

Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
Ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱ

Ուսումնական ձեռնարկ
III կուրսի ուսանողների համար
Ինքնավար նյարդային համակարգի
ֆարմակոլոգիա

Երևան – 2019-2020

ԻՆՔՆԱՎԱՐ (ՎԵԳԵՏԱՏԻՎ) ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ

ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

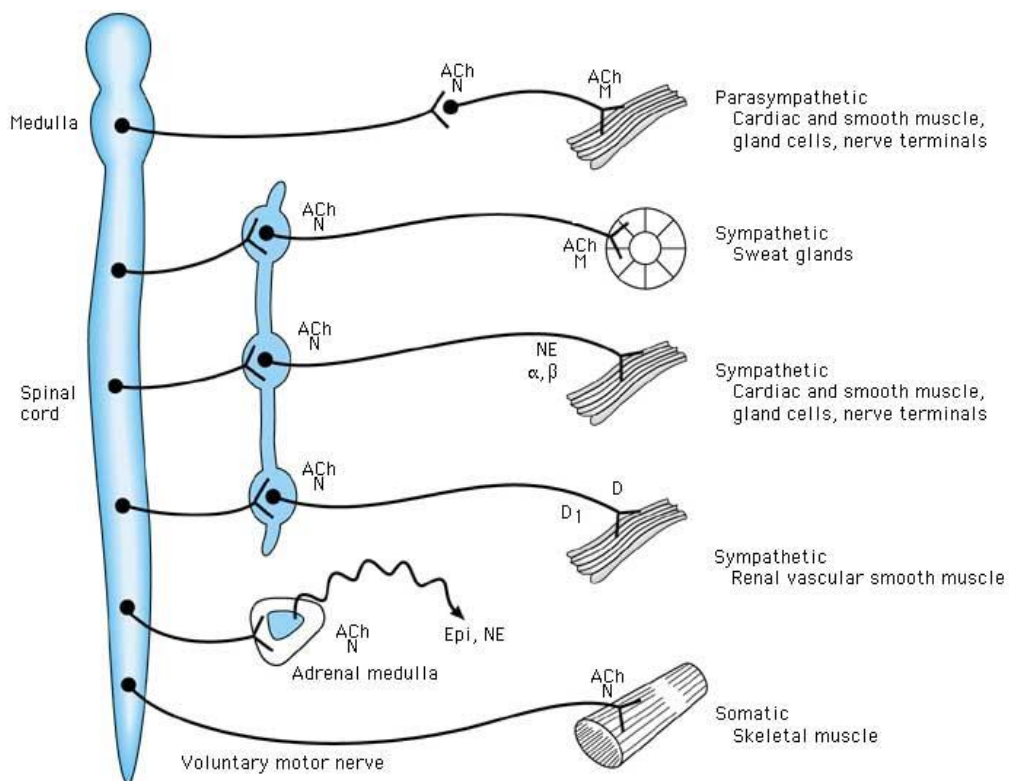
Ինչպես հայտնի է նյարդային համակարգը (ՆՀ) բաժանվում է ԿՆՀ և ծայրամասային ՆՀ: ԿՆՀ-ն իր հերթին բաղկացած է գլխուղեղից և ողնուղեղից: Ծայրամասային ՆՀ-ը ներառում է բոլոր աֆերենտ (զգացող) նեյրոնները, որոնք նյարդային գրգիռները փոխանցում են ծայրամասում տեղակայված զգացող օրգաններից, և բոլոր էֆերենտ նեյրոնները, որոնք նյարդային գրգիռները ԿՆՀ-ից փոխանցում են պերիֆերիկ հյուսվածքներում տեղակայված էֆեկտորներին: Նյարդային համակարգը ընդգրկում է երկու գլխավոր ենթաբաժիններ՝ ինքնավար և սոմատիկ:

Ինքնավար նյարդային համակարգը (ԻՆՀ) հիմնականում գործում է ավտոնոմ (ինքնավար) կերպով, այսինքն վերջինիս ակտիվությունը անմիջականորեն չի կառավարվում գիտակցության կողմից: Ինքնավար նյարդային համակարգը կոչված է պահպանել օրգանիզմի հոմեոստազը՝ կարգավորելով ներքին օրգանների գործունեությունը և կենսական կարևոր ֆունկցիաները (օր՝ մարսողություն, տարբեր ներքին օրգանների արյունամատակարարում, զարկերակային ճնշման կարգավորում և այլն), նրա ծայրամասային սինապսները գտնվում են ԿՆՀ-ից դուրս՝ հանգույցներում, նախահանգուցային նյարդաթելերը միելինապատ են, իսկ հետհանգուցային նյարդաթելերը՝ միելինազուրկ: Ինքնավար ՆՀ-ը նյարդավորում է հարթ մկանները, սրտամկանը և արտազատիչ գեղձերը:

Ինքնավար նյարդային համակարգի կազմի մեջ մտնում են նաև ծայրամասային հյուսակները: Էֆերենտ ուղիների մեղիատորներն են նորադրենալինը (NA), ացետիլխոլինը (ACh):

Սոմատիկ նյարդային համակարգը (ՄՆՀ) հսկվում է գիտակցության կողմից և կարգավորում է այնպիսի ֆունկցիաներ, ինչպիսիք են շարժումը, շնչառությունը, կեցվածքը, այն նյարդավորում է կմախքային մկանները, սինապսները գտնվում են ԿՆՀ-ում, իսկ նյարդային վերջույթները միելինապատ են: Սոմատիկ նյարդային համակարգին բնորոշ չէ հյուսակների առկայությունը, էֆերենտ ուղիների նյարդամիջնորդանյութ է հանդիսանում միայն ացետիլխոլինը (նկար և աղյուսակ 1):

Նկար 1. Սոմատիկ և ինքնավար նյարդային համակարգերի ընդհանուր բնութագիրը



**Աղյուսակ 1. Սոմատիկ և ինքնավար նյարդային համակարգերի
տարբերակիչ բնութագիրը:**

	ՄՆՀ	ԲՆՀ
Նյարդավորվող օրգաններ	կմախքային մկաններ	բոլոր ներքին օրգաններ
Սինապսների տեղակայումը	ԿՆՀ	ԿՆՀ-ից դուրս (հանգույցներ)
Նյարդային վերջավորություններ	միելինապատ	նախահանգույցային՝ միելինապատ, հետհանգույցային՝ միելինազուրկ
Ծայրամասային հյուսակի առկայություն	բացակայում է	առկա է
Էֆերենտ նյարդագրգռափոխանցիչ	ացետիլխոլին	ացետիլխոլին, նորադրենալին և այլն

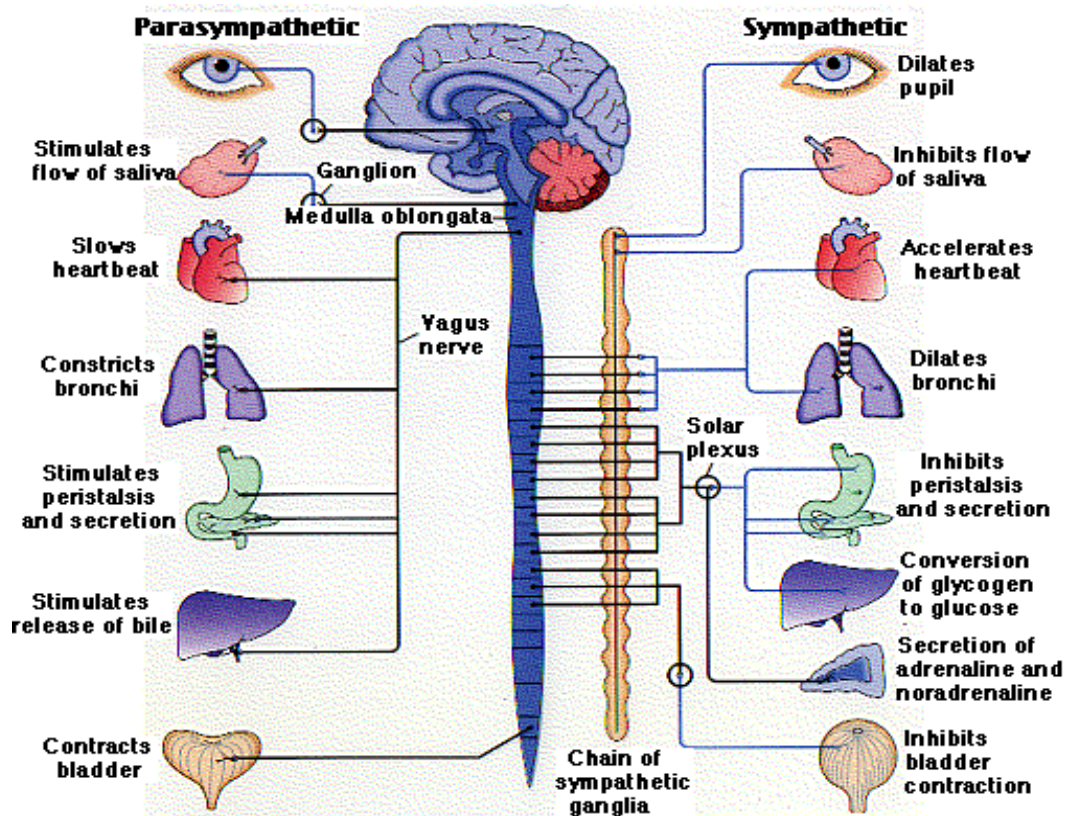
ԲՆՀ բաժանվում է սիմպաթիկ (մեղիատորը նորադրենալինն է) և պարասիմպաթիկ (մեղիատորը ացետիլխոլինն է) նյարդային համակարգերի: Այս երկու համակարգներն էլ բաղկացած են աֆերենտ, կենտրոնական և էֆերենտ հատվածներից:

ԲՆՀ աֆերենտ (վերընթաց) ուղի: Ընդերային նյարդերի մեծամասնությունը խառը նյարդեր են և ընդգրկում են միելինազուրկ աֆերենտ նյարդաթելեր: Վերջիններիս նեյրոնների մարմինները տեղակայված են ողնուղեղային նյարդերի հետին արմատիկների հանգույցներում և գանգուղեղային նյարդերի զգացող հանգույցներում: Այս ուղիները հաղորդում են ցավային, ինչպես նաև սիրտ-անոթային, շնչառական և այլ ընդերային ռեֆլեքսների ազդակները:

ԲՆՀ քաղցրագույն կենտրոնները տեղակայված են հիպոթալամուսում, ընդ որում հետին և կողմնային կորիզները սիմպաթիկ են, իսկ առաջնային և միջային կորիզները՝ պարասիմպաթիկ: Պարասիմպաթիկ կենտրոնական նեյրոններն ունեն կրանիոսակրալ տեղակայում, իսկ

ողնուղեղի կրծքային հատվածի կողմնային պոնը պարունակում է սիմպաթիկ նեյրոնների մարմինները:

Նկար 2. Սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգերի տեղակայման ընդհանուր բնութագիրը:



ԻՆՀ Էֆերենտ (վայրընթաց) ուղի: Ներքին օրգանների մեծամասնությունը ստանում է և սիմպաթիկ, և պարասիմպաթիկ նյարդավորում, որոնք ֆունկցիոնալ առումով շատ հաճախ ներհակորդում են միմյանց:

Որոշ ներքին օրգաններ ստանում են գերազանցապես սիմպաթիկ կամ պարասիմպաթիկ նյարդավորում: Օրինակ՝ արյունատար անոթների մեծամասնությունը, փայծաղը, քրտնագեղձերը և մազապարկերը ստանում են բացառապես սիմպաթիկ նյարդավորում, իսկ թարթչային մկանը, ստամոքսի գեղձային համակարգը և ենթաստամոքսային գեղձը՝ գերազանցապես պարասիմպաթիկ նյարդավորում (նկար 2):

ԻՆՀ էֆերենտ ուղին բաղկացած է երկու նեյրոններից՝ նախահանգուցային և հետահանգուցային:

Պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի նախահանգուցային նեյրոնների մարմինները ունեն կրանիոսակրալ տեղակայում: Գանգուղեղային կորիզները տեղակայված են միջին և երկարավուն ուղեղում: Խոլիներգիկ նյարդային վերջավորությունները ընթանում են գանգուղեղային հետևյալ նյարդերով՝ III (n.oculomotorius), VII (n.facialis), IX (n.glossopharyngeus), X (n.vagus): Ողնուղեղի սրբանային հատվածում նախահանգուցային նեյրոնների մարմինները տեղակայված են ողնուղեղի գորշ նյութի կողմնային եղջյուրներում (նկար 2):

Սիմպաթիկ նյարդային համակարգի նախահանգուցային նեյրոնների մարմինները հիմնականում տեղակայված են ողնուղեղի կրծքագոտկային բաժնի կողմնային եղջյուրներում՝ C₈, Th₁–L₃:

Եվ սիմպաթիկ, և պարասիմպաթիկ նեյրոնների նախահանգուցային արսոնները ընդհատվում են վեգետատիվ հանգույցներում, որտեղ հանգուցային նեյրոնների հետ կազմավորում են սինապս: Վերոհիշյալ հանգույցներից սկիզբ են առնում հետահանգուցային նյարդաթելերը, որոնք նյարդավորում են համապատասխան օրգանը:

Սիմպաթիկ նախահանգուցային նյարդաթելերը կարճ են և նրանց հանգույցները տեղակայված են օրգաններից դուրս՝ հարողնաշարային շղթայում: Հետահանգուցային նյարդաթելերը երկար են (աղյուսակ 2):

Պարասիմպաթիկ նախահանգուցային նյարդաթելերը երկար են և նրանց մեծամասնությունը ընդհատվում են օրգանների ներսում կամ մոտակայքում տեղակայված հանգույցներում: Պարասիմպաթիկ հետահանգուցային նյարդաթելերը կարճ են (աղյուսակ 2):

Բոլոր վեգետատիվ հանգույցներում մեղիատոր է հանդիսանում ացետիլխոլինը, այսինքն և սիմպաթիկ, և պարասիմպաթիկ նախահանգուցային նյարդաթելերը խոլինաբնույթ են (դրանցից ձերբագատվում է ACh), սիմպաթիկ հետհանգուցային նյարդաթելերը ադրենաբնույթ են (գրգռափոխանցման ժամանակ ձերբագատվում են NA), պարասիմպաթիկ հետհանգուցային նյարդաթելերը՝ խոլինաբնույթ:

Ինչպես նշվեց վերևում, ԻՆՀ էֆերենտ ուղին բաղկացած է երկու նեյրոններից: Սակայն այստեղ նույնպես կան բացառություններ: Բացառություն են կազմում մակերիկամի միջուկային շերտը նյարդավորող էֆերենտ նյարդերը: Սա պայմանավորված է նրանով, որ մակերիկամի միջուկային շերտի քրոմաֆինային բջիջները էմբրիոգենետիկ առումով մոտ են հանգուցային սինապսների նեյրոններին: Այդ իսկ պատճառով վերջինիս նյարդավորմանը մասնակցում են միայն նախահանգուցային (խոլիներգիկ) նեյրոնները, որոնց մեղիատոր ացետիլխոլինն է: Սա մեկ նեյրոնից բաղկացած ուղի է, և այս նեյրոների դրդումը հանգեցնում է մակերիկամի քրոմաֆինային բջիջներից ադրենալինի ձերբագատմանը (աղյուսակ 2):

Ամփոփելով կարելի է եզրահանգել, որ շարժողական, վեգետատիվ նախահանգուցային և պարասիմպաթիկ հետհանգուցային նյարդաթելերը խոլիներգիկ են (խոլինաբնույթ), իսկ սիմպաթիկ հետհանգուցային նյարդաթելերը՝ ադրեներգիկ (ադրենաբնույթ):

**Աղյուսակ 2. Պարասիմպաթիկ (ՊՆՀ) և սիմպաթիկ նյարդային
համակարգերի (ՄՆՀ) էֆերենտ ուղիների համեմատական բնութագիրը:**

		ՄՆՀ	ՊՆՀ
	Կենտրոնական հատված	Ողնուղեղի կրծքագոտկային (Th1-L2/L3) հատվածներ	Կրանիոսակրալ (III, VII, IX, X, S2-S4 նյարդարմատների կազմի մեջ)
	Հանգույցների տեղակայումը	Օրգաններից դուրս	Հարօրգանային կամ օրգանների ներսում
	Նախահանգույցային նյարդաթելերի երկարությունը	Կարճ	Երկար
	Հետահանգույցային նյարդաթելերի երկարությունը	Երկար	Կարճ
	Նյարդագրգռափոխանցիչ	Նորադրենալին, ացետիլխոլին	Ացետիլխոլին
	Հիմնական ֆունկցիան	Սթրեսի և արտակարգ իրավիճակների դեպքում օրգանիզմի ուժերի մոբիլիզացում և պաշտպանում	Էներգիայի կուտակում, սննդի յուրացում

Աղիքային նյարդային համակարգը (ԱՆՀ) բազմաթիվ և բազմաբնույթ նեյրոնների համախմբություն է, որը տեղակայված է ստամոքս-աղիքային համակարգի պատի երկայնքով: Որոշ հեղինակներ ԱՆՀ համարում են ԻՆՀ երրորդ ենթաբաժին: Այն ընդգրկում է մկանային հյուսակը (Աուերբախյան հյուսակ), ենթալորձաթաղանթային հյուսակը (Մեյսներյան հյուսակ) և զգացող՝ աֆերենտ նյարդային վերջավորությունները: Այս համակարգը ստանում է պարասիմպաթիկ նախահանգույցային և սիմպաթիկ հետահանգույցային նյարդաթելեր: Այս հյուսակների նեյրոններից սկիզբ առնող նյարդաթելերը, անցնելով հարթ մկանային շերտով, հասնում են աղիների լորձաթաղանթ և կարգավորում աղիների շարժումները և հյութազատիչ բջիջների ֆունկցիան: ԱՆՀ-ում

ԻՆՀ ունի միայն մոդուլացնող դեր, քանի որ այստեղ գոյություն ունեն բազմաթիվ նյարդամիջնորդանյութեր և նյարդակարգավորիչ միացություններ՝ ազոտի օքսիդ, նեյրոպեպտիդներ, P - նյութ, սերոտոնին և այլն:

ԻՆՔՆԱՎԱՐ ՆՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՍԻՆԱՊՍԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Սինապսներում տարբերում են՝

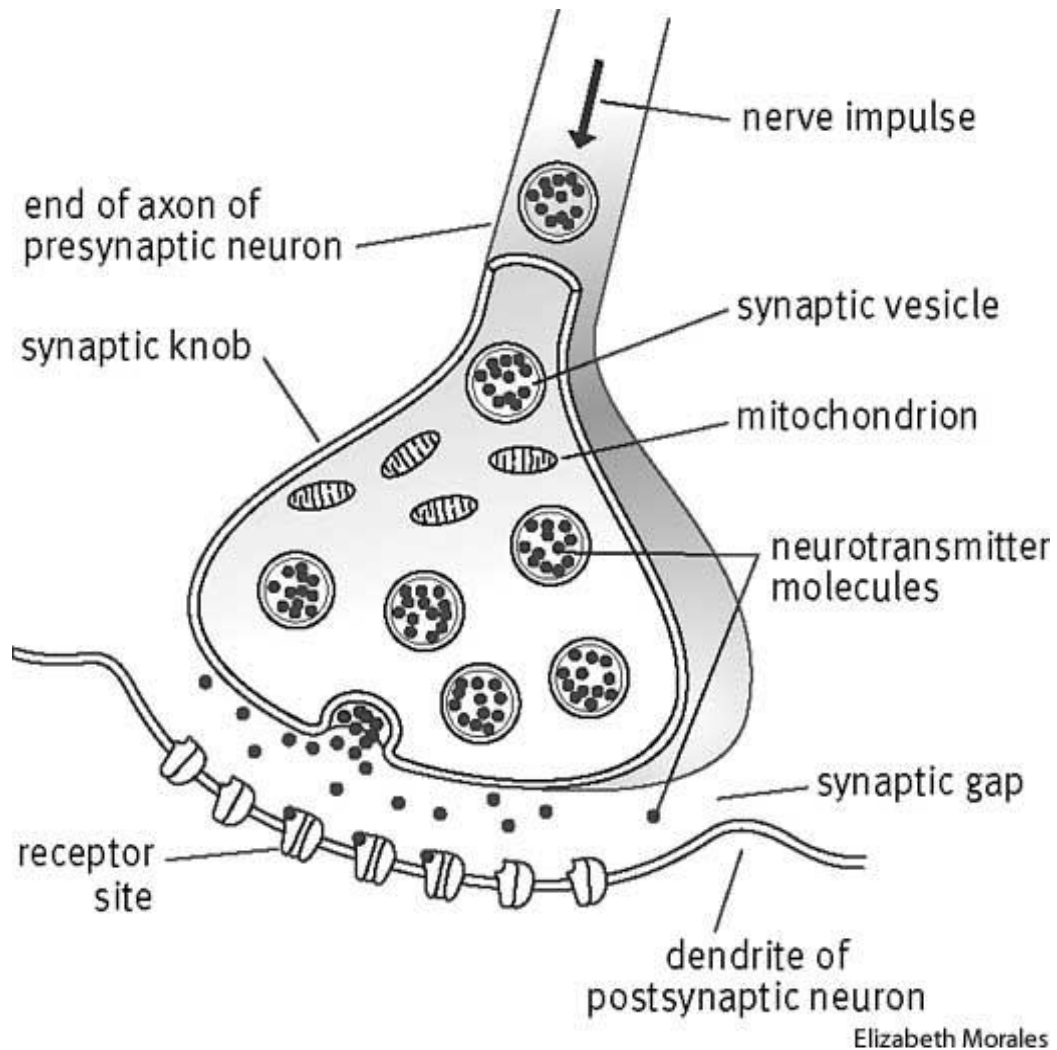
1. Նախասինապսային թաղանթ, որից տեղի է ունենում աքսոնի վերջավորությունում սինթեզված և սինապսային բշտիկներում պահեստավորված մեդիատորների ձերքագատումը ի պատասխան ազդակի (գործողության պոտենցիալի) փոխանցման:

2. Հետսինապսային թաղանթ, որտեղ ճանաչվում է մեդիատորը և ձևավորվում է համապատասխան պատասխան:

3. Սինապտիկ ճեղք, այն նախա- և հետսինապսային թաղանթների միջև 20-40նմ տարածություն է, որտեղ առկա է մեդիատորի դիֆուզիան իրականացնող խողովակներ պարունակող պոլիսախարիդային դոնդող:

4. Շարակցահյուսվածքային ֆիլամենտներ, որոնք շրջապատում և սահմանափակում են սինապսը և կանխում են մեդիատորի անցումը դեպի համակարգային արյունահոսք (նկար 3):

Նկար 3. Սինապսի կառուցվածքը



ՄԻՆԱՊՍԱՅԻՆ ԳՐԳՌԱՓՈԽԱՆՑՄԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ՓՈԽԼԵՐԸ:

1. Մեղիատորի սինթեզ, պահեստավորում:
2. Իմպուլսի փոխանցում և մեղիատորի ձերբազատում:
3. Մեղիատորի փոխազդեցություն նախա- և հետ-սինապսային թաղանթերի ընկալիչների հետ:
4. Հետսինապսային ակտիվության ձևավորում:
5. Մեղիատորի ազդեցության ավարտ:

1. Մեղիատորի սինթեզ և պահեստավորում: Ոչ պեպտիդային բնույթի մեղիատորների սինթեզը հիմնականում տեղի է ունենում աքսոնալ վերջավորությունում, որից հետո սինթեզված մեղիատորը կուտակվում է հատուկ սինապսային բշտիկներում: Պեպտիդային բնույթի մեղիատորների նախանյութերի սինթեզը տեղի է ունենում նեյրոնի մարմնում, որտեղից վերջիններս տեղափոխվում են աքսոնալ վերջավորության սինապսային բշտիկներ, որտեղ և վերափոխվում են հիմնական մեղիատորի: Մեղիատորների կամ դրանց նախորդող նյութերի տեղափոխությունը դեպի բշտիկներ իրականանում է հատուկ պրոտոնային պոմպի մասնակցությամբ:

Հանգստի վիճակում առկա է մեղիատորի դանդաղ և նվազագույն քանակությունով ձերքագատում, որը հանգեցնում է հետսինապսային թաղանթում մանրապոտենցիալի առաջացման ($0,1-3$ մվ): Այս գործընթացը ապահովում է էֆեկտոր օրգանի ֆիզիոլոգիական ռեակտիվականությունը:

Վերոհիշյալ սինապսային բշտիկները տեղակայվում և կուտակվում են նախասինապսային թաղանթին մոտ՝ հատուկ շրջանում, որը կոչվում է <<ակտիվ գոտի>> (նկար 4):

2. Իմպուլսի փոխանցում և մեղիատորի ձերքագատում: Հանգստի պայմաններում աքսոպլազմայում գերակշռում են K^+ և H^+ իոնները, իսկ արտաբջջային տարածությունում՝ Na^+ և Cl^- -ը: Թաղանթի ներքին մակերեսը հանգստի պայմաններում ունի բացասական լիցք:

Աքսոնային վերջավորության շեմքային պոտենցիալին գերազանցող ապաբևեռացումը հանգեցնում է նախասինապսային թաղանթում պոտենցիալ-կախյալ Na^+ -ական անցուղիների բացման և դեպի

աքսոպլազմա Na^+ -ական իոնների ներհոսքին, որը բերում է նախասինապսային թաղանթի ապաբևեռացման և Ca^{2+} -մղանցքների բացմանը: Սա ապաբևեռացման առաջին փուլն է: Ապաբևեռացման երկրորդ փուլում տեղի է ունենում պոտենցիալ-կախյալ Na^+ -ական անցուղիների արագ ապակտիվացում և K^+ -ական անցուղիների բացում, հետևապես K^+ -ական իոնների արտահոսք, որը հանգեցնում է ապաբևեռացման սահմանափակման և նախասինապսային թաղանթի վերաբևեռացման՝ իոնական փոխհարաբերությունը վերադառնում է ելակետային մակարդակի՝ շնորհիվ Na^+/K^+ -ԱԵՖազի գործունեության:

Նախասինապսային հատվածում Na^+ -ական և գերազանցապես Ca^{2+} -ական իոնների մակարդակների բարձրացումը հանգեցնում են սինապսային բշտիկների սպիտակուցների (սինապտոտագմին, սինապտոբրևին (VAMP-vesicle-associated membrane protein)) փոխազդեցության նախասինապսային թաղանթի սպիտակուցների հետ (նեյրեքսին (SNAP-synaptosomal-associated protein), սինտաքսին): Այս փոխազդեցության արդյունքում տեղի է ունենում սինապսային բշտիկների սոսնձում նախասինապսային թաղանթի հետ՝ սինապտոպորի ձևավորմամբ, որի միջոցով տեղի է ունենում միջնորդանյութի արտազատում դեպի սինապտիկ ճեղք (նկար 4):

3. Մեղիատորի փոխազդեցությունն հետ- և նախասինապսային թաղանթների ընկալիչների հետ:

Ձերբազատված մեղիատորը կարող է փոխազդել և հետ-, և նախասինապսային թաղանթների ընկալիչների հետ: Հետսինապսային թաղանթի ընկալիչների հետ մեղիատորի փոխազդեցության արդյունքում փոխվում է տարբեր իոնների նկատմամբ հետսինապսային թաղանթի

թափանցելիությունը: Հայտնի են իոնների նկատմամբ թափանցելիության փոփոխման երեք հիմնական տեսակներ, դրանք են՝

- Հետսինապսային թաղանթի թափանցելիության բարձրացում Na^+ -ական, որոշ դեպքերում Ca^{2+} -ական իոնների նկատմամբ, որը հանգեցնում է հետսինապսային թաղանթի ապաբևեռացման և դրդող հետսինապսային պոտենցիալի (ԴՀՍՊ) ձևավորման:

- Հետսինապսային թաղանթի թափանցելիության ընտրողական բարձրացում Cl^- -ական իոնների նկատմամբ, որը հանգեցնում է հետսինապսային թաղանթի գերբևեռացման և ընկճող հետսինապսային պոտենցիալի (ԸՀՍՊ) առաջացման:

- Հետսինապսային թաղանթի թափանցելիության բարձրացում K^+ -ական իոնների նկատմամբ, որը հանգեցնում է K^+ -ական իոնների արտահոսքին, հետսինապսային թաղանթի կայունացման և գերբևեռացման առաջացման:

Նախասինապսային թաղանթի ընկալիչների հետ մեղիատորի փոխազդեցության արդյունքում կարգավորվում է դեպի սինապտիկ ճեղք մեղիատորի ձերբագատումը (նկար 4):

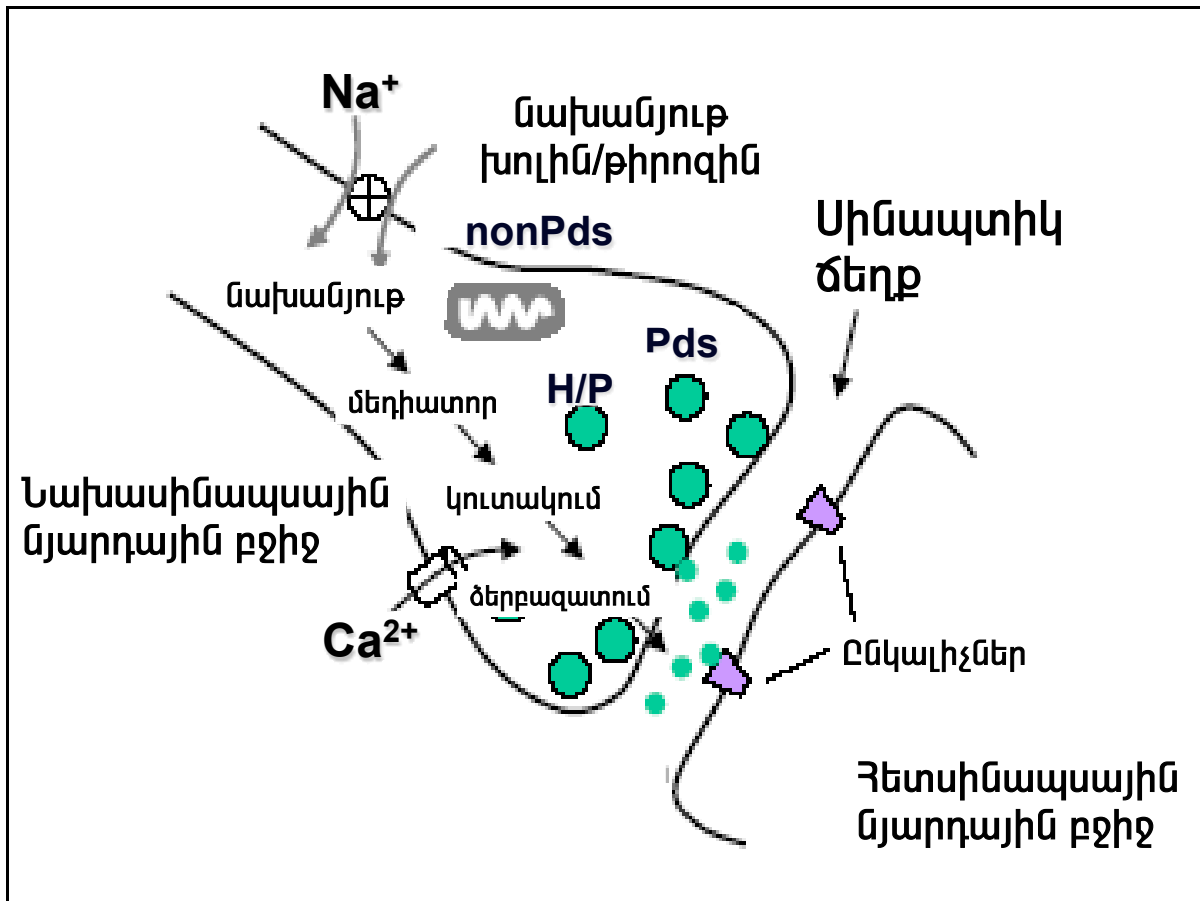
4. Հետսինապսային ակտիվության ձևավորում: Վերջեմքային ԴՀՍՊ, ակտիվացնելով պոտենցիալ կախյալ համապատասխան անցուղիները, բերում է գործողության պոտենցիալի առաջացման, որը կարող է ի հայտ գալ օր.՝ համապատասխան հետսինապսային նեյրոններում, հարթ մկաններում, կմախքային մկաններում սրտամկանում և այլն:

ԸՀՍՊ բնորոշ է ներդրումներին և հարթ մկանային բջիջներին և հատուկ չէ կմախքային մկաններին: Այն կայունացնում է հետսինապսային թաղանթը և հակազդում ապաբևեռացնող ազդակներին (նկար 4):

5. Մեդիատորի ազդեցության ավարտ: Մեդիատորի ազդեցությունը ավարտվում է շնորհիվ՝

- Մեդիատորի ներդրնալ հետզավթում նախասինապսային թաղանթի հատուկ փոխադրիչների օգնությամբ: Ներդրնալ վերջույթում մեդիատորը մասամբ քայքայվում է, մասամբ նորից կուտակվում սինապսային բշտիկներում:
- Մեդիատորի արտաներդնալ զավթում, որի արդյունքում վերջինս կուտակվում է էֆեկտոր օրգանում և հետագայում քայքայվում COMT-ով:
- Մեդիատորի քայքայում՝ համապատասխան ֆերմենտների մասնակցությամբ (օրինակ՝ ալդեհիլդեհիդրազ քայքայում՝ ալդեհիլդեհիդրազ ֆերմենտի մասնակցությամբ) (նկար 4):

Նկար 4. Սինապսային գրգռափոխանցման հիմնական փուլերը



Համամեղիատորներ: <<Մեկ նեյրոն-մեկ մեղիատոր>> մոդելը ինքնավար նյարդային համակարգում հանդիպում է բավականին հազվադեպ: Խթանման դեպքում կենտրոնական և ծայրամասային նեյրոնների մեծամասնությունը կարող են ձերբագատել մեկից ավելի ակտիվ մեղիատորներ: Այսպես, ԻՆՀ բացի հիմնական մեղիատորներից (նորադրենալին, ագետիլիտին), որպես համամեղիատորներ կարող են ձերբագատել նաև պուրիններ (ԱԵՖ, ադենոզին), պեպտիդներ (վազոակտիվ ինտեստինալ պեպտիդ կամ VIP, նեյրոպեպտիդ-Y կամ NPY, P-նյութը, էնկեֆալիններ, սոմատոստատին և այլն) և պրոստագլանդիններ: Շատ ինքնավար խոլիներգիկ նեյրոններում VIP-ը համակցված է ագետիլիտինի հետ, իսկ ԱԵՖ-ը համակցված է և

ացետիլխոլինի, և նորադրենալինի հետ: Անոթային ադրեներգիկ այն նյարդերն, որոնք պարունակում են NPY առաջացնում են ավելի երկարատև անոթասեղմում: Համամեդիատորները պահեստավորվում են նույն նեյրոններում, բայց տարբեր սինապսային բջիկներում:

Համամեդիատորները, հիմնական մեդիատորի հետ ձերբագատվելով դեպի սինապսային ճեղք, կարող են կարգավորել նախասինապսային թաղանթից հիմնական մեդիատորների ձերբագատումը և/կամ հետսինապսային թաղանթի զգայունությունը վերջինիս նկատմամբ:

ԽՈՒՆԵՐԳԻԿ ԼՅԱՐԴԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ

ՍԻՆԱՊՍԻ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

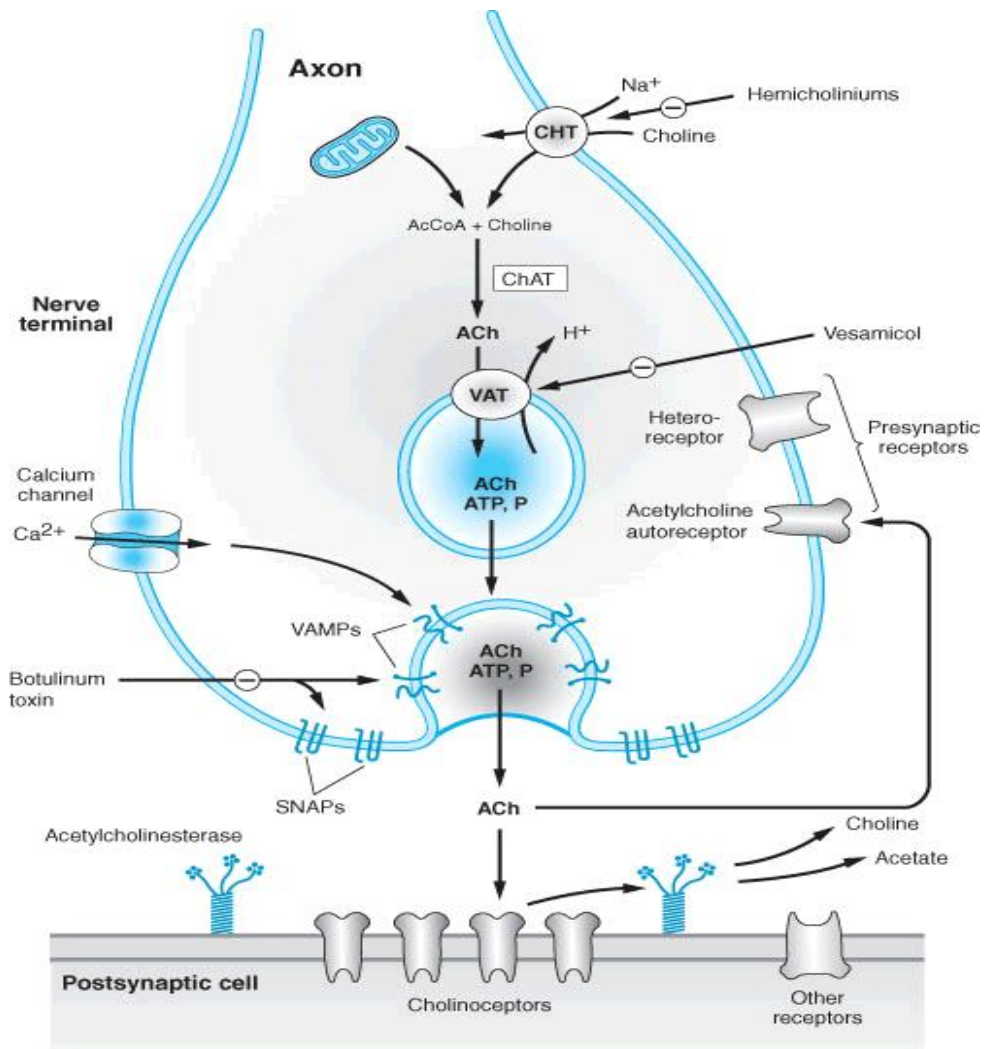
Ացետիլխոլինը, որի միջոցով իրականանում է խոլիներգիկ սինապսներում գրգռափոխանցումը, սինթեզվում է նախասինապսային հատվածի աքսոպլազմայում ԱցետիլԿՕԱ-ից և խոլինից՝ խոլինացետիլտրանսֆերազ ֆերմենտի մասնակցությամբ:

ԱցետիլԿՕԱ-ն սինթեզվում է միտոքոնդրիումներում, իսկ խոլինը փոխադրվում է արտաբջջային տարածությունից դեպի աքսոպլազմա՝ նատրիում-կախյալ փոխադրիչ-սպիտակուցների մասնակցությամբ:

Սինթեզված ացետիլխոլինը պահեստավորվում է նախասինապսային հատվածի բջիկներում ԱԵՖ-ի և նեյրոպեպտիդների հետ (Y, VIP):

Ապարեռացման ժամանակ, կալցիումական իոնների մասնակցությամբ ացետիլխոլինը, ձերբագատվելով բջիկներից, անցնում է սինապսային ճեղք և փոխազդում խոլինընկալիչների հետ (նկար 5):

Նկար 5. Խոլիներգիկ սինապսի կառուցվածքը



Սինապսային ճեղքում ացետիլխոլինը հիմնականում ենթակվում է հիդրոլիզի՝ ացետիլխոլինէստերազ ֆերմենտի (իսկական խոլինէստերազ) մասնակցությամբ, չնչին մասը ենթարկվում է դիֆուզիայի և հետզավթման:

Ացետիլխոլինէստերազը տեղակայված է աքսոներում, դենդրիտներում, նախա- և հետսինապսային թաղանթներում:

Հիդրոլիզի արդյունքում առաջանում են խոլին և քացախաթթու: Խոլինի 50%-ը ենթարկվում է նեյրոնալ հետզավթման և նորից մասնակցում է նյարդամիջնորդանյութի սինթեզին, իսկ քացախաթթուն օքսիդանում է Կրեբսի ցիկլում:

Գոյություն ունի նաև կեղծ խոլինէսթերազ ֆերմենտ (կոչվում է նաև պսևդոխոլինէսթերազ, բուտիրիլխոլինէսթերազ), որը հիմնականում տեղակայվում է արյան պլազմայում, լյարդում, նեյրոգլիայում և մասնակցում է խոլինի մյուս եթերների հիդրոլիզին:

ԽՈԼԻՆԸՆԿԱԼԻԶՆԵՐ

Խոլինը նկալիչները իրենց կառուցվածքով հանդիսանում են գլիկոպրոտեիններ և բաղկացած են մի քանի ենթամիավորներից: Ըստ լիզանդների հանդեպ ցուցաբերած զգայունության տարբերում են՝

1. M-մուսկարինազգայուն խոլինը նկալիչներ, որոնք ընտրողաբար դրդվում են ճանճասպան սնկի մուսկարին թույնի ազդեցությամբ և պաշարվում են ատրոպինով,

2. N-նիկոտինազգայուն խոլինը նկալիչներ, որոնք ընտրողաբար դրդվում են նիկոտինի փոքր դեղաչափերից և արգելակվում նիկոտինի մեծ դեղաչափերից:

Այժմ քննարկենք յուրաքանչյուր խոլինը նկալիչը ավելի մանրամասն:

M-ԽՈԼԻՆԸՆԿԱԼԻԶՆԵՐ

M-խոլինը նկալիչները մետաբոտրոպ ընկալիչներ են և համակցված են G-սպիտակուցների հետ: Տարբերում են 5 տեսակի M-

խոլինընկալիչներ, որոնք միմյանցից տարբերվում են տրանսդուկցիոն մեխանիզմով, տեղակայմամբ և առաջացրած էֆեկտներով:

M₁-խոլինընկալիչներ (նեյրոնալ)՝ հիմնականում հետսինապսային

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

Գq-կախյալ ընկալիչներ են, վերջիններիս դրդումը հանգեցնում է ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացման ($\text{DAG} + \text{ITP}^3 - \uparrow \text{Ca}^{+}$): Արդյունքում, որպես կանոն զարգանում է դրդիչ պատասխան:

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

1.ԿՆՀ՝ լիմբիկ համակարգ, հիմային հանգույցներ, ցանցանման գոյացություն - ԿՆՀ-ի ակտիվացում, հոգեկան և շարժողական գործունեության վերահսկում, արթնացման և ուսուցողական գործընթացների ակտիվացում

2.Վեգետատիվ հանգույցներ - ապաքնեոացում և դանդաղ դրդող հետսինապսային պոտենցիալի զարգացում

3.Ստամոքսի էնտերոքրոմաֆինանման բջիջներ - ստամոքսի հյութազատիչ ֆունկցիայի խթանում՝ հիստամինով միջնորդավորված (նկար 6):

Հետսինապսային M₂-խոլինընկալիչներ (սրտային)

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

Gi-կախյալ արգելակիչ ընկալիչներ են: Այս ընկալիչների ակտիվացումը բերում է ադենիլատցիկլազի ընկճման ($\downarrow \text{cAMP}$): Արդյունքում, որպես կանոն ձևավորվում է արգելակիչ պատասխան:

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

Սիրտ՝

1. Սինուսային հանգույց - ինքնաբուխ դիաստոլիկ ապարենոացման հաճախականության (ավտոմատիզմի) նվազում՝ հազվասրտություն

2. Նախասրտեր – գործողության պոտենցիալի տևողության կարճացում, նախասրտերի կծկողունականության նվազում

3. Նախասիրտ-փորոքային հանգույց – հաղորդականության դանդաղում

4. Փորոքներ (չնչին քանակությամբ) - փորոքների կծկողունականության աննշան նվազում (նկար 6):

Նախասինապսային M2-խոլինընկալիչներ

Այս ընկալիչները ունեն կարգավորիչ դեր: Դրանց ակտիվացումը հանգեցնում է նախասինապսային թաղանթից ացետիլխոլինի ձերբագատման ընկճման:

Հետսինապսային M3-խոլինընկալիչներ (գեդձային)

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

Ինչպես և M1-խոլինընկալիչները M3-խոլինընկալիչները Gq-կախյալ ընկալիչներ են:

Տեղակայումը

1. Հարթ մկաններ՝

- Աչքի շրջանաձև մկանի (m. sphincter pupillae) կծկում, որի արդյունքում դիտվում է բքի նեղացում՝ **միոզ**: Դիտվում է նաև թարթչավոր մկանի կծկում, որի հետևանքով թուլանում է ցինյան կապանը, ոսպնյակի կորությունը մեծանում է և աչքը հարմարվում է մոտիկ տարածությունը տեսնելուն (ակոմոդացիոն սպազմ): Բացի այդ, միոզը և թարթչավոր մկանի

կծկումը հանգեցնում են ներակնային ճնշման իջեցման (բացվում է առաջնային խցի անկյունը և տեղի է ունենում ներակնային հեղուկի արտահոսք):

- Բրոնխոսպազմ
- Աղիների գալարակծկումների ուժեղացում, սեղմամկանների թուլացում
- Լեղուղիների տոնուսի բարձրացում
- Միզուղիների տոնուսի բարձրացում, միզապարկի կծկում, սեղմամկանի թուլացում
- Արգանդի կծկում

2.Արտազատիչ գեղձեր

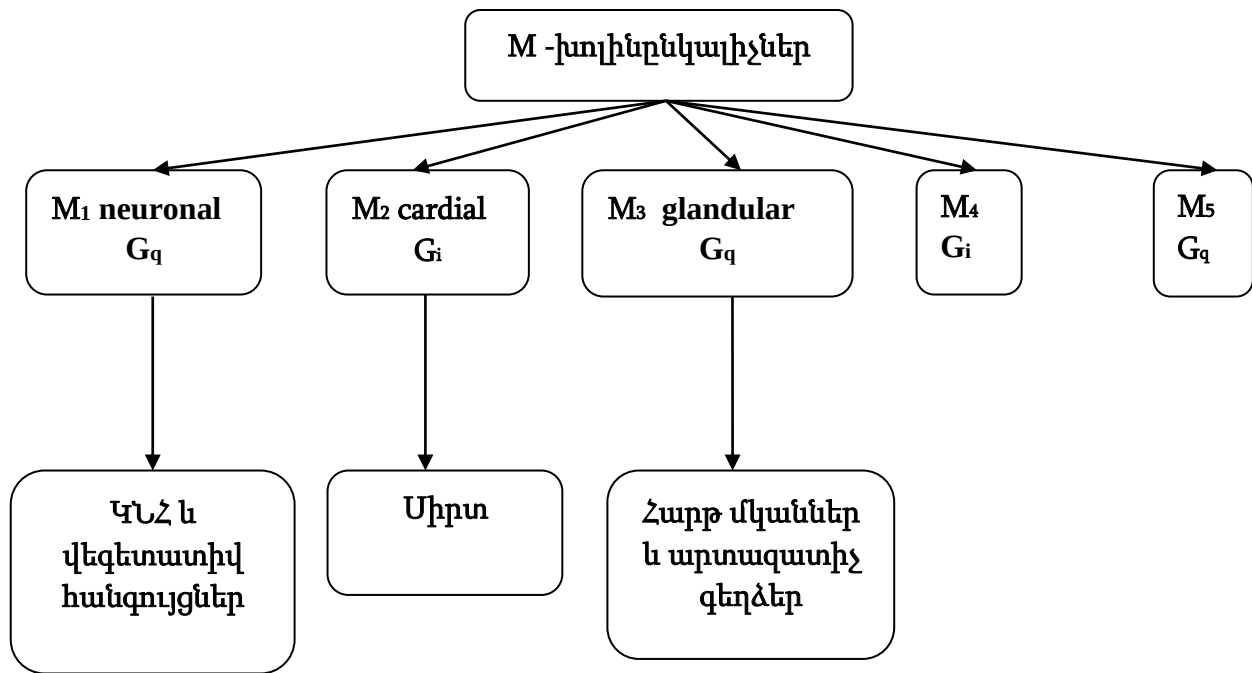
- Արցունքահոսություն
- Առատ քրտնաարտադրություն
- Հեղուկ, սպիտակուցներով աղքատ, առատ թթարտադրություն
- Բրոնխային գեղձերի հյուրագատիչ ֆունկցիայի խթանում
- Ստամոքսահյուրթի արտադրության խթանում (նկար 6):

Արտասինապսային M₃-խոլինընկալիչներ

Ինչպես հետսինապսային, այնպես էլ արտասինապսային M₃-խոլինընկալիչները համակցված են G_q-սպիտակուցի հետ: Այս ընկալիչները գերազանցապես տեղակայված են անոթների էնդոթելիալ շերտում և նրանց ակտիվացումը հանգեցնում է էնդոթելից NO-ի ձերքագատմանը: Արդյունքում դիտվում է անոթների լայնացում:

M₄-, M₅-խոլինընկալիչներ: Այս ընկալիչները դեռևս բավականաչափ ուսումնասիրված չեն: Տրանսդուկցիոն մեխանիզմով M₄-խոլինընկալիչը համանման է M₂-խոլինընկալիչին, իսկ M₅-ը՝ M₁-, M₃-խոլինընկալիչներին:

Նկար 6. M-խոլինընկալիչների ընդհանուր բնութագիրը



N-ԽՈԼԻՆՆԿԱԼԻԶՆԵՐ

Տարբերում են երկու տեսակի նիկոտինային ընկալիչներ՝ N_m-մկանային և N_n-նեյրոնալ խոլինընկալիչներ:

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

Այս ընկալիչները Na⁺-, Ca²⁺-, K⁺-ական իոնային անցուղիների հետ համակցված ընկալիչներ են: Անցուղու բացման համար անհրաժեշտ է որ յուրաքանչյուր ընկալիչ միանա երկու մոլեկուլ ագետիլխոլինի հետ:

N_n-խոլինընկալիչներ (նախա- և հետսինապսային)

Հետսինապսային N_n-խոլինընկալիչներ: Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները՝

1. ԿՆՀ-գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղև, երկարավուն ուղեղ, նեյրոհիպոֆիզ, ողնուղեղի Ռենշոուի բջիջներ: Այս ընկալիչների ակտիվացումը ապահովում է հոգեկան և շարժողական գործունեության վերահսկողությունը, ուսուցման և առույգացման գործընթացները, ինչպես նաև խթանում է հակադիուրետիկ հորմոնի արտադրությունը (նեյրոհիպոֆիզ):

2. Վեգետատիվ հանգույցներ, որտեղ ապահովում են նյարդային ազդակների փոխանցումը:

3. Մակերիկամների միջուկային շերտ, որտեղ խթանում են ադրենալինի և նորադրենալինի սեկրեցիան

4. Կարոտիայան կծիկներ: Այստեղ N_n -խոլինընկալիչների դրդումը հանգեցնում է ռեֆլեկտոր կերպով շնչառական և անոթաշարժ կենտրոնների խթանմանը:

Նախասինապսային N_n -խոլինընկալիչներ նախասինապսային թաղանթներ՝ հանգեցնում են նախասինապսային թաղանթից ացետիլխոլինի ձերքագատման խթանման:

N_n -խոլինընկալիչներ (հիմնականում՝ հետսինապսային)

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

Այս ընկալիչները հիմնականում տեղակայված են նյարդամկանային սինապսներում: Դրանց ակտիվացումը հանգեցնում է կմախքային մկանների ծայրային թիթեղի ապաբևեռացման և կծկման առաջացման:

Խոլիներգիկ գրգռափոխանցման դեղաբանական համուղղումը կարելի է իրականացնել խոլիներգիկ գրգռափոխանցման հետևյալ փուլերում՝

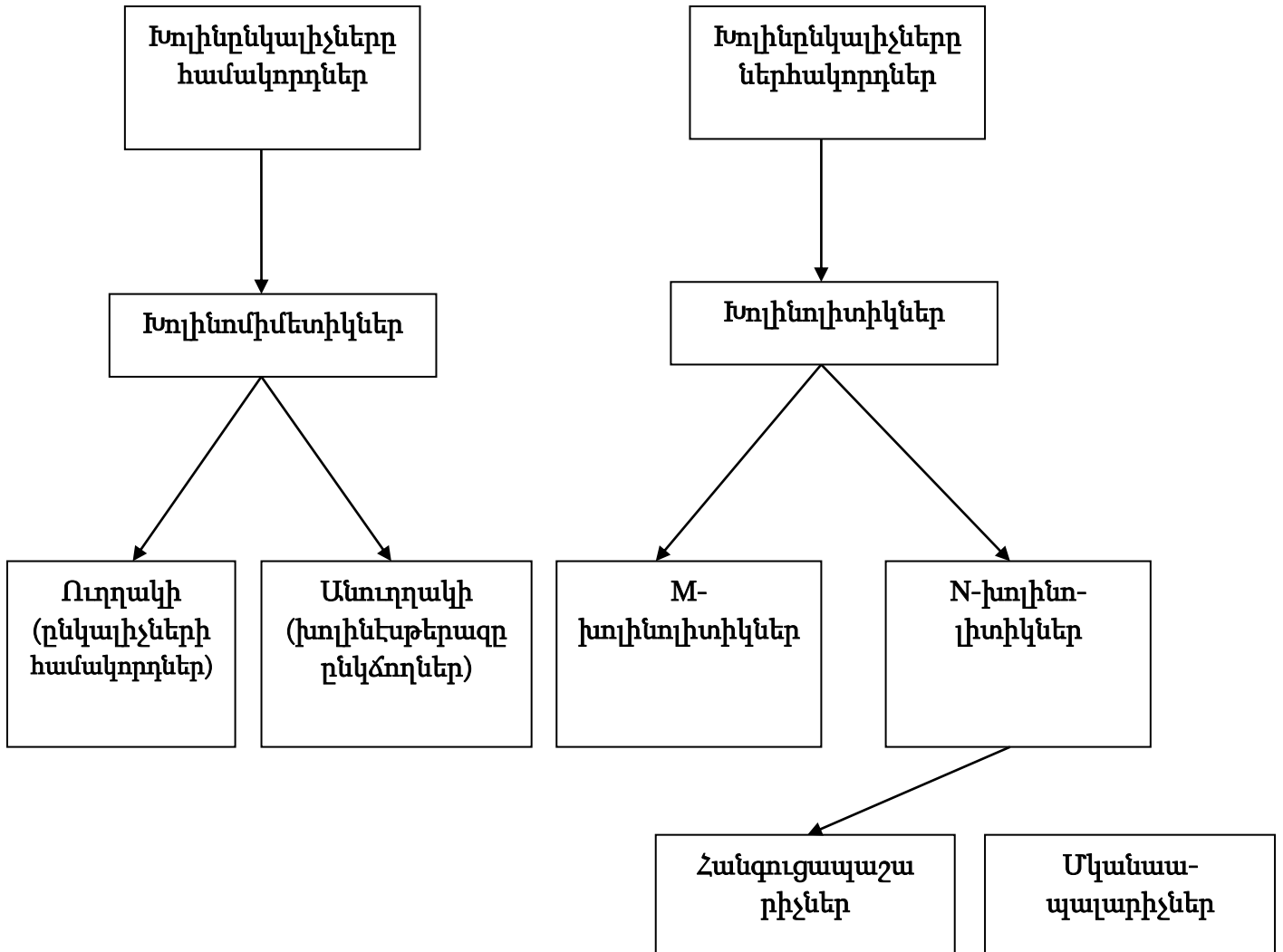
1. **Ացետիլխոլինի սինթեզի ընկճում:** *Hemicholinium* – ը պաշարում է խոլինի փոխադրումն ապահովող նատրիում-կախյալ թաղանթային փոխադրիչի աշխատանքը և փորձարարական պայմաններում կարող է կիրառվել ացետիլխոլինի սինթեզի ընկճման համար:
2. **Ազդեցություն բշտիկային փոխադրման և պահեստավերման վրա:** *Vesamicol*-ը պաշարում է ացեխոլինը աքսոպլազմայից դեպի բշտիկներ տեղափոխող փոխադրիչը և դրանով խանգարում ացետիլխոլինի բշտիկային փոխադրումը և պահեստավորումը: Վեզամիկոլը ևս կիրառվում է փորձարարական պայմաններում:
3. **Ազդեցություն ացետիլխոլինի ձերքագատման վրա:** *Botulinum toxin*-ը (*Botox*), փոխազդելով սինապսային բշտիկների թաղանթային սպիտակուց՝ սինապտոբրինի հետ, խանգարում է ացետիլխոլինի ձերքագատումը դեպի սինապսային ճեղք: Բոտուլոտոքսինի պարալիզ առաջացնող հատկությունը կիրառվում է մկանային բարձր տոնուսով ուղեկցվող որոշ հիվանդությունների բուժման համար, ինչպիսիք են կերակրափողի ախալազիան, շլությունը և բլեֆարոսպազմը: Բոտուլոտոքսինը կիրառվում է նաև կոսմետոլոգիայում՝ կնճիռների առաջացումը կանխելու նպատակով: Նախասինապսային թաղանթից ացետիլխոլինի ձերքագատումը կարելի է կարգավորել նախասինապսային M₂ և Nn-ընկալիչների ակտիվության փոփոխումով: Այսպես, պաշարելով նախասինապսային M₂-ընկալիչները կամ խթանելով Nn-ընկալիչները, կարելի է մեծացնել ացետիլխոլինի

ձերբագատումը: Գրգռափոխանցչի ձերբագատման նվազում
նկատվում է նախասինապսային M₂-ընկալիչների խթանման
կամ Nn-ընկալիչների պաշարման դեպքում:

4. **Խոլինընկալիչների դրդում կամ պաշարում:** Դեղերը, որոնք
կապվում են խոլինընկալիչների հետ բաժանվում են երկու խմբի՝
խոլինոմիմետիկներ և խոլինոպաշարիչներ:

5. **Ացետիլխոլինի չեզոքացմանը մասնակցող ֆերմենտի
ակտիվության փոփոխություն:** Գոյություն ունեն
ացետիլխոլինէսթերազի դարձելի (*էդրոֆոնիում*, *նեոստիգմին*) և
անդարձելի արգելակիչներ (*դիֆլուս*):

Խոլիներգիկ համակարգի վրա ազդող դեղեր
Խոլիներգիկ համակարգի վրա ազդող դեղերի ընդհանուր
դասակարգումը



ԽՈՒԽՆՈՍԻՄԵՏԻԿ ԴԵՂԵՐ

Խոլինոմիմետիկ (ԽՄ) են համարվում այն դեղերը, որոնք ուղղակի կամ անուղղակի կերպով խթանում են խոլինընկալիչները:

ԽՄ դեղերը դասակարգվում են՝

I. M, N կամ ունիվերսալ խոլինոմիմետիկներ, որոնք լինում են

1. ուղղակի ԽՄ՝ երբ դեղը, անմիջականորեն միանալով խոլինընկալիչի հետ խթանում է այն (Acetylcholine, Carbachol)
2. անուղղակի ԽՄ՝ (հակախոլինէսթերազային դեղեր), որոնք անմիջականորեն ընկալիչները չեն դրդում, այլ ընկճելով ագետիլխոլինէսթերազ (ԱԽԷ) ֆերմենտը, մեծացնում են ագետիլխոլինի քանակությունը և դրա միջոցով խթանում խոլինընկալիչները:

II. M-խոլինոմիմետիկներ (Pilocarpine, Betanecol),

III. N - խոլինոմիմետիկներ (Nicotine, Lobeline)

M, N – ԽՈՒԽՆՈՍԻՄԵՏԻԿՆԵՐ

Ագետիլխոլինի քլորիդ

Ֆարմակոդինամիկա

Ագետիլխոլինը (որպես նեյրոմեդիատոր) և ագետիլխոլինի քլորիդը որպես պրեպարատ ցուցաբերում են ուժեղ, սակայն շատ կարճատև դեղաբանական ազդեցություն, քանի որ օրգանիզմում արագորեն քայքայվում են ագետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի ազդեցությամբ:

Ագետիլխոլինի քլորիդի էֆեկտները կրում են դեղաչափ-կախյալ բնույթ՝

1. Փոքր դեղաչափերով գերազանցապես ցուցաբերում է M-խտլինոմիմետիկ ազդեցություն, քանի որ M-ընկալիչները առավել զգայուն են ացետլխտլինի հանդեպ:

2. Մեծ դեղաչափերով խթանում է ինչպես M-, այնպես էլ N-խտլինընկալիչները:

N-խտլինոմիմետիկ ազդեցությունը ի հայտ է գալիս միայն M-խտլինընկալիչների պաշարման պայմաններում:

Դեղաբանական էֆեկտները

Ացետլխտլինի քլորիդի կլինիկական նշանակություն ունեցող դեղաբանական էֆեկտներն են՝

1. Տարածուն անոթալայնիչ ազդեցություն՝ զարկերակային ճնշման իջեցումով (արտասինապսային M₃-խտլինընկալիչների դրդում և էնդոթելից անոթալայնիչ գործոն՝ NO-ի ձերքագատում) ն/ե ներմուծման դեպքում:

2. Սինոատրիալ հանգույցում ինքնաբուխ դիաստոլիկ ապաբևեռացման հաճախականության նվազեցում և հազվասրտության առաջացում (M₂-խտլինընկալիչների դրդում)

3. Նախասրտերի կծկման ուժի նվազում, գործողության պոտենցիալի տևողության և ռեֆրակտեր շրջանի կարճացում (M₂-խտլինընկալիչների դրդում)

4. Նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության դանդաղում (M₂-խտլինընկալիչների դրդում)

5. Փորոքների կծկման ուժի աննշան նվազում (M₂-խտլինընկալիչների դրդում)

6. Աղիների գալարակծկումների ուժեղացում (M3-խուլին-ընկալիչների դրդում)

7. Միզապարկի տոնուսի բարձրացում (M3-խուլին-ընկալիչների դրդում):

Կիրառման ցուցումները

Հազվադեպ, աչքի առաջային խցի շրջանում վիրաբուժական միջամտությունների դեպքում (կատարակտ, կերատոպլաստիկա և այլն) ագետիլխուլինի ex tempore պատրաստված լուծույթը ներմուծվում է աչքի առաջային խուց՝ բբի նեղացման (միոզ) և ներակնային ճնշման բարձրացման կանխման նպատակով: Միոզը զարգանում է անմիջապես և պահպանվում մինչև 20 րոպե:

Կարբախուլին

Կարբախուլինը, ի տարբերություն ագետիլխուլինի քլորիդի, կայուն է ագետիլխուլինէսթերազ ֆերմենտի ազդեցության նկատմամբ, հետևապես ցուցաբերում է ավելի երկարատև, սակայն ավելի թույլ ազդեցություն: Դեղաբանական էֆեկտները համանման են ագետիլխուլինի քլորիդի էֆեկտներին: Ունի փորձարարական նշանակություն:

M-ԽՈԼԻՆՈՄԻՄԵՏԻԿՆԵՐ

Պիլոկարպին

Պիլոկարպինը բուսական ծագման ալկալոիդ է:

Դեղաբանական էֆեկտները

Ցուցաբերում է ինչպես ռեզորբտիվ, այնպես էլ տեղային ազդեցություններ:

Պիլոկարպինի տեղային՝ ակնային էֆեկտներն են

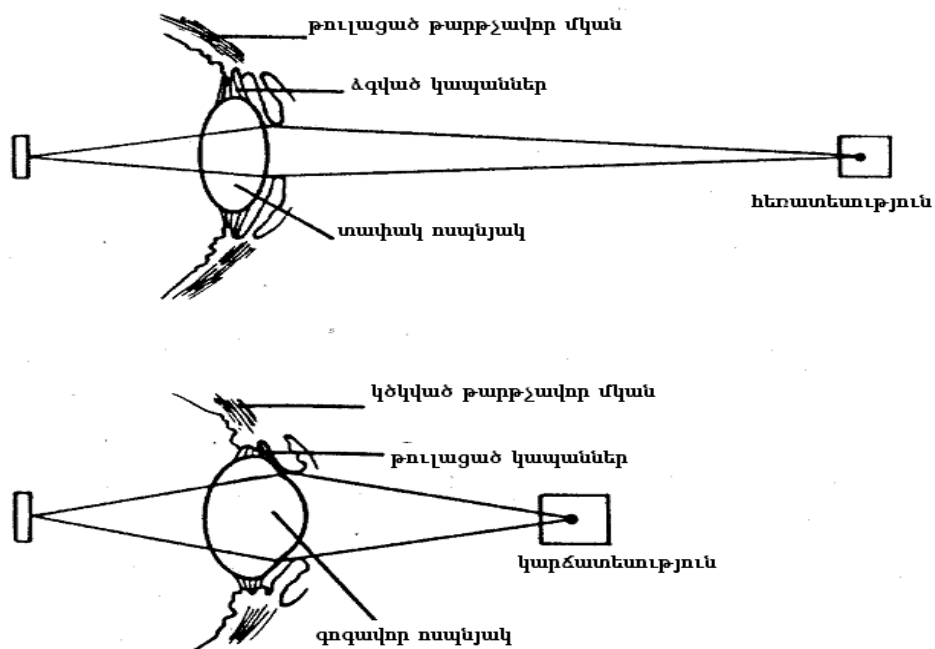
1. Միոզ

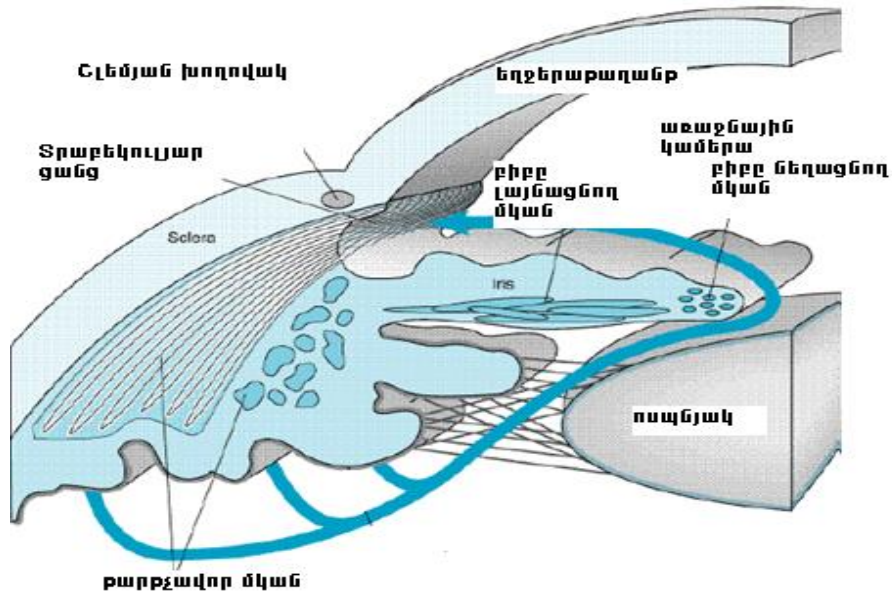
2. Ներակնային ճնշման իջեցում: Բքի նեղացման պայմաններում ծիածանաթաղանթը դառնում է ավելի բարակ և ազատում է աչքի առաջային խցի անկյունը, ինչն էլ հեշտացնում է ներակնային հեղուկի արտահոսքը ֆոնտանյան ճեղքերով դեպի շլեմյան խողովակ և ակնագնդի երակներ:

3. Ակոմոդացիայի սպազմ:

4. Մակրոպսիա՝ առարկաները տեսանելի են դառնում ավելի մեծ չափերով (նկար 7):

Նկար 7. Ոսպնյակի գոգավորության կարգավորման ֆիզիոլոգիան





Պիլոկարպինի ռեգորբտիվ, համակարգային էֆեկտներն են՝

1. Հազվասրտություն, նախասիրտ-փորորքային հաղորդականության նվազում, նախասրտերի և աննշան չափով փորորքների կծկման ուժի նվազում:

2. Հարթ մկանների և արտազատիչ գեղձերի M₃-խտլինընկալիչների դրդմամբ պայմանավորված էֆեկտներ: Պիլոկարպինին հատկապես բնորոշ են արտազատիչ գեղձերի ֆունկցիայի խթանումը՝ առատ քրտնա- և թքարտադրությունը:

Կիրառման ցուցումները

1. Աչքի կաթիլների ձևով կիրառվում է բացանկյունային գլաուկոմայի կոմպլեքս բուժման ժամանակ:

2. Շյոգրենի համախտանիշի բուժում (բերանի չորություն՝ քսերոստոմիա, աչքի չորություն՝ քսերոֆթալմիա):

M-խտլինոմիմետիկների կողմնակի ազդեցությունները

Կողմնակի ազդեցությունները դեղաչափ կախյալ են՝ արտահայտված հազվասրտությունը, նախասիրտ-փորորքային հաղորդա-

կանության տարբեր աստիճանի պաշարումները, առատ թքարտադրությունը, քրտնարտադրությունը, փորլուծությունը, տեսողական խանգարումները, գլխացավը, աղիների սպաստիկ կծկումներ և այլ երևույթներ կապված խոլիներգիկ համակարգի գերակտիվացման հետ:

N-ԽՈՒԼԻՆՈՄԻՄԵՏԻԿՆԵՐ (NICOTINE, LOBELINE)

N-խոլինոմիմետիկները ակտիվացնում են գերազանցապես Nn-խոլինընկալիչները, որոնք տեղակայված են ԿՆՀ-ում, գլխուղեղի մակերիկամների միջուկային շերտում, պարասիմպաթիկ և սիմպաթիկ վեգետատիվ հանգույցներում: Կմախքային մկաններում տեղակայված Nm-ընկալիչների վրա դեղերը ազդում են միայն մեծ դեղաչափերով:

Նիկոտին

Նիկոտինի ազդեցությունը Nn-խոլինընկալիչների վրա կրում է երկփուլային բնույթ՝ սկզբնական դրդման փուլին հաջորդում է արգելակման փուլը:

Նիկոտինը ծխախոտի տերևների ալկալոիդ է: Բուժական արժեք չունի, ուժեղ թույն է (մահացու դոզան կազմում է մոտ 60 միլիգրամ) և օգտագործվում է միայն փորձարարական նպատակներով:

Նիկոտինը օժտված է բարձր լիպոֆիլությամբ, լավ է ներծծվում շնչուղիների լորձաթաղանթներից և մաշկից, արագ ներթափանցում է արյուն-ուղեղային պատնեշով:

ԿՆՀ: Գլխուղեղում նիկոտինը շատացնում է դոֆամինի, սերոտոնինի, դրդող ամինոթթթուների քանակը, առաջացնելով ծխողների մոտ դրական սուբյեկտիվ վիճակ: Նիկոտինը սկզբնական փուլում

դրդում է շնչառական կենտրոնը, իսկ հետո՝ ընկճում այն: Կարող են դիտվել նաև կենտրոնական ծագման փսխումներ և ցնցումներ: Նիկոտինի հակամիզամուղ էֆեկտը պայմանավորված է նեյրոհիպոֆիզից հակամիզամուղ հորմոնի ձերքագատման խթանմամբ:

Քեմոընկալիչներ: Նիկոտինը խթանում է կարոտինայան ծոցի քեմոընկալիչները, ինչն ուղեկցվում է շնչառական և անոթաշարժ կենտրոնների ռեֆլեկտոր դրդմամբ: Արգելակման փուլում դիտվում է հակառակ էֆեկտ:

Մակերիկամի միջուկային շերտ: Սկզբնական փուլում նիկոտինը դրդում է մակերիկամների քրոմաֆինային բջիջների Ռո ընկալիչները և դրանով ավելացնում է ադրենալինի ձերքագատումը, իսկ արգելակման փուլում դիտվում է ադրենալինի ձերքագատման նվազում:

Միտ-անոթային համակարգ: Նիկոտինի ազդեցությամբ սրտի կծկման հաճախականությունը սկզբնական փուլում նվազում է (թափառող նյարդի կենտրոնի և պարասիմպաթիկ հանգույցների դրդում), այնուհետև մեծանում է (սիմպաթիկ հանգույցների և մակերիկամի միջուկային շերտից ադրենալինի ձերքագատման խթանում): Նիկոտինը բարձրացնում է զարկերակային ճնշումը: Դա պայմանավորված է սիմպաթիկ հանգույցների, անոթաշարժ կենտրոնի դրդմամբ և ադրենալինի ձերքագատման խթանմամբ:

Արտագատիչ գեղձեր: Թքագեղձերի, բրոնխիալ գեղձերի սեկրետոր ֆունկցիան խթանվում է, որին հաջորդում է արգելակման փուլը:

Նիկոտինով քրոնիկ թունավորում: Ծխախոտի տևական օգտագործումը բերում է քրոնիկ թունավորման՝ ծխախոտամոլության:

Զարգանում է ընտելացում, հոգեկան, հետո և ֆիզիկական կախյալություն, իսկ ծխելը դադարեցնելիս՝ հանման համախտանիշ:

Հանման համախտանիշը մեղմելու նպատակով որպես նիկոտին-փոխարինող բուժում երբեմն կիրառվում են N-խտլինոմիմետիկներ պարունակող տարբեր դեղաձևեր (Tabex, Lobesil):

Լոբեսիլն. Նման է նիկոտինին, բայց զերծ է ազդեցության արգելակման փուլից: Շնչական կենտրոնը խթանում է ռեֆլեկտոր մեխանիզմով (սինոկարոտիայան ծոցի դրդում), զարկերակային ճնշումը բարձրացնում է մակերիկամների միջուկային շերտը և սիմպաթիկ հանգույցները ակտիվացնելով:

Օգտագործվում է տարբեր թունավորումներից առաջացած շնչական կենտրոնի ընկճման դեպքում որպես խթանող միջոց միայն կենտրոնի ռեֆլեկտոր գրգռականության առկայության դեպքում: Ներերակային ներմուծման դեպքում ազդեցությունը հասունանում է 1-2ր և տևում 4-7ր:

ՀԱԿԱԽՈԼԻՆԵՍԹԵՐՈԱԶԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Հակախտլինեսթերազային (ՀԽԷ) դեղերը պաշարում են ացետիլխտլինեսթերազ ֆերմենտը և ընկճում ացետիլխտլինի հիդրոլիզը: Որոշ ՀԽԷ դեղեր ունեն նաև հավելյալ ուղղակի խթանող ազդեցություն խտլինընկալիչների վրա:

ՀԽԷ դեղերի դասակարգումը

Ըստ ազդեցության դարձելիության՝

1. Դարձելի ազդեցությամբ ՀԽԷ դեղեր՝

❖ Պարզ սպիրտեր

Edrophonium

❖ Կարբամատներ

Physostigmine (Ezerine)

Neostigmine (Prozerine)

Pyridostigmine

2. Անդարձելի ազդեցությամբ ՀԽԷ դեղեր՝

Ֆոսֆորօրգանական միացություններ (ՖՕՄ)՝

Dyflos

Ֆարմակոդինամիկա

Ազդեցության մեխանիզմը

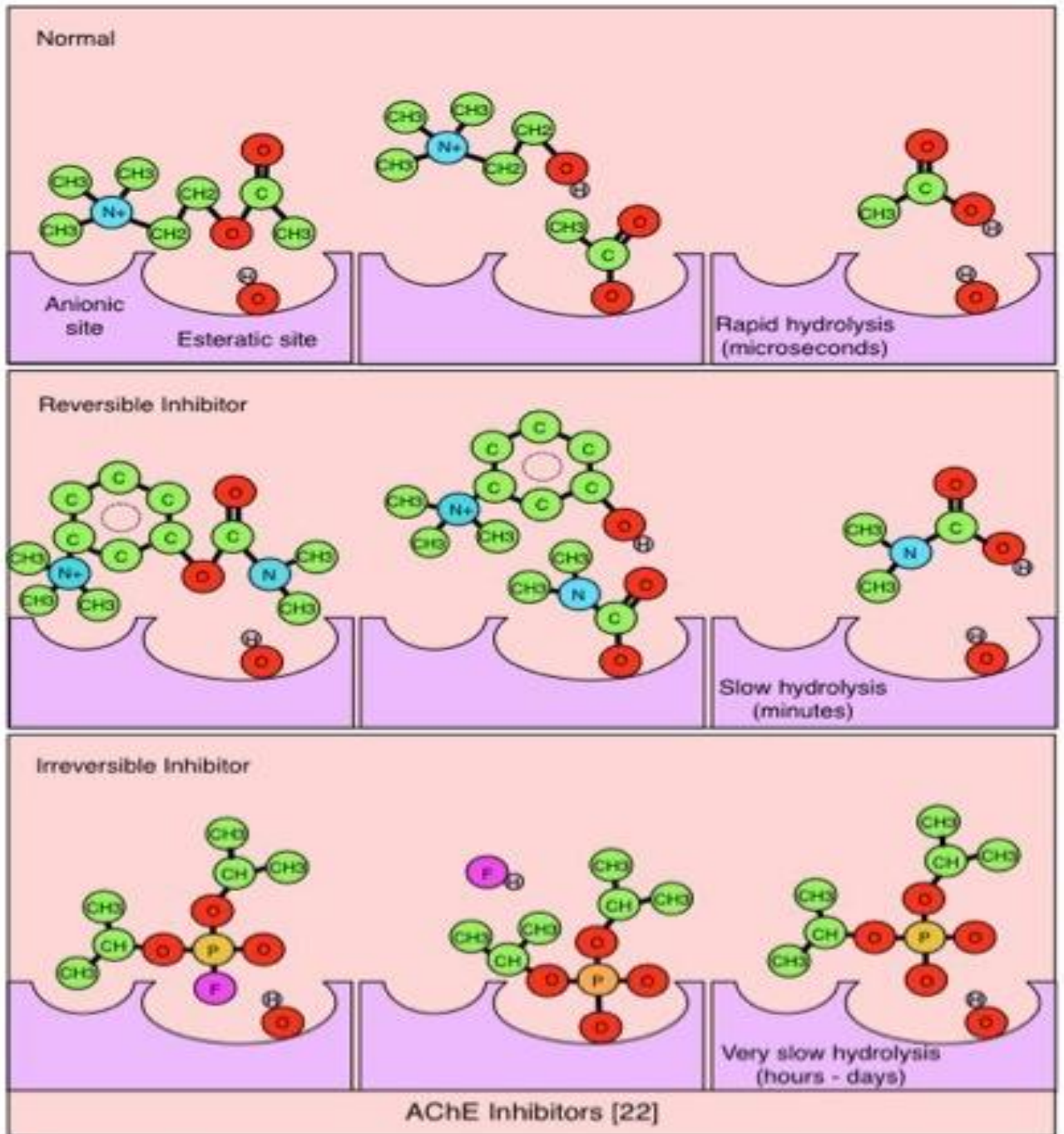
ՀԽԷ դեղերը, ինչպես և ԱԽ, փոխազդում են ԱԽԷ ֆերմենտի հետ: ԱԽ կապվում է ԱԽԷ-ի երկու կենտրոնների հետ՝ անիոնային և էսթերազային: Անիոնային կենտրոնի հետ կապումը իրականացվում է էլեկտրոստատիկ ուժերի շնորհիվ ի հաշիվ ԱԽ դրական լիցքավորված չորրորդային ազոտի, իսկ էսթերազային կենտրոնի հետ՝ ի հաշիվ կարբոնիլային խմբի ածխածնի: ԱԽ, կապվելով ԱԽԷ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի հետ, ենթարկվում է հիդրոլիզի՝ առաջացնելով ազատ խոլին և ազետիլացված ֆերմենտ: Երկրորդ փուլում հիդրոլիզի շնորհիվ ազետիլ – ֆերմենտ կապն անջատվում է: Այս ամբողջ պրոցեսը տևում է 150 միլիվայրկյան (նկար 9):

Էդրոֆոնիումը դարձելի կերպով կապվում են ֆերմենտի ակտիվ՝ անիոնային կենտրոնի հետ՝ կանխելով ԱԽ միացումը ԽԷ-ին: ՀԽԷ դեղ-ֆերմենտ կոմպլեքսը ունի գոյության կարճ տևողություն (ապարգելակումը իրականանում է ոչ թե կոմպլեքսի հիդրոլիզի շնորհիվ, այլ կոմպլեքսից դեղի դիֆուզման միջոցով, ինչը տևում է 2 – 10ր) (նկար 9):

Կարբամատները կապվում են ֆերմենտի անիոնային և էսթերազային կենտրոնների հետ՝ ենթարկվելով երկփուլանի հիդրոլիզի (I փուլ - ԱԽԷ ֆերմենտի սերինի կարբամիլացում և խոլինի անջատում, II փուլ – ջրի ազդեցության տակ սերինային մնացորդից կարբամիլային խմբի անջատում: Ացետիլացված ֆերմենտի համեմատ՝ կարբամիլացված ֆերմենտը շատ ավելի կայուն է հիդրոլիզի նկատմամբ (30ր – 6ժամ) (նկար 9):

ՖՕՄ-ները կապվում են ԱԽԷ ֆերմենտի էսթերազային կենտրոնի հետ, որի արդյունքում առաջացող ֆոսֆորիլացված ֆերմենտը ընդհանրապես չի փոխազդում ջրի հետ կամ շատ դանդաղ է փոխազդում (100 և ավելի ժամ՝ “անդարձելի պաշարիչներ”): Բացի այդ, հնարավոր է ֆոսֆորիլացված ֆերմենտի “ծերացում” երբ նա կորցնում է իր ակտիվ խմբերից մեկը և դառնում է շատ ավելի կայուն հիդրոլիզի հանդեպ (նկար 9):

Նկար 9. ՀԽԷ դեղերի ազդեցության մեխանիզմը



Ազդեցությունը օրգան-համակարգերի վրա

ՀԽԷ դեղերի ազդեցությունը համանման է ուղղակի խոլինոմիմետիկների ազդեցությանը, սակայն գոյություն ունեն ազդեցության որոշակի առանձնահատկություններ:

Ճարպալույծ ՀԽԷ միացությունները (ֆիզոստիգմին, ՖՕՄ) առավելապես օժտված են մուսկարինային և կենտրոնական էֆեկտներով, խթանում են վեգետատիվ հանգույցները, իսկ ազդեցությունը կմախքային մկանների վրա արտահայտված չէ:

Ճարպերում անլուծելի ՀԽԷ միացությունները (նեոստիգմին և չորրորդային ազոտ պարունակող այլ միացություններ) առավելապես օժտված են կմախքային մկանների վրա ազդեցությամբ (մկաններում ունեն նաև ուղղակի խոլինոմիմետիկ ազդեցություն), խթանում են վեգետատիվ հանգույցները, իսկ մուսկարինային էֆեկտներն ավելի թույլ են արտահայտված: Վերոհիշյալ միացությունները չեն թափանցում ԿՆՀ և չունեն կենտրոնական ազդեցություն:

ՀԽԷ դեղերն ունեն տեղային (ակնային) և ռեզորբտիվ ազդեցություններ:

Աչք: Ազդեցությունները հետևյալն են՝

- բքի նեղացում (միոզ)
- ակոմոդացիոն սպազմ
- ներակնային ճնշման իջեցում
- արցունքահոսություն:

ԿՆՀ: Փոքր դեղաչափերով ճարպալույծ ՀԽԷ դեղերը խթանում են ԿՆՀ (ԷԷԳ-ի դեսինխրոնիզացիա): Մեծ դեղաչափերով ՀԽԷ դեղերը

ցուցաբերում են ընկճող ազդեցություն ԿՆՀ-ի վրա: Տոքսիկ դեղաչափերը կարող են հանգեցնել տարածուն ցնցումների առաջացման, որոնք կարող են ավարտվել կոմայով և շնչառական կենտրոնի կաթվածով:

Վեգետատիվ հանգույցներ: Հիւէ դեղերով հանգույցների խթանումը հիմնականում իրականանում է մուսկարինային ընկալիչների վրա ուղղակի ազդեցությամբ: Մեծ դեղաչափերը հանգեցնում են վեգետատիվ հանգույցների նիկոտինային ընկալիչների կայուն ապաբևեռացման և գրգռափոխանցման արգելակման:

Նյարդամկանային սինապս: Հիւէ դեղերի ազդեցությամբ նյարդամկանային սինապսներում ձերբագատված ԱԽ-ը անմիջապես չի ենթարկվում հիդրոլիզի, կապվում է Nm ընկալիչների հետ, ազդում է նաև հարևան ընկալիչների վրա՝ հանգեցնելով կմախքային մկանների տոնուսի մեծացման: Մեծ դեղաչափերի դեպքում տեղի է ունենում հետսինապսային թաղանթի կայուն ապաբևեռացում, որը բերում է նյարդամկանային գրգռափոխանցման արգելակման՝ թուլության և պարալիչի զարգացման: Որոշ չորրորդային ազոտային խումբ պարունակող կարբամատային Հիւէ դեղերը, օր՝ նեոստիգմինը, կարող են ցուցաբերել ուղղակի խթանիչ ազդեցություն նիկոտինային ընկալիչների վրա, ինչն ավելի արդյունավետ կարող է դարձնել, օրինակ՝ միասթենիա գրավիսի բուժումը:

Սիրտ-անոթային համակարգ: Ազդեցությունը համանման է թափառող նյարդի դրդման էֆեկտներին՝ հազվասրտություն և զարկերակային ճնշման աննշան իջեցում: Մեծ դեղաչափերի դեպքում կարող է զարգանալ արտահայտված հազվասրտություն և զարկերակային ճնշման իջեցում:

Շնչառական համակարգ և շնչառական կենտրոն: ՀԽԷ դեղերը կարող են հանգեցնել բրոնխոսպազմի զարգացման, խթանում են նաև բրոնխային գեղձերի սեկրետոր ֆունկցիան:

Ստամոքս-աղիքային համակարգ: ՀԽԷ դեղերը խթանում են ստամոքս-աղիքային համակարգի շարժողական և սեկրետոր ֆունկցիան, որը միջնորդավորված է M-խոլինընկալիչներով և աղիների միջմկանային՝ աուերբախյան հյուսակով:

Արտազատիչ գեղձեր: Արտազատիչ գեղձերի (բրոնխիալ, մարսողական, քրտնագեղձերի, արցունքագեղձի և այլն) սեկրեցիայի խթանում:

Միզուղիներ: Միզապարկի և միզածորանների տոնուսի բարձրացում, միզարձակության խթանում:

Ֆարմակոկինետիկա

Չորրորդային ազոտային խումբ պարունակող կարբամատները վատ են ներծծվում ներմուծման վայրից, քանի որ չեն լուծվում ճարպերում: Չեն ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով:

Երրորդային ազոտ պարունակող միացությունները, օրինակ ֆիզոստիգմինը լավ է ներծծվում մաշկից և լորձաթաղանթներից: Լավ է թափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով, այդ իսկ պատճառով բևեռացված կարբամատների համեմատ շատ ավելի տոքսիկ է: Կենսաձևափոխումը իրականանում է խոլինէսթերազով:

ՖՕՄ ՀԽԷ դեղերը լավ են ներծծվում մաշկից և լորձաթաղանթներից, կարող են ներկայացնել մեծ վտանգ, քանի որ

նմանատիպ միացությունները լայնորեն կիրառվում են առօրյայում՝ որպես միջատասպան միջոցներ:

Կիրառման ցուցումները

Էդրոֆոնիում

Արագ և կարճատև ազդեցության շորհիվ կարող է կիրառվել միասթենիա գրավիսի ախտորոշման նպատակով:

Նեոստիզմին (Պրոզերին) և Պիրիդոստիզմին

1. Միասթենիա գրավիսի բուժում,
2. Աղիների և միզապարկի ատոնիայի բուժում,
3. Մրցակցային հակաապաքենոացնող մկանաապալարիչների ազդեցության վերացում:

Ռիվաստիզմին

Ալցհեյմերի հիվանդություն

Ֆիզոստիզմին

1. Գլաուկոմայի բուժում
2. ԱՌԻՊ-ով թափանցելու հատկության շնորհիվ կիրառվում է համակարգային՝ հակամուսկարինային միջոցների գերդոզավորման կենտրոնական և ծայրամասային էֆեկտները վերացնելու նպատակով:

Դիֆլուս

ՖՕՄ է, միջատասպան, հանդիսանում է սուբստրատ քիմիական զենքի համար (նյարդապարալիզող գազեր): Նախկինում՝ տեղային ձևով կիրառվել է ակնաբուժության մեջ՝ որպես միոզ առաջացնող միջոց:

ՀԽԷ դեղերով թունավորումը

ՀԽԷ միացությունները, որպես միջատասպաններ, գյուղատնտեսությունում ունեն մեծ կիրառում: Քանի որ ՖՕՄ օժտված են բարձր լիպոֆիլությամբ, արագ ներծծվում են մաշկից և արտաքին լորձաթաղանթներից, անվերադարձ կերպով պաշարում են ԱԽԷ-ը:

Թունավորման կլինիկական ախտանիշներին են պատկանում՝

- ❖ արցունքահոսություն, թքարտադրություն, քրտնարտադրություն, միոզ, շնչահեղձություն, ակամա միզարձակություն և դեֆեկացիա
- ❖ ԶՃ անկում, կոմպենսատոր հաճախասրտություն
- ❖ շնչառության ընկճում, շնչառական անբավարարություն
- ❖ գրգռվածություն, ատաքսիա, ցնցումներ, կոմա և մահ:

Բուժում

1. Մաքուր օդ, մաշկի և լորձաթաղանթների լվացում ջրով կամ 3-5% նատրիումի հիդրոկարբոնատի լուծույթով, անհրաժեշտության դեպքում՝ ստամոքսի լվացում: Եթե ՖՕՄ անցել է արյուն, օրգանիզմից դրանց արագ դուրս բերումը իրականացվում է խթանված դիուրետիկ օգնությամբ: Արդյունավետ են նաև հեմասորբցիան, հեմոդիալիզը և պերիտոնեալ դիալիզը:

2. Արհեստական շնչառություն
3. ԶՃ պահպանում, ցնցումների կանխում
4. Սպեցիֆիկ բուժում, ներառում է

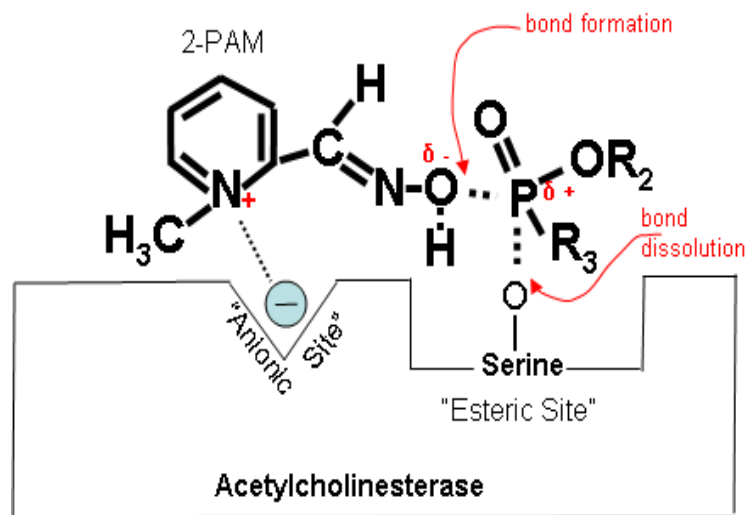
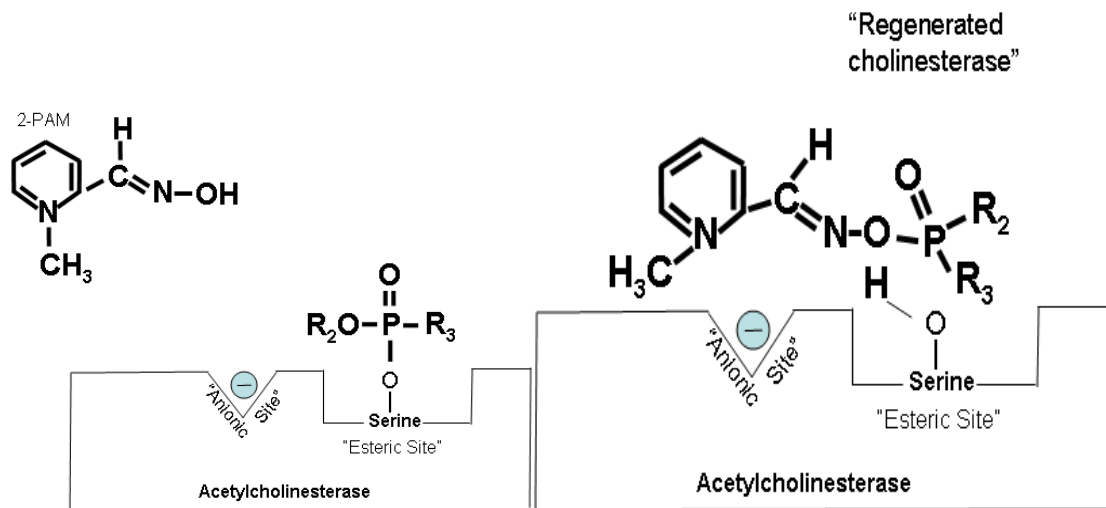
❖ Ատրոպին, արդյունավետ կերպով վերացնում է թունավորման մուսկարինային էֆեկտները: Այն չի

վերացնում ծայրամասային մկանային կաթվածը, որը պայմանավորված է նիկոտինային ընկալիչների գերդրդմամբ:

❖ Խոլինէսթերազների ռեակտիվատորներ, այս դեղերը կիրառվում են ՖՕՄ թունավորման ժամանակ զրգռափոխանցումը վերականգնելու նպատակով: ՖՕՄ-երը շատ դանդաղ կամ ընդհանրապես չեն փոխազդում ջրի հետ: Սակայն օքսիմների (ռեակտիվ ՕԻ խմբեր) մեծ քանակների առկայության պայմաններում ԽԷ-ի ակտիվության վերականգնումը իրականանում է շատ ավելի արագ:

- Պրալիդոքսիմը պարունակում է չորրորդային ազոտ, կապվում է ֆերմենտի անիոնային հատվածի հետ, որը զբաղեցված չէ ՖՕՄ-ով: Դրա օքսիմային վերջավորությունը փոխազդում է էսթերազային հատվածին միացած ֆոսֆորի ատոմի հետ և առաջանում է օքսիմֆոսֆոնատ, որը հեռանում է ֆերմենտից՝ դրան ապարգելակելով: Այն արդյունավետ չէ որպես անտիդոտ կարբամատային ՀԽԷ դեղերով թունավորման ժամանակ, քանի որ այս դեպքում անիոնային հատվածը զբաղեցված է և պրալիդոքսիմը չի կարող կապվել վերջինիս հետ: ՖՕՄ թունավորման ժամանակ ցանկալի է պրալիդոքսիմի ներարկումը հնարավորինս շուտ՝ մինչև ֆերմենտի “ծերացումը”, քանի որ այդ ժամանակ այն դառնում է կայուն հիդրոլիզի նկատմամբ (նկար 10):

Նկար 10. Պրալիդոքսիմի ազդեցության մեխանիզմը



Հիմնական դեղերի ցանկ

Neostigmine 15մգ հաբեր, 0.05%-1մլ ամպուլաներ

Physostigmine 0.25% աչքի քսուր, 0.25%, 0.5% աչքի կաթիլներ, 0.1%-1մլ ամպուլաներ

Pyridostigmine 30, 60, 180(SR)մգ հաբեր, 60մգ դրաժեններ, 0,5%-1մլ ամպուլաներ

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

1. Ստորև նշված բոլորը ճիշտ են, բացի՝

ա) Էդրոֆոնիումը դարձելի կապվում է ագետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի հետ և ունի ազդեցության կարճ տևողություն

բ) կարբամատները առաջացնում են ագետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի սերինային մնացորդի կարբամիլացում

գ) ֆոսֆորգանական միացությունները կապվում են ագետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի անիոնային կենտրոնի հետ

դ) ֆոսֆորգանական միացությունները անդարձելի կերպով ընկճում են ագետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտը

Պատասխան՝ գ

2. Հակախոլինէսթերազային դեղերին բնորոշ է՝

1. փոքր դեղաչափերի դեպքում՝ ԿՆՀ-ի դրդում

2. մեծ դեղաչափերի դեպքում վեգետատիվ հանգույցների նիկոտինային ընկալիչների կայուն ապաքնեռացում

3. հնարավոր ուղղակի դրդիչ ազդեցություն վեգետատիվ հանգույցների մուսկարինային ընկալիչների վրա

4. բրոնխների լայնացում

ա) բոլորը բ) 3,4 գ) 1,2,3 դ) 1,2

Պատասխան՝ գ

3. Հակախոլինէսթերազային դեղերի ազդեցությունը նյարդամկանային սինապսների վրա ներառում է՝

1. կմախքային մկանների տոնուսի բարձրացում
 2. մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ նյարդամկանային գրգռափոխանցման արգելակում
 3. նեոստիգմինը կարող է ցուցաբերել ուղղակի համակորդային ազդեցություն նիկոտինային ընկալիչների վրա
 4. բարձր դեղաչափերը կարող են հանգեցնել մկանային թուլության և պարալիզի
 - ա) 1,3,4 բ) 2,4 գ) 1,3 դ) բոլորը
- Պատասխան՝ դ
4. Ընտրել ճիշտ պատասխանը՝
 - ա) էդրոֆոնիումը օժտված է երկարատև ազդեցությամբ
 - բ) ֆիզոստիգմինը չի ներթափանցում արյուն – ուղեղային պատնեշով
 - գ) ճարպալույծ հակախոլինէրգիկային միջոցները օժտված են առավելապես մուսկարինային և կենտրոնական էֆեկտներով
 - դ) ՖՕՄ վատ են ներթափանցում մաշկով և լորձաթաղանթներով
- Պատասխան՝ գ

ԽՈՒՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

Խոլինապաշարիչները, պաշարելով խոլինը ընկալիչները, վերացնում են ացետիլխոլինի էֆեկտները:

Տարբերում են խոլինապաշարիչների հետևյալ հիմնական խմբերը՝

1. M-խոլինապաշարիչներ

2.N-խոլինապաշարիչներ, որոնք կախված պաշարվող N-խոլինընկալիչի տեսակից դասակարգվում են՝

- հանգուցապաշարիչների (Nn-պաշարում)
- մկանաապալարիչների (Nm-պաշարում):

M-ԽՈԼԻՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

M-խոլինոպաշարիչները ացետիլխոլինի և M-խոլինամիմետիկների մրցակցային ներհակորդներն են: Անտագոնիզմը միակողմանի է, քանի որ M-խոլինոպաշարիչների ֆիզիկոքիմիական խնամակցությունը M-խոլինընկալիչների նկատմամբ ավելի բարձր է, քան խոլինոմիմետիկներինը: M-խոլինոպաշարիչների ֆարմակոդինամիկ ազդեցությունը բերում է ներքին օրգանների վրա պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի ազդեցության վերացման և սիմպաթիկ նյարդային համակարգի էֆեկտների գերակշռմանը:

M-խոլինոպաշարիչների դասակարգումը

Ըստ ծագման՝

1. բնական ալկալոիդներ
 - ❖ Atropine sulfate
 - ❖ Hyoscine (Scopolamine hydrochloride)
2. կիսասինթետիկ խոլինապաշարիչներ
 - ❖ Ipratropium bromide
3. սինթետիկ խոլինապաշարիչներ
 - ❖ Tropicamide
 - ❖ Pirenzepine

ԱՏՐՈՊԻՆ

Ֆարմակոդինամիկա

Ատրոպինը դարձելիորեն պաշարում է բոլոր՝ M_1 , M_2 և M_3 ընկալիչները: Տարբեր տեղակայման և տեսակի ընկալիչները տարբեր զգայունություն են ցուցաբերում ատրոպինի հանդեպ: Հիմնականում պաշարվում են այն ֆունկցիաները, որոնք գտնվում են ուժեղ պարասիմպաթիկ ազդեցության ներքո: Ատրոպինը փոքր դեղաչափերով ընկճում է քրտնագեղձերի, արցունքագեղձերի, թքագեղձերի և բրոնխիալ գեղձերի հյուսվածատիչ ֆունկցիան (M_3 -խտլինընկալիչներ): Միջին դեղաչափերը առաջացնում են համապատասխան ակնային էֆեկտներ (M_3 -խտլինընկալիչներ) և հաճախասրտություն (M_2 -խտլինընկալիչներ): Մեծ դեղաչափերի դեպքում դիտվում է ներքին օրգանների հարթ մկանների թուլացում (M_3 -խտլինընկալիչներ): Ատրոպինի շատ բարձր դեղաչափերը առաջացնում են ստամոքի առպատային բջիջների հյուսվածատիչ ֆունկցիայի ընկճում (M_3 -խտլինընկալիչներ):

Դեղաբանական ազդեցությունները

Համակարգային էֆեկտները

ԿՆՀ

Թերապևտիկ դեղաչափերով ատրոպինի ազդեցությունը ԿՆՀ-ի վրա աննշան է և արտահայտվում է շնչառական և թափառող նյարդի կենտրոնների չնչին դրդմամբ: Թունավոր դեղաչափերով ԿՆՀ-ի դրդումը դառնում է ավելի արտահայտված, զարգանում է անհանգստություն, գերդրդվածություն, ապակոդմնորոշում, տեսիլքներ, գառանցանք: Ավելի բարձր դեղաչափերի դեպքում խթանմանը հաջորդում է արգելակումը, որը կարող է ունենալ մահացու ելք:

Ատրոպինն ընկճում է դողը և նվազեցնում շարժողական խանգարումները Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ (մեղմում է striatus-ում դոպամիներգիկ համակարգի ընկճման պայմաններում դիտվող խոլիներգիկ համակարգի հարաբերական գերակտիվացումը): Ատրոպինը, բելադոնայի մզվածքի ձևով, եղել է առաջին դեղը, որը կիրառվել է Պարկինսոնի հիվանդությունը բուժելու նպատակով:

Միքտ-անոթային համակարգ

Միջին թերապևտիկ դեղաչափերով, ատրոպինը, պաշարելով սինուսային հանգույցի M₂-ընկալիչները, վերացնում է թափառող նյարդի ընկճող ազդեցությունը սրտի վրա՝ առաջացնելով չափավոր հաճախասրտություն՝ տախիկարդիա: Որքան բարձր է պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի ելակետային տոնուսը, այնքան ավելի ուժեղ են արտահայտվում ատրոպինի սրտային էֆեկտները: Դրանց են պատկանում նաև նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության արագացումը և սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանաջարկի մեծացումը:

Տոքսիկ դեղաչափերով ատրոպինն առաջացնում է փորոքային հաղորդականության պաշարում (մեխանիզմը հայտնի չէ), ինչպես նաև նախասրտերի թրթռում և թելիկախաղ:

Ատրոպինն էական ազդեցություն չի թողնում հեմոդինամիկայի վրա: Դա պայմանավորված է անոթների մեծամասնության չնչին պարասիմպաթիկ նյարդավորմամբ: Տոքսիկ, երբեմն նույնիսկ միջին թերապևտիկ դեղաչափերով, ատրոպինն առաջացնում է մաշկի անոթների լայնացում, հատկապես մարմնի վերին հատվածում: Դա պայմանավորված է ճառագայթման եղանակով մարմնի ջերմատվության

կոմպենսատոր ակտիվացմամբ, քանի որ ատրոպինն ընկճում է քրտնարտադրությունը:

Շնչառական համակարգ

Ատրոպինը բերում է շնչուղիների հարթ մկանների թուլացման և արտազատիչ գեղձերի հյութազատիչ ֆունկցիայի ընկճման: Ատրոպինը կարող է կանխել ռեֆլեկտոր բրոնխազգակձկման առաջացումը (օրինակ՝ ընդհանուր անզգայացման ժամանակ):

Ստամոքս-աղիքային համակարգ

Ատրոպինը զգալիորեն ազդում է աղեստամոքսային համակարգի մոտորիկայի և սեկրետոր ակտիվության վրա, սակայն մուսկարինային ընկալիչների նույնիսկ ամբողջական պաշարման դեպքում այս համակարգի ֆունկցիոնալ ակտիվությունը չի վերանում:

Ատրոպինն էապես նվազեցնում է թքարտադրությունը, որը բերում է բերանի չորության, խոսելու և կլման ակտի դժվարացման: Ընկճում է ստամոքսահյութի սեկրեցիան: Չնչին չափով նվազում են նաև աղիքային և ենթաստամոքսային գեղձերի սեկրետոր ֆունկցիաները, իսկ լեղու արտադրությունը չի փոփոխվում, քանի որ այն չի ենթարկվում խոլիներգիկ կարգավորման:

Ատրոպինը նվազեցնում է ստամոքսի տոնուսը, ընկճում է աղիների, լեղապարկի, լեղաձորանների գալարակծկումները: Արդյունքում երկարում է ստամոքսի դատարկման ժամանակահատվածը, կարող է զարգանալ փորկապություն:

Ատրոպինը վերացնում է նաև M-խոլինոմիմետիկներով և հակա-խոլինէսթերազային դեղամիջոցներով առաջացած փորլուծությունը:

Միզասեռական համակարգ

Ատրոպինը թուլացնում է միզածորանների, միզապարկի հարթ մկանները, երկարացնում դատարկման ժամանակահատվածը և կարող է նպաստել միզակապության առաջացմանը: Ատրոպինը չունի էական ազդեցություն արգանդի վրա:

Քրտնագեղձեր

Քրտնագեղձերի մուսկարինային ընկալիչների պաշարումը ատրոպինով հանգեցնում է քրտնարտադրությունը նվազման, մաշկը դառնում է տաք և չոր, հնարավոր է մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում:

Տեղային էֆեկտները

Աչք

Ատրոպինը, պաշարելով բբի շրջանաձև մկանի մուսկարինային ընկալիչները, բերում է բբի լայնացման՝ միդրիազի: Բբի նորմալ ռեֆլեկտոր կծկումը լույսի նկատմամբ վերանում է, զարգանում է լուսավախություն՝ ֆոտոֆոբիա:

Ատրոպինի կարևոր ակնային էֆեկտ է նաև թարթչավոր մկանի թուլացումը, որը կարգավորում է ոսպնյակի կորությունը: Արդյունքում ձգվում է ցինյան կապանը, որի հետևանքով փոքրանում է ոսպնյակի կորությունը (նվազում է դրա ճառագայթները բեկող ունակությունը), և զարգանում է ախտանշանային հեռատեսություն (ակոմոդացիայի կաթված՝ ցիկլոպլեգիա):

Միդրիագի, ցիկլոպլեգիայի հետևանքով դժվարանում է ներակնային հեղուկի արտահոսքը, ինչը բերում է ներակնային ճնշման բարձրացման: Միդրիագը կարող է տևել 7-10 օր, ցիկլոպլեգիան՝ 8-12:

Ատրոպինի ազդեցությամբ ընկճվում է արցունքագեղձի սեկրետոր ֆունկցիան: Հիվանդները հաճախ բողոքում են աչքի չորությունից կամ աչքում “ավազահատիկի առկայությունից”:

Ֆարմակոկինետիկա

Ատրոպինը լավ է ներծծվում ադեստամոքսային տրակտից և այլ կենսաբանական թաղանթներից և ունի տեղաբաշխման մեծ ծավալ, անցնում է ԱՌՈՊ-ով: Ատրոպինի կիսաարտազատման ժամանակը 2 ժամ է: Մոտ 60% հեռանում է անփոփոխ վիճակում մեզի միջոցով, մնացած մասը ենթարկվում է հիդրոլիզի կամ կոնյուգացման:

Կիրառման ցուցումները

1. Որպես կծկանքալույծ ԱՍՀ-ում առկա խնդիրների դեպքում:
2. Նախադեղատոգորում ընդհանուր անզգայացման ժամանակ (վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակ մուսկարինային էֆեկտների առաջացման կանխում, այդ թվում՝ լարինգոսպազմի, գերթքարտադրության և լորձաթաղանթների գերհյութազատման, բրոնխակծկանքի և սրտի կանգի առաջացման կանխարգելում):

3. Սուր սիմպտոմատիկ հազվասրտություն

4. Հակախոլինէսթերազային դեղերով գերդոզավորում

5. Որպես հակաթույն ճանճասպան սնկերով թունավորման ժամանակ

Ատրոպինով սուր թունավորում

Ատրոպինի գերդոզավորման ժամանակ զարգանում է սուր թունավորում, որը հաճախ դիտվում է բելադոնա բույսի (մահամորմի) պտուղները պատահաբար ուտելիս:

Ատրոպինով սուր թունավորմանը բնորոշ ախտանշաններին են պատկանում շնչահեղձությունը, մաշկի, բերանի, կոկորդի, ըմպանի չորությունը, ծամելու և կլման ակտի խանգարումը, աֆոնիան, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացումը, բերի արտահայտված լայնացումը, ակոմոդացիայի կաթվածը, դիպլոպիան, լուսավախությունը, միզակապությունը և փորկապությունը:

Բուժումը

1.Ստամոքսի լվացում, ակտիվացված ածուխ, լուծողականների նշանակում, խթանված դիուրեզ և հիվանդին տեղափոխում մութ սենյակ՝ փաթաթելով խոնավ և սառը սպիտակեղենով:

2.Որպես սպեցիֆիկ բուժման միջոց օգտագործվում են ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի դարձելի արգելակիչներ:

3.Գերդրդման համախտանիշի հանման նպատակով կարող են նշանակվել տագնապամարիչներ:

4.Արտահայտված հաճախասրտության դեպքում կիրառվում են բետա-ադրենապաշարիչներ:

5.Անհրաժեշտության դեպքում՝ արհեստական շնչառություն:

HYOSCINE (SCOPOLAMINE)

Սկոպոլամինի դեղաբանական էֆեկտները նման են ատրոպինին, սակայն, ի տարբերություն ատրոպինի, հիոսցին առաջացնում է ԿՆՀ-ի ընկճում:

Հիոցինն ունի արտահայտված հակափսխումային ազդեցություն (ընկճում է ուղեղիկից դեպի trigger zone եկող գրգիռները) և այդ պատճառով կիրառվում է ծովային հիվանդության և վեստիբուլյար խանգարումների ժամանակ: Վերջինս ցուցաբերում է նաև ամնեստիկ և սեդատիվ-քնաբեր ազդեցություններ: Հիոսցինը նաև կարող է նվազեցնել Պարկինսոնի հիվանդության, պարկինսոնիզմի ժամանակ դիտվող շարժողական խանգարումները:

Ատրոպինի համեմատ՝ հիոսցինի ազդեցությունն աչքի և արտազատիչ գեղձերի վրա ավելի արտահայտված է:

Կիրառման ցուցումները

1. Ծովային և օդային հիվանդության կանխարգելում
2. Նախադեղատոգորում՝ ընդհանուր անզգայացման ժամանակ
3. Ներքին օրգանների հարթ մկանների սպազմ:

IPRATROPIUM

Ipratropium bromide (Atrovent) պաշարում է մուսկարինային ընկալիչների բոլոր ենթատեսակները: ԿՆՀ-ի վրա ազդեցությունը բացակայում է: Հարմարսողական ճանապարհով ներմուծման դեպքում իպրատրոպիումն առաջացնում է բրոնխների լայնացում, հաճախասրտություն, արտազատիչ գեղձերի հյութազատիչ ֆունկցիայի ընկճում:

Ինհալյացիոն ճանապարհով կիրառման դեպքում իպրատրոպիումի ազդեցությունը սահմանափակվում է շնչուղիներով: Բերանի չորությունը հաճախակի հանդիպող կողմնակի ազդեցությունն է: Իպրատրոպիումը կիրառվում է թոքերի քրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդության և բրոնխիալ ասթմայի բուժման նպատակով՝ աերոզոլի կամ լուծույթի ձևով ներշնչման համար: Ազդեցության տևողությունը կազմում է 4-6 ժամ:

PIRENZEPINE

Պիրենզեպինի խնամակցությունը M_1 (նաև M_4) ընկալիչների հանդեպ ավելի բարձր է, քան M_2 և M_3 ընկալիչների հանդեպ: Ցուցաբերելով ընտրողական հակամուսկարինային ազդեցություն, պիրենզեպինը նույնիսկ շատ փոքր դեղաչափերով ընկճում է ստամոքսի աղաթթվի և պեպսինոգենի սեկրեցիան: Բացի այդ կարող է դրսևորել նաև գաստրոպրոտեկտիվ ազդեցություն (ստամոքսի արյունամատակարարման և լորձաթաղանթի ռեգեներատոր ֆունկցիաների խթանում):

Կիրառման ցուցումները

Խոցային հիվանդության կոմպլեքս բուժում:

TROPICAMIDE

Կիրառվում է աչքի կաթիլների ձևով միդրիատիկ և ցիկլոպլեգիայի առաջացման նպատակով:

M-խտլինտպաշարիչների կողմնակի էֆեկտները

1.Բերանի չորություն

- 2.անցողիկ հեռատեսություն
- 3.հաճախասրտություն
- 4.փորկապություն
- 5.միզակապություն կամ միզարձակման դժվարացում
- 6.ալերգիկ բնույթի ռեակցիաներ (դերմատիտ, կոնյուկտիվիտ, կոպերի այտուց):

Հիմնական դեղերի ցանկ

Atropini sylfas: 0.4, 0.6 մգ հաբեր; 0.1%-1մլ ներարկումների համար լուծույթներ; 0.5, 1, 2% աչքի կաթիլներ; 0.5, 1% քսուք

Hyoscine: 0.25 մգ հաբեր, 0.05%-1մլ ներարկման համար լուծույթներ, 0.25% աչքի կաթիլներ:

Tropicamide 0.5, 1% աչքի կաթիլներ

Թեմային առնչվող թեստեր

1. Ակոմոդացիայի կաթված առաջացնում են բոլորը, բացի՝
 - ա) ատրոպին
 - բ) տրոպիկամիդ
 - գ) հիոսցին
 - դ) պրոզերին
 - Պատասխան՝ դ
2. Ատրոպինն ընկճում է
 - ա) Ացետիլխոլինի սինթեզը

բ) Ացետիլխոլինի ձերբագատումը

գ) Ացետիլխոլինի քայքայումը

դ) Ացետիլխոլինի փոխազդեցությունը M-ԽԸ վրա

Պատասխան՝ դ

3. M-խոլինոլիտիկները իջեցնում են տոնուսը.

1. Ծիածանաթաղանթի ճառագայթաձև մկանի

2. Ծիածանաթաղանթի շրջանաձև մկանի

3. Կմախքային մկանների

4. Միզապարկի մկանների

ա) 1,2 բ) 3,4 գ) 2,3 դ) 2,4

Պատասխան՝ դ

4. Մ-խոլինոլիտիկները.

1. Առաջացնում են միդրիազ

2. Իջեցնում են ներակնային ճնշումը

3. Առաջացնում են բրադիկարդիա

4. Ընկճում են բրոնխիալ գեղձերի սեկրեցիան

ա) 1,2 բ) 1,4 գ) 2,3 դ) 2,4

Պատասխան՝ բ

ՀԱՆԳՈՒՑԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

Հանգուցապաշարիչները ընկճում են ացետիլխոլինի ազդեցությունը նեյրոնալ տիպի՝ Ռո-խոլինընկալիչների վրա, որոնք տեղակայված են վեգետատիվ հանգույցներում (սիմպաթիկ և պարասիմպաթիկ), մակերիկամի միջուկային շերտում և կարոտիսյան կծիկում:

Trimetaphan (Arfonad)

Օժտված է բարձր հիդրոֆիլությամբ

Ֆարմակոդինամիկա:

Ազդեցության մեխանիզմը Ռո-խուլինընկալիչների պաշարումն է:

Վեգետատիվ հանգույցների պաշարման էֆեկտները:

Հանգուցապաշարիչներն առաջացնում են դեղաբանական դեներվացիա, քանի որ միաժամանակ պաշարում են ԻՆՀ-ի ինչպես սիմպաթիկ, այնպես էլ պարասիմպաթիկ բաժինները: Առաջին հերթին վերանում է տվյալ օրգանի ֆունկցիայի վրա գերակշռող վեգետատիվ ազդեցությունը (աղյուսակ 4):

Աղյուսակ 4. Վեգետատիվ հանգույցների պաշարման էֆեկտները

Տեղակայումը	Գերիշխող նյարդավորումը	Հանգույցների պաշարումից առաջացող էֆեկտները
Զարկերակիկներ	սիմպաթիկ (ադրեներգիկ)	լայնացում, ծայրամասային արյան շրջանառության բարելավում, ՉՃ նվազում
Երակներ	սիմպաթիկ (ադրեներգիկ)	լայնացում, երակային հետհոսքի նվազում, սրտամկանի արտամղման ծավալի նվազում
Սիրտ • հաղորդականություն • կծկողունակություն	• պարասիմպաթիկ (խուլիներգիկ) • սիմպաթիկ (ադրեներգիկ)	հաճախասրտություն բացասական ինոտրոպ էֆեկտ
Ծիածանաթաղանթ	պարասիմպաթիկ (խուլիներգիկ)	միդրիազ
Աչքի թարթչավոր մկան	պարասիմպաթիկ (խուլիներգիկ)	ցիկլոպլեգիա (հեռատեսություն)
Ստամոքս-աղիքային համակարգ	պարասիմպաթիկ (խուլիներգիկ)	տոնուսի և շարժողականության նվազում, փորկապություն, հյութազատության նվազում
Միզապարկ	պարասիմպաթիկ (խուլիներգիկ)	միզակապություն

Թքագեղծեր	սարասիմաթիկ (խոլիներգիկ)	քսերոստոմիա (բերանի չորություն)
Քրտնագեղծեր	սիմաթիկ (խոլիներգիկ) ափերում սիմաթիկ (ադրեներգիկ)	անհիդրոզ (քրտնարտադրության բացակայություն)

Սիմաթիկ հանգույցների պաշարման էֆեկտները:

1. Ձարկերակային ճնշման իջեցում և ռեֆլեկտոր հաճախասրտություն: ՀՊ իջեցնում են ՋՃ՝ պաշարելով սիմաթիկ հանգույցների և մակերիկամի միջուկային շերտի նիկոտինային խոլինընկալիչները: ԿՆՀ ներթափանցող հանգուցապաշարիչները, ընկճում են նաև վազոպրեսինի սեկրեցիան:

ՀՊ, լայնացնելով զարկերակներն ու երակները, կարող են առաջացնել օրթոստատիկ (ուղղակեցվածքային) կոլապս: ՀՊ, թուլացնելով նախամազանոթային սեղմանները, բարելավում են հյուսվածքների արյունամատակարարումն ու միկրոշրջանառությունը:

2. Սրտի նախաբեռնվածության (երակների լայնացում) և հետբեռնվածության (զարկերակների լայնացում) նվազում: Նպաստում են ձախ փորոքի կծկողական ֆունկցիայի բարելավմանը:

Պարասիմաթիկ հանգույցների պաշարման էֆեկտներ

1. Հաճախասրտություն, որի մեխանիզմներն են

- թափառող նյարդի ազդեցության նվազումը
- ռեֆլեկտոր պատասխան՝ զարկերակային

ճնշման իջեցմանը և երակային հետհոսքի նվազմանը:

2. Հարթ մկանների թուլացում (բրոնխների, աղիների, լեղուղիների և միզուղիների):

3. Թքագեղձերի, քրտնագեղձերի, արցունքագեղձերի սեկրետոր ֆունկցիայի և ստամոքսահյուրթի սեկրեցիայի նվազում:

4. Բքի լայնացում և ակոմոդացիայի կաթված:

Ֆարմակոկինետիկա:

Trimetaphan (Arfonad)-ի ներծծումը աղեստամոքսային համակարգից անլիարժեք է և անկանխատեսելի: Ներծծվելուց հետո, գերազանցապես տեղաբաշխվում է արտաբջջային տարածությունում և արտազատվում երիկամներով՝ հիմնականում անփոփոխ վիճակում:

Կիրառման ցուցումները:

Ուղղակեցվածքային թերճնշման և օրգանիզմի կողմից ընդհանուր անոթասեղման ռեֆլեքսի կորուստի պատճառով ներկայումս *Տրիմետաֆանը* կլինիկայում **կիրառվում է** միայն հետևյալ դեպքերում՝

- Վիրաբուժական որոշ միջամտությունների ժամանակ (թիրեոիդեկտոմիա, մաստէկտոմիա) կառավարելի հիպոտենզիայի ստացում՝ հնարավոր առատ արյունահոսության կանխարգելման նպատակով

- ԶԸ կտրուկ բարձրացում և աորտայի շերտազատվող անևրիզմա՝ սիմպաթիկ ռեֆլեքսների ընկճման նպատակով:

Կողմնակի ազդեցությունները՝

- Ուղղակեցվածքային կոլապս
- Կրծքահեղձուկի գրոհի հրահրում
- Արտազատիչ գեղձերի, ստամոքսի հյուքազատիչ ֆունկցիայի ընկճում

- Աղիների ատոնիա (“paralytic ileus”), փորկապություն
- Միզակապություն
- Միդրիազ, ներակնային ճնշման բարձրացում, ակոմոդացիայի կաթված
- Մաշկի և լորձաթաղանթների չորություն, կլման ակտի խանգարում՝ դիսֆագիա:

ՄԿԱՆԱԱՊԱԼԱՐԻՉՆԵՐ

Այս դեղերը այլ կերպ կոչվում են նաև կուրարեանման դեղեր: Ունեն դեղաչափ-կախյալ ազդեցություն: Գոյություն ունեն կենտրոնական և ծայրամասային մկանաապալարիչներ: Կենտրոնական մկանաապալարիչների Tizanidine (Sirdalud) ապալարիչ ազդեցությունը պայմանավորված է ողնուղեղի համապատասխան կենտրոնների ընկճմամբ:

Ծայրամասային մկանաապալարիչները (ՄՊ), փոխազդելով նյարդամկանային սինապսների Nm խոլինընկալիչների հետ, հետսինապսային թաղանթի մակարդակով ընկճում են նյարդամկանային հաղորդականությունը՝ բերելով կմախքային մկանների տոնուսի իջեցման կամ կաթվածի զարգացման:

Ծայրամասային մկանաապալարիչներ

Դասակարգումը՝

1. Հակաապաքնեոացնող ՄՊ

Մրցակցային մեխանիզմով ազդող ՄՊ, որոնք իրենց հերթին դասակարգվում են՝

- երկարատև ազդեցությամբ ՄՊ (80-180 րոպե) – d-Tubocurarine, Pancuronium
- ազդեցության միջին տևողությամբ ՄՊ (30-40 րոպե) - Vecuronium, Atracurium
- կարճատև ազդեցությամբ ՄՊ (10-20 րոպե) - Mivacurium

Ոչ մրցակցային մեխանիզմով ազդող ՄՊ

Prestonalum

2. Ապաքնեռացնող ՄՊ

Succinylcholine (Dithylin, Suxamethonium):

Ֆարմակոդինամիկա:

Ազդեցության մեխանիզմը:

1. Հակաապաքնեռացնող ՄՊ, միանալով Nm ընկալիչի հետ, պաշարում են այն և կանխում են ագետիլխոլինի ապաքնեռացնող ազդեցությունը հետսինապսային թաղանթի վրա: Nm խոլինընկալիչի հակաապաքնեռացնող պաշարումը կարող է լինել մրցակցային և ոչ մրցակցային:

- Մրցակցային մեխանիզմով ազդող ՄՊ ագետիլխոլինի հետ մրցակցում են ընկալիչի միևնույն տեղամասի հետ միանալու համար: Այս դեղերը բնորոշվում են Nm ընկալիչների նկատմամբ ԱԽ-ից ավելի բարձր խնամակցությամբ, բայց չունեն ներքին ակտիվություն: *In vitro* պայմաններում այս դեղերի ազդեցությունը կարելի է վերացնել ագետիլխոլինի մեծ դեղաչափերով, իսկ *in vivo* պայմաններում՝ հակախոլինէսթերազային դեղերով:

- Ոչ մրցակցային ՄՊ-ները չեն կապվում ընկալիչի ԱԽ-ի միացման տեղամասի հետ, սակայն միանալով ընկալիչի այլ ենթամիավորի հետ՝ կանխում են ԱԽ-ի միացումը Nm-ընկալիչին:

2. Ապաբեռացնող ՄՊ

Nm ընկալիչի նկատմամբ օժտված են խնամակցությամբ և ներքին ակտիվությամբ: Բացելով Nm ընկալիչերի նատրումական անցուղիները, ապաբեռացնում են կմախքային մկանների ծայրային թիթեղները, այդ իսկ պատճառով սկզբնական շրջանում կարող են առաջացնել ջղակծկումներ: Միանալով ընկալիչի հետ՝ դրանք արագորեն չեն դիսոցվում, առաջացնում են մկանների ծայրային թիթեղը շրջապատող հատվածի կայուն ապաբեռացում, ինչն էլ և ապաակտիվացնում է նատրիումական անցուղիները: Ընձվում է ԱԽ-ի ազդեցությունը, մկանի ծայրային թիթեղի շուրջ ստեղծվում է անդրդունակ հատված, որը կանխում է մկանաթելերի ակտիվացումը:

Ազդեցությունը օրգան-համակարգերի վրա:

Կմախքային մկանների թուլացում: Հակաապաբեռացնող ՄՊ ն/ե ներարկումը բերում է կմախքային մկանների թուլացման և կաթվածի զարգացման՝ հետևյալ հերթականությամբ: Սկզբում թուլանում են հարակնային, ծնոտի, դեմքի, կոկորդի, պարանոցի, մատների մկանները, ապա վերջույթների և իրանի մկանները, վերջում՝ միջկողային մկանները և ստոծանին, որի հետևանքով շնչառությունը կանգ է առնում: Մկանների տոնուսի վերականգնումն իրականանում է հակառակ հերթականությամբ:

Ապաբևեռացնող ՄՊ-ները, մինչև մկանների կաթվածի զարգացումը, առաջացնում են վայրկյաններ տևող մկանային ջղակծկումներ:

ԿՆՀ: Նյարդամկանային պաշարիչները չորրորդային ամիններ են, չեն ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով և չունեն կենտրոնական ազդեցություն:

Վեգետատիվ հանգույցներ: Քանի որ վեգետատիվ հանգույցներում գերազանցապես տեղակայված են նիկոտինային ընկալիչներ, մրցակցային ՄՊ-ները որոշ չափով առաջացնում են հանգույցների պաշարում: Այս ազդեցությունը առավելապես արտահայտված է տուբուկուրարինի մոտ, մինչդեռ նոր դեղերը գործնականորեն զուրկ են դրանից: Սուկցինիլխոլինը, ունենալով ացետիլխոլինին համանման կառուցվածք, կարող է խթանել, այդ թվում և վեգետատիվ հանգույցների խոլինընկալիչները:

Միքտ - անոթային համակարգ: Տուբուկուրարինը հանգեցում է ԶՃ զգալի իջեցման: Պատճառներն են՝ հանգուցապաշարիչ ազդեցությունը, հիստամինի ձերբազատումը, երակային հետհոսքի նվազումը՝ պայմանավորված ստորին վերջույթների և շնչառական մկանների կաթվածով: Թափառող նյարդի հանգույցների պաշարման հետևանքով սրտի կծկման հաճախականությունը կարող է մեծանալ:

Ադետամոքսային համակարգ: Մրցակցային պաշարիչների հանգուցապաշարիչ ակտիվությունը կարող է խորացնել որովայնի խոռոչի վիրահատությունների հետևանքով առաջացած աղիների հետվիրահատական ատոնիկ անանցանելիությունը:

Ֆարմակոկինետիկա: Բոլոր ՄՊ չորրորդային ազոտային միացություններ են, մարսողական ճանապարհով չեն կիրառվում, գերազանցապես կիրառվում են ն/ե ճանապարհով:

Կիրառման ցուցումները

1. Վիրաբուժական միջամտություններ՝ միոռելաքսացիայի ստացման նպատակով:
2. Ներշնչափողային ինտուբացիայի ընթացքում՝ մկանաապալարիչ էֆեկտ ստանալու նպատակով:
3. Ինքնաբուխ շնչառության ընկճում՝ արհեստական շնչառություն անցկացնելիս
4. Ցնցումների մարում՝ հակացնցումային դեղերի անարդյունավետության դեպքում
5. Խոշոր ոսկրերի տեղաշարժված կոտրվածքների դեպքում մկանների թուլացում՝ ոսկրաբեկորների համադրման նպատակով:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. շնչառական մկանների երկարատև պարալիզ և շնչառության կանգի (apnoea) երկարաձգում
2. զարկերակային հիպոտենզիա (հատկապես տուբոկուրարին)
3. հիստամինի ձերքազատում (մասնավորապես տուբոկուրարինը, աթրակուրիումը), ինչը բերում է բրոնխոսպազմի, թքարտադրության ուժեղացման (հիպերսալիվացի) և ԶՃ իջեցման,
4. որոշ անձանց մոտ սուկցինիլխոլինի ազդեցությունը կարող է երկարաձգվել, ինչը պայմանավորված է պսևդոխոլինէսթերազի

գենետիկական անբավարարությամբ: Քանի որ սուկցինիլիտիներ հիդրոլիզվում է արյան պսևդոխոլինեսթերազով, դրա հիդրոլիզը խթանելու նպատակով իրականացվում է թարմ արյան պլազմայի ներարկում,

5. ապաքնեոացնող ՄՊ-ների կողմից առաջացող մկանների ջղակծկումները կարող են բերել միկրովնասվածքների և մկանային ցավերի առաջացման:

6. սրտի ռիթմաշեղումներ, ընդհուպ մինչև սրտի կանգ (ապաքնեոացնող ՄՊ):

7. չարորակ հիպերթերմիա՝ Ca-անցուղիները կողավորող գենի մուտացիայի հետևանք է, ուղղեկցվում է սարկոպլազմատիկ ցանցից Ca-ի իոնների արտահոսքով և կատաբոլիզմի ակտիվացմամբ: Այս դեպքում որպես հակաթույն կիրառվում է *Dantrolene*՝ ռիանոդինային ընկալիչների ներհակորդ, որը կանխարգելում է Ca-ի իոնների ձերբագատումը սարկոպլազմատիկ ցանցից:

Նոր ՄՊ առավելությունները՝

1. Հանգուցային, սրտային կամ անոթային նվազագույն էֆեկտներ կամ դրանց բացակայություն

2. Հիստամինի ձերբագատման վրա նվազագույն ազդեցություն կամ ազդեցության բացակայություն

3. Կարճատև ազդեցություն ինքնաբուխ շնչառության արագ վերականգնմամբ:

Հիմնական դեղերի ցանկ

Trimethaphan (Arfonad): 250մգ ամպուլաներ

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1. Հանգուցապաշարիչ դեղերին է պատկանում՝

ա) ատրոպին

բ) թիրամին

գ) էդրոֆոնիում

դ) տրիմեթաֆան

Պատասխան՝ դ

2. Հանգուցապաշարիչ դեղերի ֆարմակոդինամիկ առանձնահատկություններին են պատկանում բոլորը, բացի՝

ա) Nո - ընկալիչների պաշարում

բ) սիմպաթիկ հանգույցների պաշարում

գ) պարասիմպաթիկ հանգույցների պաշարում

դ) $\alpha 1$ - ադրենընկալիչների դրդում

Պատասխան՝ դ

3. Տարբերում են մկանաապալարիչ դեղերի հետևյալ խմբերը՝

1. մրցակցային հակաապաքնեռացնող ՄՊ

2. վերաքնեռացնող ՄՊ

3. լրացուցիչ ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ օժտված ՄՊ

4. ապաքնեռացնող ՄՊ

ա) բոլորը բ)2,3 գ)1,4 դ)1,2,4

Պատասխան՝ գ

4. Մկանաապալարիչ դեղերի ազդեցության մեխանիզմն է՝
 ա) Nn - ընկալիչների պաշարումը
 բ) $\alpha 1$ - ադրենընկալիչների դրդումը
 գ) դոֆամինային ընկալիչների խթանումը
 դ) Nm - ընկալիչների պաշարումը
 Պատասխան՝ դ

5. Մկանաապալարիչ դեղերի ազդեցությունը օրգան-
 համակարգերի վրա ներառում է՝

1. ԿՆՀ – ի դրդում
 2. կմախքային մկանների թուլացում և կաթված
 3. հիստամինի ձերքագատում
 4. բարակ աղիների պերիստալտիկայի և տոնուսի բարձրացում
- ա) 1,3,4 բ) 2,3 գ) 1,3 դ) բոլորը
- Պատասխան՝ բ

ԱՂԵՆԵՐԳԻԿ ԳՐԳՈՒՓՈՒԱՆՑՄԱՆ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ ԱՂԵՆԵՐԳԻԿ ՆՅԱՐԴԱԳՐԳՈՒՓՈՒԱՆՑՄԱՆ ՓՈԻԼԵՐԸ՝ ՈՐՊԵՍ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԹԻՐԱԽՆԵՐ

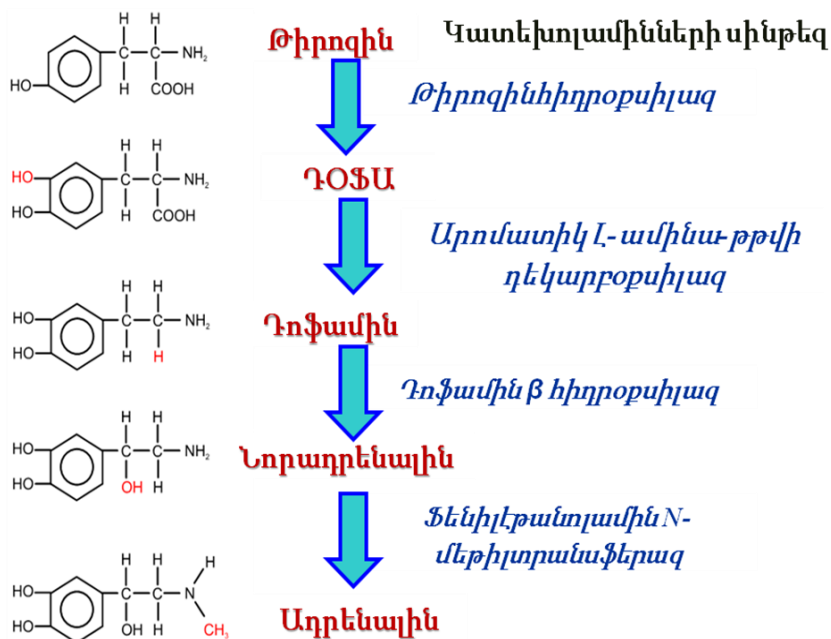
1. **Սինթեզ:** Նորադրենալինը (NA) սինթեզվում է ֆենիլալանին ամինաթթվից: Ֆենիլալանինը լյարդում հիդրօքսիլազ ֆերմենտի ազդեցությամբ վեր է ածվում թիրոզինի, որը ներթափանցում է նեյրոններ: NA-ի սինթեզի առաջին փուլը թիրոզինի հիդրօքսիլազ ֆերմենտով միջնորդավորված թիրոզինի օքսիդացումն է, որի արդյունքում առաջանում է դիհիդրօքսիֆենիլալանին (DOPA): DOPA-ն,

դեկարբօքսիլազ ֆերմենտի մասնակցությամբ, վերածվում է դոպամինի, որը բշտիկային մոնոամինային փոխադրիչի (VMAT – vesicular monoamine transporter) օգնությամբ տեղափոխվում է դեպի սինապտիկ բշտիկներ: Բշտիկների ներսում դոպամինը, դոպամին-β-հիդրօքսիլազ ֆերմենտի մասնակցությամբ, վեր է ածվում NA-ի (նկար 11):

Մակերիկամի միջուկային շերտում NA-ը, ֆենիլէթանոլամին-N-մեթիլտրանսֆերազ ֆերմենտի մասնակցությամբ, ենթարկվում է մեթիլացման և վերածվում ադրենալինի (նկար 11):

2. Պահեստավորում: NA-ը կուտակվում է նախասինապսային հատվածի բշտիկներում ATP-ի և քրոմոգրանին սպիտակուցի հետ միասին: Բշտիկների կազմում հայտնաբերվել են նաև ֆերմենտներ և կարգավորող նեյրոպեպտիդներ՝ էնկեֆալիններ, նեյրոպեպտիդ Y (նկար 12):

Նկար 11. Նորադրենալինի և ադրենալինի սինթեզի հիմնական փուլերը



3.Ձերբագատում: Նյարդային ազդակին ի պատասխան առաջացած նախասինապսային թաղանթի ապաբևեռացումը բերում է կալցիումական անցուղիների բացման, ինչի հետևանքով արտալազմայում աճում է կալցիումական իոնների խտությունը: Դա նպաստում է սինապտիկ բշտիկներից NA-ի ձերբագատմանը: NA-ը, ձերբագատվելով սինապտիկ ճեղք, ակտիվացնում է համապատասխան ադրենընկալիչները, որոնք ունեն ինչպես հետսինապսային, այնպես էլ նախասինապսային տեղակայում (նկար 12):

4. Ձերբագատված NA-ի ազդեցության ավարտ: NA-ադրենընկալիչ կոմպլեքսի դիսոցումից հետո տեղի է ունենում միջնորդանյութի ապակտիվացում հետևյալ հիմնական մեխանիզմների մասնակցությամբ՝

Նեյրոնալ հետգավթում (գավթում-1): Այս դեպքում տեղի է ունենում NA-ի ակտիվ տեղափոխում նորադրենալինային փոխադրիչի (NET Norepinephrine transporter) մասնակցությամբ, որն օգտագործելով ներբջջային Na^+ -ի իոնների կոնցենտրացիոն տարբերությունը, տեղափոխում է NA-ը նախասինապսային թաղանթից դեպի արտալազմա: Հետագայում NA-ը փոխադրվում է դեպի նախասինապսային բշտիկներ՝ բշտիկային մոնոամինային փոխադրիչի (ATP-կախյալ պրոտոնային տրանսլոկազի) մասնակցությամբ: Փաստացիորեն NA-ի 80%-ը ենթարկվում է նեյրոնալ հետգավթման, ուստի ձերբագատման ենթակա միջնորդանյութի քանակը ստեղծվում է երկու հիմնական աղբյուրներից՝ մոլեկուլներ, որոնք սինթեզվել են de novo և մոլեկուլներ, որոնք ենթարկվել են նեյրոնալ հետգավթման (նկար 12):

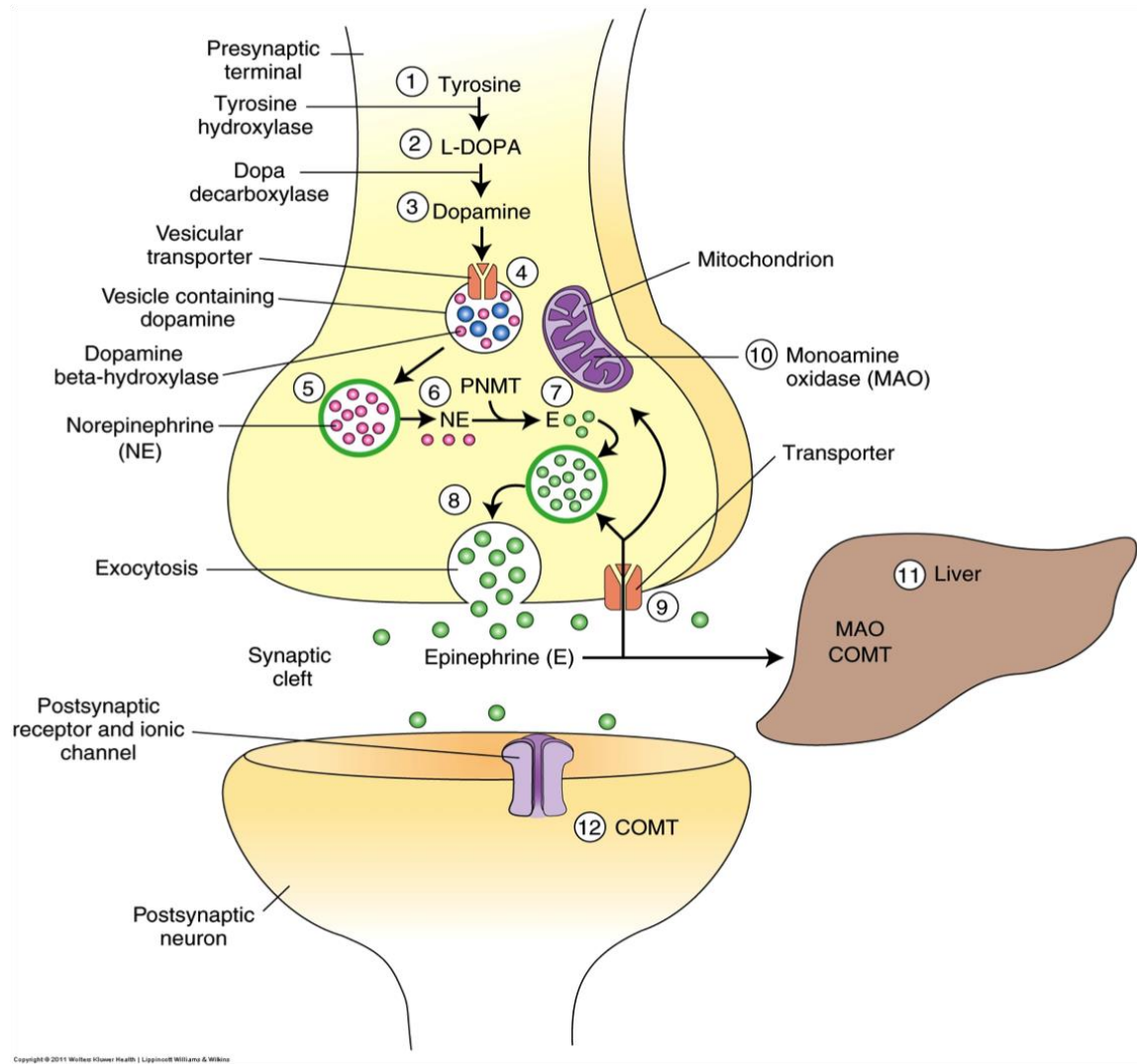
Արտաներյրոնալ զավթում (զավթում-2): Այս դեպքում ՆԱ-ը զավթվում է շրջակա հյուսվածքների բջիջների կողմից՝ ներթոգլիա, ֆիբրոբլաստներ, սրտամկան, հեպատոցիտներ, անոթների էնդոթելային շերտ և հարթ մկաններ: Ադրեներգիկ նյարդավերջույթից սինապսային ճեղք ձերքագատված NA-ի ընդամենը 10%-ն է ենթարկվում արտաներյրոնալ զավթման, մինչդեռ այս մեխանիզմը գերակայող նշանակություն ունի արյան մեջ շրջանառող կատեխոլամինների ապակտիվացման համար (նկար 12):

NA-ի ֆերմենտատիվ ապակտիվացում: Կատեխոլամինների ակտիվազերծումն իրականանում է մոնոամինօքսիդազ (MAO) և կատեխոլ-O-մեթիլտրանսֆերազ (COMT) ֆերմենտների մասնակցությամբ:

MAO-ն միտոքոնդրիալ ֆերմենտ է, ունի երկու իզոձև՝ MAO-A և MAO-B: Երկու իզոձևն էլ ունեն լիզանդային ընտրողականություն: MAO-A-ն գերազանցապես քայքայում է սերոտոնինը և նորադրենալինը, մինչդեռ MAO-B-ն ավելի մեծ արագությամբ քայքայում է դոպամինը: MAO-ի մասնակցությամբ տեղի է ունենում կատեխոլամինների դեզամինացում:

COMT-ը ցիտոպլազմային ֆերմենտ է, հիմնականում հայտնաբերվում է լյարդում, կատեխոլամիններին ենթարկում է մեթիլացման (նկար 12):

Նկար 12. Ադրեներգիկ գրգռափոխանցման հիմնական փուլերը



ԱԴՐԵՆԸՆԿԱԼԻԶՆԵՐ

Ադրենընկալիչներն ունեն հետսինապսային, նախասինապսային և արտասինապսային (ադրեներգիկ նյարդավորումից զուրկ օրգաններում) տեղակայում: Արտասինապսային ադրենընկալիչները դրդվում են արյան մեջ շրջանառող նորադրենալինով կամ ադրենալինով: Ադրենընկալիչները (ԱԸ) համակցված են G սպիտակուցների հետ: Տարբերում են α

(ալֆա) և β (բետա) ԱԸ: α -ԱԸ իրենց հերթին բաժանվում են α_1 , α_2 , իսկ β -ԱԸ՝ β_1 , β_2 , β_3 ենթատեսակների:

α_1 -ադրենընկալիչներ:

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմ: Գերազանցապես համակցված են G_q սպիտակուցի հետ հետևապես համապատասխան օրգաններում դրանց ակտիվացումը բերում է կալցիումական իոնների խտության բարձրացման, ինչը հանգեցնում է միոզինի թեթև շղթաների կալմոդուլին-կախյալ կինազի ակտիվացման, ակտոմիոզինային փոխազդեցության խթանման և կծկման առաջացման: Բացառություն են կազմում ստամոքսի և աղիների α_1 ադրենընկալիչները, որտեղ կալցիում-կախյալ կալիումական անցուղիների բացման շնորհիվ, տեղի է ունենում սարկոլեմայի գերբևեռացում և հարթ մկանների թուլացում:

Տեղակայումը և դրոման էֆեկտները:

1. Ծիածանաթաղանթի ճառագայթաձև մկանի կծկում և բբի լայնացում՝ միդրիազ
2. Թարթչավոր մարմնի անոթների կծկում, հեղուկի արտադրության քչացում՝ ներակնային ճնշման իջեցում
3. Մաշկի, լորձաթաղանթների, միջընդերային, երիկամների, գլխուղեղի անոթների կծկում
4. Զարկերակային ճնշման բարձրացում
5. Փայծաղի պատիճի կծկում և դեպոյացված արյան դուրս մղում դեպի ընդհանուր արյունահոսք
6. Ստամոքսի և աղիների շարժողականության և տոնուսի նվազում և սեղմանների կծկում
7. Միզապարկի սեղմամկանի կծկում

8. Մաշկի պիլոմոտոր մկանների կծկում՝ սագամաշկի առաջացում (աղյուսակ 5):

α2-ադրենրնկալիչներ: Ըստ տեղակայման կարող են լինել հետ-, նախա- և արտասինապսային:

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմ: Գերազանցապես համակցված են G_i սպիտակուցի հետ, նրանց ակտիվացումը առաջացնում է ադենիլատցիկլազի ակտիվության ընկճում, cAMP-ի մակարդակի նվազում, կալիումական իոնների նկատմամբ բջջաթաղանթի թափանցելիության բարձրացում և L-, N-տիպի կալցիումական անցուղիների պաշարում:

Տեղակայումը և դրդման էֆեկտները:

Հետսինապսային α2-ադրենրնկալիչներ:

- Աչքի թարթչավոր մարմնի անոթների սեղմում, ներակնային հեղուկի արտադրության նվազում, ներակնային ճնշման իջեցում
- Մաշկի և լորձաթաղանթների անոթների սեղմում
- Ստամոքս-աղիքային համակարգի շարժողականության նվազում
- Աղիների հյութազատիչ ֆունկցիայի ընկճում (աղյուսակ 5):

Նախասինապսային α2-ադրենրնկալիչներ: Այս ընկալիչների ակտիվացման հիմնական էֆեկտը նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերքազատման ընկճումն է: Նշված մեխանիզմը գործում է այն ժամանակ, երբ սինապսային ճեղքում առկա է ձերքազատված նորադրենալինի մեծ քանակություն (բացասական հետադարձ կապ):

Արտասինապսային α2-ադրենրնկալիչներ:

- Անոթների սեղմում

- Ինսուլինի ձերբագատման ընկճում
- Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի խթանում

β-ադրենընկալիչներ:

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը: Բոլոր երեք տեսակի β-ադրենընկալիչները համակցված են Gs սպիտակուցի հետ, հետևապես նրանց դրդումը կհանգեցնի ադենիլատցիկլազի ակտիվացման, ներբջջային cAMP-ի քանակության բարձրացման և տարբեր պրոտեինկինազների ակտիվացման: Բացի այդ, սրտամկանում β1-ադրենընկալիչները կարող են բացել կալցիումական մղանցքները:

Հարթ մկաններում β-ադրենընկալիչների դրդումով պայմանավորված cAMP-ի խտության բարձրացումն հանգեցնում է պրոտեինկինազ A-ի ակտիվացման, որն ապակտիվացնում է միոզինի թեթև շղթաների կալմոդուլինկախյալ կինազը (միոզինի թեթև շղթաները ֆոսֆորիլացնող ֆերմենտ): Արդյունքում տեղի է ունենում ակտոմիոզինային փոխազդեցության ընկճում և հարթ մկանների թուլացում:

β1-ադրենընկալիչներ:

Տեղակայումը և դրդման էֆեկտները՝

- Սիրտ՝ հաճախասրտություն, սրտի հաղորդչական համակարգով ազդակի փոխանցման արագացում, սրտի կծկման ուժի մեծացում, թթվածնի նկատմամբ սրտի պահանջի մեծացում
- Երիկամների հարկծիկային համակարգում ռենինի սեկրեցիայի խթանում

- Աղիների շարժողականության թուլացում
- Ճարպային դեպոներում cAMP-կախյալ լիպոլիզ (աղյուսակ 5):

Հետսինապսային, արտասինապսային β_2 -ադրենրնկալիչներ:

Տեղակայումը և դրդման էֆեկտները՝

- Ներակնային հեղուկի արտադրության խթանում
- Սրտի, թոքերի և կմախքային մկանների անոթների լայնացում
- Բրոնխների լայնացում
- Ադեստամոքսային համակարգի շարժողունակության ընկճում
- Արգանդի, լեղապարկի, միզապարկի թուլացում
- Լյարդում cAMP-կախյալ գլիկոգենոլիզի և գլյուկոնեոգենեզի խթանում, կմախքային մկաններում գլիկոգենոլիզի խթանում
- Ինսուլինի ձերքագատման խթանում
- Պարարտ բջիջների, բազոֆիլների ապահատիկավորման ընկճում (աղյուսակ 5):

Նախասինապսային β_2 -ադրենրնկալիչներ:

Դրդման էֆեկտները: Այս ընկալիչների դրդումը, դրական հետադարձ կապի սկզբունքով, բերում է նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերքագատման խթանման:

β_3 -ադրենրնկալիչների դրդման հիմնական էֆեկտը ճարպային հյուսվածում լիպոլիզի խթանումն է:

Աղյուսակ 5. Ադրենընկալիչները, նրանց տրանսդուկցիոն մեխանիզմները, տեղակայումը, ակտիվացման էֆեկտները

Ադրեն-ընկա-լիչ	Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը	Տեղակայումը	Ազդեցությունները
α ₁	Gq/ Ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացում, ինոզիտոլեոֆոսֆատ↑ դիացիլգլիցերոլ↑ Ca ²⁺ ↑ Gi/Go	Անոթների հարթ մկաններ	Կծկում
		Միզապարկի սեղմամկաններ	Կծկում
		Աղեստամոքսային համակարգի հարթ մկաններ	Թուլացում
		Աղեստամոքսային համակարգի սեղմամկաններ	Կծկում
		Փայծաղի պատիճ	Կծկում
		Ծիածանաթաղանթի ճառագայթաձև մկան	Կծկում (միդրիազ)
		Թարթչավոր մարմնի անոթներ	Կծկում
		Մաշկի պիլոմոտոր մկաններ	Կծկում
α ₂	Gi/ ↓cAMP Կալցիումական մղանցքներ↓ Կալիումական մղանցքներ↑ Go	Ենթաստամոքսագեղձի β բջիջներ (արտասինապսային)	Ինսուլինի արտադրության ընկճում
		Թրոմբոցիտներ (արտասինապսային)	Ագրեգացիա
		Անոթների հարթ մկաններ (արտասինապսային)	Կծկում
		Նյարդային վերջավորություններ (նախասինապսային)	NA-ի ձերքագատման նվազում
		Աղեստամոքսային համակարգի հարթ մկաններ (հետսինապսային)	Թուլացում
		Աղիների լորձաթաղանթ (հետսինապսային)	Սեկրետոր ֆունկցիայի ընկճում
		Աչքի թարթչավոր մարմին (հետսինապսային)	Ներակնային հեղուկի արտադրության ընկճում

β_1	Gs / $\uparrow$ cAMP	Միրտ (սինուսային հանգույց, նախասիրտ-փորոքային հանգույց, Հիս-Պուրկինյեի համակարգ, նախասրտեր, փորոքներ,)	Դրական քրոնոտրոպ, դրոմոտրոպ, ինոտրոպ և բաթմոտրոպ էֆեկտներ
		Երիկամի հարկժիկային (յուգստրագլոմերուլյար) բջիջներ	Ռենինի արտադրության խթանում
β_2	Gs/ $\uparrow$ cAMP	Նյարդային վերջավորություններ (նախասինապսային)	NA-ի ձերբագատման խթանում
		Հարթ մկանների շնչուղիներ, աղեստամոքսային համակարգ, միզասեռական համակարգ, արգանդ (հետ- և արտասինապսային)	Թուլացում
		Աչքի թարթչավոր էպիթել (հետսինապսային)	Ներակնային հեղուկի սեկրեցիայի խթանում
		Անոթներ՝ սրտի, թոքերի և կմախքային մկանների (հետ-և արտասինապսային)	Լայնացում
		Լյարդ (արտասինապսային)	Գլիկոգենոլիզի և գլյուկոնեոգենեզի խթանում
		Ենթաստամոքսային գեղձի β -բջիջներ (արտասինապսային)	Ինսուլինի սեկրեցիայի ուժեղացում
		Կմախքային մկաններ (հետսինապսային)	Գլիկոգենոլիզի խթանում
β_3	Gs / $\uparrow$ cAMP	Պարարտ բջիջներ, բազոֆիլներ (արտասինապսային)	Դեգրանուլյացիայի ընկճում
		Ճարպային հյուսվածք	Լիպոլիզի խթանում

α և β ԱԸ-ների քանակական փոխհարաբերությունը տարբեր հյուսվածքներում տարբեր է: Այսպես, աղիների, մաշկի և երիկամների

անոթներում, ստամոքս-աղիքային համակարգի սեղմամկաններում, փայծաղի պատիճում գերակշռում են α -ԱԸ, սրտամկանում՝ β -ԱԸ, իսկ բրոնխներում, կմախքային մկանների, թոքային և պսակային անոթներում գերակշռող են β -ԱԸ:

Այսպիսով, ադրեներգիկ գրգռափոխանցման դեղաբանական համուղղումը կարելի է իրականացնել ադրեներգիկ գրգռափոխանցման հետևյալ փուլերում՝

1. **Նորադրենալինի սինթեզի ընկճում**, օր՝ թիրոզինի ածանցյալ *α -մեթիլթիրոզինը* պաշարում է թիրոզին հիդրոքսիլազ ֆերմենտը և փորձարարական պայմաններում կարող է կիրառվել նորադրենալինի սինթեզի ընկճման համար:

2. **Ազդեցություն բշտիկային փոխադրման վրա**: VMAT ոչ սպեցիֆիկ փոխադրիչ է, ունակ է փոխադրելու նորադրենալինի հետ կառուցվածքային նմանություն ունեցող այլ միացություններ: Վերջինիս այս յուրահատկությունը ունի մեծ դեղաբանական նշանակություն, օր՝ սիմպաթոլիտիկների կիրառումը, որոնք արգելակում են բշտիկային փոխադրումը (*ռեզերպին*):

3. **Ազդեցություն նորադրենալինի բշտիկային պահեստավորման վրա**, այսպես անուղղակի (օր՝ *թիրամինը*) և խառը ազդեցության (օր՝ *ամֆետամինը*) սիմպաթոմիմետիկները նպաստում են պահեստներից նորադրենալինի ձերքագատմանը:

4. **Ադրեներգիկ վերջույթից նորադրենալինի ձերքագատումը կարգավորող նախասինապսային α - և β -ընկալիչների ակտիվության փոփոխում**: Այսպես, օր՝ *Ֆենտոլամինը*, պաշարելով նախասինապսային α -ընկալիչները,

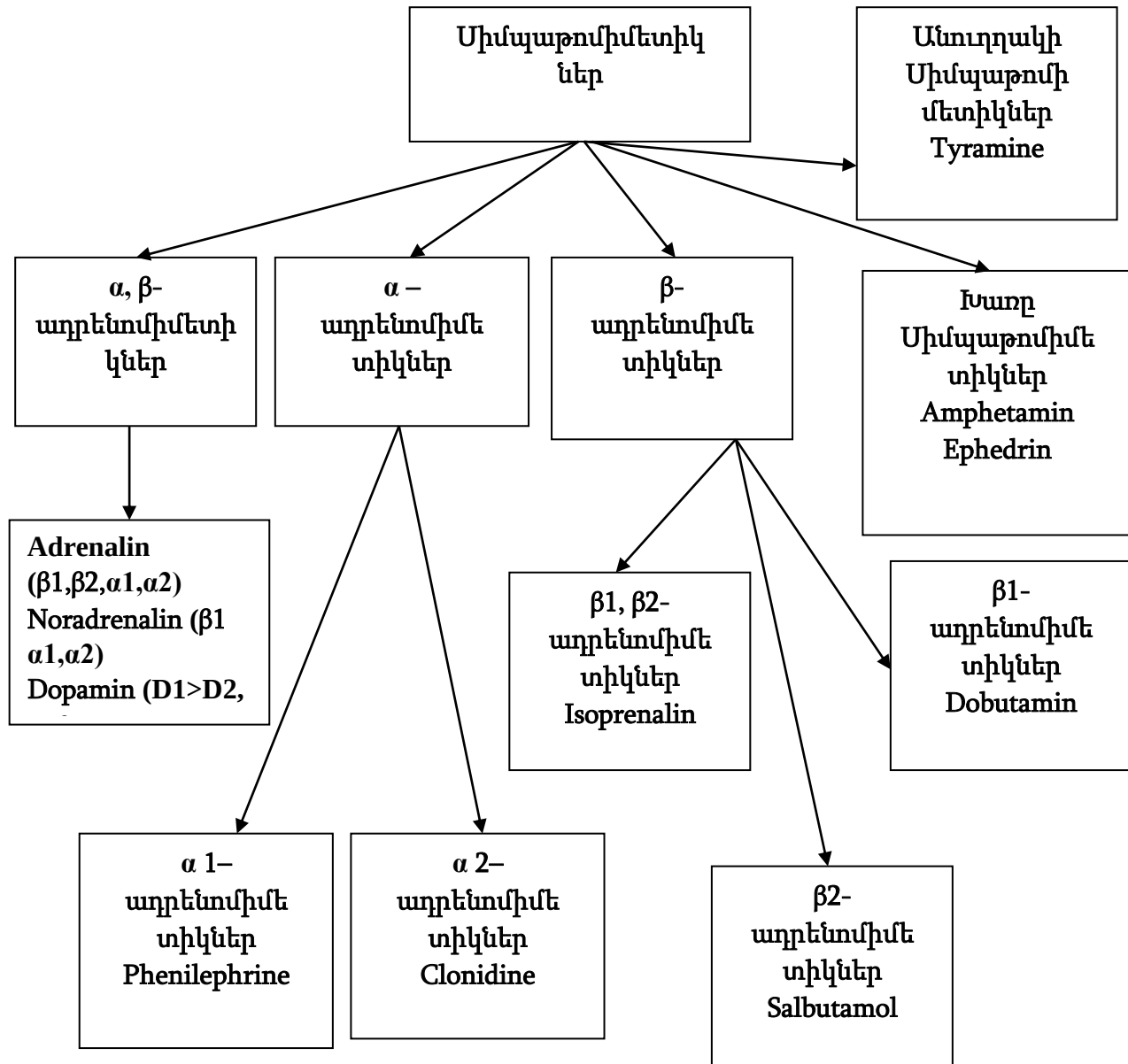
ընկճում է բացասական հետադարձ կապի կարգավորիչ նշանակությունը և բերում միջնորդանյութի ձերբագատման խթանման: Նույն ազդեցությունը նկարագրվում է նաև նախասինապսային β_2 -ընկալիչների խթանման դեպքում (*հզոպրենալին*), քանի որ ակտիվանում է դրական հետադարձ կապը: Գրգռափոխանցչի ձերբագատման նվազում նկատվում է նախասինապսային α_2 -ընկալիչների խթանման (*կլոնիդին*) կամ β_2 -ընկալիչների պաշարման (*պրոպրանոլոլ*) դեպքում:

5. **Նորադրենալինի հետզավթման ընկճում:** NA-ի նեյրոնալ հետզավթումը կարող է արգելակվել *եռցիկլիկ հակադեպրեսանտների և կոկայինի* ազդեցությամբ:

6. **Նորադրենալինի չեզոքացմանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխություն:** Տարբերում են MAO-ի ընկճողներ (*կլորգիլին, սելեգիլին*) և COMT-ի արգելակիչներ (*տոլկապոն և էնտակապոն*):

7. **Ադրենընկալիչների դրդում կամ պաշարում:** Դեղերը, որոնք կապվում են ադրենընկալիչների հետ բաժանվում են երկու խմբի՝ ադրենոմիմետիկներ և ադրենոպաշարիչներ:

Սիմպաթոմիմետիկներ



Տարբերում են սիմպաթոմիմետիկ դեղերի հետևյալ տարատեսակները՝ *ուղղակի* սիմպաթոմիմետիկներ (*ադրենոմիմետիկներ*), *անուղղակի* սիմպաթոմիմետիկներ և *խառը* ազդեցության սիմպաթոմիմետիկներ: *Ուղղակի* են համարվում այն սիմպաթոմիմետիկները անմիջականորեն

խթանում են ադրենընկալիչները: Ըստ ընկալիչների նկատմամբ ցուցաբերվող սպեցիֆիկության տարբերում են՝

1. α և β - ադրենոմիմետիկներ (*Adrenalin, Noradrenalin*)
2. ընտրողական α_1 ադրենոմիմետիկներ (*Phenylephrine*)
3. գերազանցապես α_2 ադրենոմիմետիկներ (*Clonidine, Halazoline*)
4. ընտրողական β_1 ադրենոմիմետիկներ (*Dobutamine*)
5. ընտրողական β_2 ադրենոմիմետիկներ (*Salbutamol, Terbutaline*)
6. $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ - ադրենոմիմետիկներ (*Isoprenaline կամ Isadrine*)

Անուղղակի են համարվում սիմպաթոմիմետիկները, որոնց սիմպաթոխթանիչ ազդեցությունը պայմանավորված է նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերքազատման խթանումով: *Խստը* ազդեցությամբ օժտված սիմպաթոմիմետիկները ոչ միայն շատացնում են նորադրենալինի ձերքազատումը, այլ նաև անմիջականորեն խթանում են ադրենընկալիչները:

α Եվ β -ԱԴՐԵՆԸՆԿԱԼԻՉՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿՈՐԴՆԵՐ

Ադրենալին (Էպինեֆրին): Ադրենալինը ընդերածին կատեխոլամին է, հիմնականում սինթեզվում է մակերիկամի միջուկային շերտի քրոմաֆինային բջիջներում, համարվում է վախի, տագնապի հորմոն, քանի որ արտակարգ իրավիճակներում մոբիլիզացնում է օրգանիզմի կարևորագույն վեգետատիվ ֆունկցիաները (պայքար, փախուստ): Ըստ քիմիական կառուցվածքի պատկանում է ֆենիլալկիլամինների շարքին:

Ֆարմակոդինամիկա: Ադրենալինը ուղղակիորեն խթանում է α - և β -ընկալիչները: Ցածր դեղաչափերով գերազանցապես խթանում է β_1 -, β_2 -ադրենընկալիչները, մինչդեռ բարձր դեղաչափերի դեպքում գերակշռում է α_1 -ազդեցությունը:

Ազդեցությունը օրգան-համակարգերի վրա:

ԿՆՀ: Լինելով բևեռային միացություն վատ է ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով:

Միքտ – անոթային համակարգ:

Միքտ: Սրտում գերազանցապես խթանում է β_1 -ադրենընկալիչները՝ ցուցաբերելով դրական ինոտրոպ (սրտամկանի կծկման ուժի մեծացում), քրոնոտրոպ (սրտի կծկման հաճախականության մեծացում), դրոմոտրոպ (ազդակի հաղորդման արագացում նախասիրտ-փորոքային հանգույցով, Հիսի խրձով) և բաթմոտրոպ (դրդունակության բարձրացում) ազդեցություններ: Մեծանում է սրտի հարվածային ծավալը, կարճանում է սիստոլան: Արդյունքում մեծանում է թրվածնի նկատմամբ սրտի պահանջը:

Զարկերակային ճնշում:

Ադրենալինի է/մ կամ դանդաղ ն/է ներմուծման դեպքում դիտվում է սիստոլիկ ճնշման բարձրացում և դիաստոլիկ ճնշման իջեցում (ծայրամասային անոթային դիմադրությունը նվազում է, քանի որ անոթների β_2 -ադրենընկալիչները ադրենալինի փոքր դեղաչափերի նկատմամբ ավելի զգայուն են, քան α_1 -ադրենընկալիչները): Արդյունքում բարձրանում է պուլսային ճնշումը:

Ադրենալինի արագ ն/է ներմուծումը հանգեցնում է զարկերակային ճնշման եռափուլ փոփոխության՝

1. ինչպես սիստոլիկ, այնպես էլ դիաստոլիկ ճնշումների կտրուկ բարձրացում, որը պայմանավորված է անոթների α_1 -ադրենրնկալիչների խթանումով,

2. մի քանի վայրկյան անց զարկերակային ճնշումը վերադառնում է իր ելակետային մակարդակին,

3. միջին զարկերակային ճնշման երկրորդային իջեցում, որը պայմանավորված է օրգանիզմում ադրենալինի քանակության նվազմամբ (ֆերմենտատիվ քայքայում, արտանեյրոնալ զավթում), իսկ ինչպես հայտնի է, ադրենալինի փոքր դեղաչափերի նկատմամբ գերազանցապես զգայուն են β_2 -ադրենրնկալիչները:

Ազդեցությունն այլ անոթների վրա: Ադրենալինի նկատմամբ գերազանցապես զգայուն են զարկերակիկները և նախամագանոթային սեղմանները, ազդեցությունն ավելի խոշոր երակների և զարկերակների վրա ի հայտ է գալիս ավելի բարձր դեղաչափերի դեպքում: Ադրենալինի անոթասեղմիչ ազդեցությունը գերակշռում է մաշկի, լորձաթաղանթների և երիկամային անոթներում (α_1 -, α_2 - ընկալիչներ): Անոթալայնիչ ազդեցությունը գերակշռում է կմախքային մկաններում, լյարդում և պսակային անոթներում (β_2 -ադրենրնկալիչներ): Ուղեղային արյունահոսքը փոխվում է ինչպես տեղային անոթասեղմիչ, այնպես էլ զարկերակային ճնշման փոփոխություններով պայմանավորված:

Շնչառական համակարգ: Ադրենալինը լայնացնում է բրոնխները: Այս ազդեցությունն ավելի արտահայտված է բրոնխների ջղակծկման պայմաններում: Ադրենալինը խոչընդոտում է նաև պարարտ բջիջներից, բազոֆիլներից, ալվեոլյար մակրոֆագերից հիստամինի, սերոտոնինի և լեյկոտրիենների cAMP-կախյալ ձերբագատումը (β_2 -ադրենրնկալիչներ):

Ստամոքս-աղիքային համակարգ: Աղրենալինի ազդեցությամբ դիտվում է ստամոքսի շարժողականության նվազում, պիլորիկ և իլեոցեկալ սեղմանների կծկում, աղիների տոնուսի և պերիստալտիկայի նվազում: Այս էֆեկտները կարճատև են և չունեն կլինիկական նշանակություն:

Միզասեռական համակարգ: Աղրենալինը թուլացնում է միզապարկի դետրուզոր մկանը և կծկում սեղմանը: Այս էֆեկտը կարող է դժվարացնել միզարձակումը, հատկապես շագանակագեղձի ադենոմայի առկայության դեպքում: Արգանդի տոնուսի վրա աղրենալինի ազդեցությունը կախված է օրգանիզմի հորմոնալ վիճակից և հղիության ժամկետից:

Փայծաղ: Աղրենալինը կծկում է *փայծաղի* պատիճը:

Աչք: Աղրենալինն առաջացնում է աչքի ճառագայթաձև մկանի կծկում և բբի լայնացում: Այս ազդեցությունը քիչ է արտահայտված աղրենալինի տեղային կիրառման դեպքում, քանի որ այն վատ է թափանցում աչքի լորձաթաղանթով: Իջեցում է ներակնային ճնշումը, հատկապես՝ բացանկյուն գլաուկոմայի դեպքում: Ներակնային ճնշման իջեցման մեխանիզմներին են պատկանում՝ թարթչավոր մարմնի անոթների սեղմումը, ներակնային հեղուկի արտադրության նվազումը (α_1, α_2 - աղրենընկալիչներ)

Աղրենալինի մետաբոլիկ էֆեկտները: Աղրենալինը խթանում է գլիկոգենոլիզը և գլյուկոնեոգենեզը՝ հանգեցնելով հիպերգլիկեմիայի (β_2 -աղրենընկալիչներ) առաջացման: Ընկճում է նաև ինսուլինի սեկրեցիան (α_2 -աղրենընկալիչներ): Ակտիվացնում է լիպոլիզը (β_1 β_3 -աղրենընկալիչներ), ինչը բերում է արյան մեջ ազատ ճարպաթթուների

խտության բարձրացման: Խթանում է լյարդից կալիումական իոնների ձերբագատումը՝ հանգեցնելով հիպերկալիեմիայի առաջացման, որին հաջորդում է ավելի երկարատև հիպոկալիեմիան, քանի որ կմախքային մկանների կողմից տեղի է ունենում կալիումական իոնների զավթում:

Ֆարմակոկինետիկա: Ադրենալինը չի կիրառվում մարսողական ճանապարհով, քանի որ ստամոքս-աղիքային համակարգում և լյարդում այն հեշտությամբ կոնյուգացվում է և օքսիդանում: Կիրառվում է գերազանցապես ներարկումների ձևով: Ենթամաշկային ներմուծման դեպքում ներծծումը իրականանում է դանդաղ՝ շնորհիվ ադրենալինի անոթասեղմիչ հատկության: Օրգանիզմում ադրենալինը հեշտությամբ քայքայվում է, հատկապես լյարդում՝ MAO և COMT ֆերմենտների մասնակցությամբ: Ադրենալինը կարելի է օգտագործել նաև ինհալյացիոն ճանապարհով:

Կողմնակի ազդեցությունները՝

1. անցողիկ անհանգստություն, սրտխափոց, դող,
2. զարկերակային ճնշման արտահայտված բարձրացումը,
3. սրտի հաղորդչական համակարգի ավտոմատիզմի բարձրացումը, որը նպաստում է դրդման էկտոպիկ օջախների առաջացմանը (փորոքային էքստրասիստոլաներ և ֆիբրիլյացիա): Առիթմոգեն ազդեցությունն ավելի արտահայտված է սրտամկանի իշեմիայի, զարկերակային գերճնշման, թիրեոտոքսիկոզի, սրտային զլիկոզիդներով թունավորման, ընդհանուր անզգայացման ժամանակ,

4. սրտի մետաբոլիկ և ֆունկցիոնալ պահեստների սպառում, ինչի հետևանքով կարող է զարգանալ ստենոկարդիայի սուր նոպա կամ սրտամկանի ինֆարկտ:

Կիրառման ցուցումները:

1. Ադրենալինը կիրառվում է տեղային անզգայացնողների հետ՝ տեղային անզգայացնող ազդեցությունը երկարաձգելու և ռեգորբտիվ ազդեցությունը թուլացնելու նպատակով:

2. Ադրենալինի լուծույթով թրջոցները կիրառվում են մակերեսային արյունահոսությունները դադարեցնելու նպատակով:

3. Սրտի կանգի դեպքում ադրենալինի լուծույթը 10 մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթի հետ ներարկվում է ներսրտային՝ անմիջապես ձախ փորոքի խոռոչ:

4. Բրոնխիալ ասթմայի ծանր գրոհներ և անաֆիլակտիկ շոկ: Այս դեպքում ադրենալինը բարելավում է սրտի աշխատանքը, բարձրացնում ՋՃ-ը, լայնացնում է բրոնխները, կայունացնում պարարտ բջիջների թաղանթները:

Նորադրենալին (նորէպինեֆրին): ԿՆՀ-ում և ծայրամասային սինապսներում նորադրենալինը հանդիսանում է ադրեներգիկ նյարդաթելերի գրգռափոխանցիչ, կազմում է մակերիկամի կատեխոլամինների 10-20%:

Ֆարմակոդինամիկա: Նորադրենալինը խթանում է α - և β_1 -ադրենընկալիչները, β_2 -ադրենընկալիչների վրա ազդեցությունը չնչին է:

Միտո-անոթային համակարգ: Նորէպինեֆրինը բարձրացնում է սրտի կծկման ուժը և հաճախականությունը, բայց այս ազդեցությունը սովորաբար հակազդվում է թափառող նյարդի տոնուսի ռեֆլեկտոր

բարձրացմամբ (ի պատասխան զարկերակային ճնշման բարձրացման): Արդյունքում, չնայած հարվածային ծավալը մեծանում է՝ սրտի արտամղման ծավալը մնում է անփոփոխ, քանի որ կծկման հաճախականությունը զգալի կերպով նվազում է: Բարձրանում է ինչպես սիստոլիկ, այնպես էլ դիաստոլիկ զարկերակային ճնշումը և ծայրամասային դիմադրությունը: Ադրենալինի համեմատ՝ նորադրենալինը 5-10 անգամ ավելի ուժեղ է բարձրացնում զարկերակային ճնշումը, քանի որ բացակայում է β_2 -ադրենալինիչ ազդեցությունը:

Այլ էֆեկտներ: NA-ը սեղմում է միջընդերային անոթները և սահմանափակում փայծաղի և լյարդի արյունամատակարարումը: Վատթարացնում է նաև երիկամների, կմախքային մկանների արյունամատակարարումը: NA-ի ավելի բարձր դեղաչափերը կարող են առաջացնել հիպերգլիկեմիա:

Ֆարմակոկինետիկա: Ինչպես և ադրենալինը, նորադրենալինը չի կիրառվում մարսողական ճանապարհով: Չի կիրառվում նաև ենթամաշկային ներարկումների ձևով, քանի որ առաջացնում է անոթների ուժեղ սպազմ, համապատասխան հատվածի իշեմիա և նեկրոզ: NA-ը ներարկում են ներերակային՝ կաթիլային, գլյուկոզի հետ միասին:

Կողմնակի ազդեցությունները: Նման են ադրենալինի կողմնակի էֆեկտներին, սակայն զարկերակային ճնշման բարձրացումը կարող է լինել ավելի նշանակալի: Ներերակային ներմուծման դեպքում, դեղի պատահական անցումը հարանոթային հյուսվածքներ կարող է հանգեցնել մեռուկների զարգացման:

Կիրառման ցուցումները: Նորադրենալինն ունի սահմանափակ կիրառում: Այն հիմնականում կիրառվում է տարբեր ախտաձագումներով պայմանավորված արտահայտված զարկերակային թերճնշման դեպքում:

ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ ԱԴՐԵՆՈՍԻՄԵՏԻԿՆԵՐ

α-ադրենոմիմետիկներ

Ֆենիլեֆրին (մեզաստոն)

Ֆարմակոդինամիկա: Ֆենիլեֆրինը ուղղակիորեն խթանում է α-ընկալիչները՝ բարձրացնելով ինչպես սիստոլիկ, այնպես էլ դիաստոլիկ ճնշումը և ծայրամասային անոթային դիմադրությունը: Զարկերակային ճնշման բարձրացման ունակությամբ ֆենիլեֆրինը զիջում է ադրենալինին, սակայն ազդեցության տևողությունն ավելի երկար է (20ր ն/ե և 50ր մ/մ ներմուծման դեպքում): Դա պայմանավորված է COMT-ի նկատմամբ ֆենիլեֆրինի բարձր կայունությամբ:

Ֆենիլեֆրինը սրտի վրա չունի ուղղակի ազդեցություն: Զարկերակային ճնշման բարձրացումը հանգեցնում է թափառող նյարդի ակտիվության ռեֆլեկտոր բարձրացման, ինչն էլ բերում է հազվասրտության զարգացման:

Սեղմում է երիկամների, մաշկի, փայծաղի անոթները:

Ֆենիլեֆրինը լայնացնում է բիրը՝ առանց ցիկլոպլեգիայի առաջացման, թարթչավոր մարմնում անոթասեղմիչ հատկության շնորհիվ բացանկյուն գլաուկոմայի ժամանակ իջեցնում է ներակնային ճնշումը:

Կոդմնակի ազդեցությունները

Զարկերակային ճնշման բարձրացում, գլխացավ, գլխապտույտ, հազվասրտություն, միզարձակման խանգարումներ:

Կիրառման ցուցումները

Ֆենիլէֆրինը օգտագործվում է որպես հակաայտուցային միջոց (դեկոնջեստանտ)՝ ռինիտների, հայմորիտների ժամանակ: Ակնաբուծության մեջ օգտագործվում է ակնահատակը զննելու և կոնյուկտիվիտների բուժման նպատակով: Օգտագործվում է նաև թերճնշման բուժման համար :

α2-ադրենոմիմետիկներ

α2-ընտրողական ազոնիստները կարող են դրդել ինչպես նախասինապսային, այնպես էլ հետսինապսային α2-ադրենընկալիչները: ***Կլոնիդին*** իջեցնում է զարկերակային ճնշումը՝ դրդելով մենավոր ուղու α2-ադրենընկալիչները, ինչի արդյունքում ընկճվում է անոթաշարժ կենտրոնի ակտիվությունը: Բացի այդ, անոթներում դրդելով նախասինապսային α2-ադրենընկալիչները՝ հանգեցնում է նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերքագատման ընկճման:

Գերազանցապես α2-ադրենընկալիչների համակորդներին է պատկանում ***քսիլոմետազոլինը (գալազոլին)***:

Քսիլոմետազոլինը իմիդազոլինի ածանցյալ է, օժտված է տեղային անոթասեղմիչ ազդեցությամբ: Այս դեղի երկարատև կիրառումը (5 օրից ավելի) բերում է արագ ընտելացման (տախիֆիլաքսիա) զարգացման: Կիրառվում է գերազանցապես քթի կաթիլների ձևով՝ ռինիտների, հայմորիտների, օտիտների բուժման ժամանակ: Հակացուցված է զարկերակային հիպերտենզիայի, ռիթմաշեղումների, աթերոսկլերոզի ժամանակ, քանի որ կարող է ներծծվել քթի լորձաթաղանթից և ունենալ համակարգային ազդեցություն:

β-ադրենոմիմետիկներ

Իզոպրենալինը (իզադրին) հանդիսանում է նորադրենալինի քիմիական ածանցյալ և β-ադրենընկալիչների ոչ ընտրողական ագոնիստ:

Ֆարմակոդինամիկա: Ն/ե ներմուծումը հանգեցնում է ծայրամասային դիմադրության նվազման, ինչպես նաև կմախքային մկանների, միջընդերային և երիկամային անոթների լայնացման: Նկատվում է դիաստոլիկ ճնշման արտահայտված անկում, մինչդեռ սիստոլիկ ճնշումը մնում է անփոփոխ կամ բարձրանում է (β₁-ազդեցություն): Քանի որ օժտված է նաև դրական ինո- և քրոնոտրոպ ազդեցություններով, բարձրանում է նաև սրտի արտամղման ծավալը:

Իզոպրենալինը իջեցնում է ներքին օրգանների հարթ մկանների տոնուսը: Այս ազդեցությունն առավել արտահայտված է բրոնխներում և ստամոքս-աղիքային համակարգում: Բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների մոտ ոչ միայն լայնացնում է բրոնխները, այլև կասեցնում է պարարտ բջիջներից, բազոֆիլներից, լիմֆոցիտներից և ալվեոլյար մակրոֆագներից հիստամինի և բորբոքային այլ միջնորդանյութերի ձերքազատումը:

Իզոպրենալինը խթանում է գլիկոգենոլիզը, գլյուկոնեոգենեզը (β₂-ադրենընկալիչներ), լիպոլիզը (β₁, β₃-ադրենընկալիչներ): Ի տարբերություն ադրենալինի, իզոպրենալինը չի առաջացնում հիպերգլիկեմիա, քանի որ այն խթանում է ինսուլինի սեկրեցիան:

Ֆարմակոկինետիկա

Իզոպրենալինը կիրառվում է հարմարսողական ճանապարհով աերոզոլների ձևով: Մետաբոլիզմն իրականանում է լյարդում՝ COMT-ի մասնակցությամբ: Ի տարբերություն ադրենալինի և նորադրենալինի,

շատ դանդաղ է չեզոքանում MAO-ի կողմից և չի ենթարկվում արտաներյոռնալ գավթման:

Կողմնակի ազդեցությունները

Սրտխփոց, ուիթմաշեղումներ, սրտի իշեմիկ հիվանդության ընթացքի վատթարացում: Կարող է առաջացնել գլխացավ, գլխապտույտ, անքնություն, ձեռքերի դող: Երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել ընտելացման գարգացման, որի պատճառ է հանդիսանում β -ադրենընկալիչների քանակության նվազումը (down regulation):

Կիրառման ցուցումները

Հազվադեպ կիրառվել է ատրոպինի նկատմամբ ոչ զգայուն հազվասրտության կամ տարբեր բնույթի սրտի պաշարումների ժամանակ՝ սրտի աշխատանքի խթանման նպատակով: Ներկայումս չի կիրառվում բրոնխիալ ասթմայի բուժման նպատակով, քանի որ ազդեցությունն ընտրողական չէ և սրտային բնույթի կողմնակի էֆեկտները շատ են:

Ընտրողական β_1 -ադրենոմիմետիկներ

Դոբուտամինը (դոբուտրեքս) դոպամինի կառուցվածքային ածանցյալն է:

Ֆարմակոդինամիկա: Դոբուտամինի ն/ե կաթիլային ներմուծման ժամանակ նկատվում է սրտի կծկման ուժի մեծացում՝ առանց թթվածնի նկատմամբ սրտի պահանջի նշանակալից բարձրացման, քանի որ դիտվում է նաև ընդհանուր ծայրամասային և արյան փոքր շրջանառության անոթների դիմադրության իջեցում, պսակային և

երիկամային արյունամատակարարման բարելավում, երիկամներով նատրիումի և ջրի հեռացման խթանում:

Կողմնակի էֆեկտները

Հաճախասրտություն, ռիթմաշեղումներ, գերճնշում, հետկրծոսկրային ցավեր, սրտխառնոց, ներարկման տեղում՝ ֆլեբիտի զարգացում: Երկու-երեք օրվա ընթացքում դոբուտամինի հանդեպ զարգանում է ընտելացում:

Կիրառման ցուցումները

Կիրառվում է կարդիոգեն շոկի հետևանքով զարգացած սուր սրտային անբավարարության ժամանակ:

Ընտրողական β_2 -ադրենոմիմետիկներ

β_2 -ադրենոմիմետիկները բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

1. կարճատև ազդող դեղեր՝ ազդեցության տևողությունը մինչև 4 ժամ (*սալբուտամոլ, տերբուտալին*)
2. երկարատև ազդեցության դեղեր՝ ազդեցության տևողությունը 6 ժամից ավելի է (*սալմետերոլ*):

Ֆարմակոդինամիկա: Թուլացնում են բրոնխների հարթ մկանները և նվազեցնում շնչուղիների դիմադրությունը: Թուլացնում են նաև արգանդի տոնուսը և բարձրացնում կմախքային մկանների կողմից կալիումական իոնների զավթումը:

Առավել ընտրողական ազդեցությամբ օժտված է սալմետերոլը:

Կողմնակի էֆեկտները

Բացարձակ ընտրողականության բացակայության պատճառով՝ β_2 -ադոնիստների կիրառումից կարող են դիտվել հաճախասրտություն և

ռիթմաշեղումներ (β_1 -ընկալիչների դրդում): Առավել հաճախ դիտվող կողմնակի էֆեկտին է պատկանում մկանային դողը (β_2 -ընկալիչների խթանում): Աերոգոլային ցողացիրների (ինհալյատորների) օգտագործումը հնարավորություն է տալիս ստորին շնչուղիներում ստեղծել ցանկալի դեղաչափ և խուսափել համակարգային ազդեցության էֆեկտներից:

Կիրառման ցուցումները

1. բրոնխիալ ասթմա և շնչառական համակարգի օբստրուկտիվ հիվանդություններ: Այս դեպքում ընտրողական β_2 -ադրենոմիմետիկները կիրառվում են ինչպես ներքին ընդունման, այնպես էլ՝ աերոգոլների ձևով: Կարճատև ազդեցության դեղերն առավել արդյունավետ են բրոնխիալ ասթմայի նոպայի կասեցման, իսկ երկարատև ազդեցության դեղերը՝ նոպաների կանխարգելման համար:

2. Վիժման և վաղաժամ ծննդաբերության կանխում:

Կիրառվող դեղերի ցանկ

Dobutamine 12,5 մգ/մլ 20մլ ծավալով սրվակներ

Epinephrine (Adrenalin) 0,1% -10 մլ սրվակներ արտաքին օգտագործման համար; 0,1% -1մլ ամպուլաներ ներարկումների համար; 0,1%, 0,5%, 1% և 2% աչքի կաթիլներ; 0,1% քթի կաթիլներ

Xylometazoline 0,05% և 0,1% քթի կաթիլներ:

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1.Բոլոր նշված դեղերն ուղղակի սիմպաթոմիմետիկներ են,
բացառությամբ՝

ա) ադրենալինի

բ) էֆեդրինի

գ) նորադրենալինի

դ) դոբուտամինի

2.Ֆենիլէֆրինի վերաբերյալ ո՞ր դրույթներն են ճիշտ՝

1.սեղմում է անոթները

2.ներմուծվում է միայն ներերակային

3.առաջացնում է ռեֆլեկտոր բրադիկարդիա

4.կիրառվում է հիպոտենզիաների և կոլապսի ժամանակ

ա)1,3,4 բ)2,4 գ)1,3 դ)2,3,4

3.Ադրենալինի կիրառման ցուցումներն են՝

1.տեղային անզգայացնողների ազդեցության երկարաձգում

2.զարկերակային գերճնշում

3.անաֆիլատիկ շոկ

4.բրոնխիալ ասթմայի գրոհ

ա)բոլորը բ)1,3,4 գ)1,4 դ)2,3

4.Նորադրենալինի վերաբերյալ ո՞ր դրույթներն են ճիշտ՝

1.խթանում է α_1 -ադրենընկալիչները

2.բարձրացնում է զարկերակային ճնշումը

3.առաջացնում է ռեֆլեկտոր բրադիկարդիա

4.ներարկվում է միայն ներերակային

ա)բոլորը բ)2,4 գ)1,3 դ)1,2,3

5. β_1 -ադրենոմիմետիկները՝

- ա) լայնացնում են բիրը
- բ) մեծացնում են ինսուլինի սեկրեցիան
- գ) մեծացնում են սրտամկանի կծկման հաճախականությունը և ուժը
- դ) լայնացնում են կմախքային մկանների անոթները

ԱՆՈՒՂՂԱԿԻ և ԽԱՌԸ ՍԻՄՊԱԹՈՄԻՍԵՏԻԿՆԵՐ

Անուղղակի սիմպաթոմիմետիկները սինապսային ճեղքում շատացնում են նորադրենալինի քանակը և նպաստում վերջինիս փոխազդեցությանը ադրենընկալիչների հետ՝ առաջացնելով սիմպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսի բարձրացման էֆեկտներին նման էֆեկտներ:

Անուղղակի սիմպաթոմիմետիկներին է պատկանում *Tyramine*, իսկ *Ephedrine* և *Amphetamine* օժտված են խառը ազդեցությամբ:

Սիմպաթոմիմետիկների հնարավոր ազդման մեխանիզմներն են՝

1. նորադրենալինի հետ կառուցվածքային նմանություն ունենալով, նախասինապսային թաղանթի փոխադրիչների կողմից (զավթում 1 NET) նորադրենալինի փոխարեն ենթարկվում են զավթման և խափանում նորադրենալինի նեյրոնալ հետզավթումը:
2. Թափանցելով արտալազմա՝ հափշտակվում են բշտիկային մոնոամինային փոխադրիչի կողմից (VMAT) և կուտակվում նախասինապսային վերջավորության բշտիկներում՝ գրավելով նորադրենալինի տեղը: Որպես հետևանք, նորադրենալինը սկսում է բշտիկներից արտահոսել դեպի արտալազմա և

կուտակվել այնտեղ: Նորադրենալինի մի մասը քայքայվում է արքայալազմայում գտնվող MAO ֆերմենտի մասնակցությամբ, իսկ մնացած մասը սկսում է արտահոսել դեպի սինապտիկ ճեղք:

3. Նորադրենալինի հետզավթման խափանման, ինչպես նաև նախասինապսային հատվածի արքայալազմայից դրա արտահոսքի հետևանքով սինապտիկ ճեղքում ստեղծվում է նորադրենալինի բարձր խտություն, ինչը նպաստում է ադրենընկալիչների հետ դրա ավելի երկարատև փոխազդեցությանը:

4. MAO ֆերմենտի ընկճում:

Էֆեդրինը (Ephedrine) բնական ալկալոիդ է:

Ֆարմակոդինամիկա: Խառը ազդեցության սիմպաթոմիմետիկ է:

Ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- նորադրենալինի նեյրոնալ հետզավթման ընկճումը
- բշտիկներից մրցակցային մեխանիզմով նորադրենալի

արտազատումը դեպի սինապսային ճեղք

- MAO-ի ընկճումը
- ադրենընկալիչների ուղղակի և անուղղակի

ակտիվացումը:

Էֆեդրինն ընդգրկված է հսկվող դեղերի ցանկում:

Տեղային ազդեցություն:

Աչք՝

- միդրիազ
- ներակնային ճնշման չնչին իջեցում

Ռեզորվորիվ ազդեցություն:

ԿՆՀ: Առաջացնում է հոգեշարժական խթանում, ինչն արտահայտվում է՝

- ֆիզիկական և հոգեկան աշխատունակության բարձրացմամբ, էյֆորիայով, առույգությամբ, քնի նկատմամբ պահանջի նվազմամբ
- շնչառական և անոթաշարժ կենտրոնների ակտիվացմամբ:

Էֆեդրինի կանոնավոր կիրառման դեպքում հնարավոր է հոգեկան կախյալության զարգացում:

Միրտ-անոթային համակարգ: Ադրենալինի համեմատ՝ ազդեցությունն ավելի թույլ է, սակայն 7-10 անգամ ավելի երկարատև:

- դրական քրոնո-, ինո- և դրոմոտրոպ ազդեցություններ
- անոթների α_1 - և α_2 -ադրենընկալիչներով և անոթաշարժ կենտրոնի դրդումով միջնորդավորված՝ անոթասեղմում և ծայրամասային դիմադրության բարձրացում:

Արդյունքում բարձրանում են սրտի արտամղման ծավալը և զարկերակային ճնշումը:

Շնչառական համակարգ:

- բրոնխների լայնացում
- շնչուղիների լորձաթաղանթի այտուցի վերացում:

Ստամոքս-աղիքային համակարգ:

- ստամոքսի և աղիների տոնուսի և պերիստալտիկայի նվազում

- սեղմանների կծկում:

Միզասեռական համակարգ:

- միզապարկի թուլացում
- սեղմանների կծկում:

Էֆեդրինը նաև թուլացնում է արգանդը, առաջացնում է հիպերգլիկեմիա:

Էֆեդրինի կրկնակի ներմուծումների դեպքում զարգանում է ***տախիֆիլաքսիա***, ինչը պայմանավորված է սինապսային բշտիկներում նորադրենալինի պաշարների հյուծումով, որոնց վերականգնման համար անհրաժեշտ է ժամանակ:

Ամֆետամին (Amphetamine):

Ֆարմակոդինամիկա: Ամֆետամինի խառը սիմպոմիմետիկ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

1. կենսածին ամինների նեյրոնալ հետզավթման ընկճում
2. MAO-ի ընկճում
3. բշտիկներից ամինների արտահանում և արտահոսք դեպի սինապսային ճեղք
4. ընկալիչների վրա ուղղակի ազդեցություն
5. մակերիկամի միջուկային շերտում ադրենալինի սեկրեցիայի խթանում:

Ամֆետամինն ունի՝

- ԿՆՀ-ն խթանող ազդեցություն, առաջացնում է էյֆորիա

- չնչին ցավազրկող ազդեցություն, պոտենցում է թմրաբեր ցավազրկողների ազդեցությունը
- շնչառական կենտրոնը խթանող ազդեցություն (ավելի արտահայտված է այս կենտրոնի ընկճման դեպքում), առաջացնում է շնչառական շարժումների հաճախականության և խորության մեծացում
- անորեկտիկ ազդեցություն՝ ախորժակի ընկճում, որն իրականանում է հիպոթալամուսի քաղցի կենտրոնի ընկճման և հազեցման կենտրոնի խթանման միջոցով:

Ամֆետամինի ծարամասային էֆեկտները համանման են այլ սիմպաթոմիմետիկների ծայրամասային էֆեկտներին:

Կողմնակի ազդեցություններ: Ներկայումս ամֆետամինը ունի սահմանափակ կիրառման ցուցումներ, քանի որ առաջացնում է ֆիզիկական և հոգեկան կախյալություն, հետևապես ընդգրկված է նաև հսկվող դեղերի ցանկում:

Թիրամինը (Tyramine) օրգանիզմում թիրոզինի նյութափոխանակության միջանկյալ արգասիք է: Մեծ քանակով պարունակվում է որոշ սննդամթերքներում (պանիր, հավի լյարդ, ապխտած սննդամթերք, մարինացված ձուկ, գինի, գարեջուր): Սովորաբար սննդում առկա թիրամինը արագ կենսաձևափոխվում է ադեստամոքսային համակարգի և լյարդի MAO ֆերմենտի մասնակցությամբ և լյարդով առաջին անցման դեպքում գործնականորեն լիովին չեզոքանում է: Սակայն այն հիվանդների մոտ, որոնք ստանում են MAO-ն ընկճող դեղեր, սննդի թիրամինը չի ապակտիվանում, անցնում է

համակարգային արյունահոսք, հափշտակվում նեյրոնների կողմից, ինչը կարող է հանգեցնել զարկերակային ճնշման կտրուկ բարձրացման:

Անուղղակի սիմպաթոմիմետիկների կիրառման ցուցումները՝

1. նարկոլեպսիա (ախտաբանական քնկոտություն)՝
ամֆետամին

2. ռինիտների բուժման համար որպես դեկոնջեստանտ՝
էֆեդրին

3. երեխաների ուշադրության պակասի և
գերակտիվության համախտանիշ՝ *ամֆետամին*:

Հիմնական դեղերի ցանկ

Ephedrine 25, 50 մգ պատիճներ, օշարակ 20 մգ/5 մլ, 5%-1 մլ
ամպուլաներ

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1. Անուղղակի սիմպաթոմիմետիկներին են պատկանում՝
- ա) դեղերը, որոնք անմիջապես խթանում են ադրենրնկալիչները
 - բ) դեղերը, որոնք սինապսային ճեղքում շատացնում են նորադրենալինի քանակությունը
 - գ) դեղերը, որոնք սինապսային ճեղքում քչացնում են նորադրենալինի քանակությունը
 - դ) դեղերը, որոնք ազդում են միջնորդանյութի սինթեզի վրա

2. Էֆեդրինն ունի հետևյալ ազդեցությունները, բացի՝

ա) կրկնակի ներմուծումների դեպքում՝ տախիֆիլաքսիայի
զարգացումից

բ) ֆիզիկական և հոգեկան աշխատունակության բարձրացումից

գ) միդրիազից և ներակնային ճնշման չնչին իջեցումից

դ) սրտի արտամղման ծավալի և զարկերակային ճնշման իջեցումից

3. Ամֆետամինը՝

1.ընկճում է նորադրենալինի, դոպամինի, սերոտոնինի նեյրոնալ
հետզավթումը

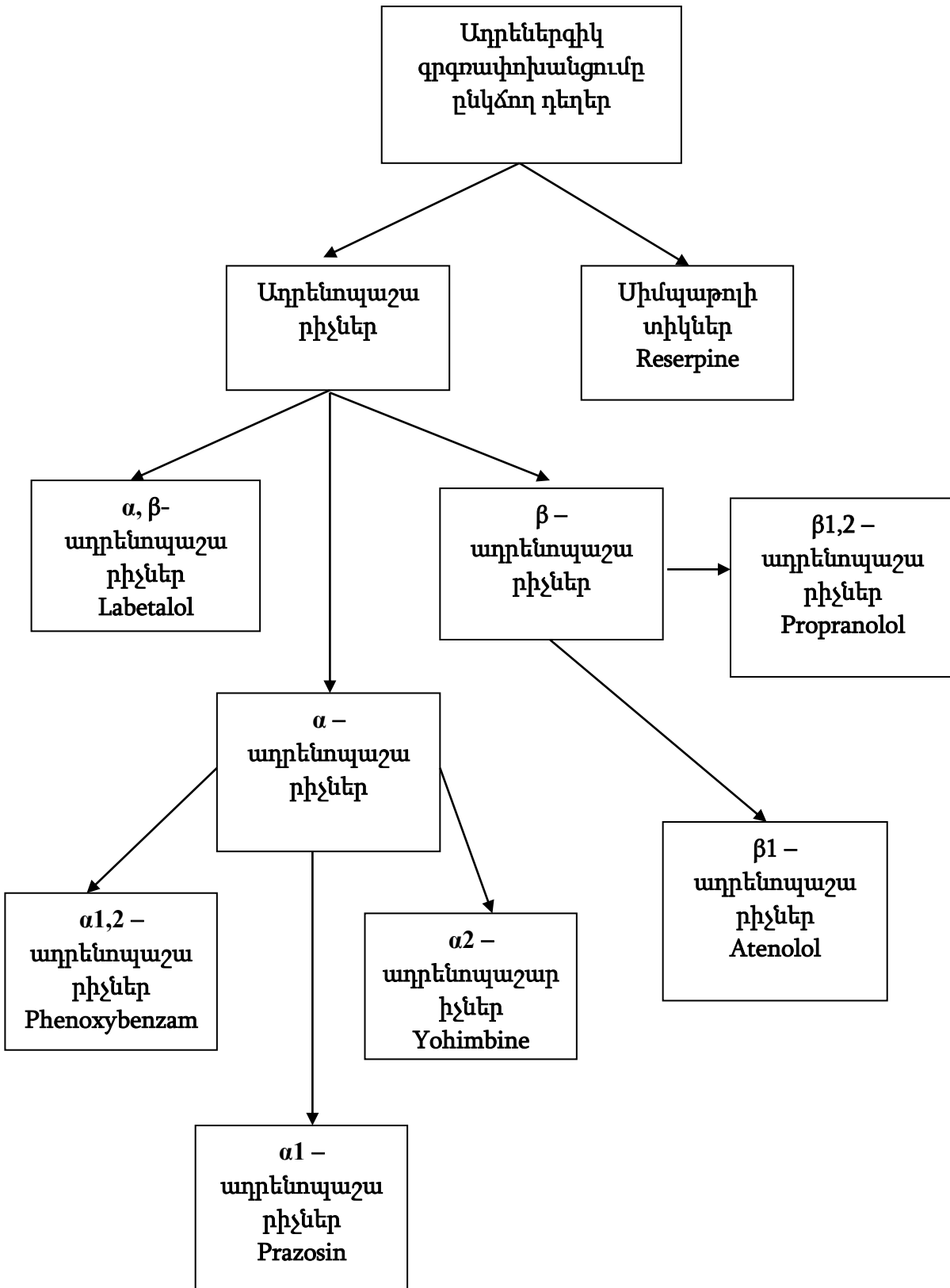
2.ընկճում է MAO-ն

3.ուղղակի խթանում է ադրենընկալիչները

5.խթանում է մակերիկամի միջուկային շերտում ադրենալինի
սեկրեցիան

ա)1,4 բ)բոլորը գ)1,2,3 դ)3,4

ԱՌՐԵՆԵՐԳԻԿ ԳՐԳՈՒՓՈՒՄԱՆ ՑՈՒՄԸ ԸՆԿՃՈՂ ԴԵՂԵՐ



α-ԱԴՐԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

α-ադրենապաշարիչները պաշարում են α-ադրենընկալիչները՝ ընկճելով նրանց վրա նորադրենալինի և արյան մեջ շրջանառող կատեխոլամինների ազդեցությունը: Ըստ α-ադրենընկալիչների վրա ազդեցության ընտրողականության տարբերում են՝

1. ոչ ընտրողական α-ադրենապաշարիչներ (α₁- և α₂-ադրենընկալիչների ներհակորդներ) – Phentolamine, Phenoxybenzamine
2. ընտրողական α₁-ադրենապաշարիչներ (α₁-ադրենընկալիչների ներհակորդներ) – Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Tamsulosin
3. ընտրողական α₂-ադրենապաշարիչներ (α₂-ադրենընկալիչների ներհակորդներ) – Yohimbine

ՈՉ ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ α-ԱԴՐԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

Ոչ ընտրողական α-ադրենապաշարիչները պաշարում են հետսինապսային α₁-, α₂- և նախա- ու արտասինապսային α₂-ադրենընկալիչները: Նախասինապսային α₂-ադրենընկալիչների պաշարումը հանգեցնում է նորադրենալինի ձերբագատման խթանմանը:

Ֆարմակոդինամիկա:

Միրտ-անոթային համակարգ:

1. Անոթների (զարկերակներ, զարկերակիկներ, նախամազանոթային սեղմաններ) հարթ մկանների թուլացման հետևանքով ընդհանուր ծայրամասային դիմադրության և զարկերակային ճնշման իջեցում, որի մեխանիզմներն են՝

- անոթների α -ադրենընկալիչների պաշարումը
- կատեխոլամինների ազդեցությամբ անոթների հարթ մկանների հետսինապսային β_2 - ադրենընկալիչների ակտիվացումը

Ծայրամասային անոթների լայնացումը նպաստում է ներօրգանային արյան շրջանառության բարելավմանը, հյուսվածքների թթվածնաքաղցի վերացմանը, բիոէներգետիկայի աերոբ պրոցեսների և ATP-ի սինթեզի խթանմանը:

2. Ռեֆլեկտոր հաճախասրտության զարգացում (զարկերակային ճնշման իջեցման հետևանքով): Ոչ ընտրողական α -ադրենապաշարիչների կիրառման դեպքում, ընտրողական α_1 -ադրենապաշարիչների համեմատ, հաճախասրտությունն ավելի արտահայտված է, քանի որ նախասինապսային α_2 -ադրենընկալիչների պաշարումը բերում է նորադրենալինի ձերբագատման ուժեղացման, ինչն իր հերթին ավելի է խթանում սրտամկանի β_1 -ադրենընկալիչները՝ հանգեցնելով հաճախասրտության, սրտամկանի կծկման ուժի, թթվածնի նկատմամբ սրտի պահանջի մեծացման:

3. α -ադրենապաշարիչների բարձր դեղաչափերը լայնացնում են երակները, կարող են բերել օրթոստատիկ կոլապսի զարգացման:

Այլ էֆեկտներ: α -ադրենընկալիչների պաշարման և պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգի ազդեցության համեմատական մեծացման հետևանքով զարգանում է միոզ (որպես կանոն, ակոմոդացիայի փոփոխություններ չեն դիտվում), ստամոքս-աղիքային համակարգի պերիստալտիկայի և սեկրետոր ֆունկցիայի խթանում, քթով շնչառության դժվարացում՝ լորձաթաղանթի այտուցի հետևանքով:

Ֆենտոլամին: Մրցակցային մեխանիզմով և դարձելի կերպով հավասարապես պաշարում է α_1 - և α_2 -ադրենրնկալիչները: Գերազանցապես օգտագործվում է ն/ե ճանապարհով:

Ֆենոքսիբենզամին: Անդարձելի կերպով պաշարում է գերազանցապես α_1 - և որոշ չափով α_2 - ադրենրնկալիչները: Ընկճում է նաև նորադրենալինի հետզավթումը:

Կոդմնակի էֆեկտներ:

1. գլխապտույտ, գլխացավ
2. քթի լորձաթաղանթի այտուց
3. սրտխառնոց, փորլուծություն, խոցային հիվանդության սրացում, գաստրիտ
4. հաճախասրտություն, ռիթմաշեղումներ, կրծքահեղձուկի սրացում
5. օրթոստատիկ կոլապս (մեծ դեղաչափեր):

Կիրառման ցուցումները: Ներկայումս ոչ ընտրողական α -ադրենապաշարիչներն ունեն սահմանափակ կիրառում, հիմնականում կիրառվում են ֆեոքրոմոցիտոմայով պայմանավորված գերճնշման և քրոնարտադրության ժամանակ:

ԸՆՏՐՈՂԱԿԱՆ α_1 -ԱԴՐԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

Այս խմբին են պատկանում պրագոսինը, տերագոսին, դոքսագոսինը, տամսուլոզինը:

Ֆարմակոդինամիկա: Գոյություն ունեն α_1 -ադրենրնկալիչների երեք ենթատեսակներ՝ α_{1A} , α_{1B} , և α_{1C} : α_{1A} -ընկալիչները գերազանցապես

տեղակայված են միզասեռական համակարգի հարթ մկաններում: Պրագոսինը, տերագոսինը և դոքսագոսինը հավասարաչափ պաշարում են α_1 -ադրենընկալիչների այս երեք ենթատեսակները, իսկ տամսուլոզինը գերազանցապես պաշարում է α_{1A} -ընկալիչները, ունի չնչին ազդեցություն α_{1B} - և α_{1C} -ընկալիչների ենթատեսակների վրա:

Այս խմբի դեղերը պաշարում են զարկերակիկների և երակիկների α_1 - ադրենընկալիչները, նվազեցնում են ծայրամասային անոթային դիմադրությունը և դեպի սիրտ երակային հետհոսքը: Քանի որ նախասինապսային α_2 -ընկալիչները չեն պաշարվում, հաճախասրտության առաջացման հավանականությունը նվազում է: Պրագոսինը ընկճում է նաև ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը, անոթների հարթ մկաններում cAMP-ի խտությունը բարձրանում է, ինչն ավելի է նպաստում անոթալայնիչ էֆեկտի առաջացմանը:

α_1 -ադրենապաշարիչների ազդեցությամբ արյան մեջ նվազում է եռզլիցերիդների ու ցածր խտության լիպոպրոտեինների խտությունը (աթերոզեն լիպոպրոտեիններ են) և բարձրանում բարձր խտության լիպոպրոտեիններինը: Վերոհիշյալ էֆեկտները քիչ են բնորոշ տամսուլոզինին:

Կողմնակի էֆեկտները: Պրագոսինի և նրա ածանցյալների գլխավոր կողմնակի էֆեկտն է առաջին դեղաչափի էֆեկտը, որն արտահայտվում է

ուղղակեցվածքային հիպոտենզիայով և սինկոպեով (կարճատև ուշագնացությամբ): Այս խմբի դեղերի նկատմամբ զարգանում է ընտելացում: Պրագոսինի նկատմամբ ընտելացումը զարգանում է արագ:

Կիրառումը:

1. զարկերակային գերճնշում (*պրագոսին, տերագոսին, դոքսագոսին*);
2. շազանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիա (*տամսոլոզին*):

β-ԱԴՐԵՆԱՊԱՇԱՐԻՉՆԵՐ

β-ադրենապաշարիչների դասակարգումը:

1. ըստ ազդեցության ընտրողականության՝

1.1 ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչներ (β_1 , β_2) –
Propranolol, Nadolol

1.2 ընտրողական (կարդիոսեλεκտիվ) β_1 -ադրենապաշարիչ-
ներ – Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol

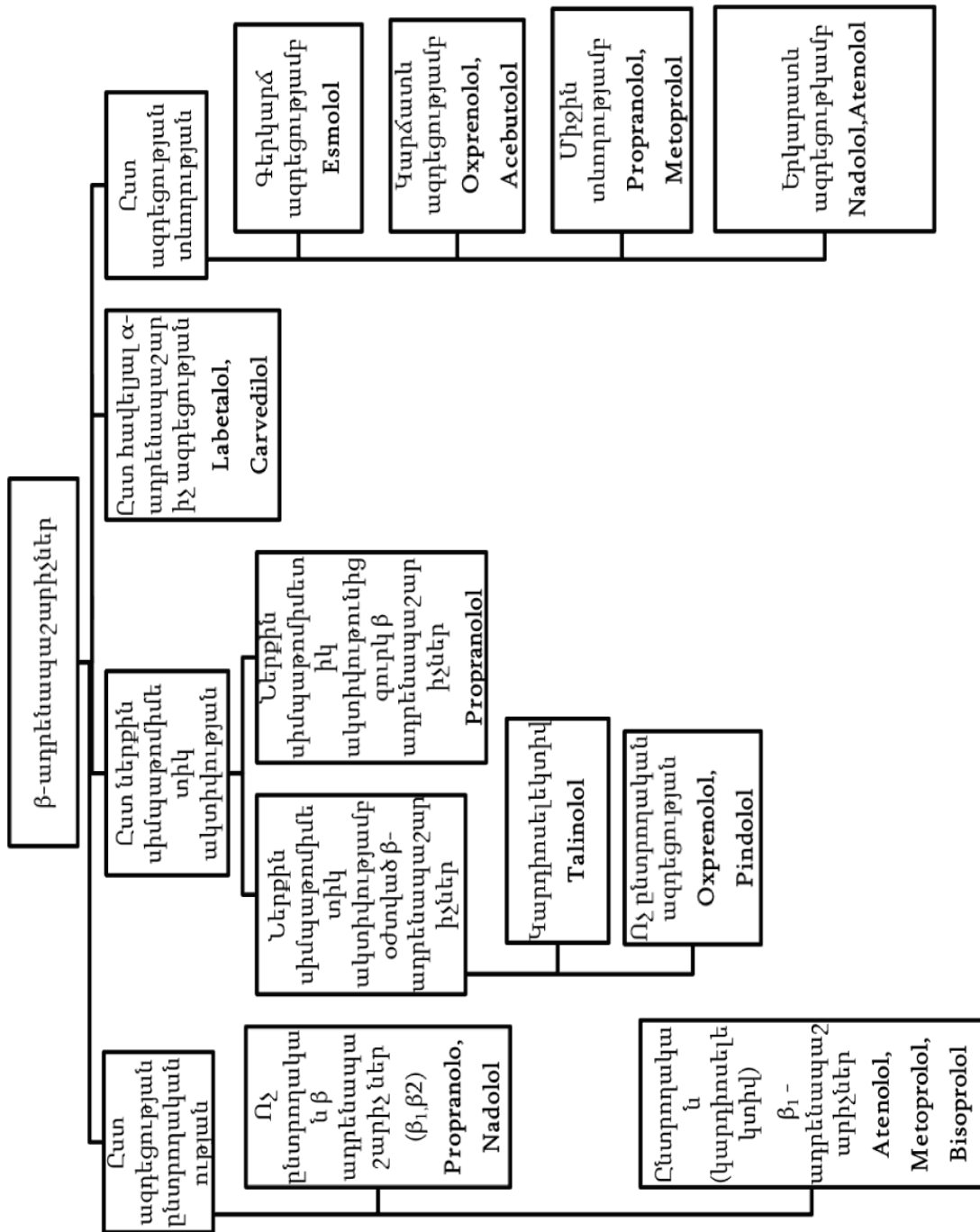
2. ըստ ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվության՝

2.1 ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ օժտված β-
ադրենապաշարիչներ, օր՝ կարդիոսեλεκտիվ Talinolol, և ոչ
ընտրողական ազդեցության Oxprenolol, Pindolol

2.2 ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությունից զուրկ β-
ադրենապաշարիչներ – Propranolol

3. ըստ հավելյալ α-ադրենապաշարիչ ազդեցության՝

3.1 β-ադրենապաշարիչներ, որոնք պաշարում են նաև α-
ադրենրնկալիչները, օր՝ Labetalol, Carvedilol



4. քստ ազդեցության տևողության՝

4.1 երկարատև ազդեցությամբ – Nadolol, Atenolol, Bisoprolol

4.2 ազդեցության միջին տևողությամբ – Propranolol, Metoprolol

4.3 կարճատև ազդեցությամբ – Oxprenolol, Acebutolol

4.4 գերկարճ ազդեցությամբ – Esmolol:

Ֆարմակոդինամիկա: β -ադրենալաշարիչները մրցակցային մեխանիզմով ազդող ներհակորդներ են: Որոշ β -ադրենալաշարիչներ հանդիսանում են մասնակի ագոնիստներ, այսինքն՝ պաշարում են β -ադրենընկալիչների ակտիվացումը կատեխոլամինների բարձր խտության պայմաններում, սակայն ընդերածին համակորդների բացակայության պայմաններում չափավոր կերպով ակտիվացնում են այս ընկալիչները:

Ազդեցությունն օրգան–համակարգերի վրա:

ԿՆՀ: Լիպոֆիլ β -ադրենալաշարիչները, ներթափանցելով ԿՆՀ, սթրեսային իրավիճակներում կարճաժամկետ կիրառման դեպքում կարող են ցուցաբերել տագնապամարիչ ազդեցություն: Երկարատև կիրառման դեպքում կարող են առաջացնել գիշերային մղձավանջներ, դեպրեսիա, հիշողության խաթարումներ:

Միտո-անոթային համակարգ: Պաշարելով β_1 -ադրենընկալիչները՝ ցուցաբերում են բացասական ինոտրոպ, քրոնոտրոպ, դրոմոտրոպ և բաթմոտրոպ էֆեկտներ: Դիաստոլան երկարում է: Նվազեցնում են ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ առաջացող

հաճախասարտությունը: Նվազեցնում են սրտի արտամղման ծավալը: Իջնում է թթվածնի նկատմամբ սրտի պահանջը: Պսակային ընդհանուր արյունահոսքը նվազում է (β_2 -ադրենրնկալիչների պաշարում), ընդ որում այն առավելագույնս նվազում է ենթաէպիկարդիալ հատվածներում, իսկ ենթաէնդոկարդիալ պսակային արյունամատակարարման փոփոխությունները չնչին են:

Գերճնշումով տառապող հիվանդների մոտ β -ադրենապաշարիչների երկարաժամկետ կիրառումը հանգեցնում է զարկերակային ճնշման աստիճանական իջեցման: β -ադրենապաշարիչներով բուժման սկզբնական շրջանում ընդհանուր ծայրամասային դիմադրությունը բարձրանում է (անոթների β_2 -ադրենրնկալիչների պաշարում և սրտի արտամղման ծավալի նվազում): Երկարատև կիրառման դեպքում ծայրամասային դիմադրությունը վերադառնում է իր ելակետային մակարդակին, քանի որ դիմադրունակ անոթները ընտելանում են քրոնիկապես ցածր արտամղման ծավալին: Այսպիսով, նվազում է ինչպես սիստոլիկ, այնպես էլ դիաստոլիկ զարկերակային ճնշումը: Հիպոտենզիվ ազդեցության այլ մեխանիզմներին են պատկանում՝

- նախասինապսային β_2 -ադրենրնկալիչների պաշարումը և նորադրենալինի ձերբագատման նվազումը
- β_1 -ադրենրնկալիչներով միջնորդավորված ռենինի ձերբագատման նվազումը
- լիպոֆիլ β -ադրենապաշարիչների ազդեցությամբ, կենտրոնական մեխանիզմով, սրտի վրա սիմպաթիկ ազդեցության նվազումը:

β-ադրենապաշարիչներն օժտված են նաև հակաառիթմիկ ազդեցությամբ, իջեցնում են սրտի հադորդչական համակարգի դրդունակությունն ու ավտոմատիզմը, նվազեցնում հետերոտոպ և էկտոպիկ օջախների առաջացման հավանականությունը:

Շնչառական համակարգ: Ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչները բրոնխիալ ասթմայով տառապող հիվանդների մոտ կարող են բերել կյանքին սպառնացող բրոնխաշղակծկման առաջացման (բրոնխների β₂-ադրենընկալիչների պաշարում):

Մետաբոլիկ էֆեկտներ: Ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչները փոխում են ածխաջրերի և ճարպերի մետաբոլիզմը, ընկճում են ադրենալինով խթանված լիպոլիզը, ինչի արդյունքում արյան պլազմայում բարձրանում է բարձր աթերոգեն ազդեցությամբ օժտված տրիգլիցերիդների և ցածր խտության լիպոպրոտեինների մակարդակը: Սրտում, կմախքային մկաններում և լյարդում ընկճում են գլիկոգենոլիզը, հետևապես, ինսուլինոթերապիայի ընթացքում երկարաձգում են արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակի վերականգնումը: Բացի այդ, ինսուլինոթերապիա ստացող շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ կարող են քողարկել հիպոգլիկեմիայի կլինիկական ախտանշանները:

Կմախքային մկաններ: β-ադրենապաշարիչները նվազեցնում են ադրեներգիկ համակարգի խթանումով պայմանավորված մկանային դողը:

Աչք: Իջեցնում են ներակնային ճնշումը՝ նվազեցնելով ներակնային հեղուկի արտադրությունը:

Կողմնակի էֆեկտները:

1. Սրտի կծկողունակության նվազում:
2. Արտահայտված հազվասրտություն, որը հատկապես վտանգավոր է սինուսային հանգույցի թուլության առկայության դեպքում:
3. Սրտի հաղորդչական համակարգի տարբեր աստիճանի պաշարումների առաջացում (օր՝ նախասիրտ-փորոքային պաշարում),
4. Բրոնխիալ ասթմայի ընթացքի սրացում:
5. Ոչ սելեկտիվ β -ադրենապաշարիչները, պաշարելով պսակային անոթների β_2 -ադրենընկալիչները, կարող են վատթարացնել պսակային արյան շրջանառությունը:
6. Ծայրամասային անոթների սեղման հետևանքով վերջույթների արյունամատակարարման վատթարացում (առավել բնորոշ է ոչ ընտրողական β -ադրենապաշարիչներին):
7. Ածխաջրային փոխանակության խանգարում (առավել բնորոշ է ոչ ընտրողական β -ադրենապաշարիչներին) – ինսուլինկախյալ շաքարային դիաբետով հիվանդների մոտ կարող են երկարաձգել հիպոգլիկեմիայի էպիզոդները, ինչպես նաև քողարկել հիպոգլիկեմիայի կարևոր ախտանիշները՝ հաճախասրտությունը, դողը:
8. Ոչ սելեկտիվ β -ադրենապաշարիչներն օժտված են նաև արերոզեն ազդեցությամբ, բուժման առաջին երկու ամիսների ընթացքում արյան մեջ կարող են բարձրացնել տրիգլիցերիդների,

շատ ցածր խտության լիպոպրոտեինների քանակությունը և իջեցնել բարձր խտության լիպոպրոտեինների մակարդակը:

9. Տղամարդկանց մոտ՝ սեռական ֆունցիայի խանգարում:

10. Ճարպալույծ β -ադրենապաշարիչները կարող են առաջացնել դեպրեսիա, անքնություն, գիշերային մղձավանջներ:

11. Հանման համախտանիշ՝ β -ադրենապաշարիչների կիրառման կտրուկ դադարեցումը կարող է հանգեցնել հիմնական հիվանդության ընթացքի կտրուկ վատթարացմանը: Դա պայմանավորված է նրանով, որ β -ադրենապաշարիչներով բուժման ընթացքում տեղի է ունենում β -ադրենրնկալիչների քանակի ավելացում (up regulation): Հանման համախտանիշն ավելի լավ է արտահայտված ոչ սելեկտիվ β -ադրենապաշարիչների և նվազագույնն է ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ օժտված β -ադրենապաշարիչների մոտ: Հանման համախտանիշը կանխելու համար β -ադրենապաշարիչների կիրառումը պետք է դադարեցվի աստիճանաբար՝ երկու շաբաթվա ընթացքում:

Կիրառման ցուցումները:

1. զարկերակային գերճնշում,
2. սրտի իշեմիկ հիվանդություն,
3. սրտամկանի սուր ինֆարկտ (եթե չի ուղեկցվում սուր սրտային անբավարարությամբ), կիրառվում են կրկնակի ինֆարկտի, ինչպես նաև փորոքների ֆիբրիլյացիայի կանխման նպատակով,

4. ռիթմաշեղումներ՝ հատկապես արդյունավետ են վերփոքրացյին հաճախասարտության և տարբեր տեսակի էքստրասիստոլաների բուժման ժամանակ,

5. քրոնիկ սրտային անբավարարություն՝ կիրառվում են միայն կոմպենսացիայի փուլում,

6. ֆեոքրոմագիտոմա՝ **կիրառվում են միայն α -ադրենապաշարիչների հետ համակցված**, հակառակ դեպքում կարող է դիտվել զարկերակային ճնշման կյանքին սպառնացող բարձրացում,

7. թիրեոտոքսիկոզ, «թիրեոիդային գրոհ»՝ առաջին ընտրության միջոց է հանդիսանում **էսմոլուլը**,

8. միգրեն՝ պրոպրանոլոլն արդյունավետ է միգրենի գրոհների կանխման համար,

9. սթրեսային իրավիճակներում ճարպալույծ β -ադրենապաշարիչները կարող են ցուցաբերել տագնապամարիչ ազդեցություն,

10. էսենցիալ դող,

11. գլաուկոմա՝ առաջին ընտրության դեղամիջոց է թիմոլոլը, որը կիրառվում է ինչպես բացանկյուն, այնպես էլ՝ փականկյուն գլաուկոմայի բուժման նպատակով:

«Երրորդ սերնդի β -ադրենապաշարիչներ»

Այս խմբի դեղամիջոցներն օժտված են հավելյալ անոթալայնիչ ազդեցությամբ, որն իրականանում է հետևյալ մեխանիզմներով՝

1. հավելյալ α_1 -ադրենապաշարիչ ազդեցություն (Labetalol, Carvedilol),
2. NO-ի գոյացման խթանում (Nebivolol)
3. β_2 -ադրենրնկալիչների նկատմամբ համակորդային ազդեցություն (Celiprolol, Carteolol)
4. Ca^{2+} -ական իոնների ներհոսքի պաշարում (Carvedilol, Betaxolol)
5. K^+ -ական մղնացքների բացում (Tilisolol)

ՄԻՄՊԱԹՈԼԻՏԻԿՆԵՐ

Միմպաթոլիտիկները նախասինապսային ազդեցության դեղեր են: Դրանք հիմնականում խաթարում են նորադրենալինի պահեստավորման և ձերբագատման գործընթացները, աստիճանաբար նվազեցնում են սինապսային ճեղք ձերբագատվող նորադրենալինի քանակը, ինչը հանգեցնում է նյարդագրգռափոխանցման ընկճման: Ադրենրնկալիչների վրա ազդեցությունը բացակայում է:

Միմպաթոլիտիկ դեղերի շարքին են պատկանում՝

Reserpine, Guanethidine (Octadine), Guanadrel:

Ռեզերպինը (*Reserpine*) բնական ալկալոիդ է, որը ստանում են *Rauwolfia serpentina* բույսից:

Ֆարմակոդինամիկա: Ռեզերպինը խաթարում է բշտիկներում միջնորդանյութերի (նորադրենալին, դոպամին, սերոտոնին) պահեստավորումը, քանի որ անվերադարձ կերպով պաշարում է բշտիկային $\text{Mg}^{2+}/\text{ATP}$ -կախյալ փոխադրիչը: Այս ազդեցությունը տեղի է ունենում բազմաթիվ հյուսվածքներում, այդ թվում՝ կենտրոնական և

ծայրամասային նյարդային համակարգում, ինչի արդյունքում տեղի է ունենում դոպամինի, սերոտոնինի, նորադրենալինի պաշարների հյուծում: Մակերիկամների քրոմաֆինային բջիջներում ևս նկատվում է ադրենալինի պաշարների հյուծում, բայց նեյրոնների համեմատ՝ ավելի քիչ արտահայտված:

Քանի որ բշտիկային փոխադրիչի ընկճումն անդարձելի է (ռեգերալինը բշտիկների թաղանթների հետ մնում է կապված 2-4 շաբաթ), ռեգերալինի ընդունման դադարեցումից հետո մինչև մի քանի շաբաթ ժամանակ է անհրաժեշտ նոր բշտիկներին փոխադրիչի սինթեզի համար:

ԿՆՀ-ի տարբեր բաժիններում ռեգերալինի կողմից նյարդագրգռափոխանցման գործընթացների ընկճումն (ադրեներգիկ, դոպամիներգիկ, սերոտոնիներգիկ) արտահայտվում է՝

- **հակափսիխոզային ազդեցությամբ**
- **սեդատիվ (հանգստացնող) ազդեցությամբ:**

Ծայրամասային նյարդային համակարգում ադրեներգիկ նյարդագրգռափոխանցման ընկճումն արտահայտվում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի պաշարման երևույթներով, ինչպիսիք են՝

- **հակազերճնշումային ազդեցություն՝** ռեգերալինն իջեցնում է զարկերակային ճնշումը աստիճանաբար: Կայուն հիպոտենզիվ ազդեցությունը զարգանում է 7-10 օր հետո, որի ընթացքում տեղի է ունենում նորադրենալինի պաշարների հյուծում
- **խտլինումիմետիկ էֆեկտներ՝** միոզ, գերթքարտադրություն, աղեստամոքսային համակարգի մոտորիկայի և սեկրետոր ֆունկցիայի խթանում, բրոնխոսպազմ և այլն:

Նախկինում ռեգերպինը լայնորեն կիրառվել է հոգեգարության բուժման նպատակով, սակայն, քանի որ ներկայումս նորագույն հակահոգեգարային պրեպարատների առկայության պայմաններում, այն այլևս այս նպատակով չի կիրառվում: Ներկայումս ռեգերպինի, որպես հակագերճնշումային միջոցի կիրառումը նույպես սահմանափակ է՝ բազմաթիվ կողմնակի էֆեկտների, նաև՝ հնարավոր կանցերոզեն էֆեկտի պատճառով:

Կողմնակի էֆեկտներ:

1. **նեյրոլեպտիկ ազդեցություն** (էմոցիոնալ անտարբերություն, դեպրեսիա, երբեմն՝ գիշերային մղձավանջներ), որը պայմանավորված է ԿՆՀ-ի տարբեր բաժիններում սերոտոնիներգիկ և ադրեներգիկ նյարդագրգռափոխանցման ընկճումով,
2. **արտաբրգային երևույթներ**, այդ թվում նաև Պարկինսոնի համախտանիշ, որոնք պայմանավորված են բազալ հանգույցներում դոպամիներգիկ գրգռափոխանցման ընկճումով,
3. **հիպոֆիզի կողմից պրոլակտինի արտադրության խթանում**,
4. **դիսպեպտիկ երևույթներ**, հիպերացիդ գաստրիտ և խոցային հիվանդության սրացում, որը պայմանավորված է աղաթթվի և պեպսինի արտադրության խթանումով,
5. **այտուցներ:**

Գուանետիդին (օկտադին)՝ *Guanethidine (Octadine)*:

Ֆարմակոդինամիկա: Գուանետիդինը խաթարում է նորադրենալինի նեյրոնալ հետզավթումը, քանի որ մրցակցային մեխանիզմով, նորադրենալինի հատուկ փոխադրիչի մասնակցությամբ (զավթում 1 NET) ներթափանցում է նախասինապսային հատված: Հետագայում գուանետիդինը ներթափանցում է բշտիկներ, կուտակվում այնտեղ նորադրենալինի փոխարեն, և դրանով իսկ, նպաստում է նորադրենալինի արտահոսքին դեպի աքսոպլազմա, որտեղ այն քայքայվում է MAO-ով: Նորադրենալինի մի մասը կարող է արտահոսել դեպի սինապսային ճեղք և փոխազդել հետսինապսային ադրենընկալիչների հետ, ինչը կարող է բերել անցողիկ անոթասեղմիչ ռեակցիայի: Նորադրենալինի փոխարեն գուանետիդինի բշտիկներում կուտակվելը հանգեցնում է բշտիկներում միջնորդանյութի պաշարների հյուծման և ադրեներգիկ գրգռափոխանցման երկարատև ընկճման: Աստիճանաբար ազդակին ի պատասխան ձերքազատվող միջնորդանյութի քանակը նվազում է և իջնում է էֆեկտոր օրգանի ռեակցիան:

Գուանետիդինը չի ազդում շրջանառող կատեխոլամինների կամ ուղղակի ադրենոմիմետիկների էֆեկտների վրա: Սակայն գուանետիդինի ազդեցությամբ պայմանավորված նորադրենալինի պակասի պայմաններում կարող են նկատվել ադրենընկալիչների քանակի և զգայունության փոփոխություններ (up regulation), որի հետևանքով նշված պայմաններում ուղղակի ադրենոմիմետիկ դեղերի ազդեցությունը կարող է պոտենցվել: Գուանետիդինի ազդեցությունը կարող է պաշարվել եռցիկլիկ հակադեպրեսանտներով, որոնք ընկճում են զավթում 1-ը (NET):

ԿՆՀ-ի վրա գուանետիդինի ազդեցությունը բացակայում է, քանի որ այն չի թափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով:

Գուանետիդինի ն/ե ներմուծման դեպքում սիրտ-անոթային համակարգի կողմից դիտվում են հետևյալ երկփուլ փոփոխությունները՝

1. զարկերակային ճնշման կարճատև բարձրացում (10ր մինչև մի քանի ժամ)՝ ի հաշիվ հետսինապսային α_1 -ադրենրնկալիչների հետ դեպի սինապսային ճեղք արտահոսող նորադրենալինի փոխազդեցության,

2. զարկերակային ճնշման աստիճանական իջեցում, որն արդյունք է սրտի թոպեական ծավալի (սրտի կծկման ուժի և հաճախականության նվազում) և ընդհանուր ծայրամասային դիմադրության նվազման:

Մարսողական ճանապարհով ներմուծման դեպքում վերոհիշյալ առաջին փուլը բացակայում է, տեղի է ունենում զարկերակային ճնշման աստիճանական իջեցում (նորադրենալինի պաշարների հյուծման համար անհրաժեշտ է ժամանակ): Հստակ հիպոտենզիվ ազդեցությունը զարգանում է 4-7 օր անց և դեղի դադարեցումից հետո պահպանվում է երկու շաբաթ:

Սիմպաթոպլեգիայի արդյունքում սկսում է գերակշռել պարասիմպաթիկ նյարդային համակարգը և ի հայտ են գալիս խոլիներգիկ համակարգի ակտիվացման երևույթներ:

Կիրառման ցուցումները: Կիրառման ցուցումներն են հանդիսանում զարկերակային գերճնշումը և սիմպտոմատիկ հիպերտենզիաները:

Սակայն, ներկայումս հազվադեպ է կիրառվում, քանի որ կան ավելի ժամանակակից դեղեր:

Կողմնակի էֆեկտներ:

1. օրթոստատիկ կոլապս
2. գլխացավ, գլխապտույտ (թերճնշման հետևանքով)
3. դիսպեպտիկ երևույթներ
4. այտուցներ
5. խոցածին ազդեցություն:

Գուանադրելը (*Guanadrel*) ազդեցության մեխանիզմով նման է գուանետիդինին:

Երևանի Միհրթար Հերացու անվան պետական բժշկական
համալսարան

Ֆարմակոլոգիա

Մեթոդական ձեռնարկ
Ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի
III կուրսի ուսանողների համար

(մաս IV)

Երևան 2016-2017

ՀԱԿԱԱԼԵՐԳԱՅԻՆ, ՀԱԿԱՀԻՍՏԱՄԻՆԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Հակաալերգային դեղերը բաժանվում են 2 խմբի՝

ա) դեղեր, որոնք կիրառվում են անհապաղ տիպի գերզգայնության (ԱՏԳ, անաֆիլաքսիա) ռեակցիաների ընկճման համար

բ) դեղեր, որոնք կիրառվում են այն հիվանդությունների բուժման համար, որոնց պաթոգենեզում առկա են դանդաղ տիպի գերզգայնության զարգացման ռեակցիաներ (ԴՏԳ):

Լայն կիրառություն ունեն հակաալերգային այն դեղերը, որոնք ընկճում են անաֆիլաքսային ռեակցիաների տարբեր փուլերը, բուժելով և կանխարգելելով ԱՏԳ:

Անաֆիլաքսիայի զարգացման փուլերն են՝

•**սենսիբիլիզացիա՝** ալերգենների հետ առաջնային կոնտակտի դեպքում օրգանիզմում առաջանում են E տիպի իմունոգլոբուլիններ (IgE), որոնք ֆիքսվում են պարարտ բջիջների և բազոֆիլների թաղանթների մակերեսին

•**դեգրանուլյացիա՝** կրկնակի կոնտակտի դեպքում ալերգենները փոխազդում են իմունոգլոբուլինների հետ, արդյունքում պարարտ բջիջների և բազոֆիլների բջիջներից՝ էկզոցիտոզի ճանապարհով արյան մեջ նետում մի շարք կենսա-ծին բարձրակտիվ նյութեր՝ **ալերգիայի մեդիատորներ՝** հիստամին, սերոտոնին, բրադիկինին, հեպարին, կինիններ, լեյկոտրիեններ, նեյտրոֆիլների և բազոֆիլների քեմոտաքսիսի գործոններ, անաֆիլաքսիայի դանդաղ ազդող գործոն, պրոստագլանդիններ:

Պարարտ բջիջները մեծամասամբ գտնվում են արտաքին միջավայրի հետ շփվող օրգաններում և հյուսվածքներում՝ թոքերում, մաշկում, քթմուկների և աղիների լորձաթաղանթներում, նշագեղձերում: Հենց այս օրգաններն են սովորաբար հանդիսանում արտածին ալերգենների “դարպասներ” և այստեղ են առավել հաճախ զարգանում անհապաղ տեսակի ալերգիայի դրսևորումները՝ բրոնխոսպազմ, ռինիթ, եղնջացան, անոթանյարդային այտուց, տենդ, շաղկապենաբորբ, աղիների և ստամոքսի ջղակծկումներ: Ալերգիայի ամենասպառնալի դրսևորումն է անաֆիլաքսային շոկը:

Անհապաղ տիպի ալերգիաների ժամանակ կիրառվում են:

1. Ալերգիայի մեդիատորների ձերբագատումը (**դեգրանուլյացիան**) **ընկճող** դեղեր:

2. Ալերգիայի մեդիատորների **մրցակցային** անտագոնիստներ (հակահիստամինային, հակասերոտոնինային, հակալեյկոտրիենային դեղեր):

3. Ալերգիայի մեդիատորների **ֆունկցիոնալ** անտագոնիստներ՝ ալերգիայի ընդհանուր ախտանիշները (հատկապես կոլապսը, բրոնխոսպազմը և այլ սպաստիկ երևույթներ) վերացնող դեղեր՝ ադրենոմիմետիկներ, խոլինոլիտիկներ, մեթիլքսանտիններ, բրոնխալայնիչներ, սպազմոլիտիկներ:

4. Հյուսվածքների բորբոքումը, այտուցը թուլացնող դեղեր՝ գլյուկոկորտիկոիդներ, ՈՍՀԲԴ:

1. Ալերգիայի մեդիատորների ձերբագատումը **ընկճող** դեղեր

- Cromolin-natrium (Intal)
- Nedocromil –natrium (Tilad)

- Ketotifen (Zaditen)
- Գլյուկոկորտիկոիդներ, ՈՍՀԲԴ:

Պարարտ բջիջների-մաստոցիտների և բազոֆիլիների դեգրանուլյացիան խթանվում է Ca իոններով և արգելակվում է ներբջջային cAMP-ով:

Դեղերը ընկճում են դեգրանուլյացիան հետևյալ մեխանիզմներով՝

- խոչընդոտում են Ca մղանցքների բացումը և սահմանափակում Ca իոնների մուտքը բջիջներ,

- պաշարում են քլորային անցուղիները: Հայտնի որ Cl⁻ ի մուտքը պարարտ բջիջներ առաջացնում է թաղանթի գերբևեռացում, նպաստելով Ca իոնների ներհոսքին:

-բարձրացնում են cAMP-ի ներբջջային խտությունը, արգելակելով cAMP-ը քայքայող ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը:

Cromolin-natrium. Կանխարգելում է անհապաղ տիպի ալերգային ռեակցիաների զարգացումը:

Ֆարմակոկինետիկա: Օգտագործում են տեղային (աչքի, քթի կաթիլներ) կամ ինհալացիոն (փոշու կամ հեղուկի ձևով) ճանապարհով: Կենսաձևափոխման չի ենթարկվում: Առավելագույն էֆեկտը հասունանում է 2 ժամից, ազդում է մոտ 6 ժամ: Կայուն թերապևտիկ էֆեկտը զարգանում է 2-4 շաբաթվա ընթացքում:

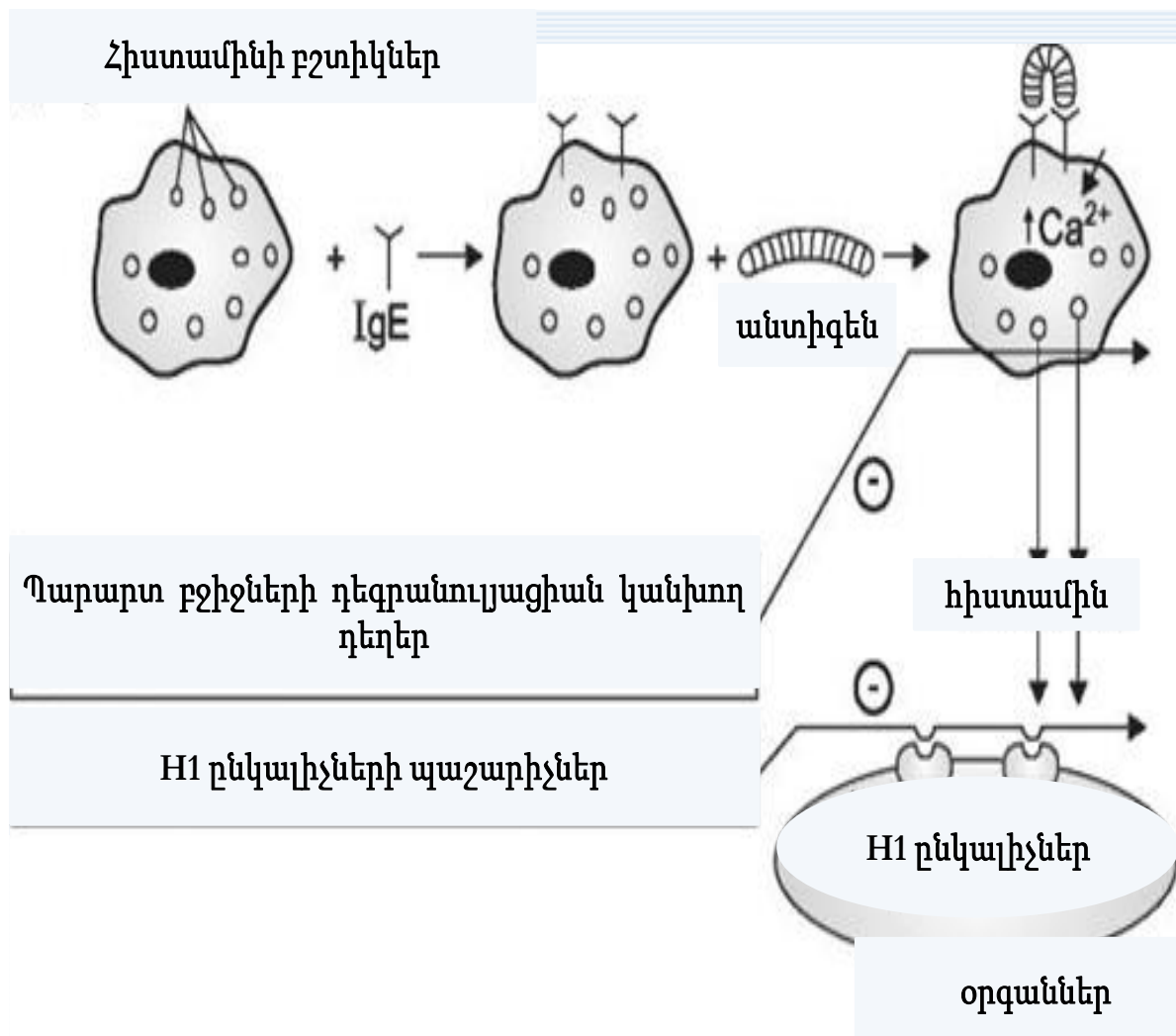
Կողմնակի ազդեցություններ: Վերին շնչուղիների գրգռման երևույթներ, կոկորդի չորություն, թեթև քերծում, հազ, ձայնի խոպոտություն:

Ցուցումներ: Բրոնխալին ասթմայի նոպաների կանխարգելում (սուր նոպաների ժամանակ էֆեկտիվ չէ), քթի

(ալերգային ռինիթի) լորձաթաղանթի, շաղկապենու և եղջրաթաղանթի բորբոքումներ, սննդային ալերգիա (պարկուճը բացում են և ջրում լուծում):

Nedocromil- natrium բացի հակաալերգային ազդեցությունից, տարբերվում է նախորդից իր արտահայտված հակաբորբոքային ազդեցությամբ: Կայուն թերապևտիկ էֆեկտը զարգանում է 5-7օրվա ընթացքում:

Ketotifen-ը ֆարմակոդինամիկայով նման է նախորդներին: Ունի լրացուցիչ H₁ –ընկալիչները պաշարող հատկություն, որի շնորհիվ թողնում է սեղատիվ ազդեցություն: Օգտագործվում է էնտերալ ճանապարհով:



2.Ալերգիայի մեդիատորների մրցակցային անտագոնիստներ

Հակահիստամինային դեղեր

Հիստամինը կենսաձին բարձրակտիվ նյութ է, պատկանում է աուտոկոդինների (լոկալ, տեղային հորմոններ) շարքին, որը այլ կարևոր մեդիատորների հետ մեկտեղ կարգավորում է օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական ռեակցիաները:

Որպես ԿՆՀ-ի մեդիատոր հիստամինը ազդում է անոթաշարժ, ջերմակարգավորման և փսխման կենտրոնների, վեստիբուլյար ռեֆլեքսների վրա, մասնակցում է սիմպաթադրենալային համակարգի մոբիլիզացման գործընթացին: Հիստամինը կարգավորում է արյան արյունամատակարարումը, ստամոքսի լորձաթաղանթի հյութազատությունը և տրոֆիկան:

Հիստամինը ֆիզիոլոգիական իմունոմոդուլյատոր է, իմունաբանական համակարգի տարբեր օղակների վրա թողնում է առավելապես ընկճող ազդեցություն:

Մյուս կողմից, հիստամինը (հավելյալ քանակներով) մասնակցում է մի շարք ախտաբանական պրոցեսներին: Հիստամինը անհապաղ տիպի ալերգիայի մեդիատոր է, մասնակցում է ցանկացած (ոչ միայն ալերգային) բնույթի բորբոքային պրոցեսներին, ինչպես նաև ցավի, քորի ձևավորմանը:

Հյուսվածքներում հիստամինը սինթեզվում է հիստիդինից հիստիդինդեկարբօքսիլազի մասնակցությամբ: Առաջացած հիստամինը պահեստավորվում է, ավելցուկը ակտիվազերծվում է հիմնականում մեթիլացման ճանապարհով մեթիլտրանսֆերազի մասնակցությամբ: Ակտիվազերծման մյուս ուղին է օքսիդացնող դեզամինացումը դիամինօքսիդազի (հիստամինազի) օգնությամբ:

Նորմալ պայմաններում հիստամինի մեծ մասը գտնվում է կապված, ֆիզիոլոգիական ոչ ակտիվ վիճակում: Տարբերում ենք կապված հիստամինի երկու ձևեր՝ լաբիլ (ոչ կայուն) և ստաբիլ (կայուն) կապված հիստամին:

Լաբիլ կապված հիստամինը տեղակայված է գրեթե բոլոր օրգաններում և հյուսվածքներում: Տարբեր ազդակների ազդեցության ներքո այն հեշտությամբ ձերբագատվում է և մասնակցում ֆիզիոլոգիական ռեակցիաների կարգավորմանը:

Ստաբիլ կապված ձևը իրենից ներկայացնում է հիստամինի կոմպլեքսներ հեպարինի, պոլիսախարիդների, սպիտակուցների հետ: Պահեստավորված է պարարտ բջիջների և բազոֆիլների հատիկներում: Հիստամինի այս ձևը ֆիզիոլոգիական ռեակցիաներում չի մասնակցում, նա ձերբագատվում է ալերգիայի և այլ ախտաբանական պրոցեսների (սթրես, այրվածքներ, տրավմաներ, նորագոյացություններ) ժամանակ:

Հիստամինի ձերբագատումը կարող է իրականացվել իմունաբանական (հակաձին-հակամարմին փոխազդեցություն) և ոչ իմունաբանական մեխանիզմներով:

Ոչ իմունաբանական մեխանիզմ՝ հիստամինը ձերբագատվում է տարբեր գործոնների (լիբերատորների, ազատիչների) ազդեցության ներքո: Հիստամինի լիբերատորների շարքում են ֆերմենտները (տրիպսին, պլազմին), թույները, դեղերը (մորֆին, տուբոկուրարին), բարձրմոլեկուլային միացությունները, այրվածքներ, ցրտահարություն:

Հիստամինը իր ազդեցությունը հասունացնում է խթանելով հիստամինային H_1 , H_2 , H_3 , H_4 ընկալիչները: Հիստամինի

մասնակցությունը ալերգիկ և բորբոքային պրոցեսներում պայմանավորված է հիմնականում H_1 և մասամբ՝ H_2 ընկալիչներով:

Հիստամինային ընկալիչների տեսակները, հատկությունները, ակտիվացման էֆեկտներ և նրանց անտագոնիստները:

Ընկալիչի տեսակը	Տրանսդուկցիոն մեխանիզմներ	Ընկալիչների ակտիվացման էֆեկտներ	Ընկալիչների անտագոնիստներ
H_1	Gq ↑ ITP3 (ինոզիտոլ 1,4,5 եռֆոսֆատ) ↑ DAG (դիացիլգլիցերոլ) Էնդոթելում NO-ի սինթեզի ↑	- բրոնխների տոնուսի բարձրացում	Diphenhydramin
		- աղիների տոնուսի բարձրացում	
		- զարկերակների տոնուսի իջեցում	Chlorpyramin
		- երակների տոնուսի բարձրացում	Mebhidrolin
		- զարկերակիկների լայնացում,	
		նախամազանոթային	Promethazin
		սֆինկտերների կաթված,	Clemastin
		մազանոթների հիպերեմիա,	Loratadin
		նրանց թափանցելիության բարձրացում, էքսուդացիա, այ-	Desloratadin
		տուց, հիպովոլեմիա, արյան ճնշման կտրուկ անկում (կոլլապս)	Fexofenadin, Cetirizin
		- ցավի, քորի ռեցեպցիայի մասնակցություն	
		- ԱԿՏՀ-ի, ադրենալինի սեկրե-	

		ցիայի խթանում -վեստիբուլյար ռեֆլեքսների կարգավորում	
H ₂	Gs ↑ cAMP	- ստամոքսում՝ աղաթթվի և զաստրինի սեկրեցիայի խթանում - զարկերակների տոնուսի իջեցում - դրական ինո- և քրոնոտրոպ էֆեկտ - պարարտ բջիջների և բազոֆիլների դեգրանուլյացիայի ընկճում - արգանդի թուլացում - ճարպաթթուների քանակի նվազում - Tլիմֆոցիտների բջջատոքսիկ ակտիվության իջեցում, - ֆագոցիտների միգրացիան ընկճող գործոնի արտադրության նվազում - հումորալ իմունիտետի խթանում	Ranitidin Famotidin Nizatidin

H ₃ նախա- սինապ- սային	Gi ↓cAMP	-սերոտոնինի, նորադրենալինի, ացետիլխոլինի, հիստամինի ձերբագատման ընկճում	Betahistin

Անաֆիլաքսային տիպի ալերգային ռեակցիաների ժամանակ կիրառվում են հակահիստամինային դեղեր, քանի որ հիստամինը հանդիսանում է այդ տեսակի ալերգիաների ունիվերսալ մեդիատոր: Դեղերը պաշարում են ազատ, հիստամինով չգրադեցված H₁ ընկալիչները և կանխում հիստամինի էֆեկտների զարգացումը: Այս դեղերը, ունենալով հիստամինից ավելի ցածր խնամակցություն ընկալիչների հանդեպ, չեն կարող արտամղել նրանց հետ արդեն կապված հիստամինը: Հիստամինի սինթեզի, պահեստավորման, ձերբագատման և ակտիվազերծման վրա հակահիստամինային միջոցները չեն ազդում:

H₁ հիստամինապաշարիչները բաժանվում 3 սերնդների՝

I սերնդի դեղեր, “սեդատիվ”

Diphenhydramin (Dimedrol)

Chlorpyramin (Suprastin)

Mebhidrolin (Diazolin)

Promethazin (Diprazin, Pipolphen)

Clemastin (Tavegil)

II սերնդի դեղեր, “ոչ սեդատիվ”

Cetirizin (Zirtek)

Loratadin (Claritin)

Terfenadin (Teldan)

III սերնդի դեղեր, “ոչ սեդատիվ, ակտիվ մետաբոլիտներ”

Desloratadin (Erius)

Fexofenadin (Telfast)

Բաժանման հիմքում ընկած են դեղերի որոշ ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները:

Ֆարմակոդինամիկա

Հիստամինապաշարիչները թողնում են **հակաալերգային** ազդեցություն, թուլացնում կամ վերացնում են հիստամինով մակաձված հարթ մկանների սպազմը (բրոնխների, աղիների), ցանր, ՋՃ անկումը (մասամբ), մազանոթների թափանցելիության բարձրացումը, այտուցը, քորը, ցանր, հիպերեմիան, բորբոքումը:

Բացի հակաալերգային ազդեցությունից, դեղերը օժտված են նաև այլ հատկություններով:

I սերնդի դեղեր, “սեդատիվ”

Դիմեդրոլը, դիպրազինը, սուպրաստինը, պաշարելով կենտրոնական H₁ ընկալիչները, ընկճում են ԿՆՀ-ն, ինչը դրսևորվում է **սեդատիվ, քնաբեր** ազդեցությամբ: Տավեգիլը թողնում է աննշան սեդատիվ էֆեկտ, դիագոլինը ԿՆՀ-ի վրա գրեթե չի ազդում: Դիմեդրոլը, դիպրազինը, սուպրաստինը թողնում են M-խուլինոլիտիկ (**ատրոպինանման**) ազդեցություն:

Դիմեդրոլը և դիպրազինը օժտված են արտահայտված **տեղային անզգայացնող** ազդեցությամբ: Դիմեդրոլը **հանգույցապաշարիչ** հատկության շնորհիվ իջեցնում է զարկերակային ճնշումը: Դիպրազինը պաշարում է ադրենընկալիչները և նույնպես ունակ է իջեցնել ճնշումը (հատկապես ն/ե ներարկման

դեպքում): Դիմեղրուր, դիպրազինը, սուպրաստինը օժտված են որոշակի **սպազմոլիտիկ** ազդեցությամբ: Դիմեղրուր ցուցաբերում է հակաբրոնխաշղակծկումային ազդեցություն, ընկճում է հազի ռեֆլեքսը, պակասեցնում է բորբոքումը վերին շնչուղիների լորձաթաղանթներում, բարելավում է թոքերի օդահարումը, կարգավորում է վեստիբուլյար ռեֆլեքսները:

Դիմեղրուր և դիպրազինը ուժեղացնում են տեղային անեսթետիկների, ցավազրկողների, ջերմիջեցնողների, M- խոլինոլիտիկների ազդեցությունը: I սերնդի հակահիստամինային միջոցները պոտենցնում են **ԿՆՀ ընկճող** դեղերի (տրանկվիլիզատորներ, սեդատիվ դեղեր, քնաբերներ, ալկոհոլ) ազդեցությունը:

Կողմնակի ազդեցություններ: Դիմեղրուր, դիպրազինը, սուպրաստինը, ընկճելով ԿՆՀ-ն, կարող են առաջացնել քնկոտություն, կողմնորոշման խանգարում, գլխապտույտ: I սերնդի դեղերը (բացի դիպրազինից) խորհուրդ չի տրվում նշանակել բարձր զգոնություն պահանջող մասնագիտության հիվանդներին: M- խոլինոլիտիկ ազդեցությունը արտահայտվում է բերանում և կոկորդում չորությամբ, արագասրտությամբ, փորկապությամբ, ստամոքսի լորձաթաղանթի գրգռմամբ, միզարձակության խանգարումներով, տեսողության աղճատումով: Երբեմն կրտսեր տարիքի երեխաների մոտ այս դեղերը կարող են առաջ բերել հակառակ երևույթներ՝ անհանգստություն, անքնություն, վերջույթների դող:

Համեմատական բնութագիրը ըստ սերունդների

Դեղերը ներմուծվում են միջմկանային, ներերակային կամ ներքին ընդունման ճանապարհներով: Ենթամաշկային չեն

նշանակվում, քանի որ թողնում են արտահայտված գրգռող ազդեցություն (բացառությամբ տավեզիլի):

I սերնդի դեղերի կենսաալիտանելիությունը կազմում 40% (առաջին անցման ֆենոմեն): II և III սերնդի դեղերի կենսաալիտանելիությունը կազմում է 95 % և ավելին:

I սերնդի դեղերի տեղաբաշխման ծավալը մոտ 120-130 լ է, II սերնդի – մոտ 250լ, այսինքն վերջիններս ավելի լավ են ներթափանցում տարբեր օրգաններ և հյուսվածքներ (բայց ոչ ԿՆՀ, քանի որ արյուն-ուղեղային պատնեշը չեն անցնում):

Կիսատրոհման ժամանակը I սերնդի դեղերի համար կազմում է 4-10ժամ, II սերնդի – 24ժ, III սերնդի – 27ժ և ավելի: Հետևաբար I սերնդի դեղերը նշանակվում են օրը 3-4 անգամ, իսկ II և III սերնդի դեղերը – օրը մեկ անգամ:

I սերնդի դեղերի նկատմամբ զարգանում է տոլերանտություն, որպես կանոն կիրառման 5-7 օրից:

II սերնդի դեղերը՝ ունեն ավելի բարձր խնամակցություն ընկալիչների նկատմամբ, քան I սերնդի ներկայացուցիչները: Տոլերանտությունը ավելի ուշ է զարգանում:

Բարդություններ հազվադեպ են առաջացնում, սակայն Terfenadin կարող է նպաստել առիթմիաների զարգացմանը:

III սերնդի դեղերը

III սերնդի հիստամինապաշարիչները, հանդիսանալով II սերնդի դեղերի ակտիվ մետաբոլիտներ, պահպանում են նախորդ սերնդի բոլոր առավելությունները: Նրանք օժտված են նաև լրացուցիչ թաղանթակայունացնող, համակարգային հակաբորբոքային, հակա-այտուցային ազդեցություններով: Ի տարբերություն I և II

սերունդների, Desloratadin (Erius), Fexofenadin(Telfast) ընկճում են ալերգիայի մեդիատորների ձերբագատումը: Բնորոշ է նաև տախիֆիլաքսիայի բացակայումը, բարդություններ գրեթե չեն առաջացնում:

Կիրառման ցուցումներ: Սուր ալերգային տարբեր հիվանդություններ և վիճակներ՝ քթի լորձաթաղանթի բորբոքում (ռինիթ), շաղկապենաբորբ, տարբեր բնույթի մաշկացան, անոթանյարդային այտուց, համակարգային անաֆիլաքսային ռեակցիաներ:

ԿՆՀ-ն ընկճող հակահիստամինային դեղերը կիրառվում են որպես սեդատիվ, քնաբեր միջոցներ:

Որոշ դեպքերում նրանք օգտագործվում են վեստիբուլյար խանգարումների բուժման համար:

Վեստիբուլյար խանգարումները կարող են զարգանալ ուղեղի արյան շրջանառության խանգարման, վեստիբուլյար ներիտի, լաբիրինթիտի, էնցեֆալոպաթիայի, ուղեղի տրավմաների հետևանքով, Մենյերի հիվանդության ժամանակ, նյարդավիրաբուժական վիրահատություններից հետո: Դրսևորվում են հավասարակշռության, շարժումների կոորդինացիայի խանգարման, գլխապտույտի (vertigo), սրրտխառնոցի, փսխման ախտանիշներով:

Վեստիբուլյար խանգարումների բուժման արդյունավետ միջոցներից է Betahistin (Betaserc), որը ունի խառը ազդեցության մեխանիզմ՝ H₁-միմետիկ, H₃- լիտիկ:

H₁ ընկալիչները տեղակայված են ներքին ականջի stria vascularis-ում:

Betahistin-ը՝ խթանելով H₁ ընկալիչները, առաջացնում է անօթալայնացում, և միկրոշրջանառության բարելավում, ինչի հետևանքով կարգավորվում է հիվանդության հետևանքով խանգարված էնդոլիմֆայի ճնշումը լաբիրինթոսի և խխունջի շրջանում: Մյուս մեխանիզմով բետահիստինը պաշարում է ԿՆՀ-ում նախասինապսային H₃ ընկալիչները և ուժեղացնում է նեյրոմեդիատորների (սերոտոնինի, նորադրենալինի, ագետիլ-խոլինի, հիստամինի) ձերքագատումը, որոնք էլ ընկճում են վեստիբուլյար կորիզների գերակտիվությունը: Betahistin-ը ընկճում է նաև ֆերմենտ դիամինօքսիդազան և կանխում ընդերածին հիստամինի քայքայումը:

Դեղը վերացնում է գլխապտույտը, սրտխառնոցը, փսխումը, խշշոցը ականջներում, կարգավորում է հավասարակշռությունը, շարժումների կոորդինացիան՝ տարբեր ծագման վեստիբուլյար խանգարումների ժամանակ: Բետահիստինը չի կարելի գուգորդել հակահիստամինային միջոցների հետ, քանի որ վերջինները բետահիստինի արդյունավետությունը նվազեցնում են:

Անհապաղ տիպի ալերգիաների ժամանակ կարող են նշանակվել նաև լեյկոտրիենային ընկալիչները պաշարող միջոցներ (**Zafirlukastum**), 5-լիպօքսիգենազը ընկճողներ (**Zileuton**), սերոտոնինի ընկալիչները պաշարողներ (**Cyproheptadinum**):

Հակահիստամինային դեղերից H₂ ընկալիչների ներհակորդներ **Ranitidin**, **Famotidin**, **Nizatidin** հիմնականում կիրառվում են որպես հակասեկրետոր դեղեր ստամոքսահյուրի թթվայնությունը իջեցնելու նպատակով (խոցային հիվանդություն):

ՀԱԿԱԽՈՑԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Խոցային հիվանդությունը (ԽՀ) քրոնիկական, ցիկլիկ ընթացք ունեցող հիվանդություն է, որի բնորոշ հատկանիշն է սրացման շրջանում աղեստամոքսային համակարգում (ԱՍՀ) խոցերի առաջացումը:

Խոցային հիվանդության պաթոգենեզի առաջատար օղակն է հանդիսանում ստամոքսաղիքային համակարգում առկա ագրեսիայի և պաշտպանական գործոնների միջև հավասարակշռության խախտումը, որի ժամանակ դիտվում է կամ ագրեսիայի գործոնների գերակշռում կամ պաշտպանական գործոնների թուլացում:

Ագրեսիայի գործոններն են՝

ա/ աղաթթվի և գաստրինի հիպերսեկրեցիան, H^+ իոնների հետադարձ դիֆուզիան և գաստրոդուոդենալ հյուսվածքների հետագա վնասումը,

բ/ պեպսինոգենի և պեպսինի արտադրության ուժեղացումը,

գ/ ուլցեռոգեն *Helicobacter pylori*-ի առկայությունը որպես

խոցագոյացման կարևորագույն գործոն:

Պաշտպանիչ գործոններն են՝

ա/ լորձի արտադրությունը,

բ/ բիկարբոնատների առաջացումը ենթալորձային շերտում և դրանց դիֆուզիան դեպի լուսանցք: Լորձ-բիկարբոնատային պատնեշը հակազդում է H^+ իոնների հետադարձ դիֆուզիային:

գ/ ԱՍՀ լորձաթաղանթի էպիթելիալ բջիջների ռեգեներատիվ

ակտիվությունը, համապատասխան արյունամատակարարումը:

Աղաթթվի արտադրության կարգավորման մեխանիզմները

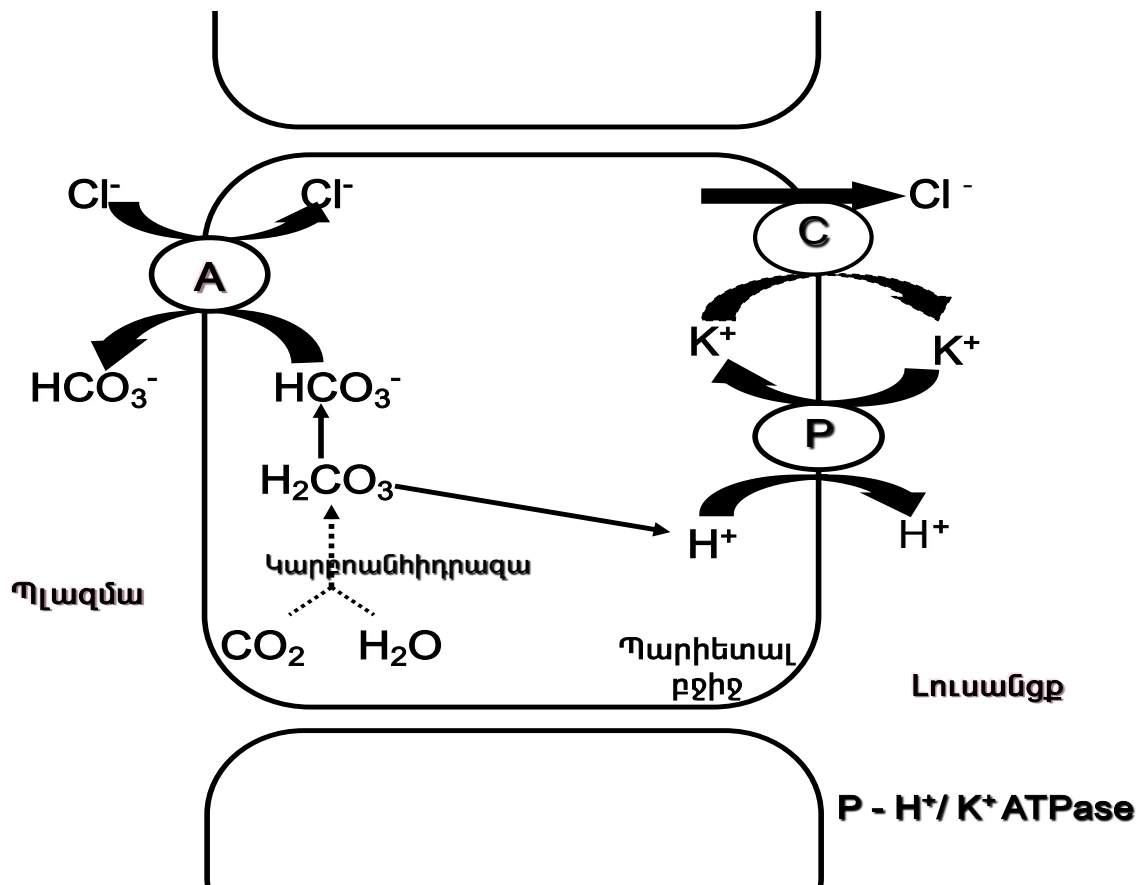
Ստամոքսի գեղձերի արտադրության կարգավորումը իրականանում է նեյրոկրին, էնդոկրին և պարակրին ճանապարհներով:

Նեյրոկրին կարգավորումը ներառում է թափարող նյարդի ակտիվացնող, ինչպես նաև նյարդային վերջույթներից ձերբազատվող գաստրոինտեստինալ պեպտիդների (սեկրետին, խոլեցիստոկինին, VIP, GIP, սոմատոստատին, աճի էպիդերմալ գործոն և այլն) ազդեցությունները: Էնդոկրին կարգավորումը իրականանում է գաստրինի միջոցով, որն արտադրվում է ստամոքսի գեղձային ապարատում: Գաստրինը խթանում է HCl-ի սեկրեցիան:

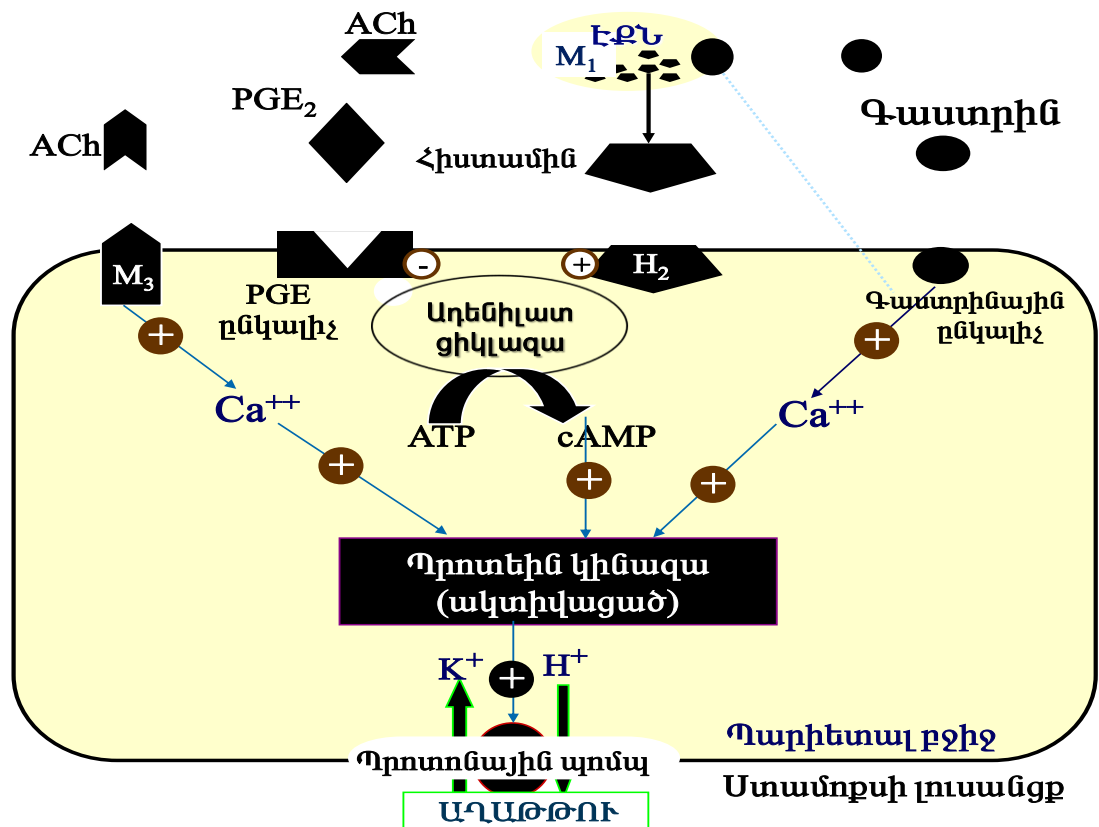
Պարակրին կարգավորումն իրականանում է հիստամինի միջոցով, որը արտադրվում է էնտերոքրոմաֆինանման (էՔՆ, “հիստամինոցիտներ”) բջիջներում: Հիստամինը նույնպես խթանում է HCl-ի սեկրեցիան:

ՊԲ ապիկալ և բազոլատերալ թաղանթները տարբեր ֆունկցիա են կրում: Աղաթթվի սեկրեցիան տեղի է ունենում բջջի ապիկալ թաղանթի վրա և հիմնված է պրոտոնների տրանսթաղանթային փոխանակման վրա: Ջրածնի իոնները առաջանում են ածխաթթվի դիսոցման հետևանքով: Պարիետալ բջջի ներսում կարբոանհիդրազը կատալիզում է CO_2 -ից և H_2O -ից H_2CO_3 -ի առաջացումը, որն այնուհետև դիսոցվում է՝ առաջացնելով H^+ և HCO_3^- : Վերջինս դուրս է գալիս բջջից և անցնում արյուն:

Պրոտոնները փոխադրիչի $/\text{H}^+/\text{K}^+$ -ԱԵՖազ, պրոտոնային պոմպ/ մասնակցությամբ փոխադրվում են ստամոքսի լուսանցք՝ փոխանակվելով K^+ իոնների հետ: Ջուգահեռ դուրս են գալիս Cl^- իոնները: Այսպիսով առաջանում է աղաթթու:



H⁺/K⁺-ԱԵՖազի ակտիվացումն իրականացվում է հիստամինային՝ H₂, գաստրինային և ացետիլխոլինային՝ M₁ և M₃ ընկալիչների մասնակցությամբ, որոնք տեղակայված են ՊԲ բազոլատերալ թաղանթի վրա:



Այսպես, M_3 ընկալիչների խթանումը ացետիլխոլինով բերում է Ca^{2+} -ի ներթափանցման մեծացմանը, պրոտեինկինազի ակտիվացմանը, որն էլ նպաստում է պրոտոնային պոմպի ակտիվացմանը:

M_1 մուսկարինային ընկալիչները հիմնականում տեղակայված են էՔՆ բջիջների վրա, և դրանց դրդումը հանգեցնում է հիստամինի ձերբազատմանը: Վերջինս փոխազդում է ՊԲ-ի հիստամինային H_2 ընկալիչների հետ, ինչը բերում է ադենիլատցիկլազի ակտիվացմանը, cAMP-ի կուտակմանը և պրոտեինկինազի ակտիվացմանը և պրոտոնային պոմպի խթանմանը: Գաստրինային ընկալիչները տեղակայված են էՔՆ բջիջների և ՊԲ վրա: Այս ընկալիչների դրդումը հանգեցնում է էՔՆ բջիջների կողմից հիստամինի արտազատման խթանմանը, իսկ ՊԲ-ում՝ Ca^{2+} -ի ներթափանցման մեծացմանը և պրոտոնային պոմպի ակտիվացմանը:

Իսկ ՊԲ բազոլատերալ թաղանթի վրա տեղակայված են գաստրոփնտեստինալ պեպտիդների ընկալիչները:

ՀԱԿԱԽՈՑԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ (ՀԽԴ)

ՀԽԴ կիրառման նպատակն է հանդիսանում դիսպեպտիկ երևույթների վերացումը, խոցի սպիացումը և խոցային հիվանդության ռեցիդիվների կանխարգելումը: Այս նպատակով կիրառվում են ագրեսիայի գործոնների ակտիվությունը նվազեցնող և/կամ պաշտպանական գործոնները խթանող դեղեր:

Հակախոցային դեղերի դասակարգումը

1. Հակասեկրետոր դեղեր
2. Թթվամարիչներ
3. Գաստրոպրոտեկտորներ
4. Հակահելիկոբակտերային դեղեր

1. Հակասեկրետոր դեղեր

Հակասեկրետոր դեղերի դասակարգումը՝

- Հիստամինային՝ H_2 ընկալիչների պաշարիչներ
- Պրոտոնային պոմպի ընկճողներ
- Խոլինոպաշարիչներ

Հիստամինային՝ H_2 ընկալիչների պաշարիչներ

I-ին սերունդ - Cimetidine

II-րդ սերունդ - Ranitidine

III-րդ սերունդ - Famotidine, Nizatidine

IV-րդ սերունդ - Roxatidine, Loxatidine

Ֆարմակոդինամիկա: Այս խմբի դեղերը հանդիսանում են հիստամինի մրցակցային ներհակորդներ, խոչընդոտում են հիստամինի միացմանը H_2 ընկալիչների հետ՝ խաթարելով H^+ իոնների արտազատումը դեպի ՊԲ լուսանցք:

H₂ պաշարիչները ընկճում են աղաթթվի բազալ, ինչպես նաև խթանված (սեկրետին, կոֆեին, սնունդ) սեկրեցիան: Որոշ չափով նվազեցնում են նաև պեպսինոգենի, Կասլի ներքին գործոնի սեկրեցիան: III-IV սերնդների դեղերը օժտված են լրացուցիչ ստամոքսապաշտպանիչ ազդեցությամբ՝ խթանելով լորձի և բիկարբոնատների սեկրեցիան, ստամոքսի լորձաթաղանթում բարելավելով միկրոշրջանառությունը և վերականգնողական պրոցեսները:

Տարբեր սերնդներին պատկանող H₂-պաշարիչները տարբերվում են ընկալիչների հանդեպ ցուցաբերած աֆինիտետով, այսպես, III-IV սերնդի դեղերը ունեն ավելի բարձր խնամակցություն և կարող են նշանակվել ավելի փոքր դեղաչափերով, հետևապես, ունեն ավելի քիչ կողմնակի էֆեկտներ:

Ֆամոտիդինն առավել ակտիվ է ռանիտիդինից, ազդում է ավելի երկար: Նիզատիդինն ակտիվությամբ համարժեք է ռանիտիդինին, բայց ունի ավելի բարձր կենսամատչելիություն: Ռոքսատիդինը ազդում է ռանիտիդինից 2 անգամ առավել հզոր և երկար:

Ֆարմակոկինետիկա: I-II-րդ սերնդների դեղերը արտազատվում են գերազանցապես լյարդով, իսկ մյուսները՝ անփոփոխ, հիմնականում երիկամներով:

Կիրառման ցուցումները

1. Խոցային հիվանդություն
2. Ջրիմզեր-էլիսոնի համախտանիշ /պանկրեասի գաստրինոմա/
3. Գաստրո-էզոֆագիալ ռեֆլյուքս
4. Սթենային խոցերի կանխարգելում
5. ՈՍՀԲԴ-երից առաջացող գաստրոպաթիաների կանխարգելում և բուժում:

Կողմնակի էֆեկտները

Ալերգային ռեակցիաներ լեյկոպենիայի, թրոմբոցիտոպենիայի, բրոնխոսպազմի դրսևորումներով:

Մեծ դեղաչափերով նաև սիրտ-անոթային խանգարումներ՝ զարկերակային թերճնշում, բրադիկարդիա, առիթմիաներ:

Երկարատև կիրառման և կտրուկ դադարեցման դեպքում կարող են առաջացնել հանման համախտանիշ՝ արտահայտվում է ստանոքսի թթվարտադրության կտրուկ բարձրացումով և խոցային հիվանդության ռեցիդիվով:

Ցիմետիդինը պաշարում է անդրոգենային ընկալիչները, ընկճում է գոնադոտրոպ հորմոնների ձերքազատումը և ուժեղացնում պրոլակտինի սեկրեցիան՝ առաջացնելով գինեկոմաստիա, սեռական ֆունկցիայի խանգարումներ, իմպոտենցիա:

Պրոտոնային պոմպի ընկճողներ (ՊՊԸ)

I-ին սերունդ՝ Omeprazole, Pantoprazole

II-րդ սերունդ՝ Lansoprazole, Rabeprazole

Ֆարմակոդինամիկա: Այս խմբի դեղերը ընկճում են H^+/K^+ -ATP-ազան: Հանդիսանում են նախադեղեր, որոնք ակտիվանում են առավելապես թթու միջավայրում: ՊՊԸ-ները կիրառվում են պարկուճավորված դեղաձևով:

ՊՊԸ արյունից անցնում են պարիետալ բջիջների խողովակիկներ, որտեղ առկա է օրգանիզմի ամենաթթվային միջավայրը, ակտիվանում են՝ առաջացնելով մետաբոլիտներ՝ սուլֆենամիդ և սուլֆենաթթու, որոնք և դիսուլֆիդային կամրջակներով անդարձելիորեն արգելակում են H^+/K^+ -ԱԵՖ-ազան:

Հակասեկրետոր էֆեկտը զարգանում է դեղի ընդունման 1 ժամվա ընթացքում, տևում է 24-48 ժամ: Քանի որ դեղերը անդարձելի են ազդում, ապա պոմպի աշխատանքը

վերականգնվում է այն ժամանակ, երբ սինթեզվում են պոմպի նոր մոլեկուլներ:

Այս դեղերը ընկճում են ստամոքսահյուսքի և բազալ, և խթանված սեկրեցիան: Օժտված են նաև գաստրոպրոտեկտիկ ազդեցությամբ: Օմեպրազոլը նաև ընտրողաբար ընկճում է ստամոքսի լորձաթաղանթի կարբոանհիդրազ ֆերմենտը, ինչը էլ ավելի է նպաստում թթվազոյացման ընկճմանը: Ավելին, օմեպրազոլը և լանսոպրազոլը ընկճում են նաև *Helicobacter pylori*-ի H^+/K^+ -ԱԵՖ-ազան՝ ցուցաբերելով հակա-HP մանրէականգ ազդեցություն: Հակասեկրետոր ակտիվությամբ ՊՊԸ-ը գերազանցում են H_2 -պաշարիչներին:

ՊՊԸ կիրառման ցուցումները

1. Խոցային հիվանդություն
2. Ջոլինգեր-Էլիսոնի համախտանիշ

Կողմնակի էֆեկտներ

Միալգիա, արթրալգիա, ծայրամասային այտուցներ, ցավեր գոտկատեղում, լեյկոպենիա, ալերգային ռեակցիաներ, լյարդի ֆունկցիոնալ խանգարումներ, կոմպենսատոր հիպերգաստրինեմիա:

Խոլինոպաշարիչներ

Pirenzepine, Telenzepine, Dicyclomine՝ M-խոլինոպաշարիչներ են, արդյունավետությամբ զիջում են այլ խմբերի հակախոցային դեղերին:

2. Անտացիդներ /թթվամարիչներ/

Օժտված են թույլ հիմնային հատկությամբ, չեզոքացնում են ստամոքսի աղաթթուն՝ առաջացնելով չեզոք աղեր:

Դասակարգումը

1. Ներծծվող անտացիդներ՝ *Natrii hydrocarbonas*, *Calcium carbonas*,

2. Չներծծվող անտացիդներ՝ Aluminum hydroxide, Magnesium hydroxide

3. Չուգակցված անտացիդներ՝ Almagel, Maalox, Phosphalugel, Renny, Gastal

Անտացիդները չեզոքացնում են ստամոքսի խոռոչում արդեն իսկ առկա աղաթթուն՝ չազդելով դրա արտադրության վրա, որի շնորհիվ՝

- վերացնում են ցավը և դիսպեպտիկ երևույթները
- ինակտիվացնում են պեպսինը
- Al պարունակող դեղերը ցուցաբերում են ադսորբող

ազդեցություն

- նվազեցնում են ստամոքսահյուսքի պրոտեոլիտիկ

ակտիվությունը

- նպաստում են խոցի սպիացմանը

Ներկայումս գերազանցապես կիրառվում են չներծծվող կամ զուգակցված անտացիդները որոնք օժտված են արագ, բայց կարճատև ազդեցությամբ: Մագնեզիումի հիդրօքսիդը հանդիսանում է ամենաարագ ազդող անտացիդը, իսկ ալյումինիումի հիդրօքսիդը ազդում է մագնեզիումի հիդրօքսիդից ավելի դանդաղ: Այդ իսկ պատճառով, մագնեզիումի հիդրօքսիդի և ալյումինիումի հիդրօքսիդի զուգորդումը հնարավորություն է տալիս ստանալ արագ /մի քանի րոպեների ընթացքում/ և երկարատև /մինչև 2-3 ժամ/ թթվամարիչ էֆեկտ: Ալյումինիումի հիդրօքսիդ պարունակող անտացիդներն օժտված են նաև գաստրոպրոտեկտիվ ազդեցությամբ, որը պայմանավորված է ստամոքսի պատում պրոստագլանդինների պարունակության բարձրացմամբ, բիկարբոնատների սեկրեցիայի ուժեղացմամբ, ինչպես նաև լորձի արտադրության ուժեղացմամբ:

Աղսորբող հատկությամբ անտացիդները կարող են թուլացնել ստամոքս-աղիքային համակարգից այլ դեղերի ներծծումը /բենզոդիազեպինների, ՈՍՀԴ, հակաբիոտիկների/՝ նվազեցնելով դրանց կենսամատչելիությունը: Ուստի, անտացիդները պետք է նշանակվեն այլ դեղերի ընդունումից երկու ժամ առաջ կամ երկու ժամ հետո:

Կիրառման ցուցումները՝ խոցային հիվանդություն, այրոցի, ցավի և այլ դիսպեպտիկ երևույթների ախտանշանային բուժում:

Կողմնակի էֆեկտները:

1. Calcium carbonas-ը և Natrii hydrocarbonas-ը կարող են առաջացնել բղկոց և փքվածություն (CO_2 -ի արտադրման խթանման հետևանքով), և հանման համախտանիշ (HCl-ի և գաստրինի արտադրության ուժեղացում): Calcium carbonas-ը առաջացնում է նաև հիպերկալցիեմիա, երիկամների ախտահարում, իսկ Natrii hydrocarbonas-ը, արագ ներծծվելով, կարող է առաջացնել ալկալոզ, ինչպես նաև ջրի հետներծծման ուժեղացում:

2. AL պարունակող անտացիդները առաջացնում են փորկապություն, երկարատև կիրառման դեպքում՝ արյան պլազմայում ֆոսֆորի խտության իջեցում և վերջինիս մոբիլիզացիա ոսկրերից:

3. Mg պարունակող անտացիդները առաջացնում են փորլուծություն:

3. Գաստրոպրոտեկտորներ

De-Nol (Բիսմուտի եռկալիումական դիցիտրատ)

Ստամոքսի թթվային միջավայրում բիսմուտի պատրաստուկը առաջացնում է կոլոիդ լուծույթ, որը ընտրողաբար կապվում է խոցային մակերեսի գլիկոպրոտեինների հետ և առաջացնում ամուր պաշտպանիչ թիթել:

Արդյունքում ձևավորվում է պատմեշ, որն էլ պաշտպանում է ստամոքսի և տասներկուամտնյա աղու լորձաթաղանթը H^+ իոնների և պեպսինի ազդեցությունից և նպաստում խոցի սպիացմանը:

Միարժամանակ De-Nol-ը՝

- *H. pylori*-ի վրա թողնում է մանրէասպան ազդեցություն
- ուժեղացնում է PG E_2 սինթեզը, որն էլ խթանում է բիկարբոնատների և լորձի առաջացումը:

Թողնում է առավելապես տեղային ազդեցություն:

Դեղի ընդունումից 30 րոպե առաջ և հետո չի կարելի ընդունել անտացիդներ: Սովորաբար նշանակվում է ուտելուց առաջ կամ ընթրիքից հետո:

Կողմնակի էֆեկտները՝ գլխացավ, սրտխառնոց, մետաղական համ, լեզվի մգացում, կղանքի սևացում:

Ռանիտիդին-բիսմուտ-ցիտրատ համակցումը կոչվում է “Պիլորիդ”:

Sucralfate

Al-ի հիդրօքսիդի պրեպարատ է, որն օժտված է գաստրոպրոտեկտիվ, անտացիդ, ադսորբող, տտպող հատկություններով: Սուկրալֆատը ակտիվանում է թթու միջավայրում: Առաջանում է մածուկանման պոլիանիոն, որն ունի արտահայտված բացասական լիցքավորում և օժտված է շատ բարձր մածուցիկությամբ: Պոլիանիոնը փոխազդում և կապվում է խոցային և էրոզիվ հատվածների դրական լիցքավորում ունեցող պրոտեինների հետ: Պաշտպանական շերտը կայուն է մի քանի ժամ:

Sucralfat-ը նաև՝

- ընկճում է H^+ -ների հետադարձ դիֆուզիան
- չեզոքացնում է աղաթթուն

- կապվում է պեպսինի և լեղային աղերի հետ
- ընկճում է H.pylori-ն:

Հաշվի առնելով, որ HCl-ը սուկրալֆատի պոլիմերիզացիայի ակտիվացնողն է, դեղը չի կարելի օգտագործել անտացիդների, հակասեկրետոր դեղերի հետ միաժամանակ:

Սուկրալֆատը չի ներծծվում և համակարգային ազդեցություն չի ցուցաբերում:

Misoprostol

PGE_{1,2} և PGI₂-ը ընկճում են աղաթթվի սեկրեցիան, բարձրացնում են բիկարբոնատների և լորձի սեկրեցիան, լավացնում են լորձաթաղանթի միկրոցիրկուլյացիան, խթանում են լորձաթաղանթի բջիջների ռեգեներացիան՝ այսպիսով դրսևորում են գաստրոպրոտեկտիվ ազդեցություն: PGE₂-ը ընկճում է նաև գաստրինի սեկրեցիան:

Misoprostol-ը PGE₁-ի նմանակն է: Ընկճում է ստանդրսահյուրի բազալ և խթանված սեկրեցիան: Misoprostol-ը լավացնում է լորձաթաղանթի արյունահոսքը, մեծացնում լորձի և բիկարբոնատների արտադրությունը:

Հաճախ առաջացնում է փորլուծություն, որը սահմանափակում է դրա կիրառումը:

Կիրառվում է ՈՍՀԲԴ պայմանավորված խոցային բարդությունների կանխման կամ բուժման նպատակով: Ներկայումս առկա է ՈՍՀԴ հետ զուգակցած դեղ՝ Arthrotec (Misoprostol +Diclofenac)

Carbenoxolon

Ուժեղացնում է լորձի արտադրությունը: Կարբենօքսոլոնն արգելակում է Pg-ների ինակտիվացմանը մասնակցող ֆերմենտներին: Միաժամանակ ընկճվում է պեպսինոգենի արտադրությունը և դրա վերածումը պեպսինի:

Կողմնակի ազդեցություններ: Կարբենօքսոլոնն ունի ստերոիդանման կառուցվածք և միներալոկորտիկոիդային ակտիվություն, որն արտահայտվում է ջրի և Na^+ -ի պահմամբ, առաջանում են այտուցներ, հիպերտենզիա: Սպիրոնոլակտոնը (միզամուղ է) վերացնում է այդ ազդեցությունները, սակայն ընկճում է վերջինիս թերապևտիկ էֆեկտը:

4. Հակահելիկոբակտերային դեղեր

H. pylori-ն /Hp/ գրամ-բացասական, անաէրոբ մանրէ է: Վերջինիս համար ընկալիչ է հանդիսանում ստամոքսի էպիթելի բջիջներում գտնվող քայքայումն արագացնող գործոնը (decay accelerating factor, DAF): Hp կաչում է DAF ընկալիչ ունեցող բջիջներին և խթանում խոցագոյացումը: *Helicobacter pylori*-ն արտադրում է մի շարք ֆերմենտներ՝ մուցինազա, պրոտեազա, ուռեազա, կատալազա:

Ուռեազան խթանում է միզաթթվի հիդրոլիզը՝ ամոնիակի առաջացումը, որն հիմնայնացնում է ստամոքսի անթրալ մասը: Միառժամանակ ամոնիակը, պատելով մանրէն, պաշտպանում է նրան: Մյուս կողմից, հիմնայնացման հետևանքով խթանվում է գաստրինի և հետևաբար HCl-ի սեկրեցիան:

H. pylori-ին ուժեղացնում է IL2 և այլ ցիտոկինների արտադրությունը, ակտիվացնում է նեյտրոֆիլները նպաստելով քրոնիկական բորբոքային գաստրիտի առաջացմանը:

H. pylori-ի էռադիկացիայի (լրիվ ոչնչացում) նպատակով կիրառվում են՝

1. Հակաբիոտիկներ՝ Clarithromycinum, Azithromycin, Tetracyclinum, Amoxicillinum
2. Նիտրոիմիդազոլներ՝ Metronidazole, Tinidazole
3. Նիտրոֆուրանի ածանցյալներ՝ Furazolidon
4. *H. pylori*-ի ադիեզիան ընկճող դեղեր՝ Ecabet

5. Հակա- *H. pylori* պատվաստանյութ:

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

1. Ընտրել H_2 հակահիստամինային դեղ – պրոտոնային պոմպի ինհիբիտոր – խոլինոպաշարիչ – անտացիդ ճիշտ հաջորդականությունը՝

ա) Maalox – Pirenzepine – Lansoprazole – Ranitidine

բ) Cimetidine – Omeprazole – Pirenzepine – Maalox

գ) Famotidine – Maalox – Lansoprazole – Pirenzepine

դ) Ranitidine – Pirenzepine – Lansoprazole – Maalox

2. Rabeprazole – ըն արգելակում է՝

ա) ներբջջային H^+/K^+ -ATP-ազան

բ) ացետիլխոլինային M_1 ընկալիչները

գ) պրոստագլանդինային ընկալիչները

դ) հիստամինային H_2 ընկալիչները

Natrii hydrocarbonas-ի էֆեկտներն են՝

1. ստամոքսի pH-ի կայուն իջեցում

2. ակալոզի զարգացում

3. աղաջրային փոխանակության խախտում

4. անդրադարձի համաախտանիշի առաջացման

բացակայություն

ա) 1,2 բ) 3,4 գ) 2,3 դ) 1,2,3

De- Nol - ը

1. խոցը ծածկում է պոլիմերազլիկոպրոտեինային կոմպլեքսի սպիտակ պաշտպանիչ շերտով

2. ադսորբում է պեպսինը

3. բարձրացնում է էնդոգեն P-g-ի քանակը

4. խթանում է լորձարտադրությունը

ա) բոլորը բ) 2,3,4 գ) 1,3,4 դ) 1,2,3

Հիմնական դեղերի ցանկ

Sucralfate - դեղահատեր 1,0

Bismuthi subcitratum (De- Nol) - դեղահատեր 120մգ

Omeprazolum - դեղահատեր 0,02

Կարդիոտոնիկ դեղեր

Կարդիոտոնիկ դեղեր համարվում են այն դեղերը, որոնք սրտային անբավարարության ժամանակ բարձրացնում են սրտամկանի կծկման ուժը:

Սրտային անբավարարության (ՍԱ) պայմաններում սրտամկանի պոմպային ֆունկցիայի անլիարժեքության պատճառով սրտամկանը չի կարողանում ծայրամասային հյուսվածքներին ապահովել համապատասխան արյունամատակարարման համար անհրաժեշտ արյան թոպեական ծավալով կամ հարաբերականորեն նորմալ թոպեական ծավալը և ծայրամասային հյուսվածքների արյունամատակարարումը ապահովվում է սրտամկանի նորմալից բարձր ծանրաբեռնված աշխատանքի շնորհիվ:

Սրտային անբավարարության զարգացման պաթոգենետիկ ուղիները

ՍԱ 70-75% դեպքերում դիտվում է սրտի սիստոլիկ ֆունկցիայի խանգարում, որի պարագայում դիտվում է փորոքների պոմպային ֆունկցիայի նվազում, հետևապես նաև սրտի հարվածային և թոպեական ծավալի (սրտի արտամղման ծավալ) նվազում:

25-30% դեպքերում ՍԱ հիմքում ընկած է փորոքների դիաստոլիկ ֆունկցիայի խանգարումը: ՍԱ այս տարրատեսակը զարգանում է այն ժամանակ երբ խանգարված է փորոքների դիաստոլիկ արյունալեցումը կամ թուլացումը:

Ընդհանուր առմամբ, ՍԱ ժամանակ նկատվում են 3 կարևոր հեմոդինամիկ ցուցանիշների խանգարում՝

1. սրտամկանի արտամղման ծավալի իջեցում,
2. հետբեռնվածության բարձրացում,
3. նախաբեռնվածության բարձրացում:

Ուստի, ՄԱ բուժման համար կիրառում են՝

- կարդիոտոնիկ դեղեր (դրական ինոտրոպ դեղեր), որոնք ուժեղացնում են սրտամկանի կծկման ուժը և մեծացնում են սրտի արտամղման ծավալը,

- դեղեր, որոնք իջեցնում են նախա- և հետբեռնվածությունը՝ միզամուղներ, անոթալայնիչներ, ՌԱԱՀ-ընկճող դեղեր,

- օրգանիզմի նյարդահումորալ համակարգը կարգավորող և սրտի ռեմոդելավորումը կանխող դեղեր (β -ադրենոպաշարիչներ, ՌԱԱՀ- ընկճող դեղեր):

Կարդիոտոնիկ դեղեր

Կարդիոտոնիկ դեղերի դասակարգումը

1. Սրտային գլիկոզիդներ /ՄԳ/ – **Strophanthine, Digoxin, Corglycon**

2. Սիմպաթոմիմետիկ դեղեր՝

- β -ադրենոխթանիչներ - **Prenalterol, Xamoterol**
- Կատեխոլամիններ և դրանց ածանցյալներ – **Dopamine, Dobutamine**

3. Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճողներ (**ՖՂԷ**)՝
բիպիրիդինի ածանցյալներ – **Amrinone, Milrinone**

4. խառը մեխանիզմով օժտված կարդիոտոնիկ դեղեր – **Vesnarinone**

Կարդիոտոնիկ դեղերին ներկայացվող պահանջներն են՝

1. Հաճախասրտության նվազեցում

2. Սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի բարձրացման բացակայություն
3. Կենտրոնական երակային ճնշման նվազեցում
4. Նախասիրտ-փորորքային հաղորդականության վրա ազդեցության բացակայություն
5. Ներքին ընդունման դեպքում արդյունավետություն և ազդեցության երկարատևություն:

1. Սրտային գլիկոզիդներ

Սրտային գլիկոզիդները (ՍԳ) ազոտ չպարունակող, բուսական ծագում ունեցող դեղեր են, որոնք բարձրացնում են սրտամկանի կծկման ուժը, առանց վերջինիս՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի մեծացման:

ՍԳ ժողովրդական բժշկության մեջ կիրառվել են 500-1200թթ. որպես փսխեցուցիչ միջոցներ, իսկ 1785 թ. Ուիտերինգը նկարագրեց և հիմնավորեց դրանց կիրառումը:

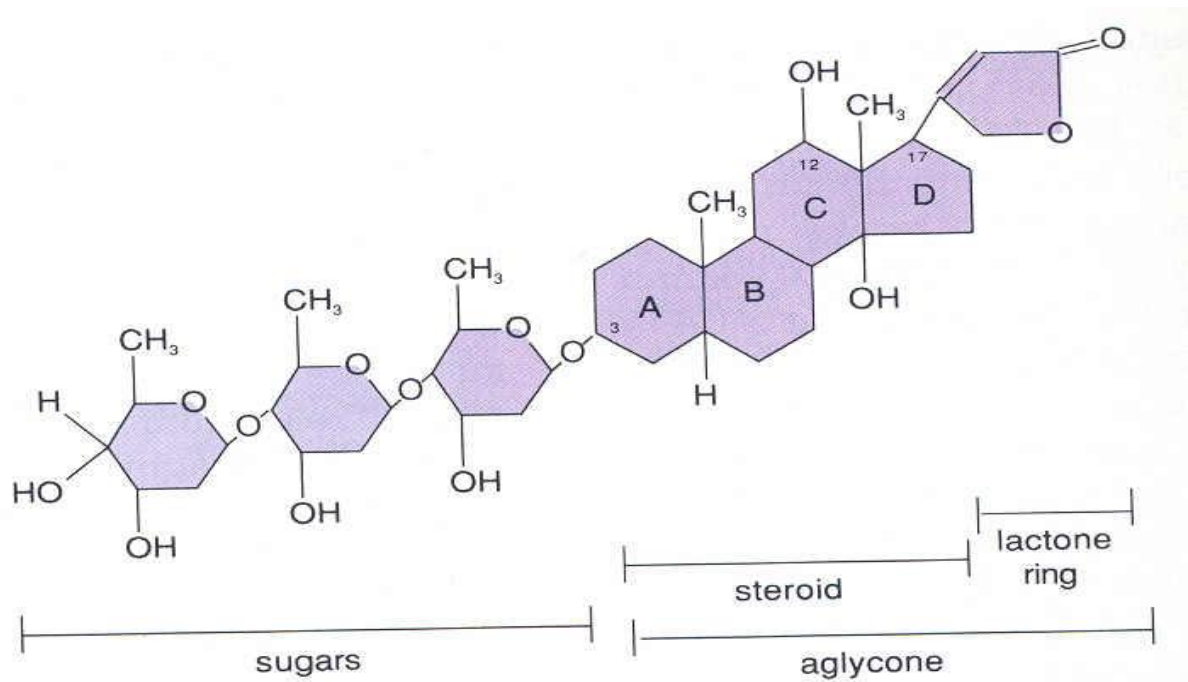
ՍԳ հիմնականում ստացվում են *Digitalis purpurea* (մատնոցուկի տերևներից), *Strophanthus kombe* (ստրոֆանտի սերմերից), *Convallaria majalis* (հովտաշուշան) և այլ բույսերից:

Սրտային գլիկոզիդների քիմիական կառուցվածքը

ՍԳ կազմված են ոչ շաքարային մասից (ագլիկոն կամ գենին), որը ներկայացված է ցիկլոպենտանոպերիդրոֆենանտրենային օղակի ձևով, որին միացած է 5-անդամանի լակտոնային օղակը (կարդենոլիդների խումբ) կամ 6-անդամանի չհագեցած լակտոնային օղակը (բուֆադիենոլիդների խումբ) և շաքարային

մասից՝ գլիկոնից: ՍԳ մեծամասնությունը հանդիսանում են կարդենոլիդներ: Շաքարային մասը իր հերթին բաղկացած է բնության մեջ լայնորեն տարածված շաքարներից (D-գլյուկոզա, D-ֆրուկտոզա, D-քսիլոզա, L-ռամնոզա) և միայն ՍԳ կազմի մեջ մտնող շաքարներից (D-դիգիտոքսոզա, D-ցիմարոզա, D-օլեանդրոզա): Յուրահատուկ շաքարներ պարունակող ՍԳ լյարդում դանդաղ են ենթարկվում կենսաձևափոխման, հետևաբար ունեն ազդեցության ավելի երկար տևողություն: Գենինը գերազանցապես ապահովում է ՍԳ ֆարմակոդինամիկ ակտիվությունը, իսկ գլիկոնը հիմնականում՝ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները: Հիդրոքսիլ խմբերի քանակությունով է պայմանավորված ՍԳ բևեռացման աստիճանը, և հետևապես ճարպերում կամ ջրում դրանց լուծելիության աստիճանը (Նկար 1):

Նկար 1: ՍԳ քիմիական կառուցվածքը



ՄԳ դասակարգումը

ՄԳ դասակարգվում են ըստ իրենց բևեռացման աստիճանի, ըստ որի առկա են՝

1. Բևեռացված ՄԳ –**Strophanthine, Corglycon**
2. Միջանկյալ բևեռացումով ՄԳ–**Digoxin, Celanide**
3. Չբևեռացված ՄԳ–**Digitoxin**

Սրտային գլիկոզիդների Ֆարմակոդինամիկան

ՄԳ ազդեցության հիմնական թիրախն է՝ Na^+/K^+ -ԱԵՖազան, որն իրենից ներկայացնում է թաղանթային փոխադրիչ, դասավորված է սարկոլեմայի արտաքին մակերեսին, կոչվում է նաև նատրումական պոմպ: Այն կազմված է α - և β - ենթամիավորներից: ՄԳ միանում են α -ենթամիավորի սուլֆհիդրիլ խմբերի հետ և պաշարում վերջինիս ֆոսֆորիլացված ձևը: Արտաբջջային K^+ -ական իոնների մակարդակի բարձրացումը հանգեցնում է այս սուլֆհիդրիլային խմբերի դեֆոսֆորիլացման, որի հետևանքով ՄԳ արդյունավետությունը նվազում է: Թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում ՄԳ 35%-ով և դարձելի կերպով ընկճում են Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի ֆոսֆորիլացված ձևը:

ՄԳ սրտային բնույթի դեղաբանական էֆեկտներին են պատկանում՝

1. դրական ինոտրոպ
2. բացասական քրոնոտրոպ
3. բացասական դրոմոտրոպ
4. դրական տոնոտրոպ

5. դրական բաթմոտորոպ

1. Դրական ինոտրոպ ազդեցություն

Ինչպես հայտնի է յուրաքանչյուր ապաբևեռացման ժամանակ Na^+ և Ca^{2+} իոնները ներթափանցում են դեպի բջիջ: Այս պարագայում Ca^{2+} իոնները, ներթափանցելով բջիջ L -տիպի Ca^{2+} մղանցքներով, խթանում են (կայծ տվող Ca^{2+} իոններ) սարկոպլազմատիկ ցանցի ռիանոդինային ընկալիչները (RyR), ինչն էլ բերում է սարկոպլազմատիկ ցանցում կուտակված Ca^{2+} իոնների ձերքագատմանը դեպի ցիտոպլազմա: Նմանատիպ Ca^{2+} -խթանված Ca^{2+} իոնների ներբջջային մակարդակի բարձրացումը բավարար է Ca^{2+} -իոնների կողմից տրոպոնին-տրոպոմիոզինային կոմպլեքսի ընկճման համար, ինչը բերում է ակտոմիոզինային համակարգի վրա այս կոմպլեքսի ընկճող ազդեցության վերացման և ակտին-միոզին փոխազդեցության խթանման: Բացի այդ Ca^{2+} իոնները ակտոմիոզինային փոխազդեցության համար ապահովում են էներգիա, քանի որ խթանում են նաև միոզինային ԱԵՖ-ազ ֆերմենտը:

Վերաբևեռացման ժամանակ Ca^{2+} -ական իոնների հեռացումը բջջից իրականացվում է մի քանի ճանապարհներով՝

1. Սարկոլեմայում տեղակայված $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչ (NCX): Այս փոխադրիչը բջիջ է բերում Na^+ - ական երեք իոն, որի փոխարեն բջջից դուրս է բերում Ca^{2+} -ական մեկ իոն: Այն չի օգտագործում ԱԵՖ-ի էներգիա, աշխատանքը կախված է ներբջջային Na^+ -ական իոնների խտությունից:

Որքան ցածր է Na^+ իոնների ներբջջային էլքային մակարդակը, այնքան ավելի բարձր է դրա կողմից կալցիումական իոնների դուրս բերման ինտենսիվությունը և հակառակը, ներբջջային Na^+ իոնների մակարդակի բարձրացման պարագայում կալցիումական իոնների դուրս բերման ինտենսիվությունը նվազում է և անգամ կարող է դադարել:

2. Սարկոպլազմատիկ ցանցում տեղակայված Ca^{2+} -ԱԵՖ-ազ (SERCA2), որի շնորհիվ սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումում տեղի է ունենում Ca^{2+} իոնների վերապահեստավորում:

3. Սարկոլեմայում տեղակայված Ca^{2+} -ԱԵՖ-ազ, որի շնորհիվ կալցիումական իոնները դուրս են բերվում բջջից դուրս:

Վերաբեռացման ժամանակ K^+ և Na^+ իոնների էլքային մակարդակները /հանգստի պոտենցիալ/ վերականգնվում են Na^+/K^+ -ԱԵՖազի օգնությամբ, որը բջջից հեռացնում է երեք Na^+ իոն և ներս է բերում երկու K^+ իոն: Այս պրոցեսը ակտիվ պրոցես է և պահանջում է ԱԵՖ-ի էներգիա /նկար 2/:

ՍԳ պաշարելով Na^+/K^+ -ԱԵՖազը, նվազեցնում են բջջից Na^+ -ական իոնների դուրս բերումը՝ բարձրացնելով ցիտոպլազմայում վերջիններիս քանակությունը: Ներբջջային Na^+ -ական իոնների մակարդակի բարձրացումը բերում է $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչով միջնորդավորված ներբջջային Ca^{2+} իոնների դուրս բերման նվազմանը և յուրաքանչյուր ապաբեռացման ժամանակ Ca^{2+} կրկնվող մուտքը հանգեցնում է կարդիոմիոցիտներում Ca^{2+} իոնների կուտակմանը:

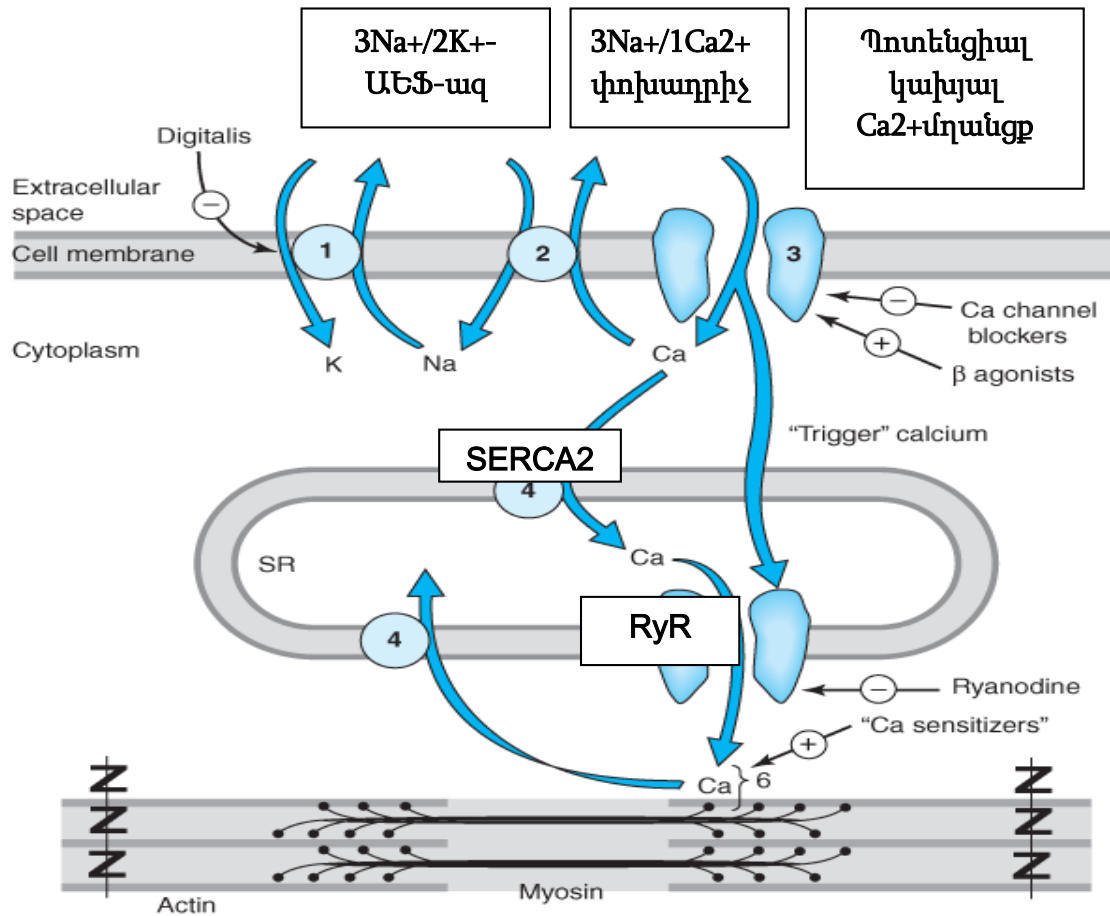
ՍԳ թերապևտիկ դեղաչափերը չեն ազդում սարկոլեմայի և սարկոպլազմատիկ ցանցի Ca^{2+} - ԱԵՖ-ազի վրա (նկար 2):

ՍԳ դրական ինոտրոպ ազդեցության այլ մեխանիզմներին են պատկանում՝

- սարկոպլազմատիկ ցանցի ռիանոդինային ընկալիչների (RyR) խթանումը, ինչն էլ բերում է սարկոպլազմատիկ ցանցում կուտակված Ca^{2+} իոնների ձերքագատմանը դեպի ցիտոպլազմա: Նմանատիպ մեխանիզմով օժտված են միայն ճարպալույծ ՍԳ:

- ՍԳ կողմից Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի կոնֆորմացիոն փոփոխությունների առաջացումը, որը նույնպես բնորոշ է միայն ճարպալույծ ՍԳ: Այս պարագայում նույնպես նվազում է Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի ակտիվությունը՝ խախտելով սարկոլեմայի ֆոսֆոլիպիդների հետ վերջինիս կապը:

Նկար 2: ՄԳ ազդեցության մեխանիզմը



Copyright © 2007 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

2. Բացասական քրոնոտրոպ (սինուսային հանգույցում իմպուլսների առաջացման հաճախականության իջեցում) և դրոմոտրոպ (սինուսային հանգույցից դեպի նախասիրտ-փորորային հանգույց իմպուլսների հաղորդման արագության դանադադեցում) ազդեցություն

Բացասական քրոնոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. Սինուսային հանգույցի ուղղակի ընկճում (միայն բացասական քրոնոտրոպ էֆեկտի համար)

2. Վիսցերոկարդիալ ռեֆլեքսի խթանում, որի հիմքում ընկած է բարոընկալիչների սենսիտիզացիան /ՍԳ բարձրացնում են տարբեր խթանների նկատմամբ ճնշընկալիչների զգայունությունը/: ՍԳ դրական ինտերոպ ազդեցությունը բերում է ռեֆլեքսաժին գոտիներում (աորտայի աղեղ, կարոտիսյան ծոց) բարոընկալիչներից սկիզբ առնող ռեֆլեքսների ուժեղացմանը: Արդյունքում բարոընկալիչներով ընթացող գրգիռները ընկճում են սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը՝ խթանելով թափառող նյարդի ակտիվությունը:

3. Կարդիոկարդիալ ռեֆլեքսի խթանում, որի հիմքում ընկած է սրտամկանի մեխանո- և քեմոընկալիչների սենսիտիզացիան: ՍԳ կողմից սրտամկանի հարվածային ծավալի բարձրացումը, հետևապես փորոքների վերջնական դիաստոլիկ ծավալի նվազումը և արյան թթվածնով հագեցման բարելավումը բերում են քեմո- և մեխանոընկալիչներով միջնորդավորված գլխուղեղի սիմպաթիկ կենտրոնի արգելակման և թափառող նյարդի կենտրոնի ակտիվացման:

4. ՍԳ կողմից թափառող նյարդի կենտրոնի անմիջական դրդում:

5. Սրտամկանում խոլիներգիկ գրգռափոխանցման ուժեղացում, քանի որ ՍԳ խոլիներգիկ սինապսներում խթանում են ագետիլխոլինի ձերքազատումը:

6. Նախասիրտ-փորոքային հանգույցի արդյունավետ ռեֆրակտեր շրջանի երկարաձգում /միայն բացասական դրոմոտրոպ էֆեկտի համար/:

ՍԳ բուժիչ դեղաչափերի պայմաններում ցուցաբերում են գերազանցապես պարասիմպաթոմիմետիկ ազդեցություն: Քանի որ փորոքների հետ համեմատած՝ նախասրտերը ստանում են առավել հարուստ խոլիներգիկ նյարդավորում, վերոհիշյալ ազդեցությունը գերակշռում է նախասրտերում և նախասիրտ-փորոքային հանգույցում և նվազագույնն է փորոքներում և Պուրկինյեի վերջավորություններում: Բացասական քրոնոտրոպ էֆեկտի շնորհիվ ՍԳ կարդիոտոնիկ ազդեցությունը չի գուցորդվում սրտամկանի կողմից թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի մեծացմամբ:

Համարժեք դեղաչափերի պայմաններում բոլոր ՍԳ օժտված են նույնատիպ կարդիոտոնիկ ազդեցությամբ, բայց միևնույն ժամանակ տարբերվում են բացասական քրոնոտրոպ ազդեցությամբ: Այսպես, մատուտակից ստացվող ՍԳ՝ դիգիտոքսինը, դիգոքսինը, ցելանիդը օժտված են առավելագույն բացասական քրոնոտրոպ ազդեցությամբ:

ՍԱ բացակայության պայմաններում ՍԳ կողմից ցուցաբերվող բացասական քրոնոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցությունը շատ թույլ է արտահայտված:

3.Դրական տոնոտրոպ ազդեցություն:

ՍԳ կողմից սրտամկանում նյութափախանակային և հեմոդինամիկ դրական տեղաշարժերի զարգացումը, ինչպես նաև Ca^{2+}

իոնների խտության մեծացումը նպաստում են փորոքի պատի լարվածության բարձրացմանը:

Այսպիսով վերոհիշյալ բոլոր էֆեկտների, հատկապես՝ դրական ինոտրոպ և բացասական քրոնո- ու դրոմոտրոպ շնորհիվ ՍԳ, ուժեղացնելով սրտամկանի կծկման ուժը, չեն առաջացնում հաճախասրտություն, հետևապես և սրտամկանի թթվածնի հանդեպ պահանջի բարձրացում, ինչը բնորոշ է այլ խմբերի կարդիոտոնիկ դեղերին:

4. Դրական բաթմոտրոպ ազդեցություն (սրտամկանի դրդունակության բարձրացում)

Բուժիչ դեղաչափերի պայմաններում ՍԳ ազդեցությամբ դիտվում է գործողության պոտենցիալի տևողության կարճացում, որը միջնորդավորված է ներբջջային կալցիումական իոնների մակարդակի բարձրացմամբ:

Գերդեղաչափման պարագայում դիտվում է ներբջջային Ca^{2+} իոնների մակարդակի առավել արտահայտված բարձրացում, ինչպես նաև ներբջջային կալիումական իոնների մակարդակի նվազում, ինչը սրտի հաղորդչական համակարգի բջիջներում հանգեցնում է դրդման շեմքի նվազման, թաղանթային հանգստի պոտենցիալի տատանման, հետբևեռացման զարգացման, դրդման էկտոպիկ օջախների ձևավորման, հետևապես՝ տարբեր ռիթմաշեղումների առաջացման:

Թերապևտիկ դեղաչափերով ՍԳ-ի ԷՍԳ տվյալներին են պատկանում՝ P-Q ինտերվալի չափավոր երկարացումը և S-T սեգմենտի իջեցումը:

ՍԳ հեմոդինամիկ էֆեկտները

ՍԱ պայմաններում ՍԳ առաջացնում են դրական հեմոդինամիկ տեղաշարժեր՝

1. ՍԴԾ մեծացում (չնայած նրան որ վերանում է հաճախասրտությունը), որը պայմանավորված է սրտի կծկման ուժի մեծացմամբ: Սրտի արտամղման ծավալի մեծացումը հանգեցնում է նաև սիմպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսի նվազման, որն էլ իր հերթին նվազեցնում է հետքեռնվածությունը:

2. Հետքեռնվածության նվազում, որը պայմանավորված է զարկերակային ճնշման իջեցմամբ (ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության ընկճում):

3. Նախաքեռնվածության նվազում, որը պայմանավորված է երակային ճնշման իջեցմամբ և շրջանառող արյան ծավալի փոքրացմամբ:

4. Արյան փոքր շրջանառությունում ճնշման իջեցում:

5. Արյունահոսքի արագության մեծացում, արյան ռեոլոգիական հատկությունների բարելավում:

Սրտային գլիկոլիդների ազդեցությունը այլ

օրգան-համակարգերի վրա

ՍԳ ազդում են բոլոր դրդունակ հյուսվածքների վրա՝ ներառելով հարթ մկանները և ԿՆՀ: Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի ընկճումը խթանում է ինչպես նեյրոնների, այնպես էլ հարթ մկանների ինքնաբուխ ակտիվությունը:

ԿՆՀ: Կենտրոնական ազդեցություններին են պատկանում թափառող նյարդի կենտրոնի և քեմոընկալիչային գոտու դրդումը: Շատ հազվադեպ կարող են առաջացնել տեսիլքներ և տեսողական խափանումներ (գունային ընկալման խանգարում):

Հիպոթալամուսի խթանման կամ ծայրամասում էստրոգենների ազդեցության խթանման շնորհիվ երբեմն կարող է զարգանալ գինեկոմաստիա:

ԱՍՀ: Ադեստամոքսային համակարգի կողմից կարող են դիտվել ախորժակի կորուստ, սրտխառնոց, փսխում, փորլուծություն (դիարեա): Փսխումը կարող է պայմանավորված լինել նաև ԿՆՀ-ի տրիգերյան գոտու խթանմամբ:

Միզասեռական համակարգ: ՍԳ բարելավում են երիկամների արյունամատակարարումը (շնորհիվ դրական ինոտրոպ ազդեցության) և խթանում են միզագոյացումը, որը բերում է ՍԱ հիվանդների մոտ շրջանառող արյան ծավալի փոքրացման և ծայրամասային այտուցների վերացման: Բացի այդ ՍԳ օժտված են նաև հակաալդոստերոնային ազդեցությամբ, որի մեխանիզմներն են՝

- ռենինի սինթեզի ընկճումը,
- լյարդի արյունամատակարարման բարելավումը, որն էլ ակտիվորեն չեզոքացնում է ալդոստերոնը,
- ՍԳ, ունենալով ալդոստերոնին համանման կառուցվածք, բացասական հետադարձ կապի միջոցով մակերիկամների կեղևում ընկճում են ալդոստերոնի սինթեզը:

ՍԳ հակաալդոստերոնային ազդեցության շնորհիվ նվազում է նաև հակադիուրետիկ հորմոնի սինթեզը, որն էլ և հանգեցնում է

ջրի և նատրիումի հետներծծման նվազման, միզամուղ ազդեցության, ինչպես նաև օրգանիզմում կալիումական իոնների պահման:

ՍԱ հետ չկապված այտուցների դեպքում ՍԳ անարդյունավետ են:

Սրտային գլիկոզիդների ֆարմակոկինետիկան

ՍԳ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները փոխկապակցված են դրանց բնեռացման աստիճանի հետ:

Բնեռացված ՍԳ տարբերվում են չբնեռացված ՍԳ հետևյալ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններով՝

1. արյան սպիտակուցների հետ չեն առաջացնում կոմպլեքս միացություններ,
2. օժտված են արագ ազդեցությամբ,
3. օրգանիզմում գրեթե չեն կուտակվում,
4. վատ են լուծվում ճարպերում, բայց լավ են լուծվում ջրում,
5. աղիներից վատ են ներծծվում,
6. արտազատվում են հիմնականում երիկամներով (մինչդեռ չբնեռացված ՍԳ արտազատվում են հիմնականում լեղիով),
7. կարելի է նշանակել օրը մինչև 4 անգամ (իսկ չբնեռացված ՍԳ՝ 1 անգամ),
8. տեղաբաշխման ծավալը փոքր է (մինչդեռ դիգոքսինի տեղաբաշխման ծավալը կազմում է 6-8լ/կգ),

9. նշանակվում են հիմնականում հարմարադական ճանապարհով (չբեռացված ՍԳ՝ հիմնականում մարսողական ճանապարհով):

Ստամոքսում սննդի առկայությունը դժվարեցնում է դիգոքսինի և դիգիտոքսինի ներծծումը:

Բոլոր ՍԳ գերազանցապես կուտակվում են կմախքային մկաններում /ոչ ճարպային հյուսվածքում/, հետևապես՝ հյուծված հիվանդների մոտ արյան մեջ ՍԳ խտությունը կարող է շատ ավելի բարձր լինել:

Դիգոքսինը արտազատվում է հիմնականում երիկամների միջոցով (կծիկային ֆիլտրացիա), անփոփոխ վիճակում: Այդ պատճառով երիկամային անբավարարությունով հիվանդների մոտ դիգոքսինի դեղաչափը պետք է կրճատվի:

Բնակչության մոտ 10%-ը կրում է աղիքային բակտերիա՝ *Eubacterium lentum*, ինչը կարող է դիգոքսինին վերածել ոչ ատիվ մետաբոլիտի, որի պատճառով որոշ մարդկանց մոտ դիգոքսինի բուժիչ դեղաչափերի պայմաններում կարող է բացակայել վերջինիս արդյունավետությունը: Այս իսկ պատճառով ստեղծվել է դիգոքսինի հատուկ դեղաձև՝ պարկուճներ (LANOXICAPS), որոնք ապահովում են վերջինիս ավելի բարձր կենսամատչելիությունը:

Սրտային գլիկոզիդներով թունավորում

Քանի որ ՍԳ օժտված են նեղ թերապևտիկ ինդեքսով ՍԳ-ով թունավորումը հանդիպում է բավականին հաճախ:

Թունավորման սրտային ախտանիշները

ՄԳ թունավորման հիմքում ընկած է Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի 60%-չափով ընկճումը, որը հանգեցնում է հիպոկալիհիստիայի և հիպերկալցիեմիայի զարգացման: Քանի որ, սրտամկանի հետ համեմատած, սրտի հաղորդչական համակարգի Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի զգայունությունը ՄԳ-ի նկատմամբ 2,5 անգամով ավելի բարձր է, ՄԳ -ով թունավորման դեպքում գերազանցապես դիտվում են սրտային ախտանիշներ, հիմնականում ռիթմաշեղումների տեսքով՝ փորոքային էքստրասիստոլաներ, նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության տարբեր աստիճանի պաշարումներ:

Թունավորման արտասրտային նշանները

Դիսպեպտիկ երևույթներ

1. ախորժակի բացակայություն,
2. սրտխառնոց, փսխում,
3. սպաստիկ բնույթի որովայնային ցավեր (թափառող նյարդի տոնուսի բարձրացում),
4. միջընդերային անոթների սպազմի հետևանքով աղիների նեկրոզի զարգացման հավանականություն:

Նյարդաբանական դրսևորումներ

1. գլխացավ, մկանային թուլություն
2. տեսիլքներ, ցնցումներ
3. միկրո-, մակրո-, քսանտոպսիա առարկաները երևում են դեղին կամ կանաչ գույնով ներկված:

ՄԳ-ով թունավորման բուժումը

Անմիջապես դադարեցնել ՄԳ բուժումը: Անհապաղ միջոցառումները ներառում են՝

1. ֆիզիկական ներհակորդների կիրառում՝ ակտիվացած ածուխ կամ խոլեստիրամին,
2. գուգորդոլ հիպոկալիեմիայի առկայության դեպքում՝ վերջինիս վերացում (պանանգինի կան բևեռացած խառնուրդի կիրառում),
3. հիպերկալցիեմիայի վերացում՝ կոմպլեքս առաջացնող միացությունների ն/ե ներմուծում՝ նատրումի ցիտրատ, էթիլեն-դիամինտետրաքաջախաթթվի երկնատրումական աղ,
4. հակաառիթմիկ դեղերի կիրառում՝ լիդոկաին, β-ադրենո-պաշարիչներ
5. արյան մեջ առկա ՄԳ քիմիական ակտիվազերծում, սուլֆհիդրիլ խմբերի դոնատորների կիրառում՝ ունիթիոլ մ/մ, կամ դիգոքսինի և դիգիտոքսինի նկատմամբ հատուկ հակամարմինների՝ Fab- ֆրագմենտների ն/ե ներմուծում,
6. դեղորայքային բուժման անարդյունավետության դեպքում՝ էլեկտրոիմպուլսային բուժում:

Սրտային գլխկոզիդների կիրառման ցուցումները

1. Սուր սրտային անբավարարություն (բայց ոչ սրտամկանի ինֆարկտով պայմանավորված), քրոնիկ սիստոլիկ կամ խառը սրտային անբավարարություն: Այս դեպքում գործնականորեն կիրառվում է ՄԳ դրական ինոտրոպ ազդեցությունը:

2. Սրտային անբավարարության զարգացման կանխարգելում՝ այն հիվանդությունների ժամանակ, որոնց ընթացքը կարող է բարդանալ ՍԱ (ծանր աստիճանի թոքաբորբեր, տաբեր տեսակի թունավորումներ, ռևմոկարդիտներ):

3. Վերփորոքային պարոքսիզմալ տախիառիթմիաներ, նախասրտերի թրթռում, շողացում (անկախ ՍԱ առկայությունից): Այս դեպքում կիրառվում է ՍԳ բացասական քրոնո- և դրոմոտրոպ ազդեցությունները:

Սուր ՍԱ ժամանակ հիմնականում կիրառվում են բևեռացված ՍԳ, իսկ քրոնիկ ՍԱ դեպքում՝ միջանկյալ բևեռացմամբ ՍԳ:

Ոչ գլիկոզիդային բնույթի կարդիոտոնիկ դեղեր

2. Միմպաթոմիմետիկ դեղեր

β-ադրենոխթանիչներ - Prenalterol, Xamoterol

Ներկայումս չեն կիրառվում, քանի որ ՔՍԱ հիվանդների մոտ էականորեն բարձրացնում են սրտանոթային մահացության ցուցանիշները:

Կատեխոլամիններ և դրանց ածանցյալներ

Dopamine: Դոֆամինը ընդերածին կատեխոլամին է:

Ֆարմակոդինամիկա: Դոֆամինի դեղաբանական և հեմոդինամիկ էֆեկտները կրում են դեղաչափ-կախյալ բնույթ: *Ցածր դեղաչափերով* (2 մկգ/կգ/րոպեում), դոֆամինը, խթանելով հարթ մկանների դոֆամիներգիկ ընկալիչները՝ D1>D2 (ցԱՄՖ – կախյալ թուլացում) և նախասինապսային D2 ընկալիչները (նորադրենալինի ձերբագատման նվազում և անոթների հարթ

մկանների ադրեներգիկ խթանման նվազում), առաջացնում է անոթների լայնացում: Վերոհիշյալ ընկալիչները գերակայում են միջընդերային և երիկամային զարկերակներում: Նմանատիպ դեղաչափով դոֆամինի ն/ե ինֆուզիան բարելավում է երիկամների արյունամատակարարումը, հետևապես նաև կծիկային քամազատումը, հատկապես ՍԱ տառապող այն հիվանդների մոտ, որոնք կայուն են միզամուղներով բուժման նկատմամբ: Բացի այդ դոֆամինը, երիկամների խողովակների էպիթելիալ բջիջների վրա ցուցաբերելով ուղղակի ազդեցություն, նույապես խթանում է միզագոյացումը:

Միջանկյալ դեղաչափերով (2-5 մկգ/կգ/ր), դոֆամինը ուղղակիորեն խթանում է սրտի β_1 -ադրենոռնկալիչները՝ մեծացնելով սրտի կծկման ուժը և արտամղման ծավալը: ***Բարձր դեղաչափերով (5-15 մկգ/կգ/ր),*** խթանում է նախասինապսային β_2 -ադրենոռնկալիչները և հետևապես նախասինապսային վերջավորություններից նորադրենալինի ձերբազատումը: Այս մեխանիզմի միջոցով զարգանում է հաճախասրտություն, ընդհուպ մինչև ռիթմաշեղումներ: Բացի այդ **15 մկգ/կգ/ր** և ավել դեղաչափերի պայմաններում դրդում է α_1 -ադրենոռնկալիչները՝ բերելով ծայրամասային զարկերակների և երակների, այդ թվում նաև երիկամների անոթների սեղման: Նմանատիպ բարձր դեղաչափերը հազվադեպ են կիրառվում ՍԱ բուժման համար, քանի որ կտրուկ կերպով բարձրացնում են հետքեռնվածությունը, որն էլ վատթարացնում է ՍԱ ընթացքը:

Ֆարմակոկինետիկա: Դոֆամինը օգտագործվում է միայն ն/ե ճանապարհով: Ն/ե ինֆուզիայից հետո ազդեցությունը

պահպանվում է 10 ր., քանի որ ՄԱՕ ֆերմենտի մասնակցությամբ արագ չեզոքանում է: Արտազատվում է երիկամներով:

Կողմնակի էֆեկտները: Հաճախասրտություն (համեմատած դոբուտամինի հետ՝ ավելի է արտահայտված), ռիթմաշեղումներ, ծայրամասային անոթների հիվանդությունների սրացում, սրտխառնոց, փսխում: Բարձր դեղաչափերի դեպքում՝ ստամոքսային արյունահոսություններ, ծայրամասային արյան շրջանառության վատթարացում, ընդհուպ մինչև գանգրենայի զարգացում: Բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների մոտ դոֆամինը կարող է հրահրել գրոհների առաջացումը:

Կիրառման ցուցումները:

1. ռեֆրակտեր ՍԱ
2. կարդիոգեն շոկ
3. տրավմատիկ, տոքսիկ, հետվիրահատական, հիպովոլեմիկ շոկ

Dobutamine

Ֆարմակոդինամիկա: Դոբուտամինի հիմնական կլինիկական ազդեցությունը պայմանավորվում է ընտրողական β_1 -համակորդային ազդեցությամբ: Դոբուտամինի ն/ե կաթիլային ներմուծման ժամանակ նկատվում է սրտի կծկման ուժի մեծացում: Բացի այդ դիտվում է ընդհանուր ծայրամասային և փոքր արյան շրջանառության անոթների դիմադրության իջեցում, պսակային և երիկամային արյունամատակարարման բարելավում, երիկամներով նատրիումի և ջրի հեռացման խթանում:

Ֆարմակոկինետիկա: Դոբուտամինի կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 2-3ր, քանի որ MAO ֆերմենտի

մասնակցությամբ շատ արագ չեզոքանում է: 2-3 օր կիրառելու դեպքում դոբրոտամինի նկատմամբ զարգանում է ընտելացում:

Կողմնակի էֆեկտները

Հաճախասրտություն, ռիթմաշեղումներ, գերճնշում, հետկրծոսկրային ցավեր, սրտխառնոց, ներարկման տեղում՝ ֆլեբիտի զարգացում:

Կիրառման ցուցումները

1. սուր սրտամկանի ինֆարկտով պայմանավորված սուր ՍՍ
2. քրոնիկ ՍՍ սրացում
3. կարդիոգեն շոկ
4. սրտի վիրահատություններ
5. արյունահոսություն
6. սեպտիկ շոկ

3. Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճողներ

Այս խմբի հիմնական դեղերին են պատկանում՝ **Amrinone**, **Milrinone**:

Ֆարմակոդինամիկա: Ներկայումս հայտնի են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի յոթ տարրատեսակներ: Այս խմբի դեղերը ընկճում են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի երրորդ տարրատեսակը, որն ապահովում է ցԳՄՖ-կախյալ ցԱՄՖ-ի հիդրոլիզը: Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընճումը հանգեցնում է բջջում ցԱՄՖ-ի կուտակման, ինչն էլ ակտիվացնում է սարկոլեմայի և սարկոպլազմատիկ ցանցի կալցիումական մղանցքները, հետևապես միոֆիբրիլներում շատանում է կալցիումական իոնների քանակությունը:

Բիպիրիդինների ածանցյալներ՝ **ամրինոնը** և **միլրինոնը** առանց սրտի կծկման հաճախականության վրա էական ազդեցության, ուժեղացնում են սրտի կծկման ուժը, լայնացնում են ինչպես դիմադրողունակ, այնպես էլ տարողունակ անոթները՝ նվազեցնելով նախա- և հետքեոնվածությունը: Բացի այդ խթանում են լիպոլիզը, ընկճում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան և ցիտոկինների արտադրությունը: Միլրինոնը ամրինոնից տասնապատ անգամով առավել ակտիվ է:

Ֆարմակոկինետիկա: Վերոհիշյալ դեղերը կարելի է օգտագործել ինչպես մաքուր դեղանյութի այնպես էլ ն/ե ճանապարհներով: Ամրինոնի կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 2-3 ժամ, իսկ միլրինոնինը՝ 30-60ր, սակայն ՍԱ ժամանակ վերոհիշյալ ցուցանիշները կարող են մոտ երկու անգամով երկարել:

Կողմնակի էֆեկտները: Ամրինոնը, ի տարբերություն միլրինոնի օժտված է առավել արտահայտված կողմնակի էֆեկտներով՝ ընդհուպ մինչև ռիթմաշեղումների, ոսկրածուծի, լյարդի բջիջների տոքսիկ ախտահարման առաջացմանը: Որոշ դեպքերում ամրինոնը կարող է առաջացնել ծանր աստիճանի թրոմբոցիտոպենիաներ: Բացի այդ հայտնաբերված է, որ Ֆոսֆոդիէսֆերազ ֆերմենտի ընկճողների երկարատև կիրառումը կարող է բարձրացնել մահացության ցուցանիշը, այդ պատճառով խորհուրդ չի տրվում վերջիններիս երկարատև կիրառումը:

Կիրառման ցուցումները

1. Քրոնիկ սրտային անբավարարություն, երբ դասական բուժումը անարդյունավետ է,

2. Սուր սրտային անբավարարություն:

4. Խառը մեխանիզմով օժտված կարդիոտոնիկ դեղեր

Vesnarinone նպաստում է պոտենցիալ-կախյալ Na- և Ca-ական մղանցքների բացմանը, սրտամկանի բջիջներում երկարացնում են գործողության պոտենցիալի տևողությունը: Այն գերազանցապես ընկճում է սրտի և երիկամների ֆոսֆոդիէսթերազա III-ը: Ունի դրական ինոտրոպ էֆեկտ, նվազեցնում է հաճախասրտությունը, օժտված է հակաառիթմիկ և թույլ անոթալայնիչ հատկությամբ:

Նորագույն դրական ինոտրոպ ազդեցությամբ օժտված դեղեր

Istaroxime նույնպես պաշարում է Na⁺/K⁺-ԱԵՖ-ազ ֆեմենտը, միևնույն ժամանակ սարկոպլազմատիկ ռետիկուլումի կողմից նպաստում է Ca²⁺ իոնների հետզավթմանը, որի շնորհիվ ՄԳ հետ համեմատած օժտված է նվազագույն առիթմոգեն ազդեցությամբ: Ներկայումս Istaroxime գտնվում է կլինիկական փորձարկումների երկրորդ փուլում:

Levosimendan բարձրացնում է տրոպոնինային համակարգի զգայունությունը Ca²⁺ իոնների նկատմամբ, ինչպես նաև պաշարում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆեմենտը՝ ցուցաբերելով լրացուցիչ անոթալայնիչ ազդեցություն:

Կիրառվող ժամանակակից դեղերի ցուցակը

Strophanthin 0,05%-1մլ ամպուլաներ ներարկումների համար

Digoxin 0,125, 0,25 մգ դեղահատեր; 0,05, 0,1, 0,2 մգ պարկուճներ;

0,1, 0,25 մգ/մլ ներարկումների համար

Dobutamine 12,5 մգ/մլ 20մլ սրվակներ

Dopamine 40 մգ/մլ 5մլ ամպուլաներ

Milrinone 1 մգ/մլ ն/ե ներարկումների համար; 200 մկգ/մլ ն/ե կաթիլային ներմուծումների համար

Amrinone 20 մլ ամպուլաներ ն/ե ներարկումների համար

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

Կարդիոտոնիկ դեղերի շարքին են պատկանում՝

1. սրտային գլիկոզիդներ
 2. սիմպաթոմիմետիկներ
 3. ԱՓՖ – ի ընկճողները
 4. ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճողներ
- ա)1,2,4 բ)2,3,4 գ)1,2 դ) բոլորը

Ստորև նշվածներից որ դրույթն է բնորոշ Amrinone-ին՝

1. սրտի կծկման ուժի մեծացում
 2. ՖԴԷ II ֆերմենտի ընկճում
 3. նախա - և հետբեռնվածության նվազում
 4. լիպոլիզի խթանում
- ա)1,3,4 բ)2,3,4 գ)1,2 դ) բոլորը

Սրտային գլիկոզիդների բուժիչ դեղաչափերը ընկճում են՝

- ա) Na^+/K^+ - ԱԵՖազ ֆերմենտը
- բ) Ca^{2+} - ական մղանցքները
- գ) K^+ - ական մղանցքները
- դ) Ca^{2+} – կախյալ ԱԵՖազ ֆերմենտը

Հակագերճնշումային դեղեր

Զարկերակային գերճնշումը (ԶԳՃ) զարկերակային ճնշման կայուն բարձրացման համախտանիշն է, երբ սիստոլիկ ճնշումը գերազանցում է 140 մմ սնդ.սյուն, իսկ դիաստոլիկը՝ 90 մմ սնդ.սյուն:

Ըստ ախտաճնության տարբերում են.

1. էսենցիալ ԶԳՃ (կամ առաջնային, իդիոպաթիկ հիպերտոնիկ հիվանդություն) – երբ ճնշումը կարգավորող մեխանիզմների խափանման պատճառները հայտնի չեն,

2. երկրորդային ԶԳՃ, որը հետևանք է այլ հիվանդությունների՝ երիկամների, երիկամային զարկերակների, աորտայի կոարկտացիայի և այլ:

Ըստ ԶՃ բարձրացման աստիճանի տարբերում են.

- մեղմ կամ I-ին աստիճանի (140-159/90-99),
- չափավոր կամ II-րդ աստիճանի (160-179/100-109),
- ծանր կամ III-րդ աստիճանի (180-209/110-119),
- չարորակ կամ IV-րդ աստիճանի (210 և ավելի/120 և ավելի):

ԶԳՃ նման դասակարգման համար հիմք են հանդիսացել այն ախտահարումները, որոնք զարգանում են բարձր ճնշման հետևանքով՝ թիրախ-օրգաններում:

ԶԳՃ զարգացման համար ռիսկի գործոն կարող են հանդիսանալ՝

- Ժառանգական գործոնը, օրինակ երբ առկա է անոթի պատում Na^+ -իոնների փոխադրման մեխանիզմների ժառանգական անբավարարություն,

- տարիքային գործոնը,
- սեռը,
- ռասան:

Բացի այդ, գերճնշումը կարող է պայմանավորված լինել նաև ապրելակերպով, օրինակ՝

• մեծ քանակով աղի կիրառումը, անբավարար կալցիումի պարունակությունը սննդում,

- գիրությունը,
- ծխախոտը,
- ալկոհոլը,
- ֆիզիկական ակտիվության նվազումը,
- սթրեսը:

Զարկերակային ճնշման կարգավորումն ունի չափազանց մեծ նշանակություն, քանի որ ԶՃ երկարատև բարձրացումը ինքը հանդիսանում է բավականին վտանգավոր ռիսկի գործոն մի շարք ախտահարումների զարգացման համար՝

- երիկամային անբավարարություն,
- աթերոսկլերոզ,
- պսակային հիվանդություն,
- ուղեղի կաթված,
- ցանցենու հիվանդություններ:

Զարկերակային ճնշման կարգավորումը

Զարկերակային ճնշման կարգավորման սկզբունքները ճիշտ հասկանալու համար քննարկենք, թե ինչ գործոններից է այն կախված և ինչպես է կարգավորվում օրգանիզմում:

Համաձայն ֆիզիկայի օրենքների՝ զարկերակային ճնշումը (ԶՃ) հավասար է սրտի ընդհանուր ծավալի (ՄԴԾ) և ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրության (ԸԾԱԴ) արտադրյալին:

$$\text{ԶՃ} = \text{ՄԴԾ} \times \text{ԸԾԱԴ}$$

Սրտի ընդհանուր ծավալը (ՄԴԾ, որը նորմալում կազմում է 5-6 լ/րոպե) իր հերթին հավասար է սրտի հարվածային ծավալի (ՍՀԾ, որը նորմալում կազմում է 60-100 մլ/զարկ) և սրտի հաճախականության (ՍՀ, որը նորմալում կազմում է 60-90 զարկ/րոպե) արտադրյալին:

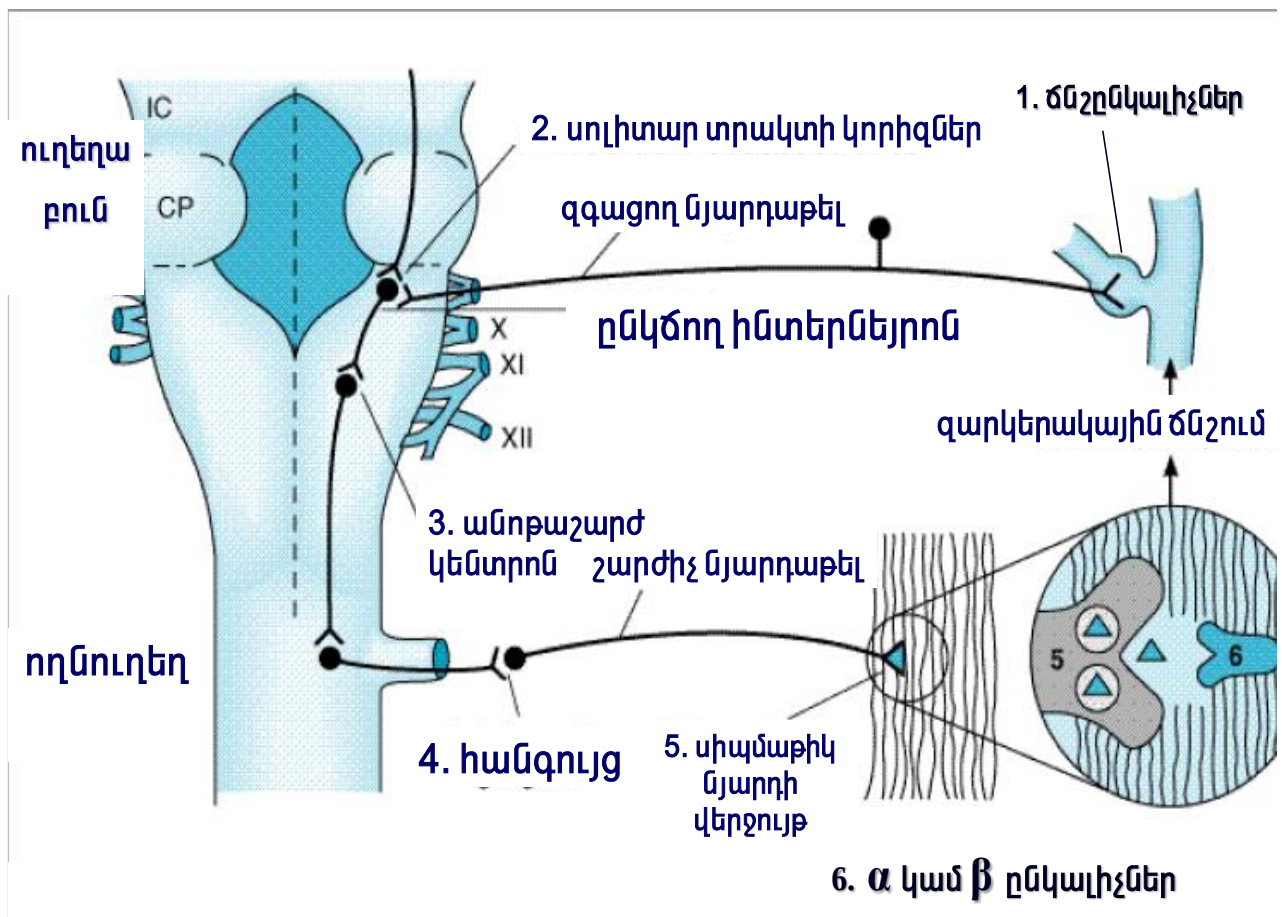
$$\text{ՄԴԾ} = \text{ՍՀԾ} \times \text{ՍՀ}$$

Ինչպես հայտնի է, արյան ընդհանուր ծավալը կախված է սրտամկանի կծկողականությունից և փորոքում ձևավորվող ճնշումից, որն իր հերթին կախված է շրջանառող արյան ծավալից, իսկ վերջինս էլ՝ երիկամների ֆունկցիայից:

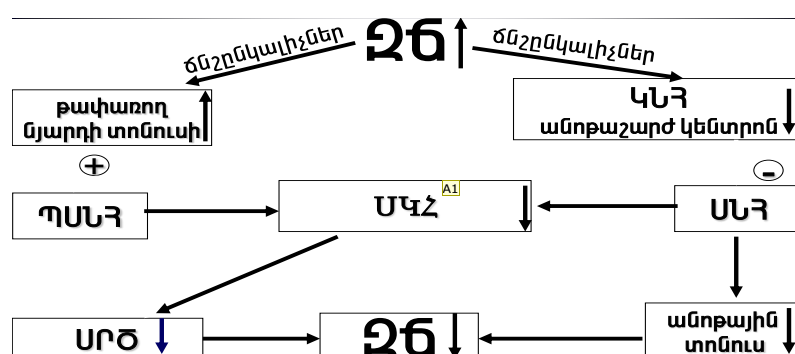
Սրտի կծկման հաճախականությունը, ծայրամասային դիմադրությունը, կարգավորվում են նյարդային և հումորալ գործոններով (ռենին-անգիոտենզինային համակարգի, կատեխոլամինների, ազոտի օքսիդի, պրոստագլանդինների, էնդոթելին-1-ի, թրոմբոքսան-A₂-ի, բրադիկինինի, հակադիուրետիկ հորմոնի, ANP-ի և այլնի մասնակցությամբ):

Ճնշման կարճատև փոփոխման ժամանակ, (օրինակ՝ մարմնի դիրքի կտրուկ փոփոխում) արյան ճնշումը ենթարկվում է արագ նյարդային կարգավորման՝ բարոռեֆլեքսով, ճնշնկալիչների մասնակցությամբ: Երբ ճնշումը կտրուկ բարձրանում է, դրդվում են ճնշնկալիչները, այնուհետև՝ մենավոր ուղու կորիզը, արգելակող միջադիր նեյրոնի դրդման հետևանքով խթանվում է

արգելակիչ ազդեցությունը անոթաշարժ կենտրոնի վրա, անոթաշարժ կենտրոնի լարվածությունը թուլանում է, այդ կենտրոնի կողմից հսկվող ողնուղեղային թորակոյլումբար հատվածի կողմնային եղջյուրներում տեղակայված սիմպաթիկ նեյրոնների մարմինները արգելակվում են, նվազում է սիրտ-անոթային համակարգի վրա սիմպաթիկ ազդեցությունը, ուստի՝ սրտի կծկման ուժը, հաճախականությունը, անոթների տոնուսը և համապատասխանաբար արյան ճնշումը: Բացի այդ ճնշընկալիչների դրդման հետևանքով՝ մենավոր ուղու կորիզի միջնորդությամբ, դրդվում է վագուսի կենտրոնը և ուժեղանում է պարասիմպաթիկ ազդեցությունը սրտի վրա, ինչը նպաստում է դանդաղասրտությանը: Հակառակը, երբ արյան ճնշումն ընկնում է, ճնշընկալիչների ակտիվությունն ընկնում է և սիմպաթիկ ակտիվությունը ապաարգելակվում է (նկար 1):

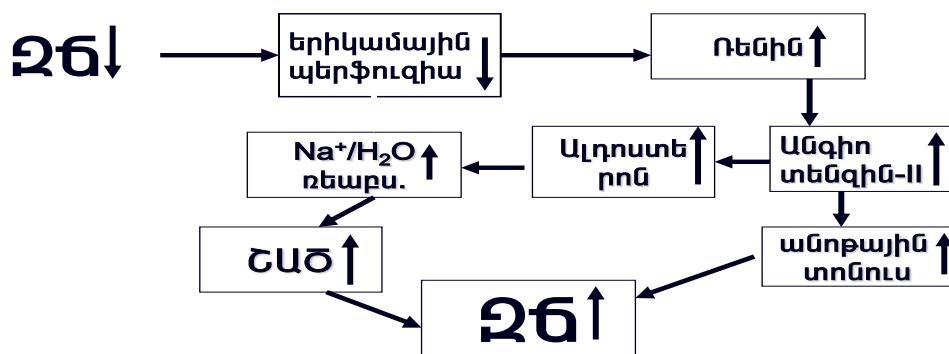


Նկար 1. Bertram G. Katzung Basic & Clinical Pharmacology - 10th Ed. (2007)



Զարկերակային ճնշման երկարատև տատանումների ժամանակ կարգավորումը իրականանում է երիկամների միջոցով՝ նեյրոհումորալ եղանակով: Արյան ճնշման իջեցման ժամանակ, երբ թուլանում է երիկամների պերֆուզիան, նախ և առաջ

մեծանում է նատրիումի և ջրի հետներծծումը: Բացի այդ երիկամային արտերիոլներում ճնշման իջեցումը, ինչպես նաև սիմպաթիկ ակտիվության բարձրացումը, խթանում են ռենինի արտադրությունը, որն իր հերթին ավելացնում է անգիոտենզինի արտադրությունը: Վերջինս առաջացնում է դիմադրունակ անոթների սեղմում և մակերիկամների կեղևային շերտում խթանում է ալդոստերոնի սինթեզը, մեծանում է նատրիումի հետներծծումը և հետևաբար՝ շրջանառող արյան ծավալը:



Այսպիսով, արյան ճնշումը իջեցման նպատակով դեղաբանական ազդեցության պոտենցիալ թիրախներ կարող են հանդիսանալ՝

- կենտրոնական և ինքնավար նյարդային համակարգը /սիմպաթիկ տոնուսի իջեցում/,
- սիրտը (արտամղման ծավալի իջեցում),
- զարկերակները, որոնց լայնացնելով, կփոքրացնենք հետլարվածությունը,
- երակները, որոնց լայնացնելով, կփոքրացնենք նախալարվածությունը,

- երիկամները (միզարտադրության խթանում և ՌԱԱՀ արգելակում):

Հակազերճնշումային դեղերի դասակարգումը

1. Նյարդահակ դեղեր

- Կենտրոնական ազդեցությամբ ՀԳՃԴ, α_2 - համազդիչներ՝

Clonidine, Methyldopa, Guanabenz,

- Սիմպաթալուծարիչներ՝ **Reserpine, Guanethidine,**
- Հանգուցապաշարիչներ՝ **Trimethaphan,**
- α -ադրենապաշարիչներ՝ **Propranolol,**
- β -ադրենապաշարիչներ՝ **Prazosin, Terazosin:**

2. Մկանահակ անոթալայնիչներ

- Ca-ական անցուղիների պաշարիչներ (**Diltiazem,**

Nifedipine),

- NO-դոնատորներ (**Nitroprusside-Na**)
- K- անցուղիների բացիչներ (**Minoxidil, Diazoxid**)

3. Ջրա – աղային փոխանակության վրա ազդող դեղեր

- Միզամուղներ
- ՌԱԱՀ –ի վրա ազդող դեղեր

Սիմպաթիկ տոնուսը իջեցնող նյարդահակ

հակազերճնշումային դեղեր

Ինչպես հայտնի է, սիմպաթիկ տոնուսը կարելի է թուլացնել՝ ազդելով տարբեր մակարդակների վրա: Ելնելով սրանից, այս խմբի պրեպարատները ըստ դրանց ազդեցության նյարդաանատոմիական տեղակայման և ազդեցության մեխանիզմի դասակարգում են՝

- կենտրոնական ազդեցության դեղեր
- հանգուցապաշարիչներ
- սիմպաթոլուծարիչներ
- ադրենոպաշարիչներ

Կենտրոնական ազդեցության դեղերի թվին են պատկանում՝

- Clonidine (Clonidine),
- Guanfacine,
- Guanabenz,
- իմիդագոլինային ընկալիչների ընտրողական ազոնիստներ

– Moxonidine, Rilmenidine,

- Methyldopa (Dopegyt)

α_2 -ազոնիստներ	α_2 -և I_1 -ազոնիստներ	I_1 - ազոնիստներ
Methyldopa Guanabenz Guanfacine	Clonidine	Moxonidine Rilmenidine

Կլոնիդին՝ հանդիսանում է իմիդագոլինի ածանցյալ:

Ֆարմակոդինամիկա: Կլոնիդինի հիպոտենզիվ ազդեցությունը պայմանավորված է ինչպես կենտրոնական, այնպես էլ ծայրամասային մեխանիզմներով:

Կենտրոնական մեխանիզմներին են պատկանում՝

- Սովորաբար կորիզների հետսինապսային α_2 և իմիդագոլինային I_1 ընկալիչների խթանում, որի հետևանքով խթանվում է արգելակող ուղին, թուլանում է անոթաշարժ կենտրոնի լարվածությունը,

- հիպոթալամուսի հետսինապսային α_2 ընկալիչների դրդում՝ անոթների լարվածության նվազում,

- հիպոֆիզի հետին բլթից վազոպրեսինի արտադրության ընկճում,

- թափառող նյարդի կենտրոնի խթանում, ինչի հետևանքով զարգանում է դանդաղասրտություն:

Ծայրամասային մեխանիզմներին են պատկանում՝

- նախասինապսային α_2 -ընկալիչների խթանում, որի հետևանքով ընկճվում է նորադրենալինի ձերբագատումը, և իջնում է արյան ճնշումը,

- սիմպաթիկ նյարդերի տոնուսի իջեցման հետևանքով ռենինի սինթեզի ընկճում և ռենին - անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության արգելակում:

Նշված մեխանիզմների շնորհիվ կլոնիդինը առաջացնում է հետևյալ էֆեկտները՝

- Զարկերակների լայնացում և ծայրամասային դիմադրության անկում (ավելի հաճախ ուղղահայաց դիրքում),

- սրտի կծկման հաճախականության նվազում և շրջանառող արյան թուլեական ծավալի փոքրացում (գերազանցապես հորիզոնական դիրքում),

- կանխում է ձախ փորոքի գերաճը և սրտային անբավարարության զարգացումը,

- լայնացնում է երիկամների, գլխուղեղի և պսակային անոթները,

Այլ էֆեկտներ

- ներերակային ներմուծման կամ մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ անոթային հետսինապսային α_1 և α_2 -ընկալիչների խթանում, որի հետևանքով անոթները կծկվում են և արյան ճնշումը բարձրանում է,
- ենթաստամոքսային գեղձի β -բջիջների ընկճում և α -բջիջների խթանում, որի հետևանքով նվազում է ինսուլինի ներգատումը և արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակը բարձրանում է,
- իջեցնում է ներակնային ճնշումը,
- հանդիսանալով լիպոֆիլ միացություն՝ լավ է ներթափանցում ԿՆՀ և ցուցաբերում է մի շարք կենտրոնական էֆեկտներ՝ ցավազերծող, սեդատիվ և այլն:

Կիրառման ցուցումները:

- միջին աստիճանի և արտահայտված գերճնշում, հաճախ միզամուղների հետ համակցված,
- հիպերտոնիկ կրիզ,
- բացանկյուն գլաուկոմա:

Կլոնիդինի կողմնակի էֆեկտները

- բերանի չորություն, քանի որ ընկճում է թքագեղձերի արտազատող ակտիվությունը,
- ընկճում է ստամոքսահյութի արտադրությունը,
- ընկճում է նատրիումի և ջրի արտազատումը, առաջացնում է հիպոկալիեմիա,

- քնաբեր ազդեցություն, հետևապես այն չի կարելի զուգակցել թմրաբեր ցավազրկողների, քնաբերների, ԿՆՀ վրա ընկճող ազդեցություն ունեցող այլ դեղերի և ալկոհոլի հետ, քանի որ վերջիններիս ազդեցությունը պոտենցվում է,

- դեղի ընդունման կտրուկ դադարեցումը հազեցնում է հանման ֆենոմենի առաջացման, որի պատճառը դեպոներում կուտակված նորադրենալինի ինտենսիվ ձերքագատումն է, որն ուղեկցվում է հոգեէմոցիոնալ դրդումով, զարկերակային ճնշման կտրուկ բարձրացմամբ, հաճախասրտությամբ, գլխացավով: Հանման ֆենոմենի կանխման նպատակով դեղը հանում են աստիճանաբար, իջեցնելով դեղաչափը և զուգորդելով ռեզերպինի հետ, իսկ հանման ֆենոմենը շրջանցելու նպատակով կիրառվում է կլոֆելինի տրանսդերմալ դեղաձևը՝ սպեղանիների ձևով, որն ապահովում է ազդող նյութի կոնցենտրացիայի աստիճանական աճը արյան մեջ, և սպեղանին հեռացնելուց հետո օրգանիզմում դեղի թերապևտիկ կոնցենտրացիան պահպանվում է մի քանի օրվա ընթացքում:

Գուանֆացինը ի տարբերություն կլոնիդինի օժտված է ավելի բարձր խնամակցությամբ α_2 -ընկալիչների հանդեպ, ուստի ավելի ուժեղ է իջեցնում անոթների դիմադրությունը: Այն կարելի է նշանակել կլոնիդինի հանդեպ դիմակայունության դեպքում:

Գուանաբենզը օժտված է արտահայտված նատրիումուրետիկ ազդեցությամբ, որը պայմանավորված է նեֆրոնի պրոքսիմալ հատվածում նատրիումական իոնների հետներծծման ընկճմամբ և հակադիուրետիկ հորմոնի արտազատման նվազեցմամբ:

Կենտրոնական ազդեցության դեղերի թվին են դասում նաև **մեթիլդոֆան**: Այն հանդիսանում է նախադեղ: Օրգանիզմում նախ ենթարկվում է դեկարբօքսիլացման՝ առաջացնելով մեթիլդոֆամին, որը օքսիդանում է՝ առաջացնելով մեթիլնորադրենալին: Մեթիլնորնորադրենալինը ազդում է մի քանի մեխանիզմներով՝

• խթանում է սուլիտար տրակտի կորիզի α_2 ընկալիչները, ինչի հետևանքով թուլանում է սիմպաթիկ ազդեցությունը սրտի, անոթների, երիկամների հարկծիկային համակարգի վրա,

• որպես կեղծ մեդիատոր դուրս է մղում նորադրենալինը բշտիկներից, որը հետագայում ինակտիվանում է MAO-ի ազդեցությամբ: Իսկ մեթիլդոֆան և մեթիլնորադրենալինը կայուն են MAO-նկատմամբ:

Մեթիլդոֆան դանդաղ է թափանցում ԿՆՀ, որտեղից նույնպես և դանդաղ է հեռանում: Կողմնակի էֆեկտներից են դեպրեսիան, պարկինսոնիզմը:

Վերոհիշյալ դեղերի կողմնակի էֆեկտները հիմնականում պայմանավորված են α_2 էֆեկտներով, որոնք շրջանցելու նպատակով՝ ստեղծվել են իմիդազոլինային ընկալիչների ընտրողական ազոնիստներ: Տարբերում են 2 տիպի իմիդազոլինային ընկալիչներ՝ I_1 և I_2 : Նրանց էնդոգեն լիգանդն է ազմանտինը, որը դեկարբօքսիլացված արգինինն է: Ազմանտինը օժտված է ուժեղ հիպոտենզիվ և հիպոզլիկեմիկ, ինսուլինանման ազդեցությամբ:

I_1 ընկալիչները հիմնականում տեղակայված են երկարավուն ուղեղում, ադրեներգիկ նյարդերի վերջավորություններում, մակերիկամներում, ենթաստամոսքսային գեղձի կղզյակներում: I_2

ընկալիչները կապված են միտոքոնդրիումների հետ, դեռ հստակ ուսումնասիրված չեն:

Իմիդագոլինային ընկալիչների ագոնիստ են հանդիսանում **մոքսոնիդինը և ռիլմենիդինը**: Նշված դեղերը, ցուցաբերելով բարձր ընտրողականություն իմիդագոլինային ընկալիչների նկատմամբ՝

- ընկճում են սիմպաթիկ կենտրոնների ակտիվությունը, նորադրենալինի ձերքագատումը երկարավուն ուղեղում,

- ընկճում են արյան մեջ ռենինի ակտիվությունը,

- իջեցնում են NA, A, AT II-ի, ալդոստերոնի արտադրությունը:

Այս դեղերի մոտ կողմնակի էֆեկտները թույլ են արտահայտված: Բարելավում են գլյուկոզայի հանդեպ տոլերանտությունը:

Հանգուցապաշարիչներ

Այս խմբի դեղերը ներկայումս առանձնապես չեն կիրառվում, քանի որ ցուցաբերում են և՛ սիմպաթոպլեգիկ, և՛ պարասիմպաթոպլեգիկ ազդեցություն, որը ուղեկցվում է բազմաթիվ կողմնակի էֆեկտներով: Սիմպաթոպլեգիկ ազդեցության հետևանքով զարգանում է օրթոստատիկ կոլապս, սեռական ֆունկցիայի խանգարում, իսկ պարասիմպաթոպլեգիկ ազդեցության հետևանքով՝ փորկապություն, միզակապություն, գլաուկոմայի սրացում և այլ: Քանի որ այս դեղերի ազդեցության լատենտ շրջանը շատ փոքր է և ազդեցությունը կարճատև է, երբեմն կիրառվում են հիպերտոնիկ կրիզերի բուժման նպատակով՝ ստացիոնար պայմաններում (Trimetaphan, Mekamylamine) և

վիրահատական միջամտությունների ժամանակ՝ կառավարելի հիպոթենզիա ստանալու նպատակով (Hygronium և Trimetaphan):

Սիմպաթոլուծարիչներ

Այս խմբի դեղերը տարբեր ճանապարհներով կանխում են հետհանգույցային սիմպաթիկ նյարդաթելերից նորադրենալինի ֆիզիոլոգիական ձերբագատումը: Այս խմբից են Reserpine, Guanethidine և Methyrozine:

Գուանետիդինը, թափանցելով նյարդային վերջվորությունների թաղանթներով, կուտակվում է բշտիկներում, դուրս մղելով նորադրենալինը, որի հետևանքով նյարդային վերջավորություններում հյուծվում են նորադրենալինի պաշարները: Հանդիսանալով խիստ բևեռային միացություն՝ չի դրսևորում կենտրոնական էֆեկտներ:

Ռեզերպինը հյուծում է նորադրենալինի պաշարները՝ խափանելով բշտիկների կողմից կենսածին ամինների զավթումը և պահեստավորումը, քանի որ ընկճում է բշտիկային փոխադրիչը՝ Mg-կախյալ ԱԵՖ-ազը: Հյուծում է NA, սերոտոնինի, դոֆամինի պաշարները: Այն շատ լավ է ներթափանցում ԿՆՀ, ուստի ԿՆՀ-ում, հյուծելով NA պաշարները, ցուցաբերում է ընկճող ազդեցություն, որն արտահայտվում է քնաբեր էֆեկտով կամ դեպրեսիաների առաջացումով:

Մեթիռոզինը հանդիսանում է α -մեթիլ-թիրոզին և ընկճում է թիրոզին հիդրոքսիլազ ֆերմենտի ակտիվությունը, որի հետևանքով հյուծվում են NA պաշարները:

α-ադրենոպաշարիչներ

Այս խմբի դեղերից զարկերակային ճնշման իջեցման նպատակով կիրառվում են ինչպես ընտրողական, այնպես էլ ոչ ընտրողական ադրենոպաշարիչները: Ընտրողական ադրենոպաշարիչները, ընտրողաբար պաշարելով α_1 ընկալիչները, առաջացնում են երակների, զարկերակների (ավելի արտահայտված) հարթ մկանների թուլացում: Այս դեղերին են պատկանում՝ Prazosin, Terazosin, Doxazosin: Ոչ ընտրողական պաշարիչները պաշարում են ինչպես α_1 , այնպես էլ α_2 ընկալիչները՝ Phentolamine, Phenoxybenzamine: Վերջիններս հատկապես կիրառվում են այն ժամանակ, երբ արյան մեջ բարձր է ադրենալինի խտությունը (ֆեոքրոմոցիտոմա): Այս խմբին բնորոշ կողմնակի էֆեկտներից է ռեֆլեկտոր հաճախասրտությունը, որը վերացնելու նպատակով այս դեղերը զուգորդում են β -ադրենոպաշարիչների հետ:

β-ադրենոպաշարիչներ

Հիպոտենզիվ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- սրտի արտամղման ծավալի իջեցում,
- նախասինապսային β_2 -ադրենընկալիչների պաշարում և նորադրենալինի ձերքագատման նվազում,
- β_1 -ադրենընկալիչներով միջնորդավորված ռենինի ձերքագատման նվազում, հետևապես՝ ռենին - անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության ընկճում, ծայրամասային դիմադրության իջեցում,

- լիպոֆիլ β -ադրենոպաշարիչները նաև կենտրոնական մեխանիզմով նվազեցնում են սրտի վրա սիմպաթիկ ազդեցությունը:

Զարկերակային գերճնշման բուժման համար գերադասությունը տրվում է ոչ ընտրողական β -ադրենոպաշարիչներին, ինչպիսիք են՝ Propranolol-ը, Nadolol-ը, ինչպես նաև լրացուցիչ α -ադրենոպաշարիչ հատկությամբ օժտված β -ադրենոպաշարիչներին՝ Labetalol, Carvedilol:

ԶԳ պայմաններում կարդիոսեղեկտիվ β -ադրենոպաշարիչները կիրառվում են միայն այն դեպքում, երբ առկա է հակացուցում ոչ ընտրողական պաշարիչների կիրառման համար: Վերոհիշյալ պայմաններում կարդիոսեղեկտիվ β -ադրենոպաշարիչները ունեն հետևյալ առավելությունները՝

- չեն նեղացնում կմախքային մկանների անոթները, հետևապես չեն վատթարացնում վերջույթների արյունամատակարարումը,

- չեն վատթարացնում պսակային արյունամատակարարումը,

- չեն ազդում բրոնխների վրա,

- առավել նվազ են ազդում ածխաջրատային փոխանակության վրա,

- ճարպային փոխանակության վրա ունեցած բացասական ազդեցությունը ավելի թույլ է արտահայտված:

Կիրառման ցուցումները: Առավել արդյունավետ են հիպերկինետիկ տիպի զարկերակային գերճնշման դեպքում, երբ

բարձրացած է սիմպարթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը:

Ռենին-անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի վրա ազդող դեղեր

Ռենին-անգիոտենզինային համակարգի առաջին օղակը դա ռենինի մասնակցությամբ անգիոտենզինոգենից AT-I-ի առաջացումն է: **Անգիոտենզինոգենը** – 14 ամինոթթվային մնացորդ պարունակող գլիկոպրոտեին է, որն առաջանում է լյարդում:

Ռենինը, հանդիսանալով պրոտեազ, ճեղքում է անգիոտենզինոգենը՝ պոկելով նրանից դեկապեպտիդ՝ AT-I-ը: Ռենինը սինթեզվում է երիկամների հարկծիկային ապարատում: Դրա սինթեզը խթանվում է հետևյալ մեխանիզմներով՝

- երիկամների բերող արտերիոլներում ճնշման անկում,
- հարկծիկային ապարատի β_1 -ադրենընկալիչների խթանում,
- կծիկային ֆիլտրատում նատրիումի և քլորի խտության նվազում,

- պրոստացիկլինի և պրոստագլանդին E_2 քանակի մեծացում:

Ռենինի սինթեզը ընկճում են անգիոտենզին-II-ը և նատրիուրետիկ հորմոնը:

Անգիոտենզին-I-ի առաջացումը և կուտակումը հիմնականում կատարվում է թոքերում: AT-I-ը կենսաբանորեն ակտիվ չէ: Նրա ակտիվացումը իրականանում է անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի մասնակցությամբ, որի արդյունքում գոյանում է AT-II: Նշված ռեակցիաները օրգանիզմում կարող են կատալիզվել նաև

ուրիշ ֆերմենտների մասնակցությամբ (էլաստազա, քիմազա և այլն):

Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտը՝ տրանս-մեմբրանային էնդոպեպտիդազ է, որը սինթեզվում է անոթների էնդոթելի կողմից և արտամղվում դեպի արյուն և այլ հյուսվածքներ: Այն կատալիզում է մի շարք բիոքիմիական փոխակերպումներ՝

- անգիոտենզին I-ից անգիոտենզին II-ի գոյացում,
- բրադիկինինի ապակտիվացում (կինինազա II),
- մի շարք նեյրոպեպտիդների՝ էնկեֆալինի, β-էնդորֆինի, P-նյութի, նեյրոտենզինի և ինսուլինի β-շղթայի ինակտիվացում:

Անգիոտենզին-II-ը հիմնականում (80%) սինթեզվում է պլազմայում, իսկ 20% հյուսվածքներում: Պլազմայի ՌԱԱՀ-ը շատ արագ է ակտիվանում և օրգանիզմի վրա թողնում է կարճատև ազդեցություն, իսկ հյուսվածքային ՌԱԱՀ-ի ակտիվությունը ախտաբանական տարբեր վիճակների ժամանակ աճում է դանդաղ, ինչը բերում է հարաճուն անդարձելի հետևանքների, ընդհուպ մինչև հյուսվածքներում կառուցվածքային փոփոխությունների:

AT-II-ի մի մասը կարող է օրգանիզմում ենթարկվել հետագա ճեղքման՝ առաջացնելով անգիոտենզին-III, անգիոտենզին-IV և այլ:

AT-II-ի ֆիզիոլոգիական էֆեկտները իրականանում են հատուկ անգիոտենզինային ընկալիչների մասնակցությամբ:

Տարբերում են մի քանի տեսակի **անգիոտենզինային ընկալիչներ** (AT₁, AT₂, AT₃, AT₄): Սրանք հանդիսանում են G-

կախյալ ընկալիչներ, ակտիվացնելով ֆոսֆոլիպազա C-ին, նպաստում են ֆոսֆատիդիլինոզիտոլիֆոսֆատից (DAG) դիագիլցիցերոլի և (IP_3) ինոզիտոլեոֆոսֆատի առաջացմանը: DAG-ը քարձրացնում է պրոտեին կինազա C-ի ակտիվությունը, իսկ IP_3 -ը խթանում է ներքջջային դեպոններից Ca-ի ձերքագատումը: Բացի այդ AT_1 ընկալիչները ակտիվացնում են ֆոսֆոլիպազ A_2 -ը (նպաստելով ֆոսֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի առաջացմանը), քարձրացնում են Ca-ական մղանցքների թափանցելիությունը, ընկճում են ադենիլատցիկլազան:

AT_{II} -ի սիրտ-անոթային էֆեկտները հիմնականում միջնորդվում են AT_1 ընկալիչներով: AT_{II} -ի կապումը AT_1 ընկալիչների հետ ուղեկցվում է հետևյալ էֆեկտների զարգացմամբ՝

1. սրտամկան – կծկողականության քարձրացում, սրտամկանի գերաճ, ANP-ի (որն օժտված է հզոր անոթալայնիչ և նատրիուրետիկ ակտիվությամբ) ապասկտիվացում,

2. պսակային անոթներ – կծկում,

3. ծայրամասային անոթներ – նեղացում, ՋՃ քարձրացում, հարթ մկանների հիպերպլազիա, գերաճ,

4. մակերիկամի կեղևային շերտ – ալդոստերոնի ձերքագատում՝ նատրիումի հետներծծման մեծացում, հեռադիր խողովակներում կալիումի սեկրեցիայի խթանում (հիպոկալիեմիա),

5. մակերիկամի միջուկային շերտ – կատեխոլամինների ձերքագատում,

6. երիկամներ – երիկամների զարկերակների նեղացում՝ ֆիլտրացիայի խափանում,

7. երիկամների հեռադիր խողովակներ – նատրիումի հետներծծման մեծացում,

8. հարկծիկային ապարատ – ռենինի ձերբագատման արգելակում,

9. հիպոֆիզ – ՀԴՀ (վազոպրեսինի) ձերբագատում՝ հավաքող խողովակներում ջրի հետներծծման ուժեղացմամբ և անոթների սեղմամբ,

10. հիպոթալամուս – ծարավի կենտրոնի դրդում, հեղուկի ընդունման մեծացում,

11. սիմպաթիկ կենտրոնների խթանում,

12. ծայրամասային սիմպաթիկ վերջավորություններից NA-ի ձերբագատման խթանում:

AT₂ ընկալիչների դերը մինչև վերջ բացահայտված չէ: AT₁ և AT₂ ընկալիչները ֆունկցիոնալ անտագոնիստներ են: Պարզված է, որ AT₂ ընկալիչները ունեն հակապրոլիֆերատիվ, պրոապոպտոտիկ և անոթալայնիչ ազդեցություններ: Դրանց կարևորագույն ֆունկցիաներից է ապոպտոզի գործընթացին մասնակցությունը, բացի այդ մեծ է AT₂-ի պարունակությունը պտղի բջիջներում՝ հավանաբար մասնակցում են բջիջների տարբերակմանը:

AT₃ ընկալիչները տեղակայված են գլխուղեղում, դրանց ֆունկցիան բացահայտված չէ:

AT₄ ընկալիչները ընտրողաբար կապվում է երիկամների, սրտի և ուղեղի անգիոտենզին IV-ի հետ՝ կարգավորելով երիկամների ֆունկցիան, իսկ ուղեղում մասնակցում են ճանաչողական և ընկալման պրոցեսներին:

Այսպիսով ակնհայտ է, որ հիպոտենզիվ ազդեցություն ապահովելու համար ՌԱԱՀ-ը կարելի է արգելակել հետևյալ մակարդակներով՝

- ռենինի սինթեզի կամ դրա ակտիվության ընկճում,
- ԱՓՖ-ի ակտիվության ընկճում,
- AT₁ ընկալիչների պաշարում:

Ռենինի սինթեզը ընկճող հատկությամբ են օժտված՝ սիմպաթիկ համակարգի վրա ազդող դեղերը՝ կլոնիդինը (ընկճում է ռենինի սինթեզի սիմպաթիկ կարգավորումը), պրոպրանոլոլը (β₁-ընկալիչների պաշարում) և մեթիլդոֆան (ընկճում է ռենինի սինթեզի նյարդային կարգավորումը), ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերը, որոնք, արգելակելով ցիկլօքսիգենազան, ընկճում են պրոստագլանդինների կենսասինթեզը, իսկ վերջիններս խթանում են ռենինի սինթեզը: Անմիջապես ռենինի ակտիվության վրա ազդող դեղերից են՝ Zankiren, Remikiren, Ciprokiren, Enalkiren, որոնք օժտված են բարձր հիպոտենզիվ ակտիվությամբ: Սակայն ոչ բավարար ուսումնասիրված լինելու պատճառով դեռևս լայնորեն չեն կիրառվում:

ԱՓՖ-արգելակիչներ

Այս դեղերը ԱՓՖ-ի մրցակցային արգելակիչներ են:

ԱՓՖ-արգելակիչների դասակարգումը: Դասակարգվում են ըստ քիմիական կառուցվածքի, ըստ ֆարմակոկինետիկ հատկանիշների և ազդեցության տևողության:

Ըստ քիմիական կառուցվածքի տարբերում են՝

1. սուլֆհիդրիլային խումբ պարունակողներ – ներկայացուցիչներից է Captopril-ը, որը էնդոգեն թիոլների ազդեցությամբ

վերածվում է դիսուլֆիդային ոչ ակտիվ միացության և հեռացվում երիկամներով, ուստի ազդեցության տևողությունը կարճ է,

2. կարբոքսիլ խումբ պարունակողներ –Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril: Բացի Lisinopril-ից, այս խմբի բոլոր դեղերը իրենցից ներկայացնում են նախադեղեր և, լյարդում ենթարկվելով հիդրոլիզի, վերածվում են ակտիվ միացությունների (էնալապրիլատ, կվինապրիլատ և այլն): Բացառությամբ Lisinopril-ի, որը օրգանիզմից հեռանում է անփոփոխ ձևով,

3. ֆոսֆորիլային խումբ պարունակող դեղեր–Fosinopril,

4. հիդրօքսիամինային խումբ պարունակող դեղեր– Indapril:

Ըստ ֆարմակոկինետիկ հատկանիշների բաժանվում են՝

1. I-ին սերնդի դեղեր – մետաբոլիզվող, ուստի կարճատև (6-12 ժամ) ազդեցության (Captopril),

2. II-րդ սերնդի – նախադեղեր երկարատև (24 ժամ) ազդեցության (Enalapril, Quinapril, Ramipril, Benazepril, Spirapril, Fosinopril),

3. չմետաբոլիզվող, հիդրոֆիլ –Lisinopril:

Ֆարմակոդինամիկա: ԱՓՖ արգելակիչները, արգելակելով ԱՓՖ-ն առաջացնում են՝

- անգիոտենզին II-ի քանակի իջեցում (ինչպես շրջանառող, այնպես էլ հյուսվածքային և անոթային),

- նորադրենալինի և ադրենալինի մակարդակի իջեցում,

- հակադիուրետիկ հորմոնի և ալդոստերոնի քանակության իջեցում,

- նախասրտային նատրիուրետիկ հորմոնի և բրադիկինինի կուտակում (որն իր հերթին բերում է էնդոթելի B₂ - ընկալիչների

խթանման, պրոստագլանդին E₂, պրոստացիկլինի և NO-ի ձերբագատման),

- Էնդոթելում Էնդոթելին I-ի առաջացման ընկճում:

Նշված ազդեցությունների հետևանքով զարգանում են հետևյալ **դեղաբանական էֆեկտները՝**

- անոթների լայնացում՝ երակների լայնացումը հանգեցնում է նախաբեռնվածության նվազման, իսկ զարկերակների լայնացումը՝ հետբեռնվածության նվազման,

- պսակային անոթների լայնացում, սրտամկանի արյան մատակարարման լավացում,

- ուղեղային անոթների լայնացում, ուղեղային արյան շրջանառության բարելավում,

- միզամուղ ազդեցություն (երիկամային արյան մատակարարման խթանում, կծիկային ֆիլտրացիայի ուժեղացում),

- սրտամկանի հիպերտրոֆիայի հետզարգացում (խոչընդոտում են շարակցական հյուսվածքի պրոլիֆերացիան, ճնշում են պրոտոնկոգենների սինթեզը),

- անգիոպրոտեկտիվ ազդեցություն (ճնշում են հարթ մկանային բջիջների հիպերպլազիան, հիպերտրոֆիան):

ԱՓՖ – ընկճողների նշանակման ցուցումները

1. Զարկերակային գերճնշում
2. Սրտային անբավարարություն
3. Ձախ փորոքի դիսֆունկցիա
4. Դիաբետիկ նեֆրոպաթիա
5. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ

ԱՓՖ – ընկճողների կողմակի էֆեկտները

1. Թերճնշում (առաջին դեղաչափի ազդեցություն),
2. Գլխապտույտ, ուշագնացություն, ռեֆլեքսային հաճախասրտություն, կրծքավանդակում ցավեր (երկրորդ սերնդի դեղերի համար՝ հազվադեպ):
3. Ալերգային ռեակցիաներ (SH-խմբերով պայմանավորված ինքնիմունացում),
4. Չոր հազ (բրադիկինինի կուտակում),
5. Դիսպեպտիկ երևույթներ՝ համազգացության խանգարում, բերանում չորություն, փսխում, ցավեր, փորկապություն կամ փորլուծություն (SH-խումբ),
6. Նեյտրոպենիա (SH-խումբ),
7. Սպիտամիզություն (SH-խումբ՝ պայմանավորված է կծիկային ֆիլտրացիայի խթանմամբ),
8. Գերկալիումարյունություն,
9. Ֆետոտոքսիկ էֆեկտ (ընկերքային արյան շրջանառության խանգարում):

Անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարողները: Քանի որ ԱՓՖ-ից բացի անգիոտենզինի սինթեզին մասնակցում են նաև այլ պրոտեազներ (օրինակ՝ սրտամկանում՝ քիմազան, նեյտրոֆիլներում՝ էլաստազան), ուստի ԱՓՖ-ի պաշարումը չի կարող լիովին կանխել անգիոտենզինի առաջացումը, համապատասխանաբար և դրա էֆեկտները: Այս առումով ավելի նախընտրելի է անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարման ուղին:

ԱՏ ընկալիչների պաշարիչները սկզբում ստեղծվել էին ինչպես ԱՏ-II-ի կառուցվածքային համակերպները, որոնք

մրցակցային մեխանիզմով պաշարում էին AT ընկալիչները: Դրանցից է Saralazin-ը, որը մասնակի ագոնիստ է: Սակայն, ունենալով պեպտիդային կառուցվածք, շատ շուտ քայքայվում է պեպտիդազների ազդեցությամբ և ուստի պերօրալ ընդունման համար պիտանի չէ: Ներկայումս ավելի կիրառելի են ոչ պեպտիդային պաշարիչները, ինչպիսիք են՝

1. Losartan
2. Valsartan
3. Irbesartan
4. Candesartan
5. Eprosartan
6. Tasosartan
7. Telmisartan

Այս դեղերը ընտրողաբար պաշարում են AT₁ ընկալիչները՝ գրեթե չազդելով AT₂ ընկալիչների վրա, (այդ պատճառով AT-II-ի կենսաբանական էֆեկտները, միջնորդավորված AT₂ ընկալիչի վրա ազդեցությամբ, ավելի արտահայտված են), հետևապես պաշարում են անգիոտենզին II-ի կենսաբանական այնպիսի էֆեկտները, ինչպիսիք են՝

- անոթների հարթ մկանների կծկումը,
- արագ և դանդաղ սեղմիչ պատասխանները,
- ծարավը,
- վազոպրեսինի ձերբագատումը,
- ալդոստերոնի ձերբագատումը,
- մակերիկամներից կատեխոլամինների ձերբագատումը,

- սիմպաթիկ տոնուսի բարձրացումը, նորադրեներգիկ նյարդագրգռափոխանցման ուժեղացումը,

- երիկամային ֆունկցիայի փոփոխությունները,

- բջիջների հիպերտրոֆիան և հիպերպլազիան:

Անգիոտենզին II ընկալիչների պաշարիչների կողմնակի էֆեկտները համանման են ԱՓՖ-ընկճողների կողմնակի էֆեկտներին, բացառությամբ չոր հազի և անգիոնևրոտիկ այտուցի, քանի որ բրադիկինինի խտության վրա չեն ազդում:

Վազոպեպտիդազների արգելակիչներ

Վազոպեպտիդազները հանդիսանում են թաղանթային պեպտիդազներ (ԱՓՖ, չեզոք էնդոպեպտիդազ): Չեզոք էնդոպեպտիդազը մասնակցում է անոթալայնիչ պեպտիդների (ANP, bradikinin, adrenomedullin) քայքայմանը: Այս խմբի դեղ է (Omapatrilate): Ցուցաբերում է զարկերակային ճնշումը իջեցնող և սրտապաշտպանիչ ազդեցություն հետևյալ մեխանիզմներով՝

1. չեզոք էնդոպեպտիդազի արգելակում,

2. անոթային պեպտիդներ՝ ANP – A,B,C, Bradykinin, Adrenomedullin-ի քանակի բարձրացում,

3. անոթալայնացում, Na^+ արտազատում, բջիջների աճի կասեցում,

4. արգելակում է անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտը, որի հետևանքով իջեցնում է AT-II-ի քանակը և կանխում անոթակծկումը, ալդոստերոնի գոյացումը, Na^+ հետներծծումը, սրտամկանի և անոթների հարթ մկանների գերաճը:

Անոթալայնիչ դեղեր

Ինչպես հայտնի է, անոթների հարթ մկանների տոնուսը կարգավորվում են սիմպաթիկ նյարդերով և էնդոթելի կողմից ձերքագատվող բազմաթիվ անոթալայնիչ և անոթասեղմիչ միջնորդանյութերով, ինչպես նաև արյան մեջ շրջանառող հորմոններով:

Հարթ մկանների կծկման համար մեկնարկային է Ca^{2+} -իոնների խտության բարձրացումը, որոնք ակտիվացնելով միոզինի թեթև շղթայի կինազը, բերում է միոզինի ֆոսֆորիլացման, ակտիվացնելով այն և նպաստելով նրա փոխազդեցությանը միոզինի հետ, ապահովելով կծկումը:

Անոթալայնիչ նյութերի ազդեցության մեխանիզմի հիմքում ընկած է՝

1. պոտենցիալ-կախյալ մղանցքներով կալցիումական ներհոսքի պաշարումը,

2. կալիումական մղանցքների խթանումը, կալիումի արտահոսքը, թաղանթի գերբևեռացումը,

3. EDRF (էնդոթելիում-կախյալ անոթալայնիչ գործոն) շատացումը, որը, խթանելով ցիկլիկ գուանիլատ ցիկլազան, բերում է cGMP շատացման (որը խոչնդոտում է ազոնիստ կախյալ Ca^{2+} -ի շատացմանը) և անոթալայնիչ ազդեցության զարգացման,

4. ներբջջային cAMP մեծացում, cAMP-ն ինակտիվացնում է միոզինի թեթև շղթաների կինազը և դրանով հեշտացնում կալցիումի արտահոսքը:

Անոթալայնիչ դեղերը բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

- Ca-ական անցուղիների պաշարիչներ (Diltiazem, Nifedipine),

- NO-դոնատորներ (Nitroprusside-Na)
- K- անցուղիների բացիչներ (Diazoxide, Minoxidil):

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ

Ինչպես հայտնի է, կալցիումի իոնները բջջի ֆունկցիայի կարգավորման մեջ կատարում են երկու կարևոր դեր՝

1. մասնակցում են թաղանթային պոտենցիալի ձևավորմանը

2. կատարում են երկրորդային մեսենջերի դեր՝ անմիջականորեն միանալով սպիտակուցների հետ և փոխելով դրանց ֆունկցիոնալ ակտիվ վիճակը:

Սիրտ-անոթային համակարգում կալցիումի իոնները՝

- սինուսային և ատրիովենտրիկուլյար հանգույցում առաջացնում են ապաքնեռացում:

- դրանց մասնակցությամբ կարդիոմիոցիտներում առաջանում է տրոպոմիոզինային կոմպլեքսը, ստեղծելով հնարավորություն ակտին - միոզինային փոխազդեցության համար, ակտիվացնում են միոզինային ԱԵՖ-զան:

- զարկերակների հարթ մկաններում, միանալով կալմոդուլինի հետ, ակտիվացնում են միոզինի թեթև շղթաների կինազը, որը ուղեկցվում է ֆոսֆորիլացված միոզինի թեթև շղթայի առաջացմամբ, որոնք ունակ են միանալու ակտինի հետ:

Հետևաբար կալցիումի իոնները՝

- առաջացնում են հաճախասրտություն,
- հեշտացնում են ատրիովենտրիկուլյար հաղորդականությունը,

- ուժեղացնում են սրտի կծկման ուժը,
- բարձրացնում են սրտամկանի պահանջը թթվածնի հանդեպ,

- նեղացնում են անոթները:

Կալցիումի մուտքը միոցիտներ իրականանում է արտաբջջային տարածքից և սարկոպլազմատիկ ցանցից, ուստի տարբերում են սարկոլեմային անցուղիներ, որոնցով Ca^{2+} -իոնները դրսից թափանցում են բջիջ և ներբջջային անցուղիներ, որոնցով Ca^{2+} -իոնները դուրս են գալիս սարկոպլազմատիկ ցանցից:

Տարբերում են թաղանթային երկու տիպի Ca^{2+} -ական անցուղիներ՝

- պոտենցիալ-կախյալ, որոնք բացվում են բջջաթաղանթի ապաքնեռացման ժամանակ,

- ընկալիչ-կախյալ, որոնք բացվում են համապատասխան ընկալիչների դրդման ժամանակ:

Սարկոպլազմատիկ ցանցի Ca^{2+} -ական անցուղիներում, որոնց բացման համար մեկնարկային է ներբջջային կալցիումի շատացումը, տեղակայված են երկու տեսակի ընկալիչներ՝

- ռիանոդինային, որոնց ներհակորդներն են հանդիսանում ռիանոդինը և տեղային անզգայացնողները,

- ինոզիտոլեոֆոսֆատային:

Յուրաքանչյուր կալցիումի մղանցք կարող է գտնվել 3 ցիկլայնորեն փոփոխվող վիճակներում՝ բաց, փակ և ոչ ակտիվ:

Ժամանակակից կալցիումական անցուղիների պաշարիչների (ԿԱՊ) ազդեցությունը իրականացվում է պոտենցիալ-կախյալ

ընկալիչների հետ միացման շնորհիվ: Տարբերում են 6 տիպի պոտենցիալ-կախյալ Ca^{2+} -ական անցուղիներ, որոնցից բժշկության մեջ առավել լայն կիրառվող դեղերի թիրախն են հանդիսանում L-տիպի կալցիումական անցուղիները:

1. *L-տիպի (long-acting, երկար ազդող):* Տեղակայված են կմախքային մկաններում, սրտամկանում և հարթ մկաններում (կծկողականություն); սինուսային հանգույցում (ավտոմատիզմ), նախասիրտ-փորորքային հանգույցում (հաղորդականություն), որոշ գեղձերում (որոշ հորմոնների ձերքագատում),

2. *T-տիպի (transient - անցողիկ):* Տեղակայված են սինուսային հանգույցում (ավտոմատիզմ), նախասիրտ-փորորքային հանգույցում (հաղորդականություն), հարթ մկաններում (կծկողականություն), որոշ գեղձերում (որոշ հորմոնների ձերքագատում), սպիտակուցների սինթեզի կարգավորում և բջիջների պրոլիֆերացիա:

3. *N-տիպի (neuronal – նեյրոնալ):* Տեղակայված են նեյրոններում (նյարդամիջնորդանյութերի ձերքագատում),

4. *P-տիպի (ուղեղիկի Պուրկինյեի բջիջներում):* Տեղակայված են նեյրոններում (նյարդամիջնորդանյութերի ձերքագատում),

5. *Q-տիպի:* Տեղակայված են նեյրոններում և գեղձերում (նյարդամիջնորդանյութերի և հորմոնների ձերքագատում),

6. *R-տիպի:* Տեղակայված են էնդոթելիալ բջիջներում, (էնդոթելին-1 ի ձերքագատում):

ԶԳՃ-ան ժամանակ նկատվում է՝

- զարկերակների L-տիպի կալցիումական մղանցքների խտության բարձրացում,

- խախտվում է կալցիումի պահեստավորումը դեպոններում,
- Ca^{2+} -իոնների ներբջջային խտության բարձրացում
- զարկերակային ճնշման բարձրացման հետ մեկտեղ նկատվում է հաճախասրտություն, անոթների կծկում,
- ձախ փորոքի գերաճ և նախամագանոթային սեղմանների գերաճ:

ԿԱՊ, կապվելով անցուղիների հետ, կարող են առաջացնել՝

1. անցուղիների բացման ժամանակի էական փոփոխություն,
2. գործող անցուղիների քանակի փոփոխություն,
3. անցուղիներով Ca^{2+} -իոնների հոսքի արագության փոփոխություն:

ԿԱՊ հակազդերճնշումային ազդեցության հիմքում ընկած է՝

1. սրտամկանի կծկման ուժի և հարվածային ծավալի նվազեցում (բացասական ինոտրոպ ազդեցություն),
2. դանդաղասրտություն (բացասական քրոնոտրոպ ազդեցություն), սրտի արտամղման ծավալի նվազեցում,
3. ԸՄԱԴ անկում (անոթների Ca^{2+} անցուղիների պաշարման, և սրտի կծկման ուժի նվազման հետևանքով),
4. երիկամային կծիկների բերող արտերիոլների լայնացում՝ երիկամային արյունահոսքի ուժեղացում, երիկամներում Na-ի հետներծծման իջեցում, վերջինիս էքսկրեկցիայի ուժեղացում, հետևապես և միզազոյացման շատացում՝ առանց հիպոկալիեմիայի զարգացման,

5. թրոմբոքսանի քանակի իջեցում և պրոստացիկլինի քանակի մեծացում, ինչպես նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ընկճում,

6. հակաաթերոսկլերոզային ազդեցություն:

Բացի այդ ԿԱՊ բարելավում են ուղեղային, ինչպես նաև պսակային արյան շրջանառությունը, ցուցաբերում են ձախ փորոքի սրտամկանի գերաճը նվազեցնող, ինչպես նաև ռիթմակարգավորիչ ազդեցություն:

ԿԱՊ ըստ քիմիական կառուցվածքի բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

1. դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալներ,
2. ֆենիլալկիլամինի ածանցյալներ,
3. բենզոթագեպինի ածանցյալներ,
4. այլ քիմիական կառուցվածքի դեղեր:

Ըստ ազդեցության տեղակայման տարբերում են՝

- գերազանցապես սրտամկանի և սրտի հաղորդչական համակարգի բաց կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ (verapamil),
- գերազանցապես զարկերակների հարթ մկանների ոչ ակտիվ կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ (դիհիդրոպիրիդիններ),
- երկու տեղակայման ազդեցությամբ օժտված ԿԱՊ (diltiazem):

Ըստ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունների, կողմնակի ազդեցությունների արտահայտվածության տարբերում են՝

I սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Ցածր կենսամատչելիություն,
- Պլազմայում դեղի խտության տատանումներ,

չկանխատեսված էֆեկտներ և ազդեցության անհետացում:

II - սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Առավելագույն խտության դանդաղ հասունացում,

երկարատև ազդեցություն,

- Կողմնակի ազդեցությունների թույլ արտահայտվածություն,

- Թույլ արտահայտված – ինո-, դրոմո- և քրոնոտրոպ

ազդեցություն (դիհիդրոպիրիդիններ),

- ավելի բարձր հյուսվածքային ընտրողականություն:

III - սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Բարձր կենսամատչելիություն,

- Կանխատեսելի ազդեցություն,

- Երկարատև ազդեցություն:

Խումբ	I սերունդ	II սերունդ	III սերունդ
Դիհիդրոպիրիդիններ զարկ>>սիրտ	Nifedipine	Nifedipine GITS Felodipine SR (extended release) Nimodipine Nicardipine	Amlodipine
Բենզոթիազեպիններ	Diltiazem	Diltiazem SR	

զարկ>սիրտ		(sustained release)	
Ֆենիլալկիլամիններ զարկեր< սիրտ	Verapamil	Verapamil SR	

ԿԱՊ կողմնակի էֆեկտները

- պայմանավորված անոթալայնիչ ազդեցությամբ՝ գլխացավ, գլխապտույտ անցողիկ թերճնշում, արագասրտություն, այտուցներ (սրունքների, արմունկների): Այս կողմնակի ազդեցությունները ավելի բնորոշ են դիհիդրոպիրիդիններին,
- բացասական ինոտրոպ, քրոնոտրոպ ազդեցության հետևանքով՝ սրտային անբավարարության ընթացքի վատթարացում (հազվադեպ), արտահայտված դանդաղասրտություն (Verapamil), ՄԻՀ-ի սրացում (I-սերնդի Nifedipine),
- դեղորայքային պարկինսոնիզմ
- արյունահորդում, ՍԱՀ-ի կողմից՝ փորկապություն, կանցերոզեն ազդեցություն: ԿԱՊ-երը զգուշորեն նշանակվում են սրտային գլիկոզիդների հետ՝ վերապամիլը մեծացնում է դիգոքսինի և դիգիտոքսինի պարունակությունը արյան մեջ,
- վերապամիլը դանդաղեցնում է հակաառիթմիկ միջոցների էլիմինացիան,
- H₂ պաշարիչները դանդաղեցնում են ԿԱՊ մետաբոլիզմը,
- β-ադրենոպաշարիչները դանդաղեցնում են ԿԱՊ երիկամային քլիրենսը, ինչը նրանց զուգրդված կիրառման դեպքում կարող է նպաստել AV պաշարման զարգացման:

Կալիումական անցուղիների բացիչներ

Այս խմբի դեղերը նպաստում են կալիումական անցուղիների բացմանը, զարգանում է գերբնեռացում, կալցիումի պարունակությունը բջջի ներսում ընկնում է և զարգանում է անոթալայնիչ ազդեցություն:

Minoxidil – մաքսոդական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է:

- լյարդում վեր է ածվում մինոքսիդիլ սուլֆատի՝ ակտիվ մետաբոլիտի,
- Ռեֆլեկտոր կերպով ակտիվացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգը,
- ցուցված է այն դեպքում, երբ գերճնշումը զուգորդվում է երիկամների ծանր ախտահարումներով,
- կիրառվում է միզամուղների և β -ադրենոպաշարիչների հետ:

Կոդմնակի ազդեցությունները:

- գլխացավ, գլխապտույտ,
- սրտխփոց, հաճախասրտություն,
- հիպերտրիխոզ, որը կիրառում է գտել տղամարդկանց մոտ մազերի աճը խթանելու համար՝ **Rogaine**՝ տեղային ազդեցության հեղուկ դեղի ձևով:

Diazoxide – հարմաքսոդական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է: Ռեֆլեկտոր ճանապարհով կարող է բարձրացնել սիմպաթիկ համակարգի տոնուսը և հանգեցնել նատրիումի և ջրի հետներծծման ուժեղացման:

Կիրառվում է գերձնշման ժամանակ անհապաղ միջամտություն պահանջող իրավիճակների դեպքում, միզամուղների և β-ադրենոպաշարիչների հետ համատեղ:

Կողմնակի էֆեկտներ:

- զարկերակային ճնշման չափից ավելի իջեցման հետևանքով հնարավոր է իշեմիկ ինսուլտների զարգացում,
- ինսուլինի ձերբագատման ընկճում (ենթադրաբար β-բջիջների թաղանթների կալիումական անցուղիների բացելու շնորհիվ): Այս հատկության շնորհիվ այն մարսողական ճանապարհով կիրառվում է հիպոգլիկեմիաների կանխման նպատակով,
- օրգանիզմում ջրի և նատրիումի պահում:

NO-դոնատորներ

Sodium Nitroprusside /նատրիումի նիտրոպրուսիդ/՝

հարմարողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է:

Ֆարմակոդինամիկա: Դեղի մոլեկուլը պարունակում է և NO, և CN խմբեր: Ոչ ֆերմենտային քայքայման հետևանքով անջատում է NO, որը բերում է գուանիլատցիկլազի ակտիվացման, և համապատասխանաբար՝ անոթների հարթ մկանների թուլացման: Մյուս կողմից էրիթրոցիտներում նյութափոխանակության հետևանքով անջատվում է CN-ցիանիդ, որի մի մասը առաջացնում է NO, իսկ մյուսը՝ միտոքոնդրիալ ֆերմենտ, ռոդանազի ազդեցությամբ և ծծմբի դոնատորների առկայությամբ, վերածվում է թիոցիանատի և արտազատվում մեզի միջոցով: Լայնացնում է և երակները, և զարկերակները, իջնում է ԸՕԱԴ և դեպի սիրտ երակային հետհոսքը:

Ազդեցությունը սկսվում է 30 վրկ-ից և տևում մինչև 10 րոպե:

Կողմնակի էֆեկտները:

- ցիանիդի և թիոցիանատի կուտակման հետևանքով նյութափոխանակային ացիդոզ: Այս դեպքում կիրառում են նատրիումի թիոսուլֆատ, որպես ծծմբի դոնատոր, որն արագացնում է թիոցիանատի արտազատումը: Կիրառվում է նաև հիդրօքսոկոբալամին, որը ցիանիդի հետ առաջացնում է ցիանկոբալամին: Թիոցիանատի կուտակումը դրսևորվում է թուլությամբ, պսիխոզով, ջղակծկումներով,
- մեթեմոգլոբինեմիա: Կիրառվում է գերճնշման այնպիսի իրավիճակների ժամանակ, որոնք պահանջում են անհապաղ միջամտություն:

Խառը ազդեցությամբ մկանահակ անոթալայնիչներ

Hydralazine-մարսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է: Հիդրալազինը՝

- նպաստում է NO-ի ձերքագատման,
- պաշարում է Ca-ական անցուղիները
- լայնացնում է գերազանցապես զարկերակները,
- Ջ/Ճ-ի կտրուկ իջեցման հետևանքով՝ ռեֆլեկտոր կերպով բարձրացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը և ուժեղացնում նատրիումի և ջրի հետներծծումը,
- շատ արագ ացետիլացվում է, կենսամատչելիությունը շատ ցածր է,
- դրա հանդեպ զարգանում է տախիֆիլաքսիա,

- կիրառվում է միզամուղների և β -ադրենոպաշարիչների հետ:

Կողմնակի ազդեցությունները

- գլխացավ, գլխապտույտ,
- սրտխփոց, հաճախասրտություն,
- գայլախտանման համախտանիշ, որը ներառում է հոդացավ, մկանացավ, մաշկային ցան և տենդ, սակայն այս երևույթները չեն զուգորդվում երիկամների ախտահարմամբ,
- ծայրամասային նեյրոպաթիա:

Fenoldopam արյան ճնշման անհապաղ իջեցման համար կիրառվող նոր միջոց է:

Ֆարմակոդինամիկա: Հանդիսանում է դոպամինային D1 ընկալիչների ուղղակի ազոնիստ: Ընկճում է նաև NA ձերբագատումը, լայնացնում է երիկամային, պսակային, ուղեղային, միջընդերային զարկերակները: Բացի այդ խթանում է նաև դիուրեզը, նատրիուրեզը և դրանով իսկ իջեցնում զարկերակային ճնշումը:

Ֆարմակոկինետիկա: Լյարդում շատ արագ մետաբոլիզվում է կոնյուգացման ճանապարհով և հեռանում է օրգանիզմից մոտավորապես 10 րոպեի ընթացքում:

Կողմնակի էֆեկտներ:

- անոթալայնիչներին բնորոշ երկրորդային ռեֆլեկտոր բնույթի երևույթներ՝ արագասրտություն,
- բարձրացնում է ներակնային ճնշումը:

Արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցությամբ օժտված այս խմբի դեղերը բերում են հետևյալ հարմարվողական ռեակցիաների զարգացմանը՝

- Na-ի արտազատման իջեցում, ՇԱԾ մեծացում, զարկերակային ճնշման բարձրացում,

- ռենինի ձերբազատման մեծացում, անգիոտենզին II սինթեզի խթանում, զարկերակային ճնշման բարձրացում,

- սիմպաթիկ համակարգի խթանում, սրտի հարվածային թոպեական ծավալի մեծացում, կծկման ուժի մեծացում, երակային տարողության իջեցում, ճայրամասային դիմադրության բարձրացում, զարկերակային ճնշման բարձրացում:

Այդ պատճառով դրանց կիրառում են՝ գուգակցելով միզամուղների և β -ադրենոպաշարիչների հետ:

Միզամուղներ

Միզամուղներ են համարվում այն դեղերը, որոնք, ընտրողաբար ազդելով երիկամների վրա, ընկճում են Na^+ իոնների և/կամ ջրի հետներծծումը և շատացնում են դիուրեզը /միզարտադրությունը/:

Կախված ազդեցության տեղակայումից և մեխանիզմներից, տարբերում են միզամուղների չորս հիմնական խմբեր՝

1. Երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկների վրա ազդողներ՝ կարբոանհիդրազ ֆերմենտի ընկճողներ – Acetazolamide:

2. Կանթային միզամուղներ – Furosemide, Torasemide, Bumetanide, Ethacrynic acid:

3. Երիկամների հեռադիր ոլորուն խողովակիկների վրա ազդող թիազիդային և ոչ թիազիդային միզամուղներ Hydrochlorothiazide, Cyclomethiazide, Clopamide, Indapamide:

4. Հեռադիր խողովակիկների վերջավորության և հավաքող խողովակիկների վրա ազդող (կալիում պահպան) միզամուղներ՝

- Ալդոստերոնի ուղղակի ներհակորդներ – Spironolactone,
- Ալդոստերոնի անուղղակի ներհակորդներ – Triamterene,

Amiloride:

5. Օսմոտիկ միզամուղներ, որոնք ազդում են երիկամների խողովակիկների ամբողջ երկայնքով – Mannitol:

Na⁺, K⁺, Cl⁻ իոնների և ջրի հետներծծումը երիկամային խողովակիկներում

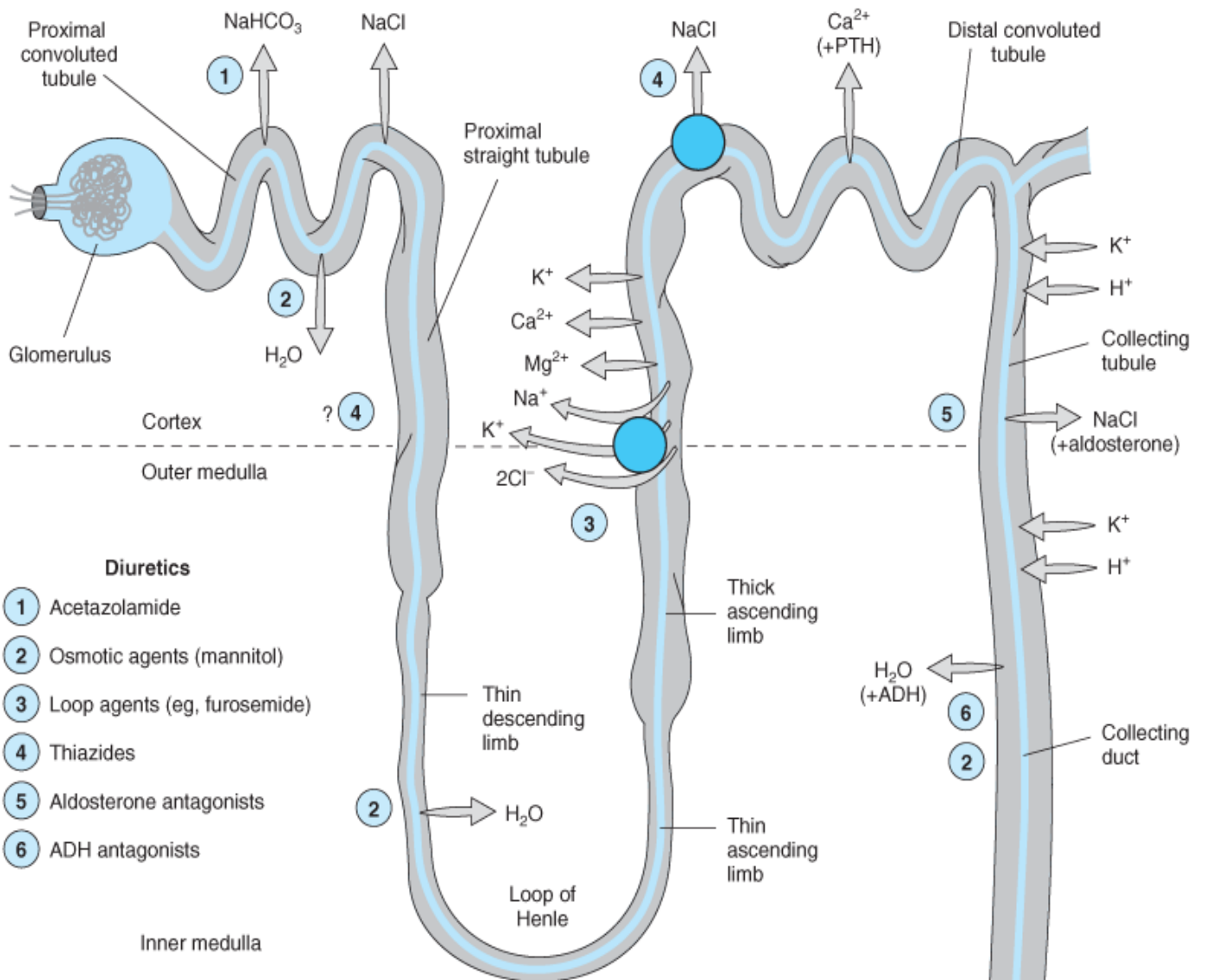
Երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկներում տեղի է ունենում կծիկում ֆիլտրման ենթարկված՝ առաջնային ֆիլտրատի կազմի մեջ մտնող Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ իոնների, ֆոսֆատների, միզանյութի, հիդրոկարբոնատների (կարբոանհիդրազ ֆերմենտի մասնակցությամբ), գլյուկոզի, ամինաթթուների և այլ նյութերի 70% հետներծծումը: Այստեղ տեղի է ունենում նաև օսմոտիկ ճնշմանը համարժեք քանակությամբ ջրի հետներծծում, այդ իսկ պատճառով խողովակային հեղուկը այս հատվածում պահպանում է պլազմայի նկատմամբ իր համաօսմոլյառությունը: Այս հետներծծումը կոչվում է ջրի և օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի օբլիգատ (պարտադիր) հետներծծում, որը կախված չէ օրգանզիմի պահանջներից:

Հենլեի կանթի վայրէջ հատվածում տեղի է ունենում միայն ջրի պասիվ հետներծծում, իսկ Հենլեի կանթի վերել բարակ հատվածում, որը նույնպես թափանցելի է միայն ջրի համար, տեղի է ունենում ջրի սեկրեցիա: Հենլեի կանթի վերել հաստ հատվածը թափանցելի չէ ջրի համար, թափանցելի է Na^+ -ական իոնների համար: Այստեղ տեղի է ունենում միայն Na^+ -ական իոնների հետներծծումը և խողովակային հեղուկի խտությունը նվազում է, տեղի է ունենում վերջինիս նոսրացումը:

Հեռադիր ոլորուն և հավաքող խողովակիկներում տեղի է ունենում Na^+ ու Cl^- իոնների, ջրի, միզանյութի ֆակուլտատիվ հետներծծումը, որի ինտենսիվությունը կախված է օրգանիզմի պահանջներից, ընդ որում այդտեղ ջրի և միզանյութի հետներծծումը կարգավորվում է հակադիուրետիկ հորմոնի մասնակցությամբ, իսկ Na^+ իոններինը՝ ալդոստերոնի մասնակցությամբ:

Հեռադիր խողովակիկներին բնորոշ է նաև կալիումական, ջրածնային իոնների սեկրեցիան:

Միզամուղների մեծամասնությունը ընկճում են Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- իոնների, հիդրոկարբոնատների ակտիվ հետներծծումը, որը զուգորդվում է ջրի պասիվ հետներծծման ընկճմամբ և դիուրետիկ շատացմամբ:



Երիկամների մոտակա ոլորտն խողովակիկների վրա ազդող կարբոանհիդրազ ֆերմենտը ընկճողներ

Դեղամիջոցների այս խմբին է պատկանում Acetazolamide-ը (Diacarb): Ինչպես հայտնի է կարբոանհիդրազ ֆերմենտը ապահովում է երիկամների մոտակա ոլորտն խողովակիկներում նատրիումի հիդրոկարբոնատի հետներծծումը՝ փոխանակելով վերջինիս ջրածնային իոնների հետ, որոնք արտազատվում են դեպի երիկամային խողովակիկների լուսանցք:

Ացետազոլամիդը, ընկճելով ֆերմենտի ակտիվությունը, ընկճում է վերոհիշյալ փոխանակումը, որի արդյունքում Na^+

իոնները դուրս են բերվում օգանիզմից, իսկ ջրածնային իոնները մնում են երիկամների ինտերստիցիալ հյուսվածքում, որն էլ կարող է հանգեցնել մետաբոլիկ ալկալոզի զարգացման:

Ացետազոլամիդը թույլ միզամուղ է, նրա ազդեցությունը ուժեղանում է մետաբոլիկ ալկալոզի պայմաններում: Կիրառվում է քրոնիկ սրտային անբավարարության դեպքում, երբ այլ խմբի միզամուղները արդյունավետ չեն, կամ վերջիններիս գերդեղաչափման հետևանքով զարգացել է մետաբոլիկ ալկալոզ:

Կանթային միզամուղներ

Այս խմբի միզամուղներին են պատկանում՝ Furosemide, Torasemide, Bumetamide, Etacrinic acid:

Ֆարմակոդինամիկա: Այս դեղերը Հենլեի կանթի վերել հաստ հատվածում ընկճում են Na^+ , Cl^- -ական իոնների ակտիվ հետներծծումը, առաջացնելով ֆիլտրմանը ենթարկված Na^+ -ական իոնների 25-30%-ի հետներծծում: Միաժամանակ օրգանիզմում տեղի է ունենում K^+ Mg^{2+} -ական իոնների հեռացման ուժեղացում: Բացի այդ ֆուրոսեմիդը ուժեղացնում է նաև երիկամների արյունամատակարարումը, որը նույնպես նպաստում է դիուրեզի շատացմանը: Կարող է բերել հիպերգլիկեմիայի առաջացման: Ֆուրոսեմիդը օժտված է նաև չափավոր հիպոտենզիվ ազդեցությամբ:

Ի տարբերություն ֆուրոսեմիդի էտակրինաթթուն Na^+ -ական իոնների հետներծծումը ընկճում է նաև երիկամների մոտակա ոլորտին խողովակիկներում:

Ֆարմակոկինետիկա: Ն/ե ներմուծման դեպքում ֆուրոսեմիդի բուժական էֆեկտը զարգանում է 3-4ր անց և տևում է 1-2 ժ: ներքին

ընդունման դեպքում էֆեկտը զարգանում է 20-30 ր անց և տևում է 3-4 ժ: 60-70%-ով արտազատվում է երիկամների միջոցով:

Էտակրինաթթվի ն/ե ներմուծման դեպքում ազդեցության տևողությունը ավելի երկար է և կազմում է 3-4 ժ, իսկ ներքին ընդունման դեպքում ավելի ուշ է զարգանում բուժական արդյունքը՝ 60-90 ր, սակայն պահպանվում է ավելի երկար՝ 8 ժ:

Վերջերս ստեղծվել է նաև էտակրինաթթվի ածանցյալ՝ Indacrinone, որն օժտված է միզամուղ և ուրիկոզուրիկ ազդեցություններով:

Կիրառման ցուցումները

1. զարկերակային գերճնշում,
2. թոքի այտուց,
3. ուղեղի այտուց,
4. խթանված դիուրեզի ապահովում,
5. քիմիական տարբեր միացություններով թունավորում,
6. հիպերկալցեմիա (միայն ֆուրոսեմիդ, քանի որ այն նպաստում է նաև կալցիումական իոնների դուրսբերմանը),
7. քրոնիկ սրտային անբավարարություն:

Կողմնակի ազդեցությունները

Հիպոկալիեմիա, հիպոմագնիեմիա, հիպոկալեմիկ մետաբոլիկ ալկալոզ, դիսպեպտիկ երևույթներ, որոշ դեպքերում լսողության թուլացում, գլխացավ, գլխապտույտ:

**Երիկամների հեռադիր ուղորուն խողովակիկների վրա ազդող
թիազիդային և թիազիդանման (ոչ թիազիդային) միզամուղներ**

Ներկայումս թիազիդային միզամուղներից լայնորոն կիրառվում են Hydrochlorthiazide (Dichlothiazide, Hypothiazide), Cyclomethiazide, որը դիքլորթիազիդից 50-անգամով ավելի ակտիվ է, իսկ ոչ թիազիդային միզամուղներից՝ Clopamide և Indapamide (Arifone):

Ֆարմակոդինամիկա: Այս խմբի դեղերը հեռակա ուղորուն խողովակիկներում ընկճում են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը, շատացնելով մեզի միջոցով Na^+ , K^+ Cl^- -ական իոնների, հիդրոկարբոնատների, ֆոսֆատների և մագնեզիումի հեռացումը: Բացի այդ դիքլորթիազիդը ընկճում է նաև երիկամներից կալցիումական իոնների հեռացումը և ցածր դեղաչափերի պայմաններում կարող է ընկճել նաև մեզի միջոցով միզաթթվի արտազատումը: Հիդրոքլորթիազիդը, բարձր դեղաչափերի պայմաններում՝ կարող է նպաստել միզաթթի արտազատմանը:

Ինդապամիդը օժտված է լրացուցիչ՝ ուղղակի անոթալայնիչ ազդեցությամբ, որը պայմանավորված է անոթների հարթ մկաններում կալցիումական իոնների ներթափանցման ընկճմամբ: Բացի այդ ընկճում է նաև թրոմբոքսանի սինթեզը և նպաստում պրոստացիկլինի արտադրությանը:

Ի տարբերություն կանթային միզամուղների՝ թիազիդային և թիազիդանման միզամուղների դիուրետիկ ազդեցությունը ավելի թույլ է արտահայտված և այն զգալիորեն նվազում է կծիկային ֆիլտրման 40 մլ/ր արագության պայմաններում և անհետանում է վերջինիս՝ 30 մլ/ր պայմաններում:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում են մաքսողական ճանապարհով, դիքլորիազիդի դիուրետիկ էֆեկտը զարգանում է ընդունումից 30-60 ր անց և տևում է 8-12ժ: Կլոպամիդի ազդեցության տևողությունը կազմում է 24 ժ և ավել, իսկ ինդապամիդի կիսատրոհման ժամանակը՝ 18 ժ: Երկու դեղերն էլ կիրառվում են օրեկան մեկ անգամ:

Կիրառման ցուցումները

Դիքլորիազիդի կիրառման ցուցումներն են՝

1. զարկերակային գերճնշում.
2. գլաուկոմա.
3. ոչ շաքարայի դիաբետ (ազդեցության մեխանիզմն անհայտ է)
4. հիպերկալցիուրիա.
5. քրոնիկ սրտային անբավարարություն:

Կլոպամիդը և ինդապամիդը գերազանցապես կիրառվում են զարկերակային գերճնշման դեպքում:

Կողմնակի ազդեցությունները

Հիպոկալի- և մագնիեմիա, որի կանխարգելման համար այս խմբի դեղերը զուգորդվում են պանանգինի /K-Mg Asparaginate/ հետ:

Հեռակա խտրովակիկների վերջնական հատվածի և հավաքող խտրովակիկների վրա ազդող միզամուղներ

Այս խմբի միզամուղները հանդիսանում են կալիում-պահպան միզամուղներ: Գերազանցապես կիրառվում են Spironolactone (Aldactone, Veroshpiron), Triamterene և Amiloride:

Ֆարմակոդինամիկա: Տրիամտերենը և ամփլորիդը, հանդիսանալով ալդոստերոնի անուղղակի ներհակորդներ, երիկամների հավաքող խողովակիկներում պաշարում են Na^+ -ական մղանցքները և ընկճում Na^+ -ական իոնների հետներծծումը: Միաժամանակ ընկճվում է նաև K^+ -ական իոնների սեկրեցիան, որի հետևանքով դիուրետիկ շատացման ֆոնի վրա չի զարգանում հիպոկալիեմիա:

Սպիրոնոլակտոնը, լինելով ալդոստերոնի ներհակորդ, պաշարում է երիկամների հավաքող խողովակիկների ներքջջային տեղակայում ունեցող ալդոստերոնային ընկալիչները և շատացնում է օրգանիզմից նատրիումական, քլորային իոնների և համապատասխան քանակությամբ ջրի հեռացումը: Նվազում է նաև կալիումական իոնների սեկրեցիան:

Ֆարմակոկինետիկա: Այս խմբի դեղերը կիրառվում են մարսողական ճանապարհով: Տրիամտերենի ազդեցության տևողությունը կազմում է 6-8 ժ, իսկ ամփլորիդինը՝ 24 ժ: Սպիրոնոլակտոնը օրգանիզմում վերափոխվում է ակտիվ մետաբոլիտի՝ կանոենոնի, որի կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 16 ժ, մինչդեռ սպիրոնոլակտոնի կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 10 ռ: Սպիրոնոլակտոնի միզամուղ ազդեցությունը զարգանում է դանդաղ՝ 2-5 օրվա ընթացքում:

Կիրառման ցուցումները

Այս խմբի դեղերը թույլ միզամուղներ են և հիմնականում կիրառվում են այլ խմբի միզամուղների հետ միասին:

1. քրոնիկ սրտային անբավարարություն,

2. հիպոկալիեմիա (պայմանավորված այլ խմբի միզամուղների կիրառմամբ),

3. զարկերակային գերճնշում,

4. տարբեր էթիոլոգիայի այտուցներ (զուգակցված բուժում)

Կողմնակի ազդեցությունները

Սպեցիֆիկ կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում հիպերկալիեմիան, ազոտեմիան, ստորին վերջույթների մկանային ջղակծկումները, գինեկոմաստիան (սպիրտնուլակտոն):

Երիկամների խողովակիկների ամբողջ երկայնքով ազդող օսմոտիկ միզամուղներ

Օսմոտիկ միզամուղներին են պատկանում Mannitol, Urea (միզանյութը), գլյուկոզի 40%-ոց լուծույթը:

Ֆարմակոդինամիկա: Այս դեղերի ազդեցության հիմքում ընկած է արյան պլազմայում և խողովակային հեղուկում օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի խտության բարձրացումը, որի արդյունքում այնտեղ տեղի է ունենում օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի պարտադիր հետներծծման ընկճում, որին զուգորդում է խողովակային հեղուկի քանակության մեծացումը և հեռադիր, հավաքող խողովակիկներում ջրի ֆակուլտատիվ հետներծծման ընկճումը: Սա կոչվում է օսմոտիկ դիուրեզ: Այս խմբի դեղերը չեն ազդում օրգանիզմի թթվահիմնային հավասարակշռության վրա:

Մանիտոլը ի տարբերություն միզանյութի չի ներթափանցում բջջաթաղանթներով և հյուսվածքային պատնեշներով (օր՝ արյուն-ուղեղային պատնեշ):

Կիրառման ցուցումները: Ուղեղի այտուց, տարբեր քիմիական նյութերով թունավորում: Միզանյութը հիմնականում կիրառվում է գլաուկոմային ժամանակ՝ ներակնային ճնշման նվազեցման նպատակով:

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1. Ստորև նշված բոլոր դրույթները բնորոշ են Sodium Nitroprusside-ին, ԲԱՑԱՌՈՒԹՅԱՄԲ՝

ա) որպես կողմնակի ազդեցություն մեթեմոգլոբինեմիայի զարգացում

բ) ադենիլատցիկլազի անմիջական ակտիվացում

գ) ազդեցության կարճ տևողություն (մինչև 10ր.)

դ) ներակների, և զարկերակների լայնացում

2. Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտը ընկճողներին բնորոշ են՝

1. միայն արտերիոլների լայնացում

2. սրտամկանի արյունամատակարարման լավացում

3. թերկալիումարյունություն

4. չոր հազ

ա) բոլորը.

բ) 2, 4.

գ) 3, 4.

դ) 2, 3, 4.

3. Ընտրել դեղ-կողմնակի ազդեցություն ճիշտ համապատասխանությունը՝

1. Sodium Nitroprusside- նյութափոխանակային ացիդոզ

2. Diazoxide- հիպոգլիկեմիա

3. Minoxidil- հիպերտրիխոզ

4. Fenoldopam- ներականային ճնշման իջեցում

ա) 1,3.

բ) 2,4.

գ) 1,3,4.

դ) 2,3,4.

4. Ընտրել առաջին սերնդի անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ընկճողը՝

ա) Enalapril

բ) Captopril

գ) Ramipril

դ) Lisinopril

5. Ստորև նշված բոլոր էֆեկտները բնորոշ են Clonidin-ին, ԲԱՑԱՌՈՒԹՅԱՄԲ՝

ա) ձախ փորոքի գերաճի զարգացում

բ) ծայրամասային դիմադրության անկում

գ) սրտի կծկման հաճախականության փոքրացում

դ) ռենինի սինթեզի արգելակում

6. Կալցիումական մղանցքները պաշարող դեղերի հակազերճնշումային ազդեցության բոլոր հնարավոր մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ընկճում

2. հազվասրտություն

3. ձախ փորոքի սրտամկանի գերաճի փոքրացում

4. հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցություն

ա) բոլորը.

բ)1,4.

գ)1,2,3.

դ)1,3,4.

7. Minoxidil-ի բոլոր հնարավոր կիրառման ցուցումներն են՝

1. զարկերակային գերճնշում

2. տղամարդկանց մոտ մազերի աճի խթանում

3. հաճախասրտություն

4. հիպերգլիկեմիայի կանխում

ա)1,4.

բ)բոլորը

գ)1,2.

դ)1,2,4.

8. Ստորև նշված բոլոր դրույթները բնորոշ են Telmisartan-ին,
ԲԱՑԱՌՈՒԹՅԱՄԲ՝

ա) որպես կոդմնակի ազդեցություն կարող է առաջացնել
անգիոնսրոտիկ այտուց

բ) ընկճում է ծարավը

գ) կանխում է արագ և դանդաղ սեղմիչ պատասխանը

դ) ընկճում է բջիջների հիպերտրոֆիան և հիպերպլազիան

9. Mecamylamine-ի կոդմնակի ազդեցություններին են
պատկանում՝

1. սեռական ֆունկցիայի խանգարում

2. փորլուծություն

3. գլաուկոմայի սրացում

4. օրթոստատիկ կոլապս

ա)2,4.

բ)բոլորը.

գ)1,2.

դ)1,3,4.

10.Ոչ ընտրողական ալֆա-ադրենոպաշարիչների առավել հաճախ
հանդիպող կողմնակի ազդեցությունն է՝

ա)հիպոգլիկեմիա

բ)ռեֆլեկտոր հաճախասրտություն

գ)մետաբոլիկ ացիդոզ

դ)աթերոզեն ազդեցություն

Հակահեղձուկային դեղեր

Հակահեղձուկային դեղերը կիրառվում են սրտի իշեմիկ հիվանդության (սրտի պսակային հիվանդություն) բուժման նպատակով:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությունը (ՄԻՀ) բնորոշվում է սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի և պսակային արյունամատակարարման միջև եղած անհամապատասխանությամբ:

Սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը պայմանավորող գործոններ են՝

- սրտամկանի կծկողունակությունը,
- սրտի կծկման հաճախականությունը (ՄԿՀ),
- սրտամկանի պատի լարվածությունը դիաստոլայի վերջում (նախաբեռնվածություն) և վերջինիս առավելագույն լարվածությունը սիստոլայի ժամանակ (հետբեռնվածություն):

Պսակային արյունամատակարարումը պայմանավորող գործոններին են պատկանում՝

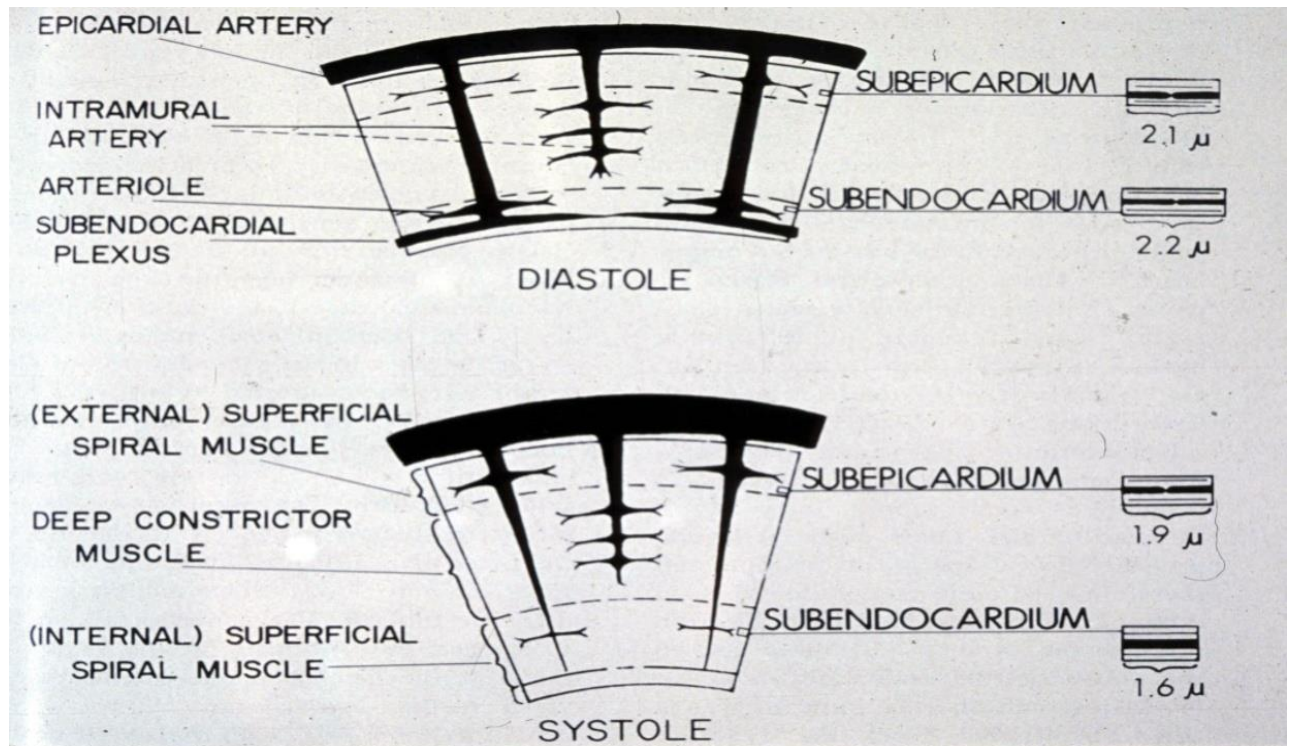
1. Պերֆուզիոն ճնշումը՝ ապահովում է պսակային արյունահոսքը, իրենից ներկայացնում է աորտայի ճնշման և կորոնար սինուսում (ներսրտամկանային ճնշում) ստեղծվող ճնշումների տարբերությունը: Որքան բարձր է ներսրտամկանային ճնշումը (օր՝ նախաբեռնվածության մեծացում), այնքան ցածր է պերֆուզիոն ճնշումը և այնքան վատ է սրտամկանի արյունամատակարարումը:

2. Պսակային անոթների դիմադրությունը և տրամաչափը, ինչն իր հերթին կախված է արտաքին (պսակային անոթների

դիմադրության և տրամաչափի պասիվ փոփոխությունների բերող), ներքին գործոններից (պսակային անոթների դիմադրության և տրամաչափի ակտիվ փոփոխությունների հանգեցնող) և արյան մածուցիկությունից:

2.1. Արտաքին գործոններին է պատկանում այսպես կոչված անոթների արտաանոթային սրտամկանային սեղմումը (սիստոլայի ժամանակ սրտամկանի կծկմամբ պայմանավորված պսակային անոթների սեղմում), որին հատկապես ենթարկվում են ինտրամուրալ պսակային անոթները: Այս անոթներում արյունամատակարարումը համարյա ամբողջապես դադարում է սիստոլայի ժամանակ: Հետևապես, սրտի արյունամատակարարման 67-90%-ը իրականանում է դիաստոլայի ժամանակ, երբ սրտամկանը ամբողջապես գտնվում է թուլացած վիճակում: Անոթների սիստոլիկ սեղմումից հատկապես տուժում են ենթաէնդոկարդիալ անոթները (նկար 1):

Նկար 1: Պսակային անոթների արտաանոթային սրտամկանային սեղմում



2.2. Ներքին գործոններին են պատկանում պսակային անոթների տրամաչափի ինքնակարգավորիչ մեխանիզմները (տեղ են գտնում pO_2 -ի և (կամ pCO_2 -ի փոփոխման դեպքում), նյարդային (α -ադրենրնկալիչների դրդումը բերում է պսակային անոթների սեղման, իսկ β_2 -ադրենրնկալիչների դրդումը՝ լայնացման) և հումորալ գործոնները (օր՝ պրոստացիկլին և էնդոթելային թուլացնող գործոն):

3. Պսակային անոթների անցանելիությունը (պսակային անոթներում աթերոսկլերոտիկ վահանիկների և/կամ թրոմբերի առկայություն):

Տարբերում են ՄԻՀ հետևյալ ձևերը՝

1. Հանկարծակի պսակային մահ
2. Ստենոկարդիա (կրծքահեղձուկ)
 - 2.1. Լարման ստենոկարդիա
 - 2.2. Սպոնտան կամ Պրինցմետալի ստենոկարդիա
3. Սրտամկանի ինֆարկտ
4. Հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ
5. Առիթմիաներ
6. Սրտային անբավարարություն:

Լարման ստենոկարդիայի ժամանակ նույա առաջացնող հիմնական գործոնը ֆիզիկական կամ էմոցիոնալ լարվածության գագաթնակետին միոկարդի թթվածնի պահանջի բարձրացումն է, և քանի որ պսակային անոթները ենթարկված են աթերոսկլերոտիկ ախտահարման, նրանք ի վիճակի չեն լայնանալ և ապահովել համապատասխան արյունահոսք:

Սպոնտան ստենոկարդիայի ժամանակ նույա առաջացնող հիմնական գործոնը աթերոսկլերոզով ախտահարված կամ առողջ անոթի կծկումն է:

Այսպիսով կարելի է եզրահանգել, որ ՄԻՀ բուժման հիմնական նպատակն է սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի և արյունամատակարարման միջև եղած անհավասարակշռության վերականգնումը, որը կարելի է իրականացնել՝

- սրտամկանի արյունամատակարարման բարելավմամբ,
- սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմամբ,

- միաժամանակ սրտամկանի արյունամատակարարման բարելավմամբ և սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմամբ:

Ստենոկարդիայի դեղորայքային բուժումը հետապնդում է երկու նպատակ՝

1. ընդհատել ստենոկարդիայի նոպան
2. կանխարգելել նոպայի առաջացումը, որը ենթադրում է հիվանդների երկարատև բուժում:

Հակահեղձուկային դեղերի դասակարգումը

1. Սրտի թթվածնապահանջը նվազեցնող և արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր՝

- Օրգանական նիտրատներ
- L-տիպի Ca^{2+} -ական անցուղիները պաշարող դեղեր
- K^{+} -ական անցուղիները ակտիվացնող դեղեր

2. Առավելապես սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը նվազեցնող դեղեր՝

- β -ադրենապաշարիչներ
- բրադիկարդիկ միջոցներ

3. Գերազանցապես սրտամկանի արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր՝

- մկանահակ սպազմոլիտիկ միջոցներ,
- պսակային անոթների կծկումը ռեֆլեկտոր կերպով վերացնող դեղեր:

Դեղեր, որոնք ներառված են ՄԻՀ համալիր բուժման մեջ, բայց չեն համարվում հակահեղձուկային դեղեր՝

- կարդիոպրոտեկտորներ
- հակաագրեգանտներ
- հակամակարդիչներ
- ֆիբրինոլիտիկ դեղեր
- հիպոլիպիդեմիկ դեղեր՝ ստատիններ:

1. Սրտի թթվածնապահանջը նվազեցնող և արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր

Օրգանական նիտրատներ

Նիտրոգլիցերինը առաջին անգամ սինթեզվել է 1846թ Ասքանիո Սորբերոյի կողմից: Նա հայտնաբերել է, որ նիտրոգլիցերինի ցածր դեղաչափերի ենթալեզվային կիրառումը առաջացնում է գլխացավ: Մեկ տարի անց Կոնստանտին Հերինգը որոշել է նիտրոգլիցերինի բուժիչ դեղաչափերը և ստացել է նիտրոգլիցերինի դեղահաբերը:

Ներկայումս կիրառվում են օրգանական նիտրատների երեք խումբ՝

1. Nitroglycerin,
2. իզոսորբիդ երկնիտրատի դեղեր՝ **Isomak, Isodinit, Cardicet,**
3. իզոսորբիդ 5-մոնոնիտրատի դեղեր՝ **Olicard, Monochinkve, Mono Rom retard.**

Գործնական տեսանկյունից օրգանական նիտրատները ավելի նպատակահարմար է դասակարգել ըստ ազդեցության տևողության՝

- կարճատև տևողությամբ (մինչև 1 ժ),
- միջին տևողությամբ (1 – 6 ժ),

- երկարաձգված տևողությամբ (6 – 24 ժ):

Ֆարմակոդինամիկա

Նիտրատների հեմոդինամիկ էֆեկտները նման են էնդոթելային անոթալայնիչ գործոն NO-ի ազդեցությանը: Ջարկերակների և երակների էնդոթելում NO-ն առաջանում է L-արգինինի նյութափոխանակության ընթացքում՝ NO-սինթետազի մասնակցությամբ:

Հայտնի են NO-սինթետազի երկու տարրատեսակներ՝ կառուցվածքային (կոնստիտուտիվ, էնդոթելային) և խթանվող: Կառուցվածքային տարրատեսակը էնդոթելային Ca^{2+} -կալմադուլին-կախյալ ֆերմենտ է, որն առկա է նաև թրոմբոցիտներում, նեյրոններում, բնորոշվում է ցածր ակտիվությամբ:

NO-սինթետազի խթանվող տարրատեսակը առաջանում է իմունաձին և նախաբորբոքային գործոնների ազդեցությամբ (գամմա-ինտերֆերոն, ինտերլեյկին-1):

Նորմալ պայմաններում, զարկերակներում NO ավելի շատ է առաջանում, քան երակներում, սակայն երակների գուանիլատցիկլազը շատ ավելի զգայուն է NO-ի նկատմամբ:

Նիտրատների ազդեցության բջջային մեխանիզմը:

Նիտրատները էնդոթելի գլյուտաթիոն-S-տրանսֆերազի սուլֆհիդրիլ խմբերի մասնակցությամբ վերականգնվում են նիտրիտային ձևի, որից հետո մի շարք ռեակցիաների արդյունքում անջատվում է ռեակտիվ, ազատ ռադիկալ NO-ն: Լինելով լիպոֆիլ միացություն, NO-ն արագ ներթափանցում է հարթ մկաններ, որտեղ ակտիվացնում է ցիտոպլազմատիկ գուանիլատցիկլազը: Արդյունքում շատանում է $g\text{GMP}$ -ի քանա-

կությունը: ԳԳՄՖ-ն, հատուկ պրոտեինկինազների ակտիվացման միջոցով, հանգեցնում է միոզինի թեթև շղթաների դեֆոսֆորիլացման՝ կանխելով ակտոմիոզինային փոխազդեցության առաջացումը: Արդյունքում, հարթ մկանները թուլանում են: Բացի այդ, ԳԳՄՖ-ի բարձրացած քանակությունը կարող է սահմանափակել դեպի բջիջ Ca^{2+} իոնների ներթափանցումը: Անոթալայնիչ ազդեցությունից բացի, NO-ն խթանում է նաև պրոստացիկլինի և PGE-ի սինթեզը, որոնք նույնպես օժտված են անոթալայնիչ և հակաազրեգանսային հատկություններով: Հարկ է նշել, որ NO-ի կիսատրոհման ժամանակը կարճ է և կազմում է 6-30 վ:

Օրգանական նիտրատների համակարգային էֆեկտները

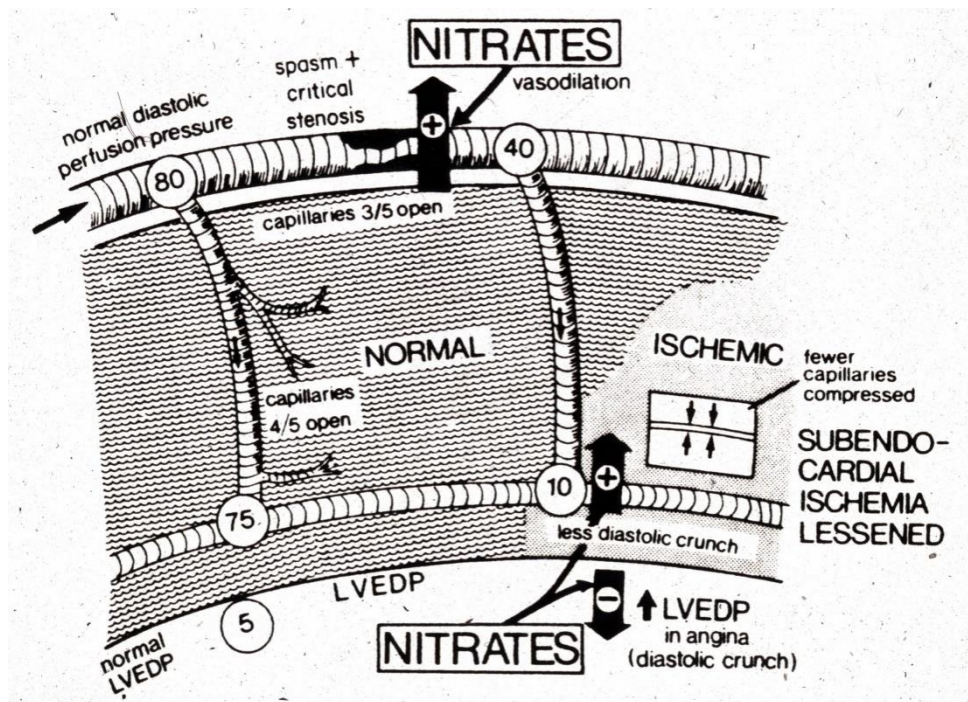
Սրտանոթային համակարգ

Նիտրատների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. Նախաբեռնվածության իջեցում: Ցածր թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում նիտրատները առավելապես լայնացնում են երակները: Երակների լայնացումը հանգեցնում է նրանց տարողունակության մեծացման, որն էլ բերում է դեպի սիրտ արյան հետադարձ հոսքի նվազման: Արդյունքում, նվազում է սրտի նախաբեռնվածությունը և փորոքների վերջնական դիաստոլիկ ճնշումը և սրտի կծկման ուժը, ինչն էլ նպաստում է պատի լարվածության և, հետևապես, սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազմանը: Բացի այդ, վերջնական դիաստոլիկ ճնշման իջեցման արդյունքում, բարելավվում է ենթաէնդոկարդիալ հատվածի արյունամատակարարումը:

2. Հետքեռնվածության նվազեցում: Միջին թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում նիտրատները լայնացնում են զարկերակիկները՝ հանգեցնելով ընդհանուր ծայրամասային դիմադրության (հետքեռնվածության) նվազման: Առավելապես նվազում է սիստոլիկ զարկերակային ճնշումը, ինչը նույնպես նպաստում է սրտի կծկման ուժի և, հետևապես, սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազմանը:
3. Պսակային անոթների լայնացում: Սրտամկանի իշեմիայի պայմաններում զարգացող ագիդոզը բերում է պսակային անոթների կոմպենսատոր լայնացման, մինչդեռ աթերոսկլերոզով ախտահարված պսակային անոթները ունակ չեն լայնացման: Նիտրատները գերազանցապես լայնացնում են էպիկարդի խոշոր պսակային անոթները, որի արդյունքում միջին աստիճանի աթերոսկլերոզով վնասված անոթներում արյան շիթը հաղթահարում է նեղացած հատվածը, հասնելով սրտամկանի իշեմիկ հատվածին՝ բարելավում արյունամատակարարումը: Բացի այդ, նիտրատները ունակ են վերացնելու պսակային անոթներ սպազմը, հետևապես արդյունավետ են նաև վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի բուժման համար (նկար 2):

Նկար 2: Օրգանական նիտրատների ազդեցությունը պսակային արյունահոսքի վրա



4. Պսակային կոլլատերալ արյունամատակարարման բարելավում՝ ինչպես ուղղակի, այնպես էլ անուղղակի մեխանիզմներով: Նիտրատները, անմիջականորեն լայնացնում են ֆունկցիոնալ կոլլատերալ անոթները՝ շատացնելով գործող կոլլատերալների քանակությունը: Բացի այդ, սրտի ներփորոքային ճնշման և ծավալի նվազման, հետևապես սրտամկանի պատի լարվածության իջեցմամբ միջնորդավորված՝ անուղղակի կերպով նվազեցնում են կոլլատերալ անոթների վրա ընկնող արտաքին ճնշումը:

5. Հակաագրեգանտային ազդեցություն: Նիտրատները, բարձրացնելով թրոմբոցիտներում ցԳՄՖ-ի քանակությունը, ընկճում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան՝ կանխելով պսակային անոթների լուսանցքում թրոմբագոյացումը:

Հարթ մկաններ

Օրգանական նիտրատները թուլացնում են բրոնխների, կերակրափողի, լեղուղիների, լեղապարկի, Օդիի սեղմանի, միզուկի հարթ մկանները, ինչպես նաև արգանդը:

Ֆարմակոկինետիկա

Օրգանական նիտրատները հիմնականում տարբերվում են միմյանցից ըստ իրենց ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների:

Նիտրոգլիցերինի դեղաձևեր:

Nitroglycerin-ը և դրա դեպո դեղերը (սուստակ ֆորտե, նիտրոնգ ֆորտե) ներքին կիրառման պարագայում ունեն թույլ հակահեղձուկային ազդեցություն: Դա պայմանավորված է նրանով, որ նիտրոգլիցերինը, լինելով լիպոֆիլ միացություն, ներքին ընդունման դեպքում ամբողջապես և արագ ներծծվում է և լյարդի նիտրատոեդուկտազ ֆերմենտի մասնակցությամբ 80-90%-ով չեզոքանում է:

Այդ իսկ պատճառով նիտրոգլիցերինի դեղահատերը հիմնականում կիրառվում են ենթալեզվային ճանապարհով՝ ստենոկարդիայի նոպաների վերացման նպատակով: Այս պարագայում կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 1-3ր, իսկ ազդեցության տևողությունը՝ 15-20ր:

Նիտրոգլիցերինի դեպո դեղաձևերը ունեն ավելի մեծ կենսամատչելիություն և ազդեցության տևողություն (մինչև 6 ժամ):

Ներկայումս առկա են նաև նիտրոգլիցերինի այլ դեղաձևեր՝ թշային պոլիմերային թիթեղներ (որոնք դրվում են վերին ծնոտի լնդային մակերեսին), ցողացիքներ (սփրեյ), քսուքներ, սպեղանիներ, որոնք ունեն ազդեցության ավելի մեծ տևողություն

և կարող են օգտագործվել ստենոկարդիայի նոպաների կանխման նպատակով:

Նիտրոգլիցերինը կիրառվում է նաև ն/ե ճանապարհով:

Իզոսորբիդ երկնիտրատի դեղաձևերը ` **Isomak, Isodinit, Cardicet** ունեն լայն կիրառում: Ներքին ընդունման դեպքում ամբողջապես ներծծվում են, բայց կենսամատչելիությունը կազմում է 10-20%: Կենսաձևափոխումը իրականանում է լյարդում, որի արդյունքում առաջանում է իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատը, որի կենսամատչելիությունը կազմում է 90% և իզոսորբիդ-2-մոնոնիտրատը, որն վերջինիս համեմատ ավելի քիչ ակտիվ է: Իզոսորբիդ երկնիտրատի տարբեր դեղապատրաստուկների ազդեցության տևողությունը տատանվում է 3-6 ժամ: Ներկայումս առկա են իզոսորբիդ երկնիտրատի դանդաղ ձերբագատվող և ավելի երակարատև ազդող` ռետարդ դեղաձևերը` **Isomak retard, Cardicet retard**:

Իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի դեղաձևերը` **Olicard, Monochinkve, Mono Rom retard** հանդիսանում են ՄԻՀ բուժման ամենաարդյունավետ միջոցները, քանի որ իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատը չի կենսաձևափոխվում լյարդում, հետևապես օժտված է բարձր կենսամատչելիությամբ (90%) և ազդեցության երկար տևողությամբ (մինչև 24ժ):

Կողմնակի էֆեկտները

1. Գլխացավ` պայմանավորված գլխուղեղի երակների լայնացմամբ, թափանցելիության մեծացմամբ և ներգանգային ճնշման բարձրացմամբ: Այս կողմնակի ազդեցությունը կարելի է թեթևացնել վալիդոլի, կոֆեինի և

- ցավագերծիչների կիրառմամբ: Գլխացավի նկատմամբ զարգանում է ընտելացում:
2. Հաճախասրտություն, որը առաջանում է որպես կոմպենսատոր ռեակցիա ՁԶ իջեցման նկատմամբ, դեղաչափ-կախյալ է: Արտահայտված հաճախասրտության դեպքում ստենոկարդիայի գրոհը կարող է կրկնվել և/կամ վատթարանալ /մեծանում է սրտամկանի պահանջը թթվածնի հանդեպ/:
 3. Օրթոստատիկ թերճնշում, հաճախակի զարգանում է նիտրատների ուղղահայաց դիրքում կիրառման պարագայում:
 4. Նիտրատների նկատմամբ պարադոքսալ պատասխան, որն արտահայտվում է կրծքային հեղձուկի գրոհների հաճախացմամբ, սրտամկանի իշեմիայի խորացմամբ:
 5. Դեղորայքային կախյալություն:
 6. Հանման համախտանիշ: Նիտրատներով բուժման հանկարծակի դադարեցումը կարող է հանգեցնել ՄԻՀ ընթացքի վատթարացման՝ ընդհուպ մինչև սրտամկանի սուր ինֆարկտի զարգացում: Երկարատև ազդեցության նիտրատները և իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի պրեպարատները առավել հազվադեպ են առաջացնում հանման համախտանիշ:
 7. Ընտելացում (խաչաձև): Նիտրատների կանոնավոր ընդունման դեպքում զարգանում է ընտելացում: Առավել հաճախ ընտելացում առաջանում է կարճատև և միջին ազդեցության նիտրատների կիրառումից: Եթե ընտելացման

զարգացման պայմաններում նիտրատների կիրառումը դադարեցվում է, վերջիններիս կլինիկական արդյունավետությունը կարող է վերականգնվել 3-5 օրվա ընթացքում: Խաչաձև ընտելացում զարգանում է օրգանական նիտրատների բոլոր տարրատեսակների նկատմամբ: Իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի նկատմամբ ընտելացումը զարգանում է ավելի դանդաղ:

Նիտրատների նկատմամբ ընտելացումը կարող է զարգանալ **բջջային և համակարգային մակարդակներով:**

Բջջային մակարդակով ընտելացման զարգացման հիմնական մեխանիզմներն են՝

- էնդոթելում վերականգնված գլյուտաթիոնի քանակության նվազում, քանի որ NO₂-ից NO խմբի առաջացման ընթացքում տեղի է ունենում գլյուտաթիոնի սուլֆիդրիլ խմբերի օքսիդացում՝ դիսուլֆիդային խմբերի առաջացմամբ: Ընտելացման այս տեսակը կոչվում է «իսկական անոթային» ընտելացում,
- ֆոսֆոդիէսթերազի ակտիվացում և ցԳՄՖ քայքայման արագացումը:

Համակարգային մակարդակով ընտելացման զարգացման մեխանիզմներին են պատկանում՝

- սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեկտոր ակտիվացում և անոթասեղմիչ միջնորդանյութերի քանակության շատացում (կատեխոլամիններ, անգիոտենզին II),
- երիկամների արյունամատակարարման վատթարացում, որը հանգեցնում է շրջանառող արյան ծավալի մեծացման:

Նիտրատների նկատմամբ ընտելացումից խուսափելու նպատակով պետք է կատարել նիտրատների ճիշտ դեղաչափում՝ օրվա ընթացքում երկու դեղաչափերի միջև պետք է լինի առնվազն 10-12 ժամ տևողությամբ ընդմիջում և պետք է զուգահեռաբար նշանակվեն սուլֆիհիդրիլ խմբերի դոնատորներ՝ N-ացետիլցիստեին, մեթիոնին, սուլֆիդրիլ խումբ պարունակող ԱՓՖ-ընկճողներ (օր՝ կապտոպրիլ, պերինդոպրիլ):

Կիրառման ցուցումները

1. Կրծքային հեղձուկ
2. Քրոնիկ սրտային անբավարարություն, սուր ձախ փորոքային անբավարարություն՝ զարկերակային թերճնշման բացակայության պայմաններում
3. Ձախ փորոքի սուր ինֆարկտ, եթե չկա ճնշման զգալի անկում, գերադասությունը տրվում է նիտրոգլիցերինի ն/ե ներմուծմանը
4. Սրտի վիրահատական միջամտություններ, օր՝ պսակային անոթների պլաստիկա
5. Լեղային խիթ
6. Կերակրափողի սպազմ, նույնիսկ նիտրոգլիցերինի ե/լ կիրառումը կարող է թեթևացնել ցավը:

Նիտրատներով բուժման արդյունավետության ցուցանիշներն են՝ թեթև գլխացավը, սրտի կծկման հաճախականության 7-10 զարկով ավելացումը, սիստոլիկ զարկերակային ճնշման 10-15%-ով իջեցումը, կրծքային հեղձուկի զրոհների հաճախականության և տևողության փոքրացումը, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տանելիության լավացումը:

Molsidomin (Sidnopharm)

Մոլսիդոմինը հանդիսանում է սիդնոնիմինի ածանցյալ:

Ֆարմակոդինամիկա: Մոլսիդոմինի մոլեկուլը պարունակում է NO-ի ֆունկցիոնալ ակտիվ խումբ: Հեմոդինամիկ էֆեկտները համանման են նիտրատների էֆեկտներին:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում է մարսողական (ազդեցության տևողությունը կազմում է 12 ժ), ինչպես նաև ն/ե ճանապարհով:

Կիրառման ցուցումները:

1. կրծային հեղձուկի գրոհի մեղմացում (ե/լ դեղահատերը) և կանխում,
2. քրոնիկ սրտային անաբավարարություն,
3. արյան փոքր շրջանառությունում գերճնշման առկայություն,

Կողմնակի էֆեկտները: Նիտրատների համեմատ առավել մեղմ արտահայտված գլխացավ և զարկերակային թերճնշում: Ընտելացումը բնորոշ չէ:

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ

Հակահեղձուկային ազդեցությամբ օժտված կալցիումական անցուղիների պաշարիչները պաշարում են Lm տիպի պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիները, որոնք գտնվում են սրտում, զարկերակիկների և խոշոր զարկերակների հարթ մկաններում:

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչների (ԿԱՊ) հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

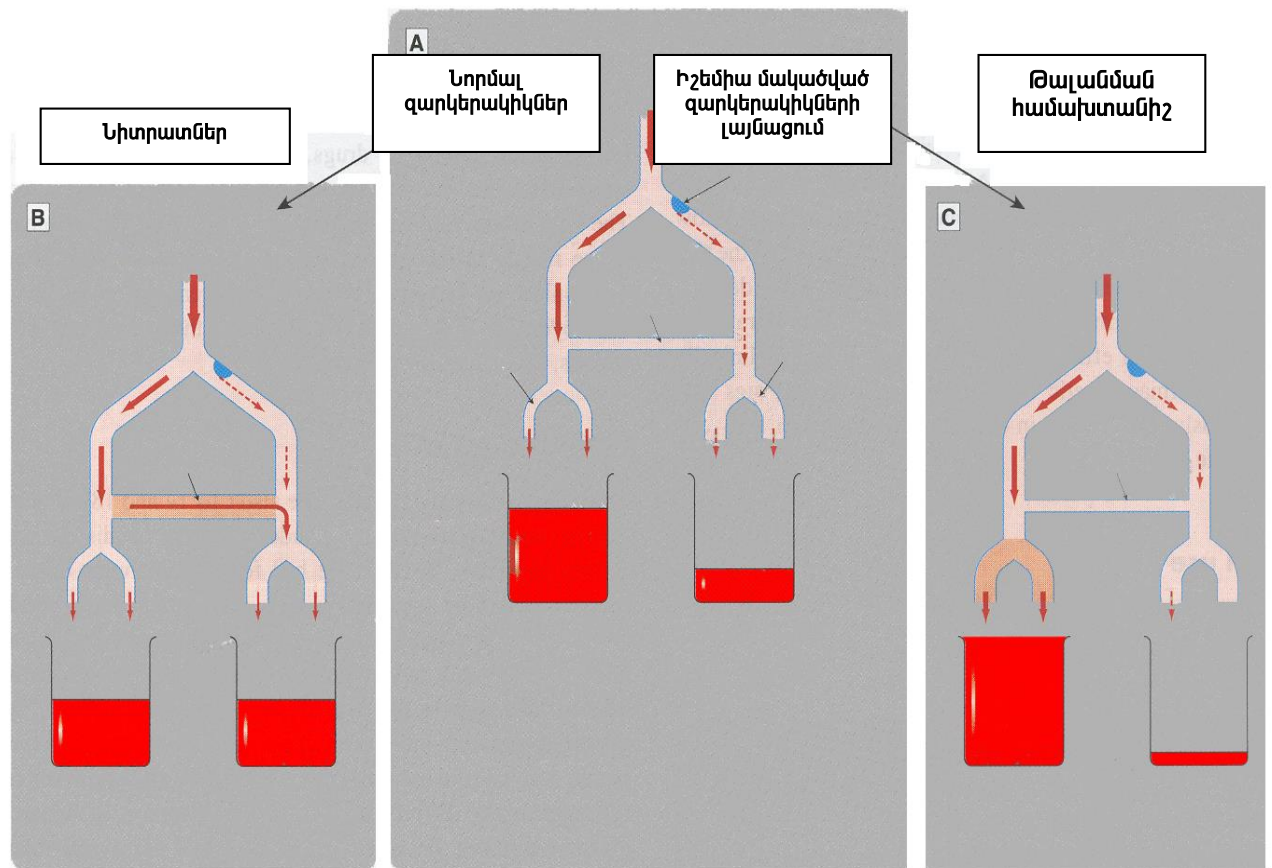
1. սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազեցում, որը պայմանավորված է կծկման ուժի և հաճախականության իջեցումով (ֆենիլլալկիլամինային և բենզոտիազեպինային

- շարքի ԿԱՊ), նախաբեռնվածության (միայն նիֆեդիպին) և հետբեռնվածության նվազեցումով (բոլոր խմբերը),
2. սրտի արյունամատակարարման բարելավումը, որի հիմքում ընկած են պսակային անոթների լայնացումը, դրանց սպազմի վերացումը և կոլատերալ անոթների ֆունկցիայի բարելավումը,
 3. կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցությունը, քանի որ նվազում է կալցիումական իոնների ակտիվացնող ազդեցությունը լիզոսոմալ պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների և ԱԵՖ-ազի վրա,
 4. հակաագրեգանտային և հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությունը: Հակաագրեգանտային ազդեցությունը ի հայտ է գալիս ԿԱՊ միայն բարձր դեղաչափերի կիրառման դեպքում: Թրոմբոցիտներում վերապամիլը և դիլտիազեմը խախտում են կալցիումական իոնների կինետիկան, պաշարում են ֆոսֆոդիէսթերազը, ինչպես նաև թրոմբոքսան A_2 առաջացումը: Անոթների էնդոթելում խթանում են պրոստացիկլինի արտադրությունը, իսկ նիֆեդիպինը թրոմբոցիտներում ընկճում է նաև ֆոսֆոլիպազ A_2 -ը՝ խախտելով արախիդոնաթթվի ձերքագատումը, հանդիսանում է նաև թոմբոքսանային ընկալիչների ներհակորդ: ԿԱՊ հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությունը պայմանավորված է մակրոֆագերում խոլեստերինի կուտակման արգելակմամբ, լիպիդների պերօքսիդացման ընկճմամբ և բարձր խտության լիպոպրոտեինների սինթեզի խթանմամբ: Հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությամբ հատկապես օժտված են Amlodipine, Isradipine և Lacidipine:

Կողմնակի էֆեկտները /տես ՀԳՃԴ բաժինը/

Դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալները, հատկապես կարճատև ազդեցության նիֆեդիպինը, առաջացնում են զարկերակային ճնշման կտրուկ անկում, որը կարող է ավելի խորացնել սրտամկանի իշեմիան, հատկապես այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն պսակային անոթների արտահայտված աթերոսկլերոտիկ ախտահարում: Այս պարագայում կարող է զարգանալ «պսակային անոթների թալանման» համախտանիշը (նկար 3), որի պատճառն է սրտամկանի ոչ իշեմիզացված հատվածները մատակարարող առողջ պսակային անոթների լայնացումը, մինչդեռ իշեմիկ հատվածի արյունամատակարարումը ավելի է վատթարանում, քանի որ ԿԱՊ ազդեցությամբ աթերոսկլերոզով ախտահարված անոթները ունակ չեն լայնանալու: Թալանման համախտանիշի զարգացումից բացի, նիֆեդիպինը, կտրուկ կերպով իջեցնելով զարկերակային ճնշումը, անուղղակի կերպով բարձրացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսը՝ հանգեցնելով հաճախասրտության զարգացման: Հաճախասրտությունը իր հերթին բարձրացնում է սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջը, որն ավելի է խորացնում իշեմիան:

Նկար 3: Թալանման համախտանիշ



Կալցիումական անցուղիների պաշարիչների կիրառման ցուցումները

1. Վազոսպաստիկ ստենոկարդիա: Ցանկալի է կիրառել երկարատև ազդեցության դեղեր, քանի որ վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի նոպաները ավելի հաճախ զարգանում են գիշերային ժամերին կամ առավոտյան:
2. Կայուն լարվածության կրծքային հեղձուկ:
3. Անկայուն կրծքային հեղձուկ, այս դեպքում դիհիդրոպիրիդինային շարքի ԿԱՊ ցանկալի է զուգորդել β -ադրենալապաշարիչների հետ: Այս պարագայում նիֆեդիպինի կաճատև ազդեցությամբ դեղաձևերի կիրառումը ցանկալի չէ՝ հնարավոր «թալանման համախտանիշի» զարգացման պատճառով:

4. Երկրորդային թոքային հիպերտենզիա, հատկապես արդյունավետ է նիֆեդիպինը:
5. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ (բացառությամբ նիֆեդիպինի):
6. Ռեյնոյի համախտանիշ (նիֆեդիպին):

Կալիումական անցուղիները ակտիվացնող դեղեր

Կալիումական անցուղիները ակտիվացնողներ են Nicorandil, Pinacidil, Cromocalim:

Ֆարմակոդինամիկա:

Այս դեղերը ակտիվացնում են ԱԵՖ-կախյալ կալիումական անցուղիները, ինչի հետևանքով տեղի է ունենում բջջից կալիումական իոնների արտահոսք և սրտի հաղորդչական համակարգի, սրտամկանի և անոթների հարթ մկանային բջիջների գերբևեռացում: Գերբևեռացումը զուգորդվում է պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիների փակմամբ և դեպի բջիջ կալցիումական իոնների ներթափանցման նվազմամբ:

Կալիումական անցուղիները ակտիվացնող դեղերի հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- պսակային զարկերակների լայնացումը և պսակային արյունամատակարարման բարելավումը,
- ծայրամասային զարկերակների և երակների լանացումը, նախա- և հետբեռնվածության նվազումը,
- նիկորանդիլը, հանդիսանալով նաև NO-ի դոնատոր, առավել արտահայտված կերպով է լայնացնում երակները և զարկերակիկները (ցԳՄՖ-շատացում): Նիկորանդիլը լայնացնում է ինչպես էպիկարդիալ, այնպես էլ խորը

դիմադրողունակ պսակային անոթները, ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Ֆարմակոկինետիկա: Նիկորանդիլը կարելի է օգտագործել ե/լ և ներքին ընդունման ձևով: Ե/լ ընդունման դեպքում հեմոդինամիկ ազդեցությունը ի հայտ է գալիս 30ր անց: Կիսատրոհման ժամանակը կազմում է մեկ ժամ:

Կողմնակի ազդեցությունները: Գլխացավ, գլխապտույտ, թերճնշում, սրտխփոց, արագասրտություն, որոշ ուղեղաբջջային խորացում, դիսպեպտիկ երևույթներ:

Կիրառման ցուցումները: Կրծքային հեղձուկ, զարկերակային գերճնշում:

3. Առավելապես սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջը իջեցնող դեղեր β-ադրենապաշարիչներ

ՄԻՀ բուժման համար β-ադրենապաշարիչները գրավում են կարևոր տեղ, քանի որ արդյունավետորեն իջեցնում են կրծքային հեղձուկի զրոհների հաճախականությունը, բարձրացնում են հիվանդների ֆիզիկական լարվածության նկատմամբ կայունությունը (տանելիությունը), ինչպես նաև իջեցնում են հիվանդների պահանջը նիտրատների նկատմամբ:

β-ադրենապաշարիչների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. սրտի կծկման հաճախականության նվազեցում ինչպես հանգստի, այնպես էլ ֆիզիկական ակտիվության ժամանակ,
2. դիաստոլայի երկարում և սրտամկանի արյունամատակարարման ժամանակի երկարում,

3. սրտի կծկման ուժի նվազեցում,
4. ռենինի սինթեզի ընկճում, որը հանգեցնում է ծայրամասային անոթների տոնուսի, հետևապես՝ հետբեռնվածության նվազման,
5. զարկերակային ճնշման նվազեցում (հետբեռնվածության նվազում)
6. ճարպային հյուսվածքում լիպոլիզի ընկճում, ինչը սրտամկանում հանգեցնում է ազատ ճարպաթթուների օքսիդացման ընկճման, իսկ այս պրոցեսը պահանջում է ավելի շատ թթվածին, քան գլյուկոզի օքսիդացումը:

Սրտամկանի իշեմիզացված հատվածներում β -ադրենալաշարիչները բարելավում են արյունամատակարարումը, քանի որ իշեմիզացված հատվածներում պսակային անոթները գտնվում են պարալիտիկ լայնացած վիճակում (CO_2 -ի և H^+ իոնների, ադենոզինի բաժր խտության պատճառով): Սրտամկանի առողջ հատվածներում պսակային անոթների սեղմումը (ոչ սելեկտիվ β -ադրենալաշարիչներ), նպաստում է պսակային արյունահոսքի հակառակ վերաբաշխմանը՝ լայնացած անոթներով դեպի իշեմիկ հատված (նկար 3):

Կողմնակի էֆեկտները (տես ՀԳՃԴ, ԻՆՀ բաժինները)

1. Ոչ սելեկտիվ β -ադրենալաշարիչները, պաշարելով պսակային անոթների β_2 -ադրենընկալիչները, կարող են վատթարացնել վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի ընթացքը:
2. β -ադրենալաշարիչները, բարձրացնելով սրտի վերջնական դիաստոլիկ ծավալը և երկարացնելով արտամղման ժամանակը, կարող են մեծացնել թթվածնի նկատմամբ

պահանջը, հետևապես խորացնել կրծքային հեղձուկի ընթացքը: Այդ իսկ պատճառով ՄԻՀ բուժման ժամանակ ցանկալի է β -ադրենոպաշարիչների զուգակցված կիրառումը այլ հակաանգինալ միջոցների, օր՝ նիտրատների կամ ԿԱՊ-ի հետ:

ՄԻՀ ժամանակ β -ադրենապաշարիչների նշանակման ցուցումները

1. Կայուն լարվածության ստենոկարդիա
2. Անկայուն ստենոկարդիա (համակցված բուժում՝ այլ հակահեղձուկային դեղերի հետ)
3. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ, եթե բացակայում են սրտային անբավարարությանը բնորոշ ախտանշանները (համակցված բուժում)
4. Հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ:

Վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի դեպքում β -ադրենապաշարիչների կիրառումը **հակացուցված է:**

Բրադիկարդիկ միջոցներ

Այս խմբին են պատկանում՝ Alinidin, Falipamil և համեմատաբար նոր պրեպարատ՝ Ivabradin (Coraxan):

Ivabradin (Coraxan)

Ֆարմակոդինամիկա: Իվաբրադինի բրադիկարդիկ ազդեցությունը պայմանավորված է սինուսային հանգույցում Na^+ - K^+ -ան խառը հոսքի ընկճմամբ (այսպես կոչված If հոսքի պաշարում, որն ապահովող անցուղիները կոչվում են "հրաշք" անցուղիներ, ակտիվանում են ԳՊ-ի գերբևեռացման փուլում): Բաց "հրաշք" անցուղիներով իվաբրադինը ներթափանցում է ներս

և պաշարում անցուղիները, որն արտահայտվում է դանդաղ դիաստոլիկ ապաբեռացման դանդաղեցմամբ, սինուսային հանգույցի ավտոմատիզմի ընկճմամբ և հազվասրտության առաջացմամբ: Արդյունքում երկարում է դիաստոլան, ինչը հանգեցնում է սրտի (հատկապես ենթաէնդոկարդիալ հատվածների) արյունամատակարարման ժամանակի երկարացման: Բացի այդ, հազվասրտությունն ինքնին բերում է սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազման: Իվաբրադինը պսակային անոթների վրա չունի անմիջական ազդեցություն: Սրտի կծկողական և հաղորդչական ֆունկցիայի վրա ազդեցությունը նույնպես բացակայում է: Չի պաշարում β -ադրենրնկալիչները և կալցիումական անցուղիները:

Նշանակման ցուցումներն են՝ ՄԻՀ բոլոր տարրատեսակները և քրոնիկ սրտային անբավարարությունը:

Կողմնակի ազդեցություններից են տեսողության անցողիկ խափանումները: Չի առաջացնում հանման համախտանիշ:

3. Գերազանցապես սրտամկանի թթվածնամատակարարումը բարելավող դեղեր

Պսակային մկանահակ անոթալայնիչ դեղեր

Այս խմբին է պատկանում **Dipiridamol-ը (Curantil):** Ազդեցության հիմքում ընկած է ադենոզինի հետզավթման և ադենոզինդեզամինազ ֆերմենտի ընկճումը: Արդյունքում, սրտամկանում շատանում է ադենոզինի քանակությունը, որն էլ օժտված է հզոր անոթալայնիչ ազդեցությամբ (գերազանցապես

լայնանում են սրտի դիմադրողունակ անոթները): Ընկճվում է նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Հարկ է նշել, որ պսակային անոթների աթերոսկլերոտիկ բնույթի ախտահարման ժամանակ դիպիրիդամոլը այլ հակահեղձուկային դեղերի համեմատությամբ առավել հաճախ է վատթարացնում իշեմիայի ենթարկված օջախի արյունամատակարարումը (թալանման համախտանիշ, նկար 3):

Պսակային անոթների սպազմը ռեֆլեկտոր

Ճանապարհով վերացնող դեղեր

Validol: Մենթոլի 25-30% լուծույթն է իզոլալերիանաթթվի մեթիլային եթերում: Որպես հակահեղձուկային միջոց արդյունավետությունը ցածր է: Հիմնականում կիրառվում է ստենոկարդիայի վաղ փուլերում՝ թեթև աստիճանի գրոհների հանման նպատակով: Ստենոկարդիայի գրոհների դեպքում վալիդոլի մի քանի կաթիլ կաթեցնում են շաքարի վրա և կիրառում ե/լ կամ ուղղակի օգտագործում են վալիդոլի ենթալեզվային հաբերը և պարկուճները: Բերանի լորձաթաղանթի ընկալիչների գրգռման միջոցով, ռեֆլեկտոր կերպով թուլացնում է պսակային անոթների սպազմը: Եթե 2-3ր անց ցավը չի անցնում, ապա վալիդոլը պետք է փոխարինել նիտրոգլիցերինի ենթալեզվային դեղահատով:

Կարդիոպրոտեկտիվ միջոցներ

Trimetazidine (Preductal) բարելավում է կարդիոմիոցիտների էներգետիկ բալանսը՝ առանց հեմոդինամիկայի վրա էական

ազդեցության: Տրիմետազոլինը իշեմիայի պայմաններում կանխում է կարդիոմիոցիտներում ԱԵՖ-ի անբավարարության զարգացումը, քանի որ ընկճում է 3-կետոացիլ CoA թիոլազ ֆերմենտը, որի արդյունքում ընկճվում է ճարպաթթուների բետա-օքսիդացումը: Այս ամենը հանգեցնում է գլյուկոզի օքսիդացման ակտիվացմանը, ինչն էլ պահանջում է ավելի քիչ թթվածին: Ուստի էներգազոյացումը ընթանում է թթվածնի համեմատաբար քիչ ծախսով, քանի որ ճարպաթթուների օքսիդացման միջոցով ստացվող էներգիայի համար անհրաժեշտ է ավելի շատ թթվածին: Դեղը վերացնում է ներբջջային ացիդոզը և ցուցաբերում է հակաօքսիդանտային ակտիվություն, քանի որ խթանում է գլյուտատիոնպերօքսիդազի ակտիվությունը, որն ընկճում է լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացումը:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում է օրեկան երկու անգամ, ուտելու ընթացքում:

Կիրառման ցուցումներն են ՄԻՀ բոլոր դրսևորումները:

Ranolazine (Ranexa): Նոր սերնդի կարդիոպրոտեկտոր է: Բացի 3-կետոացիլ CoA թիոլազ ֆերմենտը ընկճելուց, ընկճում է նաև նատրիումական իոնների ուշ հոսքը, որի արդյունքում նվազում է կալցիումական իոնների մուտքը դեպի բջիջ:

Meldonium (Cardionate) Սրտամկանում արգելակում է գամաբութիրոբետաին- հիդրոքսիլազ ֆերմենտը և ընկճում կարնիտինի սինթեզը, որի արդյունքում ուժեղանում է անոթալայնիչ ազդեցությամբ օժտված գամա-բութիրոբետաինի առաջացումը: Կարդիոնատը ընկճում է նաև երկար շղթա ունեցող ճարպաթթուների փոխադրումը դեպի բջիջ, բջջում կանխում է

չհագեցած ճարպաթթուների ակտիվացած տարրատեսակների կուտակումը: Արդյունքում, կարգավորվում է սրտամկանի նյութափոխանակությունը և ԱԵՖ փոխադրումը, միաժամանակ ակտիվանում է նաև գլիկոլիզը:

Phosphocreatine (Neoton): Հանդիսանում է սրտամկանի կծկման մեխանիկան էներգիայով ապահովող ներբջջային միացություն՝ ֆոսֆոկրեատինինի սինթետիկ ածանցյալը: Նեոտոնը ցուցաբերում է հակաիշեմիկ, հակաատիթմիկ, հակաօքսիդանտային ազդեցություններ: Ավելին, դեղը ցուցաբերում է նաև հակաագրեգանտային ազդեցություն, քանի որ ընկճում է թրոմբոցիտների աճակցումը:

Կիրառվող դեղերի ցուցակը

Isosorbide dinitrate 5.0, 20, 30, 40 մգ դեղահատեր; 2.5, 5 մգ ենթալեզվային դեղահատեր

Isosorbide mononitrate 10, 20 մգ դեղահատեր; extended-release 30, 60, 120 մգ դեղահատեր

Nitroglycerin 0.3, 0.4, 0.6 մգ ենթալեզվային դեղահատեր

Amlodipine 2.5, 5, 10 մգ դեղահատեր

Diltiazem 30, 60, 90, 120 մգ դեղահատեր

Nifedipine 10, 20 մգ պարկուճներ

Verapamil 40, 80, 120 մգ դեղահատեր

Preductal MR 35մգ դեղահատեր

Ranexa 500, 1000մգ դեղահատեր

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

Օրգանական նիտրատները՝

ա) իջեցնում են առավելապես սրտամկանի թթվածնապահանջը և չեն ազդում սրտամկանի արյունամատակարարման վրա

բ) բարձրացնում են սրտամկանի արյունամատակարարումը և չեն իջեցնում սրտամկանի թթվածնապահանջը

գ) իջեցնում են սրտամկանի թթվածնապահանջը և բարձրացնում են սրտամկանի արյունամատակարարումը

դ) ուղղակիորեն բարձրացնում են սրտամկանի կծկելիությունը

Օրգանական նիտրատների ազդեցության մեխանիզմը մոլեկուլային մակարդակով ներառում է բոլորը, բացի՝

ա) NO-ի առաջացում

բ) ցիտոզոլային գուանիլատցիկլազի ակտիվացում

գ) cGMP քանակի բարձրացում

դ) միոզինի թեթև շղթաների կինազի ակտիվացում

Կալիումական մղանցքները ակտիվացնող դեղերը թուլացնում են անոթների հարթ մկանները, քանի որ առաջացնում են՝

ա) K-ական մղանցքների բացում և K^+ իոնների արտահոսքի ուժեղացում, հիպերպոլյարիզացիայի առաջացում, Ca^{2+} իոնների մուտքի արգելակում

բ) K-ական մղանցքների փակում և K^+ իոնների արտահոսքի ընկճում, հիպերպոլյարիզացիայի առաջացում, Ca^{2+} իոնների մուտքի արգելակում

գ) ընկճում են ցիտոզոլային գուանիլատցիկլազի ակտիվությունը

դ) ընկճում են ցիտոգոլային ադենիլատցիկլազի ակտիվությունը

Նիտրոգլիցերինի կիրառման ցուցումներն են՝

1. ստենոկարդիայի բոլոր ձևերը

2. Ռեյնոյի համախտանիշ

3. խրոնիկ սրտային անբավարարություն, որը չի զուգորդվում արտահայտված հիպոտենզիայով

4. սրտամկանի ձախփորոքային սուր ինֆարկտ

ա)1,2,3. բ)1,3,4. գ)1,2,4 դ)բոլորը.

ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ԵՎ ԹՐՈՍԲՈԶԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ

Օրգանիզմում գործում է կարգավորված **հեմոստազի** համակարգ, որը պահպանում է արյան հեղուկ, մակարդուկներից գերծ վիճակը նորմալ անոթներում, իսկ վնասվածքների ժամանակ արագ առաջացնելով տեղային խցաններ կասեցնում է արյունահոսությունը: **Թրոմբոզը** դա ախտաբանական վիճակ է, հեմոստազի ֆիզիոլոգիական մեխանիզմի չափազանց ակտիվացման հետևանք, ինչը կարող է ավարտվել թրոմբագոյացմամբ անոթի լուսանցքում: Կարևոր է նաև **ֆիբրինոլիզը** (թրոմբալուծարումը), որի գործընթացը իրականանում է մակարդման կասկադին զուգահեռ: Կախված օրգանիզմի համապատասխան իրավիճակներից հեմոստազի և ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական հավասարակշռությունը կարող է խախտվել և գերիշխել մեկը կամ մյուսը, համապատասխանաբար առաջացնելով արյունահոսություն կամ թրոմբագոյացում անոթի լուսանցքում:

Հեմոստազի հաջորդական գործընթացին մասնակցում են՝ արյունատար անոթները, արյան ձևավոր տարրերը և պլազմայի ֆերմենտները:

Հեմոստազի հաջորդականությունը ներառում է հետևյալ հիմնական գործընթացները՝

1. **Անոթաստեղմում:** Վնասվածքի դեպքում անմիջապես զարգացող անոթաստեղմումը հանդիսանում է անոթի անհապաղ հեմոստատիկ պատասխանը, որը ներառում է նեյրոհումորալ գործոններ (ռեֆլեկտոր սիմպաթիկ դրդում) մի կողմից, և մյուսից՝ **էնդոթելինի** ձերբազատում մերկացած և ակտիվացած էնդոթելից,

որոնք սահմանափակում են արյան սկզբնական կորուստը և նախապարաստում հետագա գործընթացները:

2. **Առաջնային կամ անոթա-թրոմբոցիտային հեմոստազ:** Վնասվածքի ժամանակ մերկացած ենթաէնդոթելային հիմքը նպաստում է թրոմբոցիտների ադիզիայի և ակտիվացման գործընթացներին: Թրոմբոցիտները ձևափոխվում են, ապահատիկաորվում և տեղափոխվում դեպի էնդոթելի վնասված հատվածը: Ձերբազատված գործոնների մասնակցությամբ զարգանում է թրոմբոցիտների ագրեգացիա, որն ավարտվում է *առաջնային հեմոստատիկ խցանի* գոյացմամբ: Վերջինս ապահովում է արյունահոսության դադարեցումը փոքր տրամագծի անոթներում:

3. **Երկրորդային հեմոստազ (մակարդման կասկադ):** Մասնակցում են *հյուսվացքային գործոնը*, ակտիվացված թրոմբոցիտները, էնդոթելային բջիջները, հրահրելով մակարդման կասկադի սկիզբը: Կասկադի կարևորագույն պահն է *թրոմբինի* ակտիվացումը, ինչը խթանում է *ֆիբրինոգենից ֆիբրինի* գոյացումը: Ֆիբրինը պոլիմերացվում է վնասվածքի շրջակայքում, առաջացնելով *երկրորդային հեմոստատիկ խցանի* գոյացումը:

4. **Ֆիբրինոլիզ:** Մասնակցում են բնական հակամակարդման և թրոմբալուծարման գործոնները, որոնք սահմանափակում են հեմոստազի գործընթացը անոթի վնասվածքի շրջակայքում: Դրանցից են՝ *հյուսվացքային պլազմինոգենի խթանիչը (t-PA)*, որն ակտիվացնում է *ֆիբրինոլիզը*, *թրոմբոմոդուլինը* (թրոմբինի ընկալիչ, թրոմբոմոդուլին+թրոմբին կոմպլեքսը, ապակտիվացնելով թրոմբինը, կասեցնում է *ֆիբրինոգենից ֆիբրինի* գոյացումը), *պրոստացիկլինը (PGI₂)*, անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային

գործոն) և *հեպարինանման մոլեկուլները* (հակամակարդիչ գործոն):

Առաջնային կամ անոթա-թրոմբոցիտային հեմոստազ

Թրոմբոցիտների ադիզիա և ագրեգացիա

Ադիզիա /աճակցում/՝ վնասված էնոթելի մերկացած կոլագենային մակերեսին թրոմբոցիտների կաշումն է: Թրոմբոցիտ – կոլագեն կապի կայունացումը իրականանում է Վիլլենբրանդի գործոնի (*vWF*) մասնակցությամբ (արտադրվում է վնասված էնոթելից և ակտիվացված թրոմբոցիտներից): *vWF*-ը գլիկոպրոտեիդ Ib ընկալիչի (*GPIb*) մասնակցությամբ ֆիքսում է թրոմբոցիտները էնոթելի մակերեսին:

Այնուհետև թրոմբոցիտներից ձերբազատվում են ակտիվացման ներքին գործոնները՝ *ԱԿՖ*, *կոլագեն*, *ադրենալին*, որոնք ակտիվացնում են թաղանթային *ֆոսֆոլիպազ A2-ը (PLA2)* և արդյունքում՝ *արախիդոնաթթվի (AA)* կասկադը: Ապահատիկավորման ընթացքում թրոմբոցիտներից ձերբազատվում են *թրոմբոքսանը (TxA2)*, *սերոտոնինը*, Ca^{2+} և այլ միացություններ, որոնք նպաստում են թրոմբոցիտների ակտիվացմանը և ագրեգացիայի գործընթացին: Արդյունքում վնասման տեղում ձևավորվում է ագրեգատ, որի ներսում թրոմբոցիտները միանում են միմյանց ֆիբրինոգենի օգնությամբ, որը ստեղծում է կապեր *GP IIb/IIIa* ընկալիչի հետ: Փաստորեն *vWF: GPIb* փոդագդեցությունը կարևոր է ադիզիայի գործընթացի համար, իսկ *ֆիբրինոգեն: GPIIb-IIIa* փոխագդեցությունը՝ ագրեգացիայի համար: Ագրեգացիան բերում է *առաջնային հեմոստատիկ խցանի* գոյացմանը:

Միաժամանակ տեղի է ունենում *մակարդման կասկադի* ակտիվացում: *Էնդոթելային հյուսվածքային գործոնը* համարվում է մակարդման կասկադի սկզբնական շրջանի կարևոր մասնակից: Ակտիվացված թրոմբոցիտների թաղանթի վրա իրագործվում են մակարդման կասկադի շատ ռեակցիաներ, այդ թվում՝ պրոթրոմբինից թրոմբինի ստացումը: *Առաջնային հեմոստատիկ խցանի* վրա գոյանում է *ֆիբրին*, որը փաթաթվում է ձևափոխված թրոմբոցիտների պսևդոպոդիաներին և կրճատվում, ձևավորելով պինդ, անլուծելի *երկրորդային հեմոստատիկ խցան*:

Երկրորդային հեմոստազ (մակարդման կասկադ)

Մակարդումը (կոագուլյացիա)՝ դա հեղուկ արյան վերածումն է պինդ դոնդողի կամ մակարդուկի:

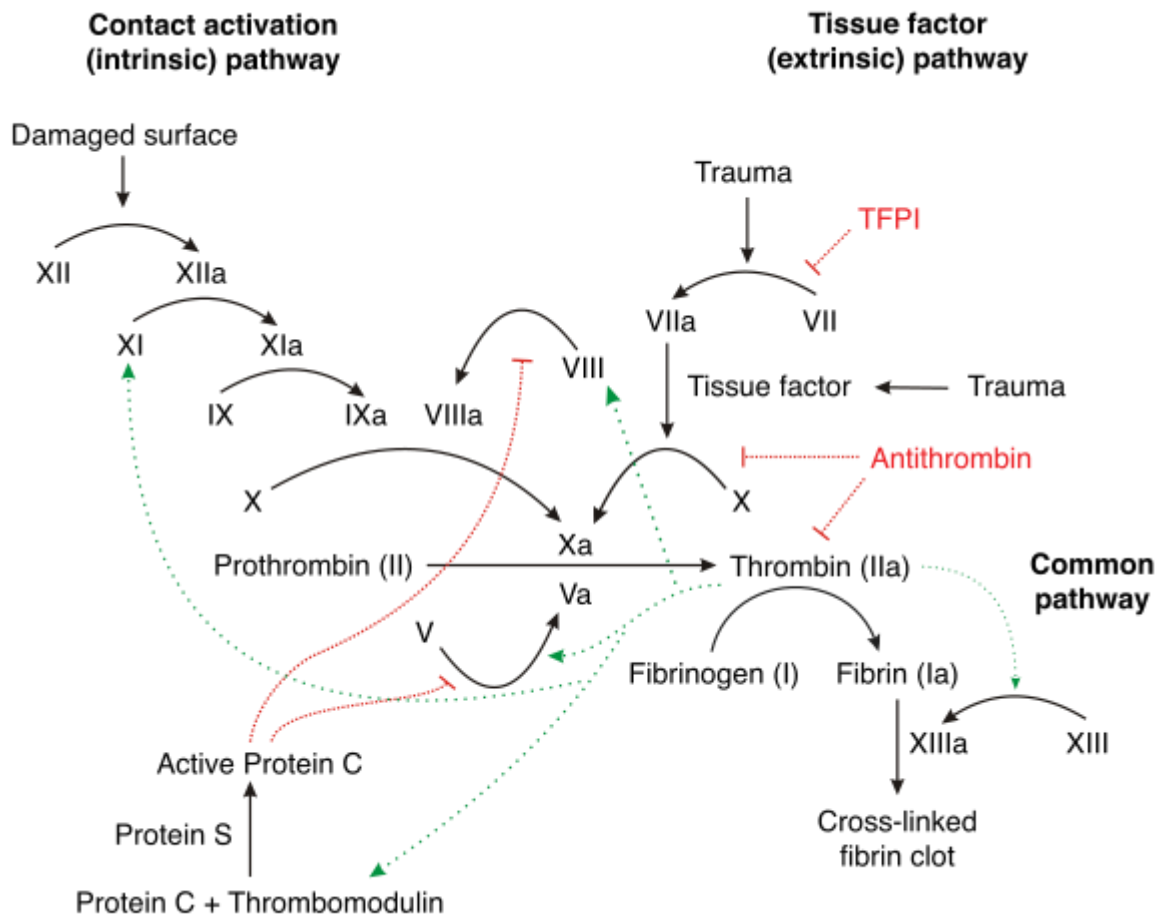
Մակարդման կասկադի գործոնները ներկա են արյան մեջ ոչ ակտիվ նախորդողների (պրեկուրսորների), պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների կամ կոֆակտորների ձևով: Դրանք ակտիվանում են պրոտեոլիզի ընթացքում: Չնչին քանակի գործոնի ակտիվացումը հրահրում է մոտակայքում տեղակայված նմանատիպ գործոնների հսկայական քանակների առաջացումը կրկնապատկման մեխանիզմով (կասկադ): Ենթադրվում է, որ այդ արագացված ֆերմենտային կասկադը գործում է հատուկ արգելակիչների հսկողության տակ, որոնք կասեցնում են արյան մակարդումը: *Հակաթրոմբին III* –ը կարևորագույն պրոտեազային արգելակիչ է, որը չեզոքացնում է մակարդման կասկադի մի շարք գործոններ: Թրոմբի տարածումը սահմանափակվում է նաև Էնդոթելի կողմից:

Մակարդման կասկադի ակտիվացման գլխավոր ռեակցիաները ծավալվում են ակտիվացված թրոմբոցիտների, լեյկոցիտների և էնդոթելային բջիջների ֆոսֆոլիպիդային մակերեսի վրա, որը կոմպլեքս է ստեղծում ֆերմենտի (մակարդման ակտիվացված գործոն), սուբստրատի (հաջորդող մակարդման գործոնի նախաֆերմենտային ձև) և կոֆակտորի հետ:

Երկրորդային հեմոստազը ընթանում է մակարդման գործոնների մասնակցությամբ և ներառում է *արտաքին, ներքին և ընդհանուր* ուղիները:

Ներքին ուղին (բոլոր անհրաժեշտ բաղադրատարրերը գտնվում են արյան մեջ) ապահովում է մերկացած ենթաէնդոթելային կոլագենային մակերեսին **XII-րդ (Հագեմանի)** գործոնի, **բարձրամոլեկուլային կինինոգենի** և **նախակալիկրեինի** կոմպլեքսի առաջացումը: Արդյունքում XII-րդ գործոնը աստիճանաբար վեր է ածվում ակտիվ պրոտեազի (**XIIa գործոն**), որն իր հերթին նախակալիկրեինը վեր է ածում **կալիկրեինի**, իսկ **XI- րդ գործոնը (պրոթրոմբոպլաստին)**՝ ակտիվ ձևի (**XIa գործոն**): XIa գործոնի ազդեցությամբ ակտիվանում է **IX-րդ գործոնը**՝ վերածվելով **IXa (հակահեմոֆիլային գլոբուլին B)** գործոնի, որը փոխազդում է Ca^{2+} - ի և **VIII-րդ (հակահեմոֆիլային գլոբուլին A)** գործոնի հետ, առաջացնելով կոմպլեքս, որը այնուհետև ակտիվացնում է **X-րդ (Ստյուարտ – Պրաուերի)** գործոնը:

Երկրորդային հեմոստազը



Արտաքին ուղին (*in vivo* ուղի) հրահրվում է **հյուսվածքային գործոնի** (**III գործոն**, հյուսվածքային թրոմբոպլաստին) կողմից, որը մերկանում է բջիջների վնասման պարագայում և հանդիսանում է **VII-րդ գործոնի** (**պրոկոնվերտին**) ընկալիչ: Արդյունքում VII-րդ գործոնը ակտիվանում է **VIIa + III գործոն** կոմպլեքսի գոյացմամբ: Ca^{2+} -ի առկայությամբ այս կոմպլեքսը ակտիվացնում է **X-րդ գործոնը**՝ առաջացնելով **Xa գործոնը**:

Ընդհանուր ուղին: **Xa գործոնը**, **V-րդ գործոնի** (**պրոակցելերին**), Ca^{2+} -ի և ֆոսֆոլիպիդների առկայության պայմաններում վեր է ածում **պրոթրոմբինը թրոմբինի: Թրոմբինը** մասնակցում է հետևյալ գործընթացներին՝

1. ֆիբրինոգենից ֆիբրինի գոյացում,
2. V, VIII և XIII գործոնների ակտիվացում,

3. թրոմբոցիտների ակտիվացում և ապահատիկավորում:

Սկզբնական շրջանում գոյանում է դոնորդանման ֆիբրին – մոնոմերը, այնուհետև Ca^{2+} -ի մասնակցությամբ՝ լուծվող ֆիբրին պոլիմերը, որն այնուհետև *XIIIa* (ֆիբրին կայունացնող) գործոնի ներկայությամբ վեր է ածվում անլուծելի ֆիբրին–պոլիմերի: Ֆիբրինային ցանցում պահվում են արյան բջիջները, ձևավորվում է թրոմբը, որն կասեցնում է արյան կորուստը: Որոշ ժամանակ անց, այն սկսում է պնդանալ, դուրս է մղվում շիճուկը (մակարդուկի ռետրակցիա): Գործընթացին մասնակցում են **թրոմբոստենինը** (թրոմբոցիտների կծկողական սպիտակուց) և Ca^{2+} -ը: Ռետրակցիայի արդյունքում թրոմբը ավելի ամուր է խցանում վնասված անոթը և վերքի եզրերը մոտեցնում միմյանց:

Մակարդուկի ռետրակցիային զուգահեռ տեղի է ունենում առաջացած ֆիբրինի ֆերմենտատիվ քայքայում՝ **ֆիբրինոլիզ**, որի արդյունքում վերականգնվում է խցանված անոթի լուսանցքը:

Հեմոստազի վրա ազդող դեղերի դասակարգումը

Դեղաբանության զարգացումը այս ոլորտում ուղղված է եղել թրոմբազոյացումը կասեցնելու և/կամ գոյացած թրոմբերը լուծարելու նպատակին:

- Հակաթրոմբոցիտային դեղեր (հակաագրեգանտներ)
- Հակամակարդիչներ
- Թրոմբալուծարիչ միջոցներ/ ֆիբրինոլիտիկներ:

Երբեմն կիրառվում են նաև *հեմոստատիկ միջոցներ*՝ հակամակարդիչների էֆեկտները զսպելու կամ ընդերածին ֆիբրինոլիզը արգելակելու նպատակով:

Հակաթրոմբոցիտային դեղեր /հակաագրեգանտներ

Թրոմբոզների կանխման և բուժման համար նախատեսված դեղերը պաշարում են թրոմբոցիտների ագրեգացիային նպաստող գործոնների ազդեցությունը կամ ակտիվացնում են ընդերաժին հակաագրեգացիոն գործոնները:

Թրոմբոցիտների ագրեգացիան խթանող և ընկճող գործոններ

<i>Խթանող գործոններ</i>	<i>Ընկճող գործոններ</i>
Թրոմբոքսան (TxA ₂)	Պրոստացիկլին (Pgl ₂)
ԱԿՖ	Ադենոզին
Կոլագեն	ցԱՄՖ
Թրոմբին	NO
Նորադրենալին	PgD ₂
Ադրենալին	Հեպարին
Սերոտոնին	
ԹԱԳ (Թրոմբոցիտները ակտիվացնող գործոն)	

Հակաթրոմբոցիտային / Հակաագրեգանտային դեղերի դասակարգումը

1	Ցիկլօօքսիգենազի (COX) ընկճողներ	Aspirin, Indobufen, Triflusal
2	Ֆոսֆոդիլէսթերազի (PDE) ընկճողներ	Cilostazol, Dipyridamole, Pentoxifylline
3	ԱԿՖ (ADP)-ընկալիչների պաշարողներ	Clopidogrel, Ticlopidine
4	Գլիկոպրոտեինային GPIIb-IIIa – ընկալիչների պաշարողներ	Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban
5	Պրոստագլանդինների համակորդներ (PGI2)	Epoprostenol, Beraprost
6	TxA2 - ներհակորդներ	Ridogrel, Dazoxiben, Pirmagrel, Daltroban

Հակաթրոմբոցիտային դեղերի կլինիկական կիրառումը

1. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ, կամ ինֆարկտի մեծ ռիսկ
2. Անկայուն ստենոկարդիա (*կլոպիդոգրել + ասպիրին*)
3. Պսակային անոթների պլաստիկ վիրահատություններ (*աբգիկսիմաբ + ասպիրին*)
4. Անցողիկ իշեմիկ գրոհներ (*դիպիրիդամոլ + ասպիրին*)
5. Նախասրտերի ֆիբրիլյացիա ներքին ընդունման հակամարդիչների հակացուցման դեպքում:

1. Ցիկլօօքսիգենեզի (COX-1) ընկճողներ

Aspirin: Ցիկլօօքսիգենեզ (COX-1) ֆերմենտի անդարձելի պաշարող, որի արդյունքում խանգարվում է TxA₂-ի սինթեզը թրոմբոցիտներում, ապահովելով ասպիրինի հակաագրեգացիոն ակտիվությունը: Անդարձելի ազդեցությունը պայմանավորված է թրոմբոցիտներում կորիզի բացակայությամբ, ինչը թույլ չի տալիս

վերականգնել COX-1-ի ակտիվությունը 7-10 օր, մինչ նոր թրոմբոցիտների գոյացումը: Միաժամանակ էնդոթելում խախտվում է P_{gI}₂-ի սինթեզը, ինչն անցանկալի է: Քանի որ թրոմբոցիտներում COX-1-ի զգայունությունը ասպիրինի նկատմամբ ավելի բարձր է քան էնդոթելում, ասպիրինը փոքր դեղաչափերով ցուցաբերում է գերազանցապես հակաագրեգացիոն ակտիվություն, ազդելով միայն թրոմբոցիտային COX-1-ի վրա: Այդ պատճառով թրոմբոցիտների վրա ավելի ընտրողական և միայն հակաագրեգացիոն ազդեցություն ստանալու նպատակով ասպիրինը կիրառվում է փոքր դեղաչափերով (50-125 մգ/օրը):

Արախիդոնաթթվի COX-ային մետաբոլիզմի ընկճումը հանգեցնում է մետաբոլիզմի շեղման դեպի լիպոօքսիգենազային ուղի: Ասպիրինը հանդիսանում է նաև վիտամին K-ի ներհակորդ, լյարդում խափանում է վիտամին K-կախյալ արյան մակարդիչ գործոնների ակտիվացումը (II, VII, IX, X):

Triflusal`

- ընտրողաբար պաշարում է թրոմբոցիտների COX-1 ֆերմենտը և չի ազդում էնդոթելի COX-ի վրա,
- ընկճում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը և բարձրացնում gԱՄՖ-ի խտությունը,
- ավելացնում է NO քանակությունը,
- կենսաձևափոխման արդյունքում առաջացնում է ակտիվ մետաբոլիտ, որը նույնպես օժտված է հակաագրեգացիոն հատկությամբ:

Indobufen` թրոմբոցիտների COX-1-ի դարձելի պաշարող:

2. *Ֆոսֆոդիէսթերազի (PDE) ընկճողներ*

**Dipyridamol`** անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային ազդեցությամբ օժտված դեղ: Ազդեցության մեխանիզմներն են`

- ներբջջային gԱՄՖ-ի քանակության ավելացումը, ինչը պայմանավորված է PDE-ի ընկճումով, արյան մեջ ադենոզինի խտության և թրոմբոցիտների ադենիլատցիկլազ ֆերմենտի ակտիվության բարձրացմամբ:
- էնդոթելից PGI₂-ի ձերբագատման խթանումը:

Ունենալով թույլ արտահայտված հակաագրեգացիոն ազդեցություն, սովորաբար զուգորդվում է անուղղակի հակամակարդիչների (վարֆարին) կամ ասպիրինի հետ (օր.` սրտի փականների պրոտեզավորման դեպքում թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխման նպատակով): Դիպիրիդամոլը հանդիսանում է նաև անոթալայնիչ դեղ, սակայն պսակաձև անոթների աթերոսկլերոզի դեպքում կարող է հրահրել ստենոկարդիայի գրոհներ (“թալանման` համախտանիշ”):

Pentoxifylline`

- արգելակում է PDE-ն, բարձրացնելով ներբջջային gԱՄՖ-ը,
- խթանում է PGI₂-ի ձերբագատումը էնդոթելից,
- ավելացնում է t-PA-ի քանակությունը,
- նվազեցնում է ֆիբրինոգենի քանակությունը,
- բարելավում է արյան ռեոլոգիական հատկությունները (էրիթրոցիտների էլաստիկությունը),
- Պաշարում է անոթային A₁ ադենոզինային ընկալիչները և արդյունքում գերիշխում է A₂ ընկալիչների անոթալայնիչ էֆեկտը:

Cilostazol՝ նույաես արգելակում է PDE-ն, լայնացնում է անոթները և ընկճում թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Օգտագործվում է ընդմիջվող կադության՝ բուժման նպատակով:

3. ԱԿՖ ընկալիչների պաշարիչներ

Հանդիսանում են թիենոպիրիդինի ածանցյալներ, պաշարում են ԱԿՖ-ի P2Y-ընկալիչները, որի արդյունքում անդարձելի ընկճում են ԱԿՖ-խթանվող թրոմբոցիտների ագրեգացիան, առաջացնելով հակաթրոմբոցիտային էֆեկտ *in vivo* և *in vitro*: Նաև ակտիվացնում են ցԱՄՖ-ի սինթեզը, ընկճելով թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Ticlopidine՝ բացի վերոհիշյալ ազդեցություններից բարելավում է արյան ռեոլոգիական հատկությունները, անոթների լուսանցքում ընկճում է մկանային բջիջների պրոլիֆերացիան: Ազդեցությունը սկսում է ընդունումից 24-48 ժամ անց, առավելագույնին է հասնում 3-5 օր անց և պահպանվում է բուժումը դադարեցնելուց 3 օր անց:

Clopidogrel՝ նախադեղ է, հակաագրեգանտային ակտիվությունը գերազանցում է տիկլոպիրիդինին 6 անգամ, լյարդի 1A ցիտոքրոմ P-450 ֆերմենտի մասնակցությամբ վերածվում է ակտիվ մետաբոլիտի, որն անդարձելի կերպով պաշարում է ԱԿՖ-ի ընկալիչները: Ազդեցությունը հասունանում է ընդունումից 2 ժամ անց, առավելագույն ազդեցությունը զարգանում է 4-7 օր անց և պահպանվում 7-10 օր: Ի տարբերություն տիկլոպիրիդինի կլոպիրոգրելը ավելի հազվադեպ է առաջացնում կողմնակի էֆեկտներ:

Սրտամկանի ինֆարկտի երկրորդային թրոմբագոյացման կանխման հարցում այս դեղերը ասպիրինից ավելի արդյունավետ են և հանգեցնում են հակաազրեգանտային ազդեցության պոտենցմանը, ինչը բերում է մահացության ցուցանիշի նվազմանը:

4. Գլիկոպրոտեինային GP IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչներ

GP IIb/IIIa ընկալիչների էքսպրեսիան ի հայտ է գալիս թրոմբոցիտների ազրեգացիայի տարբեր արտաքին և ներքին գործոնների ազդեցությամբ: Այս դեղերը՝ պաշարելով GP IIb/IIIa ընկալիչները, խաթարում են ադիզիայի և ազրեգացիայի գործոնների (ֆիբրինոգեն, ֆիբրոնեկտին, Վիլլեբրանդի գործոն) միացումը GP IIb/IIIa-ն, ցուցաբերելով ուժեղ հակաազրեգանտային ակտիվություն:

Abciximab՝ հանդիսանում է գլիկոպրոտեինային GP IIb/IIIa ընկալիչների խիմերիկ մոնոկլոնալ հակամարմին: Անդարձելի և արագ կերպով պաշարում է թրոմբոցիտների GP IIb/IIIa ընկալիչները: Կիրառվում է պսակային անոթների պլաստիկ վիրահատությունների ժամանակ:

Eptifibatide, Tirofiban՝ սինթետիկ պեպտիդներ են, դարձելի կերպով պաշարում են GP IIb/IIIa ընկալիչները: Այս դեղերին բնորոշ է արագ և կարճատև հակաազրեգանտային ազդեցությունը, ինչպես նաև իմունաձին հատկության բացակայությունը: Կիրառվում են պսակային անոթների պլաստիկ վիրահատությունների, ստենոկարդիայի, ինֆարկտի ժամանակ՝ երկրորդային թրոմբագոյացման կանխման

նպատակով: Կարող են կիրառվել ասպիրինի և հեպարինի հետ համակցված:

1. *Պրոստագլանդինների (PGI2) համագործակցություն*

Epoprostenol՝ անկայուն սինթետիկ պրոստագլանդին է: Ն/ե ներարկման ժամանակ խթանում է անոթների և թրոմբոցիտների *PGI2* ընկալիչները, առաջացնելով անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային էֆեկտներ: Դեղը չստացավ լայն կիրառում, քանի որ ունի կիսատրոհման կարճ ժամանակ: Օգտագործվում է հեմոդիալիզի ժամանակ՝ թրոմբոցիտների ադիզիան ընկճելու նպատակով, հեմոստրեցիայի և էքստրակորպորալ արյունաշրջանառության ժամանակ:

2. *Թրոմբոքսանի (TxA2)-ի ներհակորդներ*

TxA2- հանդիսանում է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի և անոթասեղման հզոր գործոն, ձերքագատվում է թրոմբոցիտներից, փոխազդում է համապատասխան ընկալիչների հետ: Ընկալիչները համակցված են Gq սպիտակուցի հետ, ակտիվացնում են PLC ֆերմենտը, որի արդյունքում գոյանում են ինոզիտոլեոֆոսֆատը (ITP3) և դիագլիցերոլը (DAG), որոնք ավելացնում են Ca^{2+} -ի քանակությունը՝ նպաստելով ագրեգացիային:

Dazoxiben, Pirmagrel՝ ընտրողաբար պաշարում են TxA_2 -ի սինթեզը, նպաստում են սակայն ցիկլիկ էնդոպերօքսիդների (*PgH2*) կուտակմանը, որոնք *TxA2* ընկալիչների համագործակց են և նվազեցնում են այս դեղերի արդյունավետությունը, սահմանափակելով դրանց կլինիկական կիրառումը:

Daltroban` TxA_2 ընկալիչները պաշարող: Չի ստացել լայն կիրառում ցածր արդյունավետության, կարճատև ազդեցության և զգալի կողմնակի էֆեկտների շնորհիվ:

Ridogrel` միաժամանակ պաշարում է Tx-սինթետազ ֆերմենտը և TxA_2 ընկալիչները: Գտնվում է փորձարարական շրջանում:

Հակամակարդիչներ

Հակամակարդիչները ընկճում են երկրորդային կամ կոագուլյացիոն հեմոստազը և խափանում ֆիբրինային թրոմբի առաջացումը անոթի լուսանցքում: Հակամակարդիչները բաժանվում են երկու խմբի`

1) *Ուղղակի հակամակարդիչներ*` ապակտիվացնում են արյան մեջ շրջանառող մակարդման գործոնները և գործում են ինչպես *in vivo*, այնպես էլ *in vitro* պայմաններում:

2) *Անուղղակի հակամակարդիչներ*` հանդիսանում են վիտամին K-ի ներհակորդներ, խաթարում են վիտամին K-կախյալ գործոնների ակտիվացումը լյարդում, գործելով միայն *in vivo* պայմաններում:

ՀԱԿԱՍՏԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

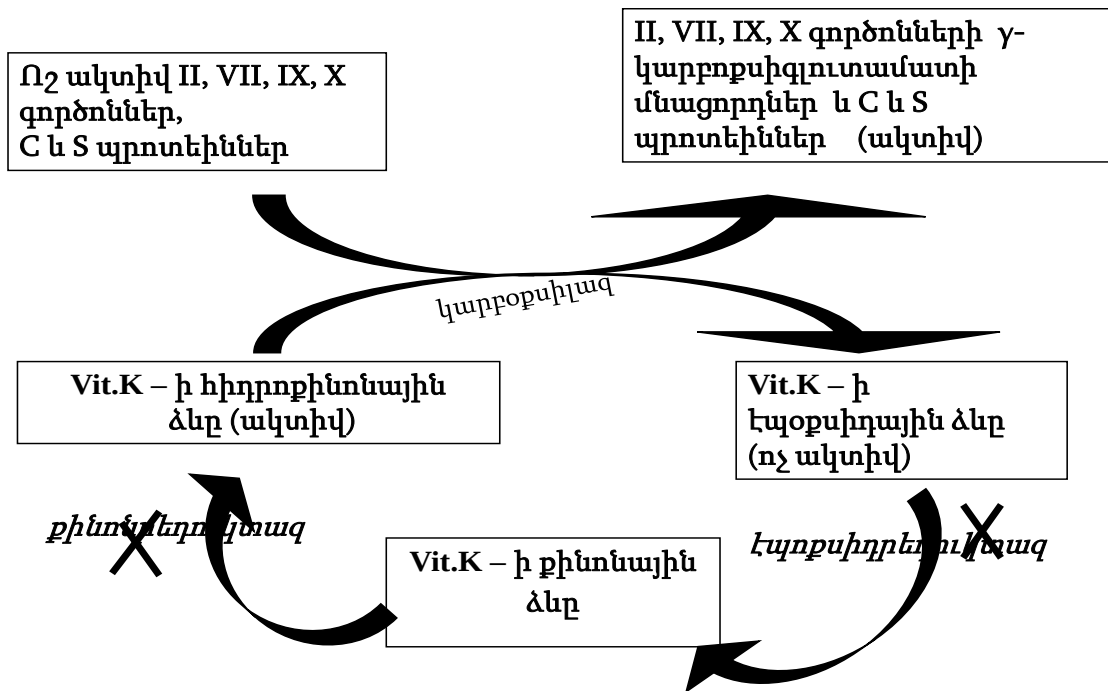
1.	Vit.K-ի ներհակորդներ	Warfarin
2.	Հեպարինի խումբ	•Ոչ ֆրակցիոն •Ցածրամոլեկուլային
		Heparin Dalteparin, Tinzaparin, Enoxaparin
3.	Թրոմբինի ուղղակի արգելակիչներ	•Lepirudin, •Bivalirudin •Argatroban •Dabigatran (Pradaxa)
4.	Xa գործոնի ուղղակի արգելակիչներ	Rivaroxaban (Xarelto)

1. Վիտամին Կ-ի ներհակորդներ

Warfarin՝ անուղղակի հակամակարդիչ է, բնական ծագման (*երեքնուկից*) հակամակարդիչ դիկուլմարոլի սինթետիկ ածանցյալ, վիտամին K-ի ներհակորդ: Վիտամին K-ն օրգանիզմում գոյություն ունի երեք ձևով՝ էպոքսիդային (ոչ ակտիվ), քինոնային և հիդրոքինոնային (ակտիվ): Նշված հերթականությամբ այս ձևերի վերափոխումը իրականանում է անընդհատ: Հիդրոքինոնային ձևի՝ էպոքսիդային ձևի անցման ժամանակ ակտիվանում է *կարբոքսիլազը*, որն ակտիվացնում է II, VII, IX, X պրոտեազները և ընդերածին հակամակարդիչներ՝ սպիտակուցներ S և C-ն: Վարֆարինը պաշարում է *էպոքսիդոդեդուկտազը* և խաթարում վիտամին K-ի ոչ ակտիվ էպոքսիդային ձևի անցումը ակտիվ՝ հիդրոքինոնային ձևի: Վերջինիս բացակայության պայմաններում

II, VII, IX, X գործոնների և S- և C-սպիտակուցների ակտիվացում տեղի չի ունենում, չնայած պահպանված սինթեզի:

Վարֆարինի հակամակարդիչ ազդեցության մեխանիզմը



Անուղղակի հակամակարդիչները չեն ազդում արյան մեջ շրջանառվող մակարդման գործոնների վրա: Վարֆարինի հակամակարդիչ ազդեցությունը զարգանում է նշանակումից մի քանի օր անց: Այս ժամանակը անհրաժեշտ է արյան մեջ շրջանառող II, VII, IX, X գործոնների ապակտիվացման համար:

Կլինիկական կիրառումը: Օգտագործվում է հակամակարդիչներով բուժման ավարտի ընթացքում՝ հեպարինից հետո: Նշանակվում է նաև թրոմբոզի կանխարգելման նպատակով:

Ֆարմակոկինետիկա: Վարֆարինը նշանակվում է ներքին ընդունման համար և ցուցաբերում է 100% կենսամատչելիություն:

Պլազմային մաքսիմալ կոնցենտրացիան հասունանում է 0,5-1ժ անց, 99% -ով կապվում է պլազմայի սպիտակուցների հետ, կիսաադուրսբերումը կազմում է 36ժ: Հիդրօֆսիլացվում է լյարդում ցիտոքրոմ P450-ով:

Փոխազդեցությունը այլ դեղերի հետ: Վարֆարինի նշանակման ժամանակ խիստ կարևոր է հաշվի առնել փոխազդեցությունները այլ դեղերի հետ՝

- Պլազմայի սպիտակուցները ուժեղ կապող դեղերը կարող են առաջացնել դեղի կոնցենտրացիայի աճ :
- Ցիտոքրոմ P450–ով կենսավերափոխող այլ դեղերի հետ կարող է զարգանալ մրցակցություն ֆերմենտի համար, ինչը կառաջացնի պլազմայում դեղերի կոնցենտրացիայի փոփոխություններ:

Այսպես՝ կան դեղեր, որոնք իջեցնում են վարֆարինի հակամակարդիչ արդյունավետությունը (Cholestiramine, Barbiturates, Carbamazepine, Phenytoin, Rifampin, Vit.K), և հակառակը՝ հակամակարդիչ արդյունավետությունը բարձրացնող դեղեր (Chloral Hydrate, Amiodarone, Clopidogrel, Ethanol, Fluconazole, Fluoxetine, Metronidazole, Testosterone և այլ):

Կողմնակի ազդեցությունները

1. Արյունահոսություններ: Բուժումը պետք է իրականացնել արյան մակարդեղիության հսկողության պայմաններում, արագ ներարկելով թարմ սառեցված պլազմա, որը պարունակում է II, VII, IX, X գործոնները:

2. Փափուկ հյուսվածքների պարադոքսալ մեռուկացում, ինչը պայմանավորված է մազանոթներում թրոմբոզների առաջացմամբ: Դա բացատրվում է հակամակարդիչ C և S սպիտակուցների արագ նվազմամբ դրանց ժառանգական դեֆիցիտ ունեցող հիվանդների մոտ: Շտապ դեպքերում համապատասխան հակամակարդիչ ազդեցություն ստանալու և մեռուկներից խուսափելու նպատակով՝ վարֆարինի հետ միաժամանակ նշանակում են հեպարին:

Հակացուցումները՝ հղիություն: Վարֆարինը թափանցում է սաղմնային պատնեշը և կարող է առաջացնել արյունահոսություններ պտղի մոտ: Նկարագրվում են ոսկրի զարգացման արատներ նորածինների մոտ, որոնց մայրերը հղիության ժամանակ ստացել են վարֆարին:

2. Հեպարինի խումբ

Heparin՝ ուղղակի հակամակարդիչ է, մուկոպոլիսախարիդ: Պարարտ բջիջների հատիկներում կուտակվում է հիստամինի հետ միասին: Մակերեսին կրում է ուժեղ բացասական լիցք: Կլիկնիկայում կիրառում են բարձրամոլեկուլային կամ ոչ ֆրակցիոն հեպարինը (10-16կԴ) և ցածրամոլեկուլային կամ ֆրակցիոն հեպարինները (**Enoxaparin, Tinzaparin, Dalteparin**), 2,5-8 կԴ մոլեկուլյար կշռով:

Հեպարինի ազդեցություն մեխանիզմը՝

Հեպարինը հանդիսանում է համակարգային արյունահոսքում շրջանառող ֆիզիոլոգիական հակամակարդիչ *հակաթրոմբին III*–

h (AT-III) կոֆակտոր: Իր պենտաշաքարային, բացասական լիցք կրող կենտրոնով միանում է *AT-III*-ի կատիոնային կենտրոնին, առաջացնելով կոնֆորմացիոն փոփոխություններ: Արդյունքում *AT-III* –ը ակտիվանում է և 1000-2000 անգամ հեշտանում է դրա միացումը սերինային պրոտեազների՝ մակարդման գործոնների հետ (XIIa, XIa, Xa, IXa և IIa), որի հետևանքով այս գործոնները, ինչպես նաև կալիկրեինը, ապակտիվանում են: Փաստորեն հեպարինը խաթարում է մակարդման հեմոստազի ներքին և ընդհանուր ուղիները: Բացի այդ ապակտիվանում է նաև թրոմբինը, ինչին նպաստում է հեպարինի մոլեկուլի մեծ չափը: Թրոմբինի ապակտիվացման համար հեպարինը միաժամանակ կատալիզի է ենթարկում երկու ռեակցիա՝ (*Xa+AT-III*) և (*թրոմբին + AT-III*), իսկ ցածրամոլեկուլային հեպարինները հեշտությամբ են ապակտիվացնում Xa գործոնը և գործնականորեն չեն ազդում թրոմբինի վրա, քանի որ ունեն փոքր մոլեկուլ:

Կիրառման ցուցումները՝

1. *Heparin* (ոչ ֆրակցիոն)՝ ն/ե կան ե/մ օգտագործվում է սուր պսակային համախտանիշի բուժման համար, սովորաբար հակաթրոմբոցիտային դեղերի հետ համակցված: Օրինակ, ասպիրինի հետ՝ սրտամկանի ինֆարկտի սահմանների նեղացման նպատակով: Հաշվի առնելով արյունահոսության մեծ ռիսկը, այս դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել արյան մակարդելիության մոնիտորինգ:
2. *Ֆրակցիոն հեպարինները (Enoxaparin, Tinzaparin, Dalteparin)*՝ օգտագործվում են խորանիստ երակների թրոմբոզի կանխարգելման և բուժում համար: Քանի որ

ցածրամուլեկուլային հեպարինները ունեն ավելի մեծ թերապեվտիկ ինդեքս, քան ֆրակցիոն հեպարինը, արյան մակարդման մոնիտորինգի անհրաժեշտություն չկա:

3. Շողացող առիթմիայով, սրտի փականների պրոտեզավորումով հիվանդների մոտ երակային թրոմբոզների և էմբոլիաների կանխման նպատակով:
4. էքստրակորպորալ հեմոդիալիզի և հեմոսորբցիայի ժամանակ:
5. Անկայուն ստենոկարդիայով հիվանդների մոտ:

Հեպարինի կիրառման դադարեցումը պետք է իրականացնել աստիճանաբար և բուժումը պետք է շարունակել անուղղակի հակամակարդիչներով, որոնց ընդունումը պետք է տևի մինչև 3-4 շաբաթ: Սովորաբար բարձրամուլեկուլային հեպարինը կիրառվում է հիվանդությունների սուր փուլերում՝ ստացիոնար պայմաններում, արյան մակարդելիության ցուցանիշների հսկողությամբ: Իսկ ցածրամուլեկուլային հեպարինները կարող են կիրառվել ինչպես կարճատև, այնպես էլ երկարատև բուժման նպատակով, քանի որ ապահովում են մշտական և կանխատեսելի հակամակարդիչ ազդեցություն:

Ֆարմակոկինետիկա՝

Ֆրակցիոն հեպարինները օժտված են 100% կենսամատչելիությամբ մ/մ և ե/մ ներմուծման դեպքում, մինչդեռ ոչ ֆրակցիոն հեպարինի կենսամատչելիությունը կազմում է 30%: Ոչ ֆրակցիոնը հեպարինը ազդում է անմիջապես ն/ե ներմուծումից հետո, և մինչև 60 րոպե ե/մ ներմուծումից հետո: Ֆրակցիոն հեպարինները ունեն ավելի երկարատև ազդեցություն՝ ե/մ նշանակման դեպքում կիրառվում են օրը 1-2 անգամ, իսկ ոչ

Ֆրակցիոնը՝ 4-6 անգամ: Ֆրակցիոն հեպարինները թափանցում են ընկերքային պատնեշով և կրծքի կաթ: Հղիներին նշանակվում է բարձրամոլեկուլային հեպարինը, որը ընկերքային պատնեշով չի թափանցում:

Կոդմնակի էֆեկտները՝

Հեպարինը օժտված է փոքր թերապևտիկ լայնությամբ և կարող է առաջացնել՝

1. *Արյունահոսություններ՝* բուժման համար կիրառում են հեպարինի ներհակորդ՝ *պրոտամինի սուլֆատը*:
2. *Թրոմբոզ՝* հանգեցնում է պսակաձև, երիկամային, թոքային և այլ անոթների թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների առաջացման: Պայմանավորված է հեպարին-խթանված թրոմբոցիտոպենիայի առաջացմամբ: Տարբերում են անցողիկ թրոմբոցիտոպենիա (I տիպի, ոչ իմունային), որն անհետանում է առանց որևէ միջամտության, և ծանր *թրոմբոցիտոպենիա* (II տիպի, իմունային), որը պայմանավորված է հեպարին/թրոմբոցիտային IV գործոն կոմպլեքսի նկատմամբ IgG և IgM հակամարմինների առաջացմամբ: Թրոմբոցիտոպենիայի I տիպի զարգացումը պայմանավորված է հեպարինի ազդեցությամբ թրոմբոցիտների ոչ իմունային ագրեգացիայի առաջացմամբ և անցողիկ է: Թրոմբոցիտոպենիայի II տիպի դեպքում, որն ավելի ուշ է զարգանում, առաջանում է թրոմբոցիտների ապահատիկավորում և պարադոքսալ թրոմբերի գոյացում պսակային, թոքային և այլ զարկերակներում, ծանր բարդությունների և մահվան ելքի հավանականությամբ: Ցածրամոլեկուլային

հեպարինները հազվադեպ են առաջացնում այդ կողմնակի ազդեցությունը, քանի որ չեն նպաստում հակամարմինների առաջացմանը:

3. *Օստեոպորոզ՝ ինքնաբուխ կոտրվածքներով:* Այս բարդությունը հիմնականում առաջանում է հեպարինով երկարատև բուժման ժամանակ (6 ամիս կամ ավել):
4. *Գերզգայունության ռեակցիաներ:*
5. *Հիպոալդոստերոնիզմ (հիպերկալիեմիա):*

3. Թրոմբինի ուղղակի արգելակիչներ

Հանդիսանում են *AT-III*-անկախ, թրոմբինի ուղղակի արգելակիչներ: Չեզոքացնում են թրոմբինը՝ պաշարելով վերջինիս ակտիվ և/կամ կատալիտիկ կենտրոնները:

Lepirudin՝ ռեկոմբինանտ պոլիպեպտիդ է, ստացվում է *Hirudin*-ից (*Hirudo medicinalis* տզրուկների թթի մեջ պարունակվող սպիտակուց): Վերջինս թրոմբինի ուղղակի արգելակիչների խմբի նախատիպ է հանդիսանում: Լեպիրուդինը արդյունավետ, ընտրողական և անդարձելի կերպով արգելակում է ինչպես ազատ, այնպես էլ ֆիբրինի հետ կապված թրոմբինը: Կասեցնում է թրոմբինի բոլոր էֆեկտները՝ ֆիբրինոգենից ֆիբրինի առաջացումը, V, VIII, XIII գործոնների ակտիվացումը, թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Ազդեցությունը զարգանում է արագ, կարճատև է, սակայն երկկամների ախտահարումների դեպքում հնարավոր է ազդեցության երկարաձգում և դեղի կուտակում: Համեմատաբար անվտանգ է լյարդի անբավարարության ժամանակ: Հազվադեպ առաջացնում է

հակամարմինների գոյացում: Կիրառվում է հատկապես հեպարինով առաջացված թրոմբոցիտոպենիայի դեպքերում:

Bivalirudin` սինթետիկ պոլիպեպտիդ է, ազդեցությամբ նման է Լեպիրուդինին: Կիրառվում է պսակային անոթների անգիոգրաֆիայի և պլաստիկ վիրահատությունների ժամանակ: Հեպարինի համեմատ հազվադեպ է առաջացնում արյունահոսություններ:

Argatroban` դարձելի կերպով կապում է թրոմբինի միայն ակտիվ կենտրոնը և ընկճում դրա մակարդմանը և թրոմբոզին նպաստող ազդեցությունը: Հակամակարդիչ ազդեցությունը ի հայտ է գալիս ն/ե ներարկման առաջին վայրկյաններից: Այլընտրանք է հեպարինով հրահրված թրոմբոցիտոպենիայի դեպքում: Արտազատումն իրականանում է լյարդով, ինչը թույլ է տալիս դեղի կիրառումը երիկամային հիվանդների մոտ:

**Dabigatran (Pradaxa)`** խմբի նոր ներկայացուցիչ, թրոմբինի ուղղակի արգելակիչ: Նախորդ դեղերի համեմատ ունի առավելություններ` ներքին ընդունմամբ կիրառվող հակամակարդիչ է, ազդեցությունը արագ է հասունացում, կանխատեսելի է, մակարդման հսկման անհրաժեշտությունը բացակայում է:

4. Xa գործոնի ուղղակի արգելակիչներ

Rivaroxaban (Xarelto)` առաջին ներքին ընդունմամբ կիրառվող Xa գործոնի ուղղակի արգելակիչ: Ընդունումից հետո էֆեկտը զարգանում է 4ժ անց, տևողությունը մինչև 12ժ, իսկ Xa գործոնի ակտիվության ընկճման տևողությունը – 24ժ: Նշանակվում է օրը 1 անգամ 10մգ: Ակտիվությամբ գերազանցում

է ցածրամոլեկուլային հեպարիններին, իսկ անվտանգությամբ չի տարբերվում դրանցից:

Կիրառվում է որպես կանխարգելման միջոց երակային թրոմբոէմբոլիզմի ժամանակ, նաև ստորին վերջույթների լայնածավալ օրթոպեդիկ վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակ (օրինակ՝ կոնք-ազդրային էնդոպրոտեզավորում):

Հակամակարդիչների կիրառման հակացուցումները

1. Հիվանդություններ, որոնց ընթացքում մեծ է արյունահոսությունների առաջացման հավանականությունը՝
 - Ստամոքսի և աղիների խոցային հիվանդություն,
 - հեմատուրիա, միզաքարային հիվանդություն
 - հեմոռագիկ դիաթեզներ:
2. Հղիություն,
3. Լյարդի և երիկամների ֆունկցիայի ծանր ախտահարումներ:

Ֆիբրինոլիտիկներ

Մակարդման ակտիվացմանը զուգահեռ դիտվում է նաև ֆիբրինոլիտիկ համակարգի ակտիվացում՝ պլազմինոգենի տարբեր ընդերածին ակտիվացնող գործոնների ազդեցությամբ (*t-PA, ուրոկինազ, կալիկրեին*): Ֆիբրինոլիտիկները ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը, նպաստելով պլազմինոգենից պլազմինի առաջացմանը: Ֆիբրինոլիտիկները քայքայում են արդեն գոյացած թրոմբերը, բացելով անոթի լուսանցքը և կանխարգելելով հյուսվացքների մեռուկացումը:

Պլազմինոգենը տեղակայվում է թրոմբի ներսում՝ ֆիբրինային թելերի մակերեսին: Պլազմինոգենի ակտիվացնող-

ները ներթափանցում են թրոմբ և ոչ ակտիվ պլազմինոգենը փոխակերպում են պլազմինի (սերինային պրոտեազ), որը քայքայում է ֆիբրինը: Պլազմինի ազդեցությունը սահմանափակվում է միայն թրոմբի հատվածով, իսկ շրջանառվող արյան հոսքում այն ապակտիվանում է պլազմինի ներհակորդներով (PAI-1 և այլ): Քանի որ ֆիբրինոլիտիկները քայքայում են ինչպես ախտածին, այնպես էլ ֆիզիոլոգիական (հեմոստատիկ) թրոմբերը, արյունահոսության հետ կապված բարդությունները անխուսափելի են:

Streptokinase՝ β -հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկի կողմից արտադրվող պրոտեին: Առաջացնում է ստրեպտոկոկինազ/պլազմինոգեն կոմպլեքսի կազմավորում, որի արդյունքում տեղի են ունենում վերջինիս կոնֆորմացիոն փոփոխությունները ակտիվ պրոտեոլիտիկ մասի բացմամբ, ինչը հնարավոր է դարձնում պլազմինոգենից պլազմինի առաջացումը:

Սահմանափակումներ՝

1. Որպես օտար սպիտակուց առաջացնում է անտիգենային ռեակցիաներ կրկնակի կիրառման դեպքում:
2. Ունենալով ոչ սպեցիֆիկ ազդեցություն կարող է առաջացնել՝ համակարգային ֆիբրինոլիզ:

Ցուցումներ՝

1. Սրտամկանի ինֆարկտ ST-հատվածի բարձրացմամբ:
2. Կյանքին սպառնացող թոքային էմբոլիա:

Նշանակում են ն/ե և ներգարկերակային, ազդեցությունը սկսվում է 30-60ր անց, $T_{1/2}=30$ ր, կիրառում են երկարատև ինֆուզիայի ձևով: Հատկապես արդյունավետ է թարմ թրոմբերի

դեպքում /մոտավորապես 3օր/: Առաջացնում է էնդո- և էկզոթրոմբոլիզ:

Streptodectase՝ ստրեպտոկինազի երկարատև ազդեցության ածանցյալ: Միանվագ դեղաչափի ներմուծումից հետո էֆեկտը պահպանվում է 48-72 ժ:

Urokinase՝ ստացվում է մարդու երիկամային բջիջներից (օժտված չէ հակաձինային ակտիվությամբ): Համեմատած ստրեպտոկինազի հետ՝ հակաթրոմբային ակտիվությունը զարգանում է ավելի արագ: Ակտիվացնում է արտաքին և ներքին թրոմբալուծարումը: Նշանակվում է ն/ե կաթիլային ձևով:

tPA, Alteplaze՝ ռեկոմբինանտային հյուսվացքային պլազմինոգենի ակտիվացնող, սերին-պրոտեազային նյութ մարդու էնդոթելային բջիջներից (օժտված չէ հակաձինային ակտիվությամբ): t-PA-ը ընտրողաբար կապվում է նորագոյացած թրոմբերին: Ն/ե երմուծումից հետո պլազմայում մնում է ոչ ակտիվ վիճակում մինչև ֆիբրինի հետ միանալու պահը, այսինքն գործում է միայն ախտածին թրոմբի ներսում (էնդոթրոմբոլիզ):

Ցուցումներ՝

1. Սրտամկանի ինֆարկտ ST-ի բարձրացմամբ,
2. Թոքային էմբոլիա,
3. Իշեմիկ կաթված:

Սահմանափակումներ՝ համակարգային ֆիբրինոլիզի վտանգ, արյունահոսություններ:

Հակացուցում՝ հեմորագիկ կաթված:

Հեմոստատիկներ

Etamsylate (Dicynon) ակտիվացնում է առավելապես անոթաթրոմբոցիտային հեմոստազի գործընթացները՝

- Ավելացնում է թրոմբոցիտների քանակը:
- Թուլացնում է պրոստացիկլինի ազդեցությունը:
- Հակահիալուրոնիդազային ակտիվության շնորհիվ իջեցնում անոթների պատի թափանցելիությունը:
- Արագացնում է հյուսվածքային թրոմբոպլաստինի առաջացումը:

Էտամզիլատը ներմուծվում է մ/մ, ն/ե և ներքին ընդունման ձևով:

Կիրառում՝

- Պարենխիմատոզ և մազանոթային արյունահոսություններ:
- Աղիքային արյունահոսություններ:
- Մաշկա-հեմոռագիկ համախտանիշով դրսևորվող թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա:

Thrombin-ը և **Fibrinogen**-ը արյան մակարդման բնական բաղադրատարրեր են, ստացվում են դոնորային արյունից: Ակտիվացնում են առավելապես կոագուլյացիոն հեմոստազի գործընթացները:

Թրոմբինը նշամակվում է տեղային, ինհալյացիոն և ներքին ընդունման ձևով: Ֆիբրինոգենը նշամակվում է տեղային և ն/ե կաթիլային ձևով:

Կիրառում՝

- Տեղային՝ մակերեսային արյունահոսություններ

- ներքին ընդունման համար՝ ստամոքսի արյունահոսություններ
- Ինհալյացիոն՝ շնչուղիների արյունահոսություններ:

Կոդմնակի էֆեկտներ՝ թրոմբինի հայտնվելը արյունահոսքում պետք է բացառել, քանի որ այն կառաջացնի տարածուն մակարդում:

Vitamin K-ի դեղապատրաստուկներ

Vit K ակտիվացնում է կոագուլյացիոն հեմոստազի գործոնները: Հայտնի են vit K₁ (ֆիլոքինոն բուսական ծագման) և vit K₂ (մենաքինոն, կենդանական և բակտերիալ ծագման) ձևերը:

Vikasol-ը vit K-ի սինթետիկ ջրալույծ ածանցյալն է (vit K₃): Vikasol-ից լյարդում առաջանում են վիտամիններ K₁ և K₂-ը, որոնք և առաջացնում են մակարդում: Այդ պատճառով Vikasol-ի էֆեկտը զարգանում է դանդաղ:

Նշանակվում է մարսողական ն/ե, մ/մ ուղիներով:

Vit K-ի դեղապատրաստուկները ազդում են միայն *in vivo* պայմաններում:

Հակաֆիբրինոլիտիկներ

Aprotinin՝ բնական պոլիպեպտիդ է, *ալլազմինի*, *t-PA*-ի սերին-պրոտեազային արգելակիչ: Ընկճելով ֆիբրինոլիզը՝ նպաստում է մակարդուկի կայունացմանը: Սրտի վիրահատությունների ժամանակ նվազեցնում է արյունահոսության հետ կապված բարդությունները: Սակայն, ըստ սրտավիրաբուժության վերջին տվյալների՝ կարող է առաջացնել հետվիրաբուժական սուր երիկամային անբավարարություն:

εAminocaproic Acid, Tranexamic Acid, լիզինային համակերպներ՝ քարձրացնում են թրոմբոցիտների զգայունությունը ագրեգացիայի խթանիչների նկատմամբ: Կիրառվում են սրտի անգիոպլաստիկայի և կյանքին սպառնացող արյունահոսությունների դեպքում: Երիկամային անբավարարության ռիսկը ցածր է:

Հիմնական դեղերի ցանկ

Aspirin 25, 500 մգ դեղահատեր

Abciximab 2 մգ/մլ ն/ե ներարկման լուծույթ

Aminocaproic acid 500մգ դեղահատեր; 250 մգ/մլ օշարակ, 250 մգ/մլ ն/ե ներարկման լուծույթ

Clopidogrel (Plavix) 75 մգ դեղահատեր

Heparin sodium 1000, 2000, 2500, 5000, 10,000, 20,000, 40,000 ԱՄ/մլ ներարկման լուծույթ

Lepirudin 50 մգ փոշի ն/ե ներարկման լուծույթ

Ticlopidine (Ticlid) 250 մգ դեղահատեր

Urokinase 250,000IU ներարկման լուծույթ

Warfarin 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7.5, 10 մգ դեղահատեր

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

1. Թրոմբինի ակտիվությունը ընկճում են

1. սինկումար

2. քարձրամոլեկուլյար հեպարինը

3. նեոդիկումարին

4. լեպիրուդին

5. ֆրաքսիպարին

ա) բոլորը բ) 1, 2, 4, 5 գ) 2, 3, 4, դ) 2, 4

Պատասխան՝ դ

2. Ասպիրինի հակաագրեգացիոն ազդեցության հիմքում ընկած է՝

ա) ցիկլոօքսիգենազի ընկճում

բ) լիպոօքսիգենազի ընկճում

գ) թրոմբոքսանային ընկալիչների պաշարում

դ) ADP-ընկալիչների պաշարում

ե) հակաթրոմբին III ակտիվացում

Պատասխան՝ ա

1. Ցածրամոլեկուլյար կամ ֆրակցիոն II սերնդի հեպարինները տարբերվում են բարձրամոլեկուլյար հեպարինից հետևյալ հատկություններով, **բացի**

ա) թափանցում են ընկերքային պատնեշով

բ) ունեն ավելի բարձր կենսամատչելիություն

գ) ավելի վատ են կապվում արյան սպիտակուցների հետ

դ) ունեն ազդեցության ավելի երկար տևողություն

ե) ավելի հաճախ են առաջացնում արյունահոսությունները

Պատասխան՝ ե

4. Ֆիբրինոլիտիկները՝

ա) հանդիսանում են հակաթրոմբին III կոֆակտոր և ընկճում են IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa գործոնները

բ) հանդիսանում են վիտամին K ներհակորդ

գ) ընկճում են թրոմբոցիտներում ցիկլոօքսիգենազ ֆերմենտը

դ) ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը, նպաստելով պլազմինի առաջացմանը պլազմինոգենից

ե) պաշարում են ADP ընկալիչները

Պատասխան՝ դ

5. Հեպարինի կողմնակի էֆեկտները բոլորն են, բացի

ա) արյունահոսություններ

բ) թրոմբոցիտոպենիաներ

գ) տեղային կամ համակարգային մազաթափում

դ) ռեթրոմբոզներ

ե) արթերոզեն ազդեցություն

Պատասխան՝ ե

**Երևանի Միհրար Հերացու անվան պետական
բժշկական համալսարան**

Ֆարմակոլոգիա

**Մեթոդական ձեռնարկ
Ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի
III կուրսի ուսանողների համար**

(մաս V)

Երևան 2016-2017

Հակամանրէային դեղեր

Հակամանրէային դեղերը բաժանվում են երկու հիմնական խմբերի՝

1. հակամանրէային դեղեր, որոնք օժտված չեն որոշակի ընտրողական հակամանրէային ազդեցությամբ, մամանատիպ դեղերին են պատկանում՝
 - հականեխիչ,
 - դեզինֆեկցող նյութեր:

2. քիմիոթերապևտիկ հակամանրէային դեղեր, որոնք գերազանցապես ազդում են միկրոօրգանիզմների վրա, այս խմբին են պատկանում՝

- հակաբիոտիկներ,
- սուլֆանիլամիդներ,
- քվինոլոններ և այլն:

Դեզինֆեկցող նյութը՝ (de-վերացում, infection-վարակ), որպես կանոն, իրենից ներկայացնում է ախտածին մանրէների վեգետատիվ ձևերի մեծամասնության (ինչպես նաև վիրուսների) նկատմամբ մանրէասպան ազդեցությամբ օժտված քիմիական միացություն, որը կիրառվում է շրջակա միջավայրի և առարկաների (բժշկական գործիքները, սարքերը, սպասքի և այլն) ախտահանման նպատակով:

Հականեխիչ նյութը՝ (anti-հակա, septicas-նեխիչ), որպես կանոն, իրենից ներկայացնում է մակրոօրգանիզմի հանդեպ ավելի ցածր թունայնությամբ օժտված դեզինֆեկցող նյութ, որը ինչպես in vitro, այնպես էլ՝ in vivo պայմաններում ունի մանրէների նկատմամբ առավելապես մանրէասպան ազդեցություն: Հիմնականում կիրառվում են մաշկի և լորձաթաղանթների ախտահանման, ինչպես նաև խոռոչների լվացման նպատակով:

Նյութերի ստորաբաժանումը դեզինֆեկցող և հականեխիչ նյութերի պայմանական է, քանի որ նույն նյութը որոշակի խտությամբ կարող է կիրառվել որպես հականեխիչ, իսկ ավելի բարձր խտությամբ՝ որպես դեզինֆեկցող:

Քիմիոթերապևտիկ դեղերից հականեխիչ և դեզինֆեկցող նյութերը տարբերվում են հետևյալ հատկություններով՝

	Հականեխիչ և դեզինֆեկցող նյութեր	Քիմիոթերապևտիկ դեղեր
Ազդեցության ընտրողականությունը	Ոչ ընտրողական (ազդում են ինչպես մանրէի,	Ընտրողական (թերապևտիկ խտու-

	այնպես էլ մակրոօրգանիզմի բջիջների վրա)	թյուններով գերազանցապես ցուցաբերում է վնասակար ազդեցություն միայն մանրէների բջիջների վրա)
Ազդեցության ոլորտը	Լայն է՝ (ակտիվ են համարյա բոլոր ախտածին մանրէների նկատմամբ): Ըստ զգայունության մանրէները կարելի է դասավորել հետևյալ կերպ՝ գրամ-դրական > գրամ-բացասական > միկոբակտերիաներ: Քիչ արդյունավետ են սպորների նկատմամբ, միայն որոշ հակա-նեխիչներ ունեն հակավիրուսային ազդեցություն:	Համեմատաբար նեղ է (ազդում են մանրէների որոշ խմբերի վրա)
Ազդեցության բնույթը	Առավելապես մանրէասպան	Մանրէականգ և մանրէասպան
Ազդեցության մեխանիզմը	Ոչ սպեցիֆիկ՝ (հիմնականում առաջացնում են սպիտակուցի դենատուրացիա, մեծ դեր է խաղում մասն ալազմատիկ թաղանթի թափանցելիության խանգարումը և մանրէի կենսագործունեության	Սպեցիֆիկ

	համար անհրաժեշտ ֆերմենտների ընկճումը)	
Հակամանրէային ազդեցությունը	Ցածր է (1:100 -1:10000)	Բարձր է (1:1000000 և ավել)
Կիրառումը	Հիմնականում տեղային	Հիմնականում ռեզորբաիվ ազդեցություն ստանալու նպատակով
Թունայնությունը	Բարձր է	Ցածր է
Մանրէների կայուն ձևերի առաջացումը	Հազվադեպ է	Հաճախ է

Քիմիոթերապևտիկ հակամանրէային դեղեր

Հակաբիոտիկներ

Հակաբիոտիկները միկրոօրգանիզմների կողմից սինթեզված կամ տարբեր քիմիական ճանապարհներով ստացված դեղեր են, որոնք շատ ցածր խտությունով կարող են ցուցաբերել մանրէասպան կամ մանրէականգ ազդեցություն: Հակաբիոտիկները կարող են ստացվել սնկերից, բակտերիաներից, ակտինոմիցետներից և այլն:

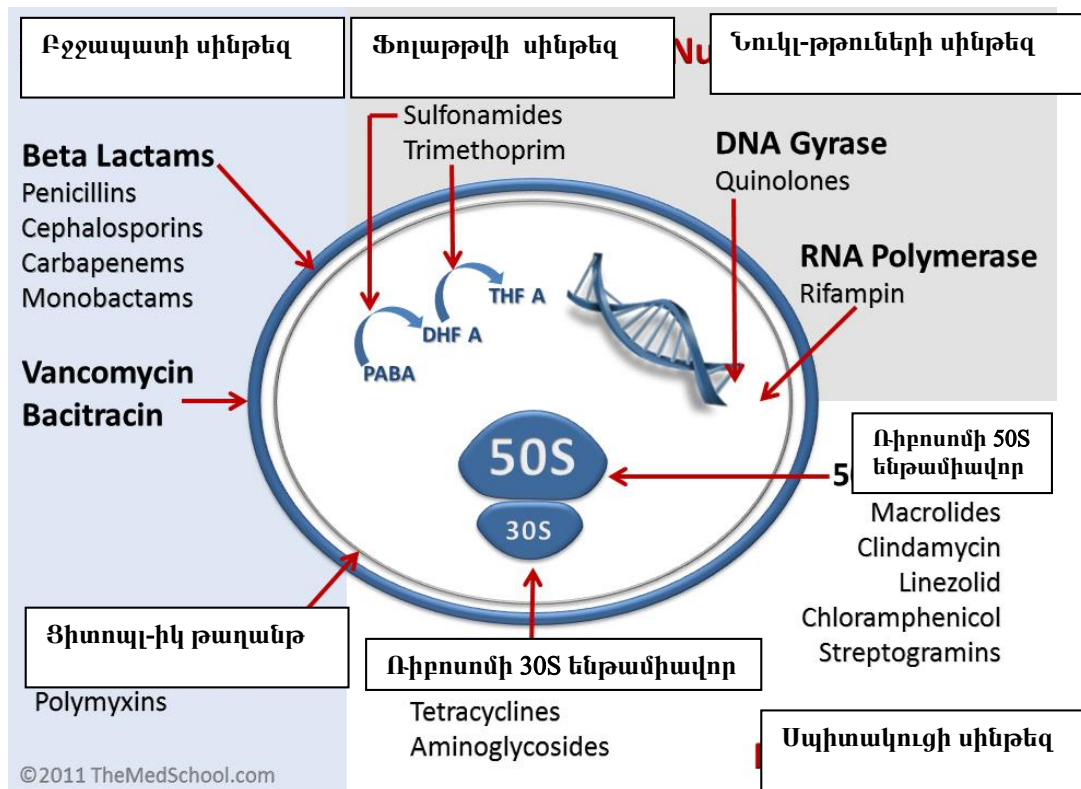
Հակաբիոտիկների դասակարգումը:

Ըստ քիմիական կառուցվածքի՝

1. β -լակտամներ-պենիցիլիններ, ցեֆալոսպորիններ, մոնո-բակտամներ, կարբապենեմներ,
2. նիտրոբենզենի ածանցյալներ – Chloramphenicol,
3. ամինոգլիկոզիդներ – Streptomycin, Gentamicin,
4. մակրոլիդներ – Erythromycin, Roxythromycin,
5. ցիկլիկ պոլիպեպտիդներ – Polymyxin-B, Bacitracin,
6. տետրացիկլիններ – Oxytetracycline, Doxycycline,
7. լինկոզամիդներ – Clindamycin, Lincomycin,
8. գլիկոպեպտիդներ – Vancomycin,

Ըստ ազդեցության մեխանիզմի՝

1. բջջապատի սինթեզն ընկճողներ – բետա-լակտամներ, Vancomycin, Bacitracin,
2. ցիտոպլազմատիկ թաղանթի ամբողջականությունը և ֆունկցիան ընճողներ – ցիկլիկ պոլիպեպտիդներ,
3. սպիտակուցի սինթեզն ընկճողներ – տետրացիկլիններ, մակրոլիդներ,
4. նուկլեինաթթուների սինթեզն ընկճողներ –
ռիբամիցիններ:



Ըստ ազդեցության տեսակի՝

1. մանրէասպան – բջջապատի սինթեզն ընկճող հակաբիոտիկներ,
2. մանրէականգ – սպիտակուցի, նուկլեինաթթուների սինթեզն ընկճողներ և այլն:

Որպես կանոն մանրեական գ հակաբիոտիկները, բարձր դեղաչափերով կարող են ցուցաբերել մանրէասպան ազդեցություն /էրիթրոմիցին/:

Մանրէասպան և մանրեական գ հակաբիոտիկների միջև առկա տարբերություններին են պատկանում՝

- մանրէասպան հակաբիոտիկների արդյունավետությունը ի հայտ է գալիս կիրառման առաջին օրերից իսկ սկսած, իսկ մանրեական գ հինը՝ 3-4 օր անց,
- մանրէասպան հակաբիոտիկներով բուժումը պետք է տևի առնվազն 7 օր, իսկ մանրեական գ հինը՝ 10-14 օր,
- ի տարբերություն մանրեական գ հակաբիոտիկների, մանրէասպան հակաբիոտիկները Գրամ-բացասական մանրէներով պայմանավորված ինֆեկցիաների դեպքում կարող են առաջացնել էնդոտոքսիկ շոկ,
- մանրէասպան հակաբիոտիկներին առավել բնորոշ է այնպիսի կողմնակի ազդեցությունը, ինչպիսին են սուպեր-ինֆեկցիաները,
- մանրէասպան հակաբիոտիկները հիմնականում նշանակվում են ընկճված իմունիտետով հիվանդներին, իսկ մանրեական գ հակաբիոտիկները՝ թեթև, միջին աստիճանի ծանրության հիվանդությունների դեպքում,
- մանրեական գ հակաբիոտիկներով բուժման ավարտից հետո հնարավոր է հիվանդության ռեցիդիվի առաջացումը:

Ըստ ազդեցության ոլորտի՝

1. լայն ոլորտի հակաբիոտիկներ, որոնք ակտիվ են ինչպես գրամ-դրական, այնպես Գրամ-բացասական մանրէների նկատմամբ, օրինակ՝ ցեֆալոսպորինները,

2. նեղ ոլորտի հակաբիոտիկներ, որոնք իրենց հերթին տարբերակվում են՝

- առավելապես Գրամ-դրական մանրէների վրա ազդող՝ բնական պենիցիլիններ,
- առավելապես Գրամ-բացասական մանրէների վրա ազդող՝ ցիկլիկ պոլիպեպտիդներ,
- առավելապես ախտածին սնկերի նկատմամբ ակտիվ հակաբիոտիկներ՝ պոլիէններ:

Ըստ թերապևտիկ ինդեքսի՝

1. լայն թերապևտիկ ինդեքսով օժտված հակաբիոտիկներ, օր՝ բնական պենիցիլիններ,

2. նեղ թերապևտիկ ինդեքսով օժտված հակաբիոտիկներ, օր՝ ամինոգլիկոզիդներ, տետրացիկլիններ,

3. շատ նեղ թերապևտիկ ինդեքսով օժտված հակաբիոտիկներ-վանկոմիցին:

Թերապևտիկ ինդեքսը դա հակաբիոտիկի թունային դեղաչափի և մանրէասպան կամ մանրէականգ դեղաչափերի հարաբերակցությունն է: Ինչքան մեծ է այս ինդեքսը, այնքան հակաբիոտիկը անվտանգ է:

Ըստ երկրորդային դիմակայունության զարգացման արագության՝

1. հակաբիոտիկներ, որոնց նկատմամբ դիմակայունությունը զարգանում է դանդաղ-պենիցիլիններ, ցեֆալոսպորիններ և այլն,

2. հակաբիոտիկներ, որոնց նկատմամբ դիմակայունությունը զարգանում է արագ-մակրոլիդներ և այլն:

Հակաբիոտիկների ռացիոնալ կիրառման սկզբունքները

1. **Հակաբիոտիկի ճիշտ ընտրություն:** Հակաբիոտիկները էթիոտրոպ դեղեր են, որոնք ունեն սպեցիֆիկ ազդեցություն, այդ իսկ պատճառով նախ և առաջ շատ կարևոր է հայտնաբերել ախտածին մանրէի տեսակը: Այդ նպատակով անհրաժեշտ է

պատշաճ կերպով վերցնել ինֆեկցիոն նյութը /քսուք, արտադրություն, քերուկ/ և կատարել վերջինիս ցանքսը: Մանրէաբանական հետազոտությունը պետք է հայտնաբերի մանրէի տեսակը, սերմնացրման աստիճանը, և մաքուր գաղութում պետք է որոշվի հակաբիոտիկի նկատմամբ միկրոօրգանիզմի զգայունությունը: Սակայն մանրէաբանական հետազոտության տվյալները ստացվում են նվազագույնը 4-5 օրվա ընթացքում: Որոշ դեպքերում մանրէն հնարավոր չի լինում հայտնաբերել: Այդ իսկ պատճառով շատ հաճախ հակաբիոտիկները նշանակվում են ելնելով ենթադրվող հարուցիչի առկայությունից, հետևյալ գործոնների հիման վրա՝

- քսուքի գրամի եղանակով ներկում և մանրադիտակային հետազոտություն,

- հիվանդության կլինիկական պատկեր,
- հիվանդի տարիք,
- էպիդեմիոլոգիական իրավիճակ,
- հիվանդության սեզոնայնություն,
- նախորդող բուժում, որը փոխում է միկրոֆլորան:

2. Բուժման ամբողջ կուրսի ընթացքում

մակրոօրգանիզմի հյուսվածքներում և հեղուկ միջավայրերում հակաբիոտիկի անհրաժեշտ միջին թերապևտիկ խտության /ՄԹԽ/ պահպանում: ՄԹԽ անհրաժեշտ է մանրէասպան կամ մանրէականգ ազդեցություն ստանալու համար: Երբեմն կիրառվում են հարվածային դեղաչափեր /հիվանդության ծանր ընթացքի դեպքում/, որոնք կարող են մի քանի անգամ գերազանցել ՄԹԽ:

ՄԹԽ պահպանումը իրականացվում է՝ հիմնվելով հակաբիոտիկի ֆարմակոկինետիկ հետևյալ առանձնահատկությունների վրա՝

- կենսաապիտանելիությունը, ինչը նաև որոշիչ է հակաբիոտիկի օպտիմալ ներմուծման ուղղու ընտրության համար,

- հակաբիոտիկի արտազատման արագությունը, որով պայմանավորված է հակաբիոտիկի ներմուծման հաճախականությունը,

- այլ խմբի դեղերի հետ փոխազդեցությունը, որը կարող է լինել ֆարմակոկինետիկ, օր՝ թթվամարիչները նվազեցնում են տետրացիկլինների ներծծման արագությունը, ֆլուկոնոզոլները, օր՝ միկոնուլյոն ներարկիչում պենիցիլինային շարքի հակաբիոտիկները անհամատեղելի են B շարքի վիտամինների կամ ասկորբինաթթվի հետ:

3. Հիվանդների հատուկ խմբերի կամ իրավիճակների գնահատում /տարիք, երիկամի, լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակը, հղիություն, ինֆեկցված օջախի առանձնահատկությունները, իմուն համակարգի վիճակը, գենետիկական գործոնները/:

4. Հակաբիոտիկների ազդեցության արդյունավետության բարձրացում, որը կարելի իրականացնել հետևյալ ճանապարհներով՝

- բուժման վաղ սկիզբ, քանի որ հիվանդության սկզբնական փուլերում մանրէները գտնվում են ինտենսիվ բազմացման փուլում և առավել զգայուն են քիմիոթերապևտիկ դեղերի նկատմամբ,

- հակաբիոտիկի ճիշտ ընտրություն՝ հաշվի առնելով նրա ազդեցության ոլորտը և ազդեցության բնույթը: Այսպես, եթե հարուցիչի տեսակը հայտնի է ապա նեղ ոլորտի համապատասխան հակաբիոտիկ է գերադասելի, իսկ եթե բուժումը էմպիրիկ է, ապա լայն ոլորտով հակաբիոտիկներ են գերադասելի,

- ներմուծման արդյունավետ ուղու ընտրություն, հաշվի առնելով այն փաստը, որ աղետամոքսային համակարգից ոչ բոլոր հակաբիոտիկներն են լիովին ներծծվում,
- տարբեր հակաբիոտիկների զուգակցված կիրառում, որի հիմնական նպատակներն են՝
 - a. սիներգիզմի ստացում,
 - b. կողմնակի ազդեցությունների նվազեցում, քանի որ զուգակցման դեպքում հակաբիոտիկների դեղաչափերը նվազեցվում են, հետևապես նվազում է նաև նրանց համապատասխան կողմնակի ազդեցությունները,
 - c. երկրորդային դիմակայունության զարգացման դանդաղեցում կամ կանխում,
 - d. հակամանրէային ազդեցության ոլորտի ընդլայնում, որը հատկապես կիրառելի է խառը ինֆեկցիաների կամ շատ ծանր աստիճանի ինֆեկցիաների դեպքում,
- կլինիկո-լաբորատոր բակտերիոլոգիական ապաքինման հաստատում, որից հետո միայն հակաբիոտիկոթերապիան կարելի է դադարեցնել:

Հակաբիոտիկների կողմնակի ազդեցությունները:

Հակաբիոտիկների կողմնակի ազդեցությունները բաժանվում են երկու մեծ խմբի՝ **սպեցիֆիկ և ոչ սպեցիֆիկ**: **Ոչ սպեցիֆիկ կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում՝**

1. ալերգիկ ռեակցիաներ,
2. տեղային գրգռիչ ազդեցություն, որն արտահայտվում է օրինակ մ/մ ներարկումների տեղում ինֆիլտրատի և թարախակույտների առաջացումով, ն/ե ներարկման հատվածում թրոմբոֆլեբիտների զարգացումով,
3. սուպերինֆեկցիաներ /դիսբակտերիոզ/՝ հակաբիոտիկոթերապիայի ֆոնի վրա նոր ինֆեկցիայի ի հայտ գալը:

Պատճառներն են հանդիսանում հակաբիոտիկների կողմից մակրոօրգանիզմի նորմալ միկրոֆլորայի խախտումը՝ սապրոֆիտ ֆլորայի ընկճումը և համապատասխան հակաբիոտիկի նկատմամբ ոչ զգայուն՝ պայմանական ախտածին միկրոօրգանիզմների ակտիվացումը: Առավել բնորոշ է լայն ոլորտի հակաբիոտիկներին: Սուպերինֆեկցիաները կարող են տեղակայվել շնչառական, աղեստամոքսային, միզասեռական համակարգերի օրգաններում, ինչպես նաև մաշկում:

Սուպերինֆեկցիաների ամենահաճախակի հանդիպող հարուցիչներին են պատկանում՝

- *Clostridium difficile*, որն առաջացնում է կեղծ թաղանթային կոլիտ:
- *Proteus*, որն կարող է առաջացնել միզուղիների բորբոքում, էմտերիտներ:
- *Դեղորայքակայուն Staphylococci*, որը հանգեցնում է էմտերիտների առաջացման:
- *Candida albicans*, որն կարող է հանգեցնել փորլուծության, վուլվովագինիտների զարգացման:

Սուպերինֆեկցիաների կանխման համար հնարավորինս պետք է կիրառել նեղ ոլորտի հակաբիոտիկներ, չպետք է նշանակել հակաբիոտիկներ վիրուսային ինֆեկցիաների ժամանակ /եթե չկան բարդություններ/,

4. վիտամինային անբավարարություն: Աղիների նորմալ միկրոֆլորան արտադրում է B խմբի վիտամիններ, հետևապես հակաբիոտիկների երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել վիտամինային անբավարարության զարգացման,

5. դեղորայքային դիմակայունություն, մանրէի՝ համապատասխան հակաբիոտիկի նկատմամբ դիմակայունության զարգացում: Եթե մանրէն կայուն է երկու կամ ավել տարբեր խմբերի պատկանող հակաբիոտների նկատմամբ, ապա դա

կոչվում է **բազմադեղորայքակայունություն**: Մեկ հակաբիոտիկի նկատմամբ կայուն մանրէն կարող է կայուն լինել նաև նույն խմբին պատկանող այլ հակաբիոտիկի նկատմամբ: Այս կայունությունը կոչվում է **խաչաձև կայունություն**: Գոյություն ունեն դիմակայունության երկու հիմնական տարրատեսակներ՝ **բնական՝ առաջնակի և ձեռքբերովի՝ երկրորդային**:

Բնական՝ առաջնակի դիմակայունություն՝ տվյալ մանրէն ի սկզբանե կայուն է որոշ հակաբիոտիկների նկատմամբ: Այսպես օրինակ՝ տուբերկուլյոզի հարուցիչը կայուն է տետրացիկլինային շարքի հակաբիոտիկների նկատմամբ: Դիմակայունության այս տեսակը չունի կլինիկական որևիցե մի նշանակություն:

Ձեռքբերովի՝ երկրորդային դիմակայունության դեպքում տվյալ հակաբիոտիկի նկատմամբ զգայուն միկրոօրգանիզմի պոպուլյացիայում ի հայտ են գալիս կայուն տարբերակներ: Դիմակայունության այս ձևի զարգացումը կախված է ինչպես մանրէից այնպես էլ հակաբիոտիկից: Նրանց հիմքում ընկած են **մուտացիաների զարգացումը կամ ժառանգական նյութի փոխանցումը**:

Մուտացիան կամ երկրորդային դիմակայունության քրոմոսոմային տեսակը դա կայուն և ժառանգաբար փոխանցվող գենետիկական փոփոխություն է, որը տեղի է ունենում ինքնաբուխ և պատահական: Այն պայմանավորված չէ հակաբիոտիկներով: Մուտացիան իր հերթին կարող է լինել **մեկփուլանի կամ արագ կայունություն** /«ստրեպտոմիցինային դիմակայունություն»/, երբ մեկ գենի մուտացիան հանգեցնում է հակաբիոտիկի նկատմամբ բարձր աստիճանի դիմակայունության զարգացման/ տուբերկուլյոզի հարուցիչը՝ ստրեպտոմիցինի նկատմամբ/ և **բազմափուլանի կամ դանդաղ զարգացող դիմակայունություն**, որի հիմքում ընկած է բազմաթիվ գեների մոդիֆիկացիան /«պենիցիլինային դիմակայունություն»/:

Ժառանգական նյութի փոխանցում կամ երկրորդային դիմակայունության պլազմիդային տեսակ նշանակում է ժառանգական նյութի փոխանցումը մեկ մանրէից մյուսին: Գոյություն ունեն այս փոխանցման հետևյալ մեխանիզմները՝

- կոնյուգացիա՝ միևնույն կամ տարբեր պոպուլյացիների մանրէների միջև /հիմնականում գրամ բացասական/ տեղի է ունենում սեռական գործընթաց, որի ընթացքում, պլազմատիկ կամրջակի՝ «պիլի» օգնությամբ տեղի է ունենում քրոմոսոմային կամ արտաքրոմոսոմային ժառանգական նյութի /պլազմիդ/ փոխանցում: Այս պլազմիդը պարունակում է դիմակայունության՝ R-գործոնը /resistance-դիմակայունություն/ և այս գործոնը կարող է փոխանցվել երկրորդ մանրէին այն դեպքում, երբ այս երկրորդ մանրէն պարունակում է RTF-գործոնը /դիմակայունության փոխանցման գործոն /resistance transfer factor//: Այս մեխանիզմի շնորհիվ նույնիսկ ոչ ախտածին մանրէները կարող են ախտածինների փոխանցել R-գործոնը: Այս մեխանիզմն ամենահաճախ է հանդիպում,

- տրանսդուկցիա՝ R-գործոնի փոխանցումն է բակտերիոֆագի մասնակցությամբ,

- տրանսֆորմացիա՝ կայուն մանրէն դեպի արտաքին միջավայր կարող է արտազատել դիմակայունությունը կրող ԴՆԹ, որն էլ և կարող է կլանվել այլ՝ զգայուն մանրէի կողմից: Շատ հազվադեպ է հանդիպում:

Երկրորդային դիմակայունության մեթիցիլինկայուն տեսակը (MRSA) բնորոշվում է պենիցիլին-կապող համապատասխան սպիտակուցի կոնֆորմացիոն փոփոխության զարգացմամբ:

Երկրորդային դիմակայունությունը պայմանավորող մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. **Մանրէի թիրախ-կենսամոլեկուլի զգայունության կորուստ համապատասխան հակաբիոտիկի նկատմամբ՝** մանրէի բջջում ձևափոխվում է հակաբիոտիկի կապման թիրախը, որի արդյունքում հակաբիոտիկը չի կարող ճանաչել իր թիրախին և հետևապես ունենալ իր ազդեցությունը: Օրինակ կարող է ծառայել պենիցիլին կապող սպիտակուցների մոդիֆիկացիան:

2. **Հակաբիոտիկներ քայքայող ֆերմենտների սինթեզ՝** նմանատիպ ֆերմենտներին են պատկանում օրինակ՝

- β -լակտամազները, որոնք արտադրվում են *օր՝ Staphylococci* կողմից: Այս ֆերմենտները չեզոքացնում են պենիցիլինային և ցեֆլոսպորինային շարքի հակաբիոտիկների β -լակտամային օղակը: Ընդ որում նմանատիպ ֆերմենտները կարող են սինթեզվել փոքր քանակությամբ, բայց տեղակայվեն մանրէի հարպլազմատիկ տարածությունում, որի շնորհիվ հակաբիոտիկը քայքայվի անմիջապես մանրէ ներթափանցելուց հետո կամ էլ կարող են մեծ քանակությամբ արտազատվել արտաքին միջավայր և քայքայել հակաբիոտիկը նախքան մանրէ մուտք գործելը,

- ացետիլտրանսֆերազ ֆերմենտը, որը քայքայում է քլորամֆենիկոլը, արտադրվում է օր՝ *E. coli* կողմից,

3. **Դեպի մանրէի բջիջ հակաբիոտիկի մուտքի կանխում:** Շատ հիդրոֆիլ հակաբիոտիկներ մանրէի բջջաթաղանթով ներթափանցում են հատուկ անցուղիների օգնությամբ, որոնք կոչվում են պորիններ կամ էլ տեղափոխվում են ներս՝ փոխադրման հատուկ սպիտակուցների օգնությամբ: Կայուն տեսակների մոտ այս պորինները և փոխադրման հատուկ սպիտակուցները կարող են ենթարկվել փոփոխման, որի արդյունքում հակաբիոտիկը այլևս չի կարողանում ներթափանցել բջիջ և կապվել իր թիրախի հետ: Օրինակ կարող է ծառայել մանրէների մի շարք կայուն տեսակների մոտ ամինոգլիկոզիդների թափանցումը ապահովող պորինների մոդիֆիկացիան:

4. **Բջջից հակաբիոտիկի հեռացման ակտիվ մեխանիզմի ձեռք բերում:** Այս դեպքում մանրէի բջջաթաղանթում շատանում են թաղանթային պոմպերի քանակությունը, որոնք բջջի ներսից սկսում են ակտիվորեն հեռացնել հակաբիոտիկը (efflux pump): Արդյունքում մանրէի ներսում նվազում է հակաբիոտիկի այն թերապևտիկ խտությունը, որն անհրաժեշտ է համապատասխան մանրէականգ կամ մանրէասպան ազդեցություն ստանալու համար, չնայած նրան, որ օրգանիզմի հյուսվածքներում և հեղուկ միջավայրերում պահպանվում է հակաբիոտիկի ՄԹԽ-ը: Այս մեխանիզմը ունի մեծ կլինիկական նշանակություն, քանի որ միևնույն պոմպերի օգնությամբ կարող են դուրս բերվել տարբեր խմբի հակաբիոտիկներ, այսինքն մնամատիպ մանրէները սովորաբար դառնում են բազմադեղորայքակալուն:

Սպեցիֆիկ կողմնակի ազդեցությունները համընդհանուր չեն բոլոր հակաբիոտիկների համար, այլ բնորոշ են հակաբիոտիկների առանձին խմբերին: Օրինակ՝ ամինոգլիկոզիդների օտոտոքսիկ ազդեցությունը կամ տետրացիկլինային շարքի հակաբիոտիկների կողմից ոսկրային հյուսվածքի ախտահարումը:

Բ Ե տա-լակտամային հակաբիոտիկներ

Պենիցիլիններ

Պենիցիլինային հակաբիոտիկների մի մասը ստացվում է *Penicillium* խմորասնկից և կոչվում են կենսասինթետիկ պենիցիլիններ: Բացի այդ նրանց կառուցվածքային հիմքի՝ 6-

ամինոպենիցիլանաթվի քիմիական մոդիֆիկացիայի միջոցով ստեղծվել են մի շարք կիսասինթետիկ պենիցիլիններ:

Պենիցիլինների դասակարգումը:

1. Կենսասինթետիկ պենիցիլիններ

1. Միայն հարմարտղական ճանապարհով կիրառվող /անկայուն են ստամոքսի թթվային միջավայրում/

- կարճատև ազդեցության – Penicillin G /Benzyl penicillin/
- երկարատև ազդեցության – Bicillin-1, Bicillin-5

2. Միայն մարտղական ճանապարհով կիրառվող /կայուն են ստամոքսի թթվային միջավայրում/ – Phenoxyethyl penicillin /penicillin V/

II. Կիսասինթետիկ պենիցիլիններ

1. Բետա-լակտամազի /պենիցիլինազ/ նկատմամբ կայուն՝

Իզոքսազոլպենիցիլիններ – Oxacillin, Nafcillin

2. Բետա-լակտամազի /պենիցիլինազ/ նկատմամբ զգայուն՝

- ազդեցության լայն ոլորտով՝ ամինոպենիցիլիններ – Ampicillin, Amoxicillin,

- ազդեցության լայն ոլորտով, ներառյալ կապտաթարախածին ցուպիլը՝ կարբոքսիպենիցիլիններ – Carbenicillin, Carbenicillin indanyl sodium, Carfecillin, Ticarcillin,

- ազդեցության լայն ոլորտով, ներառյալ կապտաթարախածին ցուպիլը և Klebsiella՝ ուրեիդոպենիցիլիններ – Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin

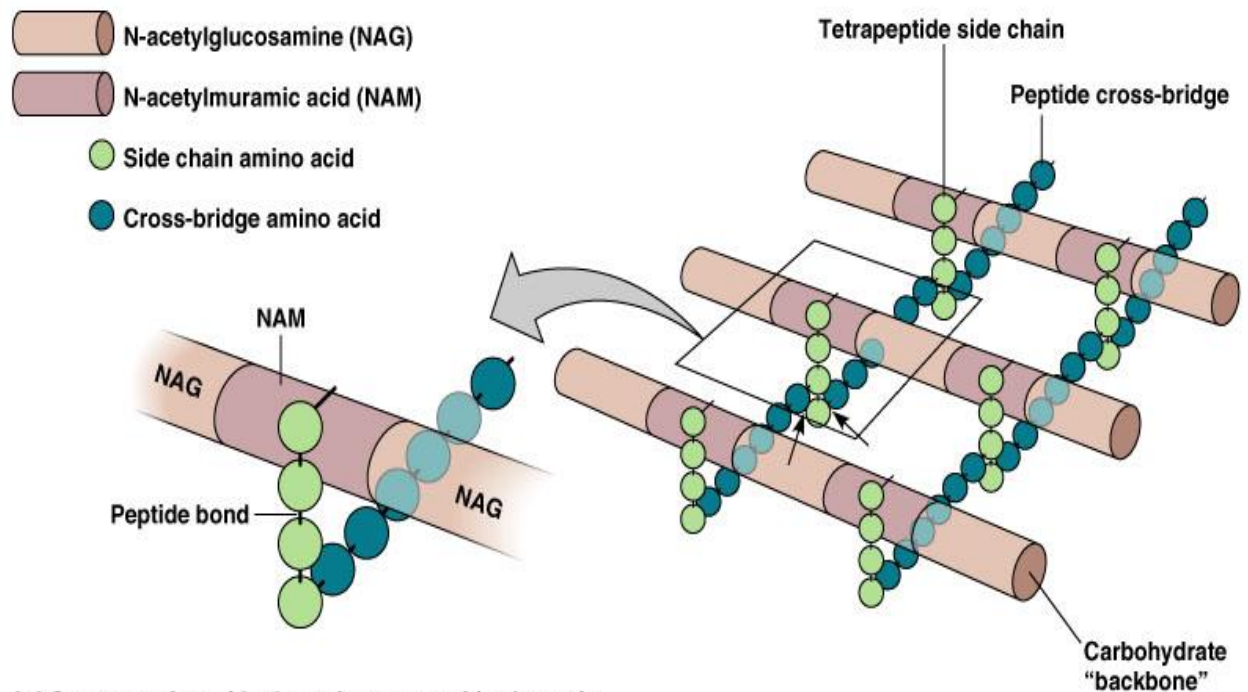
3. Բետա-լակտամազ ընտրողական ընկճողների հետ համակցված պենիցիլինային հակաբոսիներ – Amoxiclav, Unazin, Tazocin

Ֆարմակոդինամիկա

Պենիցիլինները խափանում են մանրէների բջջապատի սինթեզը:

Բակտերիալ բջջի կառուցվածքն արտաքինից ներառում է ցիտոպլազմատիկ թաղանթը, բջջապատը, որը ներկայացված է պեպտիդոգլիկանի ձևով և արտաքին թաղանթը /պատիճ/, վերջինս բնորոշ է միայն Գրամ-բացասական բակտերիաներին: Պեպտիդոգլիկանը հանդիսանում է խաչաձև կարված բարդ պոլիմեր, որը բաղկացած է պոլիսախարիդներից, պոլիպեպտիդներից: Այն առավել հաստ է Գրամ-դրական բակտերիաների մոտ: Պոլիսախարիդը պարունակում է տարբեր ամինաթթուներ, N-ացետիլմուրամաթթու և N-ացետիլգլյուկոզամին: N-ացետիլմուրամաթթվին միացած է չորս ամինաթթուներից բաղկացած պեպտիդ /Պարկի պեպտիդ/: Այս պեպտիդի վերջավորությունն է հանդիսանում D-ալանին-D-ալանին դիպեպտիդը:

Բջջապատի սինթեզն ընթանում է երեք փուլերով: Առաջին փուլում ամինաթթուներից և շաքարից մանրէի ցիտոպլազմայում սինթեզվում են մուրեինի մոնոմերները, որից հետո՝ երկրորդ փուլում տեղի է ունենում մուրեինի մոնոմերների պոլիմերիզացիա՝ պեպտիդոգլիկանի պոլիմերների առաջացմամբ և երրորդ փուլում տեղի է ունենում պեպտիդոգլիկանի պոլիմերների խաչաձև կարում, որն ընթանում է տրանսպեպտիդազների մասնակցությամբ: Միայն խաչաձև կարումից հետո բջջապատը դառնում է կառուցվածքապես լիարժեք և ամուր:



(a) Structure of peptidoglycan in gram-positive bacteria

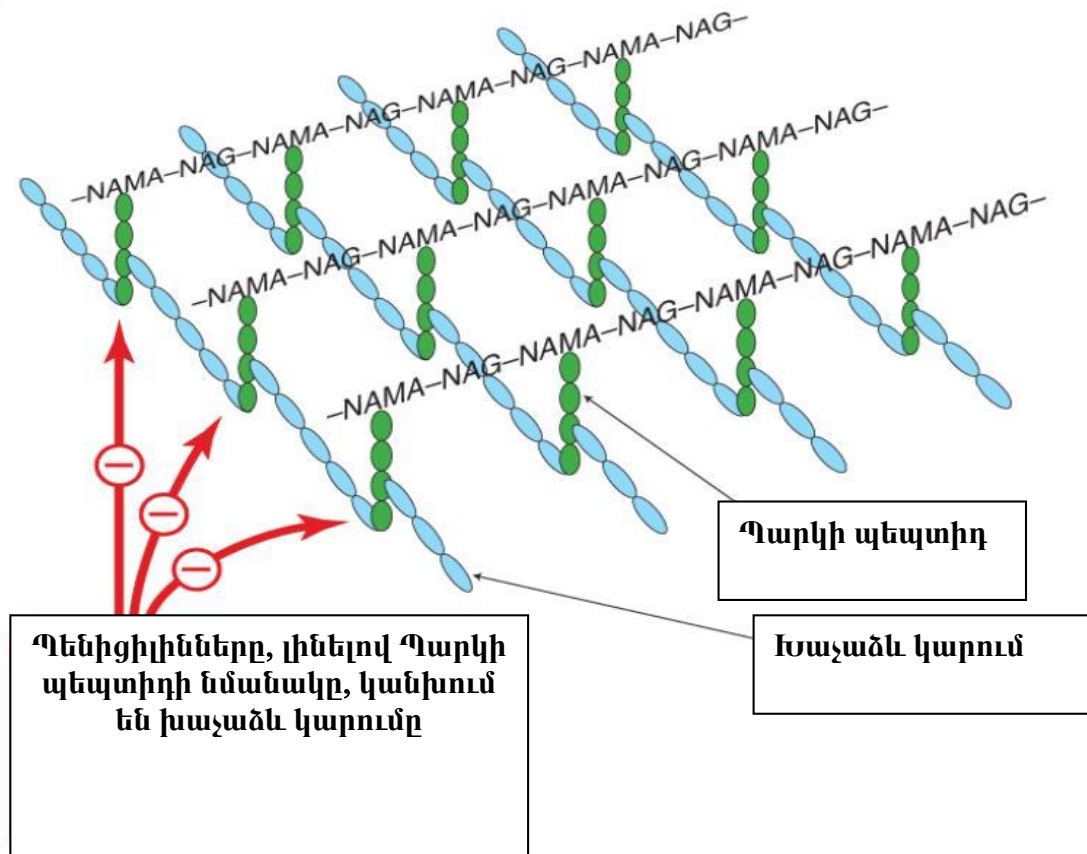
Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Պենիցիլինների ազդեցության հիմքում ընկած է 4-անդամանի լակտամային օղակի առկայությունը, որն իրենից ներկայացնում է Պարկի պեպտիդի D-ալանին-D-ալանին դիպեպտիդի կառուցվածքային նմանակը: Պենիցիլինները ընկճում են բջջապատի սինթեզի երրորդ փուլը՝ տրանսպեպտիդազների մասնակցությամբ պեպտիդոգլիկանի պոլիմերների խաչաձև կարումը, քանի որ հանդիսանում են D-ալանին-D-ալանին դիպեպտիդի կառուցվածքային նմանակը, հետևապես՝ մանրէի տրանսպեպտիդազի համար հանդիսանում են կապման սուբստրատ: Պենիցիլինները, կովալենտ կապերով կապվելով մանրէի տրանսպեպտիդազների հետ, ենթարկում են վերջինիս ացետիլացման, որի հետևանքով պեպտիդոգլիկանի աճող շղթայում ի հայտ են գալիս չկարված հատվածներ, որը հանգեցնում է բջջապատի կառուցվածքի թուլացման: Քանի որ մանրէների ներքին միջավայրը գերօսմոտիկ է, թուլացած բջջապատի պատճառով մանրէները ուռչում են և ենթարկվում «պալթման», այսպես է իրականանում պենիցիլինների

մանրէասպան ազդեցությունը: Բջջապատի սինթեզը հատկապես ակտիվ է ընթանում մանրէների բազմացման ժամանակ, այդ իսկ պատճառով պենիցիլինները հատկապես ակտիվ են մանրէների սկզբնական բազմացման և զարգացման փուլում:

Վերոհիշյալ տրանսպեպտիդազները, որպես պենիցիլինը կապող թիրախներ կոչվում են **պենիցիլին կապող սպիտակուցներ**:

Բացի այդ պենիցիլինները ընկճում են նաև ադիեզինների սինթեզը, որոնք մազմզուկների ձևով պատում են մանրէն և դրանով իսկ նպաստում մանրէների մակրոօրգանիզմի բջիջների հետ կպչմանը: Միայն այս ձևով ֆիքսված մանրէն ունակ է բազմանալու:



© Elsevier, Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

I. Կենսասինթետիկ պենիցիլիններ

Ներկայումս բենզիլպենիցիլինը, որը կիրառվում է մի շարք աղերի ձևով:

Ազդեցության ոլորտը: Բենզիլպենիցիլինի ազդեցության ոլորտը նեղ է: Հիմնականում ակտիվ է Գ-րամ-դրական մանրէների վրա, որոնց

թվին են պատկանում՝ պենիցիլինազ չարտադրող հետևյալ հարուցիչները՝ Գրամ-դրական կոկեր, Գրամ-բացասական որոշ դիպլոկոկեր՝ գոնոկոկ, մենինգոկոկ, դիֆտերիայի կորինեբակտերիաները, գազային գանգրենայի և փայտացման կլոստրիդիաները, սիֆիլիսի դժգույն սպիրոխետը:

Ֆարմակոկինետիկա: Բացի Phenoxymethyl penicillin /penicillin V/-ից, բենզիլպենիցիլինի բոլոր աղերը կիրառվում են հարմարստղական ճանապարհով, քանի որ արագորեն քայքայվում են ստամոքսի թթվային միջավայրից և աղիների միկրոֆլորայի կողմից սինթեզված բետա-լակտամազների ազդեցությամբ: Բենզիլպենիցիլինները շատ վատ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով:

Բենզիլպենիցիլինի նատրիումական աղը /Penicillin G/ կարելի է կիրառել մ/մ, ն/ե, էնդոլյումբալ և ալյն: Մ/մ ներմուծման դեպքում միջին թերապևտիկ խտությունը պահպանվում է 3-4 ժամ: Այդ իսկ պատճառով կիրառման հաճախականությունն է օրեկան 4-6 անգամ:

Բիցիլինները հանդիսանում են բենզիլպենիցիլինների երկարաձգված դեղերը:

Bicillin-1 կիրառվում է միայն մ/մ ներարկումների ձևով, շաբաթը 1 անգամ:

Bicillin-5 իրենից ներկայացնում է բենզիլպենիցիլինի նովոկայինային աղի և Bicillin-1-ի համակցությունը՝ 1:4 հարաբերությամբ: Նշանակվում է 2 շաբաթը 1 անգամ:

Phenoxymethyl penicillin /penicillin V/ թթվակայուն կենսասինթետիկ պենիցիլին է: Կենսաափտանելիությունը կազմում է 30-60%՝ կախված է ստամոքսում սննդի առկայությունից, ստամոքսահյութի pH-ի անհատական տատանումներից: 80%-ով կապվում է արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ, միայն 20% է մնում ազատ, որի պատճառով արդյունքը արագ չի զարգանում և

ծանր ընթացքի ինֆեկցիաների դեպքում մոնոթերապիայի ձևով չի կիրառվում:

II. Կիսասինթետիկ պենիցիլիններ

Կիսասինթետիկ պենիցիլինները ստացվում են 6-ամինոպենիցիլանաթթվի քիմիական ձևափոխման շնորհիվ: Նրանց սինթեզի հիմնական նպատակներն են հանդիսացել՝

1. պենիցիլինազների նկատմամբ կայունություն /β-լակտամազներ/,
2. թթվակայունություն՝ մարսողական ճանապարհով կիրառման հնարավորություն,
3. ազդեցության ավելի լայն ոլորտ:

1. Բետա-լակտամազի նկատմամբ կայուն հակաբիոտիկներ

Իզոքսազոլպենիցիլիններ

Նեդ ոլորտի, կիսասինթետիկ պենիցիլիններ են – Oxacillin, Nafcillin: Օժտված են հետևյալ առավելություններով՝

- հատկապես ակտիվ են բենզիլպենիցիլինների նկատմամբ կայուն՝ պենիցիլինազ արտադրող ստաֆիլոկոկերի նկատմամբ /ակտիվ չեն մեթիցիլին կայուն *Staph. Aureus*-ի նկատմամբ (MRSA)/,
- Թթվակայուն են, կարելի է կիրառել մարսողական ճանապարհով:

Ազդեցության ոլորտը համանման է բենզիլպենիցիլիններին: **Օքսացիլինը** շատ վատ է ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով, կիրառվում են օրեկան 4-6 անգամ: **Նաֆցիլինը** օժտված է ավելի բարձր հակաբակտերիալ ակտիվությամբ, թափանցում է արյուն-ուղեղային պատնեշով, կարող է կիրառվել ինչպես մարսողական, այնպես էլ հարմարսողական ճանապարհներով:

2. Բետա-լակտամազի նկատմամբ զգայուն

հակաբիոտիկներ

Ամինոպենիցիլիններ

Լայն ոլորտի, բայց կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ ոչ ակտիվ կիսասինթետիկ պենիցիլիններ են – Ampicillin, Amoxicillin: Ակտիվ են ինչպես Գրամ-դրական, այպես էլ Գրամ-բացասական մանրէների նկատմամբ /սալմոնելաներ, շիգելաներ, պրոտեաների որոշ շտամներ, աղիքային ցուպիկ և այլն/, իսկ Գրամ-դրական մանրէների նկատմամբ իրենց ակտիվությամբ զիջում են բենզիլպենիցիլինին, և գերազանցում են Օքսացիլինին: Զգայուն են պենիցիլինազի նկատմամբ, հետևապես ակտիվ չեն պենիցիլինազ արտադրող ստաֆիլոկոկների նկատմամբ:

Ամպիցիլինը թթվակայուն է, ադետամոքսային համակարգից ներծծվում է դանդաղ և ոչ լիարժեք /կենսապիտանելիությունը կազմում է 40%/: Օքսացիլինից լավ է ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով: Նշանակվում է օրեկան 3-4 անգամ:

Ամպիոքսը իրենից ներկայացնում է ամպիցիլինի և օքսացիլինի համակցումը:

Ամոքսիցիլինը իր ազդեցության ոլորտով և ակտիվությամբ համանման է ամպիցիլինին, ուղղակի աղիներից ամբողջապես ենթարկվում է ներծծման: Կիրառվում է միայն մարսողական ճանապարհով:

Բոլոր կենսասինթետիկ, ինչպես նաև իզոքսազոլ-, ամինոպենիցիլիններին բնորոշ է երկրորդային դիմակայունության դանդաղ զարգացումը:

Կարբոքսիպենիցիլիններ

Լայն ոլորտի և կապտաթարախածին ցուպիկի /*Pseudomonas aeruginosa*/ նկատմամբ ակտիվ հակաբիոտիկներ են՝ Carbenicillin, Carfecillin, Ticarcillin: Ակտիվ են նաև բոլոր տեսակի պրոտեաների նկատմամբ: Ticarcillin-ը առավել ակտիվ է կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ:

Թթվաանկայուն են և գերազանցապես կիրառվում է մ/մ, մ/ե ներարկումների ձևով: Վատ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով, հիմնականում արտազատվում է մեզի միջոցով: Ազդեցության տևողությունը կազմում է 4-6 ժամ:

Միայն Carbenicillin indanyl sodium-ը թթվակայուն է և կարող է կիրառվել մարսողական ճանապարհով:

Ուրեիդոպենիցիլիններ

Լայն ոլորտ, կապտաթարախածին ցուպիկի և Klebsiella-ի նկատմամբ ակտիվ հակաբիոտիկներ են – Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin:

Ըստ կապտաթարածին ցուպիկի նկատմամբ ազդեցության ակտիվության նվազման կարբոքսի- և ուրեիդոպենիցիլինները կարելի է դասավորել հետևյալ հաջորդականությամբ՝ Piperacillin = Azlocillin > Mezlocillin = Ticarcillin > Carbenicillin:

Ուրեիդոպենիցիլինների **ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններն են՝**

- Թթվաանկայունություն և միայն հարմարսողական ճանապարհով կիրառում,
- երիկամների և լեղու միջոցով արտազատում,
- օրեկան 3 անգամ կիրառման հաճախականություն:

Կարբոքսի- և ուրեիդոպենիցիլիններին բնորոշ է դիմակայունության արագ զարգացումը:

3. Բետա-լակտամազ ընտրողական ընկճողների հետ համակցված պենիցիլինային հակաբոտիներ

β-լակտամազների հայտնաբերումից հետո, սինթեզվեցին β-լակտամազների ընտրողական ընկճողները – Clavulanic acid, Sulbactam, Tazobactam, որոնք համակցվեցին պենիցիլինային շարքի որոշ հակաբիոտիկների հետ:

Augmentin (Amoxiclav) – /ամոքսիցիլին+կլավուլանաթթու/:
Կլավուլանաթթուն անդարձելի կերպով պաշարում է II-VI տիպի β-լակտամագները: Այն ունի թույլ հակամանրէային ակտիվություն և ,ինքնասպանե մեխանիզմով պաշարում է β-լակտամագները: Արդյունավետ չէ որոշ էնտերոբակտերիաների կողմից արտադրվող I-ին տիպի β-լակտամագների նկատմամբ:

Այլ կոմբինացված պրեպարատներին են պատկանում՝ **Unazin** /ամպիցիլին+սուլբակտամ/, **Tazocin** /պիպերացիլին+տազոբակտամ/:

Պենիցիլինների կողմնակի ազդեցությունները:

Պենիցիլինային շարքի բոլոր հակաբիոտիկները /**բացի կարբոքսի-, ուրեիդոպենիցիլիններից-ունեն նեո թերապևտիկ ինդեքս**/ օժտված են թերապևտիկ լայն ինդեքսով և կարելի է կիրառել համեմատաբար բարձր դեղաչափերով:

Բոլոր պենիցիլիններին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են՝

1. Ալերգիկ ռեակցիաները /անմիջական կամ դանդաղեցված տիպի/: Եթե առկա է պենիցիլինային շարքի թեկուզ մեկ հակաբիոտիկի նկատմամբ ալերգիկ ռեակցիա, այս խմբի մյուս հակաբիոտիկների կիրառումը պետք է բացառվի:

2. Նեյրոտոքսիկ ազդեցություն /բարձր թերապևտիկ դեղաչափեր/, արտահայտվում է զարկերակային ճնշման կարգավորման խանգարումներով, տեսիլքների, զառանցանքների ձևով՝ ընդհուպ մինչև ցնցումների առաջացումամբ: Այս ամենը պայմանավորված է պենիցիլինների ԳԱԿԹ-ի նկատմամբ ներհակորդային ազդեցությամբ:

3. Աղիների դիսբակտերիոզ

4. Կեղծ թաղանթային կոլիտ, որն առավել բնորոշ է ամպիցիլինին:

Բիցիլիններին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են՝

1. ներարկման տեղերում տեղային ինֆիլտրատների առաջացում,

2. անոթային բնույթի ախտահարումներ՝ **Օնեի համախտանիշ** /երբ հակաբիոտիկը պատահմամբ ներ է մուծվում ներզարկերակային զարգացում է համապատասխան վերջույթի իշեմիա, ընդհուպ մինչև գանգրենա/, **Նիկոլաուի համախտանիշ** /հակաբիոտիկի ն/ե ներմուծման դեպքում՝ էմբոլիկ բարդությունների առաջացում/:

Կարբոքսի-, ուրեիդոպենիցիլիններին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են՝

1. սուր ինտերստիցիալ նեֆրիտ,
2. թրոմբո-, լեյկո-, նեյտրոպենիաներ, էոզինոֆիլիա,
3. հիպոկալիեմիա, հիպոկալիհիստիա, հիպերնատրիեմիա,
4. Երկրորդային դիմակայունության արագ զարգացում, որի հիմնական մեխանիզմներն են՝

- պենիցիլինազների / β -լակտամազների/ արտադրություն,
- պենիցիլին կապող սպիտակուցների կառուցվածքային փոփոխություն, օրինակ՝ մեթիցիլին կայուն Staph. Aureus /MRSA/, որի պենիցիլին կապող սպիտակուցները ունեն β -լակտամային հակաբիոտիկների նկատմամբ ցածր խնամակցություն:

- Գրամ-բացասական մանրէների պորինային անցուղիների կառուցվածքային փոփոխություններ, որոնց միջոցով հակաբիոտիկը այլևս չի կարողանում ներթափանցել ներս:

Պենիցիլինների կիրառման ցուցումները:

Բնական պենիցիլիններ՝

1. ստրեպտոկոկային ինֆեկցիաներ /ֆարինգիտ, օտիտ, քութեշ, ռևմատիզմ/,
2. պնևմոկոկային ինֆեկցիաներ,

3. սիֆիլիս,
4. դիֆտերիա,
5. փայտացում և գազային գանգրենա:

Իզոքսազոլայենիցիլիններ

Պենիցիլինազ արտադրող ստաֆոկոկոկային ինֆեկցիաներ /երբ բենզիլպենիցիլինը արդյունավետ չէ/:

Ամպիցիլին

- Աղեստամոքսային համակարգի, ներառյալ լեղուղիների ինֆեկցիաներ,
- միզասեռական ուղիների /ներառյալ գոնորեա/ ինֆեկցիաներ:

Կարբոքսի-, ուրեիդոպենիցիլիններ

Կապտաթարածին ցուպիկով, պրոտեաներով, ադիքային ցուպիկներով հարուցված ինֆեկցիաներ /պիելոնեֆրիտ, թոքաբորբեր, պերիտոնիտ և այլն/:

Աուգմենտին բետա-լակտամազ արտադրող հարուցիչներով պայմանավորված՝

- Շնչուղիների, միզասեռական համակարգի ինֆեկցիաներ,
- մաշկի, ոսկրերի, հոդերի, փափուկ հյուսվածքների բակտերիալ բնույթի ախտահարումներ,
- սեպտիկ վիճակներ:

Պենիցիլինների փոխազդեցությունը այլ խմբի դեղերի հետ:

Ֆարմակոդինամիկ առումով պենիցիլինները անհամատեղելի են մանրէականգ հակաբիոտիկների և պոլիմիքսիմների հետ:

Ցանկալի է պենիցիլինների զուգակցումը ամինոգլիկոզիդների, ցեֆալոսպորինների, մոնոբակտամների հետ:

Ֆարմակոկինետիկ առումով պենիցիլինները անհամատեղելի են ֆուրոսեմիդի, գլյուկոկորտիկոիդների հետ, քանի որ նրանք արագացնում են օրգանիզմից պենիցիլինների արտազատումը:

Ցեֆալոսպորիններ

Ցեֆալոսպորինները ինչպես և պենիցիլինները պարունակում են β -լակտամային օղակ:

Ֆարմակոդինամիկա: Մանրէասպան հակաբիոտիկներ են: Ինչպես և պենիցիլինները, կապվելով տրանսպեպտիդազների հետ, արգելակում են բջջապատի սինթեզի երրորդ փուլը՝ պեպտիդոգլիկանի պոլիմերների խաչաձև կարումը: Ի տարբերություն պենիցիլինների, ցեֆալոսպորինները կապվում են տրանսպեպտիդազի այլ հատվածների հետ, ունեն ավելի բարձր խնամակցություն ՊԿՍ հանդեպ, այդ իսկ պատճառով պենիցիլիններից տարբերվում են իրենց ազդեցության ոլորտով:

Ցեֆալոսպորինները պայմանականորեն բաժանվում են հինգ սերնդների: Այս հինգ սերնդների ընդհանուր հատկություններն են՝

- ազդեցության նույն մեխանիզմ,
- ազդեցության լայն ոլորտ,
- կայունություն ստաֆիլոկոկների β -լակտամազների նկատմամբ,
- այլ β -լակտամային հակաբիոտիկների հետ խաչաձև ակերգիկ ռեակցիաների առաջացում,
- երկրորդային դիմակայունության շատ դանդաղ զարգացումը:

Առաջին սերնդի ցեֆալոսպորիններ

Դասակարգումը՝

1. միայն հարմարողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cephalothin, Cefazolin /Kefzol/, Cephaloridine,
2. մարտողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cephalixin, Cephtadine, Cefadroxil,
3. և մարտողական և հարմարողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cepharadin:

Ազդեցության ոլորտը: Առաջին սերնդի ցեֆալոսպորինները հատկապես ակտիվ են Գրամ-դրական կոկերի, ինչպես նաև որոշ Գրամ-բացասական բակտերիաների՝ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis* նկատմամբ, ակտիվ չեն կապտախարածին ցուպիկի նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Մարտողական ուղիով կիրառվողները լավ են ներծծվում աղեստամոքսային համակարգից /50-90%/: Միջին թերապևտիկ խտությունը պահպանվում է 3-4 ժամ: Չեն ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով: Արտազատվում են երիկամներով՝ խողովակային սեկրեցիայի միջոցով:

Cefazolin /Kefzol/ Առավելապես ակտիվ է β -լակտամազ արտադրող ստաֆիլոկոկների, *Klebsiella*, *Escherichia coli* նկատմամբ: Ունի կիսատրոհման ավելի մեծ պարբերություն, քանի որ

երիկամներով դանդաղ է արտազատվում: Նշանակվում է օրեկան 2 անգամ:

Երկրորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններ

Դասակարգումը:

1. միայն հարմարստողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cefuroxime /Zinacef/, Cefoxitin, Cefamandol,
2. մարստողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cefaclor, Cefuroxime axetil:

Ազդեցության ոլորտը: Ի տարբերություն առաջին սերնդի ցեֆալոսպորինների ավելի քիչ ակտիվ են Գրամ-դրական կոկերի նկատմամբ և կայուն են Գրամ-բացասական մանրէների կողմից արտադրվող β -լակտամազների նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա:

Արյան մեջ միջին թերապևտիկ խտությունը պահպանվում է 6-8 ժամ: Չեն ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով, արտազատվում են երիկամներով՝ կծիկային քամազատման միջոցով:

Երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններ

Դասակարգումը:

1. միայն հարմարստողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftizoxime, Ceftazidime, Cefoperazone,
2. մարստողական ճանապարհով կիրառվող՝ Cefixime:

Ազդեցության ոլորտը: Երրորդ սերնդին բնորոշ է Գրամ-բացասական բակտերիաների նկատմամբ ազդեցության ավելի լայն ոլորտը, ներառյալ կապտաթարախածին ցուպիկը: Համեմատած երկրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների հետ՝ Գրամ-դրական կոկերի նկատմամբ ակտիվությունը ավելի ցածր է: Ceftazidime, Cefoperazone, Cefotaxime-ը առավել ակտիվ են *Pseudomonas aeruginosa*-ի նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Լավ են ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ /հատկապես ոսկրեր/, հեշտությանը ներթափանցում

են արյուն-ուղեղային պատնեշով /բացի Cefoperazone, Cefixime/: Արյան մեջ միջին թերապևտիկ խտությունը պահպանվում 12-24 ժամ: Այդ իսկ պատճառով նշանակվում են օրեկան 1-2 անգամ: Արտազատումը իրականանում է ինչպես երիկամների, այնպես էլ լյարդի միջոցով, այդ իսկ պատճառով զուգորդող երիկամային անբավարարության ժամանակ այս խմբի ցեֆալոսպորինների դեղաչափերը ենթակա չեն շտկման:

Չորրորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններ

Կիրառվում են միայն հարմարսողական ճանապարհով – Cefepime, Cefpirome:

Ազդեցության ոլորտը: Նախորդ սերնդի հետ համեմատած օժտված են ազդեցության ավելի մեծ ոլորտով, ավելի ակտիվ են Գրամ-դրական կոկերի նկատմամբ, օժտված են բարձր ակտիվությամբ կապտաթարախածին ցուպիկի և Գրամ-բացասական, ներառյալ β -լակտամազ արտադրող բակտերիաների նկատմամբ: Չորրորդ սերնդի ցեֆալոսպորինները ակտիվ են «բազմադեղորայքակայուն» մանրէների նկատմամբ: Պայմանավորված է նրանով, որ ավելի հեշտությամբ են ներթափանցում բջջաթաղանթով, ավելի մեծ խնամակցություն ունեն պենիցիլին կապող սպիտակուցների նկատմամբ և հարալազմատիկ տարածությունում կարող են ստեղծել ավելի բարձր խտություններ:

Ֆարմակոկինետիկա: Շատ են լավ են ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ, այդ թվում՝ ընկերքային պատնեշ և կրծքի կաթ: Արյուն-ուղեղային պատնեշով ներթափանցում են միայն ուղեղային թաղանթների բորբոքման պայմաններում: Արյան մեջ միջին թերապևտիկ խտությունը պահպանվում 3-12 ժամ, ուստի նշանակվում են օրեկան 2-3 անգամ: Գերազանցապես արտազատվում են երիկամների միջոցով՝ կծիկային քամազատմամբ, անփոփոխ վիճակում:

Հինգերորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններ

Միայն հարմարսողական ճանապարհով կիրառվող – Cefotaxime (Zevtera):

Ի տարբերություն նախորդ սերնդի ցեֆալոսպորինների օժտված է առավել լայն ազդեցության ոլորտով և ցուցաբերում է շատ բաժր խնամակցություն մի շարք բազմադեղորայքակայուն մանրէներին պատկանող ստորև նշված պենիցիլին-կապող սպիտակուցների (PBP) նկատմամբ՝

- մեթիցիլին-կայուն *Staphylococcus aureus* (MRSA)-ի 2a տարրատեսակ (PBP2a),
- *Streptococcus pneumoniae*-ի 2b տարրատեսակ (PBP2b),
- *S. Pneumoniae*-ի 2x տարրատեսակ (PBP 2x),
- *Enterococcus faecalis*-ի 5-րդ տարրատեսակ (PBP5):

Ակտիվ է նաև կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում է միայն ն/ե ինֆուզիաների ձևով, 500 մգ միանվագ դեղաչափով յուրաքանչյուր 8 ժամը մեկ անգամ: Հանդիսանում է նախադեղ, արագորեն ակտիվանում է արյան պլազմայում՝ պլազմայի ոչ սպեցիֆիկ էսթերազների մասնակցությամբ: Գերազանցապես արտազատվում է երիկամներով՝ կծիկային քամազատման միջոցով:

Ներկայումս առկա են նաև սպեցիֆիկ β -լակտամազ ընկճողների հետ համակցված ցեֆալոսպորինային շարքի հակաբիոտիկներ, որոնց է պատկանում **սուլպերազոնը** /ցեֆոպերազոն+սուլբակտամ/:

Ցեֆալոսպորինների կիրառման ցուցումները:

1. Շնչուղիների ինֆեկցիաներ /թոքաբորբ, պլևրիտ, թոքի թարախակույտ/, այդ թվում նաև բենզիլպենիցիլինի նկատմամբ կայուն: ներհիվանդանոցային բազմադեղորայքակայուն

հարուցիչներով պայմանավորված թոքաբորբեր- ընտրության դեղ է Cefotibiprole (Zevtera):

2. Բակտերիալ մենինգիտ-ընտրության հակաբիոտիկներ են երրորդ, չորրորդ սերնդի գեֆալոսպորինները:

3. Նորածինների ինֆեկցիոն հիվանդություններ:

4. Ոսկրերի, հոդերի մաշկի և փափուկ հյուսվածքների ինֆեկցիաներ: Ցանկալի են երրորդ, չորրորդ սերնդի գեֆալոսպորինները:

5. Երիկամների և միզուղիների ինֆեկցիաներ: Ցանկալի են երկորդ, երրորդ և չորրորդ սերնդի գեֆալոսպորինները:

6. Գոնորեա: Ընտրության դեղամիջոց է գեֆտրիաքսոնը:

7. Ներհիվանդանոցային, բազմադեղորայքակայուն տարբեր տեղակայման ինֆեկցիաներ, այդ թվում սեպտիցեմիաներ՝ չորրորդ սերնդի գեֆալոսպորիններ:

8. MRSA-պայմանավորված մաշկի և փափուկ հյուսվածքների ինֆեկցիաներ-հինգերորդ սերնդի գեֆալոսպորիններ:

Ցեֆալոսպորինների կողմնակի ազդեցությունները:

Առաջին սերնդի գեֆալոսպորինները օժտված են ամենամեծ թերապևտիկ լայնությամբ /բացի գեֆալոտին և գեֆալորիդին/:

1. ալերգիկ ռեակցիաներ, այդ թվում նաև՝ խաչաձև,

2. մ/մ ներարկումների ցավոտություն, մ/ե ներարկման դեպքում՝ ֆլեբիտների զարգացում: Պեր օս ընդունման դեպքում՝ դիսպեպտիկ երևույթներ,

3. նեյրոտոքսիկ ազդեցություն /նիստագմ, վարքագծի խանգարումներ, տեսիլքներ, ցնցումներ/, հանդիսանում է գեֆալոսպորինների ԳԱԿԹ-ի նկատմամբ ներհակորդության արդյունք,

4. հեպատոտքսիկ ազդեցություն, արտահայտվում է լյարդային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացմամբ /ամինոտրանսֆերազներ, լակտատդեհիդրոգենազներ, հիմնային ֆոսֆատազներ/, նույնիսկ կեղծ խոլելիթիազի պատկեր: Ցեֆալոսպորինների դադարեցումից հետո այս երևույթները անհետանում են: Սակայն լեղաքարային հիվանդության առկայության դեպքում այն կարող է սրվել և բերել բարդությունների առաջացման,

5. հեմատոտքսիկ ազդեցություն /թրոմբոցիտոպենիա, նեյտրոպենիա, կոագուլոպաթիա/, սովորաբար զարգանում է դեղորայքի բարձր խտությունների պայմաններում: Արյունահոսությունների պատճառ են հանդիսանում երկրորդ, երրորդ սերունդների կողմից էպոքսիռեուկտազ ֆերմենտի ընկճումը /վիտամին K-ի ակտիվ ձևի առաջացման ընկճում/,

6. նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն, հատկապես բնորոշ է առաջին սերնդի ցեֆալոսպորիններին, որոնք արտազատվում են խողովակային սեկրեցիայի միջոցով: Այս դեպքում մոնոօքսիդազային համակարգի ազդեցությամբ երիկամների խողովակների էպիթելում կարող են գոյանալ էպոքսիդներ, որոնք վնասում են մոտակա խողովակիկների բջջաթաղանթները,

7. Կեղծ-թաղանթային կոլիտ, գերազանցապես բնորոշ է Cefotibiprole (Zevtera),

8. անտաբիոսանման ազդեցություն /ացետալդեհիդի դեհիդրոգենազի ակտիվության նվազում/, ուստի ցեֆալոսպորիններով բուժման ընթացքում վտանգավոր է ակոհոլի կիրառումը, քանի որ այն կարող է հանգեցնել դեմքի կարմրության, հաճախասրտության, փսխման, դիարեաների զարգացման:

Կարբապենեմներ

Դասակարգումը:

1. Առաջին սերունդ – Imipenem:

2. Երկրորդ սերունդ – Meropenem:
3. Երրորդ սերունդ – Biapenem, Ertapenem, Doripenem:
4. Չորրորդ սերունդ, բերանացի կիրառման – Faropenem:

Ֆարմակոդինամիկա: Ազդեցության մեխանիզմը համանման է պենիցիլինների և ցեֆալոսպորինների ազդեցության մեխանիզմին՝ ընկճում են բջջապատի սինթեզի երրորդ փուլը: Այլ բետա-լակտամային հակաբիոտիկներից տարբերվում են հետևյալ առանձնահատկություններով՝

1. առավել արագ ներթափանցում մանրէների բջջաթաղանթներով, քանի որ, ունեն փոքր մոլեկուլյար չափսեր, ներթափանցման համար օգտագործում են ոչ միայն թաղանթային պորինային սպիտակուցները, այլ նաև հատուկ D₂-սպիտակուցները,

2. ավելի մեծ խնամակցություն պենիցիլին-կապող սպիտակուցների նկատմամբ, այդ թվում այլ բետա-լակտամային հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն,

3. Գրամ-դրական և Գրամ-բացասական մանրէների նկատմամբ արտահայտված հետհակաբիոտիկային ազդեցություն, որը տևում է 7-10 ժամ, որի ընթացքում կենսունակ մանրէները չեն կարող բազմանալ և մակրոօրգանիզմի իմունոլոգիական գործոնների ազդեցությամբ արագորեն ոչնչանում են,

4. Գրամ-բացասական մանրէների կողմից էնդոտոքսինի սինթեզի և ձերբագատման ընկճում:

Ազդեցության ոլորտը:

Մանրէասպան ազդեցության **ուլտրալայն ոլորտով** հակաբիոտիկներ են: Ակտիվ են Գրամ-դրական Գրամ-բացասական, աէրոբ, անաէրոբ մանրէների նկատմամբ: Ազդեցության ոլորտը համարժեք է հետևյալ չորս տարբեր խմբերի հակաբիոտիկների

զուգակցմանը՝

երրորդ

սերնդի

ցեֆալոսպորիններ+ամինոգլոխիկոգլիկոներ+մետրոնիդազոլ+ամպիցիլին
:

Բացառություն է կազմում Ertapenem-ը, որը ակտիվ չէ կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Բոլոր կարբապենեմները կիրառվում են միայն հարմարստողական ճանապարհով՝ մ/մ, ն/ե: Բացառություն է կազմում Faropenem-ը, որը կիրառվում է միայն մարստողական ճանապարհով: Վատ են կապվում արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ, օժտված են տեղաբաշխման մեծ ծավալով: Լավ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով /բացառություն Faropenem/: Երիկամների մոտակա խողովակների խոզանակավոր երիզում իմիպենեմը դեհիդրոպետիդազ 1 ֆերմենտի մասնակցությամբ քայքայվում է՝ առաջացնելով նեֆրոտոքսիկ արգասիքներ: Այդ իսկ պատճառով իմիպենեմը գերազանցապես կիրառվում է դեհիդրոպետիդազ 1-ը ընկճողի՝ ցիլաստատինի հետ կոմբինացված՝ Tienam, Primaxin վաճառքային անուններով: Մյուս սերնդի կարբապենեմները երիկամներում չեն վերածվում նեֆրոտոքսիկ միացությունների:

Կարբապենեմների արտազատումը գերազանցապես իրականանում է երիկամների միջոցով:

Կիրառման ցուցումները:

Կարբապենեմները հանդիսանում են պահեստային հակաբիոտիկներ, որոնք կիրառվում են միայն ծանր ինֆեկցիաների էմպիրիկ բուժման նպատակով:

1. Ներորովայնային աերոբ-անաերոբ բնույթի «վիրահատական ինֆեկցիաներ», ընտրության կարբապենեմներ են Meropenem, Biapenem, Ertapenem:

2. Գինեկոլոգիական ինֆեկցիաներ /ծննդաբերությունից, կեսարյան հատումից հետո/, նախորոք պետք է բացառել քլամիդիոզը:

3. Մենինգիտ, բացառություն Faropenem:

4. Շնչուղիների ինֆեկցիաներ: Սուր սինուսիտների, քրոնիկ բրոնխիտների դեպքում ընտրության դեղ է Faropenem-ը, իսկ ներհիվանդանոցային և թոքերի արհեստական օդահարությամբ առցանցված թոքաբորբերի դեպքում՝ Doripenem:

5. Միզուղիների բարդացած ինֆեկցիաներ:

6. Նորածնային ինֆեկցիաներ:

7. Ոսկրերի, հոդերի, մաշկի, փափուկ հյուսվածքների բարդացած ինֆեկցիաներ:

8. Սեպսիս:

9. Նեյտրոպենիայով զուգորդվող ինֆեկցիաներ:

Կողմնակի ազդեցությունները:

Չնայած ազդեցության ուլտրալայն ոլորտի, կարբապենեմները քիչ թունային հակաբիոտիկներ են և ցուցաբերում են հետևյալ կողմնակի ազդեցությունները՝

1. ալերգիկ ռեակցիաներ, շատ հազվադեպ խաչաձև,

2. սուպերինֆեկցիաներ /կանդիդոզ/,

3. 1% դեպքերում մեզի կարմիր գունավորում,

4. նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն /իմիպենեմ/,

5. երիկամային անբավարարության առկայության պայմաններում գերդեղաչափումը կարող է հանգեցնել ցնցումների առաջացման:

Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ դանդաղ:

Մոնորակտամներ

Ներկայումս այս խումբը համալրված է միայն մեկ հակաբիոտիկով՝ Aztreonam:

Ֆարմակոդինամիկա: Ազդեցության մեխանիզմը համանման է β -լակտամային այլ հակաբիոտիկների ազդեցությանը: Հանդիսանում է մանրէասպան հակաբիոտիկ:

Ազդեցության ոլորտը նեղ է, գերազանցապես ակտիվ է *Գրամ-բացասական*, այդ թվում բետա-լակտամազ արտադրող միկրոօրգանիզմների նկատմամբ: Ակտիվ չէ անաէրոբների և *Գրամ-դրական* մանրէների նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Ազդրեոնամը կիրառվում է միայն հարմարսողական՝ մ/մ և ն/ե: Մ/մ ներարկումների ժամանակ կենսապիտանելիությունը կազմում է 100%: Շատ լավ է ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ և օրգաններ, այդ թվում ընկերքային պատնեշ և կրծքի կաթ: Արյուն-ուղեղային պատնեշ ներթափանցում է միայն ուղեղային թաղանթների բորբոքման առկայության դեպքում: Նշանակվում է օրեկան 3-4 անգամ: Արտազատումը իրականանում է երկկամներով՝ անփոփոխ վիճակում:

Կիրառման ցուցումները:

Հանդիսանում է պահեստային հակաբիոտիկ, կիրառվում է գրամ-բացասական աէրոբ մանրէներով հարուցված սեպսիսի, պերիտոնիտի, միզուղիների բարդացած ինֆեկցիաների, մենինգիտների բուժման նպատակով: Ոլորտի ընդլայնման նպատակով հաճախ զուգակցվում է այլ հակաբիոտիկների հետ:

Կողմնակի ազդեցությունները: Ազդրեոնամը օժտված է ցածր տոքսիկությամբ, հազվադեպ կողմնակի ազդեցություններից են՝

1. ալերգիկ ռեակցիաները, հազվադեպ խաչաձև,
2. արյան մակարդեղիության խանգարումները /պրոթրոմբինային ինդեքսի իջեցում/,

3. հեպատիտ, դեղնուկ, արյան մեջ լյարդային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացում /ԱԼԱՏ, ԱՍԱՏ/,

4. շատ ավելի հազվադեպ կեղծ թաղանթային կոլիտ:

Միկրոօրգանիզմների կողմից **Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է դանդաղ և հազվադեպ:** Առկա է խաչաձև կայունություն ամփնոզիկոզիդների նկատմամբ:

Մակրոլիդային հակաբիոտիկներ

Մակրոլիդները իրենց մոլեկուլի հիմքում պարունակում են մակրոցիկլային լակտոնային օղակ: Տարբերում են մակրոլիդների երեք սերունդներ՝

1. Առաջին սերունդ – Erythromycin, Oleandomycin

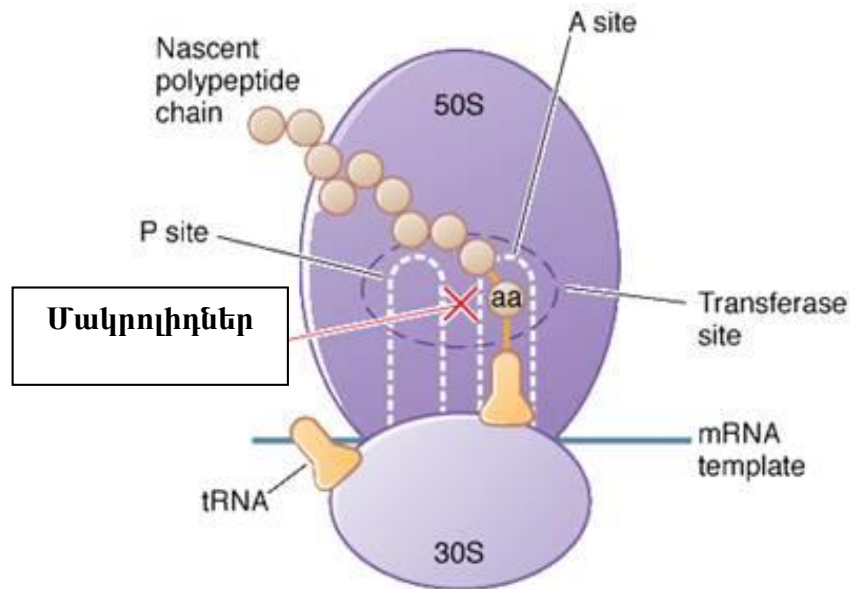
2. Երկրորդ սերունդ – Roxithromycin, Spiramycin, Clarithromycin

3. Երրորդ սերունդ – Azithromycin /Sumamed/

Դասակարգման հիմքում ընկած է ազդեցության ոլորտը, ֆարամակոկինետիկ առանձնահատկությունները և կողմնակի ազդեցությունները:

Ֆարմակոդինամիկա: Մակրոլիդները, դարձելի կերպով միանալով ռիբոսոմների 50-S ենթամիավորների հետ, ընկճում են բակտերիաների սպիտակուցների սինթեզը /հատկապես մեծ պեպտիդային շղթա ունեցող սպիտակուցների սինթեզը/: Այս դեպքում հիմնականում խաթարվում է ամինաթթուների տրանսլուկացիոն գրոծընթացները և սկզբնական՝ նախաձեռնող կոմպլեքսների առաջացումը: Ազդեցությունը ուժեղանում է հիմնային pH-ի պայմաններում: Հանդիսանում են **մանրէակաճ հակաբիոտիկներ:** Օժտված են մաս իմունոմոդուլացնող ակտիվությամբ հատկապես

մակրոֆագերի նկատմամբ, մեծացնում են վերջիններիս քեմոտակտիկ ակտիվությունը: Որոշ մակրոլիդներ /էրիթրոմիցին, կլարիտրոմիցին/ օժտված են նաև հակաբորբոքային ազդեցությամբ, ինչը պայմանավորված է նրանց հակաօքսիդանտային ակտիվությամբ: Ազիտրոմիցինի հակաբորբոքային ազդեցությունը պայմանավորված է նաև նրանով, որ նա խթանում է գլյուկոկորտիկոիդների սինթեզը:



Ազդեցության ոլորտը լայն է, ընդգրկում է Գրամ-դրական կոկերը, սպիրոխետները դիֆտերիայի, կապույտ հազի հարուցիչները: Ակտիվ են նաև ներբջջային հետևյալ հարուցիչների նկատմամբ՝ քլամիդիա, ուրեապլազմա, միկոպլազմա, լեգիոնելա, ռիկետսիա: Երկրորդ և երրորդ սերնդի մակրոլիդները ունեն ազդեցության ավելի լայն ոլորտ: Այսպես կլարիտրոմիցինը և ազիտրոմիցինը ակտիվ են նաև *Helicobacter Pylori*-ի նկատմամբ, իսկ ռոքսիտրոմիցինը՝ տոքսոպլազմայի հարուցիչի նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Մակրոլիդները գերազանցապես կիրառվում են մարսողական ճանապարհով, որոշները՝ նաև ն/ե ճանապարհով /էրիթրոմիցինի ֆոսֆատ, կլարիտրոմիցին/: Ե/մ կամ մ/մ չեն կիրառվում քանի որ ներարկումները շատ ցավոտ են և

ներարկման տեղերում գոյանում են տեղային բորբոքային բնույթի ախտահարումներ: Ներքին ընդունման դեպքում կենսաապիտանելիությունը կազմում է 30-70%: Բոլոր մակրոլիդները կարելի է ընդունել անկախ սննդից, բացի էրիթրոմիցինից: Հաբերը խորհուրդ է տրվում խմել հանքային ջրով: Անկայուն և 60-70% կապվում են արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ և արագորեն պոկվելով վերջիններիցս, հեշտությամբ ներթափանցում են տարբեր հյուսվածքներ /երկրորդ և երրորդ սերնդի մակրոլիդները ավելի լավ/, այդ թվում նշիկներ, ներքին, միջին ականջ, շնային տարբեր խոռոչներ: Այս պարագայում ազիտրոմիցինի տեղաբաշխման ծավալը առավելագույնն է և կազմում է 30 լ/կգ: Մակրոլիդները կուտակվում են ֆագոցիտար բջիջներում, որտեղ նրանց խտությունը 13-20 անգամով կարող է գերազանցել արտաբջջային հեղուկում նրանց խտությունից: Այդ իսկ պատճառով արդյունավետ են մաս ներբջջային հարուցիչների նկատմամբ: Մակրոլիդները լավ են թափանցում մաս ընկերքային պատնեշով: Քանի որ քիչ թունային հակաբիոտիկներ են անհրաժեշտության դեպքում կարող են կիրառվել հղիության ընթացքում: Անցնում են մաս կրծքի կաթ, հետևապես պետք է հրաժարվել կրծքով կերակրումներից: Մակրոլիդները շատ վատ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով: Ըստ սերունդների մակրոլիդների կիրառման հաճախականություններն են կազմում՝

- ❖ առաջին սերունդ – օրեկան մինչև 4 անգամ,
- ❖ երկրորդ սերունդ – օրեկան 2-3 անգամ,
- ❖ երրորդ սերունդ – օրեկան 1 անգամ: Այս դեպքում

Azithromycin-ի կիսաարտազատման ժամանակը կազմում է 50 ժամ: Ուստի բուժման միջին կուրսը տևում է երեք օր:

Մակրոլիդները հիմնականում արտազատվում են լեղու միջոցով:

Կիրառման ցուցումները:

1. Ոչ ծանր աստիճանի տոնզիլիտ, օտիտ, սինուսիտներ, բրոնխիտ, լիմֆանգիտ, մաստիտ և այլն: Հատկապես այն դեպքում, երբ պենիցիլինները և ցեֆալոսպորինները արդյունավետ չեն կամ առկա է անտանելիություն նրանց նկատմամբ:

2. Կապույտ հազ և դիֆտերիա:

3. Զլամիդիաներով հարուցված թոքաբորբեր և կոնյուկտիվիտ, այդ թվում և նորածնային:

4. Միկոպլազմայով, լեգիոնեւաներով,
մորաքսելաներով հարուցված թոքաբորբեր:

5. Առաջնային սիֆիլիս և գոնորեա:

6. Խոլեցիստիտ, էնտերիտ, կոլիտ:

7. Միզուղիների ինֆեկցիաներ:

8. Տոքսոպլազմոզ՝ ռոքսիտրոմիցին:

9. Խոցային հիվանդություն՝ կլարիտրոմիցին, ավելի հազվադեպ՝ ազիտրոմիցին:

Կողմնակի ազդեցությունները: Մակրոլիդները հանդիսանում են քիչ տոքսիկ հակաբիոտիկներ: Հնարավոր կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում՝ ստոմատիտը, գինգիվիտները, խոլեստազը: Հազվադեպ սրտի ռիթմի խանգարումներ, կապված Q-T ինտերվալի երկարաձգման հետ: Ն/ե ներմուծման դեպքում հնարավոր է ժամանակավոր խլության առաջացում:

Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ արագ, այդ իսկ պատճառով մակրոլիդներով բուժման կուրսը պետք է լինի կարճ /առավելագույնը՝ յոթ օր/: Դիմակայունությունը կրում է խաչաձև բնույթ: Դիմակայունության զարգացման մեխանիզմներն են՝

❖ Մանրէի բջջից մակրոլիդի հեռացման ակտիվ մեխանիզմի ձեռքբերում (efflux pump),

❖ Էնտերոբակտերիաների կողմից մակրոլիդները քայքայող էսթերազների արտադրություն,

❖ Մեթիլ-տրասնֆերազ ֆերմենտով հիմնական թիրախի՝ ռիբոսոմի 50-S ենթամիավորի կառուցվածքային փոփոխություն՝ մեթիլացում:

Նոր սերնդի մակրոլիդներ

Կետոլիդներ

Կետոլիդները ստացվել են Էրիթրոմիցինի կառուցվածքային մոդիֆիկացայի հետևանքով, որի շնորհիվ ձեռք են բերել ազդեցության առավել լայն ոլորտ: Ակտիվ են մակրոլիդ-դիմակայուն մանրէների նկատմամբ, քանի որ միաժամանակ կապվում են ռիբոսոմի երկու՝ 50S և 30S ենթամիավորների հետ: Ընկճում են նաև նոր ռիբոսոմների գոյացումը:

Կետոլիդներին բնորոշ է նաև երկրորդային դիմակայունության առավել դանդաղ զարգացումը, քանի որ այս պարագայում efflux քառք դիմակայունության մեխանիզմը չի գործում:

Ներկայումս գործնական լայն կիրառում է ստացել **Telithromycin** հակաբիոտիկը՝ **Ketek** վաճառքային անվանմամբ: Cethromycin և Solithromycin-ը դեռևս գտնվում են կլինիկական փորձարկումների շրջանում:

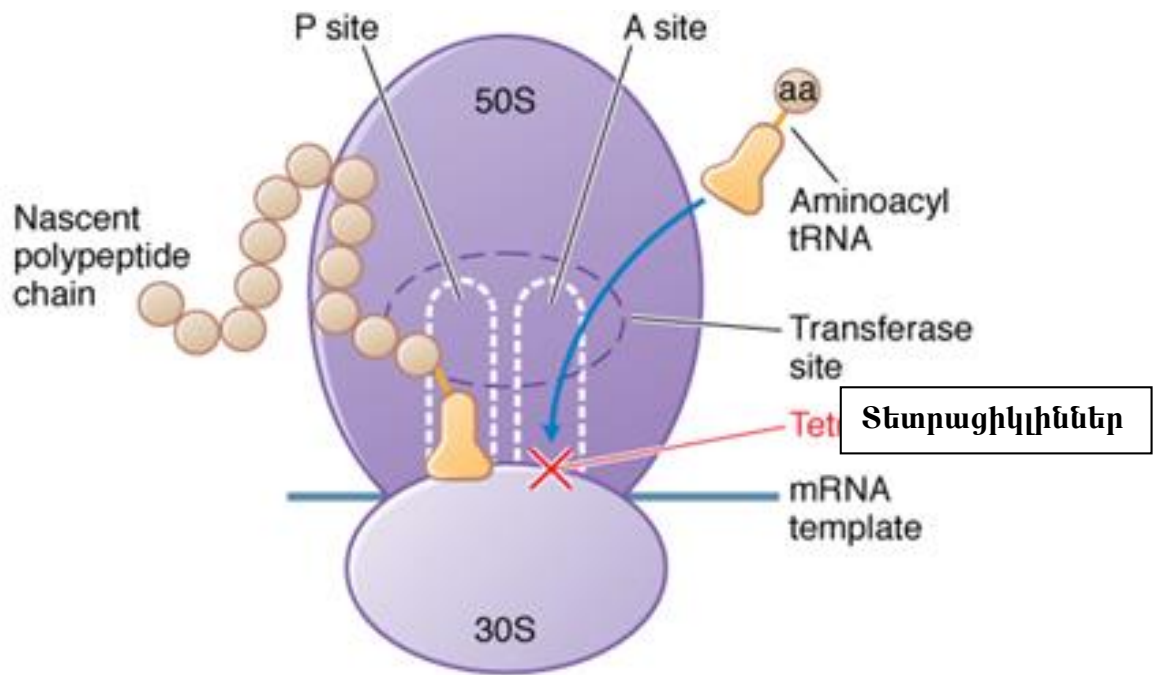
Տետրացիկլիններ

Դասակարգումը՝

1. Բնական տետրացիկլիններ – Oxytetracycline, Tetracycline
2. Կիսասինթետիկ տետրացիկլիններ – Methacycline /Rondomycine/, Doxycycline /Unidox/, Minocycline, Demeclocycline

Ֆարմակոդինամիկա: Տետրացիկլինները ներթափանցում են մանրէային բջիջ պորինային անցուղիների /Գրամ-բացասական/ կամ ԱԵՖ-կախյալ փոխադրիչային համակարգերի /ակտիվ տրանսպորտ/ միջոցով և կուտակվում ներբջջային: Առավել ճարպալույծ տետրացիկլինները /դոքսիցիկլին, մինոցիկլին/ ներթափանցում են նաև պասիվ դիֆուզիայի միջոցով:

Դարձելիորեն միանալով ռիբոսոմի 30-S ենթամիավորի հետ՝ տետրացիկլինները ընկճում են մանրէների սպիտակուցների սինթեզը: Հիմնականում պաշարում են փՈՆԹ-ի միացումը ռիբոսոմի հետ և սինթեզվող սպիտակուցի աճող շղթայում կանխում են նոր ամինաթթուների ավելացումը: Բացի այդ, կապվելով Mg^{2+} , Ca^{2+} իոնների հետ առաջացնում են խելատային միացություններ, որի արդյունքում ընկճում են մետաղ-կախյալ տարբեր ֆերմենտային համակարգեր: Առավել ակտիվ են բազմացող միկրոօրգանիզմների նկատմամբ: Հանդիսանում են **մանրէակաճ** հակաբիոտիկներ:



Ազդեցության ոլորտը լայն է: Ակտիվ են Գրամ-դրական, Գրամ-բացասական կոկերի, սպիրոխետների, բացիլյար և ամեոբային դիզենտերիայի, որովայնային տիֆի հարուցիչների, ներքջային հարուցիչների՝ ռիկետսիաներ, քլամիդիա, ուրեոպլազմա նկատմամբ: Ակտիվ են նաև հատուկ վտանգավոր ինֆեկցիաների հետևյալ հարուցիչների նկատմամբ՝ ժանտախտ, տուլյարեմիա, բրուցելյոզ, խոլերա, բորելիոզ, սիբիրյան խոց: Դոքսիցիկլինը ակտիվ է նաև *Helicobacter Pylori*-ի նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Բոլոր տետրացիկլինները նշանակվում են մարսողական ճանապարհով, սակայն օքսիտետրացիկլինը կիրառվում է տեղային, տետրացիկլինը կարելի է ներմուծել նաև մ/մ ճանապարհով, իսկ դոքսիցիկլինը՝ նաև ն/ե ճանապարհով: Ներքին ընդունման դեպքում բնական տետրացիկլինների կենսաապիտանելիությունը կազմում է 50%: Այս խմբի հակաբիոտիկները առավել լավ են ներծծվում, երբ կիրառվում են ուտելուց 1-1,5 ժամ առաջ կամ ուտելուց 3 ժամ հետո, քանի որ սննդի կազմի մեջ մտնող բաղադրիչների, երկաթի, ալյումինիումի, մագնեզիումի հետ առաջացնում է անլուծելի կոմպլեքսներ:

Տետրացիկլինները չի կարելի խմել կաթի հետ, քանի որ կաթի կազմի մեջ մտնող կալցիումական իոնների հետ նույնպես առաջացնում է անլուծելի կոմպլեքսներ: Ներքին ընդունման դեպքում կիսասինթետիկ տետրացիկլինների կենսապիտանելիությունը կազմում է 100%: Կոմպլեքսագոյացման հավանականությունը այս խմբի տետրացիկլինների մոտ ավելի ցածր է:

Կիսասինթետիկ տետրացիկլինները լավ են կապվում արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ: Բոլոր տետրացիկլինները լավ են ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ և շնային խոռոչներ /թոքամզային, սինովիալ, ասցիտային հեղուկներ/: Լավ են ներթափանցում նաև ընկերքային պատնեշով /չի կարելի կիրառել հղիության ընթացքում/, ինչպես նաև կրծքի կաթ /կաթում խտությունը հավասար է մոր արյան պլազմայում խտությանը/, այդ իսկ պատճառով պետք է հրաժարվել կրծքի կաթով կերակրումներից: Լավ են ներթափանցում բջիջներ, ուստի ակտիվ են նաև ներբջջային հարուցիչների նկատմամբ: Բոլոր տետրացիկլինները վատ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով /նույնիսկ մենինգիտների ժամանակ/: Բացառություն է կազմում մինոցիկլինը:

Ամենաերկարատև ազդող տետրացիկլիններն են դոքսիցիկլինը և մինոցիկլինը, որոնք նշանակվում են օրեկան 1 անգամ:

Բոլոր տետրացիկլինները արտազատվում են և երիկամների, և լյաղի միջոցով, բացի դոքսիցիկլինից և մինոցիկլինից, որոնք գրեթե 90%-ով արտազատվում են լեղու միջոցով: Այդ իսկ պատճառով նրանք չեն կիրառվում լյարդային անբավարարության ժամանակ, սակայն կարելի է կիրառել երիկամային անբավարարության ժամանակ:

Կիրառման ցուցումները:

1. հատուկ վտանգավոր ինֆեկցիաներ՝ խոլերա, ժանտախտ, սիբիրյան խոց, բրուցելյոզ, տուլյարեմիա, բորելիոզ,

2. ռիկետսիոզներ /բժավոր տիֆ, քյու-տենդ/,
3. օստեոմիելիտ, ինֆեկցիոն արթրիտներ /այդ թվում նաև գոնոկոկային/,
4. քլամիդիոզ՝ ռեակտիվ արթրիտ և Ռեյտերի հիվանդություն /ուրեթրո - աչքա - հոդային համախտանիշ/,
5. միկոպլազմային թոքաբորբ,
6. ուրոգենիտալ ինֆեկցիաներ՝ հարուցված քլամիդիաներով, միկոպլազմայով, տրեպոնեմայով, գոնոկոկով,
7. մաշկի և փափուկ հյուսվածքների ինֆեկցիաներ, առաջին ընտրության հակաբիոտիկ է մինոցիկլինը,
8. անսիմպտոմ և ինվազիվ /ադիքային/ ամեբիազ,
9. ստամոքսի խոցային հիվանդություն /դոքսիցիկլին/:

Կողմնակի ազդեցությունները: Տետրացիկլինները տոքսիկ հակաբիոտիկներ են, չունեն ընտրողական ազդեցություն և խախտում են ինչպես միկրոօրգանիզմների, այնպես էլ մակրոօրգանիզմի բջիջների կիսումը:

1. Նախ և առաջ վնասվում են արագ կիսվող բջիջները, որն արտահայտվում է արյունաստեղծման ընկճումով /թրոմբոցիտոպենիա, լեյկոպենիա, անեմիա/, սպերմատոգենեզի, ինչպես նաև աղիների, մաշկի էպիթելիալ բջիջների կիսման խանգարումով /դիսպեպսիաներ, էռոզիաներ, խոցեր, ստոմատիտ, գլոսիտ, մալաբսորբցիա, դերմատիտ, ֆոտոսենսիբիլիզացիա/: Մետացիկլինը չի առաջացնում ֆոտոսենսիբիլիզացիա:

2. Կատաբոլիկ ազդեցություն: Արտահայտվում է սպիտակուցների սինթեզի խանգարումով /հիպոտրոֆիա, ինֆեկցիաների նկատմամբ դիմակայունության նվազում, նյարդամկանային գրգռափոխանցման խանգարում/:

3. Հեպատոտոքսիկ ազդեցություն:

4. Ֆանկոնիի համախտանիշ՝ ժամկետն անց տետրացիկլինների կիրառման դեպքում:

5. Ոսկրերի և ատամների զարգացման խանգարում: Երեխաների մոտ կարող է զարգանալ «տետրացիկլինային ատամների» համախտանիշը, որն արտահայտվում է երկու տարեկանից բարձր հասակում դեղին ատամների ծկլտմամբ /տետրացիկլինային ատամներ/, որոնք ունեն ոչ կանոնավոր ձև և տեղակայում, կարիեսի նկատմամբ հակվածություն:

6. Դոքսիցիկլինի արագ և/ե ներարկումը կարող է հանգեցնել սրտային անբավարարության և կոլապսի զարգացման: Պատճառը հանդիսանում է արյան կալցիումական իոնների արագ կապումը:

7. Ներգանգային ճնշման բարձրացում և մենինգիզմի երևույթներ վաղ հասակի երեխաների մոտ:

8. Վեստիբուլյար օտոտոքսիկ ազդեցություն, որն առավել բնորոշ է մինոցիկլինին:

9. Ոչ շաքարային դիաբետ՝ դեմեկլոցիկլինը հանդիսանում է հակադիուրետիկ հորմոնի ներհակորդ:

10. Տերատոգեն ազդեցություն:

11. Դիսբակտերիոզ, կանդիդոզ, կեղծ թաղանթային կոլիտ

Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է բավականին դանդաղ և կրում է խաչաձև բնույթ: Մեխանիզմներն են՝

- մանրէի թափանցելիության նվազում տետրացիկլինի նկատմամբ կամ հատուկ պոմպերի (efflux pump) ձեռքբերում, որոնց միջոցով հակաբիոտիկը դուրս է մղվում բջջից դուրս,

- ռիբոսոմի կապը տետրացիկլինի հետ խանգարող սպիտակուցի սինթեզ,

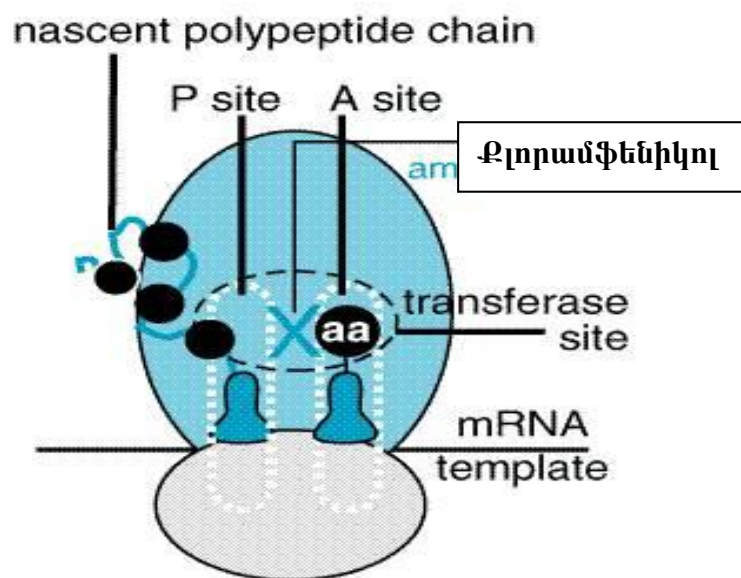
- առավել հազվադեպ՝ տետրացիկլինը քայքայող ֆերմենտների սինթեզ:

Քլորամֆենիկոլ /լեոմիցետին/

Քլորամֆենիկոլը սինթեզվում է *Streptomyces venezuelae* սնկերի կողմից: Ստացվում է ինչպես գաղութային հեղուկից, այնպես էլ սինթետիկ ճանապարհով:

Ներկայումս կիրառվում են լեոմիցետինի հետևյալ պրեպարատները՝ լեոմիցետին հիմք, լեոմիցետին-ստեարատ, լեոմիցետին-պալմիտատ, լեոմիցետին-սուկցինատ:

Ֆարմակոդինամիկա: Լեոմիցետինը ներթափանցում է միկրոօրգանիզմ ինչպես պասիվ, այնպես էլ հեշտացված դիֆուզիայի միջոցով: Միանալով ռիբոսոմների 50-S ենթամիավորի հետ՝ ընկճում է պեպտիդիլտրանսֆերազը, որի հետևանքով խաթարվում է պեպտիդային կապերի առաջացումը, հետևապես միկրոօրգանիզմների սպիտակուցների սինթեզը: **Ֆարմակոլոգիական ազդեցությունը մանրէականգ է:**



Ազդեցության ոլորտը: Քլորամֆենիկոլը շատ լայն ոլորտի հակաբիոտիկ է, ակտիվ է Գրամ-դրական, Գրամ-բացասական, էնտերոբակտերիաների, որոշ ներբջջային՝ ռիկետսիաներ, քլամիդիա և հատուկ վտանգավոր ինֆեկցիաների՝ տուլյարեմիայի, բրուցելյոզի

հարուցիչների նկատմամբ: Ցուցաբերում է մանրէասպան ազդեցություն «b» տիպի հեմոֆիլի ցուպիկի, պնևմոկոկերի և մենինգոկոկերի որոշ շտամների նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Լևոմիցետին-հիմքը, լևոմիցետին-ստեարատը և լևոմիցետին-պալմիտատը նշանակվում են մարսողական ճանապարհով, իսկ լևոմիցետին-սուկցինատը ն/ե, ավելի հազվադեպ մ/մ ճանապարհով: Լևոմիցետին-հիմքը կարելի է նշանակել նաև ուղիղ-աղիքային մոմիկների ձևով:

Լևոմիցետին-հիմքը շատ լավ է ներծծվում աղեստամոքսային համակարգից, կենսաափստանելիությունը կազմում է 90%, սակայն այն օժտված է շատ դառը համով և կարող է առաջացնել փսխում: Մինչդեռ լևոմիցետին-ստեարատը և լևոմիցետին-պալմիտատը չունեն դառը համ, սակայն կարող են ներծծվել միայն լիպազների ազդեցությամբ եթերների հիդրոլիզից հետո: Լևոմիցետին-սուկցինատը ի սկզբանե ինակտիվ է և վատ է թափանցում տարբեր հյուսվածքներ, քանի որ ջրալույծ է: Երիկամների, թոքերի, լյարդի հիդրոլազների մասնակցությամբ վեր է ածվում լևոմիցետին-հիմքի և միայն դրանից հետո ցուցաբերում է իր դեղաբանական էֆեկտները:

Արյան մեջ քլորամֆենիկոլի առավելագույն խտության հասունացման ժամանակը /1 ժամ/, նույնն է ինչպես մարսողական, այնպես էլ հարմարսողական ճանապարհներով կիրառելիս, ավելին մարսողական ճանապարհով կիրառման դեպքում պրեպարատի կենսաափստանելիությունը կարող է լինել նույնիսկ ավելին: Դա պայմանավորված է նրանով, որ լևոմիցետին-սուկցինատը դանդաղ է վերածվում լևոմիցետին-հիմքի՝ կախված հիդրոլազների ակտիվությունից, բացի այդ ջրալույծ լևոմիցետին-սուկցինատի ներմուծված դեղաչափի մոտ 60%-ը արագորեն հեռանում է երիկամներով՝ անփոփոխ վիճակում: Այդ իսկ պատճառով գերադասելի է նշանակել մարսողական ճանապարհով, բացառություն

այն դեպքերի /անգուսպ փախումներ, ցնցումներ, օր՝ մենինգիտի ժամանակ/, երբ մարտողական ճանապարհի կիրառումը անհնար է:

Լավ է կապվում է արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ: Լևոմիցետին-հիմքը լավ է ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ /այդ թվում արյուն-ուղեղային և ընկերքային պատնեշ, հակացուցված է հղիներին/, շնային խոռոչներ /թոքամզային, սինովիալ, որովայնամզային/ և կրծքի կաթ: Գերազանցապես տեղաբաշխվում է ներքջջային, այդ իսկ պատճառով արդյունավետ է ներքջջային հարուցիչների նկատմամբ: Հյուսվածքներում նրա խտությունը կարող է գերազանցել պլազմայի խտությանը /բացի աչքի ոսպնյակից/: Լևոմիցետին-հիմքի խտությունը ողնուղեղային հեղուկում կազմում է ամենաբարձրը մարտողական ճանապարհով կիրառելիս:

Լևոմիցետին-հիմքը գերազանցապես կենսաձևափոխվում է լյարդում՝ գլյուկուրոնացման ճանապարհով, որի արդյունքում գոյանում է ջրալույծ /ոչ ակտիվ/ մետաբոլիտ, որն էլ հիմնականում արտազատվում է երկամների միջոցով: Միայն 10%-ը անփոփոխ և ակտիվ հիմքի ձևով արտազատվում է մեզի միջոցով՝ ստեղծելով նրանում բավարար հակամանրէային խտություն:

Լևոմիցետին-հիմքը կիրառվում է օրեկան 4 անգամ:

Կիրառման ցուցումները:

1. բակտերիալ մենինգիտ /հեմոֆիլային, մենինգոկոկային, պնևմոկոկային/, ուղեղի աբսցես,
2. համակարգային սալմոնելյոզ /տիֆոիդ տենդ/,
3. ռիկետսիոզներ,
4. ներակնային ինֆեկցիաներ,
5. յերսինիոզ,
6. ռեակտիվ արթրիտ, Ռեյտերի հիվանդություն,
7. դիզենտերիա, բրուցելյոզ, տուլյարեմիա:

Կողմնակի ազդեցությունները: Լևոմիցետինը շատ տոքսիկ հակաբիոտիկ է, ունի նեղ թերապևտիկ ինդեքս, այդ իսկ պատճառով

համարվում է պահեստային հակաբիոտիկ: Նրա կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում՝

1. Ալերգիկ ռեակցիաներ:

2. Միելոտոքսիկ ազդեցություն քլորամֆենիկոլի կիրառումից 3- 5 օր անց կարող է տեղի ունենալ արյունաստեղծման էրիթրոցիտար ծիլի ընկճում, որը բերում է սակավարյունության զարգացման: 10-14 օր անց արդեն կարող է զարգանալ արյունաստեղծման հատիկաբջջային և մեգակարիոցիտար ծիլերի ընկճում, ինչը զուգորդվում է լեյկոպենիայով, նեյտրոպենիայով, թրոմբոցիտոպենիայով: Պրեպարատի կիրառման դադարեցումից հետո ուսկրածուծի ընկճման երևույթները վերականգնվում են 2-3 շաբաթվա ընթացքում, քանի որ դեղաչափ - և ժամանակ-կախյալ են: Սակայն 1:24000 – 1:40000 հաճախականությամբ կան գենետիկապես նախատրամադրված մարդիկ, որոնք հակված են առաջացնելու լեյկոցետինի տոքսիկ մետաբոլիտներ: Այս դեպքում լեյկոցետինի ցանկացած դեղաչափերը նույնիսկ միանվագ կիրառումը բուժման առաջին օրերից սկսած կամ ավելի հաճախ կիրառման դադարեցումից 2/5 շաբաթ-3/6 ամիս անց կարող են բերել անդարձելի միելոտոքսիկ ախտահարումների զարգացման՝ տոտալ հիպոպլաստիկ սակավարյունություն, ագրանուլոցիտոզ, որոնք հետագայում մեծ հաճախականությամբ կարող են բերել լեյկեմիայի զարգացման: Այդ իսկ պատճառով քլորամֆենիկոլով բուժման ընթացքում պետք է կատարել հեմատոլոգիական շարունակական հսկողություն, և չի կարելի նշանակել ուսկրածուծի ընկճված ֆունկցիայով հիվանդներին:

3. Սուր դեղորայքային հեմոլիզ՝ պայմանավորված գլյուկոզ-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազի անբավարարությամբ:

4. Ոչ հեմոլիտիկ սակավարյունություն՝ պայմանավորված ուրիդինդիֆոսֆոզյուկուրոնային տրանսֆերազի անբավարարությամբ:

5. Երկաթ-պակասային սակավարյունություն պայմանավորված է քլորամֆենիկոլի կողմից ֆերոքելատազ ֆերմենտի ընկճմամբ: Այս ֆերմենտը նպաստում է երկաթի ներառմանը հեմի կազմի մեջ:

6. «Մոխրագույն» կոլապս ի հայտ է գալիս անհասների, նորածինների և 2-3 ամսեկան երեխաների մոտ: Պատճառն է սրտամկանի միտոքոնդրիումներում շնչառական ֆերմենտների սինթեզի և ֆունկցիայի խանգարումը: Կարող է ունենալ մահացու ելք:

7. Ծայրամասային ներիտներ:

8. Դիսպեպտիկ երևույթներ և անոռեկտալ համախտանիշ /երբ կիրառվում է լեոմիցետինը մոմիկների ձևով/:

9. Յարիշ-Հերքսհեյմերի համախտանիշ՝ էնդոտոքսիկ շոկ:

10. Վերքերի ապաքինման դանդաղեցում:

11. Ալոպեցիա:

12. Դիսբակտերիոզ:

Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է դանդաղ և չունի խաչաձև բնույթ: Մեխանիզմներն են՝

- ացետլտրանսֆերազ ֆերմենտի սինթեզ, որը ենթարկում է քլորամֆենիկոլին ացտիլացման: Արդյունքում ացետիլ-քլորամֆենիկոլը չի կարող միանալ մանրէի ռիբոսոմի համապատասխան ենթամիավորի հետ,

- քլորամֆենիկոլի նկատմամբ մանրէի թաղանթի թափանցելիության նվազում:

Ամինոգլիկոզիդային հակաբիոտիկներ

Դասակարգումը՝

- Առաջին սերունդ – Streptomycin, Neomycin, Minomycin, Kanamycin
- Երկրորդ սերունդ – Gentamicin /Garamicin/
- Երրորդ սերունդ – Tobramycin, Amikacin, Sisomicin
- Չորրորդ սերունդ – Isepamycin

Դասակարգման հիմքում ընկած է ազդեցության ոլորտը և երկրորդային դիմակայունության զարգացման առանձնահատկությունները:

Բոլոր ամինոգլիկոզիդային հակաբիոտիկները ընդհանուր օրինաչափություններն են՝

1. հանդիսանում են մանրէասպան հակաբիոտիկներ և առավել ակտիվ են հիմնային pH-ում,
2. խախտում են մանրէների սպիտակուցների սինթեզը,
3. ակտիվ են աէրոբ Գ-րամ-բացասական մանրէների նկատմամբ, բայց առանձին ներկայացուցիչների մոտ ոլորտը առանձնահատուկ է,
4. հանդիսանում են սուլֆատային աղեր, որոնք ջրալույծ են, լուծույթները կարող են մնալ կայուն ամիսներով,
5. լուծույթներում գտնվում են իոնիզացված վիճակում, այդ իսկ պատճառով մարսողական ուղիով կիրառելիս չեն ներծծվում, տեղաբաշխվում են միայն արտաբջջային, չեն ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով,
6. արտազատվում են մեզի միջոցով, անփոփոխ վիճակում՝ կծիկային քամազատան միջոցով,

7. ունեն նեղ թերապևտիկ ինդեքս, օժտված են օտո- և նեֆրոտոքսիկ ազդեցություններով

8. բնորոշ է մասնակի խաչաձև դիմակայունությունը.

մեկ ամինոգլիկոզիդի նկատմամբ դիմակայուն մանրէն կարող է զգայուն լինել այլ ամինոգլիկոզիդի նկատմամբ:

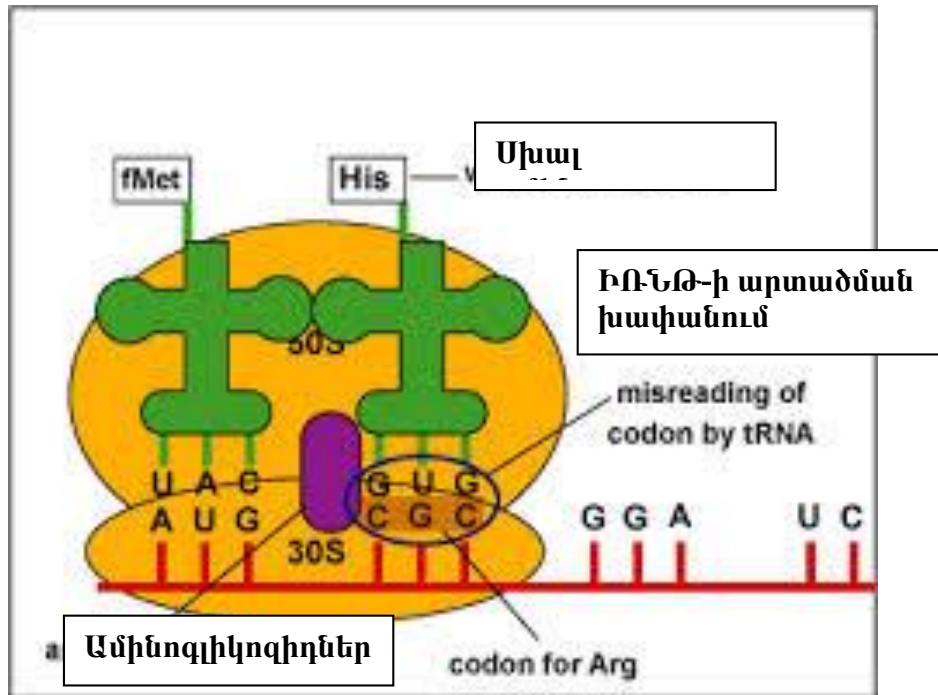
Ֆարմակոդինամիկա: Ամինոգլիկոզիդների ներթափանցումը միկրոօրգանիզմ հանդիսանում է բազմափուլային գործընթաց: Առաջին փուլում ամինոգլիկոզիդները հեշտությամբ ներթափանցում են Գրամ-բացասական մանրէների պորինային անցուղիների միջոցով, երկրորդ փուլում՝ մանրէի ցիտոպլազմատիկ թաղանթով ներթափանցումը ակտիվ գործընթաց է և պահանջում է թթվածին: Ուստի անաէրոբ պայմաններում ամինոգլիկոզիդները ակտիվ չեն, այդ իսկ պատճառով ակտիվ չեն անաէրոբ միկրոօրգանիզմների նկատմամբ: Ներթափանցման գործընթացը առավել արագ ընթանում է հիմնային միջավայրում: Ամինոգլիկոզիդները անդարձելի կերպով միանում են ռիբոսոմի 30S-ենթամիավորի հետ, իսկ ստրեպտոմիցինը՝ 50S-ի հետ: Ընդ որում ամինոգլիկոզիդները առաջացնում են ռիբոսոմների ֆունկցիոնալ վնասում և խափանում են սպիտակուցի սինթեզը հետևյալ երեք մեխանիզմներով՝

- մՌՆԹ /իՌՆԹ/-ի արտաձման խափանում, որի հետևանքով սպիտակուցի կազմի մեջ ի հայտ են գալիս սխալ ամինաթթուներ, որը հանգեցնում է ոչ ֆունկցիոնալ, նույնիսկ տոքսիկ սպիտակուցների գոյացման: Այս պարագայում խախտում են նաև ցիտոպլազմատիկ թաղանթի կազմի մեջ մտնող սպիտակուցների սինթեզը /հետևապես նաև ցիտոպլազմատիկ թաղանթի կառուցվածքը և ֆունկցիան/,

- պեպտիդների գոյացման խախտում,

- պոլիսոմների պատռում և ոչ ֆունկցիոնալ մոնոսոմների գոյացում:

Ամինոգլիկոզիդների դեղաբանական ազդեցությունը մանրէասպան է:



Ազդեցության ոլորտը լայն է: Ակտիվ են Գրամ-բացասական էնտերոբակտերիաների, որոշ Գրամ-դրական կոկերի /հիմնականում ստաֆիլոկոկերի/ նկատմամբ: Ստրեպտոմիցինը և կանամիցինը ակտիվ են նաև տուբերկուլյոզի, տուլյարեմիայի և ժանտախտի հարուցիչների նկատմամբ: Նեոմիցինը և բոլոր երկրորդ, երրորդ և չորրորդ սերնդի ամինոգլիկոզիդները ակտիվ են նաև *Pseudomonas aeruginosa*-ի նկատմամբ:

Իզեպամիցինը, հանդիսանալով չորրորդ սերնդի ամինոգլիկոզիդ, ակտիվ է նաև ագինետոբակտերիաների, ցիտրոբակտերների, լիստերիաների, մոկարդիաների, մորգանելաների նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Գերազանցապես կիրառվում են հարմարստողական ճանապարհով մ/մ, ն/ե՝ դանդաղ շիթային կամ կաթիլային՝ ինֆուզիայի ձևով /30-60ր/ կամ տեղային՝ քսուքների, որոշ դեպքերում նաև մարստողական ճանապարհով, քանի որ վատ են ներծծվում աղիներից: Տեղաբաշխման ծավալը կազմում է 0,15-0,3լ/կգ՝

գերազանցապես տեղաբաշխվում են արյան պլազմայում և/կամ արտաբջջային տարածությունում, ուստի գերդեղաչափման պարագայում հեմոդիալիզի կազմակերպումը արդյունավետ է: Չեն ներթափանցում բջիջներ, արդյունավետ չեն ներբջջային ինֆեկցիաների դեպքում: Վատ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով և մայրական կաթ: Ամփնոզիկոզիդները հեշտությամբ ներթափանցում են առատ արյունամատակարարում և ինտենսիվ մետաբոլիզմ ունեցող հյուսվածքներ՝ ըկերքային պատնեշ, ներքին ականջ և երիկամներ: Ներքին ականջից և երիկամներից ամփնոզիկոզիդների կիսաարտազատման ժամանակը կարող է հասնել մինչև 350 ժամ: Այդ պատճառով ամփնոզիկոզիդներով բուժման կրկնակի կուրսը պետք է նշանակվի առնվազն 4 շաբաթ ինտերվալով:

Ամփնոզիկոզիդները չեն ենթարկվում կենսաձևափոխման, հիմնականում արտազատվում են երիկամներով՝ անփոփոխ վիճակում:

Կիրառման ցուցումները:

Կիրառման բացարձակ ցուցումներն են՝

1. Շնչուղիների բարդացած ինֆեկցիաներ:
2. Բարդացած ներորովայնային ինֆեկցիաներ՝ պերիտոնիտ, որովայնի խոռոչի արքցես:
3. Միզուղիների բարդացած ինֆեկցիաներ /սուր պիելոնեֆրիտ, ուրոսեպսիս, երիկամի կարբունկուլ/: Ամփնոզիկոզիդների արդյունավետության բարձրացման համար մեզը կարելի է հիմնայնացնել:
4. Սեպտիցեմիա, էնդոկարդիտ /հատկապես ստաֆիլոկոկերով հարուցված/:
5. Մենինգիտներ, այս դեպքում ամփնոզիկոզիդները ներմուծվում են էնդոլյումբալ ճանապարհով:
6. Օստեոմիելիտ:

7. Անախտանիշային ամեբիազ /միայն մոնոմիցին/:
8. Տուբերկուլոզ, տուլարեմա, ժանտախտ, բրուցելլոզ /ստրեպտոմիցին, կանամիցին/:
9. Կոնյուկտիվիտներ:
10. Պիոդերմիա:

Կիրառման հարաբերական ցուցումներն են՝

1. Որովայնի խոռոչի օրգանների վիրահատություններից առաջ աղիների սանացիա, էնտերոբակտերիաներով հարուցված աղիքային ինֆեկցիաների /հատկապես նեոմիցին/:

2. Ինֆեկցիոն հիվանդության զուգորդումը լյարդի ախտահարումների հետ, քանի որ ամինոգլիկոզիդները չեն ենթարկվում կենսաձևափոխման լյարդում:

3. Թ-լակտամային հակաբիոտիկների նկատմամբ ալերգիկ ռեակցիաների առկայություն:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. Ալերգիկ ռեակցիաներ:
2. Օտոտոքսիկ ազդեցություն: Ամինոգլիկոզիդները առաջացնում են կորտիան օրգանի թելիկավոր բջիջների և լսողական նյարդի դեգեներատիվ փոփոխություններ: Ստրեպտոմիցինին և գենտամիցինին առավելապես բնորոշ են վեստիբուլյար խանգարումների առաջացումը /քայլվածքի փոփոխություններ/, մյուս ամինոգլիկոզիդներին՝ կոխլեար խանգարումներ /խլություն, մնչև մեկ տարեկան երեխաներին՝ խուլիամրություն/: Օտոտոքսիկ ազդեցության կանխման նպատակով զուգահեռաբար կարելի է կիրառել լիզոսոմալ թաղանթները կայունացնող միջոցներ՝ կոկարբոքսիլազ, ադենոզինեռֆոսֆաթու:

3. Նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն, դարձելի ինտերստիցիալ նեֆրիտի զարգացմամբ:

Ամինոգլիկոզիդների օտո- և մեֆրոտոքսիկ ազդեցությունների զարգացման նպաստող գործոններն են հանդիսանում՝

❖ Արյան պլազմայում ամինոգլիկոզիդների բուժիչ դեղաչափերի երկարատև գերազանցում /նույնսիկ չնչին/:

❖ Երիկամների ախտահարումներ, որոնք նպաստում են ամինոգլիկոզիդների կուտակմանը:

❖ Զուգահեռաբար ամինոգլիկոզիդների հետ այլ օտո- և մեֆրոտոքսիկ դեղերի կիրառում:

4. Նյարդամկանային հաղորդականության պաշարում /կուրարեանման ազդեցություն/, որն արտահայտվում է ստոծանու և այլ շնչառական մկանների թուլության զարգացմամբ: Պայմանավորված է ամինոգլիկոզիդների կողմից N-խոլինընկալիչների սինթեզի և նրանց՝ ացետիլխոլինի նկատմամբ զգայունության նվազմամբ:

5. Աղիների ներծծող ֆունկցիայի խանգարում և մալաբսորբցիայի համախտանիշի զարգացում:

6. Պոլիներիտներ:

7. Ֆլեբիտներ:

Առավել արտահայտված մեֆրո-, օտոտոքսիկ, ինչպես նաև կուրարեանման ազդեցություններով օժտված է նեոմիցինը: Այդ պատճառով կիրառվում է միայն ներքին ընդունման /էնտերիտներ, աղիների սանացիա/ և տեղային ձևով /պիոդերմիա, կոնյուկտիվիտներ/:

Երկրորդային դիմակայունության զարգացման արագությունը տարբեր է առանձին սերնդների մոտ:

Դիմակայունության զարգացման մեխանիզմներն են՝

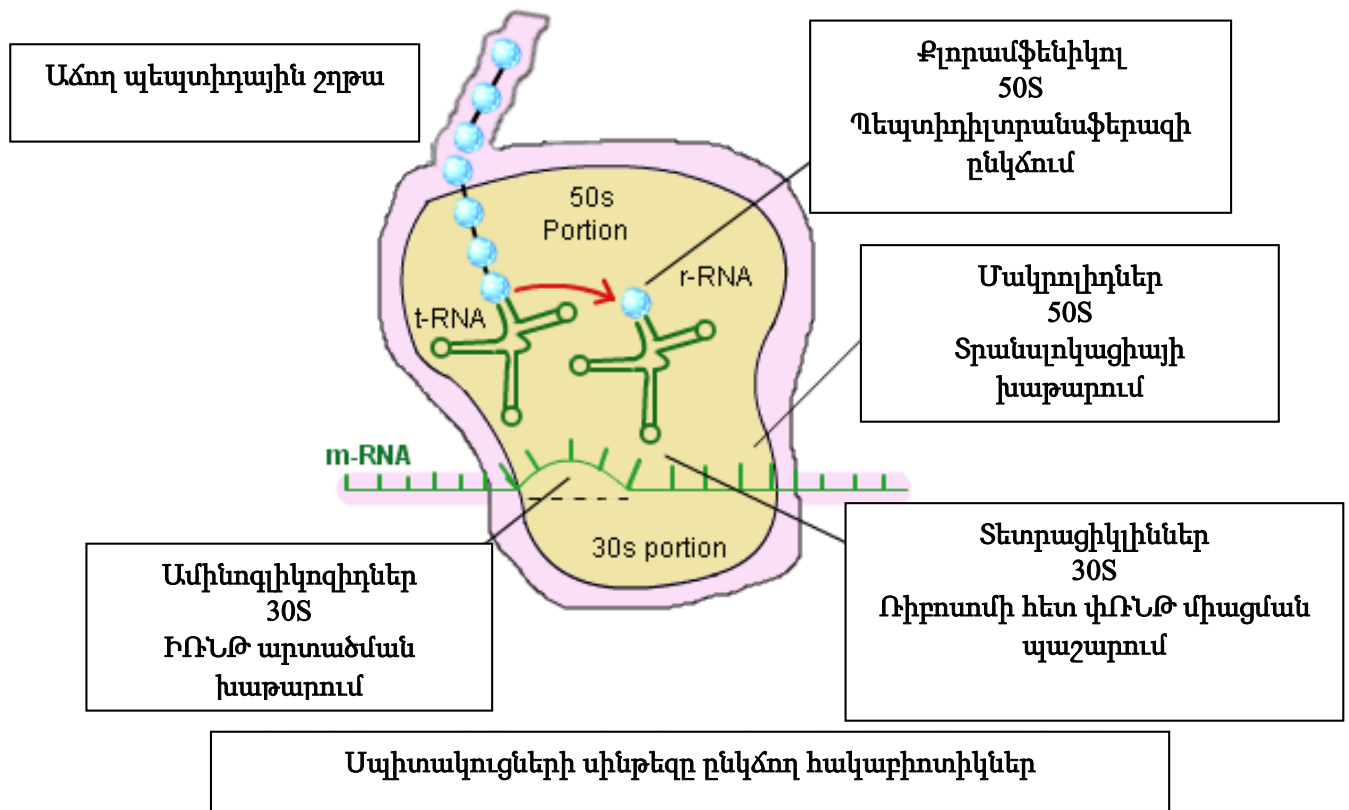
1. ամինոգլիկոզիդները քայքայող ֆերմենտների արտադրություն՝ ացետլտրանսֆերազ, ֆոսֆոտրանսֆերազ,

նուկլեոտիդիլտրանսֆերազ: Նշված ֆերմենտներից յուրաքանչյուրը ունի 4-6 ենթատեսակ կամ մոդիֆիկացիաներ: Առաջին սերնդի ամինոգլիկոզիդները զգայուն են 15 ֆերմենտների նկատմամբ, երկրորդ սերունդը՝ 10, իսկ երրորդ և չորրորդ սերունդները՝ միայն 3 ֆերմենտների նկատմամբ: Ուստի եթե երրորդ սերնդի հակաբիոտիկը արդյունավետ չէ, երկրորդ սերնդի և առավել ևս առաջին սերնդի ամինոգլիկոզիդները չեն կարող լինել արդյունավետ: Ամենաարագը զարգանում է «ստրեպտոմիցինային» տիպի երկրորդային դիմակայունությունը: Նույնիսկ կարող են առաջանալ բակտերիաների ստրեպտոմիցին-կախյալ տեսակներ, որոնց աճի և բազմացման համար անհրաժեշտ է ստրեպտոմիցին:

2. ռիբոսոմալ համապատասխան թիրախի կառուցվածքային փոփոխություն,

3. ամինոգլիկոզիդները դեպի մանրէային բջիջ փոխադրող համակարգերի փոփոխություն՝ պորինային անցուղիների անցանելիության նվազում:

Բացառություն են նեոմիցինը և գենտամիցինը, որոնց նկատմամբ երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ դանդաղ:

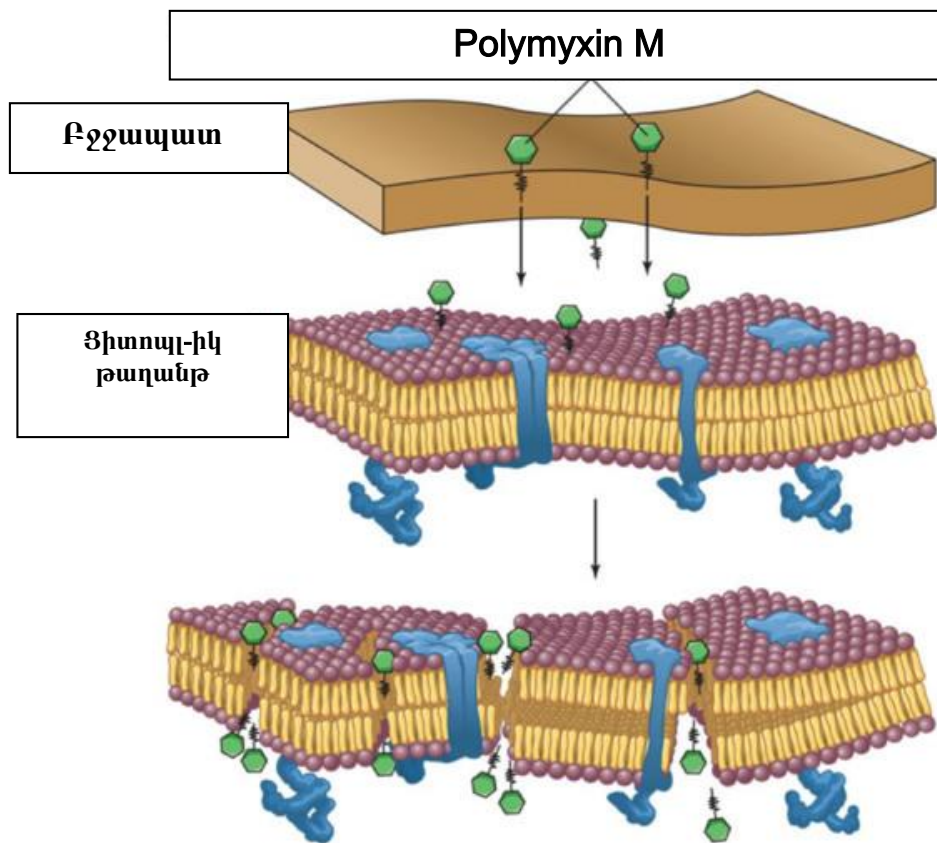


Ֆիկլիկ պոլիպեպտիդներ /պոլիմիքսիններ/

Քիմիական առումով պոլիմիքսինները պատկանում են ցիկլիկ պոլիպեպտիդների շարքին: Այս խմբին են պատկանում՝ Polymyxin M, Colistin, Bacitracin, Tyrothricin, Daptomycin:

Գերազանցապես կիրառվում է Polymyxin M-ը:

Ֆարմակոդինամիկա: Պոլիմիքսինները ունեն մեծ խնամակցություն Գրամ-բացասական բակտերիաների ցիտոպլազմատիկ թաղանթի ֆոսֆոլիպիդների նկատմամբ: Տեղակայվում են Գրամ-բացասական բակտերիաների ցիտոպլազմատիկ թաղանթի ֆոսֆոլիպիդների և սպիտակուցների միջև՝ առաջացնելով թաղանթի պատռում կամ կեղծ ծակոտիների առաջացում, որի հետևանքով բջջի ներքին պարունակությունը արտահոսում է դուրս: Հանդիսանում են **մանրէասպան** հակաբիոտիկներ, ակտիվ են միայն արտաբջջային դասավորված մանրէների նկատմամբ:



Ազդեցության ոլորտը: Ազդեցության ոլորտը նեղ է, ընդգրկում է միայն Գրամ-բացասական բակտերիաները, այդ թվում էնտերոբակտերիաները /աղիքային ցուպիկ, շիգելաներ, սալմոնելաներ/, կապտաթարախածին ցուպիկը:

Ֆարմակոկինետիկա: Polymyxin M-ը նշանակվում է մարսողական ճանապարհով և տեղային: Աղեստամոքսային համակարգից վատ է ներծծվում և աղիներում ստեղծում է բարձր խտություն: Հարմարողական ճանապարհով չի կիրառվում, քանի որ առաջացնում է ծանր նեյրո – և նեփրոտոքսիկ էֆեկտներ:

Կիրառման ցուցումները:

1. Էնտերոկոլիտներ՝ հարուցված կապտաթարախածին ցուպիկով, աղիքային ցուպիկով, շիգելաներով,
2. վիրահատությունից առաջ աղիների սանացիա,

3. տեղային՝ մաշկի տարաբնույթ թարախային բնույթի ախտահարումներ:

Կողմնակի ազդեցություններ:

1. Սուպերինֆեկցիաներ:

2. Համակարգային արյունահոսք անցնելու դեպքում /հնարավոր է չնչին չափով ներծծվի աղիներից և վնասված մաշկից/ նեֆրո- և նեյրոտոքսիկ ազդեցություն՝ նյարդամկանային պաշարում:

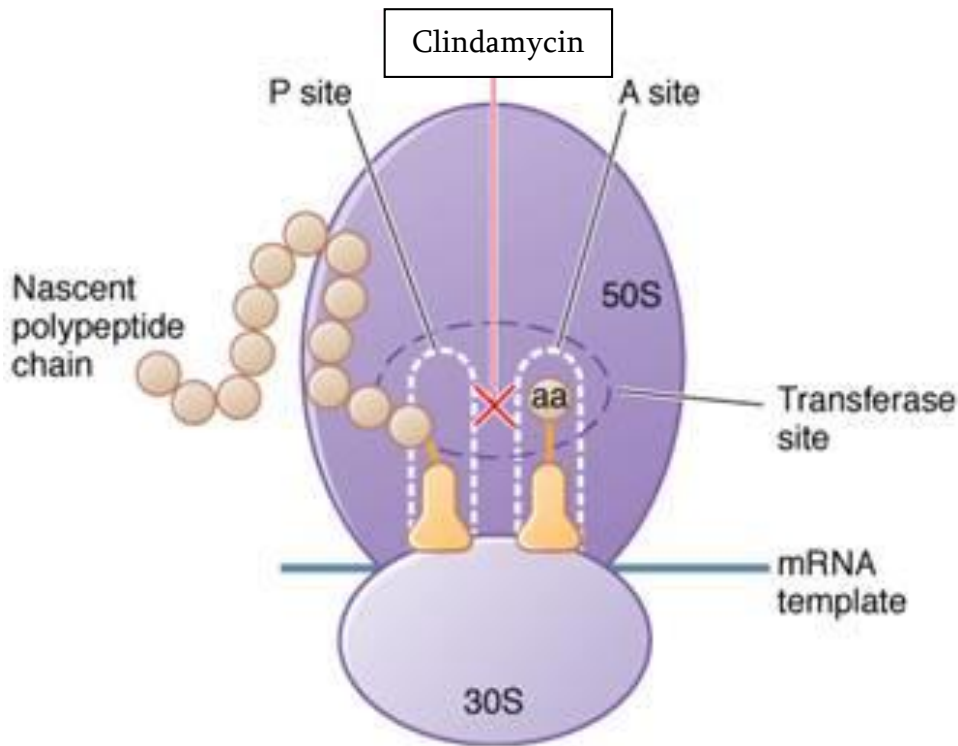
Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ դանդաղ, չկա խաչաձև դիմակայունություն:

Դապտոմիցինը ակտիվ է միայն Գրամ-դրական բակտերիաների նկատմամբ, ներառյալ MRSA: Կիրառում է միայն ն/ե ճանապարհով: Հանդիսանում է պահեստային հակաբիոտիկ:

Լինկոզամիդներ

Այս խմբին են պատկանում բնական հակաբիոտիկ Lincomycin-ը և նրա կիսասինթետիկ ածանցյալ՝ Clindamycin-ը:

Ֆարմակոդինամիկա: Ընկճում են բակտերիաների սպիտակուցի սինթեզը՝ կապվելով ռիբոսոմի 50S ենթամիավորի 23S ենթամիավորի հետ և հանգեցնելով ռիբոսոմից պեպտիդիլ-փՌՆԹ-կոմպլեքսի վաղաժամ տրոհմանը: Հանդիսանում են **մանրէակաճ հակաբիոտիկներ:**



Ազդեցության ոլորտը: Ակտիվ են Գրամ-դրական /*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*/, անաէրոբների նկատմամբ /*Bacteroides fragilis*/ նկատմամբ: Ակտիվ չեն աէրոբ Գրամ-բացասական բակտերիաները:

Ֆարմակոկինետիկա: Clindamycin-ը լավ է ներծծվում աղեստամոքսային համակարգից, լավ է ներթափանցում կմախքային մկաններ, ոսկրային հյուսվածք և հոդեր, չի ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով, կուտակվում է նեյտրոֆիլներում և բազոֆիլներում:

Կիրառման ցուցումները:

Հանդիսանում են պահեստային հակաբիոտիկներ, կիրառվում են՝

1. պենիցիլինի նկատմամբ պերզիաների առկայության դեպքում կամ պենիցիլինի նկատմամբ կայուն Գրամ-դրական բակտերիաներով հարուցված ինֆեկցիաների բուժման նպատակով՝ թոքաբորբեր, օստոմիելիտ, հոդերի ինֆեկցիաներ, ատամնաբուժական պրակտիկայում,

2. անաէրոբ կամ խառը, *Bacteroides fragilis* հարուցիչներով պայմանավորված ինֆեկցիաներ /որովայնային, կոնքի խոռոչի կամ թոքի արցեսներ/:

Կողմնակի ազդեցությունները`

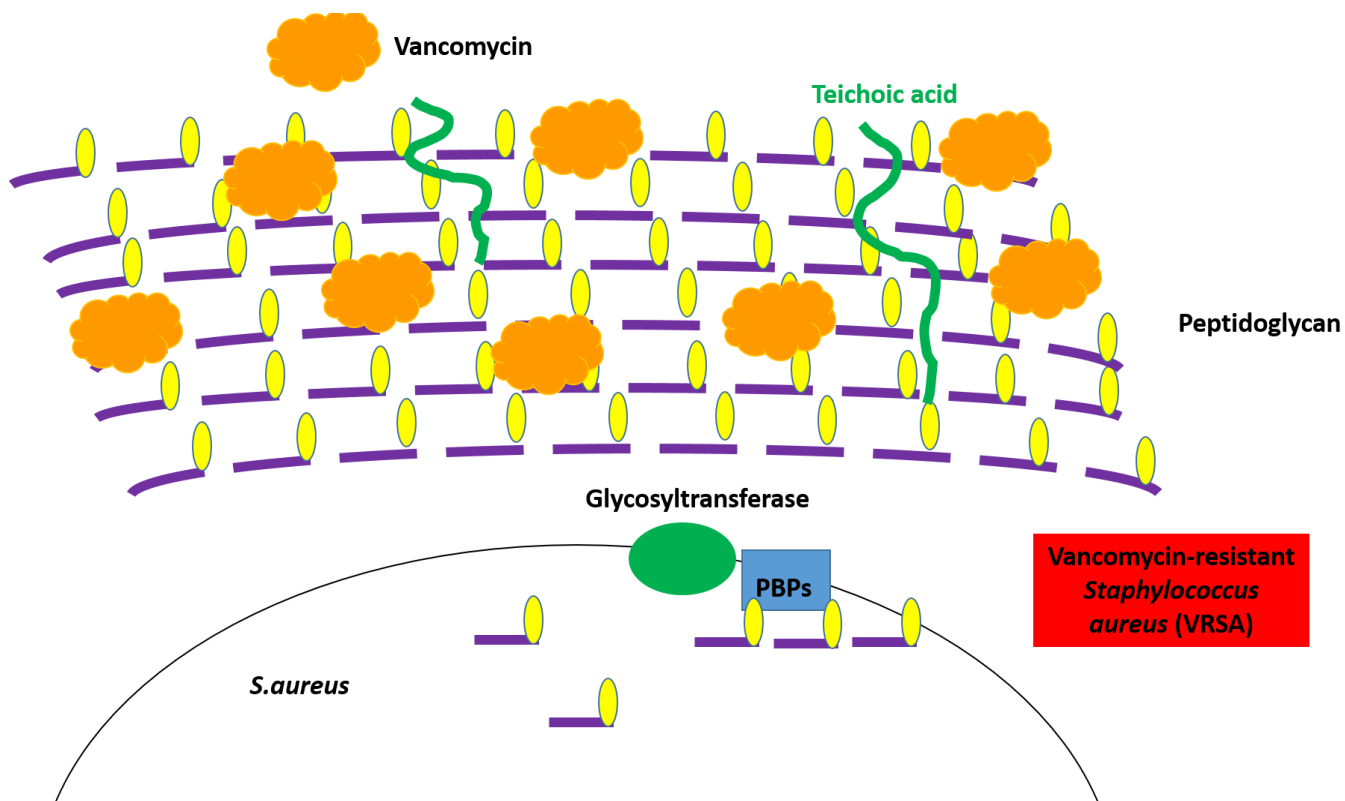
1. Արյունաստեղծման ընկճում` լեյկոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա,
2. *Clostridium difficile* հարուցված կեղծ թաղանթային կոլիտ:

Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ արագ և կրում է խաչաձև բնույթ` մակրոլիդների նկատմամբ: Այդ պատճառով հանդիսանում են պահեստային հակաբիոտիկներ:

Գլխուպեպտիդներ

Այս խմբին է պատկանում Vancomycin-ը:

Ֆարմակոդինամիկա: Վանկոմիցինը ընկճում է բակտերիայի բջջապատի սինթեզը: Միանալով պեպտիդոգլիկանային միավորների ծայրային երկպեպտիդային հաջորդականության հետ կանխում է այս միավորների հավաքագրումը` պոլիմերիզացիան: Վանկոմիցինը խափանում է նաև բջջաթաղանթի թափանցելիությունը և ազդում է ՌՆԹ-ի սինթեզի վրա: Հանդիսանում է **մանրէասպան** հակաբիոտիկ:



Ազդեցության ոլորտը: Ակտիվ է Գրամ-դրական կոկերի (այդ թվում MRSA), աերոբների և անաերոբների (այդ թվում Clostridium difficile) նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Վանկոմինիցինը վատ է ներծծվում աղեստամոքսային համակարգից, այդ պատճառով կիրառվում է ն/ե: Ն/ե ներմուծման դեպքում օժտված է մեծ տեղաբաշխման ծավալով, լավ է ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ և խոռոչներ, այդ թվում արյուն-ուղեղային պատնեշով, հատկապես մենինգիտների ժամանակ: Արտազատվում է երիկամներով՝ կծիկային ֆիլտրման եղանակով, անփոփոխ վիճակում:

Կիրառման ցուցումները: Պենիցիլինի նկատմամբ կայուն Գրամ-դրական կոկերով (այդ թվում MRSA) հարուցված ինֆեկցիաներ, էնտերոկոլիտներ, կեղծ թաղանթային կոլիտ:

Կողմնակի ազդեցությունները: Վանկոմինիցինը օժտված է շատ նեղ թերապևտիկ ինդեքսով, որը սահմանափակում է նրա կիրառումը: Կողմնակի ազդեցություններն են՝

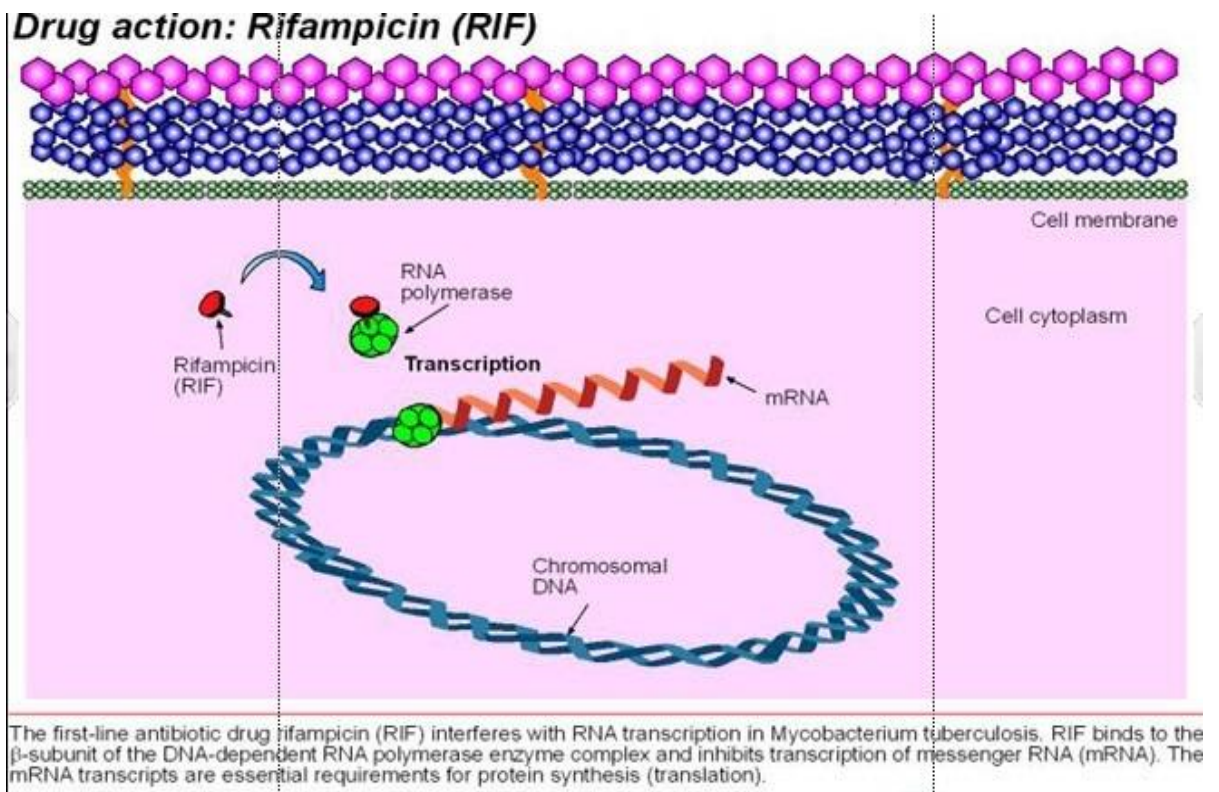
1. օտոտոքսիկ ազդեցություն՝ լսողական նյարդի անվերադարձ ախտահարում, անդարձելի խլություն,
2. նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն,
3. «կարմիր մարդու համախտանիշ», ի հայտ է գալիս վանկոմիցինի արագ և/ե ներմուծման դեպքում, արտահայտվում է հիստամինի ձերբագատման խթանմամբ պայմանավորված մարմնի արտահայտված կարմրության և էրիթեմատոզ ցանի առաջացմամբ,
4. արագ և/ե ներմուծման դեպքում զարկերակային ճնշման անկում /հիստամինի ձերբագատում/,
5. նեյտրոպենիա, թրոմբոցիտոպենիա:

Այս խմբի նորագույն հակաբիոտիկներից է նաև Teicoplanin-ը: Տարբերակող հատկանիշներին են պատկանում գերազանցապես Գրամ-դրական բակտերիաների նկատմամբ ակտիվությունը (այդ թվում MRSA), մեծ կիսատրոհման ժամանակը (40-60 ժամ), ավելի ցածր թունայնությունը:

Ռիֆամիցիններ

Ռիֆամիցինների կիսասինթետիկ ածանցյալ է Rifampicin-ը, որը կարելի է կիրառել նաև մարսողական ճանապարհով:

Ֆարմակոդինամիկա: Ռիֆամպիցինը ԴՆԹ-կախյալ ՌՆԹ-պոլիմերազի մակարդակով ընկճում է ՌՆԹ-ի սինթեզը: Հանդիսանում է մանրէականգ հակաբիոտիկ:



Ազդեցության ոլորտը լայն է: Ակտիվ է *Գրամ-դրական*, *Գրամ-բացասական* կոկերի, *քլամիդիաների*, *սիբիրյան խոցի*, *տուբերկուլյոզի* և *լեպտայի հարուցիչների*, *ս տիպի հեմոֆիլի ցուպիկը* նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Ռիֆամպիցինը նշանակվում է մարսողական և հարմարսողական ճանապարհներով: Մարսողական ճանապարհով կիրառելիս նշանակվում է ուտելուց 1-1,5 ժամ առաջ, կենսաապիտանելիությունը կազմում է 70%, 80-90% և անկայուն կերպով կապվում է արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ:

Ռիֆամպիցինը շատ լավ է ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ, նաև արյուն-ուղեղային և ընկերքային պատնեշներով: Չի ներթափանցում կրծքի կաթ: Նշանակվում է օրեկան 2-3 անգամ: Կենսաձևափոխումը իրականանում է լյարդում, որի արդյունքում գոյանում է դեգացետիլացված մետաբոլիտը, որը նույնպես օժտված է հակաբակտերիալ ակտիվությամբ: Արտազատվում է լեղու միջոցով, նաև անփոփոխ վիճակում: Մինչև 60%, անփոփոխ վիճակում կարող է արտազատվել նաև երիկամների միջոցով: Ռիֆամպիցինի

երկարատև կիրառման դեպքում զարգանում է կենսաձևափոխման արագացում /ֆարմակոկինետիկ ընտելացում/:

Կիրառման ցուցումները՝

1. տուբերկուլյոզ, բոր,
2. ստաֆիլոկոկերի և հոմոֆիլի ցուպիկի բազմադեղորայքական շտամներով հարուցված շնչուղիների և թոքերի ինֆեկցիաներ,
3. հեմոֆիլի ցուպիկով և մենինգոկոկերով հարուցված մենինգիտ,
4. հեմոֆիլի ցուպիկի և մենինգոկոկի բակտերիակրության վերացում,
5. լեղուղիների ինֆեկցիաներ,
6. միզուղիների ինֆեկցիաներ,
7. օստեոմիելիտ,
8. էնդոկարդիտ:

Կողմնակի ազդեցությունները: Ռիֆամպիցինը օժտված է լայն թերապևտիկ ինդեքսով, կողմնակի ազդեցություններն են՝

1. ալերգիկ ռեակցիաներ,
2. լյարդի դիսֆունկցիա՝ արյան մեջ տրանսամինազների, բիլիռուբինի, միզաթթվի մակարդակի բարձրացում,
3. միոպաթիա /մկանաթելերի ատրոֆիա/,
4. հազվադեպ հեմոլիտիկ սկավարյունություն, թրոմբոցիտոպենիա,
5. խորխի, արցունքի /այդ թվում նաև կոնտակտային լինգաների/, մեզի կարմիր գունավորում:

Ռիֆամպիցինի նկատմամբ **երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ արագ:** Այդ իսկ պատճառով հանդիսանում է պահեստային հակաբիոտիկ:

Ֆուզիդիաթթու

Ֆարմակոդինամիկա: Ընկճում է բակտերիալ սպիտակուցների սինթեզը, հանդիսանում է **մանրէականգ հակաբիոտիկ**: Ունի **ազդեցության նեղ ոլորտ**, հիմնականում ակտիվ է Գրամ-դրական բակտերիաների (այդ թվում MRSA), անաէրոբների (այդ թվում Clostridium difficile) նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում է մարսողական, հարմարսողական /ն/ե/ և տեղային ճանապարհներով: Մարսողական ճանապարհով կիրառման դեպքում լավ է ներծծվում: Զգալի քանակությունով կուտակվում է ոսկրային հյուսվածքում: Վատ է ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով, լավ է ներթափանցում ընկերքային պատնեշով և կրծքի կաթ: Կենսաձևափոխվում է լյարդում և արտազատվում է լեղու միջոցով:

Կիրառման ցուցումները:

1. Պենիցիլինի նկատմամբ կայուն ստաֆիլոկոկերով (այդ թվում MRSA) հարուցված՝ մաշկի և փափուկ հյուսվածքների ինֆեկցիաներ, թոքաբորբ, օստեոմիելիտ, էնդոկարդիտ, սեպսիս:

2. Կեղծ թաղանթային կոլիտ /երկրորդ շարքի հակաբիոտիկ/:

Կողմնակի ազդեցությունները: Մաշկային ցան, դեղնախտ:

Տեղային կիրառման հակաբիոտիկներ

Մուպիրոցին /բակտրոբան/: Ընկճում է բակտերիաների սպիտակուցի սինթեզը: Ցածր խտություններով ցուցաբերում է մանրէականգ, իսկ բարձր խտություններով մանրէասպան ազդեցություն:

Կիրառվում է վերմաշկային և ներքթային ուղիներով՝ քսուքների ձևով, ստաֆիլոկոկերով (այդ թվում MRSA) և β-հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկերով պայմանավորված է ինֆեկցիաների բուժման համար:

Հակաբիոտիկներին առնչվող թեստերի նմուշներ

Հակաբիոտիկի նիշտ ընտրությունը կարելի է իրականացնել ելնելով՝

1. ենթադրվող միկրոֆլորայից
 2. հիվանդության կլինիկական պատկերից
 3. հակաբիոտիկի կենսապիտանելիությունից
 4. հիվանդության սեզոնայնությունից
 5. հակաբիոտիկի ալբումինների հետ կապվելու ունակությունից
- ա) 1, 3, 5 բ) բոլորը գ) 1, 2, 4 դ) 2, 3, 5

Հակաբիոտիկներին բնորոշ սպեցիֆիկ կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում՝

1. սուպերինֆեկցիաներ
 2. վիտամինային անբավարարություն
 3. ալերգիկ ռեակցիաներ
 4. օտոտորքիկ ազդեցություն
 5. ոսկրային հյուսվածքի ախտահարում
- ա) 1, 2, 4 բ) բոլորը գ) 4, 5 դ) 2, 3, 5

Կենսասինթետիկ պենիցիլիններին բնորոշ է՝

1. կայունություն β-լակտամազների նկատմամբ
2. բարձր ակտիվություն գրամ-բացասական կոկերի նկատմամբ
3. գերազանցապես հարմարսողական ուղիով կիրառում
4. կիրառման ցուցումներն են հանդիսանում դիֆտերիան,

փայտացումը և գազային գանգրենան

5. կիրառման ցուցումներն են հանդիսանում

կապտաթարախածին ցուպիկով պայմանավորված ինֆեկցիաները

- ա) 1,3,5 բ) 2,3,4 գ) 3,4 դ) բոլորը ե) 1,2,4

Ստորև նշված բոլոր դրույթները բնորոշ են Carbenicillin-ին /պիոպեն/, **բացի՝**

- ա) ամպիցիլինին համանման ազդեցության ուրրտ
- բ) պրոտեաների նկատմամբ ակտիվության բացակայություն
- գ) հարմարսողական ճանապարհով կիրառում
- դ) արյուն-ուղեղային պատնեշով վատ ներթափանցում
- ե) 4-6 ժամ ազդեցության տևողություն

Իզոքսազոլպենիցիլիններին բնորոշ են՝

1.ակտիվություն բենզիլպենիցիլինի նկատմամբ կայուն ստաֆիլոկոկերի նկատմամբ

2.ազդեցության լայն ոլորտ

3.թթվակայունություն

4.կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ ակտիվություն

5.հիմնական ներկայացուցիչներին են պատկանում ամպիցիլինը, ամոքսիցիլինը

- ա) 1,2,3,5 բ) 2,4 գ) 1,2,4, դ) բոլորը ե) 1,3

Ամոքսիցիլինի և կլավուլանաթթվի համակցված դեղամիջոցն է՝

ա) սումամեդ

բ) ֆուզիդիաթթու

գ) բիցիլին-5

դ) տագոբակտամ

ե) աուգմենտին

Առաջին սերնդի ցեֆալոսպորիններին բնորոշ է՝

1. Գրամ-դրական մանրէների նկատմամբ բարձր ակտիվություն

2. բակտերիդների նկատմամբ բարձր ակտիվություն

3. 3 – 4 ժամ միջին թերապևտիկ խտության պահպանում

4. արյուն – ուղեղային պատնեշով վատ ներթափանցում

5. բարձր արդյունավետություն միզուղիների ինֆեկցիաների բուժման համար

- ա) 1, 3,4 բ) 2,3,5 գ) 3,5 դ) բոլորը ե) 1,2,3

Երրորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններին բնորոշ է՝

1. ակտիվություն կապտաթարախածին ցուպիկի նկատմամբ

2. արյուն-ուղեղային պատնեշով լավ ներթափանցում

3. 12-24 ժամ թերապևտիկ խտության պահպանում

4. արտազատում միայն լյարդի միջոցով

5. գերազանցապես գրամ-դրական մանրէների նկատմամբ

ակտիվություն

ա) բոլորը բ) 2,3 գ) 1,3,4 դ) 1,2,3

Երկրորդ սերնդի ցեֆալոսպորիններին բնորոշ է՝

1. նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն

2. առաջին սերնդի հետ համեմատած ցածր ակտիվություն
գրամ- դրական մանրէների նկատմամբ

3. էպօքսիդոնեոլկտազ ֆերմենտի ընկճում

4. արյուն-ուղեղային պատնեշով լավ ներթափանցում

5. երիկամներով արտազատում

ա) բոլորը բ) 1,4,5 գ) 2,3,5 դ) 2,4,5

Aztreonam-ին բնորոշ է՝

ա) երկրորդային դիմակայունության արագ զարգացում

բ) գերազանցապես Գրամ-բացասական մանրէների նկատմամբ
ակտիվություն

գ) լավ ներթափանցում դեպի գլխուղեղ, բրոնխիալ արտադրուկ
և հարպտոդային ջրեր

դ) բարձր թունայնություն

ե) ԴՆԹ–կախյալ ՌՆԹ պոլիմերազի ընկճում

Կարբապենեմ է՝

ա) Biciliin- 1

բ) Aztreonam

- գ) Cefepime
- դ) Diltiazem
- ե) Meropenem

Ամինոգլիկոզիդների ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. ռիբոսոմների 30S-ենթամիավորի հետ անդարձելիորեն կապում

- 2. ռիբոսոմների ֆունկցիոնալ վնասում
 - 3. մՌՆԹ – ի արտաձման խափանում
 - 4. պոլիսոմների պատռում
 - 5. ԴՆԹ – կախյալ ՌՆԹ պոլիմերազի ընկճում
- ա) 1,2,4 բ) 2,3,4,5 գ) 1,2,3,4 դ) բոլորը ե) 1, 4

Չորրորդ սերնդի ամինոգլիկոզիդ է՝

- ա) Streptomycin,
- բ) Neomycin
- գ) Gentamicin
- դ) Amikacin
- ե) Isepamycin

Ստրեպտոմիցինը՝

1. ակտիվ է տուլյարեմիայի, ժանտախտի հարուցիչների նկատմամբ

- 2. արագ է զարգացնում երկրորդային դիմակայունություն
 - 3. վատ է ներծծվում աղիներից
 - 4. հիմնականում կիրառվում է տուբերկուլյոզի բուժման համար
 - 5. դեղաչափվում է միավորներով
- ա) 2,4,5 բ) բոլորը գ) 3,5 դ) 1,3

Նշեք այն դեղը, որը մանրէասպան է, ազդեցության մեխանիզմն է սպիտակուցների սինթեզի ընկճումը, ազդեցության ոլորտը լայն է,

- ա) իզեպամիցին
- բ) բենզիլպենիցիլլին
- գ) տետրացիկլին
- դ) ամպիցիլին
- ե) ազտրեոնամ

Մակրոլիդների ազդեցության ոլորտը ներառում է բոլորը, բացի՝

- ա) տուբերկուլյոզի և բորի միկոբակտերիաներ
- բ) Գրամ-դրական ցուպիկներ
- գ) Գրամ-բացասական կոկոբակտերիաներ
- դ) նեյսերիաներ
- ե) Գրամ-դրական կոկեր

Մակրոլիդներին բնորոշ են՝

1. ռիբոսոմների 50-S – ենթամիավորների հետ անդարձելիորեն կապում

- 2. գերազանցապես հարմարսողական ճանապարհով կիրառում
- 3. բարձր թունայնություն
- 4. երկրորդային դիմակայունության արագ զարգացում
- 5. բարձր տեղաբաշխման ծավալ

ա) 1,2,3 բ) 2,3 գ) 3,5 դ) բոլորը ե) 4,5

Մակրոլիդների կիրառման ցուցումներն են՝

- 1. կապույտ հազ
- 2. դիֆտերիա
- 3. միկոպլազմային թոքաբորբ
- 4. առաջնային սիֆիլիս
- 5. խոլեցիստիտ

ա) 1,3,4,5 բ) բոլորը գ) 2,3,4 դ) 2,4,

Բնական տետրացիկլին է՝

ա) Methacycline

բ) Tetracycline

գ) Doxycycline

դ) Minocycline

ե) Demeclocycline

Տետրացիկլինային շարքի հակաբիոտիկներին բնորոշ են՝

1. ռիբոսոմների 30-S ենթամիավորի հետ դարձելիորեն միացում

2. փՈՆԹ-ի ռիբոսոմի հետ միացման խափանում

3. ազդեցության լայն ոլորտ

4. սննդամթերքի բաղադրիչների /երկաթ, կալցիում, ալյումինիում/ հետ չներծծվող կոմպլեքսների առաջացում

5. բարձր թունայնություն

ա) 1,2,4 բ) 2,3,4 գ) 1,2 դ) բոլորը ե) 3,5

Գերազանցապես լեղու միջոցով արտազատվող տետրացիկլինային հակաբիոտիկ է՝

ա) Tetracycline

բ) Methacycline

գ) Oxytetracycline

դ) Minocycline

ե) Demeclocycline

Տվյալ հակաբիոտիկը ընկնում է մանրէների սպիտակուցի սինթեզը, ունի ազդեցության լայն ոլորտ, կողմնակի ազդեցություններից է ոսկրային հյուսվածքի ախտահարումը՝

ա) լկոմիցետին-սուկցինատ

բ) մետացիկլին

գ) էրիթրոմիցին

դ) գենտամիցին

ե) աուգմենտին

Բոլորը հանդիսանում են քլորամֆենիկոլի կիրառման ցուցումները, **բացի՝**

ա) բակտերիալ մենինգիտ

բ) տիֆոիդ տենդ

գ) վերին շնչուղիների ինֆեկցիաներ հարուցված Գրամ – դրական կոկերով

դ) յերսինիոզ

ե) բրուցելյոզ

Vancomycin-ը՝

1. հանդիսանում է գլիկոպեպտիդային շարքի հակաբիոտիկ

2. ընկնում է ԴՆԹ-կախյալ ՌՆԹ պոլիմերազը

3. կիրառվում է գերազանցապես ն/ե ճանապարհով

4. կողմնակի ազդեցություններից է “կարմիր մարդու” համախտանիշը

5. կիրառվում է կեղծ թաղանթային կոլիտների բուժման համար

ա) 1,3,4,5 բ) 2,5 գ) 2,4 դ) բոլորը

Ստորև նշված ո՞ր դրույթներն են բնորոշ ֆյուզաֆյունժինին /բիոպարոքս/

1. օժտված է հակամանրէային և հակաբորբոքային ազդեցություններով

2. արտադրվում է աէրոգոլների ձևով

3. ակտիվ է Candida ընտանիքի սնկերի նկատմամբ

4. քիմիական կառուցվածքով պատկանում է պոլիէնային հակաբիոտիկներին

5.կիրառվում է քիթըմպանային և շնչուղիների ինֆեկցիաների բուժման համար

ա) 2,4 բ) 4,5 գ) 1,2,3,5 դ) բոլորը

Հակաբիոտիկների հիմնական դեղորայքային ցանկը

Benzylpenicillinum natrium-սրվակներում 250000, 500000 7 1000000 ԱՄ /լուծում են օգտագործելուց առաջ/, մ/մ, ն/ե, ենթալումբալ /5000-10000 ԱՄ/, որպես ականջի և քթի կաթիլներ /լուծույթներ, որոնք 1մլ պարունակում են10000 –100000 ԱՄ/:

Bicillinum-5-սրվակներում 1500000 ԱՄ մ/մ, լուծելուց հետո 4 շաբաթը 1 անգամ

Amoxicillinum-դեղահատեր և պարկուճներ 0,25-0,5

Cefalexinum-պարկուճներ 0,25-0,5գ

Erythromycinum-դեղահատեր 0,1 և 0,25, քուլք, որը պարունակում է 1գ–ում 0,01

Laevomycetinum-դեղահատեր 0,25 և 0,5, պարկուճներ 0,25, 0,25%-ոց 10 մլ աչքի կաթիլներ

Kanamycini sulfas-սրվակներում 0,5 և 1,0գ մ/մ, լուծելուց հետո, 5-10 մլ 5%–ոց լուծույթը ամպուլաներում ն/ե կաթիլային ներարկման համար 200մլ 5%-ոց գլյուկոզայի կամ ֆիզ լուծույթով նոսրացնելուց հետո

Rifampicinum-պարկուճներ 0,05 և 0,15

Մինթետիկ հակամանրէային դեղեր

Ստացվում են քիմիական ճանապարհով: Նրանց են պատկանում՝ սուլֆանիլամիդները, քվինոլոնները, նիտրոֆուրանները և նիտրոիմիդազոլները:

Մինթետիկ հակամանրէային դեղերը կիրառվում են հակաբիոտիկների անարդյունավետության, նրանց նկատմամբ անտանելիության կամ դիմակայունության դեպքում, ինչպես նաև հակաբիոտիկների հետ զուգակցման համար՝ ազդեցության ոլորտի ընդլայնման և արդյունավետության բարձրացման նպատակներով:

Սուլֆանիլամիդներ

Դասակարգումը:

1. Ռեզորբտիվ ազդեցության սուլֆանիլամիդներ՝

- Կարճատև ազդեցության՝ Streptocide, Sulfazine, Ethazol, Urosulfan

- Երկարատև ազդեցության՝ Sulfapiridazine, Sulfadimetoxine, Sulfamonometoxine

- Շատ երկարատև ազդեցության՝ Sulfalen

- Տրիմետոպրիմի հետ զուգակցված սուլֆանիլամիդներ՝ Cotrimoxazole /Bactrim, Biseptol/, Lidaprim, Sulfatone

2. Աղիների լուսանցքում ազդող սուլֆանիլամիդներ՝ Phthalazole

3. Տեղային կիրառման սուլֆանիլամիդներ՝ Sulfacyl-sodium, Silver sulfazine

Ֆարմակոդինամիկա: Սուլֆանիլամիդները բակտերիալ բջջում ընկնում են ֆոլաթթվի սինթեզը, որն անհրաժեշտ է սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների սինթեզի, ինչպես նաև բակտերիաների աճի և բազմացման համար:

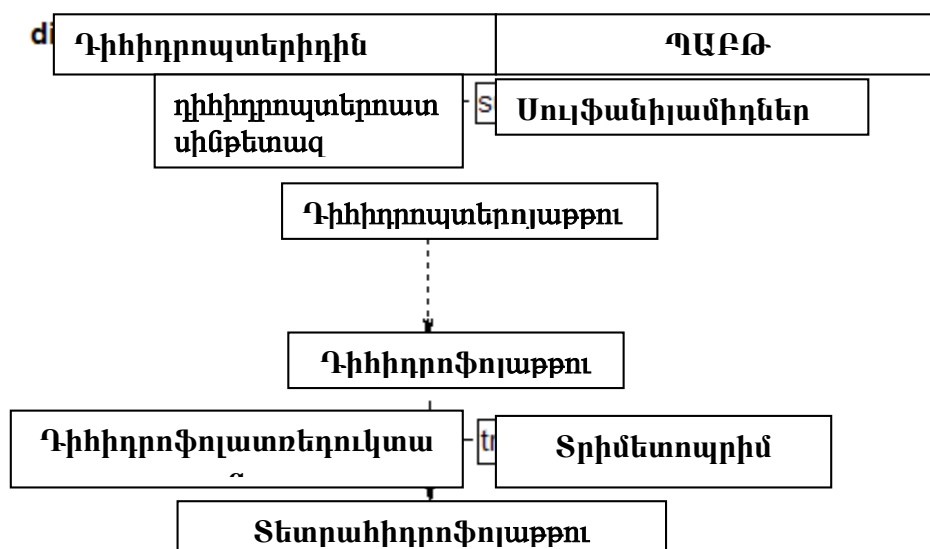
Բակտերիաների մեծամասնությունը կարող է օգտագործել միայն իրենց կողմից սինթեզված ֆոլաթթուն, որի սինթեզը իրականանում է հետևյալ փուլերով՝

1. Պարաամինոբենզոաթթուն /ՊԱԲԹ/

դիհիդրոպտերիդինի հետ դիհիդրոպտերոատ սինթետազի մասնակցությամբ առաջացնում է դիհիդրոպտերոյաթթուն:

2. Դիհիդրոպտերոյաթթուն, գլյուտամինաթթվի հետ միանալով, առաջացնում է դիհիդրոֆոլաթթու:

3. Դիհիդրոֆոլաթթուն դիհիդրոֆոլատոռեդուկտազի մասնակցությամբ ենթարկվում է վերականգնման և վերածվում ակտիվ ձևի՝ տետրահիդրոֆոլաթթվի:



1. Սուլֆանիլամիդները հանդիսանում են պարաամինոբենզոաթթվի կառուցվածքային ածանցյալ, ուստի

մանրէն ֆոլաթթուն սինթեզելիս կարող են որպէս սինթեզի հումք պարաամինոբենզոաթթվի փոխարեն վերցնել սուլֆանիլամիդը: Արդյունքում գոյանում է ոչ լիարժեք ֆոլաթթու:

2. Սուլֆանիլամիդները մրցակցային մեխանիզմով ընկճում են նաև դիհիդրոպտերոատսինթետազը: Նշված երկու մեխանիզմների շնորհիվ սուլֆանիլամիդները ցուցաբերում են **մանրէականգ ազդեցություն:**

3. Տրիմետոպրիմը ընկճում է դիհիդրոֆոլատոռեդուկտազ ֆերմենտը: Այդ իսկ պատճառով տրիմետոպրիմի հետ զուգակցված սուլֆանիլամիդների ազդեցության ոլորտը շատ ավելի լայն է և ընդգրկում է այն մանրէները, որոնք իրենց կենսագործունեության համար կարող են օգտագործել նաև պատրաստի՝ արտածին ֆոլաթթուն: Բացի այդ այս դեպքում դեղաբանական ազդեցությունը դառնում է **մանրէասպան:**

Ազդեցության ոլորտը լայն է՝

1. Ախտածին կոկերը, էնտերոբակտերիաները, խոլերայի, գազային գանգրենայի, սիբիրյան խոցի, դիֆտերիայի հարուցիչներ:

2. Երկարատև ազդողները ակտիվ են նաև խլամիդիաների, տոքսոպլազմաների, մալարիայի պլազմոդիումների նկատմամբ:

3. Տրիմետոպրիմի հետ կոմբինացված սուլֆանիլամիդները ակտիվ են նաև պնևմոցիստների, հեմոֆիլի ցուպիկի, լեգիոնելաների և ակտինոմիցետների նկատմամբ:

Ռեզորբտիվ ազդեցության սուլֆանիլամիդներ

Ֆարմակոկինետիկա: Հիմնականում կիրառվում են մաքսողական ճանապարհով: Բացի այդ Sulfacyl sodium, Ethazol, Sulfalen-ը կարելի է նշանակել ն/ե, իսկ Ethazol, Sulfalen-ը նաև մ/մ:

Տրիմետոպրիմի հետ կոմբինացվածները կարելի է կիրառել պեր օս, մ/մ և մ/ե ճանապարհներով:

Սուլֆանիլամիդները լավ են ներծծվում բարակ աղիներից, ունեն բարձր կենսաապիտանելիություն /70-90%/: Լավ են կապվում արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ /ստրեպտոցիդը և սուլֆացիլ նատրիում՝ վատ են կապվում/ և ունեն բարձր խնամակցությամբ նրանց հանդեպ, ուստի սպիտակուցներից կարող են դուրս մղել այլ դեղեր՝ արյան պլազմայում բարձրացնելով վերջիններիս ազատ չափաբաժինը: Հատկապես երկարատև և շատ երկարատև ազդող սուլֆանիլամիդները լավ են ներթափանցում թոքեր, աղեմոխիդներ, նշիկներ, միջին և ներքին ականջ, թոքամզային, սինովիալ և ասցիտային հեղուկներ: Շատ լավ են ներթափանցում մաև ընկերքային պատնեշով և մայրական կաթ: Լավ են ներթափանցում արյուն-ուղեղային պատնեշով. ամենալավը՝ սուլֆապիրիդազինը, ամենավատը՝ սուլֆադիմետոքսինը: Թարախային և մեռուկացված հյուսվածքներում սուլֆանիլամիդների արդյունավետությունը էականորեն նվազում է, քանի որ այս օջախները պարունակում են մեծ քանակությամբ պարաամինոբենզոաթթու:

Կարճատև ազդեցության դեղերը ստամոքս-աղիքային համակարգի էպիթելում, լյարդում և երիկամներում ենթարկվում են ացետիլացման /բացի Ethazol, Urosulfan/: Արդյունքում առաջանում են մետաբոլիտներ, որոնք թթվային միջավայրում կարող են բյուրեղանալ և առաջացնել նստվածքներ, որոնք կարող են գրգռել աղիների լորձաթաղանթը և վնասել երիկամների խողովակիկները: Այս կողմնակի էֆեկտի մեղմացման համար նշված դեղերը պետք է ընդունել հիմնային հեղուկներով /հանքային ջուր/:

Երկարատև և շատ երկարատև ազդեցության դեղերը լյարդում ենթարկվում են գլյուկուրոնիդացման: Զբաղեցնելով լյարդի գլյուկուրոնիդացնող ֆերմենտները՝ կարող են խանգարել և

նվազեցնել այլ դեղերի և ընդերածին նյութերի /օր՝ բիլիռուբինի/ գլյուկուրոնացումը:

Կարճատև ազդեցության սուլֆանիլամիդների արտազատումը իրականանում է անփոփոխ /Ethazol, Urosulfan/ կամ ացետիլացված վիճակում՝ կծիկային քամազատմամբ: Կիրառվում են օրեկան 3-6 անգամ:

Երկարատև և շատ երկարատև ազդեցության սուլֆանիլամիդները երիկամներում գրեթե ամբողջությամբ հետ են ներծծվում, այդ իսկ պատճառով երկար են մնում արյան պլազմայում: Արյան պլազմայից նրանց կիսաարտազատման ժամանակը կազմում է 36-48 ժամ: Արտազատվում են անփոփոխ կամ փոփոխված վիճակում հիմնականում լյարդի միջոցով: Ընդ որում սուլֆալենը, սուլֆապիրիդազինը և սուլֆադիմետոքսինը բավականին բարձր խտությունով երկար ժամանակ կարող են մնալ լեղու մեջ՝ ակտիվ վիճակում: Կիրառվում են օրեկան 1-2 անգամ: Ավելին, սուլֆալենի մանրէականգ խտությունները կարող են պահպանվել արյան պլազմայում մինչև մեկ շաբաթ:

Կիրառման ցուցումները

1. Օտիտ և շնչուղիների ինֆեկցիաներ՝ ֆարինգիտ, անգինա, բրոնխիտ, բրոնխոէկտատիկ հիվանդություն,

2. Լեղուղիների ինֆեկցիաներ, ընտրության դեղեր են սուլֆալենը, սուլֆապիրիդազինը, սուլֆադիմետոքսինը:

3. Միզուղիների ինֆեկցիաներ, ընտրության դեղ է ուրոսուլֆանը, քանի որ մեզում անփոփոխ վիճակում ստեղծում է բարձր խտություններ: Ցուցված են նաև երկարատև և գերերկարատև ազդեցության սուլֆանիլամիդները:

4. Խլամիդիոզ, միկոպլազմոզ, նոկարդիաներով և մալարիայի պլազմոդիումներով հարուցված ինֆեկցիաներ, առաջին ընտրության դեղեր են սուլֆապիրիդազինը,

սուլֆամոնոմետոքսիմի և տրիմետոպրիմի հետ կոմբինացված դեղամիջոցները:

5. Մենինգոկոկային մենինգիտ, առաջին ընտրության դեղ է սուլֆապիրիդազիմը:

Տրիմետոպրիմի հետ զուգակցված դեղեր՝

1. դիզենտերիա, հատկապես հակաբիոտիկների նկատմամբ դիմակայուն,
2. պնևմոցիստային թոքաբորբ,
3. ուրոսեպսիս, սուր պիելոնեֆրիտ:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. Ալերգիկ ռեակցիաներ, եղնջացան, մաշկի ֆոտոսենսիբիլիզացիա:

2. Նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն՝ կարճատև ազդեցության սուլֆանիլամիդներ /բացի Ethazol, Urosulfan/:

3. Մեթեմոգլոբինեմիա: Բնորոշ է մինչև մեկ տարեկան երեխաներին, քանի որ նրանց մոտ առկա է ֆետալ հեմոգլոբին և վերականգնող ֆերմենտների ակտիվությունը ցածր է /մեթեմոգլոբինոէդուկտազ, գլյուտաթիոնոէդուկտազ/:

4. Չափահաս անձանց մոտ մեթեմոգլոբինեմիա և հեմոլիտիկ սակավայրուցություն, որպես իդիոսինկրատիկ ռեակցիա՝ գլյուկոզ-6-ֆոսֆատ դեհիդրոգենազի ժառանգական անբավարարության պատճառով:

5. Գերբիլիռոբինեմիա: Վաղ մանկական հասակում կարող է բերել բիլիռոբինային էնցեֆալոպաթիայի զարգացման:

6. «Կարմիր գայլախտի» համախտանիշ, որպես իդիո-սինկրատիկ ռեակցիա՝ ագետիլտրանսֆերազի ժառանգական անբավարարության պատճառով:

7. Ներիտներ:

8. Տրիմետոպրիմի հետ զուգակցված դեղերին՝

✓ Ֆոլաթթվի անբավարարության նշաններ՝

- մեյտրո-, լեյկո-, թրոմբոցիտոպենիաներ, մեգա-լոբլաստային սակավարյունություն,

- հիպոտրոֆիա,

- սպերմատոգենեզի խանգարումներ:

✓ Տերատոգեն ազդեցություն:

Սուլֆանիլամիդների նկատմամբ **երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է բավականին արագ:**

Դիմակայունության մեխանիզմներն են՝

1. միկրոօրգանիզմների կողմից պարասամինոբենզոաթթվի արտադրության խթանում,

2. դիհիդրոֆոլատռեդուկտազի զգայունության նվազեցում սուլֆանիլամիդների նկատմամբ,

3. ֆոլաթթվի յուրացման այլ ակտերնատիվ ուղու ձեռքբերում:

Աղիների լուսանցքում ազդող սուլֆանիլամիդներ

Հիմնականում կիրառվում է ֆտալազոլը, որը աննշան /5%/ է ներծծվում աղեստամոքսային համակարգից և աղիների լուսանցքում ստեղծում է բարձր խտություն: Հակամանրէային ազդեցությունը սկսվում է զարգանալ ֆտալաթթվի անջատումից /N⁴-ից/ և ամինախմբի ձերբազատումից հետո: Արդյունքում գործում է ձերբազատվող նորսուլֆազոլը: Ֆտալազոլը կիրառվում է յուրաքանչյուր 4-6 ժամը մեկ անգամ:

Կիրառման ցուցումները: Ֆտալազոլը կիրառվում է աղիքային ինֆեկցիաների դեպքում՝ բակտերիալ դիզենտերիա, էնտերոկոլիտ, կոլիտ, ինչպես նաև հետվիրահատական աղիքային ինֆեկցիաների կանխման նպատակով: Հաշվի առնելով այն փաստը, որ մանրէները տեղակայված են ոչ միայն աղիների լուսանցքում, այլ նաև աղիների պատում, ֆտալազոլը ավելի նպատակահարմար է զուգակցել ռեզորբտիվ ազդեցության սուլֆանիլամիդների հետ /էթազոլ, սուլֆադիմեզին/: Հաճախակի ֆտալազոլը զուգորդում են նաև տետրացիկլինային շարքի հակաբիոտիկների հետ:

Կողմնակի ազդեցությունները: Ֆտալազոլը օժտված է լայն թերապևտիկ ինդեքսով: Աղիքային ցուպիկի նկատմամբ մանրէականզ ազդեցության շնորհիվ կարող է խախտվել նրանց կողմից B խմբի վիտամինների սինթեզը՝ վիտամինային անբավարարության զարգացմամբ: Ուստի ֆտալազոլը առավել նպատակահարմար է նշանակել B խմբի վիտամինների հետ:

Աղիքային ինֆեկցիաների բուժման համար կիրառվող այս խմբին պատկանող այլ դեղեր են սուլգինը, ֆտազինը:

Տեղային կիրառման սուլֆանիլամիդներ

Սուլֆացիլ նատրիում: Հիմնականում կիրառվում է աչքի ինֆեկցիոն բնույթի ախտահարումների բուժման և կանխման նպատակով /նորածիժների և չափահասների աչքի գոնորեա, կոնյուկտիվիտներ, բլեֆարիտներ, եղջերաթաղանթի խոցեր և այլն/: Այս պարագայում սուլֆացիլ-նատրիումի ջրային լուծույթը օժտված է բավարար արդյունավետությամբ և չունի տեղային գրգռիչ ազդեցություն:

Կիրառվում է նաև մաշկի և փափուկ հյուսվածքների թարախային բնույթի ախտահարումների ժամանակ: Այս դեպքում դեղի կիրառումը պետք է իրականացվի միայն վերքի նախապես լվանալուց և առաջնային մշակումից հետո:

Սուլֆազինի արծաթի աղ /սուլֆարզին/ իր մոլեկուլում պարունակում է արծաթի ատոմ: Գերազանցապես կիրառվում է այրվածքային վերքերի բուժման համար: Սուլֆարզինից ձերբագատվող արծաթը, ցուցաբերելով ուղղակի մանրէասպան ազդեցություն, ուժեղացնում է սուլֆազինի հակաբակտերիալ ազդեցությունը և նպաստում է վերքերի վաղ ապաքինմանը:

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

Սուլֆադիմեզինի ազդեցության մեխանիզմն է՝

- ա) Ցիտոպլազմատիկ թաղանթի թափանցելիության մեծացում
- բ) Բջջապատի սինթեզի երրորդ փուլի ընկճում
- գ) ԴՆԹ-հիրազի ընկճում
- դ) մրցակցում է պարաամինաբենզոյաթթվի հետ
- ե) Դիհիդրոֆոլատոեդուկտազ ֆերմենտի ընկճում

Սուլֆանիլամիդների կողմնակի էֆեկտներն են՝

- 1. Նեֆրոտոքսիկ ազդեցություն
- 2. Մեթեմոգլոբինեմիա
- 3. Օտոտոքսիկ ազդեցություն
- 4. քնկոտություն
- 5. Տերատոգեն ազդեցություն
- ա) 3,4,5 բ) 2,3,4 գ) 1,3,4 դ) 1,2,5

Ռեզորբտիվ ազդեցության և շատ երկար ազդող սուլֆանիլամիդների շարքն է՝

- ա) Sulfadimetoxine, Ethazole
- բ) Sulfamonometoxine, Phthalazole
- գ) Cotrimoxazole, Sulfadimezin
- դ) Sulfalen, Sulfadoxine

Հիմնական դեղորայքի ցանկը

Sufacylum-natrium -5մլ 30%-ոց լուծույթը ամպուլաներում և սրվակներում մ/մ ներարկման համար, 1,5մլ 20%-ոց և 30%-ոց լուծույթի աչքի կաթիլներ

Urosulfanum-դեղահատեր 0,5

Sulfadimezinum-դեղահատեր 0,5

Bactrimum-կոմբինացված դեղահատեր, որոնք պարունակում են 400մգ սուլֆամետոքսազոլ և 80մգ տրիմետոպրիմ

Քվիտոլոններ

Քվինոլոնները նույնպես հադիսանում են սինթետիկ հակամանրէային դեղեր: Ընկճում են մանրէների ԴՆԹ-հիրազ ֆերմենտի II, որոշները նաև IV տոպոիզոմերազները և խախտում ՌՆԹ-ի ռեպլիկացիան: Ցուցաբերում են **մանրէասպան ազդեցություն:**

Ելնելով քվինոլոնների ազդեցության ոլորտից, երկրորդային դիմակայունության զարգացման արագությունից, ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշներից, կողմնակի ազդեցություններից և կիրառման ցուցումներից, տարբերում են չորս սերնդի քվինոլոններ (ըստ Qvintilliani R.)՝

1. **Առաջին սերունդ՝ ֆտոր չպարունակող քվինոլոններ**-Nalidixic acid (Negram), Pipemidic acid (Palin), Oxolinic acid (Gramurin),

2. **Երկրորդ սերունդ “Գրամ-բացասական ֆտորքվինոլոններ”** – Ciprofloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin

3. **Երրորդ սերունդ “ռեսպիրատոր ֆտորքվինոլոններ”**–Levofloxacin, Sparfloxacin, Tosufloxacin

4. **Չորրորդ սերունդ “ռեսպիրատոր+հակաանաէրոբ ֆտորքվինոլոններ”** – Moxifloxacin, Gatifloxacin (Zymar):

Առաջին սերնդի քվինոլոններ

Այս սերնդի քվինոլոններ են պատկանում մալիդիքսաթթուն, օքսոլինաթթուն, պիպեմիդիաթթուն և այլն:

Ֆարմակոդինամիկա: Ընկճում են մանրէների ԴՆԹ-հիրազ ֆերմենտը, որի արդյունքում խափանվում է ԴՆԹ-ի սինթեզը:

Գեղաբանական ազդեցությունը մանրէասպան է:

Ազդեցության ոլորտը նեղ է, ակտիվ են գերազանցապես Գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ՝ էնտերոբակտերիաներ /Էշերիխիաներ, շիզելաներ, սալմոնելաներ, կլեբսիելաներ/:

Ֆարմակոկինետիկա: Գերազանցապես կիրառվում են մարսողական ճանապարհով: Աղեստամոքսային համակարգից լավ են ներծծվում: Այս սերնդի քվինոլոնները նախադեղեր են և լյադում միայն նրանց հիդրոքսիլացումից հետո գոյանում է ակտիվ ձևը /օր, նալիդիքսաթթու-հիդրոքսինալիդիքսաթթու/: Ակտիվ մետաբոլիտները վատ են ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ և հեղուկ միջավայրներ: Հիմնականում արտազատվում են երիկամների միջոցով: Նշանակվում են օրեկան 4 անգամ:

Կիրառման ցուցումները: Հիմնականում կիրառվում են միզուղիների ինֆեկցիաների բուժման համար: Այս դեպքում մեզը ցանկալի է թթվեցնել: Նալիդիքսաթթուն կիրառվում է նաև ամպիցիլինի նկատմամբ կայուն շիզելաներով հարուցված էնտերիտների բուժման համար:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. ալերգիկ ռեակցիաներ /ցան, եղնջացան/, ֆոտոդերմատոզներ,
2. անքնություն,
3. կարճատև և անցողիկ բնույթի տեսողական խանգարումներ /տեսողության սրության իջեցում, լուսավախություն/
4. հեպատոտոքսիկություն:

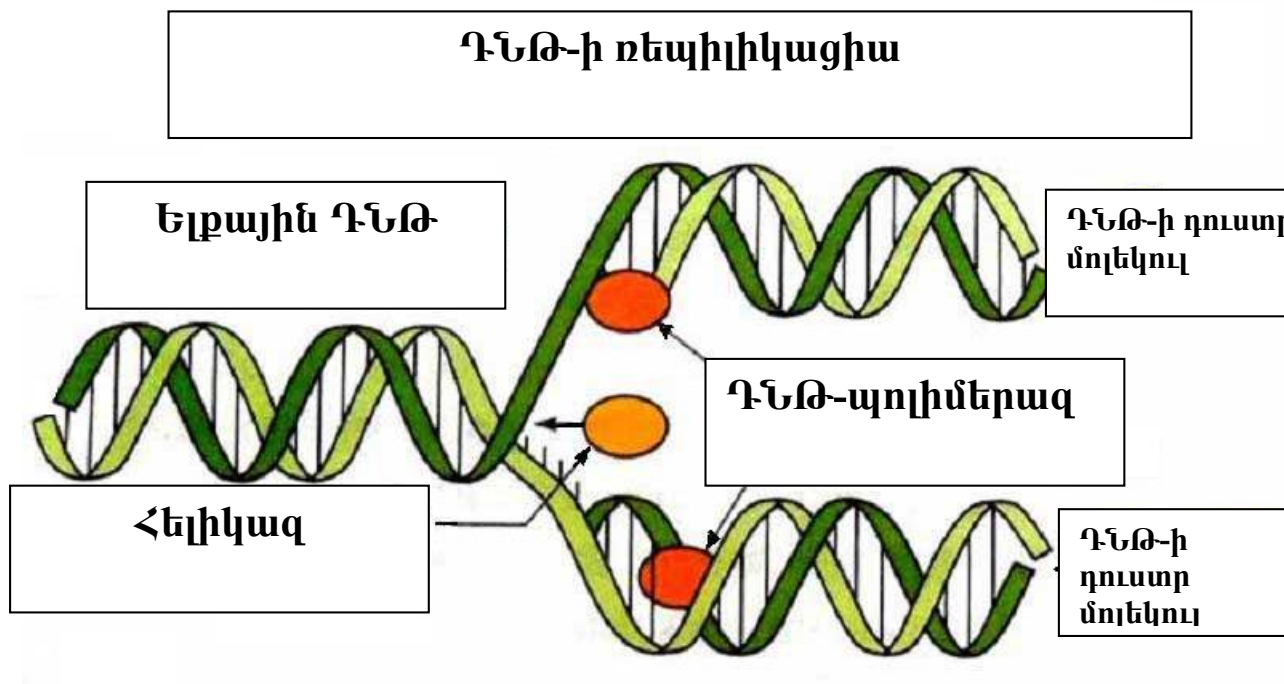
Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ արագ: Մեխանիզմներն են մանրէի կողմից քվինոլոնի նկատմամբ նվազ զգայուն ԳՆԹ-հիրազի ձեռքբերում և քվինոլոնի նկատմամբ մանրէի թափանցելիության նվազեցումը:

Ֆտորքվինոլոններ

Համաձայն ֆտորի ատոմների քանակության տարբերում են մոնոֆտորքվինոլոններ, երկֆտորքվինոլոններ, եռֆտորքվինոլոններ:

Ֆարմակոդինամիկա: Ֆտորքվինոլոնները ունեն յուրահատուկ ազդեցության մեխանիզմ: Ընկճում են ԴՆԹ-հիրազը /երկրորդ տիպի տոպոիզոմերազ/: Այս ֆերմենտը ապահովում է՝

- ԴՆԹ-ի մոլեկուլի պատռում՝ ազատ վերջավորությունների գոյացումամբ,
- ԴՆԹ-ի շղթաների ապաուլորում, որը նախատեսված է ինֆորմացիայի կարդման համար,
- ԴՆԹ-ի պատռված վերջավորությունների կարում և քրոմոսոմում նրա վերջնական տեղադրում:

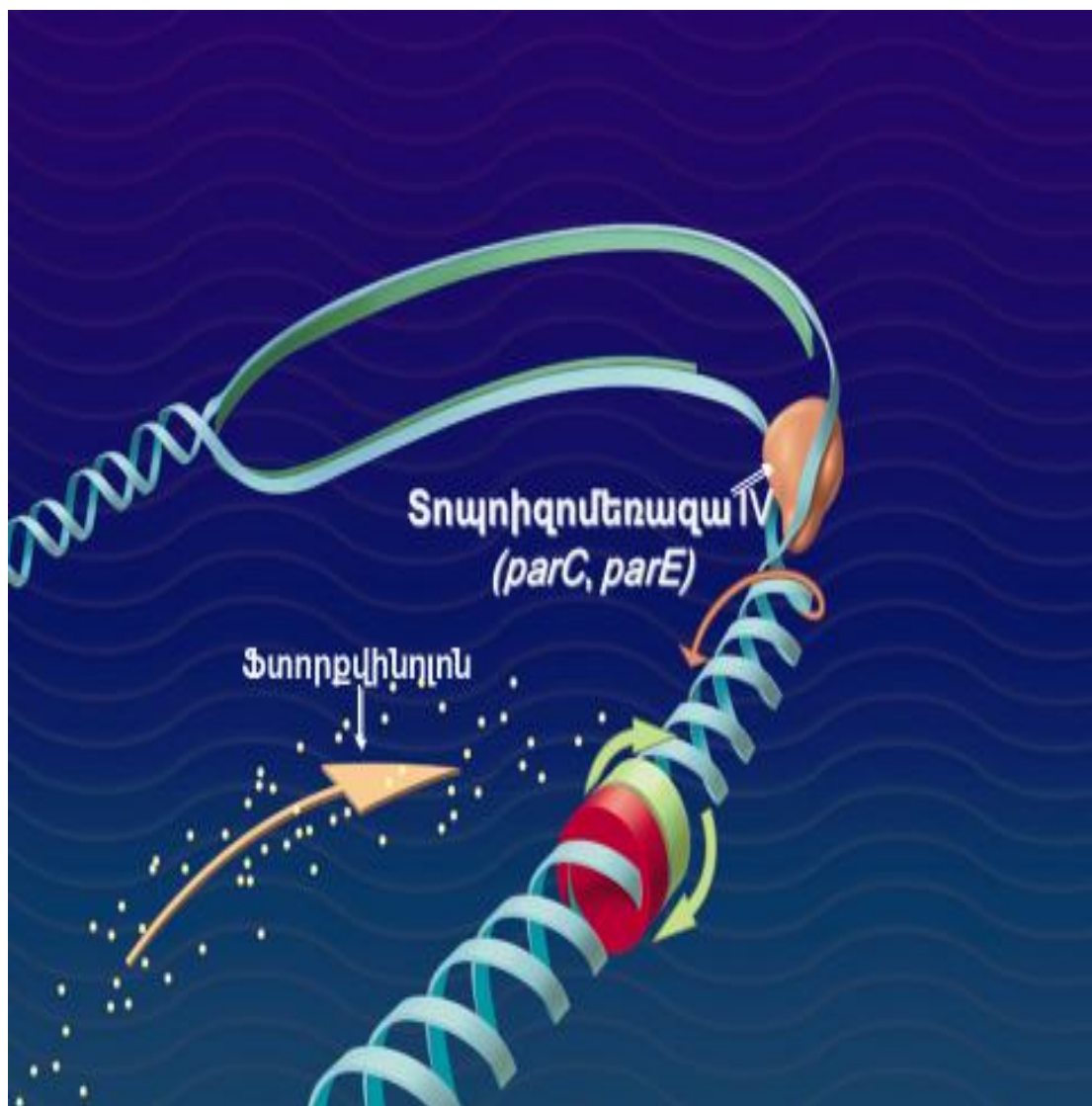


Բացի վերոհիշյալ մեխանիզմից, որոշ ֆտորքվինոլոններ /օֆլոքսացին, ցիպրոֆլոքսացին, լոմեֆլոքսացին/ կարող են պաշարել նաև չորրորդ տոպոիզոմերազի ֆունկցիան, որն ապահովում է՝

- SOS համակարգի սպիտակուցների սինթեզը, որոնք մանրէներին պաշտպանում են արտաքին միջավայրի վնասող գործոններից,

- ցուպիկավոր բակտերիաների ֆիլամենտային ձևերի գոյացումը, որը հանդիսանում է նրանց բազմացման համար անհրաժեշտ կարևորագույն գործոն:

Դեղաբանական ազդեցությունը մանրէասպան է: Հատկապես ակտիվ են արագ բազմացող մանրէների նկատմամբ: Բացի այդ ընկճում են մանրէների կողմից էկզոտոքսինների մակաժումը, այդ իսկ պատճառով մանրէների նկատմամբ ցուցաբերում են արտահայտված հետհակաբիոտիկային ազդեցություն /5-11 ժամ/:



Ազդեցության ոլորտը: Ֆտորբակտերոնները օժտված են ուլտրալայն ազդեցության ոլորտով: Ֆտորբակտերոնների նկատմամբ տարբեր միկրոօրգանիզմների ակտիվությունը ներկայացված է

Ֆտորբակտերոնների նկատմամբ բարձր աստիճանի զգայու- նություն ցուցաբերող մանրէներ	Ֆտորբակտերոնների նկատմամբ միջին աստիճանի զգայու- նություն ցուցաբերող մանրէներ	Ֆտորբակտերոնների նկատմամբ ցածր աստիճանի զգայու- նություն ցուցաբերող մանրէներ
<i>E.coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> <i>Salmonella typhi</i> այլ սալմոնելաներ <i>Shigella</i> <i>Proteus</i> <i>Neisseria gonorrhea</i> <i>N. meningitis</i> <i>H. influenza</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> <i>Staph. Aureus</i> /ներառյալ MRSA/ <i>Staph. Epidermidis</i> <i>Legionella, Brucella</i> <i>Listeria</i> <i>Mycobact. tuberculosis</i>	<i>Strep. Pyogenes</i> <i>Strp. Faecalis</i> <i>Strep. Pneumonia</i> <i>Mycoplasma,</i> <i>Chlamydia</i> <i>Mycobact. Kansasi</i> <i>Mycobact. avium</i>

ստորև բերվող աղյուսակում:

Հարկ է նշել, որ սպարֆլոքսացինը իր ազդեցությամբ առավել ակտիվ է Գրամ-դրական կոկերի, քլամիդիաների, տուբերկուլյոզի և բորի հարուցիչների նկատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկա: Ֆտորբակտերոնները կարող են կիրառվել մարսողական և տեղային /աչքի, ականջի, քթի կաթիլներ, քուլկներ/

ճանապարհներով: Բացի սպարֆլոքսացինից գրեթե բոլոր ֆտորքվինոլոնները կարելի է կիրառել ն/ե: Այս դեպքում հնարավոր է նրանց լուծույթների ֆոտոդեաստրուկցիա, այդ իսկ պատճառով պետք է պատրաստվեն ex tempore և ներարկման պաշտպանվեն լույսից:

Մարսողական ճանապարհով կիրառման դեպքում կենսապիտանելիությունը բարձր է՝ 60-100%: Ֆտորքվինոլոնների հաբերը չի կարելի ծամել, խմել կաթով կամ յոգուրտով, միաժամանակ ընդունել անտացիդներ, սուկրալֆատի և երկաթի դեղեր, քանի որ այս դեպքերում նրանց կենսապիտանելիությունը զգալիորեն նվազում է:

Մինչև 40% կապվում և արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ: Շատ լավ են ներթափանցում տարբեր հյուսվածքներ և հեղուկ միջավայրներ, բջիջներ, ընկերքային պատնեշ և մայրական կաթ: Բավարար բուժիչ դեղաչափերով արյուն-ուղեղային պատնեշով ներթափանցում են օֆլոքսացինը, ցիպրոֆլոքսացինը, պեֆլոքսացինը: Ֆտորքվինոլոնների տեղաբաշխման ծավալը կազմում է 90-300լ, այդ իսկ պատճառով կոչվում են «համակարգային» քվինոլոններ: Կենսաձևափոխումը հիմնականում իրականանում է լյարդում, իսկ արտազատումը՝ լեղու և մեզի միջոցով: Բացառություն են կազմում օֆլոքսացինը և լոմեֆլոքսացինը, որոնք գերազանցապես արտազատվում են մեզի միջոցով՝ անփոփոխ վիճակում: Կիրառվում են օրեկան 1-2 անգամ:

Կիրառման ցուցումները: Ֆտորքվինոլոնները հանդիսանում են խորը պահեստային հակամանրէային դեղեր և կիրառվում են միայն այն դեպքում երբ հակաբիոտիկները արդյունավետ չեն:

Ֆտորքվինոլոնները առաջին ընտրության դեղեր են՝

1. բազմադեղորայքակալյուն մանրէներով հարուցված բարդացած ծանր թարախային, վիրաբուժական, ինչպես նաև միզուղիների ինֆեկցիաներ,

2. սեպսիսի, մենինգիտի, պերիտոնիտի, օստեոմիելիտի էմպիրիկ բուժում,

3. քրոնիկ բակտերիալ վարակների երկարատև բուժում /տուբերկուլյոզ, մուկովիսցիդոզ և այլն/:

Կողմնակի ազդեցությունները: Ֆտորքվինոլոնները օժտված են ցածր թունայնությամբ, կողմնակի ազդեցություններն են՝

1. Ալերգիկ ռեակցիաներ, Ֆոտոսենսիբիլիզացիա, առավել հազվադեպ՝ ֆոտոդերմատիտներ,

2. անքնություն, տրամադրության փոփոխություններ, ապակոդմնորոշում,

3. շատ հազվադեպ սակավարյունություն, թրոմբոցիտոպենիաներ,

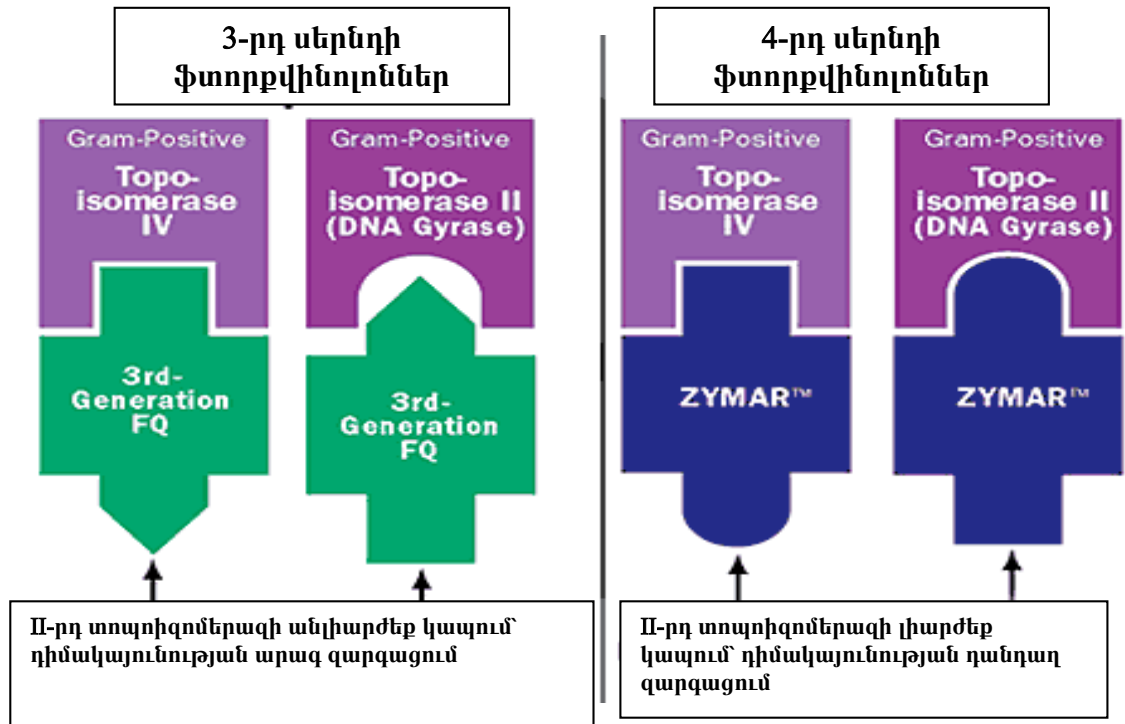
4. անցողիկ հոդացավեր,

5. շատ հազվադեպ լյարդի /արյան մեջ տրանսամինազների մակարդակի բարձրացում/ և երիկամների ֆունկցիոնալ խափանումներ, որոնք կարող են արտահայտվել ինտերստիցիալ նեֆրիտով, անցողիկ բյուրեղամիզությամբ,

6. էպիֆորա /արցունքոտ աչքեր/,

7. սուպերինֆեկցիաներ՝ դիսբակտերիոզը /կանդիդոզ/, կեղծ թաղանթային կոլիտը:

Երկրորդային դիմակայունությունը զարգանում է շատ դանդաղ: Սակայն եթե այն զարգանում է, ապա տարածվում է առաջին, երկրորդ սերնդի քվինոլոնների և տարբեր հակաբիոտիկների նկատմամբ /տետրացիկլիններ, քլորամֆենիկոլ, բետա-լակտամային հակաբիոտիկներ և այլն/: Այդ իսկ պատճառով ֆտորքվինոլոնները համարվում են **խորը պահեստային դեղեր:**



Հակաբիոտիկների նկատմամբ ֆտորքվինոլոնների առավելություններն են՝

1. Ոլտրալայն ոլորտ, ներառյալ M.tuberculosis
2. Ներբջջային մանրէների նկատմամբ ակտիվություն
3. Մանրէասպան ազդեցության արագ զարգացում /մի քանի ժամերի ընթացքում/
4. Էկզոտոքսինների մակաժման ընկճում և հետհակաբիոտիկային ազդեցություն /5-11 ժամ/
5. Բարձր կենսաալիտանելիություն՝ 60-100%
6. Արյան մեջ, հյուսվածքներում և բջիջներում բարձր խտության ստեղծում
7. Ցածր թունայնություն
8. Ազդեցության բարձր ընտրողականություն

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

Ընտրեք առաջին սերնդի քվինոլոններին բնորոշ ճիշտ հատկությունները՝

1. Գերազանցապես ազդում է Գրամ-դրական մանրէների վրա
2. Դեղաբանական ազդեցությունը մանրէասպան է
3. Երկրորդային դիմակայությունը զարգանում է արագ
4. Դրսևորում են մանրէականգ ազդեցություն
5. Գերազանցապես ազդում է գրամ-բացասական մանրէների վրա

ա) 2,3,5 բ) 1,2,3 գ) 3,4,5 դ) 1,2,5

Ֆտորքվինոլոնները տարբերվում են առաջին և երկրորդ սերնդի քվինոլոններից բոլոր նշված դրույթներով, **բացի՝**

ա) ընկճում են և երկրորդ տիպի և չորրորդ տիպի տոպոիզոմերազները

բ) օժտված են մեծ տեղաբաշխման ծավալով

գ) դեղաբանական ազդեցությունը մանրէասպան է

դ) ազդեցության ոլորտը շատ լայն է

ե) դիմակայունությունը զարգանում է դանդաղ և կրում է խաչաձև բնույթ

Ֆտորքվինոլոնների կողմնակի երևույթներն են բոլորը, **բացի՝**

ա) Ալերգիկ ռեակցիաներ

բ) Փոստոսենսիբիլիզացիա

գ) Հազվադեպ լյարդի և երիկամների ֆունկցիոնալ խափանումներ

դ) Օտոտոքսիկություն

ե) Սուպերինֆեկցիաներ

Հիմնական դեղորայքի ցանկ

Ciprofloxacin (Ciprobay) – դեղահատեր 0,25, սրվակներում 50-100մլ (2մգ/մլ) ն/ե ներարկման համար:

ՀՈՐՄՈՆՆԵՐ

Հորմոնները մի շարք ներզատիչ գեղձերի բնական արտադատուկներն են, որոնք նյարդափոխանցիչների հետ մեկտեղ ապահովում են օրգանիզմի տարբեր օրգանների և համակարգերի գործու-

նեության կարգավորումը: Հիմնական կարևոր ներգատիչ (էնդոկրինային) գեղձերն են հիպոթալամուսը, հիպոֆիզը (մակուղեղը), էպիֆիզը, վահանագեղձը, հարվահանագեղձը, ենթաստամոքսային գեղձը, մակերիկամները, ձվարանները, ամորձիները (երբեմն ընկերքը և աղիների լորձաթաղանթը նույնպես դասվում են էնդոկրինային համակարգին):

Արտազատվելով գեղձերից, հորմոնները անցնում են արյան մեջ, հասնում համապատասխան բջջային թիրախներին և թողնում իրենց բնորոշ ազդեցությունները: Կարգավորման այս տեսակը կոչվում է **էնդոկրինային** կարգավորում:

Գոյություն ունեն մաս **պարակրինային** և **աուտոկրինային** կարգավորումներ, երբ բջջից արտազատվող նյութը ազդում է համապատասխանաբար հարևան բջջի կամ ինքն իր վրա: Նման ձևով ազդող նյութերը կոչվում են տեղային հորմոններ – **աուտոկոիդներ (autocoid)**, որոնց շարքին են պատկանում, օրինակ՝ պրոստագլանդինները, հիստամինը և այլն:

Նյարդային կարգավորումը իրականանում է գրգռափոխանցիչների օգնությամբ: Այն կատարվում է շատ արագ և ունի ավելի լոկալ (տեղային) բնույթ՝ ի տարբերություն էնդոկրինային կարգավորման, որը շատ ավելի դանդաղ է և ունի ավելի ընդհանուր ազդեցություն: Նյարդային և էնդոկրինային համակարգերն իրենց գործունեությամբ սերտորեն կապված են մեկը մյուսի հետ, հիմնականում բացասական հետադարձ կապի սկզբունքով գործող հիպոթալամո-հիպոֆիզային համակարգի միջոցով: Երբեմն նույն կամ նման քիմիական կառուցվածքի նյութերը կամ ընկալիչային համակարգերը մասնակցում են էնդոկրինային, պարակրինային, ինչպես նաև աուտոկրինային և նյարդային կարգավորմանը:

Հորմոնները օրգանիզմում բազմազան ֆունկցիաներ են իրագործում՝

- ապահովում են օրգանիզմի ներքին համակարգերի և նյութափոխանակության դինամիկ հավասարակշռությունը,
- կարգավորում են նյարդային և վարքագծային պրոցեսները,
- ապահովում են վերարտադրողական ֆունկցիան, օրգանիզմի աճը և զարգացումը,
- մասնակցում են բջջային մեխանիզմների իրականացմանը:

Բացի այդ, հորմոնների խտության փոփոխությունը արյան պլազմայում առաջացնում է բազմաթիվ հիվանդություններ:

Սինթեզվելով համապատասխան գեղձում, սրանք պահեստավորվում են՝ հետագայում ըստ անհրաժեշտության ձերբազատվելու համար: Ձերբազատմանը նպաստող գործոններն են նյարդային գրգիռները կամ հատուկ արտազատիչ (releasing factors) գործոնները:

Հորմոնների մեծամասնության սինթեզը և ձերբազատումը կարգավորվում է հիպոթալամո-հիպոֆիզային համակարգի միջոցով՝ բացասական հետադարձ կապի սկզբունքով: Օրինակ, հիպոթալամիկ արտազատիչ գործոնների ազդեցության տակ ուժեղանում է մակուղեղի առաջնային բլթի համապատասխան հորմոնների (տրոպ հորմոնների) սինթեզը և ձերբազատումը դեպի արյուն, նրանց ազդեցությամբ էլ խթանվում է համապատասխան ներզատիչ գեղձի ֆունկցիան, օրինակ՝ վահանագեղձի, որն արտադրում է թիրոքսին: Երբ վերջինիս խտությունը արյան մեջ գերազանցում է սովորական մակարդակը, մակուղեղի և հիպոթալամուսի համապատասխան հորմոնների արտազատումը ընկճվում է, ինչը, ի վերջո, բերում է թիրոքսինի ձերբազատման թուլացմանը և պլազմայում նրա խտության իջեցմանը:

Այս սկզբունքով է կարգավորվում վահանագեղձի, մակերիկամի կեղևային մասի, սեռական գեղձերի և աճի հորմոնների արտազատումը:

Օսմոտիկ հոմեոստազը ապահովող հորմոնների (ջրաաղային և ածխաջրային փոխանակություն) արտազատումը կարգավորվում է այլ մեխանիզմներով՝ արյան ջրաաղային և ածխաջրային կազմի փոփոխություններով: Հորմոնների այս խմբին են պատկանում միներալոկորտիկոիդները, կալցիտոնինը, պարատ-հորմոնը, նախասրտային նատրիումուրետիկ պեպտիդը (ՆՆՊ), ինսուլինը և գլյուկագոնը:

Բժշկության մեջ լայնորեն կիրառվում են բնական և սինթետիկ ծագման հորմոնային դեղեր որպես՝

- փոխարինող բուժում համապատասխան գեղձի թերֆունկցիայի դեպքում,
- ախտորոշիչ միջոցներ,
- համապատասխան գեղձի գերֆունկցիայի դեպքում կիրառվում են հորմոնների ներհակորդները,
- երբեմն օգտագործվում են այլ հիվանդությունների բուժման համար՝ որպես հզոր հակաբորբոքային (գլյուկոկորտիկոիդներ), հակաբեղմնավորիչ և հակաուռուցքային (սեռական հորմոններ) դեղեր:

Քանի որ հորմոնները չունեն տեսակային ընտրողականություն, հորմոնային դեղերը ստացվում են կենդանիների օրգանիզմից, իսկ վերջին տարիներին՝ նաև սինթետիկ և գենային ինժեներիայի եղանակներով:

Հորմոնների դասակարգումը

1. Հիպոթալամո-հիպոֆիզային հորմոններ:

ա) Հիպոթալամիկ հորմոններ՝ մակուղեղի առաջնային բլթի հորմոնների արտազատիչ (releasing factors) և պաշարիչ (hormone-release inhibiting factors, statins) գործոններ:

բ) Մակուղեղի առաջնային բլթի հորմոններ:

գ) Մակուղեղի միջին բլթի հորմոններ:

դ) Մակուղեղի հետին բլթի հորմոններ:

2. Վահանաձև գեղձի հորմոններ և նրա ֆունկցիան արգելակող դեղեր:

3. Հարվահանաձև գեղձի հորմոններ:

4. Ենթաստամոքսային գեղձի հորմոններ և շաքարն իջեցնող սինթետիկ դեղեր`

ա) ինսուլինային խմբի դեղեր,

բ) ներքին ընդունման հակադիաբետային դեղեր:

5. Մակերիկամի կեղևային հատվածի հորմոններ և նրանց սինթետիկ ածանցյալներ`

ա) գլյուկոկորտիկոիդներ,

բ) միներալկորտիկոիդներ,

գ) սեռական հորմոններ (որոշակի քանակությամբ):

6. Սեռական հորմոններ և նրանց սինթետիկ ածանցյալներ

ա) Իգական հորմոնների (ստերոիդային և ոչ ստերոիդային էստրոգենային և պրոգեստերոնային դեղեր) պրեպարատներ:

բ) Արական հորմոնների պրեպարատներ:

գ) Ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչ դեղեր:

դ) Անաբոլիկ ստերոիդներ:

Ըստ քիմիական կառուցվածքի հորմոնները դասակարգվում են հետևյալ խմբերի`

1) Սպիտակուցային կառուցվածքի հորմոններ` հիպոթալամ-հիպոֆիզային, հարվահանագեղձի, ենթաստամոքսային գեղձի հորմոններ:

2) Ամինաթթուների ածանցյալներ` վահանագեղձի հորմոններ, կատեխոլամիններ:

3) Ստերոիդային կառուցվածքի հորմոններ` մակերիկամի կեղևային հատվածի և սեռական հորմոններ:

Ստերոիդային կառուցվածքի հորմոնների խտությունը արյան պլազմայում սովորաբար կազմում է 10^{-7} - 10^{-9} M, իսկ սպիտակուցային

կառուցվածքի հորմոնների խտությունը ավելի ցածր է և կազմում է 10^{-9} - 10^{-11} M: Հորմոնների կիսատրոհման պարբերությունը 5-30 րոպե է կազմում:

Հորմոնները իրականացնում են իրենց ազդեցությունները ընկալիչների միջոցով: Սկզբից ընկալիչները "ճանաչում են" յուրահատուկ հորմոնները, կապվում են սրանց հետ, իսկ հետո՝ իրականացնում են կենսաբանական պատասխանը:

Հորմոնային ընկալիչները բաժանվում են հետևյալ դասերի (աղ. 1):
Աղյուսյակ 1.

Հորմոնային ընկալիչներ			
N	Ընկալիչների տեսակները	Հորմոնները	Փոփոխություններ (բջջային մեխանիզմներ)
1.	G-սպիտակուցի հետ կապված ընկալիչներ	Բիոգեն ամիններ, պեպտիդներ	Ադենիլատցիկլազի ակտիվությամբ յան փոփոխություններ, C-ֆոսֆոլիպազի ակտիվացում, իոնային մղանցքների և ֆոսֆոդիէսթերազի կարգավորում
2.	Թիրոզինկինազային ընկալիչներ	Պեպտիդային կառուցվածքի աճի գործոններ (ինսուլին և այլ)	ՄԱՊԿ* – ուղու ակտիվացում
3.	Գուանիլատցիկլազային ընկալիչներ	ՆՆՊ, NO	ցԳՄՖ-ի առաջացման ուժեղացում ԳԵՖ-ից
4.	Սերին-տրեոնին կինազային ընկալիչներ	Աճի, կազմավորման, դիֆերենցման և արտազատման	Գենային տրանսկրիպցիան, միտոքոնդրիոն և դիֆերենցումը կարգավորող ներմիջուկային սպիտակուցների (Mad-

		վրա ազդող (նպաստող և խոչնդոտող) տարբեր գործոններ	proteins) սինթեզի արագացում
5.	Աճի գործոնների, պրո- լակտինի, ինտերֆեռո- նի և ցիտոկինային ընկա- լիչներ	Աճի գործոններ, պրո- լակտին, ինտերֆեռոն և ցիտոկիններ	Գենային տրանսդուկցիայի կարգավորում միջուկում Jak** և STAT*** սպիտակուցների միջոցով
6.	Ստերոիդային հորմոնների ընկալիչներ	Ստերոիդային հորմոններ, վահա նագեղձի հորմոն, ռետինոլաթթու և D վիտամին	Գենային տրանսդուկցիայի կարգավորում միջուկում

ՄԱՊԿ* – միտոգըն ակտիվացնող պրոտեինկինազա

Jak** – Յանուս կինազա (Janus kinase)

STAT*** – տրանսկրիպցիայի ազդակային փոխանցիչներ և
խթանիչներ (signal transducers and activators of transcription)

Առաջին 5 տիպի ընկալիչները տեղակայվում են բջիջների
թաղանթների վրա, վերջինը՝ ներբջջային: Սակայն ստերոիդային
հորմոնները կարող են ազդել նաև թաղանթային ընկալիչների
միջոցով՝ առաջացնելով ադենիլատցիկլազայի ակտիվության
փոփոխություններ (արագ էֆեկտներ): Վահանագեղձի հորմոնի
ընկալիչները տեղակայվում են բջիջների միջուկում:

Պայմաններից կախված՝ բոլոր ընկալիչները կարող են
ենթարկվել փոփոխությունների՝ քանակի և զգայունության իջեցում
(down-regulation, desensitization) կամ մեծացում (up-regulation):

Մակերիկամների կեղևային շերտի հորմոններ

Մակերիկամի կեղևն արտադրում է 40-ից ավելի ստերոիդային հորմոններ՝ կորտիկոստերոիդներ: Որոշ կորտիկոստերոիդներ (հիդրոկորտիզոն, կորտիկոստերոն, ալդոստերոն) ունեն կենսական կարևոր նշանակություն: Դրանք ապահովում են ջրաաղային հոմեոստազը, կարգավորում են էներգետիկ փոխանակությունը, նպաստում են կմախքային մկանների և նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ ստատուսի պահպանմանը, մեծացնում են օրգանիզմին դիմադրողականությունը տարբեր վնասակար ազդակների և սթրեսների հանդեպ:

Կորտիկոստերոիդները բաժանվում են 3 հիմնական խմբերի՝

Գլյուկոկորտիկոիդներ (Հիդրոկորտիզոն, 11-դեհիդրոկորտիկոստերոն, Կորտիկոստերոն):

Միներալկորտիկոիդներ (Ալդոստերոն, 11-դեհօքսիկորտիկոստերոն, 11-դեհօքսի-17-օքսիկորտիկոստերոն):

Սեռական հորմոններ (Անդրոստերոն, Անդրոստենոն, Էսթրոն, Պրոգեստերոն):

Կորտիկոստերոիդները սինթեզվում են խոլեստերինից կամ էլ ացետիլկոենոլիմ Ա-ից՝ շրջանցելով խոլեստերինի առաջացման էտապը: ԳԿ կենսասինթեզն ու ձերքագատումը հիմնականում կարգավորում է ԱԿՏՀ:

Միներալկորտիկոիդների արտադրությունը կախված է արտաբջջային հեղուկի ընդհանուր ծավալից և շիճուկում նատրիումի և կալիումի իոնների պարունակությունից, ինչպես նաև ռենին-

անգիտենցիմային համակարգի ակտիվությունից: ԱԿՏՀն ունի քիչ նշանակություն:

Մակերիկամի կեղևի հիմնական հորմոնները, նրանց պրեպարատներն ու սինթետիկ անալոգներն են:

Կորտիկո-ստերոիդներ	Հորմոններ	Պրեպարատներ
Գլյուկո-կորտիկոիդներ	Հիդրոկորտիզոն Կորտիզոն	<u>Բնական հորմոնալ պրեպ-ներ</u> Հիդրոկորտիզոն <u>Սինթետիկ անալոգներ</u> Պրեդնիզոլոն Դեքսամետազոն Տրիամցինոլոն Սինաֆլան Ֆլումետազոն Բեկլոմետազոն
Միներալկորտիկոիդներ	Ալդոստերոն 11-դեոքսիկորտիկոստերոիդներ	Դեոքսիկորտիկոստերոն Դեոքսիկորտիկոստերոն տրիմեթիլացետատ

Գլյուկոկորտիկոիդներ

ԳԿ ազդում են ներքջային: Փոխազդելով ցիտոպլազմայում տեղակայված սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ՝ բերում են ընկալիչի կոնֆորմացիոն փոփոխությունների: Ընկալիչն ակտիվանում է, ստերոիդ-ընկալիչ կոմպլեքսը թափանցում է բջջակորիզ, կապվում ԴՆԹ-ի հետ և ընկճում կամ խթանում որոշակի գեների տրանսկրիպցիան: Ընկճումն իրագործվում է տրանսկրիպցիոն տարբեր գործոնների արգելակման միջոցով: Խթանումն իրագործվում է սպեցիֆիկ իՌՆԹ-ի, իսկ հետո նաև սպիտակուցների և ֆերմենտների սինթեզի շնորհիվ: Գեների ընկճման և խթանման հետևանքով ԳԿ ազդում են նյութափոխանակության բոլոր տեսակների վրա՝ դրսևորելով մետաբոլիկ էֆեկտներ:

Ածխաջրային փոխանակություն:

Լյարդում ԳԿ խթանում են գլյուկոնեոգենեզը (խթանում են լյարդային գլյուկոնեոգենոզի ֆերմենտները), ընկճում են հյուսվածքներում գլյուկոզի յուրացումը (գլյուկոզ-փոխադրիչ սպիտակուցների ԳԼՈՒՏ-4 ավելի խորը տեղակայում բջջաթաղանթում), որի

հետևանքով մեծանում է գլյուկոզի պարունակությունը արյան մեջ: Հնարավոր է գլյուկոզուրիա:

Սպիտակուցային փոխանակություն: ԱԹ-ների ծախսումը գլյուկոնեոգենեզի ընթացքում բերում է սպիտակուցների սինթեզի ընկճման, միաժամանակ դիտվում է նաև կատաբոլիզմի ուժեղացում (դիտվում է բացասական ազոտային բալանս – մեզի մեջ մեծանում է ամոնիակի, միզանյութի, միզաթթվի, ԱԹ-ների քանակը): Դա պատճառ է հանդիսանում ռեգեներատիվ պրոցեսների ընկճման: Երեխաների մոտ խանգարվում է հյուսվածքների ձևավորումը (այդ թվում նաև ոսկրային հյուսվածքի), դանդաղում է աճը, նկատվում է մկանների ատրոֆիա: Սակայն լյարդում որոշ սպիտակուցների սինթեզն ու ակտիվությունը ԳԿ ազդեցության տակ մեծանում է: Այսպիսով, էնդոգեն նյութերի մետաբոլիզմին և էկզոգեն նյութերի կենսաձևափոխմանը մասնակցող լյարդի որոշ ֆերմենտների (հատկապես տրանսամինազման) սինթեզի խթանման շնորհիվ ուժեղանում է լյարդի դեզինտոքսիկացնող ֆունկցիան:

Պտղի և նորածնի թոքերում ԳԿ նպաստում են սուրֆակտանտի սինթեզին:

Ճարպային փոխանակություն

Ճարպային փոխանակության վրա ԳԿ ազդեցությունը դրսևորվում է ճարպերի վերաբաշխմամբ: Մի կողմից դիտվում է լիպոլիզի ակտիվացում, քանի որ ԳԿ մեծացնում են կատեխոլամինների, գլյուկագոնի, թիրոքսինի լիպոլիտիկ ազդեցությունը ճարպային հյուսվածքի վրա, հատկապես վերջույթների ենթամաշկային ճարպաբջջանքի վրա: Անմիջականորեն ԳԿ լիպոլիզի վրա չեն ազդում: Մյուս կողմից ԳԿ, խթանելով ինսուլինի սեկրեցիան, նպաստում են լիպոգենեզին և ճարպի կուտակմանը, հատկապես մարմնի վերին հատվածում, քանի որ ծայրամասային ադիպոցիտները քիչ զգայուն են ինսուլինի նկատմամբ: ԳԿ

սիստեմատիկ ընդունման դեպքում ճարպը մեծամասամբ կուտակվում է դեմքի վրա («լուսնաձև դեմք», «ձկան բերան»), պարանոցի հետին մասում, ուսերին:

ԳԿ օժտված են նաև հակաբորբոքային և իմունաճնշիչ ազդեցությամբ: Հակաբորբոքային ազդեցությունը պայմանավորված է

1. ֆոսֆոլիպազ A_2 -ի ընկճմամբ: ԳԿ անմիջականորեն չեն ազդում ՖԼ A_2 -ի վրա, այլ խթանում են էնդոգեն նյութերի՝ աննեքսինների կենսասինթեզը, որոնք էլ հենց ընկճում են այդ ֆերմենտը: ՖԼ A_2 ֆերմենտը մասնակցում է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների հիդրոլիզին՝ անջատելով արախիդոնաթթու: Վերջինս հանդիսանում է պրոբորբոքային մեդիատորների՝ պրոստագլանդինների և լեյկոտրիենների (Pg, LT, Tx A_2 , PAF) սինթեզի սուբստրատ: ԳԿ ընկճում են նաև ինդուկցված ՅՕԳ $_2$ -ի էքսպրեսիան:

2.ԳԿ ազդում են բորբոքային ռեակցիաներին մասնակցող բջիջների վրա, օրինակ արյան մեջ մեծացնում են մեյտրոֆիլների (նաև էրիթրոցիտների, ռետիկուլոցիտների) և քչացնում լիմֆոցիտների, մոնոցիտների, էոզինոֆիլների և բազոֆիլների քանակը:

3. ԳԿ կայունացնում են լիզոսոմալ թաղանթները՝ ընկճելով պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների ակտիվությունը բորբոքային օջախում:

4. Նրանց ազդեցության տակ սեղմվում են մանր անոթները և փոքրանում է հեղուկի էքսուդացիան: Դա պայմանավորված է նրանով, որ ԳԿ թուլացնում են հյուսվածքների կողմից կատեխոլամինների կլանումը՝ մեծացնելով նրանց կոնցենտրացիան արյան մեջ, վերականգնում են ադրենընկալիչների զգայնությունը կատեխոլամինների նկատմամբ:

5. ԳԿ սահմանափակում է բորբոքային օջախում լեյկոցիտների կուտակումը, ինչը պայմանավորված է ադիեզիայի մոլեկուլների և մի շարք ցիտոկինների սինթեզի ընկճումով:

6. ԳԿ ընկճում են ֆիբրոբլաստների ֆունկցիան, և հետևաբար, կոլագենի ու գլիկոզամինոգլիկանների սինթեզը, ինչը սահմանափակում է հավելյալ սպիագոյացումը քրոնիկ բորբոքումների ժամանակ:

7. Պլազմայում նվազեցնում են կոմպլեմենտի բաղադրիչների պարունակությունը:

8. Ընկճում են հիստամինի ձերբագատումը պարարտ բջիջներից:

9. Ընկճում են T-հեղիներների ակտիվությունը և IgG-ի արտադրությունը:

Իմունաճնշիչ ազդեցությունը պայմանավորված է T- և B-լիմֆոցիտների ակտիվության ընկճմամբ, մի շարք ինտերլեյկինների և ցիտոկինների արտադրման իջեցմամբ, շրջանառող լիմֆոցիտների և մակրոֆագերի քանակի իջեցմամբ:

Էկզոգեն ԳԿ բացասական հետադարձ կապի սկզբունքի համաձայն ընկճում են ինչպես ԱԿՏՀ, այնպես էլ կորտիկոստրոպ-ոլիդինգ հորմոնի սեկրեցիան: Այս ամենի հետևանքով ընկճվում է էնդոգեն ԳԿ սինթեզը: Այս դեպքում զարգացած մակերիկամի կեղևի անբավարարությունը առավել ցայտուն է երևում ԳԿ կտրուկ հանման ժամանակ: Բնական ԳԿ օժտրված են միներալկորտիկոիդ ակտիվությամբ, օրգանիզմում պահում են նատրիումի իոնները (մեծանում է երիկամային խողովակներում նրանց ռեաբսորբցիան) և մեծացնում են կալիումի իոնների դուրս բերումը: Այդ իսկ պատճառով մեծանում է պլազմայի ծավալը, հյուսվածքների հիդրոֆիլությունը, զարկերակային ճնշումը բարձրանում է:

Պրեպարատների ընտրությունը

Սինթետիկ պրեպարատները տարբերվում են բնականներից կառուցվածքով, (մոլեկուլի օղի մեջ հավելյալ կրկնակի կապ, ֆտորի

կամ քլորի ատոմի առկայություն), որի շնորհիվ օժտված են ավելի լավ ֆարմակոկինետիկ և ֆարմակոդինամիկ էֆեկտներով: ԳԿ-ի մեծ մասը լավ է ներծծվում ՍԱՏ-ից, հեշտությամբ թափանցում են լորձաթաղանթներով ու մաշկով: Բացառություն են կազմում միայն տեղային օգտագործման համար նախատեսված քսուքները (տրիամցինոլոն ացետոնիդ) կամ աէրոզոլները (բեկլոմետազոն):

ԳԿ կենսաբանական ակտիվության դրսևորման համար մեծ նշանակություն ունի նրանց կապումը արյան պլազմայի տրանսպորտային սպիտակուցների՝ տրանսկորտինի և ալբումինների հետ: Ի տարբերություն հիդրոկորտիզոնի, որի մոտ 90% կապվում է սպիտակուցների հետ, սինթետիկ պրեպարատների ընդամենը 60-70% է կապվում նրանց հետ: Այդ իսկ պատճառով սինթետիկ ԳԿ ավելի արագ և մեծ քանակությամբ են թափանցում հյուսվածքներ: Սինթետիկ պրեպարատները դանդաղ են ենթարկվում մետաբոլիզմի լյարդում, հետևաբար ավելի երկար են ազդում: Բացի այդ, փոփոխելով կառուցվածքը, հնարավոր եղավ փոքրացնել պրեպարատների միներալկորտիկոիդ ազդեցությունը և բարձրացնել նրանց հակաբորբոքային ակտիվությունը:

Կորտիզոլը և կորտիզոնը կիրառվում են միայն որպես փոխարինիչ թերապիայի միջոցներ՝ մակերիկամային անբավարարության ժամանակ: Նրանց հակաբորբոքային ակտիվությունը թույլ է, օժտված են նաև միներալկորտիկոիդային ակտիվությամբ:

Պրեդնիզոնը, պրեդնիզոլոնը, մեթիլպրեդնիզոլոնը, տրիամցինոլոնը դրսևորում են արտահայտված հակաբորբոքային ազդեցություն՝ համեմատաբար ցածր միներալկորտիկոիդային ակտիվությամբ, օժտված են տևական ազդեցությամբ: Սրանք կիրառվում են խրոնիկ աուտոիմուն բորբոքային հիվանդությունների բուժման համար՝ կոլագենոզներ, համակարգային կարմիր գալլախտ, պոլիմիոզիտ, դերմատոմիոզիտ, վասկուլիտներ, ԱՍՏ-ի բորբոքային

հիվանդություններ (Կրոնի հիվանդություն, խոցային կոլիտ), երիկամային աուտոիմուն հիվանդություններ, բրոնխիալ ասթմա, թոքերի խրոնիկ օբստրուկտիվ հիվանդություններ:

Դեքսամետազոնը, բետամետազոնը, պարամետազոնը դրսևորում են մինիմալ միներալոկորտիկոիդային, մաքսիմալ գլյուկոկորտիկոիդային ակտիվություն, ունեն երկար կիսադուրբերման պարբերություն, ունակ են կանգնեցնել աճը: Կիրառվում են այն դեպքում, երբ պետք է ստանալ արագ և մաքսիմալ հակաբորբոքային ազդեցություն, այսինքն՝ անհապաղ դեպքերում՝ տարբեր շոկեր, ուղեղի այտուց և այլն:

Սրանք չի կարելի կիրառել երկարատև՝ խրոնիկ հիվանդությունների բուժման համար, քանի որ ընկճում են աճը, առաջացնում են օստեոպորոզ:

Բեկլամետազոնը տեղային կիրառման (ինհալացիոն) սինթետիկ պրեպարատ է, օգտագործվում է բրոնխիալ ասթմայի, ալերգիկ ռինիտների, պոլիմոզների ժամանակ: Համակարգային էֆեկտները մինիմալ են:

Ֆլուոցինոլոն ացետոնիդը և ֆլումետազոն պիվալատը ֆտոր պարունակող միացություններ են, օժտված են արտահայտված հակաբորբոքային, հակաալերգիկ և քորն ընկճող ակտիվությամբ: Կիրառվում են միայն տեղային, քսուքների ձևով, մաշկի զանազան բորբոքային հիվանդությունների ժամանակ: Նրանք շատ աննշան են ներծծվում մաշկով և ռեգորբտիվ ազդեցությունից պրակտիկորեն զուրկ են: Այս պրեպարատները սակայն իջեցնում են մաշկի և լորձաթաղանթների դիմադրողականությունը, ինչի պատճառով էլ ռացիոնալ է նրանց զուգորդումը հակաբիոտիկների հետ (օր՝ նեոմիցինի հետ՝ ”Սինալար-Ն” ”Լոկակորտեն –Ն” քսուքներ):

Ցուցումներ

1. Փոխարինիչ թերապիա

Բնական ԳԿ կարող են կիրառվել որպես փոխարինիչ թերապիա մակերիկամային անբավարարության դեպքում (Ադիսոնի հիվանդություն և այլն):

2. Ռևմատիզմի, հատկապես ռևմոկարդիտի, և այլ կոլագենոզների (կարմիր գայլախտի, ռևմատոիդ արթրիտի ժամանակ) բուժում

3. Ալերգիկ ռեակցիաների հատկապես բրոնխիալ ասթմայի բուժում (status asthmaticus-ի չեզոքացում):

Լիպոկորտիցի (աննեքսինի) սինթեզն իրականացվում է լատենոտ շրջանից հետո (4-24ժ), այդ պատճառով ԳԿ չեն կարող կանխել հակամարմնի վաղ ռեակցիան, սակայն կանխում են ալերգիկ պրոցեսի ընթացքում բորբոքային բջիջներով վնասված հյուսվածքների ինֆիլտրացիան (հատկապես, շնչառական ուղիների) և դրանով կանխում են ձգձգված անաֆիլակտիկ ռեակցիայի զարգացումը: Անաֆիլակտիկ շոկի և վերին շնչուղիների այտուցների ժամանակ ԳԿ չեն կարող փոխարինել ադրենալինին, որն ազդում է անմիջապես:

4. Շոկային վիճակների բուժում և կանխում

Կիրառվում են ԳԿ-ը անհապաղ դեպքերում՝ շոկ, սեպսիս, հիպոքսիա, ուղեղի այտուց, թունավորումներ, ներզանգային արյունահոսություններ և այլն Էկզեմայի, նեյրոդերմիտի տեղային բուժում

5. Աչքի հիվանդություններ:

Լայն կիրառում են ստացել ԳԿ աչքի բորբոքային (հատկապես ալերգիկ կոնյուկտիվիտի, իրիտի, իրիդոցիկլիտների, կեռատիտների և այլն) հիվանդությունների բուժման մեջ: Սակայն սուր բորբոքումների դեպքում պետք է զուգորդել անտիբիոտիկների հետ:

6. Գլոմերուլոնեֆրիտների, սուր և խրոնիկ պիելոնեֆրիտների բուժում

7. Շնչական խանգարումներ (նորածինների մոտ):

ԳԿ նշանակում են նաև նորածիններին շնչառական խանգարումների ժամանակ, որը կապված է սուրֆակտանտի անբավարար սինթեզի հետ:

8. Օրգանների տրանսպլանտացիա

9. Մաշկային հիվանդություններ (էկզեմա, նեյրոդերմիտ)

10. Հակաուռուցքային

ԳԿ մտնելով քիմիոթերապիայի զուգորդված բուժման մեջ, կիրառվում է լիմֆատիկ լեյկեմիայի, Խոջկինի և այլ լիմֆոմաների ժամանակ, քանի որ նրանք օժտված են լիմֆոլիտիկ հատկությամբ: Նրանք երկրորդ տեղն են գրավում կրծքագեղձերի քաղցկեղի բուժման մեջ՝ դա հավանաբար պայմանավորված է նրանով, որ ԳԿ ընկճում են հիպոֆիզա-մակերիկամային ռեակցիան, դա բերում է մակերիկամից անդրոգենների ձերբազատման ընկճման, որոնք հետագայում օրգանիզմում վեր են ածվում էսթրոգենների:

ԳԿ ընդունումը պետք է նման լինի նրանց սեկրեցիայի ֆիզիոլոգիական ռիթմին, այսինքն $2/3$ օրվա դոզայից առավոտյան ժամը 7-8, իսկ $1/3$ ՝ կեսօրին: Ալերգիկ և բորբոքայի ռեակցիաների ժամանակ ԳԿ նշանակում են երկարատև, իսկ մնացած դեպքերում՝ կարճատև: ԳԿ երկարատև բուժման դեպքում կորտիկոտրոպ հորմոնի ձերբազատումն ընկճվում է և ԳԿ ընդունումը դադարացնելիս սեփական հորմոններն ընդհանրապես չեն ձերբազատվում: Այդ իսկ պատճառով հորմոնների հանումը պետք է լինի աստիճանաբար (մոտ 2 ամսվա ընթացքում) և ցանկալի է դեղաչափի փոքրացման հետ զուգընթաց ներմուծել որոշ քանակությամբ կորտիկոտրոպին:

Կողմնակի էֆեկտները՝

ԳԿ առաջացած բարդությունները շատ հաճախ հանդիպում են երկարատև օգտագործման դեպքում: Քանի որ որոշներն օժտված են միներալկորտիկոիդ ակտիվությամբ, ապա հնարավոր է օրգանիզմում **հեղուկի և նատրիումի պահում, հիպոկալիեմիա, հիպոկալիիստիա:** Հիպերնատրիեմիան դրսևորվում է այտուցներով,

իսկ հիպոկալիեմիան՝ մկանային թուլությամբ, ցնցումներով, առիթմիաներով, մեթաբոլիկ ալկալոզով: Այդ կանխելու համար հիվանդներին տալիս են պանանգին, ասպարկամ:

Երեխաների աճի դանդաղեցում: Այս բարդության առաջացման մեջ մեծ նշանակություն ունի այն, որ ԳԿ ընկճում են սոմատոմեդինների /ԻՆԳ-1-ի/ ազդեցությունը, խանգարելով այսպիսով սպիտակուցների, նուկլեինաթթուների և այլնի սինթեզը: Երեխաների աճի դանդաղեցումը դարձելի է, եթե այն տրվում է 1.5 տարուց ոչ ավելի:

Ուլցերոզեն ազդեցություն: ԳԿ կարող են առաջացնել պեպտիկ խոցեր: ԳԿ ազդեցության տակ ընկճվում է ստամոքսի և աղիների լորձաթաղանթի ռեգեներատիվ պրեցեսները, մեծանում է ստամոքսահյութի սեկրեցիան և ընկճվում է մուկոպոլիսախարիդների սինթեզը: Վերջիններս պաշտպանում են ստամոքսի լորձաթաղանթը վնասակար ազդակներից:

Օստեոպորոզ: ԳԿ նպաստում են վիտամին Դ-ի ինակտիվացմանը, որի հետևանքով ընկճվում է աղիներից կալցիումի ներծծումը: Ջարգանում է հիպոկալցիեմիա, որը բերում է պարատհորմոնի ձերբազատման ուժեղացման: Վերջինս նպաստում է ոսկրերից կալցիումի դուրս բերմանը, որի պատճառն էլ հանդիսանում են հաճախակի կոտրվածքները:

ԿՆՀ-ի խանգարումներ: Մեծ դոզաների կիրառման դեպքում հնարավոր են ԿՆՀ դրդում, էյֆորիա, երբեմն դեպրեսիա, փսիխոտիկ երևույթներ, էնոցիոնալ անկայունություն, անքնություն:

Հիպոթալամո-հիպոֆիզար կարգավորման խանգարում - էկզոգեն /յատրոգեն/ Կուշինգի սինդրոմի զարգացում իրեն բնորոշ արտաքին տվյալներով՝ լուսնաձև դեմք, նեղ բերան, վերին մասի գիրացում նիհար բարակ վերջույթներով, ԱԿՏՀ սեկրեցիայի ընկճում: ԳԿ ընդունումը կտրուկ դադարեցնելիս դիտվում են թուլություն, բարձր ջերմություն, հոգնածություն, մկաններում և հոդերում ցավ:

Հիպերտոնիա: Բարձրացնում են անոթների զգայունությունը ադրենալինի և անգիոտենզինի նկատմամբ, քանի որ ԳԿ մեծացնում են անոթային ադրեներգիկ և անգիոտենզինային ԱՏ1 ընկալիչների էքսպրեսիան, ակտիվացնում են ռենին-անգիոտենզինային համակարգը, խանգարվում է էլեկտրոլիտային բալանսը, ընկճում են ԿՕՍՏ-ի ակտիվությունը:

Իմունիտետի ընկճում: Խրոնիկ ինֆեկցիաների (տուբերկուլյոզ) սրացում և սուր ինֆեկցիոն հիվանդությունների զարգացում:

Ստերոիդային դիաբետ հիպերգլիկեմիայի հետևանքով, ինչպես նաև ԳԿ ազդեցության տակ ինսուլինի և իր ընկալիչների կապի ընկճման հետևանքով:

Վերքերի ու լավացում

Միոդիստրոֆիաներ – ԳԿ-ի ազդեցության տակ տեղի են ունենում մկանների հյուծում և միոպաթիա – թուլություն, քանի որ ԳԿ ազդեցության տակ մկաններում ուժեղանում է սպիլրակուցների կաթաբոլիզմը, խանգարվում է նյարդամկանային գրգռափոխանցումը:

Կուշինգի սինդրոմի զարգացում: ԳԿ բարձր քանակության դեպքում զարգանում են մեթաբոլիկ փոփոխություններ, և նրան բնորոշ են լուսնաձև դեմք, մարմնի վերին մասի ճարպակալում, իսկ վերջույթների բարակում, ամենորեա, հոգեկան խանգարումներ, այտուցներ:

Կորտիկոստերոիդների մեծ մասը ենթարկվում է քիմիական փոխակերպման է ենթարկվում լյարդում, որտեղ նրանք կոնյուգատներ են առաջացնում գլյուկուրոնաթթվի և ծծմբական թթվի հետ:

Բոլոր բնական և սինթետիկ կորտիկոիդները, բացառությամբ դեզոքսիկորտիկոստերոնի, էֆեկտիվ են պեռ օս ներմուծման դեպքում: Ջրալույծ եթերները, օր., հիդրոկորտիզոն, դեքսամետազոն ֆոսֆատ, կարող են տրվել ն/ե կամ մ/մ, տրիամցինոլոնը չի կարող տրվել ն/ե,

սակայն մ/մ ներմուծման դեպքում դանդաղ է ներծծվում և երկարատև է ազդում:

Հակաշաքարախտային դեղեր

Հասուն մարդկանց մոտ ենթաստամոքսային գեղձի (Ե/գ) ներզատիչ ֆունկցիան իրականացվում է մոտ 1 մլն Լանհերհանսյան կղզյակների մասնակցությամբ, որոնք տարածված են ամբողջ գեղձի երկայնքով: Ե/գ կղզյակներում հայտնաբերված են 4 տիպի հորմոն արտադրող բջջիջներ.

- Ալֆա-բջիջներ (α) – արտադրում են Գլյուկագոն (հիպերգլիկեմիկ գործոն, որը մոբիլիզացնում է գլիկոգենի դեպոները) և Պրոգլյուկագոն,
- Բետա-բջիջներ (β) – արտադրում են Ինսուլին (անաբոլիկ դեպոյացնող հորմոն) Պրոինսուլին, C-

պեպտիդ, կոզյակային ամփոփ պոլիպեպտիդ (IAPP կամ ամփլին),

- Դելտա-բջիջներ (Δ) – արտադրում են Սոմատոստատին, որը հանդիսանում է արտազատիչ բջջիջների ունիվերսալ արգելակիչ,
- F-բջիջներ (PP) – արտադրում է պանկրեատիկ պոլիպեպտիդ (PP), որը խթանում է մարսողությունը:

Շաքարային դիաբետ /ՇԴ/

Շաքարային դիաբետը հիվանդություն է, որը բնութագրվում է ինսուլինի բացարձակ կամ հարաբերական անբավարարությամբ, որի գլխավոր հատկանիշներից են հանդիսանում անկախ էթիոպաթոգենեզից հիպերգլիկեմիան եւ գլյուկոզուրիան: Ըստ էության ՇԴ-ը տարբեր ախտածնության նյութափոխանակային խանգարում է, որը բնութագրվում է հիպերգլիկեմիայով մակաձված ածխաջրատային, ճարպային և սպիտակուցային նյութափոխանակության փոփոխությունների ուղեկցմամբ՝ պայմանավորված շրջանառող ինսուլինի կոնցենտրացիայի նվազեցմամբ (ինսուլինային անբավարարություն) կամ ինսուլինի հանդեպ ծայրամասային հյուսվածքների պատասխանի թուլացմամբ (ինսուլինային դիմակայունություն):

Հիպերգլիկեմիայի հիմնական պատճառն է հանդիսանում.

- հյուսվածքների կողմից գլյուկոզայի յուրացման իջեցումը,
- ինսուլինի անբավարարության պայմաններում գլյուկոնեոգենեզի ապարգելակումը,
- գլիկոգենոլիզի խթանումը:

Ըստ ժամանակակից դասակարգման տարբերում են ՇՆ 2 հիմնական տիպեր: I-ին տիպ – ինսուլին կախյալ ՇՆ (ԻԿՇՆ), II-րդ տիպ – ինսուլին ոչկախյալ ՇՆ (ԻՈԿՇՆ):

I-ին տիպի ՇՆ /ԻԿՇՆ/ - Ավելի հաճախ հանդիպում է երիտասարդ տարիքում: Այս տիպի ՇՆ-ի դեպքում արյան մեջ փաստորեն բացակայում է ինսուլինը, որի առաջացման ու զարգացման մեջ հիմնական դերը տրվում է բետա բջիջների հակաժինների հանդեպ աուտոիմուն ռեակցիաների ժառանգական նախատրամադրվածությանը: Այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտություն է դառնում էկզոգեն ինսուլինի ներմուծումը:

II-րդ տիպի ՇՆ /ԻՈԿՇՆ/ հաճախ հանդիպում է մեծահասակների մոտ /40-ից բարձր/: Այս դեպքում էնդոգեն ինսուլինի քանակը իջած կամ համեմատաբար ոչադեկվատ է հյուսվածքների ինսուլինային անզգայունության պատճառով, որը պայմանավորված է գլյուկոզայի նկատմամբ ե/զ-ի β -բջիջների ռեակցիայի թուլացումով: Ռիսկի գործոն է հանդիսանում ճարպակալումը:

Բացի այս երկու հիմնական տիպերից տարբերում են նաև

3-րդ տիպի ՇՆ – «այլ ՇՆ» կամ սիմպտոմատիկ, որի դեպքում արյան մեջ գլյուկոզան բարձրանում է այլ պատճառների հետևանքով;

4-րդ տիպի ՇՆ – գեստացիոն ՇՆ, երբ առաջին անգամ գլյուկոզայի մակարդակի բարձրացումը նկատվում է հղիության ժամանակ: Ընկերքը և ընկերքային հորմոնները հղիության ժամանակ պատճառ են դառնում ինսուլինային

ռեզիստենտականության, հատկապես հղիության վերջին եռամսյակում, ինչն էլ բերում է ՇԴ զարգացման:

Սակայն անկախ ՇԴ-ի առաջացման պատճառից, ՇԴ-ի բոլոր դեպքերում միշտ դիտվում են նյութափոխանակության խանգարումներ և ոչ ադեկվատ հիպերգլիկեմիա:

Հիպոգլիկեմիկ դեղեր

Ներկայումս ՇԴ-ի բուժման համար նախատեսված դեղերը դասակարգվում են հետևյալ կերպ՝

1. Փոխարինիչ թերապիայի դեղեր – Ինսուլինի պատրաստուկներ
2. Էնդոգեն Ինսուլինի ձերբագատումը խթանող դեղեր
 - Սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալներ /ՍՄԱ/-քլորաքրոպամիդ, բուտամիդ, գլիբենկլամիդ, գլիպիզիդ:
 - Ամինաթթուների ածանցյալներ-Նատեգլինիդ /Ստառլիքս/, Ռեպագլինիդ:
3. Գլյուկոնեոգենեզն ընկճող և հյուսվածքների կողմից գլյուկոզայի յուրացումը բարելավող դեղեր - Բիգուանիդներ
4. Ինսուլինի հանդեպ հյուսվածքների զգայունությունը բարձրացնող դեղեր՝ սենսիտայզորներ
 - Բիգուանիդներ (գերազանցապես բարելավում են գլյուկոզայի յուրացումը)
 - Թիազոլիդինոններ (գերազանցապես նվազեցնում են գլյուկոզայի հանդեպ ռեզիստենտականությունը)
5. Բարակ աղիներից գլյուկոզայի ներծծումը ընկճող դեղեր
 - Ալֆա-գլիկոզիդազի ընկճողներ՝ ակաբբոզա, միգլիտոլ:

- Բուսական ծագում ունեցող պոլիսախարիդներ՝ գուար գում /Cyamopsis tetragonoloba/:

6. Ինկրետինի համակորդներ

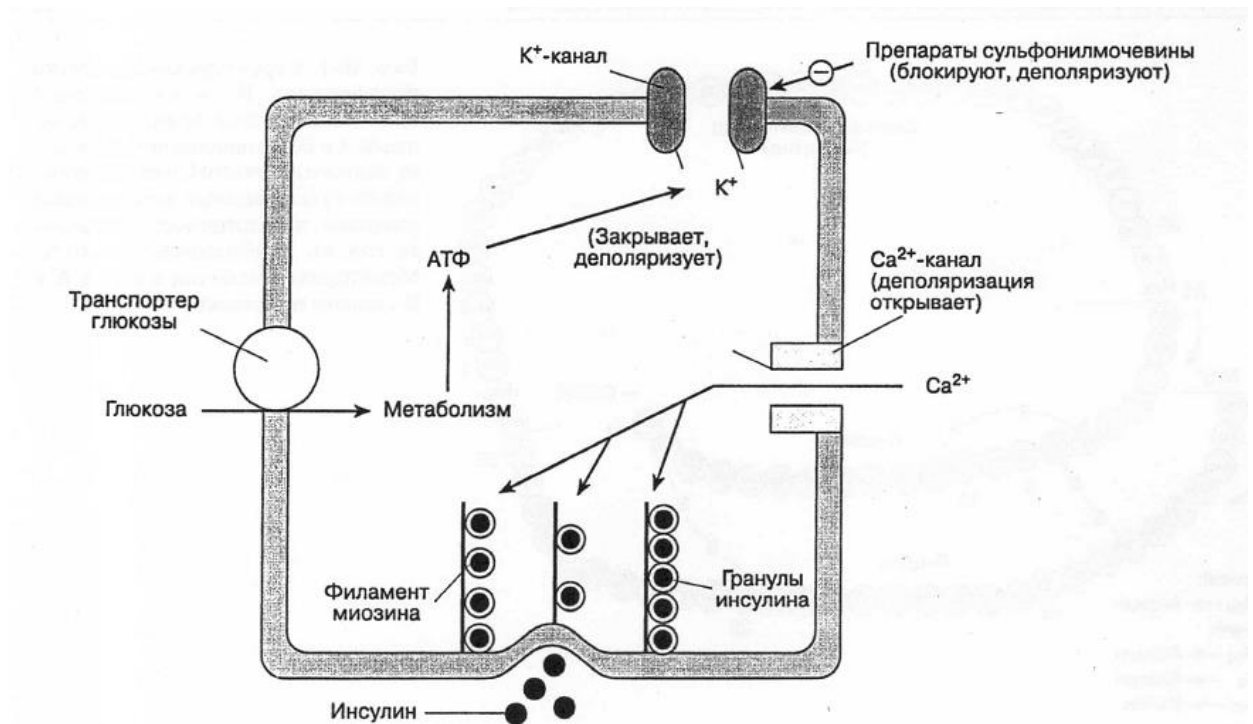
- Գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ի (GLP-1) համակորդներ – Էքսենատիդ (Exenatide)
- Դիպեպտիդիլպեպտիդազի (DPP-4) արգելակիչներ – սիտագլիպտին (Sitagliptin) և այլ գլիպտիններ

Ինսուլին

Մարդկային ինսուլինը իրենից ներկայացնում է 51 ամինաթթվից բաղկացած երկշղթա սպիտակուց: Ինսուլինը առաջանում է պրոինսուլինից, որը Գոլջիի ապարատում հիդրոլիզվում է, որի հետևանքով հեռանում են 4 ամինաթթու և առաջանում է ինսուլին և C-Պեպտիդ: Ինսուլինը դեպոյավորվում է բետա-բջջների հատիկներում բյուրեղների ձևով, որոնք բաղկացած են երկու ատոմ ցինկից և ինսուլինի վեց մոլեկուլից: Ընդհանուր առմամբ մարդկային Ե/Գ պարունակում է 8 մգ ինսուլին, ինչը համապատասխանում է 200 ԱՄ:

Ինսուլինի ձեռքագատումը: Ե/Գ β -բջջները անընդհատ արտադրում են ինսուլինի որոշակի քանակություն՝ բազալ սեկրեցիա: Ի պատասխան տարբեր խթանիչ ազդակների, ինսուլինի արտադրությունը կտրուկ աճում է. պոստպրանդիալ՝ սննդի անմիջապես ընդունումից հետո սեկրեցիա: Ինսուլինի ձեռքագատումը խթանում են գլուկոզան, այլ շաքարները /օրինակ մանոզան/, որոշ ամինաթթուներ (օրինակ լեյցին արգինին), վազուսային ակտիվության բարձրացումը: Պարզեցված ձևով

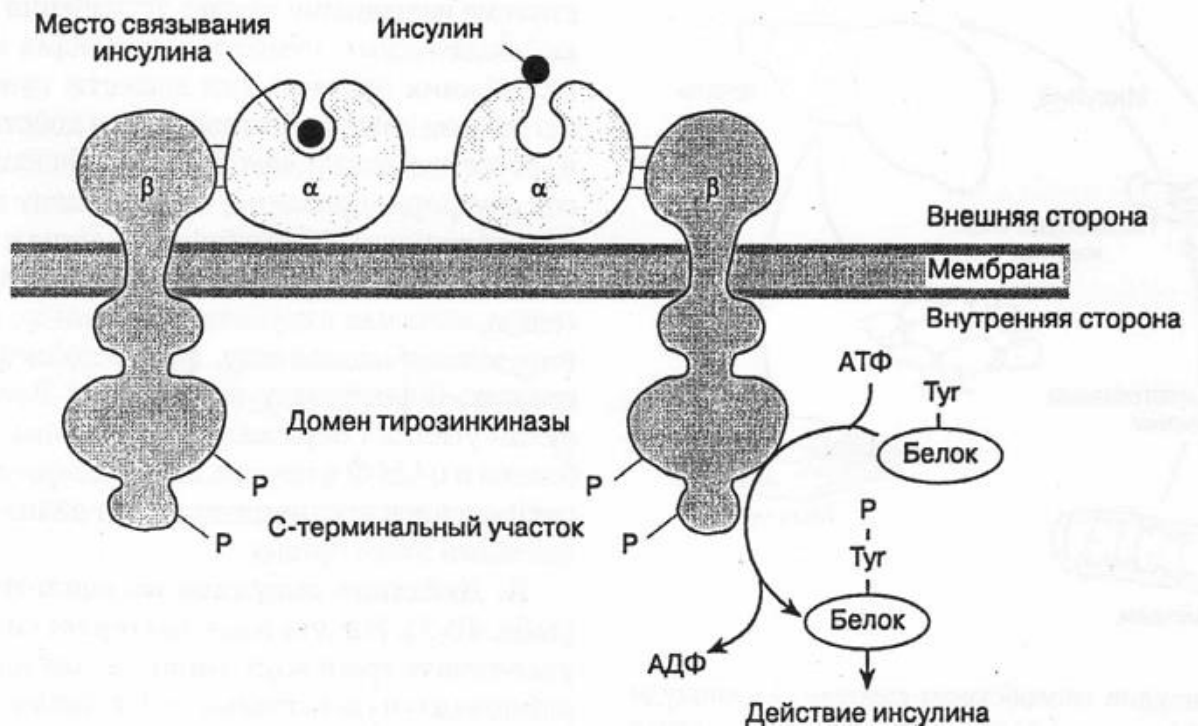
ինսուլինի ձերբագատման մեխանիզմը կարելի է պատկերել հետևյալ կերպ: Գլուկոզայի քանակության բարձրացման հետևանքով մեծանում է ԱԵՖ-ի ներբջջային քանակությունը, որի հետևանքով փակվում են ԱԵՖ-կախյալ կալիումական մղանցքները, զարգանում է β -բջջերի ապաբևեռացում և պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական մղանցքների բացում: Ներբջջային կալցիումը շատանում է, ինչը և բերում է հորմոնի ձերբագատման: Ինսուլինի ձերբագատման ներբջջային միջնորդանյութեր կարող են հանդիսանալ նաև ցԱՄՖ-ը, ինոզիտոլեռֆոսֆատը, դիացիլգլիցերոլը:



Արյուն անցնելուց անմիջապես հետո ինսուլինը միանում է սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ, որոնք առկա են տարբեր տեսակի հյուսվածքների բջջաթաղանթներում, սակայն կենսաբանական ռեակցիաները դրսևորվում են միայն թիրախ հյուսվածքներում՝ լյարդում, մկաններում և ճարպային հյուսվածքում: Որոշ

հյուսվածքներ (գլխուղեղ, սեռական գեղձեր, էրիթրոցիտներ, լեյկոցիտներ) կարող են յուրացնել գլյուկոզան ինսուլինից անկախ: Այստեղ ևս կան ինսուլինային ընկալիչներ սակայն շատ ավելի քիչ քանակությամբ: Օրինակ էրիթրոցիտներում նրանց թիվը մոտ 40 է, իսկ աղիպոցիտներում և հեպատոցիտներում յուրաքանչյուր բջջի մակերեսին՝ մոտ 300.000:

Ինսուլինային ընկալիչները բաղկացած են 2 հետերոդիմերներից, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է α -ենթամիավոր, որն ամբողջությամբ գտնվում է բջջից դուրս և համարվում է ճանաչողական մաս, և β -ենթամիավորից, որի կազմի մեջ է մտնում թիրոզինկինազան: Երբ ինսուլինը կապվում է 2 α -ենթամիավորների հետ, տեղի են ունենում կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, որի հետևանքով բարձրանում է β -ենթամիավորի թիրոզինկինազային ակտիվությունը, որի հետևանքով ֆոսֆորիլանում են տարբեր սուբստրատներ:



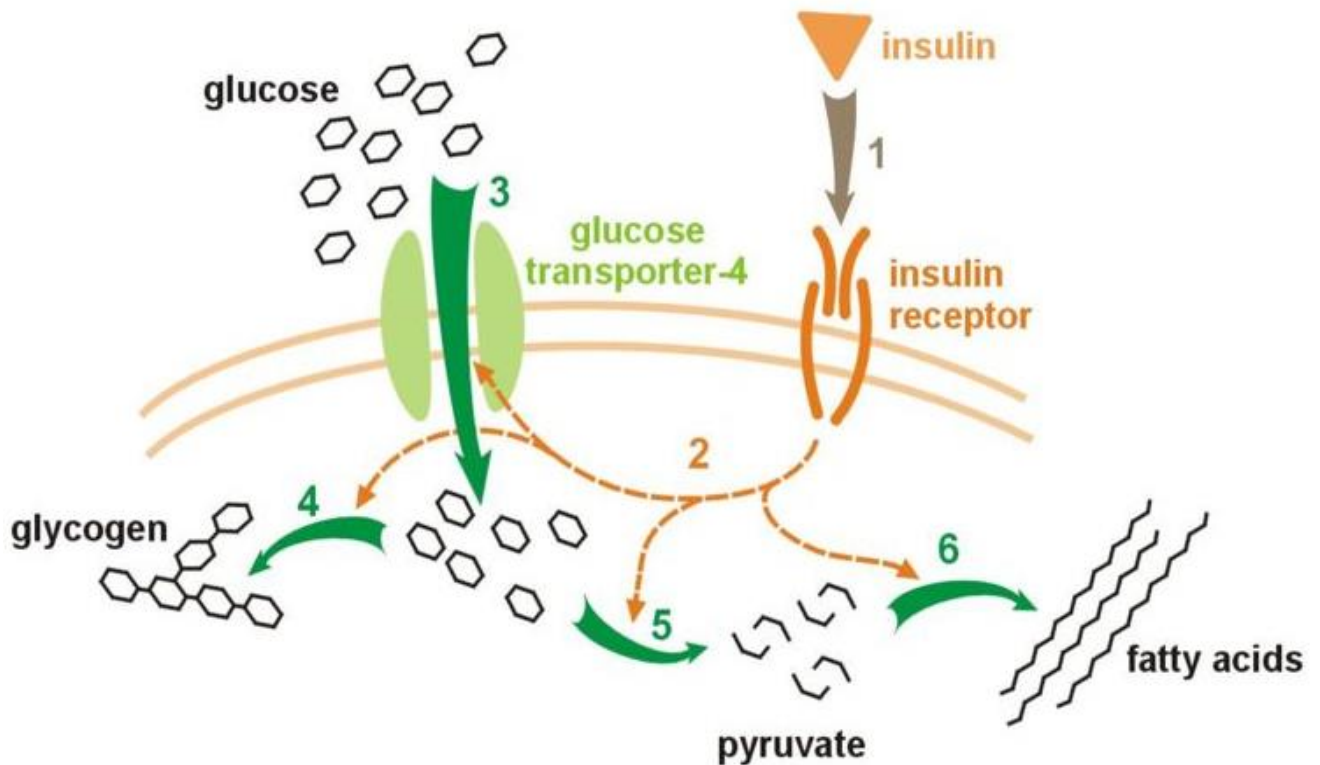
Կարևոր սուբստրատային պրոտեինը, որը ֆոսֆորիլանում է ինսուլինային ընկալիչի ակտիվացած թիրոզինկինազով, դա ինսուլին-ընկալիչային սուբստրատ-1-ն է՝ IRS-1, որի ֆոսֆորիլացումը իր հերթին ինսուլին-թիրախային հյուսվածքներում բարձրացնում է գլյուկոզ փոխադրիչ սպիտակուցների խնամակցությունը գլյուկոզի հանդեպ: Կախված տեղակայումից և ֆունկցիայից տարբերում են GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-5 փոխադրիչներ, որոնցից կարևորագույնը GLUT-4-ն է: Ինսուլինի ազդեցությամբ ներբջջային վեզիկուլներում պահեստավորված այս փոխադրիչները անցնում են բջջաթաղանթի արտաքին մակերեսը և նպաստում գլյուկոզայի զավթմանը արյունից դեպի թիրախ հյուսվածքների բջիջներ:

Տարբեր հորմոնալ պրեպարատներ, օրինակ գլյուկոկորտիկոիդները իջեցնում են ինսուլինային ընկալիչների

ինամակցությունը ինսուլինի նկատմամբ, իսկ աճի գործոնը՝ բարձրացնում է այն:

Ինսուլին-ընկալիչային կոմպլեքսը իր ազդեցությունը իրականացնելուց հետո կարող է կամ անցնել արտաբջջային տարածություն, կամ ենթարկվել էնդոցիտոզի, որին հաջորդում է լիզոսոմալ պրոտեոլիզը: Ինսուլինի ինակտիվացումը իրականանում է լյարդում (նորմայում մոտ 60%, ՇԴ հիվանդների մոտ 40%) և երիկամներում (նորմայում՝ 40%, ՇԴ հիվանդների մոտ՝ 60%) ինսուլինազ ֆերմենտի մասնակցությամբ, որը տրոհում է ինսուլինի երկու շղթաները միացնող դիսուլֆիդային կապերը:

Ինսուլինի միացումը ընկալիչի հետ (1) խթանում է մետաբոլիկ կասկադ (2), որը ներառում է Glut-4 փոխադրիչի տրանսլոկացիան դեպի բջջաթաղանթ և գլյուկոզայի թափանցումը բջջի ներս (3), գլիկոզենի սինթեզ, (4), գլիկոլիզ (5) և ճարպաթթուների սինթեզ (6).



Ինսուլինի էֆեկտները թիրախ-օրգանների վրա: Ինչպես նշվեց, ինսուլինի հիմնական ազդեցությունը դա գլյուկոզայի տեղափոխումն է դեպի բջիջ: Ինսուլինի ազդեցությամբ թիրախ-հյուսվածքներում գլյուկոզայի անցումը դեպի բջիջ մեծանում է մոտ 20-40 անգամ:

Լյարդում ինսուլինը՝

- ընկճում է գլիկոգենոլիզը,
- արգելակում է ճարպաթթուների փոխարկումը ամինաթթուների և կետոթթուների,
- ընկճում է ամինաթթուների փոխարկումը գլյուկոզայի,
- նպաստում է գլյուկոզայի դեպոյացմանը գլիկոգենի ձևով՝ ակտիվացնելով գլյուկոկինազը և գլիկոգենսինթետազը, ընկճելով ֆոսֆորիլազը,
- խթանում է եռգլիցերիդների սինթեզը և շատ ցածր խտության լիպոպրոտեինների առաջացումը:

Մկաններում ինսուլինը՝

- խթանում է սպիտակուցների սինթեզը՝ ուժեղացնելով ինչպես ամինաթթուների փոխադրումը այնպես էլ նրանց ռիբոսոմալ սինթեզը,
- խթանում է գլիկոգենի սինթեզը՝ ուժեղացնելով գլյուկոզայի փոխադրումը, ակտիվացնելով գլիկոգենսինթետազը և ընկճելով ֆոսֆորիլազը:

Ճարպային հյուսվածքում ինսուլինը բերում է եռիգլիցերիդների դեպոյացմանը նպաստելով՝

- լիպոպրոտեինլիպազի ակտիվացմանը (հիդրոլիզում է լիպոպրոտեինները մինչև եռգլիցերիդներ),
- գլյուկոզայի տրանսպորտի հետևանքով գլիցեռոֆոսֆատի առաջացմանը, որն անհրաժեշտ է ճարպաթթուների եթերացման համար,
- ներբջջային լիպազի արգելակմանը:

Ինսուլինի բոլոր կենսաբանական էֆեկտները կարելի է բաժանել հետևյալ խմբերի՝

- Շատ արագ /վայրկյաններ/-գլյուկոզայի և իոնների թաղանթային տրանսպորտի փոփոխություններ, թաղանթի բևեռացման նորմալացում (դեպի բջիջ K-ի անցման հետևանքով),
- Արագ /րոպեններ/-գլյուկոզայի մետաբոլիզմն ապահովող ֆերմենտների ակտիվացում կամ ընկճում,
- Դանդաղ (րոպեններ, ժամեր) – սպիտակուցային փոխանակության փոփոխություններ,

- Շատ դանդաղ (ժամեր, օրեր) – միթոզ, ՌՆԹ-ի և ԴՆԹ-ի սինթեզի խթանում (հայտնի են մոտ 100 գեն, որոնք կարգավորվում են ինսուլինով):

Ինսուլինային դեղապատրաստուկներ

Ինսուլինային դեղապատրաստուկների դասակարգումը՝

1. Ըստ ծագման՝

- Բնական, որոնք ստացվում են խոշոր եղջերավոր անասունների ե/զ-ից:
- սինթետիկ կամ ավելի շուտ մարդկային ինսուլինների տեսակին բնորոշ ինսուլիններ՝ ստացվում են գենային ինժեներիայի մեթոդով և դրա համար այլ կերպ կոչվում են նաև ԴՆԹ-ռեկոմբինանտային ինսուլիններ (IV-րդ սերնդի պրեպարատներ):

2. Ըստ ազդեցության հասունացման արագության և տևողության տարբերում են՝

- կարճատև ազդեցության հասունացումը 1-4ժ, տևողությունը՝ 4-8ժ,
- միջին տևողությամբ-ազդեցության հասունացումը 6-12ժ, տևողությունը՝ 18-24ժ,
- երկարատև ազդեցությամբ-ազդեցության հասունացումը 12-18ժ, տևողությունը՝ 24-40ժ:

3. Ըստ մաքրման եղանակի և մաքրության՝

- բյուրեղացված (վատ մաքրված) և քրոմատոգրաման չենթարկված (I-ին սերնդի պրեպարատներ)՝ որպես կանոն կենդանական ծագման ինսուլիններ են, որոնք պարունակում են տարբեր խառնուրդներ-պրոֆինսուլին,

գլյուկագոն, C-պեպտիդ, սոմատոստատին և այլ սպիտակուցներ,

- բյուրեղացված և մոլեկուլյար մադերով ֆիլտրված (II-րդ սերնդի պրեպարատներ)՝ մոնոպիկ ինսուլիններ,
- բյուրեղացված, մոլեկուլյար մադերով ֆիլտրված և իոնափոխանակային քրոմատոգրաման ենթարկված (III սերնդի պրեպարատներ)՝ մոնոկոմպոնոնտ ինսուլիններ:

Մարդու ինսուլինի պատրաստուկներ	Խոզի ինսուլինի պատրաստուկներ
<u>Կարճատև ազդող /4-8ժ/</u>	
Actrapid NM Insulin Rapid Humulin Regular Homorap 40	Actrapid MC Actrapid
<u>Ազդեցության միջին տևողության /18-24ժ/</u>	
Isophan Insulin NM Humulin lente	Iletin I lente Iletin NPH
<u>Երկարատև ազդող /24-40ժ/</u>	
Insulin – Ultralente Humulin Ultralong Insulin – lente GPP	

Երկարատև ազդող ինսուլինային պրեպարատները ի տարբերություն կարճատև ազդողների պարունակում են հիմնային սպիտակուցներ՝ պրոտամին և գլոբին, ցինկ և աղային բուֆերներ:

Ինսուլինային պատրաստուկները ներմուծվում են պարենտերալ ճանապարհով, կարճատևները հիմնականում ե/մ, ն/ե: Կան նաև ինտրանազալ ներմուծման համար նախատեսված աերոզոլներ, սակայն երկարատև կիրառման հետևանքով նրանք

կարող են քթի լորձաթաղանթի վրա ունենալ տոքսիկ ազդեցություն: Երկարատև ազդողները ներմուծվում են միայն ե/մ: Կիրառման ցուցումները՝

1. ԻԿՇԴ
2. ԻՈԿՇԴ ծանր ձևեր /մեծահասակներին/
3. Հիպերգլիկեմիկ կոմա /կարճատև ազդեցության պատրաստուկները/
4. Հազվադեպ որպես անաբոլիկ միջոց թերսնուցում, հյուծվածություն, թիրեոտոքսիկոզ, քրոնիկ հեպատիտներ
5. Կալիումի և գլյուկոզայի հետ բնեռացնող խառնուրդների բաղադրության մեջ՝ հիպոգլիկեմիայով կամ սրտային գլիկոզիդների գերդեղաչափումով պայմանավորված ռիթմաշեղումների ժամանակ, սրտամկանի բջջաթաղանթների կայունացման նպատակով
6. ԻՈԿՇԴ հիվանդների մոտ խոռոչային միջամտությունների ժամանակ
7. Հոգեբուժական պրակտիկայում հոգեկան հիվանդների շոկային թերապիայի նպատակով (հիպոգլիկեմիկ կոմա հասունացնելու նպատակով): Ներկայումս այս ցուցումը գրեթե չի կիրառվում:

Ինսուլինոթերապիայի բարդությունները

1. Հիպոգլիկեմիա: Հիպոգլիկեմիկ վիճակները ինսուլինոթերապիայի ամենահաճախ հանդիպող բարդություններից են: Դրանք կարող են լինել անժամանակյա սննդի ընդունման արդյունք, իսուլինի անհիմն մեծ դոզաների ներարկման հետևանքով: Հիպոգլիկեմիայի ժամանակ դիտվում են

հաճախասրտություն, քրոնարտադրության ուժեղացում, դող, սրտխառնոց, սովի զգացում, հետագայում բուժման բացակայության դեպքում կարող են զարգանալ ցնցումային վիճակներ և կոմա:

Հիպոգլիկեմիայի ժամանակ նշանակում են որևէ քաղցր շաքար պարունակող սնունդ, իսկ ավելի ծանր դեպքերում ներարկում են գլյուկոզայի լուծույթ՝ ն/ե:

2. Ինսուլինի նկատմամբ ռեզիստենտականության զարգացում: Դա կարող է պայմանավորված լինել հակաինսուլինային հակամարմինների (IgG) բարձր տիտրով, որոնք չեզոքացնում են ինսուլինի էֆեկտները:

3. Ալերգիկ ռեակցիաներ: Այս խմբի դեղերի մեծամասնությունը պարունակում է պրոտամին-սպիտակուցը, որը կարող է պատճառ հանդիսանալ ալերգիկ ռեակցիաների: Կարող է արտահայտվել եղջերացանի ձևով՝ պայմանավորված հակաինսուլինային IgE հակամարմինների ազդեցությամբ պարարտ բջիջներից հիստամինի ձերքազատումով, ինչպես նաև անաֆիլակտիկ ռեակցիաների տեսքով: Ավելի հաճախ հանդիպում են եզան ինսուլինի օգտագործման ժամանակ: Ինսուլինները, որոնք չեն պարունակում օտար սպիտակուցներ՝ պրոտամին կամ գլոբուլին, օր.՝ Լենտե տիպի ինսուլինները, ավելի քիչ են օժտված անտիգենային հատկությամբ:

4. Ներարկման տեղում լիպոդիստրոֆիաներ: Ներարկման տեղում կարող է նկատվել ենթամաշկային ճարպային բջջանքի ատրոֆիա, երբեմն՝ հիպերտրոֆիա: Ներկայումս այս տիպի իմունային բարդություններ ավելի հազվադեպ են հանդիպում

կապված կոնցենտրացված մաքրված չեզոք pH-ով խոզի և մարդու ինսուլինների կիրառման հետ:

Ներքին կիրառման հիպոգլիկեմիկ դեղեր

Այս խմբի պրեպարատները սինթետիկ դեղեր են, որոնք կիրառվում են ԻՈԿՇԴ բուժման համար: Նրանց հիպոգլիկեմիկ ազդեցությունը կարող է պայմանավորված լինել տարբեր մեխանիզմներով: Ըստ ազդեցության մեխանիզմի տարբերում են.

- ***Ինսուլինի ձերբագատումը խթանող դեղեր***
 - սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալներ /ՍՄԱ/
 - ամինաթթուների ածանցյալներ՝ մեգլիտինիդներ
- ***Ինսուլինի հանդեպ ծայրամասային հյուսվածքների զգայունությունը բարձրացնող դեղեր*** – նրանց այլ կերպ անվանում են սենսիտայզորներ՝
 - բիզուանիդներ (գերազանցապես բարելավում են գլյուկոզայի յուրացումը)
 - թիազոլիդիոններ (գերազանցապես նվազեցնում են գլյուկոզայի հանդեպ ռեզիստենտականությունը)
- ***Աղիներից ածխաջրերի ներծծումը խափանող դեղեր***
 - ալֆա-գլիկոզիդազի արգելակիչներ:

Սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալներ /ՍՄԱ/

Այս խմբի դեղերի հիպոգլիկեմիկ ազդեցությունը իրականանում է մի քանի մեխանիզմների մասնակցությամբ՝

- ուժեղացում են ինսուլինի ձերբագատումը β -բջջից: ՍՄԱ կապվում են β -բջջիցների թաղանթային սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ, որոնք

կապված են K-ական մղանցքների հետ: Այդ կապի հետևանքով թուլանում է ԱԵՖ-կախյալ K-ական մղանցքների գործունեությունը, որի արդյունքում ընկճվում է K-ի իոնների դուրսբերումը բջից և տեղի է ունենում բջի ապաքնեռացում: Ապաքնեռացումն իր հերթին բերում է պոտենցիալ-կախյալ Ca^{2+} -ական մղանցքների բացմանը, որը նպաստում է Ca^{2+} -ի ներթափանցմանը բջիջ, որը կապվելով կալմոդուլինի հետ, ակտիվացնում է ինսուլինի ձերբագատումը: ՄՄԱ ազդեցությամբ ինսուլինի սինթեզը չի մեծանում և նույնիսկ կարող է փոքրանալ: Բացի այդ, ՄՄԱ դանդաղեցնում են ինսուլինի մետաբոլիզմը լյարդում:

- նվազեցնում են գլյուկագոնի մակարդակը արյան շիճուկում: Ենթադրվում է, որ այն պայմանավորված է ինչպես ինսուլինի, այնպես էլ սոմատոստատինի ձերբագատման մեծացմամբ, որոնք ընկճում են α -բջիջների սեկրետոր ակտիվությունը:
- մեծացնում են ինսուլինի ազդեցությունը թիրախ-հյուսվածքների վրա (արտապանկրեատիկ ազդեցություն): Հաստատված է, որ ՄՄԱ ներմուծումը զուգորդվում է ինսուլինի և իր ընկալիչների միջև կապի ուժեղացմամբ, ընկալիչների քանակի մեծացմամբ: Բացահատված է, որ ՄՄԱ մեծացնում են ինսուլինի խթանող ազդեցությունը դեպի բջիջ գլյուկոզայի փոխադրման վրա:

Այս խմբի դեղերն են՝

I-ին սերունդ	Butamide (Tolbutamide) Tolazamide Acetohexamide Chlorpropamide
II-րդ սերունդ	Glibenclamide (Maninil) Glipizide Gliclazide /Diabeton/
III-րդ սերունդ	Glimepirid (Amaril)

Առաջին սերնդի ՍՄԱ ունեն ավելի շատ կողմնակի էֆեկտներ, քան II-րդ սերնդի պրեպարատները, բացի այդ II-րդ սերնդի ՍՄԱ մինիմալ դեղաչափերի պայմաններում առաջացնում են լավ արտահայտված հիպոգլիկեմիկ ազդեցություն, ավելի հազվադեպ են առաջացնում բարդություններ, նրանց մեծ մասն օժտված է թրոմբոցիտների ագրեգացիան և անոթների թափանցելիությունը փոքրացնելու, արյան պլազմայում խոլեստերինի քանակությունը նվազեցնելու հատկությամբ:

ՍՄԱ բավական արագ ներծծվում են աղեստամոքսային համակարգում, նրանց մեծ մասը (70-90%) կապվում է արյան շիճուկի սպիտակուցների հետ: Մետաբոլիզմում են լյարդում, առաջացնելով ոչ ակտիվ մետաբոլիտներ՝ բացառությամբ քլորպրոպամիդի, որից առաջացած մետաբոլիտները ակտիվ են:

ՍՄԱ կողմնակի էֆեկտները: ՍՄԱ որպես կանոն լավ են տարվում հիվանդների կողմից, մի շարք կողմնակի էֆեկտներն են՝

1. ախորժակի բարձրացում, ինչը դիտվում է որպես կողմնակի ազդեցություն, քանի որ հակադիաբետիկ թերապիան անվ է կացվում է դիետիկ համուղղման ֆոնի վրա:

2. կարդիոմիոցիտների և անգիոմիոցիտների կալիումական մղանցքների պաշարում, պայմանավորված β -բջիջների կալիումական անցուղիների նկատմամբ ոչ բավարար ընտրողականություն, որի հետևանքով կարող են մեծացնել սրտանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացությունը:
3. հիպոգլիկեմիա:
4. մաշկային ռեակցիաներ /ցան, էրիթեմա, քոր/:
5. ՄԱՀ խանգարումներ /անոռեքսիա, սրտխառնոց, լուծ, փսխում/:
6. արյան կազմի փոփոխություններ (ագրանուլոցիտոզ, թրոմբոցիտոպենիա, լեյկոպենիա):
7. էթիլ սպիրտի մետաբոլիզմի խանգարում՝ ացետալդեհիդի կուտակմամբ:
8. հեպատոտոքսիկ ազդեցություն (խոլեստատիկ դեղնախտ):
9. վահանաձև գեղձի մեծացում և հորմոնների սինթեզի ընկճում:
10. աթերոզենեզ: Բացատրվում է նրանով, որ ե/գ-ի β -բջիջների քրոնիկական խթանումը կարող է բերել նրանց հյուծման և ավելի վառ արտահայտված ինսուլինային անբավարարության, ինչպես նաև ոչ հասուն բջիջների կողմից պրոինսուլինի և պրեպրոինսուլինի ձերքագատման ուժեղացման, ինչն էլ մեծացնում է աթերոզենեզի ռիսկը:

II-րդ սերնդի ՍՄԱ, ունեն պանկրեատիկ եւ արտապանկրեատիկ ազդեցություն: Այս պրեպարատներից ինսուլինային ընկալիչների հանդեպ առավել բարձր

խնամակցություն ցուցաբերում է գլխբենկլամիդը և այդ պատճառով նոր հիպոգլիկեմիկ պրեպարատների հիպոգլիկեմիկ ազդեցությունը ընդունված է համեմատել գլխբենկլամիդի հետ: Գլխիպիդը առանձնանում է որպես առավել արագ ազդող դեղ: Ներկայումս այս շարքի ամենալայն կիրառումը գտած դեղն է համարվում գլիկլազիդը կամ դիաբետոնը, որի առանձնահատկություններն են՝

- ❖ Դիաբետոնը վերականգնում է ինսուլինի սեկրեցիայի վաղ փուլը և դրանով պատրաստում թիրախ-հյուսվածքներին երկրորդ փուլում ձերբագատված ինսուլինի հադեպ, իսկ դա էլ իր հերթին բերում է ինսուլինի ընդհանուր քանակի քչացման, որն անհրաժեշտ է գլյուկոզայի յուրացման համար, և թույլ է տալիս խուսափել հիպերինսուլինեմիայից, հետևաբար նաև աթերոգենեզից և անոթների աթերոսկլերոտիկ փոփոխություններից:
- ❖ Դիաբետոնը ընկճելով թրոմբոցիտների և էրիթրոցիտների ագրեգացիան և ադիեզիան, վերականգնում է առպատային ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական պրոցեսը, պրոստագլանդինների բալանսը, օժտված է ազատ ռադիկալները չեզոքացնելու ունակությամբ (հակաօքսիդանտային հատկությամբ), կանխում է միկրոթրոմբոզների զարգացումը ու միկրոանգիոպաթիաների ժամանակ անոթների բարձրացած ռեակցիան ադրենալինի

նկատմամբ: Այս ամենն առանձնացնում է
դիաբետոնին մյուս ՍՄԱ ից:

3-րդ սերնդի պրեպարատներից է՝ գլիմեպիրիդը: Ի
տարբերություն II-րդ սերնդի պրեպարատների ինսուլինի
ձերքագատման խթանման հետ մեկ տեղ ուժոված է մի շարք
առավելություններով՝

- հիպոգլիկեմիկ էֆեկտը ավելի արագ է զարգանում և
ավելի երկար է ազդում
- ըստ ուժգնության գերազանցում է մոտ 2-3 անգամ
գլիբենկլամիդը
- ավելի քիչ է առաջացնում հիպոգլիկեմիա
- քրոնիկ բուժման ժամանակ դիտվում է շիճուկային
ինսուլինի ավելի քիչ քանակություն, որի հետևանքով
թուլանում է վերջինիս արթնոգեն ազդեցությունը
- ի տարբերություն գլիբենկլամիդի չի լայնացնում
անոթները, որը պայմանավորված է անոթների ԱԵՖ-
կախյալ կալիումական մղանցքների գործունեությամբ, և
հետևաբար ուժոված չէ կողմնակի սրտանոթային
էֆեկտներով:

Ամինաթթուների ածանցյալներ՝ գլինիդներ՝ ռեպագլինիդ, նատեգլինիդ

Նատեգլինիդ /Ստաոլիքս/ – ֆենիլալանինի ածանցյալ է:
Նպաստում է β -բջիջներից ինսուլինի ձերքագատումը:
Նատեգլինիդը նույնպես պաշարում է β -բջիջների ԱԵՖ-կախյալ K-
ական անցուղիները $\rightarrow$ ապաքնեոացում $\rightarrow$ Ca-ական
անցուղիների բացում $\rightarrow$ Ca թափանցում $\rightarrow$ ինսուլինի

ձերբագատում, մեծացնում է նաև հյուսվածքների զգայնությունը գլյուկոզի նկատմամբ: Առանձնահատկություններից է այն, որ լատենտ շրջանը շատ փոքր է (մի քանի վայրկյան) և ազդեցությունը կարճատև: Այդ պատճառով այն կիրառում են միայն պոստպրանդիալ հիպերգլիկեմիան փոքրացնելու նպատակով: Համարվում է, որ պոստպրանդիալ հիպերգլիկեմիան հանդիսանում է սիրտ-անոթային պաթոլոգիաների առաջնահերթ ռիսկային գործոն: Նատեզլինիդը նշանակում են անմիջապես ուտելուց 1-10 րոպե առաջ:

Ռեպագլինիդը իրենից ներկայացնում է բենզոաթթվի ածանցյալ և ևս կարգավորում է բետա բջիջների ԱԵՖ-կախյալ կալիումական անցուղիները: Այս պրեպարատների ընկալիչները ՍՄԱ ընկալիչներից տարբեր են:

Բավականին նոր պրեպարատներից է համարվում գլյուկագոնանման պեպտիդ-1 GLP-1: Այն իրենից ներկայացնում է աղիների L-բջիջների կողմից արտադրվող պրոգլյուկագոնի ֆրագմենտ: Պատկանում է աղիներում արտադրվող ինկրետին-հորմոնների շարքին, որոնք խթանում են սննդի ընդունմամբ մակածված ինսուլինի արտադրությունը: Չնայած այն հանգամանքին, որ ԻՈԿՇԴ ժամանակ չի նկատվում այս հորմոնի դեֆիցիտ, այնուամենայնիվ նրա ինֆուզիան ուժեղացնում է ինսուլինի սեկրեցիան և էականորեն իջեցնում է հիպերգլիկեմիան: ԳՆՊ-1-ի առավելությունը ՍՄԱ նկատմամբ այն է, որ խթանում է ոչ միայն ինսուլինի ձերբագատումը, այլ նաև սինթեզը: Բացի այդ նրա ինսուլինոտրոպ ակտիվությունը կարգավորվում է պլազմայում գլյուկոզայի կոնցենտրացիայով:

Որքան քիչ է գլյուկոզայի պարունակությունը արյան պլազմայում, այնքան փոքր է ԳՆՊ-1-ի ակտիվությունը: Միակ թերությունն այն է, որ այն ընդունվում է հարմարսողական: ներկայումս մշակվում են պրեպարատի ինտրանազալ ձևերը:

Բիզուանիդներ

Metforminum /Glukofag, Siofor/

Buformin

Phenformin

Այս խմբի դեղերը նույնիսկ մեծ դեղաչափերի դեպքում չեն առաջացնում հիպոգլիկեմիա, այդ պատճառով երբեմն նրանց անվանում են էուգլիկեմիկ, այլ ոչ թե հիպոգլիկեմիկ:

Ենթադրվում են ազդեցության հետևյալ մեխանիզմները՝

1. անաերոբ գլիկոլիզի ճանապարհով ծայրամասային հյուսվածքներում (մկանային, ճարպային) գլյուկոզայի սպառման մեծացում

2. լյարդում գլյուկոնեոգենեզի ընկճում

3. ՍԱՀ-ից գլյուկոզայի ներծծման դանդաղեցում

4. շիճուկում գլյուկագոնի մակարդակի իջեցում

5. ինսուլինի խնամակցության մեծացում ինսուլինային ընկալիչների հանդեպ

6. բջջի մակերեսին ինսուլինային ընկալիչների քանակի շատացում:

Փաստորեն բիզուանիդների ազդեցության մեխանիզմը պայմանավորված է ոչ թե ինսուլինի կոնցենտրացիայի մեծացումով, այլ ինսուլինային ընկալիչների հանդեպ ինսուլինի զգայնության բարձրացմամբ: Նրանք ակտիվացնում են

ֆիբրինոլիզը և փոքրացնում են թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների առաջացման հավանականությունը: Այս խմբի պրեպարատները էֆեկտիվ են այն ժամանակ, երբ հիվանդի մոտ ձերբագատվում է սեփական ինսուլին:

Այս խմբի պրեպարատներից առավել քիչ տոքսիկ է մետֆորմինը: Նրա արժեքավոր հատկություններից է նաև այն, որ արյան մեջ փոքրացնում է ՑԽԼՊ-ի, խոլեստերինի, եռգլիցերիդների մակարդակը, նվազեցնում է ախորժակը և իջեցնում մարմնի քաշը: Բիգուանիդները հաճախ նշանակում են գեր հիվանդներին:

Բիգուանիդները, խթանելով անաէրոբ գլիկոլիզը, որի վերջնանյութն է հանդիսանում կաթնաթթուն, բերում են լակտատացիդոզի առաջացման: Բիգուանիդների կողմնակի էֆեկտներն են՝ անոռեքսիան և այլ դիսպեպտիկ երևույթներ՝ սրտխառնոց, փսխում, անոռեքսիա, դիարեա, հիպեգլիկեմիա, կաթնաթթվայինացիդոզ, վիտամին B₁₂-ի ներծծման խանգարումները:

Ինսուլինի նկատմամբ բջիջների զգայնությունը

բարձրացնող դեղեր

Գլիտագոններ

Բավականին նոր խումբ է և ընդգրկում է ինսուլինի նկատմամբ ծայրամասային հյուսվածքների զգայնությունը բարձրացնող պրեպարատներ: Ազդեցության մեխանիզմը կայանում է հետևյալում՝ լինելով կորիզային PPAR γ ագոնիստ, ակտիվացնում են կմախքային մկանների, ճարպային հյուսվածքների և լյարդի բջիջների կորիզային ընկալիչները, ինչը բերում է ինսուլինի գենի ակտիվացման, ինչն էլ կարգավորում է

կարբոհիդրատային և ճարպային փոխանակությունը, որի հետևանքով ուժեղանում է ինսուլինի ազդեցությունը ճարպային և ածխաջրատային փոխանակության վրա: Այս խմբի պրեպարատներին են պատկանում գլիտազոնները կամ թիագլիդինոլիոններ /ռոզիգլիտազոն, պիոգլիտազոն/:

Թիագլիդինոլիոններ՝

- մեծացնում են ակտիվ աղիպոցիտների քանակությունը, որոնք զգայուն են ինսուլինի նկատմամբ, ակտիվանում է լիպոգենեզը, ճարպաթթուների յուրացումը՝ բերելով պլազմայում ազատ ՃԹ քանակի իջեցման:
- բարձրացնում են գլյուկոզայի փոխադրիչներ՝ ԳԼՈՒՏ-1 և ԳԼՈՒՏ-4 ակտիվությունը, որի հետևանքով մեծանում է գլյուկոզայի յուրացումը:
- ընկճում են գլյուկոնեոգենեզը:

Գլյուկոզայի մակարդակը իջեցնելու իրենց հատկությամբ զիջում են ՍՄԱ և բիզուանիդներին:

Այս խմբի պրեպարատները (թիագլիդինոլիոնի ածանցյալներ – ռոզիգլիտազոն, պիոգլիտազոն) հետաքրքրություն են ներկայացնում էնդոգեն ինսուլինի անբավարար ձերբազատման, ինչպես նաև նրա նկատմամբ զարգացած ռեզիստենտականության ժամանակ: Էֆեկտը դրսևորվում է մոտ 6-12 շաբաթ հետո: Կողմնակի էֆեկտներից են՝ սակավարյունությունը, մարմնի քաշի ավելացումը, այտուցների առաջացումը:

Ածխաջրատների ներծծումն ընկճող պրեպարատներ

ԾԴ-ի բուժման նոր ուղղություն է աղիներից ածխաջրատների ներծծումը դժվարացնող պրեպարատների ստեղծումը: Այդպիսի դեղամիջոցներից է պսևդոսախարիդ սկարբոզան և միզլիտոլը: Ազդեցության մեխանիզմը կայանում է նրանում, որ դրանք ընկճում են աղիքային ալֆա-գլիկոզիդազ ֆերմենտը, որը նպաստում է պոլի և օլիգոսախարիդների տրոհմանը: Արդյունքում նվազում է ածխաջրերի առաջացումը և դանդաղում է բարակ աղիներից նրանց /բացառությամբ լակտոզայի/ ներծծումը, կանխելով պոստպրանդիալ հիպերգլիկեմիան: Ակարբոզայի ազդեցության մեխանիզմում ներկայումս մեծ դեր է տրվում նրա ազդեցությանը գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ը խթանելու ունակությանը: Ակարբոզայի կարևոր հատկություններից է արյան մեջ եռզիցերիդների մակարդակի իջեցումը: Սա կարևոր է այնքանով, որ եռզիցերիդներով հագեցած լիպոպրոտեինները ԻՈԿՇԴ հիվանդների մոտ խորացնում են ինսուլինային ռեզիստենտականությունը, որը աթերոսկլերոզի համար մեծ ռիսկի գործոն է հանդիսանում: Պրեպարատի առավելությունը կայանում է նրանում, որ այն չի առաջացնում հիպոգլիկեմիկ ռեակցիաներ, որը հատկապես կարևոր է տարեց հիվանդների համար: Ակարբոզան կարելի է զուգակցել այլ հիպոգլիկեմիկ միջոցների հետ, սակայն պետք է հիշել, որ այն կարող է պոտենցել այդ պրեպարատներից առաջացած հիպոգլիկեմիան:

Ակարբոզայի կողմնակի էֆեկտներն են՝

1. Փքվածություն, ավելցուկ քանակությամբ չմարսված ածխաջրատները՝ օսլա, սուկրազա, դեքստրին, մալտոզա, անցնում

են հաստ աղի, որտեղ մանրէների ազդեցության տակ քայքայվում են առաջացնելով գազեր:

2. Տրանսամինազների ակտիվության մեծացում:

3. Շիճուկային երկաթի մակարդակի նվազում:

Հակացուցումներ

Հիմնական հակացուցումն է հանդիսանում ՍԱՀ-ի հիվանդությունները:

Ածխաջրերի ներծծումը կարող են թուլացնել բուսական ծագում ունեցող տարբեր պոլիսախարիդներ: Սրանցից ամենաէֆեկտիվն է գուար գումը (Guarem), որը ստացվում է լոբազգիներին պատկանող հնդկական *Cyamopsis tetragonoloba* բույսի սերմերից: Երբ այն խառնվում է ջրի հետ առաջացնում է գել, որը խոչընդոտում է սննդի հետ ներմուծվող ածխաջրատների ներծծումը: Այս պրեպարատը մոտ 50 տոկոսով թույլ է տալիս իջեցնելու պոստպրանդիալ գլիկեմիան: Քանի որ գուար գումը չի ներծծվում աղիներից նրա կողմնակի էֆեկտները սահմանափակվում են ՍԱՀ և ընդգրկում է մեթեորիզմը, փորացավերը, սրտխառնոցը, դիարեան:

Ինկրետինների ազոնիստներ

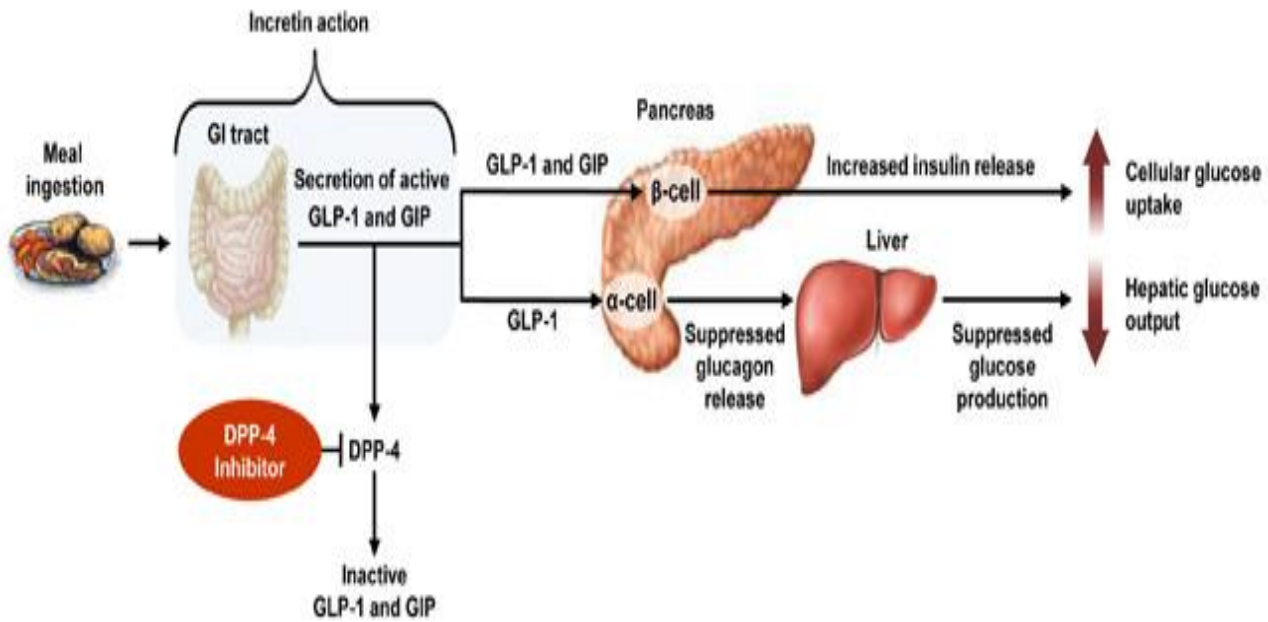
Ինկրետինները հորմոններ են, որոնք արտազատվում են աղիների կողմից: Նրանց մակարդակը զգալիորեն աճում է հատկապես սննդի ընդունումից հետո: Մարդու կարևորագույն ինկրետիններից են գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ը (GLP-1, glucagon-like peptide 1) և գլյուկոզ-կախյալ ինսուլինոտրոպ պեպտիդը (GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide), որոնք նպաստում են գլյուկոզայի քանակական փոփոխությունների

հանդեպ ենթաստամոքսային գեղձի և լյարդի պատասխանին՝ ազդելով Ե/Գ β և α բջիջների վրա: GIP-ն արտազատվում է K էնդոկրին բջիջների կողմից աղեստամոքսային համակարգի պրոքսիմալ հատվածում (duodenum և proximal jejunum): GLP-1 արտադրվում է L բջիջների կողմից աղեստամոքսային համակարգի դիստալ հատվածում (duodenum և proximal jejunum).

Երբ արյան մեջ բարձրանում է գլյուկոզի մակարդակը ինկրետինները խթանում են պանկրեասից գլյուկոզ-կախյալ ինսուլինի ձերքազատումը, (GLP-1 և GIP) և ընկճում գլյուկագոնի ձերքազատումը (GLP-1): Արդյունքում փոքրանում է գլյուկոզայի լյարդային արտազատումը:

Ինկրետինների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը սահմանափակում է **dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)** ֆերմենտը, որը շատ արագ քայքայում է նրանց՝ անմիջապես արտազատումից հետո:

Երկրորդ տիպի դիաբետի ժամանակ կարող է նկատվել GLP-1 մակարդակի իջեցում և GIP-ի ինսուլինոտրոպ պատասխանի թուլացում:



Ակնհայտ է, որ երկրորդ տիպի դիաբետի ժամանակ գլյուկոզայի քանակը կարելի է իջեցնել՝ խթանելով GLP-1-ի ընկալիչները կամ արգելակելով DPP-4-ի ակտիվությունը:

GLP-1 ընկալիչների ագոնիստ է հանդիսանում Exenatide-ը (Byetta):

DPP-4-ի արգելակիչ է հանդիսանում Sitagliptin-ը (Januvia):

Այս երկու խմբի պրեպարատների առավելությունը կայանում է նրանում, որ նրանք չեն առաջացնում հիպոգլիկեմիա, քանի որ ազդում են միայն սննդով պայմանավորված գլյուկոզայի մակարդակի վրա: Դանդաղեցնում են ստամոքսի դատարկումը և արագացնում հագեցվածության զգացումը, նպաստում են քաշի նվազեցմանը:

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

Ինսուլինային ընկալիչները՝

ա) Ֆերմենտների (թիրոզինկինազի) հետ համակցված ընկալիչներ են

բ) Իոնական մղանցքների հետ համակցված ընկալիչներ են

գ) G-կախյալ ընկալիչներ են

դ) ԴՆԹ-ի տրանսկրիպցիան կարգավորող ընկալիչներ են

ե) բաղկացած են 5 դոմեններից

Սուլֆանիլմիդաթթվի ածանցյալների հիպոգլիկեմիկ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

1. β-բջջերից ինսուլինի ձերբազատման ուժեղացում

2. արյան շիճուկում գլյուկագոնի մակարդակի իջեցում

3. α-գլիկոզիդազի արգելակում

4. գլյուկոկորտիկոիդների մակարդակի բարձրացում

5. սոմատոտրոպ հորմոնի ընկճում

ա) 3,4,5 բ) 2,3,4 գ) 1,3,4 դ) 1,2

Ածխաջրատների ներծծումն ընկճող դեղամիջոցն է՝

ա) Մետֆորմինը

բ) Գլիկլազիդը

գ) Ակարբոզան

դ) Բուրամիդը

ե) Գլիբենկլամիդը

Բերանացի հակաշաքարախտային դեղերի ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներն են՝

1. ինսուլինի ձերբազատման խթանում

2. ինսուլինի հանդեպ պերիֆերիկ հյուսվածքների զգայունության բարձրացում

3. աղիներից ածխաջրատների ներծծման խափանում
 4. ԱԵՖ-կախյալ կալիումական (K^+) մղանցքների գործունեության թուլացում
 5. Գլյուկոզ-փոխադրող սպիտակուց GLUT-4 ակտիվության ընկճում
- ա) 3,4,5 բ) 2,3,4 գ) 1,3,4 դ) 1,2,3

Հիմնական դեղորայքի ցանկ

Insulinum- 5 և 10մլ սրվակներում (1մլ-ը պարունակում է 40 կամ 80ԱՄ) ե/մ, մ/մ, ն/ե ներարկումների համար:

Glibenclamidum-դեղահատեր 0,5:



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ.ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ

ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱՅԻ ԱՍԲԻՈՆ

ՍԻՐՏ-ԱՆՈԹԱՅԻՆ

ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԵՎ ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐԻ

ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱՆ

Ուսումնական ձեռնարկ ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի

III կուրսի ուսանողների համար

ԵՐԵՎԱՆ 2020

ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ԵՎ ԹՐՈՄԲՈԶԻ ՎՐԱ ԱԶԴՈՂ ԴԵՂԵՐ

Օրգանիզմում գործում է կարգավորված **հեմոստազի** համակարգ, որը պահպանում է արյան հեղուկ, մակարդուկներից գերծ վիճակը նորմալ անոթներում, իսկ վնասվածքների ժամանակ արագ առաջացնելով տեղային խցաններ կասեցնում է արյունահոսությունը: **Թրոմբոզը**՝ ախտաբանական վիճակ է, հեմոստազի ֆիզիոլոգիական մեխանիզմի չափազանց ակտիվացման հետևանք, ինչը կարող է ավարտվել թրոմբագոյացմամբ անոթի լուսանցքում: Կարևոր է նաև **ֆիբրինոլիզը** (թրոմբալուծարումը), որի գործընթացը իրականանում է մակարդման կասկադին զուգահեռ: Կախված օրգանիզմի համապատասխան իրավիճակներից հեմոստազի և ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական հավասարակշռությունը կարող է խախտվի և գերիշխի մեկը կամ մյուսը, համապատասխանաբար առաջացնելով արյունահոսություն կամ թրոմբագոյացում անոթի լուսանցքում:

Հեմոստազի հաջորդական գործընթացին մասնակցում են՝ արյունատար անոթները, արյան ձևավոր տարրերը և պլազմայի ֆերմենտները:

Հեմոստազի հաջորդականությունը ներառում է հետևյալ հիմնական գործընթացները՝

1. **Անոթասեղմում:** Վնասվածքի դեպքում անմիջապես զարգացող անոթասեղմումը անոթի անհապաղ հեմոստատիկ պատասխանն է, որը ներառում է նեյրոհումորալ գործոններ (ռեֆլեկտոր սիմպաթիկ դրդում) մի կողմից, և մյուսից՝ էնդոթելիների ձերբազատում ակտիվացած էնդոթելից,

որոնք սահմանափակում են արյան սկզբնական կորուստը և նախապարաստում հետագա գործընթացները:

2. Առաջնային կամ անոթա-թրոմբոցիտային հեմոստազ: Վնասվածքի ժամանակ մերկացած ենթաէնդոթելային հիմքը նպաստում է թրոմբոցիտների ադիզիայի և ակտիվացման գործընթացներին: Թրոմբոցիտները ձևափոխվում են, ապահատիկավորվում և տեղափոխվում դեպի էնդոթելի վնասված հատվածը: Ձերբագատված գործոնների մասնակցությամբ զարգանում է թրոմբոցիտների ագրեգացիա, որն ավարտվում է **առաջնային հեմոստատիկ խցանի** գոյացմամբ: Վերջինս ապահովում է արյունահոսության դադարեցումը փոքր տրամագծի անոթներում:

3. Երկրորդային հեմոստազ (մակարդման կասկադ): Մասնակցում են հյուսվածքային գործոնը, ակտիվացված թրոմբոցիտները, էնդոթելային բջիջները, հրահրելով մակարդման կասկադի սկիզբը: Կասկադի կարևորագույն պահն է թրոմբինի ակտիվացումը, ինչը խթանում է ֆիբրինոգենից ֆիբրինի գոյացումը: Ֆիբրինը պոլիմերացվում է վնասվածքի շրջակայքում, առաջացնելով **երկրորդային հեմոստատիկ խցանի** գոյացումը:

4. Ֆիբրինոլիզ: Մասնակցում են բնական հակամակարդման և թրոմբալուծարման գործոնները, որոնք սահմանափակում են հեմոստազի գործընթացը անոթի վնասվածքի շրջակայքում: Դրանցից են՝ հյուսվածքային պլազմինոգենի խթանիչը (**t-PA**), որն ակտիվացնում է ֆիբրինոլիզը, թրոմբոմոդուլինը (թրոմբինի ընկալիչ, թրոմբոմոդուլին + թրոմբին կոմպլեքսը, ապակտիվացնելով թրոմբինը, կասեցնում է

ֆիբրինոգենից ֆիբրինի գոյացումը), պրոստացիկլինը (**PGI₂**, անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային գործոն) և հեպարինանման մոլեկուլները (հակամակարդիչ գործոն):

Առաջնային կամ անոթա-թրոմբոցիտային հեմոստազ

Թրոմբոցիտների ադիզիվա և ագրեգացիա

Ադիզիվա /աճակցում/՝ վնասված էնդոթելի մերկացած կոլագենային մակերեսին թրոմբոցիտների կաչումն է: Թրոմբոցիտ – կոլագեն կապի կայունացումը իրականանում է Վիլլեբրանդի գործոնի (**vWF**) մասնակցությամբ (արտադրվում է վնասված էնդոթելից և ակտիվացված թրոմբոցիտներից): vWF-ը գլիկոպրոտեիդ Ib ընկալիչի (**GPIb**) մասնակցությամբ ֆիքսում է թրոմբոցիտները էնդոթելի մակերեսին:

Այնուհետև թրոմբոցիտներից ձերբագատվում են ակտիվացման ներքին գործոնները՝ ԱԿՖ, կոլագեն, ադրենալին, որոնք ակտիվացնում են թաղանթային ֆոսֆոլիպազ A₂-ը (**PLA₂**) և արդյունքում՝ արախիդոնաթթվի (**AA**) կասկադը: Ապահատիկատրման ընթացքում թրոմբոցիտներից ձերբագատվում են թրոմբոքսանը (**TxA₂**), սերոտոնինը, Ca²⁺ և այլ միացություններ, որոնք նպաստում են թրոմբոցիտների ակտիվացմանը և ագրեգացիայի գործընթացին: Արդյունքում վնասման տեղում ձևավորվում է ագրեգատ՝ թրոմբոցիտների համալիր, որտեղ դրանք միացած են միմյանց ֆիբրինոգենի օգնությամբ, որը կապվում է հարևան տրոմբոցիտների **GP IIb/IIIa** ընկալիչի հետ:

Հետևապես **vWF-GPIb** փոխազդեցությունը կարևոր է ադիզիվայի գործընթացի համար, իսկ **ֆիբրինոգեն-GPIIb/IIIa**

փոխազդեցությունը՝ ագրեգացիայի համար: Ագրեգացիան բերում է առաջնային հեմոստատիկ խցանի գոյացմանը:

Միաժամանակ տեղի է ունենում մակարդման կասկադի ակտիվացում: Մակարդման կասկադի սկզբնական շրջանի կարևոր մասնակիցը **էնդոթելային հյուսվածքային գործոնն է**: Ակտիվացված թրոմբոցիտների թաղանթի և անոթների էնդոթելի վրա իրագործվում են մակարդման կասկադի մի շատ ռեակցիաներ, այդ թվում՝ պրոթրոմբինից թրոմբինի ստացումը: Առաջնային հեմոստատիկ խցանի վրա գոյանում է ֆիբրին, որը փաթաթվում է ձևափոխված թրոմբոցիտների պսևդոպոդիաներին և կրճատվում, ձևաորելով պինդ, անլուծելի երկրորդային հեմոստատիկ խցան:

Երկրորդային հեմոստազ (մակարդման կասկադ)

Մակարդումը (կոագուլյացիա)՝ հեղուկ արյան վերածումն է պինդ դոնդողի կամ մակարդուկի:

Մակարդման կասկադի գործոնները ներկա են արյան մեջ ոչ ակտիվ նախորդողների (պրեկուրսորների), պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների կան կոֆակտորների ձևով: Դրանք ակտիվանում են պրոտեոլիզի ընթացքում: Չնչին քանակի գործոնի ակտիվացումը հրահրում է մոտակայքում տեղակայված նմանատիպ գործոնների հսկայական քանակների արաջացումը կրկնապատկման մեխանիզմով (կասկադ): Կոագուլյացիոն կասկադը գործում է հատուկ արգելակիչների հսկողությամբ, որոնք սահմանափակում են արյան մակարդումը յուրաքանչյուր փուլում:

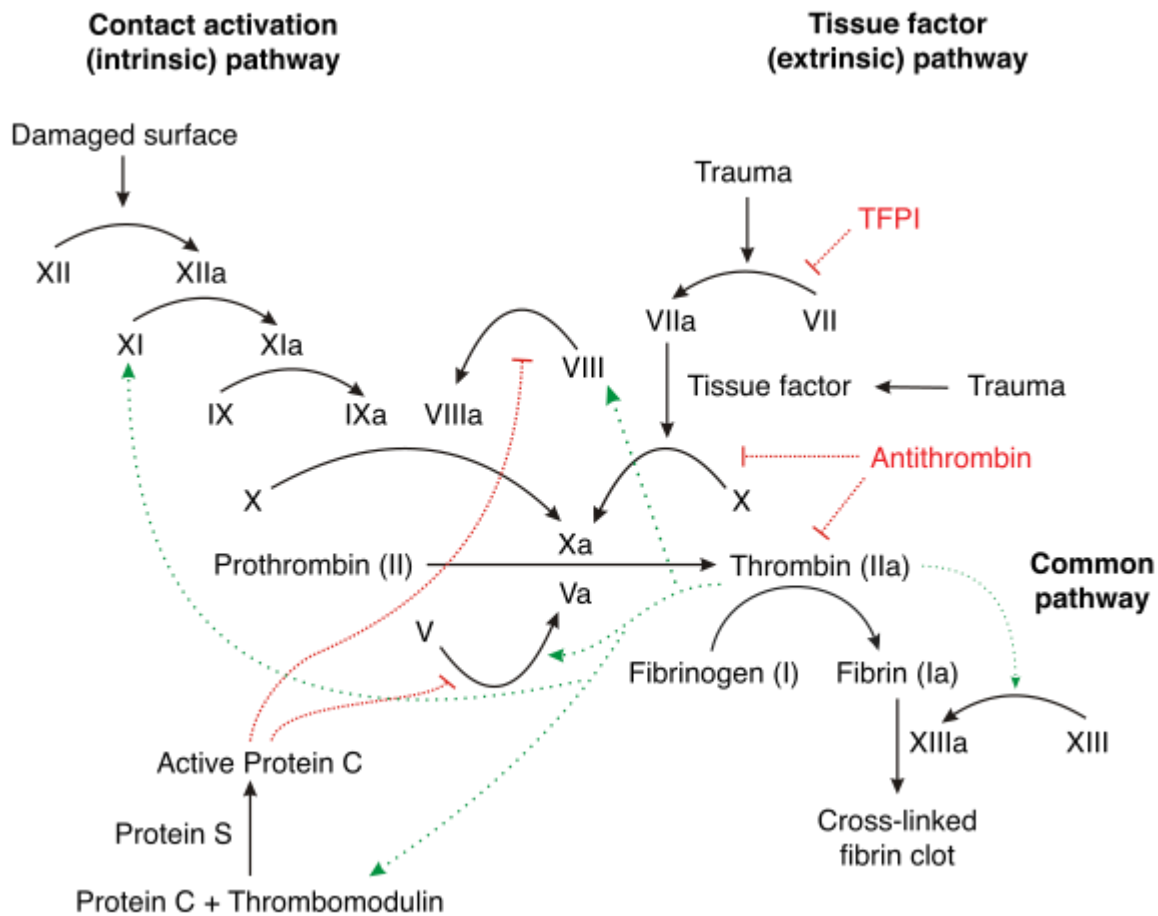
Հակաթրոմբին III–ը կարևորագույն պրոտեազային արգելակիչ է, որը ընդերածին հեպարինի հետ մեկտեղ չեզոքացնում է մակարդման կասկադի մի շարք գործոններ: Թրոմբի տարածումը սահմանափակվում է նաև էնդոթելի կողմից արտադրվող նյութերի օգնությամբ:

Մակարդման կասկադի ակտիվացման գլխավոր ռեակցիաները ծավալվում են ակտիվացված թրոմբոցիտների, լեյկոցիտների և էնդոթելային բջիջների ֆոսֆոլիպիդային մակերեսի վրա, որը կոմպլեքս է ստեղծում ֆերմենտի (մակարդման ակտիվացված գործոն), սուբստրատի (հաջորդող մակարդման գործոնի նախաֆերմենտային ձև) և կոֆակտորի հետ:

Երկրորդային հեմոստազը ընթանում է մակարդման գործոնների մասնակցությամբ և ներառում է արտաքին, ներքին և ընդհանուր ուղիները:

Ներքին ուղին (բոլոր անհրաժեշտ բաղադրատարրերը գտնվում են արյան մեջ) ապահովում է մերկացած ենթաէնդոթելային կոլագենային մակերեսին **XII–րդ** (Հագենմանի) գործոնի, **բարձրամոլեկուլային կինինոգենի** և **նախակալիկրեինի** կոմպլեքսի առաջացումը: Արդյունքում XII–րդ գործոնը աստիճանաբար վեր է ածվում ակտիվ պրոտեազի (**XIIa գործոն**), որն իր հերթին նախակալիկրեինը վեր է ածում **կալիկրեինի**, իսկ **XI– րդ գործոնը** (պրոթրոմբոպլաստին)՝ ակտիվ ձևի (**XIa գործոն**): XIa գործոնի ազդեցությամբ ակտիվանում է **IX–րդ գործոնը**՝ վերածվելով **IXa** (հակահեմոֆիլային գլոբուլին B) գործոնի, որը փոխազդում է Ca^{2+} -ի և **VIII–րդ** (հակահեմոֆիլային գլոբուլին A) գործոնի հետ, առաջացնելով կոմպլեքս, որը այնուհետև ակտիվացնում է **X–րդ** (Սոյուարտ – Պրաուերի) գործոնը:

Երկրորդային հեմոստազը



Արտաքին ուղին (in vivo ուղի) հրահրվում է **հյուսվածքային գործոնի** (**III գործոն**) կողմից, որը ակտիվանում է բջիջների վնասման պարագայում և հանդիսանում է **VII-րդ գործոնի** (պրոկոնվերտին) ընկալիչ: Արդյունքում VII-րդ գործոնը ակտիվանում է **VIIa + III գործոն** կոմպլեքսի գոյացմամբ: Ca^{2+} -ի առկայությամբ այս կոմպլեքսը ակտիվացնում է **X-րդ գործոնը**, առաջացնելով **Xa գործոնը**:

Ընդհանուր ուղին: **Xa գործոնը**, **V-րդ գործոնի** (պրոակցելերին), Ca^{2+} -ի և ֆոսֆոլիպիդների առկայության պայմաններում վեր է ածում պրոթրոմբինը թրոմբինի: **Թրոմբինը** մասնակցում է հետևյալ գործընթացներին՝

1. ֆիբրինոգենից ֆիբրինի գոյացում,

2. V, VIII և XIII գործոնների ակտիվացում,

3. թրոմբոցիտների ակտիվացում և ապահատիկավորում:

Սկզբնական շրջանում գոյանում է դոնորդանման ֆիբրին – մոնոմերը, այնուհետև Ca^{2+} -ի մասնակցությամբ՝ լուծվող ֆիբրին պոլիմերը, որն այնուհետև **XIIIa** (ֆիբրին կայունացնող) գործոնի ներկայությամբ վեր է ածվում անլուծելի ֆիբրին–պոլիմերի: Ֆիբրինային ցանցում պահվում են արյան բջիջները, ձևավորվում է թրոմբը, որը կասեցնում է արյան կորուստը: Որոշ ժամանակ անց, այն սկսում է պնդանալ, դուրս է մղվում շիճուկը (մակարդուկի ռետրակցիա): Գործընթացին մասնակցում են **թրոմբոստենինը** (թրոմբոցիտների կծկողական սպիտակուց) և Ca^{2+} -ը: Ռետրակցիայի արդյունքում թրոմբը ավելի ամուր է խցանում վնասված անոթը և վերքի եզրերը մոտեցնում միմյանց:

Մակարդուկի ռետրակցիային զուգահեռ տեղի է ունենում առաջացած ֆիբրինի ֆերմենտատիվ քայքայում՝ **ֆիբրինոլիզ**, որի արդյունքում վերականգնվում է խցանված անոթի լուսանցքը:

Հեմոստազի վրա ազդող դեղերի դասակարգումը

Դեղաբանության զարգացումը այս ոլորտում ուղղված է եղել թրոմբագոյացումը կասեցնելու և/կամ գոյացած թրոմբերը լուծարելու նպատակին:

- Հակաթրոմբոցիտային դեղեր (հակաագրեգանտներ)
- Հակամակարդիչներ
- Թրոմբալուծարիչ միջոցներ/ ֆիբրինոլիտիկներ:

Երբեմն կիրառվում են նաև հեմոստատիկ միջոցներ՝ հակամակարդիչների էֆեկտները զսպելու կամ ընդերածին ֆիբրինոլիզը արգելակելու նպատակով:

Հակաթրոմբոցիտային դեղեր / հակաագրեգանտներ

Թրոմբագոյացման կանխման և բուժման համար նախատեսված դեղերը պաշարում են թրոմբոցիտների ագրեգացիային նպաստող գործոնների ազդեցությունը կամ ակտիվացնում են ընդերածին հակաագրեգացիոն գործոնները:

Թրոմբոցիտների ագրեգացիան խթանող և ընկճող գործոններ

Խթանող գործոններ	Ընկճող գործոններ
Թրոմբոքսան (TXA_2)	Պրոստացիկլին (PGI_2)
ԱԿՖ	Ադենոզին
Կոլագեն	ցԱՄՖ
Թրոմբին	NO
Նորադրենալին	PGD_2
Ադրենալին	Հեպարին
Սերոտոնին	
ԹԱԳ (Թրոմբոցիտները ակտիվացնող գործոն)	

Հակաթրոմբոցիտային / Հակաագրեգանտային դեղերի դասակարգումը

1	Ցիկլօօքսիգենազի (COX) ընկճողներ	Aspirin
2	Ֆոսֆոդիէսթերազի (PDE) ընկճողներ	Cilostazol, Dipyridamole, Pentoxifylline
3	ԱԿՖ (ADP)-ընկալիչների պաշարողներ	Clopidogrel, Ticlopidine
4	Գլիկոպրոտեինային GPIIb-IIIa – ընկալիչների պաշարողներ	Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban
5	Պրոստագլանդինների համակորդներ (PGI2)	Epoprostenol, Beraprost
6	TxA2 - ներհակորդներ	Ridogrel, Dazoxiben, Pirmagrel, Daltroban

Հակաթրոմբոցիտային դեղերի կլինիկական կիրառումը՝

1. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ, կամ ինֆարկտի մեծ ռիսկ
2. Անկայուն ստենոկարդիա (կլոպիդոգրել + ասպիրին)
3. Պսակային անոթների պլաստիկ վիրահատություններ (աբցիկսիմաբ + ասպիրին)
4. Անցողիկ իշեմիկ գրոհներ (դիպիրիդամոլ + ասպիրին)
5. Նախասրտերի ֆիբրիլյացիա ներքին ընդունման հակամարդիչների հակացուցման դեպքում:

1. Ցիկլօքսիգենեզի (COX-1) ընկճողներ

Aspirin: Ցիկլօքսիգենեզ (COX-1) ֆերմենտի անդարձելի պաշարող, որի արդյունքում խանգարվում է TxA_2 -ի սինթեզը թրոմբոցիտներում, ապահովելով ասպիրինի հակաագրեգացիոն ակտիվությունը: Անդարձելի ազդեցությունը պայմանավորված է թրոմբոցիտներում կորիզի բացակայությամբ, ինչը թույլ չի տալիս վերականգնել COX-1-ի ակտիվությունը 7-10 օր, մինչ նոր թրոմբոցիտների գոյացումը: Միաժամանակ էնդոթելում խախտվում է Pgl_2 -ի սինթեզը, ինչն անցանկալի է, սակայն ի տարբերություն թրոմբոցիտների, էնդոթելիալ բջիջների կորիզում սինթեզվում են COX-1 նոր մոլեկուլներ, ուստի այստեղ պրոստագլիկիլի սինթեզը գրեթե չի նվազում: Քանի որ թրոմբոցիտներում COX-1-ի զգայունությունը ասպիրինի նկատմամբ ավելի բարձր է քան էնդոթելում, ասպիրինը փոքր դեղաչափերով ցուցաբերում է գերազանցապես հակաագրեգացիոն ակտիվություն, ազդելով միայն թրոմբոցիտային COX-1-ի վրա: Այդ պատճառով թրոմբոցիտների վրա ավելի ընտրողական և միայն հակաագրեգացիոն ազդեցություն ստանալու նպատակով ասպիրինը կիրառվում է փոքր դեղաչափերով (50-125 մգ/օրը):

Արախիդոնաթթվի COX-ային մետաբոլիզմի ընկճումը հանգեցնում է մետաբոլիզմի շեղմանը դեպի լիպօքսիգենազային ուղի:

2. Ֆոսֆոդիէսթերազի (PDE) ընկճողներ

Dipyridamol`անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային ազդեցությամբ օժտված դեղ: Ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- ներբջջային gԱՄՖ-ի քանակության ավելացումը, ինչը պայմանաորված է PDE-ի ընկճումով, արյան մեջ ադենոզինի խտության և թրոմբոցիտների ադենիլատցիկլազ ֆերմենտի ակտիվության բարձրացմամբ:
- էնդոթելից Pgl₂-ի ձերբագատման խթանումը:

Ունենալով թույլ արտահայտված հակաագրեգացիոն ազդեցություն, սովորաբար զուգորդվում է անուղղակի հակամակարդիչների (վարֆարին) կամ ասպիրինի հետ (օր.՝ սրտի փականների պրոտեզատրման դեպքում թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխման նպատակով): Դիպիրիդամոլը հանդիսանում է նաև անոթալայնիչ դեղ, սակայն պսակաձև անոթների աթերոսկլերոզի դեպքում կարող է հրահրել ստենոկարդիայի գրոհներ («թալանման համախտանիշ»):

Pentoxifylline՝

- արգելակում է PDE-ն, բարձրացնելով ներբջջային gԱՄՖ-ը,
- խթանում է Pgl₂-ի ձերբագատումը էնդոթելից,
- ավելացնում է t-PA-ի քանակությունը,
- նվազեցնում է ֆիբրինոգենի քանակությունը,
- բարելավում է արյան ռեոլոգիական հատկությունները (էրիթրոցիտների էլաստիկությունը),
- Պաշարում է անոթային A1 ադենոզինային ընկալիչները և արդյունքում գերիշխում է A2 ընկալիչների անոթալայնիչ էֆեկտը:

Cilostazol՝ նույաես արգելակում է PDE-ն, լայնացնում է անոթները և ընկճում թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Օգտագործվում է ընդմիջվող կադության՝ բուժման նպատակով:

3. ԱԿՖ ընկալիչների պաշարիչներ

Այս խմբին են պատկանում թիենոպիրիդինի ածանցյալները, դրանք պաշարում են ԱԿՖ-ի P2Y₁₂-ընկալիչները, որի արդյունքում անդարձելի ընկճում են ԱԿՖ-խթանվող թրոմբոցիտների ագրեգացիան, առաջացնելով հակաթրոմբոցիտային էֆեկտ in vivo և in vitro: Նաև ակտիվացնում են gԱՄՖ-ի սինթեզը, ընկճելով թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Ticlopidine՝ բացի վերոհիշյալ ազդեցություններից բարելավում է արյան ռեոլոգիական հատկությունները, անոթների լուսանցքում ընկճում է մկանային բջիջների պրոլիֆերացիան: Ազդեցությունը սկսվում է ընդունումից 24 - 48 ժամ անց, առավելագույնին է հասնում 3 - 5 օր անց և պահպանվում է բուժումը դադարեցնելուց 3 օր անց:

Clopidogrel՝ նախադեղ է, հակաագրեգանտային ակտիվությունը գերազանցում է տիկլոպիրիդինին 6 անգամ, լյարդի 1A ցիտոքրոմ P-450 ֆերմենտի մասնակցությամբ վերածվում է ակտիվ մետաբոլիտի, որն անդարձելի կերպով պաշարում է ԱԿՖ-ի ընկալիչները: Ազդեցությունը հասունանում է ընդունումից 2 ժամ անց, առավելագույն ազդեցությունը զարգանում է 4-7 օր անց և պահպանվում 7-10 օր: Ի տարբերություն տիկլոպիրիդինի կլոպիրոգրելը ավելի հազվադեպ է առաջացնում կողմնակի էֆեկտներ:

Prasugrel`նորագույն առավել ուժեղ և արագ ազդող P2Y12-ընկալիչների ներհակորդ է, որը կիրառվում է սուր պսակային համախտանիշի ժամանակ: Այն նույնպես նախադեղ է, բայց ավելի արագ է ներծծվում և արագ ակտիվանում` առաջացնելով ավելի արտահայտված հակաթրոմբոցիտային ազդեցություն:

Սրտամկանի ինֆարկտի երկրորդային թրոմբոցոյացման կանխման հարցում այս դեղերը ասպիրինից ավելի արդյունավետ են և հանգեցնում են հակաազրեգանոտային ազդեցության պոտենցմանը, ինչը բերում է մահացության ցուցանիշի նվազմանը:

4. Գլիկոպրոտեինային GP IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչներ

GP IIb/IIIa ընկալիչների էքսպրեսիան ի հայտ է գալիս թրոմբոցիտների ազրեգացիայի տարբեր արտաքին և ներքին գործոնների ազդեցությամբ: Այս դեղերը` պաշարելով GP IIb/IIIa ընկալիչները, խաթարում են ադիզիայի և ազրեգացիայի գործոնների (ֆիբրինոգեն, ֆիբրոնեկտին, Վիլլեբրանդի գործոն) միացումը GP IIb/IIIa-ն, ցուցաբերելով ուժեղ հակաազրեգանոտային ակտիվություն:

Abciximab`հանդիսանում է գլիկոպրոտեինային GP IIb/IIIa ընկալիչների խիմերիկ մոնոկլոնալ հակամարմին: Անդարձելի և արագ կերպով պաշարում է թրոմբոցիտների GP IIb/IIIa ընկալիչները: Կիրառվում է պսակային անոթների պլաստիկ վիրահատությունների ժամանակ:

Eptifibatide, Tirofiban` սինթետիկ պեպտիդներ են, դարձելի կերպով պաշարում են GP IIb/IIIa ընկալիչները: Այս դեղերին բնորոշ է արագ և կարճատև հակաազրեգանոտային ազդեցությունը, ինչպես նաև իմունաձին

հատկության բացակայությունը: Կիրառվում են պսակային անոթների պլաստիկ վիրահատությունների, ստենոկարդիայի, ինֆարկտի ժամանակ՝ երկրորդային թրոմբագոյացման կանխման նպատակով: Կարող են կիրառվել ասպիրինի և հեպարինի հետ համակցված:

1. Պրոստագլանդինների (PGI2) համագդիչներ

Epoprostenol՝ անկայուն սինթետիկ պրոստագլիկին է: Ն/ե ներարկման ժամանակ խթանում է անոթների և թրոմբոցիտների PGI2 ընկալիչները, առաջացնելով անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային էֆեկտներ: Դեղը չստացավ լայն կիրառում, քանի որ ունի կիսատրոհման կարճ ժամանակ: Օգտագործվում է հեմոդիալիզի ժամանակ՝ թրոմբոցիտների ադիզիան ընկճելու նպատակով, հեմոսորբցիայի և էքստրակորպորալ արյունաշրջանառության ժամանակ:

2. Թրոմբոքսանի (TxA2)-ի ներհակորդներ

TxA2-հանդիսանում է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի և անոթասեղման հզոր գործոն, ձերբագատվում է թրոմբոցիտներից, փոխազդում է համապատասխան ընկալիչների հետ: Ընկալիչները համակցված են Gq սպիտակուցի հետ, ակտիվացնում են PLC ֆերմենտը, որի արդյունքում գոյանում են ինոզիտոլեռֆոսֆատը (ITP3) և դիացերիլցերոլը (DAG), որոնք ավելացնում են Ca^{2+} -ի քանակությունը՝ նպաստելով ագրեգացիային:

Daltroban` TxA2 ընկալիչները պաշարող: Չի ստացել լայն կիրառում ցածր արդյունավետության, կարճատև ազդեցության և զգալի կողմնակի էֆեկտների շնորհիվ:

Ridogrel` միաժամանակ պաշարում է Tx-սինթետազ ֆերմենտը և TxA2 ընկալիչները: Գտնվում է փորձարարական շրջանում:

Հակամակարդիչներ

Հակամակարդիչները ընկճում են երկրորդային կամ կոագուլյացիոն հեմոստազը և խափանում ֆիբրինային թրոմբի առաջացումը անոթի լուսանցքում: Հակամակարդիչները բաժանվում են երկու խմբի`

1)Ուղղակի հակամակարդիչներ` ապակտիվացնում են արյան մեջ շրջանառող մակարդման գործոնները և գործում են ինչպես in vivo, այնպես էլ in vitro պայմաններում:

2)Անուղղակի հակամակարդիչներ` հանդիսանում են վիտամին K-ի ներհակորդներ, խաթարում են վիտամին K-կախյալ գործոնների ակտիվացումը լյարդում, գործելով միայն in vivo պայմաններում:

ՀԱԿԱՄԱԿԱՐԴԻՉՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

1.	Vit.K-ի ներհակորդներ		Warfarin
2.	Հեպարինի խումբ	• Ոչ ֆրակցիոն • Ցածրամոլեկուլային	Heparin Dalteparin, Tinzaparin, Enoxaparin
		• Ակտիվացված X գործոնի վրա ազդող դեղեր	Fondaparinux
3.	Թրոմբինի ուղղակի արգելակիչներ		Argatroban Dabigatran (Pradaxa)
4.	Xa գործոնի ուղղակի արգելակիչներ		Rivaroxaban (Xarelto)

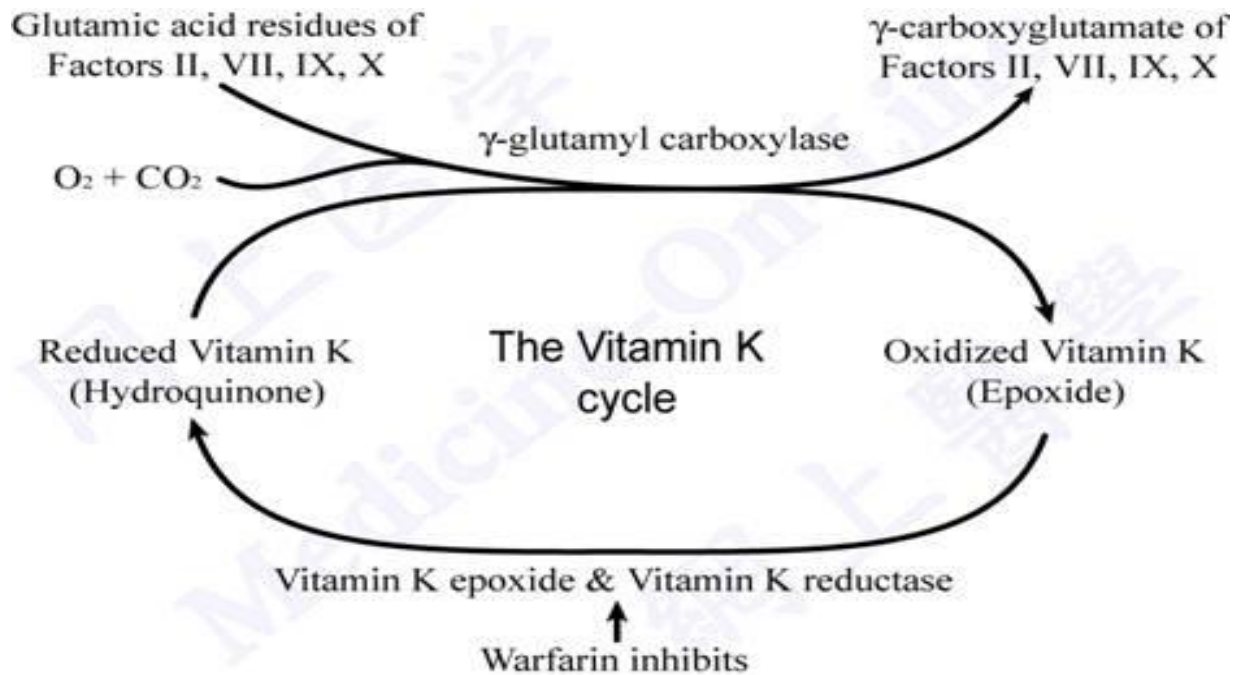
1. Վիտամին Կ-ի ներհակորդներ

Warfarin՝ անուղղակի հակամակարդիչ է, բնական ծագման (երեքնուկից) հակամակարդիչ դիկումարոլի սինթետիկ ածանցյալ, վիտամին K-ի ներհակորդ: Վիտամին K-ն օրգանիզմում գոյություն ունի երեք ձևով՝ էպօքսիդային (ոչ ակտիվ), քինոնային և հիդրոքինոնային (ակտիվ): Նշված հերթականությամբ այս ձևերի վերափոխումը իրականանում է անընդհատ: Հիդրոքինոնային ձևի՝ էպօքսիդային ձևի անցման ժամանակ ակտիվանում է կարբօքսիլազը, որը կարբօքսիլացնում է II, VII, IX, X պրոտեազները և ընդերածին հակամակարդիչներ՝ սպիտակուցներ S և C-ն: Վարֆարինը պաշարում է էպօքսիդոեդուկտազը և խաթարում վիտամին K-ի ոչ ակտիվ էպօքսիդային ձևի անցումը ակտիվ՝ հիդրոքինոնային ձևի: Վերջինիս բացակայության պայմաններում II, VII, IX, X գործոնների և S- և C -սպիտակուցների կարբօքսիլացում տեղի չի ունենում, չնայած պահպանված սինթեզի:

Անուղղակի հակամակարդիչները չեն ազդում արյան մեջ շրջանառվող մակարդման գործոնների վրա: Վարֆարինի հակամակարդիչ ազդեցությունը զարգանում է նշանակումից մի քանի օր անց, որոնց ընթացքում արյան մեջ շրջանառող II, VII, IX, X գործոնները ապակտիվանում են:

Կլինիկական կիրառումը: Օգտագործվում է հակամակարդիչներով բուժման ավարտի ընթացքում՝ հեպարինից հետո: Նշանակվում է նաև թրոմբոզի կանխարգելման նպատակով:

Վարֆարինի հակամակարդիչ ազդեցության մեխանիզմը



Ֆարմակոկինետիկա: Վարֆարինը նշանակվում է ներքին ընդունման համար և ցուցաբերում է 100% կենսամատչելիություն: Պլազմային առավելագույն կոնցենտրացիան հասնում է 0,5-1 ժ անց, 99% -ով կապվում է պլազմայի սպիտակուցների հետ, կիսաադուրսբերումը կազմում է 36 ժ: Հիդրօքսիլացվում է լյարդում ցիտոքրոմ P450-ով:

Փոխազդեցությունը այլ դեղերի հետ: Վարֆարինի նշանակման ժամանակ խիստ կարևոր է հաշվի առնել փոխազդեցությունները այլ դեղերի հետ՝

- Պլազմայի սպիտակուցները ուժեղ կապող դեղերը կարող են առաջացնել դեղի կոնցենտրացիայի աճ:

- Ցիտոքրոմ P450–ով կենսաձևափոխվող այլ դեղերի հետ կիրարաման դեպքում կարող է զարգանալ մրցակցություն ֆերմենտի համար, ինչը կառաջացնի պլազմայում դեղերի կոնցենտրացիայի փոփոխություններ:

Այսպես՝ կան դեղեր, որոնք իջեցնում են վարֆարինի հակամակարդիչ արդյունավետությունը (Cholestiramine, Barbiturates, Carbamazepine, Phenytoin, Rifampin, Vit.K): Հակամակարդիչ արդյունավետությունը բարձրացնող դեղերից են Chloral Hydrate-ը, Amiodarone-ը, Clopidogrel-ը, Ethanol-ը, Fluconazole-ը, Fluoxetine-ը, Metronidazole-ը, Testosterone-ը և այլ:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. Արյունահոսություններ: Բուժումը պետք է իրականացնել արյան մակարդեղիության հսկողության պայմաններում, արագ ներարկելով թարմ սառեցված պլազմա, որը պարունակում է II, VII, IX, X գործոնները:
2. Փափուկ հյուսվածքների պարադոքսալ մեռուկացում, ինչը պայմանավորված է մազանոթներում թրոմբոզների առաջացմամբ: Դա բացատրվում է հակամակարդիչ C և S սպիտակուցների ավելի արագ, քան մակարդման գործոնների, դուրսբերմամբ և արյան մեջ դրանց մակարդակի նվազմամբ: Ավելի հաճախ զարգանում է C և S սպիտակուցների ժառանգական դեֆիցիտ ունեցող հիվանդների մոտ:

Շտապ դեպքերում համապատասխան հակամակարդիչ ազդեցություն ստանալու և մեռուկներից խուսափելու նպատակով՝ վարֆարինի հետ միաժամանակ նշանակում են հեպարին:

Հակացուցումները՝ հղիություն: Վարֆարինը թափանցում է սաղմնային պատնեշը և կարող է առաջացնել արյունահոսություններ պտղի մոտ: Նկարագրվում են ոսկրի զարգացման արատներ նորածինների մոտ, որոնց մայրերը հղիության ժամանակ ստացել են վարֆարին:

2. Հեպարինի խումբ

Heparin՝ ուղղակի հակամակարդիչ է, մուկոպոլիսախարիդ: Պարարտ բջիջների հատիկներում կուտակվում է հիստամինի հետ միասին: Մակերեսին կրում է ուժեղ բացասական լիցք: Կլինիկայում կիրառում են բարձրամոլեկուլային կամ ոչ ֆրակցիոն հեպարինը (10-16կԴ) և ցածրամոլեկուլային կամ ֆրակցիոն հեպարինները (**Enoxaparin, Tinzaparin, Dalteparin**), 2,5-8 կԴ մոլեկուլյար կշռով:

Հեպարինի ազդեցություն մեխանիզմը՝

Հեպարինը հանդիսանում է համակարգային արյունահոսքում շրջանառվող ֆիզիոլոգիական հակամակարդիչ հակաթրոմբին III-ի (**AT-III**) կոֆակտոր: Իր պենտաշաքարային, բացասական լիցք կրող կենտրոնով միանում է AT-III-ի կատիոնային կենտրոնին, առաջացնելով կոնֆորմացիոն փոփոխություններ: Արդյունքում AT-III -ը ակտիվանում է և 1000-2000 անգամ հեշտանում է դրա միացումը սերինային պրոտեազների՝ մակարդման գործոնների հետ (XIIa, XIa, Xa, IXa և IIa), որի հետևանքով այս գործոնները, ինչպես նաև կալիկրեինը, ապակտիվանում են: Փաստորեն

հեպարինը խաթարում է մակարդման հեմոստազի ներքին և ընդհանուր ուղիները: Բացի այդ ապակտիվանում է նաև թրոմբինը, ինչին նպաստում է հեպարինի մոլեկուլի մեծ չափը: Թրոմբինի ապակտիվացման համար հեպարինը միաժամանակ կատալիզի է ենթարկում երկու ռեակցիա՝ $(Xa+AT-III)$ և $(\text{թրոմբին} + AT-III)$, իսկ ցածրամոլեկուլային հեպարինները հեշտությամբ են ապակտիվացնում Xa գործոնը և գործնականորեն չեն ազդում թրոմբինի վրա, քանի որ ունեն փոքր մոլեկուլ:

Կիրառման ցուցումները՝

1. Heparin (ոչ ֆրակցիոն)՝ ն/ե կան ե/մ նշանակվում է սուր պսակային համախտանիշի բուժման համար, սովորաբար հակաագրեգանտների հետ համակցված: Օրինակ, ասպիրինի հետ՝ սրտամկանի ինֆարկտի օջախի սահմանափակման նպատակով: Հաշվի առնելով արյունահոսության մեծ ռիսկը, այս դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել արյան մակարդելիության մոնիտորինգ:
2. ֆրակցիոն հեպարինները (Enoxaparin, Tinzaparin, Dalteparin)՝ օգտագործվում են խորանիստ երակների թրոմբոզի կանխարգելման և բուժման համար: Քանի որ ցածրամոլեկուլային հեպարինները ունեն ավելի մեծ թերապեվտիկ ինդեքս, քան ֆրակցիոն հեպարինը, արյան մակարդման մոնիտորինգի անհրաժեշտություն չկա:
3. Շողացող առիթմիայով, սրտի փականների պրոտեզավորումով հիվանդների շրջանում զարկերակային թրոմբոզների և էմբոլիաների կանխման նպատակով:
4. էքստրակորպորալ հեմոդիալիզի և հեմոսորբցիայի ժամանակ:
5. Անկայուն ստենոկարդիայով հիվանդներին:

Հեպարինի կիրառման դադարեցումը պետք է իրականացնել աստիճանաբար և բուժումը պետք է շարունակել անուղղակի հակամակարդիչներով, որոնց ընդունումը պետք է տևի մինչև 3-4 շաբաթ: Սովորաբար բարձրամոլեկուլային հեպարինը կիրառվում է հիվանդությունների սուր փուլերում՝ ստացիոնար պայմաններում, արյան մակարդեղիության ցուցանիշների հսկողությամբ: Իսկ ցածրամոլեկուլային հեպարինները կարող են կիրառվել ինչպես կարճատև, այնպես էլ երկարատև բուժման նպատակով, քանի որ ապահովում են մշտական և կանխատեսելի հակամակարդիչ ազդեցություն:

Ֆարմակոկինետիկա՝

Ֆրակցիոն հեպարինները օժտված են 100% կենսամատչելիությամբ մ/մ և ե/մ ներմուծման դեպքում, մինչդեռ ոչ ֆրակցիոն հեպարինի կենսամատչելիությունը կազմում է 30%: Ոչ ֆրակցիոն հեպարինը ազդում է անմիջապես ն/ե ներմուծումից հետո, և մինչև 60 րոպե ե/մ ներմուծումից հետո: Ֆրակցիոն հեպարինները ունեն ավելի երկարատև ազդեցություն՝ ե/մ նշանակման դեպքում կիրառվում են օրը 1-2 անգամ, իսկ ոչ ֆրակցիոնը՝ 4-6 անգամ: Ֆրակցիոն հեպարինները թափանցում են ընկերքային պատնեշով և կրծքի կաթ:

Կողմնակի էֆեկտները՝

Հեպարինը օժտված է փոքր թերապևտիկ լայնությամբ և կարող է առաջացնել՝

1. Արյունահոսություններ՝ հաճախ պայմանավորված են գերդեղաչափումով և բուժման համար կիրառում են հեպարինի ներհակորդ՝ պրոտամինի սուլֆատը:

2. Թրոմբոզ` հանգեցնում է պսակաձև, երիկամային, թոքային և այլ անոթների թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների առաջացման: Պայմանավորված է հեպարին-խթանված թրոմբոցիտոպենիայի առաջացմամբ: Տարբերում են անցողիկ թրոմբոցիտոպենիա (I տիպի, ոչ իմունային), որն անհետանում է առանց որևէ միջամտության, և ծանր թրոմբոցիտոպենիա (II տիպի, իմունային), որը պայմանավորված է հեպարին/թրոմբոցիտային 4-գործոն կոմպլեքսի նկատմամբ IgG և IgM հակամարմինների առաջացմամբ: Թրոմբոցիտոպենիայի I տիպի զարգացումը պայմանավորված է հեպարինի ազդեցությամբ թրոմբոցիտների ոչ իմունային ագրեգացիայի առաջացմամբ և անցողիկ է: Թրոմբոցիտոպենիայի II տիպի դեպքում, որն ավելի ուշ է զարգանում, առաջանում է թրոմբոցիտների ապահատիկավորում և պարադոքսալ թրոմբերի գոյացում պսակային, թոքային և այլ զարկերակներում, ծանր բարդությունների և մահվան ելքի հավանականությամբ: Ցածրամոլեկուլային հեպարինները հազվադեպ են առաջացնում այդ կողմնակի ազդեցությունը, քանի որ չեն նպաստում հակամարմինների առաջացմանը:
3. Օստեոպորոզ` ինքնաբուխ կոտրվածքներով: Այս բարդությունը հիմնականում առաջանում է հեպարինով երկարատև բուժման ժամանակ (6 ամիս կամ ավել):
4. Գերզգայունության ռեակցիաներ:
5. Հիպոալբոստերոնիզմ (հիպերկալիեմիա):

Fondaparinux` Xa գործոնի սինթետիկ ներհակորդ: Ընտրողաբար կապվելով AT-III-ին, fondaparinux-ը ուժեղացնում է (մոտ 300 անգամ) AT-III-ի կողմից Xa-ի չեզոքացումը: Xa գործոնի չեզոքացումը ընդհատում է արյան մակարդման կասկադը և խախտում ինչպես թրոմբինի գոյացումը, այնպես էլ թրոմբի ձևավորումը: Նշանակվում է ստորին վերջույթների օրթոպեդիկ վիրահատությունների ժամանակ երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխարգելման նպատակով, նույն նպատակով՝ ռիսկի գործոններ ունեցող ոչ վիրաբուժական հիվանդներին, սուր պսակային համախտանիշի բուժման ժամանակ: Ներմուծվում է օրը մեկ անգամ, ե/մ:

3. Թրոմբինի ուղղակի արգելակիչներ

Հանդիսանում են AT-III-անկախ, թրոմբինի ուղղակի արգելակիչներ: Չեզոքացնում են թրոմբինը՝ պաշարելով վերջինիս ակտիվ և/կամ կատալիտիկ կենտրոնները:

Argatroban` L-արգինինի սինթետիկ ածանցյալ է, ուղղակի և դարձելի կերպով կապում է թրոմբինի միայն ակտիվ կենտրոնը և ընկճում դրա մակարդմանը և թրոմբոզին նպաստող ազդեցությունը: Հակամակարդիչ ազդեցությունը ի հայտ է գալիս ն/ե ներարկման առաջին վայրկյաններից: Նշանակվում է հեպարինով պայմանավորված թրոմբոցիտոպենիայի ժամանակ հակաթրոմբոզային թերապիայի կարիք ունեցող հիվանդներին:

Dabigatran (Pradaxa)` խմբի նոր ներկայացուցիչ, թրոմբինի ուղղակի մրցակցային արգելակիչ: Նախորդ դեղերի համեմատ ունի առավելություններ՝ ներքին ընդունմամբ կիրառվող հակամակարդիչ է, ազդեցությունը արագ է հասունացում, կանխատեսելի է, հազվադեպ է

առաջացնում այլ դեղերի հետ փոխազդեցություններ, մակարդման հաճախակի հսկման անհրաժեշտությունը բացակայում է:

4. Xa գործոնի ուղղակի արգելակիչներ

Rivaroxaban (Xarelto)՝ առաջին ներքին ընդունմամբ կիրառվող Xa գործոնի ուղղակի արգելակիչ: Ընդունումից հետո էֆեկտը զարգանում է 4ժ անց, տևողությունը մինչև 12ժ, իսկ Xa գործոնի ակտիվության ընկճման տևողությունը – 24ժ: Նշանակվում է օրը 1 անգամ 10մգ: Ակտիվությամբ գերազանցում է ցածրամոլեկուլային հեպարիններին, իսկ անվտանգությամբ չի տարբերվում դրանցից:

Կիրառվում է որպես կանխարգելման միջոց երակային թրոմբոէմբոլիզմի ժամանակ, նաև ստորին վերջույթների լայնածավալ օրթոպեդիկ վիրաբուժական միջամտությունների ժամանակ (օրինակ՝ կոնք-ազդրային էնդոպրոտեզավորում):

Հակամակարդիչների կիրառման հակացուցումները

1. Հիվանդություններ, որոնց ընթացքում մեծ է արյունահոսությունների առաջացման հավանականությունը՝
 - Ստամոքսի և աղիների խոցային հիվանդություն,
 - հեմատուրիա, միզաքարային հիվանդություն
 - հեմոռագիկ դիաթեզներ:
2. Հղիություն,
3. Լյարդի և երիկամների ֆունկցիայի ծանր ախտահարումներ:

Ֆիբրինոլիտիկներ

Մակարդման ակտիվացմանը զուգահեռ դիտվում է նաև ֆիբրինոլիտիկ համակարգի ակտիվացում՝ պլազմինոգենի տարբեր ընդերածին ակտիվացնող գործոնների ազդեցությամբ (t-PA, ուրոկինազ, կալիկրեին): Ֆիբրինոլիտիկները ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը, նպաստելով պլազմինոգենից պլազմինի առաջացմանը: Ֆիբրինոլիտիկները քայքայում են արդեն գոյացած թրոմբերը, բացելով անոթի լուսանցքը և կանխարգելելով հյուսվածքների մեռուկացումը:

Պլազմինոգենը տեղակայվում է թրոմբի ներսում՝ ֆիբրինային թելերի մակերեսին: Պլազմինոգենի ակտիվացնողները ներթափանցում են թրոմբ և ոչ ակտիվ պլազմինոգենը փոխակերրալում են պլազմինի (սերինային պրոտեազ), որը քայքայում է ֆիբրինը: Պլազմինի ազդեցությունը սահմանափակվում է միայն թրոմբի հատվածով, իսկ շրջանառվող արյան հոսքում այն ապակտիվանում է պլազմինի ներհակորդներով (PAI-1 և այլ): Քանի որ ֆիբրինոլիտիկները քայքայում են ինչպես ախտածին, այնպես էլ ֆիզիոլոգիական (հեմոստատիկ) թրոմբերը, արյունահոսության հետ կապված բարդությունները անխուսափելի են:

Streptokinase՝ β -հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկի կողմից արտադրվող մաքրված պրոտեին: Ձևավորվում է ստրեպտոկինազ/պլազմինոգեն կոմպլեքս, որի արդյունքում տեղի են ունենում պլազմինոգենի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ՝ ակտիվ պրոտեոլիտիկ հատվածի բացմամբ: Այսպիսով ստեղծվում է հնարաորություն պլազմինոգենից

պլազմինի առաջացման համար: Streptokinas-ը առավել արդյունավետ է Ֆիբրինի թարմ խցանումների դեպքում: Ապակտիվացվում է արյան մեջ շրջանառվող հակամարմիններով: Կիրառումը սահմանափակ է, քանի որ կրկնակի նշանակման ժամանակ կարող է առաջացնել անտիգենային ռեակցիաներ: Ոչ սպեցիֆիկ ազդեցության պատճառով բացառված չէ նաև համակարգային ֆիբրինոլիզը:

Սահմանափակումներ՝

1. Որպես օտար սպիտակուց առաջացնում է անտիգենային ռեակցիաներ կրկնակի կիրառման դեպքում:
2. Ունենալով ոչ սպեցիֆիկ ազդեցություն կարող է առաջացնել՝ համակարգային ֆիբրինոլիզ:

Ցուցումներ՝

1. Սրտամկանի ինֆարկտ:
2. Կյանքին սպառնացող թոքային թրոմբոէմբոլիա:

Նշանակում են ն/ե և ներգարկերակային ուղիներով, ազդեցությունը սկսվում է 30 - 60ր անց, $T_{1/2} = 30$ ր, կիրառում են երկարատև ինֆուզիայի ձևով: Հատկապես արդյունավետ է թարմ թրոմբերի դեպքում /մոտավորապես 3օր/: Առաջացնում է էնդո- և էկզոթրոմբոլիզ:

Streptodecase՝ ստրեպտոկինազի երկարատև ազդեցության ածանցյալ: Միանվագ դեղաչափի ներմուծումից հետո էֆեկտը պահպանվում է 48-72 ժ:

Urokinase՝ ստացվում է մարդու երիկամային բջիջներից (օժտված չէ հակաժինային ակտիվությամբ): Համեմատած ստրեպտոկինազի հետ՝ հակաթրոմբային ակտիվությունը զարգանում է ավելի արագ:

Ակտիվացնում է արտաքին և ներքին թրոմբալուծարումը: Նշանակվում է ն/ե կաթիլային ձևով:

tPA, Alteplase` ռեկոմբինանտային հյուսվացքային պլազմինոգենի ակտիվացնող, սերին-պրոտեազային նյութ մարդու էնդոթելային բջիջներից (օժտված չէ հակաձինային ակտիվությամբ): t-PA-ը ընտրողաբար կապվում է նորագոյացած թրոմբերին: Ն/ե երմուծումից հետո պլազմայում մնում է ոչ ակտիվ վիճակում մինչև ֆիբրինի հետ միանալու պահը, այսինքն գործում է միայն ախտածին թրոմբի ներսում (էնդոթրոմբոլիզ):

Ցուցումներ`

1. Սրտամկանի ինֆարկտ ST-ի բարձրացմամբ,
2. Թոքային թրոմբոէմբոլիա,
3. Իշեմիկ կաթված:

Սահմանափակումներ`` համակարգային ֆիբրինոլիզի վտանգ, արյունահոսություններ:

Հակացուցում` հեմորագիկ կաթված:

**Reteplase`** ռեկոմբինանտային պլազմինոգենի ացտիվացնող: Թրոմբոլիտիկ է, որն օգտագործվում է սրտամկանի սուր ինֆարկտից հետո` արյան խցանումը լուծարելու համար: Այն տրվում է ախտանիշների առաջացման պահից 12 ժամվա ընթացքում:

Հեմոստատիկներ

Etamsylate (Dicynon) ակտիվացնում է առավելապես անոթա-թրոմբոցիտային հեմոստազի գործընթացները`

- Ավելացնում է թրոմբոցիտների քանակը:

- Թուլացնում է պրոստացիկլինի ազդեցությունը:
- Հակահիալուրոնիդազային ակտիվության շնորհիվ իջեցնում անոթների պատի թափանցելիությունը:
- Արագացնում է հյուսվածքային թրոմբոպլաստինի առաջացումը:
 Էտամզիլատը ներմուծվում է մ/մ, ն/ե և ներքին ընդունման ձևով:

Կիրառում՝

- Պարենխիմատոզ և մազանոթային արյունահոսություններ:
- Աղիքային արյունահոսություններ:
- Մաշկա-հեմոռագիկ համախտանիշով դրսևորվող թրոմբոցիտոպենիկ պուրպուրա:

Thrombin-ը և **Fibrinogen**-ը արյան մակարդման բնական բաղադրատարրեր են, ստացվում են դոնորային արյունից: Ակտիվացնում են առավելապես կոագուլյացիոն հեմոստազի գործընթացները:

Թրոմբինը նշամակվում է տեղային, ինհալյացիոն և ներքին ընդունման ձևով: Ֆիբրինոգենը նշամակվում է տեղային և ն/ե կաթիլային ձևով:

Կիրառում՝

- Տեղային՝ մակերեսային արյունահոսություններ
- ներքին ընդունման համար՝ ստամոքսի արյունահոսություններ
- Ինհալյացիոն՝ շնչուղիների արյունահոսություններ:

Կողմնակի էֆեկտներ՝ թրոմբինի հայտնվելը արյունահոսքում պետք է բացառել, քանի որ այն կառաջացնի տարածուն մակարդում:

Vitamin K-ի դեղապատրաստուկներ

Vit K ակտիվացնում է կոագուլյացիոն հեմոստազի գործոնները (տես):

Հայտնի են vit K₁ (ֆիլոքինոն բուսական ծագման) և vit K₂ (մենաքինոն, կենդանական և բակտերիալ ծագման) ձևերը:

Vikasol-ը vit K-ի սինթետիկ ջրալույծ ածանցյալն է (vit K₃): Vikasol-ից լյարդում առաջանում են վիտամիններ K₁ և K₂-ը, որոնք և առաջացնում են մակարդում: Այդ պատճառով Vikasol-ի էֆեկտը զարգանում է դանդաղ: Նշանակվում է մ/մ:

Vit K-ի դեղապատրաստուկները ազդում են միայն in vivo պայմաններում:

Հակաֆիբրինոլիտիկներ

Aprotinin՝ բնական պոլիպեպտիդ է, պլազմինի, t-PA-ի սերին-պրոտեազային արգելակիչ: Ընկճելով ֆիբրինոլիզը՝ նպաստում է մակարդուկի կայունացմանը: Սրտի վիրահատությունների ժամանակ նվազեցնում է արյունահոսության հետ կապված բարդությունները: Սակայն, ըստ սրտավիրաբուժության վերջին տվյալների՝ կարող է առաջացնել հետվիրաբուժական սուր երիկամային անբավարարություն:

εAminocaproic Acid, Tranexamic Acid, լիզինային համակերպներ՝ բարձրացնում են թրոմբոցիտների զգայունությունը ագրեգացիայի խթանիչների նկատմամբ: Կիրառվում են սրտի անգիոպլաստիկայի և կյանքին սպառնացող արյունահոսությունների դեպքում: Երիկամային անբավարարության ռիսկը ցածր է:

Հիմնական դեղերի ցանկ

Acetylsalicylic acid 75,150,300 դեղահատեր

Abciximab 2 մգ/մլ ն/ե ներարկման լուծույթ

Aminocaproic acid 500մգ դեղահատեր; 250 մգ/մլ օշարակ,250 մգ/մլ ն/ե ներարկման լուծույթ

Clopidogrel (Plavix) 75 մգ դեղահատեր

Heparin sodium 1000, 2000, 2500, 5000, 10,000, 20,000, 40,000 ԱՄ/մլ ներարկման լուծույթ

Ticlopidine (Ticlid) 250 մգ դեղահատեր

Urokinase 250,000IU ներարկման լուծույթ

Warfarin 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7.5, 10 մգ դեղահատեր

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

I. Ասպիրինի հակաագրեգացիոն ազդեցության հիմքում ընկած է՝

1. ցիկլօքսիգենազի ընկճում
2. լիպօքսիգենազի ընկճում
3. թրոմբոքսանային ընկալիչների պաշարում
4. ADP-ընկալիչների պաշարում
5. հակաթրոմբին III ակտիվացում

II. Ցածրամոլեկուլյար կամ ֆրակցիոն II սերնդի հեպարինները տարբերվում են բարձրամոլեկուլյար հեպարինից հետևյալ հատկություններով, բացի

- ա) թափանցում են ընկերքային պատնեշով
- բ) ունեն ավելի բարձր կենսամատչելիություն

- գ) ավելի վատ են կապվում արյան սպիտակուցների հետ
- դ) ունեն ազդեցության ավելի երկար տևողություն
- ե) ավելի հաճախ են առաջացնում արյունահոսությունները

III. Ֆիբրինոլիտիկները՝

- ա) հանդիսանում են հակաթրոմբին III կոֆակտոր և ընկճում են IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa գործոնները
- բ) հանդիսանում են վիտամին K ներհակորդ
- գ) ընկճում են թրոմբոցիտներում ցիկլոօքսիգենազ ֆերմենտը
- դ) ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը, նպաստելով պլազմինի առաջացմանը պլազմինոգենից
- ե) պաշարում են ADP ընկալիչները

IV. Հեպարինի կողմնակի էֆեկտները բոլորն են, բացի

- ա) արյունահոսություններ
- բ) թրոմբոցիտոպենիաներ
- գ) տեղային կամ համակարգային մազաթափում
- դ) ռեթրոմբոզներ
- ե) աթերոզեն ազդեցություն

ԿԱՐԴԻՈՏՈՆԻԿ ԴԵՂԵՐ

Կարդիոտոնիկ դեղերը կամ դրական ինոտրոպ դեղերը (ԴԻԴ) կիրառվում են սրտի կծկման ուժը մեծացնելու նպատակով, երբ այն իջած է և սրտի պոմպային ֆունկցիան լիարժեք չի իրականանում:

Սրտամկանի կծկելիության թուլացման դեպքում զարգանում է սրտային անբավարարություն (ՍԱ):

ՍԱ-ը կլինիկական համախտանիշ է, որը բնութագրվում է ծայրամասային հյուսվածքների՝ համարժեք ծավալով արյան մատակարարման իջեցմամբ:

ՍԱ պայմանավորված սրտամկանի պոմպային ֆունկցիայի անլիարժեքության պատճառով սրտամկանը ի վիճակի չէ ապահովել ծայրամասային հյուսվածքների համապատասխան արյունամատակարարումը, կամ դրանց հարաբերականորեն բավարարյունամատակարարումը ապահովվում է սրտամկանի՝ գերբարձր ծանրաբեռնված աշխատանքի շնորհիվ:

ՍԱ դասակարգումը

Ըստ պատճառի՝

- 1) Առաջնային ՍԱ,
- 2) Երկրորդային ՍԱ

Ըստ կլինիկական ընթացքի՝

- Սուր ՍԱ, որը զարգանում է արագ (րոպեների, ժամերի ընթացքում), հաճախ սրտամկանի ինֆարկտի հետևանքով

- Քրոնիկ ՍԱ, որը ձևավորվում է տարիների ընթացքում, ունի կոմպենսացիայի և դեկոմպենսացիայի փուլեր:

Ըստ ախտաձագման՝

- Սիստոլիկ ՍԱ (70–75%)-երբ սրտի արտամղման ծավալի իջեցումը պայմանավորված է սրտամկանի կծկման ուժի թուլացմամբ, առկա է նաև նախա- և հետբեռնվածության բարձրացում: Այս ձևի բուժման համար կիրառվում են ԴԻԴ, ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի վրա ներագորդ դեղեր, անոթալայնիչներ, միզամուղներ և այլն:

• Դիաստոլիկ ՍԱ (25 – 30%)-երբ առկա է նախալարվածության իջեցում. փորոքների արյունալեցումը լիարժեք չի կատարվում դիաստոլայի ժամանակ, ինչը բերում է արտամղվող արյան ծավալի իջեցմանը և ՍԱ -յան զարգացմանը: Սա դիտվում է սրտի կարծրության բարձրացման և էլաստիկության իջեցման դեպքում: Այս պարագայում բուժման հիմնական ուղղություններն են հանդիսանում ձախ փորոքի գերաճի նվազեցումը, փորոքների ակտիվ թուլացման և նրանց ենթարկելիության աստիճանի բարելավումը, որի նպատակով կիրառվում են բետա-ադրենոպաշարիչներ, ֆենիլալկիլամինային և բենզոտիազեպինային շարքի կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ՝ Verapamil, Diltiazem, ռենին-անգիոտենզինային համակարգը ընկճող դեղեր: Շատ մեծ զգուշություն պետք է ցուցաբերել միզամուղների և ծայրամասային անոթալայնիչ դեղերի նկատմամբ, քանի որ արդեն իսկ առկա ցածր նախաբեռնվածության պարագայում վերջինիս էական նվազեցումը կարող է հանգեցնել սրտի արտամղման ծավալի զգալի նվազման և շոկային իրավիճակների զարգացման: Դիաստոլիկ ՍԱ ժամանակ կարդիոտոնիկ դեղերը հակացուցված են:

Բարձր ԱԾ-ով ուղեկցվող ՄԱ-ը (այսպես կոչված հարաբերական ՄԱ) դիտվում է օրգանիզմի մետաբոլիկ պահանջարկի մեծացման և արյան թթվածնի փոխադրման ֆունկցիայի անբավարարության պարագայում (սակավարյունություն, թիրեոտոքսիկոզ, հղիություն): ՄԱ-յան այս տարրատեսակի դեպքում ՄԱ-ի բարձրացումը կրում է կոմպենսատոր բնույթ:

Ըստ տեղակայման՝

- ձախփորոքային ՄԱ, որին բնորոշ է արյան փոքր շրջանառությունում արյան երակային կանգի զարգացումը,
- աջ փորոքային ՄԱ, որին բնորոշ է արյան մեծ շրջանառությունում արյան երակային կանգի զարգացումը,
- խառը տիպի ՄԱ:

ՄԱ-յան ախտանիշներն են՝

- սրտի ռիթմի հաճախացում՝ հաճախասրտություն (տերմինալ փուլում կարող է նկատվել դանդաղասրտություն)
- հևոց,
- երակային հունում՝ կանգային երևույթներ, դեկոմպենսացիայի շրջանում թոքերի կամ/և վերջույթների այտուցի զարգացում
- լյարդի չափսերի մեծացում,
- հյուսվածքների (նաև սրտամկանի) արյան մատակարարման վատթարացում,
- դիուրետիկ նվազում և այլն:

Ընդհանուր առմամբ, սիստոլիկ ՄԱ դեպքում դիտվում են 3 կարևոր հեմոդինամիկ ցուցանիշների խանգարումներ՝

1. սրտամկանի արտամղման ծավալի նվազում,
2. հետբեռնվածության մեծացում,
3. նախաբեռնվածության մեծացում:

Ուստի սիստոլիկ ՍԱ-ն բուժելու համար կիրառվում են.

- Կարդիոտոնիկ դեղեր (դրական ինոտրոպ դեղեր), որոնք մեծացնում են սրտամկանի կծկման ուժը և մեծացնում են սրտի արտամղման ծավալը:

- Դեղեր, որոնք նվազեցնում են նախա- և հետբեռնվածությունը՝ միզամուղներ, անոթալայնիչներ, ՌԱԱՀ-ն ընկճող դեղեր:

- Օրգանիզմի նյարդահումորալ համակարգը կարգավորող և սրտի ռեմոդելավորումը կանխող դեղեր (β-ադրենոպաշարիչներ, ՌԱԱՀ-ն ընկճող դեղեր):

Կարդիոտոնիկ դեղեր

Կարդիոտոնիկ դեղերի դասակարգումը

1. Սրտային գլիկոզիդներ /ՄԳ/ **Strophanthine/ստրոֆանթին, Digoxin/դիգոքսին, Corglycon/կորգլիկոն**

2. Սիմպաթոմիմետիկներ՝ կատեխոլամիններ և դրանց ածանցյալներ՝ **Dopamine/դոպամին, Dobutamine/դոբուտամին:**

3. Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի (ՖԴԷ) III-րդ տեսակի՝ **Amrinone/ամրինոն, Milrinone/միլրինոն** և V-րդ A տեսակի ընկճողներ՝ **Sildenafil:**

4. Նոր սերնդի կարդիոտոնիկ դեղեր՝ **Istaroxime, Levosimendan, Omecamtiv mecarbil**

Կարդիոտոնիկ դեղերին ներկայացվող պահանջներն են՝

1. հաճախասրտության նվազեցում,
2. սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի բարձրացման բացակայություն,
3. կենտրոնական երակային ճնշման նվազեցում,
4. նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության վրա ազդեցության բացակայություն,
5. ներքին ընդունման դեպքում արդյունավետություն և ազդեցության երկարատևություն:

1. Սրտային գլիկոզիդներ

Սրտային գլիկոզիդները (ՍԳ) ազոտ չպարունակող, բուսական ծագում ունեցող դեղեր են, որոնք մեծացնում են սրտամկանի կծկման ուժը, առանց վերջինիս՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի մեծացման:

ՍԳ-ները ժողովրդական բժշկության մեջ կիրառվել են 500-1200թթ. որպես փսխեցուցիչ միջոցներ, իսկ 1785-ին Ուիտերինգը նկարագրեց և հիմնավորեց դրանց կիրառումը:

ՍԳ-ները հիմնականում ստացվում են *Digitalis purpurea* (մատնոցուկի տերևներից), *Strophanthus kombe* (ստրոֆանտի սերվերից), *Convallaria majalis* (հովտաշուշան) և այլ բույսերից:

Սրտային գլիկոզիդների քիմիական կառուցվածքը

ՍԳ-ները կազմված են ոչ շաքարային մասից (ազլիկոն կամ գենին), որը դրսևորվում է որպես ցիկլոպենտանոպերիդրոֆենանտրենային օղակ և շաքարային մասից՝ գլիկոնից: Շաքարային մասը իր հերթին բաղկացած է բնության մեջ լայնորեն տարածված շաքարներից (D-գլյուկոզա, D-ֆրուկտոզա, D-քսիլոզա, L-ռամնոզա) և յուրահատուկ, միայն ՍԳ կազմի մեջ մտնող շաքարներից (D-դիգիտոքսոզա, D-ցիմարոզա, D-օլեանդրոզա): Յուրահատուկ շաքարներ պարունակող ՍԳ-րը լյարդում դանդաղ են ենթարկվում կենսաձևափոխման, հետևաբար դրսևորում են ավելի երկարատև ազդեցություն: Գենինը գերազանցապես ապահովում է ՍԳ-րի ֆարմակոդինամիկ ակտիվությունը, իսկ գլիկոնը՝ հիմնականում ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները: Հիդրօքսիլ խմբերի քանակությամբ է պայմանավորված ՍԳ-երի բևեռացման աստիճանը, և հետևապես ճարպերում կամ ջրում դրանց լուծելիության աստիճանը (նկար 4):

ՍԳ-ների դասակարգումը

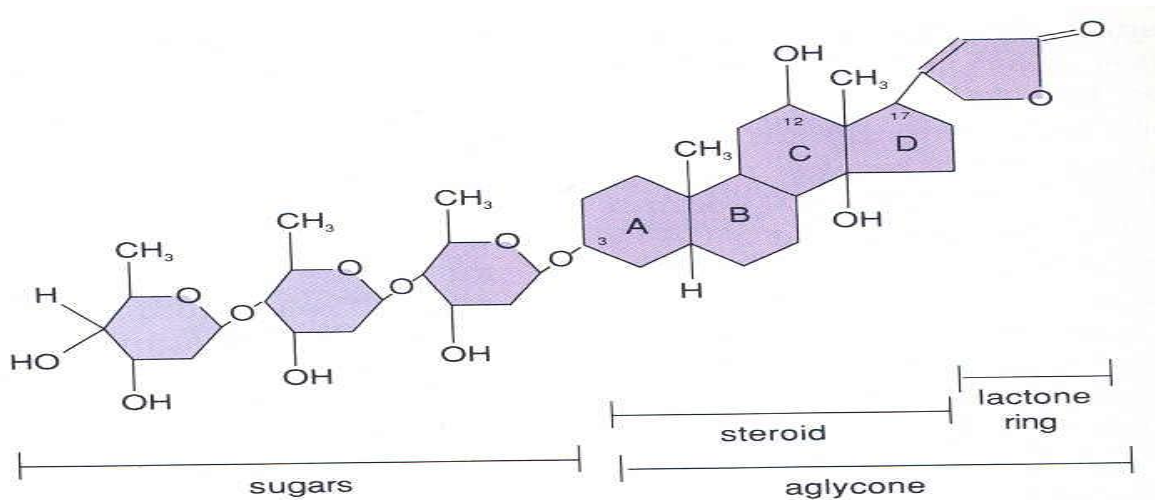
ՍԳ-ները դասակարգվում են ըստ իրենց բևեռացման աստիճանի, ըստ որի՝ առկա են՝

1. բևեռացված ՍԳ-ներ – **Strophanthine/ստրոֆանտին,**
Corglycon/կորգլիկոն,

2. միջանկյալ բևեռացումով ՍԳ-ներ – **Digoxin/դիգոքսին, Celanide/ցելանիդ,**

3. չբևեռացված ՍԳ-ներ **Digitoxin/դիգիտոքսին:**

Արտային գլիկոզիդների ֆարմակոդինամիկան



Նկար 1. ՍԳ-ների քիմիական կառուցվածքը:

ՍԳ-ների ազդեցության հիմնական թիրախն է՝ Na^+/K^+ -ԱԵՖազան, որը թաղանթային փոխադրիչ է, տեղակայված է սարկոլեմայի արտաքին մակերեսին, կոչվում է նաև նատրումական պոմպ: Այն կազմված է α - և β - ենթամիավորներից: ՍԳ-ները միանում են α -ենթամիավորի սուլֆհիդրիլ խմբերի հետ և պաշարում վերջինիս ֆոսֆորիլացված տեսակը: Արտաբջջային K^+ -ական իոնների մակարդակի բարձրացումը հանգեցնում է այս սուլֆհիդրիլային խմբերի դեֆոսֆորիլացման, որի հետևանքով ՍԳ-ների արդյունավետությունը նվազում է: Թերապևտիկ դեղաչափերի դեպքում ՍԳ 35%-ով դարձելիորեն ընկճում են Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի ֆոսֆորիլացված տեսակը:

ՄԳ-ների դեղաբանական ազդեցություններից են՝

1. դրական ինոտրոպը,
2. բացասական քրոնոտրոպը,
3. բացասական դրոմոտրոպը,
4. դրական տոնոտրոպը,
5. դրական բաթմոտրոպը:

1. Դրական ինոտրոպ ազդեցություն

Սրտամկանի կծկում՝ սխտոլա

Յուրաքանչյուր ապաբևեռացման ժամանակ Na^+ և Ca^{2+} իոնները ներթափանցում են դեպի բջիջ: Այս դեպքում Ca^{2+} իոնները, ներթափանցելով L-տեսակի Ca^{2+} անցուղիներով, խթանում են (կայծ տվող Ca^{2+} իոններ) սարկոպլազմատիկ ցանցի (ՄՅ) ռիանոդինային ընկալիչները (RyR), ինչը հանգեցնում է ՄՅ-ում կուտակված Ca^{2+} իոնների ձերբազատմանը դեպի ցիտոպլազմա: Արդյունքում զգալիորեն աճում է Ca^{2+} իոնների ներբջջային քանակը. կապվելով տրոպոնին-տրոպոմիոզինային համակարգի հետ, որը դիաստոլայի փուլում անջատում է ակտինը միոզինից, Ca^{2+} -իոնները, նպաստում են սխտոլայի փուլում ակտին-միոզին փոխազդեցության խթանմանը՝ սրտամկանի կծկմանը: Բացի այդ, Ca^{2+} իոնները խթանում են միոզինային ԱԵՖ-ազ ֆերմենտը՝ ապահովումում ակտոմիոզին սպիտակուցի կծկման համար անհրաժեշտ էներգիա:

Սրտամկանի թուլացում՝ դիաստոլա

Վերաբեռացման ժամանակ, դիաստոլայի փուլում Ca^{2+} իոնների հեռացումը բջից իրականացվում է մի քանի ճանապարհներով.

1. Սարկոլեմայում տեղակայված $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ **փոխադրիչ (NCX)**: Այս փոխադրիչը բջիջ է բերում Na^+ երեք իոն և դուրս է բերում Ca^{2+} - մեկ իոն: Փոխադրիչը չի օգտագործում ԱԵՖ-ի էներգիա, այն կարգավորում է ներբջջային $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ իոնների խտությունը: Որքան ցածր է Na^+ իոնների ներբջջային ելակետային մակարդակը, այնքան ավելի ակտիվ է գործում փոխադրիչը՝ դուրս բերելով Ca^{2+} և ներս տանելով Na^+ իոնները: Մինչդեռ ներբջջային Na^+ իոնների քանակի բարձրացման դեպքում փոխադրիչը կարող է աշխատել հակառակ ուղղությամբ:
2. ՄՑ-ում տեղակայված Ca^{2+} -**ԱԵՖ-ազը (SERCA2)**, կամ Ca^{2+} պոմպ որի շնորհիվ Ca^{2+} իոնները վերապահեստավորվում են ՄՑ-ում:
3. Սարկոլեմայում տեղակայված Ca^{2+} -**ԱԵՖ-ազը (Ca^{2+} պոմպ)**, որի շնորհիվ Ca^{2+} իոնները դուրս են բերվում բջից:

Վերաբեռացման ժամանակ **Na^+/K^+ -ԱԵՖազի(Na^+/K^+ -պոմպ)** միջոցով իրականացվում է K^+ իոնների ակտիվ վերադարձը դեպի բջիջ և Na^+ իոնների դուրս բերումը, ինչը ապահովվում է իոնների ելքային մակարդակները (հանգստի պոտենցիալ): Այս պրոցեսը իրականացվում է ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսով (նկար 2):

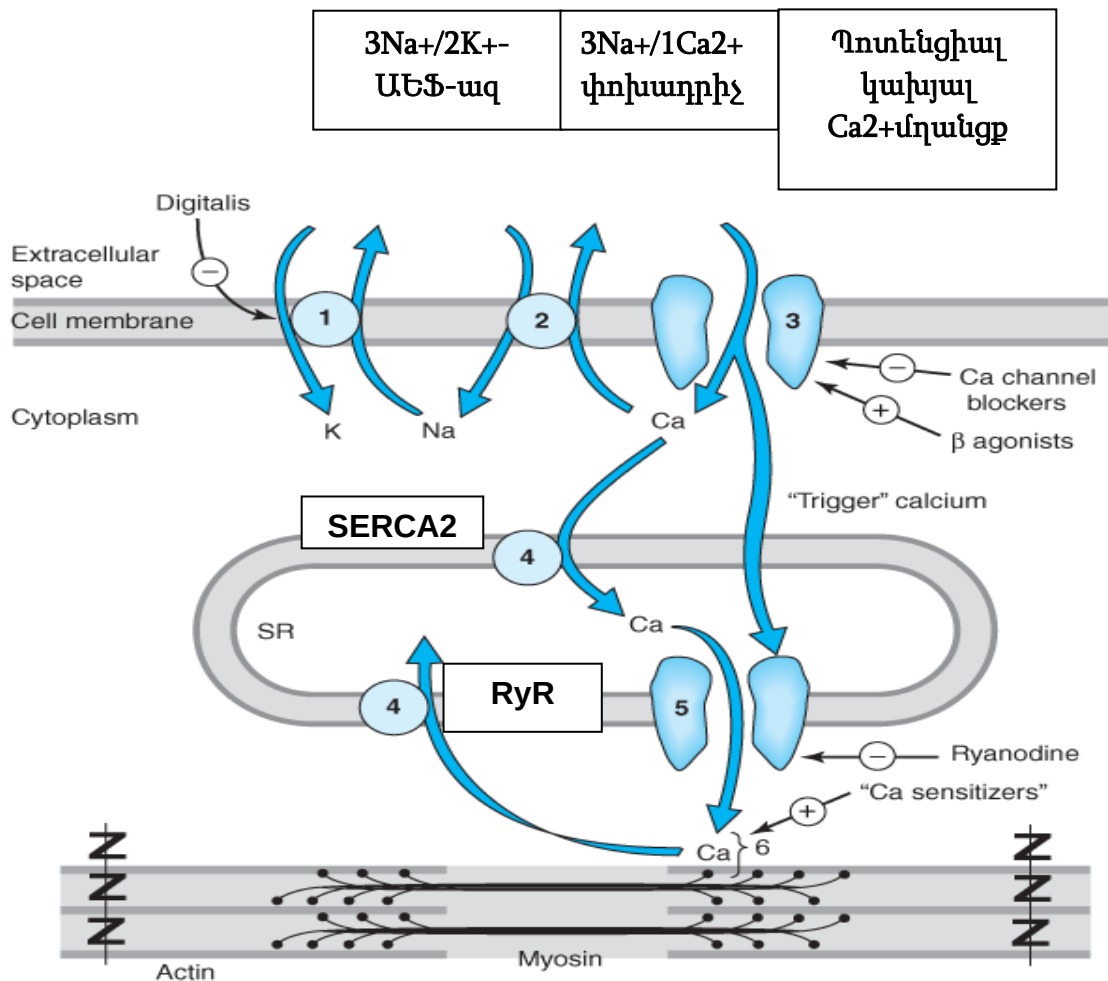
ՍԳ, պաշարելով Na^+/K^+ -ԱԵՖազը, նվազեցնում են բջջից Na^+ -ական իոնների դուրսբերումը՝ բարձրացնելով ցիտոպլազմայում վերջիններիս քանակությունը: Ներբջջային Na^+ -ական իոնների մակարդակի բարձրացումը նպաստում է $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչով իրականացվող ներբջջային Ca^{2+} իոնների դուրսբերման նվազմանը և նույնիսկ, կախված ՍԳ դեղաչափից և $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ իոնների մակարդակների փոխհարաբերությունից, փոխադրիչի աշխատանքի հակառակ ուղղությանը՝ Na^+ իոնների դուրսբերումով և Ca^{2+} իոնների ներս բերումով, որոնք հանգեցնում են կարդիոմիոցիտներում Ca^{2+} իոնների զգալի կուտակմանը: Արդյունքում ուժեղանում է սխտոլան:

ՍԳ-ների թերապևտիկ դեղաչափերը չեն ազդում սարկոլեմայի և սարկոպլազմատիկ ցանցի Ca^{2+} - ԱԵՖ-ազի վրա (նկար 2):

ՍԳ-ների դրական ինոտրոպ ազդեցության այլ մեխանիզմներից են:

- Սարկոպլազմատիկ ցանցի ռիանոդինային ընկալիչների (RyR) խթանումը, որը հանգեցնում է սարկոպլազմատիկ ցանցում կուտակված Ca^{2+} իոնների ձերքագատմանը դեպի ցիտոպլազմա: Նմանատիպ մեխանիզմով օժտված են միայն միջին և չբևեռացված ՍԳ-ները:

- ՍԳ-ներով Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի կոնֆորմացիոն փոփոխությունների առաջացումը, որը նույնպես բնորոշ է միայն միջին և չբևեռացված ՍԳ-ներին. այս դեպքում նույնպես նվազում է Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի ակտիվությունը՝ խախտելով սարկոլեմայի ֆոսֆոլիպիդների հետ վերջինիս կապը:



Նկար 2. ՍԳ-ների ազդեցության մեխանիզմը:

Copyright © 2007 by The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

2. Բացասական քրոնոտրոպ (սինուսային հանգույցում իմպուլսների առաջացման հաճախականության նվազում) և դրոմոտրոպ (սինուսային հանգույցից դեպի նախասիրտ-փորոքային հանգույց իմպուլսների հաղորդման արագության դանդաղեցում) ազդեցություն

Բացասական քրոնոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցության մեխանիզմներից են.

1. Սինուսային հանգույցի ուղղակի ընկճում (միայն բացասական քրոնոտրոպ ազդեցության համար):

2. Վիսցերոկարդիալ ռեֆլեքսի խթանումը, որի հիմքում բարոընկալիչների սենսիտիզացիան է /ՍԳ-ները բարձրացնում են տարբեր խթանների նկատմամբ ճնշընկալիչների զգայունությունը/: ՍԳ-ները դրական ինոտրոպ ազդեցությունը նպաստում է ռեֆլեքսաժին գոտիներում (աորտայի աղեղ, կարոտիսյան ծոց) բարոընկալիչներից սկիզբ առնող ռեֆլեքսների ուժեղացմանը: Արդյունքում բարոընկալիչներով ընթացող գրգիռները ընկճում են սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը՝ խթանելով թափառող նյարդի ակտիվությունը:

3. Կարդիոկարդիալ ռեֆլեքսի խթանումը, որի հիմքում սրտամկանի մեխանո- և քեմոընկալիչների սենսիտիզացիան է: ՍԳ-ներով սրտամկանի հարվածային ծավալի մեծացումը, հետևապես փորոքների վերջնական դիաստոլիկ ծավալի նվազումը և արյան՝ թթվածնով հագեցման բարելավումը նպաստում են քեմո- և մեխանոընկալիչներով միջնորդավորված գլխուղեղի սիմպաթիկ կենտրոնի արգելակմանը և թափառող նյարդի կենտրոնի ակտիվացմանը:

4. ՍԳ-ներով թափառող նյարդի կենտրոնի անմիջական դրդումը:

5. Սրտամկանում խոլիներգիկ գրգռափոխանցման ուժեղացումը, քանի որ ՍԳ-ները խոլիներգիկ սինապսներում խթանում են ացետիլխոլինի ձերքազատումը:

6. Նախասիրտ-փորոքային հանգույցի արդյունավետ ռեֆրակտեր շրջանի երկարաձգումը /միայն բացասական դրոմոտրոպ ազդեցության համար/:

ՍԳ-ները բուժիչ դեղաչափերի դեպքում ցուցաբերում են գերազանցապես պարասիմպաթոմիմետիկ ազդեցություն: Քանի որ փորոքների համեմատ՝ նախասրտերը ստանում են առավել հարուստ խոլիներգիկ նյարդավորում, ուստի վերոհիշյալ ազդեցությունը գերակշռում է նախասրտերում և նախասիրտ-փորոքային հանգույցում և նվազագույնն է փորոքներում և Պուրկինյեի վերջավորություններում: **Բացասական քրոնոտրոպ ազդեցության շնորհիվ ՍԳ-ների կարդիոտոնիկ ազդեցությունը չի զուգորդվում սրտամկանի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի մեծացմամբ:**

Համարժեք դեղաչափերի դեպքում բոլոր ՍԳ-ներն օժտված են կարդիոտոնիկ նույն ազդեցությամբ, բայց միևնույն ժամանակ տարբերվում են բացասական քրոնոտրոպ ազդեցությամբ: Այսպես՝ մատուցակից ստացվող ՍԳ-ները՝ դիգիտոքսինը, դիգոքսինը, ցելանիդը, օժտված են առավելագույն բացասական քրոնոտրոպ ազդեցությամբ:

ՍԱ-յան բացակայության դեպքում ՍԳ-ների ցուցաբերված բացասական քրոնոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցությունը շատ թույլ է արտահայտված:

3. Դրական տոնոտրոպ ազդեցություն

ՄԳ-ներով սրտամկանում նյութափախանակային և հեմոդինամիկ դրական տեղաշարժերի զարգացումը, ինչպես նաև Ca^{2+} իոնների խտության մեծացումը նպաստում են փորոքի պատի լարվածության բարձրացմանը:

Այսպիսով, վերոհիշյալ բոլոր ազդեցությունների (հատկապես դրական ինո-տրոպ և բացասական քրոնո- ու դրոմոտրոպ), շնորհիվ ՄԳ-ները, ի տարբերություն կարդիոտոնիկ դեղերի այլ խմբերի, ուժեղացնելով սրտամկանի կծկման ուժը՝ հաճախասրտություն, հետևապես և սրտամկանի թթվածնի հանդեպ պահանջարկի մեծացում չեն առաջացնում:

4. Դրական բաթմոտրոպ ազդեցություն (սրտամկանի դրդունակության մեծացում)

Բուժիչ դեղաչափերի դեպքում ՄԳ-ների ազդեցությամբ դիտվում է գործողության պոտենցիալի տևողության կարճացում, որը միջնորդավորված է ներբջջային կալցիումական իոնների մակարդակի բարձրացմամբ:

Թերապևտիկ դեղաչափերով ՄԳ-երի էՄԳ տվյալներից են՝ P-Q ինտերվալի չափավոր երկարացումը և S-T հարվածի նվազումը:

Միզասեռական համակարգ: ՄԳ-ները բարելավում են երիկամների արյունամատակարարումը (շնորհիվ դրական ինոտրոպ ազդեցության) և խթանում են միզագոյացումը, որը նպաստում է ՍԱ-ով հիվանդների շրջանառող արյան ծավալի փոքրացմանը և ծայրամասային այտուցների

վերացմանը: Բացի այդ, ՄԳ-ներն օժտված են նաև հակաալդոստերոնային ազդեցությամբ, որի մեխանիզմներն են՝

- ռենինի սինթեզի ընկճումը,
- լյարդի արյունամատակարարման բարելավումը, որն էլ ակտիվորեն չեզոքացնում է ալդոստերոնը,
- ՄԳ-ները, ունենալով ալդոստերոնին համանման կառուցվածք, բացասական հետադարձ կապի միջոցով մակերիկամների կեղևում ընկճում են ալդոստերոնի սինթեզը:

ՄԳ-ների հակաալդոստերոնային ազդեցության շնորհիվ նվազում է նաև հակադիուրետիկ հորմոնի սինթեզը, որն էլ և հանգեցնում է ջրի և նատրիումի հետներծծման նվազմանը, ոչ արտահայտված միզամուղ ազդեցությանը, ինչպես նաև օրգանիզմում կալիումական իոնների պահման:

ՄԱ-ով չպայանավորված այտուցների դեպքում ՄԳ-ներն անարդյունավետ են:

ՄԳ հեմոդինամիկ ազդեցությունները

ՄԱ-ի դեպքում ՄԳ-ներն առաջացնում են դրական հեմոդինամիկ տեղաշարժեր.

1. ՄԴԾ-ի մեծացում (չնայած վերանում է հաճախասրտությունը), որը պայմանավորված է սրտի կծկման ուժի մեծացմամբ:

2. Հետքեռնվածության նվազում, որը պայմանավորված է սրտի արտամղման ծավալի մեծացմամբ պայմանավորված սիմպաթիկ նյարդային համակարգի լարվածության նվազմամբ, ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության ընկճմամբ:

3. Նախաբեռնվածության նվազում, որը պայմանավորված է երակային ճնշման իջեցմամբ և շրջանառող արյան ծավալի փոքրացմամբ:

4. Արյան փոքր շրջանառությունում ճնշման իջեցում:

5. Արյունահոսքի արագության մեծացում, արյան ռեոլոգիական հատկությունների բարելավում:

Սրտային գլիկոզիդների ֆարմակոկինետիկան

ՍԳ-ների ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները փոխկապակցված են դրանց բևեռացման աստիճանի հետ:

Բևեռացված ՍԳ-ները տարբերվում են չբևեռացված ՍԳ-ներից ֆարմակոկինետիկ հետևյալ առանձնահատկություններով՝

1. արյան սպիտակուցների հետ չեն առաջացնում համալիր միացություններ,
2. օժտված են արագ ազդեցությամբ,
3. օրգանիզմում գրեթե չեն կուտակվում,
4. վատ են լուծվում ճարպերում և լավ են լուծվում ջրում,
5. աղիներից վատ են ներծծվում,
6. արտազատվում են հիմնականում երիկամներով (մինչդեռ չբևեռացված ՍԳ-ներն արտազատվում են հիմնականում լեղիով),
7. ունեն կարժատն ազդեցություն և նշանակվում են օրը մինչև 4 անգամ,
8. տեղաբաշխման ծավալը փոքր է (մինչդեռ դիգոսինի տեղաբաշխման ծավալը 6-8լ/կգ է),
9. նշանակվում են հիմնականում հարմարսողական ճանապարհով (չբևեռացված ՍԳ-ները՝ հիմնականում մարսողական ճանապարհով):

Ստամոքսում սննդի առկայությունը դժվարացնում է դիզոքսինի և դիզիտոքսինի ներծծումը:

Բոլոր ՍԳ-ները գերազանցապես կուտակվում են կմախքային մկաններում (ոչ ճարպային հյուսվածքում), հետևապես հյուծված հիվանդների դեպքում դեղաչափերը պետք է վերանայվեն:

Դիզոքսինը արտազատվում է հիմնականում երիկամների միջոցով (կծիկային ֆիլտրացիա)՝ անփոփոխ վիճակում: Այդ պատճառով երիկամների տարրաբնույթ ախտահարմամբ հիվանդների շրջանում դիզոքսինի դեղաչափերը պետք է կրճատվեն:

Սրտային գլիկոզիդների կողմնակի ազդեցությունները

ՍԳ-ներն ազդում են բոլոր դրդունակ հյուսվածքների վրա՝ ներառելով հարթ և կմախքային մկանները, ԿՆՀ-ն: Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի ընկճումը խթանում է ինչպես նեյրոնների, այնպես էլ հարթ մկանների ինքնաբուխ ակտիվությունը: ՍԳ-ի նկատմամբ առավել զգայուն է պարասիմպաթիկ համակարգը, ուստի բուժական դեղաչափերով ՍԳ դրսևորում են վազոտրոպ ազդեցություն: Ավելի մեծ, թունային դեղաչափերով ՍԳ խթանում են նաև ադրեներգիկ համակարգը:

ԿՆՀ: Կենտրոնական կողմնակի ազդեցություններից են քնի և հոգեկան ոլորտի տարաբնույթ խանգարումները, ինչպես նաև քեմոընկալիչային գոտու դրդումը, որը կարող է արտահայտվել գունազգացողության խանգարումներով: Գերդեղաչափման ժամանակ կարող են առաջացնել տեսիլքներ և տեսողական խափանումներ (գունային ընկալման խանգարում):

Ծայրամասային նյարդերի ընդգրկման արդյունքում կարող են դիտվել տեսողական, լսողական նյարդի ախտահարումներ, եռորյակ, նստանյարդի նեվրալգիաներ:

Հիպոթալամուսի խթանման կամ ծայրամասում էստրոգենների ազդեցության խթանման շնորհիվ երբեմն կարող է զարգանալ գինեկոմաստիա (երկարատև բուժում):

ԱՄՀ: Ադեստամոքսային համակարգում կարող են դիտվել ախորժակի կորուստ, սրտխառնոց, փսխում, փորլուծություն (դիառեա): Փսխումը կարող է պայմանավորված լինել նաև ԿՆՀ-ի տրիգերյան գոտու խթանմամբ (բարձր դեղաչափեր):

Սրտային գլիկոզիդներով թունավորում

Քանի որ ՍԳ-ներն օժտված են նեղ թերապևտիկ ինդեքսով ՍԳ-ով թունավորումը բավականին հաճախադեպ է:

Թունավորման սրտային ախտանիշները

ՍԳ-ներով թունավորման հիմքում ընկած է Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի 60%-ից ավել ընկճումը, որը կարող է դիտվել ՍԳ գերդեղաչափման ժամանակ կամ նորմալ դեղաչափերի պարագայում երբ առկա են ՍԳ թունավորմանը նպաստող գործոններ՝ թերկալիեմիա, թերմագնիեմիա, թերնատրիեմիա, գերկալցիեմիա, հիպոթիրեոզ, ծերունական տարիք և այլն: Այս դեպքում դիտվում է ներբջջային Ca^{2+} իոնների մակարդակի առավել արտահայտված մեծացում (գերկալցիհիստիա), ինչպես նաև ներբջջային կալիումական իոնների մակարդակի նվազում (թերկալիհիստիա), որը սրտի հաղորդչական

համակարգի բջիջներում հանգեցնում է դրդման շեմի նվազման, թաղանթային հանգստի պոտենցիալի տատանման, հետբևեռացման զարգացման, դրդման էկտոպիկ օջախների ձևավորման, հետևապես տարբեր ռիթմաշեղումների առաջացման: Հարկ է նշել, որ գերկալցիհիստիայի՝ հարաբերականորեն գերնատրիհիստիայի նկատմամբ գերակշռման դեպքում կարող է դիտվել $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչի աշխատանքի ուղղության կրկին շեղում՝ ներբջջային Ca^{2+} իոնների դուրսբերման շատացմամբ: Այս պարագայում գերկալցիհիստիան կարող է զուգորդվել կարդիոմիոցիտների՝ կալցիումական իոններով շրջապատմամբ և հնարավոր գերկալցիեմիայի զարգացմամբ:

Քանի որ սրտամկանի համեմատ, սրտի հաղորդչական համակարգի Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի զգայունությունը ՍԳ-ների նկատմամբ 2,5 անգամով բարձր է, ուստի ՍԳ-ներով թունավորման դեպքում գերազանցապես դիտվում են սրտային ախտանիշներ, հիմնականում ռիթմաշեղումներ՝ փորոքային էքստրասիստոլաներ, նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության տարբեր աստիճանների պաշարումներ:

Թունավորման արտասրտային նշանները

Դիսպեպտիկ երևույթներ՝

1. ախորժակի բացակայություն,
2. սրտխառնոց, փսխում,
3. սպաստիկ բնույթի որովայնային ցավեր (թափառող նյարդի տոնուսի բարձրացում),

4. միջընդերային անոթների սպազմի հետևանքով աղիքների նեկրոզի զարգացման հավանականություն:

Նյարդաբանական դրսևորումներ՝

1. գլխացավ, մկանային թուլություն,
2. տեսիլքներ, ցնցումներ,
3. միկրո-, մակրո-, քսանտոպսիա. առարկաները երևում են դեղին կամ կանաչ:

ՍԳ-ներով թունավորման բուժումը

Անմիջապես դադարեցնել ՍԳ կիրառումը: Անհապաղ միջոցառումները ներառում են՝

1. ֆիզիկական ներհակորդների կիրառում՝ ակտիվացած ածուխ կամ խոլեստիրամին,

2. ՍԳ թունավորմանը նպաստող գործոնների հայտնաբերում, առկայության դեպքում՝ շտկում: Նշված գործոններից ամենահաճախակին հանդիպում են թերկալիեմիան (K^+ -ական իոնների նվազած մակարդակը հանգեցնում է Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի ֆոսֆորիլացված տարբերակի մակարդակի գերակշռման , որի հետևանքով ՍԳ-ների անգամ միջին թերապևտիկ դեղաչափերը կարող են ապահովել Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի թույլատրելի սահմաններից առավել բարձր պաշարում) և գերկալցիեմիան (արտաբջջային կալցիումական իոնների մակարդակի բարձրացումը նպաստում և հեշտացնում է սրտամկանի վերաֆեռացման ժամանակ Na^+/Ca^{2+} պասիվ փոխադրիչով Ca^{2+} իոնների ներսերմանը դեպի կարդիոմիոցիտ):

Զուգորդող հիպոկալիեմիայի առկայության դեպքում նշանակվում է ն/ե պանանգին կամ բևեռացած խառնուրդ, իսկ հիպերկալցիեմիայի պարագայում՝ համալիր առաջացնող միացությունների ն/ե ներմուծում՝ նատրիումի ցիտրատ, էթիլենդիամինտետրաքացախաթթվի երկնատրիումական աղ,

3. հակաառիթմիկ դեղերի կիրառում՝ լիդոկաին, β-ադրենոպաշարիչներ,

4. արյան մեջ առկա ՍԳ քիմիական ակտիվազերծում, սուլֆիդրիլ խմբերի դոնատորների կիրառում՝ ունիթիոլ մ/մ կամ դիգոքսինի և դիգիտոքսինի նկատմամբ հատուկ հակամարմինների՝ Fab-ֆրագմենտների ն/ե ներմուծում,

5. դեղորայքային բուժման անարդյունավետության դեպքում՝ էլեկտրաիմպուլսային բուժում:

Սրտային գլիկոզիդների կիրառման ցուցումները

1. Սուր սրտային անբավարարություն (բայց ոչ սրտամկանի ինֆարկտով պայմանավորված), քրոնիկական սիստոլիկ կամ խառը սրտային անբավարարություն. այս դեպքում գործնականորեն կիրառվում է ՍԳ-ների դրական ինոտրոպ ազդեցությունը:

2. Սրտային անբավարարության զարգացման կանխարգելում այն հիվանդությունների դեպքում, որոնց ընթացքը կարող է բարդանալ ՍԱ-ով (ծանր աստիճանի թոքաբորբեր, տաբեր տեսակի թունավորումներ, ռևմոկարդիտներ):

3. Վերփորոքային պարոքսիզմալ տախիառիթմիաներ, նախասրտերի թրթռում, շողացում (անկախ ՍԱ-յան առկայությունից). այս դեպքում

կիրառվում է ՍԳ-ների բացասական քրոնո- և դրոմոտրոպ ազդեցությունները:

Սուր ՍԱ-յան դեպքում հիմնականում կիրառվում են բևեռացված ՍԳ-ներ, իսկ քրոնիկական ՍԱ-ի դեպքում՝ միջանկյալ բևեռացմամբ ՍԳ-ներ:

Ոչ գլիկոզիդային բնույթի կարդիոտոնիկ դեղեր

2. Սիմպաթոմիմետիկ դեղեր

Կատեխոլամիններ և դրանց ածանցյալները

Dopamine/դոֆամին: Դոֆամինը ընդերածին կատեխոլամին է:

Ֆարմակոդինամիկան: Դոֆամինի դեղաբանական և հեմոդինամիկ ազդեցությունները ունեն դեղաչափ-կախյալ բնույթ:

Ցածր դեղաչափերով (2մկգ/կգ/րոպեում) դոֆամինը, խթանելով հարթ մկանների դոֆամիներգիկ ընկալիչները՝ $D1 > D2$ (ցԱՄՖ-կախյալ թուլացում) և նախասինապսային $D2$ ընկալիչները (նորադրենալինի ձերքագատման նվազում և անոթների հարթ մկանների ադրեներգիկ խթանման նվազում), առաջացնում է անոթների լայնացում: Վերոհիշյալ ընկալիչները գերակայում են միջընդերային և երիկամային զարկերակներում: Նման դեղաչափով դոֆամինի ն/ե ինֆուզիան բարելավում է երիկամների արյունամատակարարումը, հետևապես նաև կծիկային քամագատումը, հատկապես ՍԱ-ով տառապող այն հիվանդների շրջանում, որոնք կայուն են միզամուղներով բուժման նկատմամբ: Բացի այդ, դոֆամինը, երիկամների խողովակների էպիթելային բջիջների վրա ցուցաբերելով ուղղակի ազդեցություն, նույնպես խթանում է միզագոյացումը:

Միջանկյալ դեղաչափերով (2-5մկգ/կգ/ր) դոֆամինը ուղղակիորեն խթանում է սրտի β_1 -ադրենոլինային չներ՝ մեծացնելով սրտի կծկման ուժը և արտամղման ծավալը: **Բարձր դեղաչափերով (5-15մկգ/կգ/ր)** խթանում է նախասինապսային β_2 -ադրենոլինային չներ և հետևապես նախասինապսային վերջավորություններից նորադրենալինի ձերքագատումը: Այս մեխանիզմի միջոցով զարգանում է հաճախասրտություն, ընդհուպ մինչև ռիթմաշեղումներ: Բացի այդ, **15մկգ/կգ/ր** և ավելի դեղաչափերի դեպքում դրդում է α_1 -ադրենոլինային չներ՝ հանգեցնելով ծայրամասային զարկերակների և երակների, այդ թվում նաև երիկամների անոթների սեղմման: Նման բարձր դեղաչափերը հազվադեպ են կիրառվում ՄԱ-ն բուժելու համար, քանի որ կտրուկ բարձրացնում են հետքեռնվածությունը, որն էլ վատթարացնում է ՄԱ-ի ընթացքը:

Ֆարմակոկինետիկան: Դոֆամինը օգտագործվում է միայն ն/ե ճանապարհով: Ն/ե ինֆուզիայից հետո ազդեցությունը պահպանվում է 10 ր., քանի որ ՄԱՕ-ի ֆերմենտի մասնակցությամբ արագ չեզոքանում է: Արտագատվում է երիկամներով:

Կողմնակի ազդեցությունները. հաճախասրտություն (համեմատած դոբրոտամինի՝ ավելի է արտահայտված), ռիթմաշեղումներ, ծայրամասային անոթների հիվանդությունների սրացում, սրտխառնոց, փսխում: Բարձր դեղաչափերի դեպքում՝ ստամոքսային արյունահոսություններ, ծայրամասային արյան շրջանառության վատթարացում ընդհուպ գանգրենայի զարգացում: Բրոնխային ասթմայով հիվանդների դեպքում դոֆամինը կարող է հրահրել գրոհների առաջացում:

Կիրառման ցուցումները՝

1. ռեֆրակտեր ՍԱ,
2. տարբեր էթիոլոգիայի շոկային իրավիճակներ

Dobutamine/դոբուտամին

Ֆարմակոդինամիկան: Դոբուտամինի կլինիկական հիմնական ազդեցությունը պայմանավորվում է ընտրողական β_1 -միմետիկ ազդեցությամբ: Դոբուտամինի ն/ե կաթիլային ներմուծման ժամանակ նկատվում է սրտի կծկման ուժի մեծացում: Բացի այդ, դիտվում է ընդհանուր ծայրամասային և փոքր արյան շրջանառության անոթների դիմադրության նվազում, պսակային և երիկամային արյունամատակարարման բարելավում, երիկամներով նատրիումի և ջրի հեռացման խթանում:

Ֆարմակոկինետիկան: Դոբուտամինի կիսատրոհման ժամանակը 2-3ր է, քանի որ MAO-ի ֆերմենտի մասնակցությամբ շատ արագ չեզոքանում է: 2-3 օր կիրառելու դեպքում դոբուտամինի նկատմամբ զարգանում է ընտելացում:

Կողմնակի ազդեցությունները. հաճախասրտություն, ռիթմաշեղումներ, գերճնշում, հետկրծոսկրային ցավեր, սրտխառնոց, ներարկման տեղում՝ ֆլեբիտի զարգացում:

Կիրառման ցուցումները՝

1. սուր սրտամկանի ինֆարկտով պայմանավորված սուր ՍԱ,
2. քրոնիկական ՍԱ-ի սրացում,
3. տարբեր էթիոլոգիայի շոկային իրավիճակներ,

3. Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճողներ

Amrinone/ամրինոն, Milrinone/միլրինոն:

Ֆարմակոդինամիկան: Ներկայումս հայտնի են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի յոթ տարատեսակներ: Բիպիրիդինների ածանցյալներ՝ Ամրինոնը և Միլրինոնը ընկճում են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի երրորդ տարատեսակը, որն ապահովում է ԳՄՖ-կախյալ ԳԱՄՖ-ի հիդրոլիզը: Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընճումը հանգեցնում է բջջում ԳԱՄՖ-ի կուտակման, որն էլ ակտիվացնում է սարկոլեմայի և սարկոպլազմատիկ ցանցի կալցիումական անցուղիները, հետևապես միոֆիբրիլներում շատանում է կալցիումական իոնների քանակությունը:

Նշված պրեպարատները, առանց սրտի կծկման հաճախականության վրա էական ազդեցության ուժեղացնում են սրտի կծկման ուժը, լայնացնում են ինչպես դիմադրողունակ, այնպես էլ տարողունակ անոթները՝ նվազեցնելով նախա- և հետբեռնվածությունը: Այդ իսկ պատճառով կոչվում են անոթալայնիչ կարդիոտոնիկներ: Բացի այդ, խթանում են լիպոլիզը, ընկճում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան և ցիտոկինների արտադրությունը: Միլրինոնը ամրինոնից տասը անգամով առավել ակտիվ է:

Ֆարմակոկինետիկան: Վերոհիշյալ դեղերը կարելի է օգտագործել ինչպես մարսողական, այնպես էլ ն/ե ճանապարհներով: Ամրինոնի կիսատրոհման ժամանակը 2-3 ժամ է, իսկ միլրինոնինը՝ 30-60ր, սակայն ՍԱ-յան դեպքում վերոհիշյալ ցուցանիշները կարող են մոտ երկու անգամով երկարել:

Կողմնակի ազդեցությունները: Ամրինոնը, ի տարբերություն միլրինոնի, օժտված է առավել արտահայտված կողմնակի ազդեցություններով, ընդհուպ ռիթմաշեղումների, ոսկրածուծի, լյարդի բջիջների տոքսիկ ախտահարման առաջացմանը: Որոշ դեպքերում

ամրինոնը կարող է առաջացնել ծանր աստիճանի թրոմբոցիտոպենիաներ: Բացի այդ, հայտնաբերված է, որ նշված դեղերի երկարատև կիրառումը կարող է մեծացնել սրտանոթային մահացության ցուցանիշը, այդ պատճառով կիրառվում են միայն կարճատև բուժման նպատակով:

Կիրառման ցուցումները

Քրոնիկական և սուր սրտային անբավարարություն, երբ դասական բուժումն անարդյունավետ է:

Sildenafil: Ընտրողաբար պաշարում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի V-րդ A ենթատեսակը, որը նորմալում ապահովում է ցԳՄՖ քայքայումը: Ներկայումս ապացուցված է, որ ՍԱ պարագայում ցԳՄՖ մակարդակի նվազումը հանգեցնում է սրտամկանի դիսֆունկցիայի և վերջինիս ախտաբանական ռեմոդելավորման, ինչպես նաև ինքնուրույն կերպով թոքային գերճնշման զարգացմանը: Նշված պայմաններում Սիլդենաֆիլի կիրառումը բերում է սրտամկանի ֆունկցիոնալ վիճակի բարելավմանը, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տոլերանտության բարձրացմանը, ինչպես նաև NO միջնորդավորված անոթալայնիչ ազդեցության և թոքային գերճնշման նվազեցման, ինչը առավել արդյունավետ է առաջնային թոքային գերճնշումով պայմանավորված քրոնիկ աջ փորոքային ՍԱ բուժման ժամանակ:

4. Նոր սերնդի կարդիոտոնիկ դեղեր

Istaroxime/իստաքօքիմ նույնպես պաշարում է Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտը, միևնույն ժամանակ խթանում է սարկոպլազմատիկ

ռետիկուլումի կալցիումական անցուղիները (SERCA2a)՝ վերջինիս կողմից նպաստելով Ca^{2+} իոնների հետզավթմանը, որի շնորհիվ ՍԳ-ների համեմատ օժտված է նվազագույն առիթմոգեն ազդեցությամբ:

Levosimendan/լեվոսիմենդան, Simdax (Orion Corporation). մեծացնում է տրոպոնինային համակարգի զգայունությունը Ca^{2+} իոնների նկատմամբ, ինչպես նաև պաշարում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը և ակտիվացնում է կալիումական անցուղիները՝ ցուցաբերելով լրացուցիչ անոթալայնիչ ազդեցություն:

Omecamtiv mecarbil- նորագույն սերնդի, այսպես կոչված սրտային միոզինի ակտիվատոր՝ խթանիչ է, քանի որ ուղղակիորեն ազդում է ակտին-միոզինային փոխազդեցության վրա: Օմեկամտիվ մեկարբիլը, միանալով միոզինի կատալիտիկ կայքի հետ, նպաստում է ակտոմիոզինային փոխազդեցության արագացմանը, ուժեղացմանը և տևողության երկարեցմանը, միաժամանակ խթանելով սրտամկանի ԱԵՖ-ազ ֆերմենտը և կծկման համար ապահովելով համապատասխան էներգիա: Արդյունքում ուժեղանում և երկարում է սիստոլան, որը բերում է հարվածային ծավալի մեծացմանը:

Կիրառվող ժամանակակից դեղերի ցուցակը

Strophanthin/ստրոֆանթին 0,05-1%-անոց մլ սրվակներ ներարկումների համար

Digoxin/դիգոքսին 0,125, 0,25 մգ դեղահատեր, 0,05, 0,1, 0,2 մգ պարկուճներ, 0,1, 0,25 մգ/մլ ներարկումների համար:

Dobutamine/դոբուտամին 12,5մգ/մլ 20մլ սրվակներ:

Dopamine/դոպամին 40մգ/մլ 5մլ ամպուլաներ:

Milrinone/միլրինոն 1մգ/մլ ն/ե ներարկումների համար, 200մկգ/մլ ն/ե

կաթիլային ներմուծումների համար:

Amrinone/ամրինոն 20մլ սրվակներ ն/ե ներարկումների համար:

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

Կարդիոտոնիկ դեղերից են՝

1. սրտային գլիկոզիդները
2. սիմպաթոմիմետիկները
3. ԱՓՖ-ի ընկճողները
4. ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճողները

ա)1,2,4 բ)2,3,4 գ)1,2 դ) բոլորը

Ստորև նշվածներից ո՞ր դրույթն է բնորոշ Amrinone-ին՝

1. սրտի կծկման ուժի մեծացում
2. ՖԴԷ II ֆերմենտի ընկճում
3. նախա - և հետբեռնվածության նվազում
4. լիպոլիզի խթանում

ա)1,3,4 բ)2,3,4 գ)1,2 դ) բոլորը

Սրտային գլիկոզիդների բուժիչ դեղաչափերը ընկճում են՝

- ա) Na^+/K^+ - ԱԵՖազ ֆերմենտը
- բ) Ca^{2+} - ական մղանցքերը
- գ) K^+ - ական մղանցքերը
- դ) Ca^{2+} -կախյալ ԱԵՖազ ֆերմենտը

ՀԱԿԱԳԵՐՃՆՇՈՒՄԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Զարկերակային ճնշման կարգավորումը և հակազերճնշումային ազդեցության հնարավոր թիրախները

Զարկերակային գերճնշումը (ԶԳՃ) զարկերակային ճնշման կայուն բարձրացման համախտանիշն է, երբ սիստոլիկ ճնշումը գերազանցում է 140 մմ ս.ս., իսկ դիաստոլիկը՝ 90 մմ ս.ս.:

Ըստ ախտաճնության տարբերում են.

- Էսենցիալ ԶԳՃ (կամ առաջնային, իդիոպաթիկ հիպերտոնիկ հիվանդություն), երբ ճնշումը կարգավորող մեխանիզմների խափանման պատճառները հայտնի չեն:
- Երկրորդային ԶԳՃ, որը հետևանք է այլ հիվանդությունների՝ երիկամների, երիկամային զարկերակների, աորտայի կոարկտացիայի և այլն:

Բարձր ճնշման հետևանքով թիրախ-օրգաններում զարգացող ախտահարումների հիման վրա, ըստ ԶՃ-ի բարձրացման աստիճանի տարբերում են՝

- մեղմ կամ I աստիճանի (140-159/90-99),
- չափավոր կամ II աստիճանի (160-179/100-109),
- ծանր կամ III աստիճանի (180-209/110-119),
- չարորակ կամ IV աստիճանի (210 և ավելի/120 և ավելի):

Զարկերակային ճնշման կարգավորման սկզբունքները ճիշտ հասկանալու համար քննարկենք վերջինիս կարգավորման հիմնական մեխանիզմները:

Զարկերակային ճնշումը (ԶՃ) հավասար է սրտի թոպեական ծավալի (ՄԲԾ) և ընդհանուր ծայրամասային անոթային դիմադրության (ԸԾԱԴ) արտադրյալին:

$$\text{ԶՃ} = \text{ՄԲԾ} \times \text{ԸԾԱԴ}$$

Սրտի թոպեական ծավալը (ՄԲԾ-ն, նորմայում 5-6լ/րոպե է) իր հերթին հավասար է սրտի հարվածային ծավալի (ՍՀԾ-ն, նորմայում 60-100մլ/գարկ է) և սրտի կծկման հաճախականության (ՍԿՀ-ն, նորմայում 60-90 գարկ/րոպե է) արտադրյալին:

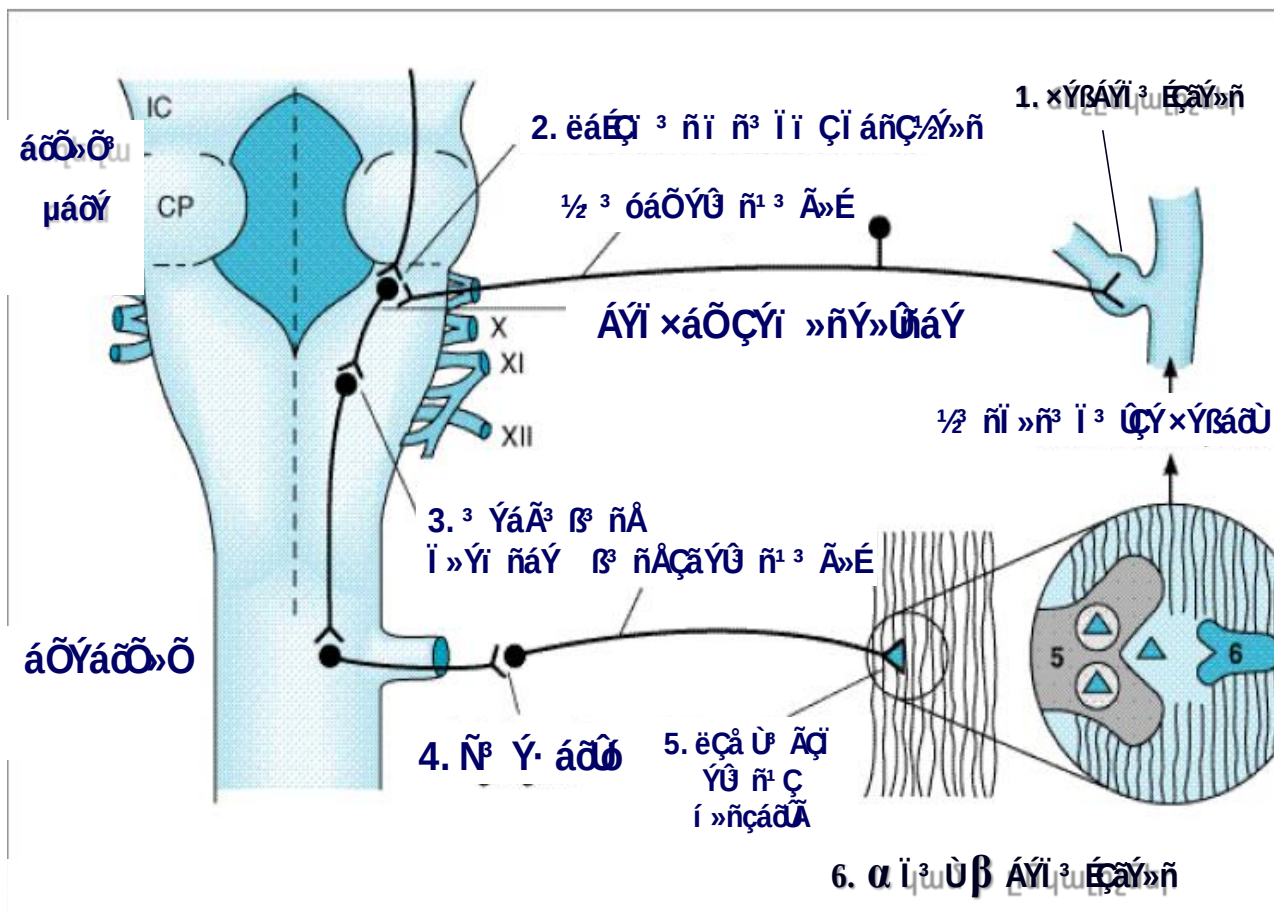
$$\text{ՄԲԾ} = \text{ՍՀԾ} \times \text{ՍԿՀ}$$

Ինչպես հայտնի է, սրտի հարվածային ծավալը պայմանավորված է սրտամկանի կծկողականությամբ և փորոքում ձևավորվող ճնշումով, որն իր հերթին պայմանավորված է շրջանառող արյան ծավալով, իսկ վերջինս էլ՝ երիկամների ֆունկցիայով:

ՍԿՀ-ը, ինչպես նաև ծայրամասային անոթային դիմադրությունը կարգավորվում են նյարդային (հիմնականում սիմպաթիկ նյարդային համակարգով) և հումորալ գործոններով (ռենին-անգիոտենզինային համակարգի, կատեխոլամինների, ազոտի օքսիդի, պրոստագլանդինների, էնդոթելին-1-ի, թրոմբոքսան- A_2 -ի, բրադիկինինի, հակադիուրետիկ հորմոնի, ANP-ի և այլնի մասնակցությամբ):

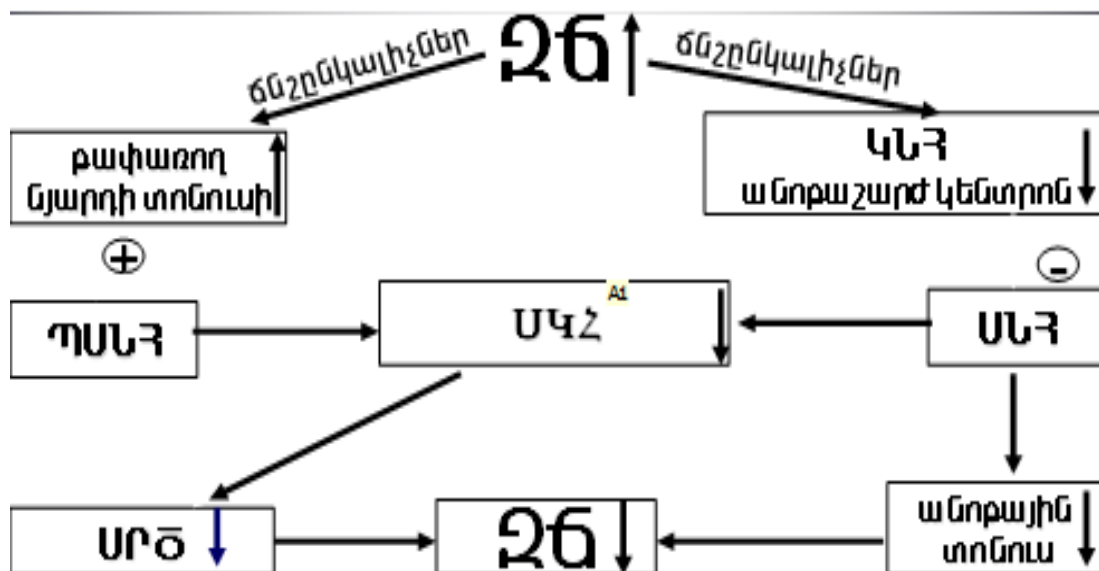
Ճնշման կարճատև փոփոխման ժամանակ (օրինակ՝ մարմնի դիրքի կտրուկ փոփոխում) արյան ճնշումը ենթարկվում է նյարդային արագ

կարգավորման՝ բարոոեֆլեքսով, ճնշընկալիչների մասնակցությամբ: Երբ ճնշումը կտրուկ բարձրանում է, դրդվում են ճնշընկալիչները, այնուհետև՝ մենավոր ուղու կորիզը, արգելակող միջադիր նեյրոնի դրդման հետևանքով խթանվում է արգելակիչ ազդեցությունը անոթաշարժ կենտրոնի վրա, անոթաշարժ կենտրոնի լարվածությունը թուլանում է, այդ կենտրոնից հսկվող ողնուղեղային թորակոլյումբար հատվածի կողմնային եղջյուրներում տեղակայված սիմպաթիկ նեյրոնների մարմիններն արգելակվում են, նվազում է սիրտ-անոթային համակարգի վրա սիմպաթիկ ազդեցությունը, ուստի՝ սրտի կծկման ուժը, հաճախականությունը, անոթների տոնուսը և համապատասխանաբար արյան ճնշումը:



Նկար 3. Բարոնեֆլեքսի ռեֆլեկտոր աղեղը Bertram G. Katzung Basic & Clinical Pharmacology - 12th Ed. 2012 (2007):

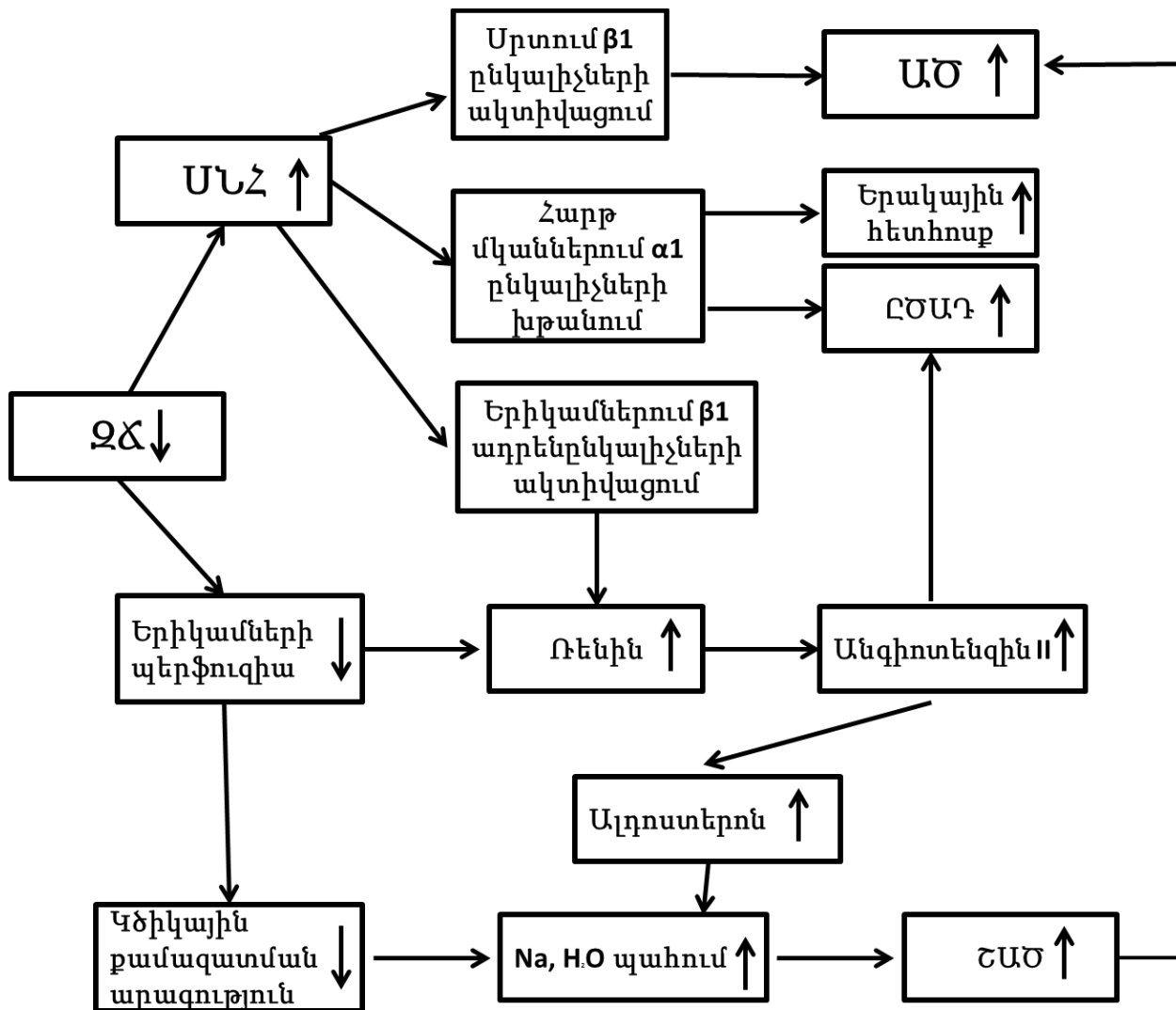
Բացի այդ, ճնշընկալիչների դրդման հետևանքով մենավոր ուղու կորիզի միջնորդությամբ դրդվում է վագուսի կենտրոնը, և ուժեղանում է պարասիմպաթիկ ազդեցությունը սրտի վրա, որը նպաստում է դանդաղասրտությանը: Հակառակը, երբ արյան ճնշումն ընկնում է, ճնշընկալիչների ակտիվությունը նվազում է և սիմպաթիկ ակտիվությունն ապաարգելակվում է (նկար 3):



Նկար 4. Ջճ արագ կարգավորման սխեմա

Ջարկերակային ճնշման երկարատև տատանումների ժամանակ կարգավորումն իրականանում է երիկամների միջոցով նեյրոհումորալ եղանակով: Արյան ճնշումն իջեցնելիս, երբ թուլանում է երիկամների

պերֆուզիան, նախ և առաջ մեծանում է նատրիումի և ջրի հետներծծումը: Բացի այդ, երիկամային արտերիոլներում ճնշման անկումը, ինչպես նաև սիմպաթիկ ակտիվության մեծացումը խթանում են ռենինի արտադրությունը, որն իր հերթին ավելացնում է անգիոտենզինի արտադրությունը: Վերջինս առաջացնում է դիմադրունակ անոթների սեղմում և մակերիկամների կեղևային շերտում խթանում է ալդոստերոնի սինթեզը, մեծանում է նատրիումի հետներծծումը, հետևաբար և շրջանառող արյան ծավալը:



Նկար 5. ԶՃ դանդաղ կարգավորման սխեմա

Բացի այդ զարկերակային ճնշման իջեցման հետևանքով սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվացումը բերում է α և β ադրենրնկալիչների դրդման: β ընկալիչների ակտիվացման արդյունքում մեծանում է սրտի կծկման ուժը և հետևաբար արտամղման ծավալը: Երիկամներում β ադրենրնկալիչների ակտիվացումը խթանում է ռենինի ձերբագատումը: Իսկ α ադրենրնկալիչների խթանման հետևանքով մեծանում է երակային հետհոսքը, ինչպես նաև ծայրամասային անոթային դիմադրությունը:

Այսպիսով, ամփոփելով վերը նկարագրված կոմպենսատոր մեխանիզմները, կարելի է եզրահանգել, որ հիպոտենզիվ դեղաբանական ազդեցության պոտենցիալ թիրախներն են հանդիսանում՝

- նյարդային համակարգը /սիմպաթիկ տոնուսի իջեցում/,
- սիրտը (արտամղման ծավալի իջեցում),
- զարկերակները, որոնց լայնացումը կնվազեցնի հետքեռնվածությունը
- երակները, որոնց լայնացումը կնվազեցնի նախաքեռնվածությունը
- երիկամները (միզարտադրության խթանում և ՌԱԱՀ-ի արգելակում):

Հակազերճնշումային դեղերի դասակարգումը

- **Նյարդահակ դեղեր**, որոնք ընկճում են սիմպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսը,

- **մկանաձև անոթալայնիչներ**, որոնք տարբեր մեխանիզմներով (պաշարելով Ca-ական անցուղիները, բացելով K- անցուղիները, հանդիսանալով NO-դոնատորներ) իջեցնում են անոթների հարթ մկանների տոնուսը

- **ջրա-աղային փոխանակության վրա ազդող դեղեր՝** միզամուղներ,

ՌԱԱՀ –ի վրա ազդող դեղեր:

Սիմպաթիկ տոնուսը իջեցնող նյարդաձև

հակազերճնշումային դեղեր

Դասակարգումը՝

- կենտրոնական ազդեցության դեղեր
- հանգուցապաշարիչներ
- սիմպաթոլուծարիչներ
- α -ադրենոպաշարիչներ
- β -ադրենապաշարիչներ

Կենտրոնական ազդեցության դեղեր՝

- Clonidine (Clonidine)/կլոնիդին,
- Guanfacine/գուանֆացին,
- Guanabenz/գուանաբենզ,
- Moxonidine / մոքսոնիդին, Rilménidine / ռիլմենիդին,
- Methyldopa (Dopegyt) / մեթիլդոպա (դոպեգիտ)

**Աղյուսակ 2. Նյարդահակ հակազերճնշումային դեղերի
դասակարգումն ըստ ազդեցության թիրախի**

α_2-ազոնիստներ	α_2-և I_1-ազոնիստներ	Գերազանցապես I_1- ազոնիստներ
Methyldopa	Clonidine	
Guanabenz		Moxonidine
Guanfacine		Rilmenidine

Կլոնիդին

Ֆարմակոդինամիկան: Կլոնիդինի հիպոտենզիվ ազդեցությունը պայմանավորված է կենտրոնական և ծայրամասային մեխանիզմներով:

Կենտրոնական մեխանիզմներն են՝

- Սուլիտար կորիզների հետսինապսային α_2 և իմիդազոլինային I_1 ընկալիչների խթանում, որի հետևանքով խթանվում է արգելակող ուղին, թուլանում է անոթաշարժ կենտրոնի լարվածությունը:

- Հիպոթալամուսի հետսինապսային α_2 ընկալիչների դրդում՝ անոթների լարվածության նվազում:

- Հիպոֆիզի հետին բլթից վազոպրեսինի արտադրության ընկճում:

- Թափառող նյարդի կենտրոնի խթանում, որի հետևանքով զարգանում է հազվասրտություն:

Ծայրամասային մեխանիզմներն են՝

- Նախասինապսային α_2 -ընկալիչների խթանում, որի հետևանքով ընկճվում է նորադրենալինի ձերքագատումը:

- Միմպաթիկ նյարդերի տոնուսի իջեցման հետևանքով ռենինի սինթեզի ընկճում և ռենին - անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության արգելակում:

Արդյունքում զարգանում են **կլոնիդին բնորոշ հետևյալ դեղաբանական ազդեցությունները՝**

- զարկերակների լայնացում և ծայրամասային անոթային դիմադրության անկում,

- ՄԿՀ նվազում և շրջանառող արյան թուլեական ծավալի փոքրացում,

- ձախ փորոքի գերաճի և ռեմոդելավորման կանխում,

- պսակային, երիկամների և գլխուղեղի անոթների լայնացում:

Կլոնիդինին բնորոշ այլ ազդեցություններն են՝

- Ներերակային ներմուծման կամ մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ անոթային հետսինապսային α_1 և α_2 - ընկալիչների խթանում, անոթասեղմում և արյան ճնշման բարձրացում:

- Ենթաստամոքսային գեղձի β -բջիջների ընկճում և α -բջիջների խթանում, ինսուլինի ձերքաձատման նվազում և արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակի բարձրացում:

- Ներակնային հեղուկի արտադրության նվազում, հետևապես ներակնային ճնշման իջեցում:

- Լինելով լիպոֆիլ միացություն և ներթափանցելով ԿՆՀ՝ ցավազերծող, սեղատիվ ազդեցություններ:

Կիրառման ցուցումները

- Դասական բուժման նկատմամբ դիմակայուն զարկերակային գերճնշում՝ հաճախ միզամուղների հետ համակցված,

- հիպերտոնիկ կրիզ,

- Բացանկյուն գլաուկոմա:

Կողմնակի ազդեցությունները

- Բերանի չորություն՝ թքագեղձերի արտազատիչ ֆունկցիայի ընկճման հետևանքով:

- Ստամոքսահյուրթի արտադրության ընկճում:

- Նատրիումի և ջրի արտազատման ընկճում, հնարավոր հիպոկալիեմիա:

- Սեդատիվ ազդեցություն, ինչպես նաև թմրաբեր ցավազրկողների, քնաբերների, ԿՆՀ-ի վրա ընկճող ազդեցություն ունեցող այլ դեղերի և ակոհոլի ազդեցության հնարավոր պոտենցում:

- Հանման համախտանիշ: Դեղի ընդունման կտրուկ դադարեցման դեպքում դիտվում է նախասինապսային հատվածում կուտակված նորադրենալինի ինտենսիվ ձերքազատում, որն ուղեկցվում է զարկերակային ճնշման կտրուկ բարձրացմամբ, հաճախասրտությամբ, գլխացավով և այլն: Հանման համախտանիշը կանխելու նպատակով դեղը կիրառման դադարեցումը պետք է իրականացվի դեղաչափի աստիճանական նվազեցմամբ՝ զուգորդելով ռեզերպինի հետ, իսկ հանման համախտանիշը շրջանցելու նպատակով կիրառվում է կլոֆելինի տրանսդերմալ դեղաձևը՝ սպեղանիներով, որն արյան մեջ ապահովում է ազդող նյութի կոնցենտրացիայի աստիճանական աճը, և սպեղանին

հեռացնելուց հետո օրգանիզմում դեղի թերապևտիկ կոնցենտրացիան պահպանվում է մի քանի օրվա ընթացքում:

Գուանֆացին

Կլոնիդինի հետ համեմատած օժտված է ավելի բարձր խնամակցությամբ α_2 -ընկալիչների հանդեպ և առավել արտահայտված անոթային դիմադրությունը նվազեցնող հատկությամբ: Նշանակվում է կլոնիդինի նկատմամբ դիմակայունության դեպքում:

Գուանաբենզ

Գերազանցում է կլոնիդինին իր հակադիուրետիկ հորմոնի արտազատմը նվազեցնելու հատկությամբ և առավել արտահայտված նատրիուրետիկ ազդեցությամբ:

Մեթիլդոֆա

Նախադեղ է: Օրգանիզմում նախ ենթարկվում է դեկարբօքսիլացման՝ մեթիլդոֆամինի առաջացմամբ, որն, օքսիդանալով, առաջացնում է մեթիլնորադրենալին: Մեթիլնորադրենալինը, խթանելով մենավոր ուղղուկորիզի α_2 ընկալիչները, նվազեցնում է սիմպաթիկ ազդեցությունը սրտի, անոթների, երիկամների հարկծիկային համակարգի վրա:

Միաժամանակ, որպես կեղծ մեդիատոր՝ դուրս է մղում նորադրենալինը բշտիկներից, որը հետագայում ինակտիվանում է MAO-ի ազդեցությամբ: Իսկ մեթիլդոֆան և մեթիլնորադրենալինը կայուն են MAO-իկատմամբ:

Մեթիլդոֆան դանդաղ է թափանցում ԿՆՀ, որտեղից նույնպես և դանդաղ է հեռանում: Կողմնակի ազդեցություններից են դեպրեսիան, պարկինսոնիզմը, հիպերպրոլակտինեմիան:

Վերոհիշյալ դեղերի կողմնակի էֆեկտները հիմնականում պայմանավորված են α_2 էֆեկտներով, որոնք շրջանցելու նպատակով ստեղծվել են իմիդագոլինային ընկալիչների ընտրողական ազոնիստներ: Տարբերում են երկու տիպի իմիդագոլինային ընկալիչներ՝ I_1 և I_2 : Նրանց էնդոգեն լիգանդն է ազմանտինը, որը դեկարբօքսիլացված արգինինն է: Ազմանտինը օժտված է ուժեղ հիպոտենզիվ և հիպոգլիկեմիկ, ինսուլինանման ազդեցությամբ:

I_1 ընկալիչները հիմնականում տեղակայված են երկարավուն ուղեղում, ադրեներգիկ նյարդերի վերջավորություններում, մակերիկամներում, ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակներում: I_2 ընկալիչները կապված են միտոքոնդրիումների հետ, դեռ հստակ ուսումնասիրված չեն:

Իմիդագոլինային ընկալիչների ազոնիստ են **մոքսոնիդինը և ռիլմենիդինը**: Նշված դեղերը, ցուցաբերելով բարձր ընտրողականություն իմիդագոլինային ընկալիչների նկատմամբ՝

- ընկճում են սիմպաթիկ կենտրոնների ակտիվությունը, նորադրենալինի ձերբագատումը երկարավուն ուղեղում,
- ընկճում են արյան մեջ ռենինի ակտիվությունը,
- բարելավում են գլյուկոզայի յուրացումը,
- իջեցնում են NA, A, AT II-ի, ալդոստերոնի արտադրությունը:

Հանգուցապաշարիչներ

Այս խմբի դեղերը ներկայումս առանձնապես չեն կիրառվում, քանի որ ցուցաբերում են α' սիմպաթոպլեգիկ, α' պարասիմպաթոպլեգիկ ազդեցություն, որն ուղեկցվում է բազմաթիվ կողմնակի ազդեցություններով: Սիմպաթոպլեգիկ ազդեցության հետևանքով զարգանում են օրթոստատիկ

կոլապս, սեռական ֆունկցիայի խանգարում, իսկ պարասիմպաթոպլեգիկ ազդեցության հետևանքով՝ փորկապություն, միզակապություն, գլաուկոմայի սրացում և այլ: Քանի որ այս դեղերի ազդեցությունը շատ արագ է հասունանում և կարճատև է, ուստի երբեմն դրանք կիրառվում են ստացիոնար պայմաններում հիպերտոնիկ կրիզը բուժելու նպատակով (Trimetaphan / տրիմետաֆան, Mekamylamine / մեկամիլամին), և վիրահատական միջամտությունների ժամանակ՝ կառավարելի հիպոթենզիա ստանալու նպատակով (Hygronium / հիգրոնիում և Trimetaphan):

Սիմպաթոլուծարիչներ

Այս խմբի դեղերը տարբեր ճանապարհներով կանխում են հետհանգուցային սիմպաթիկ նյարդաթելերից նորադրենալինի ֆիզիոլոգիական ձերբագատումը: Այս խմբից են Reserpine / ռեզերպին, Guanethidine / գուանեթիդին և Methyrozine / մեթիրոզին:

Գուանեթիդինը, թափանցելով նյարդային վերջավորությունների թաղանթներով, կուտակվում է բջտիկներում՝ դուրս մղելով նորադրենալինը, որի հետևանքով նյարդային վերջավորություններում հյուծվում են նորադրենալինի պաշարները: Լինելով խիստ բևեռային միացություն՝ չի դրսևորում կենսորոնական ազդեցություններ:

Ռեզերպինը հյուծում է նորադրենալինի պաշարները՝ խափանելով բջտիկների կողմից կենսածին ամինների գավթումը և պահեստավորումը, քանի որ ընկճում է բջտիկային փոխադրիչը՝ Mg-կախյալ ԱԵՖ-ազը: Հյուծում է նորադրենալինի (NA), սերոտոնինի, դոֆամինի պաշարները: Շատ լավ է

ներթափանցում ԿՆՀ, որտեղ հյուծելով մոնոամինների պաշարները, կարող է ցուցաբերել ընկճող՝ քնաբեր կամ դեպրեսիաների առաջացում:

Մեթիրոզոլինը α -մեթիլ-թիրոզին է և ընկճում է թիրոզին հիդրօքսիլազ ֆերմենտի ակտիվությունը, որի հետևանքով հյուծվում են NA-ի պաշարները:

α -ադրենոպաշարիչներ

Այս խմբի դեղերից զարկերակային ճնշումն իջեցնելու նպատակով կիրառվում են ինչպես ընտրողական, այնպես էլ ոչ ընտրողական ադրենոպաշարիչները: Ընտրողական ադրենոպաշարիչները, ընտրողաբար պաշարելով α_1 ընկալիչները, առաջացնում են երակների, զարկերակների (ավելի արտահայտված) հարթ մկանների թուլացում: Այս դեղերից են Prazosin / պրազոզին, Terazosin / տերազոզին, Doxazosin / դոքսազոզին: Ոչ ընտրողական պաշարիչները՝ Phentolamine / ֆենտոլամին, Phenoxybenzamine / ֆենօքսիբենզամին, պաշարում են ինչպես α_1 , այնպես էլ α_2 ընկալիչները: Վերջիններս (β -ադրենոպաշարիչների հետ համակցված) կիրառվում են արյան մեջ ադրենալինի բարձր խտության (ֆեոքրոմոցիտոմա) դեպքում: Այս խմբին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններից է ռեֆլեկտոր հաճախասրտությունը, որը վերացնելու նպատակով այս դեղերը զուգորդում են β -ադրենոպաշարիչների հետ:

β -ադրենոպաշարիչներ

Հիպոտենզիվ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- սրտի արտամղման ծավալի նվազեցում,

- նախասինապսային β_2 -ադրենընկալիչների պաշարումը և նորադրենալինի ձերբագատման նվազում,

- β_1 -ադրենընկալիչներով միջնորդավորված ռենինի ձերբագատման նվազում, հետևապես ռենին - անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության ընկճում, ծայրամասային դիմադրության թուլացում,

- լիպոֆիլ β -ադրենոպաշարիչները նաև կենտրոնական մեխանիզմով նվազեցնում են սրտի վրա սիմպաթիկ ազդեցությունը:

ԶԳ-ն բուժման պարագայում կարդիոսելեկտիվ β -ադրենոպաշարիչներն ոչ ընտրողական պաշարիչների հանդեպ ունեն հետևյալ առավելությունները.

- Չեն նեղացնում կմախքային մկանների անոթները, հետևապես չեն վատթարացնում վերջույթների արյունամատակարարումը:

- Չեն վատթարացնում պսակային արյունամատակարարումը:

- Չեն ազդում բրոնխների վրա:

- Առավել նվազ են ազդում ածխաջրատային փոխանակության վրա:

- Ճարպային փոխանակության վրա ունեցած բացասական ազդեցությունն ավելի թույլ է արտահայտված:

Կիրառման ցուցումները: Առավել արդյունավետ են հիպերկինետիկ տեսակի զարկերակային գերճնշման դեպքում, երբ մեծ է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը:

Ռենին-անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի վրա ազդող դեղեր

Ռենին-անգիոտենզինային համակարգի առաջին օղակը ռենինի մասնակցությամբ անգիոտենզինոգենից AT-I-ի առաջացումն է: **Անգիոտենզինոգենը** 14 ամինոթթվային մնացորդ պարունակող պոլիպեպտիդ է, որն առաջանում է լյարդում: **Ռենինը**, հանդիսանալով պրոտեազ, ճեղքում է անգիոտենզինոգենը՝ պոկելով նրանից դեկապեպտիդ AT-I-ը: Անգիոտենզին-I-ի առաջացումը և կուտակումը հիմնականում տեղի է ունենում թոքերում: AT-I-ը կենսաբանորեն ակտիվ չէ: Նրա ակտիվացումն իրականանում է անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի մասնակցությամբ, որի արդյունքում գոյանում է AT-II: Նշված ռեակցիան օրգանիզմում կարող է կատալիզվել նաև ուրիշ ֆերմենտների մասնակցությամբ (էլաստազա, քիմազա և այլն): Առաջացած AT-II-ն ցուցաբերում է իր կենսաբանական ակտիվությունը՝ կապվելով անգիոտենզինային ընկալիչների հետ:

Փաստորեն ռենին-անգիոտենզինային համակարգի ակտիվության փոփոխման դեղաբանական թիրախներն են ռենինը, ԱՓՖ և անգիոտենզինային ընկալիչները: Հիպոտենզիվ ազդեցությունն ապահովելու համար ՌԱԱՀ-ը կարելի է արգելակել հետևյալ մակարդակներով՝

- ռենինի սինթեզի կամ դրա ակտիվության ընկճում,
- ԱՓՖ-ի ակտիվության արգելակում,
- AT₁ ընկալիչների պաշարում:

Ռենինի սինթեզի և ակտիվության վրա ազդող դեղերի

Ֆարմակոլոգիան

Ռենինը սինթեզվում է երիկամների հարկծիկային ապարատում: Դրա սինթեզը խթանվում է հետևյալ մեխանիզմներով՝

- երիկամների բերող արտերիոլներում ճնշման անկում,
- հարկծիկային ապարատի β_1 -ադրենրնկալիչների խթանում,
- կծիկային ֆիլտրատում նատրիումի և քլորի խտության նվազում,
- պրոստագլիկինի և պրոստագլանդին E_2 քանակի մեծացում:

Ռենինի սինթեզն ընկճում են անգիոտենզին-II-ը և նատրիուրետիկ հորմոնը:

Ռենինի սինթեզն ընկճող հատկությամբ են օժտված սիմպաթիկ համակարգը ընկճող կենտրոնական նյարդահակ դեղերը, ինչպիսք են կլոնիդինը, մեթիլդոֆան և այլն (ընկճում են ռենինի սինթեզի սիմպաթիկ կարգավորումը), բետա-ադրենոպաշարիչները (β_1 -ընկալիչների պաշարում), ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերը, որոնք, արգելակելով ցիկլօքսիգենազան, ընկճում են պրոստագլանդինների կենսասինթեզը, իսկ վերջիններս խթանում են ռենինի սինթեզը:

Անմիջապես ռենինի ակտիվության վրա ազդող դեղերից են՝ Zankiren/զանկիրեն-ը, Remikiren/ռեմիկիրեն-ը, Ciprokiren/ցիպրոկիրենը, Enalkiren/էնալկիրեն-ը: Նշված խմբի պրեպարատների սրտանոթային էֆեկտներին են պատկանում՝

1. Զարկերակների և երակների լայնացում, հետևապես նախա- և հետբեռնվածության նվազեցում,

2. Միզամուղ և նատրիուրետիկ ազդեցություն, հետևապես շրջանառող արյան ծավալի նվազեցում
3. Սիմպարթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության ընկճում
4. Սրտամկանի և անոթների ռեմոդելավորման կանխում և ընկճում

Այս խմբի դեղերից շատերը դեռ գտնվում են կլինիկական փորձարկումների շրջանում: Կիրառման համար վերջնական երաշխավորված դեղերից է Ալիսկիոենը: Այն իրենից ներկայացնում է ոչպեպտիդային ներքին ընդունման միջոց՝ 24 ժամ ազդեցության տևողությամբ և նշանակվում է օրեկան մեկ անգամ:

Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի (ԱՓՖ) արգելակիչների ֆարմակոլոգիան

Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտը տրանսամեմբրանային էնդոպեպտիդազ է, որը սինթեզվում է անոթների էնդոթելի կողմից և արտամղվում դեպի արյուն և այլ հյուսվածքներ: Այն կատալիզում է մի շարք կենսաքիմիական փոխակերպումներ՝

- անգիոտենզին I-ից անգիոտենզին II-ի գոյացում,
- բրադիկինինի ապակտիվացում (կինինազա II),
- մի շարք նեյրոպեպտիդների՝ էնկեֆալինի, β-էնդորֆինի, P-նյութի, նեյրոտենզինի և ինսուլինի β-շղթայի ինակտիվացում:

ԱՓՖ-արգելակիչներ

Այս դեղերը ԱՓՖ-ի մրցակցային արգելակիչներ են:

ԱՓՖ-արգելակիչների դասակարգումը: Դասակարգվում են ըստ քիմիական կառուցվածքի, ըստ ֆարմակոկինետիկ հատկանիշների և ազդեցության տևողության:

Ըստ քիմիական կառուցվածքի՝ լինում են.

1. Սուլֆիդրիլային խումբ պարունակողներ. ներկայացուցիչներից է Captopril/կապտոպրիլ-ը, թեև ամենաուժեղն է արգելակում ԱՓՖ-ը, ունի ազդեցության կարճ տևողություն, քանի որ օրգանիզմի էնդոգեն թիոլների ազդեցությամբ վերածվում է դիսուլֆիդային ոչ ակտիվ միացության:

2. Կարբօքսիլ խումբ պարունակողներ. Enalapril/էնալապրիլ, Lisinopril/լիզինոպրիլ, Perindopril/պերինդոպրիլ, Quinapril/քվինապրիլ, Ramipril/ռամիպրիլ: Բացի Lisinopril/լիզինոպրիլ-ից, այս խմբի բոլոր դեղերը նախադեղեր են և լյարդում ենթարկվելով հիդրոլիզի՝ վերածվում են ակտիվ միացությունների (էնալապրիլատ, կվինապրիլատ և այլն): Բացառությամբ Lisinopril-ի, որն օրգանիզմից անփոփոխ է հեռանում:

3. Ֆոսֆորիլային խումբ պարունակող դեղեր. Fosinopril/ֆոզինոպրիլ:

4. Հիդրօքսիամինային խումբ պարունակող դեղեր. Indapril/ինդապրիլ:

Ըստ ֆարմակոկինետիկ հատկանիշների՝ լինում են.

1. I սերնդի դեղեր. մետաբոլիզվող, ուստի կարճատև (6-12 ժամ) ազդեցության (Captopril/կապտոպրիլ),

2. II սերնդի. նախադեղեր երկարատև (մինչև 24 ժամ) ազդեցության (Enalapril/էնալապրիլ, Quinapril/քինապրիլ, Ramipril/ռամիպրիլ, Benazepril/բենազեպրիլ, Spirapril/սպիրապրիլ, Fosinopril/ֆոզինոպրիլ),

3. չմետաբոլիզվող, հիդրոֆիլ. Lisinopril/լիզինոպրիլ:

Ֆարմակոդինամիկան: ԱՓՖ արգելակիչները, արգելակելով ԱՓՖ-ն, առաջացնում են՝

- անգիոտենզին II-ի քանակի նվազում,
- նորադրենալինի և ադրենալինի մակարդակի իջեցում,
- հակադիուրետիկ հորմոնի և ալդոստերոնի մակարդակի նվազեցում,

- նախասրտային նատրիուրետիկ հորմոնի և բրադիկինինի կուտակում (որն իր հերթին հանգեցնում է էնդոթելի B₂ - ընկալիչների խթանման, պրոստագլանդին E₂, պրոստացիկլինի և NO-ի ձերքագատման),

- էնդոթելում էնդոթելին I-ի առաջացման ընկճում:

Նշված ազդեցությունների հետևանքով զարգանում են հետևյալ **դեղաբանական ազդեցությունները՝**

- անոթների լայնացում՝ նախա- և հետբեռնվածության նվազում,
- պսակային անոթների լայնացում, սրտամկանի արյան մատակարարման լավացում,
- ուղեղային անոթների լայնացում, ուղեղային արյան շրջանառության բարելավում,
- միզամուղ ազդեցություն (երիկամային արյան մատակարարման խթանում, կծիկային ֆիլտրացիայի ուժեղացում),

- սրտամկանի հիպերտրոֆիայի հետզարգացում (խոչընդոտում են շարակցական հյուսվածքի պրոլիֆերացիան, ճնշում են պրոտոօնկոգենների սինթեզը),

- անգիոպրոտեկտիվ ազդեցություն (ճնշում են հարթ մկանային բջիջների հիպերպլազիան, հիպերտրոֆիան):

Կիրառման ցուցումները՝

1. զարկերակային գերճնշում,
2. սրտային անբավարարություն,
3. ձախ փորոքի դիսֆունկցիա,
4. դիաբետիկ նեֆրոպաթիա,
5. սրտամկանի սուր ինֆարկտ:

Կողմակի ազդեցությունները՝

1. թերճնշում (առաջին դեղաչափի ազդեցություն),
2. գլխապտույտ, ուշագնացություն, ռեֆլեքսային հաճախասրտություն, կրծքավանդակում ցավեր (երկրորդ, երրորդ սերնդի դեղերի համար՝ հազվադեպ),
3. ալերգային ռեակցիաներ (SH-խմբերով պայմանավորված ինքնիմունացում),
4. չոր հազ (բրադիկինինի կուտակում),
5. դիսպեպտիկ երևույթներ՝ համազգացության խանգարում, բերանում չորություն, փսխում, ցավեր, փորկապություն կամ փորլուծություն (SH-խումբ),
6. նեյտրոպենիա (SH-խումբ),
7. սպիտամիզություն (SH-խումբ),

8. գերկալիումարյունություն,

9. ֆետոտոքսիկ ազդեցություն (ընկերքային արյան շրջանառության խանգարում):

Անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարիչներ

Անգիոտենզին-II-ը հիմնականում (80%) սինթեզվում է պլազմայում, իսկ 20%-ը՝ հյուսվածքներում: Պլազմայի ՌԱԱՀ-ը շատ արագ է ակտիվանում և ցուցաբերում է կարճատև ազդեցություն, իսկ հյուսվածքային ՌԱԱՀ-ի ակտիվությունն ախտաբանական տարբեր վիճակների դեպքում աճում է դանդաղ՝ հանգեցնելով հյուսվածքներում անդարձելի՝ կառուցվածքային փոփոխությունների:

AT-II-ի մի մասը կարող է օրգանիզմում ենթարկվել հետագա ճեղքման՝ առաջացնելով անգիոտենզին-III, անգիոտենզին-IV և այլն:

AT-II-ի ֆիզիոլոգիական ազդեցություններն իրականանում են անգիոտենզինային ընկալիչների մասնակցությամբ:

Տարբերում են 4 տեսակի **անգիոտենզինային ընկալիչներ** (AT₁, AT₂, AT₃, AT₄): Առաջին տեսակի՝ AT₁ ընկալիչները համակցված են Gq սպիտակուցի հետ, բացի այդ, ակտիվացնում են ֆոսֆոլիպազ A₂-ը՝ նպաստելով ֆոսֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի առաջացմանը: Մինչդեռ երկրորդ տեսակի՝ AT₂ ընկալիչները համակցված են Gi սպիտակուցի հետ:

AT-II-ը, AT₁ ընկալիչներով միջնորդավորված ցուցաբերում է հետևյալ սրտանոթային ազդեցությունները՝

1. արտամկանի կծկողունակության բարձրացում, գերաճ, նախասրտային նատրիուրետիկ պեպտիդի՝ ANP ապասկտիվացում, որն օժտված է հզոր անոթալայնիչ և նատրիուրետիկ ակտիվությամբ
2. պսակային անոթների կծկում,
3. ծայրամասային անոթների նեղացում, ՋՃ-ի բարձրացում, հարթ մկանների հիպերպլազիա, գերաճ,
4. մակերիկամի կեղևային շերտում ալդոստերոնի ձերքագատում՝ նատրիումի հետներծծման մեծացում, հեռադիր խողովակներում կալիումի սեկրեցիայի խթանում (հիպոկալիեմիա),
5. մակերիկամի միջուկային շերտից կատեխոլամինների ձերքագատում,
6. երիկամային զարկերակների նեղացում՝ ֆիլտրացիայի խափանում,
7. երիկամների հեռադիր խողովակներում նատրիումի հետներծծման մեծացում,
8. հարկծիկային ապարատ. ռենինի ձերքագատման արգելակում,
9. հիպոֆիզում հակադիուրետիկ հորմոնի (վազոպրեսինի) ձերքագատում՝ հավաքող խողովակներում ջրի հետներծծման ուժգնացմամբ և անոթների սեղմմամբ,
10. հիպոթալամուսի ծարավի կենտրոնի դրդում, հեղուկի ընդունման մեծացում,
11. սիմպաթիկ կենտրոնների խթանում,
12. ծայրամասային սիմպաթիկ վերջավորություններից NA-ի ձերքագատման խթանում:

AT₂ ընկալիչները հանդիսանում են AT₁ ընկալիչների ֆունկցիոնալ անտագոնիստները՝ ցուցաբերելով հակապրոլիֆերատիվ, պրոապոպտոտիկ և անոթալայնիչ ազդեցություններ: Դրանց դերը մեծ է պտղի բջիջների տարբերակման գործընթացներում:

AT₃ ընկալիչները տեղակայված են գլխուղեղում, դրանց ֆունկցիան բացահայտված չէ:

AT₄ ընկալիչները ընտրողաբար կապվում են երիկամների, սրտի և ուղեղի անգիոտենզին IV-ի հետ՝ կարգավորելով երիկամների ֆունկցիան, իսկ ուղեղում մասնակցում են ճանաչողական և ընկալման պրոցեսներին:

Անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարողները: Քանի որ ԱՓՖ-ից բացի, անգիոտենզինի սինթեզին մասնակցում են նաև այլ պրոտեազներ (օրինակ՝ սրտամկանում՝ քիմազան, նեյտրոֆիլներում՝ էլաստազան), ուստի ԱՓՖ-ի պաշարումը չի կարող լիովին կանխել անգիոտենզինի առաջացումը, համապատասխանաբար և դրա ազդեցությունները: Այս առումով ավելի նախընտրելի է անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարման ուղին:

AT ընկալիչների պաշարիչներից ամենահին նեկայացուցիչը՝ Saralazin/սարալազինը ստեղծվել է որպես AT-II-ի կառուցվածքային համակերպ և հանդիսանում է AT ընկալիչների մասնակի ագոնիստ: Ունենալով պեպտիդային կառուցվածք՝ քայքայվում է պեպտիդազների ազդեցությամբ, ուստի չի կարող կիրառվել պերօրալ ճանապարհով: Ներկայումս կիրառվում են ոչ պեպտիդային հետևալ պաշարիչները՝

1. Losartan/լոզարտան,
2. Valsartan/վալսարտան,

3. Irbesartan/իրբեսարտան,
4. Candesartan/կանդեսարտան,
5. Eprosartan/էպրոսարտան,
6. Tasosartan/տազոսարտան,
7. Telmisartan/տելմիսարտան:

Այս դեղերը ընտրողաբար պաշարում են AT₁ ընկալիչները՝ գրեթե չազդելով AT₂ ընկալիչների վրա, այդ պատճառով AT-II-ի AT₂ ընկալիչով միջնորդավորված կենսաբանական ազդեցությունները դառնում են ավելի արտահայտված: Արդյունքում զարգանում են հետևյալ էֆեկտները՝

- անոթների հարթ մկանների թուլացում,
 - արագ և դանդաղ սեղմիչ պատասխանների վերացում,
 - ծարավի ընկճում,
 - վազոպրեսինի, ալդոստերոնի, մակերիկամներից կատեխոլամինների ձերբագատման ընկճում,
 - սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության ընկճում,
 - սրտի և անոթների ռեմոդելավորման կանխում,
- նեֆրոպրոտեկտիվ ազդեցություն:

Անգիոտենզին II ընկալիչների պաշարիչների կողմնակի ազդեցությունները համանման են ԱՓՖ-ընկճողների կողմնակի ազդեցություններին, բացառությամբ չոր հազի և անգիոնսրոտիկ այտուցի, քանի որ չեն ազդում բրադիկինինի խտության վրա:

Վազոպեպտիդազների արգելակիչներ

Վազոպեպտիդազները թաղանթային պեպտիդազներ են (ԱՓՖ, չեզոք էնդոպեպտիդազ-նեպրիլիզին): Չեզոք էնդոպեպտիդազը մասնակցում է

անոթալայնիչ պեպտիդների՝ նատրիուրետիկ պեպտիդների, բրադիկինինի, ինչպես նաև անոթասեղմիչ պեպտիդների՝ անգիոտենզին I, II, էնդոթելին 1 և բետա ամիլոիդ սպիտակուցի քայքայմանը: Այս պատճառով չեզոք էնդոպեպտիդազների արգելակիչները թեն օժտված են հակահիպերտենզիվ ազդեցությամբ, սակայն երկարատև կիրառման ժամանակ դրանց ազդեցությունը թուլանում է անոթասեղմիչ պեպտիդների (մասնավորապես անգիոտենզին-II-ի) կուտակման հետևանքով: Ուստի զարկերակային գերճնշման բուժման նպատակով դրանք կիրառվում են զուգակցված՝ անգիոտենզին-II-ի ազդեցությունը արգելակող կամ պաշարող միջոցների հետ:

Գործնական բժշկության մեջ կիրառում է գտել չեզոք էնդոպեպտիդազ՝ նեպրիլիզինի արգելակիչներ՝ (Sacubidril), որոնք գերազանցապես կիրառվում է կոմբինացված ձևով՝ անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարիչների հետ (Valsartan):

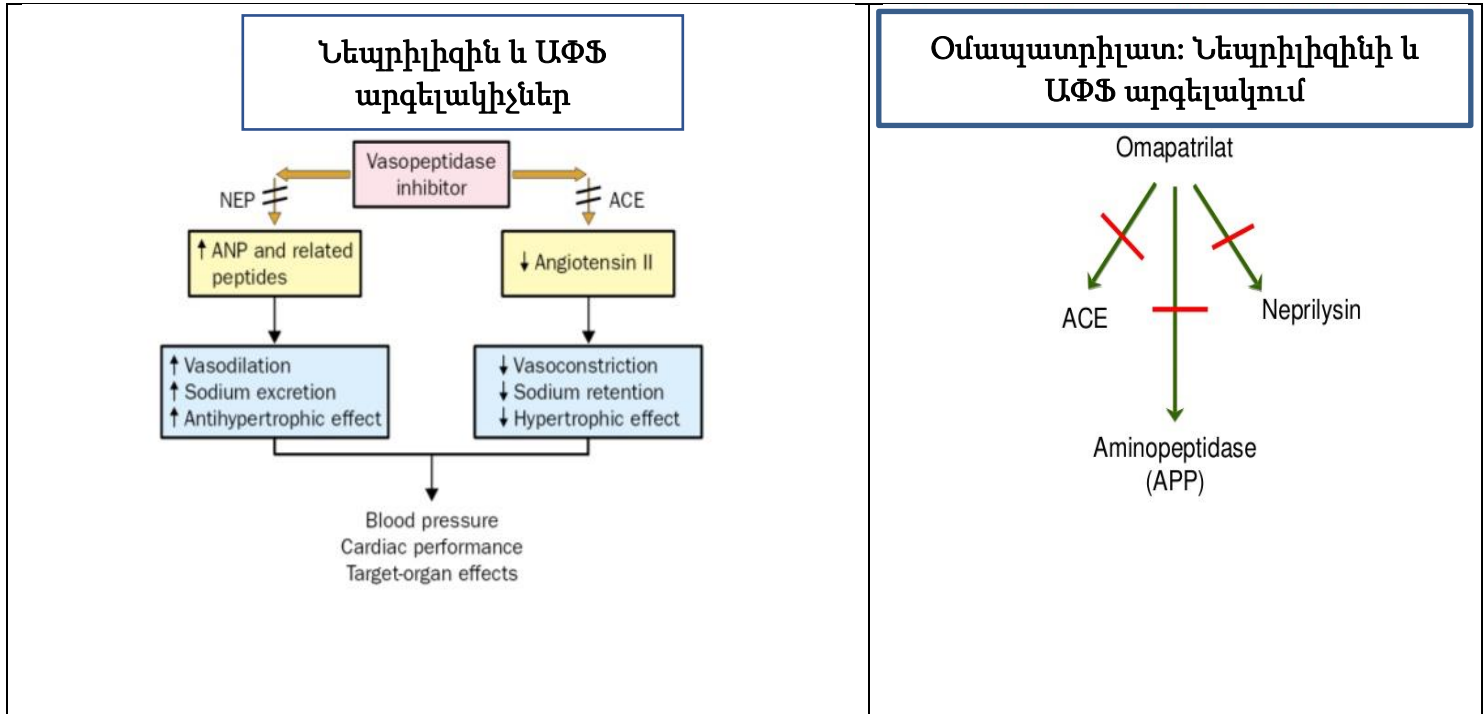
Նշված խմբի դեղերից նաև լայն կիրառում գտան այն պրեպարատները, որոնք միաժամանակ արգելակում են ինչպես չեզոք էնդոպեպտիդազը, այնպես էլ ԱՓՖ: Նմանատիպ պրեպարատներ են հանդիսանում Omapatrilate/օմապատրիլատը և Sampatrilat/սամպատրիլատը:

Օմապատրիլատի և սամպատրիլատի հիպոտենզիվ և սրտապաշտպանիչ ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. չեզոք էնդոպեպտիդազի արգելակում,
2. անոթային պեպտիդներ՝ ANP – A,B,C, Bradykinin/բրադիկինին, Adrenomedullin/ադրենոմեդուլին-ի քանակի մեծացում,

3. անոթալայնացում, Na^+ արտազատում,

4. Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ընկճում, որի հետևանքով նվազում է AT-II միջնորդավորված բոլոր էֆեկտների զարգացումը:



Նկար 6. Օմապատրիլատի և սամպատրիլատի ազդեցության մեխանիզմը

Մկանաձև անոթալայնիչ դեղեր

Անոթալայնիչ դեղերի ազդեցության հիմնական մեխանիզմներն են՝

1. Պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիների պաշարում
2. Կալիումական անցուղիների խթանում, կալիումի իոնների արտահոսք, թաղանթների գերբևեռացում
3. EDRF (էնդոթելիում-կախյալ անոթալայնիչ գործոն) շատացումը, որը, խթանելով ցիկլիկ գուանիլատ ցիկլազը, հանգեցնում է ցԳՄՖ շատացմանը

4. Ներբջջային ցԱՄՖ-ի մակարդակի բարձրացում, որը ինակտիվացնում է միոզինի թեթև շղթաները ֆոսֆորիլացնող կինազը:

Անոթալայնիչ դեղերի դասակարգումը՝

- Ca-ական անցուղիների պաշարիչներ (Diltiazem, Nifedipine),
- NO-դոնատորներ (Nitroprusside-Na)
- K- անցուղիների բացիչներ (Diazoxide, Minoxidil):

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ

Տարբերում են 6 տեսակի պոտենցիալ-կախյալ Ca^{2+} -ական անցուղիներ, որոնցից գերազանցապես L-տիպի կալցիումական անցուղիներն են հանդիսանում թիրախ բժշկության մեջ առավել լայնորեն կիրառվող դեղերի համար:

1.L-տեսակի (long-acting, երկար ազդող). տեղակայված են կմախքային մկաններում, սրտամկանում և հարթ մկաններում (կծկողականություն), սինուսային հանգույցում (ավտոմատիզմ), նախասիրտ-փորոքային հանգույցում (հաղորդականություն), որոշ գեղձերում (որոշ հորմոնների ձերքագատում):

2.T-տեսակի (transient – անցողիկ). տեղակայված են սինուսային հանգույցում (ավտոմատիզմ), նախասիրտ-փորոքային հանգույցում (հաղորդականություն), հարթ մկաններում (կծկողականություն), որոշ գեղձերում (որոշ հորմոնների ձերքագատում), սպիտակուցների սինթեզի կարգավորում և բջիջների պրոլիֆերացիա:

3.N-տեսակի (neuronal – նեյրոնալ). տեղակայված են նեյրոններում (նյարդամիջնորդանյութերի ձերքագատում):

4. P-տեսակի (ուղեղիկի Պուրկինյեի բջիջներում). տեղակայված են նեյրոններում (նյարդամիջնորդանյութերի ձերքագատում):

5. Q-տեսակի տեղակայված են նեյրոններում և գեղձերում (նյարդամիջնորդանյութերի և հորմոնների ձերքագատում):

6. R-տեսակի տեղակայված են էնդոթելային բջիջներում, (էնդոթելին-1 ի ձերքագատում):

L-տիպի կալցիումական անցուղիների պաշարիչները, պաշարելով կալցիումական անցուղիները, վերացնում են ՋԳ պայմանավորված այնպիսի տեղաշարժերը, ինչպիսիք են՝

- զարկերակների L-տիպի կալցիումական անցուղիների խտության մեծացմամբ պայմանավորված դրանց գերակտիվ աշխատանքը,

- ներբջջային Ca^{2+} -իոնների խտության մեծացումը,

- հաճախասրտությունը և անոթների կծկումը,

- ձախ փորոքի գերաճը և ռեմոդելավորման գործընթացները:

ԿԱՊ-երը, կապվելով անցուղիների հետ, կարող են առաջացնել՝

1. անցուղիների բացման ժամանակի էական փոփոխություն,

2. գործող անցուղիների քանակի փոփոխություն,

3. անցուղիներով Ca^{2+} -իոնների հոսքի արագության

փոփոխություն:

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչների դասակարգումը

1. Ըստ քիմիական կառուցվածքի՝

1. դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալներ,

2. ֆենիլալկիլամինի ածանցյալներ,

3. բենզոթագեպինի ածանցյալներ,

2. Ըստ ազդեցության տեղակայման՝

- գերազանցապես սրտամկանի և սրտի հաղորդչական համակարգի բաց կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ (ֆենիլալկիլամիններ),

- գերազանցապես զարկերակների հարթ մկանների ոչ ակտիվ կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ (դիհիդրոպիրիդիններ),

- երկու տեղակայման ազդեցությամբ օժտված ԿԱՊ-եր (բենզոթիագեպիններ):

3. Ըստ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունների և կոդմնակի ազդեցությունների արտահայտվածության՝

I սերունդ, որոնց բնորոշ են՝

- Ցածր կենսամատչելիություն
- Պլազմայում դեղի խտության կտրուկ հասունացում, և տատանումներ, չկանխատեսված ազդեցություն և էֆեկտի անհետացում

- Ազդեցության կարճատև տևողություն

II - սերունդ, որոնց բնորոշ են՝

- Դեղի առավելագույն խտության դանդաղ հասունացում
- Երկարատև ազդեցության տևողություն
- Կոդմնակի ազդեցությունների զարգացման առավել քիչ հավանականություն (հատկապես սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեկտոր կերպով ակտիվացմամբ պայմանավորված)

III - սերունդ, որոնց բնորոշ են՝

- Բարձր կենսամատչելիություն

- Կանխատեսելի ազդեցություն
- Երկարատև ազդեցություն
-

Աղյուսակ 2. Կալցումիական անցուղիների պաշարիչների դասակարգումը

Աղյուսակ 3

Խումբ	I սերունդ	II սերունդ	III սերունդ
Դիհիդրոպիրիդիններ զարկ>>սիրտ	Nifedipine	Nifedipine GITS Felodipine SR (extended release) Nimodipine Nicardipine	Amlodipine
Բենզոթիազեպիններ զարկ>սիրտ	Diltiazem	Diltiazem SR (sustained release)	
Ֆենիլալկիլամիններ զարկեր< սիրտ	Verapamil	Verapamil SR	

ԿԱՊ-երի հակազերճնշումային ազդեցության հիմնական մեխանիզմները՝

1. սրտամկանի կծկման ուժի և հարվածային ծավալի նվազեցումը-բացասական ինոտրոպ ազդեցություն (ֆենիլալկիլամիններ և բենզոթիազեպիններ)
2. ՄԿՀ նվազեցում-բացասական քրոնոտրոպ ազդեցություն, սրտի արտամղման ծավալի նվազեցումը (ֆենիլալկիլամիններ և բենզոթիազեպիններ)
3. ԸՕԱԴ-ի նվազում (բոլոր խմբեր),

4. երիկամային կծիկների բերող արտերիոլների լայնացում՝ երիկամային արյունահոսքի ուժգնացում, երիկամներում Na-ի հետներծծման նվազում, և արտազատման ուժգնացում, հետևապես և միզագոյացման շատացում՝ առանց հիպոկալիեմիայի զարգացման

5. թրոմբոքսանի մակարդակի նվազում և պրոստացիկլինի մակարդակի բարձրացում, ինչպես նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ընկճում

6. հակաաթերոսկլերոզային ազդեցությունը:

Բացի այդ, ԿԱՊ-երը բարելավում են ուղեղային, ինչպես նաև պսակային արյան շրջանառությունը, ունեն ձախ փորոքի սրտամկանի գերաճը նվազեցնող, ինչպես նաև ռիթմակարգավորիչ ազդեցություն:

ԿԱՊ-երի կողմնակի ազդեցությունները.

- Պայմանավորված կտրուկ և արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցությամբ՝ առաջացնում են գլխացավ, գլխապտույտ անցողիկ թերճնշում, արագասրտություն, այտուցներ (սրունքների, արմունկների): Այս կողմնակի ազդեցություններն առավելապես բնորոշ են դիհիդրոպիրիդիններին:

- Բացասական ինոտրոպ, քրոնոտրոպ ազդեցության հետևանքով առաջացնում են սրտային անբավարարության ընթացքի վատթարացում, արտահայտված դանդաղասրտություն (ֆենիլալկիլամիններ և բենզոթիազեպիններ), ՄԻՀ-ի սրացում (I սերնդի Nifedipine):

- Դեղորայքային պարկինսոնիզմ, արյունահոսքում:
- Փորկապություն,

- Կանցերոզեն ազդեցություն:

Դեղորայքային փոխազդեցություն:

ԿԱՊ-երը զգուշորեն նշանակվում են՝

- Սրտային գլխկոզիդների հետ՝ վերապամիլը մեծացնում է դիգոքսինի և դիգիտոքսինի պարունակությունը արյան մեջ:
- Վերապամիլը դանդաղեցնում է հակաառիթմիկ միջոցների արտազատումը:
- H2 պաշարիչները դանդաղեցնում են ԿԱՊ-երի կենսաձևափոխումը:
- β -ադրենոպաշարիչները դանդաղեցնում են ԿԱՊ-երի երիկամային քլիրենսը:

Կալիումական անցուղիների բացիչներ

Այս խմբի դեղերը նպաստում են կալիումական անցուղիների բացմանը՝ առաջացնելով թաղանթների գերբեռնացում, ընկճվում են պոտենցիալ կախյալ կալցիումական անցուղիները, նվազում է կալցիումական իոնների ներհոսքը դեպի բջիջ, հետևապես զարգանում է անոթալայնիչ ազդեցություն:

Minoxidil/մինօքսիդիլ մաքսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է.

- Լյարդում վերածվում է մինօքսիդիլ սուլֆատի՝ ակտիվ մետաբոլիտի:
- Ցուցված է այն դեպքում, երբ գերճնշումը զուգորդվում է երիկամների ծանր ախտահարումներով:

Կողմնակի ազդեցությունները՝

- գլխացավ, գլխապտույտ,

- հիպերտրիխոզ, որը կիրառվում է տղամարդկանց շրջանում մազերի աճը խթանելու համար **Rogaine/ռոգային** տեղային ազդեցության հեղուկ դեղաձևով:

Diazoxide/դիազօքսիդ-հարմարստղական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է: Կիրառվում է գերճնշման ժամանակ անհապաղ միջամտություն պահանջող իրավիճակների դեպքում:

Կողմնակի ազդեցությունները.

- Արտահայտված թրեճնշման զարգացման հետևանքով հնարավոր է իշեմիկ ինսուլտների զարգացում:

- Ինսուլինի ձերքագատման ընկճում (ենթադրաբար β -բջիջների թաղանթների կալիումական անցուղիները ակտիվացման պատճառով): Այս հատկության շնորհիվ այն մարստղական ճանապարհով կիրառվում է հիպոգլիկեմիաները կանխելու նպատակով:

NO-դոնատորներ

Sodium Nitroprusside /նատրումի նիտրոպրուսիդ/՝ հարմարստղական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է:

Ֆարմակոդինամիկան: Դեղի մոլեկուլը պարունակում է և NO, և CN խմբեր: Ձերքագատված NO-ն հանգեցնում է գուանիլատցիկլազի ակտիվացման, ցԳՄՖ ի մակարդակի բարձրացման և համապատասխանաբար՝ անոթների հարթ մկանների թուլացման: Լայնացնում է ն՝ երակները, ն՝ զարկերակները, նվազում են ԸԾԱԴ-ը և դեպի սիրտ երակային հետհոսքը:

Ազդեցությունը սկսվում է 30 վրկ-ից և տևում մինչև 10 րոպե:

Կողմնակի ազդեցությունները.

- Ցիանիդի և իր նյութափոխանակային արգասիք՝ թիոցիանատի կուտակման հետևանքով առաջանում է նյութափոխանակային ագիդոզ: Այս դեպքում կիրառվում է նատրիումի թիոսուլֆատ՝ որպես ծծմբի դոնատոր, որն արագացնում է թիոցիանատի արտազատումը: Կիրառվում է նաև հիդրոքսոկոբալամին, որը ցիանիդի հետ առաջացնում է ցիանկոբալամին: Թիոցիանատի կուտակումը դրսևորվում է թուլությամբ, պսիխոզով, ջղակծկումներով:

- Մեթեմոգլոբինեմիա.

Կիրառվում է գերճնշման այնպիսի իրավիճակների դեպքում, երբ անհրաժեշտ է անհապաղ միջամտություն:

Խառը ազդեցությամբ մկանափակ անոթալայնիչներ

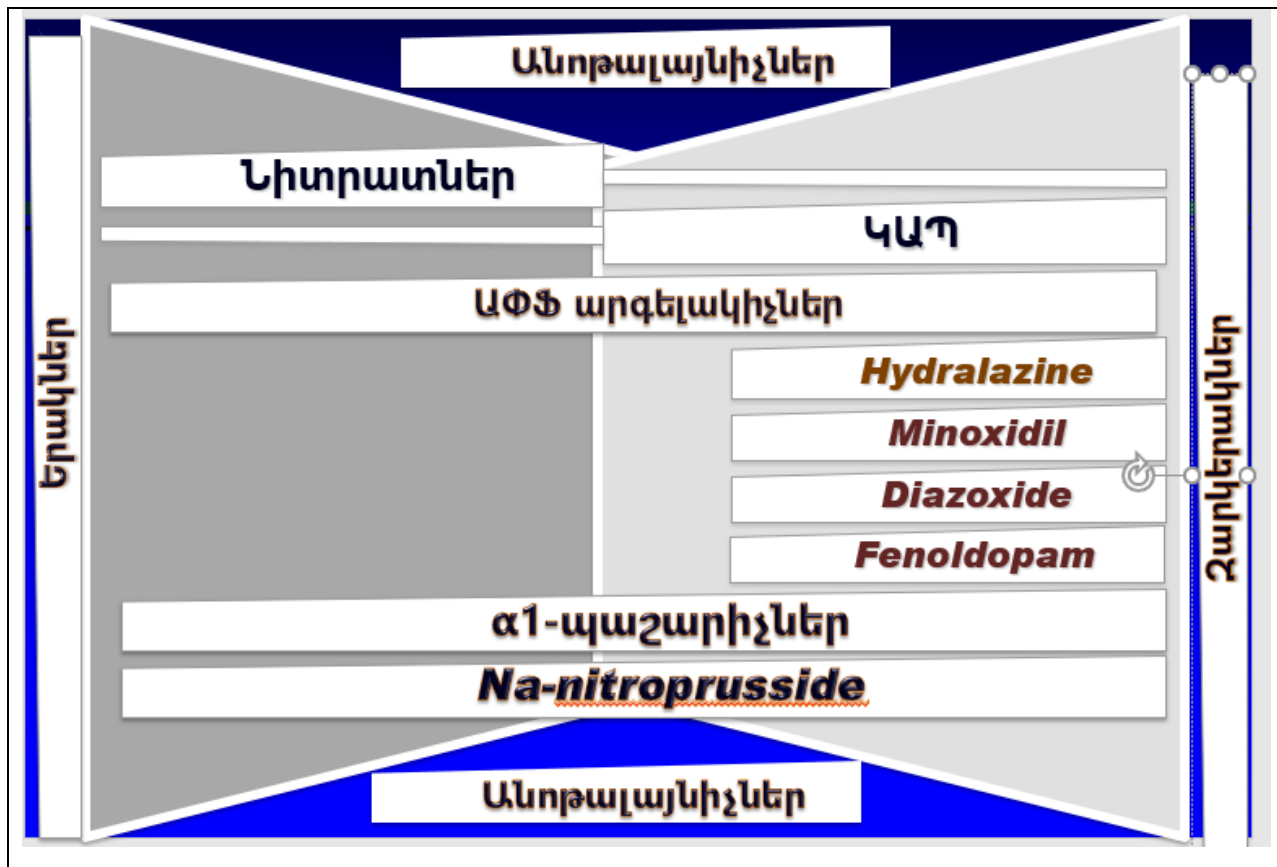
Hydralazine/հիդրալազին մարսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է:

Հիդրալազինը՝

- նպաստում է NO-ի ձերքագատմանը,
- պաշարում է Ca-ական անցուղիները,
- լայնացնում է գերազանցապես զարկերակները,
- շատ արագ ազդեցիկացվում է, կենսամատչելիությունը շատ ցածր է
- դրա հանդեպ զարգանում է տախիֆիլաքսիա,

Կոդմնակի ազդեցությունները՝

- գլխացավ, գլխապտույտ,
- սրտխփոց, հաճախասրտություն,
- գայլախտանման համախտանիշ, որը ներառում է հոդացավ, մկանացավ, մաշկային ցան և տենդ, սակայն այս երևույթները չեն զուգորդվում երիկամների ախտահարմամբ,
- ծայրամասային նեյրոպաթիա:



Նկար 7. Անոթալայնիչ դեղերի ընտրողական ազդեցությունը անոթների վրա:

Fenoldopam/Ֆենոլդոպամ արյան ճնշումն անհապաղ իջեցնող նոր միջոց է:

Ֆարմակոդինամիկան: Դոպամինային D1 ընկալիչների ուղղակի ազոնիստն է: Ընկճում է նաև NA ձերբագատումը, լայնացնում է երիկամային, պսակային, ուղեղային, միջընդերային զարկերակները: Բացի այդ, խթանում է նաև դիուրեզը, նատրիուրեզը և դրանով իսկ իջեցնում զարկերակային ճնշումը:

Ֆարմակոկինետիկան: Լյարդում շատ արագ մետաբոլիզվում է կոնյուգացման ճանապարհով և հեռանում է օրգանիզմից մոտավորապես 10 րոպեի ընթացքում:

Կողմնակի ազդեցությունները՝

- բարձրացնում է ներակնային ճնշումը:

Վերը նշված բոլոր անոթալայնիչ պրեպարատները, արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցության պատճառով օրգանիզմում հանգեցնում են հետևյալ հարմարվողական ռեակցիաների զարգացմանը՝

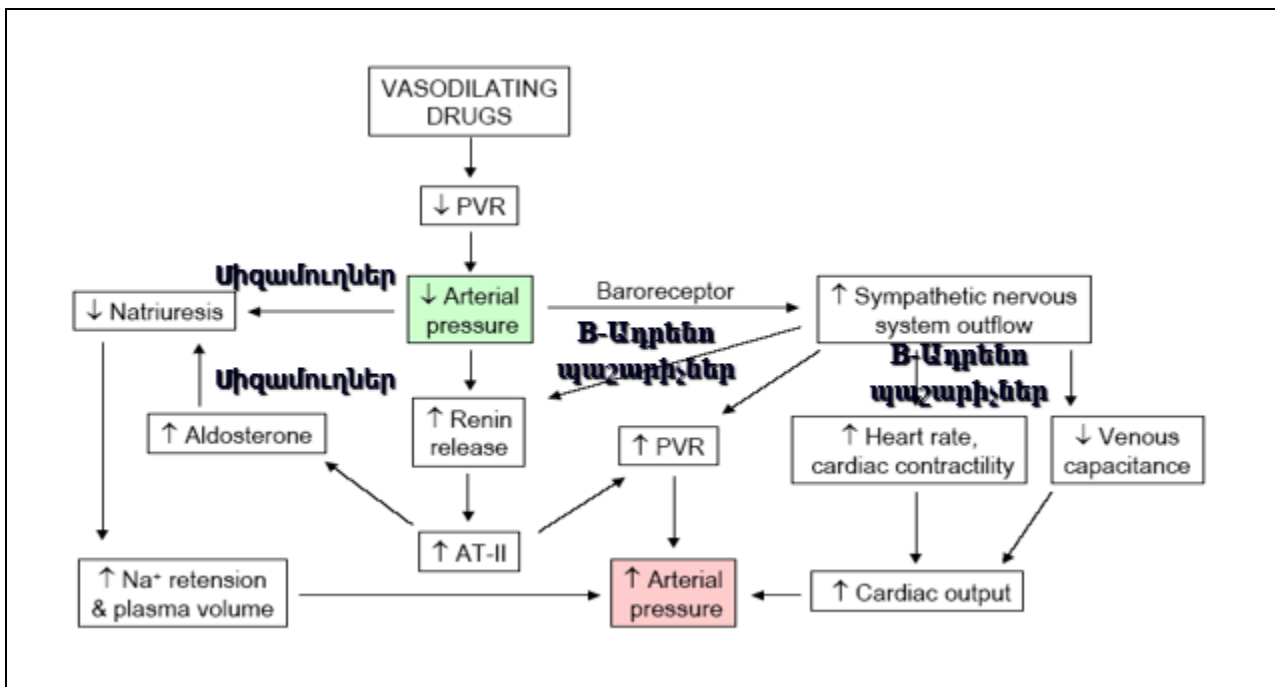
- Միմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեկտոր բնույթի ակտիվացում, արտահայտված հաճախասրտություն, սրտի կծկման ուժի՝ հարվածային և րոպեական ծավալի մեծացում: Նշված երևույթները նվազագույնն են արտահայտված ֆենիլալկիլամինների և բենզոթիազեպինների մոտ

- Երիկամների արյունամատակարարման վատթարացում, կծիկային քամազատման արագության նվազեցում, հետևապես նատրիումի

և ջրի արտազատման նվազում, ՇԱԾ-ի մեծացում, զարկերակային ճնշման բարձրացում,

● **Ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվացում**, անգիոտենզին II միջնորդավորված համապատասխան էֆեկտների զարգացմամբ:

Այդ պատճառով նշված խմբի պրեպարատները հիմնականում նշանակվում են զուգակցված՝ β -ադրենոպաշարիչների (բացի ֆենիլալկիլամիններ և բենզոթիազեպիններ) և/կամ միզամուղների և/կամ ԱՓՖ ընկճողների կամ անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարիչների հետ:



Նկար 8. Օրգանզիմի կողմից անոթալայնիչ դեղերի նկատմամբ հարմարողական ռեակցիաների զարգացումը և նրանց դողորայթային համուղղումը

ՄԻՋԱՄՈՒՂՆԵՐ

Օրգանիզմի հեղուկների ծավալի և էլեկտրոլիտային կազմի փոփոխությունները բավականին հաճախ են հանդիպում և կարող են ստեղծել հիվանդի կյանքին սպառնացող լուրջ կլինիկական խնդիրներ: Նմանատիպ խանգարումները բուժելու համար լայնորեն կիրառում են երիկամային խողովակների փոխադրող համակարգերը պաշարող դեղեր՝ միզամուղներ: Միզամուղներ են այն դեղերը, որոնք, ընտրողաբար ազդելով երիկամների վրա, ընկճում են Na^+ իոնների և կամ ջրի հետներծծումը և շատացնում են դիուրեզը (միզարտադրությունը):

Շատ միզամուղներ (կանթային, թիազիդային, թիազիդանման) ազդում են երիկամային խողովակների էպիթելային բջիջների լյումինալ մակերեսի փոխադրիչային սպիտակուցների վրա: Մյուսները բարձրացնում են մեզի օսմոլյարությունը և երիկամային խողովակների ողջ ընթացքով կանխում ջրի ռեաբսորբցիան (մանիտոլ), ընկճում ֆերմենտների ակտիվությունը (ացետազոլամիդ) կամ փոխազդում երիկամային էպիթելի հորմոնային ընկալիչների հետ (սպիրոնոլակտոն):

Յուրաքանչյուր միզամուղ գերազանցապես ազդում է նեֆրոնի որևէ անատոմիական սեգմենտի վրա: Քանի որ այդ սեգմենտներն ունեն տարբեր փոխադրիչային ֆունկցիաներ, առանձին միզամուղների թերապևտիկ ազդեցությունները կախված են տվյալ սեգմենտի նորմալ ֆիզիոլոգիական գործընթացների վրա դեղերի թողած ազդեցություններից:

Ազդեցության տեղակայմամբ և մեխանիզմներով պայմանավորված, տարբերում են միզամուղների հետևյալ հիմնական խմբերը՝

1. երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկների վրա ազդողներ՝ կարբոանհիդրազ ֆերմենտն ընկճողներ՝ Acetazolamide (ացետազոլամիդ),

2. կանթային միզամուղներ՝ Furosemide (ֆուրոսեմիդ), Torasemide (տորասեմիդ), Bumetanide (բումետանիդ), Ethacrynic acid (էթակրինաթթու),

3. երիկամների հեռադիր ոլորուն խողովակիկների վրա ազդող թիազիդային և ոչ թիազիդային միզամուղներ Hydrochlorothiazide (հիդրոքլորոթիազիդ), Cyclomethiazide (ցիկլոմեթիազիդ), Clopamide (կլոպամիդ), Indapamide (ինդապամիդ),

4. հեռադիր խողովակիկների վերջավորության և հավաքող խողովակիկների վրա ազդող (կալիումապահպան) միզամուղներ՝

- ալդոստերոնի ուղղակի ներհակորդներ՝ Spironolactone (սպիրոնոլակտոն),

- ալդոստերոնի անուղղակի ներհակորդներ՝ Triamterene (տրիամտերեն), Amiloride (ամիլորիդ),

5. օսմոտիկ միզամուղներ, որոնք ազդում են երիկամների խողովակիկների ամբողջ երկայնքով՝ Mannitol (մաննիտոլ):

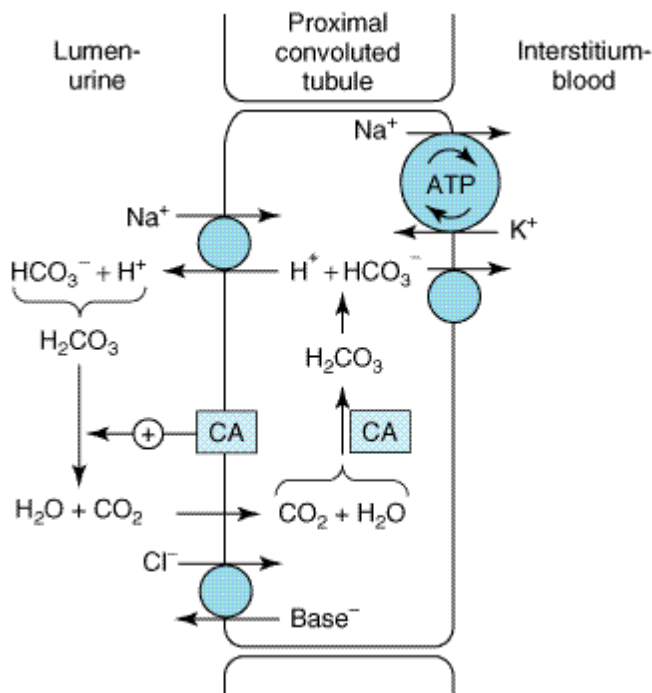
Երիկամային խողովակների փոխադրիչային համակարգերը որպես

միզամուղ դեղերի ազդեցության թիրախներ

Մոտակա ոլորուն խողովակներ: Նատրիումի բիկարբոնատը, քլորիդը, գլյուկոզը, ամինաթթուները և լուծված օրգանական նյութերը հիմնականում հետ են ներծծվում սպեցիֆիկ փոխադրիչներով մոտակա ոլորուն խողովակների սկզբնական հատվածներում: Հեղուկի հաստատուն

օսմոլյարությունը այս հատվածներում պահպանվում է ջրի պասիվ ռեաբսորբցիայի շնորհիվ: Մոտակա խողովակներում հետ են ներծծվում ֆիլտրված նատրիումի բիկարբոնատի 85%-ը, նատրիումի քլորիդի 40%-ը, ջրի 60%-ը և գրեթե ամբողջ ֆիլտրված օրգանական նյութերը:

Ժամանակակից միզամուղներից միայն մեկն է (ացետազոլամիդ) ազդում մոտակա ոլորտին խողովակների վրա՝ արգելակելով բացառապես նատրիումի բիկարբոնատի հետներծծումը: Սակայն մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում երիկամային խողովակների այս հատվածում նատրիումի քլորիդի հետներծծման վրա ազդեցությունը: Հաշվի առնելով այստեղ հետներծծվող նատրիումի քլորիդի մեծ քանակությունը, նյութերը, որոնք կկարողանան ընկճել այս գործընթացը, կարող են դրսևորել առավել հզոր միզամուղ ազդեցություն:



Նատրիումի բիկարբոնատի հետներծծումը մոտակա խողովակներում սկսվում է էպիթելի լյումինալ թաղանթում տեղակայված Na^+, H^+ -

իոնափոխանակիչի աշխատանքով, որը խողովակի լուսանցքից բջիջ է տանում Na^+ և դուրս բերում նույն քանակով H^+ : Երիկամային խողովակների ողջ ընթացքով բազուլատերալ թաղանթի վրա գործում է Na^+, K^+ -ATPազը, որը բջջից դեպի ինտերստիցիալ հյուսվածք դուրս է մղում Na^+ -ը և վերջինիս ներբջջային խտությունը մնում է ցածր: Խողովակի խոռոչ անցած պրոտոնը, փոխազդում է բիկարբոնատի հետ և առաջացնում ածխաթթու՝ H_2CO_3 : Ածխաթթուն, ինչպես և բիկարբոնատը, չի փոխադրվում դեպի էպիթելային բջիջներ, սակայն այն քայքայվում է CO_2 -ի և H_2O -ի, որոնք հեշտությամբ թափանցում են բջջաթաղանթով: Այս ռեակցիան կատալիզում է կարբոանհիդրազը: Ածխաթթու գազը դիֆուզիայով անցնում է բջիջ, որտեղ նորից ռեհիդրատացվում է՝ վերածվելով ածխաթթվի: Վերջինիս դիսոցման արդյունքում առաջացած պրոտոնը կրկին ենթակա է նատրիումով փոխանակման, իսկ բիկարբոնատը հատուկ փոխադրիչով տեղափոխվում է արյուն: Այսպիսով, մոտակա խողովակներում բիկարբոնատի հետներծծումը ամբողջովին պայմանավորված է կարբոանհիդրազի ակտիվությունից, որը ընկճվում է ագետազոլամիդով:

Մոտակա խողովակների վերջնամասում, լուսանցքում առկա հեղուկը շատ նման է նատրիումի քլորիդի պարզ լուծույթի, քանի որ բիկարբոնատը և օրգանական նյութերը գրեթե լիովին հետ են ներծծվել: Այս պայմաններում նատրիումի հետներծծումը շարունակվում է, իսկ արտազատված պրոտոնը չեզոքացվում է բիկարբոնատով: Դրա հետևանքով լուսանցքում pH-ը նվազում է, ինչն ակտիվացնում է դեռևս քիչ ուսումնասիրված իոնափոխանակային մի համակարգի, որը քլորը փոխանակում է ինչ-որ հիմքով: Զուգահեռ ընթացող Na^+/H^+ և Cl^- /հիմք փոխանակության արդյունքը

նատրիումի քլորիդի հետներծծումն է: Մինչ օրս չկա միզամուղ դեղ, որն ունակ է ազդել այս գործընթացի վրա, և մոտակա խողովակների վրա միզամուղների ազդեցությունը սահմանափակվում է կարբոանհիդրազի արգելակիչներով նատրիումի բիկարբոնատի հետներծծումն ընկճելով:

Օրգանական թթուների սեկրետոր համակարգերը տեղակայված են մոտակա խողովակների միջին երրորդականում: Այս համակարգերը արտազատում են մի շարք օրգանական նյութեր (միզաթթու, ամինահիպուրաթթու, միզամուղներ, հակաբիոտիկներ և այլն): Օրգանական հիմքեր արտազատող համակարգերը (կրեատինին, պրոկաինամիդ, խոլին և այլն) տեղակայված են մոտակա խողովակների սկզբնական և միջին սեգմենտներում: Այս տեղամասերում է տեղի ունենում միզամուղների փոխազդեցությունը միզաթթվի և այլ օրգանական թթուների հետ:

Կարբոանհիդրազն առկա է նեֆրոնի տարբեր տեղամասերում, այդ թվում երիկամային խողովակների էպիթելի լյումինալ և բազոլատերալ թաղանթներում, ցիտոպլազմայում, էրիթրոցիտներում, սակայն ֆերմենտը գերակայում է մոտակա ոլորտին խողովակների լյումինալ թաղանթում, որտեղ կատալիզում է ածխաթթվի դեհիդրատացիան: Կարբոանհիդրազի ընկճումը խանգարում է այդ գործընթացը՝ առաջացնելով բիկարբոնատային դիուրեզ և նվազեցնելով օրգանիզմի բիկարբոնատային պաշարը:

Կարբոանհիդրազի արգելակիչները ժամանակակից միզամուղների նախորդներն են, սուլֆանիլամիդների ածանցյալներ են և ի հայտ են եկել այն բանից հետո, երբ հայտնի դարձավ, որ սուլֆանիլամիդները առաջացնում են հիմնային դիուրեզ և հիպերքլորեմիկ մետաբոլիկ ացիդոզ:

Նոր դեղերի հայտնաբերումից հետո, սրանք քիչ են կիրառվում, բայց ունեն կիրառման յուրահատուկ բնագավառներ:

Ացետազոլամիդը, ընկճելով կարբոանհիդրազը, նվազեցնում է բիկարբոնատի հետներծծումը 45%-ով: Կարբոանհիդրազի ընկճումը առաջացնում է բիկարբոնատի զգալի կորուստ և հանգեցնում հիպերքլորեմիկ մետաբոլիկ ացիդոզի: Բիկարբոնատի պաշարների հյուծումը խթանում է նատրիումի քլորիդի հետներծծումը երիկամային խողովակների մնացած հատվածներում, ինչը զգալիորեն նվազեցնում է ացետազոլամիդի միզամուղ ազդեցությունը կիրառումից արդեն օրեր անց:

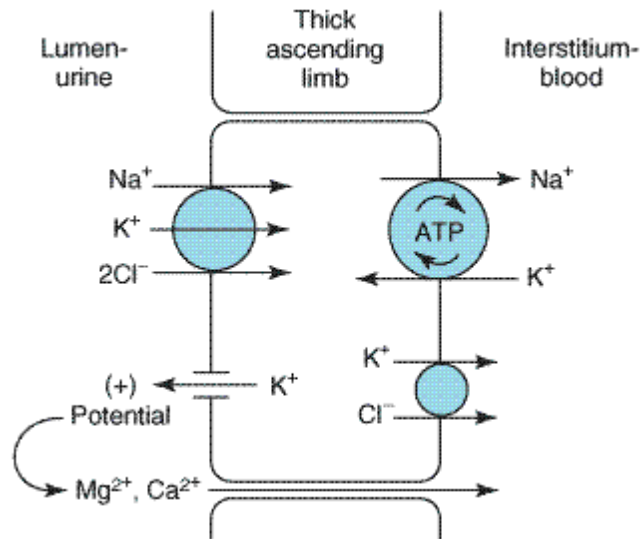
Ացետազոլամիդի հիմնական կլինիկական կիրառումը կապված է այլ օրգաններում կարբոանհիդրազով պայմանավորված բիկարբոնատի փոխադրման հետ: Թարթչային մարմինը բիկարբոնատ է արտազատում դեպի ներակնային հեղուկ՝ երիկամներում բիկարբոնատի հետներծծման գործընթացին համանման գործընթացի շնորհիվ, այն տարբերությամբ միայն, որ երկամներում բիկարբոնատը մեզից անցնում է արյուն, իսկ թարթչային մարմնում՝ արյունից արտազատվում ներակնային հեղուկ:

Կիրառման ցուցումները՝

1. Գլաուկոմայի բուժում – ներակնային հեղուկի արտադրության ընկճումը հանգեցնում է ներակնային ճնշման իջեցման,
2. Մեզի հիմնայնացում – անհրաժեշտ է միզաթթվի և թույլ թթվային բնույթի դեղերի արտազատումը խթանելու համար,
3. Սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ միզամուղների չարաշահման հետևանքով զարգացած մետաբոլիկ ալկալոզի կարգավորում:

Կողմնակի ազդեցություններից են հիպերքլորեմիկ մետաբոլիկ ացիդոզը, կալիումի կորուստը, մեծ դեղաչափերի կիրառումից՝ քնկոտությունը և պարեսթեզիաները:

Հենլեի կանթ: Հենլեի կանթի վայրէջ բարակ հատվածը անթափանցելի է աղերի համար, բայց կարևոր է ջրի հետներծծման համար: Հենլեի կանթի վերել հաստ հատվածը լուսանցքից ակտիվ հետ է ներծծում նատրիումի քլորիդը (ֆիլտրվածի մոտ 35%-ը), սակայն թափանցելի չէ ջրի համար: Նատրիումի քլորիդի փոխադրումը լյումինալ թաղանթով իրագործվում է



$\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ համափոխադրիչով:

Այս փոխադրիչը ընտրողաբար պաշարում են կանթային միզամուղները, որոնցից են Furosemide (ֆուրոսեմիդը), Torasemide (տորասեմիդը), Bumetamide (բումետամիդը), Etacrinic acid (էտակրինաթթուն):

Չնայած $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ փոխադրիչը էլեկտրական տեսանկյունից չեզոք է (2 կատիոն տեղափոխվում են 2 անիոնի հետ), նրա աշխատանքի արդյունքում բջջում կուտակվում է հավելյալ քանակով կալիում, քանի որ բազուլատերալ թաղանթում գործող Na^+, K^+ -ATP-ազը ևս բջիջ է տեղափոխում կալիում:

Կալիումի բարձր ներքջային խտության հետևանքով տեղի է ունենում վերջինիս հետադարձ դիֆուզիա դեպի խողովակի լուսանցք, ինչն այստեղ ձևավորում է դրական էլեկտրական պոտենցիալ: Այդ պոտենցիալը շարժիչ ուժ է հանդիսանում միջբջջային ճեղքերով երկվալենտ կատիոնների՝ Mg^{2+} -ի և Ca^{2+} -ի, հետներծծման համար: Հետևաբար, կանթային միզամուղների ազդեցությամբ երիկամային խողովակների այս հատվածում աղի փոխադրման ընկճումը մեծացնում է ոչ միայն նատրիումի քլորիդի, այլև նշված երկվալենտ կատիոնների արտազատումը: Կանթային միզամուղների տևական կիրառումը կարող է հանգեցնել հիպոնատրեմիայի, իսկ հիպոկալցեմիա սովորաբար չի առաջանում, քանի որ կալցիումը ակտիվ հետ է ներծծվում հեռակա ոլորտն խողովակներում: Սակայն հիպերկալցեմիայով ուղեկցվող վիճակներում կանթային միզամուղները կարող են կիրառվել կալցիումի արտազատումը մեծացնելու նպատակով:

Բացի միզամուղ ազդեցությունից, կանթային միզամուղները որոշ անոթային շրջաններում ուղղակի ազդեցություն ունեն արյունահոսքի վրա: Այդ ազդեցությունների մեխանիզմը հայտնի չէ: Ֆուրոսեմիդը մեծացնում է երիկամային արյունահոսքը և առաջացնում արյան հոսքի վերաբաշխում դեպի երիկամների կեղևային շերտ: Ֆուրոսեմիդը և էտակրինաթթուն կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ նվազեցնում են թոքերում կանգային երևույթները և ձախ փորոքի արյունալեցման ճնշումը:

Ֆարմակոկինետիկան: Ն/ե ներմուծման դեպքում ֆուրոսեմիդի բուժական ազդեցությունը զարգանում է 3-4 րոպե անց և տևում է 1-2 ժ: Ներքին ընդունման դեպքում ազդեցությունը զարգանում է 20-30 րոպե անց և տևում է 3-4 ժ: 60-70%-ով արտազատվում է երիկամների միջոցով:

Էտակրինաթթվի ն/ե ներմուծման դեպքում ազդեցության տևողությունն ավելի երկար է և կազմում է 3-4ժ, իսկ ներքին ընդունման դեպքում ավելի ուշ է զարգանում բուժական արդյունքը՝ 60-90 րոպե, սակայն պահպանվում է ավելի երկար՝ 8ժ:

Վերջերս ստեղծվել է նաև էտակրինաթթվի ածանցյալ Indacrinone/ինդոկրին-ը, որն օժտված է միզամուղ և ուրիկոզուրիկ ազդեցություններով:

Կիրառման ցուցումները՝

1. Զարկերակային գերճնշում:
2. Թոքի, ուղեղի այտուցի բուժում:
3. Խթանված դիուրեզի ապահովում:
4. Քրոնիկական սրտային անբավարարության բուժում:
5. Հիպերկալեմիայի վերացում, քանի որ մեծացնում են կալիումի արտազատումը:
6. Սուր երիկամային անբավարարություն՝ նպաստում են երիկամային անբավարարության օլիգուրիկ փուլի անցմանը ոչ օլիգուրիկ փուլի, ինչը թեթևացնում է հիվանդների վիճակը:

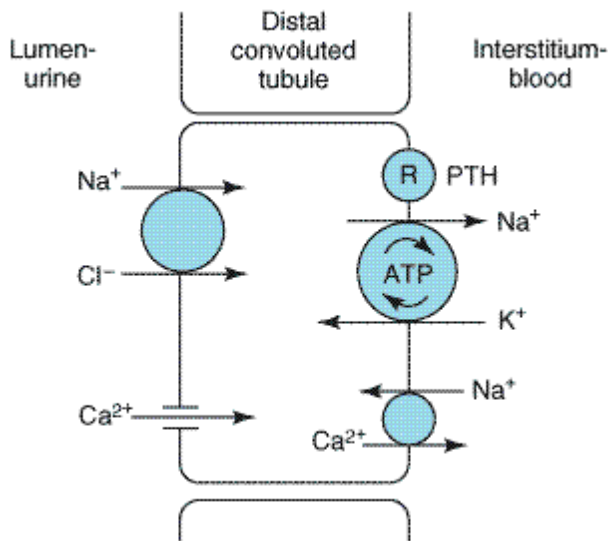
Կողմնակի ազդեցություններից են հիպոկալեմիկ մետաբոլիկ ալկալոզը, օտոտոքսիկությունը, հիպերուրիկեմիան, հիպոկալիեմիան, հիպոմագնեմիան, ալերգիկ ռեակցիաները:

Հեռադիր ոլորուն խողովակներ: Հեռադիր ոլորուն խողովակներում ավելի քիչ նատրիումի քլորիդ է հետ ներծծվում (ֆիլտրված նատրիումի քլորիդի 10%), քան Հենլեի կանթի վերել հատվածում: Հեռադիր խողովակը

համեմատաբար քիչ թափանցելի է ջրի համար, ուստի նատրիումի քլորիդի հետներծծման արդյունքում խողովակային հեղուկը նոսրանում է: Հեռադիր ոլորուն խողովակում նատրիումի քլորիդի հետներծծման հիմնական մեխանիզմը Na^+ -ի և Cl^- -ի համատեղ փոխադրումն է էլեկտրական տեսանկյունից չեզոք փոխադրիչով: Այս փոխադրիչը պաշարվում է թիազիդային և թիազիդանման միզամուղներով: Ներկայումս թիազիդային միզամուղներից լայնորոն կիրառվում են հիդրոքլորթիազիդը՝ Hydrochlorthiazide (Dichlothiazide, Hypothiazide), ցիկլոմեթիազիդը՝ Cyclomethiazide, որը դիքլորթիազիդից 50-անգամով ավելի ակտիվ է, իսկ ոչ թիազիդային միզամուղներից՝ կլոպամիդը՝ Clopamide և ինդապամիդը՝ Indapamide (Arifone):

Քանի որ հեռադիր ոլորուն խողովակում չկա լյումինալ թաղանթով կալիումի հետներծծում, ինչպես Հենլեի կանթում, և հետևաբար, կալիումի կրկնակի մուտք բջիջ, խողովակների այս հատվածում չի ստեղծվում Mg^{2+} և Ca^{2+} իոնների հետներծծման համար անհրաժեշտ դրական պոտենցիալ:

Սակայն Ca^{2+} -ը ակտիվ հետ է ներծծվում հեռադիր ոլորուն խողովակների լյումինալ թաղանթի Ca^{2+} -ական անցուղիներով և բազոլատերալ թաղանթի Na^+ , Ca^{2+} -ական իոնափոխանակիչով: Այս գործընթացը կարգավորվում է պարատ հորմոնով:



Դիֆլորթիազիդն ընկճում է երիկամներից կալցիումական իոնների հեռացումը, փոքր դեղաչափերի դեպքում կարող է ընճել, իսկ բարձր դեղաչափերի դեպքում՝ նպաստել միզաթթվի արտազատմանը:

Ինդապամիդը օժտված է լրացուցիչ՝ ուղղակի անոթալայնիչ ազդեցությամբ, որը պայմանավորված է անոթների հարթ մկաններում կալցիումական իոնների ներթափանցման ընկճմամբ: Բացի այդ, ընկճում է նաև թրոմբոքսանի սինթեզը և նպաստում պրոստացիկլինի արտադրությանը:

Ի տարբերություն կանթային միզամուղների՝ թիազիդային և թիազիդանման միզամուղների դիուրետիկ ազդեցությունն ավելի թույլ է արտահայտված, և այն զգալիորեն նվազում է կծիկային ֆիլտրման 40 մլ/ր արագության պայմաններում և անհետանում է վերջինիս՝ 30 մլ/ր պայմաններում:

Ֆարմակոկինետիկան: Կիրառվում են մարսողական ճանապարհով: Դիֆլորթիազիդի դիուրետիկ ազդեցությունը զարգանում է ընդունումից 30-60 րոպե անց և տևում է 8-12ժ: Կլոպամիդի ազդեցության տևողությունը 24ժ է և

ավելի, իսկ ինդապամիդի կիսատրոհման ժամանակը՝ 18ժ: Երկու դեղերն էլ կիրառվում են օրական մեկ անգամ:

Կիրառման ցուցումները

Դիքլոթիազիդի կիրառման ցուցումներն են՝

1. զարկերակային գերճնշումը,
2. գլաուկոման,
3. ոչ շաքարային դիաբետ (ազդեցության մեխանիզմն անհայտ է),
4. հիպերկալցիուրիան,
5. քրոնիկական սրտային անբավարարությունը:

Կլոպամիդը և ինդապամիդը գերազանցապես կիրառվում են զարկերակային գերճնշման դեպքում:

Կողմնակի ազդեցությունները

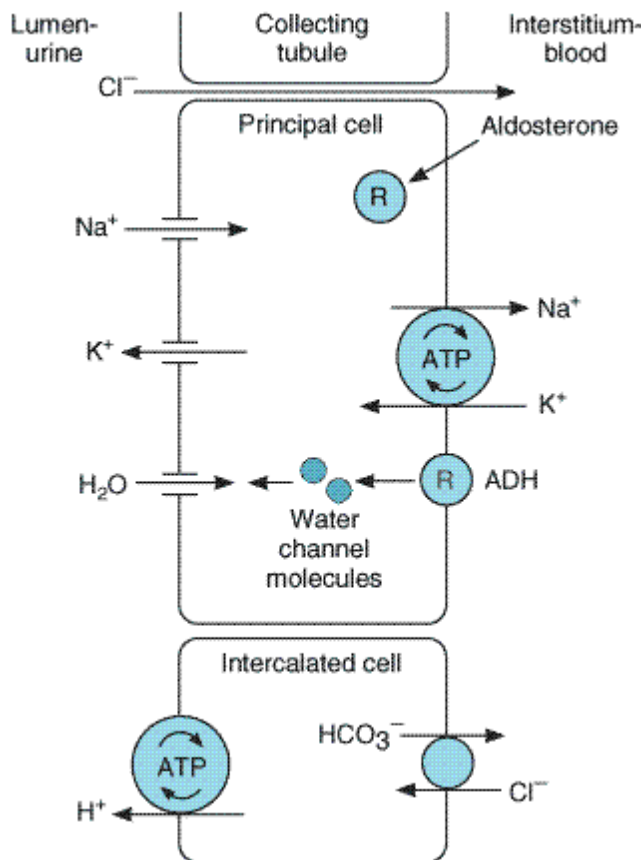
Հիպոկալի- և մագնիեմիան, որոնք կանխարգելելու համար այս խմբի դեղերը զուգորդվում են պանանգինի (K-Mg Asparaginate) հետ:

Հավաքող խողովակներ: Հավաքող խողովակներում հետներծծվում է ֆիլտրված նատրիումի քլորիդի 2-5%-ը: Սակայն հավաքող խողովակները կարևոր դեր ունեն երիկամների ֆիզիոլոգիական գործունեության և միզամուղների ազդեցության համար: Որպես նատրիումի քլորիդի հետներծծման վերջնական օղակ, հավաքող խողովակները պատասխանատու են մեզում նատրիումի վերջնական խտության համար: Քանի որ հավաքող խողովակները, հեռադիր ոլորուն խողովակների վերջնամասի հետ միասին, հանդիսանում միներալոկորտիկոիդների

ագդեցության տեղամասը, տվյալ սեզմենտը պատասխանատու է նաև մեզի ծավալի կարգավորման համար: Եվ վերջապես, հավաքող խողովակերի կամներում կալիումի սեկրեցիայի գլխավոր հատվածն է, ուստի այստեղ են իրագործվում կալիումի մետաբոլիզմի բոլոր փոփոխությունները միզամուղների ագդեցությամբ: Այս տեղամասում ագդող միզամուղները կալիումապահպան միզամուղներ են: Գերազանցապես կիրառվում են սպինորոլակտոնը՝ Spironolactone (Aldactone, Veroshpiron), տրիամտերենը՝ Triamterene, ամիլորիդը՝ Amiloride:

Նատրիումի քլորիդի հետներծծումը հավաքող խողովակներում տարբերվում է խողովակների այլ հատվածներում գործող հետներծծման մեխանիզմներից: Գլխավոր բջիջները նատրիումի, կալիումի և ջրի փոխադրման հիմնական տեղամասն են, իսկ միջադիր բջիջները՝ պրոտոնների սեկրեցիայի տեղամասը: Ի տարբերություն խողովակների այլ հատվածների էպիթելային բջիջների, հավաքող խողովակների գլխավոր բջիջների լյումինալ թաղանթը չունի նատրիումի և այլ իոնների համատեղ փոխադրման համակարգեր: Այս թաղանթներն ունեն առանձին իոնային անցուղիներ Na^+ և K^+ իոնների համար: Քանի որ նրանք չեն տեղափոխում անիոններ, նատրիումի և կալիումի փոխադրումը թաղանթով բերում է լիցքերի տեղաշարժի: Նատրիում իոնների հետներծծման շարժիչ ուժը զգալիորեն գերազանցում է կալիումի արտազատման շարժիչ ուժին, ուստի գերակշռում է նատրիումի հետներծծումը և խողովակի լուսանցքում ստեղծվում է զգալի բացասական պոտենցիալ: Հետներծծված նատրիումը գլխավոր բջիջ արյուն է անցնում Na^+, K^+ -ATP-ի միջոցով, ինչպես և երիկամային խողովակների այլ հատվածներում: Բացասական լյումինալ

Էլեկտրական պոտենցիալը նպաստում է միջբջջային ճեղքերով Cl^- -ի անցմանը դեպի արյուն և կալիումի արտամղմանը դեպի լուսանցք կալիումական անցուղիներով: Այսպիսով, հավաքող խողովակներում կարևոր կապ գոյություն ունի նատրիումի հետներծծման և կալիումի արտազատման միջև:



Հավաքող խողովակներից վեր ազդող միզամուղների ազդեցությամբ հավաքող խողովակ է հասնում նատրիումի մեծ խտությամբ մեզ, ինչն այստեղ ուղեկցվում է կալիումի ինտենսիվ արտազատմամբ:

Տրիամտերենը և ամիլորիդը, լինելով ալդոստերոնի անուղղակի ներհակորդներ, երիկամների հավաքող խողովակիկներում պաշարում են Na^+ -ական մղանցքերը և ընկճում Na^+ -ական իոնների հետներծծումը:

Միաժամանակ ընկճվում է նաև K^+ -ական իոնների սեկրեցիան, որի հետևանքով դիուրեզի շատացման պայմաններում չի զարգանում հիպոկալիեմիա:

Սպիրոնոլակտոնը, լինելով ալդոստերոնի ներհակորդ, պաշարում է երիկամների հավաքող խողովակիկների ներքջջային տեղակայում ունեցող ալդոստերոնային ընկալիչները և շատացնում է օրգանիզմից նատրիումական, քլորային իոնների և համապատասխան քանակությամբ ջրի հեռացումը: Նվազում է նաև կալիումական իոնների սեկրեցիան:

Ֆարմակոկինետիկան: Այս խմբի դեղերը կիրառվում են մարսողական ճանապարհով: Տրիամտերենի ազդեցության տևողությունը 6-8 ժ է, իսկ ամիլորդինը՝ 24 ժ: Սպիրոնոլակտոնը օրգանիզմում վերափոխվում է ակտիվ մետաբոլիտի՝ կանոենոնի, որի կիսատրոհման ժամանակը 16 ժ է, մինչդեռ սպիրոնոլակտոնի կիսատրոհման ժամանակը 10 րոպե է: Սպիրոնոլակտոնի միզամուղ ազդեցությունը զարգանում է դանդաղ՝ 2-5 օրվա ընթացքում:

Կիրառման ցուցումները

Այս խմբի դեղերը թույլ միզամուղներ են և հիմնականում կիրառվում են այլ խմբի միզամուղների հետ մեկտեղ՝

1. քրոնիկական սրտային անբավարարություն,
2. հիպոկալիեմիա (պայմանավորված այլ խմբի միզամուղների կիրառմամբ),
3. զարկերակային գերճնշում,
4. տարբեր էթիոլոգիայի այտուցներ (զուգակցված բուժում):

Կողմնակի ազդեցություններից են հիպերկալիեմիան, ազոտեմիան, ստորին վերջույթների մկանային ջղակծկումները, գինեկոմաստիան (սպիրոնոլակտոն):

Երիկամների խողովակիկների ամբողջ երկայնքով ազդող օսմոտիկ միզամուղներ

Օսմոտիկ միզամուղներից են պատկանում մաննիտոլը՝ Mannitol, միզանյութը՝ Urea, գլյուկոզի 40%-անոց լուծույթը:

Ֆարմակոդինամիկան: Այս դեղերի ազդեցության հիմքում ընկած է արյան պլազմայում և խողովակային հեղուկում օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի խտության մեծացումը և դրա արդյունքում երիկամային խողովակիկներում ջրի հետներծծման ընկճումը: Սա կոչվում է օսմոտիկ դիուրեզ: Այս խմբի դեղերը չեն ազդում օրգանիզմի թթվահիմնային հավասարակշռության վրա:

Մանիտոլը, ի տարբերություն միզանյութի, չի ներթափանցում բջջաթաղանթներով և հյուսվածքային պատնեշներով (օր. արյունուղեղային պատնեշ):

Կիրառմանցուցումները՝ ուղեղիայտուց, տարբեր քիմիական նյութերով թունավորում: Միզանյութը հիմնականում կիրառվում է գլաուկոմայի դեպքում՝ ներակնային ճնշումը նվազեցնելու նպատակով:

ՀԱԿԱՀԵՂՁՈՒԿԱՅԻՆ ԴԵՂԵՐ

Հակահեղձուկային դեղերը կիրառվում են սրտի իշեմիկ հիվանդությունը (սրտի պսակային հիվանդություն) բուժելու նպատակով:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությունը (ՄԻՀ) բնորոշվում է սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի և պսակային արյունամատակարարման միջև եղած անհամապատասխանությամբ:

Սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը պայմանավորող գործոններն են՝

- սրտամկանի կծկողունակությունը,
- սրտի կծկման հաճախականությունը (ՄԿՀ),
- սրտամկանի պատի լարվածությունը դիաստոլայի վերջում (նախաբեռնվածություն) և վերջինիս առավելագույն լարվածությունը սիստոլայի ժամանակ (հետբեռնվածություն):

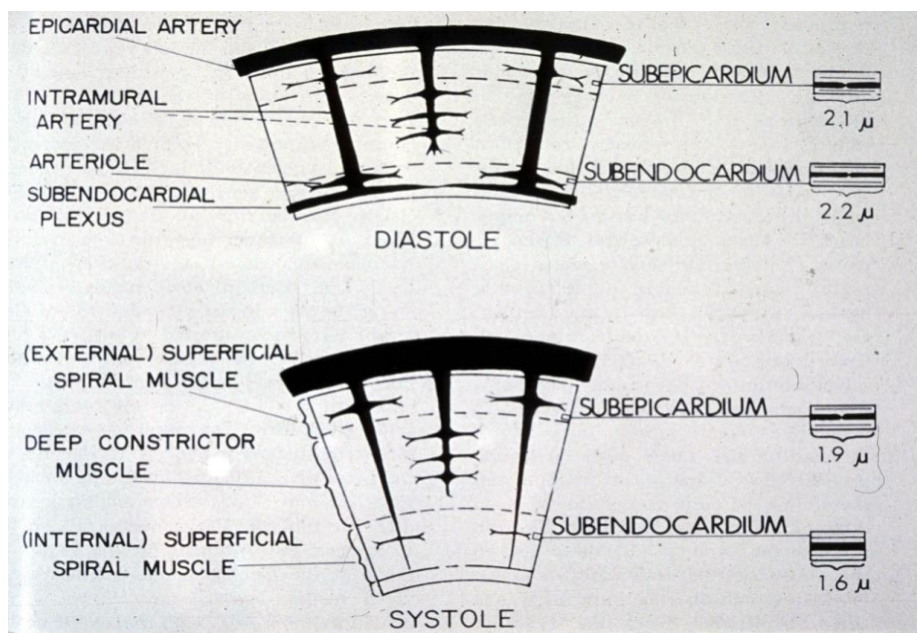
Պսակային արյունամատակարարումը պայմանավորող գործոններն են.

1. Պերֆուզիոն ճնշումը. ապահովում է պսակային արյունահոսքը, աորտայի ճնշման և կորոնար սինուսում (ներսրտամկանային ճնշում) ստեղծվող ճնշումների տարբերություն է: Որքան բարձր է ներսրտամկանային ճնշումը (օր.՝ նախաբեռնվածության մեծացում), այնքան ցածր է պերֆուզիոն ճնշումը և այնքան վատ է սրտամկանի արյունամատակարարումը:

2. Պսակային անոթների դիլատորությունը և տրամաչափը, որն իր հերթին պայմանավորված է արտաքին (պսակային անոթների

դիմադրության և տրամաչափի պասիվ փոփոխությունների բերող), ներքին գործոններով (պսակային անոթների դիմադրության և տրամաչափի ակտիվ փոփոխությունների հանգեցնող) և արյան մածուցիկությամբ:

2.1. Արտաքին գործոններից է անոթների արտաանոթային սրտամկանային սեղմումը (սիստոլայի ժամանակ սրտամկանի կծկմամբ պայմանավորված պսակային անոթների սեղմում), որին հատկապես ենթարկվում են ինտրամուրալ պսակային անոթները: Այս անոթներում արյունամատակարարումը համարյա ամբողջապես դադարում է սիստոլայի ժամանակ: Հետևապես, սրտի արյունամատակարարման 60-90%-ը իրականանում է դիաստոլայի ժամանակ, երբ սրտամկանը ամբողջապես թուլացած վիճակում է: Անոթների սիստոլիկ սեղմումից հատկապես տուժում են ենթաէնդոկարդիալ անոթները (նկար 9):



Նկար 9.

Պսակային անոթների արտաանոթային սրտամկանային սեղմում

2.2. Ներքին գործոններից են պսակային անոթների տրամաչափի ինքնակարգավորիչ մեխանիզմները (կատարվում են pO_2 -ի և կամ pCO_2 -ի փոփոխման դեպքում), նյարդային (α -ադրենրնկալիչների դրդումը հանգեցնում է պսակային անոթների սեղմման, իսկ β_2 -ադրենրնկալիչների դրդումը՝ լայնացման) և հումորալ գործոնները (օր.՝ պրոստացիկլին և էնդոթելային թուլացնող գործոն):

3. Պսակային անոթների անցանելիությունը (պսակային անոթներում աթերոսկլերոտիկ վահանիկների և կամ թրոմբների առկայություն):

Տարբերում են ՄԻՀ-ի հետևյալ տեսակները՝

1. հանկարծակի պսակային մահ,
2. ստենոկարդիա (կրծքահեղձուկ)՝
 - 2.1. լարման ստենոկարդիա,
 - 2.2. սպոնտան կամ Պրինցմետալի ստենոկարդիա,
3. սրտամկանի ինֆարկտ,
4. հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ,
5. առիթմիաներ,
6. սրտային անբավարարություն:

Լարման ստենոկարդիայի ժամանակ նույա առաջացնող հիմնական գործոնը ֆիզիկական կամ հուզական լարվածության գագաթնակետին սրտամկանի թթվածնի պահանջի բարձրացումն է, և քանի որ պսակային անոթները ենթարկված են աթերոսկլերոտիկ ախտահարման, նրանք ի վիճակի չեն լայնանալու և ապահովելու համապատասխան արյունահոսք:

Սպոնտան ստենոկարդիայի ժամանակ նույն առաջացնող հիմնական գործոնը աթերոսկլերոզով ախտահարված կամ առողջ անոթի կծկումն է:

Այսպիսով, կարելի է եզրակացնել, որ ՄԻՀ-ը բուժելու հիմնական նպատակը սրտամկանի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի և արյունամատակարարման միջև եղած անհավասարակշռության վերականգնումն է, որը կարելի է իրականացնել՝

- սրտամկանի արյունամատակարարման բարելավմամբ,
- սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմամբ,
- միաժամանակ սրտամկանի արյունամատակարարման բարելավմամբ և սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմամբ:

Ստենոկարդիայի դեղորայքային բուժումը ունի երկու նպատակ՝

1. ընդհատել ստենոկարդիայի նոպան,
2. կանխարգելել նոպայի առաջացումը, որը ենթադրում է հիվանդների երկարատև բուժում:

Հակահեղձուկային դեղերի դասակարգումը

1. Սրտի թթվածնապահանջը նվազեցնող և արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր՝

- օրգանական նիտրատներ,
- L-տիպի Ca^{2+} -ական անցուղիները պաշարող դեղեր,
- K^{+} -ական անցուղիները ակտիվացնող դեղեր:

2. Առավելապես սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը նվազեցնող դեղեր՝

- β -ադրենապաշարիչներ,
- բրադիկարդիկ միջոցներ:

3. Գերազանցապես սրտամկանի արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր՝

- մկանահակ սպազմոլիտիկ միջոցներ,
- պսակային անոթների կծկումը ռեֆլեկտոր կերպով վերացնող դեղեր:

Դեղեր, որոնք ներառված են ՄԻՀ-ի համալիր բուժման մեջ, բայց հակահեղձուկային դեղեր չեն՝

- կարդիոպրոտեկտորներ,
- հակաագրեգանտներ,
- հակամակարդիչներ,
- ֆիբրինոլիտիկ դեղեր,
- հիպոլիպիդեմիկ դեղեր՝ ստատիններ:

1. Սրտի թթվածնապահանջը նվազեցնող և արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր

Օրգանական նիտրատներ

Նիտրոգլիցերինն առաջին անգամ սինթեզվել է 1846թ. Ասկանիո Սոբբերոյի կողմից: Նա հայտնաբերել է, որ նիտրոգլիցերինի փոքր դեղաչափերի ենթալեզվային կիրառումն առաջացնում է գլխացավ: Մեկ

տարի անց Կոնստանտին Հերինգը որոշել է նիտրոգլիցերինի բուժիչ դեղաչափերը և ստացել է նիտրոգլիցերինի դեղահաբերը:

Ներկայումս կիրառվում են օրգանական նիտրատների երեք խումբ՝

1. **Nitroglycerin/նիտրոգլիցերին,**
2. իզոսորբիդ երկնիտրատի դեղեր՝ **Isomak/իզոմակ,**
Isodinit/իզոդինիտ, Cardicet/կարդիկետ,
3. իզոսորբիդ 5-մոնոնիտրատի դեղեր՝ **Olicard/ օլիկարդ,**
Monochinkve/մոնոչինկվե, Mono Rom retard/մոնո ռոմ ռետարդ:

Գործնական տեսանկյունից օրգանական նիտրատները ավելի նպատակահարմար է դասակարգել ըստ ազդեցության տևողության՝

- կարճատև տևողությամբ (մինչև 1 ժ),
- միջին տևողությամբ (1-6 ժ),
- երկարաձգված տևողությամբ (6-24 ժ):

Ֆարմակոդինամիկան

Նիտրատների հեմոդինամիկ ազդեցությունները նման են էնդոթելային անոթալայնիչ գործոն NO-ի ազդեցությանը: Ջարկերակների և երակների էնդոթելում NO-ն առաջանում է L-արգինինի նյութափոխանակության ընթացքում՝ NO-սինթետազի մասնակցությամբ:

Հայտնի են NO-սինթետազի երկու տեսակներ՝ կառուցվածքային (կոնստիտուտիվ, էնդոթելային) և խթանվող: Կառուցվածքային տեսակը էնդոթելային Ca^{2+} -կալմադուլին-կախյալ ֆերմենտ է, որն առկա է նաև թրոմբոցիտներում, նեյրոններում, բնորոշվում է ցածր ակտիվությամբ:

NO-սինթետազի խթանվող տեսակն առաջանում է իմունաձին և նախաբորոքոքային գործոնների ազդեցությամբ (գամմա-ինտերֆերոն, ինտերլեյկին-1):

Նորմալ պայմաններում զարկերակներում NO ավելի շատ է առաջանում, քան երակներում, սակայն երակների գուանիլատցիկլազը շատ ավելի զգայուն է NO-ի նկատմամբ:

Նիտրատների ազդեցության բջջային մեխանիզմը:

Նիտրատները էնդոթելի գլյուտաթիոն-S-տրանսֆերազի սուլֆհիդրիլ խմբերի մասնակցությամբ վերականգնվում են նիտրիտային ձևի, որից հետո մի շարք ռեակցիաների հետևանքով անջատվում է ռեակտիվ, ազատ ռադիկալ NO-ն: Լինելով լիպոֆիլ միացություն՝ NO-ն արագ ներթափանցում է հարթ մկաններ, որտեղ ակտիվացնում է ցիտոպլազմատիկ գուանիլատցիկլազը: Արդյունքում շատանում է ցԳՄՖ-ի քանակությունը: ցԳՄՖ-ն հատուկ պրոտեինկինազների ակտիվացման միջոցով հանգեցնում է միոզինի թերևս շղթաների դեֆոսֆորիլացման՝ կանխելով ակտոմիոզինային փոխազդեցության առաջացումը: Արդյունքում հարթ մկանները թուլանում են: Բացի այդ, ցԳՄՖ-ի շատացած քանակությունը կարող է սահմանափակել դեպի բջիջ Ca^{2+} իոնների ներթափանցումը: Անոթալայնիչ ազդեցությունից բացի, NO-ն խթանում է նաև պրոստացիկլինի և PgE-ի սինթեզը, որոնք նույնպես օժտված են անոթալայնիչ և հակաագրեգանտային հատկություններով: Հարկ է նշել, որ NO-ի կիսատրոհման ժամանակը կարճ է, 6-30 վրկ. է:

Օրգանական նիտրատների համակարգային ազդեցությունները

Միրտ-անոթային համակարգ

Նիտրատների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներից են.

1. Նախաբեռնվածության իջեցում: Ցածր թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում նիտրատները առավելապես լայնացնում են երակները: Երակների լայնացումը հանգեցնում է նրանց տարողունակության մեծացման, որն էլ հանգեցնում է դեպի սիրտ արյան հետադարձ հոսքի նվազման: Արդյունքում, նվազում է սրտի նախաբեռնվածությունը և փորոքների վերջնական դիաստոլիկ ճնշումը և սրտի կծկման ուժը, որն էլ հանգեցնում է պատի լարվածության և, հետևապես, սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազմանը: Բացի այդ, վերջնական դիաստոլիկ ճնշումն իջեցնելու հետևանքով, բարելավվում է ենթաէնդոկարդիալ հատվածի արյունամատակարարումը:

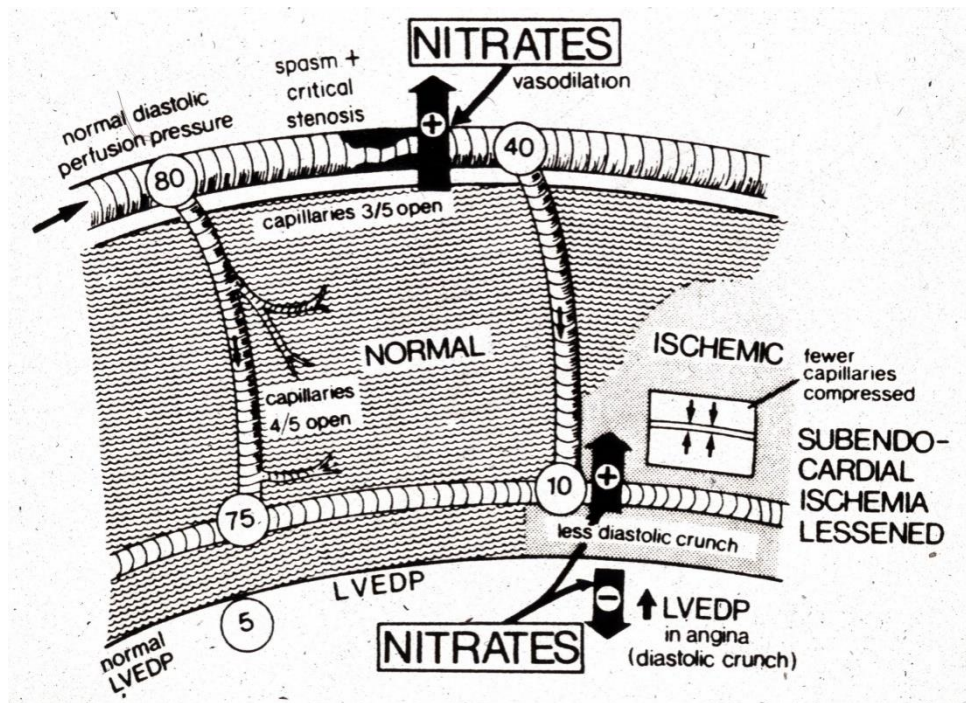
2. Հետբեռնվածության նվազեցում: Միջին թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում նիտրատները լայնացնում են զարկերակիկները՝ հանգեցնելով ընդհանուր ծայրամասային դիմադրության (հետբեռնվածության) նվազման: Առավելապես նվազում է սիստոլիկ զարկերակային ճնշումը, որը նույնպես նպաստում է սրտի կծկման ուժի և, հետևապես, սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազմանը:

3. Պսակային անոթների լայնացում: Սրտամկանի իշեմիայի պայմաններում զարգացող աղիդոզը հանգեցնում է պսակային անոթների կոմպենսատոր լայնացման, մինչդեռ աթերոսկլերոզով

ախտահարված պսակային անոթները ունակ չեն լայնացման: Նիտրատները գերազանցապես լայնացնում են էպիկարդի խոշոր պսակային անոթները, որի հետևանքով միջին աստիճանի աթերոսկլերոզով վնասված անոթներում արյան շիթը հաղթահարում է նեղացած հատվածը՝ հասնելով սրտամկանի իշեմիկ հատվածին, և բարելավում արյունամատակարարումը: Բացի այդ, նիտրատները ունակ են վերացնելու պսակային անոթների սպազմը, հետևապես արդյունավետ են նաև վազոսպաստիկ ստենոկարդիան բուժելու համար (նկար 10):

4. Պսակային կոլատերալ արյունամատակարարման բարելավում ինչպես ուղղակի, այնպես էլ անուղղակի մեխանիզմներով: Նիտրատները անմիջականորեն լայնացնում են ֆունկցիոնալ կոլատերալ անոթները՝ շատացնելով գործող կոլատերալների քանակությունը: Բացի այդ, սրտի ներփորոքային ճնշման և ծավալի նվազման, հետևապես սրտամկանի պատի լարվածության իջեցմամբ միջնորդավորված՝ անուղղակի կերպով նվազեցնում են կոլատերալ անոթների վրա ընկնող արտաքին ճնշումը:

5. Հակաագրեգանտային ազդեցություն: Նիտրատները, բարձրացնելով թրոմբոցիտներում ցԳՄՖ-ի քանակությունը, ընկճում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան՝ կանխելով պսակային անոթների լուսանցքում թրոմբագոյացումը:



Նկար 10. Օրգանական նիտրատների ազդեցությունը պսակային արյունահոսքի վրա:

Հարթ մկաններ

Օրգանական նիտրատները թուլացնում են բրոնխների, կերակրափողի, լեղուղիների, լեղապարկի, Օդիի սեղմանի, միզուկի հարթ մկանները, ինչպես նաև արգանդը:

Ֆարմակոկինետիկան

Օրգանական նիտրատները հիմնականում տարբերվում են միմյանցից ըստ իրենց ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների:

Նիտրոգլիցերինի դեղաձևեր

Nitroglycerin/նիտրոգլիցերինը և դրա դեպո դեղերը ներքին կիրառման դեպքում ունեն թույլ հակահեղձուկային ազդեցություն: Դա պայմանավորված է նրանով, որ նիտրոգլիցերինը, լինելով լիպոֆիլ

միացություն, ներքին ընդունման դեպքում ամբողջապես և արագ ներծծվում է և լյարդի նիտրատոեդուկտազ ֆերմենտի մասնակցությամբ 80-90%-ով չեզոքանում է:

Այդ իսկ պատճառով նիտրոգլիցերինի դեղահատերը և ցողացիրները (սփրեյ), հիմնականում կիրառվում են ենթալեզվային ճանապարհով՝ ստենոկարդիայի նոպաները վերացնելու նպատակով: Այս դեպքում կիսատրոհման ժամանակը 1-3ր է, իսկ ազդեցության տևողությունը՝ 15-20ր:

Նիտրոգլիցերինի դեպո դեղաձևերն ունեն ավելի մեծ կենսամատչելիություն և ազդեցության տևողություն (մինչև 6 ժամ):

Ներկայումս առկա են նաև նիտրոգլիցերինի այլ դեղաձևեր՝ թշային, պոլիմերային թիթեղներ (որոնք դրվում են վերին ծնոտի լնդային մակերեսին), քսուքներ, սպեղանիներ, որոնք ունեն ազդեցության ավելի մեծ տևողություն և կարող են օգտագործվել ստենոկարդիայի նոպաները կանխելու նպատակով:

Նիտրոգլիցերինը կիրառվում է նաև ն/ե ճանապարհով:

Իզոսորբիդ երկնիտրատի դեղաձևեր՝ Isomak/իզոմակը, Isodinit/իզոդինիտը, Cardicet/կարդիկետ-ը, ունեն լայն կիրառում: Ներքին ընդունման դեպքում ամբողջապես ներծծվում են, բայց կենսամատչելիությունը 10-20% է: Կենսաձևափոխումն իրականանում է լյարդում, որի հետևանքով առաջանում է իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատը, որի կենսամատչելիությունը 90% է, և իզոսորբիդ-2-մոնոնիտրատը, որը վերջինիս համեմատ պակաս ակտիվ է: Իզոսորբիդ երկնիտրատի տարբեր դեղապատրաստուկների ազդեցության տևողությունը տատանվում է 3-6 ժամ: Ներկայումս առկա են իզոսորբիդ երկնիտրատի դանդաղ

ձերբագատվող և ավելի երակարատև ազդող՝ ռետարդ դեղաձևերը՝ **Isomak retard/իզոմակ ռետարդ, Cardicet retard/կարդիկետ ռետարդ:**

Իզոսուրբիդ-5-մոնոնիտրատի դեղաձևերը՝ Olicard/օլիկարդը,

Monochinkve/մոնոչինկվեն, Mono Rom retard/մոնո ռոմ ռետարդը, ՄԻՀ-ի բուժման ամենաարդյունավետ միջոցներն են, քանի որ իզոսուրբիդ-5-մոնոնիտրատը չի կենսաձևափոխվում լյարդում, հետևապես օժտված է բարձր կենսամատչելիությամբ (90%) և ազդեցության երկար տևողությամբ (մինչև 24ժ):

Կողմնակի ազդեցությունները

1. Գլխացավ՝ պայմանավորված գլխուղեղի երակների լայնացմամբ, թափանցելիության մեծացմամբ և ներգանգային ճնշման բարձրացմամբ: Այս կողմնակի ազդեցությունը կարելի է թեթևացնել վալիդոլի, կոֆեինի և ցավազրկողների կիրառմամբ: Գլխացավի նկատմամբ զարգանում է ընտելացում:

2. Հաճախասրտություն, որն առաջանում է որպես կոմպենսատոր ռեակցիա ԶՃ իջեցման նկատմամբ, դեղաչափ-կախյալ է: Արտահայտված հաճախասրտության դեպքում ստենոկարդիայի գրոհը կարող է կրկնվել և կամ վատթարանալ /մեծանում է սրտամկանի պահանջը թթվածնի հանդեպ/:

3. Օրթոստատիկ թերճնշում. հաճախակի զարգանում է նիտրատները ուղղահայաց դիրքում կիրառելու դեպքում:

4. Նիտրատների նկատմամբ պարադոքսալ պատասխան, որն արտահայտվում է կրծքային հեղձուկի գրոհների հաճախացմամբ, սրտամկանի իշեմիայի խորացմամբ:

5. Դեղորայքային կախյալություն:

6. Հանման համախտանիշ: Նիտրատներով բուժման հանկարծակի դադարեցումը կարող է հանգեցնել ՍԻՀ-ի ընթացքի վատթարացման, ընդհուպ սրտամկանի սուր ինֆարկտի զարգացում՝ հանման համախտանիշով: Երկարատև ազդեցության նիտրատները և իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի պրեպարատներն առավել հազվադեպ են առաջացնում հանման համախտանիշ:

7. Ընտելացում (խաչաձև): Նիտրատները կանոնավոր ընդունելու դեպքում զարգանում է ընտելացում: Առավել հաճախ ընտելացում առաջանում է կարճատև և միջին ազդեցության նիտրատների կիրառումից: Եթե ընտելացում զարգանալու դեպքում նիտրատների կիրառումը դադարեցվում է ապա, վերջիններիս կլինիկական արդյունավետությունը կարող է վերականգնվել 3-5 օրվա ընթացքում: Խաչաձև ընտելացում զարգանում է օրգանական նիտրատների բոլոր տեսակների նկատմամբ: Իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի նկատմամբ ընտելացումը զարգանում է ավելի դանդաղ:

Նիտրատների նկատմամբ ընտելացումը կարող է զարգանալ **բջջային և համակարգային մակարդակներով:**

Բջջային մակարդակով ընտելացման զարգացման հիմնական մեխանիզմներն են.

- Էնդոթելում վերականգնված գլյուտաթիոնի քանակության նվազումը, քանի որ NO_2 -ից NO խմբի առաջացման ընթացքում կատարվում է գլյուտաթիոնի սուլֆհիդրիլ խմբերի

օքսիդացում՝ դիսուլֆիդային խմբերի առաջացմամբ:
Ընտելացման այս տեսակը կոչվում է «խսկական անոթային»
ընտելացում:

• Ֆոսֆոդիէսթերազի ակտիվացումը և ցԳՄՖ
քայքայման արագացումը:

Համակարգային մակարդակով ընտելացման զարգացման
մեխանիզմներից են.

- սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեկտոր ակտիվա-
ցումը և անոթասեղմիչ միջնորդանյութերի քանակության շատացումը
(կատեխոլամիններ, անգիոտենզին II),
- երիկամների արյունամատակարարման վատթարացումը,
որը հանգեցնում է շրջանառող արյան ծավալի մեծացման:

Նիտրատներին ընտելանալուց խուսափելու նպատակով պետք է
կատարել նիտրատների ճիշտ դեղաչափում. օրվա ընթացքում երկու
դեղաչափերի միջև պետք է լինի առնվազն 10-12 ժամ տևողությամբ
ընդմիջում, և պետք է զուգահեռաբար նշանակվեն սուլֆիհիդրիլ խմբերի
դոնատորներ՝ N-ացետիլցիստեին, մեթիոնին, ԱՓՖ-արգելակիչներ՝
կապտոպրիլ:

Կիրառման ցուցումները

1. կրծքային հեղձուկ
2. քրոնիկական սրտային անբավարարություն, սուր ձախ
փորոքային անբավարարություն՝ զարկերակային թերճնշման բացա-
կայության դեպքերում,

3. ձախ փորոքի սուր ինֆարկտ. եթե չկա ճնշման զգալի անկում, ապա նախապատվությունը տրվում է նիտրոգլիցերինի ն/ե ներմուծմանը,

4. սրտի վիրահատական միջամտություններ, օր.՝ պսակային անոթների պլաստիկա,

5. լեղային խիթ,

6. կերակրափողի սպազմ. նույնիսկ նիտրոգլիցերինի ե/լ կիրառումը կարող է թեթևացնել ցավը:

Նիտրատներով բուժման արդյունավետության ցուցանիշներն են թեթև գլխացավը, սրտի կծկման հաճախականության 7-10 զարկով ավելացումը, սիստոլիկ զարկերակային ճնշման 10-15%-ով իջեցումը, կրծքային հեղձուկի գրոհների հաճախականության և տևողության փոքրացումը, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տանելիության լավացումը:

Molsidomin (Sidnopharm)/մոլսոդոմին (սիդնոֆարմ)

Մոլսիդոմինը սիդնոնիմինի ածանցյալ է:

Ֆարմակոդինամիկան: Մոլսիդոմինի մոլեկուլը պարունակում է NO-ի ֆունկցիոնալ ակտիվ խումբ: Հեմոդինամիկ ազդեցությունները համանման են նիտրատների էֆեկտներին:

Ֆարմակոկինետիկան: Կիրառվում է մարսողական (ազդեցության տևողությունը 12 ժ է), ինչպես նաև ն/ե ճանապարհով:

Կիրառման ցուցումները

1. կրծքային հեղձուկի գրոհի մեղմացում (ե/լ դեղահատերը) և կանխում,

2. քրոնիկական սրտային անաբավարարություն,

3. արյան փոքր շրջանառությունում գերճնշման առկայություն:

Կողմնակի ազդեցություններ: Նիտրատների համեմատ առավել մեղմ արտահայտված գլխացավ և զարկերակային թերճնշում: Ընտելացումը բնորոշ չէ:

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչներ

Հակահեղձուկային ազդեցությամբ օժտված կալցիումական անցուղիների պաշարիչները պաշարում են Lm տեսակի պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիները, որոնք սրտում են, զարկերակիկների և խոշոր զարկերակների հարթ մկաններում:

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչների (ԿԱՊ) հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներն են.

1. Սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցում, որը պայմանավորված է կծկման ուժի և հաճախականության իջեցումով (ֆենիլլալկիլամինային և բենզոտիազեպինային շարքի ԿԱՊ), հետքենվածության նվազեցումով (բոլոր խմբերը):

2. Սրտի արյունամատակարարման բարելավումը, որի հիմքում առկա են պսակային անոթների լայնացումը, դրանց սպազմի վերացումը և կոլատերալ անոթների ֆունկցիայի բարելավումը:

3. Կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցությունը, քանի որ նվազում է կալցիումական իոնների ակտիվացնող ազդեցությունը լիզոսոմալ պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների և ԱԵՖ-ազի վրա:

4. Հակաազրեգանտային և որոշակի հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությունը: Հակաազրեգանտային ազդեցությունը ի հայտ է գալիս ԿԱՊ-երի միայն բարձր դեղաչափեր կիրառելու դեպքում: Թրոմբոցիտներում խախտում են կալցիումական իոնների կինետիկան:

Հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությամբ հատկապես օժտված են Amlodipine/ամլոդիպինը, Isradipine/իսրադիպինը և Lacidipine/լացիդիպինը:

Կողմնակի ազդեցությունները /տե՛ս ՀԳՃԴ բաժինը/

Դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալները, հատկապես կարճատև ազդեցության նիֆեդիպինը, առաջացնում են զարկերակային ճնշման կտրուկ անկում, որը կարող է ավելի խորացնել սրտամկանի իշեմիան հատկապես այն հիվանդների շրջանում, որոնք ունեն պսակային անոթների արտահայտված աթերոսկլերոտիկ ախտահարում: Այս դեպքում կարող է զարգանալ «պսակային անոթների թալանման» համախտանիշը (նկար 11), որի պատճառը սրտամկանի ոչ իշեմիզացված հատվածները մատակարարող առողջ պսակային անոթների լայնացումն է, մինչդեռ իշեմիկ հատվածի արյունամատակարարումը ավելի է վատթարանում, քանի որ ԿԱՊ-երի ազդեցությամբ աթերոսկլերոզով ախտահարված անոթներն ունակ չեն լայնանալու: Թալանման համախտանիշի զարգացումից բացի, նիֆեդիպինը, կտրուկ իջեցնելով զարկերակային ճնշումը, անուղղակի կերպով բարձրացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսը՝ հանգեցնելով հաճախասրտության զարգացման:

Figure 1 shows three types of microfluidic devices (A, B, and C) used for fluid mixing. Each device has a central horizontal channel and two side channels. Red fluid flows from top to bottom, and blue fluid enters from the side. Below each device are two beakers: the left one is full of red fluid, and the right one is empty.

Կալցիումական անցուղիների պաշարիչների կիրառման ցուցումները

- 134

3. Անկայուն կրծքային հեղձուկ. այս դեպքում դիհիդրոպիրիդինային շարքի ԿԱՊ-երը ցանկալի է զուգորդել β-ադրենապաշարիչների հետ: Այս դեպքում նիֆեդիպինի կաճատն ազդեցությամբ դեղաձևերի կիրառումը ցանկալի չէ՝ հնարավոր «թալանման համախտանիշ» զարգանալու պատճառով:

4. Երկրորդային թոքային հիպերտենզիա. հատկապես արդյունավետ է նիֆեդիպինը:

5. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ (բացառությամբ նիֆեդիպինի):

6. Ռեյնոյի համախտանիշ (նիֆեդիպին):

Կալիումական անցուղիներն ակտիվացնող դեղեր

Կալիումական անցուղիներն ակտիվացնում են Nicorandil/նիկորանդիլը, Pinacidil/պինացիդիլը, Cromocalim/կրոմոկալիմը:

Ֆարմակոդինամիկան

Այս դեղերն ակտիվացնում են ԱԵՖ-կախյալ կալիումական անցուղիները, որի հետևանքով կատարվում է բջջից կալիումական իոնների արտահոսք և սրտի հաղորդչական համակարգի, սրտամկանի և անոթների հարթ մկանային բջիջների գերբևեռացում: Գերբևեռացումը զուգորդվում է պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական անցուղիների փակմամբ և դեպի բջիջ կալցիումական իոնների ներթափանցման նվազմամբ:

Կալիումական անցուղիներն ակտիվացնող դեղերի հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- պսակային զարկերակների լայնացումը և պսակային արյունամատաշկարարման բարելավումը,
- ծայրամասային զարկերակների և երակների լանացումը, նախա- և հետքեռնվածության նվազումը,
- նիկորանդիլը, լինելով նաև NO-ի դոնատոր, առավել արտահայտված է լայնացնում երակները և զարկերակիկները (ցԳՄՖ-շատացում): Նիկորանդիլը լայնացնում է ինչպես էպիկարդիալ, այնպես էլ խոր դիմադրողունակ պսակային անոթները, ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Ֆարմակոլոգիկական: Նիկորանդիլը կարելի է օգտագործել ե/լ և ներքին ընդունմամբ: Ե/լ ընդունման դեպքում հեմոդինամիկ ազդեցությունն ի հայտ է գալիս 30ր անց: Կիսատրոհման ժամանակը մեկ ժամ է:

Կողմնակի ազդեցությունները. գլխացավ, գլխապտույտ, թերճնշում, սրտխփոց, արագասրտություն, որոշ ուղեղաբանական խորացում, դիսպեպսիկ երևույթներ:

Կիրառման ցուցումները. կրծքային հեղձուկ, զարկերակային գերճնշում:

3. Առավելապես սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը նվազեցնող դեղեր.

β-ադրենապաշարիչներ

ՄԻՀ-ի բուժման համար β-ադրենապաշարիչները կարևոր են, քանի որ արդյունավետորեն իջեցնում են կրծքային հեղձուկի զրոհների

հաճախականությունը, մեծացնում են հիվանդների ֆիզիկական լարվածության նկատմամբ կայունությունը (տանելիությունը), ինչպես նաև նվազեցնում են հիվանդների պահանջը նիտրատների նկատմամբ:

β-ադրենապաշարիչների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներից են պատկանում՝

1. սրտի կծկման հաճախականության նվազեցումը ինչպես հանգստի, այնպես էլ ֆիզիկական ակտիվության ժամանակ,

2. դիաստոլայի երկարումը և սրտամկանի արյունամատակարարման ժամանակի երկարումը,

3. սրտի կծկման ուժի նվազեցումը,

4. ռենինի սինթեզի ընկճումը, որը հանգեցնում է ծայրամասային անոթների տոնուսի, հետևապես հետբեռնվածության նվազման,

5. զարկերակային ճնշման նվազեցումը (հետբեռնվածության նվազում),

6. ճարպային հյուսվածքում լիպոլիզի ընկճումը, որը սրտամկանում հանգեցնում է ազատ ճարպաթթուների օքսիդացման ընկճման, իսկ այս պրոցեսը պահանջում է ավելի շատ թթվածին, քան գլյուկոզի օքսիդացումը:

Չնայած նրան, որ այս դեղերը չեն հանդիսանում անոթալայնիչներ և դրանց հակահեղձուկային ազդեցությունը հիմնականում պայմանավորված է հեմոդինամիկայիկ ազդեցություններով և սրտի կծկման հաճախության, կծկման ուժի և ՋԸ նվազմամբ, այնուամենայնիվ ենթադրվում է, որ β-ադրենապաշարիչները կարող են առաջացնել պսակային արյունահոսքի

վերաբաշխում ի օգուտ իշեմիզացված միոկարդը՝ շնորհիվ այն բանի, որ իշեմիկ և նորմալ արյունամատակարարմամբ հատվածների կորոնար անոթների դիմադրության վրա դրանց ազդեցությունը միատեսակ չէ։ Սրտամկանի առողջ հատվածներում պսակային անոթների սեղմումը (ոչ սելեկտիվ β -ադրենալաշարիչներ) նպաստում է պսակային արյունահոսքի վերաբաշխմանը դեպի իշեմիկ հատված՝ մետաբոլիկ կարգավորման հաշվին լայնացած անոթներով (CO_2 -ի, H^+ և K^+ իոնների, NO -ի, պրոստագլանդինների, ադենոզինի բաժր խտության պատճառով) (նկար 5)։

Կողմնակի ազդեցությունները (տե՛ս ՀԳՃԴ, ԻՆՀ բաժինները)

1. Ոչ սելեկտիվ β -ադրենալաշարիչները, պաշարելով պսակային անոթների β_2 -ադրենընկալիչները, կարող են վատթարացնել վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի ընթացքը։

2. β -ադրենալաշարիչները, մեծացնելով սրտի վերջնական դիաստոլիկ ծավալը և երկարացնելով արտամղման ժամանակը, կարող են մեծացնել թթվածնի նկատմամբ պահանջը, հետևապես խորացնել կրծքային հեղձուկի ընթացքը։ Այդ իսկ պատճառով ՄԻՀ-ի բուժման ժամանակ ցանկալի է β -ադրենոլաշարիչների զուգակցված կիրառումը հակաանգինալ այլ միջոցների, օրինակ, նիտրատների կամ ԿԱՊ-ի հետ։

ՄԻՀ դեպքում β -ադրենալաշարիչների նշանակման ցուցումները՝

1. կայուն լարվածության ստենոկարդիա,
2. անկայուն ստենոկարդիա (համակցված բուժում՝ այլ հակահեղձուկային դեղերի հետ),
3. սրտամկանի սուր ինֆարկտ, եթե բացակայում են սրտային անբավարարությանը բնորոշ ախտանշանները (համակցված բուժում),

4. հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ:

Վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի դեպքում β -ադրենապաշարիչների կիրառումը **հակացուցված է:**

Բրադիկարդիկ միջոցներ

Այս խմբից են պատկանում՝ Alinidin/ալինիդին, Falipamil/ֆալիպամիլ և համեմատաբար նոր պրեպարատ՝ Ivabradin (Coraxan)/իվաբրադին (կորաքսան):

Ivabradin (Coraxan)

Ֆարմակոդինամիկան: Իվաբրադինի բրադիկարդիկ ազդեցությունը պայմանավորված է սինուսային հանգույցում Na^+/K^+ -ան խառը հոսքի ընկճմամբ (If հոսքի պաշարում, որն ապահովող անցուղիները կոչվում են «հրաշք» անցուղիներ, ակտիվանում են ԳՊ-ի գերբևեռացման փուլում): «Հրաշք» բաց անցուղիներով իվաբրադինը ներթափանցում է և պաշարում անցուղիները, որն արտահայտվում է դանդաղ դիաստոլիկ ապաբևեռացման դանդաղեցմամբ, սինուսային հանգույցի ավտոմատիզմի ընկճմամբ և հազվասրտության առաջացմամբ: Արդյունքում երկարում է դիաստոլան, որը հանգեցնում է սրտի (հատկապես ենթաէնդոկարդիալ հատվածների) արյունամատակարարման ժամանակի երկարացման: Բացի այդ, հազվասրտությունն ինքնին հանգեցնում է սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազման: Իվաբրադինը պսակային անոթների վրա չունի անմիջական ազդեցություն: Սրտի կծկողական և հաղորդչական ֆունկցիայի վրա ազդեցությունը նույնպես բացակայում է: Չի պաշարում β -ադրենալիկալիչները և կալցիումական անցուղիները:

Նշանակման ցուցումներն են ՄԻՀ-ի բոլոր տարատեսակները և քրոնիկական սրտային անբավարարությունը:

Կողմնակի ազդեցություններից են տեսողության անցողիկ խափանումները: Չի առաջացնում հանման համախտանիշ:

3. Գերազանցապես սրտամկանի թթվածնամատակարարումը բարելավող դեղեր

Պսակային մկանահակ անոթալայնիչ դեղեր

Այս խմբից է **Dipiridamol (Curantil)/դիպիրիդամոլը (կուրանտիլը):** Ազդեցության հիմքում առկա է ադենոզինի հետզավթման և ադենոզինդեզամինազ ֆերմենտի ընկճումը: Արդյունքում սրտամկանում շատանում է ադենոզինի քանակությունը, որն էլ օժտված է անոթալայնիչ հզոր ազդեցությամբ (գերազանցապես լայնանում են սրտի դիմադրողունակ անոթները):

Ընկճվում է նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիան ՖԴԷ ֆերմենտի ընկճման և cAMP-ի շատացման, արյան մեջ ադենոզինի խտության և թրոմբոցիտների ադենիլատցիկլազ ֆերմենտի ակտիվության բարձրացման, էնդոթելից Pgl₂-ի ձերբագատման խթանման հաշվին:

Հարկ է նշել, որ պսակային անոթների աթերոսկլերոտիկ բնույթի ախտահարման ժամանակ դիպիրիդամոլը հակահեղձուկային այլ դեղերի համեմատ առավել հաճախ է վատթարացնում իշեմիայի ենթարկված օջախի արյունամատակարարումը(թալանման համախտանիշ), քանի որ առաջացնում է արտերիոլների ոչ ընտրողական լայնացում:

Պսակային անոթների սպազմը ռեֆլեկտոր ճանապարհով վերացնող դեղեր

Validol/վալիդոլ: Մենթոլի 25-30%-անոց լուծույթն է իզովալերիանաթթվի մեթիլային եթերում: Որպես հակահեղձուկային միջոց՝ արդյունավետությունը ցածր է: Հիմնականում կիրառվում է ստենոկարդիայի վաղ փուլերում՝ թեթև աստիճանի գրոհները հանելու նպատակով: Ստենոկարդիայի գրոհների դեպքում վալիդոլի մի քանի կաթիլ կաթեցնում են շաքարի վրա և կիրառում ե/լ կամ ուղղակի օգտագործում են վալիդոլի ենթալեզվային հաբերը և պարկուճները: Բերանի լորձաթաղանթի ընկալիչները գրգռելու միջոցով ռեֆլեկտոր թուլացնում է պսակային անոթների սպազմը: Եթե 2-3ր անց ցավը չի անցնում, ապա վալիդոլը պետք է փոխարինել նիտրոգլիցերինի ենթալեզվային դեղահատով:

Կարդիոպրոտեկտիվ միջոցներ

Trimetazidine (Preductal)/տրիմետազիդինը (պրեդուկտալ) բարելավում է կարդիոմիոցիտների էներգետիկ բալանսը՝ առանց հեմոդինամիկայի վրա էական ազդեցության: Տրիմետազիդինը իշեմիայի դեպքում կանխում է կարդիոմիոցիտներում ԱԵՖ-ի անբավարարության զարգացումը, քանի որ ընկճում է 3-կետոացիլ CoA թիոլազ ֆերմենտը, որի հետևանքով ընկճվում է ճարպաթթուների բետա-օքսիդացումը: Այս ամենը հանգեցնում է գլյուկոզի օքսիդացման ակտիվացմանը, որի դեպքում էլ պահանջվում է ավելի քիչ թթվածին: Ուստի էներգագոյացումն ընթանում է թթվածնի համեմատաբար քիչ ծախսով, քանի որ ճարպաթթուների

օքսիդացման միջոցով ստացվող էներգիայի համար անհրաժեշտ է ավելի շատ թթվածին: Դեղը վերացնում է ներքջային ացիդոզը և ցուցաբերում է հակաօքսիդանտային ակտիվություն, քանի որ խթանում է գլյուտաթիոնպերօքսիդազի ակտիվությունը, որն ընկճում է լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացումը:

Ֆարմակոկինետիկան: Կիրառվում է օրական երկու անգամ, ուտելու ընթացքում:

Կիրառման ցուցումներն են ՄԻՀ-ի բոլոր դրսևորումները:

Ranolazine (Ranexa)/ռանոլազին (ռանեքսա): Նոր սերնդի կարդիոպրոտեկտոր է: Բացի 3-կետոացիլ CoA թիոլազ ֆերմենտը ընկճելուց, ընկճում է նաև նատրիումական իոնների ուշ հոսքը, որի արդյունքում նվազում է կալցիումական իոնների մուտքը դեպի բջիջ:

Կիրառվող դեղերի ցուցակը

Isosorbide dinitrate 5.0, 20, 30, 40մգ դեղահատեր, 2.5, 5մգ ենթալեզվային դեղահատեր

Isosorbide mononitrate 10, 20մգ դեղահատեր, extended-release 30, 60, 120մգ դեղահատեր

Nitroglycerin 0.3, 0.4, 0.6մգ ենթալեզվային դեղահատեր

Amlodipine 2.5, 5, 10մգ դեղահատեր

Diltiazem 30, 60, 90, 120մգ դեղահատեր

Nifedipine 10, 20մգ պարկուճներ

Verapamil 40, 80, 120մգ դեղահատեր

Preductal MR 35մգ դեղահատեր

Ranexa 500, 1000մգ դեղահատեր

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1. Օրգանական նիտրատները՝

ա) նվազեցնում են առավելապես սրտամկանի՝ թթվածնի պահանջարկը և չեն ազդում սրտամկանի արյունամատակարարման վրա

բ) լավացնում են սրտամկանի արյունամատակարարումը և չեն նվազեցնում սրտամկանի՝ թթվածնի պահանջարկը

գ) նվազեցնում են սրտամկանի՝ թթվածնի պահանջարկը և լավացնում են սրտամկանի արյունամատակարարումը

դ) ուղղակիորեն մեծացնում են սրտամկանի կծկելիությունը

2. Օրգանական նիտրատների ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմներն են բոլորը, ԲԱՑԻ՝

ա) NO-ի առաջացումը

բ) ցիտոգոլային գուանիլատցիկլազի ակտիվացումը

գ) cGMP քանակի շատացումը,

դ) միոզինի թեթև շղթաների կինազի ակտիվացումը

3. Կալիումական մղանցքերը ակտիվացնող դեղերը թուլացնում են անոթների հարթ մկանները, քանի որ առաջացնում են՝

ա) K-ական մղանցքերի բացում և K⁺ իոնների արտահոսքի ուժգնացում, հիպերպոլյարիզացիայի առաջացում, Ca²⁺ իոնների մուտքի արգելակում

բ) K-ական մղանցքերի փակում և K⁺ իոնների արտահոսքի ընկճում, հիպերպոլյարիզացիայի առաջացում, Ca²⁺ իոնների մուտքի արգելակում

գ) ընկճում են ցիտոգոլային գուանիլատցիկլազի ակտիվությունը

դ) ընկճում են ցիտոգոլային ադենիլատցիկլազի ակտիվությունը

4. Նիտրոգլիցերինի կիրառման ցուցումներն են՝

1. ստենոկարդիայի բոլոր տեսակները

2. Ռեյնոյի համախտանիշը

3. քրոնիկական սրտային անբավարարությունը, որը չի զուգորդվում արտահայտված հիպոտենզիայով

4. սրտամկանի ձախփորոքային սուր ինֆարկտը

ա) 1,2,3 բ) 1,3,4 գ) 1,2,4 դ) բոլորը

Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
Ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱ

Ուսումնական ձեռնարկ
III կուրսի ուսանողների համար

Երևան 2019-2020

Ընդհանուր ֆարմակոլոգիա

Դեղաբանությունը՝ ֆարմակոլոգիան ("pharmakon"- դեղ և "logos" - գիտություն) ուսումնասիրում է կենսաբանական համակարգերի հետ դեղերի փոխազդեցությունը:

Դեղերը կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ են, որոնք կիրառվում են տարբեր հիվանդությունների ախտորոշման, կանխարգելման և բուժման նպատակներով:

Դեղաբանությունը ուսումնասիրում է դեղերի՝

- ազդեցությունը
- ազդեցության մեխանիզմները
- ազդեցության տեղակայումը
- դեղաչափի և կենսաբանական ազդեցության միջև կապը
- քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ազդեցության միջև կապը
- ներծծումը, տեղաբաշխումը, կենսաձևափոխումը, արտազատումը և պահեստավորումը:

Դեղաբանության հիմնական բաժիններն են՝

Ֆարմակոկինետիկան ուսումնասիրում է դեղերի ներծծումը, տեղաբաշխումը, կենսաձևափոխումը, արտազատումը և պահեստավորումը:

Ֆարմակոդինամիկան ուսումնասիրում է դեղերի կենսաբանական էֆեկտները, նրանց տեղակայումը, ազդեցության մեխանիզմները:

Դեղաբանության բաժիններն են նաև.

- ընդհանուր դեղաբանությունը, որն ուսումնասիրում է դեղերի ֆարմակոդինամիկայի և ֆարմակոդինետիկայի ընդհանուր օրինաչափությունները.
- մասնավոր դեղաբանությունը, որն ուսումնասիրում է որոշակի դեղաբանական խմբերի և առանձին դեղերի ֆարմակոդինամիկան և ֆարմակոդինետիկան

Դեղաձևեր և դեղերի ներմուծման ուղիները

Դեղաձևեր

Դեղաձևը դեղանյութի գործնական օգտագործման համար նախատեսված հարմար ձևն է որը համապատասխան եղանակով օրգանիզմ ներմուծելիս առաջացնում է բնորոշ ազդեցություն:

Դեղանյութերը կարող են ստացվել քիմիական սինթեզի կամ դեղորայքային հումքի մշակման միջոցով: Դեղորայքային հումք կարող են հանդիսանալ բույսերը, կենդանիները, տարբեր օրգանները կամ հյուսվածքները, հանքանյութերը, բակտերիաները և սնկերը:

Ըստ կոնսիստենցիայի տարբերում են հետևյալ դեղաձևերը՝

- **կարծր** (հաբեր, պատիճներ, փոշիներ, գրանուլներ, դրաժեններ, պաստեղներ, լիոֆիլիզատներ)
- **փափուկ** (քսուք, նրբաքսուք, գել, մածուկ, մոմիկներ, սպեղանի)
- **հեղուկ** (լուծույթ, սուսպենզիա, էմուլսիա, ոգեթուրմ, ջրաթուրմ, եփուկ, խառնուրդներ, լոսիոններ, մզվածքներ)

➤ **գազային** (ինհալյացիոն դեղաձևեր)

Նույն դեղանյութը կարող է արտադրվել և նշանակվել տարբեր դեղաձևերով:

Դեղը կարող է ներառել մեկ կամ մի քանի դեղանյութ:

Դեղի որակը, կազմը և ստանդարտացման մեթոդները կանոնակարգող ձեռնարկը կոչվում է **դեղագիրք /Ֆարմակոպեա/ (pharmakon`դեղ և poeio`կատարում եմ):** Ֆարմակոպեայում նկարագրված են դեղանյութերի ֆիզիկո-քիմիական հատկությունները, նշված են դեղերի քննության քիմիական, ֆիզիկոքիմիական, ֆարմակոլոգիական և կենսաբանական տարրատեսակները, դեղի որակի գնահատման եղանակները: Ֆարմակոպեայի պահանջները պարտադիր են դեղեր պատրաստող, պահպանող և ընդունող բոլոր հիմնարկությունների համար:

Ֆարմակոպեայի ցուցումներով դեղագործարաններում արտադրվող դեղերը կոչվում են **օֆիցինալ:** Այն դեղերը, որոնք պատրաստվում են դեղատանը՝ ըստ բժշկի դեղատոմսի, կոչվում են **մագիստրալ:**

Դեղատունը (apotheka,officina) բժշկական հաստատություն է, որտեղ պահպանում և բաց են թողնում դեղեր, ինչպես նաև պատրաստում են առանձին դեղաձևեր: Դեղերը լինում են ազատ վաճառքի և հսկվող:

Դեղատոմսը բժշկի գրավոր պատվերն է դեղագործին որոշակի անձի համար, համապատասխան դեղաչափով և քանակով որոշակի դեղաձև բաց թողնելու վերաբերյալ՝ նշելով տվյալ դեղի օգտագործման եղանակները (ընդունման ուղին, միանվագ դեղաչափը, ընդունման հաճախականությունը): Դեղատոմսը հանդիսանում է բժշկական և իրավաբանական կարևոր փաստաթուղթ, ուստի այն ձևակերպվում է համաձայն դեղատոմսերի ձևակերպման կանոնների և վավերացվում է բժշկի ստորագրությամբ և անձնական կնիքով:

Կարծր դեղաձևեր

Կարծր դեղաձևերին են պատկանում հաբերը, պատիճները, փոշիները, գրանուլները, դրաժեները, պաստեղները, լիոֆիլիզատները:

Դեղահատեր (Tabuletta)

Դեղահատեր դեղաչափված կարծր/պինդ դեղաձևեր են, որոնք ստացվում են գործարանային պայմաններում դեղանյութի կամ դեղորայքային և օժանդակ նյութերի խտացման միջոցով: Դրանք հիմնականում նախատեսված են **ներքին ընդունման համար** (per os), սակայն որոշ դեպքերում կարող են կիրառվել ենթամաշկային իմպլանտացիայի կամ հեշտոցային ուղիով օգտագործման համար:

Հաբերը հիմնականում ունեն փոքր չափեր, հարթ եզրեր: Ըստ ձևի կարող են լինել կլոր, օվալաձև, քառակուսի, ուղղանկյուն, եռանկյունաձև: Դրանք կարող են լինել թաղանթապատ՝ դեղանյութի ձերքագատումը օրգանիզմի խիստ որոշակի միջավայրում ապահովելու համար: Մեծ չափեր ունեցող հաբերը կիրառվում են ներքին՝ նախապես լուծելով ջրում:

Հաբերի ստացման ժամանակ որպես օժանդակ նյութեր օգտագործում են շաքար, օսլա, կակաո, տալկ, նատրիումի հիդրոկարբոնատ, նատրիումի քլորիդ և այլն:

Հաբերը կարող նաև կիրառվել ծամելու միջոցով, կամ ենթալեզվային/ենթաայտային (բերանի խոռոչում կազմալուծվող), ինչի շնորհիվ արագանում է ազդեցության մեկնարկը և հեշտանում կիրարոման եղանակը:

Գոյություն ունեն այսպես կոչված «**թշշան**», **դյուրալույծ** հաբեր, որոնք նախապես լուծվում են ջրում: Այս հաբերը թաղանթապատ չեն և իրենց մեջ պարունակում են միացություններ (կիտրոնաթթու, խաղողաթթու, քիկարբոնատներ), որոնք ջրային միջավայրում անջատում են ածխածնի երկօքսիդ:

Պատիճներ (Capsulae)

Պատիճը ներքին օգտագործման համար նախատեսված հատուկ դեղաձև է, որն իրենից ներկայացնում է դեղաչափված փոշենման, մածուկանման, հատիկավոր կամ հեղուկ դեղաձևերի համար նախատեսված զետեղարան:

Պատիճներով սովորաբար քողարկվում են տհաճ համ, հոտ ունեցող և զրգոփչ ազդեցությամբ դեղերը:

Տարբերում ենք ժելատինային և պոլիմերային պատիճներ:

Ժելատինային պատիճներն իրենց հերթին լինում են՝

- փափուկ կամ էլաստիկ (Capsulase gelatinosae mollies s.elasticae)
- կարծր (Capsulae gelatinosae durae)
- կափարիչով (Capsulae gelatinosae operculate)

Փափուկ և կարծր պատիճները լինում են գնդաձև, ձվաձև կամ երկարավուն:

Կափարիչով պատիճները իրենցից ներկայացնում են մի կողմից բաց, իսկ մյուս կողմից փակ գլաններ, որոնք տեղադրված են միմյանց մեջ:

Դրանք կարող են լինել թափանցիկ, կիսաթափանցիկ և ոչ թափանցիկ:

Ստամոքսահյութի ազդեցությամբ պատիճները տարրալուծվում են՝ ձերբազատելով դեղանյութը: Սակայն գոյություն ունեն նաև ստամոքսահյութի նկատմամբ կայուն պատիճներ,

Դրաժե (Dragee)

Դրաժեն դեղաչափված կարծր դեղաձև է, որը նշանակվում է ներքին ընդունման համար: Շաքարային շերտով պատված դեղահատեր են:

Հեղուկ դեղաձևեր

Հեղուկ դեղաձևերին են պատկանում լուծույթները, սուսպենզիաները, էմուլսիաները, ոգեթուրմերը, ջրաթուրմերը, եփուկները, խառնուրդները,

լուսիոնները, մզվածքները: Լուծույթները կարող են օրգանիզմ ներմուծվել տարբեր ուղիներով:

Լուծույթներ (Solutio)

Լուծույթը լուծվող նյութից (պինդ, հեղուկ, գազային) և լուծիչներից կազմված համասեռ հեղուկն է: Ըստ լուծիչի բնույթի լուծույթները դասակարգվում են՝

- **ջրային** (թորած ջուր)
- **սպիրտային** (70%, 90%, 95% էթիլ սպիրտ)
- **յուղային** (վազելին,զեյթունի ձեթ,դեղձի յուղ)
- **գլիցերինային:**

Լուծույթները նախատեսված են արտաքին օգտագործման, ներքին ընդունման և ներարկումների համար:

Արտաքին օգտագործման լուծույթներ

(Solutio pro usum externum)

Արտաքին օգտագործման լուծույթներին են պատկանում ողողման, լվացումների, ցնցողման համար նախատեսված լուծույթները (դուրս են գրվում 50-500մլ ծավալով), ինչպես նաև աչքի,ականջի և քթի կաթիլները (դուրս են գրվում 10-30մլ ծավալով):

Ներքին ընդունման լուծույթներ

(Solutio pro usum internum)

Ներքին ընդունման լուծույթներին են պատկանում ջրաթուրմերը, եփուկները, ոգեթուրմերը, սուսալենգիաները և այլն:Ներքին ընդունման լուծույթները դուրս են գրվում հատուկ չափավորված գդալներով և ներարկիչներով:

Լուծույթներ ներարկումների համար

(Solutio pro injectionibus)

Ներարկումների համար նախատեսված լուծույթները պետք է լինեն՝

- մանրէազերծ,
- ապիրոգեն,
- կայուն,
- մեխանիկական խառնուրդներից զուրկ,
- երբեմն նաև իզոտոնիկ:

Ներարկումների համար նախատեսված լուծույթները կարող են ներարկվել ներմաշկային, ենթամաշկային, միջմկանային, ներերակային, ներզարկերակային, էպիդուրալ, սուբարախնոիդալ, ներհոդային և այլն: Ներերակային ներմուծման համար նախատեսված լուծույթները լինում են միայն ջրային, միջմկանային ներարկմանը՝ ջրային, յուղային, նաև սուսպենզիաներ, ենթամաշկային ներմուծման լուծույթները՝ ջրային:

Ներարկումների համար նախատեսված լուծույթները արտադրվում են ամպուլաներով, սրվակներով, նախապես լիցքավորված ներարկիչների, որոնք դեղաչափված են (պարունակում են սովորոքար մեկ կամ մի քանի դեղաչափ) և ինֆուզիոն պարկերի տեսքով:

Ներարկումների համար նախատեսված դեղերը կարող են նաև արտադրվել ոչ թե լուծույթի ձևով, այլ լիոֆիլիզատի կամ փոշու և առանձին լուծիչի տեսքով: Այս դեպքում անհրաժեշտ է լիոֆիլիզատը կամ փոշին լուծել լուծիչի մեջ և ստանալ ներարկման համար նախատեսված լուծույթը:

Փափուկ դեղաձևեր

Փափուկ դեղաձևերին են պատկանում քսուքները, նրբաքսուքները, գելերը, մածուկները, մոմիկները, սպեղանիները:

Քսուքներ (Unguentum)

Քսուքները համասեռ, չդեղաչափված, փափուկ դեղաձևեր են, որոնք պատրաստվում են դեղանյութերի և օժանդակ նյութերի խառնումից: Օժանդակ նյութը այլ կերպ նաև անվանում են քսուքային հիմք՝ ձև տվող, **constituens** : Քսուքային հիմք կարող են ծառայել կենդանական ճարպերը, նավթի վերամշակման արդյունքում ստացվող որոշ արգասիքներ, որոշ սինթետիկ նյութեր, սակայն առավել հաճախ օգտագործվում են վազելինը, լանոլինը և այլն:

Նրբաքսուքներ (Cremes)

Նրբաքսուքները, ի տարբերություն քսուքների, ավելի քիչ մածուցիկ են, քանի որ իրենց կազմում պարունակում են ջուր և տարբեր բնույթի յուղեր: Նրբաքսուքները ավելի արագ են ներծծվում, սակայն ներթափանցման խորությունն ավելի փոքր է, ինչը հնարավորություն է տալիս նրանց կիրառել սուր պրոցեսների դեպքում:

Մոմիկներ (Suppositorium)

Մոմիկները դեղաչափված փափուկ դեղաձևեր են, որոնք սենյակային ջերմաստիճանում պինդ են, սակայն հալվում են մարմնի ջերմաստիճանի պայմաններում:

Տարբերում են **ուղիղ աղիքային** (suppositoria rectalia), **հեշտոցային մոմիկներ** (suppositoria vaginalia) և **ցուպիկներ** (bacilli):

Դեղամոմիկները կազմված են դեղանյութից և ձև տվող նյութերից: Որպես ձև տվող նյութ կարող են ծառայել կակաոյի յուղը, բուտիրոլը, ժելատինա-գլիցերինային և օժառա-գլիցերինային նյութերը: Այս նյութերը

- հալվում են մարմնի ջերմաստիճանում,
- չունեն գրգռող և թունավոր հատկություններ,

- չեն փոխազդում դեղանյութերի հետ,
- լորձաթաղանթից գրեթե չեն ներծծվում:

Դեղամոմիկները օգտագործվում են ինչպես տեղային, այնպես էլ համակարգային ազդեցություն ստանալու նպատակով:

Դեղերի ներմուծման ուղիները

Դեղերի ներմուծման ուղին պայմանավորում է դեղերի էֆեկտի հասունացման արագությունը, արտահայտվածությունը և տևողությունը: Առանձին դեպքերում ներմուծման ուղին որոշում է նաև դեղի ազդեցության բնույթը:

Գոյություն ունեն դեղերի ներմուծման ուղիների երկու հիմնական խմբեր՝

- **մարսողական՝** ստամոքս-աղիքային համակարգի միջոցով, որի տարրատեսակներն են՝ ներքին ընդունման ուղին (per os), ենթալեզվային (sublingual), ենթայտային (transbuccal), 12-մատնյա աղիով (per duodenum) և ուղիղ աղիքային (per rectum) ներմուծման ուղիները
- **հարմարսողական՝** շրջանցելով մարսողական համակարգը: Այս ուղղուն են պատկանում 1) ներարկումները (ենթամաշկային, միջմկանային, ներերակային, ներզարկերակային, ներոսկրային, դեպի տարբեր խոռոչներ՝ ներսրտային, ներհոդային, ներորովայնային, ներթոքամզային, սուբարախնոիդալ, էպիդուրալ), 2) շնչառման (ինհալացիոն) ուղին և 3) տեղային՝ մաշկի և տարբեր տեղակայման լորձաթաղանթների միջոցով (բերանի, քթի, աչքի, հեշտոցի և այլն):

Ղեղերի ներմուծման մաքսողական ուղիներ

Ներքին ընդունման ուղի (per os)

Տվյալ ուղու առավելություններն են հարմարությունը և պարզությունը, ներծծման մեծ մակերեսը (ղեղերի ներծծումը հիմնականում իրականանում է բարակ աղիներում, որտեղ նաև արյունամատակարարումն է առատ), ինչպես նաև այն, որ չի պահանջվում բուժանձնակազմի մասնակցություն, հատուկ հարմարություններ և ղեղերի մանրէազերծում:

Ներքին ընդունման ուղիով ղեղերի ներմուծման **թերություններն են՝** ստամոքս-աղիքային համակարգում որոշ ղեղերի չեզոքացման հնարավորությունը նախքան համակարգային արյունահոսք անցնելը՝ (սննդի բաղադրամասերի հետ չներծծվող կոմպլեքսների հնարավոր գոյացմամբ, ստամոքսահյութի, աղեստամոքսային համակարգի ֆերմենտների, լորձի մուցինի, լեղու ազդեցությամբ), աղիներից արյուն ներծծվելուց հետո լյարդային ֆերմենտների ազդեցությանը ենթարկվելը (վերջիններիս ազդեցության տակ դեղի որոշ մասը կարող է քայքայվել և չեզոքանալ, որի արդյունքում համակարգային արյունահոսք է անցնում դեղի ներմուծված դեղաչափի միայն մի մասը: Այս գործընթացը կոչվում է **լյարդով առաջին անցման էֆեկտ**: Բացի վերոնշյալից ներքին ընդունման ուղիով անհնար է ղեղերի ներմուծումը անգիտակից, անգուսպ փսխումներով, ինչպես նաև ստամոքս-աղիքային համակարգի որոշ հիվանդություններով (օր.՝ մալաբսորբցիայի համախտանիշով) հիվանդներին: Թերություններից են նաև բերանի խոռոչի, ստամոքսի

լորձաթաղանթի վրա որոշ դեղերի գրգռիչ ազդեցությունը և ազդեցության զարգացման դանդաղ հասունացումը:

Ներքին ընդունման ճանապարհով դեղերը նշանակվում են համակարգային (ռեգորբտիլ) և տեղային (այն դեղերը, որոնք աղիների լուսանցքից չեն կարող ներծծվել) ազդեցություն ստանալու նպատակով:

Ենթալեզվային և ենթալայտային ուղիներ – այս դեպքում ներծծումը տեղի է ունենում բավականին արագ: Դեղերն անմիջապես անցնում են համակարգային արյան շրջանառություն՝ շրջանցելով ստամոքս-աղիքային համակարգի ֆերմենտները և լյարդը: Այս ուղիները նախատեսված են լիպոֆիլ, բարձրակտիվ դեղերի համար, որոնց դեղաչափերը փոքր են:

Ենթալեզվային և ենթալայտային ուղիներով դեղերը կիրառվում են համակարգային և տեղային ազդեցություն ստանալու համար:

Ռուղենալ ուղին հազվադեպ է կիրառվում: Այս դեպքում դեղը զոնդի միջոցով անմիջապես ներմուծվում է 12-մատնյա աղու խոռոչ:

Ուղիղ աղիքային ուղի (per rectum) – ուղիղ աղիքով ներմուծելիս դեղերի մի մասը անմիջապես ներծծվում է ստորին սիներակի համակարգ՝ շրջանցելով լյարդը, իսկ մյուս մասը դոներակային համակարգով անցնում է լյարդ, որտեղ և մասամբ կենսաձևափոխվում է: Այս դեպքում ներծծման արդյունավետությունը սահմանափակվում է փոքր մակերեսով և լորձաթաղանթի հետ շփման կարճատևությամբ: Ուղիղ աղիքով դեղերը կարելի է օգտագործել լուծույթների (հոգնա), մոմիկների, հատուկ ուղիղ աղիքային պատիճների միջոցով՝ ինչպես տեղային, այնպես էլ ռեգորբտիլ (համակարգային) ազդեցություն ստանալու նպատակով:

Դեղերի ներմուծման հարմարստողական ուղիներ

Ներարկումներ – ներարկման ամենատարածված ուղիներն են ներմաշկայինը, ենթամաշկայինը, միջմկանայինը և ներերակայինը: Դեղի ազդեցությունն արագ է զարգանում ներերակային, ավելի դանդաղ՝ միջմկանային և ենթամաշկային ներարկումների ժամանակ: Ներարկման համար նախատեսված դեղերը պետք է լինեն մանրէազերծ, իզոտոնիկ, ֆիզիոլոգիական pH-ով, տեղային գրգռիչ ազդեցությունից զուրկ:

Ենթամաշկային չեն ներարկում անոթների արտահայտված կծկում առաջացնող դեղեր՝ հյուսվածքների մեռուկացումից խուսափելու նպատակով: Ենթամաշկային ներարկվող դեղի ծավալը չպետք է գերազանցի 2մլ, իսկ միջմկանայինը՝ 5 մլ-ը: **Ներերակային** կարելի է ներմուծել ավելի մեծ ծավալով հեղուկներ, ընդ որում ներմուծումը կարող է կատարվել դանդաղ՝ կաթիլային կամ արագ՝ շիթային կամ կոտորակային ճանապարհներով: Ներերակային ներմուծում են միայն ջրային լուծույթներ, իսկ ենթամաշկային և միջմկանային՝ նաև յուղային: Ներերակային չի կարելի ներմուծել կախույթներ և յուղային լուծույթներ (Էմբոլիայի վտանգ), արյան համակարգային մակարդում կամ հեմոլիզ առաջացնող դեղեր:

Միջմկանային կարելի է ներարկել նաև կախույթներ, որոնք յուղային լուծույթների նման ստեղծում են դեպոններ, ինչն ապահովում է դեղի դանդաղ ներծծում ներմուծման տեղից և երկարաձգված ազդեցություն:

Ներմաշկային ներարկումները հիմնականում կատարվում են են ախտորոշիչ, կոսմետիկ, ինչպես նաև տեղային անզգայացման նպատակներով:

Ներզարկերակային ներմուծումը թույլ է տալիս տվյալ զարկերակի անոթավորման շրջանում ստեղծել դեղի բարձր խտություն: Այս ճանապարհով երբեմն ներմուծում են հակաուռուցքային դեղեր, որոնց համակարգային թունայնությունը նվազեցնելու նպատակով սեղմում են երակները՝ դժվարացնելով արյան արտահոսքը տվյալ շրջանից: Ներզարկերակային ներարկում են նաև ռենտգեն-կոնտրաստային միացություններ, ինչը հնարավորություն է ընձեռնում որոշել ուռուցքի, թրոմբի, անոթի նեղացման կամ անևրիզմալի ճշգրիտ տեղակայումը:

Ներխոռոչային ներարկումների ամենալայն կիրառվող տարրատեսակներն են **ներհոդային, ներթոքամզային, ներսրտապարկային**, ինչպես նաև **ներսրտային** ներարկումները, որոնք գերազանցապես կիրառվում են ինչպես ախտորոշիչ, այնպես էլ բուժիչ նպատակներով: **Ներսրտային** ներմուծման դեպքում համապատասխան դեղը անմիջականորեն ներ է մուծվում ձախ փորոքի խոռոչ՝ միայն սրտի հանկարծակի կանգի դեպքում:

Ենթակարծրենային, էպիդուրալ, սուբօքցիպիտալ ներմուծում – այս դեպքում դեղը անմիջապես ներմուծվում է ուղեղի թաղանթների տակ, կիրառում են այն դեպքում երբ դեղը արյուն-ուղեղային պատնեշով վատ է թափանցում: Ներմուծվող դեղի ծավալը պետք է լինի փոքր, որպեսզի չփոփոխվի ներգանգային ճնշումը (եթե ներմուծվում է 1մլ-ից ավելի

ծավալով դեղ, նույն քանակության լիկվոր պետք է դուրս բերվի օրգանիզմից):

Բոլոր ներարկումների բացասական կողմերն են դրանց համեմատական բարդությունը, ինչը պահանջում է բուժանձնակազմի մասնակցություն, ինչպես նաև ցավոտությունը և դեղերի մանրէազերծ լինելու պահանջը:

Շնչառում (ինհալյացիա) – այս ճանապարհով կարող են կիրառվել գազային նյութեր, հեշտ ցնդող հեղուկներ, ինչպես նաև աերոզոլներ: Ինհալյացիոն ուղիով դեղերը ներմուծվում են ինչպես տեղային (օր.՝ հակաբորբոքային, բրոնխալայնիչ), այնպես էլ՝ ռեզորբտիվ ազդեցություն (օր.՝ ընդհանուր անզգայացում) ստանալու նպատակով: Ալվեոլների և մազանոթների շփման մեծ մակերեսը հնարավորություն է տալիս ստանալու դեղերի արագ համակարգային ազդեցություն: Ազդեցության արտահայտվածության աստիճանը կախված է ներշնչվող գազային խառնուրդում նյութի խտությունից: Ներծծման արագությունը կախված է շնչառական ծավալից, ալվեոլների ակտիվ մակերեսից և դրանց թափանցելիությունից, ինչպես նաև արյան մեջ դեղի լուծելիությունից և արյունահոսքի արագությունից:

Ինհալյացիոն ուղիով դեղերի ներմուծման թերություններն են ճշգրիտ դեղաչափման դժվարությունը և շնչառական ուղիների լորձաթաղանթի վրա որոշ դեղերի անմիջական գրգռիչ ազդեցությունը:

Մաշկային ներմուծումը ապահովում է դեղերի տեղային (օր.՝ հակասնկային) և համակարգային ազդեցություն (չվնասված մաշկի

միջոցով լիպոֆիլ դեղերի ներմուծում, որոնք թափանցում են արյան մեծ շրջանառություն):

Շատ դեղեր կիրառվում են նաև աչքի, ականջի, քթի կաթիլների ձևով՝ տեղային ազդեցություն ստանալու նպատակով:

Ֆարմակոկինետիկա

Դեղերի ներծծումը

Ներմուծումից հետո դեղերի ներծծումը՝ կենսաբանական թաղանթների հաղթահարումն է, որի արդյունքում դեղերը անցնում են համակարգային արյան շրջանառություն:

Ներծծման արագությունը և ծավալը կախված է դեղերի ֆիզիկոքիմիական հատկություններից (լուծելիություն, մասնիկների չափեր, ագրեգատային հատկություն և այլն), խտությունից, ներծծող մակերեսից և անոթավորման աստիճանից:

Բջջաթաղանթներով դեղերի անցումը իրականանում է պասիվ և ակտիվ տեղափոխման մեխանիզմներով:

- **Պասիվ տեղափոխման մեխանիզմներին** են պատկանում՝ պասիվ դիֆուզիան, հեշտացված դիֆուզիան և ֆիլտրացիան, որոնք ընթանում են առանց էներգիայի ծախսի:

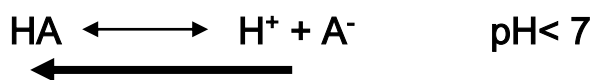
- **Ակտիվ տեղափոխման մեխանիզմներին** են պատկանում՝ ակտիվ փոխադրումը և պինոցիտոզը, որոնք ընթանում են էներգիայի ծախսով:

Պասիվ դիֆուզիան դեղերի անցումն է թաղանթներով՝ շնորհիվ լիպիդային երկշերտում վերջիններիս լուծման: Այս մեխանիզմով

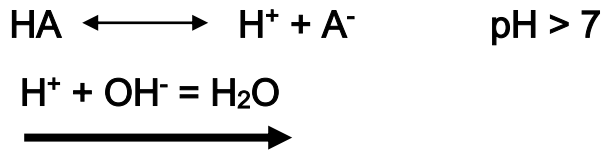
ներծծվում են լիպոֆիլ, չլիցքավորված դեղերը: Դիֆուզիայի շարժիչ ուժն է խտության աստիճանականությունը /գրադիենտը/՝ թաղանթներով դեղերի անցումն իրականանում է բարձր խտությունից ցածր խտության ուղղությամբ՝ մինչև թաղանթի երկու կողմերում խտությունների հավասարումը: Այս գործընթացն իրականանում է առանց էներգիայի օգտագործման: Դիֆուզիայի արագությունն ուղիղ համեմատական է դեղի լիպոֆիլությանը:

Դեղերի մեծամասնությունը թույլ էլեկտրոլիտներ են (թույլ թթուներ կամ թույլ հիմքեր), որոնք ներծծման միջավայրում դիսոցվում են: Հայտնի է, որ դիսոցումը դարձելի գործընթաց է, ինչը ենթադրում է միջավայրում ինչպես իոնների, այնպես էլ՝ չեզոք մոլեկուլների առկայություն: Լիպիդային երկշերտով կարող են թափանցել միայն չեզոք մոլեկուլներ, հետևաբար, որքան ցածր է էլեկտրոլիտների դիսոցման հաստատունը, այնքան ավելի բարձր է նրանց ներծծվելու հատկությունը: Իսկ դիսոցման հաստատունը կախված է էլեկտրոլիտի բնույթից (ֆիզիկոքիմիական հատկություններից) և միջավայրի pH-ից:

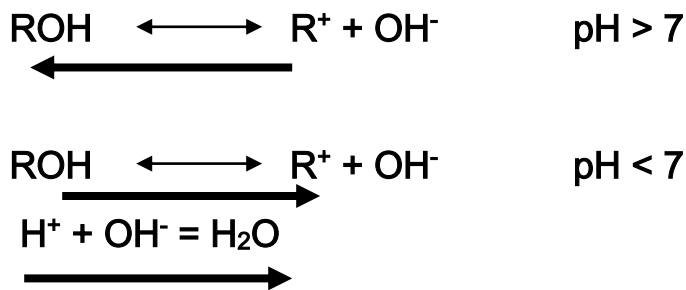
Այսպես, թույլ թթուների համար թթվային միջավայրում դիսոցման հավասարակշռությունը շեղված է ձախ՝ դեպի չեզոք մոլեկուլների առաջացումը, հետևապես, թույլ թթուները թթվային միջավայրից ավելի լավ են ներծծվում (օր.՝ ստամոքսից, բորբոքման օջախից, որտեղ զարգանում է ացիդոզ):



Հիմնային միջավայրում (աղիներ) թույլ թթուները հիմնականում գտնվում են իոնիզացված վիճակում, այդ իսկ պատճառով վատ են ներծծվում՝



Թույլ հիմքերի համար հիմնային միջավայրում հավասարակշռությունը շեղված է դեպի չեզոք մոլեկուլների առաջացման կողմը: Այդ իսկ պատճառով նման նյութերը լավ են ներծծվում հիմնային և վատ՝ թթվային միջավայրում:



Պասիվ դիֆուզիայի միջոցով չեզոք մոլեկուլների ներծծումը կախված է դրանց կազմի մեջ մտնող ֆունկցիոնալ խմբերի թթվահիմնային հատկություններից:

Հեշտացված դիֆուզիան դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ, որոնք, կապվելով դեղի հետ, տեղափոխում են վերջինիս բջջաթաղանթով՝ խտության գրադիենտի ուղղությամբ և առանց ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսի:

Ֆիլտրացիան բջջաթաղանթի ծակոտիներով և միջբջջային ճեղքերով դեղերի թափանցումն է լուծված վիճակում: Այս գործընթացը ևս իրականանում է առանց էներգիայի ծախսի: Ֆիլտրացիայի շարժիչ ուժերն են միջավայրի հիդրոստատիկ և օսմոտիկ ճնշումները: Այս մեխանիզմով ներծծվում են ցածր մոլեկուլային զանգվածով հիդրոֆիլ միացությունները (օր.՝ միզանյութը, որոշ իոններ): Ֆիլտրացիան կախված է ծակոտիների և միջբջջային ճեղքերի չափերից, որոնք տարբեր հյուսվածքներում տարբեր են: Հետևապես, տարբեր հյուսվածքներից ներծծման աստիճանը տարբեր է: Այսպես, հիդրոֆիլ միացությունները վատ են ներծծվում աղիներից, որտեղ էպիթելի միջբջջային ծակոտիները շատ փոքր են և բացարձակապես չեն թափանցում ուղեղի մազանոթներից, որտեղ միջբջջային ծակոտիները բացակայում են:

Ակտիվ փոխադրումը դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ: Դրանք, դեղի հետ կապվելով, վերջինիս տեղափոխում են բջջաթաղանթով: Այս գործընթացն ընթանում է ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսով: Փոխադրիչի հետ դեղի կապման գործընթացը դարձելի է և փոխադրումից հետո դեղ-սպիտակուց կոմպլեքսը դիսոցվում է, սպիտակուցն ազատվում է և տեղափոխում է դեղի այլ մոլեկուլ:

Ակտիվ փոխադրումը բնորոշվում է ընտրողականությամբ (որոշակի սպիտակուցներ կարող են կապել և տեղափոխել միայն որոշակի դեղեր), մրցակցության հնարավորությամբ (երկու դեղ կարող են մրցակցել միևնույն փոխադրիչ համակարգով տեղափոխվելու համար), հազեցվածությամբ (ակտիվ փոխադրումը դանդաղում է ազատ սպիտակուց-փոխադրիչների քանակի նվազմանը զուգահեռ), խտության

գրադիենտի ուղղությանը հակառակ ընթանալու հնարավորությամբ և էներգիայի ծախսով (ակտիվ փոխադրման արագությունը իջնում է նաև այն դեպքում, երբ էներգետիկ պաշարները հյուծվում են):

Պինդցիտոզի ժամանակ տեղի է ունենում բջջաթաղանթի ներփքում՝ բշտիկի գոյացմամբ: Վերջինս լցված է հեղուկով, որը կարող է պարունակել կլանված բարձրամոլեկուլային միացություններ: Այնուհետև բշտիկը տեղափոխվում է բջջի հակառակ մակերես, որին հաջորդում է վերջինիս արտազատումը բջջից դուրս /էկզոցիտոզ/: Այս գործընթացը ևս պահանջում է էներգիա:

Դեղերի փոխադրումը բջջաթաղանթներով կարգավորվում է նաև հատուկ սպիտակուցների միջոցով, որոնք սահմանափակում են դեղերի ներծծումը և նպաստում օրգանիզմից դրանց դուրս բերմանը: Այս սպիտակուցներից է P-գլիկոպրոտեինը: Այն տեղակայված է ուղեղի մազանոթների էնդոթելային բջիջներում, աղիների լորձաթաղանթում, երիկամային խողովակներում, հեպատոցիտներում, ընկերքային և տեստիկուլյար բջիջներում և նշված բջիջներին պաշտպանում է օտարածին նյութերի ազդեցությունից:

Վերոնշյալ փոխադրող մեխանիզմներն ունեն համընդհանուր բնույթ և գործում են ոչ միայն դեղերի ներծծման, այլև տեղաբաշխման և արտազատման ժամանակ:

Դեղերի կենսամատչելիություն

Դեղերի կարևոր ֆարմակոկինետիկ բնորոշումներից է կենսամատչելիությունը՝ դեղի ներմուծված դեղաչափի այն մասը, որն

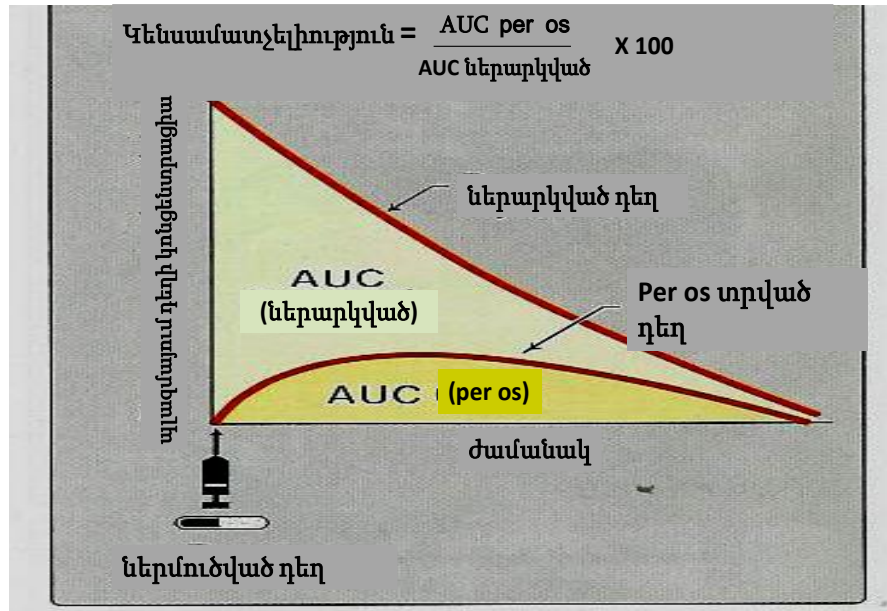
անցում է արյան ընդհանուր շրջանառություն՝ անփոփոխ վիճակում:
Քանակապես այն արտահայտվում է արյան մեջ անփոփոխ դեղի
քանակության և դեղի ներմուծված քանակության հարաբերությամբ՝
արտահայտված տոկոսներով:

$$B = (D^*/D) \times 100\%,$$

որտեղ D^* – արյան մեջ չփոփոխված դեղի քանակությունն է, D –
ներմուծված դեղի քանակությունը:

Դեղի կենսամատչելիությունը կախված է ներմուծման ուղուց (ներ-
երակային ներմուծման դեպքում այն առավելագույնն է), դեղաձևից
(ներքին ընդունման դեպքում լուծույթների, կախույթների
կենսամատչելիությունը ավելի բարձր է, քան՝ դեղահատերինը,
դրաժեներինը), դեղերի ֆիզիկա-քիմիական առանձնահատկություններից,
ստամոքս-աղիքային համակարգի ֆերմենտների ակտիվությունից,
լյարդային մետաբոլիզմից:

Կենսամատչելիության մասին դատում են նաև չափելով արյան մեջ
դեղի խտության փոփոխության ժամանակային կախվածությունն
արտահայտող կորի տակ ընկած մակերեսը (AUC):



Նկար 1. H.P. Rang et al. Pharmacology 2003

Որոշում են նաև պլազմայում առկա ազատ դեղի առավելագույն խտությունը (C_{max}) և այն ժամանակը, որն անհրաժեշտ է այդ խտության հասունացման համար (T_{max}): /Նկար 1. /

Դեղերի տեղաբաշխում

Դեղերն արյունից տեղաբաշխվում են օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում: Այս կամ այն հեղուկ միջավայրում դեղի առավելագույն տեղաբաշխման քանակական ցուցանիշն է տեղաբաշխման թվացյալ ծավալը (V_d): V_d արտացոլում է հեղուկի այն ենթադրյալ ծավալը, որում դեղը տեղաբաշխվում է հավասարաչափ՝ ստեղծելով պլազմայում իր խտությանը հավասար խտություն՝

$Vd = D/C$, որտեղ D -ն օրգանիզմում դեղի ընդհանուր քանակն է, C -ն՝ դեղի խտությունը արյան պլազմայում:

Եթե Vd կազմում է մոտ $3L$, ապա դեղը գերազանցապես տեղաբաշխված է արյան պլազմայում, երե Vd կազմում է մինչև $15L$ ՝ դեղը գերազանցապես տեղաբաշխված է արյան պլազմայում և արտաբջջային հեղուկում, իսկ եթե Vd $15L$ -ից բարձր է՝ ապա դեղը գերազանցապես տեղաբաշխված է ներբջջային հեղուկում:

Արյունից դեպի հյուսվածքներ դեղի թափանցման գործընթացը կախված է՝

- ***հյուսվածքներում արյունահոսքի արագությունից*** – ներերակային ներարկման դեպքում սկզբնական ժամանակահատվածում դեղի առավելագույն խտությունը ստեղծվում է այն օրգաններում, որոնք ունեն առատ անոթավորում (գլխուղեղ, սիրտ, լյարդ, երիկամներ, թոքեր, ներզատիչ գեղձեր): Դեղերը ավելի դանդաղ են տեղաբաշխվում այն օրգաններում, որոնք ունեն սակավ անոթավորում, օր.՝ ճարպային հյուսվածք, մաշկ:

- ***դեղերի լիպոֆիլությունից*** – դեղերի մեծամասնությունը բավական հեշտ անցնում է մազանոթների պատով, բացառություն են կազմում միայն արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ կապված դեղերը: Հիդրոֆիլ դեղերը, անցնելով մազանոթների պատի միջբջջային ճեղքերով, հայտնվում են ինտերստիցիալ հեղուկում, որտեղից բջջաթաղանթների սպիտակուցաֆոսֆոլիպիդային թաղանթներով կարող են անցնել միայն համապատասխան փոխադրիչների մասնակցությամբ, այսինքն, հիդրոֆիլ դեղերը հիմնականում տեղաբաշխվում են անհավասարաչափ, արյան

պլազմայում և ինտերստիցիալ հեղուկում: Լիպոֆիլ դեղերը հեշտությամբ անցնում են թե՛ անոթների էնդոթելով, թե՛ բջջաթաղանթներով և տեղաբաշխվում են հավասարաչափ:

- *արյուն-հյուսվածքային պատնեշներից*, որոնք դեղերը պետք է հաղթահարեն: Դրանց են պատկանում մազանոթների պատերը, արյուն-ուղեղային, արյուն-ակնային, ընկերքային պատնեշները:

Շատ դեղերի անցումը արյուն-ուղեղային պատնեշով դժվարացած է, ինչը պայմանավորված է ուղեղի մազանոթների կառուցվածքային առանձնահատկություններով: Ի տարբերություն այլ օրգանների՝ գլխուղեղի մազանոթներում բացակայում են միջբջջային ճեղքերը: Գլխալ բջիջներն արտաքինից պատում են ուղեղային մազանոթները՝ ստեղծելով լրացուցիչ լիպիդային թաղանթ: Հետևապես, այստեղ գործում են ներծծման միայն երկու մեխանիզմները՝ պասիվ դիֆուզիան և ակտիվ տրանսպորտը:

Հիդրոֆիլ բնեռացված դեղերը վատ են անցնում արյուն-ուղեղային պատնեշով, իսկ լիպոֆիլ նյութերը՝ հեշտությամբ:

Արյուն-ուղեղային պատնեշով դեղերի անցումը սահմանափակվում է նաև այստեղ առկա ֆերմենտային պատնեշի միջոցով: Այն ներկայացված է մազանոթների պատերում տեղակայված ֆերմենտներով, որոնք, քայքայելով տարբեր միացություններ, սահմանափակում են վերջիններիս մուտքը գլխուղեղ:

Ակնարյունային պատնեշը առանձնացնում է մազանոթային արյունը ներակնային հեղուկից: Այս պատնեշով հեշտությամբ ներթափանցում են լիպոֆիլ դեղերը:

Ընկերքային պատնեշն առանձնացնում է մոր և պտղի արյան շրջանառությունները: Ընկերքային պատնեշով կարող են անցնել սպիտակուցների հետ չմիացած լիպոֆիլ դեղեր, մինչդեռ խիստ բնեռացված միացությունները պտղի արյունահոսք հիմնականում չեն անցնում: Ընկերքային պատնեշով դեղերի տեղափոխման մեխանիզմներն են պասիվ դիֆուզիան, հեշտացված դիֆուզիան, ակտիվ փոխադրումը, պինոցիտոզը: Ընկերքային պատնեշի թափանցելիությունն ավելի բարձր է, քան արյուն-ուղեղային և ակն-արյունային պատնեշներինը:

Դեղերի պահեստավորում

Օրգանիզմում շրջանառող դեղերը, մասամբ կապվելով, առաջացնում են արտաբջջային և ներբջջային դեպոններ /պահեստներ/: Արտաբջջային դեպոններից են արյան պլազմայի սպիտակուցները, որոնց հետ մի շարք դեղեր բավականաչափ լավ են կապվում, ընդ որում այս վիճակում դեղերը ակտիվ չեն, չեն կարող անցնել կենսաբանական պատնեշներով, հասնել իրենց թիրախներին և արտազատվել: Արտաբջջային դեպոններից են նաև շարակցական և ոսկրային հյուսվածքները:

Որոշ դեղեր մեծ քանակներով կարող են կուտակվել բջջային դեպոններում՝ կապվելով սպիտակուցների, նուկլեոպրոտեիդների և ֆոսֆոլիպիդների հետ: Այս տեսակետից հատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում ճարպային հյուսվածքը, որտեղ կարող են կուտակվել լիպոֆիլ դեղերը:

Դեղերի պահեստավորումը, որպես կանոն, տեղի է ունենում դարձելի կապերի առաջացմամբ: Հյուսվածքային դեպոններում գտնվելու ժամանակը

տարբեր դեղերի համար խիստ տարբեր է: Պահեստավորումն ուղեկցվում է դեղերի ազդեցության տևողության երկարացմամբ, բացի այդ կարող է նպաստել տարբեր կողմնակի ազդեցությունների զարգացմանը:

Դեղերի էլիմինացիա

Էլիմինացիան կենսաձևափոխման և/կամ արտազատման ճանապարհներով դեղերի կամ նրանց մետաբոլիտների հեռացումն է օրգանիզմից:

Դեղերի կենսաձևափոխում

Կենսաձևափոխումը (դեղերի մետաբոլիզմ) օրգանիզմի ֆերմենտների ազդեցությամբ դեղերի քիմիական վերափոխումն է, որի արդյունքում դրանք վերածվում են օրգանիզմից հեշտությամբ հեռացող միացությունների: Ըստ էության, կենսաձևափոխման արդյունքում լիպոֆիլ դեղերը վեր են ածվում ավելի հիդրոֆիլ միացությունների, ինչի արդյունքում թուլանում է երիկամային խողովակներից դրանց հետներծծումը: Օրգանիզմից առանց փոփոխման հեռանում են միայն բարձր հիդրոֆիլությամբ օժտված դեղերը, իսկ լիպոֆիլ դեղերից՝ ինհալյացիոն անզգայացնողները:

Դեղերի կենսաձևափոխման մեջ կարևորագույն դեր են խաղում լյարդի միկրոսոմալ ֆերմենտները, որոնք գուրկ են սուբստրատային ընտրողականությունից և իրականացնում են տարբեր կառուցվածքի լիպոֆիլ դեղերի քիմիական վերափոխումը: Հիդրոֆիլ դեղերի կենսաձևափոխումն իրագործում են լյարդի, աղիների, թոքերի,

երիկամների ոչ միկրոսոմալ, ինչպես նաև արյան պլազմայի ֆերմենտները:

Կենսաձևափոխման արդյունքում հնարավոր են դեղերի դեղաբանական ակտիվության հետևյալ փոփոխությունները՝

- դեղերի մեծամասնությունը լիովին կամ մասամբ կորցնում է իրենց դեղաբանական ակտիվությունը, այսինքն, սահմանափակվում է դեղի ազդեցության տևողությունը

- կենսաձևափոխման ընթացքում կարող են առաջանալ ավելի ակտիվ արգասիքներ, որոնց ակտիվությունը կարող է գերազանցել ներմուծվող դեղի ակտիվությանը

- որոշ դեղեր, ինքնին օժտված չլինելով դեղաբանական ակտիվությամբ, կենսաձևափոխման արդյունքում վերածվում են ակտիվ արգասիքների (նմանատիպ դեղերը կոչվում են նախադեղեր)

- եզակի դեպքերում կենսաձևափոխումը կարող է բերել բարձր թունայնությամբ արգասիքների առաջացման, դեղի ազդեցության բնույթի փոփոխության, ինչպես նաև մեկ ակտիվ միացությունից մյուսի առաջացման:

Տարբերում են կենսաձևափոխման գործընթացի երկու փուլ՝

- **նյութափոխանակային ձևափոխում** (ոչ սինթետիկ կամ I փուլի ռեակցիաներ), ինչի արդյունքում դեղերը ենթարկվում են օքսիդացման, վերականգնման, հիդրոլիզի, ցիկլացման, դեցիկլացման

- **կոնյուգացիա** (սինթետիկ կամ II փուլի ռեակցիաներ), ինչի արդյունքում դեղերը կամ առաջին փուլից գոյացած իրենց մետաբոլիտները ենթարկվում են գլյուկուրոնացման, մեթիլացման,

ացետիլացման, սուլֆատացման, ինչպես նաև կարող են միանալ գլիցինին և գլյուտաթիոնին:

Որոշ դեղեր կարող են փոխել այլ դեղերի նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվությունը: Այն դեղերը, որոնք ընկճում են դեղերի նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվությունը կոչվում են կենսաձևափոխման ընկճողներ, իսկ վերոհիշյալ ֆերմենտների ակտիվությունը բարձրացնող դեղերը կոչվում են կենսաձևափոխման մակաժիչներ:

Դեղերի արտազատում

Դեղերի արտազատումն իրականանում է մեզի, լեղու (կղանքի), արտաշնչվող օդի, թթի, քրտինքի և մայրական կաթի միջոցով:

1) Մեզի միջոցով դեղերի կամ դրանց արգասիքների արտազատումը իրականանում է կծիկային քամազատման (ֆիլտրացիա), խողովակային հետներծծման և սեկրեցիայի միջոցով:

Կծիկային քամազատման արագություն (GFR – glomerular filtration rate): Սովորական մազանոթների համեմատ՝ կծիկային մազանոթների ծակոտիները ավելի լայն են: Բոլոր ազատ, սպիտակուցների հետ չկապված, ոչ մեծ մոլեկուլային կշռով ինչպես հիդրոֆիլ, այնպես էլ լիպոֆիլ միացությունները այստեղ ենթարկվում են ֆիլտրման: Բարձրամոլեկուլային միացությունները չեն ենթարկվում ֆիլտրման: Ֆիլտրման գործընթացի արդյունավետությունը կախված է արյան պլազմայում դեղի խտությունից, արյան օսմոտիկ ճնշումից և երիկամային արյունահոսքի արագությունից:

Խողովակային հետներծծում – ֆիլտրման ենթարկված լիպոֆիլ միացություններն կարող են հետներծծվել դեպի արյուն: Ռեաբսորբցիան ընթանում է երիկամային խողովակներում՝ պասիվ դիֆուզիայի միջոցով: Հետներծծման գործընթացը շատ դեպքերում կախված է խողովակային հեղուկի pH-ից: Նորմայում մեզի pH-ը տատանվում է 5-8 սահմաններում: Ինչպես արդեն նշվել է, թույլ հիմքերը ավելի լավ են ներծծվում թույլ հիմնային միջավայրից, հետևապես թթվային pH-ի պայմաններում դրանց արտազատումը կլինի ավելի արտահայտված: Եվ հակառակը, մեզի հիմնային միջավայրում օրգանիզմից հեշտությամբ կհեռանան թթվային միացությունները:

Խողովակային սեկրեցիա – իրականանում է պրոքսիմալ խողովակներում, ակտիվ փոխադրման միջոցով՝ փոխադրիչ սպիտակուցների մասնակցությամբ: Ընդ որում, տարբեր դեղեր կարող են միմյանց հետ մրցակցել նույն փոխադրիչի համար, այսինքն՝ մի դեղի առկայությունը կարող է ընկճել այլ դեղերի սեկրեցիան:

2) Լեղու միջոցով դեղերը արտազատվում են ֆիլտրման և ակտիվ սեկրեցիայի մեխանիզմներով: Արդյունքում տվյալ դեղը հայտնվում է աղիներում, որտեղից արտազատվում է կղանքով կամ կրկին ենթարկվում է հետներծծման՝ մասնակցելով էնտերոհեպատիկ շրջանառությանը:

3) Դեղերի արտազատումը կարող է իրականանալ նաև թոքերով (գազային և հեշտ ցնդող նյութեր), թքա-, քրտնա- և արցունքագեղձերով, լակտացիայի շրջանում՝ նաև կաթնագեղձերով: Դեղերի էլիմինացիայի արագությունը քանակապես բնորոշվում է մի քանի ցուցանիշներով, որոնցից ամենակարևորներն են կիսաադուրսբերման ժամանակը ($T_{1/2}$),

Էլիմինացիայի արագության հաստատունը (K_{elim}) և քլիրենսը (մաքրումը - Cl):

Կիսադուրսերման ժամանակն այն ժամանակն է, որի ընթացքում արյան պլազմայում դեղի խտությունը նվազում է կիսով չափ: Այս ցուցանիշն օգնում է ընտրելու դեղի անհրաժեշտ դեղաչափը և ընդունման հաճախականությունը՝ արյան պլազմայում դեղի կայուն խտության պահպանման համար:

Էլիմինացիայի արագության հաստատունն (K_{elim}) արտացոլում է օրգանիզմից դեղի արտազատման արագությունը:

Քլիրենսը (մաքրումը - Cl) արյան պլազմայի այն ծավալն է, որն ամբողջովին մաքրվում է դեղից միավոր ժամանակում:

Դեղերի մեծամասնությունը ենթարկվում է առաջին կարգի կինետիկայի օրենքներին: Այս դեպքում Էլիմինացիայի արագությունը ժամանակի ընթացքում հաստատուն չէ, բայց ուղիղ համեմատական է պլազմայում դեղի խտությանը: Առաջին կարգի կինետիկայի գործընթացների ժամանակ դեղի ցանկացած խտության դեպքում $T_{1/2}$ -ը հաստատուն մեծություն է:

Եթե Էլիմինացիայի արագությունը կախված չէ արյան պլազմայում դեղի խտությունից (օր.՝ Էլիմինացիայի արագության մեծացումը սահմանափակված է մետաբոլիզմին մասնակցող ֆերմենտի քանակով), ապա Էլիմինացիան տեղի է ունենում ըստ զրոյական կարգի կինետիկայի օրենքների: Այդ դեպքում Էլիմինացիայի արագությունը հաստատուն է, իսկ $T_{1/2}$ -ը՝ ոչ:

Ֆարմակոդինամիկա

Ֆարմակոդինամիկան ուսումնասիրում է դեղերի ազդեցության մեխանիզմները, ինչպես նաև կենսաբանական էֆեկտները:

Դեղի ազդեցությամբ օրգանիզմում դիտարկվող տեղաշարժերը կոչվում են դեղերի էֆեկտներ, իսկ տվյալ էֆեկտի զարգացման եղանակը՝ ազդեցության մեխանիզմ:

Դեղերի ազդեցության մեխանիզմները

Դեղերի ազդեցության թիրախ կարող են հանդիսանալ ֆերմենտները, ընկալիչները, իոնային մղանցքները, տրանսպորտային համակարգերը, գեները և այլն: Բացի այդ դեղերի ազդեցությունը կարող է հիմնված լինել նաև դեղերի ֆիզիկոքիմիական հատկությունների վրա:

Ելնելով վերոնշյալից՝ դեղերի ազդեցությունը կարող է իրականանալ հետևյալ մեխանիզմներով.

1. Ֆիզիկոքիմիական մեխանիզմ – հիմնված է դեղերի ֆիզիկոքիմիական հատկությունների վրա, ինչպիսիք են ադսորբող հատկությունը, օսմոտիկ ակտիվությունը, ռադիոակտիվությունը և այլն:

2. Քիմիական մեխանիզմ – իրագործվում է դեղերի կողմից արտաբջջային պարզ քիմիական վերափոխումների միջոցով, որոնց թվին են պատկանում չեզոքացման ռեակցիաները (օր.՝ ստամոքսի աղաթթվի չեզոքացումը), թթվայնացումը կամ հիմնայնացումը (օր.՝ պլազմայի բուֆերային համակարգի հետ փոխազդեցությունը, կամ մեզի pH-ի փոփոխումը), օքսիդացումը (հերբիցիդների, ալկալոիդների ապակ-տիվացում), կոմպլեքսագոյացումը (ծանր մետաղների կապում):

3. Ֆերմենտային մեխանիզմ – հիմնված է դեղերի կողմից օրգանիզմում բիոքիմիական վերափոխումները կատալիզող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխման վրա: Ֆերմենտների ակտիվությունը բարձրացնող դեղերը կոչվում են խթանիչներ: Դեղի կողմից ֆերմենտի ակտիվության բարձրացումն իրականանում է համապատասխան սուբստրատի նկատմամբ ֆերմենտի խնամակցության բարձրացման կամ էլ ֆերմենտի նոր մոլեկուլների սինթեզի (ֆերմենտների մակածում) շնորհիվ: Ֆերմենտներին ապակտիվացնող դեղերը կոչվում են ընկճողներ (օր.՝ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերն ընկճում են ՅՕԳ ֆերմենտի ակտիվությունը): Ընկճումը կարող է լինել ոչ սպեցիֆիկ, երբ դեղի ազդեցությամբ տեղի է ունենում բոլոր ֆերմենտների սպիտակուցների բնափոխում, որոնց հետ շփվում է տվյալ դեղը: Ընկճումը համարվում է սպեցիֆիկ, երբ դեղը, ընտրողաբար միանալով որոշակի ֆերմենտների հետ, ընկճում է նրանց: Սպեցիֆիկ ընկճումը իր հերթին լինում է մրցակցային և ոչ մրցակցային: Մրցակցային ընկճումը կարող է լինել դարձելի և անդարձելի: Դարձելի, մրցակցային ընկճման դեպքում դեղը և ընդերածին նյութը մրցակցում են միմյանց հետ ֆերմենտի նույն կատալիտիկ կենտրոնի հետ միացման համար, սակայն ընդերածին սուբստրատի բավարար խտության դեպքում այն նորից կարող է դուրս մղել դեղը ֆերմենտից և կապվելով ֆերմենտի հետ, վերականգնել վերջինիս ակտիվությունը: Ոչ դարձելի մրցակցային ընկճման դեպքում դեղը և ընդերածին նյութը նորից մրցակցում են միմյանց հետ ֆերմենտի նույն կատալիտիկ կենտրոնի հետ միացման համար, սակայն այս դեպքում դեղի և ֆերմենտի միջև ստեղծվող կապը այնքան ամուր է (կովալենտ

կապ) կամ դեղի ֆերմենտի նկատմամբ խնամակցությունը այնքան բարձր է, որ ընդերածին նյութը ի վիճակի չէ դուրս մղելու դեղին և ֆերմենտատիվ ակտիվությունը հնարավոր է վերականգնել միայն ֆերմենտի նոր մոլեկուլների սինթեզից հետո: Ոչ մրցակցային ընկճման դեպքում դեղը միանում է ֆերմենտի ալոստերիկ կենտրոնի հետ՝ իջեցնելով ֆերմենտի խնամակցությունը ընդերածին նյութի նկատմամբ:

4. Ընկալիչային մեխանիզմ – իրագործվում է սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ դեղերի ընտրողաբար միացման միջոցով: Ընկալիչները բջիջների ակտիվ բաղադրատարրեր են, որոնց հետ ընդերածին նյութի կամ դեղի փոխազդեցության դեպքում տեղի են ունենում ընկալիչի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ և մեկնարկվում է բիոքիմիական և ֆիզիոլոգիական վերափոխումների կասկադ, ինչն ի վերջո հանգեցնում է ֆիզիոլոգիական պատասխանի (ընդերածին նյութի դեպքում) կամ դեղաբանական էֆեկտի զարգացման (դեղի դեպքում): Այն նյութերը, որոնք օժտված են խնամակցությամբ (աֆինիտետ) և հետևաբար կարող են ընտրողաբար կապվել որոշակի ընկալիչների հետ կոչվում են լիգանդներ:

Ընկալիչները լինում են թաղանթային (բջջի մակերեսին) և ներբջջային (ցիտոպլազմայում, կորիզում): Ընկալիչի հիմնական ֆունկցիան է սպեցիֆիկ լիգանդի մոլեկուլի ճանաչումը և ազդանշանի փոխանցումը՝ հետագա բջջային պատասխանի զարգացմամբ: Ընկալիչներն ունեն ճանաչող դոմեն և էֆեկտոր դոմեն, որտեղ և տեղի են ունենում ընկալիչի ակտիվացմանը և հետագա պատասխանի ձևավորմանը հանգեցնող փոփոխությունները: Գնաճող դոմենից

էֆէկտորին ազդանշանի հաղորդման մեխանիզմից կախված՝ տարբերում են ընկալիչների 4 տարրատեսակ՝

- **Իոնային անցուղիների հետ համակցված ընկալիչներ:** Թաղանթային ընկալիչներ են, որոնց հետ դեղի միացման դեպքում ազդանշանային մոլեկուլի միջոցով տեղի են ունենում տարբեր իոնային անցուղիների թափանցելիության փոփոխություններ, ինչի արդյունքում փոխվում է թաղանթային պոտենցիալը (լիզանդ – կախյալ իոնային անցուղիներ):

- **Ֆերմենտների հետ համակցված ընկալիչներ:** Թաղանթային ընկալիչներ են՝ կազմված արտաբջջային ճանաչող և ներբջջային կատալիտիկ դոմեններից: Կատալիտիկ դոմենն օժտված է ֆերմենտատիվ, հիմնականում՝ թիրոզինկինազային ակտիվությամբ: Ազդանշանային մոլեկուլները, կապվելով ընկալիչի հետ, ակտիվացնում են թիրոզինկինազը, ինչի ազդեցությամբ տեղի է ունենում ներբջջային սպիտակուցների ֆոսֆորիլացում և դրանց ակտիվության փոփոխություն:

- **G-սպիտակուցների հետ համակցված ընկալիչներ:** Թաղանթային ընկալիչներ են, որոնցից ազդանշանի հաղորդումը դեպի էֆէկտոր միջնորդավորված է GTP-ակտիվացվող սպիտակուցներով (G-սպիտակուցներ): G-սպիտակուցները բաղկացած են 3 ենթամիավորներից (α , β , γ) և հիմնականում միմյանցից տարբերվում են α -ենթամիավորներով: Կախված α - ենթամիավորից տարբերում են Gs-, Gi-, Go-, Gq-սպիտակուցներ: Ոչ ակտիվ վիճակում G-սպիտակուցի α -ենթամիավորը միացած է GDP-ի հետ: Լիզանդի հետ ընկալիչի միացումից հետո, G-սպիտակուցի α -ենթամիավորը ազատվում է GDP-ից, ինչը հնարավորություն է տալիս α -ենթամիավորին միանալու GTP-ի հետ:

Արդյունքում G-սպիտակուցից ճեղքվում է α -ենթամիավորը GTP-ի հետ միասին: α -GTP կոմպլեքսը, կախված α -ենթամիավորից, կարգավորում է կամ ադենիլատցիկլազի, կամ ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվությունը կամ էլ իոնային անցուղիների անցանելիությունը: Ազդանշանն ավարտվում է GTP-ի հիդրոլիզով, ինչի արդյունքում առաջանում է G-սպիտակուց α -ենթամիավոր - GDP ելակետային ոչ ակտիվ կոմպլեքսը:

G-սպիտ.	Թիրախը և ազդանշանային ուղին
Gs	Ադենիլատցիկլազի ակտիվացում $\rightarrow$ gԱՄՖ խտության բարձրացում, Ca^{2+} - ական անցուղիների բացում
Gi	Ադենիլատցիկլազի ընկճում $\rightarrow$ gԱՄՖ խտության նվազում, K^{+} - ական անցուղիների բացում
Go	Ca^{2+} - ական անցուղիների փակում
Gq	Ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացում $\rightarrow$ ինոզիտոլ եռֆոսֆատի և դիացիլգլիցերոլի քանակի շատացում

Ադենիլատցիկլազի ակտիվացումը հանգեցնում է ԱԵՖ-ից երկրորդային մեսենջեր gԱՄՖ-ի գոյացմանը: Վերջինս ակտիվացնում է պրոտեինկինազ A-ն (PKA), որն էլ ֆոսֆորիլացնում և փոխում է բազմաթիվ ֆերմենտների, իոնային անցուղիների, փոխադրիչ և կառուցվածքային սպիտակուցների ակտիվությունը:

Ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացումը հանգեցնում է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների հիդրոլիզի, ինչի արդյունքում առաջանում են երկրորդային մեսենջերներ ինոզիտոլեոֆոսֆատը (IP3) և դիացիլգլիցերոլը (DAG): IP3-ը նպաստում է ներբջջային պահեստներից Ca^{2+} իոնների արտահանմանը ցիտոպլազմա, իսկ DAG-ը, Ca^{2+} իոնների առկայության պայմաններում, բարձրացնում է պրոտեինկինազ C-ի (PKC) ակտիվությունը: Բացի այդ, ցիտոպլազմային Ca^{2+} իոնները, միանալով կալմոդուլինի հետ, առաջացնում են Ca^{2+} - կալմոդուլին կոմպլեքսը (CAM): PKC-ն և CAM-ը մասնակցում են բջջային այնպիսի պատասխանների իրականացմանը, ինչպիսիք են կծկումը, սեկրեցիան և այլն:

Ակտիվացած G-սպիտակուցները կարող են բացել կամ փակել նատրիումական, կալցիումական և կալիումական իոնների մղանցքները:

Սովորաբար մեկ ընկալիչը կարող է համակցված լինել մի քանի G-սպիտակուցների, իսկ յուրաքանչյուր G-սպիտակուցը՝ մի քանի ֆերմենտների կամ իոնային անցուղիների հետ, ինչի արդյունքում տեղի է ունենում էֆեկտի ուժեղացում՝ **ամպլիֆիկացիա**:

- *ԴՆԹ-ի տրանսկրիպցիան կարգավորող* ընկալիչները ներբջջային ընկալիչներ են, որոնք, կապվելով լիգանդի հետ, փոփոխում են ֆունկցիոնալ ակտիվ սպիտակուցների սինթեզը:

5. Իոնային մեխանիզմ – դեղերն անմիջականորեն կարող են փոխազդել պոտենցիալ- կախյալ իոնային անցուղիների հետ և փոխել իոնային հոսքերը: Նմանատիպ դեղերին են պատկանում Ca^{2+} -ական, Na^{+} -ական և K^{+} -ական անցուղիներն ակտիվացնող և պաշարող դեղերը:

6. **Գենային մեխանիզմ**, որոշ դեղեր կարող են ուժեղացնել, թուլացնել կամ դադարեցնել այն գեների էքսպրեսիան, որոնց ախտածագումնաբանական նշանակությունն ապացուցված է:

7. **Փոխադրիչային մեխանիզմ** – որոշ դեղեր կարող են ներգործել փոխադրիչ սպիտակուցների վրա, որոնք բջջաթաղանթով փոխադրում են ընդերածին բևեռացած մոլեկուլներ, իոններ կամ փոքր հիդրոֆիլ նյութեր:

Դեղերի դասակարգումն ըստ ընկալիչների հետ միացման բնույթի

Ընկալիչների հետ կապվելու դեղի ունակությունը կոչվում է **խնամակցություն՝ աֆինիտետ**: Դեղի միացումը ընկալիչների հետ՝ դեղ-ընկալիչ կոմպլեքսի առաջացումով, իրականանում է տարբեր բնույթի քիմիական կապերի առաջացմամբ, ինչպիսիք են կովալենտ, ջրածնային, իոնային, վան-դեր-վալսյան, դիպոլ-դիպոլային կամ իոն-դիպոլային փոխազդեցության տարրատեսակները: Կովալենտ կապի առկայության պայմաններում դեղ-ընկալիչ կոմպլեքսը շատ կայուն է, չի դիսոցվում և դեղի ազդեցությունը անդարձելի է: Այլ բնույթի կապերի առկայության պայմաններում դեղ-ընկալիչ կոմպլեքսը ժամանակի ընթացքում դիսոցվում է, կոմպլեքսի կայունությունը արտահայտվում է դիսոցման հաստատունով՝ K_d (դեղանյութի այն խտությունն է, որի պայմաններում ընկալիչների կեսը կապված են դեղի հետ): Որքան K_d փոքր է, այնքան բարձր է դեղի խնամակցությունը տվյալ ընկալիչի նկատմամբ:

Ընկալիչի հետ դեղի միացումը կարող է ուղեկցվել ընկալիչի կոնֆորմացիոն փոփոխություններով, որին հաջորդում է ընկալիչի ակտիվացումը և որոշակի էֆեկտի զարգացումը: Այս դեպքում դեղն օժտված է **ներքին ակտիվությամբ**: Որոշ դեպքերում դեղի միացումը ընկալիչի հետ չի զուգորդվում ընկալիչի ակտիվացմամբ (դեղը օժտված չէ ներքին ակտիվությամբ):

Ըստ **խնամակցության և ներքին ակտիվության** ցուցաբերման դեղերը դասակարգվում են՝

- **Ազոնիստներ** (համագդիչ, միմետիկ)՝ խնամակցությամբ և ներքին ակտիվությամբ օժտված միացություններ են: Դրանք միանում են ընկալիչի ակտիվ կենտրոնի հետ, ակտիվացնում են ընկալիչը և առաջացնում են ընդերածին լիգանդի ազդեցությանը համանման էֆեկտ: Տարբերում են **լրիվ ազոնիստներ**, որոնք առաջացնում են առավելագույն էֆեկտ և **մասնակի ազոնիստներ**, որոնք առաջացնում են ենթաառավելագույն էֆեկտ: Մասնակի ազոնիստները ունեն ավելի փոքր ներքին ակտիվություն քան լրիվ ազոնիստները: Գոյություն ունեն նաև **ինվերս ազոնիստներ**, որոնք, կապվելով ընկալիչի հետ, առաջացնում են հայտնի ազոնիստի ազդեցությանը ճիշտ հակառակ էֆեկտ:

- **Անտազոնիստներ** (ներհակորդներ, պաշարիչներ, լիտիկներ)՝ միացություններ են, որոնք օժտված են խնամակցությամբ, բայց զուրկ են ներքին ակտիվությունից, չեն ակտիվացնում ընկալիչը: Սրանք կանխում են ազոնիստի միացումը ընկալիչի հետ, հետևապես և ազոնիստով պայմանավորված էֆեկտի զարգացումը: Ներհակորդների Kd-ն ավելի փոքր է, այսինքն, ընկալիչի նկատմամբ խնամակցությունն ազոնիստների

համեմատ ավելի բարձր է: Տարբերում են մրցակցային և ոչ մրցակցային անտագոնիստներ: **Մրցակցային** ներհակորդը դարձելիորեն կապվում է ընկալիչի ակտիվ կենտրոնի հետ, **ոչ մրցակցային** ներհակորդը կամ կապվում է ընկալիչի ակտիվ կենտրոնի հետ անդարձելի կամ էլ՝ կապվում է ալոստերիկ կենտրոնի հետ՝ կանխելով ընկալիչի ակտիվացումը:

- **Ագոնիստ - անտագոնիստներ՝** միացություններ են, որոնք ընկալիչների մի տարրատեսակը ակտիվացնում են, մյուսը՝ արգելակում:

Կախված դեղերով ընկալիչների կապման տևողությունից, ինչպես նաև տարբեր ֆիզիոլոգիական գործոնների ազդեցությունից՝ կարող են ի հայտ գալ ընկալիչների ակտիվության փոփոխություններ, այսինքն՝ ռեցեպցիայի գործընթացը (ընկալիչների հետ կապումը) ենթարկվում է կարգավորման: Ագոնիստների խիստ երկարատև ազդեցության պայմաններում նկատվում է ռեցեպցիայի նվազում, իսկ անտագոնիստների երկարատև կիրառման դեպքում՝ ռեցեպցիայի ուժեղացում: Ռեցեպցիայի փոփոխություններն իրականանում են ընկալիչների քանակության (սակասում - “down regulation”, ավելացում - “up regulation”) կամ զգայունության (բարձրացում - սենսիտիզացիա, նվազում - դեսենսիտիզացիա) փոփոխման շնորհիվ: Ընկալիչների զգայունության փոփոխությունները պայմանավորված են իրենց կոնֆորմացիոն փոփոխություններով, ինչպես նաև ազդանշանի ամպլիֆիկացիայի փոփոխմամբ:

Դեղերի ազդեցության տեսակները

Ըստ առաջացրած տեղաշարժերի բնույթի տարբերում են դեղերի ազդեցության հետևյալ տեսակները՝

- **խթանող ազդեցություն**, որը բնորոշվում է մասնագիտացված բջիջների ֆունկցիայի ընտրողական ուժեղացմամբ: Գերխթանումը կարող է հանգեցնել ֆունկցիայի ընկճման:

- **արգելակող ազդեցություն**, որը բնորոշվում է մասնագիտացված բջիջների ֆունկցիայի թուլացմամբ:

Ըստ ազդեցության դարձելիության տարբերում են՝

- **դարձելի ազդեցություն**, որը պայմանավորված է համապատասխան թիրախների հետ անկայուն քիմիական կապերի առաջացմամբ

- **անդարձելի ազդեցություն**, որը պայմանավորված է համապատասխան թիրախների հետ կայուն կովալենտ կապերի առաջացմամբ: Անդարձելի ազդեցությամբ օժտված միացություններին բնորոշ է բարձր թունայնություն:

Ըստ ազդեցության ընտրողականության տարբերում են՝

- **ընտրողական ազդեցություն**, որը պայմանավորված է որոշակի օրգանի կամ օրգան-համակարգի ֆունկցիաների վրա դեղի ազդեցությամբ: Ընտրողական ազդեցության հիմքում ընկած է որոշակի ընկալիչների հետ դեղի ընտրողական միացումը, ինչպես նաև առանձին հյուսվածքներում դեղի ընտրողական կուտակումը:

- **ոչ ընտրողական ազդեցություն**, որը պայմանավորված է միաժամանակ բազմաթիվ օրգանների կամ համակարգերի ֆունկցիաների վրա դեղի ազդեցությամբ:

Տարբերում են նաև **տեղային և ռեզորբտիվ** ազդեցություն

- **տեղային ազդեցության** դեպքում դեղի էֆեկտը դրսևորվում է ներմուծման տեղում, այսինքն՝ հյուսվածքների հետ դեղի շփման տեղում, մինչ նրա ներծծվելը: Տեղային ազդեցությունն իր բնույթով լինում է անզգայացնող, տտպող, գրգռող և այլն:

- **ռեզորբտիվ (համակարգային, ընդհանուր)** ազդեցության դեպքում դեղի էֆեկտը ի հայտ է գալիս արյուն ներծծվելուց հետո:

Ուղղակի, անուղղակի, ռեֆլեկտոր ազդեցություն

- **Ուղղակի ազդեցության** դեպքում դեղի ազդեցությունը պայմանավորված է այս կամ այն օրգանի բջիջների վրա դեղի անմիջական ներգործությամբ:

- **Անուղղակի ազդեցության** դեպքում դեղի ազդեցությունը որևէ օրգանի վրա միջնորդավորված է այլ օրգանի կամ համակարգի վրա դեղի ներգործությամբ:

- **Ռեֆլեկտոր ազդեցության** դեպքում դեղի էֆեկտներն ի հայտ են գալիս էքստերո- և ինտերոընկալիչների ուղղակի խթանման շնորհիվ, ինչին հաջորդում է ռեֆլեկտոր աղեղով ազդանշանի հաղորդումը դեպի նյարդային կենտրոններ, իսկ այնտեղից էլ՝ վերջինիս հաղորդումը դեպի կատարող օրգաններ:

Հիմնական և կողմնակի ազդեցություն

- **Հիմնական** է համարվում դեղի այն ազդեցությունը, որի համար դեղը կիրառվում է տվյալ հիվանդության ժամանակ:
- **Կողմնակի** են համարվում դեղի լրացուցիչ անցանկալի ազդեցությունները: Դեղի միևնույն ազդեցությունները կարող են լինել և հիմնական, և կողմնակի՝ կախված նրանից, թե տվյալ դեղը որ հիվանդության բուժման համար է կիրառվում:

Դեղերի կրկնվող ներմուծումներից առաջացած տեղաշարժերը

Դեղերի կրկնվող ներմուծումների դեպքում կարող են զարգանալ այնպիսի տեղաշարժեր, ինչպիսիք են կուտակումը (կումուլյացիա), ընտելացումը (տոլերանտություն), դեղորայքային կախյալությունը, գերզգայնացումը (սենսիբիլիզացիա):

Կումուլյացիան դեղի կամ դրանից առաջացած էֆեկտների կուտակումն է օրգանիզմում: Տարբերում են՝

- **Նյութական կումուլյացիա**, որի դեպքում դեղի յուրաքանչյուր նոր ներմուծումից հետո դիտվում է դեղի խտության բարձրացում արյան մեջ կամ հյուսվածքներում: Նյութական կումուլյացիայի պատճառ կարող են հանդիսանալ դեղի դանդաղ կենսաձևափոխումը, օրգանիզմից դանդաղ դուրս բերումը, արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ կայուն կապումը կամ համապատասխան հյուսվածքներում ընտրողական կուտակումը: Նյութական կումուլյացիան բերում է դեղի ազդեցության տևողության

երկարաձգման, ինչը վտանգավոր է, քանի որ դեղի կրկնվող ներմուծումներից հետո դրա խտությունը կարող է հասնել թունային խտության: Այդ իսկ պատճառով թունավորումից խուսափելու համար նմանատիպ դեղերը պետք է ներմուծել պահպանողական դեղաչափերով: Վերջինս հավասար է դեղանյութի այն քանակությանը, որը հեռանում է օրգանիզմից մեկ օրվա ընթացքում:

- **Ֆունկցիոնալ կոմուլյացիա**, որի դեպքում դեղի կրկնվող ներմուծումների արդյունքում տեղի է ունենում դեղի էֆեկտի ուժեղացում՝ առանց օրգանիզմում նրա խտության բարձրացման:

Տոլերանտությունը կրկնվող ներմուծումների արդյունքում զարգացող դեղի էֆեկտի թուլացումն է: Տոլերանտության դեպքում ելակետային ազդեցությունը ստանալու համար անհրաժեշտ է բարձրացնել դեղաչափը կամ մի դեղը փոխարինել մեկ ուրիշով: Սակայն պետք է հաշվի առնել, որ դեղաչափը բարձրացնելիս կարող են ուժեղանալ նաև դեղի կողմնակի ազդեցությունները, իսկ մի դեղը մյուսով փոխարինելիս՝ կարող է ի հայտ գալ **խաչաձև տոլերանտություն** (տոլերանտություն նույն թիրախի (ընկալիչներ, ֆերմենտներ) հետ փոխազդող տարբեր նյութերի նկատմամբ):

Ընտելացումը կարող է զարգանալ ֆարմակոկլինետիկ կամ ֆարմակոդինամիկ մեխանիզմներով:

Դեղերի տոլերանտության ֆարմակոկլինետիկ մեխանիզմներն են.

- դեղերի ներծծման խանգարումները,
- դեղերի արտազատման արագացումը,

- դեղերը կենսաձևափոխող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխությունները: Եթե մետաբոլիզմի արդյունքում դեղից առաջանում են ոչ ակտիվ մետաբոլիտներ, ընտելացում կգարգանա ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման պարագայում: Եթե մետաբոլիզմի արդյունքում դեղից առաջանում են ակտիվ մետաբոլիտներ, ընտելացում կարգանում է ֆերմենտների ակտիվության իջեցման պայմաններում:

Դեղերի տոլերանտության ֆարմակոդինամիկ մեխանիզմներն են.

- ընկալիչների զգայունության փոփոխությունները (սենսիտիզացիա կամ դեսենսիտիզացիա),

- ընկալիչների քանակի փոփոխությունները (“down regulation” կամ “up regulation”),

- նյարդամիջնորդանյութերի ձերքագատման ընկճումը,

- կարգավորման կոմպենսատոր մեխանիզմների ուժեղացումը:

Դեղերի կրկնվող ներմուծումների դեպքում ընտելացման շատ արագ զարգացումը կոչվում է **տախիֆիլաքսիա**:

Դեղորայքային կախյալությունը համապատասխան դեղի կրկնակի և/կամ երկարատև կիրառման հետևանքով դիտարկվող ընդունման անհաղթահարելի ցանկությունն է: Կարող է լինել հոգեկան և ֆիզիկական:

Հոգեկան կախյալությունը համապատասխան դեղի/նյութի ընդունման անհաղթահարելի ցանկությունն է՝ հոգեկան ներդաշնակություն ստանալու նպատակով (էֆորիայի և բավարարվածության զգացում, հալյուցինոզեն միջոցների դեպքում՝ նոր զգացումների վերապրում, ինչպես նաև ախտաբանական տագնապի,

տհաճ զգացումների և մտքերի վերացում և այլն): Այս պարագայում համապատասխան դեղի բացակայությունը կարող է հանգեցնել **զրկանքի համախտանիշի** (աբստինենցիայի) զարգացման, որը զուգորդվում է հոգեկան ոլորտի խանգարումներով (դեպրեսիա, դյուրագրգռություն, ագրեսիա, վախ, անքնություն և այլն) և հակասոցիալական վարքագծով:

Երբեմն կախյալության նման դրսևորումը կարող լինել զուտ հոգեբանական:

Ֆիզիկական կախյալությունը համապատասխան դեղի/նյութի ընդունման անհաղթահարելի ձգտումն է՝ օրգանիզմի նորմալ ֆիզիոլոգիական գործընթացների պահպանման նպատակով: Այն կարող է դիտարկվել նաև համապատասխան ներհակորդի կիրառման պարագայում: Ֆիզիկական կախյալությունը բնորոշվում է ծանր **զրկանքի համախտանիշի** զարգացմամբ, որը արտահայտվում է համապատասխան դեղի/նյութի բացակայության պայմաններում օրգանիզմի նյարդահոգեկան և սոմատովեգետատիվ ֆունկցիաների խորը խանգարումների զարգացմամբ:

Դեղերի զուգորդված կիրառման էֆեկտները

Դեղերի զուգորդված կիրառման ժամանակ դրանց ազդեցությունները կարող են ուժեղանալ (**սիներգիզմ**) կամ թուլանալ (**անտագոնիզմ**): Սիներգիզմը և անտագոնիզմը լինում են **ուղղակի** (երբ դեղերի ազդեցություններն ուղղված են նույն թիրախին) և **անուղղակի** (երբ դեղերի ազդեցություններն ուղղված են տարբեր թիրախների):

Սիներգիզմը դեղի ազդեցության ուժեղացումն է, երբ այն կիրառվում է այլ դեղի հետ միասին: Այս դեպքում կարող են ուժեղանալ ինչպես հիմնական, այնպես էլ կողմնակի էֆեկտները:

Տարբերում են **սիներգիզմի** երկու տարրատեսակ՝ **գումարում** և **պոտենցում**: Գումարային սիներգիզմի (ադիտիվ ազդեցության) դեպքում դեղերի զուգորդման արդյունքը հավասար է զուգորդվող դեղերի առանձին էֆեկտների գումարին: Գումարում դիտվում է այն դեպքում, երբ զուգորդվող դեղերը ազդում են նույն ընկալիչների, բջիջների և օրգանների վրա: **Պոտենցման** դեպքում դեղերի զուգորդման արդյունքը գերազանցում է զուգորդվող դեղերի էֆեկտների գումարին: Պոտենցման դեպքում զուգորդվող դեղերն ունեն ազդեցության տարբեր թիրախներ: Պոտենցումը պայմանավորված է նաև մեկ դեղի ներկայության պայմաններում մյուս դեղի ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների փոփոխմամբ (ներծծման փոփոխություններ, սպիտակուցների հետ կապից դեղի անջատում, դեղերի թափանցելիության բարձրացում, նրանց կենսաձևափոխման ընկճում և այլն):

Անտագոնիզմը մի դեղի ազդեցությամբ մեկ այլ դեղի ազդեցության նվազումն է: Տարբերում են **ֆիզիկական, քիմիական և ֆունկցիոնալ անտագոնիզմ**:

Ֆիզիկական անտագոնիզմի օրինակ է դեղի ներծծման նվազումը՝ պայմանավորված մեկ այլ դեղի կողմից վերջինիս կլանմամբ, չներծծվող կոմպլեքսների առաջացմամբ կամ միջավայրի pH-ի փոփոխություններով:

Քիմիական անտագոնիզմի դեպքում դեղի ազդեցությունը նվազում է այլ դեղի հետ քիմիական փոխազդեցության հետևանքով, որի արդյունքում առաջանում են ոչ ակտիվ արգասիքներ:

Ֆունկցիոնալ անտագոնիզմի դեպքում դեղերը հակազդում են օրգանների ֆունկցիաների վրա թողած իրենց էֆեկտներով: Ֆունկցիոնալ անտագոնիզմը համարվում է անուղղակի, երբ հակազդող դեղերն ունեն ազդեցության տարբեր թիրախներ: Ֆունկցիոնալ անտագոնիզմը համարվում է ուղղակի, երբ հակազդող դեղերի ազդեցության թիրախները նույնն են:

Դեղերի ընդունման դադարեցման էֆեկտները

Հանման համախտանիշը դա դեղի ընդունման կտրուկ դադարեցմամբ կամ դեղաչափի կտրուկ նվազմամբ պայմանավորված օրգանիզմի պատասխան ռեակցիան է, որն արտահայտվում է հիվանդի ընդհանուր վիճակի վատթարացումով (հիմնական հիվանդության նախկին ախտանշանների վերադարձ, որոնց բուժման նպատակով կիրառվում էր տվյալ դեղը): Որոշ դեպքերում կարող են ի հայտ գալ հիվանդության նոր դրսևորումներ, ինչպես նաև ախտանշաններ, որոնք նախկինում բացակայել են: Որպես օրինակ կարող են ծառայել զարկերակային ճնշման բարձրացումը՝ հակազերճնշումային դեղերի կտրուկ դադարեցումից հետո կամ կրծքահեղձուկի գրոհների ուժեղացումը և հաճախացումը, հակահեղձուկային դեղերի կտրուկ դադարեցումից հետո:

Հանման համախտանիշը հատկապես բնորոշ է նաև կարճատև ազդեցությամբ օժտված դեղերին: Այս դեպքում հանման համախտանիշը կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն դեղի կտրուկ դադարեցմամբ,

այլ կարող է ի հատ գալ բուժման ընթացքում՝ երկու դեղաչափերի ընդունման միջակայքում: Նշված հանգամանքը հայտնի է **“գրոյական ժամի ֆենոմեն”** անվանմամբ:

Դեղերի կոդմնակի ազդեցությունները

Կոդմնակի ազդեցությունները դեղի անցանկալի ազդեցություններն են, որոնք ի հայտ են գալիս թերապևտիկ դեղաչափերով դեղի կիրառման ժամանակ:

Դեղերի կոդմնակի ազդեցությունները դասակարգվում են A, B և C տիպերի:

A տիպի կոդմնակի ազդեցությունները (դեղի ազդեցությունները) տվյալ դեղի դեղաբանական ազդեցության (վերջինիս ուժեղացման) հետևանք են: A տիպն ընդգրկում է թիրախ-տեղամասում գերարտահայտված թերապևտիկ պատասխանները (օր.՝ հիպոգլիկեմիայի զարգացում սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալների կիրառումից), հիմնական դեղաբանական ազդեցության դրսևորումներն այլ տեղամասերում (օր.՝ գլխացավեր օրգանական նիտրատների կիրառումից) և երկրորդային դեղաբանական ազդեցությունները (օր.՝ օրթոստատիկ հիպոտենզիա ֆենոթիազինի կիրառումից): A տիպի կոդմնակի ազդեցությունները հանդիպում են բավական հաճախ, սովորաբար դեղաչափ կախյալ են և կանխատեսելի, հայտնի են լինում մինչ դեղի շուկա մտնելը և դրանցից հաճախ հնարավոր է լինում խուսափել հիվանդի համար անհատական դեղաչափեր ընտրելով:

В տիպի կողմնակի ազդեցությունները (հիվանդի ռեակցիաները) կապված չեն դեղի հիմնական դեղաբանական ազդեցության հետ, հանդիպում են հազվադեպ, եզակի հիվանդների մոտ, կախված չեն դեղաչափից, անկանխատեսելի են, հաճախ շատ լուրջ են և հետազոտման համար՝ բարդ: В տիպի կողմնակի ազդեցությունները պայմանավորված են օրգանիզմի իմունաբանական և գենետիկական առանձնահատկություններով: Իմունաբանական հիմք ունեցող կողմնակի ազդեցություններից են տարբեր դեղերի հանդեպ դրսևորվող ալերգիկ ռեակցիաները (օր.՝ անաֆիլաքսային ռեակցիա պենիցիլինների հանդեպ): Ժառանգական հիմք ունեցող В տիպի կողմնակի ազդեցությունները պայմանավորված են որոշ ֆերմենտների ժառանգական անբավարարությամբ, ինչը բերում է դեղերի նյութափոխանակության խանգարման կամ թունավոր արգասիքների առաջացման (օր.՝ ապլաստիկ անեմիայի զարգացում քլորամֆենիկոլի կիրառումից): Դեղի թերապևտիկ դեղաչափի նկատմամբ ատիպիկ ռեակցիան, որը պայմանավորված է ֆերմենտոպաթիայով, կոչվում է **իդիոսինկրազիա**:

С տիպի կողմնակի ազդեցությունները բացահայտվում են բնակչության կողմից դեղերի երկարատև կիրառման վիճակագրական վերլուծության արդյունքում: С տիպի կողմնակի ազդեցությունները կարող են ունենալ ամենասովորականից մինչև ամենալուրջ դրսևորումներն՝ ազդե-լով հանրային առողջության վրա: С տիպի կողմնակի ազդեցությունների օրինակ է ներքին ընդունման հակա-բեղմնավորիչների հնարավոր ազդեցությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման

հավանականության կամ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների հաճախականության վրա:

Դեղերի անվտանգությունը ապահովելու համար կարևոր է հաշվի առնել հետևյալ կողմնակի ազդեցությունները:

Սաղմնաթունային (էմբրիոտոքսիկ) ազդեցություն՝ հղիության վաղ շրջանում դեղի բացասական ազդեցությունն է սաղմի վրա, որը կարող է հանգեցնել սաղմի մահվան ու դառնալ ինքնաձին վիժումների պատճառ:

Արատածին (տերատոգեն) ազդեցություն՝ արտահայտվում է դեղի ազդեցությամբ էմբրիոնի օրգանոգենեզի խանգարմամբ և օրգան համակարգերի զարգացման արատների ձևավորմամբ: Տերատոգեն ազդեցության զարգացման համար ամենանվտանգավոր ժամկետը հղիության առաջին եռամսյակն է:

Պտղաթունային (ֆետոտոքսիկ) ազդեցություն՝ հղիության ուշ շրջանում անբարենպաստ ազդեցությունն է պտղի վրա: Կարող է ավարտվել որոշակի ախտաբանական վիճակի ձևավորմամբ (կախված երեխայի թիրախ-օրգանից), ինչպես նաև՝ հանգեցնել պտղի կամ նորածնի մահվան:

Անկախ դեղաչափերից որոշ դեղեր կարող են ցուցաբերել նաև՝

Ժառանգաշեղիչ (մուտագեն) ազդեցությունը դեղի՝ ժառանգական ծածկագրի փոփոխություն հրահրող բացասական ազդեցությունն է, հանգեցնում է շեղված հատկությունների և հիվանդությունների ժառանգապես փոխանցվելուն:

Քաղցկեղածին (կանցերոգեն) ազդեցությունը չարորակ ուռուցք գոյացնելու դեղերի հատկությունն է:

Ֆարմակոթերապիայի (դեղաբուժության) տեսակները

Պատճառական (էթիոտրոպ) բուժումը հիվանդության պատճառի վերացումն է: Այն դեղերը, որոնք վերացնում են հիվանդության պատճառը կոչվում են էթիոտրոպ դեղեր, օր.՝ քիմիոթերապևտիկ դեղերը, որոնք ընկճում են ախտածին մանրէների կենսագործունեությունը կամ հակաթույները, որոնք կապում են թունավոր նյութերը:

Ախտաձագումնային (պաթոգենետիկ) բուժումը հիվանդության զարգացման մեխանիզմների վերացումը կամ սահմանափակումն է: Օր.՝ հակազերճնշումային դեղերն իջեցնում են զարկերակային ճնշումը, սակայն չեն վերացնում գերճնշման պատճառը:

Ախտանշային (սիմպտոմատիկ) բուժումը հիվանդության առանձին ոչ ցանկալի ախտանիշների վերացումը կամ մեղմացումն է, օր.՝ ջերմիջեցնող կամ անզգայացնող դեղերի կիրառումը:

Փոխարինող բուժումը ընդերածին նյութերի անբավարարության լրացումն է: Օր.՝ վիտամինների, հորմոնների, մարսողական ֆերմենտների կիրառումը:

Դեղաչափ

Դեղերի ազդեցությունը կախված է նաև դեղաչափից: Դեղաչափով կարող է պայմանավորված լինել դեղի ազդեցության զարգացման արագությունը, արտահայտվածությունը, տևողությունը, երբեմն նաև՝

ազդեցության բնույթը: Դեղաչափի մեծացման հետ մեկտեղ սովորաբար փոքրանում է դեղի ազդեցության գաղտնի (լատենտ) շրջանը, մեծանում է ազդեցության արտահայտվածությունը և տևողությունը: Դեղաչափը սովորաբար արտահայտում են գրամներով և հաշվարկում են մարմնի միավոր զանգվածի, իսկ երբեմն էլ՝ միավոր մակերեսի համար: Ինհալացիոն դեղաձևերի համար դեղաչափն արտահայտվում է ներշնչվող օդում դեղի խտությամբ: Տարբերում են՝

միանվագ դեղաչափը (pro dosi) մեկ ընդունման համար նախատեսված դեղի քանակությունն է;

օրական դեղաչափը (pro die) մեկ օրվա համար նախատեսված դեղի քանակությունն է;

նվազագույն (շեմքային) դեղաչափը դեղի այն նվազագույն քանակությունն է, որի առկայությամբ ի հայտ է գալիս նրա ազդեցությունը;

միջին բուժիչ դեղաչափը դեղի այն քանակությունն է, որի կիրառումը հիվանդների մեծամասնության մոտ թողնում է անհրաժեշտ բուժիչ ազդեցություն;

բարձրագույն բուժիչ դեղաչափը դեղի այն մաքսիմալ քանակությունն է, որն առանց վնասի հիվանդին կարող է ներմուծվել միանվագ: Այս դեղաչափից օգտվում են ծայրահեղ կամ անհապաղ դեպքերում: Միջին բուժիչ դեղաչափը սովորաբար կազմում է բարձրագույն բուժիչ դեղաչափի 1/3-1/2 մասը:

Կուրսային դեղաչափը դեղի այն քանակությունն է, որը նախատեսված է բուժման մեկ որոշակի փուլի համար: Այս դեղաչափն ընդունված է կիրառել քիմիոթերապևտիկ դեղերի համար:

Հարվածային դեղաչափը կիրառում են, երբ կա դեղի բարձր խտության արագ հասնելու անհրաժեշտություն (սեպսիս, սրտանոթային անբավարարություն): Այս առաջին դեղաչափը գերազանցում է հաջորդող դեղաչափերը:

Պահպանողական դեղաչափը դեղանյութի այն քանակությունն է, որը հեռանում է օրգանիզմից մեկ օրվա ընթացքում:

Թունային դեղաչափը դեղի այն քանակությունն է, որն առաջացնում է օրգանիզմի համար վտանգավոր տոքսիկ ազդեցություն:

Տիպային թեստեր

1.Բոլոր պնդումները ճիշտ են, ԲԱՑԻ՝

ա)թույլ թթվային միացությունները ավելի լավ են ենթարկվում խողովակային հետներծծման թույլ թթվային միջավայրում

բ)կծիկային ֆիլտրման արագությունը կախված է արյան օսմոտիկ

ճնշումից

գ) հիմնային միացությունները ավելի լավ են հեռանում մեզի թթվային pH-պայմաններում

դ) խողովակային հետներծծման են ենթարկվում միայն հիդրոֆիլ միացությունները

2. Լրիվ ազոնիստին բնորոշ են `

1. ընկալիչի հանդեպ խնամակցությունը

2. անտազոնիստների համեմատ ավելի փոքր Kd-ն

3. ներքին ակտիվությունը

4. խթանիչ ազդեցությունը ընկալիչների վրա

ա) 1,2. բ) 1,4. գ) 1,3,4. դ) 2,3.

3. Ընտրել G սպիտակուց - ակտիվացման էֆեկտ ճիշտ համապատասխանությունը `

ա) Gs-ֆոսֆոլիպազ C-ի ընկճում

բ) Gq-բջջի ներսում ինոզիտոլեռֆոսֆոտի և դիացիլգլիցերոլի քանակի ավելացում

գ) Go-Ca²⁺ մղանցքների փակում

դ) Gi-ադենիլատցիկլազ ֆերմենտի խթանում

4. Ընտրել ճիշտ արտահայտությունները `

1. հարմարսողական ներմուծումներից ամենաբարձր
կենսամատչելիությամբ օժտված է ներերակային ուղին

2. որքան դեղանյութի լիպոֆիլությունը բարձր է, այնքան նրա Vd-ն ցածր է
 3. դեղանյութի կենսաձևափոխումից հիմնականում առաջանում են ինակտիվ մետաբոլիտներ
 4. նյութափոխանակային ձևափոխման ռեակցիաներին է պատկանում դեցիկլացումը
- ա)2,3,4. բ)1,2,3. գ)բոլորը դ)1,3,4.