

УДК: 615.214.2:616.12-008.46–085

SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI BILAN HASTALANGAN BEMORLARINING QON PLAZMASIDA FUROSEMIDNI ANIQLASH

Alikhodjaeva Madina Ilyasovna

Tibbiyot fakulteti, Pharmatsevtika va kimyo kafedrasi professori, DSc

Alfraganus universiteti, Toshkent, Uzbekistan

Mustanov Tolib Boltaevich

Tibbiyot fakulteti, Pharmatsevtika va kimyo kafedrasi dotsenti, PhD

Alfraganus universiteti, Toshkent, Uzbekistan

Annotatsiya

Furosemid kuchli diuretik dori vositasi bo'lib, turli kasalliklarni davolashda, jumladan, surunkali yurak etishmovchiligi bilan hastalangan bemorlarni davolashda keng qo'llaniladi. Ba'zi hollarda gipokaliemiya, yurak ritmining buzilishi kabi nojo'ya holatlarni keltirib chiqaradi. Furosemiddan zaxarlanishni oldini olish va terapevtik samarasini baholash uchun dori moddasining qondagi konsentratsiyasini aniqlash uslubi ishlab chiqildi. Bunda yuqori samarali suyuqlik xromatografiya (YSSX) usulidan foydalanildi. Furosemidni qon plazmasidan ajratib olishda etilatsetat bilan ekstraktsiya qilindi. Olingan ekstraktlar mobil fazada – atsetonitril va 1% sirka kislota eritmasining (30:70) aralashmasida eritilib, xromatografiya qilindi. Xromatogrammada furosemidning ushlanish vaqti 4,3 daqiqani tashkil etdi. Surunkali yurak etishmovchiligi bilan hastalangan bemorlarning qoni 2, 4, 6 soat vaqt oralgida tekshirildi. Olingan natijalar surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarni davolanish jarayonida furosemidni terapevtik monitoringini amalga oshirishga yaroqli ekanligini ko'rsatdi.

Kalit so'zlar: furosemid, surunkali yurak etishmovchiligi, qon zardobi, YSSX.

Аннотация

Фуросемид — мощный мочегонный препарат, который широко применяется при лечении различных заболеваний, в том числе у больных с хронической сердечной недостаточностью. В некоторых случаях фуросемид вызывает побочные эффекты, такие как гипокалиемия и нарушения сердечного ритма. Разработан метод определения концентрации препарата в крови для профилактики отравлений фуросемидом и оценки его лечебного эффекта. При этом использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Для изолирования фуросемида из сыворотки крови экстрагировали его этилацетатом. Полученные экстракты растворяли в подвижной фазе – смеси ацетонитрила и 1% раствора уксусной кислоты (30:70) и хроматографировали. Время удерживания фуросемида на хроматограмме составило 4,3 минуты. Образцы крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью собирались с интервалом в 2, 4 и 6 часов. Полученные результаты показали, что разработанный

метод пригоден для терапевтического мониторинга фуросемида в процессе лечения пациентов с ХСН.

Ключевые слова: фуросемид, хроническая сердечная недостаточность, ВЭЖХ.

Abstract

Furosemide is a powerful diuretic drug that is widely used to treat various diseases, including patients with chronic heart failure (CHF). In some cases, furosemide causes side effects such as hypokalemia and heart rhythm disturbances. A method has been developed to determine the concentration of the drug in the blood to prevent furosemide poisoning and assess its therapeutic effect. High-performance liquid chromatography (HPLC) was used. Furosemide was extracted from blood serum with ethyl acetate to isolate it. The resulting extracts were dissolved in a mobile phase, a mixture of acetonitrile and 1% acetic acid (30:70), and chromatographed. Furosemide retention time on the chromatogram was 4.3 minutes. Blood samples from patients with chronic heart failure were collected at intervals of 2, 4, and 6 hours. The results showed that the developed method is suitable for therapeutic monitoring of furosemide during treatment of patients with CHF.

Key words: furosemide, chronic heart failure, blood serum, HPLC.

Dolzarbligi

Sintetik diuretiklar, ularning aniq terapevtik faolligi bilan bir qatorda, bir qator yon ta'sirga ham ega. Tibbiy amaliyotda diuretiklarning keng qo'llanilishiga qaramasdan, ularning toksik ta'siri (dozani oshirib yuborish va individual intoleras holatida) holatlarini istisno qilish mumkin emas. Buni adabiyotda tasvirlangan ushbu dorilar bilan o'tkir va surunkali (ba'zi hollarda o'limga olib keladigan) zaharlanish holatlari tasdiqlaydi [1]. Diurezning kuchayishi va kaliy ionlarining chiqarilishi natijasida kelib chiqqan gipokalemiya yurak-qon tomir faoliyatining o'zgarishiga olib keladi: yurak ritmining buzilishi, miyokard nekrozining rivojlanishi va natijada miyokard infarkti. Gipokaliemiya giperglikemik komaga olib kelishi va glyukoza bardoshliligining rivojlanishi tufayli diabetes mellitusli bemorlarda o'limga olib kelishi mumkin. Diuretiklarning mavjudligi, shuningdek, kaliy ionlarining tanadan chiqarilishining kuchayishi yurak glikozidlarining toksikligini

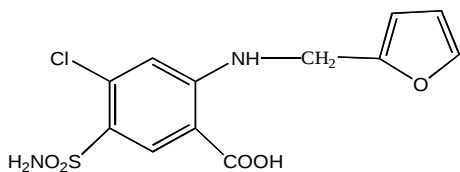
oshiradi. [2]. Sintetik diuretiklar, hususan furosemiddan noto'g'ri foydalanish va o'z-o'zini davolash ko'plab odamlarning zaharlanishiga sabab bo'ldi.

Furosemid antigipertenziv dorilar qatoriga kiradi. Gipertenziyaning yuqori tarqalishi tufayli ushbu kasallikni davolash zamonaviy tibbiyotning asosiy muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Gipertenziya jiddiy yurak-qon tomir kasalliklari, miyokard infarkti, o'tkir miya qon aylanishi buzilishida, surunkali yurak etishmovchiligi va natijada, ushbu kasalliklardan o'limning rivojlanishi uchun xavf omillaridan biridir [3].

Tadqiqot maqsadi – surunkali yurak etishmovchiligi (SyuE) bilan hastalangan bemorlarning qoni tarkibidan furosemidni ajratib, YSSX usulida aniqlashni ishlab chiqish, hamda bemorlarni davolanish jarayonida furosemidni terapevtik monitoringini olib borishda uslubning yaroqliligini o'rganish.

Materiallar va tadqiqot usullari

Furosemidning fizik-kimyoviy xususiyatlari



4-Xlor-N-(2-furilmetil)-5-sulfamoil antranil kislota – oq kristal kukun, suvda erimaydi, spirtida va ishqorda yaxshi eriydi. Mol.m. 330,02.

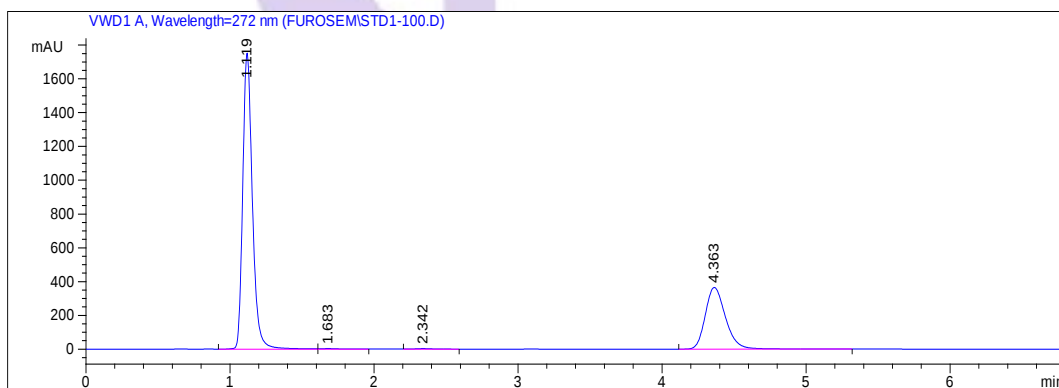
Namunalarni tahlil qilish uchun tayyorlash

Furosemidni qon tarkibidan ajratib olishda quyidagi usul ishlab chiqilgan: tarkibida furosemide saqlagan 1,5 ml qon plazmasi ustiga 2 ml to'yingan natriy xlorid eritmasi qo'shildi, so'ngra 0,1 M xlorid kislota eritmasi bilan nordonlashtirildi va etil asetat (5 ml) bilan uch marta ekstraktsiya qilindi [4,5]. Zarur holatda, 3000 aylanish tezligida 5 daqiqa davomida sentrifuga qilinadi. Etil asetat ekstraktlari tarkibida suvsiz natriy sulfat mavjud bo'lgan filtdan o'tkazildi va quruq qoldiq qolguncha bug'latildi [6,7]. Quruq qoldiq asetonitril va 1% sirka kislotasi (30:70) aralashmasida eritildi. Olingan

tekshchi eritma yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi orqali tahlil qilindi.

YSSX usuli tahlil sharoitlari

Furosemidni chinligi va miqdoriy tahlili Agilent Technologies modeli 1100 Series rusumli xromatografda amalga oshirildi. Bunda 4,6 x 150 mm o'lchamdagi Zorbax Eclipse kolonkasidan foydalanildi. Preparatni deteksiyalash 272 nm da amalga oshirildi. Qo'zg'uvchi faza sifatida asetonitril va 1% sirka kislota eritmasi (30:70) aralashmasi ishlatildi. Oqim tezligi 0,7 ml/min. Kolonka harorati xona haroratida bo'ldi. 1-rasmda furosemidning standart namunasining xromatogrammasi ko'rsatilgan.



1-rasm. Gidroxlorotiyazid va furosemidning standart namunalari eritmalarining model aralashmasining xromatogrammasi.

Natijalar va ularning muhokamasi. Furosemidni chinligini tekshiriluvchi eritmadagi moddaning ushlanish vaqtini standart namunaning ushlanish vaqti bilan solishtirib aniqlandi. 1-rasmdan ko'rinib

turibdiki, furosemidning ushlanish vaqti 4,3 min tashkil etdi.

Furosemidni qon tarkibidan ajratib olingan miqdorini aniqlash uchun quyidagi formuladan foydalanildi:

$$X = \frac{S_{HCH} \times A_{CT} \times V_{HCH} \times 100}{S_{CT} \times A_{HCH} \times V_{CT}}$$

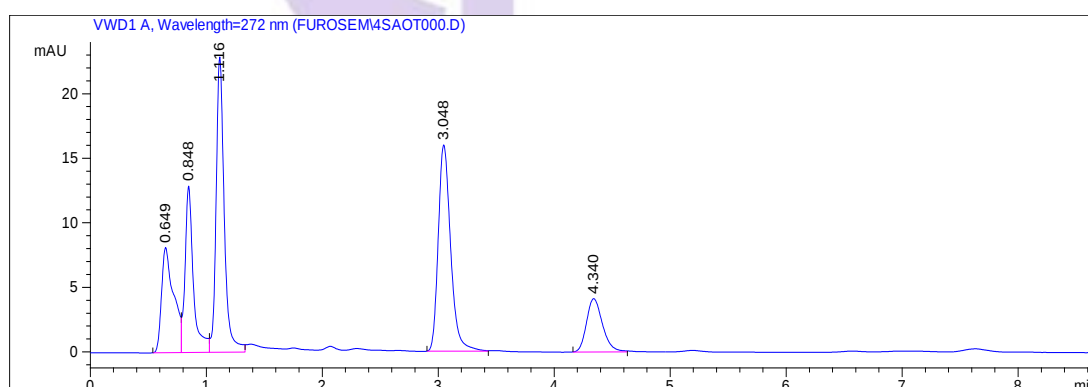
Bunda, – S_{std} va S_{tek} – standart va tekshiriluvchi namunalari eritmalarining xromatogrammasidagi furosemid cho‘qqilari maydonlari, mAU;

V_{std} va V_{tek} - furosemidning standart va tekshiriluvchi eritmasini suyultirish hajmi;

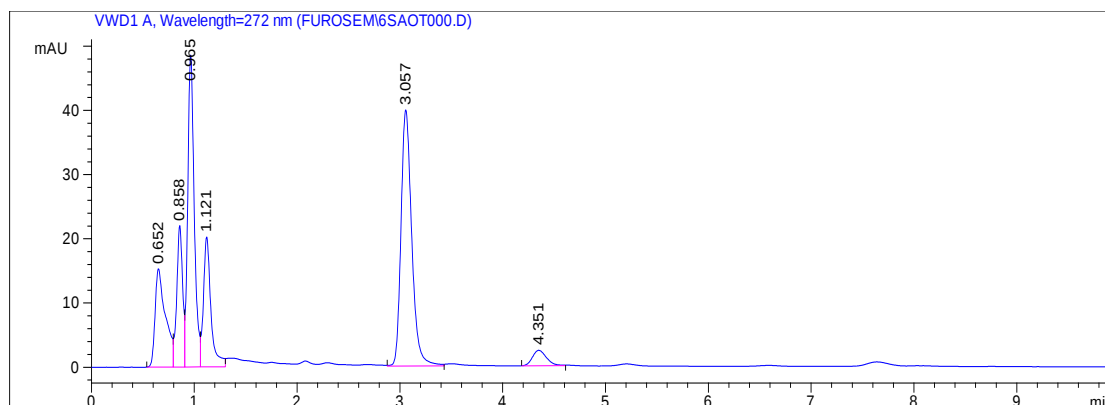
A_{std} – standart furosemid namunasining tortmasi, g; A_{tek} - tekshiriluvchi namunasi miqdori, g yoki ml.

1-jadval. Qon plazmasi tarkibidan ajratib olingan furosemid miqdori

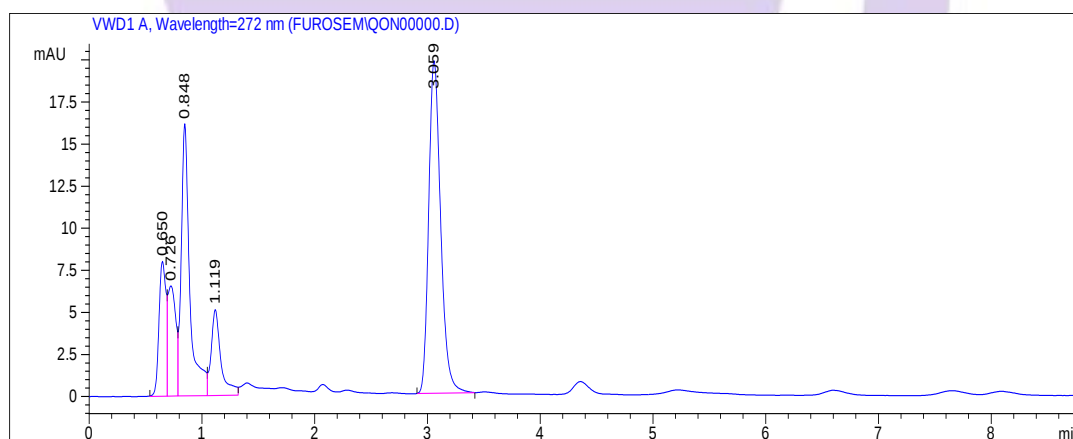
Tekshiriluvchi modda	Qo‘shilgan miqdor, mg	Aniqlangan miqdor		Metrologik xarakteristika
		mg	%	
Furosemid	0,5	0,422	84,5	$X_{cp.}=85,86$; $S^2=1,31$; $S=1,14$; $S_x=0,51$; $E=7,79\%$; $E_{cp}=3,48 \%$;
		0,431	86,2	
		0,430	86,0	
		0,437	87,5	
		0,425	85,1	



2-rasm. SYuE kasallangan bemorning qon plazmasi tarkibidan ajratib olingan furosemid xromatogrammasi (furosemid qabul qilingandan 2 soat o‘tib)



3-rasm. SYuE kasallangan bemorning qon plasmasi tarkibidan ajratib olingan furosemid xromatogrammasi (furosemid qabul qilingandan 4 soat o'tib)



4-rasm. SYuE kasallangan bemorning qon plasmasi tarkibidan ajratib olingan furosemid xromatogrammasi (furosemid qabul qilingandan 6 soat o'tib)

Xulosa. Furosemidning adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar uning toksikligi va inson tanasiga indefferent emasligini ko'rsatadi. Shuning uchun diuretiklar bilan davolash xavfsizligi uchun biologik suyuqliklarda ushbu birikmalarning kontsentratsiyasini nazorat qilish kerak. Qon plasmasi tarkibidan furosemidni ajratib olish uslubi ishlab chiqildi. Furosemidni ekstraksiyalash uchun etilatsetatdan foydalanildi. Yuqori samarali suyuqlik xromatografiya yordamida ajratma tarkibidagi furosemidni aniqlash usuli ishlab chiqildi.

Xromatogrammada furosemidning ushlanish vaqti 4,3 daqiqani tashkil etdi. Surunkali yurak etishmovchiligi bilan hastalangan bemorlarning qoni 2, 4, 6 soat vaqt oraligida tekshirildi. Furosemid tahlilining ishlab chiqilgan usuli farmakokinetik parametrlarni aniqlash uchun ishlatilishi mumkin, hususan, olingan natijalar surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarni davolanish jarayonida furosemidni terapevtik monitoringini amalga oshirishga yaroqli ekanligini ko'rsatdi.

Adabiyotlar

1. Юнусходжаева А.Н., Шаисломов Б.Ш., Алиходжаева М.И. Осложнения лекарственной терапии./ Изд. «Fanvatechnologiya», - 2014.- 356 с.
<https://e-library.sammu.uz/ru/book/1238>
2. Patel R, Patel P, Patel N, Gangwani J, Patel D, Case report on the interaction between furosemide and digoxin that caused digoxin toxicity. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2022; 12(5-S):9-12 DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v12i5-s.5717>
3. Алиходжаева, М. И., & Попков, В. А. (2008). Физико-химическое и химико-токсикологическое исследование некоторых диуретических лекарственных средств. Изд. Московского университета.
4. Alikhodjaeva, M., Atahanov, A., & Xamdamov, M. (2015). Development of Methodology for the Isolation and Determination of Propafenone in Blood Samples via HPLC. *Journal of US-China Medical Science*, 12, 163-171.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Development-of-Methodology-for-the-Isolation-and-of-Madina-Alikhodjaeva/b45a901ec565f0bcff51660f17caa0cf66d3727c?p2df>
5. Алиходжаева, М. И., Симонов, Е. А., Киричѣк, А. В., & Попков, В. А. (2009). Хромато-масс-спектрометрическое определение некоторых диуретиков в биологических жидкостях. *Судебно-медицинская экспертиза*, 52(5), 27-29.
<https://elibrary.ru/item.asp?id=13072746>
6. Алиходжаева, М. И., & Попков, В. А. (2009). Экспресс-анализ некоторых диуретиков в биологических жидкостях. *Фармация Казахстана.-Алматы*, 1, 27-28.
7. Алиходжаева, М. И. (2009). Исследование некоторых синтетических диуретиков методом термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*, (1), 61-63.