

КОФЕИН ВА БОШҚА ПСИХОСТИМУЛЯТОРЛАРНИНГ ОРГАНИЗМГА ТАЪСИРИ: ФАРМАКОЛОГИК ТАҲЛИЛ, КЛИНИК АҲАМИЯТИ ВА ХАВФСИЗЛИК МАСАЛАЛАР

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети талабаси

Тангирова Шоҳсанам Нуриддин кизи

E-mail: shohsanamtangirova56@gmail.com

Термиз иқтисодиёт ва сервис университети тиббиёт факультети

Морфологик фанлар кафедраси ўқитувчиси

Кибриева Махфират Абдурахмоновна

E-mail: kibriyeva1@gmail.com

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

АННОТАЦИЯ Ушбу мақолада психостимуляторлар — кофеин, никотин, модафинил, амфетамин, метилфенидат, эфедрин ва бошқа фаол моддалар — организмга кўрсатадиган таъсири тизимли фармакологик таҳлил этилган. Ҳар бир моддага оид молекуляр таъсир механизми, асосий нейромедиатор тизимларига таъсири, клиник қўлланилиши, ножўя таъсирлар ва нархат хавфлари батафсил кўриб чиқилган. Мақола замонавий нейрофармакология маълумотлари, III фаза клиник тадқиқотлари ва халқаро соғлиқни сақлаш ташкилотлари тавсиялари асосида тузилган.

Калит сўзлар: кофеин, психостимуляторлар, аденозин антагонизми, дофаминергик тизим, амфетамин, модафинил, метилфенидат, ноотропик воситалар, нейромедиаторлар, қарамлик, нейротоксиклик, когнитив фаоллик.

ABSTRACT This article provides a systematic pharmacological analysis of psychostimulants — caffeine, nicotine, modafinil, amphetamine, methylphenidate, ephedrine, and other active substances — and their effects on the human body. The molecular mechanisms of action, effects on key neurotransmitter systems, clinical applications, adverse effects, and addiction potential of each substance are reviewed in detail. The article is based on current neuropharmacology data, phase III clinical trials, and recommendations from international health organisations.

Keywords: caffeine, psychostimulants, adenosine antagonism, dopaminergic system, amphetamine, modafinil, methylphenidate, nootropic agents, neurotransmitters, dependence, neurotoxicity, cognitive enhancement.

КИРИШ Психостимуляторлар — марказий асаб тизими (МАТ) фаоллигини кучайтирувчи, уйғоқлик, диққат, кайфият ва жисмоний тонусни ошириш орқали ишлайдиган моддалар гуруҳи — инсоният тарихининг бевосита хамроҳидир. Кофеин сакловчи ичимликлар (чай, қаҳва, какао) минг йиллардан буён маданий ва диний ҳаётнинг ажралмас қисмига айланган. Ҳозирги кунда кофеин дунёдаги энг кенг истеъмол қилинадиган психоактив моддадир: умумий аҳолининг 80% дан ортиғи уни кунда истеъмол қилади, тахминан 2,25 миллиард финжон қаҳва кунлик истеъмол маҳсулотига айланган.

Тиббий фармакология доирасида психостимуляторлар диққат тақчиллиги ва гиперфаоллик бузилиши (АДХБ), нарколепсия, оғир депрессия, мигрень, бронхиал астма ва нейродегенератив касалликлар даволашда муҳим аҳамият касб этади. Бироқ ижтимоий муҳитда бу моддалар академик ёки иш унумдорлигини ошириш мақсадида «когнитив допинг» сифатида ҳам кенг қўлланилмоқда. Спортда допинг, урушда аскарлар тонусини сақлашда, ва замонавий ахборот асри зўриқишларида психостимуляторлар тарихан ва ҳозир ҳам фаол ишлатилади.

Мазкур мақолада психостимуляторларнинг фармакологик таснифи, нейрокимёвий таъсир механизмлари, органлар ва тизимларга таъсири, клиник қўлланилиши ва хавфсизлик масалалари тизимли баён этилади. Алоҳида эътибор кофеин — дунёдаги энг оммавий психостимулятор — га қаратилади.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЛАРНИНГ ТАСНИФИ

Психостимуляторларни фармакологик таъсир механизмига кўра бир нечта асосий гуруҳга бўлиш мумкин. Биринчи гуруҳ — аденозин рецептор антагонистлари: кофеин, теofilлин, теобромин ва табиий манбалардан олиннадиган ксантин алкалоидлари. Иккинчи гуруҳ — катехоламин озодловчи ва реаптак ингибиторлари: амфетамин, метамфетамин, метилфенидат, эфедрин, псевдоэфедрин. Учинчи гуруҳ — никотинли ацетилхолин рецептор агонистлари: никотин ва унинг аналоглари. Тўртинчи гуруҳ — атипик ва керланттирувчи агентлар: модафинил ва армодафинил. Бешинчи гуруҳ — ноотроп препаратлар: пирацетам, анирацетам, фенилпирацетам. Олтинчи гуруҳ — кўп нишонли моддалар: MDMA, кокаин.

Қонунийлик нуқтаи назаридан психостимуляторлар кафт чеки билан учта доирага бўлинади: эркин истеъмол (кофеин, гуарана, чай алкалоидлари), рецепт асосида тавсия этиладиган тиббий препаратлар (метилфенидат, модафинил, эфедрин), ва назорат остидаги ёки ман этилган моддалар (амфетамин, MDMA,

кокаин). Спортда Жаҳон Антидопинг Агентлиги (ВАДА) рўйхатида амфетамин, модафинил, эфедрин ва MDMA ман этилган моддалар сифатида кўрсатилган.

КОФЕИН: МОЛЕКУЛЯР МЕХАНИЗМ ВА ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) пурилли алкалоид бўлиб, асосан қахва (80–120 мг/финжон), чой (30–70 мг/финжон), какао, кола ва энергетик ичимликларда учрайди. Унинг асосий таъсир механизми — аденозин A1 ва A2A рецепторларини конкурент антагонизм орқали блоклашдир. Аденозин — эндоген «уйку сигнали» нейромодулятори — унинг рецепторлари блокланганида дофаминергик, норадренергик ва серотонинергик нейронлар тормоздан бўшайди, натижада уйғоқлик, концентрация ва рефлекс тезлиги ошади.

Кофеиннинг иккинчи механизми — фосфодиэстераза (ФДЭ) ферментини тормозлаш орқали цАМФ ва цГМФ концентрациясини ошириш. Бу адренергик сигнализацияни кучайтиради: бронходилатация, юрак уришини тезлаштириш, ёғ тўқималарида липолиз активацияси, скелет мушакларида гликоген парчаланиши. Натрий-калий-АТФаза ингибиция (юқори дозаларда) учинчи механизм сифатида аниқланган.

Фармакокинетик жиҳатдан кофеин оғиз орқали қабул қилинганда тезда (30–45 дақиқада) максимал плазма концентрациясига (C_{max}) эришади. Ярим умри 3–5 соат бўлиб, чекувчиларда 2–3 соатга, ҳомиладор аёлларда 15–18 соатга узаяди. Жигарда CYP1A2 изофермент орқали метаболизмланади; CYP1A2 полиморфизми «тез» ва «секин» метаболизаторлар орасидаги фарқни белгилайди. Генетик вариантлар бир хил дозада кофеинга сезгирлик ва тоқатнинг 2–4 баробар фарқланишини тушунтиради.

КОФЕИННИНГ ОРГАНЛАР ВА ТИЗИМЛАРГА ТАЪСИРИ

Марказий асаб тизимига таъсири: кофеин уйғоқлик ва огоҳликни ошириши, психомотор реакция тезлигини яхшилаши, чарчоқ хиссини камайтириши ва қисқа муддатли хотирани яхшилаши исботланган. Мета-таҳлиллар 75–200 мг дозада (1–2 финжон қахва) когнитив тестларда ўртача 0,3–0,5 стандарт оғиш яхшиланишни кўрсатади. Бироқ юқори доза (400–600 мг) тревога, беозовталиқ ва паранойя белгиларини юзага чиқариши мумкин.

Юрак-томир тизимига таъсири: ўртача доза (100–300 мг) юрак уришини дақиқасига 3–7 марта ошириши, систолик АҚБни 3–4 мм сим. уст., диастолик АҚБни 4–5 мм сим. уст. кўтаришини кўрсатади. Мунтазам истеъмолчиларда тоқат (толерантлик) шаклланади, шунинг учун ушбу таъсир анча заифлашади.

Аксинча, тасодифий истеъмолчиларда ҳатто кичик доза ҳам сезиларли гемодинамик ўзгаришларга олиб келади. 400 мг/кундан ошiq дозада узоқ муддатли кофеин истеъмоли аритмия хавфини ошириши мумкин, айниқса пролапс митрал клапани ёки суправентрикуляр тахикардия тарихи мавжуд беморларда.

Ошқозон-ичак трактига таъсири: кофеин меъдада хлорид кислотаси ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради. Меъда яраси ёки гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги (ГЭРК) бор беморларда кофеин симптомларни кучайтириши исботланган. Пастки қизилунгач сфинктери босимини пасайтирадиган хусусияти ГЭРК учун кофеинни чеклаш зарурлигини асослайди. Бироқ эпидемиологик тадқиқотлар умумий аҳолида мўтадил истеъмол (3–4 финжон/кун) билан меъда яраси частотаси ўргасида ишончли боғлиқлик топмаган.

Буйрак ва сийдик тизимига таъсири: кофеин кучсиз диуретик таъсирга эга — гломерулар филтрацияни ва канализация реабсорбциясини ўзгартириш орқали сийдик ишлаб чиқарилишини вақтинча 30–40% ошириши мумкин. Аммо кофеин сезиларли дарожада дегидратация чақирлишини тасдиқлайдиган далиллар чекланган — кофеин сақловчи ичимликлар суюқлик балансини сезиларли бузмайди. Жисмоний фаоллик ва юқори иссиқда кофеин истеъмоли диуретик таъсирга диққат талаб қилади.

Мушак-скелет тизимига таъсири: кофеин жисмоний иш унумдорлигини ошириши — аэроб ва анаэроб тестларда 2–4% яхшиланиш — тасдиқланган. Механизм саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ион чиқарилишини кучайтириш, ёғ оксидациясини рағбатлантириш ва мушак чарчоқ остонасини кўтаришдан иборат. Шунинг учун кофеин 2004 йилгача ВАДА допинг рўйхатида бўлган (ҳозир назорат рўйхатида).

НИКОТИН: НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ ВА ҚАРАМЛИК МЕХАНИЗМИ

Никотин — тамаки ўсимлигидан ажратиб олинадиган пиридин алкалоиди — никотинли ацетилхолин рецепторлари (nAChR)нинг табиий агонисти. Нишон рецепторлари асосан $\alpha 4\beta 2$ ва $\alpha 7$ кичик бирликларда (вентрал тегментал соҳа, лимбик тизим, префронтал пўст) жойлашган. Никотин рецепторларни фаоллаштириши натижасида nucleus accumbens (NA)да дофамин ажралади — бу «мукофот тизими»нинг марказий звеноси бўлиб, баркамол ижобий мустаҳкамланиш (positive reinforcement) ва қарамликнинг нейрон асосини ташкил этади.

Тиббий жиҳатдан никотин когнитив тест кўрсаткичларини вақтинча яхшилаши (айниқса диққат ва ишлаш хотираси), Паркинсон касаллиги хавфини 40–60% га камайтириши (эпидемиологик маълумотлар) ва депрессия симптомларини енгиллатиши маълум. Бироқ, чекиш орқали никотин олишнинг зарари (60 дан ортиқ канцероген, СО, смолалар) фойдасини тўлиқ устиб кетади. Никотинни алмаштирувчи терапия (пластир, сақич, ингалятор) — чекишдан воз кечиш учун 1-қатор ёрдам.

Никотин қарамлиги жисмонан (физик синдром: асабийлашиш, вазн ошиши, диққат бузилиши тобора бошланади 4–12 соатда) ва психологик жиҳатдан ривожланади. ДСМ-5 мезонларига кўра, чекувчиларнинг 85% дан ортиғи никотин қарамлиги мезонларига жавоб беради. Тоқатнинг жудаям тез (дастлабки 2–3 кун) ривожланиши ва абстиненция синдромининг шиддатлилиги никотинни энг «ёпишқоқ» психоактив моддалардан бири сифатида белгилайди.

АМФЕТАМИН ВА МЕТИЛФЕНИДАТ: КЛИНИК ҚЎЛЛАНИЛИШ ВА ХАВФЛАР

Амфетаминлар (амфетамин, декстроамфетамин, метамфетамин) катехоламин озодловчи агентлар бўлиб, нейронлар терминалларида дофамин (ДА), норадреналин (НА) ва серотонин (5-ХТ)ни сиртидан ажратишни кучайтиради, айти пайтда моноаминоксидаза (МАО) ферментини тормозлайди. Бу механизм синаптик ёриқда катехоламин миқдорини дастлабки 5–10 баробар ошириши мумкин. Натижада кучли эйфория, гиперфокус, иштаҳанинг тез йўқолиши (анорексиген таъсир) ва жисмоний тонуснинг ортиши кузатилади.

Клиник тиббиётда декстроамфетамин ва лисдексамфетамин АДХБ (диққат тақчиллиги ва гиперфаоллик бузилиши) ва нарколепсия даволашда FDA тасдиғига эга. Бу ҳолатларда тўғри дозалаш ва тиббий назорат остидаги қўллаш терапевтик фойда беради, абстиненция ва эйфория хавфи эса нисбатан паст. Бироқ тиббий рецептсиз «когнитив кучайтирувчи» сифатида қўллаш — «ноотроп» истеъмол — кардиотоксиклик, психоз эпизодлари ва жиддий психологик қарамлик хавфини ошириши исботланган.

Метилфенидат (Риталин, Консерта) дофамин ва норадреналин транспортерларини реверсибел равишда блоклайди — бу амфетаминдан принципиал жиҳатдан фарқланадиган механизм (ажратиш эмас, қайта ушлашни тормозлаш). Ушбу фарқ унинг нисбатан юмшоқроқ эйфорик профилини ва пастроқ суиистеъмол потенциалини тушунтиради. АДХБ даволашда метилфенидат 70–80% беморда диққат ва хулқ-атвор симптомларини яхшилади.

Болалардаги узоқ муддатли қўллаш ўсишни вақтинча секинлатиши мумкин — бу «дорисиз» танаффус (drug holiday) тавсияси асосини ташкил этади.

МОДАФИНИЛ ВА АТИПИК СТИМУЛЯТОРЛАР

Модафинил (Провигил) ва унинг R-энантиомери армодафинил уйқуни баргараф этувчи дорилар сифатида нарколепсия, сменавий иш кундалик уйқу бузилиши ва обструктив уйқу апоноеси туфайли кундузги уйқучанлик даволашда FDA рухсати олган. Улар дофамин транспортерини блоклайди, норадреналин ажралишини орексин (гипокретин) нейронлар орқали кучайтиради ва ГАМКергик тормозни пасайтиради. Амфетаминдан фарқли ўлароқ, модафинил мукофот тизимида дофамин тошқинини чақирмайди, шунинг учун суиистеъмол ва қарамлик потенциали анча паст.

Соғлом одамларда модафинил когнитив тестларни яхшилаши — айниқса уйқу маҳрумияти шароитида — юқори далилий асосга эга. 2015 йилги мета-таҳлил (Battleday ва Lim) модафинилнинг диққат, ижрочи функциялар ва ўрганиш тезлигини статистик аҳамиятли яхшилашини (ўртача $ES=0,26-0,77$) кўрсатди. Бироқ соғлом одамларда «улар буни ишлатадими» деган этик баҳс, дори муомаласига рухсат йўқлиги ва узоқ муддатли хавфсизлик маълумотларининг чекланганлиги эҳтиёткорлик талаб қилади.

НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАР, ҚАРАМЛИК ВА ТОКСИКОЛОГИЯ

Психостимуляторларнинг ножўя таъсирлари тоифалари бўйича тизимлаштирилади. Нейропсихиатрик ножўя таъсирлар: тревога ва паника ҳужурали, агрессия, параноя, уйқусизлик (инсомния), маник эпизодлар. Амфетамин юқори ва тез-тез дозаларда психостимулятор психозини — шизофренияга ўхшаш симптомокомплекс — чақиритиши мумкин; бу ҳолат нейровизуализация тадқиқотларида дофаминергик тизимнинг ортиқча активлашуви билан тасдиқланади. Мемантин ва антипсихотиклар (галоперидол, рисперидон) стимулятор психозини даволашда ишлатилади.

Юрак-томир токсиклиги: барча симпатомиметик психостимуляторлар (амфетамин, кокаин, эфедрин) АҚБни ошириши, тахикардия, аритмия ва коронар томирларнинг спазмига олиб келиши мумкин. Ёшларда кутилмаган юрак тўхташи (sudden cardiac death) ва ишемик инсульт вақеалари — кокаин ва амфетамин суиистеъмоли билан боғлиқлиги тасдиқланган. MDMA (экстази) жиддий гипертермияга ($40-42^{\circ}\text{C}$) ва натрий алмашинуви бузилиши (гипонатриемия) туфайли мия шишига олиб келиши мумкин — клуб шароитида ўлим ҳолатларининг асосий сабаби шулардир.

Нейротоксиклик: метамфетаминнинг узок муддатли суиистеъмоли дофаминергик ва серотонинергик нейрон терминаллари тўғридан-тўғри зарарлайди; ПЭТ тадқиқотлари стриатумда дофамин транспортери тифизлигининг 30% гача камайишини кўрсатган. MDMA серотонин нейрон аксонларидаги митохондриял дисфункция ва оксидатив стресс орқали нейротоксик таъсир кўрсатади. Узок муддатли суиистеъмолдан тийилган беморларда ҳам хотира ва диққат бузилишлари 2–3 йил давомида қолиши мумкин.

Қарамлик классификацияси: психостимуляторлар орасида кокаин (в/в ёки чекилган шаклда) энг юқори қарамлик потенциалига эга — тадқиқотларда унинг суиистеъмол потенциали 100% нуқтада белгиланади. Никотин 68%, метамфетамин 15%, кофеин 11–15% тарзида баҳоланади (Anthony ва бошқ., 1994 классик тадқиқоти). Кофеин қарамлиги ДСМ-5 бўйича «тадқиқот ўрганиш учун шарт» мақомида; абстиненция (бош оғриғи, чарчоқ, кайфиятнинг пасайиши) кофеинни тўхтатганда 12–24 соат ичида бошланади.

ХУЛОСА Психостимуляторлар — кофеиндан бошлаб амфетаминга қадар — ҳозирги фармакология ва жамиятнинг ажралмас қисмидир. Уларнинг марказий асаб тизимига таъсири аденозин антагонизми, катехоламин озодланиши ва реаптак тормози, никотинли рецепторлар фаоллашуви сингари аниқ молекуляр нишонлар орқали амалга ошади. Тиббий индикациялар доирасида — АДХБ, нарколепсия, семириш, бронхиал астма — бу дорилар аҳамиятли терапевтик фойда беради. Бироқ уларнинг тиббий назоратсиз ёки мустақил «когнитив кучайтирувчи» сифатида қўлланиши кардиотоксиклик, психоз, нейротоксиклик ва жиддий қарамлик хавфини ошириши тасдиқланган.

Кофеин — дунёдаги энг кенг тарқалган ва умуман хавфсиз психостимулятор — мўтадил миқдорда (300–400 мг/кун) ижобий саломатлик ассоциациялари кўрсатади. Аммо фардий генетик сезгирлик (CYP1A2 полиморфизми), ёш, хомиладорлик ва коморбид патологиялар доза тавсиясини шахслаштириш заруратини белгилайди. Ноотроп препаратлар ва атипик стимуляторлар (модафинил) нисбатан хавфсизроқ профил кўрсатади, аммо уларнинг соғлом одамларда «смарт дори» сифатидаги самарадорлиги тўлиқ исботланмаган.

Умумий хулоса: психостимуляторлар нафақат фармакологик восита, балки ижтимоий, этик ва соғлиқни сақлаш сиёсати масалалари кесишган нуқтасида турибди. Уларнинг тўғри истеъмоли далилий тиббиёт тамойилларига,

индивидуал хавф-фойда баҳосига ва малакали тиббий маслаҳатга таянган ҳолда амалга оширилиши зарур.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis.* 2010;20(Suppl 1):S85-94. doi:10.3233/JAD-2010-091315
2. Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51(1):83-133.
3. Ferre S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem.* 2008;105(4):1067-1079.
4. Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(11):1865-1881.
5. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present — a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol.* 2013;27(6):479-496.
6. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1994;2(3):244-268.
7. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2295-2303. doi:10.1056/NEJMra0809890
8. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, et al. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ.* 2017;359:j5024.
9. Ricaurte GA, McCann UD. Reprint of: neurotoxic amphetamine analogues: effects in monkeys and implications for humans. *Ann NY Acad Sci.* 1992;648:371-382.
10. Cunha RA. How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration? *J Neurochem.* 2016;139(6):1019-1055.
11. Ноширов А.У., Тожиматов Б.Х. Психоактив моддаларнинг марказий асаб тизимига таъсири. *Ўзбекистон фармакология ва токсикология журнали.* 2021;4(2):33-41.
12. EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal.* 2015;13(5):4102.