

**Қўллаш бўйича йўриқнома**  
**АМИТРИПТИЛИН**  
**AMITRIPTILIN**

**Препаратнинг савдо номи:** АМИТРИПТИЛИН

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** амитриптилин

**Дори шакли:** плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

Плёнка қобик билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* 25 мг амитриптилин (28,3 мг амитриптилин гидрохлориди кўринишида);

*ёрдамчи моддалар:*

*Ядроси:* лактоза моногидрати, маккажўхори крахмали, желатин, кальций стеарати, тальк, коллоид кремний диоксида.

*Қобиги:* симетикон SE-2, макрогол, Сепифилм 3048 Сарик (Sepifilm 3048 Yellow), (гипромеллоза, микрокристалл целлюлоза, полиоксил 40 стеарати, титан диоксида, Хинолин сариг бўёвчиси (Quinolin Yellow) (104)).

**Таърифи:** думалок, икки томони қавариқ, сарик рангли плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** антидепрессант.

**АТХ коди:** N06AA09

**Фармакологик хусусиятлари**

**Фармакодинамикаси**

Амитриптилин — моноаминларни нейронал қамраб олинишини танламайдиган ингибиторлари гуруҳидан бўлган трициклик антидепрессантдир.

Амитриптилин шунингдек, баъзан оғриқ қолдирувчи (марказий генези), H<sub>2</sub>-гистамин-блокловчи ва антисеротонин таъсир кўрсатади, сийдикни тунги тутиб туролмасликни бартараф этишда ёрдам беради ва иштахани пасайтиради.

M-холинорецепторларга юқори ўхшашлиги билан намоён бўладиган кучли периферик ва марказий антихолинергик таъсирга эга; H<sub>1</sub>-гистамин рецепторларига ўхшашлиги билан боғлиқ кучли седатив самара ва альфа-адрено-блокловчи таъсирга эга. I а кичик гуруҳидаги аритмияга қарши дори воситалари хусусиятларига эга бўлиб, терапевтик дозаларда хинидин каби қоринчалар ўтказувчанлигини пасайтиради (дозани ошириб юбориш ҳолларида оғир қоринчалар ичи блокадасини келтириб чиқариши мумкин).

Амитриптилиннинг антидепрессив таъсирининг механизми синапсларда норадреналин миқдорининг ошиши ва/ёки марказий нерв тизимида (МНТ) серотонинни миқдорини ошиши (уларни қайта сўрилишини пасайиши) билан боғлиқ.

Бу нейромедиаторларнинг йиғилиши пресинаптик нейронлар мембраналари орқали қайта қамраб олинишининг ингибиция қилиниши оқибатида содир бўлади.

Узоқ муддат қўлланилганда бета-адренергик ва бош миyanинг серотонин рецепторларининг функционал фаоллигини пасайтиради, адренергик ва серотонинергик ўтказишни нормаллаштиради, бу тизимларнинг депрессив ҳолатлар оқибатида бузилган мувозанатини тиклайди. Кўрқув-депрессив ҳолатларда хавотир, ажитация ва депрессив намоён бўлишини камайтиради. Ярага қарши таъсир механизми меъданинг париетал хужайраларидаги H<sub>2</sub>-гистамин рецепторларини блоклаши, шунингдек седатив ва m-холиноблокловчи таъсир кўрсатиши билан намоён бўлади (меъда ва 12-бармоқли ичакнинг яра касаллигида оғриқни сусайтиради, ярани битишига ёрдам беради).

Тунги сийдик тутолмасликни даволашдаги самарадорлиги эҳтимол сийдик пуфагини чўзилишига олиб келувчи антихолинергик фаоллиги, бевосита бета-адренергик рағбатлантириши, сфинктер тонусининг ошиши билан кечувчи альфа-адренергик агонистларнинг фаоллиги ва серотониннинг қайта қамраб олинишини марказий блокадаси туфайли рўй берса керак.

Марказий оғрик қолдирувчи таъсир кўрсатади, эҳтимол бу таъсир МНТ даги моноаминлар концентрациясини ўзгариши, айниқса серотонин ва эндоген опиоид тизимида таъсир этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Нерв булимияга таъсир механизми аниқ эмас (депрессиядаги ҳолат билан ўхшаш бўлиши мумкин). Депрессив ҳолат билан бирга ва усиз кечадиган булимияни даволашдаги препаратнинг аниқ самарасининг фарқи кўрсатилган, бунда булимиянинг камайиши ёндош депрессиянинг сусайишисиз кузатилиши мумкин.

Умумий анестезия ўтказилишда АБ ва тана ҳарорати пасаяди. МАО ни ингибиция қилмайди.

Антидепрессив таъсири препаратни қўллаш бошланганидан кейин 2-4 ҳафта давомида ривожланади.

### **Фармакокинетикаси**

Сўрилиши – юқори. Ичга қабул қилинганидан кейин максимал концентрацияга эришиш вақти ( $T_{max}$ ) 4-8 соат. Амитриптилиннинг биокираолишлиги 33% дан 62% гача, унинг фаол метаболити нортриптилинни – 46-70%. Тақсимланиш ҳажми 5-10 л/кг. Қондаги амитриптилиннинг самарали терапевтик концентрацияси 50-250 нг/мл, нортриптилин учун (унинг фаол метаболити) 50-150 нг/мл. Қон плазмасидаги максимал концентрацияси ( $C_{max}$ ) – 0,04-0,16 мкг/мл. Гистогематик тўсиқлар, жумладан гематоэнцефалик тўсиқ (шу жумладан нортриптилин) орқали ўтади. Амитриптилиннинг тўқималардаги концентрацияси плазмадагига нисбатан юқори. Плазма оксиллари билан боғланиши 92-96%. Жигарда фаол метаболитлари – нортриптилин, 10-гидрокси-амитриптилин ва нофаол метаболитларини ҳосил қилиб метаболизмга учрайди (диметилланиш, гидроксилланиш йўли билан). Қон плазмасидан ярим чиқарилиш даври амитриптилин учун 10 соатдан 24 соатгача ва нортриптилин учун 16 соатдан 80 соатгача. Буйрак орқали – 80%, қисман ўт-сафро билан чиқарилади. 7-14 кун давомида тўлиқ чиқарилади. Амитриптилин йўлдош тўсиғидан ўтади, кўкрак сутига плазмадагига баробар концентрацияларда чиқарилади.

### **Қўлланилиши**

Депрессиялар (айниқса хавотир, ажитация ва уйқунинг бузилишлари, шу жумладан ёшлиқдаги, эндоген, инволюцион, реактив, невротик, дори воситаларига, бош миянинг органик бузилишларида, алкоголь абстиненцияларида), пизофреник психозлар, аралаш эмоционал бузилишлар, хулқни (фаоллик ва диққат) бузилиши, тунги энурез (сийдик пуфаги гипотонияси бўлган беморлар бундан мустасно), нерв булимияси, сурункали оғрик синдроми (онкологик беморларда сурункали оғрик, мигрень, ревматик касалликлар, юз соҳасидаги атипик оғриқлар, постгерпетик невралгия, посттравматик невропатия, диабетик ёки бошқа периферик невропатия), бош оғриғи, мигрень (олдини олиш), меъда ва 12-бармоқли ичакнинг яра касаллигида қўлланади.

### **Қўллаш усули ва дозалар**

Ичга буюрилади (овқат вақтида ёки овқатдан кейин).

Ичга қабул қилинганда бошланғич суткалик доза 50-75 мг ни (25 мг 2-3 қабулда) ташкил қилади, сўнгра аста-секин ҳоҳланган антидепрессив самара олингунича доза 25-50 мг га ошириб борилади. Суткалик оптимал терапевтик доза 150-200 мг ни ташкил қилади (дозани максимал қисми кечда қабул қилинади). Даволашга резистент бўлган оғир депрессияларда, доза 300 мг ва кўпроққа, максимал ўзлаштириладиган дозаларгача (амбулатор беморлар учун максимал доза – суткада 150 мг) оширилади. Бундай ҳолларда

даволашни мушак ичига ёки вена ичига юборишдан бошлаш мақсадга мувофиқ, соматик ҳолатни назорат остида дозаларни оширишни тезлаштириб, бунда юқорироқ бошланғич дозалар қўлланади.

Турғун антидепрессив самара олинганидан кейин 2-4 ҳафта ўтгач доза аста-секин пасайтирилади. Доза пасайтирилганида депрессиянинг белгилари намоён бўлган ҳолатда, олдинги дозага қайтиш керак. Агар 3-4 ҳафталик даволаш давомида беморнинг ҳолати яхшиланмаса, унда даволашни давом эттириш мақсадга мувофиқ эмас.

Кекса ёшдаги беморларда, енгил бузилишларда, амбулатор амалиётда, дозалар максимал 25-50-100 мг ни ташкил қилади, бўлинган дозаларда ёки суткада 1 марта, кечда.

Педиатрик психиатрияда 12 ёшдан катта болаларга амитриптилин суткасига 1 марта 25 мг дан буюрилади, кейинчалик индивидуал жавобга қараб дозалаш тартиби танланади.

### **Ножўя таъсирлари**

Асосан препаратнинг холиноблокловчи таъсири билан боғлиқ: аккомодациянинг парези, кўришнинг ноаниқлиги, кўз ички босимининг ошиши, оғизни қуриши, қабзият, ичакнинг ўтказмаслиги, сийишни тутилиши, тана ҳароратини ошиши. Барча бундай кўринишлар одатда препаратга мослашгандан кейин ёки доза пасайтирилганида ўтиб кетади.

*МНТ томонидан:* бош оғриғи, атаксия, юқори чарчоқлик, ҳолсизлик, таъсирчанлик, бош айланиши, кулоқларда шовқин, уйқучанлик ёки уйқусизлик, диққатни жамлашни бузилиши, кўрқинчли тушлар кўриш, дизартрия, онгнинг чалкашиши, галлюцинациялар, ҳаракат кўзғалувчанлиги, дезориентация, қалтираш, парестезиялар, периферик невропатия, ЭЭГ да ўзгаришлар. Кам ҳолларда – экстрапирамид бузилишлар, тиришишлар, хавотирлик.

*Юрак-қон томир тизими томонидан:* тахикардия, аритмия, ўтказувчанликни бузилиши, артериал босимнинг лабиллиги, ЭКГ да QRS комплексини кенгайиши (қоринча ички ўтказувчанлигининг бузилиши), юрак етишмовчилигининг симптомлари, хушдан кетиш.

*Меъда-ичак йўллари томонидан:* кўнгил айнаши, қусиш, жиғилдон қайнаши, анорексия, стоматит, таъми бузилиши, тилни қорайиши, эпигастрияда дискомфорт ҳисси, гастралгия, «жигар» трансaminaзалари фаоллигини ошиши, кам ҳолларда – холестатик сариклик, диарея.

*Эндокрин тизими томонидан:* эркаклар ва аёлларда кўкрак безларининг ўлчамларини ошиши, галакторея, антидиуретик гормон (АДГ) секрециясини ўзгариши, либидонинг, потенциянинг ўзгариши. Кам ҳолларда – гипо- ёки гипергликемия, глюкозурия, глюкозага толерантликни бузилиши, мойкларнинг шиши.

*Аллергик реакциялар:* тери тошмаси, қичишиш, фотосенсибилизация, ангионевротик шиши, эшакеми.

*Бошқалар:* агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, пурпура ва қоннинг бошқа ўзгаришлари, соч тўкилиши, лимфа тугунларини катталашиши, узок муддат қўлланганида тана вазнини ошиши, кўп терлаш, поллакиурия.

Узоқ муддат даволанганда, айниқса юқори дозаларда, даволаш кескин тўхтатилганида, “бекор қилиш” синдроми ривожланиши мумкин: бош оғриғи, кўнгил айнаши, қусиш, диарея, шунингдек таъсирчанлик, ёрқин, ғайриоддий туш кўришлар билан бўлган уйқунинг бузилиши, юқори кўзғалувчанлик.

Ушбу гуруҳ препаратларини қабул қилаётган пациентларда суяклар мўртлигини юқори хавфи аниқланган.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

- Препаратнинг компонентларига нисбатан бўлган юқори сезувчанлик;
- Даволашни бошлашдан 14 кун аввал MAO ингибиторлари билан бирга қўллаш;
- Миокард инфаркти (ўткир ва тикланиш даври);
- Алкоголь билан ўткир захарланиш;
- Ухлатувчи, анальгетик ва психофаол дори воситалари билан ўткир захарланиш;

- Ёпиқ глаукома;
- Атриовентрикуляр (AV) ва қоринчалар ичи ўтказувчанликнинг оғир даражадаги бузилишлари (AV блокадани II даражаси, Гиса тутами оёқчаларини блокадаси);
- Лактация даври;
- 12 ёшгача бўлган болалар;
- Галактозани ўзлаштираолмаслик, лактаза ёки глюкозо-галактозани мальабсорбцияда қўллаш мумкин эмас.

Амитриптилинни алкоголизм билан касалланган шахсларда, бронхиал астмада, маниакал-депрессив психозда (МДП) ва тутқанокда (Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг), суяк кўмигида қон яратилишини сусайишида, гипертиреозда, стенокардия ва юрак етишмовчилигида, ёпиқ бурчакли глаукомада, кўз ички гипертензиясида, шизофренияда (гарчи препарат қабул қилинганида одатда, продуктив симптоматикани зўрайиши юз бермаса ҳам), ҳомиладорлик даврида (айникса I уч ойлигида) **эҳтиёткорлик билан** қўллаш керак.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Амитриптилин МНТ га таъсир қилувчи қуйидаги препаратларнинг сусайтирувчи таъсирини кучайтиради: нейролептиклар, седатив ва уйку воситалари, тиришишга қарши препаратлар, анальгетиклар, наркоз учун воситалар, алкоголь; бошқа антидепрессантлар билан ўзаро таъсири синергизм намоён қилади. Амитриптилин нейролептиклар ва ёки антихолинергик препаратлар билан бирга қўлланганида фебриль ҳарорат реакцияси, фалажли ичак ўтказмаслиги пайдо бўлиши мумкин.

Амитриптилин катехоламинлар ва бошқа адреностимуляторларнинг гипертензив самарасини потенциаллашди, бу юрак ритмининг бузилиши, тахикардия, оғир артериал гипертензия ривожланиши хавфини оширади, аммо норадреналинни ажралиб чиқишига таъсир қилувчи препаратларнинг самарасини ингибиция қилмайди.

Амитриптилин ва кумарин ҳосилалари – антикоагулянтлар билан бир вақтда қўлланганида, охиригининг антикоагулянт фаоллигини ошириши мумкин.

Амитриптилин ва циметидин бир вақтда қабул қилинганида, амитриптилиннинг плазмадаги концентрациясини ошириши ва захарли самараси ривожланиши мумкин.

Жигарнинг микросомал ферментларини индукторлари (барбитуратлар, карбамазепин) амитриптилиннинг плазмадаги концентрациясини пасайтиради.

Амитриптилин паркинсонизмга қарши воситаларни ва бошқа экстапарипамид реакцияларни чақирувчи дори воситаларининг таъсирини кучайтиради.

Хинидин амитриптилин метаболизминини секинлаштиради. Амитриптилинни дисульфирам ва ацетальдегидрогеназининг бошқа ингибиторлари билан бирга қўллаш делирийни кўзгатиши мумкин.

Эстероген сақловчи перорал ҳомиладорликка қарши препаратлар амитриптилиннинг биокираолишлигини ошириши мумкин; пимозид ва пробукол юрак аритмияларини кучайтириши мумкин.

Амитриптилин глюкокортикостероидлар чақирган депрессияни кучайтириши мумкин; тиреотоксикозни даволаш учун дори воситалари билан бирга қўллаганда агранулоцитоз ривожланишини хавфи ошади.

*Амитриптилинни MAO ингибиторлари билан бир вақтда қабул қилиши ўлимга олиб келиши мумкин. MAO ингибиторларини ва трициклик антидепрессантларни қабул қилиши орасида, даволашдаги танаффус 14 кундан кам бўлмаслиги керак!*

### **Махсус кўрсатмалар**

Амитриптилин суткада 150 мг дан юқори дозаларда тиришиш бўсағаси фаоллигини пасайтиради, шунинг учун анамнезида тиришишлари ва ёши ёки жароҳатлар туфайли бунга мойиллиги бўлган гуруҳ беморларда, тиришиш хуружлари пайдо бўлиши мумкинлигини ҳисобга олиш керак.

Кексалик ёшида амитриптилин билан даволаш синчков назорат остида, препаратни минимал дозаларини қўллаш ва аста-секин уни ошириш билан ўтказилиши керак, делириоз бузилишлар, гипоманиялар ва бошқа асоратлардан сақланиш учун.

МДП ни депрессив босқичи бўлган пациентлар маниакал босқичга ўтиши мумкин.

*Амитриптилинни қабул қилиш вақтида транспорт воситаларини бошқариш, механизмларга хизмат қилиш ва диққатни юқори жамлашни талаб қилувчи бошқа фаолият турлари, шунингдек алкоголь қабул қилиш ман этилади.*

Препарат болалар ололмайдиган жойда сақлансин ва яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланмасин.

#### **Дозани ошириб юборилиши**

Уйкучанлик, дезориентация, онгни чалкашиши, ҳатто комагача бўлган онгни сусайиши, қорачиқларни кенгайиши, тана ҳароратини ошиши, ҳансираш, дизартрия, кўзғалиш, галлюцинациялар, тиришиш хуружлари, мушакларни ригидлиги, қусиш, аритмия, артериал гипотензия, юрак етишмовчилиги, нафасни сусайиши.

*Ёрдам чоралари:* амитриптилин билан даволашни тўхтатиш, меъдани ювиш, суюқлик куйиш, симптоматик даволаш, артериал босим ва сув-электролит мувозанатини тутиб туриш. 5 кун давомида юрак-қон томир фаолиятини мониторинг қилиш (ЭКГ) кўрсатилган, чунки 48 соат ўтгач ва кейинроқ касаллик қайталаниши мумкин. Гемодиализ ва жадалланган диурез кам самарали.

#### **Чиқарилиш шакли**

25 мг қобиқ билан қопланган таблеткалар. 10 таблеткадан ПВХ/Ал блистерда. 2, 5 ёки 10 блистердан қўллаш бўйича йўриқномаси билан бирга картон қутига жойланади.

#### **Сақлаш шароити**

Қуруқ, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°C гача бўлган ҳароратда.

#### **Яроқлилиқ муддати**

4 йил.

#### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

#### **Қайд этиш гувоҳномасининг эгаси**

Зентива а.с., Словакия Республикаси

Эйнштейнова 24, 851 01 Братислава, Словакия Республикаси

(Zentiva a.s., Slovak Republic

Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovak Republic.)

#### **Ишлаб чиқарувчи**

Санека Фармасьютикалс а.с., Словакия Республикаси

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

(Saneca Pharmaceuticals a.s., Slovak Republic

Nitrianska 100, Hlohovec 920 27)