

PARATSETAMOLNING ORGANIZMDAGI METABOLIZMI VA TOKSIK TA'SIRI

Tursinbayeva Gulbanu Davlet qizi

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti Tibbiy pedagogika va davolash
fakulteti 1-bosqich talabasi*

tursinbayevagulbanu9@gmail.com(88-434-12-07)

Ilmiy rahbar: Ikramova Zulfiya Adilovna

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti Tibbiy pedagogika va
davolash fakulteti*

*Tibbiy va biologik kimyo, tibbiy biologiya, biofizika va tibbiy informatika
kafedrası kimyo fanlari nomzodi, dotsent*

Annotatsiya: Ushbu maqolada paratsetamol dori preparatining qabul qilingandan keyin bajaradigan kimyoviy o'zgarishlari, qo'llash dozasi, inson organizmlarga ko'rsatadigan nojo'yo ta'sirlari, paratsetamol bilan zaharlanish jarayoni haqida tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: Paratsetamol, metabolizm, detoksifikatsiya, nekroz, glyutation, P-450, N-asetil-p-benzoxinonimin, qon tahlili, intoksifikatsiya.

Аннотация: В статье анализируются химические изменения, происходящие после приема препарата парацетамола, его дозировка, побочные эффекты, которые он оказывает на организм человека, а также процесс отравления парацетамолом.

Ключевые слова: Парацетамол, метаболизм, детоксикация, некроз, глутатион, P-450, N-ацетил-п-бензохинонимин, анализ крови, интоксикация.

Annotation: this article analyzes the chemical changes that the drug paracetamol performs after taking it, the dosage of its use, the impropriety effects that a person shows to organisms, the process of paracetamol poisoning.

Keywords: Paracetamol, metabolism, detoxification, necrosis, glutathione, P-450, N-acetyl-p-benzoquinone imine, blood analysis, intoxication.

Paratsetamol (acetaminophen) – bu og'riqni kamaytirish va isitmani tushurish uchun ishlatiladigan keng tarqalgan dori vositalaridan biri hisoblanadi. Ushbu modda asosan jigar orqali metabolizmga uchraydi va



jigarining metabolic jarayonlariga katta ta'sir ko'rsatishi mumkin. Parasetamolning jigar metabolizmi va toksik ta'siri haqida ko'rib chiqamiz.

Parasetamol dori qabul qilgandan so'ng, u asosan jigar orqali metabolizmga uchraydi. Uning asosiy metabolik yo'llari sulfatlanish va glyukuronidlanishdir. Ushbu yo'llar orqali parasetamolning katta qismi neytral birikmalar sifatida jigar orqali chiqariladi. Ammo parasetamolning bir qismi microsomal fermentlar tomonidan N-asetil-p-benzokvinon (NAPQI) iminga aylantiriladi. U kuchli toksik metabolit bo'lib, faqat kichik miqdorda hosil bo'ladi va odatda glutation (GSH) bilan tezda detoksifikatsiyalanadi. Jigardagi GSH miqdori bizga juda muhimdir, chunki GSH jigarni toksik moddalar, jumladan NAPQI dan himoya qiladi. Parasetamol dozasi ortib ketganda yoki uzoq muddat davomida yuqori dozada qabul qilinganda, jigardagi GSH zaxiralari kamayadi. Natijada, NAPQI darajasi oshib, u jigar hujayralarining oqsillari va lipidlari bilan kovalent bog'lanib, hujayra zararlanishiga va nekrozga olib kelishi mumkin. Parasetamolning ortiqcha dozasi yoki intoksifikatsiyasi jigarining o'tkir yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin. Bu holat agar davolash tadbirlari qilinmasa, o'limgacha borishi mumkin. Jigar zarari simptomlari orasida quyidagilar kuzatilishi mumkin: ko'ngil aynishi, qusish, ko'z va terining sarg'ayishi (sarvsida), qorinda og'riq, uyquchanlik va charchoq. Ba'zi hollarda, jigar nihoyatda zararlanib ketganda, jig'ildon ko'chkisiga olib kelishi mumkin. Britaniyalik mutaxassilar fikriga ko'ra, bir necha kun mobaynida parasetamolni me'yoridan sal ko'proq iste'mol qilish ham o'ta xavfli oqibatlariga olib kelishi mumkin ekan. Doimiy og'riqni qoldirish uchun parasetamol qabul qilishga majbur bo'lganlar keragidan ortiq dori ichib yuborganlarini yoda buning alomatlarini ko'pda sezmay qolar ekanlar. Hattoki o'lim holatlariga olib kelishi mumkin bo'lgan oqibatlarni shifokorlar ham ilg'amay qolishlari ehtimoli bor deyilmoqda. Chunki qon tahlili ham inson organizmida keragidan ortiq parasetamol borligini ko'rsatmay qolishi mumkin. Tadqiqotlar me'yoridan sal ko'proq lekin uzoq muddat parasetamol qabul qilganlarning alomatlari birdaniga haddan tashqari ko'p ichib yuborganlardan ham ko'ra og'irroq bo'lishini ko'rsatgan. Uzoq muddat mobaynida me'yoridan sal ko'proq parasetamol ichganlarning jigar va miyalariga zarar yetkazilgan, ular buyrak dialezig muhtoj bo'lishgan va nafas olish muammolariga yo'liqqanlar. Tadqiqotlarga rahbarlik qilgan Edinburg Universitetidan doktor Kenit Simpsonning aytishicha, uzoq muddat davomida me'yoridan sal ortiq parasetamolning ta'siri yig'ilib, o'lim holatiga ham olib kelishi mumkin.



Mutaxassilar fikriga ko'ra, paratsetamolning bu kabi ta'siri haqida bemorlarga ko'proq ma'lumot berilishi kerak.

Analgetik-antipiretik sifatida. Isitmani tushiruvchi va og'riq qoldiruvchi ta'sirga ega. Asosan markaziy nerv tizimida COX-1 va COX-2 ni bloklaydi, og'riq va termoregulyatsiya markazlariga ta'sir qiladi. Yallig'langan to'qimalarda hujayra peroksidazalari paratsetamolning SOGga ta'sirini neytrallashtiradi, bu esa yallig'lanishga qarshi ta'sirning deyarli to'liq yo'qligini tushuntiradi. Paratsetamol periferik to'qimalarda prostaglandinlar sinteziga juda kam ta'sir ko'rsatganligi sababli, u suv-elektrolitlar almashinuvini o'zgartirmaydi va me'da-ichak yo'llarining shilliq qavatini shikastlamaydi.

Farmakokinetikasi. Ichga qabul qilingandan so'ng paratsetamol me'da-ichak yo'llaridan, asosan ingichka ichakda, asosan passiv transport yo'li bilan tez so'riladi. 500 mg dozada bir marta qabul qilinganidan so'ng qon plazmasida Cmax ga 0,5-2 soatdan keyin erishiladi va 5-20 mkg/ml ni tashkil qiladi. Yog' to'qimasi va orqa miya suyuqligidan tashqari, to'qimalarda va asosan organizmning suyuq muhitlarida keng tarqaladi. Oqsillar bilan bog'lanishi taxminan 15% ni tashkil etadi va dozani oshirib yuborilganda biroz ortadi. Sulfat va glyukuronid metabolitlari nisbatan yuqori konsentratsiyalarda ham plazma oqsillari bilan bog'lanmaydi. Paratsetamol asosan jigarda glyukuronid bilan konyugatsiya, sulfat bilan konyugatsiya va jigar aralash oksidazlari va sitoxrom P450 ishtirokida oksidlanish yo'li bilan metabolizmga uchraydi. Salbiy ta'sirga ega gidroksillangan metabolit-n-asetil-p-benzokinonimin, aralash oksidazlar ta'sirida jigar va buyraklarda juda oz miqdorda hosil bo'ladi va odatda glutation bilan bog'lanish orqali detoksifikatsiya qilinadi, paratsetamolning haddan tashqari dozasi bilan to'planib, to'qimalarga zarar etkazishi mumkin. Kattalarda paratsetamolning asosiy qismi glyukuron kislotasi bilan, kamroq darajada esa sulfat kislotasi bilan bog'lanadi. Bu konyugatsiyalangan metabolitlar biologik faollikka ega emas. Erta tug'ilgan chaqaloqlarda, yangi tug'ilgan chaqaloqlarda va hayotning birinchi yilida sulfat metaboliti ustunlik qiladi.

Nojo'ya ta'sirlari. Paratsetamol odatda terapevtik dozalarda yaxshi o'zlashtiriladi. Quyida keltirilgan nojo'ya ta'sirlar ro'yxatdan o'tkazilgandan so'ng qo'llanilganda o'z-o'zidan aniqlangan. Qon va limfa tizimidan: ko'pincha-operatsiyadan keyingi qon ketish; juda kamdan - kam hollarda - anemiya, trombotsitopeniya, leykopeniya, neytropeniya, agranulotsitoz, gemolitik anemiya; chastotasi noma'lum-pansitopeniya,



sulfohemoglobinemiya, methemoglobinemiya. Immunitet tizimidan: kamdan-kam hollarda-allergik reaksiyalar (shu jumladan teri toshmasi, qichishish, angioedema); juda kamdan - kam hollarda-o'tkir umumiy ekzantematoz pustuloz, Stivens-Jonson sindromi, toksik epidermal nekroliz (Lyell sindromi), anafilaksi. Ruhiyat tomonidan: tez-tez - uyqusizlik, xavotirlik. Asab tizimi tomonidan: tez-tez - bosh og'rig'i; tez-tezligi noma'lum - distoniya, bosh aylanishi, psixomotor qo'zg'alish, orientatsiya buzilishi (yuqori dozalarda qabul qilinganda). Ko'rish a'zolari tomonidan: tez-tez - periorbital shish. Yurak-qon tomir tizimi tomonidan: tez-tez - taxikardiya, ko'krak qafasidagi og'riq, periferik shishlar, arterial gipertenziya; kam hollarda - qon bosimining pasayishi. Nafas olish tizimi tomonidan: tez-tez - dispnoe, patologik nafas olish, o'pka shishi, gipoksiya, plevral efuziya, xirillash, nafas qisilishi, yo'tal; juda kam hollarda - bronxospazm (asetilsalitsil kislotasi va boshqa NYAQVga yuqori sezuvchanligi bo'lgan bemorlarda). Ovqat hazm qilish tizimi tomonidan: tez-tez - diareya, qabziyat, dispepsiya, qorinning dam bo'lishi; kam hollarda - qorin og'rig'i, ko'ngil aynishi, qusish; tez-tezligi noma'lum - og'iz qurishi. Jigar va o't chiqarish yo'llari tomonidan: kam hollarda - jigar fermentlari faolligining oshishi; chastotasi noma'lum - jigar yetishmovchiligi, gepatitlar, jigar nekrozi.

Qo'llash uchun qarshi ko'rsatmalar. Paratsetamolga yuqori sezuvchanlik, jigar faoliyatining og'ir buzilishlari, buyrak faoliyatining og'ir buzilishlari. Ehtiyotkorlik bilan. Yengil va o'rtacha darajadagi buyrak yetishmovchiligi, yengil va o'rtacha darajadagi jigar yetishmovchiligi, benign giperbilirubinemiya (shu jumladan Gilbert sindromi), suvsizlanish, gipovolemiya, anoreksiya, bulimiya, kaxeziya (jigarda glutatinning yetarli darajada ta'minlanmaganligi), virusli gepatit, glyukoza-6-fosfat dehidrogenaza yetishmovchiligi, alkogolli jigar shikastlanishi, alkogolizm, qarilik yoshi, homiladorligi, emizish davri.

Maxsus ko'rsatmalar. Agar paratsetamol qabul qilinganda ahvolingiz yaxshilanmasa yoki bosh og'rig'i doimiy tus olsa, shifokorga murojaat qilishingiz kerak. Paratsetamolni 3 kundan ortiq qo'llash fonida isitma sindromi davom etsa va og'riq sindromi 5 kundan ortiq davom etsa, shifokor bilan maslahatlashish zarur. Glutation tanqisligi bo'lgan bemorlarda dozani oshirib yuborish xavfi mavjud, ehtiyot choralarini ko'rish kerak. Ovqatlanish buzilishi, mukovistsidoz, OIV infeksiyasi, ochlik, ozib ketish oqibatida glutation tanqisligi paratsetamolning kichik dozalari (5 g va undan ortiq) bilan haddan tashqari ko'p qabul qilinganda jigarning og'ir shikastlanishi rivojlanish



ehtimolini keltirib chiqaradi. Glutation darajasi past bo'lgan bemorlarda, xususan, anoreksiya, surunkali alkogolizm bilan og'rig'an o'ta ozib ketgan bemorlarda va tana massasi indeksi past bo'lgan bemorlarda jigar yetishmovchiligi va jigar faoliyatining buzilishi holatlari qayd etilgan. Alkogolizm oqibatida jigar shikastlangan bemorlarda jigar shikastlanishi xavfi oshadi. Paratsetamolni qabul qilish plazmada glyukoza va siydik kislotasini miqdoriy aniqlashda laboratoriya tekshiruvlari ko'rsatkichlariga ta'sir ko'rsatadi. Uzoq muddatli davolash vaqtida periferik qon manzarasi va jigarning funksional holatini nazorat qilish zarur. Toshma yoki boshqa yuqori sezuvchanlik reaksiyalari birinchi marta paydo bo'lganda, paratsetamolni qo'llashni to'xtatish va darhol shifokorga murojaat qilish kerak.

Paratsetamol bilan zaharlanishning patofiziologiyasi.

Paratsetamolning asosiy zaharli metaboliti N-asetil-p-benzoxinonimin (NAPQI) jigarda sitoxrom P-450 ferment tizimi ta'sirida hosil bo'ladi; jigarda mavjud bo'lgan glutation bu metabolitni zararsizlantiradi. O'tkir dozani oshirib yuborish jigardagi glutation zahiralarini tugatadi. Natijada NAPQI to'planib, jigar hujayralarining nekroziga sabab bo'ladi va boshqa organlarga (masalan, buyrak, oshqozon osti beziga) zarar yetkazishi mumkin. Nazariy jihatdan, alkogolli jigar kasalligi yoki yetarli darajada ovqatlanmaslik toksik shikastlanish xavfini oshirishi mumkin, chunki zaharlanishdan oldin jigar fermentlarining qoniqarsiz holati NAPQI (n-asetil-p-benzokinonimin) hosil bo'lishining kuchayishiga yordam beradi, chunki yetarli darajada ovqatlanmaslik (spirtli ichimliklarni iste'mol qilish buzilishi bo'lgan bemorlarda ham keng tarqalgan) jigarda glutation zaxiralarini kamaytiradi. Biroq spirtli ichimliklarni iste'mol qilish bilan bog'liq buzilishlari bo'lgan bemorlarda paratsetamolning terapevtik dozalari jigar shikastlanishi bilan bog'liq emas. Paratsetamolni vena ichiga yuborish. Kasalxonalarda va 2 yoshdan katta bemorlarda qo'llash uchun mo'ljallangan vena ichiga yuboriladigan paratsetamolning dori shakli bir necha yuzlab dozani oshirib yuborish bilan bog'liq xabarlar, jumladan, bir necha o'nlab o'lim holatlari, jumladan, bolalarda ham qayd etilgan. Ushbu noxush reaksiyalarning aksariyati dozalashtdagi xatolik natijasida yuzaga kelgan, chunki dori vositasi milligrammlarda dozalanadi, ammo millilitrlarda buyuriladi (1). Ushbu dozani oshirib yuborish holatlari yatrogen bo'lganligi sababli, vaqt va umumiy doza haqida ishonchli ma'lumotlar mavjud. Shuning uchun Rumak–Metyu nomogrammasi toksiklik xavfini baholash uchun ishlatilishi kerak, garchi uning ishonchliligi tasdiqlanmagan bo'lsa ham (2). < 150 mg/kg dozani oshirib



yuborish zaharlanishga olib kelishi dargumon, ammo ma'lumotlar aniq emas va ba'zi toksikologlar n-asetilsistein bilan $> 60 \text{ mg/kg}$ (3) dozani oshirib yuborishni tavsiya qiladi. Vena ichiga yuborilgan paratsetamolning haddan tashqari dozadini davolashning samarali usuli hali aniqlanmagan, shuning uchun toksikolog yoki zaharlanishni nazorat qilish markazi bilan maslahatlashish tavsiya etiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. "Государственный Реестр лекарственных средств", <http://www.grls.rosminzdrav.ru>;
2. Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 14th Edition, 2022;
3. Д.А. Харкевич "Фармакология", 13-е издание, 2022;
4. MARTINDALE The Complete Drug Reference, 41st Edition, 2024;
5. "Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)", Выпуск XVIII – М.: "Видокс", 2017;
6. "Национальные руководства: серия практических руководств по основным медицинским специальностям", Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2025.
7. 1. Heard K, Green JL, Anderson V, Bucher-Bartelson B, Dart RC. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15:39. Published 2014 Jul 22. doi:10.1186/2050-6511-15-39
8. 2. Heard KJ, Green JL, James LP, et al. Acetaminophen-cysteine adducts during therapeutic dosing and following overdose. BMC Gastroenterol. 2011;11:20. Published 2011 Mar 14. doi:10.1186/1471-230X-11-20
9. 3. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. Hepatology. 2013;58(2):777-787. doi:10.1002/hep.26294
10. 1. Dart RC, Mullins ME, Matoushek T, et al. Management of Acetaminophen Poisoning in the US and Canada: A Consensus Statement [published correction appears in JAMA Netw Open. 2023 Sep 5;6(9):e2337926. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37926]. JAMA Netw



Open. 2023;6(8):e2327739. Published 2023 Aug 1.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.27739

11. 2. Kang AM, Padilla-Jones A, Fisher ES, et al. The Effect of 4-Methylpyrazole on Oxidative Metabolism of Acetaminophen in Human Volunteers. *J Med Toxicol*. 2020;16(2):169-176. doi:10.1007/s13181-019-00740-z

