VITAMINLAR.OSTEOPOROZNI DAVOLASH VOSITALARI

Tojibayev Abdusattor

Toshkent davlat tibbiyot universiteti Farmakologiya kafedrasi assistenti

Muxammadiyeva Ismigul

Toshkenrt davlat tibbiyot universiteti 3-kurs talabasi

Annotatsiya. Osteoporoz — suyak mineral zichligining pasayishi, suyak mikroarxitektonikasining yemirilishi hamda suyaklarning mo‘rtlashib, osongina sinishiga olib keluvchi tizimli metabolik kasallik hisoblanadi. JSST (Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti) ma'lumotlariga ko‘ra, u dunyo miqyosida yurak-qon tomir hamda onkologik kasalliklardan keyingi o‘rinda turuvchi va nogironlikka sabab bo‘luvchi asosiy tibbiy-ijtimoiy muammolardan biridir.

Kasallikning rivojlanish mexanizmi suyakning shakllanishi va resorbtsiyasi (yemirilishi) o‘rtasidagi metabolik muvozanatning buzilishiga borib taqaladi. Normada suyak toqimasi dinamik ravishda yangilanib turadigan tirik struktura bo‘lib, unda ikki turdagi hujayralar hal qiluvchi rol o‘ynaydi: osteoblastlar (yangi suyak matretsasini sintez qiluvchi hujayralar) va osteoklastlar (qadimgi yoki zararlangan suyak toqimasini erituvchi hujayralar).

Yosh ulg‘ayishi, gormonal o‘zgarishlar (xususan, ayollarda menopauza davrida estrogenlar darajasining keskin kamayishi) va ovqatlanish ratsionida zaruriy mikronutrientlarning yetishmasligi oqibatida osteoklastlar faolligi osteoblastlar funksiyasidan ustun keladi. Natijada suyak resorbtsiyasi tezlashadi, suyaklar g‘ovaklashib, hatto kichik jismoniy zo‘riqish yoki yiqilish natijasida ham og‘ir sinishlar (son suyagi boynining sinishi, umurtqalar kompression sinishi) yuzaga keladi.

Ushbu patologik jarayonlarning oldini olish va davolashda farmakoterapiya hamda vitaminoterapiya ajralmas bazaviy komponent hisoblanadi. Suyak toqimasining normal mineral zichligini ushlab turish uchun zarur bo‘lgan

mikroelementlar — kaltsiy va fosforning qondan suyakka o‘tishi hamda u yerda fiksatsiyalanishi bevosita D vitamini (xolekaltsiferol va uning faol metabolitlari) ta'sirida amalga oshadi.

D vitamini ichak shilliq qavatida kaltsiyning so‘rilishini ta'minlabgina qolmay, qalqonsimon bez oldi bezi gormonining (PTG) gipersekretsiyasini susaytiradi, bu esa suyaklardan kaltsiyning yuvilib ketishining oldini oladi.

Zamonaviy farmakologik vositalar — bisfosfonatlar, monoklonal antitanalar va paratgormon analoglari aynan shu remodellashuv bosqichlariga ta'sir o‘tkazishga qaratilgan. Antiresorbtiv vositalar osteoklastlar apoptozini chaqirib, suyak yemirilishini tormozlasa, anabolik preparatlar osteoblastlar prolyferatsiyasini rag‘batlantirib, suyak massasini qayta tiklashga xizmat qiladi. Biroq, har qanday zamonaviy farmakologik preparatning ta'siri organda kaltsiy va D vitamini zaxirasi yetarli bo‘lgandagina to‘liq va samarli namoyon bo‘ladi. Shu sababli, suyak remodellashuvi buzilishida farmakologik vositalar va vitaminlarning kombinatsiyalangan holatda qo‘llanilishi osteoporoz patogenetik terapiyasining nazariy va amaliy asosini tashkil etadi.

Kalit so`zlar: Osteoporoz, farmakoterapiya, D vitamini, xolekaltsiferol, kaltsiy preparatlari, bisfosfonatlar, denosumab, teriparatid, K2 vitamini, menaxinon, suyak mineral zichligi, osteoklastlar, osteoblastlar, antiresorbtiv vositalar, anabolik terapiya, RANKL ingibitorlari, postmenopauzal osteoporoz.

Kirish qism. Osteoporoz — suyak toqimasining tizimli va surunkali kasalligi bo‘lib, suyak massasining kamayishi va mikroarxitektonikasining buzilishi oqibatida suyaklarning mo‘rtlashuvi hamda patronik sinishlarga (osteoporotik frakturalar) moyillikning oshishi bilan tavsiflanadi. Zamonaviy sog‘liqni saqlash tizimida bu kasallik «jimjit epidemiya» (silent epidemic) nomini olgan, chunki u uzoq yillar davomida hech qanday klinik belgilarsiz va og‘riqsiz kechadi hamda ko‘pincha faqat birinchi suyak sinishi sodir bo‘lgandagina aniqlanadi.[1]

Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining (JSST) statistik ma'lumotlariga ko‘ra, osteoporoz dunyo miqyosida nogironlik va olimdorlikka olib keluvchi kasalliklar orasida yurak-qon tomir patologiyalari, onkologik kasalliklar hamda qandli diabetdan keyin 4-o‘rinni egallaydi. Sayyora bo‘ylab 50 yoshdan oshgan har uchinchi ayol va har beshinchi erkak hayoti davomida kamida bir marotaba osteoporotik sinishni boshidan kechiradi. Ayniqsa, postmenopauzal davrdagi ayollarda estrogen gormoni darajasining keskin tushib ketishi suyak toqimasining tezkor yo‘qotilishiga sabab bo‘ladi. Demografik ko‘rsatkichlarning o‘sishi, aholi o‘rtacha umr ko‘rish davomiyligining uzayishi va keksa yoshli insonlar ulushining ortishi natijasida osteoporoz bilan og‘rigan bemorlar soni yildan-yilga ko‘payib bormoqda.

Kasallikning asosiy va eng og‘ir asorati son suyagi bo‘ynining sinishi, umurtqalar kompression sinishlari hamda bilak suyaklarining distal qismi sinishlaridir. Son suyagi bo‘yni sindikdan so‘ng birinchi yil davomida bemorlarning 20–24 foizi turli jarrohlik va post-statik asoratlar sababli vafot etadi, tirik qolganlarning 50 foizidan ortig‘i esa umrbod birinchi yoki ikkinchi guruh nogironiga aylanib, o‘zgalar parvarishiga muhtoj bo‘lib qoladi. Bu esa nafaqat bemor va uning oilasi uchun manaviy-ruhiy zarba, balki davlat sog‘liqni saqlash tizimi hamda ijtimoiy sug‘urta fondlariga ham juda katta moliyaviy yuk olib keladi.[1,2]

Shu sababli, osteoporozni erta bosqichlarda diagnostika qilish, xavf guruhlarini o‘z vaqtida aniqlash va eng muhimi — suyak resorbtsiyasini tormozlovchi hamda minerallashuvni ta'minlovchi samarali farmakoterapiya strategiyalarini ishlab chiqish zamonaviy farmakologiya va tibbiyot fani oldida turgan eng dolzarb masalalardan biri hisoblanadi. Suyak toqimasi uzluksiz yangilanib turuvchi dinamik sistema bo‘lib, bu jarayon suyak remodellashuvi deb ataladi. Remodellashuv ikki asosiy hujayra populyatsiyasining muvozanatli faoliyatiga asoslanadi: osteoklastlar

va osteoblastlar. Sog‘lom organizmda resorbtsiya va osteogenez (suyak hosil bo‘lishi) tezligi o‘zaro mukammal tenglashgan bo‘ladi[2].

Osteoporoz patogenezida bu metabolik muvozanat resorbtsiya jarayoni tomonga og‘adi. Gormonal o‘zgarishlar (ayniqsa estrogatanqisligi), yoshga bog‘liq involutional jarayonlar hamda sitokinlar (RANKL, IL-1, IL-6) faolligining oshishi osteoklastlar differentsiatsiyasini va yashovchanligini uzaytiradi. Shu bilan birga, osteoblastlarning funksional imkoniyatlari hamda osteotsitlarning mexanoretseptorlik sezgirligi pasayadi. Natijada suyak trabekulalarining yupqalashishi, uzilishi va mikroarxitektonikaning izdan chiqishi kuzatiladi, bu esa suyak massasining progressiv yo‘qotilishiga olib keladi.[2]

Asosiy qism. Suyak toqimasining strukturaviy mustahkamligi va uzoq muddatli mineral zichligi organizmdagi kalsiy-fosfor gomeostazi hamda uni boshqaruvchi gormonal va vitaminli kofaktorlar balansiga bevosita bog‘liq. Suyakning noorganik matretsasi asosan gidroksiapatit kristallari ko‘rinishidagi kalsiy hamda fosfat tuzlaridan tashkil topgan. Kalsiy ionlari suyak karkasini shakllantirishdan tashqari, nerv impulsining o‘tkazilishi, mushaklar qisqarishi, qon ivish tizimi va hujayra ichki signalizatsiyasida muhim kation funksiyasini bajaradi.

Kalsiy preparatlarining ichak epiteliyasidan so‘rilishi va suyak toqimasida fiksatsiyalanishi bevosita D vitaminining faol metabolik shakllari orqali tartibga solinadi. Organizmga oziq-ovqat bilan kiradigan yoki ultrabinafsha nurlar ta’sirida epidermisda sintezlanadigan xolekalsiferol (D3 vitamining nofaol shakli) biologik va farmakologik ta'sir ko‘rsatishi uchun ikki bosqichli fermentativ gidroksillanish jarayonidan o‘tishi shart. Jigar mikrosomalarida 25-gidroksilaza fermenti ta’sirida birinchi gidroksillanish ro‘y berib, qon plazmasidagi asosiy aylanuvchi shakl — 25-gidroksixolekalsiferol hosil bo‘ladi. So‘ngra buyrak koptokchalari va naychalarida 1-alfagidroksilaza fermenti ta’sirida ikkinchi gidroksillanish amalga oshadi va yuqori biologik faollikka ega bo‘lgan gormonsimon shakl shakllanadi[2,3].

Kalsitriol ichak shilliq qavati eritrotsitlaridagi spesifik VDR (Vitamin D Receptor) retseptorlari bilan bog‘lanadi va kalsiy bog‘lovchi oqsil — kalbindin-D9k sintezini faollashtiradi. Kalbindin kaltsiy ionlarini ichak bo‘shlig‘idan enterotsit orqali qon plazmasiga aktiv transsellular o‘tkazilishini ta’minlaydi. Qon zardobida D vitaminining yetarli darajasi ta'minlanganda kalsiyning ichakdagi so‘rilish samaradorligi 30–40% ni tashkil etadi; D vitamining tanqisligida esa bu ko‘rsatkich 10–15% gacha keskin pasayib ketadi.[3]

Organizmda kalsiy yoki D vitamining yetishmovchiligi kuzatilganda, plazmadagi gipokalsemiya qalqonsimon bezi oldi bezlarini rag‘batlantiradi va paratgormon (PTG) sekretsiyasi ikkilamchi ravishda ortadi (ikkilamchi giperparatireoz). Paratgormon qondagi kaltsiy darajasini barqarorlashtirish uchun osteoklastlar faolligini oshiradi hamda suyak toqimasidan kalsiyni qonga yuvib chiqara boshlaydi. Bu esa suyak massasining va trabekular tuzilishning progressiv yemirilib borishiga olib keladi.

Klinik farmakologiya va endokrinologik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, kalsiy preparatlarining monoterapiya shaklida berilishi osteoporozning oldini olish va davolashda yetarli emas. Kalsiy (kunlik 1000-1200mg) va D3 vitamining (kunlik 800-2000mg) majmuaviy berilishi ikkilamchi giperparatireozni tormozlaydi, suyak resorbtsiyasi tezligini pasaytiradi va suyak mineral zichligini (BMD) barqarorlashtiradi. Ushbu farmakologik baza har qanday spesifik antiresorbtiv (bisfosfonatlar, denosumab) hamda anabolik (teriparatid, romosozumab) vositalar ta'sirining to‘liq va samara bera olishi uchun zarur minerallashuv sharoitini yaratadi[3].

K2 vitamining (menaxinon) osteoporoz va tomirlar kaltsinozi terapiyasidagi roli uning gamma-glutamilkarboksilaza fermenti uchun muhim kofaktor sifatidagi ta’siriga asoslanadi. Organizmda so‘rilgan menaxinon (ayniqsa uning uzoq zanjirli MK-7 izoformasi) suyak va tomir toqimalaridagi spesifik Gla-hosilalari hisoblangan osteokaltsin hamda Matrix Gla Protein (MGP) zanjirlaridagi glutamin kislotasi

qoldiqlarini gamma-karboksillash reaksiyasini faollashtiradi. Gamma-karboksillangan osteokaltsin kaltsiy ionlari bilan yuqori kimyoviy affinitetga ega bo‘lib, ularni qon plazmasidan suyak gidroksiapatit matritsasiga fiksatsiyalaydi va minerallashuv zonalarida to‘playdi. Shu bilan birga, karboksillangan MGP oqsili arterial devorlar va yumshoq toqimalarda kaltsiy tuzlarining poydor bo‘lishiga hamda tomirlar kaltsinoziga (arterial kalsifikatsiya) to‘sqinlik qiladi. [3,4]

Bu ta'sir mexanizmi osteoporozda suyak mineral zichligini oshirish bilan birga, D vitamini va kaltsiy preparatlarini uzoq muddat qabul qilganda yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan yurak-qon tomir asoratlari xavfini sezilarli darajada kamaytiradi. Osteoporoz farmakoterapiyasining asosiy va eng ko‘p qo‘llaniladigan guruhini antiresorbtiv vositalar tashkil etadi. Ushbu farmakologik guruhning asosiy maqsadi — suyak toqimasining patologik va jadal resorbtsiyasini to‘xtatish, osteoklastlarning soni hamda funksional faoliyatini susaytirish va shu orqali suyak remodellashuv siklidagi muvozanatni tiklashdan iborat. Fiziologik sharoitda suyak yemirilishi va yangi suyak hosil bo‘lishi doimiy muvozanatda bo‘ladi; biroq postmenopauzal davrda estrogenlar tanqisligi yoki keksayish jarayonida osteoklastlar faolligi ustun kelib, suyak massasining keskin kamayishiga olib keladi. Antiresorbtiv vositalar aynan shu buzilgan muvozanatni osteoklastlar faoliyatini tormozlash orqali me'yorga keltiradi.[4]

Zamonaviy kliniko-farmakologik tasnifga ko‘ra, antiresorbtiv vositalar ularning kimyoviy tuzilishi, hujayra darajasidagi ta'sir nishoni va ta'sir mexanizmiga ko‘ra to‘rt asosiy guruhga bo‘linadi. Birinchi guruh — bisfosfonatlar bo‘lib, ular tabiiy pirofosfatlarning sintetik analoglari hisoblanadi va suyak gidroksiapatit kristallari bilan kuchli kimyoviy birikma hosil qiladi. Osteoklastlar tomonidan so‘rilgach, ular hujayra ichidagi fermentativ jarayonlarni, xususan mevalonat yo‘lini bloklaydi va osteoklastlarning muddatidan oldin apoptoziga olib keladi (masalan, alendronat, ibandronat, risedronat, zoledron kislotasi). Ikkinchi guruh — RANKL

ingibitorlari bo‘lib, bu osteoklastlarning yetilishi, differentsiatsiyasi va faollashuvi uchun zarur bo‘lgan RANKL sitokinini nishonga oluvchi biologik vositalardir.[4]

Ular RANKL ning pre-osteoklastlar sirtidagi RANK retseptorlari bilan bog‘lanishini to‘sib, osteoklastogenezni butunlay to‘xtatadi (masalan, denosumab). Uchinchi guruh — selektiv estrogen retseptorlari modulyatorlari (SERM) bo‘lib, toqimaga xos ta'sir ko‘rsatuvchi nosteroid birikmalar hisoblanadi. Ular suyak toqimasida estrogen retseptorlariga nisbatan agonist ta'sir ko‘rsatib osteoklastlar faoliyatini kamaytiradi, bachadon va ko‘krak bezlarida esa antagonist vazifasini bajaradi (masalan, raloksifen). To‘rtinchi guruh — kaltsitonin preparatlari bo‘lib, qalqonsimon bez C-hujayralari gormonining sintetik analoglari sanaladi va osteoklastlar yuzasidagi spesifik retseptorlar bilan bog‘lanib, ularning harakatchanligi hamda resorbtsiya qobiliyatini bevosita qisqa muddatga susaytiradi.

Ushbu dorivor moddalar guruhining qo‘llanilishi suyak remodellashuv siklining resorbtsiya fazasini qisqartirib, trabekular va kortikal suyak zichligini saqlab qolish hamda sinishlar xavfini sezilarli darajada kamaytirish imkonini beradi.[5]

Bisfosfonatlar postmenopauzal, senil va glyukokortikoidlar chaqirgan osteoporozni davolashda birinchi tanlov antiresorbtiv vositalari hisoblanadi. Kimyoviy tuzilishiga ko‘ra ular endogenous pirofosfatlarning sintetik analoglari bo‘lib, markaziy uglerod atomi va unga birikgan ikki fosfat guruhidan (P-C-P karkas) tashkil topgan. Ushbu tuzilish ularga fermentativ gidrolizga chidamlilik beradi va suyak gidroksiapatit kristallari bilan yuqori affinitetda bog‘lanish imkonini yaratadi.

Farmakodinamik xususiyatlariga ko‘ra modern bisfosfonatlar tarkibida azot tutuvchi (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledron kislotasi) birikmalardir. Ularning asosiy ta'sir nishoni osteoklastlar ichidagi mevalonat metabolik yo‘lining kalit fermenti — farnesil pirofosfat sintaza (FPPS) hisoblanadi. Osteoklast suyak toqimasini yemirish jarayonida gidroksiapatit bilan birikgan bisfosfonatni

endotsitoz yo‘li bilan o‘z hujayrasiga yutadi. Hujayra ichida FPPS fermentining bloklanishi kichik G-oqsilchalar prenillanishining buzilishiga olib keladi.

Natijada osteoklastning gubka-simon qirrasi yo‘qoladi, sitoskelet strukturasi buziladi, kislota va liposomal fermentlar sekretsiyasi to‘xtaydi hamda hujayra muddatidan ilgari apoptozga uchraydi.[5,6]

Farmakokinetik nuqtai nazardan peroral qo‘llaniladigan bisfosfonatlarning (alendronat, risedronat) oshqozon-ichak trakti so‘rilishi juda past (0,6-1%). Shu sababli preparatlarni och qoringa, ko‘p miqdordagi toza suv bilan ichish va qizilo‘ngach shilliq qavati eroziyasining oldini olish uchun 30–60 daqiqa davomida tik holatda bo‘lish qat'iy talab etiladi.

Parenteral shakli — zoledron kislotasi (yilda 1 marta 5 mg tomchilab) 100% biobotliqlikni ta'minlaydi hamda bemorlarning komplaentligini sezilarli oshiradi. Qonga tushgan bisfosfonatning taxminan 50% qismi suyak toqimasiga o‘tiradi, qolgan qismi esa o‘zgarmagan holda buyraklar orqali chiqariladi[6].

Klinik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, bisfosfonatlar bilan muntazam terapiya umurtqalar kompression sinishlari xavfini 40–70% ga, son suyagi bo‘yni sinishlarini esa 40% ga kamaytiradi. Biroq uzoq muddatli terapiyada (5 yildan ortiq) suyak remodellashuvining me’yordan ortiq susayishi natijasida jag` suyaklari osteonekrozi va son suyagining atipik sinishlari kabi kam uchraydigan asoratlar xavfi ortadi. Shu sababli ko‘rsatmalarga ko‘ra 3–5 yildan so‘ng "dorivor tanaffus" taktikasi qo‘llaniladi.

Denosumab — osteoporozni davolashda qo‘llaniladigan yuqori o‘ziga xoslikka ega bo‘lgan fully human (to‘liq inson) monoklonal antitanachasi (IgG2) bo‘lib, RANKL sitokiniga qarshi yo‘naltirilgan biologik vositadir. Antiresorbtiv terapiyaning ushbu zamonaviy yo‘nalishi suyak remodellashuvi jarayonining hujayra immunologik hamda molekulyar darajadagi boshqaruvini maqsadli nishonga olishga asoslangan.[6]

Molekulyar ta'sir mexanizmiga ko‘ra, fiziologik sharoitda osteoblastlar va stromal hujayralar sirtida sintezlanadigan RANKL oqsili pre-osteoklastlar va yetuk osteoklastlar yuzasidagi spesifik RANK retseptorlari bilan bog‘lanadi. Bu bog‘lanish osteoklast precursorlarining differentsiatsiyasini, yetilishini, ularning yashash davomiyligini va suyak toqimasini yemiruvchi faolligini ta'minlaydi.

Denosumab qon plazmasiga kiritilganda, yuqori affinitet bilan sirkulyatsiyadagi va toqimadagi RANKL ga birikadi hamda uning RANK retseptorlari bilan o‘zaro ta'sirini to‘liq bloklaydi (osteoprotegerin — OPG tabiiy tuzilmasining farmakologik analogi sifatida namoyon bo‘ladi). Natijada osteoklastogenez jarayoni tormozlanadi, pre-osteoklastlarning bo‘linishi to‘xtaydi va yetuk osteoklastlar apoptozi tezlashadi.[6]

Farmakokinetik jihatdan denosumab ter ostiga 6 oyda 1 marta 60 mg dozada yuboriladi. U suyak matritsasiga kumulyativ to‘planmaydi va buyrak naychalari orqali filtrlangan holda ajralmaydi, balki retikuloendotelial tizim (makrofaglar hamda proteolitik fermentlar) orqali parchalanadi. Shu sababli buyrak funktsiyasi buzilgan va kalavalari filtratsiyasi tezligi (GFR) pasaygan keksalar hamda buyrak yetishmovchiligi bor bemorlarda dozasini to‘g‘rilash talab etilmaydi (bisfosfonatlardan farqli o‘laroq).

Klinik jihatdan denosumab umurtqa poyasi, son suyagi bo‘yni va no-umurtqa sinishlari xavfini keskin kamaytiradi hamda trabekulyar va kortikal suyak mineral zichligini (BMD) izchil oshirib boradi. Biroq uning terapiyasini rejasiz yoki to‘satdan to‘xtatish suyak remodellashuvi ko‘rsatkichlarining keskin qayta faollashuviga — rebound-effektga olib keladi. Bunga sabab RANKL blokirovkasi olib tashlangach, to‘plangan pre-osteoklastlarning jadal yetilishi va suyak massasining tezkor yo‘qotilishidir. Shu bois denosumab terapiyasi to‘xtatilganda bemorlarni bisfosfonatlar bilan davolash sxemasiga o‘tkazish majburiydir.[7]

Selektiv estrogen retseptorlari modulyatorlari (SERM) — estrogen retseptorlari bilan o‘zaro ta’sirlashib, toqimaga xos agonislik yoki antagonistlik xususiyatlarini

namoyon qiluvchi nosteroid sintetik birikmalar guruhidir. Ushbu guruhning osteoporoz davosida keng qo‘llaniladigan vakili raloksifen hisoblanadi.

Postmenopauzal davrda estrogenlar darajasining keskin tushishi osteoklastlar faolligini oshiruvchi sitokinlar (IL-1, IL-6, TNF-alfa) sekretsiyasini rag‘batlantiradi hamda suyak resorbtsiyasini tezlashtiradi. Raloksifen suyak toqimasida estrogen retseptorlari bilan bog‘lanib, estrogen-agonist ta’sir ko‘rsatadi. U osteoblastlar va stromal hujayralardan RANKL ajralishini tormozlaydi, osteoprotegerin (OPG) ekspressiyasini oshiradi hamda osteoklastlar apoptozini tezlashtirish orqali suyak remodellashuv siklidagi resorbtsiya fazasini sekinlashtiradi.

Shu bilan bir vaqtda, raloksifen reproduktiv a’zolarda — bachadon va ko‘krak bezlari toqimalarida estrogen-antagonist sifatida ta’sir ko‘rsatadi. Bu xususiyat klassik estrogen bilan o‘rinbosar terapiyaga (HRT) nisbatan katta ustunlik beradi: u endometrial giperplaziya va ko‘krak bezi saratoni rivojlanish xavfini oshirmaydi, aksincha, ko‘krak bezining invaziv karsinomasi xavfini 70% ga kamaytiradi.[7,8]

Farmakokinetik jihatdan raloksifen peroral (kuniga 60 mg dozada) qabul qilinadi. Ichakdan tez so‘riladi, biroq jigardan birinchi o‘tish metabolizmi sababli uning absolyut biobotliqligi taxminan 2% ni tashkil etadi. Qon plazmasida oqsillar bilan kuchli birikadi (>95%) va asosan najas orqali glyukuronid metabolitlari shaklida ajraladi.

Klinik jihatdan raloksifen asosan umurtqa poyasi sinishlari xavfini (taxminan 30–50% ga) kamaytiradi va trabekulyar suyak mineral zichligini oshiradi. Biroq uning periferik va son suyagi bo‘yni sinishlarining oldini olishdagi samaradorligi bisfosfonatlar yoki denosumabga nisbatan pastroqdir. Preparatning asosiy nojo‘ya ta’siri — tomirlar tromboemboliyasi (chuqur venalar trombozi, o‘pka arteriyasi tromboemboliyasi) xavfining oshishi hamda shilimshiq qavatlarda issiqlik bosishi kuzatilishidir. Shu sababli u venoz tromboemboliyaga moyilligi bor bemorlarda qo‘llanilmaydi.[8]

Teriparatid — osteoporoz terapiyasida qo‘llaniladigan, suyak toqimasini qayta hosil qiluvchi (anabolik) ta'sirga ega rekombinant inson paratgormoni analogi hisoblanadi. U 84 aminokislotadan iborat tabiiy paratgormonning biologik faol N-terminal qismini (1–34 aminokislota qoldiqlarini) o‘z ichiga oladi.

Antiresorbtiv preparatlar (bisfosfonatlar, denosumab, SERM) osteoklastlar faolligini susaytirish va suyak yemirilishini to‘xtatish evaziga harakat qilsa, teriparatid bevosita yangi suyak matritsasi sintezini rag‘batlantiradi. Uning farmakodinamik samarasi yuborilish rejimiga qat'iy bog‘liq: endogen paratgormonning surunkali va uzluksiz yuqori darajasi osteoklastogenezni faollashtirib suyak yemirilishiga (resorbtsiyaga) olib kelsa, teriparatidning kuniga bir marta pulsatsiyalanuvchi (intermittent) ter osti in'ektsiyasi mutlaqo aksi — osteoblastik suyak hosil bo‘lishini ishga tushiradi.[9]

Molekulyar darajada teriparatid osteoblastlar va osteotsitlar sirtidagi PTH1R (Paratiroid 1retseptorlari) retseptorlari bilan bog‘lanadi. Bu bog‘lanish G-oqsil siklik AMF (cAMP) hamda fosfolipaza C signal yo‘llarini faollashtiradi.

Natijada pre-osteoblastlarning yetuk osteoblastlarga differentsiatsiyasi tezlashadi, osteoblastlar apoptozi (dasturlashtirilgan o‘limi) tormozlanadi va osteotsitlar tomonidan sklerostin oqsili ajralishi kamayadi. Oqibatda suyakning trabekulyar va kortikal qavatlarida matritsa sintezi va minerallashuv jadal amalga oshadi.

Farmakokinetik nuqtai nazardan teriparatid kuniga 1 marta 20 mkg dozada ter ostiga yuboriladi. U in'ektsiya qilingach tez so‘riladi, qon plazmasida maksimal kontsentratsiyaga 30 daqiqada erishadi va yarim parchalanish davri taxminan 1 soatni tashkil etadi. U jigar va buyrakda jigardan tashqari proteoliz yo‘li bilan parchalanadi.[9]

Klinik amaliyotda teriparatid suyak mikroarxitektonikasini qayta tiklaydi, trabekulalar qalinligini oshiradi hamda umurtqa va no-umurtqa sinishlari xavfini keskin kamaytiradi. U asosan og‘ir darajali osteoporoz, an'anaviy antiresorbtiv

terapiya samara bermagan hollar yoki takroriy sinishlar kuzatilgan bemorlarda qo‘llaniladi. Osteosarkoma rivojlanishining nazariy xavfi sababli teriparatid bilan davolash kursi davomiyligi umr davomida maksimal 24 oy (2 yil) etib belgilanadi. Kurs yakunlangach, erishilgan suyak massasini saqlab qolish uchun bemor albatta antiresorbtiv preparatlarga o‘tkazilishi shart.[9]

Osteoporozni davolashning eng so‘nggi va eng ilg‘or yutuqlaridan biri bu — sklerostinga qarshi yo‘naltirilgan monoklonal antitanacha bo‘lgan romosozumab hisoblanadi. An'anaviy farmakologik vositalar faqat suyak yemirilishini to‘xtatish (antiresorbtivlar) yoki faqatgina yangi suyak sintezini rag‘batlantirish (teriparatid kabi anaboliklar) xususiyatiga ega bo‘lsa, romosozumab o‘zining noyob qo‘shaloq (dual) ta'sir mexanizmi tufayli bir vaqtning o‘zida ham suyak hosil bo‘lishini keskin kuchaytiradi, ham suyak resorbtsiyasini sekinlashtiradi. Molekulyar-biologik darajada romosozumabning ta'siri betta-catenin signal yo‘lini faollashtirishga asoslangan. Osteotsitlar tomonidan sintezlanadigan sklerostin oqsili (SOST geni mahsuloti) suyak yuzasidagi LRP5/6 koretseptorlari bilan bog‘lanib, Wnt signal kaskadining faolligini bloklaydi va osteoblastlar proliferatsiyasini to‘xtatadi[10].

Romosozumab yuqori o‘ziga xoslik bilan sirkulyatsiyadagi sklerostinga birikadi va uning LRP5/6 bilan bog‘lanishini to‘sib qo‘yadi. Natijada osteoblastlarda Wnt/beta-catenin yo‘li ochilib, suyak matritsasining jadal sintezi va osteogenez ishga tushadi. Shu bilan birga, sklerostin ingibitsiyasi osteoblastlar tomonidan OPG (osteoprotegerin) ajralishini oshirib, RANKL faolligini kamaytiradi va ikkilamchi ravishda osteoklastlar hosil bo‘lishini ham tormozlaydi.

Farmakokinetik xususiyatlariga ko‘ra romosozumab oyiga 1 marta ter ostiga 210 mg dozada (ikki alohida in'ektsiya shaklida) yuboriladi. Uning terapevtik kursi qat'iy cheklangan bo‘lib, odatda 12 oyni (1 yil) tashkil etadi.[10]

Klinik tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, romosozumab umurtqa poyasi, son suyagi bo‘yni va umumiy tizza-son sohasidagi mineral zichlikni (BMD) har qanday

boshqa mavjud preparatlarga qaraganda tezroq va yuqori darajada oshiradi, shuningdek, sinishlar xavfini keskin kamaytiradi. Biroq klinik amaliyotda uning yurak-qon tomir tizimiga ta'siri muhim cheklov hisoblanadi: klinik sinovlarda miokard infarkti va insult kabi trombotik asoratlar xavfi biroz oshishi kuzatilgani sababli, oxirgi 1 yil ichida infarkt yoki insultni boshdan kechirgan bemorlarda uni qo‘llash qat'iyan man etiladi. 1 yillik romosozumab kursidan so‘ng erishilgan yuqori suyak massasini saqlab qolish uchun bemor albatta bisfosfonatlar yoki denosumab kabi antiresorbtiv terapiyaga o‘tkazilishi shart.[10]

Osteoporoz kasalligini farmakologik davolashda yagona preparat bilan cheklanmasdan, mexanizmi har xil bo‘lgan vositalarni o‘zaro birgalikda yoki ketma-ket qo‘llash klinik amaliyotda alohida o‘rin tutadi. Kasallikning patogenetik murakkabligi, ya'ni suyak resorbtsiyasi va osteogenez jarayonlarining o‘zaro bog‘liqligi sababli, maqsadli farmakoterapiya har bir bemorning suyak mineral zichligi ko‘rsatkichlari hamda xavf omillariga mos ravishda individual ravishda tanlanishi lozim.

Kombinatsiyalangan va ketma-ket terapiya taktikasi bir nechta muhim prinsiplarga tayanadi. Har qanday antiresorbtiv (bisfosfonatlar, denosumab) yoki anabolik (teriparatid, romosozumab) vositalarni tayinlashdan oldin va terapiya davomida albatta D3 vitamini hamda kaltsiy preparatlari bazaviy dozalarda berilishi shart, aks holda suyak matritsasining to‘liq minerallashuvi amalga oshmaydi va gipokaltsemiya rivojlanish xavfi ortadi. [11,12]

Anabolik preparatlar — teriparatid (24 oy) yoki romosozumab (12 oy) bilan davolash kursi yakunlangach, erishilgan yuqori suyak massasi va zichligini saqlab qolish uchun bemorni darhol antiresorbtiv vositalarga (masalan, zoledron kislotasi yoki denosumab) o‘tkazish majburiydir, chunki anabolik ta'sir to‘xtagach suyak toqimasining tezkor yo‘qotilishi kuzatiladi. Shuningdek, denosumab bilan davolash rejasiz to‘xtatilganda yuzaga keladigan suyak resorbtsiyasining va sinishlar

xavfining keskin ortishi oldini olish uchun terapiya yakunlangach bemorga bisfosfonatlar tayinlanadi.

Osteoporozga qarshi ishlatiladigan asosiy farmakologik guruhlarning nojo‘ya ta'sirlari hamda xavfsizlik profili ham o‘ziga xos xususiyatlarga ega. Bisfosfonatlarning peroral shakllari qizilo‘ngach shilliq qavatida eroziya va yaralar hosil qilishi mumkin, shu sababli toza suv bilan ichib, 30–60 daqiqa tik turish talab etiladi; parenteral yuborilganda esa birinchi sutkalarda gripp-simon sindrom kuzatilishi mumkin. [12]

Uzoq muddat (5 yildan ortiq) qabul qilinganda kam uchraydigan, ammo og‘ir asoratlar — jag‘ suyaklari osteonekrozi hamda son suyagining atipik sinishlari xavfi ortgani sababli ko‘rsatmalarga ko‘ra "dorivor tanaffus" taktikasi qo‘llaniladi. Denosumab qo‘llanilganda gipokaltsemiyaning oldini olish asosiy xavfsizlik talabi hisoblanadi va terapiya to‘satdan to‘xtatilganda qayta sinishlar xavfi ortgani sababli bemorning dori qabul qilish rejimiga qat'iy rioya etishi talab qilinadi.

Teriparatid qon va siydikda vaqtinchalik giperkaltsemiya hamda giperkaltsiuriya chaqirishi mumkinligi va suyak toqimasida malignizatsiya nazariy xavfi sababli umr davomida maksimal davomiyligi 2 yil bilan cheklanadi.

Romosozumab qo‘llanilganda esa yurak-qon tomir tizimida trombotik asoratlar xavfi biroz ortishi munosabati bilan, yaqin 1 yil ichida insult yoki infarktni boshdan kechirgan bemorlarda uni tayinlash qat'iyan man etiladi.[8]

Shunday qilib, osteoporoz terapiyasida yuqori samaradorlikka erishish va nojo‘ya ta'sirlarning oldini olish uchun preparatlarning ta'sir mexanizmi, farmakokinetikasi, xavfsizlik profili va ketma-ketlik qoidalarini to‘liq hisobga olgan holda differentsial yondashuv talab etiladi[13].

Xulosa. Vitaminlar farmakologiyasi va osteoporoz terapiyasi sohasidagi zamonaviy ilmiy yutuqlar suyak toqimasining mineral zichligini saqlash hamda patologik resorbtsiyaning oldini olishda kompleks, bosqichma-bosqich va individual

yondashuvning hal qiluvchi o‘rnini ko‘rsatadi. Suyak remodellashuvi sikli murakkab gumoral va molekulyar-biologik signal yo‘llari orqali boshqarilib, ushbu jarayonlarning izdan chiqishi suyak mikroarxitektonikasining yemirilishiga va sinishlar xavfining keskin ortishiga olib keladi.

Kaltsiy va D3 vitamining majmuaviy qo‘llanilishi, shuningdek K2 vitamining (menaxinon-7) gamma-glutamilkarboksilaza kofaktori sifatidagi ta’siri har qanday patogenetik terapiya uchun zaruriy va almashtirib bo‘lmaydigan metabolik bazani yaratadi. Ular ikkilamchi giperparatireozni tormozlaydi, ichakda kaltsiy ionlarining aktiv transsellular so‘rilishini va osteokaltsin karboksillanishini ta’minlaydi, shu bilan birga tomirlar va yumshoq toqimalarning kaltsinozi xavfini kamaytiradi.

Spesifik farmakoterapiya doirasida antiresorbtiv (bisfosfonatlar, denosumab, SERM) hamda anabolik va dual ta’sirga ega vositalar (teriparatid, romosozumab) o‘zining aniq molekulyar nishonlariga ega. Bisfosfonatlar va denosumab osteoklastogenez hamda suyak resorbtsiyasini samarali tormozlab, umurtqalar va periferik suyaklar sinishi xavfini sezilarli pasaytiradi.

Anabolik agent teriparatid va sklerostin ingibitori romosozumab esa bevosita yangi suyak matritsasining shakllanishini rag‘batlantirib, suyak zichligini tez fursatda tiklash imkonini beradi.

Klinik va farmakologik samaradorlikni maksimal darajaga ko‘tarish hamda asoratlarning (jag‘ osteonekrozi, rebound-effekt, kardiovaskulyar xavflar) oldini olish ketma-ket va majmuaviy terapiya qoidalariga qat'iy rioya qilishni talab etadi.

Anabolik bosqichdan so‘ng antiresorbtiv vositalarga o‘tish va uzoq muddatli bisfosfonat terapiyasida "dorivor tanaffus" taktikasini qo‘llash zamonaviy osteoporoz terapiyasining oltin standarti hisoblanadi. Osteoporoz va suyak toqimasi metabolizmi kasalliklarini davolashda zamonaviy farmakologiyaning asosiy maqsadi — yuqori toqima spesifikligiga ega, uzoq muddatli terapiyada tizimli nojo‘ya ta’sirlardan xoli hamda bir vaqtning o‘zida ham suyak resorbtsiyasini

tormozlab, ham suyak anabolizmini faollashtiruvchi yangi molekulalar va dori shakllarini yaratishdan iborat.

Hozirgi kunda klinik oldi va klinik tadqiqotlarning turli bosqichlarida turgan istiqbolli farmakologik yo‘nalishlar quyidagi molekulyar nishonlar hamda innovatsion texnologiyalarga tayanmoqda.

Birinchidan, Katepsin K ingibitorlari (masalan, odanakatib analoglari va yangi avlod selektiv birikmalari) suyak resorbtsiyasini susaytirishning muqobil mexanizmini taklif etadi. Osteoklastlar tomonidan ajratiladigan katepsin K fermenti suyak matretsasidagi I tip kollagenni parchashda asosiy rol o‘ynaydi. An'anaviy antiresorbtivlardan farqli o‘laroq, katepsin K ingibitsiyasi osteoklastlarning apoptoziga olib kelmaydi va ularning osteoblastlar bilan molekulyar muloqotini (coupling signalizatsiyasini) saqlab qoladi. Bu esa suyak yemirilishini to‘xtatgan holda, suyak hosil bo‘lish jarayoni butunlay to‘xtab qolishining oldini oladi.

Ikkinchidan, microRNA (mikroRNK) hamda RNK-interferentsiya (RNAi) texnologiyalari orqali suyak remodellashuvini genetik va epigenetik darajada boshqarish jadal rivojlanmoqda. Xususan, osteoblastlar differentsiatsiyasini va Wnt signal yo‘lini tormozlovchi spesifik miR-214 yoki miR-31 kabi mikroRNKlarga qarshi targetli antagomir (antizanjir) oligonukleotidlarni yetkazib berish orqali osteogenezni rag‘batlantirish bo‘yicha izlanishlar olib borilmoqda. Lipidli nanotashuvchilar yordamida ushbu molekulalarni bevosita suyak toqimasiga maqsadli yo‘naltirish tizimli asorati keskin kamaytiradi.

Uchinchidan, senolitik terapiya —qarigan, replikativ faolligini yo‘qotgan va SASP omillarini ajratuvchi osteotsitlar hamda suyak ko‘migi stromal hujayralarini selektiv yo‘qotishga qaratilgan. Yosh o‘tishi va senil osteoporoz rivojlanishi davomida to‘planib qoladigan bu qarigan hujayralar yallig‘lanishga sabab bo‘luvchi sitokinlar va metalloproteinazalar ajratib, atrofdagi toqima destruktsiyasini kuchaytiradi.

Senolitik birikmalar qarigan hujayralarni tozalar ekan, suyak toqimasining regenerativ potentsialini tiklaydi va suyak massasi yo‘qotilishini to‘xtatadi.

To‘rtinchidan, teriparatid va paratgormon analoglarining yangi yetkazish tizimlari (oral va transdermal yetkazish) bioinjeneriyaning muhim yo‘nalishidir. Teriparatidning har kungi parenteral (ter osti) in'ektsiyasi bemorlarning komplaentligini pasaytiradi. Hozirgi kunda mikronazal sprey, transdermal mikroignalar (microneedle patches) hamda me'da kislotasidan himoyalangan va ichakda so‘riluvchi nanozarrachalar shaklidagi oral PTG analoglari ishlab chiqilmoqda va bu anabolik terapiyani qabul qilishni sezilarli darajada qulaylashtiradi.

Shunday qilib, osteoporoz farmakoterapiyasining kelajagi molekulyar-genetik nishonlarga aniq ta'sir ko‘rsatuvchi, bioinjeneriya va nanotexnologiyalar yutuqlariga tayanuvchi, suyak toqimasining tabiatiga mos keladigan dual va regenerativ mexanizmlarni amaliyotga tatbiq etish bilan belgilanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Black, D. M., & Rosen, C. J. (2016). Clinical Practice: Postmenopausal Osteoporosis. The New England Journal of Medicine, 374(3), 254–262. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724

2. Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. The Lancet, 393(10169), 364–376. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3

3. Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014). Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International, 25(10), 2359–2381. https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2

4. Baron, R., & Hesse, E. (2012). Update on Bone Anabolics in Osteoporosis Therapy: PTH, Wnt Signaling, and Beyond. European Journal of Endocrinology, 166(1), 1–13. https://doi.org/10.1530/EJE-11-0523

5. Eastell, R., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Shoback, D. (2019). Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 104(5), 1595–1622. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00221

6. McClung, M. R., Grauer, A., Boonen, S., Bolognese, M. A., Brown, J. P., Diez-Perez, A., ... & Benhamou, C. L. (2014). Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. The New England Journal of Medicine, 370(5), 412–420. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305224

7. Rizzoli, R., Biver, E., & Brennan-Speranza, J. K. (2021). Nutritional Aspects of Bone Health and Osteoporosis Prevention. Journal of Bone and Mineral Research, 36(9), 1655–1668. https://doi.org/10.1002/jbmr.4402

8. Akesson, K. E., & Bouxsein, M. L. (2020). Bone Remodeling and Pathophysiology of Metabolic Bone Diseases. Academic Press.

9. Bilezikian, J. P., Martin, T. J., Clemens, T. L., & Rosen, C. J. (Eds.). (2019). Principles of Bone Biology (4th ed.). Academic Press.

10. World Health Organization. (2007). Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group. World Health Organization Technical Report Series.

11. Рожинская, Л. Я. (2020). Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей (4-е изд.). Издательство «Издательский дом Мокеева».

12. Белая, Ж. Е., Мельниченко, Г. А., & Дедов, И. И. (2021). Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза. Проблемы эндокринологии, 67(6), 4–32. https://doi.org/10.14341/probl12814

13. Лесняк, О. М., & Баранова, Э. Г. (Ред.). (2022). Остеопороз: Руководство для медицинских работников. ГЭОТАР-Медиа.