

Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական
համալսարան

Ֆարմացիայի ամբիոն

ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ

ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

Ուսումնական ձեռնարկ դեղագիտական ֆակուլտետի
ուսանողների համար

բժշկական գիտությունների դոկտոր
Ն.Ռ. Միրզոյանի խմբագրությամբ

Երևան 2011

ՀՏԴ 615 (07)
ԳՄԴ 52.81 ց 7
Կ-547

Հաստատված է
ԵՊԲՀ դեղագիտական
ֆակուլտետի ցիկլային
մեթոդական հանձնաժողովի
կողմից

Գրախոսներ՝
Կ-547 Բ.Գ.Պ., պրոֆ. Է.Ա. Ամրոյան
Լեզվաբան Բ.Գ.Թ., դոց. Գ.Լ. Ասլանյան
խմբագիր՝ Բան.Գ.Թ., դոց. Հ.Վ. Սուքիասյան

Կլինիկական դեղաբանություն: Ուսումնական ձեռնարկ
դեղագիտական ֆակուլտետի ուսանողների համար / Խմբ. Պ.Գ.Պ. Մ.Գ.
Բալասանյան – Եր: Երևանի Մ. Հերացու անվան պետ. բժշկ. համալս.
հրատ., 2011 – 174 էջ:

«Կլինիկական դեղաբանություն» ուսումնական ձեռնարկում ներկայացված են կլինիկական դեղաբանության ընդհանուր հիմնահարցերը և որոշ սիրտանոթային, արյունաստեղծ համակարգի հիվանդությունների, դիսլիպոպրոտեինարյունության բուժման ժամանակ կիրառվող դեղերի կլինիկական դեղաբանությունը, ինչպես նաև դեղային անաֆիլակտիկ շոկի ռացիոնալ դեղաբուժումը:

Յուրաքանչյուր թեմայի վերջում տրված տարբեր բարդության աստիճանների թեստերի օրինակները հնարավորություն են տալիս ծանոթանալու թեստերի շարադրանքին:

Ձեռնարկը նախատեսված է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի դեղագիտական ֆակուլտետի բակալավրիատի ուսանողների համար: Այն կարող է օգտագործվել նաև ընդհանուր բժշկության ֆակուլտետի ուսանողների, կլինիկական օրդինատորների, դեղագետների և բժշկների կողմից:

ՀՏԴ 615 (07)
ԳՄԴ 52.81 ց 7

ISBN 978-9939-65-015-9

© ԵՊԲՀ հրատարակչություն, 2011 թ.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Նախաբան.....	3
I ՄԱՍ. ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	5
ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ. Կլինիկական դեղաբանության առարկան և խնդիրները.....	5
ԳԼՈՒԽ 1. ՖԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱ (Ա.Գ. Ստեփանյան).....	6
ԳԼՈՒԽ 2. ԴԵՂԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ (Ն.Ռ. Միրզոյան)	24
ԳԼՈՒԽ 3. ԴԵՂԵՐԻ ԿՈՂՄՆԱԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ (Տ.Վ. Գևորգյան).....	36
II ՄԱՍ. ՄԱՍՆԱՎՈՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ.....	42
ԳԼՈՒԽ 4. ԴԵՂԱՅԻՆ ԱՆԱՖԷԼԱԿՏԻԿ ՇՈԿ (Մ.Գ. Բաղդասարյան).....	42
ԳԼՈՒԽ 5. ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԳԵՐՃՆՇՈՒՄ (Ն.Ռ. Միրզոյան).....	53
ԳԼՈՒԽ 6. ԴԻՍԼԻՊՈՂՐՈՏԵԻՆԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆ (Ք.Բ. Ալիխանյան).....	78
ԳԼՈՒԽ 7. ՍՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆ (Մ.Գ. Բաղդասարյան)	98
ԳԼՈՒԽ 8. ԿԱՆԳԱՅԻՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ (Մ.Գ. Բաղդասարյան).....	117
ԳԼՈՒԽ 9. ՀԵՍՈՍՏԱԶԻ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ (Մ.Գ. Բաղդասարյան).....	137
ԳԼՈՒԽ 10. ՍԱԿԱՎԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ (Ն.Ռ. Միրզոյան).....	156

Նախաբան

Բժշկագիտության բուռն առաջընթացի արդյունքում գործնական բժշկության մեջ մշտապես ներդրվում և կիրառվում են ֆիզիոլոգիական բարձր ակտիվությամբ օժտված նոր դեղեր, որոնք նշանակալի փոխում են հիվանդացության կառուցվածքը ողջ աշխարհում: Գործնական բժշկագիտության տեսանկյունից գլխավորը շարունակում է մնալ դեղերի արդյունավետ, անվտանգ, համապատասխան և տնտեսապես նպատակահարմար կիրառումը: Դեղերի ռացիոնալ ընտրության մեջ, որը բազմակողմանի և խոր վերլուծական գործընթաց է, կարևոր է ինչպես բժիշկների, այնպես էլ դեղագետների դերը:

Գործնական բժշկության մեջ օգտագործվող դեղերի մշտապես աճող բազմազանության արդյունքում, դեղերի ռացիոնալ ընտրության հիմնախնդիրը արդիական է: Դեղի ընտրության բարդությունը առաջին հերթին պայմանավորված է ընտրության հիմնավորման դժվարությամբ: Այն հնարավոր է միայն կլինիկական դեղաբանության հիմունքների լիարժեք իմացության պայմաններում:

Կլինիկական դեղաբանությունն ապահովում է դեղաբանության ոլորտում կատարված հիմնարար հետազոտությունների և կլինիկայի միջև կապը:

Դեղերի ընտրության հիմնավորման և դեղերի համակցված կիրառման վերաբերյալ կլինիկա-դեղաբանական հանձնարարականները հիմնվում են ապացուցողական բժշկագիտության սկզբունքների վրա:

Ուսումնական ձեռնարկում դեղերի ընտրության հիմնավորման և դեղերի համակցված կիրառման վերաբերյալ ընդգրկված հիմնական տեղեկությունները հիմնված են ապացուցողական բժշկագիտության սկզբունքների վրա:

I ՄԱՍ. ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱՄՈՒԹՅՈՒՆ. Կլինիկական դեղաբանության առարկան և խնդիրները

Կլինիկական դեղաբանությունը մարդու օրգանիզմի վրա դեղերի ազդեցության մասին գիտությունն է: Այն ուսումնասիրում է դեղերի ֆարմակոդինամիկան, ֆարմակոկինետիկան, կողմնային ազդեցությունները և համակցված օգտագործման պայմաններում դեղերի փոխազդեցությունը, ինչպես նաև դեղ-հիվանդ օրգանիզմ փոխազդեցության առանձին օրինակներ՝ պայմանավորված հիվանդ օրգանիզմի առանձնահատկություններով և ուղեկցող հիվանդությունների առկայությամբ: Կլինիկական դեղաբանությունը նախադրյալներ է ստեղծում գիտականորեն հիմնավորված դեղաբուժման իրականացման համար՝ զերծ պահելով դեղերի չհիմնավորված կիրառումից, բազմադեղանշանակումից, որոնց դեպքում դեղաբուժման արդյունքները կարող են դառնալ գործնականորեն անկանխատեսելի և անբարենպաստ ներգործել բուժման արդյունավետության և անվտանգության վրա:

Կլինիկական դեղաբանությունը թույլ է տալիս լուսաբանել հետևյալ հիմնախնդիրները՝

- ըստ հիվանդությունների դեղերի ազդեցության վերլուծությունը մարդու օրգանիզմի վրա,
- ֆարմակոդինամիկայի և ֆարմակոկինետիկայի առանձնահատկությունները ըստ տարիքային խմբերի և կլինիկական իրավիճակների,
- դեղերի կողմնակի ազդեցությունները, դեղերի հակացուցումները, դեղային փոխազդեցությունները,
- դեղերի ռացիոնալ ընտրության հիմնավորումը ըստ դեղերի արդյունավետության, անվտանգության և համապատասխանության:

ԳԼՈՒԽ 1. ՖԱՐՄԱԿՈՎԻՆԵՏԻԿԱ (Ա.Գ. Ստեփանյան)

Ֆարմակոկինետիկան ուսումնասիրում է դեղերի ներծծման, տարաբաշխման, կենսափոխակերպման և արտազատման գործընթացները:

Ելնելով ֆարմակոկինետիկական տվյալներից՝ որոշում են այս կամ այն դեղի դեղաչափը, ներմուծման օպտիմալ ուղին, դեղաչափավորման կարգը և բուժման տևողությունը:

Ֆարմակոկինետիկական սկզբունքների իմացությունը հնարավորություն է տալիս պարզաբանելու ոչ արդյունավետ բուժման կամ հիվանդի կողմից այս կամ այն դեղի նկատմամբ վատ տանելիության պատճառները՝ հատկապես լյարդի և երիկամների ուղեկցող հիվանդությունների առկայության կամ էլ դեղերի համակցված կիրառման դեպքում:

Ֆարմակոկինետիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ են նոր պատրաստուկների, դրանց դեղաձևերի մշակման, ինչպես նաև դեղերի փորձարարական և կլինիկական փորձարկումների ժամանակ:

Դեղերի ներծծումը

Դեղի ներծծումը այն գործընթացն է, որի ընթացքում դեղը ներմուծման տեղից անցնում է համակարգային արյունահոսք:

Ներծծումը պայմանավորված է ներմուծման ուղուց և դեղաձևից, ճարպերում լուծելիությունից, ներմուծման տեղում արյունահոսքի արագությունից:

Դեղերի ներքին ընդունման ժամանակ ներծծման հիմնական մեխանիզմներն են ֆիլտրացիան և դիֆուզիան:

Ֆիլտրացիան բնորոշ է ջրալույծ դեղերին:

Տարբերում են դիֆուզիայի հետևյալ տեսակները. հասարակ, հեշտացրած և ակտիվ:

✓ Հասարակ դիֆուզիա. ճարպալույծ դեղերի թափանցումը բջջաթաղանթով կատարվում է ըստ խտության գրադիենտի՝ լիպիդային երկշերտում նրանց լուծելիության շնորհիվ:

✓ Հեշտացրած դիֆուզիա. դեղերի թափանցումը բջջաթաղանթով կատարվում է ըստ խտության և էլեկտրաքիմիական գրադիենտի, սակայն մոլեկուլակիր-սպիտակուցների մասնակցությամբ:

✓ Ակտիվ դիֆուզիա. դեղերի թափանցումը բջջաթաղանթով կատարվում է հակառակ խտության կամ էլեկտրաքիմիական գրադիենտի՝ մոլեկուլակիր-սպիտակուցների մասնակցությամբ, որի համար պահանջվում է էներգիա:

Ստամոքսաղիքային ուղու լորձաթաղանթից դեղերի ներծծման վրա կարող են ներգործել միջավայրի pH-ը, ստամոքսաղիքային ուղու ֆերմենտները, շարժողական ակտիվությունը, ընդունված սննդի կազմը և ծավալը, սննդի և դեղի ընդունման միջև ժամանակահատվածը:

Դեղերի նախահամակարգային նյութափոխանակությունը

Ստամոքսաղիքային ուղու լորձաթաղանթից ներծծվելուց հետո՝ մինչև համակարգային արյունահոսք անցնելը, որոշ դեղեր լյարդում ենթարկվում են կենսափոխակերպման («առաջնային անցման էֆեկտ», first pass metabolism), ընդ որում, ինտենսիվությունը պայմանավորված է լյարդային արյունահոսքի արագությամբ:

Դեղերի նախահամակարգային նյութափոխանակության հաղթահարման ուղիներից են՝

- ✓ դեղաչափավորման կարգի փոփոխությունները (դեղի միանվագ դեղաչափի մեծացում և ընդունումների միջև ժամանակահատվածի կրճատում),
- ✓ նախադեղերի ստեղծումը (օրինակ՝ ԱՓՖ-ի արգելակիչներից նախադեղեր են էնալապրիլը, ռամիպրիլը, պերինդոպրիլը):

Լյարդով «առաջնային անցման էֆեկտով» օժտված են ներքոհիշյալ դեղերը՝

օրգանական նիտրատներ,
 կալցիումի ներհակորդներ (վերապամիլ),
 լիպոֆիլ β-ադրենապաշարիչներ (պրոպրանոլոլ, մետոպրոլոլ),
 ԱՓՖ-ի արգելակիչներ,
 լիդոկային,
 հիդրալազին,
 ացետիլսալիցիլաթթու,
 մետոկլոպրամիդ:

Դեղերի ներմուծման տարբեր ուղիների համեմատական բնութագիրը

Ներքին ընդունում

Ներքին ընդունումը՝ դեղերի ներմուծման ամենապարզ ու մատչելի, առավել անվտանգ ուղին է:

Դեղերի ազդեցությունը հասունանում է աստիճանաբար՝ առանց արյան մեջ դեղի խտության կտրուկ փոփոխությունների:

Դեղերը կարող են դրսևորել ինչպես տեղային (որոշ հակամանրէային, հակասնկային, հակաճիճվային դեղեր), այնպես էլ համակարգային ազդեցություն:

Ներքին ընդունման համար դեղերը կիրառվում են լուծույթների, փոշիների, դեղահատերի, դեղապատիճների, դեղահաբերի տեսքով, ընդ որում, որոշ դեղերի՝ ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա գրգռիչ ազդեցությունը կանխելու նպատակով օգտագործվում են թաղանթապատ և միայն աղիքների հիմնային միջավայրում քայքայվող դեղահատեր:

Ներքին ընդունման թերություններն են.

- ✓ Բուժիչ ազդեցությունը համեմատաբար դանդաղ է հասունանում:
- ✓ Ներծծման արագությունը անկանխատեսելի է, քանի որ պայմանավորված է բազմաթիվ գործոններով (ստամոքսի և աղիքների լորձաթաղանթի ֆունկցիոնալ վիճակ, միջավայրի pH, ստամոքսի և աղիքների պարունակություն և այլն):
- ✓ Նպատակահարմար չէ կիրառել ստամոքսաաղիքային ուղու լորձաթաղանթով դժվարությամբ ներծծվող (ստրեպտոմիցին) և ստամոքսաաղիքային ֆերմենտների ներգործությամբ (ինսուլին, օքսիտոցին) կամ էլ լյարդում կենսափոխակերպման արդյունքում ապակտիվացող դեղեր:
- ✓ Դեղերն անհնարին է կիրառել սրտխառնոցի, փսիաման, կլման ակտի խանգարման ժամանակ:

Ներերակային ներմուծում

Ներերակային ուղիով ներմուծված դեղերի ազդեցությունը հասունանում է շատ արագ (բացակայում են ներծծումն ու նախահամակարգային նյութափոխանակությունը), ուստի կիրառվում է անհետաձգելի իրավիճակներում, ճշգրիտ դեղաչափավորումով: Այս ուղիով նպատակահարմար է ներմուծել բարձրամոլեկուլյար դեղեր (սպիտակուցներ,

պեպտիդներ), մեծ ծավալով դեղեր, ինչպես նաև դեղեր, որոնք չեն ներծծվում ստամոքսաղիքային ուղուց կամ էլ գրգռում են լորձաթաղանթը:

Բարձր է կողմնակի ազդեցությունների զարգացման վտանգը, ուստի դեղերը սովորաբար անհրաժեշտ է ներարկել դանդաղ կամ էլ կաթիլային եղանակով:

Ներերակային ուղիով անթույլատրելի է ներարկել յուղային լուծույթներ և ջրում անլուծելի դեղեր:

Միջմկանային ներմուծում

Միջմկանային ուղիով ներմուծված դեղերի ազդեցությունը հասունանում է համեմատաբար արագ (ջրալույծ դեղերը ներծծվում են 10-30 րոպեի ընթացքում):

Միջմկանային ուղիով նպատակահարմար է ներմուծել փոքր ծավալով դեղեր (10 մլ-ը չգերազանցող), յուղային լուծույթներ, դեպո պատրաստուկներ, ինչպես նաև չափավոր գրգռիչ ազդեցությամբ օժտված դեղեր:

Միջմկանային ուղիով դեղերի ներմուծումից հետո կարող է ծագել տեղային ցավոտություն, նույնիսկ զարգանալ թարախակույտ:

Այն հակացուցված է հակամակարդիչ բուժման ընթացքում, կարող է ներգործել որոշ ախտորոշիչ հետազոտությունների արդյունքների վրա (օրինակ՝ ԿՖԿ-ի ակտիվության որոշում):

Ենթամաշկային ներմուծում

Դանդաղ, համաչափ ներծծման շնորհիվ ապահովվում է երկարատև բուժիչ ազդեցություն, ընդ որում, ներծծման արագությունը կարելի է կարգավորել՝ օգտագործելով տարբեր դեղաձևեր (յուղային, հատկապես կախույթային

բնույթի դեղապատրաստուկներ) կամ էլ լուծույթին ավելացնել անոթասեղմիչ միջոցներ:

Ենթամաշկային ուղիով անթույլատրելի է ներմուծել դեղի մեծ ծավալ, իսկ գրգռիչ ազդեցությամբ օժտված դեղերի ներմուծման դեպքում կարող է զարգանալ ուժգին ցավ, հյուսվածքների նեկրոզ:

Դեղերի տարաբաշխումը օրգանիզմում

Դեղերը համակարգային արյունահոսք անցնելուց հետո տարաբաշխվում են տարբեր օրգաններում և հյուսվածքներում, ընդ որում, տարաբաշխման համար կարևոր նշանակություն ունեն՝

- օրգանների արյունամատակարարման ինտենսիվությունը,
- դեղերի ֆիզիկաքիմիական առանձնահատկությունները,
- արյան շիճուկային սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը և հյուսվածքային բաղադրամասերի հետ կապվելու ունակությունը:

Օրգանների արյունամատակարարման ինտենսիվությունը և դեղերի ֆիզիկաքիմիական առանձնահատկությունները

Դեղերի մեծամասնությունն արյան մեջ ներծծվելուց հետո ուղղվում է դեպի առավել ակտիվ արյունամատակարարվող օրգաններ և հյուսվածքներ (լյարդ, երիկամ, գլխուղեղ), իսկ մկանային և ճարպային հյուսվածքներ, մաշկ, այլ օրգաններ ացնում է ավելի դանդաղ, ուստի այս հյուսվածքներում բուժիչ խտություն ապահովելու համար պահանջվում է մի քանի րոպեից մինչև մի քանի ժամ:

Ինչպես ճարպալույծ, այնպես էլ ջրալույծ դեղերը հեշտությամբ թափանցում են մազանոթների էնդոթելով և կուտակվում արտաբջջային տարածություններում (բացառություն են կազմում, օրինակ, գլխուղեղի մազանոթները), իսկ ճարպալույծ դեղերը, թափանցելով նաև բջջային թաղանթներով, կուտակվում են օրգանիզմի բոլոր բջիջներում:

Ճարպալույծ դեղերն ավելի շատ կուտակվում են ուղեղում և ճարպային հյուսվածքներում, քան մկաններում, իսկ ջրալույծ դեղերը՝ ավելի շատ երիկամներում, հաստ աղիքի պատերում, քան այլ օրգաններում:

Դեղերի՝ արյան շիճուկային սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը և հյուսվածքային բաղադրամասերի հետ կապվելու ունակությունը

Արյան մեջ դեղերից շատերը կապվում են շիճուկային սպիտակուցների հետ՝ գերազանցապես ալբումինի (թթու պատրաստուկներ) և α1-գլիկոպրոտեինի հետ (հիմնային պատրաստուկներ), ընդ որում, այդ կապը սովորաբար կրում է հետադարձ բնույթ:

Դեղերը, որոնց շիճուկային սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը պակաս է 50%-ից, արագությամբ են տարաբաշխվում օրգանիզմում, սակայն արագությամբ էլ արտազատվում են, ուստի արագ հասունացած ազդեցությունը կարճատև է պահպանվում:

Դեղերը, որոնց շիճուկային սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը բարձր է 90%-ից, դանդաղ են կուտակվում հյուսվածքներում և դանդաղ էլ արտազատվում են, ուստի բուժիչ ազդեցությունը հասունանում է աստիճանաբար և պահպանվում է երկարատև:

Դեղի ազատ և կապված ֆրակցիաների միջև պահպանվում է դինամիկ հավասարակշռություն. երբ արյան շիճուկում նվազում է ազատ ֆրակցիայի խտությունը, դեղը սկսում է աստիճանաբար ազատվել սպիտակուցային կոմպլեքսից:

Ախտաբանական տարբեր վիճակներում կարող է փոխվել դեղերի՝ սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը. լյարդի ախտահարումով կամ նեֆրոտիկ համախտանիշով պայմանավորված հիպոալբումինեմիայի դեպքում նվազում է թթու պատրաստուկների՝ սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանը, իսկ α 1-գլիկոպրոտեիդի խտության բարձրացման դեպքում (բորբոքման սուր փուլի սպիտակուց է, քանակը նշանակալի բարձրանում է չարորակ նորագոյացությունների, արթրիտի, սրտամկանի ինֆարկտի, Կրոնի հիվանդության ժամանակ) մեծանում է հիմնային պատրաստուկների կապվելու աստիճանը:

Բազմաթիվ դեղեր հյուսվածքներում կուտակվում են ավելի բարձր խտությամբ, քան միջբջջային տարածություններում և արյան մեջ, ընդ որում.

- ✓ Դեղերը սովորաբար դարձելի կապվում են բջջային մակրոմոլեկուլների՝ սպիտակուցների (այդ թվում միջուկային) և ֆոսֆոլիպիդների հետ:
- ✓ Դեղերը, հետագայում անցնելով ազատ ձևի, ուղղվում են համակարգային արյունահոսք և տեղափոխվում այլ օրգաններ, հյուսվածքներ (այս դեպքում ազդեցությունը երկարում է):

Օրինակ՝ տետրացիկլինները և այլ դեղեր, որոնք երկվալենտ մետաղների իոնների հետ առաջացնում են համալիր միացություններ, կուտակվում են ոսկրային հյուսվածքում և դանդաղ ձերբազատվելով արյան մեջ՝ ներգործում են երկարատև:

Դեղերի թափանցելիությունը արյունուղեղային և ընկերքային պատնեշներով

Դեղերի՝ ԿՆՀ թափանցելուն խոչընդոտում է արյունուղեղային պատնեշը, ընդ որում.

- ✓ Պատնեշի թափանցելիությունը բարձր է ճարպերում լավ լուծվող դեղերի համար:
- ✓ Պատնեշի թափանցելիությունը կարող է բարձրանալ մենինգիտի (ուղեղաթաղանթաբորբ) և էնցեֆալիտի (ուղեղաբորբ) ժամանակ:

Դեղերի թափանցումը մոր արյունից պտղին պայմանավորված է ընկերքային պատնեշով, ընդ որում.

- ✓ Պատնեշի թափանցելիությունը դեղերի համար պայմանավորված է ճարպերում լուծելիությամբ, սպիտակուցների հետ կապվելու և իոնիզացիայի աստիճանով (պտղի արյան pH-ը ավելի ցածր է, քան մոր արյան pH-ը՝ համապատասխանաբար 7 և 7.4, ուստի հիմնային պատրաստուկները կարող են ընտրողաբար կուտակվել պտղի օրգանիզմում):
- ✓ Թեև ինչպես գլխուղեղում, այնպես էլ ընկերքում գործում է P-գլիկոպրոտեիդը, որը պտղին պահպանում է հնարավոր թունային ազդեցությունից՝ տեղափոխելով բազմաթիվ նյութեր դեպի մոր արյուն, այնուամենայնիվ մոր կողմից օգտագործված դեղերից շատերը այս կամ այն չափով ներգործում են պտղի վրա:

Դեղերի կենսափոխակերպումը

Դեղերի կենսափոխակերպման համար պատասխանատու է լյարդը, թեպետ կենսափոխակերպման ռեակցիաներին մասնակցող ֆերմենտային համակարգեր

գործում են ցանկացած հյուսվածքում (հատկապես ստամոքսաղիքային ուղի, երիկամներ, թոքեր)

Լյարդում քիմիական այդ ռեակցիաներն ընթանում են գերազանցապես էնդոպլազմատիկ ցանցում և ցիտոզոլում, ընդ որում, դեղերի նյութափոխանակության I փուլին մասնակցում են միկրոսոմային ֆերմենտները, իսկ II փուլին՝ ցիտոզոլային:

Միկրոսոմային ֆերմենտները (ցիտոքրոմ P-450-ի հետ կապված մոնոօքսիգենազներ) կատալիզում են ոչ սինթետիկ քիմիական ռեակցիաները, որոնք կարող են ընթանալ օքսիդացման, վերականգնման կամ հիդրոլիզի ուղիներով:

Ցիտոզոլային ֆերմենտները (տրանսֆերազներ, գլյուկոտոնիլտրանսֆերազ, սուլֆոտրանսֆերազ, ացետիլտրանսֆերազ) կատալիզում են սինթետիկ՝ կոնյուգացիոն ռեակցիաներ, որոնք ընթանում են դեղերի և ընդերածին սուբստրատների (գլյուկոտոնաթթու, սուլֆատ, ացետատ, գլյուտաթիոն, ամինաթթուներ) կապակցման ուղիով:

Մեծմասամբ դեղերի կենսափոխակերպման արդյունքում առաջացող արգասիքները կենսաբանորեն նվազ ակտիվ են և թունավոր, սակայն երբեմն կարող են դրսևորել շատ ավելի բարձր ակտիվություն (օրինակ՝ մորֆինի գլյուկոտոնիդն օժտված է շատ ավելի ուժգին ցավազրկող ազդեցությամբ, քան մորֆինը):

Դեղերի կենսափոխակերպման արդյունքում առաջանում են բևեռային, ջրալույծ արգասիքներ, որոնք արագությամբ հեռանում են օրգանիզմից մեզով կամ կղանքով:

Դեղերի լյարդային մաքրումը (կլիրենս) դեղերի արդյունավետ արտահանումն է արյունահոսքից՝ լյարդում

ընթացող նյութափոխանակության և կամ լեղիով արտազատման արդյունքում: Այն պայմանավորված է՝

- լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակով,
- լյարդային արյունահոսքի արագությամբ և ծավալով,
- ֆերմենտային համակարգերի ֆունկցիոնալ ակտիվությամբ:

Ներքին ընդունման դեղերը դասակարգվում են՝

- լյարդային բարձր մաքրումով. այս դեպքում դեղերի լյարդային մաքրումը պայմանավորված է արյունահոսքի արագությամբ, ուստի կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ որոշ դեղերի (պրոպրանոլոլ, լաբետալոլ, լիդոկային, մորֆին) լյարդային կլիրենսը կարող է նվազել
- լյարդային ցածր մաքրումով. այս դեպքում դեղերի լյարդային մաքրումը պայմանավորված է ֆերմենտային համակարգերի ֆունկցիոնալ վիճակով և շիճուկային սպիտակուցների հետ կապվելու ունակությամբ (սպիտակուցների հետ կապումը նվազեցնում է նյութափոխանակությունը): Լյարդային ցածր մաքրումով օժտված են դիգիտոքսինը, ֆենիտոինը, քինիդինը, թեոֆիլինը, քլորամֆենիկոլը, պարացետամոլը, դիազեպամը:

Դեղերի կենսափոխակերպման համար պատասխանատու ֆերմենտների ակտիվության վրա ներգործում են՝

- գենետիկական գործոնները,
- այլ դեղերը (դեղերի փոխազդեցություն),
- ախտաբանական վիճակները,
- տարիքը, սեռը:

Այլ դեղեր

Դեղերի կենսափոխակերպմանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվության բարձրացումը (ինդուկցիա) ուղեկցվում է դեղերի նյութափոխանակության արագացմամբ (այդ թվում՝ աղիքներում և լյարդում առաջնային անցման ժամանակ), իսկ արդյունքում նվազում է դեղի շիճուկային խտությունը, թուլանում է ազդեցությունը, ընդ որում.

- ✓ Եթե առաջացել են ակտիվ կամ թունավոր արգասիքներ, ապա բուժիչ և կողմնակի ազդեցությունները կարող են ուժգնանալ:
- ✓ Երբեմն դեղը կարող է արագացնել ոչ միայն այլ դեղերի, այլև սեփական կենսափոխակերպումը (կարբամազեպին):
- ✓ Բուժիչ ազդեցությունը պահպանելու համար երբեմն անհրաժեշտություն է առաջանում մեծացնելու դեղաչափը:
- ✓ Միկրոստմային ֆերմենտների ինդուկտորներ են բարբիտուրատները, ֆենիտոինը, կարբամազեպինը, ռիֆամպիցինը, դիֆենհիդրամինը, դիազեպամը, որոշ գլյուկոկորտիկոիդներ:

Դեղերի կենսափոխակերպմանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվության ընկճման արդյունքում մեծանում է դեղի շիճուկային խտությունը, ուժգնանում և երկարում է բուժիչ ազդեցությունը, մեծանում է կողմնակի ազդեցությունների զարգացման վտանգը, ընդ որում.

- ✓ Այս փոփոխությունները զարգանում են շատ ավելի արագ և հանկարծակի, եթե դեղն ունի բուժիչ ազդեցության փոքր լայնություն:
- ✓ Միկրոստմային ֆերմենտների արգելակիչներից են հակասնկային դեղերը (կետոկոնազոլ, իտրակոնազոլ),

որոշ մակրոլիդ հակաբիոտիկներ (երիթրոմիցին, կլարիթրոմիցին), կալցիումի որոշ ներհակորդներ (դիլթիազեմ, վերապամիլ, նիկարդիպին), քինիդինը:

Ախտաբանական վիճակներ՝

- հեպատիտ (յարդաբորբ), յարդի ճարպային դիստրոֆիա, ցիռոզ, յարդաբջջային քաղցկեղ, ակլոհոլամոլություն. դեղերի կենսափոխակերպման խանգարման աստիճանը պայմանավորված է հեպատոցիտների ախտահարման ծանրությամբ,
- ծանր սրտային անբավարարություն, շոկ. խանգարվում է յարդի արյունամատակարարումը, ուստի ընկճվում է դեղերի նյութափոխանակությունը:

Տարիք և սեռ

Նորածինների և մանկահասակ երեխաների շրջանում յարդի ֆերմենտային համակարգերի ցածր ակտիվության պատճառով դեղերի կենսափոխակերպումը դանդաղ է ընթանում:

Մեծահասակների շրջանում ընդհանուր առմամբ դեղերի նկատմամբ զգայնությունը բարձրանում է և անհրաժեշտություն է առաջանում նվազեցնելու դեղաչափը, որը պայմանավորված է ոչ միայն ֆերմենտային համակարգերի ակտիվության ընկճումով, այլև ֆիզիոլոգիական համակարգերի ֆուկցիայի խանգարմամբ:

Որոշ դեղերի նկատմամբ ոչ միատեսակ զգայնությունը տղամարդկանց և կանանց շրջանում կարող է պայմանավորված լինել դեղերի կենսափոխակերպման արագության սեռային առանձնահատկություններով:

Միկրոստմային ֆերմենտները անդարձելի արգելակվում են ներքին ընդունման մի շարք հակաբեղմնավորիչների

ներգործությամբ (որպես արգելակիչ հանդես են գալիս հակաբեղմնավորիչների նյութափոխանակային արգասիքները):

Հղիության II, III եռամսյակում դեղերի կենսափոխակերպմանը մասնակցող մի շարք ֆերմենտների ինդուկցիա է կատարվում, ուստի որոշ դեղերի դեղաչափը (ֆենիտոին) անհրաժեշտ է բարձրացնել, իսկ ծննդաբերությունից հետո նվազեցնել:

Դեղերի արտազատումը

Դեղերը և նրանց նյութափոխանակային արգասիքները օրգանիզմից հեռանում են տարբեր ուղիներով (երիկամներ, լյարդ՝ լեղու միջոցով, ստամոքսաղիքային ուղի, քրտնագեղձեր, թոքեր, կաթնագեղձեր, հազվադեպ՝ քթագեղձեր, արցունքագեղձեր):

Հիմնական օրգանը, որով օրգանիզմից հեռանում են դեղերը և նրանց նյութափոխանակային արգասիքները, երիկամներն են, ընդ որում՝

- ✓ ջրալույծ դեղերը ակտիվ, անփոփոխ տեսքով հեռանում են գերազանցապես երիկամային արտազատման ուղիով, քանի որ լավ լուծվում են մեզում,
- ✓ ճարպալույծ դեղերը երիկամներով դժվարությամբ արտազատվում են կենսափոխակերպման ընթացքում ջրալույծ ոչ ակտիվ նյութափոխանակային արգասիքների վերածվելուց հետո:

Դեղերի երիկամային արտազատումը գլխավորապես պայմանավորված է կծիկային ֆիլտրումով, ավելի քիչ՝ երիկամային խողովակներում ներզատումով և հետներծծումով, ընդ որում՝

- ✓ դեղերի ֆիլտրման ինտենսիվությունը պայմանավորված է կծիկային ֆիլտրման արագությամբ և դեղերի՝ սպիտակուցների հետ կապվելու աստիճանով,
- ✓ երիկամային մոտակա խողովակներում դեղերը կարող են լրացուցիչ ներզատման ենթարկվել ակտիվ տրանսպորտի միջոցով՝ փոխադրիչ համակարգերի (P-գլիկոպրոտեիդ, MRP-2 սպիտակուց) մասնակցությամբ,
- ✓ մեզի pH-ի փոփոխությունը կարող է ներգործել երիկամային խողովակներով դեղերի արտազատման վրա. մեզի հիմնային pH-ի պայմաններում թույլ թթուները իոնիզացված վիճակում են, ուստի չեն հետներծծվում և ավելի մեծ չափով են արտազատվում, իսկ թթվային pH-ի պայմաններում արտազատումն ընկճվում է (թույլ հիմքերի համար՝ հակառակը):

Դեղերը համանման փոխադրիչ համակարգերի (P-գլիկոպրոտեիդ, MRP-2 սպիտակուց) մասնակցությամբ հեպատոցիտների թաղանթից ակտիվ սեկրեցիայի են ենթարկվում դեպի լեղի, իսկ աղիքներից էլ կարող են ներծծվել արյան մեջ և վերադառնալ լյարդ (նշանակալի աղելյարդային շրջապտույտի դեպքում դեղի ազդեցությունը կարող է երկարաձգվել):

Ֆարմակոկինետիկական առավել կարևոր չափանիշները

Մաքրում (Cl_r). բնութագրում է օրգանիզմից պատրաստուկի էլիմինացիան (հեռացումը), ընդ որում՝

- ✓ Cl_r-ը (մլ/րոպ) ցույց է տալիս արյան շիճուկի այն քանակը, որը մաքրվում է դեղից ժամանակի միավորի ընթացքում,

- ✓ դեղերն օրգանիզմից հեռացվում են լյարդով (նյութափոխանակային էլիմինացիա), երիկամներով և այլ օրգաններով, ուստի դեղի մաքրումը հավասար է բոլոր օրգանների կողմից դեղի էլիմինացիայի արագության և արյան շիճուկում դեղի խտության հարաբերությանը՝

$$Clr \text{ ընդհանուր} = \text{գումարային } Clr/Cp:$$

Բաշխման ծավալ. արտացոլում է հյուսվածքների կողմից դեղի՝ արյան շիճուկից զավթման աստիճանը (բնութագրում է դեղի տարաբաշխումը օրգանիզմում)՝

- ✓ որոշվում է օրգանիզմում և արյան շիճուկում դեղի խտությունների մեծությունների հարաբերությամբ,
- ✓ Vd-ն ցույց է տալիս օրգանիզմում ներմուծված դեղի այն ֆրակցիան, որը արտանոթային տարածության մեջ է՝

$$Vd = D/Cp:$$

Կիսադուրսերման պարբերություն. բնութագրում է օրգանիզմից պատրաստուկի հեռացման արագությունը (այն ժամանակն է, որն անհրաժեշտ է արյան մեջ պատրաստուկի խտությունը կրկնակի նվազեցնելու համար)։

- ✓ $T_{1/2}$ -ը կախված է դեղի բաշխման ծավալից և մաքրումից՝

$$T_{1/2} \approx 0.693 \times Vd/Clr:$$

Մաքրումը բնութագրում է օրգանիզմի՝ դեղը էլիմինացիայի ենթարկելու ունակությունը, ուստի այս կամ այն հիվանդության արդյունքում մաքրման նվազեցման դեպքում $T_{1/2}$ -ը պետք է մեծանա, իհարկե, եթե չփոխվի բաշխման ծավալը (այսպես՝ տարիքի հետ դիագնոստիկ $T_{1/2}$ -ը մեծանում է, սակայն ոչ թե կլիրենսի նվազեցման, այլ բաշխման ծավալի մեծացման հետևանքով)։

- ✓ $T_{1/2}$ -ը հնարավորություն է տալիս որոշելու այն ժամանակը, որն անհրաժեշտ է օրգանիզմից դեղի

լիովին հեռանալու համար, իսկ ըստ դրա էլ հաշվարկելու դեղի ներմուծումների միջև ժամանակահատվածը:

Ընդհանուր կենսամատչելիություն (%)

Համակարգային արյան շրջանառություն հասնող դեղի քանակությունը պայմանավորված է ոչ միայն օրգանիզմ ներմուծված դեղի դեղաչափով, այլև կենսամատչելիությամբ:

Կենսամատչելիությունը որոշվում է դեղի ինչպես ներծծման արագությամբ, այնպես էլ մինչև համակարգային արյունահոսք անցնելը էլիմինացիայի աստիճանով:

Ցածր կենսամատչելիությունը ոչ լիարժեք ներծծման հետ մեկտեղ կարող է պայմանավորված լինել աղիքներում, լյարդում ակտիվ նյութափոխանակությամբ կամ էլ լեդիով արտազատմամբ:

ԳԼՈՒԽ 2. ԴԵՂԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ (Ն.Ռ. Միրզոյան)

Տարբերում են դեղերի *Ֆարմակոկինետիկական* և *Ֆարմակոդինամիկական* փոխազդեցություններ:

Ավելի հաճախ փոխազդեցության պրոցեսում ներգրավվում են փոքր թերապևտիկ ինդեքսով դեղերը: Այս դեղերի խտության աննշան մեծացումը շիճուկում կարող է հանգեցնել ինտոքսիկացիայի դրսևորումների, իսկ նվազեցումը՝ բուժիչ ազդեցության կորստի (դիզոօքսին, թեոֆիլին, ֆենիտոին, վարֆարին, կարբամազեպին):

Ֆարմակոկինետիկական փոխազդեցությունը

Ֆարմակոկինետիկական փոխազդեցությունը զարգանում է կիրառվող դեղերից մեկի ներգործությամբ այլ դեղի ներծծման, տարաբաշխման, կենսափոխակերպման և արտազատման փոփոխության արդյունքում:

Դեղերի փոխազդեցությունը ներծծման փոփոխության հետևանքով

Դեղերի ներքին ընդունման դեպքում ներծծմանը կարող են անդրադառնալ ներքոհիշյալ գործոնները՝

- ✓ ստամոքսաղիքային ուղու շարժողական ակտիվության փոփոխությունը,
- ✓ ստամոքսահյութի pH-ի փոփոխությունը,
- ✓ արյունահոսքի վրա ներգործությունը,
- ✓ ուղղակի կապումը,
- ✓ աղիքային միկրոֆլորայի վրա ներգործությունը:

Ստամոքսաղիքային ուղու շարժողական ակտիվության փոփոխությունը

Կծկանքալույծ, խոլինապաշարիչ դեղեր և օփիատներ կիրառելու ժամանակ (շարժողական ակտիվության նվազեցում) մեծանում է դիզոքսինի ներծծումը:

Պրոկինետիկներ կիրառելու ժամանակ (շարժողական ակտիվության բարձրացում) նվազում է դիզոքսինի ներծծումը, սակայն մեծանում է ասպիրինի, պարացետամոլի ներծծումը:

Լուծողական դեղեր (շարժողական ակտիվության բարձրացում) կիրառելու ժամանակ նվազում է վերահսկվող ձերբագատումով դեղաձևերից դեղերի ներծծումը:

Ստամոքսահյութի pH-ի փոփոխությունը

Անտացիդ դեղերը, բարձրացնելով ստամոքսահյութի pH-ը՝

- մեծացնում են թույլ թթուների (սալիցիլատներ, բարբիտուրատներ, պենիցիլիններ) դիսոցման աստիճանը, ուստի ներծծումը նվազում է,
- նվազեցնում են թույլ հիմքերի (քինինին, կոդեին) դիսոցման աստիճանը, ուստի ներծծումը մեծանում է:

Կետոկոնազոլ. թույլ հիմք է, HCl-ի հետ փոխազդեցության արդյունքում լուծելիությունն ու ներծծումը մեծանում է, սակայն անտացիդների, H₂-պաշարիչների և ՊՊԱ-ի հետ միաժամանակ կիրառելիս (ստամոքսահյութի pH-ի բարձրացում) լուծելիությունն ու ներծծումը նշանակալիորեն նվազում են:

Ներգործություն արյունահոսքի վրա. կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ սրտային գլխկոզիդների և միզամուղ դեղերի համակցված կիրառումով հեմոդինամիկայի բարելավումը նպաստում է ներքին ընդունման դեղերի ներծծման մեծացմանը:

Ուղղակի կապում

Ադատբենտները (ակտիվացրած ածուխ, կառլին) որոշ դեղերի կլանման հետևանքով (հակաբիոտիկներ, սրտային գլիկոզիդներ, գլյուկոկորտիկոիդներ, վիտամիններ) նվազեցնում են վերջիններիս ներծծումը:

Ca, Mg, Al պարունակող անտացիդները, կապվելով դիգոքսինի, տետրացիկլինների, թեոֆիլինի, բենզոդիազեպինների, ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղերի հետ, առաջացնում են անլուծելի համալիրներ, ուստի արդյունքում ներծծումը նվազում է:

Ներգործություն աղիքային միկրոֆլորայի վրա.
հակամանրէային դեղերը, ներգործելով աղիքային միկրոֆլորայի վրա, կարող են նշանակալի նվազեցնել աղիքային միկրոօրգանիզմների կողմից K վիտամինի սինթեզը և դրանով ուժգնացնել ներընդունման հակամակարդիչների ազդեցությունը:

Բարենպաստ Ֆարմակոկինետիկական փոխազդեցության օրինակ. տեղային անզգայացնող դեղերի և սիմպաթախթանիչների հարմարսողական ուղիով ներմուծման ժամանակ անոթների նեղացման հետևանքով նվազում է անզգայացնող դեղի ներծծումը, իսկ արդյունքում`

- մեծանում է անզգայացման տևողությունը,
- նվազում է անզգայացնող դեղի ռեգորբոսիվ ազդեցությունը:

Դեղերի փոխազդեցությունը օրգանիզմում տարաբաշխման փոփոխության հետևանքով

Բազմաթիվ դեղեր մոտ 90-98%-ով կապվում են շիճուկային սպիտակուցների հետ` հատկապես ինամակցություն դրսևորելով ալբումինի նկատմամբ: Ընդ

որում, երկու համանման դեղեր կիրառելու ժամանակ դեղերից մեկը կարող է մրցակցային ուղիով դուրս մղվել սպիտակուցների հետ կոմպլեքսից, դեղաբանորեն ակտիվ ֆրակցիայի նշանակալի մեծացման արդյունքում կորցնել ոչ միայն բուժիչ արդյունավետությունը, այլև թունայնությունն էլ կարող է աճել:

Շիճուկային սպիտակուցների հետ կապից այլ դեղերին դուրս մղելու ունակությամբ օժտված են ներքոհիշյալ դեղերը՝

- ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղերը (սալիցիլատներ, ինդոմեթացին, ֆենիլբուտազոն),
- ներքին ընդունման անուղղակի հակամակարդիչները,
- ներքին ընդունման հակաշաքարախտային դեղերը,
- դիգիտոքսինը,
- սուլֆանիլամիդները:

Օրինակներ

✓ Ացենոկլումարոլի սպիտակուցների հետ կապված ֆրակցիան կազմում է 95%, իսկ ակտիվ, չկապված ֆրակցիան 5% է: Ինդոմեթացինի հետ համակցված կիրառելիս սպիտակուցների հետ կապումը նվազում է 5%-ով, ազատ ֆրակցիան կրկնապատկվում է՝ դառնալով 10%, ուստի մեծանում է արյունահոսությունների զարգացման վտանգը:

✓ Քինիդինի և դիգոքսինի համակցված կիրառման դեպքում դիգոքսինի խտությունն արյան շիճուկում նշանակալի մեծանում է, թունայնությունը՝ աճում:

✓ Ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղերի և ներընդունման հակաշաքարախտային դեղերի (սուլֆանիլմիզանյութի ածանցյալներ) համակցված կիրառման դեպքում կարող է մեծանալ հիպոգլիկեմիկ կոմայի զարգացման հավանականությունը:

Դեղերի փոխազդեցությունը օրգանիզմում կենսափոխակերպման փոփոխության հետևանքով

Դեղերի կենսափոխակերպումը կատարվում է լյարդում՝ միկրոսոմային ֆերմենտների ներգործությամբ, որոնց ակտիվությունը կարող է փոփոխվել:

Այն դեղերը, որոնք ունակ են արագացնելու այդ ֆերմենտների սինթեզն ու բարձրացնելու ակտիվությունը, կարող են նպաստել այլ դեղերի կենսափոխակերպման ուժգնացմանը, իսկ արդյունքում՝ ազդեցության արտահայտվածության և տևողության նվազեցմանը:

Միկրոսոմային ֆերմենտների ինդուկտորներ են՝

- ֆենոֆարբիտալը,
- ֆենիտոինը,
- կարբամազեպինը,
- պրեդնիզոլոնը,
- պրոբենեցիդը,
- ռիֆամպիցինը,
- սպիրոնոլակտոնը,
- տեստոստերոնը,
- հակահիստամինային դեղերը,
- ալկոհոլը,
- նիկոտինը:

Ընդ որում, ֆերմենտների ինդուկցիան դանդաղ պրոցես է՝ 7-10 օր տևողությամբ լատենտ շրջանով: Այդչափ էլ ժամանակ է պահանջվում դեղի կիրառումը դադարեցնելուց հետո ազդեցությունը վերացնելու համար:

Միկրոսոմային ֆերմենտների արգելակիչներ են՝

- էրիթրոմիցինը,
- կլարիթրոմիցինը,

- քլորամֆենիկոլը,
- իզոնիազիդը,
- ցիմետիդինը,
- կետոկոնազոլը,
- ֆլյուկոնազոլը,
- ցիպրոֆլոքսացինը:

Ընդ որում, դեղերի նյութափոխանակության ընկճումը արագ է կատարվում, անմիջապես այն բանից հետո, երբ լյարդում ֆերմենտների արգելակիչների խտությունը դառնում է նշանակալի:

Օրինակներ.

- ✓ Պրոպրանոլոլը դեղերի նյութափոխանակության վրա դրսևորում է անուղղակի ազդեցություն, որը պայմանավորված է լյարդային արյունահոսքի նվազեցումով, հետևաբար՝ դեղերի դեպի լյարդ մուտքի և դեղերի էլիմինացիայի դանդաղեցումով:
- ✓ Անուղղակի հակամակարդիչները, ֆենիլբուտազոնը, իզոնիազիդը և դիսուլֆիրամը, ընկճելով ֆենիտոինի կենսափոխակերպումը, կարող են նպաստել վերջինիս թունային ազդեցության դրսևորմանը:
- ✓ Ֆենիլբուտազոնը, անուղղակի հակամակարդիչները, քլորամֆենիկոլը կարող են նպաստել ներքին ընդունման հակաշաքարախտային դեղերի հիպոգլիկեմիկ ազդեցության ուժգնացմանը՝ նույնիսկ բուժիչ դեղաքանակներով կիրառելու դեպքում:
- ✓ տետուրամը, ընկճելով ալդեհիդ-դեհիդրոգենազը, խանգարում է էթիլ սպիրտի նյութափոխանակությունը, բարձրացնում թունայնությունը:

Դեղերի փոխազդեցությունը օրգանիզմից արտահանման ժամանակ

Դեղերի մեծամասնությունը թույլ էլեկտրոլիտներ են և նրանց լուծելիությունը կախված է իոնիզացիայի աստիճանից՝ պայմանավորված միջավայրի pH-ով: Ուստի, մեզի pH-ի փոփոխությունը նատրիումի հիդրոկարբոնատով կամ ամոնիումի քլորիդով կարող է փոփոխել այլ դեղերի արտահանման արագությունը:

Մեզի հիմնայնացումը նատրիումի հիդրոկարբոնատով նպաստում է բարբիտուրատների և սալիցիլատների արտահանմանը, ուստի այն կիառվում է այդ դեղերով թունավորման ժամանակ:

Ամոնիումի քլորիդը կամ ասկորբինաթթուն, նվազեցնելով մեզի pH-ը, նպաստում է բյուրեղների ձևով սուլֆանիլամիդների նստեցմանը և երիկամների վնասմանը:

Դեղերի փոխազդեցություն կարող է զարգանալ երիկամային խողովակների փոխադրիչ համակարգերի համար մրցակցության արդյունքում՝

- քինիդին + դիգոքսին,
- ֆուրոսեմիդ + ամինոզիլկոզիդներ,
- ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղեր + ամինոզիլկոզիդներ:

Բարենպաստ Ֆարմակոկինետիկական փոխազդեցության օրինակ. ստրեպտոմիցինը, խանգարելով խողովակային էպիթելով պենիցիլինի արտազատման մեխանիզմը, երկարացնում է վերջինիս բուժիչ խտության պահպանման ժամկետները:

Դեղերի ֆարմակոդինամիկական փոխազդեցությունը

Դեղերի ֆարմակոդինետիկական փոխազդեցության բոլոր տարատեսակներն էլ, ի վերջո, հանգեցնում են պատրաստուկի կենսամատչելիության փոփոխությանը, այսինքն՝ սպեցիֆիկ ընկալիչի շրջան թափանցող դեղի դեղաքանակի կամ էլ այդ շրջանում դեղի պահպանման ժամանակահատվածի փոփոխությանը:

Եթե համակցված կիրառման ժամանակ դեղերի ազդեցության փոփոխությունը չի ուղեկցվում դրանց կենսամատչելիության փոփոխությամբ, ապա դեղերի փոխազդեցության մեխանիզմը այդ դեպքում ֆարմակոդինամիկական է:

Դեղերի ֆարմակոդինամիկական փոխազդեցությունը պայմանավորված է դրանց ֆարմակոդինամիկական առանձնահատկություններով, այսինքն՝ ազդեցության մեխանիզմ և տեղակայում, հիմնական ազդեցության դրսևորումներ:

Ֆարմակոդինամիկական փոխազդեցության տեսակներն են՝

- ինդիֆերենցիան,
- ադիտիվ ազդեցությունը (գումարային),
- սիներգիզմը (համազդեցությունը),
- անտագոնիզմը (հակազդեցությունը):

Ինդիֆերենցիա. օգտագործվող դեղերը ոչ մի ակնհայտ ազդեցություն չեն դրսևորում մեկը մյուսի վրա:

Ադիտիվ ազդեցություն. թերապևտիկ ազդեցության ուժգնացում, երբ վերջնական ազդեցությունը օգտագործվող դեղերի ազդեցությունների հասարակ գումարման արդյունք է:

Միներգիզ. թերապևտիկ ազդեցության ուժգնացում, երբ վերջնական ազդեցությունը գերազանցում է օգտագործվող դեղերի ազդեցությունների հասարակ գումարին (օրինակ՝ նեյրոլեպտիկներն ուժգնացնում են ընդհանուր անզգայացում առաջացնող դեղերի ազդեցությունը):

Անտագոնիզ. փոխադարձաբար երկու դեղերի ազդեցության թուլացում կամ օգտագործվող դեղերից մեկի ազդեցության թուլացում ընդհուպ մինչև անհետացում:

Դեղեր, որոնք դրսևորում են համանման ազդեցություններ.
Բուժիչ՝

- ԱՓՖ-ի արգելակիչներ + միզամուղներ,
- սրտային գլիկոզիդներ + միզամուղներ+ անոթալայնիչներ:

Կողմնակի՝

- վերապամիլ + պրոպրանոլ,
- կանթային միզամուղներ + ամինոգլիկոզիդներ:

Դեղեր, որոնք դրսևորում են հակառակ ազդեցություններ՝

- թիագրիդային միզամուղներ + ինսուլին կամ ներընդունման հակաշաքարախտային դեղեր,
- գլյուկոկորտիկոիդներ + հակազերճնշումային դեղեր,
- գլյուկոկորտիկոիդներ+հակամակարդիչներ:

Որոշ պատրաստուկներ կարող են փոփոխել հյուսվածքների զգայնությունը այլ դեղերի նկատմամբ՝

- ✓ սրտային գլիկոզիդներ (ՄԳ) + միզամուղներ. էլետրոլիտային կազմի փոփոխության արդյունքում բարձրանում է սրտամկանի զգայնությունը ՄԳ-ի նկատմամբ,

- ✓ միզամուղներ + ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղեր (ՈՍՀԴ). ՈՍՀԴ-ի ներգործությամբ երիկամային արյունահոսքի փոփոխությունը նվազեցնում է միզամուղների արդյունավետությունը:

Դեղերի փոխազդեցությունների նշանակալիությունը

ըստ 4 դասերի.

A - կլինիկական նշանակություն չունեն:

B - կլինիկական նշանակությունը դեռևս հայտնի չէ:

C - փոխազդեցության արդյունքում փոխվում է բուժիչ ազդեցությունը, ուստի անհրաժեշտ է փոփոխել դեղերի դեղաքանակը:

D - դեղերի գուգորդումն անթույլատրելի է կիրառել ծանր անցանկալի ռեակցիաների վտանգի կամ էլ թերապևտիկ անարդյունավետության պատճառով:

Դեղերի փոխազդեցությունն ալկոհոլի հետ

Քրոնիկական ալկոհոլամոլության արդյունքում կատարվում է լյարդային ֆերմենտների ինդուկցիա (որոշ դեղերի ազդեցության թուլացում) և նյութափոխանակային ֆերմենտների հազեցում (պարացետամոլի թունայնության աճ): Ընդ որում, դիսուլֆիրամը (տետտուրամ, անտաբուս), արգելակելով ալդեհիդ-դեհիդրոգենազը, նպաստում է ալկոհոլի թունայնությանը:

Դիսուլֆիրամանման ազդեցությամբ օժտված են՝

- մետրոնիդազոլը,
- ֆուրազոլիդոնը,
- սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալները,
- ցեֆոպերազոնը,
- ցեֆոտետանը:

Ներքոհիշյալ դեղերի և ակտիվի հետ փոխազդեցության արդյունքում դիտվում է՝

- հոգեմետ դեղերի հանգստացնող ազդեցության ուժգնացում,
- հակահիստամինային դեղերի սեդատիվ ազդեցության ուժգնացում,
- հակազերճնշումային դեղերի ազդեցության ուժգնացում, ուղղակեցվածքային ռեակցիաների զարգացում,
- ՈՍՀԴ-ի խոցածին ազդեցության ուժգնացում,
- անուղղակի հակամակարդիչների ազդեցության ուժգնացում, արյունահոսությունների զարգացում,
- ներընդունման հակաշաքարախտային դեղերի հիպոգլիկեմիկ ազդեցության ուժգնացում, դիսուլֆիրամանման ազդեցություն:

Դեղերի փոխազդեցությունը նիկոտինի հետ

Ծխախոտամոլության արդյունքում՝ պոլիցիկլիկ ածխաջրածինները նպաստում են ցիտոքրոմ P-450 ակտիվության բարձրացմանը, որի հետևանքով կարող է արագանալ ներքոհիշյալ դեղերի նյութափոխանակությունը՝

- թեոֆիլին,
- դիազեպամ,
- նիտրատներ,
- մետոպրոլոլ,
- պրոպրանոլոլ:

ԳԼՈՒԽ 3. ԴԵՂԵՐԻ ԿՈՂՄՆԱԿԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ (Տ.Վ. Գևորգյան)

Կողմնակի ազդեցությունները այն անցանկալի ռեակցիաներն են, որոնք զարգանում են օրգանիզմում՝ ի պատասխան դեղերի կիրառման՝ հիվանդությունները բուժելու, կանխարգելելու և ախտորոշելու նպատակով: Բուժման ընթացքում առաջացած ցանկացած անցանկալի երևույթ պարտադիր չէ, որ պատճառահետևանքային կապ ունենա տվյալ բուժման հետ. հնարավոր է, որ այդ անցանկալի երևույթները համընկնեն դեղ ընդունելու ժամանակին:

Դեղերի կողմնակի ռեակցիաների դասակարգումը

A տիպի անցանկալի ռեակցիաներ. կանխատեսելի, դեղաչափ-կախյալ ռեակցիաներ են (նկարագրված են ֆարմակոլոգիական ուղեցույցներում, օրինակ՝ փորկապություն՝ վերապամիլ ընդունելու ժամանակ, բրոնխակծկանք՝ բետա-ադրենապաշարիչներ կիրառելու ժամանակ, տեսողության խանգարում և անմիզություն՝ եռացիկլ հակադեպրեսանտներ կիրառելու ժամանակ):

B տիպի անցանկալի ռեակցիաներ. դեղաչափանկախ, անկանխատեսելի ռեակցիաներ են (դեղային ալերգիա, իդիոսինկրազիա):

Ալերգային ռեակցիաների դասակարգումը

Տիպ I

Անհասպաղ տիպի ալերգային ռեակցիա, որը միջնորդավորված է IgE-ով, որի ժամանակ ալերգենի կրկնակի ներմուծումն օրգանիզմ (սպիտակուցի հետ դեղի

կամ նրա մետաբոլիտի կոնյուգատի առաջացման արդյունքում) ակտիվացնում է հակամարմինների ֆիքսացիան բջիջների վրա, որը նպաստում է կենսաբանական ակտիվ նյութերի ձերքագատմանը: Կլինիկորեն դրսևորվում է եղնջացանով, Կվինկեյի այտուցով, անաֆիլակտիկ շոկով կամ բրոնխակծկանքով:

Տիպ II

Կոմպլեմենտ-կախյալ ցիտոտոքսիկություն կամ հակամարմին-կախյալ ցիտոտոքսիկություն. օրգանիզմը չի ընկալում սեփական սպիտակուցը, որն առաջացրել է կոմպլեքս դեղի կամ նրա մետաբոլիտի հետ, ուստի նրա նկատմամբ սինթեզվում են հակամարմիններ՝ IgG կամ IgM, որոնք էլ խթանում են բջիջների քայքայումը կամ նրանց ֆագոցիտոզը: Կլինիկորեն դրսևորվում է հեմոլիտիկ սակավարյունությամբ կամ թրոմբոցիտոպենիայով: Հիմնականում այս երևույթներն անցնում են պատրաստուկի կիրառումը դադարեցնելուց հետո:

Օրինակներ՝

- ✓ հեմոլիտիկ սակավարյունություն՝ առաջացած մեթիլդոպայով,
- ✓ թրոմբոցիտոպենիա՝ առաջացած քինիդինով,
- ✓ գրանուլոցիտոպենիա՝ առաջացած սուլֆանիլամիդներով,
- ✓ դեղային կարմիր գայլախտ՝ առաջացած հիդրալազինով կամ պրոկաինամիդով:

Տիպ III

Իմունակոմպլեքսային. հակաժինից և հակամարմնից կազմված իմուն կոմպլեքսներն ակտիվացնում են կոմպլեմենտը և նեյտրոֆիլների միգրացիան: Շրջանառող կոմպլեքսները, նստելով փոքր տրամաչափի արյունատար

անոթների պատերին, վնասում են նրանց, որը նպաստում է տարբեր կենսաբանական ակտիվ նյութերի, այդ թվում՝ լիզոսոմային ֆերմենտների ձերբազատմանը: Կլինիկորեն ավելի հաճախ դրսևորվում է վասկուլիտներով (անոթաբորբ), գլոմերուլոնեֆրիտով, ավվեոլիտով, շիճուկային հիվանդությամբ (տենդ, մաշկացան, քոր, հողացավեր, լիմֆադենոպաթիա): Իմունակոմպլեքսային ռեակցիաներ կարող են առաջանալ՝

- ✓ հակամանրէային դեղերով (սուլֆանիլամիդներ և պենիցիլիններ),
- ✓ հակացնցումային դեղերով (ֆենիտոին և կարբամազեպին):

Տիպ IV

Դանդաղեցված տիպի գերզգայնության ռեակցիա.

Իրականանում է բջջային մեխանիզմներով: Սենսիբիլիզացված T-բջջները սինթեզում են տարբեր ցիտոկիններ, որոնք առաջացնում են բորբոքային ռեակցիա: Այն կարող է արտահայտվել դեղային կարմրուկանման ցանով, դեղի տեղային կիրառման ժամանակ՝ կոնտակտային դերմատիտով (մաշկաբորբով):

Իդիոսինկրազիա

Իդիոսինկրազիան օրգանիզմի անսովոր ռեակցիան է, որը կարող է լինել գենետիկորեն պայմանավորված (բնածին) կամ ձեռքբերովի (կրած հիվանդությունների հետևանքով): Իդիոսինկրազիայի զարգացման հիմնական պատճառներից է հիվանդի օրգանիզմում որոշ ֆերմենտների ակտիվության նվազեցումը կամ բացակայությունը: Օրինակ.

✓ Գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի անբավարարության հետևանքով պրիմախին, սուլֆանիլամիդներ կիրառելու ժամանակ կարող է զարգանալ հեմոլիտիկ սակավարյունություն:

✓ Գլյուկուրոնիլտրանսֆերազի անբավարար ակտիվության հետևանքով նորածինների շրջանում մորֆինը և նրա ածանցյալները կարող են հանգեցնել սուր շնչառական դեպրեսիայի զարգացման:

✓ Մետհեմոգլոբինոեդուկտազի ֆնածին անբավարարությունը երիթրոցիտներում օքսիդանտներ կիրառելու ժամանակ կարող է նպաստել մետհեմոգլոբինեմիայի և ցիանոզի զարգացմանը:

Դեղերի թունային ազդեցությունը

Դեղերի թունային ազդեցությունը ավելի հաճախ զարգանում է թերապևտիկ ազդեցության փոքր լայնություն ունեցող դեղերը կիրառելու ժամանակ (ամինոգլիկոզիդներ, ցիտոստատիկներ):

Այն կարող է պայմանավորված լինել նաև արյան մեջ դեղի խտության մեծացումով և կամ հյուսվածքային զգայնության բարձրացումով՝ գերդեղաչափավորման կամ տվյալ հիվանդի մոտ դեղի ֆարմակոկինետիկայի փոփոխության հետևանքով (սպիտակուցների հետ կապի նվազեցում, նյութափոխանակության դանդաղում, երիկամային արտազատման ընկճում և այլն):

Տարբերում են առավելապես հեպատո-, հեմատո-, նեֆրո- և նեյրոտոքսիկությամբ օժտված դեղեր:

Պտղի վրա դեղերը կարող են դրսևորել էմբրիոտոքսիկ, տերատոգեն և ֆետոտոքսիկ ազդեցություններ՝

- հակամանրեային դեղեր (ամինոգլիկոզիդներ, տետրացիկլիններ),
- ստերոիդային և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր,
- ներքին ընդունման հակամակարդիչներ,
- ներքին ընդունման հակաշաքարախտային դեղեր,
- հակացնցումային դեղեր:

Դեղերի կողմնակի ազդեցությունների զարգացմանը նպաստող գործոնները

Դեղի՝

- ✓ ֆիզիկաքիմիական և ֆարմակոկինետիկական առանձնահատկությունները,
- ✓ դեղաչափը,
- ✓ ներմուծման ուղին և կիրառման տևողությունը,
- ✓ համակցված դեղաբուժումը:

Հիվանդը և նրա առողջական վիճակը՝

- ✓ ֆիզիոլոգիական առանձնահատկությունները՝ տարիքը, սեռը, հղիությունը, անբավարար սնուցումը,
- ✓ պաթոլոգիական առանձնահատկությունները՝ երիկամների հիվանդությունները, լյարդի հիվանդությունները, այլ հիվանդությունները,
- ✓ ակերգոլոգիական վիճակը,
- ✓ ռասայական և գենետիկական պոլիմորֆիզմը:

Այլ արտաքին գործոններ՝

- ✓ այլ դեղերի գուգահեռ նշանակում,
- ✓ շրջակա միջավայրի աղտոտվածություն,

- ✓ ալկոհոլի օգտագործում,
- ✓ ծխելը:

II ՄԱՍ. ՄԱՍՆԱՎՈՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՂԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԼՈՒԽ 4. ԴԵՂԱՅԻՆ ԱՆԱՖԻԼԱԿՏԻԿ ՇՈԿ (Մ.Գ. Բաղդասարյան)

Դեղային անաֆիլակտիկ շոկը (ԴԱՇ) ծանր բարդություն է, անհապաղ զարգացող համատարած ալերգիկ ռեակցիա: Դեղային անաֆիլակտիկ շոկի զարգացման համար անհրաժեշտ է օրգանիզմի նախորդող սենսիբիլիզացիա ալերգենով, որը կարող է առաջացնել յուրահատուկ հակամարմիններ: Վերջիններս հակաձնի հետ կրկնակ կոնտակտի դեպքում հանգեցնում են մի շարք կենսաբանական ակտիվ նյութերի անջատման, որոնք էլ պայմանավորում են ԴԱՇ-ի կլինիկական սիմպտոմատիկան:

ԴԱՇ-ի պաթոգենեզում առանձնացնում են ներքոհիշյալ փուլերը՝

- սենսիբիլիզացիա,
- իմունաբանական,
- ախտաքիմիական,
- ախտաֆիզիոլոգիական:

Տարբերում են նաև անաֆիլակտիդ ռեակցիաներ՝ պայմանավորված պարարտ բջիջներից ոչ թե իմունային ուղիով, այլ դեղերի անմիջական ներգործությամբ հիստամինի և կենսաբանական այլ ակտիվ նյութերի ձերբագատումով:

Անաֆիլակտիդ ռեակցիաներ առաջացնելու ունակությամբ հատկապես օժտված են՝

- պոլիմիքսինային հակաբիոտիկները (պոլիմիքսին B),
- պրոտեոլիտիկ (սպիտակույծ) ֆերմենտները,

- միոռելաքսանտները,
- օփիոիդ ցավազրկողները (մորֆին, կոդեին),
- յոդ պարունակող ռենտգեն կոնտրաստ նյութերը,
- ատրոպինը,
- ֆենոբարբիտալը:

Գործնականում ցանկացած դեղ կարող է հարուցել ԴԱՇ, ինչպես հոմոլոգիական և հետերոլոգիական սպիտակուցային, պոլիպեպտիդային պատրաստուկները՝ արյան պլազմայի սպիտակուցները, ԱԿՏՀ-ը, ինսուլինը (լիարժեք հակաձիններ են), այնպես էլ ցածր մոլեկուլային կշիռ ունեցող պատրաստուկները (հապտեններ են, որոնք, օրգանիզմում միանալով սպիտակուցներին, ձեռք են բերում հակաձնային հատկություններ):

ԴԱՇ-ի զարգացման հաճախականությունը բարձր է հետևյալ դեղերի կիրառման դեպքում՝

- պենիցիլին, ամինոգլիկոզիդային շարքի հակաբիոտիկներ,
- ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղեր,
- տեղային անզգայացնող դեղեր (պրոկային, լիդոկային),
- գերազանցապես B խմբի վիտամիններ,
- պլազման փոխարինող հեղուկներ (դեքստրան, պոլիգլյուկին):

ԴԱՇ-ի զարգացման վտանգի գործոններն են՝

- անամնեզում ալերգային հիվանդության կամ դեղային ալերգիայի առկայությունը,
- դեղերի երկարատև, հատկապես կրկնվող կուրսերով օգտագործումը,

- օգտագործվող դեղի բարձր սենսիբիլազացնող ակտիվությունը,
- դեպո-պատրաստուկների օգտագործումը,
- պոլիպրագմագիան (բազմադեղանշանակում),
- դեղերի հետ տևական մասնագիտական շփումը,
- դերմատոմիկոզների (մաշկասնկախտների) առկայությունը. այն պենիցիլինի նկատմամբ սենսիբիլիզացիայի աղբյուր է:

ԴԱՇ-ի զարգացման օրինաչափությունները

- ԴԱՇ-ը կանանց շրջանում ավելի հաճախ է զարգանում, քան տղամարդկանց:
- ԴԱՇ-ը ավելի հաճախ զարգանում է դեղերի հարմարստողական ուղիով ներմուծման (ն/ե, մ/մ) ժամանակ, քան ներընդունումից հետո:
- ԴԱՇ-ի ծանրության աստիճանը կախված չէ դեղի դեղաչափից:
- Մի շարք դեպքերում ԴԱՇ-ը կարող է դեղերի նկատմամբ խաչաձև անտանելիության հետևանք լինել (այսպես՝ պենիցիլինի անտանելիության դեպքում ԴԱՇ-ի զարգացման հավանականությունը բարձր է ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղեր, B խմբի վիտամիններ, պրոկային, ստրեպտոմիցին կիրառելու դեպքում):
- Տարեց անձանց շրջանում ԴԱՇ-ն էլ ավելի ծանր է ընթանում, քանի որ նվազում են օրգանիզմի հարմարստողական հնարավորությունները, առկա են քրոնիկական հիվանդություններ (ծանր ԴԱՇ-ը սիրտանոթային որևէ հիվանդության հետ համակցումով պոտենցիալ մահացու զուգորդում է):

Կլինիկական պատկերը

Ավելի հաճախ ԴԱՇ-ի ախտանշանները ծագում են դեղի հետ օրգանիզմի կոնտակտից հետո 3-15 րոպե անց, սակայն երբեմն այն կարող է զարգանալ հանկարծահաս, բուռն («մահ ասեղի ծայրին») կամ էլ կոնտակտից 1-3 ժամ անց:

Գործում է համընդհանուր օրինաչափություն. որքան քիչ ժամանակ է անցել ակերզենի՝ օրգանիզմ ներթափանցելու պահից մինչև ԴԱՇ-ի սկիզբը, այնքան ծանր է կլինիկական պատկերը, բարձր՝ մահացությունը:

ԴԱՇ-ի հիմնական կլինիկական ձևերը՝

- համատարած (առավել հաճախ, 55% դեպքերում),
- ռեսպիրատոր կամ ասֆիկտիկ (20%),
- հեմոդինամիկ (12%),
- աբդոմինալ (8%),
- ցերեբրալ (5%):

Ընդ որում, կլինիկական ձևերի տարբերակումը կատարվում է՝ ելնելով կլինիկական պատկերում առաջատար այս կամ այն համախտանիշից:

ԴԱՇ-ին բնորոշ կլինիկական ախտանշաններն են՝

- ներքին անհանգստությունը, մահվան վախի, տազնապի զգացումը,
- արտահայտված ընդհանուր թուլությունը, առատ քրտնարտադրությունը, գլխապտույտը, գլխացավը,
- մաշկի հիպերեմիան, քորը, եղնջացանը, հնարավոր է տարբեր տեղակայման Կվինկեի անզիոներոտիկ այտուցը (բնորոշ է մաշկի հիպերեմիայի կտրուկ փոխարինումը գունատությամբ, ցիանոզով),

- արտխառնոցը, փախումը, որովայնային կծկանքանման ցավերը,
- գիտակցության մթագնումը (կայծակնային ընթացքի դեպքում՝ գիտակցության կորուստ), ակամա միզարձակումը և դեֆեկացիան, ցնցումները, բերրի լայնացումը (լույսի նկատմամբ ռեակցիայի բացակայություն),
- ետկրծոսկրային տեղակայման կամ արտի շրջանի ցավերը, հաճախացած, թելանման պուլսը, հաճախասարտությունը, այլ ռիթմաշեղումները, զարկերակային ճնշման կտրուկ իջեցումը (ծանր դեպքերում դիաստոլային ճնշումը չի որոշվում),
- շնչառության խանգարումը. հաճախացած, խոպոտ, տարածության վրա լսելի խզզոցներով շնչառություն, հևոց, բրոնխների լորձաթաղանթի արտահայտված այտուցի և տարածուն բրոնխակծկանքի հետևանքով «համր թոքի պատկեր» (աուսկուլտացիայով շնչառական աղմուկների բացակայություն):

Շոկային վիճակից դուրս գալուց հետո հիվանդների շրջանում որոշ ժամանակ (3-4 շաբաթ) կարող են պահպանվել տարբեր օրգանների և համակարգերի ֆունկցիաների խանգարումներ, ուստի հետշոկային բարդությունները կանխարգելելու նպատակով նման հիվանդների դեպքում սահմանվում է բժշկական ակտիվ հսկողություն:

ԴԱՇ. ըստ ընթացքի՝ հիմնական տեսակներն են՝

- սուր չարորակ (սուր սկիզբ՝ ՋՃ-ն կտրուկ իջեցումով). կայուն է բուժման նկատմամբ,
- սուր բարորակ. հակաշոկային բուժման պայմաններում մահացությունը ցածր է,

- ձգձգվող. ակտիվ հակաշոկային բուժումից հետո հաճախ զարգանում է թոքաբորբ, մենինգոէնցեֆալիտ,
- ռեցիդիվող (ախտադարձային). հակաշոկային բուժումից հետո շուրջ կրկնվում է՝ ընթանալով շատ ավելի ծանր,
- աբորտիվ. հակաշոկային միջոցառումներով շուրջ արագ ընդհատում:

Ընդ որում, ձգձգվող և ռեցիդիվող տեսակներն ավելի հաճախ զարգանում են երկարացված ազդեցությամբ դեղերը կիրառելու ժամանակ:

ԴԱՇ-ի բուժման սկզբունքներն են՝

- դեղ-հակաձնի՝ դեպի արյունահոսք մուտքի կասեցում,
- արյան շրջանառության և շնչառության սուր խանգարումների վերացում,
- մակերիկամակեղևային անբավարարության համակշռում,
- ալերգային ռեակցիայի միջնորդանյութերի՝ կենսաբանական ակտիվ նյութերի ազդեցության չեզոքացում,
- կենսական կարևոր ֆունկցիաների պահպանում, վերակենդանացման միջոցառումներ:

Բուժիչ միջոցառումներ ԴԱՇ-ի վիճակում գտնվող հիվանդին պետք է ցույց տրվեն արագ, հաջորդականության ճիշտ սկզբունքը պահպանելով, դեղերը գերազանցապես ներերակային ուղիով ներմուծելով:

ԴԱՇ. բուժումը

Կատեխոլամիններ (վազոպրետոր պատրաստուկներ). ադրենալին, նորադրենալին, մեզատոն, դոֆամին՝ ներարկումային դեղաձևերով:

Բուժումը սկսում են ադրենալինի հիդրոքլորիդի 0,1%-անոց 0.5-1 մլ-ի շիթով ներերակային կամ միջմկանային ներարկումով: Կրկնակի ներմուծում թույլատրելի է 5-15 րոպե անց, այնպես, որ ներմուծվող ադրենալինի քանակը չպետք է գերազանցի 2 մլ-ը:

Ադրենալինը դրսևորում է.

- Բրոնխակծկանքալույծ ազդեցություն՝ դրդելով բրոնխների հարթ մկանաբջջների թաղանթների β2-ադրենընկալիչները և մեծացնելով ցԱՄՖ-ի խտությունը:
- Ջարկերակային ճնշումը բարձրացնող ազդեցություն՝ պայմանավորված՝
 - ✓ սրտամկանի β1-ադրենընկալիչների դրդման հետևանքով կծկումների ուժի և հաճախականության մեծացումով,
 - ✓ անոթների հարթ մկանների α1-ադրենընկալիչների դրդման արդյունքում ԸՄԱԴ-ն բարձրացումով:
- Դեսենսիբիլիզացիա (սպազերզգայնացում) առաջացնելու ունակություն՝ պայմանավորված պարարտ, բազոֆիլ բջջիների β2-ադրենընկալիչների դրդման հետևանքով դեզրանույացիայի ընկճումով և կենսաբանական ակտիվ նյութերի անջատման նվազեցումով:

Հաստատվել է, որ պլազման փոխարինող բյուրեղային լուծույթների (NaCl-ի 0,9%-անոց լուծույթ, գլյուկոզի 5%-անոց լուծույթ) ներերակային շիթով ներմուծումը նպաստում է հարաբերական հիպովոլեմիայի նվազեցմանը՝ շրջանառող արյան ծավալի մեծացման և ռեֆլեքսային ուղիով անոթասեղմիչ ազդեցության պատճառով: Ընդ որում,

դեքստրանի ածանցյալների հետ համեմատած այս լուծույթները նվազ ալերգոգեն են և ունակ են արագությամբ թողնելու անոթային հունը (հիպերվոլեմիայի չեզոքացում):

Գլյուկոկորտիկոիդներ. բուժիչ արդյունավետությունը պայմանավորված է ներքոհիշյալ դեղաբանական ազդեցություններով.

- Իմունաճնշիչ ազդեցություն՝
 - ✓ իմունակոմպետենտ բջիջների (T և B լիմֆոցիտներ) զարգացման, ֆունկցիայի արգելակում,
 - ✓ հակամարմինների սինթեզի նվազեցում (T-սուպրեսոր լիմֆոցիտների ակտիվության խթանում),
 - ✓ հակամարմինների քայքայման ուժգնացում (սպիտակուցների նկատմամբ կատաբոլիկ ազդեցության դրսևորում):
- Արախիդոնաթթվի նյութափոխանակության ցիկլոօքսիգենազային և լիպօքսիգենազային արգասիքների առաջացման ընկճում, որը պայմանավորված է՝
 - ✓ ֆոսֆոլիպազ A2-ի ակտիվության ընկճման հետևանքով ֆոսֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի անջատման նվազեցումով,
 - ✓ պարարտ բջիջների քանակի նվազեցումով:
- Բարենպաստ ազդեցություն հեմոդինամիկայի վրա՝
 - ✓ պերմիսիվային ազդեցություն, որը դրսևորվում է անոթների հարթ մկանների $\alpha 1$ -ադրենրնկալիչների՝ կատեխոլամինների նկատմամբ զգայնության բարձրացումով և

ընդերաձին կատեխոլամիների ձերբագատման ուժգնացմամբ,

- ✓ միներալոկորտիկոիդային ակտիվություն. օրգանիզմում նատրիումի, ջրի պահում՝ շրջանառող արյան ծավալի մեծացումով:

Ընդ որում, թեպետ անմիջական բրոնխակծկանքալույծ ազդեցություն չեն դրսևորում, սակայն ուժգնացնում են ադրենախթանիչների ազդեցությունը բրոնխների հարթ մկանների β_2 -ադրենընկալիչների վրա՝ բարձրացնելով վերջիններիս զգայությունը:

Ստանդարտ դեղաչափերով ԳԿ-ի կիրառումը (օրինակ՝ պրեդնիզոլոնի համար՝ 1 մգ/կգ քաշին) նախատեսվում է հիվանդի հիպոսենսիբիլիզացիան և ԴԱՇ-ի ռեցիդիվը կանխարգելելու նպատակով. ընդ որում, հիպոսենսիբիլիզացիայի էֆեկտը դրսևորվում է ներերակային ներմուծումից 1-2 ժամ անց ամենից արագը հիդրոկորտիզոնի դեպքում (այս ժամանակահատվածում օրգանիզմում սինթեզվում են յուրահատուկ իմունաճնշիչ սպիտակուցներ):

ԳԿ-ը ներերակային ներմուծվում են NaCl 0,9%-անոց 20 մլ լուծույթի հետ: Կրկնակի ներմուծում անհրաժեշտության դեպքում թույլատրելի է յուրաքանչյուր 4 ժամը մեկ անգամ:

Հեմոդինամիկայի կայունացման նպատակով ներմուծվող պրեդնիզոլոնի առաջին դեղաչափը կազմում է 500 մգ, ընդ որում, ներմուծվում է շիթով, 0,9%-անոց 100 մլ NaCl-ի հետ:

Բրոնխակծկանքի դրսևորումները վերացնելու նպատակով խորհուրդ է տրվում անհրաժեշտության դեպքում լրացուցիչ ներմուծել ներերակային ուղիով մեթիլքսանթինների խմբից թեոֆիլին և շնչառման եղանակով բետա2-ադրենախթանիչ՝ սալբուտամոլ:

Հ1-հիստամինային ընկալիչների պաշարիչներ. հատկապես արդյունավետ են եղնջացանի կամ անգիոնևրոտիկ այտուցի դրսևորումներով հիվանդների շրջանում: Այս դեղերը գերազանցապես կանխում են հիստամինի հետագա ազդեցությունը, քան նպաստում ԴԱՇ-ի դրսևորումների վերացմանը և ներմուծվում են հեմոդինամիկ ցուցանիշների վերականգնումից հետո, քանի որ կարող են դրսևորել թերճնշումային ազդեցություն (Հ1-հիստամինային ընկալիչների դեղաբանական դեսենսիտիզացիայի պայմաններում շատանում է ազատ հիստամինի քանակը, որն էլ, դրդելով արյունատար անոթների H2-ընկալիչները, նպաստում է լարվածության երկարատև թուլացմանը): Օգտագործվում են հիմնականում H1-հիստամինային ընկալիչների պաշարիչների I սերնդի ներկայացուցիչներ (դիֆենհիդրամին)՝ ներմուծման ներերակային ուղիով:

ԳԼՈՒԽ 5. ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԳԵՐՃՆՇՈՒՄ (Ն.Ռ. Միրզոյան)

Զարկերակային գերճնշումը (ԶԳ) սիրտանոթային համակարգի հիվանդությունների զարգացման վտանգի առավել կարևոր գործոններից է: Այն վնասակար ազդեցություն է դրսևորում սրտի, ուղեղի, երիկամների և այլ օրգանների վրա՝ նպաստելով սրտամկանի ինֆարկտի, կանգային սրտային անբավարարության, ուղեղի ինսուլտի կամ երիկամային անբավարարության հետևանքով անժամանակ մահացության բարձրացմանը:

Զարկերակային գերճնշման կլինիկական ձևերը

- Գերճնշումային հիվանդություն
- Ախտանշանային (երկրորդային) գերճնշում՝
 - ✓ *երիկամային* պարենքիմային հիվանդություններ (գլոմերուլոնեֆրիտ, պիելոնեֆրիտ, նեֆրոսկլերոզ, պոլիկիստոզ), երիկամային զարկերակների աթերոսկլերոզային նեղացում (երիկամաանոթային գերճնշում),
 - ✓ *ներզատական*՝
 - ֆեոքրոմոցիտոմա,
 - Իցենկո-Կուշինգի համախտանիշ,
 - ակրոմեգալիա,
 - հիպերթիրեոզ և հիպոթիրեոզ,
 - ✓ *հեմոդինամիկական*՝
 - աորտայի կոարկտացիա,
 - աորտայի աթերոսկլերոզ,
 - սրտի փականային արատներ,
 - Տակայասուի հիվանդություն (ոչ սպեցիֆիկ աորտաարտերիտ),

✓ *դեղային՝*

- գլյուկոկորտիկոիդներ,
- միներալկորտիկոիդներ,
- ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչներ,
- սիմպաթախթանիչներ:

***Զարկերակային գերճնշման դասակարգումը
(ԱՀԿ -ԳՄԸ, 1999)***

ԶՃ-ն աստիճանակարգը	Միստոլային ՉՃ մմ սնդ. ս.	Դիաստոլային ՉՃ մմ սնդ. ս.
Օպտիմալ ՉՃ	< 120	< 80
Նորմալ ՉՃ	< 130	< 85
Բարձր նորմալ ՉՃ	130-139	85-89
1-ին աստիճանի գերճնշում	140-159	90-99
2-րդ աստիճանի գերճնշում	160-179	100-109
3-րդ աստիճանի գերճնշում	≥180	≥110
Մեկուսացված սիստոլային գերճնշում	≥140	< 90

ԶԳ-ն կլինիկաախտաճազումնային տարբերակներն են՝

- հիպերկինետիկական կամ արտամղման տարբերակ,
- վազոկոնստրիկտոր (անոթասեղմիչ) տարբերակ,
- ծավալային տարբերակ:

ԶԳ-ն ախտորոշման հաստատումից հետո անհրաժեշտ է գնահատել սիրտանոթային բարդությունների զարգացման վտանգի աստիճանը՝ ելնելով՝

- զարկերակային գերճնշման աստիճանից,
- հիվանդի տարիքից (55-ն անց տղամարդիկ, 65-ն անց կանայք),
- ԶԳ-ն բարդությունների զարգացմանը նպաստող գործոնների առկայությունից՝
 - ✓ ծխախոտամոլություն,
 - ✓ հիպերխոլեստերինեմիա (6,5 մմոլ/լ-ից ավելի), արյան մեջ ԲԽԼՊ-ի ցածր և ՑԽԼՊ-ի բարձր պարունակություն,
 - ✓ շաքարային դիաբետ կամ գլյուկոզի նկատմամբ տանելիության նվազեցում,
 - ✓ Ճարպակալում, սակավաշարժություն,
- թիրախ օրգանների ախտահարումից՝
 - ✓ ձախ փորոքի գերաճ,
 - ✓ աորտայի, քնային և ազդրային զարկերակների աթերոսկլերոզ,
 - ✓ ցանցենու զարկերակների նեղացում,
 - ✓ արյան մեջ կրեատինինի քանակության բարձրացում, սպիտամիզություն (>300 մգ/օրը),
- ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունից՝
 - ✓ կրծքային հեղձուկ, սրտամկանի ինֆարկտ, կանգային սրտային անբավարարություն,
 - ✓ ուղեղային արյունաշրջանառության անցողիկ խանգարումներ, ինսուլտ (իշեմային կամ արյունազեղային),
 - ✓ ռետինոպաթիա (ցանցենախտություն), տեսողական նյարդի պտկիկի այտուց,

- ✓ երիկամային անբավարարություն, դիաբետային նեֆրոպաթիա (երիկամախտություն):

Հակազերճնշումային բուժման հիմնական նպատակն է կանխարգելել սիրտանոթային բարդությունների զարգացումը և նվազեցնել մահացությունը:

Այս նպատակի իրականացման համար պահանջվում է՝

- ✓ հակազերճնշումային համապատասխան մշտական դեղաբուժում՝ համակցված ոչ դեղային բուժամեթոդների հետ,
- ✓ սիրտանոթային բարդությունների զարգացման վտանգը մեծացնող այլ գործոնների շտկում,
- ✓ ուղեկցող կլինիկական վիճակների բուժում:

Ոչ դեղային բուժական մեթոդները զարկերակային գերճնշման ժամանակ՝

- կենսակերպի փոփոխություն. աշխատանքի և հանգստի ռեժիմի կարգավորում, պայքար սակավաշարժության դեմ (քայլք, լող),
- կերակրի աղի (օրը մինչև 5-6 գ) սահմանափակմամբ սննդակարգ,
- ճարպակալման դեպքում մարմնի քաշի իջեցում 5 կգ-ից ոչ պակաս,
- ակտիվ ընդունման սահմանափակում (ոչ ավելի, քան 20 մլ/օրը),
- հրաժարում ծխելուց:

Հակազերճնշումային դեղերի դասակարգումը

I. Միմպաթասադրենալային համակարգի ակտիվությունն ընկճող դեղեր՝

- կենտրոնական ազդեցությամբ ալֆա2-համազդիչներ,
- հետհանգուցային սիմպաթային նյարդավերջույթների վրա ազդող սիմպաթալոյժներ,
- բետա-ադրենապաշարիչներ,
- ալֆա-ադրենապաշարիչներ,
- կատեխոլամինների սինթեզի պաշարիչներ,
- իմիդագոլինային ընկալիչների համազդիչներ:

II. Միզամուղներ՝

- թիազիդային և թիազիդանման,
- կանթային,
- կալիում պահպանող:

III. Ռենին-անգիոտենզինային համակարգի հետ փոխազդող դեղեր՝

- ԱՓՖ-ի արգելակիչներ,
- AT1-ընկալիչների պաշարիչներ,
- ռենինի արգելակիչներ:

IV. Անոթալայնիչներ՝

- զարկերակային,
- զարկերակային և երակային,
- կալիումական մղանցքների բացիչներ:

Միզամուղներ

Թիազիդային և թիազիդանման՝

- հիդրոքլորոթիազիդ,
- քլորթալիդոն,
- ինդապամիդ,

- մետոլազոն:
- Կանթային`*
- ֆուրոսեմիդ,
- էթակրինաթթու,
- բումետանիդ,
- տորասեմիդ:
- Կալիում պահպանող`*
- սպիրոնոլակտոն,
- ամիլորիդ,
- տրիամտերեն,
- կանրենոատ:

Միզամուղների հակազերճնշումային ազդեցության մեխանիզմներն են`

- օրգանիզմում Na^+ պաշարների և շրջանառող արյան ծավալի նվազեցում,
- Na^+ -ի ներբջջային խտությունը նվազեցնելու հետևանքով ծայրամասային անոթային դիմադրողականության իջեցում, քանի որ`
 - ✓ Ca^2+ -ի ներբջջային խտության միջնորդավորված նվազեցման հետևանքով ընկճվում են կալցիում կախյալ անոթասեղմիչ մեխանիզմները,
 - ✓ նվազում է անոթների հարթ մկանունքի զգայնությունը ընդերածին անոթասեղմիչ նյութերի նկատմամբ (նորադրենալին, AII, վազոպրեսին),
 - ✓ միջբջջային հեղուկի ծավալի նվազեցումը նպաստում է անոթի պատի այտուցվածության նվազեցման,
- պրոստագլանդինների խտության մեծացում:

Միզամուղներին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են՝

- էլեկտրոլիտային՝
- ✓ թերկալիումարյունությունը,
թերմագնեզիումարյունությունը,
- ✓ «նոսրացման» թերնատրիումարյունությունը,
- ✓ կալցիումի քանակության շեղումները,
- նյութափոխանակային՝
- ✓ արյան ճարպասպիտակուցային սպեկտրի աթերոզեն շեղումները,
- ✓ գլյուկոզի հանդեպ դիմակայունության նվազեցումը,
- ✓ գերմիզարյունությունը,
- սիրտանոթային՝
- ✓ հաճախասրտությունը,
- ✓ ռիթմաշեղումները (փորոքային էքստրասիստոլիա),
- ✓ զարկերակային թերճնշումը,

կողմնակի այլ ազդեցություններ՝

- ✓ արյան մածուցիկության բարձրացումը,
- ✓ անախտանշային թրոմբոցիտոպենիան,
- ✓ ինտերստիցիալ երիկամաբորբը,
- ✓ պանկրեատիտը (ենթաստամոքսագեղձաբորբը),
- ✓ լուսավախությունը (թիագլիդային միզամուղներ),
- ✓ օթոտոքսիկ ազդեցությունը (ֆուրոսեմիդ, էթակրինաթթու):

Օթոտոքսիկ ազդեցությունը կարող է զարգանալ դեղի երկարատև կիրառումից կամ էլ երիկամային անբավարարության ժամանակ՝ մեծ դեղաչափերով կիրառելու դեպքում: Այն կարող է դրսևորվել լսողության թուլացումով, իսկ լսողության անդարձ կորստի վտանգը մեծանում է ամինոզլիկոզիդների խմբի հակաբիոտիկների հետ զուգորդելիս:

Միզամուղների պարադոքսային ազդեցությունները՝

- թոքերի ոչ սրտածին այտուց,
- «նոսրացման» թերնատրիումարյունություն և այտուցի զարգացում ոչ շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում՝ միզարտադրությունը նվազեցնելու հետևանքով (թիազիդային միզամուղներ),
- սուր անմիզություն շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների շրջանում՝ կանթային միզամուղների (ֆուրոսեմիդ) ներերակային ներմուծման ժամանակ,
- «ռիկոչետի ֆենոմեն»․ բնորոշ է կարճատև ազդեցության կանթային միզամուղներին (ֆուրոսեմիդ, էթակրինաթթու):

Միզամուղները (թիազիդային, կանթային) հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ հոդատապ,
- ✓ դիալիպիդեմիա,
- ✓ շաքարային դիաբետ,
- ✓ հղիություն:

Կալիում պահպանող միզամուղները հակացուցված են երիկամային անբավարարության և գերկալիումարյունության առկայության դեպքում:

Միզամուղների կիրառումը

- ԶԳ-ն ժամանակ երկարատև մենաբուժության համար առավել նպատակահարմար է օգտագործել թիազիդային և թիազիդանման միզամուղներ, որոնց հակազերճնշումային ազդեցությունն արդյունավետ է նվազագույն դեղաչափերով նշանակելիս:

- Թիագիդային միզամուղները ցուցված են մեկուսացված սիստոլային ՋԳ-ն, ուղեկցող կանգային սրտային անբավարարության առկայության դեպքում:
- Միզամուղները՝ որպես հակազերճնշումային դեղեր, առավել արդյունավետ են տարեց տղամարդկանց (60-ից բարձր) և կանանց շրջանում:
- Անհրաժեշտության դեպքում թիագիդային միզամուղների ազդեցությունը կարելի է ուժգնացնել՝ համակցելով այլ հակազերճնշումային դեղերի հետ (ԱՓՖ-ի արգելակիչներ, AT1-ընկալիչների պաշարիչներ, բետա-ադրենապաշարիչներ):
- Թիագիդային միզամուղների հատկապես նյութափոխանակային անբարենպաստ ներգործությունները դրսևորվում են միջին, մեծ դեղաչափերով երկարատև բուժման ժամանակ:
- Միզամուղները փոքր դեղաչափերով երկարատև կիրառելիս նվազեցնում են մահացությունը ինսուլտից և կանգային սրտային անբավարարությունից, սակայն աննշան՝ ՄԻՀ-ից:
- Թիագիդային միզամուղները դրսևորում են կալցիում պահպանող ազդեցություն, ուստի տարեց հիվանդների շրջանում հազվադեպ են առաջացնում օստեոպորոզ և սպոնտան կոտրվածքներ:
- Թիագիդային միզամուղների համեմատությամբ կանթային միզամուղները դրսևորում են առավել արտահայտված, սակայն կարճատև հակազերճնշումային ազդեցություն, ուստի կիրառվում են գերճնշումային կրիզի ժամանակ:
- Կանթային միզամուղներին նախապատվություն է տրվում հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ երիկամային անբավարարություն, երբ կծիկային ֆիլտրման արագությունը ցածր է 30 մլ/ր-ից, և թիագլիդային միզամուղներն արդյունավետ չեն,
- ✓ գերճնշումային հիվանդության չարորակ ընթացք,
- ✓ գերճնշումային հիվանդության ընթացքը բարդացնող արտահայտված այտուցների առկայություն:

Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի արգելակիչներ

Դեղը	Արտագաղտում				
	Օրական դեղաչափը (մգ)	Կենսամատչելիություն (%)	Արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ կապումը (%)	Արտագաղտում	Ազդեցության տևողություն (ժ)
Կապտոպրիլ	50-100	60-75	30	երիկամային	8-12
Էնալապրիլ	10-20	36-44	50	երիկամային	12-24
Ռամիպրիլ	5-10	60	56	երիկամային + լյարդ (40%)	≤ 24
Սոլբսիպրիլ	7.5-15	22	70-72	երիկամային + լյարդ (50%)	≤24
Ֆոզինոպրիլ	10-40	36	95	երիկամային + լյարդ (50%)	12-24
Պերինդոպրիլ	4-8	75-95	20	երիկամային	24
Քվինապրիլ	10- 40	60	95-97	երիկամային	≤ 24
Լիզինոպրիլ	10-40	25-50	5-10	երիկամային	18-24

Երիկամների յուքստագլոմերուլային ապարատից (ՅուԳԱ) ռենինի ձերբագատումը խթանող մեխանիզմներն են՝

- սիմպաթային ակտիվության բարձրացման հետևանքով երիկամային β_1 , β_2 -ադրենընկալիչների դրդում,
- երիկամային արյունահոսքի նվազեցման հետևանքով երիկամային ճնշընկալիչների դրդում,
- թերնատրիումարյունության արդյունքում macula densa-ի ակտիվացում:

ԱՓՏ-ի արգելակիչների հակազերձնշումային ազդեցության մեխանիզմներն են.

- ԸՕՄԴ-ն նվազեցում, որը պայմանավորված է՝
 - ✓ AII-ի անմիջական անոթասեղմիչ ազդեցության կանխումով,
 - ✓ անոթալայնիչ պեպտիդի՝ բրադիկինինի քայքայման ընկճումով (ազոտի օքսիդի, պրոստացիկլինի ձերբագատման խթանում),
 - ✓ Էնդոթելին1-ի սինթեզի ընկճումով:
- Սրտային արտամղման ծավալի նվազեցում, որը պայմանավորված է՝
 - ✓ սրտի կծկումների թուլացումով՝ մակերիկամների միջուկային շերտից կատեխոլամինների արտադրությունը ընկճելու հետևանքով,
 - ✓ երակների լայնացումով և երակային ներհոսքի նվազեցումով:
- Շրջանառող արյան ծավալի նվազեցում, որը պայմանավորված է՝
 - ✓ մակերիկամի կեղևից ալդոստերոնի արտադրության ընկճումով,
 - ✓ ԿՆՀ-ից վազոպրեսինի արտադրության ընկճումով,

- ✓ երիկամային արյունահոսքի մեծացումով և նատրիուրեզի խթանումով:

ԱՓՑ-ի արգելակիչների դեղաբանական հիմնական ազդեցություններն են՝

- հակազերճնշումային,
- հակաիշեմային. պայմանավորված է սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի նվազեցումով՝ սրտի նախա, և հետծանրաբեռնվածության նվազեցման արդյունքում,
- սրտապաշտպան. AII վնասարար ազդեցության կանխարգելում կարդիոմիոցիտների նկատմամբ,
- սրտի, անոթների ռեմոդելավորման կասեցում և սրտամկանի գերաճի, ֆիբրոզի ռեգրեսիա,
- պլազմինոգենի հյուսվածքային խթանիչի սինթեզի մեծացում, իսկ արդյունքում՝ արյան ֆիբրինալոլիզ ակտիվության բարձրացում:

ԱՓՑ-ի արգելակիչները ցուցված են կիրառել նաև՝

- ✓ կանգային սրտային անբավարարության դեպքում,
- ✓ հետինֆարկտային վիճակում,
- ✓ նեֆրոպաթիայի (շաքարախտային և ոչ շաքարախտային) դեպքում:

ԱՓՑ-ի արգելակիչներին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են.

- Ջարկերակային թերճնշումը. հատկապես բարձր է զարգացման հավանականությունը ներոհիշյալ հիվանդների շրջանում՝
 - ✓ նախկինում միզամուղներ ստացած,
 - ✓ սրտային անբավարարությամբ հիվանդ,

- ✓ երիկամային ֆունկցիայի խանգարումով,
- ✓ ռենովասկուլյար գերճնշումով:
- Գերկալիումարյունությունը. զարգացման վտանգը բարձր է կալիումի պատրաստուկների, կալիումպահպանող միզամուղների, ՈՍՉԴ-ի հետ միաժամանակ նշանակելիս, ծանր երիկամային անբավարարության առկայության դեպքում:
- Չոր հազր:
- Կվինկեի (անգիոնևրոտիկ) այտուցը:
- Երիկամային սուր անբավարարությունը. երիկամային զարկերակների երկկողմանի ստենոզի դեպքում:
- Համի զգացողության խանգարումը (աղա- կամ մետաղահամության զգացում):
- Դիսպեպտիկ խանգարումները (ախորժակի կորուստ, փսխում, փորլուծություն):
- Ագրանուլոցիտոզը:

ԱՓՏ-ի արգելակիչները հակացուցված են հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ հղիություն,
- ✓ գերկալիումարյունություն,
- ✓ երիկամային զարկերակների երկկողմանի ստենոզ,
- ✓ անամնեզում իդիոպաթիկ անգիոնևրոտիկ այտուցի առկայություն,
- ✓ լյարդի հիվանդություններ (ակտիվ հեպատիտ, լյարդի ցիրոզ):

ԱՓՏ-ի արգելակիչների կիրառումը

- ԶԳ-ն ժամանակ կարելի է օգտագործել ինչպես մենաբուժության, այնպես էլ համակցված բուժման տեսքով:

- Ի տարբերություն β -ադրենապաշարիչների, միզամուղների՝ չեն առաջացնում լիպիդային, ածխաջրատային փոխանակության անբարենպաստ տեղաշարժեր, ինչպես նաև տղամարդկանց շրջանում սեռական ֆունկցիայի խանգարում:
- Եթե միջին դեղաչափերով բավարար հակազերճնշումային ազդեցություն չեն դրսևորում, ապա նպատակահարմար է ավելացնել թիազիդային միզամուղ կամ Ca-ներհակորդ:
- Երկարատև բուժման պայմաններում կանխում են սիրտանոթային բարդությունների զարգացումը, նվազեցնում մահացությունը՝ հատկապես ձախ փորոքի սիստոլային դիսֆունկցիայի, ինսուլինանկախ շաքարային դիաբետի առկայության դեպքում:
- Սպիտակամորթ տղամարդիկ ԱՓՖ-ի արգելակիչներով երկարատև բուժմանը ավելի լավ են արձագանքում, քան սպիտակամորթ կանայք, չինացիներն ու նեգրոիդ ռասայի ներկայացուցիչները:

AT₁ ընկալիչների պաշարիչներն են՝

լոսարտանը, վալսարտանը, տեւմիսարտանը, իպրոսարտանը, կանդեսարտանը:

AT₁ ընկալիչների պաշարիչների հակազերճնշումային ազդեցության մեխանիզմները

Ուղղակի՝

- ✓ անոթասեղմման թուլացում,
- ✓ ալդոստերոնի, նորադրենալինի, վազոպրեսինի, էնդոթելին 1-ի սինթեզի ընկճում,

- ✓ սիրտանոթային համակարգի ռեմոդելավորման ռեգրեսիա (տևական կիրառման ժամանակ):

Անուղղակի՝

- ✓ զարկերակային անոթալայնացում և նատրիուրեզի խթանում՝ պայմանավորված AII-ի, A(1-7)-ի ներգործությամբ AT₂, AT_x ընկալիչների դրդումով:

Ընդ որում, AT₁-ընկալիչների պաշարիչները չեն ներգործում ԱՓՖ-ի (կինինազ II) ակտիվության վրա, ուստի չեն կանխում բրադիկինինի նյութափոխանակային քայքայումը և չեն առաջացնում հագ:

AT₁ ընկալիչների պաշարիչները ցուցված են հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ շաքարախտային նեֆրոպաթիա,
- ✓ պրոտեինուրիա,
- ✓ ԱՓՖ արգելակիչներով հարուցված չոր հագի առկայություն:

AT₁-ընկալիչների պաշարիչների կողմնակի ազդեցություններն են՝

- ✓ զարկերակային թերճնշումը,
- ✓ գերկալիումարյունությունը,
- ✓ սուր երիկամային անբավարարությունը:

AT₁-ընկալիչների պաշարիչները հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ հղիություն,
- ✓ գերկալիումարյունություն,
- ✓ երիկամային զարկերակների երկկողմանի ստենոզ,
- ✓ ծանր երիկամային անբավարարություն,

✓ լյարդի հիվանդություններ (ակտիվ հեպատիտ, լյարդի ցիրոզ):

Դեղը	Օրական դեղաչափ (մգ)	Ազդեցության տևողություն (ժ)	Ներմուծման հաճախականություն
պրազոսին	1-20	6	2-3
դոքսազոսին	1-20	36	1
տերազոսին	1-20	18	1-2
բունազոսին	6-12	24	1
տրիմազոսին	100-900	6	2-3

Ալֆա1-ադրենապաշարիչներ

Ալֆա1-ադրենապաշարիչների հակազերձնշումային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- ✓ երակային լարվածության և երակային ներհոսքի նվազեցման հետևանքով սիստոլային ՋՃ-ն իջեցումը,
- ✓ զարկերակների և զարկերակիկների դիմադրողականության նվազեցման հետևանքով դիաստոլային ՋՃ-ն իջեցումը:

Ալֆա1-ադրենապաշարիչների կողմնակի ազդեցություններն են.

- «առաջին դեղաչափի» ֆենոմենը,

Դրսևորվում է գլխապտույտով, գիտակցության կորստով, ուղղակեցվածքային թերճնշումով, արտահայտված է լինում մեծ դեղաչափեր ընդունելու ժամանակ: Կանխելու համար հիվանդն առաջին դեղաչափը պետք է ընդունի երեկոյան՝ քնելուց առաջ:

- սրտխփոցը,
- ծայրամասային այտուցները,
- քնկոտությունը,
- բերանի չորությունը,
- հաճախամիզությունը,
- փորլուծությունը,
- մաշկային ցանր,

Էզակի դեպքերում՝

- դեպրեսիան,
- տեսիլքները,
- հոդամկանացավերը,
- Էոզիոֆիլային լեյկոցիտոզը:

Ալֆա1-ադրենապաշարիչները հակացուցված են հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ տարեց հասակ,
- ✓ ուղղակեցվածքային ռեակցիաների հակվածություն,
- ✓ ՄԻՀ՝ լարվածության կրծքային հեղձուկով,
- ✓ ծանր կանգային սրտային անբավարարություն:

Ալֆա1 –ադրենապաշարիչների կիրառումը

- Դրսևորում են հակաաթերոզեն ազդեցություն, քանի որ արյան մեջ իջեցնում են ՑԽԼՊ-ի և բարձրացնում ԲԽԼՊ-ի պարունակությունը:

- Բարձրացնում են ինսուլինի հանդեպ հյուսվածքների զգայնությունը և նվազեցնում գլյուկոզի հիմքային մակարդակը:
- Ի տարբերություն այլ հակազերճնշումային դեղերի՝ տղամարդկանց շրջանում չեն առաջացնում սեռական ֆունկցիայի խանգարում:
- Շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայով հիվանդների շրջանում, վերացնելով միզուղիների օբստրուկցիայի դինամիկ բաղադրամասը, նվազեցնում են դժվարամիզության դրսևորումները:
- Որպես հակազերճնշումային դեղեր՝ ցուցված են այթերոզեն դիսլիպիդեմիայի, շաքարային դիաբետի, շագանակագեղձի բարորակ հիպերպլազիայի առկայության դեպքում:
- Ոչ բավարար թերճնշումային ազդեցության դեպքում նպատակահարմար է ոչ թե մեծացնել դեղաչափը, այլ համակցել թիազիդային միզամուղի կամ β-ադրենապաշարիչների հետ:

Բետա-ադրենապաշարիչներ

Բետա-ադրենապաշարիչների հակազերճնշումային ազդեցության հնարավոր մեխանիզմներն են՝

- սրտային արտամղման նվազեցումը՝ սրտի կծկողունակության և կծկումների հաճախականությունը փոքրացնելու հետևանքով,
- ռենինի սինթեզի ընկճումը,
- սիմպաթային նյարդաթելերից նորադրենալինի ձերքագատման ընկճումը՝ նախասինապսային β2-ադրենընկալիչների պաշարման արդյունքում,
- ԸՄԱԴ-ն իջեցումը,

- ազդեցությունն անոթաշարժ կենտրոնի վրա:

Բետա-ադրենապաշարիչները ցուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ կրծքային հեղձուկ,
- ✓ հետինֆարկտային վիճակ,
- ✓ կանգային սրտային անբավարարություն,
- ✓ տախիառիթմիաներ,
- ✓ թիրեոտոքսիկոզ,
- ✓ միզրեն:

Բետա-ադրենապաշարիչները հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ բրոնխային ասթմա,
- ✓ թոքերի քրոնիկական բրոնխախցանիչ հիվանդություններ,
- ✓ II, III աստիճանի նախասիրտփորոքային պաշարումներ,
- ✓ գերլիպիդեմիա,
- ✓ տանելիության խանգարում գլյուկոզի նկատմամբ,
- ✓ ծայրամասային զարկերակների աթերոսկլերոզ:

Կալցիումի ներհակորդներ

Կալցիումի ներհակորդների հակազերճնշումային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- ԸՕՄԴ–ն նվազեցումը (համընդհանուր է բոլոր կալցիումի ներհակորդների համար),
- սրտային արտամղման ծավալի փոքրացումը՝ պայմանավորված սրտի կծկողունակության և կծկումների հաճախականության նվազեցումով (բնորոշ է

Ֆենիլալկիլամինների
ածանցյալներին):

և

բենզոթիազեպինի

Կալցիումի ներհակորդները ցուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ իզոլացված սիստոլային ԳՃ (դիհիդրոպիրիդինային շարքի ներհակորդներ),
- ✓ տարեց հասակ,
- ✓ կրծքային հեղձուկ,
- ✓ ծայրամասային և քնային զարկերակների աթերոսկլերոզ,
- ✓ վերփորոքային տախիառիթմիա (ոչ դիհիդրոպիրիդինային շարքի կալցիումի ներհակորդներ):

Կալցիումի ներհակորդները հակացուցված են հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ կանգային սրտային անբավարարություն (ոչ դիհիդրոպիրիդինային շարքի կալցիումի ներհակորդներ),
- ✓ II, III աստիճանի նախասիրտ-փորոքային պաշարումներ (ոչ դիհիդրոպիրիդինային շարքի կալցիումի ներհակորդներ),
- ✓ տախիառիթմիա (դիհիդրոպիրիդինային շարքի կալցիումի ներհակորդներ):

Հակագերճնշումային դեղերի ընտրությունը՝ կախված ուղեկցող հիվանդություններից

<i>Հիվանդություններ</i>	<i>Ընտրության դեղեր են</i>	<i>Հակացուցված են</i>
լարվածության կրծքային հեղձուկ	β-ադրենապաշարիչներ Ca- ներհակորդներ	
վարիանտային կրծքային հեղձուկ	Ca- ներհակորդներ	β-ադրենապաշարիչներ
կանգային սրտային անբավարարություն	ԱՓՖ-ի արգելակիչներ, միզամուղներ (թիազիդային և կանթային)	ոչ դիհիդրոպիրիդինային շարքի Ca- ներհակորդներ
հաճախասրտություն	β-ադրենապաշարիչներ, ոչ դիհիդրոպիրիդինային շարքի կալցիումի ներհակորդներ	դիհիդրոպիրիդիններ, պրազոսին
սրտամկանի ինֆարկտ	β-ադրենապաշարիչներ, ԱՓՖ արգելակիչներ	
ծայրամասային անոթների հիվանդություններ	կալցիումի ներհակորդներ	ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչներ
բրոնխային ասթմա կամ ԹՔԽՀ	կալցիումի ներհակորդներ	β-ադրենապաշարիչներ, ռեզերպին
ստամոքսի և 12-մատնյա աղիքի խոցային հիվանդություն		ռեզերպին
երիկամային ֆունկցիայի խանգարում	կանթային միզամուղներ	
շագանակագեղձի	α1-	

բարորակ հիպերպլազիա	ադրենապաշարիչներ	
շաքարային դիաբետ (ինսուլինկախյալ և ինսուլինանկախ)	ԱՓՖ արգելակիչներ, AT1-ընկալիչների պաշարիչներ	ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչներ, դիազոքսիդ, կլոնիդին, թիազիդային միզամուղներ
թիրեոտոքսիկոզ	ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչներ	
հոդատապ		թիազիդային միզամուղներ
միգրեն	ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչներ	
դեպրեսիա		լիպոֆիլ β – ադրենապաշարիչներ, ռեգերային, մեթիլդոպա

ԶԳ-ով հիվանդներին հակազերճնշումային դեղեր նշանակելու կարևոր սկզբունքները

- Հակազերճնշումային դեղեր պետք է նշանակվեն այն դեպքերում, երբ ՉՃ-ն $\geq 140/90$ մմ սնդ.ս., և բարձր է սիրտ-անոթային բարդությունների զարգացման վտանգի աստիճանը:
- Հատկապես 60-ն անց անձանց մեկուսացված սիստոլային գերճնշման ժամանակ այն դեպքերում, երբ սիստոլային ճնշումը ≥ 160 մմ սնդ.ս.:
- Երիտասարդ և միջին տարիքի հիվանդների զարկերակային գերճնշման կամ շաքարախտի և ՉԳ-ն համակցման դեպքում ՉՃ-ն անհրաժեշտ է իջեցնել մինչև օպտիմալ կամ նորմալ մակարդակը ($< 130/85$ մմ

սնդ.ս.), իսկ տարեց հիվանդների ՁՃ-ն՝ մինչև բարձր նորմալ (<140/90 մմ սնդ.ս.):

- Քրոնիկական երկկամային անբավարարության և սպիտամիզության առկայության դեպքում (օրվա ընթացքում 1գ-ից ավելի), ՁՃ-ն անհրաժեշտ է իջեցնել 125/75 մմ սնդ.ս.-ից ցածր:
- Այն դեպքերում, երբ սիրտանոթային բարդություններ չկան, իսկ սիստոլային և դիաստոլային ճնշումների ցուցանիշները գերազանցում են նպատակայինին ոչ ավելի, քան համապատասխանաբար 20 և 10 մմ սնդ.ս.-ով, հիվանդի բուժումը սկսում են մոնոթերապիայով, իսկ մնացած դեպքերում՝ ցածր դեղաչափերով զուգորդված թերապիայով:
- Ընդ որում, առավել արդյունավետ զուգորդումներն են՝
 - ✓ միզամուղը + ԱՓՖ-ի արգելակիչը կամ AT1-ընկալիչի պաշարիչը,
 - ✓ միզամուղը + β-ադրենապաշարիչը,
 - ✓ ցանկացած կալցիումի ներհակորդը + ԱՓՖ-ի արգելակիչը,
 - ✓ դիհիդրոպիրիդինային շարքի կալցիումի ներհակորդը + β-ադրենապաշարիչը,
 - ✓ α1-ադրենապաշարիչը + β-ադրենապաշարիչը:
- Անհրաժեշտության դեպքում հակազերճնումային դեղերի դեղաչափը բարձրացնում են. կալցիումի ներհակորդների համար՝ 2-3 օրը մեկ անգամ, իսկ թիազիդային և թիազիդանման միզամուղների, բետա-ադրենապաշարիչների, ԱՓՖ-ի արգելակիչների համար՝ շաբաթը մեկ անգամ
- Երբ նշանակալի բարձր ՁՃ արձանագրվում է վաղ առավոտյան ժամերին, երկարացված ազդեցությամբ հակազերճնումային դեղերը նպատակահարմար է

նշանակել երեկոյան ժամերին: Ինֆարկտի, կաթվածի զարգացման բարձր հաճախականություն հաստատվել է առավոտյան ժամը 4-6-ից մինչև 12-ն ընկած ժամանակահատվածում:

- Անհրաժեշտ է հակազերճնշումային դեղերի պահպանողական դեղաչափը ճշգրիտ որոշել, որը հնարավորություն կտա երկարատև օգտագործելիս կողմնակի ազդեցությունների նվազագույն վտանգի դեպքում ապահովել ցանկալի հակազերճնշումային ազդեցություն:
- Տարեց անձանց շրջանում մեկուսացված սիստոլային գերճնշման դեպքում որպես ընտրության դեղեր ցուցված են թիազիդային միզամուղները և կալցիումի ներհակոորդները:
- Մեթիլդոպան թույլատրելի է նշանակել հղիության ընթացքում զարկերակային գերճնշման դեպքում:

**ԳԼՈՒԽ 6. ԴԻՍԼԻՊՈՂՈՐՈՏԵԻՆԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆ
(Ք.Բ. Ալիխանյան)**

Դիսլիպոպրոտեիննարյունությունը մի վիճակ է, որի ժամանակ արյան շիճուկում խոլեստերին և եռգլիցերիդներ տեղափոխող տարբեր լիպոպրոտեինների միջև դիսվում է քանակական հարաբերակցության խախտում:

Լիպոպրոտեինները (ԼՊ) լիպիդների և սպեցիֆիկ սպիտակուցների համալիրներ են, որոնք մասնակցում են խոլեստերինի, եռգլիցերիդների փոխադրմանը: Լիպոպրոտեինները տարբերվում են ըստ իրենց՝

- ✓ չափերի,
- ✓ իրականացրած ֆունկցիայի,
- ✓ խտության մեծության (արտացոլում է ԼՊ-ի բաղադրական կառուցվածքը. որքան բարձր է ԼՊ-ներում լիպիդների պարունակությունը, այնքան ցածր է նրանց խտությունը):

Տարբերում են՝

- ✓ շատ ցածր խտության ԼՊ (ՇՅԽԼՊ),
- ✓ միջանկյալ խտության ԼՊ (ՄԽԼՊ),
- ✓ ցածր խտության ԼՊ (ՑԽԼՊ),
- ✓ բարձր խտության ԼՊ (ԲԽԼՊ):

Լիպոպրոտեինների գլխավոր դասերը

ԼՊ-ի դասը	Գլխավոր լիպիդները (%-ային պարունակությունը)	Ֆունկցիան	ԼՊ-ից լիպիդների ձեռքբազատման մեխանիզմը	
-----------	---	-----------	--	--

ՇՅԽԼՊ	>50% եռզլիցերիդներ	տեղափոխում են եռզլիցերիդները դեպի ճարպային դեպո և այլ հյուսվածքներ	լիպոպրո- տեինլիպազի մասնակցությամ բ հիդրոլիզվում են՝ վերածվելով ավելի փոքր ԼՊ՝ ՄԽԼՊ	սինթեզվո ւմ է յարդում
ՄԽԼՊ	խոլեստերինի եթերներ, եռզլիցերիդներ	խոլեստերինի փոխադրում, ՑԽԼՊ-ի գոյացում	յարդում ընկալիչներով պայմանավորվա ծ հիդրոլիզ	գոյանում են ՇՅԽԼՊ-ից
ՑԽԼՊ	եռզլիցերիդներ ի պարունակույթ ունը <10%, խոլեստերինի բարդ եթեր > 40%	խոլեստերինի տեղափոխում բջջային թաղանթների մեջ	յարդում և մյուս հյուսվածքներու մ ընկալիչներով պայմանավորվա ծ էնդոցիտոլիզ	գոյանում են ՄԽԼՊ- ից

Դիսլիպոպրոտեինարյունությունների դասակարգումը

- **առաջնային.** Ժառանգականությամբ պայմանավորված (օր.՝ ընտանեկան հիպերլիտլեստերինեմիա),
- **երկրորդային.** պայմանավորված՝
 - ✓ տարբեր հիվանդություններով (քրոնիկական երիկամային անբավարարություն, յարդի հիվանդություններ, ակոհոլամոլություն, թերվահանագեղձություն, ճարպակալում, շաքարախտ, լեղականգ, միելոմա և այլն),

- ✓ որոշ դեղերի կիրառումով (օր.՝ գլյուկոկորտիկոստերոիդներ, թիազիդային և կանթային միզամուղներ, բետա-ադրենապաշարիչներ, ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչներ, ցիկլոսպորին),
- ✓ ապրելակերպով (ֆիզիկական ցածր ակտիվություն, սննդի մեջ մեծ քանակությամբ հազեցած ճարպերի առկայություն, ծխախոտի և ալկոհոլի չարաշահում):

**Ղիպլիպոպրոտեինարյունությունների դասակարգումը ըստ
ֆենոտիպերի**
(առաջարկվել է Ֆրեդրիքսոնի կողմից)

Ֆենո-տիպ	ԼՊ, որոնց մակարդակները բարձր են	Խոլեստերին	Եռգլիցերիդներ	Աթերոգենություն	Հաճախակա նություն %
I	ՔՄ	նորմա կամ ↑	↑↑↑↑	հազվադեպ	< 1
IIa	ԼՊՑԽ	↑↑	նորմա	+++	10
IIb	ԼՊՑԽ և ԼՊՇՑԽ	↑↑	↑↑	+++	40
III	ԼՊՄԽ	↑↑	↑↑↑	+++	< 1
IV	ԼՊՇՑԽ	նորմա	↑↑	+	45
V	ԼՊՇՑԽ և ՔՄ	↑	↑↑↑	+	5

Աթերոսկլերոզ

Աթերոսկլերոզի կարևորագույն ախտածնային մեխանիզմներն են՝ ղիպլիպոպրոտեինարյունությունը (ԼՊ-ի որոշ տեսակների պարունակության բարձրացումը և կամ ուրիշ տեսակների նվազեցումը), խոլեստերինի փոխանակության տարբեր խանգարումները:

Սրտի, գլխուղեղի անոթների աթերոսկլերոզային ախտահարման, լուսանցքի նեղացման և թրոմբոզացման հետևանքով կարող են զարգանալ սրտի իշեմիկ հիվանդություն, ուղեղի իշեմիա և ինֆարկտ:

Աթերոսկլերոզի զարգացման վտանգի գործոնները

✓ Ընդերաձին գործոններ՝ զարկերակային գերճնշում, գերմիզարյունություն, շաքարախտ, թերվահանագեղձություն, արյան հատկությունների և ձևավոր տարրերի փոփոխություններ, զարկերակների պատերում պրոստացիկլինի սինթեզի խանգարում, մանրէներ, վիրուսներ և այլն:

✓ Արտաձին գործոններ՝ ավելցուկային կալորիականությամբ սնունդ, սակավաշարժություն, սննդային ճարպակալում, ծխելը, սթրես, ակոհոլի չարաշահում և այլն:

Շատ մեծ նշանակություն ունի ժառանգական նախատրամադրվածությունը:

Աթերոսկլերոզի զարգացման օրինաչափությունները

ԲՆԼՊ-ի պարունակության և անոթների աթերոսկլերոզային ախտահարման միջև առկա է բացասական կապ: ԲՆԼՊ-ները դրսևորում են հակաաթերոզեն ֆունկցիա՝ պայմանավորված՝

✓ անոթների էնդոթելից խոլեստերինի դուրսբերումով և հյուսվածքներում խոլեստերինի կուտակման կանխարգելումով,

✓ էնդոթելի մեջ առավել աթերոզեն ՇՅԲԼՊ և ՅԲԼՊ ներառելու մրցակցային պաշարումով,

✓ վնասված տեղում էնդոթելային բջիջների բազմացման խթանումով,

- ✓ ՑԽԼՊ-ների ու թրոմբոցիտների փոխազդեցության արգելակումով:

Արյան շիճուկում ԲԽԼ Պ-երի պարունակության փոփոխությանը նպաստող գործոնները

ԲԽԼՊ-ների պարունակությունը նվազեցնում են՝

- ✓ սակավաշարժությունը,
- ✓ հագեցած ճարպաթթուների չափից ավելի պարունակությամբ սննդակարգը,
- ✓ ակտիվ չարաշահումը,
- ✓ ծխելը,
- ✓ ճարպակալումը,
- ✓ շաքարային դիաբետը,
- ✓ ածխաջրային սննդակարգը:

ԲԽԼՊ-ների պարունակությունը բարձրացնում են՝

- ✓ ինսուլինը,
- ✓ նիկոտինաթթուն,
- ✓ ֆիզիկական ակտիվությունը,
- ✓ էստրոգենները:

Աթերոսկլերոզի կանխարգելումը և բուժումը

- ✓ Արյան մեջ «հակաաթերոզեն ԲԽԼՊ-ների» պարունակության բարձրացում

և կամ

- ✓ «պրոաթերոզեն լիպոպրոտեինների» (ՑԽԼՊ-ի, ՇՑԽԼՊ-ի) պարունակության նվազումը:

Դիսլիպոպրոտեինարյունության բուժման սկզբունքները

- Աթերոսկլերոզի զարգացման վտանգի գործոնների հնարավորինս նվազեցում՝
 - ✓ սակավաշարժության վերացում,
 - ✓ մարմնի քաշի նորմալացում,

- ✓ սննդակարգի համուղղում (ընդունվող հազեցած ճարպերի կիրառման նվազում մինչև 10% սննդի ընդհանուր էներգետիկ արժեքից, ԽՍ օգտագործման նվազում մինչև 300 մգ/օրը, սննդային թելիկների կիրառման մեծացում մինչև 10-25 գ/օրը, խորհուրդ է տրվում կիրառել հնարավորինս շատ մրգեր և բանջարեղեններ, ծովային մթերքներ, հատկապես ծովային ձկներ, որոնք պարունակում են մեծ քանակության գերչհազեցած ճարպաթթուներ, խուսափել հազեցած ճարպերով հարուստ կենդանական յուղերից),
 - ✓ անհրաժեշտության դեպքում՝ հակազերճնշումային և հակաշաքարախտային դեղերի, ինչպես նաև հակաազրեգանտների նշանակում,
 - ✓ ծխելուց հրաժարում,
- ՀԴԼՊԴ-երի երկարատև կիրառում:

Հակադիսլիպոպրոտեինարյունային դեղերի դասակարգումը

- 3-հիդրօքսի-3-մեթիլգլուտարիլ-կոէնզիմ Ա (ՀՄԳ-ԿոԱ) ռեդուկտազի արգելակիչներ կամ ստատիններ,
- անիոնափոխանակային խեժեր կամ լեղաթթուների սեկվեստրանտներ,
- ֆիբրատներ,
- նիկոտինաթթու և դրա ածանցյալները:

Ստատիններ

Ստատինները, արգելակելով ՀՄԳ-ԿոԱ ռեդուկտազը, նվազեցնում են օրգանիզմում խոլեստերինի կենսասինթեզը, որի հետևանքով համակշռորեն բարձրանում է խոլեստերինի գլխավոր պահեստի՝ ՅԽԼՊ-ի ընկալիչների ակտիվությունը,

ուժեղանում է դրանց էնդոցիտոլիզը, իսկ ՅԽԼՊ-ից ձերբագատված խոլեստերինը լյարդում ծախսվում է լեղաթթուների սինթեզի վրա կամ օրգանիզմից լեղու հետ դուրս է բերվում աղիքների միջոցով:

Ստատին	Օրական դեղաչափ
<i>I սերունդ</i>	
Լովաստատին	20-80 մգ
Սիմվաստատին	10-80 մգ
Պռավաստատին	10-40 մգ
<i>II սերունդ</i>	
Ֆլուվաստատին	20-160 մգ
<i>III սերունդ</i>	
Ատորվաստատին	10-80 մգ
<i>IV սերունդ</i>	
Ռոզուվաստատին	5-80 մգ

Ստատիններին բնորոշ է՝

- ✓ արյան պլազմայում ՅԽԼՊ-ի պարունակության համեմատաբար արագ նվազեցումը (20-60%՝ կախված դեղաչափից),
- ✓ ընդհանուր խոլեստերինի նվազեցումը,
- ✓ եռոլիցերիդների մակարդակի նվազեցումը,
- ✓ ԲԽԼՊ-ի պարունակության բարձրացումը:

Ստատինները կիրառվում են աթերոսկլերոզի առաջընթացը կանխելու կամ դանդաղեցնելու, ՄԻՀ-ն զարգացումն ու դրանից առաջացող բարդությունները կանխարգելելու նպատակով:

Ստատինները հավաստի կերպով իջեցնում են ընդհանուր և ՄԻՀ-ից մահացությունը, նվազեցնում են պսակային մահվան

հարաբերական վտանգը և ոչ մահացու ինֆարկտի զարգացման հաճախականությունը:

Ստատիստիկան քննորոշ են նաև ոչ լիպիդային հատկություններ՝

- ✓ դրական ազդեցություն էնդոթելի ֆունկցիայի վրա (ազոտի օքսիդի սինթեզի խթանումով պայմանավորված՝ էնդոթել-կախյալ անոթալայնացում),
- ✓ անոթի պատում բորբոքման մարկերների պարունակության նվազեցում (C-ռեակտիվ սպիտակուց, ինտերլեյկին-8, պլազմինոգենի ակտիվացման արգելակիչ և այլն),
- ✓ թրոմբոցիտների ագրեգացիոն ունակության և թրոմբոցիտների ակտիվության նվազեցում,
- ✓ հակաօքսիդանտային ազդեցություն (ֆոսֆոլիպիդների և ՅԽԼՊ-ի օքսիդացման ունակության նվազում),
- ✓ իմունախթանիչ ազդեցություն (T-լիմֆոցիտների քանակի մեծացում),

Արդյունքում էնդոթելի ֆունկցիայի լավացում, աթերոսկլերոտիկ վահանիկի կայունացում՝ նրանցում լիպիդների և լիպիդներով հագեցած մակրոֆագերի պարունակությունը նվազելու, նաև վահանիկի մեջ կոլագենի և հարթմկանային բջիջները շատանալու շնորհիվ: Վերջինս ուժեղացնում է ֆիբրոզը, ինչը նվազեցնում է վահանիկի պատովելու հավանականությունը, ինչպես նաև թրոմբոզացումը և սուր պսակային բարդությունների զարգացումը:

- ✓ լեղու լիթոգենության (քարերի առաջացումը) նվազեցում,

- ✓ ուռուցքի նեկրոզի գործոնի (TNF) արտադրության ընկճում,
- ✓ ոսկրերի միներալիզացման աստիճանի բարձրացում:

Ստատինների կողմնակի ազդեցությունները

Հազվադեպ կարող են առաջացնել թունավորումներ (դեղաչափ կախյալ), որը դրսևորվում է արյան շիճուկում տրանսամինազների (ալանինամինոտրանսֆերազ, ասպարտատամինոտրանսֆերազ) ակտիվության բարձրացումով:

Հնարավոր են՝

- գլխացավ, գլխապտույտ,
- անքնություն,
- դիսպեպսիա (այրոց, էպիգաստրալ շրջանում ցավ, որովայնափքանք, փորկապություն կամ փորլուծություն),
- սեռական խանգարումներ,
- ճաղատացում,
- վահանազեղծի ֆունկցիայի խանգարում,
- գերզգայնության ռեակցիաներ:

Ծանր կողմնակի ազդեցություններից են՝

- մկանախտը (միոպաթիա),
- ռաբդոմիոլիզը,
- երիկամային անբավարարության նշանները,
- քաղցկեղածին և մուտագեն հատկությունները (մկների մոտ):

Դեղային փոխազդեցությունները

ցիկլոսպորին, գեմֆիրոզիլ, նիկոտինաթթու	միոպաթիայի զարգացման վտանգի մեծացում
լեղաթթուները կապոդ դեղեր	ներծծման ընկճում
պրոպրանոլոլ	պրավաստատինի, լոլաստատինի կենսամատչելիության նվազեցում (ենթադրաբար լյարդային արյունա- հոսքի նվազմամբ պայմանավորված), չի փոփոխվում սիմվաստատինի, ֆլուվաստատինի և ատորվաստատինի կենսամատչելիությունը
ցիմետիդին, ռանիտիդին, օմեպրազոլ	ֆլուվաստատինի կենսամատչելիության մեծացում
ռիֆամպիցին	ֆլուվաստատինի կենսամատչելիության նվազում
անուղղակի հակամակարդիչներ	պրոթրոմբինային ժամանակի մեծացում
դիգօքսին	դիգօքսինի խտության մեծացում արյան մեջ
գեմֆիրոզիլ	լոլաստատինի հետ նպաստում է կրեատինֆոսֆոկինազի մակարդակի բարձրացմանը

Լեղաթթուները կապոդ դեղեր

Լեղաթթուները կապոդ դեղերը աղիքներից չեն ներծծվում արյան մեջ: Աղիքների մեջ լեղաթթուների հետ գոյացնում են

միացություններ, որոնց կազմում եղած լեղաթթուները դուրս են բերվում օրգանիզմից: Այս ազդեցության արդյունքում աղիքներից խոլեստերինի ներծծումը նվազում է, լյարդում եղած խոլեստերինը ծախսվում է լեղաթթուների նոր քանակների գոյացման վրա: Այս քանակների նվազման հետևանքով միկրոսոմալ հիդրօքսիլազները ակտիվանում են, որոնք մասնակցում են խոլեստերինից լեղաթթուների սինթեզին:

Արդյունքում՝

- նվազում է ՑԽԼՊ-ի պարունակությունը, որին նպաստում է ՑԽԼՊ-ի ընկալիչային էնդոցիտոզի համակշռային բարձրացումը՝ ուղղված լեղաթթուների սինթեզի համար անհրաժեշտ խոլեստերինի ձերբագատմանը,
- որոշակի չափով բարձրացնում են ԲԽԼՊ-ի քանակը,
- եռզլիցերիդների պարունակությունը չի փոփոխվում:

Հետևաբար այս դեղերը արդյունավետ կարող են լինել միայն դիսլիպոպրոտեինարյունության այն տեսակների ժամանակ, երբ ՑԽԼՊ-ի մակարդակը բարձր է (IIa տեսակ), ընդ որում, անարդյունավետ են ՑԽԼՊ-ի ընկալիչային անբավարարության ժամանակ (ընկալիչների ժառանգական դեֆեկտ): Ազդեցությունները դրսևորվում են 1-2 շաբաթ անց:

Դասակարգումը

- ✓ I սերնդի (հին) դեղեր՝ խոլեստիրամին, կոլեստիպոլ:
- ✓ II սերնդի (նոր) դեղեր՝ կոլեսեսելամ, կոլեստագել:

Երկրորդ շարքի դեղեր են ստատինների հետ համակցված բուժման ժամանակ, որպեսզի ստանան լրացուցիչ ազդեցություն:

Կողմնակի ազդեցություններն են՝

- դիսպեպտիկ երևույթներ (սրտխառնոց, ստամոքսում անհարմարավետության զգացում, փորկապություն, փորլուծություն, ստեատորեա, թթվագարություն),
- ճարպալույծ վիտամինների, այլ դեղերի (ներքին ընդունման հակամակարդիչներ, մատնոցաբույսի գլիկոզիդներ, երկաթի աղեր և այլն) ներծծման ընկճում՝
 - ✓ վիտամին K-ի անբավարարության հետևանքով կարող են զարգանալ՝ արյունահոսություններ լնդերից, թուրքային հանգույցներից, արյունամիզություն (այս դեղերը տևական կիրառելիս անհրաժեշտ է նշանակել ճարպալույծ վիտամիններ),
 - ✓ կարող է օգտագործվել սրտային գլիկոզիդներով թունավորման ժամանակ՝ արյան մեջ դրանց հետագա ներթափանցումը կանխելու նպատակով:

Լեղաթթուները կապող դեղերը հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ լյարդի բիլիար ցիռոզ,
- ✓ լեղուղիների լրիվ օբստրուկցիա,
- ✓ փորկապություն:

Զգուշությամբ են նշանակում ստամոքսաղիքային ուղու (խոցային հիվանդություն), լեղաքարային, երիկամային հիվանդությունների դեպքում, մալաբսորբցիայի համախտանիշի ժամանակ, ֆիբրինոլիզի, հիպոթիրեոիդիզմի դեպքում:

Դեղային փոխազդեցությունները

- ✓ Կարող են ազդել շատ դեղերի ֆարմակոկինետիկական ցուցանիշների վրա, օր.՝ սրտային գլիկոզիդների, թիազիդային միզամուղների, թիրօքսինի, ֆլուվաստատինի, պրավաստատինի, ճարպալույծ վիտամինների ներծծման վրա:
- ✓ Երկարատև կիրառման ժամանակ այս դեղերը խթանում են ՀՄԳ-ԿոԱ ռեդուկտազի ակտիվությունը, այդ պատճառով շատ հաճախ նրանց զուգորդում են ստատինների հետ:

Արյան պլազմայի լիպոպրոտեինների մակարդակն իջեցնող դեղեր

Նիկոտինաթթու

- Արդյունավետ է միայն մեծ դեղաչափերով կիրառելիս:
- Նվազեցնում է ՇՑԽԼՊ-ի, ԵԳ-ի, ԽՍ-ի խտությունն արյան պլազմայում (պայմանավորված է ադիպոցիտներում լիպոլիզի ընկճմամբ):
- Քիչ է նվազեցնում ՑԽԼՊ-ի մակարդակը:
- Զգալիորեն մեծացնում է ԲԽԼՊ քանակությունը՝ 25-50%:

Կողմնակի ազդեցությունները

- Մեծ դեղաչափերի տևական ընդունման արդյունքում հնարավոր է լյարդի ճարպային կազմափոխման զարգացում (կանխարգելման նպատակով կարելի է կիրառել լիպոտրոպ դեղեր, մեթիոնին և մեթիոնինով հարուստ սնունդ, օր.՝ կաթնաշոռ):

- Կարող է զարգանալ լյարդային անբավարարություն, որն առաջին հերթին դրսևորվում է ԽՄ-ի կտրուկ անկմամբ, լյարդային ֆերմենտների (հիմնականում ամինոտրանսֆերազների) ակտիվության խիստ բարձրացմամբ, կլինիկորեն լյարդային կոմայի պատկերի զարգացմամբ, որը վերջին հաշվով կարող է հանգեցնել մահվան:
- Նպաստում է դարձելի հիպերուրիկեմիայի զարգացմանը՝ հոդաբորբի սրացման, մաշկի գունավորման (պիգմենտացիայի), ականթոզի և մաշկի չորության հետագա զարգացմամբ:
- Հնարավոր են գերշաքարարյունություն և գլյուկոզի հանդեպ տանելիության դարձելի իջեցում:
- Անոթալայնիչ ազդեցություն (մեծ դեղաչափեր), որը դրսևորվում է դեմքի մաշկի և մարմնի վերին հատվածի կարճատև պահպանվող այրոցի, ծակծկոցի զգացումով, կարմրությամբ ու քորով (նման ռեակցիան պայմանավորված է մեծ քանակությամբ պրոստագլանդինների ձերբագատմամբ): Կողմնակի այս երևույթները կարող են կասեցվել ացետիլսալիցիլաթթվի ընդունմամբ (այն կիրառում են նիկոտինաթթուն ընդունելուց կես ժամ առաջ):
- Նպաստում է հակազերճնշումային դեղերի թերճնշումային ազդեցության ուժեղացմանը (ուղղակեցվածքային կոլապս):
- Մեծացնում է կրծքահեղձուկի նուպաների հաճախականությունը, նախասրտերի ֆիբրիլյացիայի վտանգը, սրտամկանի դրդունակությունը:

Նիկոտինաթթուն նաև B խմբի վիտամին է (B3), որը մասնակցում է օքսիդավերականգնման ռեակցիաներին, մտնում է երկու կոֆերմենտների կազմի մեջ (NAD և NADP) և

կարող է կիրառվել ավիտամինոզը կանխարգելելու և բուժելու նպատակով:

Հակացուցված է կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ հղիություն,
- ✓ ռիթմաշեղումներ,
- ✓ ակտիվամոլությամբ տառապող հիվանդներ,
- ✓ անկայուն կրծքահեղձուկով և սրտամկանի սուր ինֆարկտով տառապող հիվանդներ, որոնք ստանում են նիտրատներ, կալցիումի ներհակոորդներ, բետա-ադրենապաշարիչներ,
- ✓ ստամոքսի և տասներկուամատնյա աղիքի խոցային հիվանդություն,
- ✓ լյարդի հիվանդություն:

Հարաբերական հակացուցումներ են՝

- ✓ շաքարային դիաբետը (2-րդ տիպ),
- ✓ հոդատապը,
- ✓ զարկերակային թերճնշումը:

Դեղային փոխազդեցությունները

- ✓ Ստատինների հետ կիրառելիս աճում է միոպաթիայի և ռաբդոմիոլիզի զարգացման վտանգը, եթե օրական դեղաչափը 1,0-ից բարձր է:
- ✓ Կումարինային հակամակարոքիչների հետ զուգորդելիս մեծանում է պրոթրոմբինային ժամանակը, թրոմբոցիտների քանակությունը նվազում է:
- ✓ Լեղաթթուների սեկվեստրանտները նվազեցնում են նիկոտինաթթվի կենսամատչելիությունը, ուստի պետք է կիրառել 4-6 ժամ տարբերությամբ:
- ✓ Ուժգնանում է հանգուցապաշարիչների և անոթալայնիչ դեղերի հակազերճնշումային ազդեցությունը:

Ֆիբրատներ

Ֆիբրոաթթվի ածանցյալներ են.

- I սերունդ՝ *կլոֆիբրատ* (ներկայումս այն գրեթե չի կիրառվում, որը պայմանավորված է ստամոքսաղիքային ուղում խղանգիոկարցինոմա և այլ չարորակ ուռուցքներ առաջացնելու ունակությամբ),
- II սերունդ՝ *գեմֆիբրոզիլ, բեզաֆիբրատ,*
- III սերունդ՝ *ֆենոֆիբրատ, ցիպրաֆիբրատ:*

Ֆիբրատներն ազդում են կորիզային որոշ ընկալիչների վրա, որոնք, փոփոխելով գեների տրանսկրիպցիան, մասնակցում են եռզլիցերիդների նյութափոխանակության մի շարք կարևոր օղակների՝

- ✓ լիպոպրոտեինլիպազի ակտիվության բարձրացում,
- ✓ լիպոպրոտեինլիպազի ակտիվությունն ընկճող ապոլիպոպրոտեինի խտության նվազում,
- ✓ ալիմենտար ճարպերի մակարդակի նվազեցում (հատկապես կարևոր է ինսուլինակայունությամբ և շաքարային դիալիպոպրոտեինարյունությամբ հիվանդների շրջանում):

Արդյունքում՝

- նվազեցնում են արյան պլազմայում ՇՑԽԼՊ-ի և ԵԳ-ի մակարդակը,
- նպաստում են լյարդից լեղու հետ խոլեստերինի դուրսբերմանը և դրա՝ հակաաթերոգեն ԲԽԼՊ-ի մեջ ներառմանը՝ զգալիորեն բարձրացնելով ԲԽԼՊ-ի քանակությունը,
- նվազեցնում են ՑԽԼՊ-ի քանակությունը մինչև 25% (III սերնդի ֆիբրատներ):

Ֆիբրատներն օժտված են նաև՝

- ✓ հակաբորբոքային ազդեցությամբ,
- ✓ հակաօքսիդանտային ազդեցությամբ,
- ✓ հակաթրոմբոցիտար ազդեցությամբ,
- ✓ լավացնում են էնդոթելի ֆունկցիան,
- ✓ նվազեցնում են ֆիբրինոգենի մակարդակը, ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզը,
- ✓ բարելավում են արյան ռեոլոգիական հատկությունները և ածխաջրածնային փոխանակությունը (ավելի արտահայտված ազդեցություն են դրսևորում, քան ստատինները):

Ֆիբրատները ցուցված են հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ հիպերեռզլիցերոլիեմիա,
- ✓ խառը և ընտանեկան համակցված դիսլիպոպրոտեինարյունություն,
- ✓ լիպիդային փոխանակության երկրորդային խանգարումներ,
- ✓ շաքարային դիաբետով և նեֆրոտիկ համախտանիշով պայմանավորված երկրորդային դիսլիպոպրոտեինարյունության դեպքում (գեմֆիբրոզիլ),
- ✓ արտահայտված հիպերեռզլիցերոլիեմիայի ժամանակ առաջին հերթին նշանակում են ֆիբրատներ՝ այնուհետև գուգրոդում ստատինների հետ:

Կոդմնակի ազդեցություններն են՝

- լեղաքարություն առաջացնելու հատկությունը (ուստի կարելի է ակտիվորեն կիրառել խոլեցիստեկտոմիայից հետո),

- լյարդաթունայնությունը. արյան մեջ տրանսամինազների և հիմնային ֆոսֆատազի ակտիվության բարձրացումը (գեմֆիբրոզիլ),
- դիսպեպսիան,
- որովայնային ցավերը,
- պոտենցիայի իջեցումը (ավելի բնորոշ է ցիպրոֆիբրատին),
- երիկամաթունայնությունը (արյան մեջ կարող է բարձրանալ կրեատինինի մակարդակը),
- հազվադեպ՝ մկանաբորբը, մկանախտը, փորոքային ուղիղաձեղումները, լեյկոպենիան:

Հակացուցված են հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ լյարդի, երիկամների անբավարարություն,
- ✓ լակտազի բնածին անբավարարություն,
- ✓ երեխաներ և 18 տարեկանից ցածր դեռահասներ,
- ✓ հղիություն և կաթնարտադրության շրջան:

Օմեգա-3 կիսաչհագեցած ճարպաթթուների հակաաթերոզեն ազդեցությունը

Ձկան յուղ (էյկոզապենտանաթթու).

- ✓ Նպաստում է աթերոսկլերոզով ախտահարված անոթների հյուսվածքներում I3 պրոստագիլինի սինթեզին, որն օժտված է արտահայտված հակաագրեգանտային հատկությամբ, արտահայտված հակաաթերոզեն ազդեցությամբ:
- ✓ Ընկճում է էնդոթելի հիպերպլազիան:

- ✓ Վերականգնում է անոթների լայնանալու հատկությունները:

Սրտամկանի ինֆարկտ տարած տղամարդկանց շրջանում 2 տարվա ընթացքում ձկան յուղի օգտագործումը նպաստել է ընդհանուր և ՄԻՀ-ն մահացության նվազմանը:

Լիպոստաբիլ

Սոյայի ընդդեմից ստացված էսենցիալ ֆոսֆոլիպիդների հանրագումար է (պոլիենֆոսֆատիդիլխոլին). հակաաթերոսկլերոզային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- ✓ արյան շիճուկում եռզլիցերիդների, ՇՅԽԼՊ-ի և ԽՍՅԽԼՊ-ի մակարդակի նվազումը,
- ✓ աթերոսկլերոզային վահանիկներից խոլեստերինի հավաքում ու հեռացումը,
- ✓ ԲԽԼՊ-ի ակտիվության խթանումը,
- ✓ արյան ռեոլոգիական հատկությունների բարելավումը,
- ✓ թրոմբոցիտների և էրիթրոցիտների ագրեգացիայի ընկճումը,
- ✓ լիպիդային հաշվեկշռի կարգավորումը:

Կիրառվում է՝

- ✓ որպես հակաաթերոսկլերոզային դեղամիջոց,
- ✓ ճարպային էմբոլիան կանխարգելելու և վերացնելու համար:

ԳԼՈՒԽ 7. ՄՐՏԻ ԻՇԵՄԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆ (Մ.Գ. Բաղդասարյան)

Մրտի իշեմիկ հիվանդությունը պայմանավորված է սրտամկանի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի և արյամբ թթվածնամատակարարման միջև հավասարակշռության խանգարումով: Ընդ որում, կարելի է առանձնացնել հետևյալ տարբերակները՝

- ✓ սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի անհամաչափ մեծացում՝ առանց պսակային արյունահոսքի նվազեցման,
- ✓ միայն պսակային արյունահոսքի նվազեցում,
- ✓ սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի անհամաչափ մեծացում՝ պսակային արյունահոսքի միաժամանակյա նվազեցմամբ:

Դասակարգումը՝

- հանկարծակի պսակային մահ,
- կրծքային հեղձուկ (ստենոկարդիա)՝
 - ✓ լարվածության (առաջին անգամ ծագած, կայուն և հարաճուն ձևեր),
 - ✓ վարիանտային (Պրինցմետալի ստենոկարդիա),
- սրտամկանի ինֆարկտ,
- հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ,
- առիթմիաներ,
- սրտային անբավարարություն:

Մրտի իշեմիկ հիվանդության զարգացմանը նպաստող վտանգի գործոններն են՝

- հիպերխոլեստերինեմիան,
- զարկերակային գերճնշումը,

- ծխախոտամոլությունը,
- ճարպակալումը,
- սակավաշարժությունը,
- շաքարային դիաբետը:

Սրտամկանի իշեմիայի զարգացման ախտաֆիզիոլոգիական մեխանիզմները

Պսակային արյունահոսքի նվազեցում՝ պայմանավորված՝

- ✓ պսակային անոթների աթերոսկլերոզով, թրոմբոզով, կծկանքով,
- ✓ աորտային դիաստոլային ճնշման իջեցումով՝ զարկերակային թերճնշման, սրտային անբավարարության, հաճախասրտության արդյունքում:

Սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի մեծացում՝ պայմանավորված՝

- ✓ սրտամկանի կծկումների ուժի և հաճախականության մեծացումով,
- ✓ զարկերակային գերճնշմամբ,
- ✓ սրտամկանի գերաճով:

ՄԻՉ-ն՝ կրծքային հեղձուկը բուժելու նպատակները

➤ Կրծքահեղձուկի նոպաների ուժգնության և հաճախականության նվազեցում կամ վերացում, որը բարելավում է հիվանդի կյանքի որակը:

Ցուցված են կիրառել հետևյալ դեղախմբերը՝

- օրգանական նիտրատներ (գլիցերիլ եռնիտրատ՝ նիտրոգլիցերին, իզոսորբիտի դինիտրատ, իզոսորբիտի մոնոնիտրատ),

- β -ադրենապաշարիչներ (ատենոլոլ, պրոպրանոլոլի հիդրոքլորիդ, մետոպրոլոլ),
- Ca-ներհակոորդներ (նիֆեդիպին, վերապամիլ, դիլթիազեմ):

➤ Միրտանոթային ծանր բարդությունների կանխարգելում և մահացության նվազեցում, որը մեծացնում է հիվանդի ապրելունակությունը:

Ցուցված են կիրառել հետևյալ դեղախմբերը՝

- հակաազրեզանտներ. ընդ որում, հակացուցումների բացակայության դեպքում ացետիլսալիցիլաթթու 75-100 մգ,
- ստատիններ. ցուցված են ուղեկցող հիպերխոլեստերինեմիայի դեպքում (սիմվաստատին, պրավաստատին, լովաստատին)՝ ընդհանուր խոլեստերինը իջեցնելու նպատակով ($< 5,0$ մմոլ/լ կամ 192 մգ/դլ, իսկ ՑԽԼՊ-ն՝ < 2.6 մմոլ/լ կամ 100 մգ/դլ),
- β -ադրենապաշարիչներ. ցուցված են հատկապես ինֆարկտ տարած հիվանդներին,
- ԱՓՏ-ի արգելակիչներ. ցուցված են ուղեկցող ԶԳ-ն, սրտային անբավարարության, շաքարային դիաբետի առկայության դեպքում:

Օրգանական նիտրոմիացություններ

Նիտրոզլիցերինի հակահեղձուկային և հակաիշեմային ազդեցության կարևորագույն մեխանիզմներն են՝

- ✓ առավելապես տարողունակ անոթների՝ երակների դիմադրողականության, նաև համակարգային զարկերակների դիմադրողականության նվազում, ուստի նախա- և հետծանրաբեռնվածության

նվազեցման արդյունքում սրտամկանի պահանջը թթվածնի նկատմամբ նվազում է,

- ✓ խոշոր էպիկարդիալ (վերսրտենու) պսակային անոթների դիմադրողականության նվազեցում, պսակային արյունահոսքի բարելավում,
- ✓ կոլատերալ պսակային անոթների վրա ուղղակի (լայնացում և քանակի շատացում) և անուղղակի ներգործություն (արդյունք է ներփորոքային ճնշման իջեցման),
- ✓ NO-փոխարինական (էնդոթելի դիսֆունկցիայի ժամանակ) ազդեցություն, որով պայմանավորված է՝
 - հակաթրոմբոցիտար ակտիվությունը, քանի որ NO-ն թրոմբոցիտների ադիզիայի և ագրեգացիայի հզոր արգելակիչ է,
 - հակաօքսիդանտային ակտիվությունը, քանի որ NO-ն փոխազդում է թթվածնի ազատ ռադիկալների հետ:

Գլիցերիլ էոնիտրատը (նիտրոգլիցերին) և նրա նմանակները

- ✓ Հակահեղձուկային բարձր արդյունավետություն դրսևորում են լարվածության և Պրինցմետալի տարբերակային կրծքահեղձուկի ժամանակ:
- ✓ «Պսակային կողոպտման» համախտանիշ չեն առաջացնում, քանի որ օժտված չեն պսակային զարկերակիկները լայնացնելու ունակությամբ:
- ✓ Ենթալեզվային դեղահատերը և աերոզոլը օգտագործում են կրծքային հեղձուկի նոպան վերացնելու նպատակով, ինչպես նաև ենթադրվող նոպայից անմիջապես առաջ:
- ✓ Երկարատև ազդեցության դեղաձևերը (ներքին ընդունման դեղահատեր և դեղապատիճներ,

տրանսդերմալ դեղաձևեր՝ քսուք, սպեղանի, թիթեղ) օգտագործվում են կրծքահեղձուկի նոպաները կանխարգելելու նպատակով:

Կրծքային հեղձուկի նոպաները վերացնելու և կանխարգելելու նպատակով կիրառվող օրգանական նիտրատների դեղաձևերը

Դեղը և դեղաձևը	Միանվագ դեղաչափ	Ազդեցության սկիզբ	Ազդեցության տևողություն
գլիցերիլ էոնիտրատ ե/լ դեղահատ, աերոզոլ	0.25 -1 մգ	1.5-2 րոպե	10-30 րոպե
իզոսորբիտի դինիտրատ ե/լ դեղահատ աերոզոլ ներքին ընդունման դեղահատեր սովորական երկարացված ազդեցության	2.5-10 մգ 1.5 – 3.75 մգ	3-5 րոպե 1-2 րոպե	1-2 ժամ 1.5 ժամ
իզոսորբիտի մոնոնիտրատ ներքին ընդունման դեղահատեր սովորական երկարացված ազդեցության	10-40 մգ 40-120 մգ	30 րոպե 1-1.5 ժամ	2-6 ժամ 8-14 ժամ
իզոսորբիտի մոնոնիտրատ ներքին ընդունման դեղահատեր սովորական երկարացված ազդեցության	20 մգ 50 մգ	30 րոպե 1-1.5 ժամ	6 ժամ 10-16 ժամ

Անհետաձգելի օգնությունը կրծքային հեղձուկի նոսրացի ժամանակ՝

- ✓ ֆիզիկական, հուզական և հեմոդինամիկական ծանրաբեռնվածության վերացում,
- ✓ հակահեղձուկային և հակաիշեմային դեղերի վաղ նշանակում,
- ✓ ցավազրկող դեղերի կիրառում,
- ✓ ըստ ցուցման՝ բարդությունների կանխարգելում:

Եթե ցավը ծագել է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ, անմիջապես դադարեցնել այն: Հիվանդին անհրաժեշտ է հարմարավետ նստեցնել՝ ոտքերն իջեցրած. այս դեպքում առավելագույն չափով է նվազում երակային հոսքը դեպի սիրտ:

Հիվանդին տրվում է նիտրոգլիցերին (0.5 մգ), արդյունք չլինելու դեպքում 5 րոպե անց ևս 1 դեղահատ, անհրաժեշտության դեպքում՝ երրորդը, սակայն 15 րոպեի ընթացքում 3 դեղահատից ոչ ավելի: Ընդ որում, բարձր ԶՃ-ն դեպքում բավարար է նիտրատների կրկնակի նշանակում, եթե անհրաժեշտ է՝ ենթալեզվային նիֆեդիպին, իսկ սինուսային հաճախասրտության ժամանակ ցուցված են β -ադրենապաշարիչներ (պրոպրանոլոլ, դեղահատ 20-40 մգ, ե/լ կամ ներընդունման համար):

Հուզական լարվածությունը կարելի վերացնել 5-10 մգ դիազեպամի նշանակումով (ներընդունումով կամ մ/մ, ն/ե ներմուծմամբ):

Համառորեն պահպանվող ցավային նոսրացի դեպքում անհրաժեշտ է ցավազրկող դեղերի ն/ե ներմուծում, մասնավորապես մորֆինի հիդրոքլորիդ 2.5-5 մգ (ն/ե դանդաղ) կամ ֆենտանիլ ցիտրատ 0.1 մգ դեղաչափով՝ 5 մգ դրոպերիդոլի հետ համատեղ, ն/ե:

Օրգանական նիտրամիացությունները ցուցված են կիրառելի հետևյալ դեպքերում՝

- կրծքահեղձուկի նուպաների վերացում և կանխարգելում,
- սրտամկանի սուր ինֆարկտ (առանց զարկերակային նշանակալի թերճնշման),
- կանգային սրտային անբավարարություն (առանց զարկերակային նշանակալի թերճնշման):

Օրգանական նիտրամիացություններին բնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են՝

- ✓ անոթազարկային ուժգին գլխացավերը,
- ✓ դեմքի և պարանոցի գերարյունությունը,
- ✓ ականջներում աղմուկի զգացումը,
- ✓ ուղղակեցվածքային թերճնշումը և կոլապսը,
- ✓ սրտի կծկումների ուժի և հաճախականության ռեֆլեքսային մեծացումը,
- ✓ դիմակայունության զարգացումը,
- ✓ կիրառման դադարի համախտանիշը,

Այն զարգանում է կիրառման կտրուկ դադարից 1-2 օր անց, պայմանավորված է կատեխոլամինների, ռենինի, անգիոտենզին II-ի ձերբազատման մեծացումով և դրսևորվում է կրծքային հեղձուկի նուպաների հաճախացումով:

Հազվադեպ կարող են զարգանալ՝

- ✓ փոքր արտամղման համախտանիշ,
- ✓ ներակնային ճնշման բարձրացում,
- ✓ ցան,
- ✓ մետհեմոգլոբինեմիա:

Օրգանական նիտրամիացությունները հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ նիտրատների նկատմամբ գերզգայնություն, որը դրսևորվում է հաճախասարտությամբ, թերճնշումով և գլխացավերով,
- ✓ արտահայտված զարկերակային թերճնշում (սիստոլային ճնշում՝ ≤ 90 մմ ս.ս.),
- ✓ ուղեղի արյունազեղային կաթված,
- ✓ ներզանգային ճնշման բարձրացումով ուղեկցվող հիվանդություններ,
- ✓ արտահայտված աորտային ստենոզ,
- ✓ ծանր սակավարյունություն,
- ✓ փակ անկյունային գլաուկոմա:

β-ադրենապաշարիչներ

Դասակարգումը

➤ Ոչ ընտրողական (β1 և β2 ադրենապաշարիչներ)՝

պրոպրանոլոլ,

նադոլոլ,

օքսպրենոլոլ *,

պինդոլոլ *,

ալպրենոլոլ *:

➤ Կարդիոսելեկտիվ (β1-ադրենապաշարիչներ)՝

ատենոլոլ,

մետոպրոլոլ,

բիսոպրոլոլ,

ացեբուտոլոլ*:

➤ α-β-ադրենընկալիչների պաշարիչներ՝

լաբետալոլ *,

կարվեդիլոլ:

* - օժտված են սեփական սիմպաթախթանիչ ակտիվությամբ:

β-աղբրենապաշարիչների հակահեղձուկային և սրտապաշտպան ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի նվազում՝
 - ✓ սրտամկանի կծկողունակության և կծկումների հաճախականության նվազեցումով,
 - ✓ ՋՃ-ն իջեցումով,
 - ✓ ձախ փորոքի պատի լարվածության նվազեցումով,
- դիաստոլային պերֆուզիայի ժամանակի մեծացում, սրտամկանի թթվածնամատակարարման բարելավում,
- սրտամկանի էլեկտրական կայունության բարձրացում, ռիթմաշեղման զարգացման կանխարգելում:

β-աղբրենապաշարիչների կիրառումը

- Լարվածության կրճաթային հեղձուկի ժամանակ կիրառում են՝ նույնի զարգացումը կանխելու նպատակով:
- Հակացուցված են Պրինցմետալի տարբերակային կրճաթային հեղձուկի դեպքում:
- Հակահեղձուկային ազդեցության հիմնական մեխանիզմը թթվածնի նկատմամբ սրտամկանի պահանջի նվազեցումն է:
- Հակացուցումներ չլինելու դեպքում անհրաժեշտ է նշանակել լարվածության ստենոկարդիայով բոլոր հիվանդներին:
- Համապատասխան դեղաչափավորման դեպքում սրտի կծկումների հաճախականությունը հանգիստ վիճակում պետք է լինի 55-60 զարկ/ րոպեում:
- β-աղբրենապաշարիչների հակահեղձուկային ազդեցությունն ուղեկցվում է սրտամկանի

էլեկտրական անկայունության վերացումով և ռիթմաշեղումների զարգացման կանխարգելմամբ:

- Կողմնակի ազդեցությունների վտանգը նվազեցնելու նպատակով նախապատվություն է տրվում կարդիոսելեկտիվ β -ադրենապաշարիչներին (ատենոլոլ՝ 50-200 մգ, մետոպրոլոլ՝ 50-20 մգ, բիսոպրոլոլ՝ 50-10 մգ):
- β -ադրենապաշարիչները «պսակային կողոպտման ֆենոմեն» չեն առաջացնում:
- Ապացուցված է, որ տևական կիրառման ժամանակ էականորեն նվազեցնում են կրկնակի ինֆարկտների կամ հանկարծահաս մահվան զարգացման դեպքերի հաճախականությունը, ընդհանուր մահացությունը:

β -ադրենապաշարիչները ցուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ սրտի իշեմիկ հիվանդություն,
- ✓ զարկերակային գերճնշում,
- ✓ կանգային սրտային անբավարարություն,
- ✓ ռիթմաշեղումներ (տախիառիթմիաներ):

β -ադրենապաշարիչներին քնորոշ կողմնակի ազդեցություններն են.

Միրտանոթային՝

- սրտաճնշիչ ազդեցություն,
- արտահայտված հազվասրտություն (րոպետում 50 զարկից պակաս),
- նախասիրտ-փորոքային մասնակի և լրիվ պաշարումներ,
- պսակային արյունահոսքի նվազում,

- երիկամային արյունահոսքի նվազում, ուստի ընկճվում է կծիկային ֆիլտրումը և օրգանիզմում պահվում է նատրիումը, ջուրը,
- ծայրամասային անոթային ռեակցիաներ,
- կիրառման դադարի համախտանիշ, որը կարող է դրսևորվել կրծքային հեղձուկի նոպաների հաճախացումով, ՋՃ-ն բարձրացումով, էքստրասիստոլային առիթմիայով: Այն զարգանում է կիրառման կտրուկ դադարից 1-2 օր անց, β-ադրենընկալիչների խտության և զգայնության համակշռային բարձրացման հետևանքով, հատկապես այն հիվանդների շրջանում, որոնք ենթակա են ֆիզիկական մեծ ծանրաբեռնվածության:

Արտասրտային՝

- բրոնխակծկանք,
- ստամոքսաղիքային. սրտխառնոց, փսխում, հաճախ փորկապություն, երբեմն փորլուծություն,
- դեպրեսիա (ընկճախտ), անքնություն, տեսիլքներ,
- արյան լիպիդային կազմի աթերոզենային տեղաշարժեր,
- անպատասխան հիպոգլիկեմիա ինսուլին կախյալ շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում. β-ադրենապաշարիչները կանխում են կատեխոլամինների գլիկոզենոլիտիկ ազդեցությունը,
- դեղային գայլախտային համախտանիշ,
- մաշկային ցան, եղնջացան,
- աչքերի կարմրություն և բորբոքում, լուսավախություն:

β-ադրենապաշարիչները հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ սինուսային հանգույցի թուլության համախտանիշ,

- ✓ արտահայտված հազվասրտություն,
- ✓ II և III աստիճանի նախասիրտ-փորոքային պաշարումներ,
- ✓ դեկոմպենսացված սրտային անբավարարություն,
- ✓ սրտածին շոկ,
- ✓ թերճնշում (սիստոլային ճնշումը ցածր է 100 մմ ս.ս.-ից),
- ✓ բրոնխային ասթմա,
- ✓ Ռեյնոյի հիվանդություն,
- ✓ խցանող էնդարտերիտ (ներզարկերակաբորբ),
- ✓ դեկոմպենսացված շաքարային դիաբետ,
- ✓ Պրինցմետալի տարբերակային կրծքային հեղձուկ,
- ✓ հղիություն և կրծքով կերակրում:

Կայցիումի ներհակորդներ

Դասակարգումը

➤ Դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալներ՝

նիֆեդիպին,

նիտոլդիպին,

ֆելոդիպին,

ամլոդիպին:

➤ Ֆենիլալկիլամինների ածանցյալներ՝

վերապամիլ,

թիապամիլ,

անիպամիլ:

➤ Բենզոթիազեպինի ածանցյալներ՝

դիլթիազեմ,

բեպրիդիլ:

Կայցիումի ներհակորդների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- պսակային զարկերակների դիմադրողականության նվազեցման, կծկանքի վերացման արդյունքում սրտամկանի թթվածնամատակարարման բարելավում,
- սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի նվազեցում, որը պայմանավորված է ծայրամասային զարկերակների դիմադրողականության (հետծանրաբեռնվածություն) և սրտամկանի կծկումների ուժի, հաճախականության նվազումով:

Կայցիումի ներհակորդների կիրառումը

- ✓ Ինչպես Պրինցմետալի տարբերակային, այնպես էլ լարվածության կրծքահեղձուկի ժամանակ կիրառվում են՝ ախտանշանները նվազեցնելու կամ վերացնելու նպատակով:
- ✓ Հակահեղձուկային ազդեցությունը պայմանավորված է պսակային զարկերակների լայնացումով և սրտամկանի թթվածնային պահանջարկի նվազեցումով:
- ✓ Երկարատև կիրառելիս չի փոփոխում սիրտանոթային բարդությունների զարգացման հաճախականությունը և չի մեծացնում ապրելունակությունը:
- ✓ Կայցիումի ներհակորդները ստորաբաժանվում են դիհիդրոպիրիդինների, որոնք ավելի արտահայտված նվազեցնում են պսակային, ծայրամասային զարկերակների դիմադրողականությունը, և ոչ դիհիդրոպիրիդինների, որոնք գերազանցապես նվազեցնում են սրտամկանի թթվածնային

պահանջարկը՝ դրսևորելով բացասական ինտոտրպ, քրոնտորոպ, դրոմտորոպ ազդեցություններ:

- ✓ Անկայուն կրծքային հեղձուկի և սրտամկանի սուր ինֆարկտի ժամանակ դիհիդրոպիրիդինային շարքի կարճատև ազդեցության պատրաստուկները կարող են դրսևորել անբարենպաստ պրոիշեմային ազդեցություն, ուստի խորհուրդ է տրվում հրաժարվել այս դեղերը նշանակելուց կամ էլ նշանակել 60 մգ-ը չգերազանցող դեղաչափ:

Կայցիումի ներհակորդները ցուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- լարվածության և Պրինցմետալի անոթակծկանքային կրծքահեղձուկ,
- զարկերակային գերճնշում,
- վերփորոքային տախիառիթմիաներ (վերապամիլ),
- ծայրամասային անոթային հիվանդություններ (նիֆեդիպին),
- միգրեն (դիլթիազեմ, վերապամիլ),
- այն դեպքերում, երբ հակացուցված են բետա-ադրենապաշարիչները (բրոնխային ասթմա, Ռեյնոյի համախտանիշ, շաքարային դիաբետ):

Կայցիումի ներհակորդների կողմնակի ազդեցություններն են.

Դիհիդրոպիրիդիններ՝

- զարկերակային թերճնշում,
- ռեֆլեքսային հաճախասրտություն,
- գլխացավ, գլխապտույտ,
- դեմքի և պարանոցի գերարյունություն,
- այտուցներ սրունքների և կոճերի շրջանում,

- կիրառման դադարի համախտանիշ:

Ֆենիլալկիլամիններ և բենզոթիազեպիններ՝

- սրտաճնշիչ ազդեցություն,
- արտահայտված հազվասրտություն,
- ասիստոլիա,
- նախասիրտ-փորոքային հաղորդականության խանգարումներ,
- փորկապություն:

Կայցիումի ներհակորդները հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

Դիհիդրոպիրիդիններ՝

- զարկերակային թերճնշում,
- հաճախասրտություն:

Ֆենիլալկիլամիններ և բենզոթիազեպիններ՝

- ծանր սրտային անբավարարություն,
- սինուսային հանգույցի թուլության համախտանիշ,
- հազվասրտություն,
- II, III աստիճանի նախասիրտ-փորոքային պաշարումներ,
- հղիություն և կրծքով կերակրում:

Համակցված բուժում

Նիտրատներ և β-ադրենապաշարիչներ

- β-ադրենապաշարիչները կանխում են նիտրատների կողմից սրտամկանի կծկողունակության և կծկումների հաճախականության ռեֆլեքսային ուղիով մեծացման վտանգը:

- Նիտրատները կանխում են β -ադրենապաշարիչների ներգործությամբ պսակային անոթների դիմադրողականության բարձրացումը:
- Նիտրատները կանխում են β -ադրենապաշարիչների ներգործությամբ վերջնական դիաստոլային ծավալի և արտամղման փուլի մեծացումը:

Ca-ներհակորդներ և β -ադրենապաշարիչներ

- β -ադրենապաշարիչները կանխում են դիհիդրոպիրիդինների կողմից ռեֆլեքսային հաճախասրտության զարգացումը:
- Դիհիդրոպիրիդինները կանխում են β -ադրենապաշարիչների ներգործությամբ պսակային անոթների դիմադրողականության բարձրացումը, ծայրամասային արյունաշրջանառության խանգարումները:

Նիտրատներ և Ca-ներհակորդներ

- Ոչ դիհիդրոպիրիդինների և նիտրատների համակցված կիրառումը համանման է նիտրատների և β -ադրենապաշարիչների համակցված օգտագործմանը:
- Դիհիդրոպիրիդինների և նիտրատների համակցված կիրառումը ցուցված է Պրինցմետալի կրծքահեղձուկի (եթե անարդյունավետ է մենաբուժումը Ca-ներհակորդներով), ուղեկցող սրտային անբավարարության և սինուսային հանգույցի թուլության համախտանիշի, նախասիրտ-փորոքային պաշարման առկայության դեպքում, թեպետ ադիտիվ անոթալայնիչ ազդեցության արդյունքում բարձրանում է ծանր զարկերակային թերճնշման, հաճախասրտության զարգացման վտանգը:

Հակահեղձուկային դեղերի ընտրությունը՝ կախված ուղեկցող հիվանդություններից.

<i>Հիվանդություններ</i>	<i>Ցուցված են</i>	<i>Հակացուցված են</i>
զարկերակային գերճնշում	β-ադրենապաշարիչներ, Ca-ների հակորդներ	
սինուսային տախիկարդիա և վերփորոքային տախիառիթմիաներ	β-ադրենապաշարիչներ, ոչ դիհիդրոպիրիդիններ	
սինուսային բրադիկարդիա	դիհիդրոպիրիդիններ	β-ադրենապաշարիչներ, ոչ դիհիդրոպիրիդիններ
ԼՓ պաշարումներ	դիհիդրոպիրիդիններ	β-ադրենապաշարիչներ, ոչ դիհիդրոպիրիդիններ
փորոքային ռիթմաշեղում	β-ադրենապաշարիչներ	վերապամիլ, դիլթիազեմ
սրտային անբավարարություն թեթև (արտամղման ֆրակցիան $\geq 40\%$) միջին ծանրության և ծանր (<40%)	β-ադրենապաշարիչներ նիտրատներ և դիհիդրոպիրիդիններ (ամլոդիպին, ֆելոդիպին)	վերապամիլ, դիլթիազեմ

ծայրամասային անոթների հիվանդություններ	Ca-ներիակորդներ	β-ադրենապաշարիչներ
բրոնխային ասթմա կամ ԹՔԽՀ	Ca-ներիակորդներ	β-ադրենապաշարիչներ
դեպրեսիա	Ca-ներիակորդներ	β-ադրենապաշարիչներ
թիրեոտոքսիկոզ	β-ադրենապաշարիչներ	
ինսուլինկախյալ շաքարային դիաբետ	նիտրատներ, Ca-ներիակորդներ	β-ադրենապաշարիչներ

Հակահեղձուկային դեղերի արդյունավետության գնահատման ցուցանիշներն են՝

- ✓ կրծքային հեղձուկի նոպաների ծանրության և հաճախականության փոփոխությունը,
- ✓ նիտրոգլիցերինի նկատմամբ պահանջարկի փոքրացումը,
- ✓ սրտամկանի իշեմիայի էլեկտրասրտագրական նշանների նվազումը,
- ✓ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տանելիության բարձրացումը,
- ✓ «կրկնակի արտադրյալ» (սիստոլային ճնշում և սրտի կծկումների հաճախականություն) ինդեքսի փոքրացումը:

**ԳԼՈՒԽ 8. ԿԱՆԳԱՅԻՆ ՄՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
(Մ.Գ. Բաղդասարյան)**

Կանգային սրտային անբավարարությունը (ԿՄՍ) ախտաֆիզիոլոգիական մի վիճակ է, երբ սիրտն անկարող է ապահովել օրգաններին, հյուսվածքներին նրանց նյութափոխանակային պահանջներին համապատասխան քանակով արյուն, իսկ արյան հետ մեկտեղ՝ թթվածին և անհրաժեշտ սննդանյութեր:

Կանգային սրտային անբավարարությունը դրսևորվում է ախտանշանների կոմպլեքսով՝ պայմանավորված ձախ փորոքի դիսֆունկցիայով (լցման և կամ դատարկման դեֆեկտով): Կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ խանգարվում է օրգանների և հյուսվածքների արյունամատակարարումը, զարգանում է երակային կանգ, խանգարվում է ջրաէլեկտրոլիտային հավասարակշռությունը:

Կանգային սրտային անբավարարության զարգացման պատճառ կարող են լինել սիրտանոթային համակարգի ներքոհիշյալ հիվանդությունները՝

- սրտի իշեմիկ հիվանդություն,
- գերճնշումային հիվանդություն,
- կարդիոմիոպաթիաներ (հիվանդություններ՝ պայմանավորված սրտամկանի ոչ իշեմային ծագման ախտահարումով).
 - ✓ դիլատացիոն (իդիոպաթիկ, վարակային՝ վիրուսային կամ մակաբուծային, թունային՝ ակոհոլային) կարդիոմիոպաթիա,
 - ✓ հիպերտրոֆիկ կարդիոմիոպաթիա,

- ✓ շաքարային դիաբետով պայմանավորված կարդիոմիոպաթիա,
- ✓ կարդիոմիոպաթիա ամիլոիդոզի, սարկոիդոզի ժամանակ,
- սրտի փականային արատներ,
- երկարատև պահպանվող տախիարիթմիաներ,
- պերիկարդի (սրտապարկի) հիվանդություններ:

Կանգային սրտային անբավարարությանը բնորոշ կլինիկական ախտանշաններն են՝

- ✓ ընդհանուր թուլություն, դյուրհոգնելիություն,
- ✓ հեղձ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ (dyspnoea) կամ հանգիստ, պառկած վիճակում (orthopnoea),
- ✓ ցիանոզ,
- ✓ հաճախասրտություն,
- ✓ գիշերային շնչահեղձուկի նոպաներ,
- ✓ լյարդում կանգային երևույթներ (հեպատոմեգալիա),
- ✓ այտուցներ ստորին վերջույթներում,
- ✓ անոռեքսիա, սրտխառնոց, որովայնային ցավեր:

Կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ բուժման նպատակներն են՝

➤ վերականգնելով կամ բարելավելով ձախ փորոքի ֆունկցիան՝ վերացնել կամ նվազեցնել հիվանդության ախտանշանները՝ ***բարելավել կյանքի որակը:***

Ցուցված են կիրառել՝

- ✓ սրտային գլիկոզիդներ, ոչ գլիկոզիդային սրտախթանիչներ,
- ✓ միզամուղներ,
- ✓ անոթալայնիչներ,

➤ Կասեցնել կամ դանդաղեցնել հիվանդության հարաճուն զարգացումը՝ **մեծացնել ապրելունակությունը:**

Ցուցված են կիրառել՝

- ✓ ԱՓՖ-ի արգելակիչներ,
- ✓ բետա-ադրենապաշարիչներ,
- ✓ ալդոստերոնի անտագոնիստներ:

Կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ օգտագործվող դեղերն են՝

- ինտորոպ դեղեր (մեծացնում են սրտային արտամղումը)՝
 - ✓ սրտային գլիկոզիդներ,
 - ✓ բետա-ադրենախթանիչներ,
 - ✓ ֆոսֆոդիէսթերազի արգելակիչներ,
- միզամուղներ՝
 - ✓ կանթային,
 - ✓ թիազիդային,
 - ✓ կալիումպահպանող,
- ԱՓՖ-ի արգելակիչներ և AT1-ընկալիչների պաշարիչներ,
- ծայրամասային անոթալայնիչներ,
- բետա-ադրենապաշարիչներ, ալֆա և բետա-ադրենապաշարիչներ:

Սրտային գլիկոզիդներ

Սրտային գլիկոզիդների դրական ինտորոպ ազդեցությունը պայմանավորված է սրտամկանում Na^+ , K^+ ԱԵՖ-ազի պաշարման արդյունքում Ca-ի ներթոշային խտության մեծացումով: Այն դրսևորվում է սիստոլայի ուժեղացմամբ ու արագացմամբ, ինչպես նաև զուգակցվում է դիաստոլային

ազդեցության հետ՝ ապահովելով սրտի աշխատանքի ինայողական ռեժիմ:

Ըստ ինտորոպ ազդեցության՝ սրտային գլիկոզիդների հաջորդականությունն է՝ ստրոֆանթին>ցելանիդ>դիգոքսին>դիգիտոքսին

Մատնոցուկի սրտային գլիկոզիդների բացասական քրոնոտրոպ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- ✓ անմիջական և միջնորդավորված (կարդիոկարդիալ ռեֆլեքս) վազուսային ազդեցություն,
 - ✓ սինուսային հանգույցի ավտոմատիզմի ֆունկցիայի ընկճում,
 - ✓ սինուսային հանգույցի զգայնության բարձրացում ացետիլխոլինի, իսկ իջեցում՝ սինպաթային ազդեցությունների նկատմամբ,
 - ✓ նախասիրտ-փորոքային հանգույցի արդյունավետ ռեֆրակտեր փուլի տևողության մեծացում:
- Ըստ հազվասրտություն առաջացնելու ունակության՝ սրտային գլիկոզիդների հերթականությունն է՝ դիգիտոքսին>դիգոքսին>ցելանիդ> ստրոֆանթին:

Սրտային գլիկոզիդները ցուցված են նշանակել հետևյալ դեպքերում՝

- կանգային սրտային անբավարարություն, որն ընթանում է նախասրտերի շողացմամբ՝ հաճախասիստոլային ձևով,
- բնականոն սինուսային ռիթմով ընթացող չափավոր և ծանր սրտային անբավարարություն,
- սրտային անբավարարությամբ պայմանավորված սինուսային հաճախասրտության պարոքսիզմ,

ընդ որում՝

- ✓ արդյունավետ չեն միտրալ ստենոզի ժամանակ, իսկ միտրալ ռեգուրգիտացիայի դեպքում արդյունավետությամբ զիջում են անոթալայնիչներին,
- ✓ սուր ձախ փորոքային անբավարարության ժամանակ նվազ արդյունավետ են, քան միզամուղները և ոչ գլիկոզիդային կարդիոտոնիկ միջոցները:

Մասնագույն սրտային գլիկոզիդների բուժիչ և թունային դեղաչափերի ներգործությունը

	Բուժիչ դեղաչափ	Թունային դեղաչափ
սինուսային հանգույց	ավտոմատիզմ ↓	ավտոմատիզմ ↓ ↓
նախասիրտ-փորոքային հանգույց	ավտոմատիզմ ↓ դրդունակություն ↓ հաղորդականություն ↓	ավտոմատիզմ ↑ դրդունակություն ↑ հաղորդականություն ↓
նախասրտերի մկան	դրդունակություն ↓ հաղորդականություն ↓	դրդունակություն ↑ հաղորդականություն ↓
փորոքների մկան	դրդունակություն ↓ հաղորդականություն ↑	դրդունակություն ↑ հաղորդականություն ↓
Պուրկինյեի թելիկներ	ավտոմատիզմ ↓ դրդունակություն ↓ հաղորդականություն ↓	ավտոմատիզմ ↑ դրդունակություն ↑ հաղորդականություն ↓

Կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ մատնոցուկի սրտային գլիկոզիդների արդյունավետության գնահատման կլինիկական չափանիշներն են՝

- ✓ սրտի կծկումների հաճախականության նվազեցումը,
- ✓ ցիանոզի և հևոցի նվազեցումը,
- ✓ միզարտադրության մեծացումը,
- ✓ այտուցների նվազեցումը,
- ✓ լյարդի չափսերի փոքրացումը,
- ✓ թոքերում կանգային խզզոցների վերացումը
- ✓ շողացող ռիթմաշեղման ժամանակ պուլսի դեֆիցիտի քչացումը,
- ✓ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տանելիության բարձրացումը:

Մատնոցուկի սրտային գլիկոզիդների բուժիչ ազդեցության գնահատման էլեկտրասրտագրային չափանիշներն են՝

- ✓ QT ինտերվալի կարճացումը,
- ✓ PR ինտերվալի երկարացումը (մինչև 0,25 վրկ),
- ✓ R-R ինտերվալի երկարացումը,
- ✓ T ատամիկի ամպլիտուդի փոքրացումը
- ✓ S-T սեգմենտի իջեցում և T ատամիկի շրջում:

Մատնոցուկի սրտային գլիկոզիդների թունային ազդեցությանը բնորոշ էլեկտրասրտագրային փոփոխություններն են՝

- ✓ PR ինտերվալի երկարացումը (0,25 վրկ-ից ավելի),
- ✓ սինուսային արտահայտված հազվասրտությունը (րոպեում 45-50 զարկից ոչ ավելի),
- ✓ նախասիրտ-փորոքային մասնակի կամ լրիվ պաշարումները,

- ✓ S-T սեգմենտի իջեցումը՝ ուռուցիկ աղեղով, անցումով սրացած բացասական T ատամիկի,
- ✓ այլ ռիթմաշեղումները:

Մրտային գլիկոզիդների ֆարմակոկինետիկան

Դեղը	Ֆարմակոկինետիկական ցուցանիշներ (%)				
	ներքին ընդունումից հետո ներծծելիություն	արյան պլազմայի սպիտակ արի հետ կապումը	օրական դուրսբերման գործակից	երիկամային արտազատում	ազդեցության տևողություն
դիգիտոքսին	90-100	97	7	32	14-21 օր
դիգօքսին	70	25	20	86	2-6 օր
ցելանիդ	20-40	25	20	80	5-8 օր
ստրոֆանթին	3-5	1	40	37-42	2-3 օր

Մատնցուկային թունավորման զարգացմանը նպաստող գործոններն են՝

- գերդեղաչափավորումը (բացարձակ կամ հարաբերական),
- նյութական կուտակումը (երիկամային կամ լյարդային անբավարարություն),

- սրտային գլիկոզիդների նկատմամբ գերզգայնությունը՝ պայմանավորված հետևյալ գործոններով.
 - ✓ ծերունական տարիք,
 - ✓ գերկալցիումարյունություն,
 - ✓ թերկալիումարյունություն,
 - ✓ թերմագնեզիումարյունություն,
 - ✓ թերսպիտարյունություն,
 - ✓ հիմնագարություն,
 - ✓ ադրենալիթանիչների, կալցիումի պատրաստուկների, թեոֆիլինի, միզամուղների, ԳԿ-ի հետ միաժամանակ նշանակում,
- սրտային գլիկոզիդների նկատմամբ (դեղաչափի անհիմն մեծացում) առեակտիվությունը՝ պայմանավորված հետևյալ գործոններով.
 - ✓ գերկալիումարյունություն,
 - ✓ գերմագնեզիումարյունություն,
 - ✓ թերկալցիումարյունություն,
 - ✓ թոքերի քրոնիկական ոչ սպեցիֆիկ հիվանդություններ (ԹՔՈՍՀ),
 - ✓ կոլագենոզային ծագման միոկարդիտներ,
 - ✓ թիրեոտոքսիկոզ, անեմիա, թիամինային անբավարարություն,
 - ✓ էսպանդերային ազդեցությամբ օժտված դեղերի հետ միաժամանակ նշանակում՝
 - Na^+ պարունակող դեղեր՝ թթվամարիչներ, հակաբիոտիկների նատրիումական աղեր,
 - օրգանիզմում Na^+ և ջուր պահող դեղեր (միներալոկորտիկոստերոիդներ, անդրոգեններ, էստրոգեններ, մեծ դեղաչափերով ացետիլսալիցիլաթթու),

- օսմոսային ճնշումը բարձրացնող դեղեր (օսմոսային միզամուղներ, գլյուկոզի և նատրիումի քլորիդի հիպերտոնիկ լուծույթներ):

Մատնացուկային թունավորման կլինիկական նշաններն են՝

- ✓ ախորժակի կորուստը, սրտխառնոցը, փսխումը, որովայնային ցավերը, փորլուծությունը,
- ✓ ապաթիան, հոգնածությունը, անքնությունը,
- ✓ գունազգացողության խանգարումները,
- ✓ աֆազիան (խոսելակորուստը),
- ✓ հազվադեպ՝ գինեկոմաստիան, ներիտները (տրիգեմինիտ),
- ✓ ծանր թունավորման ժամանակ գիտակցության մթազնումը, ապակոդմնորոշումը, զառանցանքը, կոման:

Մրտային գլիկոզիդների թունային ազդեցությանը բնորոշ ռիթմի խանգարումներն են՝

- ✓ սինուսային արտահայտված հազվասրտությունը (45-50 զարկից ոչ ավելի),
- ✓ փորոքային էքստրասիստոլաները. մոնոտոպ կամ պոլիտոպ, ռիթմավորված կամ խմբակային,
- ✓ նախասիրտ-փորոքային մասնակի կամ լրիվ պաշարումները,
- ✓ այլ ռիթմաշեղումները՝ սինոատրիկուլյար պաշարում, նախասրտային էքստրասիստոլաներ, նախասրտերի թրթռում կամ շողացում, նախասիրտ-փորոքային պաշարմամբ նախասրտային հաճախասրտություն, փորոքների ֆիբրիլյացիա:

Մատնոցուկային թունավորման բուժման նպատակով ցուցված են կիրառել՝

- ռիթմակարգավորիչներ (լիդոկային, ֆենիտոնին, կալիումի պատրաստուկներ, ատրոպին),
- SH-խմբի դոնատորներ. ունիթիոլ, դիկապտոլ (վերականգնում են $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ԱԵՖ-ազի ակտիվությունը),
- մատնոցուկային հակաթոյն,
- կոմպլեքսոններ՝ $\text{Na}_2\text{E}_7\text{SU}$ և նատրիումի ցիտրատ (ունակ են Ca -ի հետ առաջացնելու խելատային կապեր):

Սրտային գլիկոզիդները հակացուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- հիպերտրոֆիկ կարդիոմիոպաթիա, ռեստրիկտիվ կարդիոմիոպաթիա,
- թոքային սիրտ,
- սրտային գլիկոզիդների հանդեպ գերզգայնություն, երբ մեծ է մատնոցուկային թունավորման վտանգը,
- Վոլֆ-Պարկինսոն-Ուայթի համախտանիշ,
- նախասիրտ-փորոքային պաշարումներ (II աստիճանի կամ լրիվ),
- փորոքային հաճախասրտություն և ֆիբրիլյացիա,
- սրտամկանի ինֆարկտի վաղ փուլ՝ առանց արտամղման ֆրակցիայի նշանակալի իջեցման (35%-ից բարձր) և նախասրտերի շողացման,
- թիրեոտոքսիկոզով, անեմիայով, թիամինային անբավարարությամբ պայմանավորված և սրտային արտամղման մեծացումով ուղեկցվող արյան շրջանառության ձևեր:

Մրտային գլիկոզիդների փոխազդեցությունն այլ դեղերի հետ

<i>Փոխազդող դեղեր</i>	<i>Փոխազդեցության արդյունք</i>
<i>Ֆարմակոդինամիկական</i>	
բետա-ադրենապաշարիչներ, ոչ դիհիդրոպիրիդինի շարքի Ca ներհակորդներ	արտամկանի կծկողունակության նվազում, բացասական քրոնոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցության ուժգնացում (արտահայտված հազվաարտություն, նախասիրտ-փորոքային պաշարումներ)
միզամուղներ	ռիթմաշեղիչ ազդեցության ուժգնացում՝ հիպոկալիեմիայի և հիպոկալիհիստիայի արդյունքում
ադրենախթանիչներ, մեթիլքսանթիններ	ռիթմաշեղիչ ազդեցության ուժգնացում
ԳԿ, ԱԿՏՀ	ռիթմաշեղիչ ազդեցության ուժգնացում
կալիումի պատրաստուկներ	ռիթմաշեղիչ ազդեցության թուլացում, բացասական դրոմոտրոպ ազդեցության ուժգնացում
անոթալայնիչներ	ինոտրոպ ազդեցության ուժգնացում

<i>Ֆարմակոկինետիկական</i>	
քինին, վերապամիլ, ամիոդարոն	դիգոքսինի բաշխման ծավալի և երիկամներով արտազատման ↓
էրիթրոմիցին, տետրացիկլին,	դիգոքսինի ներծծման ուժգնացում

օւնեւարագոյ	
Ֆենոբարբիտալ, Ֆենիտոին, ռիֆամպիցին	լյարդում դիգիտօքսինի ճեղքմանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվացում
սալբուտամոլ	դիգօքսինի բաշխման ծավալի ↑
լևոթիրօքսին	դիգօքսինի բաշխման ծավալի և երիկամներով արտազատման ↑

ԱՓՏ-ի արգելակիչներ

ԱՓՏ-ի արգելակիչների բուժիչ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- ✓ ԸՄԱԴ-ն նվազեցում՝ պայմանավորված բրադիկլինինի քայքայման, էնդոթելին 1-ի սինթեզի և կատեխոլամինների արտադրության ընկճումով,
- ✓ փորոքների լցման ճնշման նվազեցում և հանգստի, և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ՝ պայմանավորված ալդոստերոնի և վազոպրեսինի արտադրության ընկճումով, երակային անոթասեղմման նվազեցումով,
- ✓ սրտի ռեմոդելավորման կասեցում և սրտամկանի գերաճի, ֆիբրոզի ռեգրեսիա:

ԱՓՏ-ի արգելակիչների կիրառումը

- ✓ Սրտային անբավարարության ժամանակ կարող են օգտագործվել մենաբուժության ձևով կամ էլ այլ դեղերի համակցությամբ:

- ✓ Առավելագույն բուժիչ ազդեցություն դրսևորում են սրտամկանի սիստոլային դիսֆունկցիայի ժամանակ ՄԻՀ-ով հիվանդների շրջանում, սրտամկանի ինֆարկտից հետո:
- ✓ Բուժիչ ազդեցությունը կախված չէ ոչ սրտային անբավարարության ծանրության աստիճանից, ոչ տարիքից, ոչ սեռից:
- ✓ Բուժիչ ազդեցությունը դրսևորվում է բուժումը սկսելուց 2-12 ամիս անց՝ հևոցի նվազեցումով, ֆիզիկական բեռնվածության նկատմամբ տանելիության բարձրացումով:
- ✓ Երկարատև օգտագործման պայմաններում նվազեցնում են հանկարծամահության ռիսկերը, ընդհանուր մահացությունը:
- ✓ Մինչև բուժումը սկսելը դադարեցնել կալիում պահպանող միզամուղների և կալիումի պատրաստուկների կիրառումը, որոշել կալիումի և կրեատինինի պարունակությունը արյան շիճուկում:
- ✓ Բուժումը սկսել փոքր դեղաչափերով, իսկ հետագայում՝ բավարար արդյունավետության և կողմնակի ազդեցություններ չլինելու դեպքում աստիճանաբար բարձրացնել (2-8 շաբաթների ընթացքում)՝ հսկելով ՋՃ-ը, պարբերաբար որոշելով կալիումի և կրեատինինի պարունակությունը:

Բետա-ադրենապաշարիչներ

Բետա-ադրենապաշարիչները կանգային սրտային անբավարարությունը բուժելու ժամանակ

- ✓ Նվազեցնում են սրտամկանի իշեմիան՝ սրտամկանի թթվածնային պահանջարկը նվազելու, պսակային պերֆուզիայի դիաստոլային ժամանակի երկարացնելու հետևանքով:

- ✓ Կանխում են կատեխոլամինների վնասակար ազդեցությունը կարդիոմիոցիտների նկատմամբ (նեկրոզի և ապոպտոզի կասեցում):
- ✓ Նվազեցնում են սրտամկանի էլեկտրական անկայունությունը և կանխում ռիթմաշեղման զարգացումը:
- ✓ Բարձրացնում են կարդիոմիոցիտների կենսունակությունը՝ թաղանթները վերականգնելու հետևանքով:
- ✓ Նվազեցնում են ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվությունը, АII-ի քանակությունը, ուստի կանխվում են վերջինիս ինչպես անցանկալի հեմոդինամիկական ազդեցությունները, այնպես էլ անմիջական, վնասակար ազդեցությունը կարդիոմիոցիտների վրա:

Բետա-ադրենապաշարիչները ցուցված են կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ սիմպաթաադրենալային համակարգի բարձր ակտիվություն,
- ✓ II-III ֆունկցիոնալ դասերի (NYHA) կայուն կանգային սրտային անբավարարություն,
- ✓ գերազանցապես դիաստոլային ֆունկցիայի խանգարումով ուղեկցվող սրտային անբավարարություն,
- ✓ ՄԻՆ, ՋԳ, ռիթմաշեղումներ:

Բետա-ադրենապաշարիչների կիրառումը

- ✓ Դրսևորում են սրտային անբավարարության կլինիկական ընթացքը բարելավելու, մահացությունը նվազեցնելու ունակություն (մասնավորապես սիմպաթախթանիչ ակտիվությամբ չօժտված բետա-ադրենապաշարիչները):

- ✓ Նախատեսված են երկարատև օգտագործման համար, ըստ NYHA-ի՝ II, III ֆունկցիոնալ դասերի կայուն կանգային սրտային անբավարարության դեպքում:
- ✓ Հակացուցումներ չլինելու դեպքում կիրառվում են ԱՓՖ-ի արգելակիչների, միզամուղների հետ համատեղ:
- ✓ Բուժումն անհրաժեշտ է սկսել փոքր դեղաչափերի նշանակումով, իսկ հետագայում, արտահայտված հազվասրտության և զարկերակային թերճնշման բացակայության դեպքում դեղաչափը կրկնապատկել մեկ կամ երկու շաբաթ ընդմիջումով:

Միզամուղներ

Թիազիդային և թիազիդանման՝
 հիդրոքլորոթիազիդ,
 քլորթալիդոն,
 ինդապամիդ,
 մետոլազոն:

Կանթային՝
 ֆուրոսեմիդ,
 էթակրինաթթու,
 բումետանիդ,
 տորասեմիդ:

Կալիում պահպանող՝
 սպիրոնոլակտոն,
 ամիլորիդ,
 տրիամտերեն,
 կանրենոատ:

Կանգային սրտային անբավարարության ժամանակ միզամուղները՝

Երիկամային խողովակներում Na^+ -ի և ջրի հետներծծման ընկճման արդյունքում՝

- ✓ նվազեցնում են սրտի նախաձանրաբեռնվածությունը և փորոքների լցման ճնշումը,
- ✓ նվազեցնում կամ վերացնում են ծայրամասային այտուցները,
- ✓ նվազեցնում են կանգային երևույթները թոքերում:

Ca^{2+} -ի ներթջջային խտության և անոթային պատի այտուցի նվազեցնում արդյունքում դրսևորում են ծայրամասային չափավոր անոթալայնիչ ազդեցություն, նվազեցնում հետձանրաբեռնվածությունը:

Միզամուղների կիրառումը

➤ Կանթային և թիազիդային միզամուղները սովորաբար համակցում են ԱՓՖ-ի արգելակիչների հետ:

➤ Այն դեպքերում, երբ կծիկային ֆիլտրման արագությունը ցածր է 30 մլ/րոպ-ից, թիազիդային միզամուղներ չեն նշանակվում:

➤ Կանթային միզամուղներից բավարար արդյունք չստանալու դեպքում՝

- ✓ մեծացնում են դեղաչափը,
- ✓ նշանակում են օրը 2 անգամ,
- ✓ համակցում են թիազիդային միզամուղների հետ,
- ✓ ծանր սրտային անբավարարության ժամանակ համակցում են մետոլազոնի հետ, որը թիազիդանման միզամուղ է, ունի երկարատև՝ մոտ 24 ժամ ազդեցություն. ազդեցությունը պահպանվում է նույնիսկ ցածր կծիկային ֆիլտրման պայմաններում:

- Կայիում պահպանող միզամուղները սովորաբար կիրառվում են ԱՓՖ-ի արգելակիչներով, միզամուղներով համակցված բուժումը սկսելուց հետո կայուն հիպոկալիեմիայի դեպքում:
- Ծանր սրտային անբավարարության դեպքում սպիրոնոլակտոնը ոչ մեծ դեղաչափերով (25-50 մգ) նշանակում են ԱՓՖ-ի արգելակիչների, միզամուղների հետ՝ նույնիսկ հիպոկալիեմիայի բացակայության դեպքում:
- Անհրաժեշտ է պարբերաբար որոշել կրեատինինի և կալիումի պարունակությունը արյան շիժուկում. շաբաթը 1 անգամ մինչև ցուցանիշների կայունացումը, հետագայում՝ 3-6 ամիսը 1 անգամ:
- Սպիրոնոլակտոնը երկարատև օգտագործելու դեպքում ունակ է ընկճելու կոլագենի սինթեզը սրտամկանում և կասեցնելու սրտամկանի ֆիբրոզի զարգացումը:

Ծայրամասային անոթալայնիչներ

Դասակարգումը՝

զարկերակիկային՝

հիդրալազին,

մինոքսիդիլ,

երակային՝

նիտրոգլիցերին,

իզոսորբիդ դինիտրատ,

իզոսորբիդ 5 մոնոնիտրատ,

զարկերակիկային – երակային՝

նիտրոպրոուսիդ,

ԱՓՖ-ի արգելակիչներ (կապտոպրիլ, լիզինոպրիլ,

էնալապրիլ, պերինդոպրիլ):

Կանգային սրտային անբավարարությունը բուժելու ժամանակ ծայրամասային անոթալայնիչների ազդեցության մեխանիզմները.

✓ Երակային անոթալայնիչների ներգործությամբ նվազում է երակային լարվածությունը, երակային ներհոսքը դեպի սիրտ, ուստի նախաձանրաբեռնվածության նվազման հետևանքով նվազում է փորոքների լցման ճնշումը, թոքերի արյունալցումը և բեռնաթափվում է արյան շրջանառության փոքր շրջանը:

✓ Ջարկերակային անոթալայնիչների ներգործությամբ նվազում է զարկերակների լարվածությունը, ԸՄԱԴ-ը, իսկ հետձանրաբեռնվածության նվազումը նպաստում է սրտային արտամղման մեծացմանը:

Ծայրամասային անոթալայնիչների կիրառումը

Երակային անոթալայնիչները ցուցված է հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ դեպի սիրտ երակային բարձր ներհոսք և բարձր ՋՃ,
- ✓ արյան շրջանառության փոքր շրջանում գերճնշում և թոքերի այտուց,
- ✓ միտրալ արատներ՝ առանց փականային անբավարարության գերակշռման (երբ սրտային արտամղումը նշանակալի փոքրացած չէ):

Ջարկերակային անոթալայնիչները ցուցված են՝

- ✓ մեծացած հետձանրաբեռնվածության, բարձր ՋՃ-ն և սրտային ցածր արտամղման դեպքերում,

- ✓ սրտային ցածր արտամղումով միտրալ և աորտալ փականային անբավարարության դեպքերում:

Զարկերակ-երակային անոթալայնիչները ցուցված են՝

- ✓ այն դեպքերում, երբ արյան շրջանառության փոքր շրջանի գերծանրաբեռնվածությունը զուգակցվում է ցածր սրտային արտամղումով (դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիա, հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ, աորտալ և միտրալ փականների անբավարարության ուշ փուլեր):

Անոթալայնիչները հակացուցված են՝

- ✓ արտահայտված միտրալ, աորտալ ստենոզի դեպքում,
- ✓ պսակային զարկերակների ստենոզացնող ախտահարմամբ աորտալ փականների անբավարարության դեպքում:

**ԳԼՈՒԽ 9. ՀԵՄՈՍՏԱԶԻ ԴԵՂԱԲԱՆԱԿԱՆ
ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՄԸ
(Մ.Գ. Բաղդասարյան)**

Հեմոստազը վնասված անոթից արյունահոսության կանխարգելմանն ու դադարեցմանն ուղղված բարդ պրոցես է, որը թրոմբոցիտային և մակարդման մեխանիզմների փոխկապակցված համագործակցության արդյունք է:

Ընդ որում, հեմոստազի ողջ ընթացքը կարելի է ներկայացնել հետևյալ կերպ.

I առաջատային փուլ (առաջնային հեմոստազ). թրոմբոցիտների աճակցման և ագրեգացիայի արդյունքում առաջանում է թրոմբոցիտար խցան:

II պլազմային փուլ (երկրորդային հեմոստազ).պլազմային գործոնների ակտիվացման արդյունքում առաջանում են ֆիբրինային մակարդուկներ:

III թրոմբոզինամիկ փուլ. մակարդուկի ձևավորմանը հաջորդում է ֆիբրինոլիզը:

Երակային թրոմբազոյացման մեխանիզմներում առաջատար դերը պատկանում է արյան մակարդման համակարգի ակտիվացմանը, որի արդյունքում առաջանում է «կարմիր թրոմբ» (պարունակում է էրիթրոցիտների, լեյկոցիտների, ֆիբրինի խառնուրդներ):

Արյան մակարդումը կատարվում է ֆերմենտային փոխազդեցությունների շղթայի ակտիվացման հետևանքով, որտեղ պրոկոագուլյանտ-սպիտակուցների նախորդները փոխակերպվում են ակտիվ ձևերի:

Մակարդման գործոններն են՝

- XIII - ֆիբրինը կայունացնող գործոն,
- XII - Հագեմանի գործոն,
- XI - շիճուկային թրոմբոպլաստինի նախորդ,
- X - Ստյուարտ-Պրովերի գործոն,
- IX - հակահեմոֆիլային գործոն B,
- VIII - հակահեմոֆիլային գործոն A,
- VII – պրոկոնվերտին,
- V – պրոակցելերին,
- IV – կալցիում,
- III - հյուսվածքային գործոն (թրոմբոպլաստին),
- II – պրոթրոմբին,
- I – ֆիբրինոգեն:

Թրոմբինի հիմնական ֆունկցիոնալ հատկություններն են՝

- անոթների հարթ մկանների խթանումը,
- թրոմբոցիտների ադհեզիայի, ագրեգացիայի ակտիվացումը,
- արյան մակարդման գործոնների ակտիվացումը (V-պրոակցելերին, VII-պրոկոնվերտին, XIII-ֆիբրինի թելերի միահյուսում առաջացնող գործոն),
- ֆիբրինոգենի ֆիբրինի վերածման ակտիվացումը,
- լեյկոցիտների քեմոտաքսիսի և ցիտոկինների արտադրության խթանումը:

Հակամակարդիչների դասակարգումը

Ուղղակի. ընկճում են թրոմբինի ֆերմենտային ակտիվությունն արյան մեջ՝

- ✓ հեպարիններ (հակաթրոմբին III կախյալ)՝
I սերունդ – խոշոր մոլեկուլային կամ ոչ տարանջատված հեպարին (մ.կ.5000-30000),

II սերունդ – ցածր մոլեկուլային հեպարիններ (մ.կ.՝ 2000-6000)՝

էնօքսապարին,
տինգապարին,
արդեպարին,
նադրոպարին,
ռեվիպարին,

✓ թրոմբինի սպեցիֆիկ, ուղղակի ներհակորդներ (հակաթրոմբին III անկախ)՝

լեպիրոտին,
բիվալիրոտին:

Անուղղակի. ընկճում են մակարդման գործոնների սինթեզը՝

✓ կումարինների ածանցյալներ՝

վարֆարին,
ացենոկումարոլ,
ֆենպրոկումոն,

✓ ինդանդիոնի ածանցյալներ՝

անիսինդիոն,
ֆենինդիոն:

Հեպարիններ

Հակամակարդիչ ազդեցության մեխանիզմը

Հեպարինը հակաթրոմբին III-ի առկայության պայմաններում մոտ 1000 անգամ արագացնում է IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIIIa գործոնների ապասկտիվացումը:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինները հակաթրոմբին III-ի առկայության դեպքում արագացնում են Xa գործոնի ապասկտիվացումը:

Հեպարինների դեղաբանական ազդեցությունները՝

- *հակամակարդիչ,*

- *Ֆիբրինալույծ*. կապվում է անտիպլազմինի հետ, ուստի բարձրացնում է ֆիբրինալույծ համակարգի ակտիվությունը,
- *հակաազրեզանտային*. կուտակվելով էնդոթելիալ բջիջների, թրոմբոցիտների մակերեսին՝ առաջացնում է բացասական լիցք, որն ընկճում է ադիեզիայի և ազրեզացիայի գործընթացը,

Օժտված են նաև՝

- *խոլեստերոլ* ազդեցությամբ (T, B լիպոնգիտների փոխազդեցության խթանում),
- *հակաբորբոքային, ցավազրկող* ազդեցությամբ՝
 - ✓ կապում է հիստամինը, ակտիվացնում հիստամինազ ֆերմենտը,
 - ✓ ընկճում է հիալուռոնիդազ ֆերմենտը և նվազեցնում անոթների թափանցելիությունը,
- *հակաաթերոսկլերոտիկ* ազդեցությամբ՝
 - ✓ դրդում է լիպոպրոտեիդիկազը,
 - ✓ ընկճում է անոթների էնդոթելային և հարթ մկանների բջիջների պրոլիֆերացիան:

Հեպարինի հակամակարդիչ ազդեցությանը բնորոշ է թե in vivo, թե ex vivo պայմաններում արյան մակարդումը կանխարգելելու ունակությունը և արյան հետ շփումից հետո այդ ազդեցությունն անմիջապես առաջացնելու ունակությունը: Ընդ որում՝

- ✓ ներերակային ներմուծման դեպքում ազդեցության տևողությունը 4-6 ժամ է,
- ✓ ենթամաշկային ներմուծման դեպքում՝ ազդեցությունը հասունանում է 30-60 րոպե անց, պահպանվում՝ 12 ժամ,
- ✓ միջմկանային ներմուծման դեպքում ազդեցության սկիզբը՝ 15-30 րոպե անց, տևողությունը՝ 6-8 ժամ

(միջմկանային ներմուծումը վտանգավոր է հեմատոմայի հնարավոր զարգացման պատճառով),
150 միավոր հեպարինը կարող է կանխել 100 մլ արյան մակարդում:

Ֆարմակոկինետիկական առանձնահատկությունները

Հեպարինը գործնականորեն չի անցնում կենսաբանական թաղանթներով, ուստի չի ներծծվում ստամոքսաղիքային տրակտից, չի հաղթահարում ընկերքային պատնեշը:

Կենսավերափոխվում է հեպարինազի (լյարդ, թրոմբոցիտներ) և նիտրոդետուլֆամիդազի (հյուսվածքներ) մասնակցությամբ, ընդ որում, հեպարինի T1/2-ը նվազում է թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի դեպքում, իսկ զգալիորեն մեծանում՝ լյարդի ցիռոզի, քրոնիկական երիկամային անբավարարության ժամանակ:

Հեպարինը ցուցված է կիրառել հետևյալ դեպքերում՝

- Թրոմբագոյացման կանխարգելում՝
 - ✓ սրտի իշեմիկ հիվանդություն,
 - ✓ ռիթմաշեղումներ,
 - ✓ սրտի և արյունատար անոթների վրա վիրահատություններ, արհեստական շրջանառություն, հեմոդիալիզ:
- Թոքային զարկերակների թրոմբոզի կանխարգելում, բուժում:
- ՏՆՄ (տարածուն ներանոթային մակարդում):

Իսկ տեղային նշանակմամբ՝

- ✓ խորանիստ երակների թրոմբոֆլեբիտ,
- ✓ երակների վարիկոզ լայնացում,
- ✓ ասեպտիկ ինֆիլտրատներ,
- ✓ սալջարդ,

✓ ենթամաշկային հեմատոմա:

Հեպարինարուժման բարդությունները.

• Արյունահոսություններ.

✓ Ջարգացման վտանգը մեծանում է ստամոքսի և 12-մատնյա աղիքի խոցային հիվանդության, ներքին օրգանների քաղցկեղի, լյարդի և երիկամների ծանր ախտահարումների, զարկերակային գերճնշման առկայության, էտճնդյան առաջին շաբաթվա, հետվիրահատական սկզբնական շրջանի դեպքերում:

✓ Արյունահոսական բարդությունների առաջին նշաններից են մաշկային արյունազեղումները, լնդային, քթային արյունահոսությունները, երբեմն էլ արյունային փսխումը, մելենան, մակերիկամի արյունազեղումը, հիպոալդոստերոնիզմի զարգացումը:

✓ Կյանքին վտանգ սպառնացող արյունահոսությունների դեպքում հեպարինի ազդեցությունը չեզոքացնելու նպատակով ցուցված է պրոտամին սուլֆատ (հեպարինի անտիդոտն է, ընդ որում, 100 ԱՄ հեպարինի չեզոքացման համար անհրաժեշտ է 1 մգ պրոտամին սուլֆատ. ներմուծվում է ն/ե, դանդաղ` 10 րոպ. ընթացքում մինչև 50 մգ):

• Թրոմբոցիտոպենիա.

✓ Դրսևորվում է հեպարինը օրգանիզմ ներմուծելուց 1-2 շաբաթ անց և արդյունք է հակաթրոմբոցիտային հակամարմինների (IgG) առաջացման խթանման:

✓ Մինչև 5.000/մմ³ թրոմբոցիտոպենիան կարող է ուղեկցվել հակամակարդիչ ազդեցության նվազեցումով և պարադոքսային թրոմբոցյացմամբ

(առավել հաճախ՝ երակային թրոմբոզներ և թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիա):

✓ Այս դեպքում հեպարինի օգտագործումը պետք է դադարեցնել, իսկ բուժումը շարունակել ուղղակի ազդեցության այլ հակամակարդիչներով և կամ թրոմբոցիտների ագրեգացիայի արգելակիչներով:

• Օստեոպորոզ՝ ինքնաձին կոտրվածքներով (օրվա ընթացքում 20.000 ԱՄ և ավելի, 3-6 ամիս հեպարին օգտագործելու դեպքում) պայմանավորված՝

✓ կալցիումի իոնների հետ հեպարինի և ճարպաթթուների կապումով,

✓ հեպարինի ներգործությամբ օստեոբլաստների ձևավորման ընկճումով:

• Դարձելի մագաթափություն:

• Ալերգային ռեակցիաներ (տենդ, հարբուխ, եղնջացան, անաֆիլակտիկ շոկ):

• Հիպերգլիկեմիա (ինսուլինի սեկրեցիայի նվազեցման արդյունքում):

• Հիպերկալիեմիա (ալդոստերոնի սինթեզի ընկճման արդյունքում):

• Շիճուկային ամինոտրանսֆերազների ակտիվության բարձրացում (բիլիռուբինի բնականոն մակարդակի պահպանման պայմաններում):

• Հանման համախտանիշ. այն դրսևորվում է թրոմբագոյացման պրոցեսի խորացումով, ուստի երկարատև օգտագործումից հետո (7-10 օրից ավելի) դեղաչափը աստիճանաբար պետք է նվազեցնել, դադարեցնելուց 2-3 օր առաջ նշանակել անուղղակի ազդեցության հակամակարդիչներ:

Հեպարինը հակացուցված է նշանակել հետևյալ դեպքերում՝

- լյարդի և երիկամների հիվանդություններ (հակաթրոմբին III-ի պակասորդ),
- արյունահոսություններ,
- թրոմբոցիտոպենիա,
- բարձր զարկերակային ճնշում,
- ներզանգային արյունազեղումներ,
- խոցային հիվանդություն,
- ներքին օրգանների ուռուցք,
- սպառնացող վիժում,
- հեմոֆիլիա,
- գերզգայնություն:

Ցածրամոլեկուլային հեպարիններ

- Ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ հաստատված է ավելի բարձր կենսամատչելիություն (100%):
- Ավելի արդյունավետ են, ազդեցության տևողությունը՝ ավելի երկար (ենթամաշկային ներմուծման դեպքում՝ օրը 1-2 անգամ):
- Դրսևորում են ավելի նուրբ ազդեցություն (կողմնակի ազդեցությունների՝ արյունահոսություն, թրոմբոցիտոպենիա, օստեոպորոզ, զարգացման ցածր հաճախականություն):
- Ցուցված են երակային թրոմբոզների, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի կանխարգելման, նաև քրոնիկական երիկամային անբավարարությամբ հիվանդներին՝ հեմոդիալիզի ժամանակ մակարդումը կանխելու նպատակով:

Անուղղակի հակամակարդիչներ

Պաշարելով էպօքսիռեդուկտազը՝ ընկճում են K վիտամինի ակտիվ հիդրոքինոնային ձևի առաջացումը, որն անհրաժեշտ է մակարդման II, VII, IX, X գործոնների և C, S սպիտակուցների սինթեզն ապահովելու համար:

Հակամակարդիչ առավելագույն ազդեցությունը դրսևորվում է օրգանիզմ ներմուծումից 18-72 ժամ անց և շարունակվում 2-4 օր, պայմանավորված է արյան մակարդման որոշ գործոնների (հատկապես պրոթրոմբինի) մեծ T1/2-ով՝

VII - 6 ժամ,

IX - 24 ժամ,

X - 40 ժամ,

II - 60 ժամ:

Ի տարբերություն հեպարինի՝ հակամակարդիչ ազդեցություն չեն դրսևորում օրգանիզմից դուրս, գործում են միայն *in vivo*: Բարձրացնում են պլազմայի հակաթրոմբինի մակարդակը (իսկ հեպարինը հյուծում է հակաթրոմբինի պաշարները):

Վարժարին

Ներմուծման ուղին՝ *per os*, ազդեցությունը սկսվում է 8-12 ժամ անց, պահպանվում՝ 2-5 օր:

Կենսամատչելիությունը 100% է, 99%-ը կապվում է արյան շիճուկի ալբումինների հետ, ուստի քիչ է տարածվում հյուսվածքներում (թափանցում է ընկերքային պատնեշով, սակայն, ի տարբերություն այլ կումարինների և ինդանոլինոնների, չի արտազատվում կաթի հետ), օրգանիզմում երկար է պահպանվում (T1/2 = 40 ժամ):

Մեծահասակներին նշանակվում է սովորաբար օրը 5 մգ, 2-4 օր հետո անցնում են պահպանողական դեղաչափի (2,5 մգ), ընդ որում՝ 80 կգ-ից ավելի մարմնի քաշի դեպքում սկզբնական դեղաչափը կարելի է բարձրացնել մինչև 7,5 մգ:

Անուղղակի հակամակարդիչներ կիրառվում են թրոմբոզի կանխարգելման նպատակով հետևյալ դեպքերում՝

- ✓ սրտի իշեմիկ հիվանդություն (անկայուն կրծքահեղձուկ, սրտամկանի ինֆարկտ),
- ✓ ռիթմաշեղումներ (շողացող առիթմիա),
- ✓ սրտի արհեստական փականներ,
- ✓ ստորին վերջույթների խորանիստ երակների թրոմբոզ:

Անուղղակի հակամակարդիչների ազդեցությունը կարող է ուժգնանալ՝

- ծերունական տարիքում,
- K վիտամինի պակասով սննդակարգի դեպքում, հատկապես, երբ աղիքային միկրոֆլորան ընկճված է հակամանրէային դեղերով (աղիքային միկրոօրգանիզմների կողմից K վիտամինի սինթեզի ընկճում),
- լյարդի հիվանդությունների, արյան շրջանառության անբավարարության դեպքերում (արյան մակարդման գործոնների արտադրության ընկճում),
- գերնյութափոխանակային վիճակներում (թիրեոտոքսիկոզ, տենդ),
- այլ դեղերի հետ փոխազդեցության դեպքում՝
 - ✓ սպիտակուցների հետ կոմպլեքսից դուրսմղման արդյունքում՝

ոչ ստերոիդ հակաբորբոքային դեղեր,

ներընդունման հակաշաքարախտային դեղեր,
սուլֆանիլամիդներ,
դիզիտոքսին,
քինիդին,

- ✓ լյարդի միկրոսոմային ֆերմենտների պաշարման արդյունքում`
երիթրոմիցին,
կլարիթրոմիցին,
ցիմետիդին,
կետոկոնազոլ,
ֆլուկոնազոլ,
քլորամֆենիկոլ:

Անուղղակի հակամակարդիչների ազդեցությունը կարող է նվազել`

- հղիության դեպքում (արյան մակարդման գործոնների ակտիվության բարձրացման արդյունքում). դեղաչափի բարձրացումը վտանգավոր է, քանի որ, ի տարբերություն հեպարինի, դրանք հաղթահարում են ընկերքային պատնեշը և պտղի օրգանիզմում կարող են առաջացնել մակարդման գործոնների սինթեզի ընկճում,
- K վիտամինով հարուստ սննդակարգի դեպքում (ծաղկակաղամբ, սպանախ, ընդեղեն, բրինձ, ձկնեղեն),
- նեֆրոտիկ համախտանիշի դեպքում (հիպոպրոտեինեմիայի արդյունքում տեղաբաշխման ծավալի մեծացում և T1/2 նվազեցում),
- այլ դեղերի հետ փոխազդեցության դեպքում. լյարդի միկրոսոմային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման արդյունքում`

բարբիտուրատներ,
ոբիֆամպիցին,

Ֆենիտոին,
պրեդնիզոլոն,
պրոբենեցիդ:

Անուղղակի հակամակարդիչների կողմնակի ազդեցություններն են՝

- Արյունահոսություններ (նաև մազանոթների թափանցելիության և փխրունության բարձրացման հետևանքով).
 - ✓ Չարգացման վտանգը բարձր է ծերունական տարիքի անձանց շրջանում, ուղեկցող հիվանդությունների առկայության դեպքում ազդեցությունն ուժգնացնող այլ դեղերի հետ զուգորդված կիրառելիս գերդեղաչափավորման դեպքում:
 - ✓ Արյունահոսությունները կարող են դրսևորվել մաշկային էկիմոզներով, քթային, լնդային արյունահոսություններով, մեղմալույծ, արյունամիզությամբ, արգանդային արյունահոսություններով, ավելի հազվադեպ՝ ներքորվայնամզային արյունահոսություններով, հեմոպերիկարդով և ներզանգային արյունազեղումներով:
 - ✓ Արյունահոսության ժամանակ անհրաժեշտ է դադարեցնել հակամակարդիչների ներմուծումը և նշանակել K1 վիտամինի պատրաստուկ՝ ֆիտոմենադիոն (ներընդունման դեղահատեր, 3-5 մգ), իսկ ծանր արյունահոսությունների և արյունազեղումների դեպքում ֆիտոմենադիոնի ն/ե դանդաղ (10 մգ) ներարկման հետ մեկտեղ ցուցված

է թարմ սառեցված պլազմայի փոխներարկում (10-20 մլ/կգ):

- Արատաձին ազդեցություն (բնորոշ է հատկապես վարՖարինին և կումարինների այլ ածանցյալներին), ընդ որում, պտղի ախտահարումը (քիմքի զարգացման արատ, քթի աճառների հիպոպլազիա, միկրոցեֆալիա) կանխարգելելու համար նպատակահարմար է հղիության ընթացքում առհասարակ չնշանակել անուղղակի հակամակարդիչներ, անհրաժեշտության դեպքում՝ հեպարին:
- «Կումարինային մեռուկ» (բնորոշ է կումարիններին և ինդանդիոնի ածանցյալներին). զարգանում է հազվադեպ, հակամակարդիչների կիրառումից 3-10 օր անց, բնորոշվում է սիմետրիկ ախտահարումով (կրծքագեղձեր, նստատեղեր, ազդրեր), այնուհետև բորբոքումով, ցավերով և ենթամաշկային արյունազեղումներով:
- Մարսողության խանգարումներ. ախորժակի վատացում, սրտխառնոց, որովայնացավեր, փորլուծություն:
- Մազաթափություն:
- Ալերգային ռեակցիաներ. տենդ, եղնջացան:
- Երիկամների և լյարդի թունային ախտահարում:
- Ռեթրոմրոզներ. «հետդարձի ֆենոմեն»:

Զարկերակային թրոմբոզոցման մեխանիզմներում առաջատար դեր ունի թրոմբոցիտների ագրեգացիան, որի արդյունքում առաջանում է էրիթրոցիտներ չպարունակող «սպիտակ թրոմբ»:

Թրոմբոցիտային հեմոստազի իրականացման անհրաժեշտ պայմաններից մեկը անոթների էնդոթելի ամբողջականության խանգարումն է, ընդ որում, կարելի է տարբերակել.

✓ Թրոմբոցիտների ադիեզիայի փուլ, երբ թրոմբոցիտները կաչում են ենթաէնդոթելային շերտի մերկացած կուլագենային թելիկներին պլազմայի որոշ սպիտակուցների (ֆիբրոնեկտին, Վիլլեբրանդտի գործոն), նաև ԱԴՖ-ի, ադրենալինի, թրոմբինի մասնակցությամբ:

✓ Թրոմբոցիտար արտազատման փուլ, երբ թրոմբոցիտների ակտիվացման արդյունքում կատարվում է դեգրանուլյացիա՝ TXA2-ի, սերոտոնինի, ԱԴՖ-ի, ադրենալինի, կալցիում իոնների անջատումով:

✓ Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի փուլ, երբ թրոմբոցիտները կաչում են մեկը մյուսին ԱԴՖ-ի, կենսածին ամինների, TXA2-ի և թրոմբինի մասնակցությամբ:

Հակաագրեգանտներ

I Թրոմբոքսանային համակարգի ակտիվությունը ընկճողներ՝

- ՅՕԳ-ի արգելակիչներ (ացետիլսալիցիլաթթու),
- թրոմբոքսանսինթետազի պաշարիչներ (դազոքսիբեն),
- թրոմբոքսանսինթետազի և թրոմբոքսանային ընկալիչների պաշարիչներ (ռիդոգրել):

II Թրոմբոցիտների մակերեսին տեղակայված ընկալիչների պաշարողներ՝

- ԱԴՖ-ի ընկալիչների (տիկլոպիդին, կլոպիդոգրել),
- թրոմբոցիտներն ակտիվացնող գործոնի ընկալիչների (կետոտիֆեն, տանական),
- գլիկոպրոտեինային ընկալիչների (աբցիքսիմաբ, լամիֆիբան, տիրոֆիբան, էպտիֆիբատիդ),

- սերոտոնինային ընկալիչների (կետանսերին),
- ալֆա2-ադրենրնկալիչների (ալֆա-ադրենապաշարիչներ):

III Թրոմբոցիտներում ադենոզինի և gUUS-ի քանակությունը բարձրացնող դեղեր`

- ֆոսֆոդիէսթերազի արգելակիչներ (դիպիրիդամոլ, թեոֆիլին, պենտոքսիֆիլին),
- ադենիլատցիկլազի մակաձիչներ (PGI2, PGE1 և դրանց սինթետիկ ածանցյալներ):

IV Այլ մեխանիզմով ազդող դեղեր

Ացետիլսալիցիլաթթու

Դեղաբանական ազդեցությունը

• Նպաստում է պրոստացիկլինի քանակի մեծացմանը թրոմբոցիտների կողմից սինթեզվող թրոմբոքսան A2-ի և էնդոթելային բջիջների կողմից առաջացող պրոստացիկլինի միջև հավասարակշռությունը խախտվելու արդյունքում:

- ՅՕԳ-ի ընկճման հետևանքով ակտիվանում է ԼՕԳ ուղին` առաջացնելով 12-HPETE, որն օժտված է հակաազրեգանտային ակտիվությամբ:
- Ընկճում է ԱԴՖ-ի արտադրությունը:
- K վիտամինի անտագոնիստ է (անուղղակի հակամակարդիչ է). լյարդում ընկճում է պրոթրոմբինի սինթեզը:

Ըստ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների` զարկերակներում (պսակային, ուղեղային) թրոմբազոյացումը կանխարգելելու նպատակով ասպիրինը` որպես հակաազրեգանտ, պետք է նշանակվի 325 մգ-ը

չգերազանցող օրական դեղաչափով, ավելի գերադասելի են 50-160 մգ դեղաչափերը:

Ացետիլսալիցիլաթթուն՝ որպես հակաազրեզանտային դեղ, նշանակվում է.

Առաջնային կանխարգելման նպատակով. 50-100 մգ օրական դեղաչափով՝

- ✓ սրտամկանի ինֆարկտ չտարած, սակայն ՄԻՀ զարգացման վտանգի խմբի մեջ ընդգրկված հիվանդներ (50-ն անց տղամարդիկ, վտանգի չհակվող գործոնների առկայություն):

Երկրորդային կանխարգելման նպատակով. 75-325 մգ օրական դեղաչափով՝

- ✓ անկայուն կամ կայուն կրծքահեղձուկով, սրտամկանի ինֆարկտ տարած հիվանդներին՝ զարկերակային թրոմբոզոցացման և ՄԻՀ-ն խորացումը կանխարգելելու համար:

Բուժական նպատակով՝

- ✓ սրտամկանի ինֆարկտի սուր փուլում, օրական 160 մգ դեղաչափով (միաժամանակ նշանակվում է հեպարին, ստրեպտոկլինազ)

Տիենոպիրիդիններ

Դեղաբանական ազդեցությունը

• Պաշարում են պլոքինային P2Y2 ընկալիչները՝ ընկճելով ԱԴՖ-ով խթանված ազրեզացիան:

• Ընկճում են ԱԴՖ կախյալ գլիկոպրոտեինային ընկալիչների էքսպրեսիան:

• Ընկճում են ֆոսֆոլիպազ C-ն և նվազեցնում կալցիումի մակարդակը թրոմբոցիտներում (կանխվում է թրոմբոքսան A2-ի ներգործությամբ թրոմբոքսանային ընկալիչների ակտիվացման արդյունքում ֆոսֆոլիպազ C-ի խթանումը):

- Բարձրացնում են էրիթրոցիտների էլաստիկությունը, նպաստում են մածուցիկության նվազեցմանը :

Տարակոկինետիկան

- Ներմուծման ուղին՝ per os (երկարատև կիրառման նպատակով՝ տիկլոպիդին՝ 250 մգ օրը 2 անգամ, կլոպիդոգրել՝ 75 մգ/օրը):
- Կենսամատչելիությունը բարձր է, արագ ներծծվում են, առավելագույն հակաագրեգանտային ազդեցությունը հասունանում է 8-11 օր անց:

Կիրառումը

Թրոմբոզը կանխելու նպատակով կիրառվում են հետևյալ դեպքերում՝

- սրտի իշեմիկ հիվանդություն (անկայուն կրծքահեղձուկ),
- իշեմային ինսուլտ,
- սրտի վիրահատություն (աորտապսակային շունտավորում):

✓ ***Հիմնական կողմնակի ազդեցությունները՝***

- արյունահոսություններ,
- թրոմբոցիտոպենիա, հազվադեպ ագրանուլոցիտոզ,
- սրտխառնոց, փսխում, որովայնացավեր, փորլուծություն,
- ալերգային ռեակցիաներ:

Գլիկոպրոտեինային IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչներ

✓ GP IIb/IIIa ընկալիչները գտնվում են բջջի ներսում և համապատասխան խթանների ներգործությամբ (թրոմբին, թրոմբոքսան A2) կոնֆորմացվում և տեղափոխվում են թրոմբոցիտների մակերեսի վրա: Այս ընկալիչների

առաջնային լիզանդ ֆիբրինոգենը կապվում է դրանց հետ և ակտիվացնում ագրեգացիան:

✓ GPIIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչների արդյունավետությունը դրսևորվում է սրտամկանի ինֆարկտի զարգացման վտանգի, անկայուն կրծքահեղձուկի, սրտամկանի սուր ինֆարկտի և սրտի վիրահատությունների (աորտապսակային շունտավորում) ժամանակ մահացության նշանակալի նվազեցմամբ:

✓ Գլիկոպրոտեինային IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչներից են.

- Աբցիքսիմաբը. մոնոկլոնային հակամարմին է՝ բաղկացած GP IIb/IIIa ընկալիչների նկատմամբ սինթեզված հակամարմինների Fab հատվածներից: Այն օգտագործվում է մեկ անգամ. ներմուծվում է ներերակային, շիթով՝ 0,25 մգ/կգ, այնուհետև՝ 0,125 մկգ/կգ/րոպետում կաթիլային եղանակով, շուրջ 12 ժամ:

- Էպտիֆիբատիդը, թիրոֆիբանը. GP IIb/IIIa ընկալիչների մրցակցային ներհակորդներ են, պեպտիդային (Էպտիֆիբատիդը ստանում են օձերի թույնի մոդիֆիկացիայի արդյունքում) և ոչ պեպտիդային (տիրոֆիբան) սինթետիկ դեղեր:

✓ Հիմնական կողմնակի ազդեցություններն են՝

արյունահոսություն,
թրոմբոցիտոպենիա,
սրտխառնոց, փսխում, որովայնացավեր,
գլխացավ, գլխապտույտ:

ԳԼՈՒԽ 10. ՄԱԿԱՎԱՐՅՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ (Ն.Ռ. Միրզոյան)

Սակավարյունությունը արյան միավոր ծավալում էրիթրոցիտների (կամ հեմոգլոբինի) քանակի նվազումով բնութագրվող ախտաբանական վիճակ է, որը հանգեցնում է թթվածնի տրանսպորտի խանգարման և օրգանների, հյուսվածքների թթվածնաքաղցի զարգացման:

Սակավարյունության զարգացման մեխանիզմներն են՝

- ✓ հեմոգլոբինի սինթեզի նվազումը՝ ոչ լիարժեք սնուցման կամ ոսկրածուծի ֆունկցիայի խանգարման հետևանքով,
- ✓ հեմոգլոբինի կորստի մեծացումը՝ արյան կորստի կամ հեմոլիզի հետևանքով (էրիթրոցիտների քայքայում):

Սակավարյունությունների դասակարգումը

- Արյունակորստով պայմանավորված սակավարյունություն՝
 - ✓ սուր,
 - ✓ քրոնիկական:
- Արյունաստեղծման խանգարումով պայմանավորված սակավարյունություն՝
 - ✓ էրկաթ-պակասորդային սակավարյունություն,
 - ✓ մեգալոբլաստային սակավարյունություն, որը պայմանավորված է ցիանկոբալամինի և ֆոլաթթվի պակասորդով,
 - ✓ սակավարյունություն՝ պայմանավորված այլ գործոնների պակասորդով (պիրիդոքսին, ռիբոֆլավին, պոլիս, կոբալտ),

- ✓ սակավարյունություն՝ պայմանավորված սպիտակուցների և ամինաթթուների պակասորդով, սպիտակուցային սնման խանգարման արդյունքում,
 - ✓ հիպո- և ապլաստիկ սակավարյունություն:
- Արյունաքայքայման մեծացումով պայմանավորված սակավարյունություն. հեմոլիտիկ սակավարյունություն (օր.՝ թալասեմիա, մանգադաձև-բջջային սակավարյունություն):

Երկաթ-պակասորդային սակավարյունություններ

Երկաթ-պակասորդային սակավարյունություն հայտնաբերվում է երկրազնդի ազգաբնակչության շուրջ 20%-ի շրջանում, ընդ որում, թույլ զարգացած երկրներում զարգացման բարձր հաճախականությունը պայմանավորված է սննդում երկաթի պակասով, ճիճվակրությամբ, հաճախակի հղիություններով, իսկ զարգացած երկրներում զարգացման ամենից հաճախակի պատճառը քրոնիկական արյան կորուստն է:

Զարգացման պատճառներն են՝

- սննդում երկաթի պարունակության տևական պակասը,
- ստամոքսաղիքային ուղում երկաթի ներծծման խանգարումը՝
 - ✓ ստամոքսի կամ բարակ աղիքների մասնահատում,
 - ✓ ստամոքսի կամ բարակ աղիքների քրոնիկական բորբոքային, սպիական, ապաճային փոփոխություններ,

Ընդ որում, ներծծվում է հիմնականում երկվալենտ երկաթը, իսկ ասկորբինաթթուն նպաստում է եռավալենտ երկաթի փոխակերպմանը երկվալենտի, ուստի նրա պակասը կարող է հանգեցնել երկաթի յուրացման նվազեցման:

- երկաթի զգալի կորուստը սուր և քրոնիկական արյան կորստի արդյունքում՝
 - ✓ արգանդային արյունահոսություններ (հաճախակի վիժումներ, ախտաբանորեն առատ դաշտան),
 - ✓ ստամոքսաղիքային արյունահոսություններ (ստամոքսի, աղիքների դիվերտիկուլներ, ուռուցքներ, դոներակային հիպերտենզիայի դեպքում որկորի և ուղիղ աղիքի երակների վարիկոզ լայնացում, թուրք),
 - ✓ դոնորների հաճախակի արյուն տալը,
- երկաթի հանդեպ օրգանիզմի պահանջարկի բարձրացումը՝
 - ✓ դեռահասների դեպքում՝ աճի և հասունացման շրջանում,
 - ✓ կանանց դեպքում՝ հղիության շրջանում,
 - ✓ մակաբուծային հիվանդությունների առկայություն:

Ախտաֆիզիոլոգիա

Երկաթն անհրաժեշտ է բնականոն արյունաստեղծման համար: Օրգանիզմում երկաթի ընդհանուր պաշարները կազմում են 2-6 գ, ընդ որում, 2/3-ը հեմոգլոբինում է, իսկ 1/3-ը՝ ոսկրածուծում, փայծաղում և մկաններում:

Երկաթը ներծծվում է գերազանցապես 12-մատնյա աղիքում և բարակ աղիների մոտակա հատվածում, ընդ որում՝

- ✓ շիճուկ մուտք գործած երկաթը կապվում է տրանսֆերիտինի հետ (տրանսֆերիտինի հագեցման գործակիցը բնորոշում է օրգանիզմի՝ երկաթը կապելու ունակությունը. կազմում է մոտ 30%),
- ✓ շիճուկային երկաթի 80%-ը ծախսվում է հեմոգլոբինի սինթեզի վրա, իսկ 20%-ը օրգանիզմի պահեստն է՝ ֆերիտինի և հեմոսիդերինի տեսքով:

Երկաթի ներծծումը մեծանում է օրգանիզմում երկաթի պաշարների նվազեցման կամ էլ պահանջարկի բարձրացման դեպքում:

Հղիության ընթացքում երկաթ-պակասորդային վիճակներից անհրաժեշտ է տարբերակել կարճեցյալ սակավարյունությունը կամ էլ հղիների հիդրեմիան: Սկսած հղիության 3-րդ ամսից՝ մեծանում է շրջանառող արյան ծավալը, որն ընթանում է առանց կլինիկական դրսևորումների, իսկ ծայրամասային արյան քննությամբ հայտնաբերվում է էրիթրոցիտների քանակի և հեմոգլոբինի պարունակության նվազում՝ առանց էրիթրոցիտների հիպոքրոմիայի, միկրոցիտոզի և անիզոցիտոզի նշանների (հեմատոկրիտի ցուցանիշը աստիճանաբար նվազում է): Հղիների հիդրեմիայի դեպքում չի պահանջվում նշանակել երկաթի պատրաստուկներ: Ենթադրվում է, որ հղիության ընթացքում պտղի էրիթրոցիտների սինթեզի անհրաժեշտությունից ելնելով, պահանջարկի բարձրացման արդյունքում մեծանում է երկաթի ներծծումը աղիքներում (պահանջարկի բարձրացումը մասամբ համակշռվում է դաշտանի դադարեցումով):

Կլինիկական պատկերը

- Ընդհանուր թուլություն, արագ հոգնածություն, մկանային թուլություն (արդյունք է հյուսվածքային սիդերոպենիայի և բնորոշ չէ այլ սակավարյունություններին):
- Հնոց, սրտխփոց, հաճախասրտություն, ետկրծոսկրային ցավեր, գլխապտույտ, ծանր դեպքերում՝ ուշագնացություն (արդյունք են հյուսվածքների, օրգանների անբավարար թթվածնամատակարարման):
- Գդտոց, սրտխառնոց, ախորժակի վատացում, ստամոքսի լցվածության զգացում (պայմանավորված են ասորոֆիկ գաստրիտով և ախիլիայով):
- Սիդերոպենիկ դիսֆագիայի համախտանիշ, որը դրսևորվում է չոր և պինդ սննդի կլման դժվարությամբ, ըմպանում օտար մարմնի առկայության զգացողությամբ (Պլամեր-Վինսոնի համախտանիշ):
- Համի և հոտառության այլասերում (*pica chloratica*), որը պայմանավորված է սիդերոպենիայի արդյունքում նյարդային վերջավորությունների տրոֆիկ խանգարումներով՝
 - ✓ հակում թթու, սուր, աղի սննդի նկատմամբ,
 - ✓ հակում ուտելու ոչ սննդային նյութեր՝ հող, կավիճ, կավ, ավազ, կիր, թուղթ,
 - ✓ հակում բենզինի, ացետոնի, կերոսինի հոտերի նկատմամբ:

Օբյեկտիվ քննությամբ՝

- մաշկային ծածկույթների և տեսանելի լորձաթաղանթների գունատություն՝ կանաչավուն երանգով (քլորոզ),

- վերին և ստորին վերջույթների մաշկի չորություն, թեփոտում,
- մազերը կորցնում են փայլը, բարակում, կոտրվում, սպիտակում, նոսրանում և թափվում են,
- եղունգները բարակում և կոտրվում են, բնորոշ է գդալանման եղունգների ախտանիշը (կոյլօնիխիա),
- լեզվի փոփոխություններ. ճեղքեր լեզվի ծայրին և կարմրության եզրագծված տեղամասեր («աշխարհագրական լեզու»), լորձաթաղանթի ատրոֆիկ փոփոխություններ, բերանի անկյուններում՝ ճեղքեր (խելլոզ), ատամի էմալի փոփոխություններ:

Արյան պատկերը

- Հիպոքրոմ միկրոցիտար սակավարյունություն՝
 - ✓ նվազում է էրիթրոցիտների հազեցվածությունը հեմոգլոբինով, ուստի գույնի ցուցանիշը փոքր է 1-ից (0,7-0,5),
 - ✓ փոքրանում են էրիթրոցիտների չափերը (միկրոցիտոզ), իսկ քսուկում հայտնաբերվում են տարբեր չափերի և ձևերի էրիթրոցիտներ (անիզոցիտոզ, պոյկիլոցիտոզ),
 - ✓ ռետիկուլոցիտների քանակը փոփոխված չէ (ավելացումը բնորոշ է արյունահոսությունից անմիջապես հետո արյան կորստով պայմանավորված սակավարյունությանը և ունի ախտորոշիչ նշանակություն):
- Արյան շիճուկում երկաթի մակարդակի նվազեցում՝ մինչև 0,1-0,3 մգ/լ (բնականոն մակարդակը 0,7-1,7 մգ/լ է):
- Բարձրանում է շիճուկի ընդհանուր տրանսֆերիտինի պարունակությունը (բնականոն մակարդակը՝ 1,7-4,7

մգ/լ է). շիճուկային տրանսֆերիտինի 1/3-ը կապված է երկաթի հետ (տրանսֆերիտինի՝ երկաթով հագեցման ցուցանիշ), իսկ մնացած տրանսֆերիտինը ցույց է տալիս արյան շիճուկի՝ երկաթ կապելու թաքնված ունակությունը:

- Դեաֆերալային թեստի ցուցանիշի նվազեցում. դեաֆերալի մ/մ ներմուծում և մեզով արտազատված երկաթի որոշում (եթե առողջ անձանց շրջանում 500 մգ դեաֆերալի ներմուծումից հետո օրական արտազատվում է 0,8-1,3 մգ երկաթ, այս դեպքում՝ 0,4 մգ-ից էլ պակաս):

Բուժումը

Հիվանդներին նշանակում են երկաթի պատրաստուկներ.

- ✓ Ցանկալի է բուժումը սկսել երկաթի ներընդունման պատրաստուկներով:
- ✓ Քանի որ ներընդունման ժամանակ ներծծվում է երկաթի պատրաստուկի շուրջ 30%-ը, ուստի օրվա դեղաչափը պետք է կազմի մոտ 180 մգ էլեմենտար երկաթ:
- ✓ Արդյունավետությունը բարձրացնելու նպատակով պատրաստուկները հանձնարարվում է ընդունել ուտելուց հետո՝ համակցելով ասկորբինաթթվի հետ:
- ✓ Անհրաժեշտ է ընդունել լրիվ դեղաչափով մինչև ծայրամասային արյան ցուցանիշների կարգավորումը (շուրջ 3-6 ամիս), իսկ հետո ևս 2 ամիս՝ ընդունելով դեղաչափի 50%-ը:
- ✓ Հիվանդների շրջանում միաժամանակ երկաթի պակասորդի և ֆոլաթթվի անբավարարության առկայության դեպքում երկաթի պատրաստուկներով արդյունավետ բուժման պայմաններում ֆոլաթթվի

թաքնված պակասորդը բացահայտվում է (այս դեպքում անհրաժեշտ է երկաթի պատրաստուկը համակցել ֆոլաթթվի հետ):

- ✓ Երկաթի պատրաստուկների դանդաղ ձերքագատվող դեղաձևերը ոչ մի առավելություն չունեն կարճատև ազդեցության պատրաստուկների նկատմամբ, և խորհուրդ չի տրվում կիրառել այս դեղաձևերը սկսում են ներծծվել աղիքների ստորին բաժիններում և կարող են առաջացնել փորլուծություն աղիների բորբոքային հիվանդությունների առկայության դեպքում:
- ✓ Տետրացիկլինները, ֆտորքինոլոնները, պենիցիլինամինը կապում են երկաթը և նվազեցնում երկաթի պատրաստուկների ներծծումը:

Երկաթի ներընդունման պատրաստուկների կողմնակի ազդեցություններն են՝

- կղանքի գունավորումը՝ սև գույնի. այն կարող է դժվարացնել քրոնիկական արյունահոսության ախտորոշումը ստամոքսաղիքային ուղուց,
- սրտխառնոց, որովայնի կծկանքաբնույթի ցավեր, փորկապություն կամ փորլուծություն (դեղաչափ-կախյալ են),
- մեծ դեղաքանակներով տևական բուժումը կարող է հանգեցնել հեմոսիդերոզի զարգացման,
- մեծ դեղաքանակների ներընդունման դեպքում՝ մեռուկային գաստրոէնտերիտի դրսևորումներ, փսխումներ, արյունային փորլուծություն, հևոց, կոմա, մահ:

Սուր թունավորման բուժումը պահանջում է ստամոքսի պարունակության դատարկում և ստամոքսի լվացում սողայի լուծույթներով (արդյունքում առաջանում են երկաթի անլուծելի

աղեր): Միջմկանային կամ ներերակային մի քանի ներարկումների տեսքով ներմուծվում է դեֆերոքսամին, որը կապում է երկաթի իոնները և արտազատվում էրիկամներով՝ ֆերոքսամինի տեսքով:

Բուժումն իրականացվում է երկաթի միջմկանային կամ ներերակային պատրաստուկներով, երբ երկաթի պատրաստուկների վատ տանելիության արդյունքում անհնարին է ներքին ընդունումը կամ էլ բուժումն անարդյունավետ է երկաթի ներծծման խանգարման հետևանքով (ստամոքսի և աղիքների տարածուն մասնահատում, էնտերիտներ):

Հարադիքային ուղիով ներմուծվում են երկաթի սորբիտոլ (մ/մ, 2 մլ պատրաստուկում պարունակվում է 10 մգ Fe), երկաթի դեքստրան (մ/մ, ն/ե, 1 մլ-ում պարունակվում է 50 մգ Fe):

Կողմնակի բնորոշ ազդեցություններից են՝ տեղային ցավոտությունը, ներմուծման տեղում՝ հյուսվածքի շագանակագույն երանգավորումը, գլխացավը, գլխապտույտը, տենդը, արթրալգիան, սրտխառնոցը, փսխումը, գերզգայնության ռեակցիաները՝ բրոնխակծկանք, եղնջացան, հազվադեպ՝ անաֆիլակտիկ շոկ:

Մեզալոբրլաստային սակավարյունություններ

Զարգանում են ԴՆԹ-ի սինթեզի խանգարման արդյունքում և բնորոշվում արյունաստեղծման մեզալոբրլաստային ձևով:

Զարգացման պատճառներն են՝

- վիտամին B12-ի կամ ֆոլաթթվի պակասը,

- որոշ դեղերի ներգործությամբ վիտամին B12-ի (ֆոլաթթվի) ներծծման, յուրացման կամ էլ ԴՆԹ-ի սինթեզի անմիջական ընկճումը՝

ացիկլովիր,
 հակացնցումային դեղեր,
 ներընդունման հակաբեղմնավորիչներ,
 ցիկլոսերին,
 մեթոտրեքսատ,
 պենտամիդին,
 տրիամտերեն,
 տրիմեթոպրիմ:

Վիտամին B12-պակասորդային սակավարյունություն

Զարգացման պատճառներն են՝

- վիտամին B12-ի սննդային անբավարարությունը,
- վիտամին B12-ի ներծծման խանգարումը՝
 - ✓ ստամոքսի ֆունդալ հատվածի ատրոֆիա (պերնիցիոզ սակավարյունություն),
 - ✓ ստամոքսի մասնահատում կամ հեռացում, ուռուցքային ախտահարում (պոլիպոզ, քաղցկեղ),
 - ✓ աղիքների հիվանդություններ (մասնահատում, ուռուցք, բորբոքային հիվանդություն),
- վիտամին B12-ի ուժեղացած ծախս՝
 - ✓ աղիքային մակաբույծներ,
 - ✓ աղիների դիսբակտերիոզ,
 - ✓ հղիություն,
 - ✓ լյարդի հիվանդություններ (քրոնիկական հեպատիտ, ցիրոզ):

Պերնիցիոզ սակավարյունություն

Պերնիցիոզ սակավարյունությունը զարգանում է ներքին գործոնի անբավարար արտադրության հետևանքով վիտամին B12-ի ներծծման ընկճման արդյունքում, ավելի հաճախ հանդիպում է հյուսիսային Եվրոպայի բնակիչների շրջանում մինչև 60 տարեկան հասակը: Վիտամին B12-ի պակասորդը կարող է հայտնաբերվել բուսակերների շրջանում և կրել ալիմենտար բնույթ:

Պերնիցիոզ սակավարյունության զարգացման հիմքում ընկած են աուտոիմուն մեխանիզմներ: Շճաբանական հետազոտությամբ հիվանդների շրջանում հայտնաբերվում են հակամարմիններ ստամոքսի ֆունդալ գեղձերի առպատային բջիջների և ներքին գործոնի նկատմամբ:

Ստամոքսի մասնակի կամ լրիվ մասնահատումից հետո՝ 3-5 տարի անց (այս ընթացքում վիտամին B12-ի պաշարները դեռևս պահպանվում են), զարգանում է պերնիցիոզային սակավարյունությանը նման սակավարյունություն, ուստի խորհուրդ է տրվում գաստրեկտոմիայից անմիջապես հետո վիտամին B12-ի ներմուծումներ՝ հետագայում վերջինիս պակասորդը կանխարգելելու նպատակով:

Վիտամին B12-պակասորդային սակավարյունություն

Օրգանիզմում կոբալամինների պաշարները կազմում են 2-5 մգ, որից 1 մգ-ը գտնվում է լյարդում. այն բավարարում է մի քանի տարի: Օրվա պահանջը վիտամին B12-ի նկատմամբ կազմում է 1-3 մկգ, իսկ մարդու օրգանիզմ վիտամինը մուտք է գործում գերազանցապես կենդանական ծագման սննդի տեսքով (միս, ձուկ, ձու, կաթնամթերքներ):

Վիտամին B12-ի ներծծումը գերազանցապես ակտիվ պրոցես է: Ստամոքսում ֆերմենտները ձերբազատում են վիտամինին սպիտակուցային կոմպլեքսներից: Հետագայում վիտամին B12-ի մեկ մոլեկուլը միանում է գլիկոպրոտեինի (Կաստլի գործոն) մեկ մոլեկուլի հետ. վերջինս պահպանում է վիտամինը միկրոօրգանիզմների ներգործությամբ քայքայումից: Վիտամին B12-ը կույր աղիքի հեռաղիք բաժնում ներծծվում է արյան մեջ՝ յուրահատուկ ընկալիչային փոխադրիչ մեխանիզմի միջոցով և շրջանառում արյան մեջ սպիտակուցներին կապված տեսքով: Կաստլի գործոնը արյուն չի թափանցում: Արտազատումը իրականանում է լեղիով և երիկամներով: Աղիքներում կատարվում է նաև պասիվ ներծծում, որն աննշան է և կազմում է ընդունած վիտամինի շուրջ 1%-ը: Հաստ աղիքում վիտամին B12 սինթեզվում է միկրոօրգանիզմների կողմից, սակայն չի ներծծվում:

Ախտաֆիզիոլոգիան

- ✓ Կաստլի ներքին գործոնի (գաստրոմուկոպրոտեին) անբավարարության արդյունքում վիտամին B12-ի ներծծումն ու յուրացումը լիարժեք չէ, որի հետևանքով խախտվում է ֆոլաթթվի փոխակերպումը ակտիվ ձևի՝ ֆոլինաթթվի:
- ✓ Վիտամին B12-ի պակասը և ֆոլաթթվի ակտիվացման բացակայությունը հանգեցնում են արյունաստեղծ բջիջներում ԴՆԹ-ի սինթեզի և էրիթրոբլաստների բջջային բաժանման խանգարման:
- ✓ Էրիթրոպոեզը ձեռք է բերում մեգալոբլաստային բնույթ, հեմոգլոբին պարունակող մեգալոբլաստների մեծ մասը քայքայվում է ոսկրածուծում, որն ուղեկցվում է արյան շիճուկում բիլիռուբինի

պարունակության բարձրացումով և կղանքով՝ ստերկոբիլինի արտազատման շատացմամբ, իսկ օրգանների հյուսվածքներում կուտակվում է Fe պարունակող պիգմենտ (հեմոսիդերին), այսինքն՝ զարգանում է հեմոսիդերոզ:

Վիտամին B12-պակասորդային սակավարյունությունը բնորոշվում է ոսկրածուծում մեգալոբլաստների ի հայտ գալով, էրիթրոցիտների, իսկ ավելի քիչ հեմոգլոբինի նվազեցմամբ, թրոմբոցիտոպենիայով, նեյտրոպենիայով, ստամոքսաղիքային ուղու լորձաթաղանթի և նյարդային համակարգի սպեցիֆիկ փոփոխություններով:

Կլինիկական պատկերը

- Ստամոքսաղիքային համախտանիշ՝
 - ✓ ախորժակի կորուստ,
 - ✓ ծանրության զգացում և ցավեր էպիգաստրալ շրջանում, փորլուծություն,
 - ✓ լեզվի այրոցի զգացում, ցավեր, իսկ օբյեկտիվ քննությամբ՝ բերանի խոռոչի, լեզվի լորձաթաղանթի բորբոքային-ատրոֆիկ փոփոխություններ, լեզուն վառ կարմիր գույնի է՝ պտկիկները՝ հարթված (լաքապատված տեսք՝ Հանտերի լեզու):
- Սակավարյունային համախտանիշ. ընդհանուր թուլություն, գլխացավ, գլխապտույտ, ցավեր սրտի շրջանում, աղմուկ ականջներում, սրտխփոց, հևոց, զարկերակային ճնշման իջեցում, մաշկային՝ ծածկույթները և տեսանելի լորձաթաղանթները՝ սուբիկտերիկ:

- Նյարդաբանական համախտանիշ. պայմանավորված է ողնուղեղի հետին և կողմնային սյուների դիստրոֆիկ փոփոխություններով (ֆունիկուլյար միելոզ): Կարող է դրսևորվել՝

- ✓ զգացողության խանգարումներով՝ պարէսթեզիաների տեսքով. վերջույթների թմրածության, սառնության զգացում, ցավային զգացողության նվազեցում կամ բացակայություն (ավելի շատ ստորին վերջույթներում), սառը տաքից տարբերելու ընդունակության խանգարում:

- ✓ երբեմն՝ հոգեկան խանգարումներով (զառացանք, տեսողական և լսողական հայլուցինացիաներ), իսկ ծանր դեպքերում՝ կախեքսիա, առեֆլեքսիա, ստորին վերջույթների կայուն պարալիչներ:

Ֆունիկուլյար միելոզը դեմիելինիզացիայի արդյունք է: Ենթադրվում է, որ դեմիելինիզացիան մեթիլացման ռեակցիաների խանգարման արդյունք է, որի հետևանքով սինթեզվում են բջջաթաղանթներ ներդրվող անոմալ ճարպաթթուներ:

Արյան պատկերը

- ✓ Մակրոցիտար-մեգալոբլաստային սակավարյունություն.

- Էրիթրոցիտների քանակի նվազեցումն ավելի է արտահայտված, քան հեմոգլոբինի, ուստի գույնի ցուցանիշը բարձր է 1-ից (հիպերքրոմ սակավարյունություն):

- Էրիթրոցիտները փոխարինված են հեմոգլոբինով հագեցած մեգալոցիտներով կամ մակրոցիտներով, ծանր դեպքերում հայտնաբերվում են մեգալոբլաստներ:
 - Ռետիկուլոցիտների քանակը նվազում է, որը վկայում է ոսկրածուծի ֆունկցիոնալ ոչ լիարժեքության մասին, թրոմբոցիտների քանակը չափավոր իջած է, նեյտրոֆիլները՝ հիպերսեզմենտացիայի ենթարկված:
- ✓ Արյան շիճուկում անուղղակի բիլիռուբինի պարունակության բարձրացում:
 - ✓ Արյան շիճուկում վիտամին B12-ի պարունակության իջեցում:

Բուժումը

- ✓ Հիվանդները բուժումը ստանում են ողջ կյանքի ընթացքում:
- ✓ Բուժումը սկսում են վիտամին B12-ի (հիդրօքսիկոբալամին կամ ցիանկոբալամին) միջմկանային ներմուծումով (1 մգ), ընդ որում, օրգանիզմում վիտամին B12-ի պաշարները վերականգնելու համար 5 անգամ՝ 3 օր ընդմիջումներով:
- ✓ Հետագայում անցնում են պահպանիչ բուժման՝ 1 մգ-ից միջմկանային, 3 ամիսը x 1 հաճախականությամբ:
- ✓ Սովորաբար բուժումը սկսելուց հետո 48 ժամվա ընթացքում մեգալոբլաստային արյունաստեղծումը փոխակերպվում է նորմոբլաստայինի, ռետիկուլոցիտների քանակն ավելանում է՝

առավելագույնի հասնելով բուժման 5-րդ օրը (ռետիկուլոցիտային կրիզ), հեմոգլոբինը աճում է ավելի դանդաղ, քան էրիթրոցիտների քանակը, ուստի գույնի ցուցանիշն արագ կարգավորվում է:

- ✓ Պերնիցիոզ սակավարյունության դեպքում 6 ամիսը մեկ անգամ անհրաժեշտ է որոշել Hb-ի պարունակությունը ինչպես բուժման համապատասխանության հսկողությունը, այնպես էլ ստամոքսի քաղցկեղը վաղ հայտնաբերելու նպատակով (հայտնի է, որ պերնիցիոզ սակավարյունությամբ հիվանդների շրջանում ավելի բարձր է ստամոքսի քաղցկեղի զարգացման վտանգը):

Ֆոլաթթու-պակասորդային սակավարյունություն

Օրգանիզմի օրական պահանջը ֆոլաթթվի նկատմամբ կազմում է մոտ 100 մկգ: Ֆոլաթթվի պարունակությունը հատկապես բարձր է մրգերում, կանաչ բանջարեղենում: Օրգանիզմում ֆոլաթթվի պաշարները շատ ավելի քիչ են, քան վիտամին B12-ի, և սպառվում են մի քանի ամիսների ընթացքում:

Զարգացման պատճառներն են՝

Ֆոլաթթվի սննդային անբավարարությունը՝

- ✓ ոչ լիարժեք սնուցում,
- ✓ օրգանիզմի պահանջարկի բարձրացում ֆոլաթթվի հանդեպ (հղիություն, ալկոհոլամոլություն, լյարդի հիվանդություններ, ուռուցքային հիվանդություններ):

Ֆոլաթթվի ներծծման խանգարումը՝

- ✓ ստամոքսի և աղիքների մասնահատում,

- ✓ աղիքների հիվանդություններ (բորբոքային հիվանդություն, ուռուցք):

Որոշ դեղերի կիրառումը (կամ ֆոլաթթվի ներծծումն են ընկճում, կամ էլ հանդես են գալիս որպես ֆոլաթթվի անտազոնիստներ)՝

հակացնցումային դեղեր (ֆենիտոին),
բարբիտուրատներ,
ներընդունման հակաբեղմնավորիչներ,
կո-տրիմոքսազոլ,
տրիամտերեն,
մեթոտրեքսատ:

Ախտաֆիզիոլոգիան

Մննդով օրգանիզմ մուտք գործած ֆոլաթթուն ակտիվանում, վերածվում է կոֆերմենտային ձևի՝ ֆոլատ մոնոգլուտամատի, որը ներծծման ընթացքում մեթիլացվում և վերածվում է մեթիլտետրահիդրոֆոլատ մոնոգլուտամատի: Վերջինս տարածվում է օրգանիզմում, անցնում բջիջներին, իսկ բջիջներում վիտամին B12-ի առկայության պայմաններում մեթիլ խումբն անջատվում է, և ֆոլատը վերածվում է պոլիգլուտամատի: Ենթադրվում է, որ պոլիգլուտամատի տեսքով ֆոլատների բջիջներից դուրս բերումը նվազում է: Որպես կոֆերմենտ՝ ֆոլատները մասնակցում են ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի սինթեզին:

Արյունաստեղծ բջիջներում ԴՆԹ-ի սինթեզի խանգարումը հանգեցնում է էրիթրոբլաստների բջջային բաժանման խանգարման և մակրոցիտար-մեգալոբլաստային սակավարյունության զարգացման:

Տարբերակիչ ախտորոշումը

- ✓ Ֆունիկուլյար միելոզ և ստամոքսի լորձաթաղանթի ատրոֆիայով հիստամինակայուն ախիլիա չի դիտվում:
- ✓ Ֆոլատների պարունակությունը նվազում է էրիթրոցիտներում և արյան շիճուկում:

Բուժումը

- ✓ Սովորաբար սկսում են ֆոլաթթվի ներքին ընդունումով օրվա ընթացքում 1-15 մգ դեղաչափով:
 - ✓ Սակավարյունության դրսևորումները վերացնելու նպատակով բավարար է 4 ամիս տևողությամբ բուժումը:
 - ✓ Պահպանիչ բուժումը ցուցված է վտանգի խմբում ներգրավված անձանց (հղիներ, ալկոհոլամուլներ, հեմոլիտիկ սակավարյունությամբ և լյարդի հիվանդություններով հիվանդներ):
 - ✓ Ֆոլաթթվի մեծ դեղաչափերը կարող են վերականգնել արյան պատկերը վիտամին B12-պակասորդային սակավարյունությամբ հիվանդների շրջանում, սակայն նյարդաբանական շեղումները կարող են հարաճուն զարգանալ, ուստի մինչև ֆոլաթթվով բուժումը սկսելը անհրաժեշտ է բացառել վիտամին B12-ի պակասը, իսկ տարին մեկ անգամ որոշել պարունակությունը օրգանիզմում:
 - ✓ Կողմնակի ազդեցություններից հազվադեպ կարող է զարգանալ ալերգիա:
- Ֆոլաթթուն լավ ներծծվում է նույնիսկ մալաբսորբցիայի դեպքում, ուստի հարմարադական ուղիով ներմուծում պահանջվում է հազվադեպ՝ սովորաբար բուժման սկզբում ֆոլատների արտահայտված պակասորդի ժամանակ: