

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ДЕКСАМЕТАЗОН

Препаратнинг савдо номи: Дексаметазон

Таъсир этувчи модда (ХПН): дексаметазон

Дори шакли: инъекция учун эритма

Таркиби:

1 мл инъекция учун эритма қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: дексаметазон натрий фосфати 4,37 мг (4 мг дексаметазон фосфатига мос келади).

ёрдамчи моддалар: глицерол 22,50 мг, динатрий эдетати 0,10 мг, натрий гидрофосфат дигидрати 0,80 мг, инъекция учун сув q.s. 1,00 мл гача.

Таърифи: тиниқ, рангсиз ёки бироз сарғиш рангли эритма.

Фармакотерапевтик гуруҳи: глюкокортикостероид

АТХ коди: H02AB02

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Дексаметазон – буйрак усти безлари пўстлоқ қисмини глюкокортикоид таъсир (ГКС) кўрсатувчи синтетик гормонидир. Яллиғланишга қарши ва иммуносупрессив самараларга эга, шунингдек энергетик метаболизмга, глюкоза гомеостазига ва гипоталамусни фаоллаштирувчи омилни ва гипофизнинг адренкортикотроп гормони синтезига (манфий қайта боғланиши орқали) таъсир қилади.

ГКС ёғда эрувчан моддалар ҳисобланади ва шунинг учун ҳужайра мембраналари орқали нишон ҳужайраларга осон ўтади. Гормонни рецептор билан боғланиши, рецепторнинг конформацион ўзгаришини келтириб чиқаради ва ДНК билан ўхшашлигини оширади. Гормон-рецептор мажмуаси ҳужайранинг ядросига ўтади ва глюкокортикоиднинг жавоб элементи (GRE) деб номланувчи ДНК молекуласининг бошқарувчи қисми билан боғланади. Фаоллашган рецептор GRE ёки специфик генлар билан боғланади ҳамда матрицали РНК (мРНК) транскрипциясини бошқаради.

Янгидан ҳосил бўлган мРНК рибосомаларга ташилади, сўнгра улар янги оксилларнинг ҳосил бўлишида иштирок этишади. Нишон ҳужайра тури ва ҳужайравий жараёнларга боғлиқ ҳолда, янги оксилларнинг ҳосил бўлиши ҳам кучайиши (масалан, жигар ҳужайраларида тирозин-трансаминаза синтези), ҳам сусайиши (масалан, лимфоцитларда IL-2 синтези) мумкин. ГКСга сезувчан рецепторлар барча тўқималарда аниқланганлиги туфайли, улар таъсирининг бошланиши организмнинг кўпгина ҳужайраларида амалга ошади.

Энергия ва глюкоза гомеостазини метаболизмга таъсири: дексаметазон инсулин, глюкогон ва катехоламинлар билан бир қаторда энергиянинг тўпланиши ва сарфланишини назорат қилади. Жигарда у глюкозанинг пируват ва аминокислоталардан ҳосил бўлиши ҳамда гликоген ҳосил бўлишини рағбатлантиради. Периферик тўқималарда, хусусан, мушакларда, глюкоза истеъмолини камайтиради ва жигардаги глюконеогенез субстрати ҳисобланувчи аминокислоталарни (оксиллардан) мобилизация қилади. Ёғлар метаболизмга бевосита самараси ёғ тўқиманинг марказий қайта тақсимланиши ва липолизнинг катехоламинлар таъсирига жавобан кучайиши орқали намоён бўлади.

Буйракларнинг проксимал каналчаларидаги рецепторлар ёрдамида дексаметазон буйрак қон оқими ва калава филтрациясини рағбатлантиради, вазопрессиннинг ҳосил бўлиши ва

ажралишини сусайтиради ҳамда буйракларнинг кислоталарни чиқариш қобилиятини яхшилайди.

Қон томирларнинг прессор агентларга нисбатан сезувчанлигини оширади.

Юқори дозаларда дексаметазон I ва III тур фибробласт коллаген ва гликозаминогликанларнинг ҳосил бўлишини сусайтиради; хужайра ташқарисидаги коллаген ва матрикс ҳосил бўлишини сусайтириши ҳисобига улар жароҳатларнинг битишини кечиктиради. Юқори дозаларни узоқ муддат қабул қилиш билвосита самара сифатида суяк тўқималарининг авж олувчи резорбциясини чакиради ва унинг ҳосил бўлишини бевосита камайтиради (паратгормон ажралишини рағбатлантиради ва кальцитонин ажралишини сусайтиради). Ундан ташқари, у кальцийнинг манфий мувозанатига олиб келади – ичакда кальций сўрилишини камайтиради ва унинг буйраклар орқали чиқарилишини кучайтиради. Одатда бу иккиламчи гиперпаратиреоз ва фосфатурияга олиб келади.

Гипоталамус ва гипофизга таъсири: дексаметазон эндоген кортизолга нисбатан 30 баробар кўпроқ яққол таъсир кўрсатади. Шунинг учун у кортикотропин-рилизинг-омил (КРО) ва адренкортикотроп гормон (АКТГ) ажралишининг янада кучлироқ ингибитори ҳисобланади. Фармакологик дозаларда гипоталамо-гипофизар-буйрак усти тизимини сусайтиради, иккиламчи буйрак усти етишмовчилигининг ривожланишига туртки беради. Буйрак усти безлари етишмовчилиги дексаметазонни 20-30 мг преднизонга эквивалент суткалик дозада юборилгандан кейин 5-7 кун икки кичик дозаларда 30 кунлик даволашдан кейин ривожланиши мумкин. Юқори дозаларда даволашнинг қисқа муддатли курси (5 кунгача) бекор қилингандан сўнг буйрак усти беи пўстлоғининг функцияси бир ҳафтадан сўнг тикланиши мумкин; узоқ муддатли даволаш курсидан сўнг нормал ҳолатнинг тикланиши кечроқ содир бўлади, одатда бу жараён 1 йилгача вақтни олади. Баъзи пациентларда буйрак усти безлари пўстлоғининг қайтмас атрофияси ривожланиши мумкин.

Глюкокортикостероидларнинг *яллиғланишга қарши ва иммуносупрессив таъсири* уларнинг молекуляр ва биокимёвий самаралари билан боғлиқ. Молекуляр яллиғланишга қарши самара глюкокортикостероидларни глюкокортикоидли рецепторлар билан ўзаро таъсирлашиши ва қўплаб информатсион молекулалар, оксиллар ва яллиғланиш жараёнида иштирок этувчи ферментларнинг пайдо бўлишини назорат қилувчи бир қатор генлар экспрессиясининг ўзгариши натижаси ҳисобланади. Бу тўқиманинг яллиғланишга нисбатан жавобининг пасайишига ёки олдини олишга, яъни макрофаглар ва лейкоцитлар тўпланишининг, фагоцитознинг сусайиши ва лизосомал ферментларнинг ажралиши, яллиғланиш медиаторларининг синтези, макрофагнинг ингибиция қилувчи омилнинг блоканишига олиб келади. Дексаметазон капиллярларнинг кенгайиши ва ўтказувчанлигини камайтиради, лейкоцитларнинг эндотелияга адгезиясини пасайтиради, P_g, лейкотриенлар, тромбоксанлар синтезини сусайтиради.

Дексаметазон лейкотриенларнинг пайдо бўлишини уларнинг хужайравий фосфолипидларидан арахидон кислотасининг ажралиб чиқишини камайтириш орқали пасайтиради, бу фосфолипаза A₂ фаоллигининг сусайтирилиши натижаси ҳисобланади. Фосфолипазага таъсири фосфолипаза A₂ ингибитори ҳисобланган липокортин (макрокортин) концентрациясининг ошиши билан билвосита боғлиқ. Дексаметазоннинг простагландинлар ва тромбоксан синтезини сусайтирувчи таъсири циклооксигеназанинг ҳосил бўлишини кодловчи ўзига хос мДНК синтезининг пасайиши натижаси ҳисобланади. Дексаметазон хужайравий иммун реакцияларнинг олдини олади ёки сусайтиради (секинлашган турдаги ўта юқори сезувчанлик реакциялари), Т-лимфоцитлар (I тур Т-хелперлар), моноцитлар ва эозинофиллар сонини камайтиради, иммуноглобуларни уларнинг рецепторлари билан боғланишини пасайтиради, интерлейкинлар синтезини сусайтиради: Т-лимфоцитар бластогенезни камайтиради ва бирламчи иммун жавобни пасайтиради. II тур Т-хелперларни рағбатлантириш ҳисобига гуморал иммунитетни фаоллаштиради – антителолар ишлаб чиқарилишини кучайтиради. Аҳамиятга эга самара

бўлиб ўсма некрози омили (ЎНО) ва ИЛ-1 ҳосил бўлишини пасайтириши ҳисобланади.

Фармакокинетикаси

Дексаметазоннинг қон плазмасидаги максимал концентрациясига вена ичига юборилгандан 5 минутдан сўнг ва мушак орасига юборилгандан 1 соатдан сўнг эришилади. Бўғимлар ёки юмшоқ тўқималар (зарарланиш ўчоқлари)га маҳаллий юборилганда, сўрилиш мушаклар ичига қўлланилгандагига нисбатан секинроқ кечади. Вена ичига юборилганда, таъсири тез ривожланади, мушак ичига қўлланилганда эса клиник самара 8 соатдан сўнг ривожланади. Таъсири давомий: мушак ичига қўлланилгандан сўнг 17 дан 28 кунгача ва маҳаллий қўлланилгандан сўнг 3 кундан 3 ҳафтагача. Қон плазмаси ва синовиал суюқликда дексаметазон фосфатнинг дексаметазонга ўтиши тез содир бўлади.

Қон плазмасида дексаметазоннинг тахминан 77% оксиллар, кўпроқ альбуминлар билан боғланади. Дексаметазоннинг фақат кичик миқдори альбумин бўлмаган оксиллар билан боғланади. Хужайранинг ташқи ва ички бўшлиқларига киради. Марказий нерв тизимида (гипоталамус, гипофиз) унинг самаралари мембранали рецепторлар билан боғланиши билан асосланади. Периферик тўқималарда цитоплазматик рецепторлар билан боғланади. Парчаланиши унинг таъсир қилиш жойида, яъни хужайрада содир бўлади. Кўпроқ жигарда (асосан глюкурон ва сульфат кислоталари билан конъюгация қилиниши йўли билан), шунингдек буйраклар ва бошқа тўқималарда нофаол метаболитларгача метаболизмга учрайди. Асосан буйраклар орқали чиқарилади. Ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) – 190 минут.

Қўлланилиши

Дексаметазон препарати вена ичига ёки мушак ичига ўткир ҳолатларда ёки перорал даволашни ўтказишнинг имкони бўлмаганда қўлланилади:

- эндокрин касалликлар: буйрак усти безларининг ўткир етишмовчилиги, буйрак усти безларининг бирламчи ёки иккиламчи етишмовчилиги, буйрак усти безларининг туғма гиперплазияси, нимўткир тиреоидит;
- шок (куйиш, жароҳат, операция туфайли, токсик) – қон томирларни торайтирувчи воситалар, плазма ўрнини босувчи препаратлар ва бошқа симптоматик даволаш самара бермаганда;
- бош мия шиши (бош мия ўсмаси, бош мия жароҳати, нейрожарроҳлик аралашуви, мияга қон қуйилиши, энцефалит, менингит, нурланиш);
- астматик статус, оғир бронхоспазм (бронхиал астма, сурункали обструктив бронхитнинг зўрайиши);
- оғир аллергия реакциялар, анафилактик шок;
- ревматик касалликлар;
- бириктирув тўқиманинг тизимли касалликлари;
- ўткир оғир дерматозлар;
- хавфли касалликлар: перорал даволашнинг имкони бўлмаганда, катта пациентларда лейкоз ва лимфомани паллиатив даволаш, болаларда ўткир лейкомия, хавфли ўсмалар билан оғриган пациентларда гиперкальциемия;
- қон касалликлари: ўткир гемолитик анеми, агранулоцитоз, катталарда идиопатик тромбоцитопеник пурпура;
- оғир инфекцион касалликлар (антибиотиклар билан биргаликда);
- офтальмология (субконъюнктивал, ретробульбар ёки парабульбар юбориш): аллергия конъюнктивит, кератит, эпителийнинг шикастланишисиз кечувчи кератоконъюнктивит, ирит, иридоциклит, блефарит, блефароконъюнктивит, склерит, эписклерит, кўз жароҳатлари ва операцион аралашувлардан кейинги яллиғланиш жараёнлари, симпатик офтальмия, кўз шох пардаси кўчириб ўтказилгандан кейинги иммуносупрессив даволаш;
- маҳаллий қўллаш (патологик ўсимталар соҳасига): келоидлар, дискоид қизил

югурик, халқасимон гранулемада қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Дозалар ҳар бир пациент учун индивидуал тартибда, касалликнинг характери, даволашнинг кутилаётган давомийлиги, глюкокортикостероидларни ўзлаштира олиш ва пациентнинг ўтказилаётган даволашга реакциясига боғлиқ ҳолда аниқланади.

Инъекция учун эритмани вена ичига (глюкоза эритмаси ёки физиологик эритма билан инъекция ёки инфузия кўринишида), мушак ичига ва маҳаллий (бўғим ичига, терининг зарарланиш ўчоғига, юмшоқ тўқималарга) юбориш мумкин.

Парентерал қўлланилиши

Парентерал равишда дексаметазон ўткир ҳолатларда, перорал даволашни ўтказиш имкони бўлмаганда ва «Қўлланилиши» бўлимида келтирилган ҳолатларда юборилади.

Тавсия қилинган ўрта бошланғич суткалик доза вена ичига ёки мушак ичига юборишда 0,5 мг дан 9 мг гача ҳамда, агар зарур бўлса, 24 мг гача (ичга қабул қилиш учун дозанинг 1/3-1/2 қисмига эквивалент) ўзгариб туради. Дексаметазоннинг бошланғич дозаси клиник самарага эришилгунга қадар қўлланиши керак; сўнгра доза энг кичик самарадор дозагача босқичма босқич пасайтириб борилади. Агар юқори дозалар бир неча кундан узоқроқ қўлланилса, препарат дозаси кейинги бир неча кун ёки ундан узоқроқ вақт давомида босқичма босқич пасайтириб борилиши керак. Узоқ муддатли даволаш 0,5 мг/суткадан ошмайдиган дозада олиб борилиши керак.

Маҳаллий қўлланилиши

Дексаметазоннинг бўғим ичига юбориш учун тавсия қилинган бир маротабалик дозаси 0,4 мг дан 4 мг гачани ташкил қилади. Доза зарарланган бўғим ўлчамига боғлиқ. Дексаметазоннинг одатий дозаси катта бўғимлар учун 2 мг дан 4 мг гачани ва кичик бўғимлар учун 0,8 мг дан 1 мг гачани ташкил қилади. Бўғим ичига юбориш 3-4 ойдан сўнг такрорланиши мумкин. Дексаметазонни нисбатан тез-тез юбориш бўғим ички тоғайнинг шикастланишига ва суяклар некрозига олиб келиши мумкин.

Дексаметазоннинг бўғим халтаси ичига юбориш учун одатий дозаси 2 мг дан 3 мг гачани, пайлар қинига юбориш учун эса – 0,4 мг дан 1 мг гачани ҳамда пайлар учун – 1 мг дан 2 мг гачани ташкил қилади.

Зарарланишларнинг чекланган ўчоғига юборишда дексаметазоннинг бўғим ичига юбориладиган дозалари қўлланилади. Препарат бир вақтда, энг кўпи билан иккита ўчоққа юборилиши мумкин.

Юмшоқ тўқималар яллиғланишида дексаметазоннинг тавсия қилинган дозаси (периартикуляр юбориш) 2 мг дан 6 мг гачани ташкил қилади.

Болаларда қўлланилиши

Мушак ичига юборишда ўринбосар муолажа учун доза 0,02 мг/кг тана вазни ёки 0,67 мг/м² тана сатҳи майдони ҳисобидаги дозани ташкил қилиб, у 2 кунлик оралиқ билан 3 та инъекцияга бўлинади ёки 0,008 мг дан 0,01 мг/кг тана вазни ёки 0,2 мг дан 0,3 мг/м² тана сатҳи майдони ҳисобида ҳар куни қўлланилади.

Бошқа кўрсатмалар учун тавсия қилинган доза 0,02 мг дан 0,1 мг/кг тана вазни ёки 0,8 мг дан 5 мг/м² тана сатҳи майдони ҳисобидани ташкил қилиб, ҳар 12-24 соатда қўлланилади.

Кечиктириб бўлмайдиган ҳолатлар

Бошланғич доза 4-20 мг ни ташкил қилади, у керакли самарага эришгунга қадар такрорланади, умумий суткалик доза камдан кам ҳолларда 80 мг дан ошади. Терапевтик самарага эришилгандан кейин дексаметазон 2-4 мг дан кейинчалик препаратни босқич босқич бекор қилиш билан юборилади. Узоқ муддатли самарани таъминлаш учун препарат ҳар 3-4 соатда ёки узоқ муддатли томчили инфузия кўринишида юборилади. Ўткир ҳолатлар бостирилгандан сўнг, пациент дексаметазонни ичга қабул қилишга ўтказилади. Шок ҳолатида қатъий равишда вена ичига болүс тарзида 2-6 мг/кг дозада юборилади. Зарур бўлганда, такрорий дозалар ҳар 2-6 соатда вена ичига узоқ муддатли инфузия кўринишида 3 мг/кг/сут. дозада юборилади. Дексаметазон билан даволаш шокни

мажмуавий даволаш таркибида амалга оширилиши керак.

Фармакологик дозаларни фақат ҳаётга хавф солувчи ҳолатларда қўллаш мумкин ва, қоидага кўра, бу вақт 48-72 соатдан ошмайди. Бош мия шишида 10 мг бошланғич доза вена ичига, сўнгра ҳар 6 соатда 4 мг дан симптомлар бартараф этилгунга қадар юборилади (одатда 12-24 соат давомида) 2-4 кун ўтгандан кейин доза пасайтирилади ва препаратни қўллаш 5-7 кун давомида босқичма босқич тўхтатилади.

Хавфли ўсмалари бўлган пациентларга даволаш талаб этилиши мумкин – мушак ичига 2 мг ёки вена ичига суткада 2-3 марта.

Бош миянинг ўткир шишида қисқа муддатли жадаллашган даволаш ўтказилади:

Катталар учун юкламали доза вена ичига 50 мг ни ташкил қилади, сўнгра 1-3 кун ҳар 2 соатда 8 мг дан, 4-кун ҳар 2 соат 4 мг дан, 5-8 кунлари – ҳар 4 соатда 4 мг дан, кейинчалик суткалик доза 4 мг/суткадан уни бутунлай бекор қилишгача юборилади. Тана вазни 35 кг дан ошиқ бўлган болалар учун юкламали доза вена ичига 25 мг ни ташкил қилади, сўнгра 1-3 кун ҳар 2 соатда 4 мг дан, 4-кун – ҳар 4 соатда 4 мг дан, 5-8 кун – ҳар 6 соатда 4 мг дан, сўнгра суткалик доза 2 мг/суткадан уни бутунлай бекор қилишгача юборилади. Тана вазни 35 кг дан кам бўлган болалар учун юкламали доза вена ичига 20 мг ни ташкил қилади, сўнгра 1-3 кун ҳар 3 соатда 4 мг дан, 4-кун – ҳар 6 соатда 4 мг дан, 5-8 кун – ҳар 6 соатда 2 мг дан, сўнгра суткалик доза 1 мг/суткадан уни бутунлай бекор қилишгача юборилади.

Ўз ўзи билан чекланувчи ўткир алергик реакцияларда ёки сурункали алергик касалликларнинг зўрайишида дексаметазон мажмуавий тарзда парентерал ва перорал қўлланилади: 1-кун – вена ичига 4-8 мг, 2-3 кун – ичга 1 мг суткада 2 марта, 4-5 кун – ичга 0,5 мг суткада 2 марта, 6-7 кун – ичга 0,5 мг бир марта. 8-кун даволаш самарадорлиги баҳоланади.

Глюкокортикостероидларнинг эквивалент дозалари

дексаметазон 0,75 мг	преднизон 5 мг
кортизон 25 мг	метилпреднизолон 4 мг
гидрокортизон 20 мг	триамцинолон 4 мг
преднизолон 5 мг	бетаметазон 0.75 мг

Ножўя таъсирлари

Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БССТ) томонидан тавсия қилинган ножўя самаралар ривожланиши тезлигининг таснифи: жуда тез - $\text{тез} > 1/10$, $\text{тез-тез} > 1/100$ дан $< 1/10$ гача, $\text{тез-тез эмас} > 1/1000$ дан $< 1/100$ гача, кам ҳолларда $> 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача, жуда кам ҳолларда $< 1/10000$ гача, жумладан алоҳида хабарлар, учраш тезлиги номаълум – мавжуд маълумотлар асосида баҳолашнинг иложи йўқ.

Инфекцион ва паразитар касалликлар:

учраш тезлиги номаълум: инфекцияларнинг яшириниши, стронгилоидознинг фаоллашиши, оппортунистик инфекция.

Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар:

кам ҳолларда: моноцитлар ва/ёки лимфоцитлар сонининг камайиши, лейкоцитоз, эозинопения, тромбоцитопения ва нотромбоцитопеник пурпура;

учраш тезлиги номаълум: полицетемия.

Иммун тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: алергик реакциялар (жумладан юқори сезувчанлик реакциялари), иммун жавобнинг пасайиши ва инфекцияларга сезувчанликнинг ошиши;

кам ҳолларда: тери тошмаси, бронхоспазм, анафилактоид реакциялар.

Юрак томонидан бузилишлар:

жуда кам ҳолларда: полифокал қоринча экстрасистолалари, вақтинчалик брадикардия, миокард қисқарувчанлигининг пасайиши, юрак етишмовчилиги, яқинда ўтказилган миокард инфарктидан кейин миокарднинг ёрилиши.

Қон томирлар томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: АБнинг ошиши;
жуда кам ҳолларда: васкулит, тромбоземболия.
Рухият томонидан бузилишлар:
тез-тез: рухий бузилишлар;
тез-тез эмас: шахсият ва ҳулқнинг ўзгариши, уйқусизлик, таъсирчанлик, депрессия;
кам ҳолларда: психозлар;
учраш тезлиги номаълум: суицидал ҳаёллар, галлюцинациялар, эйфория, хавфотир ҳисси, кайфиятнинг ўзгариши.
Нерв тизими томонидан бузилишлар:
тез-тез эмас: даволаш бекор қилингандан сўнг кўриш нерви сўргичларининг шиши ва бош суяги ички босимининг ошиши (бош мия ёлғон ўсмаси), бош айланиши, вертиго, нейропатия, гиперкинезия;
жуда кам ҳолларда: тиришишлар;
учраш тезлиги номаълум: латент эпилепсиянинг пайдо бўлиши.
Эндокрин тизими томонидан бузилишлар:
тез-тез: буйрак усти безлари етишмовчилиги, гипофизар етишмовчилик (айниқса, стресс оқибатида), Иценко-Кушинг синдроми, ҳайз кўриш цикли мунтазамлигининг бузилиши, гирсутизм, болаларда ўсишнинг кечикиши.
Моддалар алмашинуви ва овқатланиш томонидан бузилишлар:
тез-тез: тана вазнининг ортиши, семириш, глюкозага толерантликнинг пасайиши, «стероидли» диабет, гипергликемия, латент қандли диабетнинг клиник манифест ҳолатга ўтиши, қандли диабети бўлган пациентларда инсулин ёки перорал гипогликемик препаратларга эҳтиёжнинг ортиши, натрий ионлари ва сувнинг тутилиши, калий ионлари йўқотилишининг кучайиши;
тез-тез эмас: гипертриглицеридемиа;
жуда кам ҳолларда: гипокалиемик алкалоз, манфий азот мувозанати;
номаълум: иштаҳанинг ошиши, гиперхолестеринемия, эпидурал липоматоз.
Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан бузилишлар:
тез-тез эмас: кўнгил айланиши, хикичоқ, меъда ёки 12 бармоқ ичак яраси;
жуда кам ҳолларда: эзофагит, яра перфорацияси ва меъда-ичак йўлларида қон кетиши (гематемезис, мелена), панкреатит, ўт пуфаги ва ичак перфорацияси (айниқса, йўғон ичакнинг сурункали яллиғланиш касалликлари бўлган пациентлар);
учраш тезлиги номаълум: қориннинг қуйи қисмида ноқулайлик ҳисси.
Скелет-мушак ва боғловчи тўқималар томонидан бузилишлар:
тез-тез: мушаклар атрофияси, остеопороз, мушаклар кучсизлиги, «стероидли» миопатия (мушак тўқимасининг катаболизми натижасидаги мушак кучсизлиги);
тез-тез эмас: суякларнинг асептик некрози;
жуда кам ҳолларда: умуртқаларнинг компрессион синиши, пайларнинг узилиши (айниқса, баъзи хинолонларни бир вақтда қўллаганда), бўғим тоғайларининг шикастланиши ва суяк некрози (бўғим ичига инъекциялар сонининг кўплиги билан боғлиқ).
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар:
тез-тез: яраларнинг секин битиши, стриялар, петехиялар ва экхимозалар, кўп терлаш, акне, аллергологик таҳлиллар ўтказилганда тери реакциясининг сусайиши, эритема, терининг юқалашиши;
жуда кам ҳолларда: ангионевротик шиш, аллергик дерматит, эшакеми;
учраш тезлиги номаълум: телеангиоэктазия.
Кўриш аъзоси томонидан бузилишлар:
кам ҳолларда: «стероидли» катаракта, айнақса орқа субкапсуляр катаракта, глаукома, кўз ички босимининг ошиши;
учраш тезлиги номаълум: кўришнинг ноаниқлиги;
жуда кам ҳолларда: экзофтальм, кўзларнинг иккиламчи инфекциялари, ретинопатия;
учраш тезлиги номаълум: птоз, мидриаз, хемоз, кератитни даволашда шох парда,

склеранинг ятроген перфорацияси.

Жинсий аъзолар ва сут безлари томонидан бузилишлар:

кам ҳолларда: импотенция;

учраш тезлиги номаълум: аменорея.

Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги бузилишлар:

жуда кам ҳолларда: шиш, терининг гипер- ва гипопигментацияси, тери ёки тери ости тўқималарнинг атрофияси, «стерил» абсцесслар ва терининг қизариши, инъекция жойида ачиштириш ҳисси, Шарко артропатиясини эслатувчи артропатия.

«Бекор қилиш» синдроми

Агар глюкокортикостероидларни узоқ муддат қабул қилаётган пациентда препарат дозаси тез пасайтирилса, буйрак усти безлари етишмовчилигининг белгилари, артериал гипотензия ва ўлим ривожланиши мумкин. Шунингдек буйрак усти безлари етишмовчилиги билан боғлиқ бўлмаган «бекор қилиш» синдроми ривожланиши мумкин (анорексия, кўнгил айланиши, қусиш, летаргия, бош оғриғи, иситмали титроқ, артралгия, эпителий десквамацияси, миалгия, тана вазнининг пасайиши, АБнинг пасайиши).

Баъзи ҳолларда «бекор қилиш» синдромининг симптомлари пациент даволанган касалликнинг зўрайиш ёки қайталаниш симптомлари ва белгилари билан ўхшаш бўлиши мумкин.

Оғир ножўя ҳолатлар ривожланганда, даволаш тўхтатилиши керак.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Препаратнинг фаол моддаси ёки ёрдамчи моддаларига юқори сезувчанликда, ўткир вирусли, бактериал инфекцияларда, тизимли микозларда (агар мувофиқ адекват даволаш ўтказилаётган бўлмаса), Иценко-Кушинг синдроми, тирик ва кучсизлантирилган вакциналарни препаратнинг имunosuppressив дозалари билан бир вақтда қўллаш; эмизиш даври; гемостазнинг оғир бузилишлари бўлган пациентларга мушак ичига юбориш мумкин эмас.

Махаллий қўллаш учун (кўшимча тарзда) – барқарор бўлмаган бўғимларга юбориш, септик артритда қўллаш мумкин эмас.

Препаратни «ҳаётий» кўрсатмалар бўйича қисқа муддатли қўллашда ягона қарши кўрсатма бўлиб дексаметазон ёки исталган ёрдамчи моддага нисбатан ўта юқори сезувчанлик ҳисобланади.

Эҳтиёткорлик билан:

Тизимли инфекциялар (микробларга қарши адекват даволашда), латент туберкулёз, кўзларнинг герпетик инфекцияси (кўз шох пардаси перфорацияси хавфи), қандли диабет, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ), яқин орада ўтказилган миокард инфаркти, сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ), дивертикулит, артериал гипертензия, кератит, тутқаноқ, ярали колит (перфорация ёки инфекцион асоратлар хавфи бўлганда), яқин орада тасдиқланган ичак анастомози, пептик яра (жумладан, анамнезда), остеопороз, миастения gravis, кекса ёш (остеопороз ва артериал гипертензиянинг ривожланиш хавфи юқори), гипотиреоз, жигар етишмовчилиги, «стероидли» миопатия, оғир аффектив бузилишлар (жумладан, анамнезда, айниқса «стероидли» психоз), ҳомиладорлик, эмизиш даври, болаларда эҳтиёткорлик билан қўлланилади.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Дексаметазон ва ностероид яллиғланишга қарши препаратларни бир вақтда қўллаш меъда-ичак йўлларида яралар пайдо бўлиш хавфини оширади.

Индометацин дексаметазонни альбуминлар билан боғланишдан сиқиб чиқарган ҳолда, унинг ножўя самараларининг ривожланиш хавфини оширади.

Дексаметазоннинг таъсири СҮРЗА4 изоферментининг индукторлари (масалан, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, примидон, рифабутин, рифампицин) ёки

глюкокортикостероидларнинг метаболик клиренсини оширувчи препаратлар билан бир вақтда қўлланилганда камаяди, бундай ҳолатларда дексаметазон дозасини ошириш керак. Дексаметазон ва юқорида келтирилган препаратлар ўртасидаги ўзаро таъсирлашув дексаметазонли супрессион синамалар натижаларини ўзгартириши мумкин. агар дексаметазонли синамалар юқорида келтирилган препаратлардан бири билан даволаниш вақтида ўтказилиши керак бўлса, у ҳолда ушбу ўзаро таъсирлашув синамалар натижаларини интерпретация қилишда инобатга олиниши керак.

СҮРЗА изоферменти ингибиторлари, жумладан кобицистат сақловчи препаратларни бир вақтда қўллаш тизимли ножўя самараларнинг ривожланиш хавфини оширади, деб тахмин қилинади. Ушбу мажмуани, фақатгина кутилаётган фойда кортикостероидларнинг тизимли ножўя самаралари хавфининг ортишидан устун бўлган ҳолатлардан ташқари ҳолларда, қўллашнинг олдини олиш лозим ҳамда бу ҳолатда пациентлар кортикостероидларнинг тизимли ножўя самаралари ривожланиши бўйича шифокор кузатуви остида бўлишлари керак.

Дексаметазон ва СҮРЗА4 изоферменти ингибиторлари (масалан, кетоконазол, макролид антибиотиклар) ни бир вақтда қўллаш қон плазмасида дексаметазон концентрациясининг ошишига олиб келиши мумкин.

Дексаметазон СҮРЗА4 изоферментининг ўрта кучли индуктори ҳисобланади. СҮРЗА4 изоферменти ёрдамида метаболизмга учрайдиган препаратлар (индинавир, эритромицин) ни бир вақтда қўллаш уларнинг клиренсини ошириши мумкин, бу қон плазмасида улар концентрациясининг пасайишига билан кечиши мумкин.

СҮРЗА4 изоферменти фаоллигининг сусайтирилиши ҳисобига кетокеназол қон плазмасида дексаметазоннинг концентрацияларини ошириши мумкин. Бошқа томондан, кетоконазол буйрак усти безларида глюкокортикостероидлар синтезини сусайтириши мумкин, шунинг учун дексаметазон дозасини пасайтириш вақтида буйрак усти безлари етишмовчилиги ривожланиши мумкин.

Дексаметазон гипогликемик дори воситалари, гипотензив воситалар, празиквантел ва тиазид диуретикларнинг терапевтик таъсирини пасайтиради (ушбу препаратлар дозасини ошириш лозим), гепарин, альбендазол ва калий тежовчи диуретиклар фаоллигини оширади (зарур бўлганда, ушбу препаратлар дозасини камайтириш керак).

Дексаметазон кумаринли антикоагулянтлар таъсирини ўзгартириши мумкин, шунинг учун даволаш вақтида протромбин вақтини янада тез-тез назорат қилиб туриш керак.

Ичакнинг ичида витамин D нинг кальций ионларини сўрилишига таъсирини сусайтиради. Эргокальциферол ва паратгормон дексаметазон томонидан чақирилган остеопатиянинг ривожланишига тўсқинлик қилади.

Глюкокортикостероидларнинг юқори дозаларини β -адреноблокаторлар, тиазидли диуретиклар, фуросемид, этакрин кислотаси, карбоангидраза ингибиторлари, амфотерицин В билан бир вақтда қўллаш гипокалиемиянинг ривожланиш хавфини оширади. Гипокалиемиyasi бўлган пациентларда юрак гликозидларининг аритмоген ва токсик таъсирлари кучаяди. Глюкокортикостероидлар томонидан чақирилган гипокалиемиya депорязизацияламайдиган миорелаксантларни қўллаш оқибатидаги мушаклар блокадасининг яққоллиги ва давомийлигини ошириши мумкин.

Антацидлар меъдада дексаметазоннинг сўрилишини пасайтиради.

Дексаметазоннинг овқат ёки алкоголь билан фармакокинетик ўзаро таъсири ўрганилмаган, шундай бўлсада, овқат ва юқори миқдорда калий сақловчи препаратларни бир вақтда қабул қилиш тавсия қилинмайди. Чекиш дексаметазон фармакокинетикасига таъсир қилмайди.

Циклоспорин билан бир вақтда қўллаш болаларда тиришишлар ривожланиш хавфини оширади.

Иммунодепрессантлар инфекциялар ва лимфома ёки Эпштейн-Барр вируси чақирган лимфопрлифератив бузилишларнинг ривожланиш хавфини оширади.

Глюкокортикостероидлар салицилатларнинг буйрак клиренсини узайтиради, шунинг учун

баъзида қон плазмасида салицилатларнинг терапевтик концентрацияларига эришиш қийин. Глюкокортикостероидлар дозасини эҳтиёткорлик билан ва босқичма босқич пасайтириш лозим, чунки қон плазмасида салицилатларнинг концентрацияси ошиши ҳамда ушбу препаратлар билан захарланиш мумкин.

Перорал контрацептивлар, анти тиреоид дори воситалари бир вақтда қўлланганда, глюкокортикостероидларнинг ярим чиқарилиш даври узайиши мумкин, мос равишда уларнинг биологик самаралари кучайиши ва ножўя самаралар учраш тезлиги ошиши ҳам мумкин.

Протирелин билан бир вақтда қўлланганда, тиреотроп гормоннинг ажралиши пасайиши мумкин.

Ритодрин ва дексаметазонни туғиш даврида бир вақтда қўллаш мумкин эмас, чунки бу ўпка шиши ривожланиши туфайли онанинг ўлимига олиб келиши мумкин.

Дексаметазон ва талидомидни бир вақтда қўллаш токсик эпидермал некролизни чақириши мумкин.

М-холиноблокаторлар (жумладан, антигистамин дори воситалари, трициклик антидепрессантлар), нитратлар билан бир вақтда буюриш кўзнинг ички босими ошишининг ривожланишига олиб келади.

Фторхинолонлар билан бир вақтда қўлланганда, кекса ёшдаги пациентлар ва пайларнинг касалликлари бўлган пациентларда тендопатия пайдо бўлиш хавфи ортади.

Потенциал, терапевтик фойдали ўзаро таъсирлар: дексаметазон ва метаклопрамид, дифенгидрамин, прохлорперазин ёки ондансетрон ёки гранисетрон каби 5-НТЗ-рецепторлари антагонистлари (серотонинли ёки 3-тур 5-гидрокситриптамили рецепторлар) билан бир вақтда қўллаш кимёвий даволаш (цисплатин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил билан) орқали чақирилган кўнгил айниши ва қусишлар олдини олиш мақсадида самарали ҳисобланади.

Махсус кўрсатмалар

ГКС ни парентерал юбориш оқибатида юқори сезувчанлик реакциялари ривожланиши мумкин (кам ҳолларда). Дексаметазонни қўллашда оғир анафилактик реакциялар, брадикардия ривожланиш хавфи мавжуд. Шунинг учун даволашни бошлашдан аввал эҳтиёткорликка риоя қилиш керак (айниқса, анамнезида бошқа дори препаратларига юқори сезувчанлиги бўлган пациентларда).

Узоқ муддат давомида даволаниши зарур бўлган пациентларда, даволаш тўхтатилгандан сўнг «бекор қилиш» синдроми ривожланиши мумкин (шунингдек, буйрак усти безлари етишмовчилигининг аниқ белгиларисиз): иситма, бурун оқиши, конъюнктивалар гиперемияси, бош оғриғи, бош айланиши, уйкучанлик ва таъсирчанлик, мушак ва бўғимлар оғриғи, қусиш, тана вазнининг пасайиши, кучсизлик, тиришишлар. Шунинг учун дексаметазонни бекор қилиш дозани босқичма босқич камайтирган ҳолда амалга оширилиши керак. Препаратни кескин тарзда бекор қилиш пациент учун ўлим билан тугаши мумкин.

Агар препаратни қўллаш даврида ёки уни бекор қилиш даврида пациент яққол стрессга дучор бўлса (жароҳат, жарроҳлик аралашуви ёки оғир касаллик), дексаметазон дозасини ошириш ёки гидрокортизон ёхуд кортизон юбориш керак. Препарат дозасини стресс ҳолатларда ундан олдин ҳам, стрессдан кейин ҳам вақтинчалик ошириш лозим.

Дексаметазон билан узоқ муддатли даволаш олган ва у бекор қилингандан кейин стрессга учраган пациентларда индукция қилинган буйрак усти безлари етишмовчилиги препарат бекор қилингандан кейин бир неча ой давомида сақланиб қолиши мумкинлиги туфайли дексаметазонни қўллашни қайта бошлаш керак.

Дексаметазон билан даволаниш меъда ёки ичак деворларининг перфорацияси бўлган пациентларда «қорин парданинг таъсирланиши» симптомларини яшириши мумкин.

Препарат билан даволаш оқибатида стронгилоидознинг фаоллашиш хавфи ошиши мумкин.

Дексаметазон билан даволаш замбуруғли инфекциялар, латент амёбияз ёки ўпка туберкулёзи кечишини кескинлаштириши мумкин.

Ўпканинг ўткир туберкулёзи бўлган пациентларга дексаметазон фақат фальминант ёки оғир диссеминацияланган жараёнда буюрилиши мумкин (туберкулёзга қарши препаратлар билан бирга). Дексаметазон билан даволанаётган ўпканинг нофаол туберкулёзи бўлган пациентлар ёки ижобий туберкулёз синамасига эга пациентларда параллел равишда силга қарши дори воситалари билан даволанишлари керак.

Остеопорози, артериал гипертензияси, юрак етишмовчилиги, туберкулёзи, глаукомаси, жигар ёки буйрак етишмовчилиги, қандли диабет, фаол пептик яраси, янги ичак анастомазалари, ярали колити ва тутқаноғи бўлган пациентлар учун махсус эътибор ва қатъий тиббий кузатув талаб этилади.

Дексаметазон билан даволаш фонида БЦД вакцинацияси, полиомиелит, ўткир ва сурункали бактериал, паразитар инфекциялар ҳамда меъда ва ичакнинг ярали касаллиги, остеопорози бўлган пациентлардаги махсус муолажадан сўнг латент туберкулёз, лимфаденитни даволашда бактерияларга қарши махсус муолажани қўллаш зарур.

Ўткир миокард инфарктдан кейинги илк ҳафталарда, шунингдек тромбозмиёлияси, миастенияси (миастениянинг кечиши ёмонлашиши мумкин), гипотиреоз, психози ёки психоневрозлари бўлган пациентларда, шунингдек кекса ёшдаги пациентларда дексаметазон эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак.

Анамнезида психозга кўрсатмалар бўлганда, дексаметазон юқори дозаларда шифокорнинг қатъий назорати остида буюрилади.

Дексаметазон билан даволаш вақтида (айниқса, узоқ муддатли) окулистнинг кузатуви, АБ ва сув-электролит мувозанатининг ҳолати ҳамда периферик қон кўрсаткичлари ва қонда глюкозанинг концентрациясини назорат қилиш зарур.

Дексаметазон билан даволаш вақтида қандли диабетнинг декомпенсацияси ёки латент ҳолатдан клиник манифест қандли диабетга ўтиш эҳтимоли мавжуд. Қандли диабет бўлган пациентларда глюкозанинг қондаги концентрациясини назорат қилиш ва зарур бўлганда гипогликемик препаратлар дозаларига тузатиш киритиш лозим.

Дексаметазонни қўллаш оқибатидаги нојўя ҳолатларни камайтириш мақсадида организмга калийнинг тушишини ошириш керак (калий препаратлари, кўп миқдорда калий сақлаган маҳсулотлар ва бошқалар).

Узоқ муддат қўлланилганда қон плазмасидаги калий миқдорини назорат қилиш керак.

Дексаметазон билан даволаш вақтида тирик вакциналар билан вакцинация ўтказиш мумкин эмас.

Ўлик вируслар ёки бактериал вакциялар билан иммунизация ўтказиш ўзига хос антитаначалар титрининг кутилган ўсишини бермайди ва шунинг учун керакли ҳимоявий таъсир кўрсатмайди. Дексаметазон одатда вакцинациядан 8 ҳафта олдин ва вакцинациядан кейинги 2 ҳафта ичида қўлланилмайди.

Дексаметазон юқумли касалликларга таъсирчанликни ошириши ёки симптомларини яшириши мумкин. Сувчечак, қорақуя ва бошқа инфекциялар янада оғирроқ кечиши ва иммунизацияланмаган шахсларда ҳатто ўлимга олиб келиши ҳам мумкин. Иммуносупрессия кўпинча ГКСларни узоқ муддат қўллаганда ривожланади, шу билан бирга қисқа муддатли даволашда ҳам юзага келиши мумкин. Дексаметазоннинг юқори дозаларини узоқ муддат давомида қабул қилаётган пациентлар юқумли касалликларга чалинган беморлар билан алоқадан сақланишлари керак, беихтиёр равишда алоқа содир бўлганда, иммуноглобулин билан профилактик даволашни ўтказиш тавсия этилади.

Яқин орада жарроҳлик аралашуви ёки суяк синишини бошдан ўтказган пациентларни даволашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки дексаметазон жароҳат ва синишларнинг битиб кетишини секинлаштириши мумкин.

ГКС нинг таъсири жигар циррози ёки гипотиреоз бўлган пациентларда кучаяди.

ГКС терининг аллергия таҳлиллари натижаларини ўзгартириши мумкин.

ГКС ни қўллаш оқибатида сперматозоидлар ҳаракатчанлиги ўзгариши мумкин.

Кўришнинг бузилиши кортикостероидлар тизимли ва маҳаллий қўлланилганда кузатилиши мумкин. агар пациентларда кўришнинг ноаниқлиги каби симптомлар ёки кўришнинг бошқа бузилишлари ривожланса, у ҳолда пациентни офтальмолог ҳузурига эҳтимолий сабаблар, жумладан катаракта, глаукома ва кортикостероидларни тизимли ёки маҳаллий қўллашдан кейин хабар берилган кам учрайдиган касалликлар (масалан, марказий сероз хориоретинопатия (МСХР)ни баҳолаш учун юбориш керак.

Дексаметазон болалар ва ўсмирларда фақат қатъий кўрсатмалар бўйича қўлланилади. Даволаш давомида бола ва ўсмирнинг ўсиши ҳамда ривожланишини қатъий назорат қилиш зарур.

Муддатидан олдин туғилган болалар

Мавжуд маълумотлар ўпканинг сурункали касалликлари бўлган муддатидан олдин туғилган болаларда дексаметазоннинг бошланғич дозаларини 0.25 мг/кг дан суткада 2 марта қўллаш билан даволаш бошлангандан (< 96 соат) сўнг жуда кам ҳолларда неврологик ножўя ҳолатлар юзага келиши ҳақида далолат беради.

Препаратнинг баъзи компонентлари ҳақида махсус маълумот

Препарат бир дозага ҳисоблаганда 1 ммоль (23 мг) натрий сақлайди.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши

Ҳомиладорлик даврида (айниқса биринчи уч ойликда) ёки ҳомиладорликни режалаштираётган аёлларда Дексаметазон препарати, агар уни қўллашдан қутилаётган даволовчи самара она организми ёки ҳомилага салбий таъсири хавфидан устун бўлгандагина буюрилади. ГКСни ҳомиладорлик даврида фақат мутлақ кўрсатмалар бўйича буюриш керак.

Ҳомиладорларнинг презклампсия ва эклампсиясида мавжуд касалликнинг самарали назоратини таъминловчи энг кичик дозалар қўлланади.

ГКСни ҳомиладор ҳайвонларга юборилиши аномалиялар ривожланишини чақириши мумкин, жумладан танглайнинг ёриғи, бачадон ички ўсишнинг кечикиши, бош миянинг ўсиши ва ривожланишига таъсири.

ГКСни қўлланиши одамда танглай/юқори лабнинг ёриғи каби туғма аномалиялар учраш тезлигини ошириши ҳақида далиллар йўқ.

ГКС йўлдош орқали ўтади ва ҳомила организмда юқори концентрацияларга эришиши мумкин. Дексаметазон йўлдошда масалан, преднизолонга нисбатан камроқ жадалликда метаболизмга учрайди, шунинг учун ҳомилада дексаметазоннинг юқори концентрациялари аниқланиши мумкин. ГКСнинг терапевтик дозалари плацентар етишмовчилик, ҳомиланинг ўсиш ва ривожланишининг кечикиши ҳамда бачадон ички ўлими хавфини ошириши, болада лейкоцитлар (нейтрофиллар) сонининг ошиши, шунингдек буйрак усти безлари етишмовчилигининг ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

ГКСнинг тератоген таъсири бўйича исботлар йўқ.

Кичик миқдордаги ГКС кўкрак сутига киради. Дексаметазон препарати билан даволаш ўтказишга зарурият бўлган ҳолатда, эмизишни тўхтатиш лозим, чунки бу боланинг ўсишини кечиктириши ва унинг эндоген кортикостероидлари ажралишининг камайишига олиб келиши мумкин.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Дексаметазон транспорт воситаларини бошқариш ва диққатни юқори даражада жамлаш ҳамда психомотор реакциялар тезлигини талаб этувчи бошқа техник қурилмалар билан ишлаш қобилиятига таъсир кўрсатмайди.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари: АБнинг ошиши, шишлар, пептик яра, гипергликемия, онг бузилиши.

Даволаш: симптоматик даволаш ўтказилади.

Ўзига хос антидоти йўқ. Гемодиализ самарасиз.

Чиқарилиш шакли

Инъекция учун эритма, 4 мг/мл.

1 мл дан ампулада. 5 ампуладан ПВХ/алюминий фольгали блистерда. 25 ампуладан (5 та блистердан) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон қутига жойланади.

Сақлаш шароити

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

5 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Ўзбекистон Республикасида дори воситасининг сифати бўйича эътироз (таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили
«КРКА, д.д., Ново место» нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси
100015, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Афросиёб кўчаси, 14
Тел.: +99871 150 2828, +99871 150 2929, телефакс: +99871 150 1044