар орқали) ва гастрин (G-хужайраларидан, ССК-В рецепторлари орқали). Барча уч йўл охири оқибат протон насосини фаоллаштириб, ошқозон люменига  $H^+$  ионлари чиқарилишига олиб келади.

### *Helicobacter pylori патогенлик механизмлари*

*H. pylori* — грам-манфий, спираль шакли бактерия — ошқозон антрум шиллик пардасида яшайди ва бир нечта патогенлик омиллари орқали яра ҳосил бўлишига ёрдам беради. Уреаза ферменти мочевиинани аммиак ва  $CO_2$  га ажратиб, атрофидаги муҳитни ишқорийлаштиради ва бактерия учун ҳимоя муҳити яратади. CagA (цитотоксин-ассоциацияланган антиген А) оқсили IV тип секреция тизими орқали хужайра ичига кириб, хужайра ичи сигналлашув йўллари бузади. VacA (вакуолизация цитотоксини) ўз ионли каналини ҳосил қилиб, митохондрия дисфункциясини ва апоптозни чақиради.

1-жадвал. Ошқозон яраси ривожланишида асосий агрессив ва ҳимоя омиллари

Агрессив омиллар	Таъсир механизми	Ҳимоя омиллари	Ҳимоя механизми
HCl гиперсекрецияси	Шиллик парда кимёвий зарари	Шиллик-бикарбонат тўсиғи	pH буфери ҳосил қилиш
Пепсин	Оқсил деструкцияси	Простагландинлар (PGE <sub>2</sub> )	Шиллик ва бикарбонат секрецияси
H. pylori токсинлари	Яллиғланиш, апоптоз	Шиллик пардани қон таъминоти	Кислородли тикланиш
НСТЭД	ЦОГ тормозлаш → PG камайиши	Эпителий регенерацияси	Ҳужайра янгилиниши
Этанол, тамаки	Тўғридан-тўғри цитотоксик	Ўсиш омиллари (EGF, TGF- $\alpha$ )	Тикланиш стимуляцияси

## АНТАЦИД ПРЕПАРАТЛАРНИНГ ФАРМАКОЛОГИЯСИ

### *Таъсир механизми ва таснифлаш*

Антацидлар — ошқозон хлорид кислотасини нейтраллаш орқали таъсир кўрсатадиган асосли бирикмалар — энг қадимги симптоматик даво воситаларидан ҳисобланади. Улар HCl билан реакцияга кириб, ошқозон pH сини кўтаради ва пепсин фаоллигини пасайтиради. Антацидлар таркибига кўра бир нечта гуруҳга бўлинади: алюминий гидроксид (Al(OH)<sub>3</sub>), магний гидроксид (Mg(OH)<sub>2</sub>), кальций карбонат (CaCO<sub>3</sub>) ва натрий бикарбонат (NaHCO<sub>3</sub>).

Алюминий гидроксид нейтралловчи кучи ўртача бўлиб, қабзиятга олиб келиши мумкин. Магний гидроксид тезроқ ва кучлироқ кислотани нейтраллайди, бироқ ичак бўшаштирувчи таъсирга эга. Шу сабабли клиник амалиётда икки таркибли (алюминий + магний) комбинациялар — маалокс, алмагель — афзал кўрилади: уларнинг ножўя таъсирлари бир-бирини мувозанатлаштиради.

Кальций карбонат кучли ва тез таъсир кўрсатса-да, «кайтма ацидлик» (rebound hyperacidity) феноменини чақриши мумкин.

## *Антацидларнинг фармакодинамик хусусиятлари*

Антацидлар таъсири тез бошланади (5–10 дақиқа ичида) ва қисқа муддат давом этади (20–40 дақиқа, овқат билан бирга қабул қилинганда 2–3 соатгача). Улар симптоматик ёрдам беради, лекин Н. рylogi ни йўқ қилмайди ва шиллик парда ярасини тузатмайди. Буюрик ва буйрак касалликларида алюминий ва магний тўпланиши (тоза токсичлик) хавфи тупфайли эҳтиёт талаб этилади. Замонавий клиник қўлланмалар антацидларни фақат симптоматик ёрдам учун тавсия этади.

## **H<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОР АНТАГОНИСТЛАРИНИНГ ФАРМАКОДИНАМИКАСИ**

Гистамин H<sub>2</sub>-рецептор антагонистлари — циметидин (1977), ранитидин, фамотидин ва низатидин — ошқозон яраси даволашда инқилоб ясади. Улар париетал хужайралардаги H<sub>2</sub>-рецепторларга рақобатли ва тескари боғланиб, гистаминнинг цАМФ-орқали кислота секрецияси стимуляциясини блокад қилади. Базал кислота секрецияси 70% гача, гистамин стимуляциясига жавоб 90% гача камаяди.

Фамотидин циметидинга нисбатан 20–50 баробар кучлироқ бўлиб, ножўя таъсирлар профили анча хавфсизроқ. Циметидин цитохром P450 ферментларини (асосан CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4) тормозлаши натижасида кўп сонли доридори ўзаро таъсирига эга — варфарин, теофиллин, фенитоин, бензодиазепинлар метаболизмини секинлаштиради. Бу сабабдан циметидин клиник амалиётда деярли ишлатилмайди.

H<sub>2</sub>-блокаторлар ПНТ дан камроқ самарали бўлса-да, ночтурнал (тунги) кислота секрецияси устидан назоратда ўзига хос афзалликлари мавжуд. Айниқса, касалхонага ётқизилган беморларда стресс яраларининг профилактикасида ва гастроэзофагеал рефлюкс касаллигининг (ГЭРК) симптоматик даволашида фамотидин ҳозир ҳам кенг қўлланилади.

## **ПРОТОН НАСОСИ ТОРМОЗЛОВЧИЛАРИ — ЗАМОНАВИЙ ДАВОНИНГ АСОСИ**

### *Молекуляр механизм*

Протон насоси тормозловчилари (ПНТ) — омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол ва эзомепразол — кислота секрецияси занжирининг охириги ва ҳал қилувчи звеноси бўлган H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаза ферментини (протон

насоси) ногайрат блокад қилади. ПНТ лар прекурсор (сульфоксид шакл) сифатида ичакдан сўрилиб, қон айланиш тизими орқали париетал хужайралар секретор каналчаларининг қаттиқ кислотали мухитида ( $\text{pH} < 2$ ) фаол сулфенамид ёки сульфениламид шаклига айланади.

Фаолланган метаболит протон насосининг  $\alpha$ -субъединицасидаги цистеин қолдиқларига (Cys813, Cys892) ковалент (дисульфид) боғ ҳосил қилиб, ферментни қайтмас (ирреверсибел) равишда тормозлайди. Янги кислота секрецияси фақат янги синтезланган протон насоси молекулаларига боғлиқ бўлиб, бу 18–24 соат давомида юқори рН ни сақлаш имконини беради. ПНТ таъсирининг тўла ривожланиши 3–5 кун давом этади, чунки барча насос молекулаларини тормозлаш учун бир неча доза зарур.

### *Клиник афзалликлари ва ножўя таъсирлари*

ПНТ кислота секрецияси устидан назоратда барча бошқа дорилардан устун туради: улар 24 соатлик рН ни 4 дан юқори сақлаш самарадорлиги бўйича  $\text{H}_2$ -блокаторлардан 2–3 баробар кучлироқ. Ошқозон яраси даволашда 4 ҳафталик ПНТ курси 85–95% беморда ярани тuzатади. Бироқ узок муддат (1 йилдан ортиқ) қабул қилиш бир қатор хавфлар билан боғлиқ: Clostridium difficile инфекцияси, магний ва В12 витамини камлиги, гипергастринемия, суяк зичлигининг пасайиши ва буйрак касаллигининг ривожланиши.

### **2-жадвал. Антисекретор дорилар самарадорлигининг қиёсий таҳлили**

Кўрсаткич	Антацидлар	$\text{H}_2$ -блокаторлар	ПНТ (омепразол)
Таъсир бошланиши	5–10 дақиқа	1–3 соат	1–2 соат (тўла 3–5 кун)
Таъсир давомийлиги	20–40 дақиқа	8–12 соат	18–24 соат
рН 4 дан юқори ушлаш	Қисқа муддат	50–60% вақт	85–95% вақт
Яра тuzалиш (4 ҳафта)	—	70–80%	85–95%
Н. рyлогі таъсири	Йўқ	Йўқ	Синергизм (эрадикацияда)

Боғлиқлик/толерантлик	Йўқ	Тез ривожланади	Минимал
Асосий ножўя таъсири	Электролит бузилиши	Баш оғриғи, диарея	Гипомагниемия, В12 камлиги

## МУКОПРОТЕКТИВ ПРЕПАРАТЛАР

### Сукральфат

Сукральфат — алюминий гидроксид билан сульфатланган сахарозанинг мураккаб бирикмаси — кислотали муҳитда полимеризацияга учраб, яра сатҳидаги некротик тўқима оксиллари билан боғланиб, қовушқоқ химоя қатламини ҳосил қилади. Бу «физик-кимёвий барьер» кислота ва пепсин таъсиридан ярани 6–8 соат муҳофаза этади. Сукральфат шунингдек PGE<sub>2</sub> синтезини рағбатлантириб, шиллик пардани хунук қон таъминотини яхшилайти ва эпителий ўсишини стимуллайти.

### *Висмут препаратлари*

Висмут субсалицилат ва висмут субцитрат яра сатҳида нотўлиқ эрийдиган чўкинди ҳосил қилиб, химоя вазифасини бажаради. Висмут препаратларининг алоҳида аҳамияти Н. pylori га қарши фаоллигидир: висмут ионлари бактерия оксилларига боғланиб, уреаз ферментини тормозлайти, бактерия хужайра деворини бузади ва адгезияни (ошқозон эпителийига ёпишишни) камайтиради. Шу сабабли висмут препаратлари квадро эрадикация режимларига киритилади.

### *Простагландин аналоглари*

Мизопростол — PGE<sub>1</sub> синтетик аналоглари — шиллик ва бикарбонат секрецияси, шиллик парда мустаҳкамлиги ва локал қон айланишини яхшилаш орқали мукозани химоя қилади. У асосан НСТЭД қабул қилувчи беморларда ошқозон-ичак асоратларини олдини олишда қўлланилади. Бачадон мушакларини тортиштирувчи таъсири туфайли ҳомиладор аёлларга буюриш мумкин эмас.

## HELICOBACTER PYLORI ЭРАДИКАЦИЯ ТЕРАПИЯСИ

### *Стандарт учлик режим*

Маастрихт V консенсуси (2016) ва замонавий клиник қўлланмаларга кўра, Н. pylori эрадикацияси учун биринчи қатор даво — ПНТ + кларитромицин + амоксициллин (ёки метронидазол) дан иборат 14 кунлик учлик режим. ПНТ

(омепразол 20 мг ёки рабепразол 20 мг) ошқозон рН сини ошириб, антибиотиклар самарадорлигини кескин оширади: рН 4 дан баланд бўлганда кларитромициннинг МИК (минимал ингибиторли концентрация) 8 баробар пасаяди. Бу комбинация антибиотикларга резистентлик паст бўлган минтақаларда 80–85% эрадикация самарадорлигини таъминлайди.

### 3-жадвал. *Helicobacter pylori* эрадикация режимларининг таҳлили

Режим	Таркиби	Давомий лиги	Эрадикация самарадорлиги	Кўрсатмаси
Учлик (стандарт)	ПНТ + Кларитромицин + Амоксициллин	14 кун	80–85%	Кларитромицин резист. < 20%
Квадро (висмут)	ПНТ + Висмут + Тетрациклин + Метронидазол	14 кун	88–94%	Биринчи/иккинчи қатор
Кетма-кет	ПНТ+Амоксициллин 5 кун → ПНТ+Кларитромицин+Метронидазол 5 кун	10 кун	85–90%	Резистентлик хавфи ўрта
Левифлоксацин учлик	ПНТ + Левифлоксацин + Амоксициллин	14 кун	80–87%	Иккинчи қатор
Рифабутин учлик	ПНТ + Рифабутин + Амоксициллин	10 кун	70–80%	Учинчи қатор, сўнгги чора

### НСТЭД ИНДУЦИРЛАНГАН ЯРАЛАРНИ ДАВОЛАШ

Ностероид яллиғланишга қарши дорилар (НСТЭД) ЦОГ-1 тормозлаш орқали простагландинлар (айниқса PGE<sub>2</sub> ва PGI<sub>2</sub>) синтезини камайтиради.

Простагландинлар ошқозон шиллик пардасини ҳимоя қилишда ҳаётий аҳамиятга эга: улар шиллик ва бикарбонат секрецияси, шиллик пардани қон таъминоти ва эпителий регенерациясини рағбатлантиради. Уларнинг камайиши шиллик пардани агрессив омилларга нисбатан заифлаштиради.

НСТЭД яраларини даволашда ва олдини олишда ПНТ биринчи танловдориси ҳисобланади. Мизопростол профилактик мақсадда қўлланилса-да, ножўя таъсирлари (диарея, қоринда оғриқ) туфайли ПНТ га нисбатан камроқ афзал кўрилади. Юқори НСТЭД яраси хавфи бўлган беморларда (65 ёшдан катта, яра анамнези, кортикостероид ёки антикоагулянт билан бирга қабул) ПНТ нинг доимий «ҳимоя остидаги» қабули мажбурий тавсия этилади.

**ХУЛОСАЛАР** Антацид препаратлар ва ошқозон яраси давоси замонавий фармакологияда аниқ тизимлашган, далилларга асосланган ёндашувни талаб этади. Ошқозон яраси этиологиясида *H. pylori* инфекцияси ва НСТЭД нинг тубдан аҳамиятли роли кашф этилгандан бери даво парадигмаси принципиал ўзгарди: симптоматик кислота нейтраллашдан — антисекретор терапия ва бактерия эрадикациясига йўналтирилган комплекс ёндашувга ўтилди.

Протон насоси тормозловчилари кислота секрецияси устидан назоратда ҳозир ҳам олтин стандарт бўлиб қолмоқда. Бироқ уларнинг узок муддатли қабули хавфлари клиницистлардан эҳтиёткорлик талаб этади. Янги авлод P-CAB дорилари тезроқ ва кучлироқ кислота блокадасини таъминлаб, айниқса резистентли *H. pylori* штаммлари эрадикациясида устунлик касб этади.

Ошқозон яраси давосида мультидисциплинар ёндашув — гастроэнтеролог, клиник фармаколог ва микробиолог ҳамкорлиги — резистентлик масаласини ҳал қилиш, эрадикация самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш учун зарурий шарт ҳисобланади.

## АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 1(8390): 1311–1315.
2. Malfertheiner P., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1): 6–30.
3. Laine L., et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 14(6): 651–668.

4. Scarpignato C., Hunt R.H. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2010; 39(3): 433–464.
5. Strand D.S., et al. Modern management of peptic ulcer disease. *Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 13(7): 394–400.
6. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 23(Suppl 2): 2–8.
7. Chey W.D., et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. 2017; 112(2): 212–239.
8. Sugano K., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353–1367.
9. Takahashi N., et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2016; 65(9): 1439–1446.
10. Crowe S.E. *Helicobacter pylori* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(12): 1158–1165.