

Երևանի Միլիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
Ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱ ԵՎ
ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՌԵՑԵՊՏՈՒՐԱ

Ուսումնական ձեռնարկ
III կուրսի ուսանողների համար

Երևան 2017

ԸՆԴԻՏԱՆՈՒՐ ՂԵՂԱՔԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

Ղեղաբանությունը՝ ֆարմակոլոգիան («pharmakon»՝ ղեղ և «logos»՝ գիտություն) ուսումնասիրում է կենսաբանական համակարգերի հետ ղեղերի փոխազդեցությունը:

Ղեղերը կենսաբանորեն ակտիվ միացություններ են, որոնք կիրառվում են տարբեր հիվանդությունների ախտորոշման, կանխարգելման և բուժման նպատակներով:

Ղեղաբանությունը ուսումնասիրում է ղեղերի՝

- ազդեցությունը
- ազդեցության մեխանիզմը
- ազդեցության տեղակայումը
- ղեղաչափի և կենսաբանական ազդեցության միջև կապը
- քիմիական կառուցվածքի և կենսաբանական ազդեցության միջև կապը
- ներծծումը, տեղաբաշխումը, կենսաձևափոխումը, արտազատումը և պահեստավորումը:

Ղեղաբանության հիմնական բաժիններն են.

Ֆարմակոկինետիկան ուսումնասիրում է ղեղերի ներծծումը, տեղաբաշխումը, կենսաձևափոխումը, արտազատումը և պահեստավորումը:

Ֆարմակոդինամիկան ուսումնասիրում է ղեղերի կենսաբանական էֆեկտները, նրանց տեղակայումը, ազդեցության մեխանիզմները:

Ղեղաբանության բաժիններն են նաև.

- ընդհանուր ղեղաբանությունը, որն ուսումնասիրում է ղեղերի ֆարմակոդինամիկայի և ֆարմակոկինետիկայի ընդհանուր օրինաչափությունները

- մասնավոր դեղաբանությունը, որն ուսումնասիրում է որոշակի դեղաբանական խմբերի և առանձին դեղերի ֆարմակոդինամիկան և ֆարմակոկինետիկան:

Դեղերի ներմուծման ուղիները

Դեղերի ներմուծման ուղիին ապահովում է դեղերի էֆեկտի հասունացման արագությունը, արտահայտվածությունը և տևողությունը: Առանձին դեպքերում ներմուծման ուղին որոշում է նաև դեղի ազդեցության բնույթը:

Գոյություն ունի դեղերի ներմուծման երկու հիմնական ուղիների խմբեր՝

- **մարսողական՝** ստամոքս-աղիքային համակարգի միջոցով, որի տարրատեսակներն են՝ ներքին ընդունման ուղին (per os), ենթալեզվային (sublingual), ենթայտային (trasbuccal), 12-մատնյա աղիով (per duodenum) և ուղիղ աղիքային (per rectum) ներմուծման ուղիները
- **հարմարսողական՝** շրջանցելով մարսողական համակարգը, որոնց են պատկանում 1) ներարկումները (ենթամաշկային, միջմկանային, ներերակային, ներզարկերակային, ներոսկրային, դեպի տարբեր խոռոչներ՝ ներսրտային, ներհոդային, ներորովայնային, ներթոքամզային, սուբարախնոիդալ, էպիդուրալ), 2) շնչառման (ինհալացիոն) ուղին և 3) տեղային՝ մաշկի և տարբեր տեղակայման լորձաթաղանթների միջոցով (քթի, աչքի, հեշտոցի և այլն):

Դեղերի ներմուծման մարտոդական ուղիներ

Ներքին ընդունման ուղի (per os)

Տվյալ ուղու առավելություններն են հարմարությունը և պարզությունը, ներծծման մեծ մակերեսը (դեղերի ներծծումը հիմնականում իրականանում է բարակ աղիներում, որտեղ նաև արյունամատակարարումն է առատ), ինչպես նաև այն, որ չի պահանջվում բուժանձնակազմի մասնակցություն, հատուկ հարմարություններ և դեղերի մանրէազերծում:

Ներքին ընդունման ուղիով դեղերի ներմուծման **թերություններն են՝** ստամոքս-աղիքային համակարգում որոշ դեղերի չեզոքացման հնարավորությունը նախքան համակարգային արյունահոսք անցնելը՝ (սննդի բաղադրամասերի հետ չներծծվող կոմպլեքսների հնարավոր գոյացմամբ, ստամոքսահյութի, աղեստամոքսային համակարգի ֆերմենտների, լորձի մուցինի, լեղու ազդեցությամբ), աղիներից արյուն ներծծվելուց հետո լյարդային ֆերմենտների ազդեցությանը ենթարկվելը (վերջիններիս ազդեցության տակ դեղի որոշ մասը կարող է քայքայվել և չեզոքանալ, որի արդյունքում համակարգային արյունահոսք է անցնում դեղի ներմուծված դեղաչափի միայն մի մասը: Այս գործընթացը կոչվում է **լյարդով առաջին անցման էֆեկտ**): Բացի վերոնշյալից ներքին ընդունման ուղիով անհնար է դեղերի ներմուծումը անգիտակից, անզուսպ փսխումներով, ինչպես նաև ստամոքս-աղիքային համակարգի որոշ հիվանդություններով (օր.՝ մալաբսորբցիայի համախտանիշով) հիվանդներին: Թերություններից են նաև ստամոքսի լորձաթաղանթի վրա որոշ դեղերի գրգռիչ ազդեցությունը և ազդեցության զարգացման դանդաղ հասունացումը:

Ներքին ընդունման ճանապարհով դեղերը նշանակվում են համակարգային (ռեզորբտիվ) և տեղային (այն դեղերը, որոնք աղիների լուսանցքից չեն կարող ներծծվել) ազդեցություն ստանալու նպատակով:

Ենթալեզվային և ենթալայտային ուղիներ – այս դեպքում ներծծումը տեղի է ունենում բավականին արագ: Դեղերը անմիջապես անցնում են համակարգային արյան շրջանառություն՝ շրջանցելով ստամոքս-աղիքային համակարգի ֆերմենտները և լյարդը: Այս ուղիները նախատեսված են լիպոֆիլ բարձրակտիվ դեղերի համար, որոնց դեղաչափերը փոքր են:

Ենթալեզվային և ենթալայտային ուղիներով դեղերը կիրառվում են համակարգային և տեղային ազդեցություն ստանալու համար:

Դուռդենալ ուղին հազվադեպ է կիրառվում: Այս դեպքում դեղը զոնդի միջոցով անմիջապես ներմուծվում է 12-մատնյա աղու խոռոչ:

Ուղիղ աղիքային ուղի (per rectum) – ուղիղ աղիքով ներմուծելիս դեղերի մի մասը անմիջապես ներծծվում է ստորին սիներակի համակարգ՝ շրջանցելով լյարդը, իսկ մյուս մասը դժներակային համակարգով անցնում է լյարդ, որտեղ և մասամբ կենսաձևափոխվում է: Այս դեպքում ներծծման արդյունավետությունը սահմանափակվում է փոքր մակերեսով և լորձաթաղանթի հետ շփման կարճատևությամբ: Ուղիղ աղիքով դեղերը կարելի է օգտագործել լուծույթների (հոգնա), մոմիկների, հատուկ ուղիղ աղիքային պատիճների միջոցով՝ ինչպես տեղային, այնպես էլ ռեզոբազդեցություն ստանալու նպատակով:

Դեղերի ներմուծման հարմարսողական ուղիներ

Ներարկումներ – ներարկման ամենատարածված ուղիներն են ներմաշկայինը, ենթամաշկայինը, միջմկանայինը և ներերակայինը: Դեղի ազդեցությունը առանձնապես արագ է զարգանում ներերակային, ավելի դանդաղ՝ միջմկանային և ենթամաշկային ներարկումների ժամանակ:

Ներարկման դեղածևերը պետք է լինեն մանրէագերծ, իզոտոնիկ, ֆիզիոլոգիական pH-ով, տեղային գրգռիչ ազդեցությունից զուրկ:

Ենթամաշկային չեն ներարկում անոթների արտահայտված կծկում առաջացնող դեղեր՝ հյուսվածքների մեռուկացումից խուսափելու նպատակով: Ենթամաշկային ներարկվող դեղի ծավալը չպետք է գերազանցի 2մլ, իսկ միջմկանայինը՝ 5 մլ-ը: **Ներերակային** կարելի է ներմուծել ավելի մեծ ծավալով հեղուկներ, ընդ որում ներմուծումը կարող է կատարվել դանդաղ՝ կաթիլային կամ արագ՝ շթային կամ կոտորակային ճանապարհներով: Ներերակային ներմուծում են միայն ջրային լուծույթներ, իսկ ենթամաշկային և միջմկանային՝ նաև յուղային: Ներերակային չի կարելի ներմուծել կախույթներ և յուղային լուծույթներ (էմբոլիայի վտանգ), արյան համակարգային մակարդում կամ հեմոլիզ առաջացնող դեղեր:

Միջմկանային կարելի է ներարկել նաև կախույթներ, որոնք յուղային լուծույթների նման ստեղծում են դեպոներ, ինչն ապահովում է ներմուծման տեղից դեղի դանդաղ ներծծում և երկարաձգված ազդեցություն:

Ներմաշկային ներարկումները հիմնականում կիրառվում են ախտորոշիչ, կոսմետիկ, ինչպես նաև տեղային անզգայացման նպատակներով:

Ներզարկերակային ներմուծումը թույլ է տալիս տվյալ զարկերակի անոթավորման շրջանում ստեղծել դեղի բարձր խտություն: Այս ճանապարհով երբեմն ներմուծում են հակաուռուցքային դեղեր, որոնց համակարգային թունայնության նվազեցման նպատակով սեղմում են երակները՝ դժվարացնելով արյան արտահոսքը տվյալ շրջանից: Ներզարկերակային ներարկում են նաև ռենտգեն-կոնտրաստային միացություններ, ինչը հնարավորություն է ընձեռնում որոշել ուռուցքի, թրոմբի, անոթի նեղացման կամ անևրիզմալի ճշգրիտ տեղակայումը:

Ներխոռոչային ներարկումների ամենալայն կիրառվող տարրատեսակներն են **ներհողային, ներթոքամզային, ներսրտապարկային,** ինչպես նաև **ներսրտային ներարկումները,** որոնք գերազանցապես կիրառվում են ինչպես ախտորոշիչ, այնպես էլ բուժիչ նպատակներով: **Ներսրտային ներմուծման** դեպքում համապատասխան դեղը անմիջականորեն ներ է մուծվում ձախ փորոքի խոռոչ՝ միայն սրտի հանկարծակի կանգի դեպքում:

Ենթակարծրենային, էպիդուրալ, սուբօքցիպիտալ ներմուծում – այս դեպքում դեղը անմիջապես ներմուծվում է ուղեղի թաղանթների տակ, կիրառում են այն դեպքում երբ դեղը արյուն-ուղեղային պատնեշով վատ է թափանցում: Ներմուծվող դեղի ծավալը պետք է լինի փոքր, որպեսզի չփոփոխվի ներգանգային ճնշումը (եթե ներմուծվում է 1մլ-ից ավելի ծավալով դեղ, նույն քանակության լիկվոր պետք է դուրս բերվի օրգանիզմից):

Բոլոր ներարկումների բացասական կողմերն են դրանց համեմատական բարդությունը, ինչը պահանջում է բուժանձնակազմի մասնակցություն, ինչպես նաև ցավոտությունը և դեղերի մանրեագերծ լինելու պահանջը:

Շնչառում (ինհալացիա) – այս ճանապարհով կարող են կիրառվել գազային նյութեր, հեշտ ցնդող հեղուկներ, ինչպես նաև աերոզուլեր: Ինհալացիոն ուղիով դեղերը ներմուծվում են ինչպես տեղային (օր.՝ հակաբորբոքային, բրոնխալայնիչ), այնպես էլ՝ ռեզորբտիվ ազդեցություն (օր.՝ ընդհանուր անզգայացում) ստանալու նպատակով: Ալվեոլների և մազանոթների շփման մեծ մակերեսը հնարավորություն է տալիս ստանալու դեղերի արագ համակարգային ազդեցություն: Ազդեցության արտահայտվածության աստիճանը կախված է ներշնչվող գազային խառնուրդում նյութի խտությունից: Ներծծման արագությունը կախված է

շնչառական ծավալից, ավելուների ակտիվ մակերեսից և դրանց թափանցելիությունից, ինչպես նաև արյան մեջ դեղի լուծելիությունից և արյունահոսքի արագությունից:

Ինհալյացիոն ուղիով դեղերի ներմուծման թերություններն են ճշգրիտ դեղաչափման դժվարությունը և շնչառական ուղիների լորձաթաղանթի վրա որոշ դեղերի անմիջական գրգռիչ ազդեցությունը:

Մաշկային ներմուծումը ապահովում է դեղերի տեղային (օր.՝ հակասնկային) և համակարգային ազդեցություն՝ չվնասված մաշկի միջոցով լիպոֆիլ դեղերի ներմուծում, որոնք թափանցում են արյան մեծ շրջանառություն:

Շատ դեղեր կիրառվում են նաև աչքի, ականջի, քթի կաթիլների ձևով՝ տեղային ազդեցություն ստանալու նպատակով:

Դեղերի ներծծումը

Ներմուծումից հետո դեղերի ներծծումը՝ կենսաբանական թաղանթների հաղթահարումն է, որի արդյունքում դեղը անցում են համակարգային արյան շրջանառություն:

Ներծծման արագությունը և ծավալը կախված է դեղերի ֆիզիկոքիմիական հատկություններից (լուծելիություն, մասնիկների չափեր, ագրեգատային հատկություն և այլն), խտությունից, ներծծող մակերեսից և անոթավորման աստիճանից:

Բջջաթաղանթներով դեղերի անցումը իրականանում է պասիվ և ակտիվ տեղափոխման մեխանիզմներով:

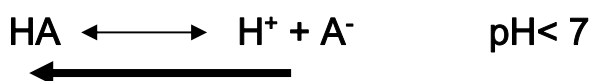
- Պասիվ տեղափոխման մեխանիզմներին են պատկանում՝ պասիվ դիֆուզիան, հեշտացված դիֆուզիան և ֆիլտրացիան, որոնք ընթանում են առանց էներգիայի ծախսի:

- Ակտիվ տեղափոխման մեխանիզմներին են պատկանում՝ ակտիվ փոխադրումը և պինոցիտոզը, որոնք ընթանում են էներգիայի ծախսով:

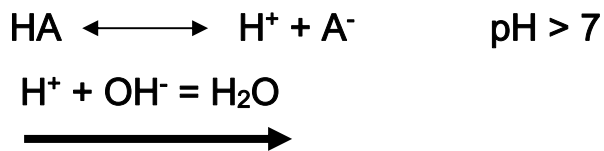
Պասիվ դիֆուզիան դեղերի անցումն է թաղանթներով՝ շնորհիվ լիպիդային երկշերտում վերջիններիս լուծման: Այս մեխանիզմով ներծծվում են լիպոֆիլ, չլիցքավորված դեղերը: Դիֆուզիայի շարժիչ ուժն է խտության աստիճանականությունը /գրադիենտը/ թաղանթներով դեղերի անցումն իրականանում է բարձր խտությունից ցածր խտության ուղղությամբ՝ մինչև թաղանթի երկու կողմերում խտությունների հավասարումը: Այս գործընթացն իրականանում է առանց էներգիայի օգտագործման: Դիֆուզիայի արագությունը ուղիղ համեմատական է դեղի լիպոֆիլությանը:

Դեղերի մեծամասնությունը թույլ էլեկտրոլիտներ են (թույլ թթուներ կամ թույլ հիմքեր), որոնք ներծծման միջավայրում դիսոցվում են: Հայտնի է, որ դիսոցումը դարձելի գործընթաց է, ինչը ենթադրում է միջավայրում ինչպես իոնների, այնպես էլ՝ չեզոք մոլեկուլների առկայություն: Քանի որ լիպիդային երկշերտով կարող են թափանցել միայն չեզոք մոլեկուլներ, ինչքան ցածր է էլեկտրոլիտների դիսոցման հաստատունը, այնքան ավելի բարձր է նրանց ներծծվելու հատկությունը: Իսկ դիսոցման հաստատունը կախված է էլեկտրոլիտի բնույթից (ֆիզիկոքիմիական հատկություններից) և միջավայրի pH-ից:

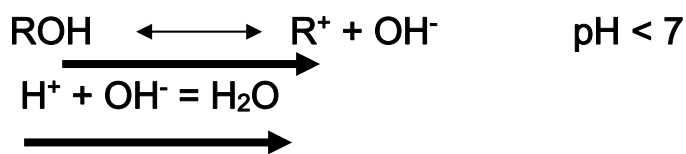
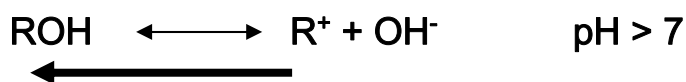
Այսպես, թույլ թթուների համար թթվային միջավայրում դիսոցման հավասարակշռությունը շեղված է ձախ՝ դեպի չեզոք մոլեկուլների առաջացումը, հետևապես, թույլ թթուները թթվային միջավայրից ավելի լավ են ներծծվում (օր.՝ ստամոքսից, բորբոքման օջախից, որտեղ զարգանում է ացիդոզ):



Հիմնային միջավայրում (աղիներ) թույլ թթուները հիմնականում գտնվում են իոնիզացված վիճակում, այդ իսկ պատճառով վատ են ներծծվում՝



Թույլ հիմքերի համար հիմնային միջավայրում հավասարակշռությունը շեղված է դեպի չեզոք մոլեկուլների առաջացման կողմը: Այդ իսկ պատճառով նման նյութերը լավ են ներծծվում հիմնային և վատ՝ թթվային միջավայրում:



Պասիվ դիֆուզիայի միջոցով չեզոք մոլեկուլների ներծծումը կախված է դրանց կազմի մեջ մտնող ֆունկցիոնալ խմբերի թթվահիմնային հատկություններից:

Չեչտացված դիֆուզիան դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ, որոնք, կապվելով դեղի հետ, տեղափոխում են վերջինիս բջջաթաղանթով՝ խտության գրադիենտի ուղղությամբ և առանց ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսի:

Ֆիլտրացիան բջջաթաղանթի ծակոտիներով և միջբջջային ճեղքերով դեղերի թափանցումն է լուծված վիճակում: Այս գործընթացը ևս իրականանում է առանց էներգիայի ծախսի: Ֆիլտրացիայի շարժիչ ուժերն են միջավայրի հիդրոստատիկ և օսմոտիկ ճնշումները: Այս մեխանիզմով

ներծծվում են ցածր մոլեկուլային զանգվածով հիդրոֆիլ միացությունները (օր.՝ միզանյութը, որոշ իոններ): Ֆիլտրացիան կախված է ծակոտիների և միջբջջային ճեղքերի չափերից, որոնք տարբեր հյուսվածքներում տարբեր են: Հետևապես, տարբեր հյուսվածքներից ներծծման աստիճանը տարբեր է: Այսպես, հիդրոֆիլ միացությունները վատ են ներծծվում աղիներից, որտեղ էպիթելի միջբջջային ծակոտիները շատ փոքր են և բացարձակապես չեն թափանցում ուղեղի մազանոթներից, որտեղ միջբջջային ծակոտիները բացակայում են:

Ակտիվ փոխադրումը դեղերի ներծծումն է հատուկ սպիտակուց-փոխադրիչների մասնակցությամբ: Դրանք, դեղի հետ կապվելով, վերջինիս տեղափոխում են բջջաթաղանթով: Այս գործընթացն ընթանում է ԱԵՖ-ի էներգիայի ծախսով: Փոխադրիչի հետ դեղի կապման գործընթացը դարձելի է և փոխադրումից հետո դեղ-սպիտակուց կոմպլեքսը դիսոցվում է, սպիտակուցն ազատվում է և տեղափոխում է դեղի այլ մոլեկուլ:

Ակտիվ փոխադրումը բնորոշվում է ընտրողականությամբ (որոշակի սպիտակուցներ կարող են կապել և տեղափոխել միայն որոշակի դեղեր), մրցակցության հնարավորությամբ (երկու դեղ կարող են մրցակցել միևնույն փոխադրիչ համակարգով տեղափոխվելու համար), հագեցվածությամբ (ակտիվ փոխադրումը դանդաղում է ազատ սպիտակուց-փոխադրիչների քանակի նվազմանը զուգահեռ), խտության գրադիենտի ուղղությանը հակառակ ընթանալու հնարավորությամբ և էներգիայի ծախսով (ակտիվ փոխադրման արագությունը իջնում է նաև այն դեպքում, երբ էներգետիկ պաշարները հյուծվում են):

Պինոցիտոզի ժամանակ տեղի է ունենում բջջաթաղանթի ներփքում՝ բշտիկի գոյացմամբ: Վերջինս լցված է հեղուկով, որը կարող է պարունակել կլանված բարձրամոլեկուլային միացություններ: Այնուհետև բշտիկը տեղափոխվում է բջջի հակառակ մակերես, որին հաջորդում է վերջինիս

արտազատումը բջից դուրս /էկզոցիտոզ/: Այս գործընթացը ևս պահանջում է էներգիա:

Դեղերի փոխադրումը բջջաթաղանթներով կարգավորվում է նաև հատուկ սպիտակուցների միջոցով, որոնք սահմանափակում են դեղերի ներծծումը և նպաստում օրգանիզմից դրանց դուրս բերմանը: Այս սպիտակուցներից է P-գլիկոպրոտեինը: Այն տեղակայված է ուղեղի մազանոթների էնդոթելային բջիջներում, աղիների լորձաթաղանթում, երիկամային խողովակներում, հեպատոցիտներում, ընկերքային և տեստիկուլյար բջիջներում և նշված բջիջներին պաշտպանում է օտարածին նյութերի ազդեցությունից:

Վերոնշյալ փոխադրող մեխանիզմներն ունեն համընդհանուր բնույթ և գործում են ոչ միայն դեղերի ներծծման, այլև տեղաբաշխման և արտազատման ժամանակ:

Դեղերի կենսամատչելիություն

Դեղերի կարևոր ֆարմակոկինետիկ բնորոշումներից է կենսամատչելիությունը՝ դեղի ներմուծված դեղաչափի այն մասը, որն անցում է արյան ընդհանուր շրջանառություն՝ անփոփոխ վիճակում: Քանակապես այն արտահայտվում է արյան մեջ անփոփոխ դեղի քանակության և դեղի ներմուծված քանակության հարաբերությամբ՝ արտահայտված տոկոսներով:

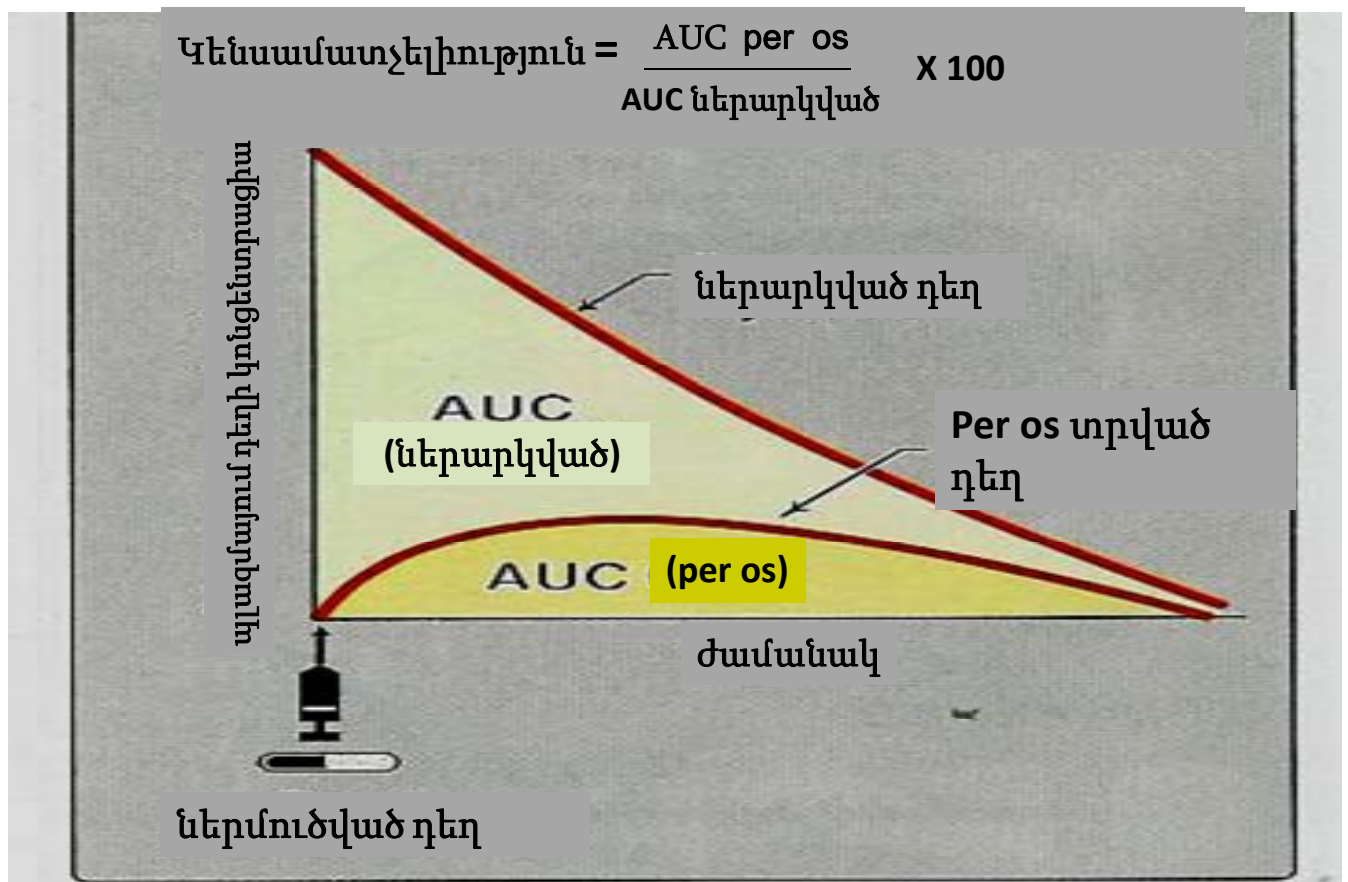
$$B = (D^*/D) \times 100\%,$$

որտեղ D^* – արյան մեջ չփոփոխված դեղի քանակությունն է, D – ներմուծված դեղի քանակությունը:

Դեղի կենսամատչելիությունը կախված է ներմուծման ուղուց (ներերակային ներմուծման դեպքում այն առավելագույնն է), դեղաձևից (ներքին ընդունման դեպքում լուծույթների, կախույթների

կենսամատչելիությունը ավելի բարձր է, քան՝ դեղահատերինը, դրաժեներինը), դեղերի ֆիզիկաքիմիական առանձնահատկություններից, ստամոքս-աղիքային համակարգի ֆերմենտների ակտիվությունից, լյարդային մետաբոլիզմից:

Կենսամատչելիության մասին դատում են մաև չափելով արյան մեջ դեղի խտության փոփոխության ժամանակային կախվածությունն արտահայտող կորի տակ ընկած մակերեսը (AUC):



Որոշում են նաև պլազմայուն առկա ազատ դեղի առավելագույն խտությունը (C_{max}) և այն ժամանակը, որն անհրաժեշտ է այդ խտության հասունացման համար (T_{max}):

Դեղերի տեղաբաշխում

Դեղերն արյունից տեղաբաշխվում են օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերում: Այս կամ այն հեղուկ միջավայրում դեղի առավելագույն տեղաբաշխման քանակական ցուցանիշն է տեղաբաշխման թվացյալ ծավալը (V_d): V_d արտացոլում է հեղուկի այն ենթադրյալ ծավալը, որում դեղը տեղաբաշխվում է հավասարաչափ՝ ստեղծելով պլազմայուն իր խտությանը հավասար խտություն՝

$V_d = D/C$, որտեղ D -ն օրգանիզմում դեղի ընդհանուր քանակն է, C -ն՝ դեղի խտությունը արյան պլազմայուն:

Եթե V_d կազմում է մոտ 3L, ապա դեղը գերազանցապես տեղաբաշխված է արյան պլազմայուն, երե V_d կազմում է մինչև 15L՝ դեղը գերազանցապես տեղաբաշխված է արյան պլազմայուն և արտաբջջային հեղուկում, իսկ եթե V_d 15L-ից բարձր է՝ ապա դեղը գերազանցապես տեղաբաշխված է ներբջջային հեղուկում:

Արյունից դեպի հյուսվածքներ դեղի թափանցման գործընթացը կախված է՝

- *հյուսվածքներում արյունահոսքի արագությունից* – ներերակային ներարկման դեպքում սկզբնական ժամանակահատվածում դեղի առավելագույն խտություն ստեղծվում է այն օրգաններում, որոնք ունեն առատ անոթավորում (գլխուղեղ, սիրտ, լյարդ, երիկամներ, թոքեր, ներզատիչ գեղձեր): Դեղերը ավելի դանդաղ են տեղաբաշխվում այն օրգաններում, որոնք ունեն սակավ անոթավորում, օր.՝ ճարպային հյուսվածք, մաշկ:

- **դեղերի լիպոֆիլությունից** – դեղերի մեծամասնությունը բավական հեշտ անցնում է մազանոթների պատով, բացառություն են կազմում միայն արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ կապված դեղերը: Հիդրոֆիլ դեղերը, անցնելով մազանոթների պատի միջբջջային ճեղքերով, հայտնվում են ինտերստիցիալ հեղուկում, որտեղից բջջաթաղանթների սպիտակուցաֆոսֆոլիպիդային թաղանթներով կարող են անցնել միայն համապատասխան փոխադրիչների մասնակցությամբ, այսինքն, հիդրոֆիլ դեղերը հիմնականում տեղաբաշխվում են անհավասարաչափ, արյան պլազմայում և ինտերստիցիալ հեղուկում: Լիպոֆիլ դեղերը հեշտությամբ անցնում են թե՛ անոթների էնդոթելով, թե՛ բջջաթաղանթներով և տեղաբաշխվում են հավասարաչափ:

- **արյուն-հյուսվածքային պատնեշներից**, որոնք դեղերը պետք է հաղթահարեն: Դրանց են պատկանում մազանոթների պատերը, արյուն-ուղեղային, արյուն-ակնաային, ընկերքային պատնեշները:

Շատ դեղերի անցումը արյուն-ուղեղային պատնեշով դժվարացած է, ինչը պայմանավորված է ուղեղի մազանոթների կառուցվածքային առանձնահատկություններով: Ի տարբերություն այլ օրգանների՝ գլխուղեղի մազանոթներում բացակայում են միջբջջային ճեղքերը: Գլխալ բջիջներն արտաքինից պատում են ուղեղային մազանոթները՝ ստեղծելով լրացուցիչ լիպիդային թաղանթ: Հետևապես, այստեղ գործում են ներծծման միայն երկու մեխանիզմները՝ պասիվ դիֆուզիան և ակտիվ տրանսպորտը:

Հիդրոֆիլ բևեռացված դեղերը վատ են անցնում արյուն-ուղեղային պատնեշով, իսկ լիպոֆիլ նյութերը՝ հեշտությամբ:

Արյուն-ուղեղային պատնեշով դեղերի անցումը սահմանափակվում է նաև այստեղ առկա ֆերմենտային պատնեշի միջոցով: Այն ներկայացված է

մազանոթների պատերում տեղակայված ֆերմենտներով, որոնք, քայքայելով տարբեր միացություններ, սահմանափակում են վերջիններիս մուտքը գլխուղեղ:

Ակն-արյունային պատնեշը առանձնացնում է մազանոթային արյունը ներակնային հեղուկից: Այս պատնեշով հեշտությամբ ներթափանցում են լիպոֆիլ դեղերը:

Ընկերքային պատնեշն առանձնացնում է մոր և պտղի արյան շրջանառությունները: Ընկերքային պատնեշով կարող են անցնել սպիտակուցների հետ չմիացած լիպոֆիլ դեղեր, մինչդեռ խիստ բևեռացված միացությունները պտղի արյունահոսք հիմնականում չեն անցնում: Ընկերքային պատնեշով դեղերի տեղափոխման մեխանիզմներն են պասիվ դիֆուզիան, հեշտացված դիֆուզիան, ակտիվ փոխադրումը, պինոցիտոզը: Ընկերքային պատնեշի թափանցելիությունն ավելի բարձր է, քան արյուն-ուղեղային և ակն-արյունային պատնեշերինը:

Դեղերի պահեստավորում

Օրգանիզմում շրջանառող դեղերը, մասամբ կապվելով, առաջացնում են արտաբջջային և ներբջջային դեպոներ /պահեստներ/: Արտաբջջային դեպոներից են արյան պլազմայի սպիտակուցները, որոնց հետ մի շարք դեղեր բավականաչափ լավ են կապվում, ընդ որում այս վիճակում դեղերը ակտիվ չեն, չեն կարող անցնել կենսաբանական պատնեշներով, հասնել իրենց թիրախներին և արտազատվել: Արտաբջջային դեպոներից են նաև շարակցական և ոսկրային հյուսվածքները:

Որոշ դեղեր մեծ քանակներով կարող են կուտակվել բջջային դեպոներում՝ կապվելով սպիտակուցների, նուկլեոպրոտեիդների և ֆոսֆոլիպիդների հետ: Այս տեսակետից հատուկ հետաքրքրություն է

ներկայացնում ճարպային հյուսվածքը, որտեղ կարող են կուտակվել լիպոֆիլ դեղերը:

Դեղերի պահեստավորումը, որպես կանոն, տեղի է ունենում դարձելի կապերի առաջացմամբ: Հյուսվածքային դեպոններում գտնվելու ժամանակը տարբեր դեղերի համար խիստ տարբեր է: Պահեստավորումն ուղեկցվում է դեղերի ազդեցության տևողության երկարացմամբ, բացի այդ կարող է նպաստել տարբեր կողմնակի ազդեցությունների զարգացմանը:

Դեղերի էլիմինացիա

Էլիմինացիան կենսաձևափոխման և/կամ արտազատման ճանապարհներով դեղերի կամ նրանց մետաբոլիտների հեռացումն է օրգանիզմից:

Դեղերի կենսաձևափոխում

Կենսաձևափոխումը (դեղերի մետաբոլիզմ) օրգանիզմի ֆերմենտների ազդեցությամբ դեղերի քիմիական վերափոխումն է, որի արդյունքում դրանք վերածվում են օրգանիզմից հեշտությամբ հեռացող միացությունների: Ըստ էության, կենսաձևափոխման արդյունքում լիպոֆիլ դեղերը վեր են ածվում ավելի հիդրոֆիլ միացությունների, ինչի արդյունքում թուլանում է երիկամային խողովակներից դրանց հետներծծումը: Օրգանիզմից առանց փոփոխման հեռանում են միայն բարձր հիդրոֆիլությամբ օժտված դեղերը, իսկ լիպոֆիլ դեղերից՝ ինհալյացիոն անզգայացնողները:

Դեղերի կենսաձևափոխման մեջ կարևորագույն դեր են խաղում լյարդի միկրոսոմալ ֆերմենտները, որոնք զուրկ են սուբստրատային ընտրողականությունից և իրականացնում են տարբեր կառուցվածքի լիպոֆիլ դեղերի քիմիական վերափոխումը: Հիդրոֆիլ դեղերի կենսաձևափոխումն իրագործում են լյարդի, աղիների, թոքերի,

երիկամների ոչ միկրոսոմալ, ինչպես նաև արյան պլազմայի ֆերմենտները:

Կենսաձևափոխման արդյունքում հնարավոր են դեղերի դեղաբանական ակտիվության հետևյալ փոփոխությունները՝

- դեղերի մեծամասնությունը լիովին կամ մասամբ կորցնում է իրենց դեղաբանական ակտիվությունը, այսինքն, սահմանափակվում է դեղի ազդեցության տևողությունը
- կենսաձևափոխման ընթացքում կարող են առաջանալ ավելի ակտիվ արգասիքներ, որոնց ակտիվությունը կարող է գերազանցել ներմուծվող դեղի ակտիվությանը
- որոշ դեղեր, ինքնին օժտված չլինելով դեղաբանական ակտիվությամբ, կենսաձևափոխման արդյունքում վերածվում են են ակտիվ արգասիքների (նմանատիպ դեղերը կոչվում են նախադեղեր)
- եզակի դեպքերում կենսաձևափոխումը կարող է բերել բարձր թունայնությամբ արգասիքների առաջացման, դեղի ազդեցության բնույթի փոփոխության, ինչպես նաև մեկ ակտիվ միացությունից մյուսի առաջացման:

Տարբերում են կենսաձևափոխման գործընթացի երկու փուլ՝

- նյութափոխանակային ձևափոխում (ոչ սինթետիկ կամ I փուլի ռեակցիաներ), ինչի արդյունքում դեղերը ենթարկվում են օքսիդացման, վերականգնման, հիդրոլիզի, ցիկլացման, դեցիկլացման
- կոնյուգացիա (սինթետիկ կամ II փուլի ռեակցիաներ), ինչի արդյունքում դեղերը կամ առաջին փուլից գոյացած իրենց մետաբոլիտները ենթարկվում են գլյուկուրոնացման,

մեթիլացման, ացետիլացման, սուլֆատացման, ինչպես նաև կարող են միանալ գլիցինին և գլյուտաթիոնին:

Որոշ դեղեր կարող են փոխել այլ դեղերի նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվությունը: Այն դեղերը, որոնք ընկճում են դեղերի նյութափոխանակությանը մասնակցող ֆերմենտների ակտիվությունը կոչվում են կենսաձևափոխման ընկճողներ, իսկ վերոհիշյալ ֆերմենտների ակտիվությունը բարձրացնող դեղերը կոչվում են կենսաձևափոխման մակածիչներ:

Դեղերի արտազատում

Դեղերի արտազատումն իրականանում է մեզի, լեղու (կղանքի), արտաշնչվող օդի, թքի, քրտինքի և մայրական կաթի միջոցով:

1) Մեզի միջոցով դեղերի կամ դրանց արգասիքների արտազատումը իրականանում է կծիկային քամազատման (ֆիլտրացիա), խողովակային հետներծծման և սեկրեցիայի միջոցով:

Կծիկային քամազատման արագություն (GFR – glomerular filtration rate): Սովորական մազանոթների համեմատ՝ կծիկային մազանոթների ծակոտիները ավելի լայն են: Բոլոր ազատ, սպիտակուցների հետ չկապված, ոչ մեծ մոլեկուլային կշռով ինչպես հիդրոֆիլ, այնպես էլ լիպոֆիլ միացությունները այստեղ ենթարկվում են ֆիլտրման: Բարձրամոլեկուլային միացությունները չեն ենթարկվում ֆիլտրման: Ֆիլտրման գործընթացի արդյունավետությունը կախված է արյան պլազմայում դեղի խտությունից, արյան օսմոտիկ ճնշումից և երիկամային արյունահոսքի արագությունից:

խողովակային հետներծծում – ֆիլտրման ենթարկված լիպոֆիլ միացություններն կարող են հետներծծվել դեպի արյուն: Ռեաբսորբցիան ընթանում է երիկամային խողովակներում՝ պասիվ դիֆուզիայի միջոցով: Չետներծծման գործընթացը շատ դեպքերում կախված է խողովակային

հեղուկի pH-ից: Նորմայում մեզի pH-ը տատանվում է 5-8 սահմաններում: Ինչպես արդեն նշվել է, թույլ հիմքերը ավելի լավ են ներծծվում թույլ հիմնային միջավայրից, հետևապես թթվային pH-ի պայմաններում դրանց արտազատումը կլինի ավելի արտահայտված: Եվ հակառակը, մեզի հիմնային միջավայրում օրգանիզմից հեշտությամբ կհեռանան թթվային միացությունները:

խողովակային սեկրեցիա – իրականում է պրոքսիմալ խողովակներում, ակտիվ փոխադրման միջոցով՝ փոխադրիչ սպիտակուցների մասնակցությամբ: Ընդ որում, տարբեր դեղեր կարող են միմյանց հետ մրցակցել նույն փոխադրիչի համար, այսինքն՝ մի դեղի առկայությունը կարող է ընկճել այլ դեղերի սեկրեցիան:

2) Լեղու միջոցով դեղերը արտազատվում են ֆիլտրման և ակտիվ սեկրեցիայի մեխանիզմներով: Արդյունքում տվյալ դեղը հայտնվում է աղիներում, որտեղից արտազատվում է կղանքով կամ կրկին ենթարկվում է հետներծծման՝ մասնակցելով էնտերոհեպատիկ շրջանառությանը:

3) Դեղերի արտազատումը կարող է իրականանալ նաև թոքերով (զազային և հեշտ ցնդող նյութեր), թքա-, քրտնա- և արցունքագեղձերով, լակտացիայի շրջանում՝ նաև կաթնագեղձերով:

Դեղերի էլիմինացիայի արագությունը քանակապես բնորոշվում է մի քանի ցուցանիշներով, որոնցից ամենակարևորներն են կիսադուրսբերման ժամանակը ($T_{1/2}$), էլիմինացիայի արագության հաստատունը (K_{elim}) և քլիրենսը (մաքրումը - Cl):

Կիսադուրսբերման ժամանակն այն ժամանակն է, որի ընթացքում արյան պլազմայում դեղի խտությունը նվազում է կիսով չափ: Այս ցուցանիշն օգնում է ընտրելու դեղի անհրաժեշտ դեղաչափը և ընդունման հաճախականությունը՝ արյան պլազմայում դեղի կայուն խտության պահպանման համար:

Էլիմինացիայի արագության հաստատունն արտացոլում է օրգանիզմից դեղի արտազատման արագությունը:

Քլիրենսը արյան պլազմայի այն ծավալն է, որն ամբողջովին մաքրվում է դեղից միավոր ժամանակում:

Դեղերի մեծամասնությունը ենթարկվում է առաջին կարգի կինետիկայի օրենքներին: Այս դեպքում էլիմինացիայի արագությունը ժամանակի ընթացքում հաստատուն չէ, բայց ուղիղ համեմատական է պլազմայում դեղի խտությանը: Առաջին կարգի կինետիկա գործընթացների ժամանակ դեղի ցանկացած խտության դեպքում $T_{1/2}$ -ը հաստատուն մեծություն է:

Եթե էլիմինացիայի արագությունը կախված չէ արյան պլազմայում դեղի խտությունից (օր.՝ էլիմինացիայի արագության մեծացումը սահմանափակված է մետաբոլիզմին մասնակցող ֆերմենտի քանակով), ապա էլիմինացիան տեղի է ունենում ըստ զրոյական կարգի կինետիկայի օրենքների: Այդ դեպքում էլիմինացիայի արագությունը հաստատուն է, իսկ $T_{1/2}$ -ը՝ ոչ:

Ֆարմակոդինամիկա

Ֆարմակոդինամիկան ուսումնասիրում է դեղերի ազդեցության մեխանիզմները, ինչպես նաև կենսաբանական էֆեկտները:

Դեղի ազդեցությամբ օրգանիզմում դիտարկվող տեղաշարժերը կոչվում են դեղերի էֆեկտներ, իսկ տվյալ էֆեկտի զարգացման եղանակը՝ ազդեցության մեխանիզմ:

Դեղերի ազդեցության մեխանիզմները

Դեղերի ազդեցության թիրախ կարող են հանդիսանալ ֆերմենտները, ընկալիչները, իոնային մղանցքները, տրանսպորտային համակարգերը, գեները, և այլն: Բացի այդ դեղերի ազդեցությունը կարող է հիմնված լինել նաև դեղերի ֆիզիկոքիմիական հատկությունների վրա:

Ելնելով վերոնշյալից՝ դեղերի ազդեցությունը կարող է իրականանալ հետևյալ մեխանիզմներով.

1. **Ֆիզիկոքիմիական մեխանիզմ** – հիմնված է դեղերի ֆիզիկոքիմիական հատկությունների վրա, ինչպիսիք են ադսորբող հատկությունը, օսմոտիկ ակտիվությունը, ռադիոակտիվությունը և այլն:
2. **Քիմիական մեխանիզմ** – իրագործվում է դեղերի կողմից արտաբջջային պարզ քիմիական վերափոխումների միջոցով, որոնց թվին են պատկանում չեզոքացման ռեակցիաները (օր.՝ ստամոքսի աղաթթվի չեզոքացումը), թթվայնացումը կամ հիմնայնացումը (օր.՝ պլազմայի բուֆերային համակարգի հետ փոխազդեցությունը, կամ մեզի pH-ի փոփոխումը), օքսիդացումը (հերբիցիդների, ալկալոիդների ապակտիվացում), կոնպլեքսագոյացումը (ծանր մետաղների կապում):
3. **Ֆերմենտային մեխանիզմ** – հիմնված է դեղերի կողմից օրգանիզմում բիոքիմիական վերափոխումները կատալիզող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխման վրա: Ֆերմենտների ակտիվությունը բարձրացնող դեղերը կոչվում են խթանիչներ: Դեղի կողմից ֆերմենտի ակտիվության բարձրացումն իրականանում է համապատասխան սուբստրատի նկատմամբ ֆերմենտի խնամակցության բարձրացման կամ էլ ֆերմենտի նոր մոլեկուլների սինթեզի (ֆերմենտների մակածում) շնորհիվ: Ֆերմենտներին ապակտիվացնող դեղերը կոչվում են ընկճողներ (օր.՝ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերն ընկճում են ՑՕԳ ֆերմենտի ակտիվությունը): Ընկճումը կարող է լինել ոչ սպեցիֆիկ, երբ դեղի ազդեցությամբ տեղի է ունենում բոլոր ֆերմենտների սպիտակուցների բնափոխում, որոնց հետ շփվում է տվյալ դեղը: Ընկճումը համարվում է սպեցիֆիկ, երբ դեղը, ընտրողաբար միանալով որոշակի ֆերմենտների հետ և ընկճում է նրանց: Սպեցիֆիկ ընկճումը իր հերթին լինում է մրցակցային և ոչ մրցակցային: Մրցակցային ընկճումը կարող է լինել

դարձելի և անդարձելի: Դարձելի, մրցակցային ընկճման դեպքում դեղը և ընդերածին նյութը մրցակցում են միմյանց հետ ֆերմենտի նույն կատալիտիկ կենտրոնի հետ միացման համար, սակայն ընդերածին սուբստրատի բավարար խտության դեպքում այն նորից կարող է դուրս մղել դեղը ֆերմենտից և կապվելով ֆերմենտի հետ, վերականգնել վերջինիս ակտիվությունը: Ոչ դարձելի մրցակցային ընկճման դեպքում դեղը և ընդերածին նյութը նորից մրցակցում են միմյանց հետ ֆերմենտի նույն կատալիտիկ կենտրոնի հետ միացման համար, սակայն այս դեպքում դեղի և ֆերմենտի միջև ստեղծվող կապը այնքան ամուր է (կովալենտ կապ) կամ դեղի ֆերմենտի նկատմամբ խնամակցությունը այնքան բարձր է, որ ընդերածին նյութը ի վիճակի չէ դուրս մղելու դեղին և ֆերմենտատիվ ակտիվությունը հնարավոր է վերականգնել միայն ֆերմենտի նոր մուլեկուլների սինթեզից հետո: Ոչ մրցակցային ընկճման դեպքում դեղը միանում է ֆերմենտի ալոստերիկ կենտրոնի հետ՝ իջեցնելով ֆերմենտի խնամակցությունը ընդերածին նյութի նկատմամբ:

Ընկալիչային մեխանիզմ – իրագործվում է սպեցիֆիկ ընկալիչների հետ դեղերի ընտրողաբար միացման միջոցով: Ընկալիչները բջիջների ակտիվ բաղադրատարրեր են, որոնց հետ ընդերածին նյութի կամ դեղի փոխազդեցության դեպքում տեղի են ունենում ընկալիչի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ և մեկնարկվում է բիոքիմիական և ֆիզիոլոգիական վերափոխումների կասկադ, ինչն ի վերջո հանգեցնում է ֆիզիոլոգիական պատասխանի (ընդերածին նյութի դեպքում) կամ դեղաբանական էֆեկտի զարգացման (դեղի դեպքում): Այն նյութերը, որոնք օժտված են խնամակցությամբ (աֆինիտետ) և հետևաբար կարող են ընտրողաբար կապվել որոշակի ընկալիչների հետ կոչվում են լիգանդներ:

Ընկալիչները լինում են թաղանթային (բջջի մակերեսին) և ներբջջային (ցիտոպլազմայում, կորիզում): Ընկալիչի հիմնական ֆունկցիան է սպեցիֆիկ լիգանդի մոլեկուլի ճանաչումը և ազդանշանի փոխանցումը՝ հետագա բջջային պատասխանի զարգացմամբ: Ընկալիչներն ունեն ճանաչող դոմեն և էֆեկտոր դոմեն, որտեղ և տեղի են ունենում ընկալիչի ակտիվացմանը և հետագա պատասխանի ձևավորմանը հանգեցնող փոփոխությունները: Ճանաչող դոմենից էֆեկտորին ազդանշանի հաղորդման մեխանիզմից կախված՝ տարբերում են ընկալիչների 4 տարրատեսակ՝

➤ ***Իոնային անցուղիների հետ համակցված ընկալիչներ:***

Թաղանթային ընկալիչներ են, որոնց հետ դեղի միացման դեպքում ազդանշանային մոլեկուլի միջոցով տեղի են ունենում տարբեր իոնային անցուղիների թափանցելիության փոփոխություններ, ինչի արդյունքում փոխվում է թաղանթային պոտենցիալը (լիգանդ – կախյալ իոնային անցուղիներ):

➤ ***Ֆերմենտների հետ համակցված ընկալիչներ:***

Թաղանթային ընկալիչներ են՝ կազմված արտաբջջային ճանաչող և ներբջջային կատալիտիկ դոմեններից: Կատալիտիկ դոմենն օժտված է ֆերմենտատիվ, հիմնականում՝ թիրոզինկինազային ակտիվությամբ: Ազդանշանային մոլեկուլները, կապվելով ընկալիչի հետ, ակտիվացնում են թիրոզինկինազը, ինչի ազդեցությամբ տեղի է ունենում ներբջջային սպիտակուցների ֆոսֆորիլացում և դրանց ակտիվության փոփոխություն:

➤ *G-սպիտակուցների հետ համակցված ընկալիչներ:*

Թաղանթային ընկալիչներ են, որոնցից ազդանշանի հաղորդումը դեպի էֆեկտոր միջնորդավորված է GTP-ակտիվացվող սպիտակուցներով (G-սպիտակուցներ): G-սպիտակուցները բաղկացած են 3 ենթամիավորներից (α , β , γ) և հիմնականում միմյանցից տարբերվում են α -ենթամիավորներով: կախված α - ենթամիավորից տարբերում են G_s -, G_i -, G_o -, G_q -սպիտակուցներ: Ոչ ակտիվ վիճակում G-սպիտակուցի α -ենթամիավորը միացած է GDP-ի հետ: Լիզանդի հետ ընկալիչի միացումից հետո, G-սպիտակուցի α -ենթամիավորը ազատվում է GDP-ից, ինչը հնարավորություն է տալիս α -ենթամիավորին միանալու GTP-ի հետ: Արդյունքում G-սպիտակուցից ճեղքվում է α -ենթամիավորը GTP-ի հետ միասին: α -GTP կոմպլեքսը կախված α -ենթամիավորից կարգավորում է կամ ադենիլատցիկլազի, կամ ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվությունը կամ իոնային անցուղիների անցանելիությունը: Ազդանշանն ավարտվում է GTP-ի հիդրոլիզով, ինչի արդյունքում առաջանում է G-սպիտակուց α -ենթամիավոր - GDP ելակետային ոչ ակտիվ կոմպլեքսը:

G-սպիտ.	Թիրախը և ազդանշանային ուղին
G_s	Ադենիլատցիկլազի ակտիվացում \rightarrow ցԱՄՖ խտության բարձրացում Ca^{2+} - ական անցուղիների բացում
G_i	Ադենիլատցիկլազի ընկճում \rightarrow ցԱՄՖ խտության նվազում

	K ⁺ -ական անցուղիների բացում
G _o	Ca ²⁺ - ական անցուղիների փակում
G _q	Ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացում→ ինոզիտոլեռֆոսֆատի և դիացիլգլիցերոլի քանակի շատացում

Ադենիլատցիկլազի ակտիվացումը հանգեցնում է ԱԵՖ-ից երկրորդային մեսենջեր gԱՄՖ-ի գոյացմանը: Վերջինս ակտիվացնում է պրոտեինկինազ A-ն (PKA), որն էլ ֆոսֆորիլացնում և փոխում է բազմաթիվ ֆերմենտների, իոնային անցուղիների, փոխադրիչ և կառուցվածքային սպիտակուցների ակտիվությունը:

Ֆոսֆոլիպազ C-ի ակտիվացումը հանգեցնում է թաղանթային ֆոսֆոլիպիդների հիդրոլիզի, ինչի արդյունքում առաջանում են երկրորդային մեսենջերներ ինոզիտոլեռֆոսֆատը (IP₃) և դիացիլգլիցերոլը (DAG): IP₃-ը նպաստում է ներբջջային պահեստներից Ca²⁺ իոնների արտահանմանը ցիտոպլազմա, իսկ DAG-ը, Ca²⁺ իոնների առկայության պայմաններում, բարձրացնում է պրոտեինկինազ C-ի (PKC) ակտիվությունը: Բացի այդ, ցիտոպլազմային Ca²⁺ իոնները, միանալով կալմոդուլինի հետ, առաջացնում են Ca²⁺ - կալմոդուլին կոմպլեքսը (CAM): PKC-ն և CAM-ը մասնակցում են բջջային այնպիսի պատասխանների իրականացմանը, ինչպիսիք են կծկումը, սեկրեցիան և այլն:

Ակտիվացած G-սպիտակուցները կարող են բացել կամ փակել նատրիումական, կալցիումական և կալիումական իոնների մղանցքները:

Սովորաբար մեկ ընկալիչը կարող է համակցված լինել մի քանի G-սպիտակուցների, իսկ յուրաքանչյուր G-սպիտակուցը՝ մի

քանի ֆերմենտների կամ իոնային անցուղիների հետ, ինչի արդյունքում տեղի է ունենում էֆեկտի ուժեղացում՝ ամպլիֆիկացիա:

➤ **ԴՆԹ-ի տրանսկրիպցիան կարգավորող ընկալիչները** ներբջջային ընկալիչներ են, որոնք, կապվելով լիզանդի հետ, փոփոխում են ֆունկցիոնալ ակտիվ սպիտակուցների սինթեզը:

4. **Իոնային մեխանիզմ** – դեղերն անմիջականորեն կարող են փոխազդել պոտենցիալ- կախյալ իոնային անցուղիների հետ և փոխել իոնային հոսքերը: Նմանատիպ դեղերին են պատկանում Ca^{2+} -ական, Na^{+} -ական և K^{+} -ական անցուղիներն ակտիվացնող և պաշարող դեղերը:
5. **Գեոնային մեխանիզմ**, որոշ դեղեր կարող են ուժեղացնել, թուլացնել կամ դադարեցնել այն գեների էքսպրեսիան, որոնց ախտածագումնաբանական նշանակությունն ապացուցված է:
6. **Փոխադրիչային մեխանիզմ** – որոշ դեղեր կարող են ներգործել փոխադրիչ սպիտակուցների վրա, որոնք բջջաթաղանթով փոխադրում են ընդերածին բևեռացած մոլեկուլներ, իոններ կամ փոքր հիդրոֆիլ նյութեր:

Դեղերի դասակարգումն ըստ ընկալիչների հետ միացման բնույթի

Ընկալիչների հետ կապվելու դեղի ունակությունը կոչվում է խնամակցություն՝ աֆինիտետ: Դեղի միացումը ընկալիչների հետ՝ դեղ-ընկալիչ կոմպլեքսի առաջացումով, իրականանում է տարբեր բնույթի քիմիական կապերի առաջացմամբ, ինչպիսիք են կովալենտ, ջրածնային, իոնային, վան-դեր-վալսյան, դիպոլ-դիպոլային կամ իոն-դիպոլային փոխազդեցության տարրատեսակները: Կովալենտ կապի առկայության

պայմաններում դեղ-ընկալիչ կոմպլեքսը շատ կայուն է, չի դիսոցվում և դեղի ազդեցությունը անդարձելի է: Այլ բնույթի կապերի առկայության պայմաններում դեղ-ընկալիչ կոմպլեքսը ժամանակի ընթացքում դիսոցվում է, կոմպլեքսի կայունությունը արտահայտվում է դիսոցման հաստատունով՝ K_d (դեղանյութի այն խտությունն է, որի պայմաններում ընկալիչների կեսը կապված են դեղի հետ): Որքան K_d փոքր է, այնքան բարձր է դեղի խնամակցությունը տվյալ ընկալիչի նկատմամբ:

Ընկալիչի հետ դեղի միացումը կարող է ուղեկցվել ընկալիչի կոնֆորմացիոն փոփոխություններով, որին հաջորդում է ընկալիչի ակտիվացումը և որոշակի էֆեկտի զարգացումը: Այս դեպքում դեղն օժտված է ներքին ակտիվությամբ: Որոշ դեպքերում դեղի միացումը ընկալիչի հետ չի զուգորդվում ընկալիչի ակտիվացմամբ (դեղը օժտված չէ ներքին ակտիվությամբ):

Ըստ խնամակցության և ներքին ակտիվության ցուցաբերման դեղերը դասակարգվում են՝

- **Ազոնիստներ** (համազդիչ, միմետիկ)՝ խնամակցությամբ և ներքին ակտիվությամբ օժտված միացություններ են: Դրանք միանում են ընկալիչի ակտիվ կենտրոնի հետ, ակտիվացնում են ընկալիչը և առաջացնում են ընդերածին լիգանդի ազդեցությանը համանման էֆեկտ: Տարբերում են լրիվ ազոնիստներ, որոնք առաջացնում են առավելագույն էֆեկտ և մասնակի ազոնիստներ, որոնք առաջացնում են ենթաառավելագույն էֆեկտ: Մասնակի ազոնիստների ներքին ակտիվության համեմատ՝ լրիվ ազոնիստների ներքին ակտիվությունն ավելի բարձր է: Գոյություն ունեն նաև ինվերս ազոնիստներ, որոնք, կապվելով ընկալիչի հետ, առաջացնում են հայտնի ազոնիստի ազդեցությանը ճիշտ հակառակ էֆեկտ:

- **Անտազոնիստներ** (ներհակորդներ, պաշարիչներ, լիտիկներ)՝ միացություններ են, որոնք օժտված են խնամակցությամբ, բայց զուրկ են ներքին ակտիվությունից, չեն ակտիվացնում ընկալիչը: Սրանք կանխում են ազոնիստի միացումը ընկալիչի հետ, հետևապես և ազոնիստով պայմանավորված էֆեկտի զարգացումը: Ներհակորդների K_d -ն ավելի փոքր է, այսինքն, ընկալիչի նկատմամբ խնամակցությունն ազոնիստների համեմատ ավելի բարձր է: Տարբերում են մրցակցային և ոչ մրցակցային անտազոնիստներ: Մրցակցային ներհակորդը դարձելիորեն կապվում է ընկալիչի ակտիվ կենտրոնի հետ, ոչ մրցակցային ներհակորդը կամ կապվում է ընկալիչի ակտիվ կենտրոնի հետ անդարձելի կամ էլ՝ կապվում է ալոստերիկ կենտրոնի հետ՝ կանխելով ընկալիչի ակտիվացումը:
- **Ազոնիստ** - **անտազոնիստներ**՝ միացություններ են, որոնք ընկալիչների մի տարրատեսակը ակտիվացնում են, մյուսը՝ արգելակում:

Կախված դեղերով ընկալիչների կապման տևողությունից, ինչպես նաև տարբեր ֆիզիոլոգիական գործոնների ազդեցությունից՝ կարող են ի հայտ գալ ընկալիչների ակտիվության փոփոխություններ, այսինքն՝ ռեցեպցիայի գործընթացը (ընկալիչների հետ կապումը) ենթարկվում է կարգավորման: Ազոնիստների խիստ երկարատև ազդեցության պայմաններում նկատվում է ռեցեպցիայի նվազում, իսկ անտազոնիստների երկարատև կիրառման դեպքում՝ ռեցեպցիայի ուժեղացում: Ռեցեպցիայի փոփոխություններն իրականանում են ընկալիչների քանակության (պակասում - “down regulation”, ավելացում - “up regulation”) կամ զգայունության (բարձրացում - սենսիտիզացիա, նվազում - դեսենսիտիզացիա) փոփոխման շնորհիվ: Ընկալիչների

զգայունության փոփոխությունները պայմանավորված են իրենց կոնֆորմացիոն փոփոխություններով, ինչպես նաև ազդանշանի ամպլիֆիկացիայի փոփոխմամբ:

Դեղերի ազդեցության տեսակները

Ըստ առաջացրած տեղաշարժերի բնույթի տարբերում են դեղերի ազդեցության հետևյալ տեսակները՝

- *խթանող ազդեցություն*, որը բնորոշվում է մասնագիտացված բջիջների ֆունկցիայի ընտրողական ուժեղացմամբ: Գերխթանումը կարող է հանգեցնել ֆունկցիայի ընկճման:
- *արգելակող ազդեցություն*, որը բնորոշվում է մասնագիտացված բջիջների ֆունկցիայի թուլացմամբ:

Ըստ ազդեցության դարձելիության տարբերում են՝

- *դարձելի ազդեցություն*, որը պայմանավորված է համապատասխան թիրախների հետ անկայուն քիմիական կապերի առաջացմամբ
- *անդարձելի ազդեցություն*, որը պայմանավորված է համապատասխան թիրախների հետ կայուն կովալենտ կապերի առաջացմամբ: Անդարձելի ազդեցությամբ օժտված միացություններին բնորոշ է բարձր թունայնություն:

Ըստ ազդեցության ընտրողականության տարբերում են՝

- *ընտրողական ազդեցություն*, որը պայմանավորված է որոշակի օրգանի կամ օրգան-համակարգի ֆունկցիաների վրա դեղի ազդեցությամբ: Ընտրողական ազդեցության հիմքում ընկած է որոշակի ընկալիչների հետ դեղի ընտրողական միացումը, ինչպես նաև առանձին հյուսվածքներում դեղի ընտրողական կուտակումը:

- *ոչ ընտրողական ազդեցություն*, որը պայմանավորված է միաժամանակ բազմաթիվ օրգանների կամ համակարգերի ֆունկցիաների վրա դեղի ազդեցությամբ:

Տարբերում են նաև *տեղային և ռեզորբտիվ ազդեցություն*

- *տեղային ազդեցության* դեպքում դեղի էֆեկտը դրսևորվում է ներմուծման տեղում, այսինքն՝ հյուսվածքների հետ դեղի շփման տեղում, մինչ նրա ներծծվելը: Տեղային ազդեցությունն իր բնույթով լինում է անզգայացնող, տտպող, գրգռող և այլն:
- *ռեզորբտիվ (համակարգային, ընդհանուր) ազդեցության* դեպքում դեղի էֆեկտը ի հայտ է գալիս արյուն ներծծվելուց հետո:

Ուղղակի, անուղղակի, ռեֆլեկտոր ազդեցություն

- *Ուղղակի ազդեցության* դեպքում դեղի ազդեցությունը պայմանավորված է այս կամ այն օրգանի բջիջների վրա դեղի անմիջական ներգործությամբ:
- *Անուղղակի ազդեցության* դեպքում դեղի ազդեցությունը որևէ օրգանի վրա միջնորդավորված է այլ օրգանի կամ համակարգի վրա դեղի ներգործությամբ:
- *Ռեֆլեկտոր ազդեցության* դեպքում դեղի էֆեկտներն ի հայտ են գալիս էքստերո- և ինտերոդնկալիչների ուղղակի խթանման շնորհիվ, ինչին հաջորդում է ռեֆլեկտոր աղեղով ազդանշանի հաղորդումը դեպի նյարդային կենտրոններ, իսկ այնտեղից էլ՝ վերջինիս հաղորդումը դեպի կատարող օրգաններ:

Հիմնական և կողմնակի ազդեցություն

- ***Հիմնական*** է համարվում դեղի այն ազդեցությունը, որի համար դեղը կիրառվում է տվյալ հիվանդության ժամանակ:
- ***Կողմնակի*** են համարվում դեղի լրացուցիչ անցանկալի ազդեցությունները: Դեղի միևնույն ազդեցությունները կարող են լինել և հիմնական, և կողմնակի՝ կախված նրանից, թե տվյալ դեղը որ հիվանդության բուժման համար է կիրառվում:

Դեղերի կրկնվող ներմուծումներից առաջացած տեղաշարժերը

Դեղերի կրկնվող ներմուծումների դեպքում կարող են զարգանալ այնպիսի տեղաշարժեր, ինչպիսիք են կուտակումը (կումուլյացիա), ընտելացումը (տոլերանտություն), դեղորայքային կախյալությունը, գերզգայնացումը (սենսիբիլիզացիա):

Կումուլյացիան դեղի կամ դրանից առաջացած էֆեկտների կուտակումն է օրգանիզմում: Տարբերում են՝

- ***Նյութական կումուլյացիա***, որի դեպքում դեղի յուրաքանչյուր նոր ներմուծումից հետո դիտվում է դեղի խտության բարձրացում արյան մեջ կամ հյուսվածքներում: Նյութական կումուլյացիայի պատճառ կարող են հանդիսանալ դեղի դանդաղ կենսաձևափոխումը, օրգանիզմից դանդաղ դուրս բերումը, արյան պլազմայի սպիտակուցների հետ կայուն կապումը կամ համապատասխան հյուսվածքներում ընտրողական կուտակումը: Նյութական կումուլյացիան բերում է դեղի ազդեցության տևողության երկարաձգման, ինչը վտանգավոր է, քանի որ դեղի կրկնվող ներմուծումներից հետո դրա խտությունը կարող է հասնել թունային խտության: Այդ իսկ պատճառով թունավորումից խուսափելու համար նմանատիպ դեղերը պետք է ներմուծել

պահպանողական դեղաչափերով: Վերջինս հավասար է դեղանյութի այն քանակությանը, որը հեռանում է օրգանիզմից մեկ օրվա ընթացքում:

- **Ֆունկցիոնալ կունուլյացիա**, որի դեպքում դեղի կրկնվող ներմուծումների արդյունքում տեղի է ունենում դեղի էֆեկտի ուժեղացում՝ առանց օրգանիզմում նրա խտության բարձրացման:

Տոլերանտությունը կրկնվող ներմուծումների արդյունքում զարգացող դեղի էֆեկտի թուլացումն է: Տոլերանտության դեպքում ելակետային ազդեցությունը ստանալու համար անհրաժեշտ է բարձրացնել դեղաչափը կամ մի դեղը փոխարինել մեկ ուրիշով: Սակայն պետք է հաշվի առնել, որ դեղաչափը բարձրացնելիս կարող են ուժեղանալ նաև դեղի կողմնակի ազդեցությունները, իսկ մի դեղը մյուսով փոխարինելիս՝ կարող է ի հայտ գալ **խաչաձև տոլերանտություն** (տոլերանտություն նույն թիրախի (ընկալիչներ, ֆերմենտներ) հետ փոխազդող տարբեր նյութերի նկատմամբ):

Ընտելացումը կարող է զարգանալ ֆարմակոկինետիկ կամ ֆարմակոդինամիկ մեխանիզմներով:

Դեղերի տոլերանտության ֆարմակոկինետիկ մեխանիզմներն են.

- դեղերի ներծծման խանգարումները,
- դեղերի արտազատման արագացումը,
- դեղերը կենսաձևափոխող ֆերմենտների ակտիվության փոփոխությունները: Եթե մետաբոլիզմի արդյունքում դեղից առաջանում են ոչ ակտիվ մետաբոլիտներ, ընտելացում կզարգանա ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման պարագայում: Եթե մետաբոլիզմի արդյունքում դեղից առաջանում են ակտիվ մետաբոլիտներ, ընտելացում զարգանում է ֆերմենտների ակտիվության իջեցման պայմաններում:

Դեղերի տոլերանտության ֆարմակոդինամիկ մեխանիզմներն են.

- ընկալիչների զգայունության փոփոխությունները (սենսիտիզացիա կամ դեսենսիտիզացիա),
- ընկալիչների քանակի փոփոխությունները (“down regulation” կամ “up regulation”),
- նյարդամիջնորդանյութերի ձերբազատման ընկճումը,
- կարգավորման կոմպենսատոր մեխանիզմների ուժեղացումը:

Դեղերի կրկնվող ներմուծումների դեպքում ընտելացման շատ արագ զարգացումը կոչվում է **տախիֆիլաքսիա**:

Դեղորայքային կախյալությունը համապատասխան դեղի կրկնակի և/կամ երկարատև կիրառման հետևանքով դիտարկվող ընդունման անհաղթահարելի ցանկությունն է: Կարող է լինել հոգեկան և ֆիզիկական:

Հոգեկան կախյալությունը համապատասխան դեղի/նյութի ընդունման անհաղթահարելի ցանկությունն է՝ հոգեկան ներդաշնակություն ստանալու նպատակով (էյֆորիայի և բավարարվածության զգացում, հալյուցիոզեն միջոցների դեպքում՝ նոր զգացումների վերապրում, ինչպես նաև ախտաբանական տագնապի, տհաճ զգացումների և մտքերի վերացում և այլն): Այս պարագայում համապատասխան դեղի բացակայությունը կարող է հանգեցնել զրկանքի համախտանիշի (աբստինենցիայի) զարգացման, որը զուգորդվում է հոգեկան ոլորտի խանգարումներով (դեպրեսիա, դյուրագրգռություն, ագրեսիա, վախ, անքնություն և այլն) և հակասոցիալական վարքագծով:

Երբեմն կախյալության նման դրսևորումը կարող լինել զուտ հոգեբանական:

Ֆիզիկական կախյալությունը համապատասխան դեղի/նյութի ընդունման անհաղթահարելի ձգտումն է՝ օրգանիզմի նորմալ ֆիզիոլո-

գիական գործընթացների պահպանման նպատակով: Այն կարող է դիտարկվել նաև համապատասխան ներհակորդի կիրառման պարագայում: Ֆիզիկական կախյալությունը բնորոշվում է ծանր *զրկանքի համախտանիշի զարգացմամբ*, որը արտահայտվում է համապատասխան դեղի/նյութի բացակայության պայմաններում օրգանիզմի նյարդահոգեկան և սոմատովեգետատիվ ֆունկցիաների խորը խանգարումների զարգացմամբ:

Դեղերի զուգորդված կիրառման էֆեկտները

Դեղերի զուգորդված կիրառման ժամանակ դրանց ազդեցությունները կարող են ուժեղանալ (սիներգիզմ) կամ թուլանալ (անտագոնիզմ): Սիներգիզմը և անտագոնիզմը լինում են ուղղակի (երբ դեղերի ազդեցություններն ուղղված են նույն թիրախին) և անուղղակի (երբ դեղերի ազդեցություններն ուղղված են տարբեր թիրախների):

Սիներգիզմը դեղի ազդեցության ուժեղացումն է, երբ այն կիրառվում է այլ դեղի հետ միասին: Այս դեպքում կարող են ուժեղանալ ինչպես հիմնական, այնպես էլ կողմնակի էֆեկտները:

Տարբերում են սիներգիզմի երկու տարրատեսակ՝ գումարում և պոտենցում: Գումարային սիներգիզմի (ադիտիվ ազդեցության) դեպքում դեղերի զուգորդման արդյունքը հավասար է զուգորդվող դեղերի առանձին էֆեկտների գումարին: Գումարում դիտվում է այն դեպքում, երբ զուգորդվող դեղերը ազդում են նույն ընկալիչների, բջիջների և օրգանների վրա: Պոտենցման դեպքում դեղերի զուգորդման արդյունքը գերազանցում է զուգորդվող դեղերի էֆեկտների գումարին: Պոտենցման դեպքում զուգորդվող դեղերն ունեն ազդեցության տարբեր թիրախներ: Պոտենցումը պայմանավորված է նաև մեկ դեղի ներկայության պայմաններում մյուս դեղի ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների փոփոխմամբ (ներծծման փոփոխություններ, սպիտակուցների հետ կապից դեղի

անջատում, դեղերի թափանցելիության բարձրացում, նրանց կենսաձևափոխման ընկճում և այլն):

Անտագոնիզմը մի դեղի ազդեցությանը մեկ այլ դեղի ազդեցության նվազումն է: Տարբերում են ֆիզիկական, քիմիական և ֆունկցիոնալ անտագոնիզմ:

Ֆիզիկական անտագոնիզմի օրինակ է դեղի ներծծման նվազումը՝ պայմանավորված մեկ այլ դեղի կողմից վերջինիս կլանմամբ, չներծծվող կոնալեքսների առաջացմամբ կամ միջավայրի pH-ի փոփոխություններով:

Քիմիական անտագոնիզմի դեպքում դեղի ազդեցությունը նվազում է այլ դեղի հետ քիմիական փոխազդեցության հետևանքով, որի արդյունքում առաջանում են ոչ ակտիվ արգասիքներ:

Ֆունկցիոնալ անտագոնիզմի դեպքում դեղերը հակազդում են օրգանների ֆունկցիաների վրա թողած իրենց էֆեկտներով: Ֆունկցիոնալ անտագոնիզմը համարվում է անուղղակի, երբ հակազդող դեղերն ունեն ազդեցության տարբեր թիրախներ: Ֆունկցիոնալ անտագոնիզմը համարվում է ուղղակի, երբ հակազդող դեղերի ազդեցության թիրախները նույնն են:

Դեղերի ընդունման դադարեցման էֆեկտները

Հանման համախտանիշը դա դեղի ընդունման կտրուկ դադարեցմամբ կամ դեղաչափի կտրուկ նվազմամբ պայմանավորված օրգանիզմի պատասխան ռեակցիան է, որն արտահայտվում է հիվանդի ընդհանուր վիճակի վատթարացումով (հիմնական հիվանդության նախկին ախտանշանների վերադարձ, որոնց բուժման նպատակով կիրառվում էր տվյալ դեղը): Որոշ դեպքերում կարող են ի հայտ գալ հիվանդության նոր դրսևորումներ, ինչպես նաև ախտանշաններ, որոնք նախկինում բացակայել են: Որպես օրինակ կարող են ծառայել զարկերակային ճնշման բարձրացումը՝ հակազերճնշումային դեղերի կտրուկ

դադարեցումից հետո կամ կրօքահեղձուկի գրոհների ուժեղացումը և հաճախացումը, հակահեղձուկային դեղերի կտրուկ դադարեցումից հետո:

Հանման համախտանիշը հատկապես բնորոշ է նաև կարճատև ազդեցությանը օժտված դեղերին: Այս դեպքում հանման համախտանիշը կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն դեղի կտրուկ դադարեցմամբ, այլ կարող է ի հատ գալ բուժման ընթացքում՝ երկու դեղաչափերի ընդունման միջակայքում: Նշված հանգամանքը հայտնի է “զրոյական ժամի ֆենոմեն” անվանմամբ:

Դեղերի կողմնակի ազդեցությունները

Կողմնակի ազդեցությունները դեղի անցանկալի ազդեցություններն են, որոնք ի հայտ են գալիս թերապևտիկ դեղաչափերով դեղի կիրառման ժամանակ:

Դեղերի կողմնակի ազդեցությունները դասակարգվում են A, B և C տիպերի:

A տիպի կողմնակի ազդեցությունները («դեղի ազդեցությունները») տվյալ դեղի դեղաբանական ազդեցության (վերջինիս ուժեղացման) հետևանք են: A տիպն ընդգրկում է թիրախ-տեղամասում գերարտահայտված թերապևտիկ պատասխանները (օր.՝ հիպոգլիկեմիայի զարգացում սուլֆոնիլմիզանյութի ածանցյալների կիրառումից), հիմնական դեղաբանական ազդեցության դրսևորումներն այլ տեղամասերում (օր.՝ գլխացավեր օրգանական նիտրատների կիրառումից) և երկրորդային դեղաբանական ազդեցությունները (օր.՝ օրթոստատիկ հիպոտենզիա ֆենոթիազինի կիրառումից): A տիպի կողմնակի ազդեցությունները հանդիպում են բավական հաճախ, սովորաբար դեղաչափ կախյալ են և կանխատեսելի, հայտնի են լինում

մինչ դեղի շուկա մտնելը և դրանցից հաճախ հնարավոր է լինում խուսափել հիվանդի համար անհատական դեղաչափեր ընտրելով:

В տիպի կողմնակի ազդեցությունները («հիվանդի ռեակցիաները») կապված չեն դեղի հիմնական դեղաբանական ազդեցության հետ, հանդիպում են հազվադեպ, եզակի հիվանդների մոտ, կախված չեն դեղաչափից, անկանխատեսելի են, հաճախ շատ լուրջ են և հետազոտման համար՝ բարդ: В տիպի կողմնակի ազդեցությունները պայմանավորված են օրգանիզմի իմունաբանական և գենետիկական առանձնահատկություններով: Իմունաբանական հիմք ունեցող կողմնակի ազդեցություններից են տարբեր դեղերի հանդեպ դրսևորվող ալերգիկ ռեակցիաները (օր.՝ անաֆիլաքսային ռեակցիա պենիցիլինների հանդեպ): Ժառանգական հիմք ունեցող В տիպի կողմնակի ազդեցությունները պայմանավորված են որոշ ֆերմենտների ժառանգական անբավարարությամբ, ինչը բերում է դեղերի նյութափոխանակության խանգարման կամ թունավոր արգասիքների առաջացման (օր.՝ ապլաստիկ անեմիայի զարգացում քլորամֆենիկոլի կիրառումից): Դեղի թերապևտիկ դեղաչափի նկատմամբ ատիպիկ ռեակցիան, որը պայմանավորված է ֆերմենտոպաթիայով, կոչվում է իդիոսինկրագիա:

С տիպի կողմնակի ազդեցությունները բացահայտվում են բնակչության կողմից դեղերի երկարատև կիրառման վիճակագրական վերլուծության արդյունքում: С տիպի կողմնակի ազդեցությունները կարող են ունենալ ամենասովորականից մինչև ամենալուրջ դրսևորումներ՝ ազդելով հանրային առողջության վրա: С տիպի կողմնակի ազդեցությունների օրինակ է ներքին ընդունման հակաբեղմնավորիչների հնարավոր ազդեցությունը կրծքագեղձի քաղցկեղի զարգացման հավանականության կամ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների հաճախականության վրա:

Դեղերի անվտանգությունը ապահովելու համար կարևոր է հաշվի առնել հետևյալ կողմնակի ազդեցությունները:

Սաղմնաթունային (էմբրիոտոքսիկ) ազդեցություն՝ հղիության վաղ շրջանում դեղի բացասական ազդեցությունն է սաղմի վրա, որը կարող է հանգեցնել սաղմի մահվան ու դառնալ ինքնածին վիժումների պատճառ:

Արատածին (տերատոգեն) ազդեցություն՝ արտահայտվում է դեղի ազդեցությամբ էմբրիոնի օրգանոգենեզի խանգարմամբ և օրգան համակարգերի զարգացման արատների ձևավորմամբ: Տերատոգեն ազդեցության զարգացման համար ամենանվտանգավոր ժամկետը հղիության առաջին եռամսյակն է:

Պտղաթունային (ֆետոտոքսիկ) ազդեցություն՝ հղիության ուշ շրջանում անբարենպաստ ազդեցությունն է պտղի վրա: Կարող է ավարտվել որոշակի ախտաբանական վիճակի ձևավորմամբ (կախված երեխայի թիրախ-օրգանից), ինչպես նաև՝ հանգեցնել պտղի կամ նորածնի մահվան:

Անկախ դեղաչափերից որոշ դեղեր կարող են ցուցաբերել նաև՝

Ժառանգաչեղիչ (մուտագեն) ազդեցությունը՝ դեղի՝ ժառանգական ծածկագրի փոփոխություն հրահրող բացասական ազդեցությունն է, հանգեցնում է շեղված հատկությունների և հիվանդությունների ժառանգապես փոխանցվելուն:

Քաղցկեղածին (կանցերոգեն) ազդեցությունը՝ չարորակ ուռուցք գոյացնելու դեղերի հատկությունն է:

Ֆարմակոթերապիայի /դեղաբուժության/ տեսակները

Պատճառական (էթիոտրոպ) բուժումը հիվանդության պատճառի վերացումն է: Այն դեղերը, որոնք վերացնում են հիվանդության պատճառը կոչվում են էթիոտրոպ դեղեր, օր.՝ քիմիոթերապևտիկ դեղերը, որոնք

ընկճում են ախտածին մանրէների կենսագործունեությունը կամ հակաթույները, որոնք կապում են թունավոր նյութերը:

Ախտածագումնային (պաթոգենետիկ) բուժումը հիվանդության զարգացման մեխանիզմների վերացումը կամ սահմանափակումն է: Օր.՝ հակազերճնշումային դեղերն իջեցնում են զարկերակային ճնշումը, սակայն չեն վերացնում գերճնշման պատճառը:

Ախտանշային (սիմպտոմատիկ) բուժումը հիվանդության առանձին ոչ ցանկալի ախտանիշների վերացումը կամ մեղմացումն է, օր.՝ ջերմիջեցնող կամ անզգայացնող դեղերի կիրառումը:

Փոխարինող բուժումը ընդերածին նյութերի անբավարարության լրացումն է: Օր.՝ վիտամինների, հորմոնների, մարսողական ֆերմենտների կիրառումը:

Դեղաչափ

Դեղերի ազդեցությունը կախված է նաև դեղաչափից: Դեղաչափով կարող է պայմանավորված լինել դեղի ազդեցության զարգացման արագությունը, արտահայտվածությունը, տևողությունը, երբեմն նաև՝ ազդեցության բնույթը: Դեղաչափի մեծացման հետ մեկտեղ սովորաբար փոքրանում է դեղի ազդեցության գաղտնի (լատենտ) շրջանը, մեծանում է ազդեցության արտահայտվածությունը և տևողությունը: Դեղաչափը սովորաբար արտահայտում են գրամներով և հաշվարկում են մարմնի միավոր զանգվածի, իսկ երբեմն էլ՝ միավոր մակերեսի համար: Ինհալացիոն դեղաձևերի համար դեղաչափն արտահայտվում է ներշնչվող օդում դեղի խտությամբ: Տարբերում են՝

միանվազ դեղաչափը (pro dosi) մեկ ընդունման համար նախատեսված դեղի քանակությունն է;

օրական դեղաչափը (pro die) մեկ օրվա համար նախատեսված դեղի քանակությունն է;

նվազագույն (շեմքային) դեղաչափը դեղի այն նվազագույն քանակությունն է, որի առկայությամբ ի հայտ է գալիս նրա ազդեցությունը;

միջին բուժիչ դեղաչափը դեղի այն քանակությունն է, որի կիրառումը հիվանդների մեծամասնության մոտ թողնում է անհրաժեշտ բուժիչ ազդեցություն;

բարձրագույն բուժիչ դեղաչափը դեղի այն մաքսիմալ քանակությունն է, որն առանց վնասի հիվանդին կարող է ներմուծվել միանվագ: Այս դեղաչափից օգտվում են ծայրահեղ կամ անհասկալի դեպքերում: Միջին բուժիչ դեղաչափը սովորաբար կազմում է բարձրագույն բուժիչ դեղաչափի 1/3-1/2 մասը:

կուրսային դեղաչափը դեղի այն քանակությունն է, որը նախատեսված է բուժման մեկ որոշակի փուլի համար: Այս դեղաչափն ընդունված է կիրառել քիմիոթերապևտիկ դեղերի համար:

Հարվածային դեղաչափը կիրառում են, երբ կա դեղի բարձր խտության արագ հասնելու անհրաժեշտություն (սեպսիս, սրտանոթային անբավարարություն): Այս առաջին դեղաչափը գերազանցում է հաջորդող դեղաչափերը:

Պահպանողական դեղաչափը դեղանյութի այն քանակությունն է, որը հեռանում է օրգանիզմից մեկ օրվա ընթացքում:

Թունային դեղաչափը դեղի այն քանակությունն է, որն առաջացնում է օրգանիզմի համար վտանգավոր տոքսիկ ազդեցություն:

Տիպային թեստեր

1.Բոլոր պնդումները ճիշտ են, ԲԱՑԻ՝

ա)թույլ թթվային միացությունները ավելի լավ են ենթարկվում

խողովակային հետներծծման թույլ թթվային միջավայրում

բ)կծիկային ֆիլտրման արագությունը կախված է արյան օսմոտիկ

ճնշումից

գ)հիմնային միացությունները ավելի լավ են հեռանում մեզի թթվային pH-

պայմաններում

դ)խողովակային հետներծծման են ենթարկվում միայն հիդրոֆիլ

միացությունները

2.Լրիվ ազոնիստին բնորոշ են ՝

1.ընկալիչի հանդեպ խնամակցությունը

2.անտազոնիստների համեմատ ավելի փոքր Kd-ն

3.ներքին ակտիվությունը

4. խթանիչ ազդեցությունը ընկալիչների վրա

ա)1,2. բ)1,4. գ)1,3,4. դ)2,3.

3. Ընտրել G սպիտակուց - ակտիվացման էֆեկտ ճիշտ

համապատասխանությունը ՝

ա) Gs-ֆոսֆոլիպազ C-ի ընկճում

բ) Gq-բջջի ներսում ինոզիտոլեոֆոսֆոսի և դիացիլգլիցերոլի քանակի

ավելացում

գ) Go-Ca²⁺ մղանցքների փակում

դ) Gi-ադենիլատցիկլազ ֆերմենտի խթանում

4. Ընտրել ճիշտ արտահայտությունները՝

1. հարմարսողական ներմուծումներից ամենաբարձր

կենսամատչելիությամբ օժտված է ներերակային ուղին

2. որքան դեղանյութի լիպոֆիլությունը բարձր է, այնքան նրա Vd-ն ցածր է

3. դեղանյութի կենսաձևափոխումից հիմնականում առաջանում են

ինակտիվ մետաբոլիտներ

4. նյութափոխանակային ձևափոխման ռեակցիաներին է պատկանում

դեցիկլացումը

ա)2,3,4. բ)1,2,3. գ)բոլորը դ)1,3,4.

Ընդհանուր ռեցեպտուրա

Ընդհանուր ռեցեպտուրան ուսումնասիրում է *դեղաձևերի* դուրս գրման կանոնները:

Դեղաձևը գործնական օգտագործման համար նախատեսված *դեղանյութի* հարմար ձև է, որն առավել մատչելի է դարձնում վերջինիս օգտագործումը:

Դեղը ներառում է մեկ կամ մի քանի *դեղանյութեր*:

Դեղանյութերը կարող են ստացվել քիմիական սինթեզի միջոցով կամ դեղորայքային հումքից՝ վերջինիս հատուկ մշակման միջոցով: Որպես դեղորայքային հումք կարող են հանդես գալ բույսերը, կենդանիների տարբեր օրգանները կամ հյուսվածքները, ինչպես նաև հանքանյութերը, բակտերիաները և սնկերը:

Ըստ կոնսիստենցիայի տարբերում են հետևյալ դեղաձևերը՝

– հեղուկ (լուծույթներ, ջրաթուրմեր, եփուկներ, ոգեթուրմեր, խառնուրդներ, մզվածքներ, լորձեր, էմուլսիաներ, սուսպենզիաներ)

– փափուկ (քսուքներ, մածուկներ, սպեղանիներ, մոմիկներ)

– կարծր (դեղահաբեր, դրաժեներ, փոշիներ)

Նույն դեղանյութը կարող է արտադրվել և նշանակվել տարբեր դեղաձևերով:

Դեղի որակը, կազմը և ստանդարտիզացման մեթոդները կանոնակարգող ձեռնարկը կոչվում է **դեղագիրք /Ֆարմակոպեա/** (հունարենից *pharmakon` դեղ և poieo` կատարում են*): Ֆարմակոպեայում նկարագրված են նաև դեղանյութերի քիմիական և ֆիզիկական հիմնական հատկությունները, նշված են դեղերի քննության քիմիական, ֆիզիկաքիմիական, ֆարմակոլոգիական և կենսաբանական տարատեսակները, և դեղի որակի գնահատման եղանակները: Ֆարմակոպեայի պահանջները պարտադիր են դեղամիջոցներ պատրաստող, պահպանող և ընդունող բոլոր հիմնարկությունների համար:

Ֆարմակոպեայի ցուցումներով դեղգործարաններում պատրաստված դեղաձևերը կոչվում են **օֆիցինալ**: Նման կարգի դեղ դուրս գրելիս` բժշկը դեղատոմսում նշում է միայն համապատասխան դեղաձևի անունը, հիմնական դեղանյութը կամ դեղանյութի վաճառքի ներկայացվող անունը և ընդհանուր քանակը:

Մագիստրալ դեղը պատրաստվում է դեղատանը` ըստ բժշկի դեղատոմսի: Նման կարգի դեղ դուրս գրելիս բժշկը դեղատոմսում մեկ առ մեկ նշում է դեղի բաղադրամասերը և նրանց քանակությունը, և դեղը պատրաստվում է դեղատոմսին խիստ համապատասխան:

Դեղատունը (*apotheke, officina*) բժշկական հաստատություն է, որտեղ պահպանում և բաց են թողնում դեղեր, ինչպես նաև պատրաստում են առանձին դեղաձևեր: Դեղերը լինում են ազատ վաճառքի և հսկվող:

Դեղատոմսը բժշկի գրավոր պատվերն է դեղագործին որոշակի անձի համար որոշակի դեղաչափով և քանակով որոշակի դեղաձևի բաց թողնելու վերաբերյալ՝ նշելով տվյալ դեղի օգտագործման եղանակները (ընդունման ուղին, միանվագ դեղաչափը, ընդունման հաճախականությունը):

Դեղատոմսը հանդիսանում է բժշկական և իրավաբանական կարևոր փաստաթուղթ, ուստի այն ձևակերպվում է ստորև նշված կանոններին համաձայն և վավերացվում է բժշկի ստորագրությամբ և անձնական կնիքով:

Դեղատոմսի ձևակերպման կանոնները

1. Բացի լայնորեն վաճառվող դեղերից (OTC – over the counter), մնացած բոլոր դեղերը պետք է բաց թողնվեն խստորեն դեղատոմսով:

2. Դեղատոմս գրելու իրավունք ունեն այն բժիշկները, որոնք ունեն անձնական կնիք և որոնց գործունեությունը անմիջականորեն կապված է հիվանդների վարման հետ:

3. Դեղատոմսը դուրս գրելիս՝ դեղատոմսի բլանկի բոլոր բաժինները պարտադիր կերպով պետք է լրացված լինեն հստակ, ընթեռնելի ձեռագրով՝ առանց ուղղումների:

4. Դեղաձևը, դեղի անվանումը, պատրաստման ու բաց թողնելու մասին դեղագործին ուղղված բժշկի ցուցումները գրվում են լատիներեն՝ օգտագործելով ընդունված լատինական կրճատումները:

5. Դեղի օգտագործման եղանակները ձևակերպվում են հիվանդի համար հասկանալի ազգային լեզվով՝ պարտադիր կերպով նշելով դեղի ընդունման ուղին, միանվագ դեղաչափը և ընդունման հաճախականությունը: Անհրաժեշտության դեպքում տրվում են նաև հատուկ ցուցումներ, որոնք հստակեցնում են դեղի և սննդի ընդունման կապը կամ ներարկման որոշակի կանոնները, օր.՝ նախքան ներարկումը

դեղը համապատասխան լուծիչով լուծելը: Այս բաժնում կրճատումների և ընդհանուր բնույթի արտահայտությունների կիրառումը անթույլատրելի է:

6. Դեղը շտապ բաց թողնելու անհրաժեշտության դեպքում դեղատոմսի վերին մասում գրվում է “Cito!” շտապ կամ “Statim” անհապաղ: Եթե դեղատոմսի մի մասը լրացվում է բլանկի հակառակ կողմում, աջ ստորին անկյունում պետք է գրվի “Verte”:

7. Կարծր և փափուկ դեղաձևերի դեղաչափերը նշվում են գրամներով, հեղուկ դեղաձևերի քանակությունը նշվում է միլիլիտրերով (ml):

1 գրամ – 1,0

1 դեցիմիլիգրամ – 0,0001

1 դեցիգրամ – 0,1

1 սանտիմիլիգրամ – 0,00001

1 սանտիգրամ – 0,01

1 միկրոգրամ (գամմա) - 0,000001

1 միլիգրամ – 0,001

Ազդեցության միավորներով չափվող (ԱՄ) դեղերի դուրս գրման ժամանակ դեղատոմսում նշում են ԱՄ-ի քանակը, օր` 5000 IU:

8. Դեղատոմսի մեկ բլանկով դուրս է գրվում թունավոր դեղանյութ պարունակող միայն մեկ դեղ, իսկ մնացած դեպքերում` երեքից ոչ ավելի:

9. Այն դեղատոմսը, որը չի համապատասխանում վերոհիշյալ կանոններին կամ պարունակում է անհամատեղելի դեղանյութեր, համարվում է չեղյալ և ուժից դուրս:

Դեղատոմսի բաղադրիչ մասերը

1. Inscriptio (մակագրություն, վերնագիր) – բուժհաստատության շտամպը

ա) դեղատոմսի դուրս գրման ժամանակը – ամսաթիվ, ամիս, թվական

բ) *nomen aegroti* – հիվանդի ազգանունը, տարիքը (նշվում է մինչև 18տ և 60տ-ից բարձր տարիքը)

գ) *nomen medici* – բժշկի անունը, ազգանունը, հասցեն

2. Praepositio (դիմում) – Recipe (վերցրու)

3. Designatio materialium – թվարկվում են դեղատոմսի մեջ մտնող դեղանյութերը հետևյալ հաջորդականությամբ՝

ա) basis – հիմնական ներգործող դեղանյութը

բ) adjuvans – օժանդակ դեղանյութերը

գ) corrigens – նյութեր, որոնք քղարկում են դեղանյութի տհաճ հատկությունները (համ, հոտ)

դ) constituens – նյութեր, որոնք դեղին որոշակի ձև են տալիս

4. Subscriptio (հետգրություն) – բժշկի պատվերը դեղագործին դեղանյութի պատրաստման և որոշակի քանակով բաց թողնելու վերաբերյալ

5. Signatura (նշանակում) – բժշկի ցուցումները հիվանդին դեղի ընդունման վերաբերյալ՝ միանվագ դեղաչափը, ընդունման ուղին, հաճախականությունը, կապը սննդի ընդունման հետ, բուժման տևողությունը

6. Nomen medici – բժշկի ստորագրությունը, անձնական կնիքը, անհրաժեշտության դեպքում նաև բուժփիմնարկի կնիքը:

Դեղատոմսում օգտագործվող կարևորագույն կրճատումները

aa.	ana	հավասար
a		- ից
Ac.	acidum	թթու
amp.	ampulla	ամպուլա
Aq. dest.	Aqua destillata	թորած ջուր
But.	Butyrum	պինդ յուղ
D.	Da (Dentur)	տուր
D.t.d. N.	Da (Dentur) tales doses	տուր դեղաչափեր
D. S.	Da. Signa (Dentur. Signetur)	տուր, նշիր
Dec.	Decoctum	եփուկ
dil.	dilutus	նոսրացված
fol.	folium	տերև
gts.	guttas	կաթիլ
in amp.	in ampullis	ամպուլաներում
Inf.	Infusum	ջրաթուրմ

Mixt.	Mixtura	խառնուրդ
M.	Misce	խառնիր
M. D. S.	Misce. Da. Signa.	խառնիր, տուր, նշիր
M. f.	Misce ut fiat	խառնիր, որ դառնա
ml		միլիլիտր
Ol.	Oleum	հեղուկ յուղ
Pulv.	Pulvis	փոշի
q. s.	quantum satis	որքան անհրաժեշտ է
rad.	radix	արմատ
Rp.	Recipe	վերցրու
Sol.	Solutio	լուծույթ
Supp.	Suppositorium	մոմիկ
Tab.	tabuleta	դեղահաբ
T-ra, Tinct.	Tinctura	ոգեթուրմ
Ung.	Unguentum	քսուք

Ջեղուկ դեղձևեր

Ջեղուկ դեղաձևերին են պատկանում լուծույթները, թուրմերը, եփուկները, ոգեթուրմերը, խառնուրդները, մզվածքները, լորձերը, էմուլսիաները, սուսպենզիաները:

Լուծույթներ – ուղղ. հոլ. Solutio

սեռ. հոլ. Solutionis

Լուծույթ են անվանում այն համասեռ հեղուկը, որն առաջանում է լուծվող նյութի (պինդ նյութեր, հեղուկներ կամ գազեր) և լուծիչի փոխազդեցությունից: Որպես լուծիչ սովորաբար օգտագործում են թորած ջուրը (Aqua destillata), ավելի հազվադեպ 70%, 90%, 95% էթիլ սպիրտը, գլիցերինը (Glycerinum) և հեղուկ յուղեր, ինչպիսիք են վազելինը (Oleum Vaselini), գեյթունի ձեթը (Oleum Olivarum) և դեղձի յուղը (Oleum Persicorum): Չամապատասխանաբար տարբերում են ջրային, սպիրտային, գլիցերինային և յուղային լուծույթներ:

Ջրային լուծույթ դուրս գրելիս, դեղատոմսուն լուծույթի բնույթը չի նշվում, մնացած դեպքերում պարտադիր նշվում է, օր.՝ **oleosa**՝ յուղային, **spirituosa**՝ սպիրտային:

Լուծույթները լինում են արտաքին և ներքին ընդունման, ինչպես նաև՝ ներարկումների համար:

Արտաքին օգտագործման լուծույթներ

Արտաքին օգտագործման լուծույթներին են պատկանում աչքի, ականջի, քթի կաթիլները (դուրս են գրվում 10-30մլ ծավալով), ինչպես նաև թրջոցների, լվացումների, ցնցուղման համար կիրառվող լուծույթները (դուրս են գրվում 50-500մլ ծավալով):

Ջրային լուծույթներ դուրս գրելիս Rp.-ից հետո նշվում է դեղաձևը (Sol.), դեղի անվանումը, լուծույթի կոնցենտրացիան և գծիկից հետո՝ նրա ծավալը միլիլիտրերով: Այնուհետև D.S. (տուր, նշիր) և սիգնատուրան:

Լուծույթի կոնցենտրացիան արտահայտում են հետևյալ եղանակներից որևէ մեկով:

1. Մագիստրայ կամ բաժանման եղանակ – լուծիչի և լուծվող նյութի քանակները նշվում են առանձին - առանձին, որից հետո գրվում է M. f. sol. (խառնիր, որպեսզի դառնա լուծույթ)

2. Կշռածավալային եղանակ՝ նշվում է լուծվող նյութի քանակության հարաբերությունը լուծույթի ընդհանուր ծավալին

3. Տոկոսային եղանակ՝ նշվում է լուծույթի տոկոսայնությունը

Օրինակ 1՝ դուրս գրել խինոզոլի (*Chinosolum*) 0,1% 500 մլ ջրային լուծույթ, վերքերի լվացման համար:

մագիստրալ ձև	Rp.: Chinosoli 0,5 Aq. dest. ad 500 ml M. f. sol. D. S. Վերքերի լվացման համար
կշռածավալային եղանակ	Rp.: Sol. Chinosoli 0,5 - 500 ml D. S. Վերքերի լվացման համար
տոկոսային եղանակ	Rp.: Sol. Chinosoli 0,1%-500 ml D. S. Վերքերի լվացման համար

Օրինակ 2՝ դուրս գրել բորաթթվի (Acidum boricum) 10 մլ 2% սպիրտային լուծույթ, ականջի կաթիլների ձևով, կաթեցնել ախտահարված ականջի մեջ 3-5 կաթիլ օրը 3 անգամ

Rp.: Sol. Ac. borici spirituosae 2% - 10 ml

D. S. կաթեցնել ախտահարված ականջի մեջ 3 կաթիլից օրը 3 անգամ

Օրինակ 3՝ դուրս գրել անեսթեզինի 50 մլ 5% յուղային լուծույթ՝ լորձաթաղանթի տեղային անզգայացման համար:

Rp.: Sol. Anaesthesini oleosae 5% - 50 ml

D. S. լորձաթաղանթների անզգայացման համար

Այն դեպքում, երբ որպես լուծիչ օգտագործվում է որոշակի կոնցենտրացիայով որևէ նյութ, դեղատոմսը դուրս է գրվում մագիստրալ եղանակով :

Օֆիցինալ լուծույթներ դուրս գրելիս, որոնց կոնցենտրացիան ստանդարտ է և նշված է ֆարմակոպեայում, նշվում է միայն լուծույթի ծավալը՝ առանց տոկոսը կամ լուծվող նյութի քանակը նշելու:

Օրինակ 4՝ դուրս գրել ֆորմալդեհիդի 500մլ օֆիցինալ լուծույթ՝ կենսաբանական նյութի ֆիքսման համար:

Rp.: Sol. Formaldehydi 500 ml

D. S. կենսաբանական նյութի ֆիքսման համար

Ներքին ընդունման լուծույթներ

Ներքին ընդունման լուծույթներ դուրս գրելիս, նրանց կոնցենտրացիան պետք է հաշվարկվի այնպես, որ միանվագ ընդունվող լուծույթի ծավալում պարունակվի դեղի միանվագ ընդունման դեղաչափը:

Ներքին ընդունման լուծույթները նշանակվում են գդալներով կամ կաթիլներով:

Պետք է հիշել, որ !!!

1. 1 թեյի գդալը պարունակում է **5մլ** ջրային լուծույթ
1 անուշի գդալը՝ **10մլ** ջրային լուծույթ
1 ճաշի գդալը՝ **15մլ** ջրային լուծույթ:
2. Գդալով նշանակվող լուծույթները դուրս են գրվում **12** ընդունման համար:
3. 1 մլ ջուրը պարունակում է **20** կաթիլ (ջրային լուծույթները նշանակվում են 20-30 ընդունման համար):
4. 1 մլ սպիրտը պարունակում է **30** կաթիլ (սպիրտային լուծույթները նշանակվում են 30-40 ընդունման համար):

Ներքին ընդունման լուծույթ դուրս գրելիս պետք է հաշվարկել՝

1. Լուծույթի կոնցենտրացիան
2. Լուծույթի ընդհանուր ծավալը

Հիմնական նյութի ընդհանուր քանակի որոշման համար՝ վերջինիս միանվագ դեղաչափը բազմապատկում են ընդունումների թվով:

Լուծույթի ընդհանուր ծավալի որոշման համար՝ միանվագ ընդունվող ծավալը բազմապատկում են ընդունումների թվով:

Օրինակ 1՝ դուրս գրել նատրումի բրոմիդի (Natrii bromidum) լուծույթ, միանվագ դեղաչափը 0,1 գրամ, նշանակել 1 ճաշի գդալից օրը 3 անգամ

Ինչպես հայտնի է գդալներով նշանակվող լուծույթները նախատեսված են 12 ընդունման համար, եթե նատրիումի բրոմիդի միանվագ դեղաչափը 0,1գրամ է, ապա 12 ընդունման դեպքում հիվանդը կստանա $0,1 \times 12 = 1,2$ գ նատրումի բրոմիդ:

Հայտնի է որ 1 ճ. գդալը = 15 մլ, 12 ընդունման դեպքում հիվանդը կստանա $15 \text{ մլ} \times 12 = 180 \text{ մլ}$ լուծույթ:

Մագիստրալ եղանակ	Rp.: Natrii bromidi 1,2 Aq. dest. ad 180 ml M. f. sol. D. S. ընդունել 1 ճաշի գդալից օրը 3 անգամ
Կշռա ծավալային եղանակ	Rp.: Sol. Natrii bromidi 1,2 – 180 ml D. S. ընդունել 1 ճաշի գդալից օրը 3 անգամ
Տոկոսային եղանակ	Rp.: Sol. Natrii bromidi 0,67% – 180 ml D. S. ընդունել 1 ճաշի գդալից օրը 3 անգամ

Օրինակ 2՝ դուրս գրել հալոպերիդոլի (Haloperidolum) լուծույթ, որի միանվագ դեղաչափը կազմում է 1մգ, նշանակել 10 կաթիլից օրը 3 անգամ:

Ջրային լուծույթները կաթիլներով նշանակվում են միջինում 20 ընդունման համար, այդ իսկ պատճառով ընդունվող հալոպերիդոլի ընդհանուր քանակը կկազմի $0,001 \times 20 = 0,02\text{գ}$:

Լուծույթի ընդհանուր ծավալի հաշվարկման համար, միանվագ ընդունվող կաթիլների քանակը բազմապատկվում է ընդունումների թվով՝ $10 \times 20 = 200$ կաթիլ: Քանի որ 1 մլ ջուրը պարունակում է 20 կաթիլ՝ $200 / 20 = 10$ մլ

Մագիստրալ եղանակ	Rp.: Haloperidoli 0,02 Aq. dest. ad 10 ml M. f. sol. D. S. ընդունել 10 կաթիլից օրը 3 անգամ
Կշռածավալային եղանակ	Rp.: Sol. Haloperidoli 0,02 – 10 ml D. S. ընդունել 10 կաթիլից օրը 3 անգամ
Տոկոսային եղանակ	Rp.: Sol. Haloperidoli 0,2% – 10 ml D. S. ընդունել 10 կաթիլից օրը 3 անգամ

Օրինակ 3՝ դուրս գրել էրգոկալցիֆերոլի (*Ergocalciferolum*) սպիրտային լուծույթ, նշանակել 15 կաթիլից օրը 3 անգամ, միանվագ դեղաչափը կազմում է 1դգ:

էրգոկալցիֆերոլի ընդհանուր քանակը՝ $0,1 \times 30 = 3,0$ գ

Լուծույթի ընդհանուր ծավալը՝ $15 \times 30 = 450$ կաթիլ, քանի որ 1 մլ սպիրտը պարունակում է 30 կաթիլ, ուստի՝ $450 / 30 = 15$ մլ

Մագիստրալ եղանակ	Rp.: Ergocalciferoli 3,0 Spiriti aethylici ad 15 ml M. f. sol. D. S. ընդունել 15 կաթիլից օրը 3 անգամ
Կշռածավալային եղանակ	Rp.: Sol. Ergocalciferoli spirituosae 3,0– 15 ml D. S. ընդունել 15 կաթիլից օրը 3 անգամ

Տոկոսային եղանակ	Rp.: Sol. Ergocalciferoli spirituosae 20%– 15 ml D. S. ընդունել 15 կաթիլից օրը 3 անգամ
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

Լուծույթներ ներարկումների համար

Ներարկումների համար նախատեսված դեղաձևերը ներմուծում են ենթամաշկային, միջմկանային, ներերակային, ներզարկերակային, ներհոդային, սուբարախնոհդալ, էպիդուրալ և այլ ուղիներով: Ենթամաշկային ներմուծման համար սովորաբար օգտագործվում են ջրային լուծույթներ, միջմկանային ներմուծման համար՝ ջրային և յուղային լուծույթներ, ինչպես նաև սուսպենզիաներ, ներերակային ներմուծման համար՝ միայն ջրային լուծույթներ: Ներարկումների համար նախատեսված լուծույթները պետք է լինեն մանրէազերծ, կայուն, ապիրոգեն, մեխանիկական խառնուրդներից զուրկ և որոշ դեպքերում նաև իզոտոնիկ:

Առավել հաճախ սրսկման լուծույթները արտադրվում են ամպուլաներով կամ սրվակներով: Ամպուլաներով դուրս գրվող լուծույթների դեղատոմսերը գրվում են հետևյալ կերպ՝ Rp.: նշանից հետո նշվում է դեղաձևը, տվյալ դեպքում լուծույթ՝ Sol., ապա դեղանյութի անվանումը, անրաժեշտության դեպքում նաև լուծույթի բնույթը՝ (սպիրտային կամ յուղային), լուծույթի կոնցենտրացիան տոկոսներով, ամպուլայում լուծույթի ծավալը: Այնուհետև նշվում է դուրս գրվող ամպուլաների քանակը Da tales doses numero....in ampullis (թող տրվի այսքան քանակով, կրճատ՝ D.t.d. N. in amp.), որից հետո նշվում է սիգնատուրան S:

Օրինակ 1՝ դուրս գրել ատրոպինի սուլֆատի (Atropini sulfas) 1 մլ 0,1% լուծույթով 10 ամպուլա, ենթամաշկային ներարկումների համար՝ 1մլ-ից օրական 1 անգամ:

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1% - 1 ml

D.t.d. N. 10 in amp.

S. 1 մլ օրական 1 անգամ ենթամաշկային:

Ամպուլաներով չոր դեղանյութի դուրս գրման ժամանակ (փոշիներ, լիոֆիլիզացված զանգվածներ), Rp.:-ից հետո միանգամից նշվում է դեղանյութի անունը և ամպուլայում նրա քանակը: Այս դեպքում սիգնատուրայում պետք է նշել դեղանյութի լուծման կարգը:

Օրինակ 2՝ դուրս գրել 5մգ վինկրիստին (Vincristinum) պարունակող 5 ամպուլա: Նշանակել ներերակային ներմուծման համար 5մգ-ից շաբաթական 1 անգամ, նախօրոք ամպուլայի պարունակությունը լուծել 5 մլ մանրէազերծ ֆիզ. լուծույթում:

Rp.: Vincristini 0,005

D.t.d. N. 5 in amp.

S. օգտագործելուց առաջ ամպուլայի պարունակությունը

լուծել 5 մլ մանրէազերծ ֆիզ. լուծույթում, ներարկել

ներերակային՝ 5մգ-ից շաբաթական 1 անգամ:

Ամպուլաներով դուրս են գրվում նաև հեղուկ օրգանոպրեպարատներ, որոնք պատրաստվում են գործարանային պայմաններում և ունեն որոշակի անվանում: Այս դեպքում Rp.:-ից հետո նշվում է միայն պրեպարատի անվանումը և նրա քանակությունը: Այնուհետև D.t.d. N. in amp. և սիգնատուրան:

Օրինակ 3՝ դուրս գրել 1մլ (5 ԱՄ) հեղուկ օրգանոպրեպարատ՝ պիտուիտրին (Pituitrinum) պարունակող 10 ամպուլա, նշանակել ենթանաշկային 1մլ օրական 1 անգամ:

Rp.: Pituitrini 1 ml (5 IU)

D.t.d. N. 10 in amp.

S. ենթանաշկային 1մլ օրական 1 անգամ

Ներարկման համար նախատեսված շատ դեղաձևեր արտադրվում են սրվակներով: Սրվակներն հարմար են, քանի որ նրանցում ex tempore (օգտագործումից անմիջապես առաջ) կարելի է ասեպտիկ պայմաններում պատրաստել ներարկման համար լուծույթ: Ի տարբերություն ամպուլաների, որոնք բացելուց հետո կորցնում են ստերիլությունը և, այդ պատճառով որպես կանոն, պարունակում են դեղի միանվագ դեղաչափ, սրվակները կարելի է ասեպտիկ կերպով փակել և հետագայում նորից բացել, ուստի նրանք կարող են պարունակել դեղի ինչպես միանվագ, այնպես էլ՝ բազմանվագ դեղաչափեր: Սրվակներով լուծույթներ դուրս գրելիս առաջնորդվում են ամպուլաներով լուծույթների դուրս գրման հայտնի կանոններով: Տարբերությունը կայանում է միայն նրանում, որ D.t.d. N....ից հետո գրվում է in flac. (flaconis-ի կրճատ տարբերակը):

Օրինակ 4՝ դուրս գրել 250մգ օքսացիլլին-նատրիում (Oxacillinum-natrium) պարունակող 20 սրվակ: Օգտագործելուց առաջ մեկ սրվակի պարունակությունը լուծել 2 մլ ներարկման ջրում: Ներարկել մ/մ 250մգ օրական 4 անգամ:

Rp.: Oxacillini-natrii 0,25

D.t.d. N. 20 in flac.

S. Օգտագործելուց առաջ սրվակի պարունակությունը լուծել 2 մլ ներարկման ջրում: Ներարկել մ/մ 250մգ օրական 4 անգամ:

Օրինակ 5՝ դուրս գրել 5մլ (1 մլ-ում 40 UU) ինսուլին (Insulinum) պարունակող 5 սրվակ: Նշանակել 0,5 մլ օրական շանգամ ենթամաշկային:

Rp.: Insulini 5 ml (α 40 IU – 1 ml)

D.t.d. N. 5 in flac.

S. 0,5 մլ օրական շանգամ ենթամաշկային

Ջրաթուրմեր և եփուկներ

Ջրաթուրմերը և եփուկները հեղուկ դեղաձևեր են, որոնք հանդիսանում են բույսերի տարբեր մասերի ջրային քանուկներ: Ջրաթուրմերը հիմնականում ստացվում են բույսերի այն մասերից, որոնցից հեշտորեն կարելի է ստանալ կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրամասեր (տերևներ, ծաղիկներ, խոտեր, ցողուններ):

Եփուկները պատրաստում են բույսերի պինդ մասերից, որոնցից ավելի դժվար է ստանալ կենսաբանորեն ակտիվ բաղադրամասեր (կեղև, արմատ, կոճղարմատ): Բացի կենսաբանորեն ակտիվ նյութերից, ջրաթուրմերը և եփուկները պարունակում են նաև բալաստային նյութեր (շաքարներ, լորձ, տանին, գունանյութեր և այլն): Եփուկների և ջրաթուրմերի պատրաստումը իրականանում է դեղատներում՝ անմիջապես հիվանդին փոխանցելուց առաջ: Նրանք նախատեսված են և արտաքին (ողողում, թրջոց և այլն), և ներքին օգտագործման համար: Ներքին ընդունման դեպքում չափավորվում են ճաշի, անուշի և թեյի գդալներով՝ հաշվի առնելով, որ յուրաքանչյուր գդալ պարունակում է դեղանյութի միանվագ դեղաչափը: Քանի որ վերոհիշյալ դեղաձևերը հեշտությամբ քայքայվում են, նախատեսված են 12 օգտագործման համար (3-4 օրից ոչ ավելի) և պետք է պահվեն սառը տեղում:

Եփուկները և ջրաթուրմերը դուրս են գրվում միայն կրճատ եղանակով՝ նշելով միայն դեղորայքային հումքի քանակը և ջրաթուրմի կամ եփուկի ընդհանուր ծավալը: Rp.: -ից հետո գրվում է դեղարայքային ձևը՝ ջրաթուրմ (Infusum, սեռ. հոլով՝ Infusi, կրճատ՝ Inf.) կամ եփուկ (Decoctum, սեռ. հոլով՝ Decocti, կրճատ՝ Dec.), նշվում են բույսի այն օրգանները, որոնցից նրանք պատրաստվում են, որից հետո նշվում է բույսի անունը, դեղորայքային հումքի քանակը՝ գրամներով, և գծիկից հետո՝ ջրաթուրմի կամ եփուկի ընդհանուր ծավալը միլիլիտրերով, ապա՝ D. S. և սիգնատուրան: Հաճախ եփուկների և ջրաթուրմերի կոնցենտրացիան արտահայտվում է հարաբերությամբ՝ 1:100, 1: 400 և այլն:

Օրինակ 1՝ դուրս գրել առյուծագու (Leonurus) խոտի ջրաթուրմ 1:15 կոնցենտրացիայով: Նշանակել ներքին ընդունման ձևով՝ 1 ճաշի գդալից օրը 4 անգամ:

Ջրաթուրմի ընդհանուր ծավալի հաշվարկման համար՝ միանվագ դեղաչափի ծավալը պետք է բազմապատկվի ընդունումները թվով՝ $15 \times 12 = 180$ մլ

Դեղորայքային հումքի քանակի որոշման համար, հաշվի առնելով 1:15 հարաբերությունը, անհրաժեշտ է $180 / 15 = 12$ գրամ

Rp.: Inf. hb. Leonuri ex 12,0 – 180 ml

D. S. ներքին ընդունման համար՝ 1 ճաշի գդալից օրը 4 անգամ

Ex (-ից) բառը ընդգծում է այն փաստը, որ պատրաստի ջրաթուրմը իրենից ներկայացնում է խոտից ստացված քանուկ, իսկ խոտը, որպես այդպիսին, ջրաթուրմում բացակայում է:

Օրինակ 2՝ դուրս գրել կաղնու (Quercus) կեղևի 200 մլ եփուկ 1:50 կոնցենտրացիայով՝ ողողումների համար:

Rp.: Dec. cort. Quercus ex 4,0 – 200 ml

D. S. ողողումների համար

Բույսերի այն օրգանների անվանումները, որոնցից պատրաստվում են եփուկները և ջրաթուրմերը

Բույսի օրգանը	Ուղղ. հոլ. եզ. թիվ	Սեռ. հոլ, եզ. թիվ	կրճատ
կեղև	cortex	corticis	cort.
արմատ	radix	radicis	rad.
կոճղարմատ	rhizoma	rhizomatis	rhiz.
տերև	folium	folii	fol.
խոտ	herba	herbae	hb.
ծաղիկ	flos	floris	fl.

Ոգեթուրմեր – ուղղ. հոլով – *Tinctura*

սեռ. հոլով – *Tincturae*

Ոգեթուրմերը հեղուկ, թափանցիկ, բուսական հումքից պատրաստված, գունավորված սպիրտային, ջրասպիրտային, եթերային, սպիրտաեթերային քանուկներ են: Բոլոր ոգեթուրմերը օֆիցինալ են, քանի որ նրանց կոնցենտրացիան որոշված է ըստ ֆարմակոպեայի: Ոգեթուրմերը պատրաստվում են քիմիադեղագործական գործարաններում: Դուրս են գրվում կրճատ եղանակով, չափավորվում են կաթիլներով: Rp.-ից հետո նշվում է դեղաձևը՝ T-rae, այնուհետև բույսի անունը և ոգեթուրմի քանակը՝ միլիլիտրերով: Քանի որ դուրս են գրվում կաթիլներով, ոգեթուրմի ծավալը, որպես կանոն, համապատասխանում է միանվագ ընդունվող կաթիլների քանակին:

Օրինակ 1՝ դուրս գրել կատվախոտի (Valeriana) ոգեթուրմ, նշանակել 30 կաթիլից օրը 3 անգամ:

Rp.: T-rae Valerianae 30 ml

D. S. 30 կաթիլից օրը 3 անգամ, ներքին ընդունման համար
Օրինակ 2՝ դուրս գրել բարդ ռեցեպուրն, որն բաղկացած է ստրոֆանտինի (Strophanthus) ռեցեպուրնի 1 բաժնից և կատվախոտի (Valeriana) ռեցեպուրնի 3 բաժնից: Նշանակել 20 կաթիլից օրը 3 անգամ:

Rp.: T-rae Strophanthi 5 ml

T-rae Valerianae 15 ml

M. D. S. ներքին ընդունման ձևով, 20 կաթիլից օրը 3 անգամ

Փափուկ դեղաձևեր

Փափուկ դեղաձևերին են պատկանում քսուլքները, նրբաքսուլքները, մոմիկները, մածուկները և սպեղանիները:

Քսուլքներ - *ուղղ. հոլով - Unguentum*

սեռ. հոլով - Unguenti

Քսուլքները համասեռ, մածուցիկ փափուկ դեղաձևեր են, որոնք նշանակվում են արտաքին օգտագործման համար՝ տեղային, ռեֆլեկտոր, երբեմն էլ՝ ռեզորբտիվ ազդեցություն ստանալու համար:

Քանի որ քսուլքները հիմնականում չչափավորված դեղաձևեր են, ուստի դուրս են գրվում ընդհանուր քանակով: Միայն այն դեպքում, երբ քսուլքի բաղադրության մեջ մտնում են այնպիսի նյութեր, որոնք օժտված են արտահայտված ռեզորբտիվ ազդեցությամբ, դուրս են գրվում դեղաչափված՝ այսինքն բաժանված առանձին (միանվագ) դեղաչափերի:

Քսուլքները ստացվում են դեղանյութերի և խտություն տվող նյութերի (կոչվում է նաև քսուլքային հիմք) խառնումից:

Այն քսուլքները, որոնք բաղկացած են մեկ դեղանյութից և մեկ քսուլքային հիմքից կոչվում են *պարզ քսուլքներ*: Այն դեպքում, երբ քսուլքի կազմի մեջ մտնում են երկուսից ավելի բաղադրամասեր, քսուլքը համարվում է *բարդ*:

Որպես քսուքային հիմք օգտագործում են նաֆթի մշակման որոշ արգասիքներ, կենդանական ճարպեր, մոմեր և սինթետիկ նյութեր, որոնք օժտված են բարձր մածուցիկությամբ, բարձր օժող հատկությամբ, լավ խառնվում են, սակայն քիմիապես չեն փոխազդում դեղանյութերի հետ, լույսի, օդի ազդեցությամբ չեն փոխում իրենց հատկությունները, օժտված չեն թունավոր ազդեցությամբ: Քսուքային հիմքերը ոչ միայն ապահովում են քսուքի մածուցիկությունը, այլ երբեմն կարող են ունենալ տեղային ազդեցություն՝ բարձրացնելով հյուսվածքների էլաստիկությունը և զգայունությունը, իջեցնելով ջերմատվությունը և ստեղծելով դեպո դեղանյութի երկարատև ներծծման համար: Որոշ քսուքների քսուքային հիմքեր (օր՝ նաֆթալանային քսուքը) օժտված են նաև հակաբորբոքային, հականեխիչ և քորը վերացնող հատկությամբ:

Ամենահաճախ օգտագործվող քսուքային հիմքերին են պատկանում վազելինը (*Vaselinum*), վազելինային յուղը (*Oleum Vaselini*), լանոլինը (*Lanolinum*), նաֆթալանային քսուքը (*Ung. Naphthalani*), սպերմացետը (*Cetaccum*), դեղին մոմը (*Cera flava*), սպիտակ մոմը (*Cera alba*):

Նրբաքսուքների քսուքային հիմքը ի տարբերություն քսուքների կազմված է միայն ջրից և տարրաբնույթ յուղերից, որի պայմաններում ազդանյութի ներծծումը ավելի արագ է, իսկ ներթափանցման խորությունը՝ համեմատաբար փոքր, սակայն համապատասխան մակերեսին կիրառման պարագայում հետք չի թողնում: Նրբաքսուքները կիրառվում են սուր բորբոքային պրոցեսների դեպքում՝ չափավոր խոնավ մակերեսների համար:

Ներկայումս, պարզ և բարդ քսուքների մեծամասնությունը պատրաստի դեղորայքային ձևերով արտադրվում են դեղագործական գործարաններում: Նմանատիպ քսուքները օֆիցինալ են և դուրս են գրվում միայն կրճատ եղանակով՝ առանց քսուքի կոնցենտրացիան և կազմը նշելու:

Նմանատիպ դեղատոմս դուրս գրելիս Rp.:-ից հետո նշվում է դեղաձևը սեռ. հոլովով, այնուհետև հիմնական ազդող դեղանյութի անվանումը սեռ. հոլովով և դուրս գրվող քուլքի ընդհանուր քանակը: Դուրս գրվող քուլքի քանակը կախված է կիրառման նպատակից՝ աչքի քուլքները սովորաբար դուրս են գրվում 5-10գ չափով, քթի և ականջի քուլքները՝ 10-30գ չափով, իսկ մաշկի ախտահարումների համար նախատեսված քուլքները՝ 30-100գ չափով:

Օրինակ 1՝ դուրս գրել ցինկի քուլք (Unguentum Zinci)՝ ախտահարված մաշկին քսելու համար:

Rp.: Ung. Zinci 40,0

D. S. քսել ախտահարված մաշկին օրը 3 անգամ

Մագիստրալ քուլքները դուրս գրելիս, կարելի է օգտագործել երկու եղանակ՝ *բաժանման*, երբ առանձին-առանձին նշվում են բոլոր բաղադրամասերը և նրանց քանակները կամ *կրճատ*, երբ նշվում է ազդող դեղանյութի կոնցենտրացիան՝ տոկոսներով կամ քուլքի ընդհանուր քանակին հարաբերած կշռային միավորները:

Օրինակ 2՝ դուրս գրել 5% անեսթեզինի (Anaesthesinum) քուլք, մաշկի ախտահարված մասերին քսելու համար:

<i>Բաժանման եղանակ</i>	<i>Rp.: Anaesthesini 2,5 Vaselini ad 50,0 M. f. ungu. D. S. քսել ախտահարված մաշկին օրը 3 անգամ</i>
<i>Կրճատ եղանակ</i>	<i>Rp.: Ung. Anaesthesini 5% - 50,0 D. S. քսել ախտահարված մաշկին օրը 3 անգամ .</i>

Եթե դեղատոմսում նշված չէ քուլքային հիմքը և քուլքը օֆիցինալ չէ, ապա այն պատրաստվում է վազելինով: Մագիստրալ պարզ և բարդ

քսուքները, որոնք չեն պատրաստվում վազելինով դուրս են գրվում միայն բաժանման եղանակով:

Օրինակ 3՝ դուրս գրել էրիթրոմիցինի (Erythromycinum) քսուք, ախտահարված մաշկին քսելու համար, այն հաշվարկով, որ քսուքի 1 գրամը պարունակի 10000 EД էրիթրոմիցին:

Rp.: Erythromycini 300 000 IU

Vaselini ad 30,0

M. f. ungu.

*D. S. քսել ախտահարված մաշկին օրը 3 անգամ
կամ*

Rp.: Ung. Erythromycini 30,0 (á 10 000 IU – 1,0)

D. S. քսել ախտահարված մաշկին օրը 3 անգամ

Մոմիկներ ուղղ. հոլով - Suppositorium

սեռ. հոլով - Suppositorii

Մոմիկները չափավորված դեղորայքային ձևեր են, որոնք պինդ են սենյակային ջերմաստիճանում և հալվում են մարմնի ջերմաստիճանի պայմաններում:

Տարբերում են ուղիղ աղիքային (supp. rectalia), հեշտոցային մոմիկներ (supp. vaginalia) և ցուպիկներ (bacilli):

Մոմիկներով դեղանյութերը օգտագործվում են տեղային, իսկ ուղիղ աղիքայինը՝ նաև ռեզորբտիվ ազդեցություն ստանալու համար: Ուստի

ուժեղ ազդող և թունավոր նյութերը մոմիկների ձևով նշանակելիս պետք է հաշվի առնել բարձր դեղաչափերի սկզբունքը:

Մոմիկների համար նախատեսված ձև տվող նյութերը պինդ նյութեր են, որոնք հալվում են մարմնի ջերմաստիճանում (37⁰-ից ոչ բարձր), օժտված չեն գրգռող ազդեցությամբ, լորձաթաղանթներից վատ են ներծծվում, դեղանյութերի հետ քիմիապես չեն փոխազդում և թունավոր չեն օրգանիզմի համար: Առավել հաճախ որպես ձև տվող նյութ օգտագործում են կակաոյի յուղը (Օլ. Cacao), ճապոնական կինամոյի ճարպը (Օլ. Cinnamoni pedunculari), բուտիրոլը (Butyrolum), ժելատինա-գլիցերինային և օճառա-գլիցերինային հիմքերը:

Ներկայումս մոմիկների մեծամասնությունը օֆիցինալ են, արտադրվում են պատրաստի ձևով դեղագործական գործարաններում: Այդ իսկ պատճառով նմանատիպ մոմիկները դուրս գրելիս դեղատոմսը գրվում է միայն կրճատ եղանակով՝ *Rp.*:-ից հետո նշվում է դեղաձևը *Supp.*, այնուհետև *cum* (-ով), դեղանյութի անվանումը՝ գործիական հոլովով, նրա դեղաչափը, այնուհետև *D. t. d. N.* և սիգնատուրա:

Օրինակ 1՝ դուրս գրել օֆիցինալ մոմիկներ, որոնք պարունակում են 15 սանտիմիլիգրամ դիգիտոքսին (*Digitoxinum*): Նշանակել 1 մոմիկից օրը 1 անգամ ուղիղ աղիքի մեջ:

Rp.: Supp. cum Digitoxino 0,00015

D. t. d. N. 10

S. 1 մոմիկից օրը 1 անգամ ուղիղաղիքային

Օրինակ 2՝ դուրս գրել օֆիցինալ մոմիկներ, որոնք պարունակում են 250000 ԱՄ նիստատին (*Nistatinum*): Նշանակել հեշտոցային, 1 մոմիկից օրը 2 անգամ:

Rp.: Supp. cum Nistatino 250 000 IU

D. t. d. N. 10

S. հեշտոցային 1 մոնիկից օրը 2 անգամ

Վաճառքային անվանումներ ունեցող մոնիկներ դուրս գրելիս, նշվում է դեղաձևը, դեղի անվանումը՝ ուղղական հոլովով և չափերտների մեջ, դուրս գրվող մոնիկների քանակը, այնուհետև՝ սիգնատուրան:

Օրինակ 3՝ դուրս գրել «Ցեֆեկոն» (“Cefeconum”) մոնիկներ: Նշանակել 1 մոնիկից ուղիղ աղիքի մեջ ջերմաստիճանի բարձրացման դեպքում

Rp.: Supp. “Cefeconum” N. 10

*D.S. ջերմաստիճանի բարձրացման դեպքում 1 մոնիկից
ուղիղաղիքային*

Կարծր դեղաձևեր

Կարծր դեղաձևերին են պատկանում դեղահատերը, դրաժեները, փոշիները, գրանուլները, պատիճները:

Չաբեր – ուղղ.հոլով Tabuletta

սեռ. հոլով Tabulettae

Դեղահատերը չափավորված, պինդ դեղաձևեր են, որոնք ստացվում են գործարանային պայմաններում դեղանյութերի կամ դեղորայքային և օժանդակ նյութերի խտացման միջոցով: Դեղահատերը գերազանցապես նախատեսված են ներքին ընդունման համար (per os), որոշ դեպքերում՝ իմպլանտացիայի:

Դեղահատերը կշիռը տատանվում է 0,1-1 գ սահմաններում, ունեն հավասար, չատամնավորված եզրեր և հարթ, փայլուն մակերես: Ունեն հետևյալ առավելությունները՝ դեղաչափման ճշգրտություն, բարձր կայունություն՝ դեղը պահպանելիս, համի բացակայություն, փոքր չափեր:

Դեղահատերը ստացման ժամանակ, որպես օժանդակ նյութեր, օգտագործում են շաքար, օսլա, նատրիումի հիդրոկարբոնատ, նատրումի քլորիդ, տալկ, կակաո, ժելատինի լուծույթ, ջուր, սպիրտ և այլն:

Դեղահատերը կարող են պատված լինել թաղանթով (Tablettae obductae), արտաքին տեսքը բարելավելու, ինչպես նաև աղեստամոքսային ուղու որոշակի մասից ներծծվելու համար:

Քանի որ դեղահատերը արտադրվում են դեղագործական գործարաններում, դեղահատ դուրս գրելիս կիրառում են դեղատոմսի դուրս գրման կրճատ եղանակը՝ չհիշատակելով ձև տվող նյութերը: Դեղահատերը չի կարելի դուրս գրել մագիստրալ եղանակով:

Գոյություն ունեն դեղահատերի դուրս գրման երկու եղանակ՝

1. Rp.-ից հետո նշվում է դեղաձևը, դեղանյութի անվանումը և նրա միանվագ դեղաչափը: Այնուհետև՝ դուրս գրվող հաբերի քանակը՝ D.t.d. N. և սիգնատուրան:

Rp.: Tab. Euphyllini 0,015

D. t. d. N. 20

S. 1 դեղահատից օրը 3 անգամ, ուտելուց հետո

2. Rp.-ից հետո նշվում է դեղաձևը, դեղանյութի անվանումը, նրա միանվագ դեղաչափը, դուրս գրվող հաբերի քանակը և սիգնատուրան:

Rp.: Tab. Euphyllini 0,015 N. 20

D. S. 1 դեղահատից օրը 3 անգամ, ուտելուց հետո

Այն դեպքում, երբ դեղահատերի կազմի մեջ մտնում են մեկից ավելի դեղանյութեր և հայտնի է վաճառքի ներկայացվող հատուկ անունը, դեղատոմսում նրա միանվագ դեղաչափը չի նշվում և Rp.-ից հետո գրվում է դեղաձևը, ապա չակերտներում, ուղղական հոլովով գրվում է դեղի վաճառքային անվանումը, որից հետո նշվում է դուրս գրվող դեղահատերի քանակը և սիգնատուրան:

Օրինակ՝ դուրս գրել «ցիտրամոն» (“Citramonum P”) դեղահատեր, նշանակել ներքին ընդունման համար 1դեղահատից գլխացավերի դեպքում:

Rp.: Tab. “Citramonum P” N. 10

D. S. ներքին ընդունման համար 1 հատից գլխացավերի դեպքում

Դրաժե - Dragee

Դրաժեն պինդ չափավորված դեղաձև է, որը նշանակում են ներքին ընդունման համար և պատրաստում շաքարային գրանուլների վրա դեղանյութը և օժանդակ նյութերը բազմակի շերտավորելու (դրաժեացման) ճանապարհով: Դրաժեները արտադրվում են դեղագործական գործարաններում: Նրանց կշիռը չի գերազանցում 1գ, պատված են գունավոր, շաքարային և շոկոլադային զանգվածերով, որոնք հալվում են աղեստամոքսային ուղու որոշակի հատվածում:

Դրաժեն դուրս են գրում հաբերի նման:

Օրինակ՝ դուրս գրել 25մգ միանվագ դեղաչափով ամինազինի (Aminazinum) դրաժեներ, նշանակել ներքին ընդունման համար 1 դրաժեից օրը 3 անգամ ուտելուց հետո:

Rp.: Dragee Aminazini 0,025

D. t. d. N. 20

S. ներքին ընդունման համար 1 դրաժեից օրը 3 անգամ ուտելուց հետո:

Rp.: Dragee Aminazini 0,025 N. 20

D. S. ներքին ընդունման համար 1 դրաժեից օրը 3 անգամ ուտելուց հետո:

Պատիճներ

Պատիճը ներքին օգտագործման հատուկ դեղաձև է, որն իրենից ներկայացնում է չափավորված փոշենման, մածուկանման, հատիկավոր կամ հեղուկ դեղաձևերի համար նախատեսված պատյան:

Պատիճներով սովորաբար թողարկվում են տիպիկ համ, հոտ ունեցող և գրգռիչ ազդեցությանը դեղերը:

Օգտագործվում են ժելատինե և պոլիմերային պատիճներ:

Տարբերում են ժելատինե պատիճների հետևյալ տարատեսակները`

- փափուկ կամ էլաստիկ - Capsulae gelatinosae molies s. elasticae

- կարծր - Capsulae gelatinosae durae

- կափարիչով - Capsulae gelatinosae operculatae

Փափուկ և կարծր ժելատինե պատիճները գնդաձև են, ձվաձև կամ երկարավուն, պարունակում են 0,1-0,5գ դեղանյութ:

Կափարիչով պատիճները ներկայացնում են մի կողմից բաց և մյուս կողմից փակ ծայրով գլաններ, որոնք կիպ մտնում են մեկը մյուսի մեջ:

Ստանդրսահյուլթի ազդեցության նկատմամբ կայուն ժելատինե պատիճների ստացման համար վերջիններս մշակում են ֆորմալդեհիդի կամ նրա սպիրտային լուծույթի գոլորշիներով: Նմանատիպ պատիճները կոչվում են գլյուտոիդային (Capsulae glutoidales):

Պատիճներ դուրս գրելիս անմիջապես Rp.:-ից հետո նշվում է դեղանյութի անվանումը և նրա դեղաչափը: Այնուհետև` դուրս գրվող պատիճների քանակը` D.t.d. N. in caps. և սիգնատուրան:

Օրինակ` դուրս գրել 1մգ միանվագ դեղաչափով կետոտիֆենի (Ketotifenum) պատիճներ, նշանակել 1 պատիճից օրը 2 անգամ, ուտելու ընթացքում, ներքին ընդունման համար:

Rp.: Ketotifeni 0,001

D. t. d. N. 10 in caps.

S. 1 պատիճից օրը 2 անգամ, ուտելու ընթացքում, ներքին ընդունման համար

Տիպային թեստեր

1.Ընտրել ճիշտ դուրս գրված դեղատոմսը: Պահանջը` 25 մգ ինդոմետացին

(Indomethacinum) պարունակող 20 մոմիկ, նշանակել 1ական մոմիկ օրը 2 անգամ.

ա)Rp.: Supp. cum Indomethacino vaginalia 0,25

D.t.d. N 20

S. 1 - ական մոմիկ օրը 2 անգամ.

բ)Rp.: Supp. cum Indomethacino 0,025

D. t.d. N 20

S. 1 - ական մոմիկ օրը 2 անգամ.

գ)Rp.: Supp. cum Indomethacini 0,25

D.t.d. N 20

S. 1 - ական մոմիկ օրը 2 անգամ.

դ)Rp.: Supp. Indomethacino 2,5

D.t.d. N 20

S. 1 - ական մոմիկ օրը 2 անգամ.

2.Ընտրել ճիշտ դուրս գրված դեղատոմսը: Պահանջը՝ վաճառքային անվանումով դրոշմակրված օֆիցինալ փափուկ դեղաձև.

ա) Rp.: Ung. Neomycini sulfatis 1%-50,0

D.S. մաշկի ախտահարված հատվածը մշակելու համար:

բ)Rp.: Pastae Zinci 40,0

D.S. մաշկի ախտահարված հատվածը մշակելու համար:

գ)Rp.: Supp. cum Paracetamolo 0,08

D.t.d. N 20

S. 1ական մոմիկ օրը 2 անգամ.

դ)Rp.: Supp. “Cefeconum” N 10

D.S. 2-ական մոմիկ օրը 2 անգամ

3.Ընտրել ճիշտ դուրս գրված դեղատոմսը: Պահանջը՝ 20 մլ առյուծագու
(Leonurus) ոգեթուրմ, նշանակել 20 - ական կաթիլ օրը 2 անգամ՝

ա)Rp.: Sol. Leonuri spirituosae 20,0-20 ml

D.S. 20 ական կաթիլ օրը 2 անգամ

բ)Rp.: Sol. Leonuri 20 ml

D.S. 20 ական կաթիլ օրը 2 անգամ

գ)Rp.: T-rae Leonuri 20 ml

S. 20 ական կաթիլ օրը 2 անգամ

դ)Rp.: T-rae Leonuri 20 ml

D.S. 20 ական կաթիլ օրը 2 անգամ

4.Ընտրել ճիշտ դուրս գրված դեղատոմսը: Պահանջը՝ ամօքսիցիլինի
(Amoxycillinum) 400 մգ-անոց 40 ժելատինե պատիճ, նշանակել 1 - ական
պատիճ օրը 3 անգամ՝

ա)Rp.: Amoxycillini 400 mg

D.t.d. N 40 in caps. gelat.

S. 1- ական պատիճ օրը 3 անգամ

բ)Rp.: Amoxycillini 0,4

D.t.d. N 40 in caps. gelat.

S. 1 - ական պատիճ օրը 3 անգամ

գ)Rp.: Amoxycillini 400 mg

D.t.d. N 40 in dragee

S. 1- ական պատիճ օրը 3 անգամ

դ)Rp.: Caps. gelat. Amoxycillini 0,4

D.t.d. N 40

S. 1- ական պատիճ օրը 3 անգամ

Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան
Ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱ

Ուսումնական ձեռնարկ
III կուրսի ուսանողների համար
Ինքնավար նյարդային համակարգի
Ֆարմակոլոգիա

Երևան – 2017-2018

Ինքնավար (վեգետատիվ) նյարդային համակարգի դեղաբանություն

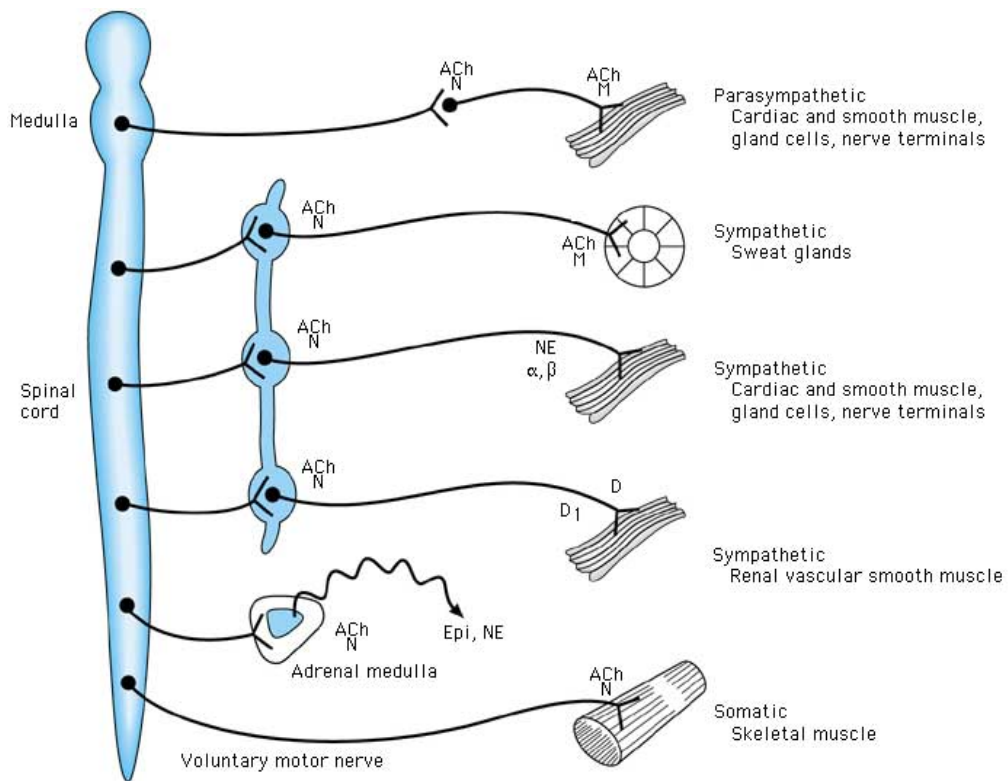
Ինչպես հայտնի է նյարդային համակարգը (ՆՀ) բաժանվում է ԿՆՀ և ծայրամասային ՆՀ: ԿՆՀ-ն իր հերթին բաղկացած է գլխուղեղից և ողնուղեղից: Ծայրամասային ՆՀ-ը ներառում է բոլոր աֆերենտ (զգացող) նեյրոնները, որոնք նյարդային գրգիռները փոխանցում են ծայրամասում տեղակայված զգացող օրգաններից, և բոլոր էֆերենտ նեյրոնները,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

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

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

Սոմատիկ նյարդային համակարգը (ՄՆՀ) հսկվում է գիտակցության կողմից և կարգավորում է այնպիսի ֆունկցիաներ, ինչպիսիք են շարժումը, շնչառությունը, կեցվածքը, այն նյարդավորում է կմախքային մկանները, սինապսները գտնվում են ԿՆՀ-ում, իսկ նյարդային վերջույթները միելինապատ են: Սոմատիկ նյարդային համակարգին բնորոշ չէ հյուսակների առկայությունը, էֆերենտ ուղիների նյարդամիջնորդանյութ է հանդիսանում միայն ացետիլխոլինը (նկար և աղյուսակ1):

Նկար 1. Սոմատիկ և ինքնավար նյարդային համակարգերի ընդհանուր բնութագիրը



Աղյուսակ 1. Սոմատիկ և ինքնավար նյարդային համակարգերի տարբերակիչ բնութագիրը:

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

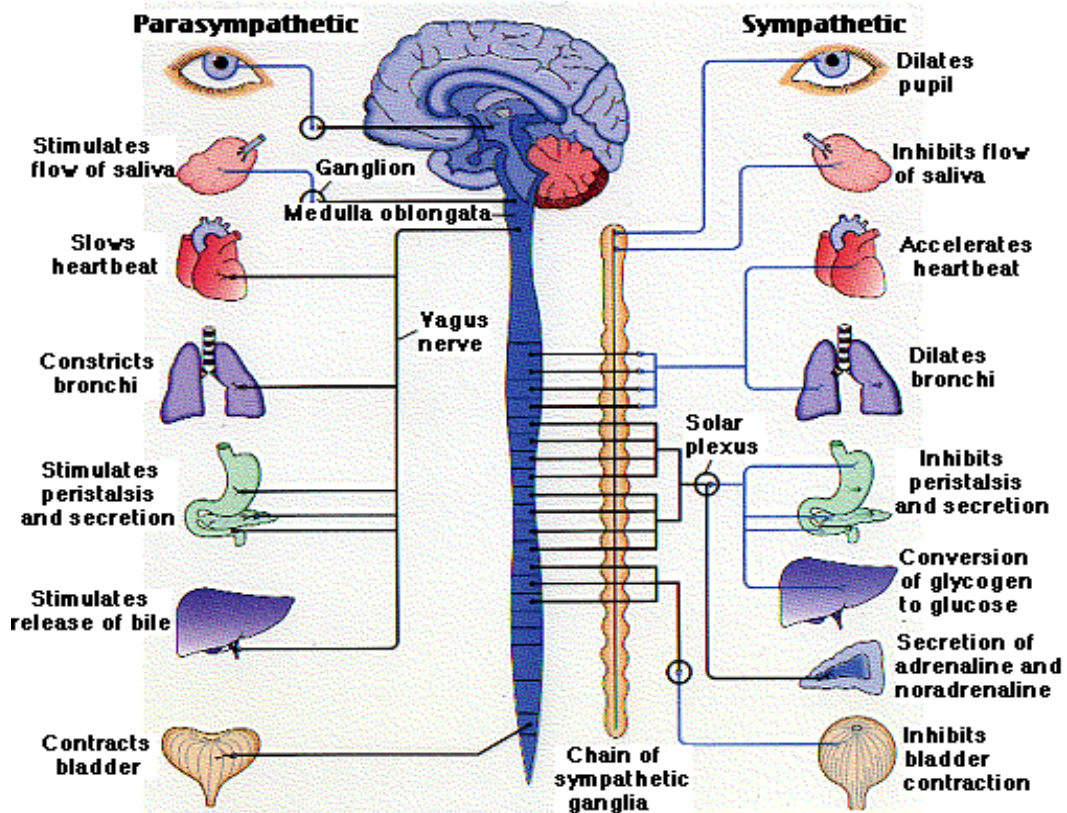
ԻՆՀ բաժանվում է սիմպաթիկ (մեդիատորը նորադրենալինն է) և պարասիմպաթիկ (մեդիատորը ացետիլխոլինն է) նյարդային համակարգերի: Այս երկու համակարգներն էլ բաղկացած են աֆերենտ, կենտրոնական և էֆերենտ հատվածներից:

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

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

ողնուղեղի կրծքային հատվածի կողմնային սյունը պարունակում է սիմպաթիկ նեյրոնների մարմինները:

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



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

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

ԻՆՇ էֆերենտ ուղին բաղկացած է երկու նեյրոններից՝ նախահանգուցային և հետհանգուցային:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ինքնավար նյարդային համակարգի սինապսի կառուցվածքը

Սինապսներում տարբերում են՝

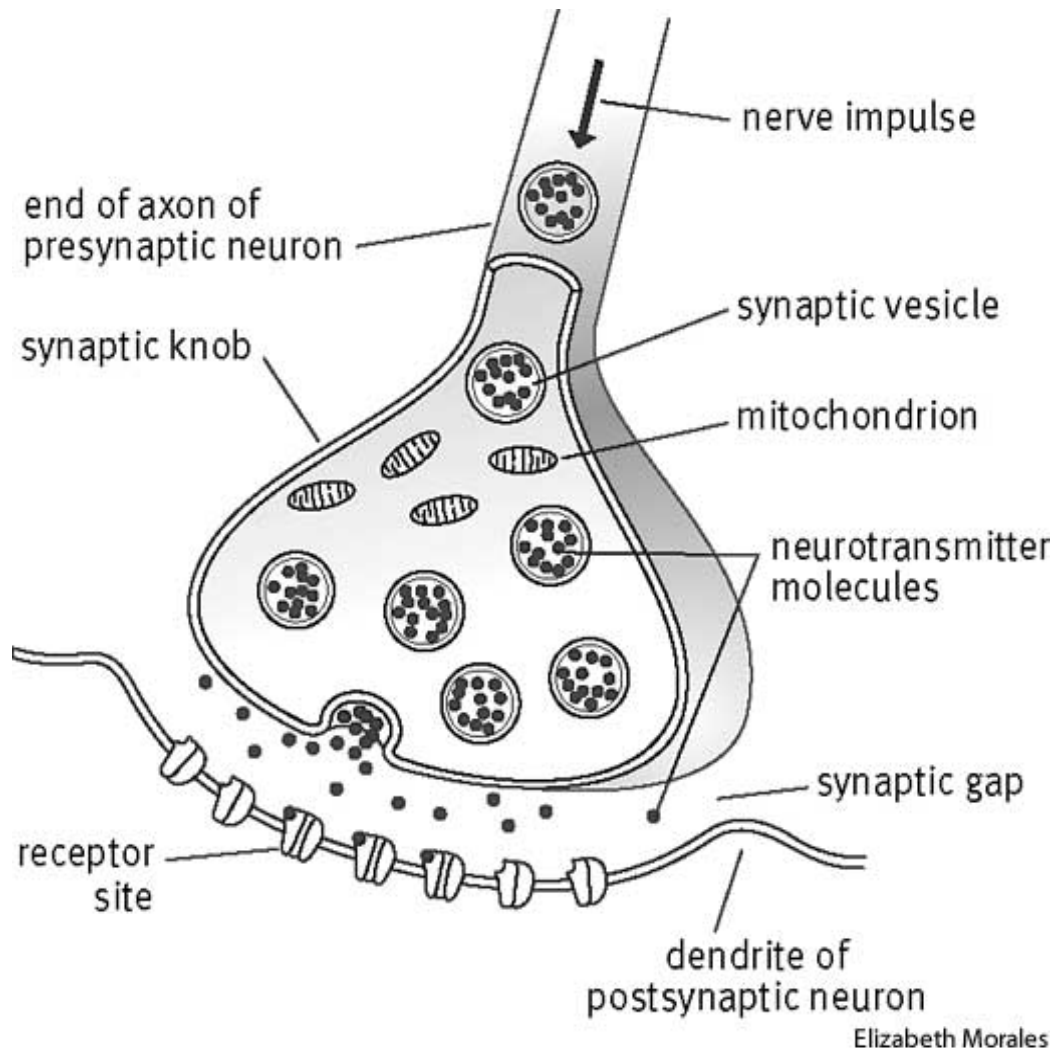
1. Նախասինապսային թաղանթ, որից տեղի է ունենում արսոնի վերջավորությունում սինթեզված և սինապսային բշտիկներում պահեստավորված մեդիատորների ձերբագատումը ի պատասխան ազդակի (գործողության պոտենցիալի) փոխանցման:

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

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

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

Նկար 3. Մինապսի կառուցվածքը



Մինապսային գրգռափոխանցման հիմնական փուլերը:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

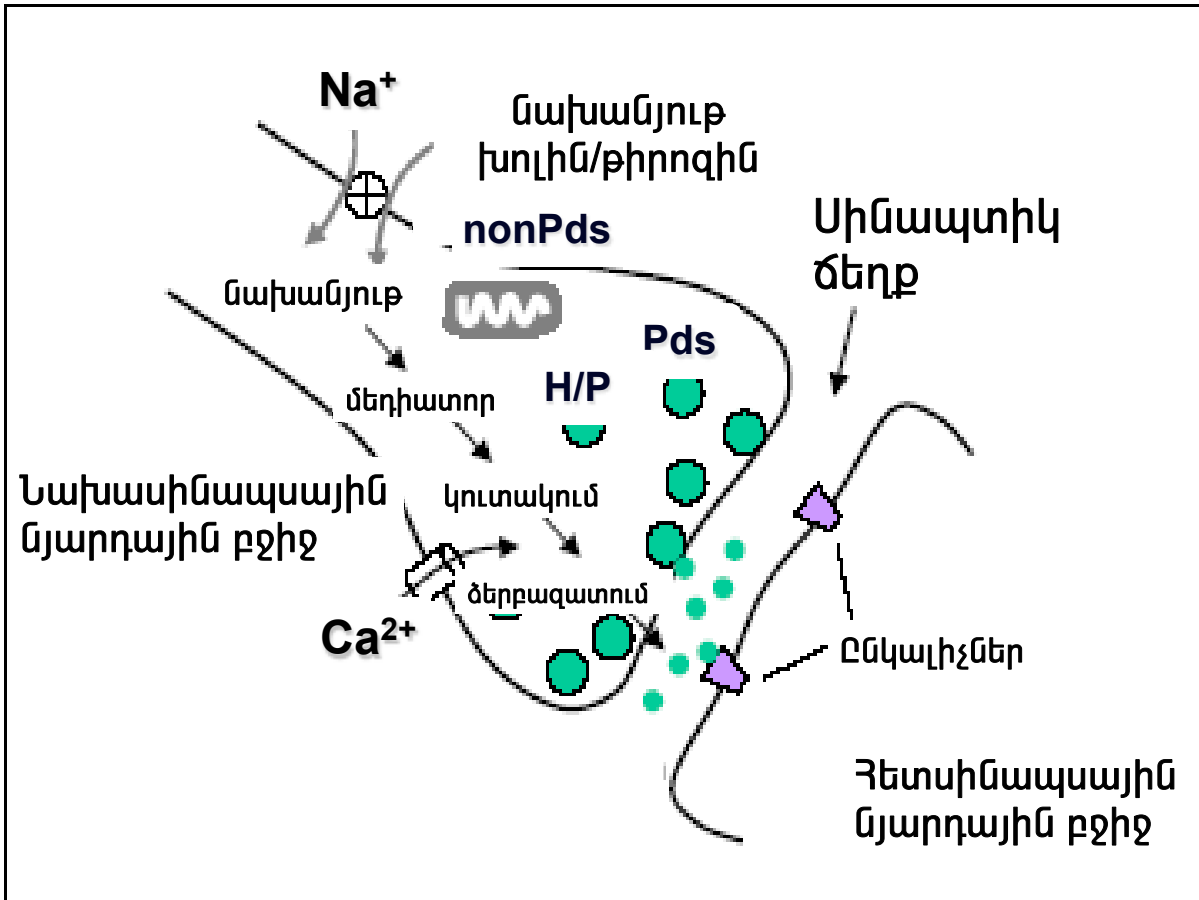
5. Մեդիատորի ազդեցության ավարտ: Մեդիատորի ազդեցությունը ավարտվում է շնորհիվ՝

- Մեդիատորի ներդրող հետզավթում նախասինապսային թաղանթի հատուկ փոխադրիչների օգնությամբ: Ներդրող վերջույթում մեդիատորը մասամբ քայքայվում է, մասամբ նորից կուտակվում սինապսային բշտիկներում:

- Մեդիատորի արտաներդրող զավթում, որի արդյունքում վերջինս կուտակվում է էֆեկտոր օրգանում և հետագայում քայքայվում COMT-ով:

- Մեդիատորի քայքայում՝ համապատասխան ֆերմենտների մասնակցությամբ (օրինակ՝ ալդեհիլդեհիդրազի քայքայում՝ ալդեհիլդեհիդրազի ֆերմենտի մասնակցությամբ) (նկար 4):

Նկար 4. Սինապսային գրգռափոխանցման հիմնական փուլերը



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

համակցված է ացետիլխոլինի հետ, իսկ ԱԵՖ-ը համակցված է և ացետիլխոլինի, և նորադրենալինի հետ: Անոթային ադրեներգիկ այն նյարդերն, որոնք պարունակում են NPY առաջացնում են ավելի երկարատև անոթասեղմում: Համամեդիատորները պահեստավորվում են նույն նեյրոններում, բայց տարբեր սինապսային բշտիկներում:

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

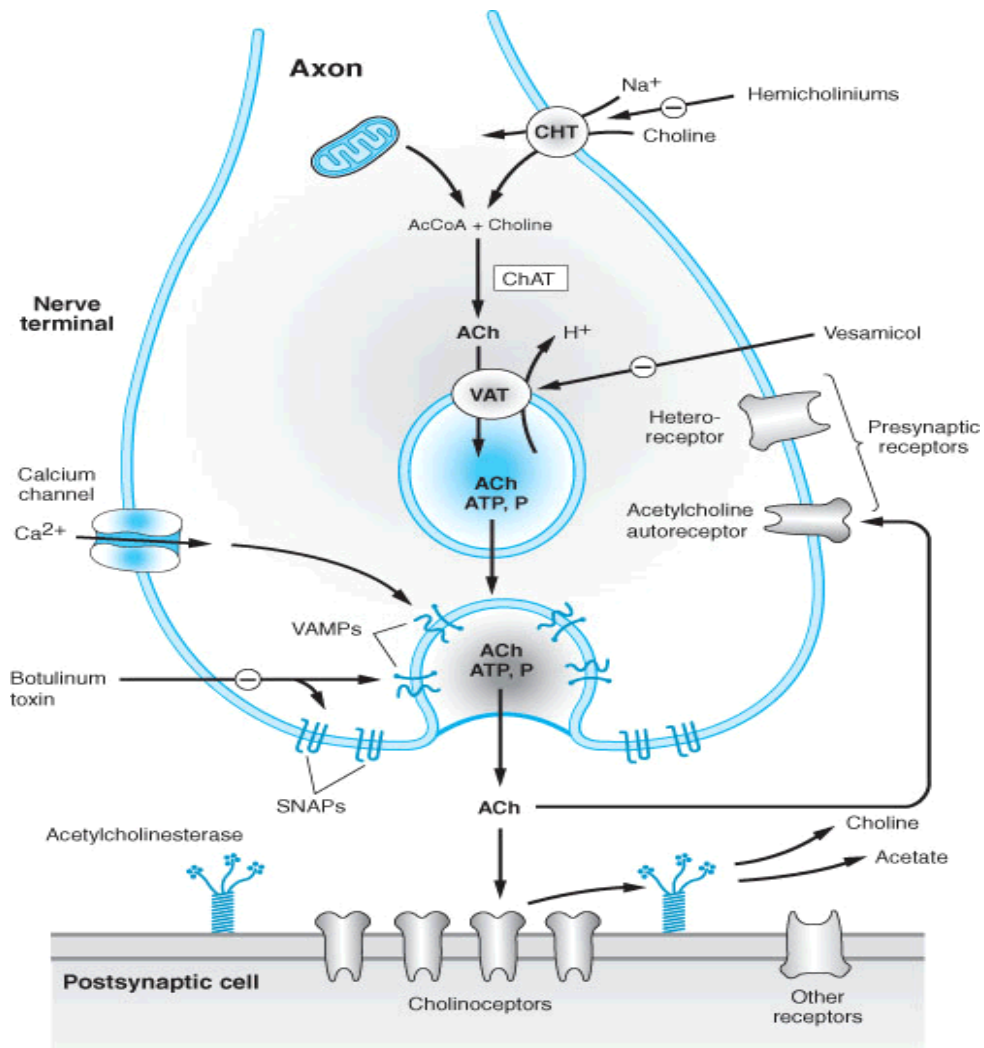
Խոլիներգիկ նյարդային համակարգի

սինապսի կառուցվածքը

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

ԱցետիլԿօԱ-ն սինթեզվում է միտոքոնդրիումներում, իսկ խոլինը փոխադրվում է արտաբջջային տարածությունից դեպի աքսոպլազմա՝ նատրիում-կախյալ փոխադրիչ-սպիտակուցների մասնակցությամբ: Սինթեզված ացետիլխոլինը պահեստավորվում է նախասինապսային հատվածի բշտիկներում ԱԵՖ-ի և նեյրոպեպտիդների հետ (Y, VIP): Ապարևեռացման ժամանակ, կալցիումական իոնների մասնակցությամբ ացետիլխոլինը, ձերբազատվելով բշտիկներից, անցնում է սինապսային ճեղք և փոխազդում խոլինընկալիչների հետ (նկար 5):

Նկար 5. Խոլիներգիկ սինապսի կառուցվածքը



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

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

Հիդրոլիզի արդյունքում առաջանում են խոլին և քացախաթթու: Խոլինի 50%-ը ենթարկվում է նեյրոնալ հետզավթման և նորից

մասնակցում է նյարդամիջնորդանյութի սինթեզին, իսկ քաղցրահամություն օքսիդանում է Կրեբսի ցիկլում:

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

Խոլինընկալիչներ

Խոլինընկալիչները իրենց կառուցվածքով հանդիսանում են գլիկոպրոտեիններ և բաղկացած են մի քանի ենթամիավորներից: Ըստ լիզանոնների հանդեպ ցուցաբերած զգայունության տարբերում են՝

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

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

Այժմ քննարկենք յուրաքանչյուր խոլինընկալիչը ավելի մանրամասն:

M-խոլինընկալիչներ

M-խոլինընկալիչները մետաբոտրոպ ընկալիչներ են և համակցված են G-սպիտակուցների հետ: Տարբերում են 5 տեսակի M-խոլինընկալիչներ, որոնք միմյանցից տարբերվում են տրանսդուկցիոն մեխանիզմով, տեղակայմամբ և առաջացրած էֆեկտներով:

M1-խոլինընկալիչներ (նեյրոնալ)

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

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

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

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

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

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

Հետսինապսային M2-խոլինընկալիչներ (սրտային)

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

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

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

Միքս՝

1. Միևուսային հանգույց - ինքնաբուխ դիաստոլիկ ապաքնեոացման հաճախականության (ավտոմատիզմի) նվազում՝ հազվասրտություն

2. Նախասարտեր - գործողության պոտենցիալի տևողության կարճացում, նախասարտերի կծկողունակության նվազում

3. Նախասիրտ-փորոքային հանգույց – հաղորդականության դանդաղում

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

Նախասինապսային M₂-խոլինընկալիչներ

Այս ընկալիչները ունեն կազմավորիչ դեր: Դրանց ակտիվացումը հանգեցնում է նախասինապսային թաղանթից ացետիլխոլինի ձերբազատման ընկճման:

Հետսինապսային M₃-խոլինընկալիչներ (գեղձային)

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

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

Տեղակայումը

1. Հարթ մկաններ՝

- Աչքի շրջանաձև մկանի (m. sphincter pupillae) կծկում, որի արդյունքում դիտվում է բբի նեղացում՝ **միոզ**: Դիտվում է նաև թարթչավոր մկանի կծում, որի հետևանքով թուլանում է ցինյան կապանը, ոսպնյակի կորությունը մեծանում է և աչքը հարմարվում է մոտիկ տարածությունը տեսնելուն (**ակոմոդացիոն սպազմ**): Բացի այդ, միոզը և թարթչավոր մկանի կծկումը հանգեցնում են **ներակնային ճնշման իջեցման** (բացվում է առաջնային խցի անկյունը և տեղի է ունենում ներակնային հեղուկի արտահոսք):

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

2.Արտազատիչ գեղձեր

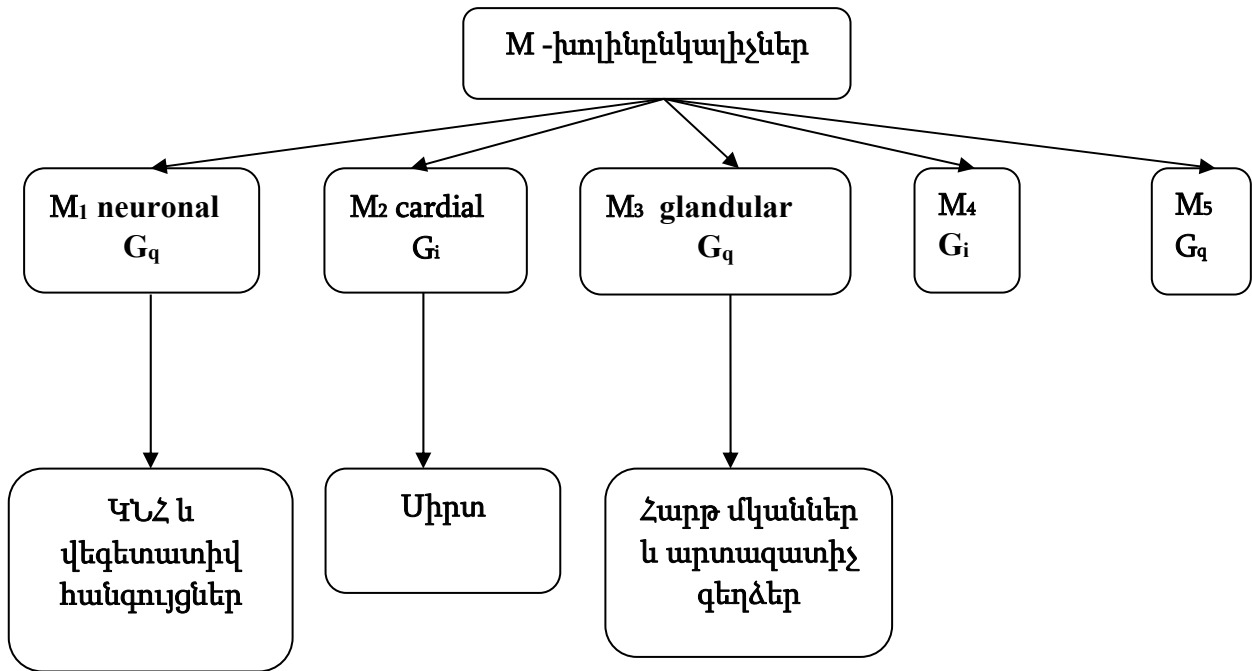
- Արցունքահոսություն
- Առատ քրտնաարտադրություն
- Հեղուկ, սպիտակուցներով աղքատ, առատ թթարտադրություն
- Բրոնխային գեղձերի հյութազատիչ ֆունկցիայի խթանում
- Ստամոքսահյութի արտադրության խթանում (նկար 6):

Արտասինապսային M3-խոլինընկալիչներ

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

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

Նկար 6. M-խալինընկալիչների ընդհանուր բնութագիրը



N-խալինընկալիչներ

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

Տրանսդուկցիոն մեխանիզմը

Այս ընկալիչները Na^+ -, Ca^{2+} -, K^+ -ական իոնային անցուղիների հետ համակցված ընկալիչներ են: Անցուղու բացման համար անհրաժեշտ է որ յուրաքանչյուր ընկալիչ միանա երկու մոլեկուլ ացետիլխոլինի հետ:

N_n -խալինընկալիչներ

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

1. ԿՆՀ-գլխուղեղի մեծ կիսագնդերի կեղև, երկարավուն ուղեղ, նեյրոհիպոֆիզ, ողնուղեղի Ռենշոուի բջիջներ: Այս ընկալիչների ակտիվացումը ապահովում է հոգեկան և շարժողական գործունեության վերահսկողությունը, ուսուցման և

առույգացման գործընթացները, ինչպես նաև խթանում է հակադիուրետիկ հորմոնի արտադրությունը (նեյրոհիպոֆիզ):

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

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

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

5. Նախասինապսային թաղանթներ՝ հանգեցնում են նախասինապսային թաղանթից ացետիլխոլինի ձերքագատման խթանման:

N_m-խոլինընկալիչներ

Տեղակայումը և ակտիվացման էֆեկտները

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

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

1. **Ացետիլխոլինի սինթեզի ընկճում:** *Hemicholinium* – ը պաշարում է խոլինի փոխադրումն ապահովող նատրիում-կախյալ թաղանթային փոխադրիչի աշխատանքը և փորձարարական

պայմաններում կարող է կիրառվել ացետիլխոլինի սինթեզի ընկճման համար:

2. Ազդեցություն բշտիկային փոխադրման և պահեստավերման վրա:

Vesamicol-ը պաշարում է ացելխոլինը արսուպլազմայից դեպի բշտիկներ տեղափոխող փոխադրիչը և դրանով խանգարում ացետիլխոլինի բշտիկային փոխադրումը և պահեստավորումը: Վեզամիկոլը ևս կիրառվում է փորձարարական պայմաններում:

3. Ազդեցություն ացետիլխոլինի ձերբազատման վրա: *Botulinum*

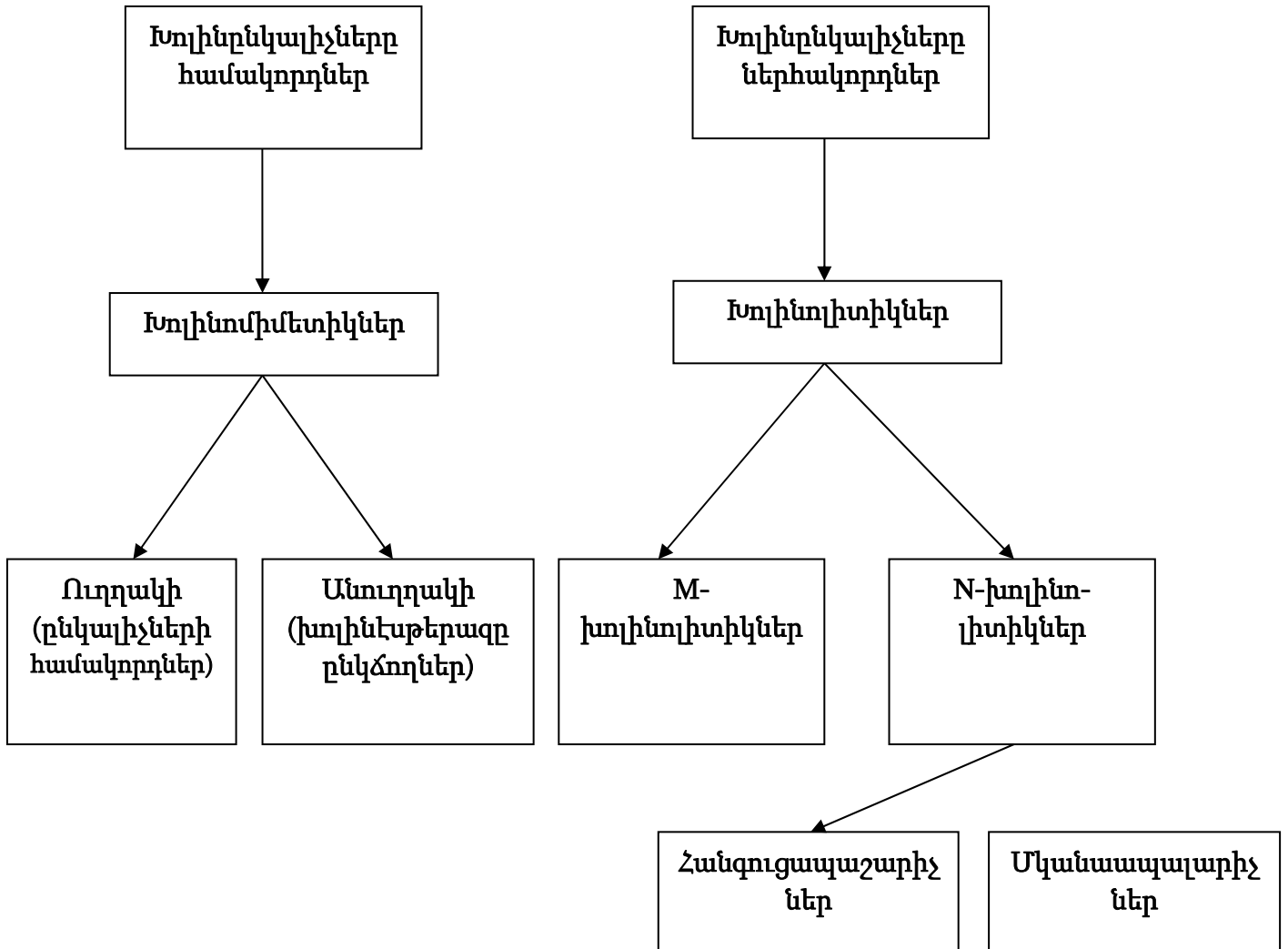
toxin-ը (*Botox*), փոխազդելով սինապսային բշտիկների թաղանթային սպիտակուց սինապտոբրինի հետ, խանգարում է ացետիլխոլինի ձերբազատումը դեպի սինապսին ճեղք: Բոտուլոտոքսինի պարալիզ առաջացնող հատկությունը կիրառվում է մկանային բարձր տոնուսով ուղեկցվող որոշ հիվանդությունների բուժման համար, ինչպիսիք են կերակրափողի ախալազիան, շլությունը և բլեֆարոսպազմը: Բոտուլոտոքսինը կիրառվում է նաև կոսմետոլոգիայում՝ կնճիռների առաջացումը կանխելու նպատակով: Նախասինապսային թաղանթից ացետիլխոլինի ձերբազատումը կարելի է կարգավորել նախասինապսային M₂ և Nn-ընկալիչների ակտիվության փոփոխումով: Այսպես, պաշարելով նախասինապսային M₂-ընկալիչները կամ խթանելով Nn-ընկալիչները, կարելի է մեծացնել ացետիլխոլինի ձերբազատումը: գրգռափոխանցչի ձերբազատման նվազում

նկատվում է նախասինապսային M₂-ընկալիչների խթանման կամ Nn-ընկալիչների պաշարման դեպքում:

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

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

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



Խոլինոմիմետիկ դեղեր

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

ԽՄ դեղերը դասակարգվում են՝

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

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

II. M-խոլինոմիմետիկներ (Pilocarpine, Betanecol),

III. N - խոլինոմիմետիկներ (Nicotine, Lobeline)

M, N – խոլինոմիմետիկներ

Ացետիլխոլինի քլորիդ

Ֆարմակոդինամիկա

Ացետիլխոլինի քլորիդը ցուցաբերում է ուժեղ, սակայն շատ կարճատև դեղաբանական ազդեցություն, քանի որ օրգանիզմում արագորեն քայքայվում է ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի ազդեցությամբ:

Նրա էֆեկտները կրում են դեղաչափ-կախյալ բնույթ՝

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

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

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

Դեղաբանական էֆեկտները

Ացետիլխտլինի քլորիդի կլինիկական նշանակություն ունեցող դեղաբանական էֆեկտներն են՝

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

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

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

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

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

6. Աղիների գալարակծկումների ուժեղացում (M₃-խտլինընկալիչների դրդում)

7. Միզապարկի տոնուսի բարձրացում (Մ3-խտլին-
ընկալիչների դրդում):

Կիրառման ցուցումները

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

Կարբախտլին

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

Մ-խտլինոմիմետիկներ

Պիլոկարպին

Պիլոկարպինը բուսական ծագման ալկալոիդ է:

Դեղաբանական էֆեկտները

Ցուցաբերում է ինչպես ռեզորբտիվ, այնպես էլ տեղային ազդեցու-
թյուններ:

Պիլոկարպինի տեղային՝ ակնային էֆեկտներն են

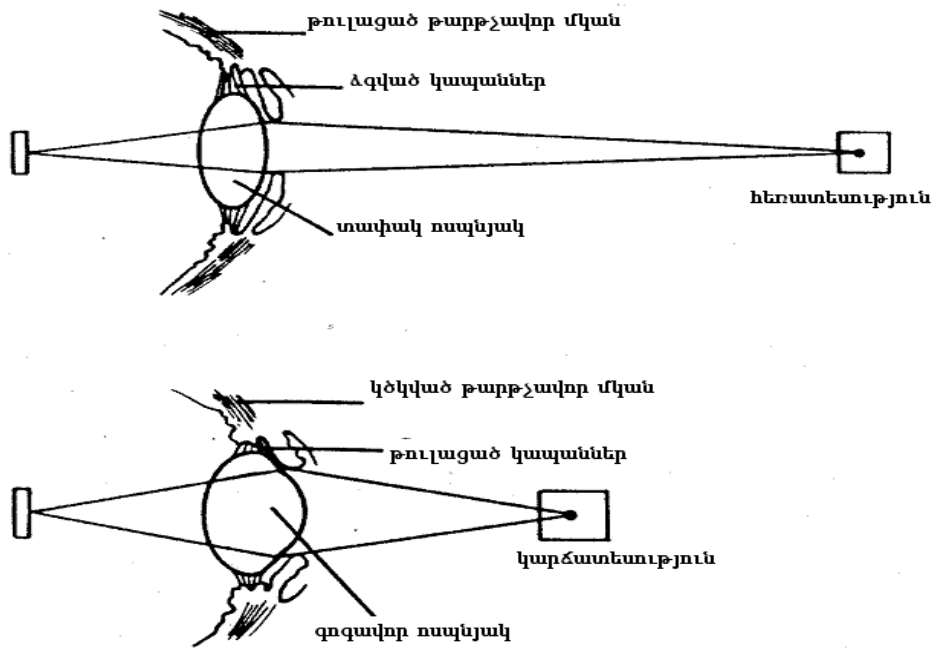
1. Միոզ

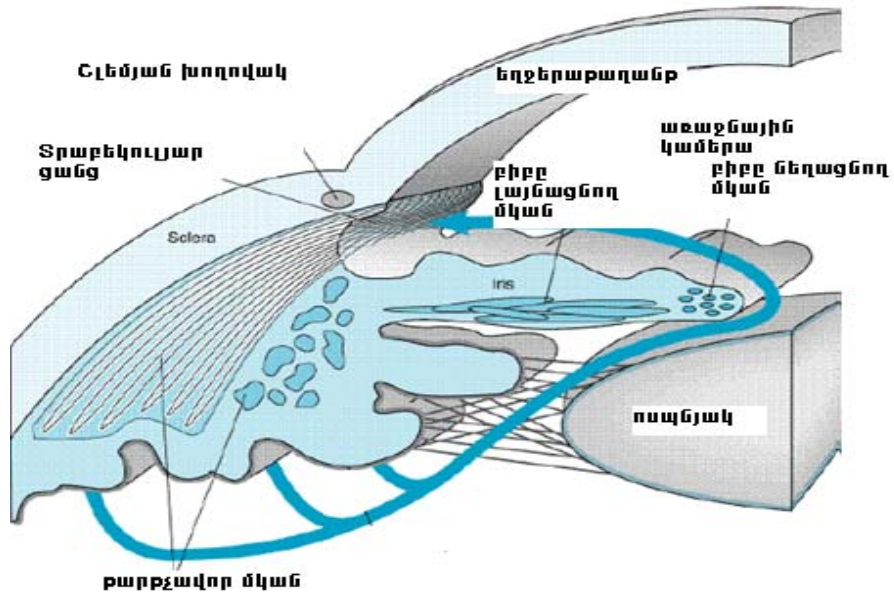
2. Ներակնային ճնշման իջեցում: Բքի նեղացման պայմաններում ծիածանաթաղանթը դառնում է ավելի բարակ և ազատում է աչքի առաջնային խցի անկյունը, ինչն էլ հեշտացնում է ներակնային հեղուկի արտահոսքը ֆոնտանյան ճեղքերով դեպի շլեմյան խողովակ և ակնագնդի երակներ:

3. Ակոմոդացիայի սպազմ:

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

Նկար 7. Ոսպնյակի գոգավորության կարգավորման ֆիզիոլոգիան





Պիլոկարպինի ռեգորբոսիվ, համակարգային էֆեկտներն են՝

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

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

Կիրառման ցուցումները

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

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

M-խտլինոմիմետիկների կողմնակի ազդեցությունները

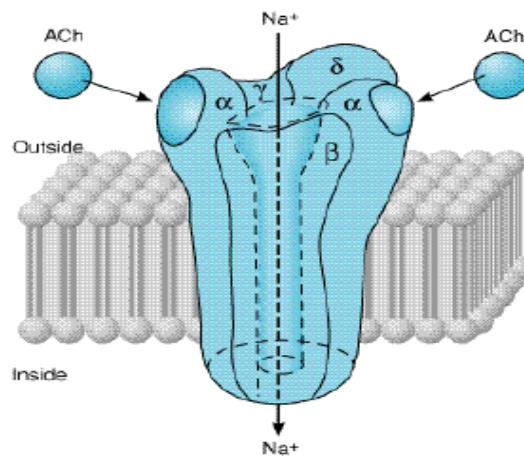
Կողմնակի ազդեցությունները դեղաչափ կախյալ են՝ արտահայտված հազվասրտությունը, նախասիրտ-փորորքային հաղորդա-

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

Ռո-խոլինոմիմետիկներ

Ռո-խոլինոմիմետիկները ակտիվացնում են Ռո-խոլինընկալիչները: Ռո-խոլինընկալիչները իոնոտրոպ ընկալիչներ են, դրանց ակտիվացումն առաջացնում է նյարդային բջջի ապաբևեռացում, իսկ երկարատև ակտիվացումը հանգեցնում է էֆեկտոր պատասխանի թուլացման և հետագայում ապաբևեռացման զարգացման կանխման, այսպես կոչված, “ապաբևեռացնող պաշարման” զարգացման (նկար 8):

Նկար 8. N - ընկալիչների կառուցվածքը



Ռո-խոլինոմիմետիկներին են պատկանում նիկոտինը և լոբելինը: Նիկոտինի ազդեցությունը Ռո-խոլինընկալիչների վրա կրում է երկփուլային բնույթ՝ սկզբնական դրդման փուլին հաջորդում է արգելակման փուլը:

Նիկոտին

Նիկոտինը ծխախոտի տերևների ալկալոիդ է:

Նիկոտինն ազդում է ինչպես կենտրոնական, այնպես էլ ծայրամասային Նո-խուլինընկալիչների վրա: Դրա նկատմամբ հատկապես զգայուն են վեգետատիվ հանգույցների Նո-ԽԸ, որոնց վրա այն թողնում է երկփուլային ազդեցություն: Առաջին փուլը (դրդում) բնութագրվում է հանգույցային նեյրոնների թաղանթների ապաբևեռացմամբ, իսկ երկրորդ փուլը (արգելակում) պայմանավորված է վերաբևեռացման արգելակմամբ:

ԿՆՀ: ԿՆՀ-ի վրա նիկոտինի ազդեցությունը ևս երկփուլանի է: Փոքր դեղաչափերով գերակշռում է դրդումը, մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ արգելակումը: Նիկոտինն ազդելով գլխուղեղի կեղևի վրա, զգալիորեն փոխում է սուբյեկտիվ վիճակը: Նիկոտինը կարող է անմիջականորեն դրդել շնչառական կենտրոնը, իսկ մեծ դեղաչափերով՝ ընկճել այն: Այս դեղաչափերի դեպքում կարող են դիտվել նաև կենտրոնական ծագման փսխումներ և ցնցումներ (թունավորում):

Նիկոտինի հակամիզամուղ էֆեկտը պայմանավորված է նեյրոհիպոֆիզից հակամիզամուղ հորմոնի ձերբազատման խթանմամբ:

Քեմոընկալիչներ: Նիկոտինը խթանում է կարոտիսյան ծոցի քեմոընկալիչները, ինչն ուղեկցվում է շնչառական և անոթաշարժ կենտրոնների ռեֆլեկտոր դրդմամբ: Մեծ դեղաչափերի դեպքում դիտվում է հակառակ ազդեցությունը:

Միրտ-անոթային համակարգ: Նիկոտինի ազդեցությամբ սրտի կծկման հաճախականությունը սկզբնական փուլում նվազում է

(թափառող նյարդի կենտրոնի և պարասիմպաթիկ հանգույցների դրդում), այնուհետև մեծանում է (սիմպաթիկ հանգույցների և մակերիկամի միջուկային շերտից ադրենալինի ձերքագատման խթանում):

Փոքր դեղաչափերով նիկոտինը բարձրացնում է զարկերակային ճնշումը: Դա պայմանավորված է սիմպաթիկ հանգույցների, անոթաշարժ կենտրոնի դրդմամբ և ադրենալինի ձերքագատման խթանմամբ:

Ստամոքս-աղիքային համակարգ: Նիկոտինի ազդեցությամբ աղիների պերիստալտիկան ուժեղանում է, մեծ դեղաչափերի դեպքում դիտվում է հակառակ էֆեկտը:

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

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

Նիկոտինով քրոնիկ թունավորման՝ ծխախոտամոլության դեպքում վերոհիշյալ էֆեկտների հանդեպ աստիճանաբար զարգանում է ընտելացում:

Նիկոտինը տարբեր դեղաձևերով (մաստակ, ալերոզոլ, դեղահատ և այլն) կիրառվում է ծխողների մոտ՝ նիկոտինային կախվածության բուժման նպատակով որպես նիկոտին-փոխարինող բուժում:

Հակախոլինէսթերազային դեղեր

Հակախոլինէսթերազային (ՀԽԷ) դեղերը պաշարում են ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտը և ընկճում ացետիլխոլինի հիդրոլիզը:

Որոշ ՀԽԷ դեղեր ունեն նաև հավելյալ ուղղակի խթանող ազդեցություն խոլինընկալիչների վրա:

Աղյուսակ 3. Կեղծ և իսկական խոլինէսթերազների տարբերությունը

		Ացետիլխոլինէսթերազ (իսկական ԽԷ)	Բուտիրիլխոլինէսթերազ (կեղծ ԽԷ)
·	Տեղակայումը	Խոլինէրգիկ սինապսներ, ԿՆՅ - ի գորշ նյութ, երիթրոցիտներ	Արյան պլազմա, լյարդ, աղիներ, ԿՆՅ – ի սպիտակ նյութ
·	Ացետիլխոլինի հիդրոլիզ	Շատ արագ	Դանդաղ
·	Արգելակվում է	Առավել զգայուն է ֆիզոստիզմինի հանդեպ	Առավել զգայուն է ֆոսֆորոզանական միացությունների նկատմամբ
·	Նշանակությունը	Ացետիլխոլինի ազդեցության վերացում	Եթերների հիդրոլիզ

ՀԽԷ դեղերի դասակարգումը

Ըստ ազդեցության դարձելիության՝

1. Դարձելի ազդեցությամբ ՀԽԷ դեղեր՝

- Պարզ սպիրտեր

Edrophonium

- Կարբամատներ

Physostigmine (Ezerine)

Neostigmine (Prozerine)

Pyridostigmine

2. Անդարձելի ազդեցությամբ ՀԽԷ դեղեր՝

Ֆոսֆորոզանական միացություններ (ՖՕՄ)՝

Dyflos

Տարմակողինամիկա

Ազդեցության մեխանիզմը

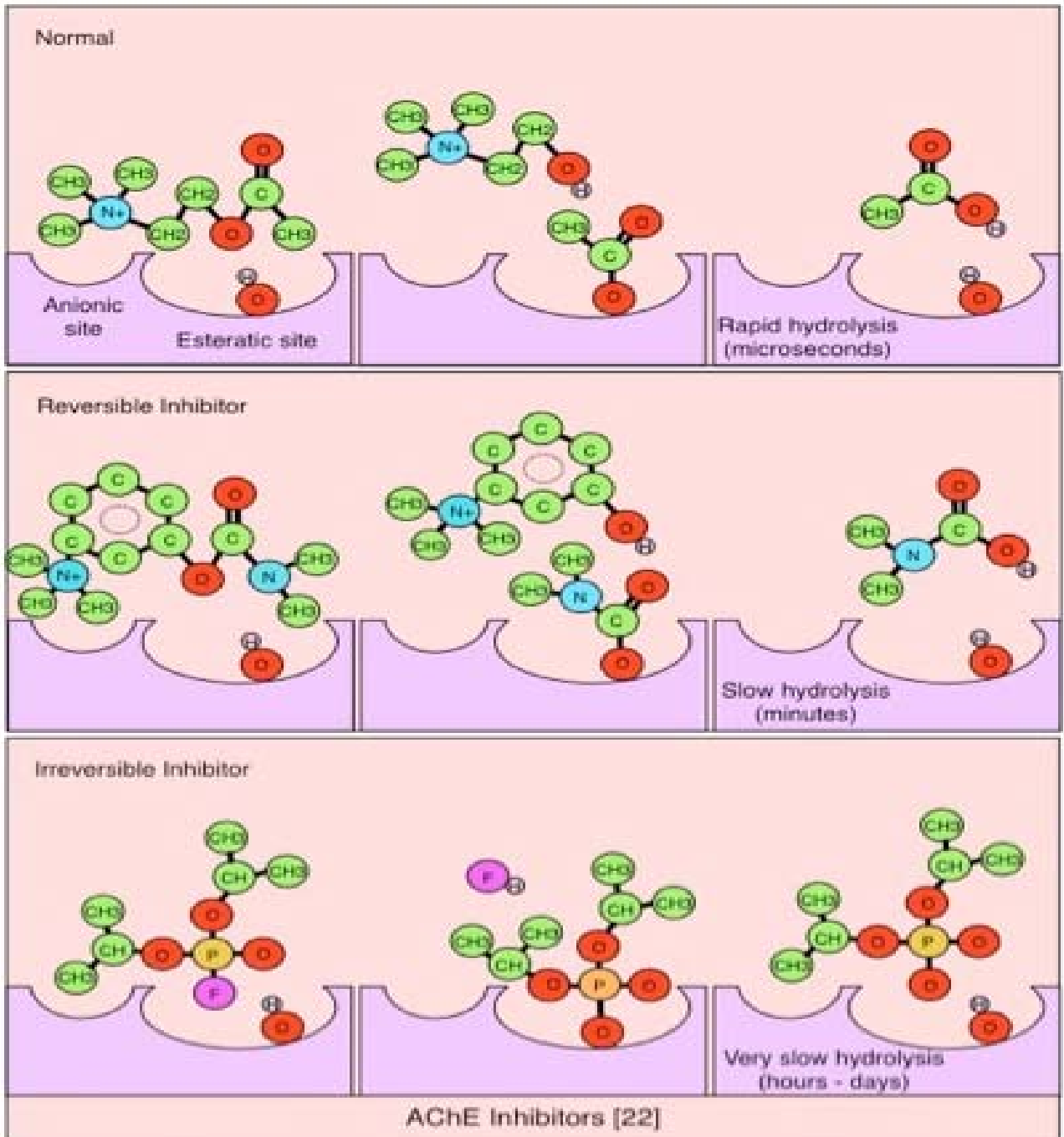
ՀԽԷ դեղերը, ինչպես և ԱԽ, փոխազդում են ԱԽԷ ֆերմենտի հետ: ԱԽ կապվում է ԱԽԷ-ի երկու կենտրոնների հետ՝ անիոնային և էսթերազային: Անիոնային կենտրոնի հետ կապումը իրականացվում է էլեկտրոստատիկ ուժերի շնորհիվ ի հաշիվ ԱԽ դրական լիցքավորված չորրորդային ազոտի, իսկ էսթերազային կենտրոնի հետ՝ ի հաշիվ կարբոնիլային խմբի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

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

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

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

Նկար 9. ՀԽԷ դեղերի ազդեցության մեխանիզմը



Ազդեցությունը օրգան-համակարգերի վրա

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

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

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

ՀԽԷ դեղերն ունեն տեղային (ակնային) և ռեզորբտիվ ազդեցություններ:

Աչք: Ազդեցությունները հետևյալն են՝

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

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

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

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

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

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

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

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

Արտազատիչ գեղձեր: Արտազատիչ գեղձերի (բրոնխիալ, մարսողական, քրոնազեղձերի, արցունքազեղձի և այլն) սեկրեցիայի խթանում:

Միզուղիներ: Միզապարկի և միզածորանների տոնուսի բարձրացում, միզարձակության խթանում:

Ֆարմակոկինետիկա

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

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

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

նմանատիպ միացությունները լայնորեն կիրառվում են առօրյայում՝ որպես միջատասպան միջոցներ:

Կիրառման ցուցումները

Էդրոֆոնիում

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

Նեոստիզմին (Պրոզերին) և Պիրիդոստիզմին

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

Ռիվաստիզմին

Ալցհեյմերի հիվանդություն

Տիզոստիզմին

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

Դիֆլուս

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

ՀԽԷ դեղերով թունավորումը

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

Թունավորման կլինիկական ախտանիշներին են պատկանում՝

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

Բուժում

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

2. Արհեստական շնչառություն

3. ԶՃ պահպանում, ցնցումների կանխում

4. Սպեցիֆիկ բուժում, ներառում է

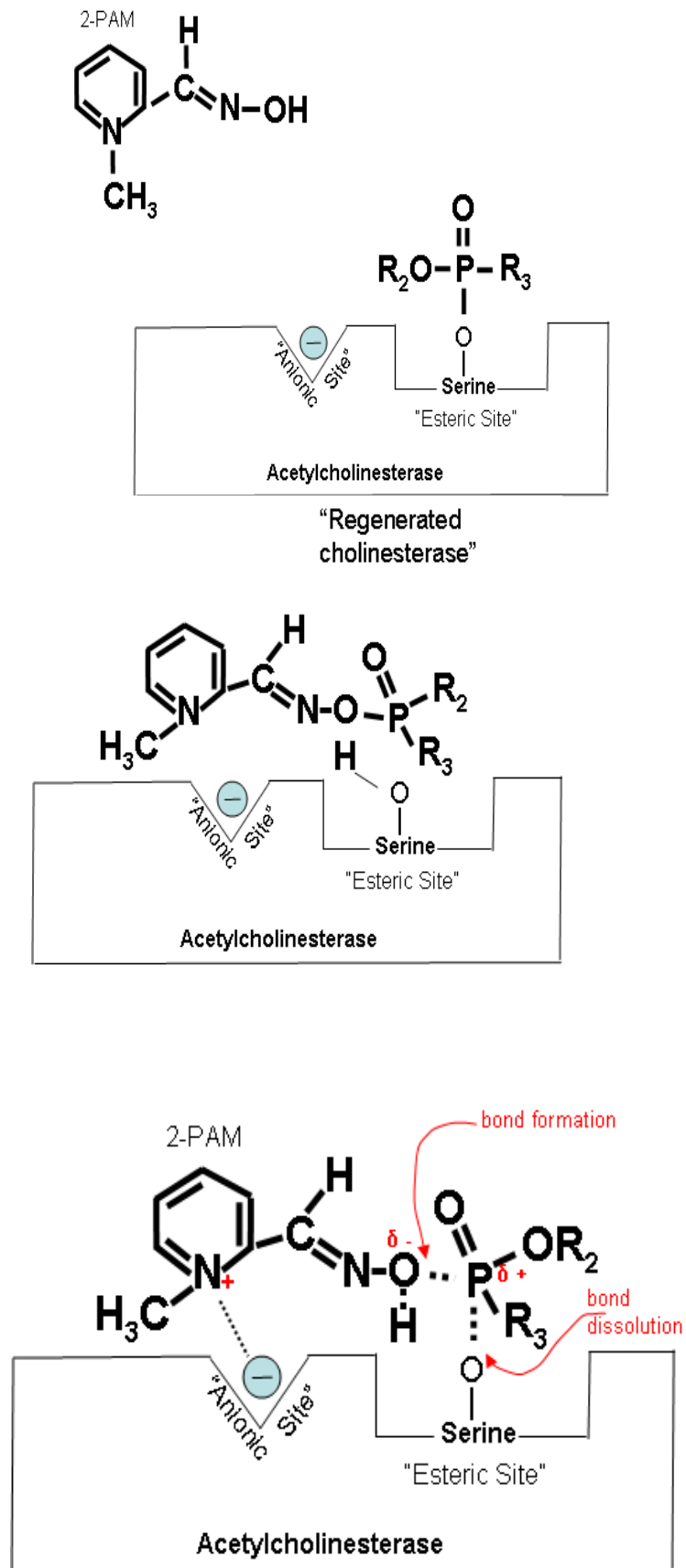
- Ատրոպին, արդյունավետ կերպով վերացնում է թունավորման մուսկարինային էֆեկտները: Այն չի

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

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

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

Նկար 10. Պրալիդոֆսիմի ազդեցության մեխանիզմը



Հիմնական դեղերի ցանկ

Neostigmine 15մգ հաբեր, 0.05%-1մլ ամպուլաներ

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

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

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

1. Ստորև նշված բոլորը ճիշտ են, բացի՝

ա) էդրոֆոնիումը դարձելի կապվում է ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի ակտիվ կենտրոնի հետ և ունի ազդեցության կարճ տևողություն

բ) կարբամատները առաջացնում են ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի սերինային մնացորդի կարբամիլացում

գ) ֆոսֆորգանական միացությունները կապվում են ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտի անիոնային կենտրոնի հետ

դ) ֆոսֆորգանական միացությունները անդարձելի կերպով ընկճում են ացետիլխոլինէսթերազ ֆերմենտը

Պատասխան՝ գ

2. Հակախոլինէսթերազային դեղերին բնորոշ է՝

1. փոքր դեղաչափերի դեպքում՝ ԿՆՀ-ի դրդում

2.մեծ դեղաչափերի դեպքում վեգետատիվ հանգույցների նիկոտինային ընկալիչների կայուն ապաբևեռացում

3.հնարավոր ուղղակի դրդիչ ազդեցություն վեգետատիվ հանգույցների մուսկարինային ընկալիչների վրա

4. բրոնխների լայնացում

ա)բոլորը բ)3,4 գ)1,2,3 դ)1,2

Պատասխան՝ գ

3. Հակախոլինէսթերազային դեղերի ազդեցությունը նյարդամկանային սինապսների վրա ներառում է՝

1. կմախքային մկանների տոնուսի բարձրացում

2. մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ նյարդամկանային զրգռափոխանցման արգելակում

3.նեոստիգմինը կարող է ցուցաբերել ուղղակի համակորդային ազդեցություն նիկոտինային ընկալիչների վրա

4. բարձր դեղաչափերը կարող են հանգեցնել մկանային թուլության և պարալիզի

ա)1,3,4 բ)2,4 գ)1,3 դ)բոլորը

Պատասխան՝ դ

4. Ընտրել ճիշտ պատասխանը՝

ա) էրոֆոնիումը օժտված է երկարատև ազդեցությամբ

բ) ֆիզոստիգմինը չի ներթափանցում արյուն – ուղեղային պատնեշով

գ)ճարպալույծ հակախոլինէսթերազային միջոցները օժտված են առավելապես մուսկարինային և կենտրոնական էֆեկտներով

դ) ՖՕՄ վատ են ներթափանցում մաշկով և լորձաթաղանթներով

Պատասխան՝ գ

Խոլինապաշարիչներ

Խոլինապաշարիչները, պաշարելով խոլինը նկալիչները, վերացնում են ացետիլխոլինի էֆեկտները:

Տարբերում են խոլինապաշարիչների հետևյալ հիմնական խմբերը՝

1. M-խոլինապաշարիչներ

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

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

M-խոլինապաշարիչներ

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

M-խոլինոպաշարիչների դասակարգումը

Ըստ ծագման՝

1. բնական ալկալոիդներ
 - Atropine sulfate
 - Hyoscine (Scopolamine hydrochloride)

2. կիսասինթետիկ խոլինապաշարիչներ
 - Ipratropium bromide
3. սինթետիկ խոլինապաշարիչներ
 - Tropicamide
 - Pirenzepine

Ատրոպին

Ֆարմակոդինամիկա

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

Դեղաբանական ազդեցությունները

Համակարգային էֆեկտները

ԿՆՀ

Թերապևտիկ դեղաչափերով ատրոպինի ազդեցությունը ԿՆՀ-ի վրա աննշան է և արտահայտվում է շնչառական և թափառող նյարդի

կենտրոնների չնչին դրդմամբ: Թունավոր դեղաչափերով ԿՆՀ-ի դրդումը դառնում է ավելի արտահայտված, զարգանում է անհանգստություն, գերդրդվածություն, ապակոդմնորոշում, տեսիլքներ, գառանցանք: Ավելի բարձր դեղաչափերի դեպքում խթանմանը հաջորդում է արգելակումը, որը կարող է ունենալ մահացու ելք:

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

Միքտ-անոթային համակարգ

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

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

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

Շնչառական համակարգ

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

Ստամոքս-աղիքային համակարգ

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

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

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

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

Միզասեռական համակարգ

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

Քրտնագեղձեր

Միմպաթիկ խոլիներգիկ նյարդերը նյարդավորում են քրտնագեղձերը և նրանց մուսկարինային ընկալիչները պաշարվում են ատրոպինով, որի հետևանքով քրտնարտադրությունը նվազում է, մաշկը դառնում է տաք և չոր, հնարավոր է մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում:

Տեղային էֆեկտները

Աչք

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

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

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

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

Ֆարմակոկինետիկա

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

Կիրառման ցուցումները

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

3. Սուր սիմպտոմատիկ հազվասրտություն
4. Հակախոլինէսթերազային դեղերով գերդոզավորում
5. Որպես հակաթոյն սնկերով թունավորման ժամանակ

Ատրոպինով սուր թունավորում

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

Թունավորումը արտահայտվում է 2 փուլերով.

Դրդման փուլ

Այս փուլում դիտվում են հետևյալ հիմնական ախտանշանները՝

- ապակոդմնորոշում, հայուցինացիաներ, գառանցանք, ջղաձգումներ, շնչահեղձություն,
- մաշկի, բերանի, կոկորդի, ըմպանի չորություն, ծամելու և կլման գործողությունների խանգարում, աֆոնիա, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում
- բբերի արտահայտված լայնացում, ակոմոդացիայի կաթված, դիպլոպիա, լուսավախություն, միզակապություն, փորկապություն:

Արգելակման փուլ

Այս փուլը բնորոշվում է հետևյալ ախտանշաններով՝

- կոլապս
- շնչառական կենտրոնի կաթված
- կոմա, ռեֆլեքսների բացակայություն:

Բուժումը

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

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

3.Գերդրդման համախտանիշի հանման նպատակով կարող են նշանակվել տագնապամարիչներ:

4.Արտահայտված հաճախասրտության դեպքում կիրառվում են բետա-ադրենապաշարիչներ:

5.Անհրաժեշտության դեպքում՝ արհեստական շնչառություն:

Hyoscine (Scopolamine)

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

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

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

Կիրառման ցուցումները

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

Ipratropium

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

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

Pirenzepine

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

գասարոպրոտեկտիվ ազդեցություն (ստամոքսի արյունամատակարարման և լորձաթաղանթի ռեգեներատոր ֆունկցիաների խթանում):

Կիրառման ցուցումները

Խոցային հիվանդության կոմպլեքս բուժում:

Tropicamide

Կիրառվում է աչքի կաթիլների ձևով միդրիատիկ և ցիկլոպլեգիայի առաջացման նպատակով:

M-խտլինոպաշարիչների կողմնակի էֆեկտները

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

Հիմնական դեղերի ցանկ

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

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

Tropicamide 0.5, 1% աչքի կաթիլներ

Թեմային առնչվող թեստեր

1. Ակոմոդացիայի կաթված առաջացնում են բոլորը, բացի՝
ա) ասրոպին

բ) տրոպիկամիդ

գ) հիոսցին

դ) պրոզերին

Պատասխան՝ դ

2. Ասրոպինն ընկճում է

ա) Ացետիլխոլինի սինթեզը

բ) Ացետիլխոլինի ձերբագատումը

գ) Ացետիլխոլինի քայքայումը

դ) Ացետիլխոլինի փոխազդեցությունը M-խՇ վրա

Պատասխան՝ դ

3. M-խոլինոլիտիկները իջեցնում են տոնուսը.

1. Ծիածանաթաղանթի ճառագայթաձև մկանի

2. Ծիածանաթաղանթի շրջանաձև մկանի

3. Կմախքային մկանների

4. Միզապարկի մկանների

ա) 1,2 բ) 3,4 գ) 2,3 դ) 2,4

Պատասխան՝ դ

4. Մ-խոլինոլիտիկները.

1. Առաջացնում են միդրիազ

2. Իջեցնում են ներակնային ճնշումը

3. Առաջացնում են բրադիկարդիա

4. Ընկճում են բրոնխիալ գեղձերի սեկրեցիան

ա) 1,2 բ) 1,4 գ) 2,3 դ) 2,4

Պատասխան՝ բ

Հանգուցապաշարիչներ

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

Trimetaphan (Arfonad) – չորրորդային ամին

Ֆարմակոդինամիկա:

Ազդեցության մեխանիզմը Ռո-խոլինընկալիչների պաշարումն է:

Վեգետատիվ հանգույցների պաշարման էֆեկտները:

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

Աղյուսակ 4. Վեգետատիվ հանգույցների պաշարման էֆեկտները

Տեղակայումը	Գերիշխող նյարդավորումը	Հանգույցների պաշարումից առաջացող էֆեկտները
Զարկերակիկներ	սիմպաթիկ (ադրեներգիկ)	լայնացում, ծայրամասային արյան շրջանառության բարելավում, ՋՃ նվազում
Երակներ	սիմպաթիկ (ադրեներգիկ)	լայնացում, երակային հետհոսքի նվազում, սրտամկանի արտամղման ծավալի նվազում
Սիրտ <ul style="list-style-type: none"> • հաղորդականություն • կծկողունակություն 	<ul style="list-style-type: none"> • պարասիմպաթիկ (խոլիներգիկ) • սիմպաթիկ (ադրեներգիկ) 	<p>հաճախասարտություն</p> <p>բացասական ինոտրոպ էֆեկտ</p>
Ծիածանաթաղանթ	պարասիմպաթիկ (խոլիներգիկ)	միդրիազ
Աչքի թարթչային մկան	պարասիմպաթիկ (խոլիներգիկ)	ցիկլոպլեգիա (հեռատեսություն)
Ստամոքս-աղիքային համակարգ	պարասիմպաթիկ (խոլիներգիկ)	տոնուսի և շարժողականության նվազում, փորկապություն, հյութազատության նվազում
Միզապարկ	պարասիմպաթիկ (խոլիներգիկ)	միզակապություն
Թքագեղձեր	պարասիմպաթիկ (խոլիներգիկ)	քսերոստոմիա (բերանի չորություն)
Քրտնագեղձեր	սիմպաթիկ (խոլիներգիկ) ափերում սիմպաթիկ (ադրեներգիկ)	անհիդրոզ (քրտնարտադրության բացակայություն)

Սիմպաթիկ հանգույցների պաշարման էֆեկտները:

1. Զարկերակային ճնշման իջեցում և ռեֆլեկտոր հաճախասարտություն: ՀՊ իջեցնում են ՋՃ՝ պաշարելով սիմպաթիկ հանգույցների և մակերիկամի միջուկային շերտի նիկոտինային խոլինընկալիչները:

Երկրորդային ամիները, թափանցելով ԿՆՀ, ընկճում են նաև վազոպրեսինի սեկրեցիան:

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

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

Պարասիմպաթիկ հանգույցների պաշարման էֆեկտներ

1.Հաճախասրտություն, որի մեխանիզմներն են

- թափառող նյարդի ազդեցության նվազումը
- ռեֆլեկտոր պատասխան՝ զարկերակային

ճնշման իջեցմանը և երակային հետհոսքի նվազմանը:

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

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

4.Բրի լայնացում և ակոմոդացիայի կաթված:

Ֆարմակոկինետիկա:

Չորրորդային ամիների ներծծումը աղեստամոքսային համակարգից անլիարժեք է և անկանխատեսելի: Ներծծվելուց հետո, չորրորդային ամիները գերազանցապես տեղաբաշխվում են

արտաբջջային տարածությունում և արտազատվում են երիկամներով՝ հիմնականում անփոփոխ վիճակում:

Կիրառման ցուցումները:

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

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

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

Կողմնակի ազդեցությունները՝

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

- Աղիների ատոնիա (“paralytic ileus”), փորկապություն
- Միզակապություն
- Միդրիազ, ներակնային ճնշման բարձրացում, ակոմոդացիայի կաթված

- Մաշկի և լորձաթաղանթների չորություն, կլման ակտի խանգարում՝ դիսֆագիա:

Մկանաապալարիչներ

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

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

Ծայրամասային մկանաապալարիչներ

Դասակարգումը՝

1. Հակաապաքնեոսցնող ՄՊ

Մրցակցային մեխանիզմով ազդող ՄՊ, որոնք իրենց հերթին դասակարգվում են՝

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

Ոչ մրցակցային մեխանիզմով ազդող ՄՊ

Prestonalum

2. Ապաքնեռացնող ՄՊ

Succinylcholine (Dithylin, Suxamethonium):

Ֆարմակոդինամիկա:

Ազդեցության մեխանիզմը:

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

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

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

2. Ապաքնեռացնող ՄՊ

Nm ընկալիչի նկատմամբ օժտված են խնամակցությամբ և ներքին ակտիվությամբ: Բացելով Nm ընկալիչերի նատրումական մղանցքները, ապաքնեռացնում են կմախքային մկանների ծայրային թիթեղները, այդ իսկ պատճառով սկզբնական շրջանում կարող են առաջացնել ջղակծկումներ: Միանալով ընկալիչի հետ՝ դրանք

արագորեն չեն դիսոցվում, առաջացնում են մկանների ծայրային թիթեղը շրջապատող հատվածի կայուն ապաբևեռացում, ինչն էլ և ապասկտիվացնում է նատրումական մղանցքները: Ընճվում է ԱԽ-ի ազդեցությունը, մկանի ծայրային թիթեղի շուրջ ստեղծվում է անդրդունակ հատված, որը կանխում է մկանաթելերի ակտիվացումը:

Ազդեցությունը օրգան-համակարգերի վրա:

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

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

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

Վեգետատիվ հանգույցներ: Քանի որ վեգետատիվ հանգույցներում գերազանցապես տեղակայված են նիկոտինային ընկալիչներ, մրցակցային ՄՊ-ները որոշ չափով առաջացնում են հանգույցների պաշարում: Այս ազդեցությունը առավելապես արտահայտված է

տուրկուրարինի մոտ, մինչդեռ նոր դեղերը գործնականորեն զուրկ են դրանից: Սուկցինիլխոլինը, ունենալով ացետիլխոլինին համանման կառուցվածք, կարող է խթանել, այդ թվում և վեգետատիվ հանգույցների խոլինընկալիչները:

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

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

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

Վիրատման ցուցումները

1. Վիրաբուժական միջամտություններ՝ միոռելաքսացիայի ստացման նպատակով:
2. Ներշնչափողային ինտուբացիայի ընթացքում՝ մկանաապալարիչ էֆեկտ ստանալու նպատակով:
3. Ինքնաբուխ շնչառության ընկճում՝ արհեստական շնչառություն անցկացնելիս

4. Յնցումների մարում՝ հակացնցումային դեղերի անարդյունավետության դեպքում

5. Խոշոր ոսկրերի տեղաշարժված կոտրվածքների դեպքում մկանների թուլացում՝ ոսկրաբեկորների համադրման նպատակով:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. շնչառական մկանների երկարատև պարալիզ և շնչառության կանգի (apnoea) երկարաձգում

2. զարկերակային հիպոտենզիա (հատկապես տուրբկուրարին)

3. հիստամինի ձերքագատում (մասնավորապես տուրբկուրարինը, աթրակուրիումը), ինչը բերում է բրոնխոսպազմի, թքարտադրության ուժեղացման (հիպերսալիվացի) և ՋՃ իջեցման,

4. որոշ անձանց մոտ սուկցինիլխոլինի ազդեցությունը կարող է երկարաձգվել, ինչը պայմանավորված է պսևդոխոլինէսթերազի գենետիկական անբավարարությամբ: Քանի որ սուկցինիլխոլինը հիդրոլիզվում է արյան պսևդոխոլինէսթերազով, դրա հիդրոլիզը խթանելու նպատակով իրականացվում է թարմ արյան պլազմայի ներարկում,

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

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

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

Նոր ՄՊ առավելությունները՝

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

2. Հիստամինի ձերքագատման վրա նվազագույն ազդեցություն կամ ազդեցության բացակայություն

3. Կարճատև ազդեցություն ինքնաբուխ շնչառության արագ վերականգնմամբ:

Հիմնական դեղերի ցանկ

Trimethaphan (Arfonad): 250մգ ամպուլաներ

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1. Հանգուցապաշարիչ դեղերին է պատկանում՝

ա) ասրոպին

բ) թիրամին

գ) էդրոֆոնիում

դ) տրիմեթաֆան

Պատասխան՝ դ

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

- ա) Nn - ընկալիչների պաշարում
 - բ) սիմպաթիկ հանգույցների պաշարում
 - գ) պարասիմպաթիկ հանգույցների պաշարում
 - դ) $\alpha 1$ - ադրենընկալիչների դրդում
- Պատասխան՝ դ

3. Տարբերում են մկանաապալարիչ դեղերի հետևյալ խմբերը՝

- 1. մրցակցային հակաապաքնեռացնող ՄՊ
- 2. վերաքնեռացնող ՄՊ
- 3. լրացուցիչ ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ օժտված ՄՊ

4. ապաքնեռացնող ՄՊ

- ա) բոլորը բ)2,3 գ)1,4 դ)1,2,4

Պատասխան՝ գ

4. Մկանաապալարիչ դեղերի ազդեցության մեխանիզմն է՝

- ա) Nn - ընկալիչների պաշարումը
- բ) $\alpha 1$ - ադրենընկալիչների դրդումը
- գ) դոֆամինային ընկալիչների խթանումը
- դ) Nm - ընկալիչների պաշարումը

Պատասխան՝ դ

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

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

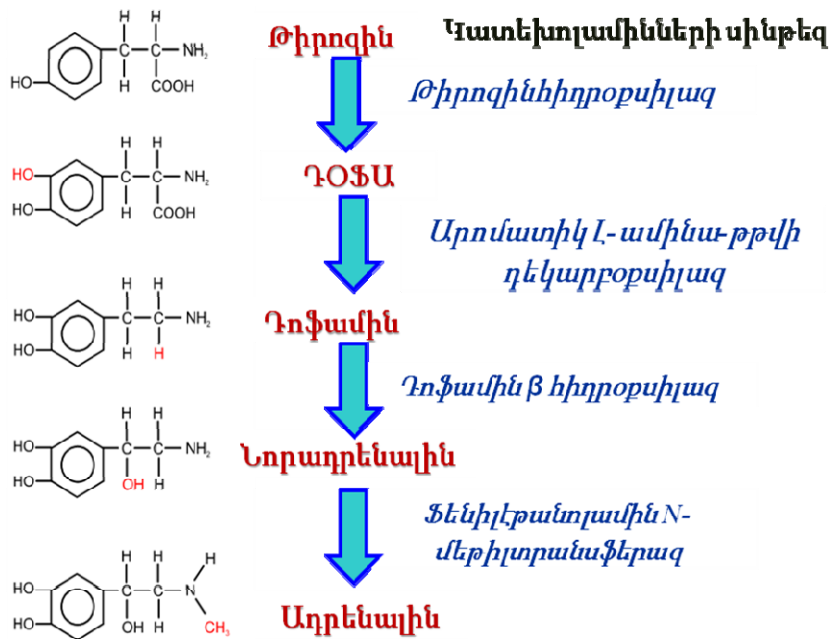
Ադրեներգիկ գրգռափոխանցման վրա ազդող դեղեր
Ադրեներգիկ նյարդագրգռափոխանցման փուլերը՝ որպես
դեղաբանական ազդեցության թիրախներ

1. Սինթեզ: Նորադրենալինը (NA) սինթեզվում է ֆենիլալանին ամինաթթվից: Ֆենիլալանինը լյարդում հիդրօքսիլազ ֆերմենտի ազդեցությամբ վեր է ածվում թիրոզինի, որը ներթափանցում է նեյրոններ: NA-ի սինթեզի առաջին փուլը թիրոզինհիդրօքսիլազ ֆերմենտով միջնորդավորված թիրոզինի օքսիդացումն է, որի արդյունքում առաջանում է դիհիդրօքսիֆենիլալանին (DOPA): DOPA-ն, դեկարբօքսիլազ ֆերմենտի մասնակցությամբ, վերածվում է դոպամինի, որը բշտիկային մոնոամինային փոխադրիչի (VMAT – vesicular monoamine transporter) օգնությամբ տեղափոխվում է դեպի սինապտիկ բշտիկներ: Բշտիկների ներսում դոպամինը, դոպամին-β-հիդրօքսիլազ ֆերմենտի մասնակցությամբ, վեր է ածվում NA-ի (նկար 11):

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

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

Նկար 11. Նորադրենալինի և ադրենալինի սինթեզի հիմնական փուլերը



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

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

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

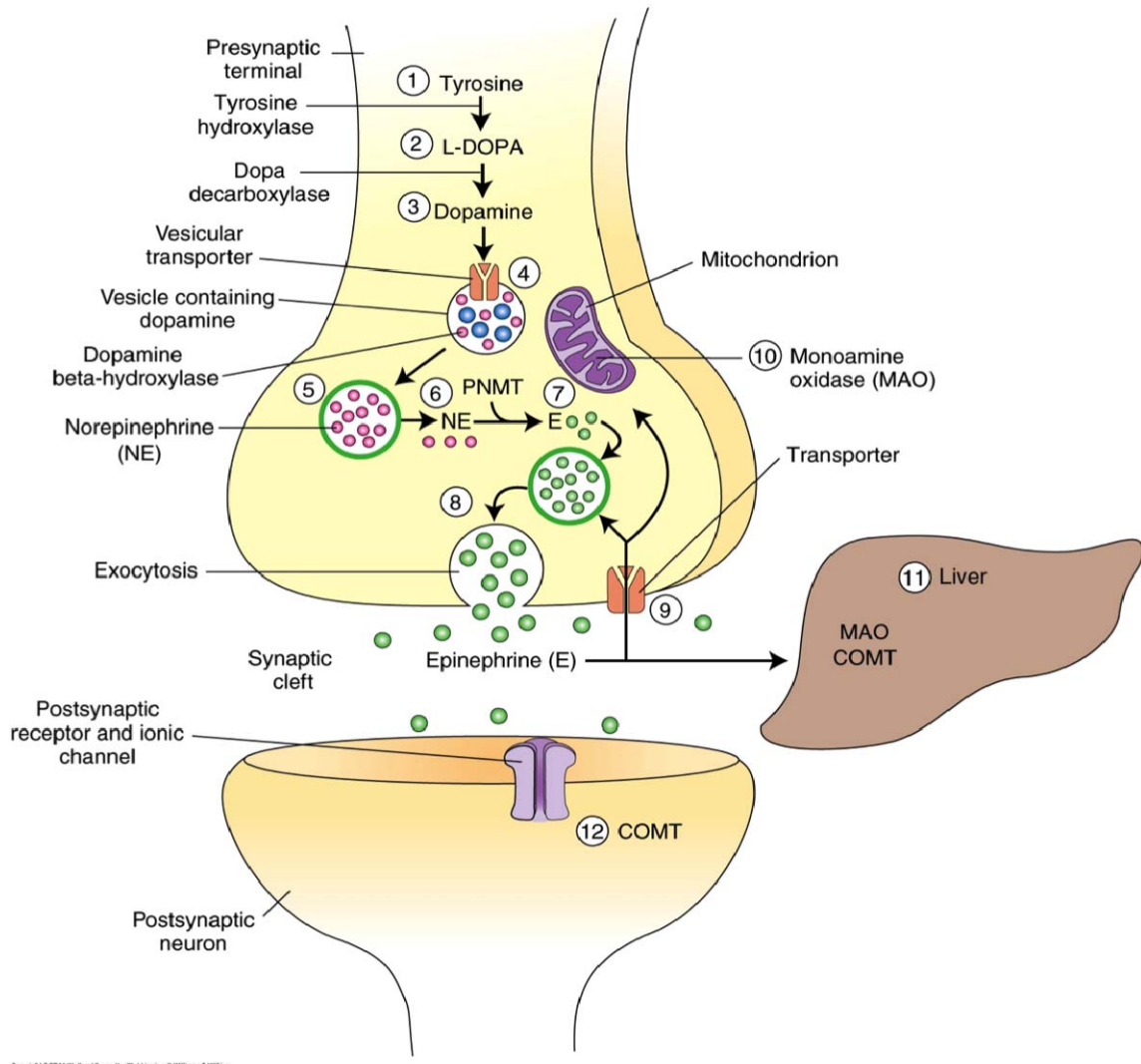
Արտանեյրոնալ զավթում (զավթում-2): Այս դեպքում ՆԱ-ը զավթվում է շրջակա հյուսվածքների բջիջների կողմից՝ նեյրոգլիա, ֆիբրոբլաստներ, արտամկան, հեպատոցիտներ, անոթների էնդոթելային շերտ և հարթ մկաններ: Ադրեներգիկ նյարդավերջույթից սինապսային ճեղք ձերբագատված NA-ի ընդամենը 10%-ն է ենթարկվում արտանեյրոնալ զավթման,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

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

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

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

Նկար 12. Ադրեներգիկ գրգռափոխանցման հիմնական փուլերը



Ադրենընկալիչներ

Ադրենընկալիչներն ունեն հետսինապսային, նախասինապսային և արտասինապսային (ադրեներգիկ նյարդավորումից զուրկ օրգաններում) տեղակայում: Արտասինապսային ադրենընկալիչները դրդվում են արյան մեջ շրջանառող նորադրենալինով կամ ադրենալինով: Ադրենընկալիչները (ԱԸ) համակցված են G սպիտակուցների հետ: Տարբերում են α (ալֆա) և β (բետա) ԱԸ: α -ԱԸ իրենց հերթին բաժանվում են α_1 , α_2 , իսկ β -ԱԸ՝ β_1 , β_2 , β_3 ենթատեսակների:

α_1 -ադրենընկալիչներ:

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

Տեղակայումը և դրոման էֆեկտները:

1. Ծիածանաթաղանթի ճառագայթաձև մկանի կծկում և բբի լայնացում՝ միդրիազ
2. Մաշկի, լորձաթաղանթների, միջընդերային, երիկամների, գլխուղեղի անոթների կծկում
3. Զարկերակային ճնշման բարձրացում
4. Փայծաղի պատիճի կծկում և դեպոյացված արյան դուրս մղում դեպի ընդհանուր արյունահոսք
5. Ստամոքսի և աղիների շարժողականության և տոնուսի նվազում և սեղմանների կծկում
6. Միզապարկի սեղմանների կծկում
7. Մաշկի պիլոմոտոր մկանների կծկում՝ սազամաշկի առաջացում (աղյուսակ 5):

α_2 -ադրենրնկալիչներ: Ըստ տեղակայման կարող են լինել հետ-, նախա- և արտասինապսային:

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

Տեղակայումը և դրդման էֆեկտները:

Հետսինապսային α_2 -ադրենրնկալիչներ:

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

Նախասինապսային α_2 -ադրենրնկալիչներ: Այս ընկալիչների ակտիվացման հիմնական էֆեկտը նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերբազատման ընկճումն է: Նշված մեխանիզմը գործում է այն ժամանակ, երբ սինապսային ճեղքում առկա է ձերբազատված նորադրենալինի մեծ քանակություն (բացասական հետադարձ կապ):

Արտասինապսային α_2 -ադրենրնկալիչներ:

- Անոթների սեղմում
- Ինսուլինի ձերբազատման ընկճում
- Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի խթանում

β-ադրենընկալիչներ:

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

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

β1-ադրենընկալիչներ:

Տեղակայումը և դրդման էֆեկտները՝

- Սիրտ՝ հաճախասրտություն, սրտի հաղորդչական համակարգով ազդակի փոխանցման արագացում, սրտի կծկման ուժի մեծացում, թթվածնի նկատմամբ սրտի պահանջի մեծացում
- Երիկամների հարկծիկային համակարգում ռենինի սեկրեցիայի խթանում
- Աղիների շարժողականության թուլացում
- Ճարպային դեպոներում cAMP-կախյալ լիպոլիզ (աղյուսակ 5):

Հետսինապսային, արտասինապսային β_2 -ադրենրնկալիչներ:

Տեղակայումը և դրդման էֆեկտները՝

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

Նախասինապսային β_2 -ադրենրնկալիչներ:

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

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

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

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

β ₁	Gs / ↑cAMP	Սիրտ (սինուսային հանգույց, նախասիրտ-փորոքային հանգույց, Հիս-Պուրկինյեի համակարգ, նախասրտեր, փորոքներ,)	Դրական քրոնոտրոպ, դրոմոտրոպ, ինոտրոպ և բաթմոտրոպ էֆեկտներ
		Երիկամի հարկձիկային (յուգստրագլոմերուլյար) բջիջներ	Ռենինի արտադրության խթանում
β ₂	Gs/ ↑cAMP	Նյարդային վերջավորություններ (նախասինապսային)	NA-ի ձերբազատման խթանում
		Հարթ մկաններ՝ շնչուղիներ, աղեստամոքսային համակարգ, միզասեռական համակարգ, արգանդ (հետ- և արտասինապսային)	Թուլացում
		Աչքի թարթչավոր էպիթել (հետսինապսային)	Ներակնային հեղուկի սեկրեցիայի խթանում
		Անոթներ՝ սրտի, թոքերի և կմախքային մկանների (հետ-և արտասինապսային)	Լայնացում
		Լյարդ (արտասինապսային)	Գլիկոգենոլիզ և գլյուկոնեոգենեզ
		Ենթաստամոքսային գեղձի β-բջիջներ (արտասինապսային)	Ինսուլինի սեկրեցիայի ուժեղացում
		Կմախքային մկաններ (հետսինապսային)	Գլիկոգենոլիզ
		Պարարտ բջիջներ, բազոֆիլներ (արտասինապսային)	Դեգրանուլյացիայի ընկճում
β ₃	Gs / ↑cAMP	Ճարպային հյուսվածք	Լիպոլիզ

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

անոթներում, ստամոքս-աղիքային համակարգի սեղմամկաններում, փայծաղի պատիճում գերակշռում են α_1 -ԱԸ, սրտամկանում՝ β_1 -ԱԸ, իսկ բրոնխներում, կմախքային մկանների, թոքային և պսակային անոթներում գերակշռող են β_2 -ԱԸ:

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

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

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

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

4. **Նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերբազատումը կարգավորող նախասինապսային α_2 - և β_2 -ընկալիչների ակտիվության փոփոխում:** Այսպես, օր՝ *Ֆենտոլամինը*, պաշարելով նախասինապսային α_2 -ընկալիչները,

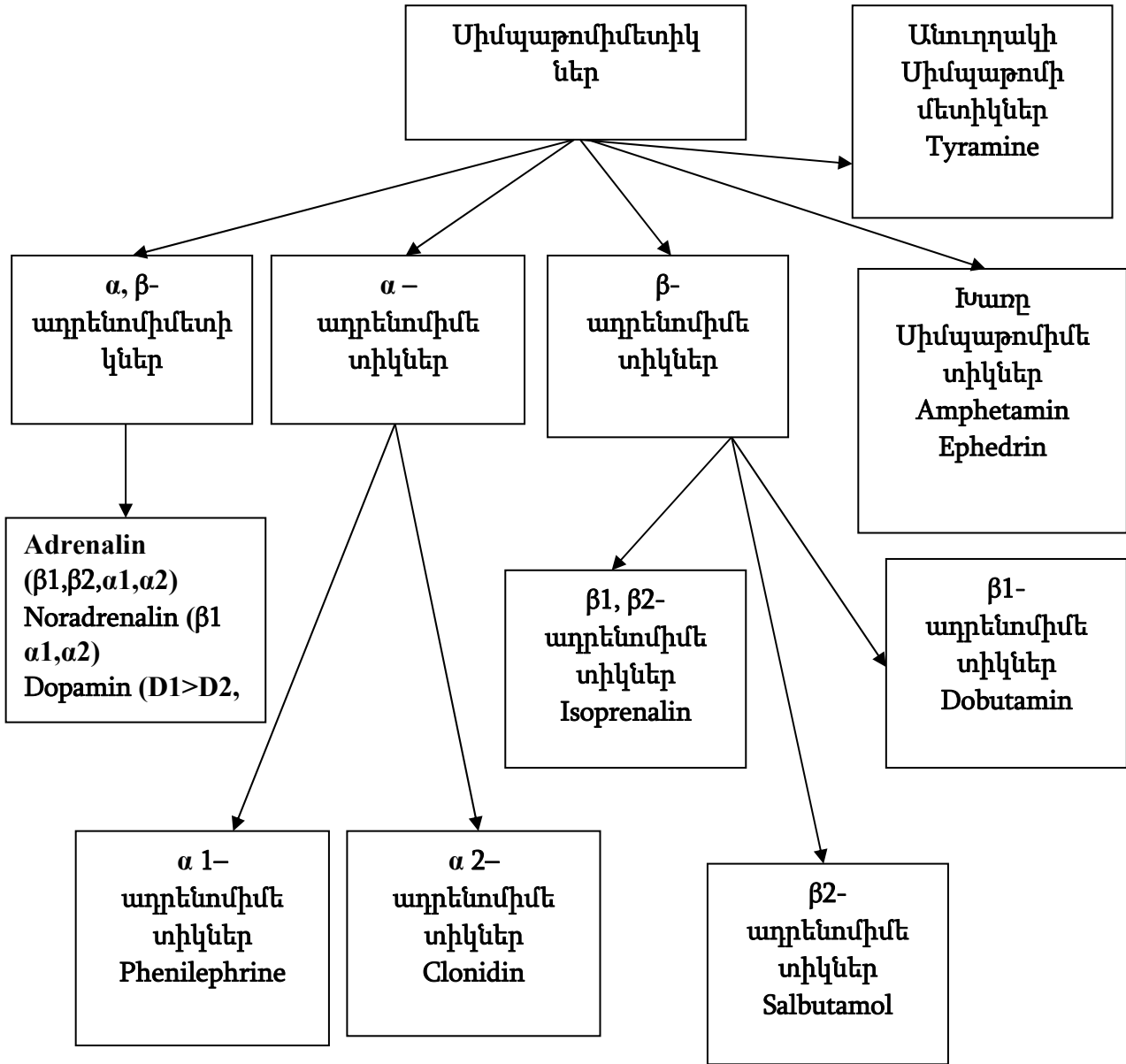
ընկճում է բացասական հետադարձ կապի կարգավորիչ նշանակությունը և բերում միջնորդանյութի ձերբազատման խթանման: Նույն ազդեցությունը նկարագրվում է նաև նախասինապսային β_2 -ընկալիչների խթանման դեպքում (*իզոպրենալին*), քանի որ ակտիվանում է դրական հետադարձ կապը: Գրգռափոխանցչի ձերբազատման նվազում նկատվում է նախասինապսային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

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

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

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

Միմապաթոմիանտիկներ



Տարբերում են սիմպաթոմիմետիկ դեղերի հետևյալ տարատեսակները՝ *ուղղակի* սիմպաթոմիմետիկներ (*ադրենոմիմետիկներ*), անուղղակի սիմպաթոմիմետիկներ և խառը ազդեցության սիմպաթոմիմետիկներ: *Ուղղակի* են համարվում այն սիմպաթոմիմետիկները անմիջականորեն խթանում են ադրենընկալիչները: Ըստ ընկալիչների նկատմամբ ցուցաբերվող սպեցիֆիկության տարբերում են՝

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

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

α և β -ադրենընկալիչների համակորդներ

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

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

Ազդեցությունը օրգան-համակարգերի վրա:

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

Միրտ – անոթային համակարգ:

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

Զարկերակային ճնշում:

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

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

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

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

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

Ազդեցությունն այլ անոթների վրա: Ադրենալինի նկատմամբ գերազանցապես զգայուն են զարկերակիկները և նախամագանոթային սեղմանները, ազդեցությունն ավելի խոշոր երակների և զարկերակների վրա ի հայտ է գալիս ավելի բարձր դեղաչափերի դեպքում: Ադրենալինի անոթասեղմիչ ազդեցությունը գերակշռում է մաշկի, լորձաթաղանթների և երիկամային անոթներում (α_1 -, α_2 -ընկալիչներ): Անոթալայնիչ

ազդեցությունը գերակշռում է կմախքային մկաններում, լյարդում և պսակային անոթներում (β_2 -ադրենրնկալիչներ): Ուղեղային արյունահոսքը փոխվում է ինչպես տեղային անոթասեղմիչ, այնպես էլ զարկերակային ճնշման փոփոխություններով պայմանավորված:

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

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

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

Փայծաղ: Ադրենալինը կծկում է *փայծաղի* պատիճը:

Աչք: Ադրենալինն առաջացնում է աչքի ճառագայթաձև մկանի կծկում և բբի լայնացում: Այս ազդեցությունը քիչ է արտահայտված ադրենալինի տեղային կիրառման դեպքում, քանի որ այն վատ է թափանցում աչքի լորձաթաղանթով: Իջեցում է ներակնային ճնշումը,

հատկապես՝ բացանկյուն գլաուկոմայի դեպքում: Ներակնային ճնշման իջեցման մեխանիզմներին են պատկանում՝

թարթչավոր մարմնի անոթների սեղմումը, ներակնային հեղուկի արտադրության նվազումը (α_1 - ադրենրնկալիչներ)

Ադրենալինի մետաբոլիկ էֆեկտները: Ադրենալինը խթանում է գլիկոգենոլիզը և գլյուկոնեոգենեզը՝ հանգեցնելով հիպերգլիկեմիայի (β_2 -ադրենրնկալիչներ) առաջացման: Ընկճում է նաև ինսուլինի սեկրեցիան (α_2 -ադրենրնկալիչներ): Ակտիվացնում է լիպոլիզը (β_1 β_3 -ադրենրնկալիչներ), ինչը բերում է արյան մեջ ազատ ճարպաթթուների խտության բարձրացման: Խթանում է լյարդից կալիումական իոնների ձերքագատումը՝ հանգեցնելով հիպերկալիեմիայի առաջացման, որին հաջորդում է ավելի երկարատև հիպոկալիեմիան, քանի որ կմախքային մկանների կողմից տեղի է ունենում կալիումական իոնների զավթում:

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

Կողմնակի ազդեցությունները՝

1. անցողիկ անհանգստություն, սրտխփոց, դող,
2. զարկերակային ճնշման արտահայտված բարձրացումը,
3. սրտի հաղորդչական համակարգի ավտոմատիզմի բարձրացումը, որը նպաստում է դրդման էկտոպիկ օջախների առաջացմանը (փորոքային էքստրասիստոլաներ և ֆիբրիլյացիա): Առիթմոգեն ազդեցությունն ավելի արտահայտված է սրտամկանի իշեմիայի, զարկերակային գերճնշման, թիրեոտոքսիկոզի, սրտային զլիկոզիդներով թունավորման, ընդհանուր անզգայացման ժամանակ,
4. սրտի մետաբոլիկ և ֆունկցիոնալ պահեստների սպառում, ինչի հետևանքով կարող է զարգանալ ստենոկարդիայի սուր նոպա կամ սրտամկանի ինֆարկտ:

Կիրառման ցուցումները:

1. Ադրենալինը կիրառվում է տեղային անզգայացնողների հետ՝ տեղային անզգայացնող ազդեցությունը երկարաձգելու և ռեզորբտիվ ազդեցությունը թուլացնելու նպատակով:
2. Ադրենալինի լուծույթով թրջոցները կիրառվում են մակերեսային արյունահոսությունները դադարեցնելու նպատակով:
3. Սրտի կանգի դեպքում ադրենալինի լուծույթը 10 մլ ֆիզիոլոգիական լուծույթի հետ ներարկվում է ներսրտային՝ անմիջապես ձախ փորոքի խոռոչ:
4. Բրոնխիալ ասթմայի ծանր գրոհներ և անաֆիլակտիկ շոկ: Այս դեպքում ադրենալինը բարելավում է սրտի աշխատանքը,

բարձրացնում ՋՃ-ը, լայնացնում է բրոնխները, կայունացնում պարարտ բջիջների թաղանթները:

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

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

Միտո-անոթային համակարգ: Նորէպինեֆրինը բարձրացնում է սրտի կծկման ուժը և հաճախականությունը, բայց այս ազդեցությունը սովորաբար հակազդվում է թափառող նյարդի տոնուսի ռեֆլեկտոր բարձրացմամբ (ի պատասխան զարկերակային ճնշման բարձրացման): Արդյունքում, չնայած հարվածային ծավալը մեծանում է՝ սրտի արտամղման ծավալը մնում է անփոփոխ, քանի որ կծկման հաճախականությունը զգալի կերպով նվազում է: Բարձրանում է ինչպես սիստոլիկ, այնպես էլ դիաստոլիկ զարկերակային ճնշումը և ծայրամասային դիմադրությունը: Ադրենալինի համեմատ՝ նորադրենալինը 5-10 անգամ ավելի ուժեղ է բարձրացնում զարկերակային ճնշումը, քանի որ բացակայում է β_2 -ադրենալիթանիչ ազդեցությունը:

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

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

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

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

Ընտրողական ադրենոմիմետիկներ

α1-ադրենոմիմետիկներ

Ֆենիլեֆրին (մեզատոն)

Տարմակողինամիկա: Ֆենիլեֆրինը ուղղակիորեն խթանում է α1-ընկալիչները՝ բարձրացնելով ինչպես սիստոլիկ, այնպես էլ դիաստոլիկ ճնշումը և ծայրամասային անոթային դիմադրությունը: Զարկերակային ճնշման բարձրացման ունակությամբ ֆենիլեֆրինը զիջում է ադրենալինին, սակայն ազդեցության տևողությունն ավելի երկար է (20ր ն/ե և 50ր մ/մ ներմուծման դեպքում): Դա պայմանավորված է COMT-ի նկատմամբ ֆենիլեֆրինի բարձր կայունությամբ:

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

Սեղմում է երիկամների, մաշկի, փայծաղի անոթները:

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

Կողմնակի ազդեցությունները

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

Կիրառման ցուցումները

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

α2-ադրենոմիմետիկներ

α2-ընտրողական ազոնիստները կարող են դրդել ինչպես նախասինապսային, այնպես էլ հետսինապսային α2-ադրենընկալիչները:

Կլոնիդինն իջեցնում է զարկերակային ճնշումը՝ դրդելով ԿՆՀ-ի անոթաշարժ կենտրոնի α2-ադրենընկալիչները: Բացի այդ, անոթներում դրդելով նախասինապսային α2-ադրենընկալիչները՝ հանգեցնում է նախասինապսային թաղանթից նորադրենալինի ձերբագատման ընկճման:

Գերազանցապես α_2 -ադրենընկալիչների համակորդներին է պատկանում ***քսիլոմետազոլինը (գալազոլին)***:

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

β-ադրենոմիմետիկներ

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

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

Իզոպրենալինը իջեցնում է ներքին օրգանների հարթ մկանների տոնուսը: Այս ազդեցությունն առավել արտահայտված է բրոնխներում և ստամոքս-աղիքային համակարգում: Բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների մոտ ոչ միայն լայնացնում է բրոնխները, այլև կասեցնում է պարարտ

բջիջներից, բազոֆիլներից, լիմֆոցիտներից և ալվեոլյար մակրոֆագերից հիստամինի և բորբոքային այլ միջնորդանյութերի ձերբագատումը:

Իզոպրենալինը խթանում է գլիկոգենոլիզը, գլյուկոնեոգենեզը (β -ադրենրնկալիչներ), լիպոլիզը (β_1 , β_3 -ադրենրնկալիչներ): Ի տարբերություն ադրենալինի, իզոպրենալինը չի առաջացնում հիպերգլիկեմիա, քանի որ այն խթանում է ինսուլինի սեկրեցիան:

Ֆարմակոկինետիկա

Իզոպրենալինը կիրառվում է հարմարսողական ճանապարհով ակերոզոլների ձևով: Մետաբոլիզմն իրականանում է լյարդում՝ COMT-ի մասնակցությամբ: Ի տարբերություն ադրենալինի և նորադրենալինի, շատ դանդաղ է չեզոքանում MAO-ի կողմից և չի ենթարկվում արտանեյրոնալ զավթման:

Կողմնակի ազդեցությունները

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

Կիրառման ցուցումները

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

Ընտրողական β 1-ադրենոմիմետիկներ

Դոբուտամինը (դոբուտրեքս) դոպամինի կառուցվածքային ածանցյալն է:

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

Կողմնակի էֆեկտները

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

Կիրառման ցուցումները

Կիրառվում է կարդիոգեն շոկի հետևանքով զարգացած սուր սրտային անբավարարության ժամանակ:

Ընտրողական β 2-ադրենոմիմետիկներ

β 2-ադրենոմիմետիկները բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

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

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

Առավել ընտրողական ազդեցությամբ օժտված է սալմետերոլը:

Կողմնակի էֆեկտները

Բացարձակ ընտրողականության բացակայության պատճառով՝ β_2 -ազոնիստների կիրառումից կարող են դիտվել հաճախասրտություն և ռիթմաշեղումներ (β_1 -ընկալիչների դրդում): Առավել հաճախ դիտվող կողմնակի էֆեկտին է պատկանում մկանային դողը (β_2 -ընկալիչների խթանում): Աերոզոլային ցողացիրների (ինհալյատորների) օգտագործումը հնարավորություն է տալիս ստորին շնչուղիներում ստեղծել ցանկալի դեղաչափ և խուսափել համակարգային ազդեցության էֆեկտներից:

Կիրառման ցուցումները

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

2. Վիժման և վաղաժամ ծննդաբերության կանխում:

Կիրառվող դեղերի ցանկ

Dobutamine 12,5 մգ/մլ 20մլ ծավալով սրվակներ

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

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

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1.Բոլոր նշված դեղերն ուղղակի սիմպաթոմիմետիկներ են, բացառությամբ՝

ա) ադրենալինի

բ) էֆեդրինի

գ) նորադրենալինի

դ) դոբրուտամինի

2.Ֆենիլէֆրինի վերաբերյալ ո՞ր դրույթներն են ճիշտ՝

1.սեղմում է անոթները

2.ներմուծվում է միայն ներերակային

3.առաջացնում է ռեֆլեկտոր բրադիկարդիա

4.կիրառվում է հիպոտենզիաների և կոլապսի ժամանակ

ա)1,3,4 բ)2,4 գ)1,3 դ)2,3,4

3.Ադրենալինի կիրառման ցուցումներն են՝

1.տեղային անզգայացնողների ազդեցության երկարաձգում

2.զարկերակային գերճնշում

3.անաֆիլատիկ շոկ

4.բրոնխիալ ասթմայի գրոհ

ա)բոլորը բ)1,3,4 գ)1,4 դ)2,3

4.Նորադրենալինի վերաբերյալ ո՞ր դրույթներն են ճիշտ՝

1.խթանում է α_1 -ադրենընկալիչները

2.բարձրացնում է զարկերակային ճնշումը

3.առաջացնում է ռեֆլեկտոր բրադիկարդիա

4.ներարկվում է միայն ներերակային

ա)բոլորը բ)2,4 գ)1,3 դ)1,2,3

5. β_1 -ադրենոմիմետիկները՝

ա)լայնացնում են բիրը

բ) մեծացնում են ինսուլինի սեկրեցիան

գ) մեծացնում են սրտամկանի կծկման հաճախականությունը և

ուժը

դ) լայնացնում են կմախքային մկանների անոթները

Անուղղակի և խառը սիմպաթոմիմետիկներ

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

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

Միմպաթոմիմետիկների հնարավոր ազդման մեխանիզմներն են՝

1. նորադրենալինի հետ կառուցվածքային նմանություն ունենալով, նախասինապսային թաղանթի փոխադրիչների կողմից (զավթում 1 NET) նորադրենալինի փոխարեն ենթարկվում են զավթման և խափանում նորադրենալինի նեյրոնալ հետզավթումը:
2. Թափանցելով աքսոպլազմա՝ հափշտակվում են բշտիկային մոնոամինային փոխադրիչի կողմից (VMAT) և կուտակվում նախասինապսային վերջավորության բշտիկներում՝ գրավելով նորադրենալինի տեղը: Որպես հետևանք, նորադրենալինը սկսում է բշտիկներից արտահոսել դեպի աքսոպլազմա և կուտակվել այնտեղ: Նորադրենալինի մի մասը քայքայվում է աքսոպլազմայում գտնվող MAO ֆերմենտի մասնակցությամբ, իսկ մնացած մասը սկսում է արտահոսել դեպի սինապտիկ ճեղք:
3. Նորադրենալինի հետզավթման խափանման, ինչպես նաև նախասինապսային հատվածի աքսոպլազմայից դրա արտահոսքի հետևանքով սինապտիկ ճեղքում ստեղծվում է նորադրենալինի բարձր խտություն, ինչը նպաստում է ադրենընկալիչների հետ դրա ավելի երկարատև փոխազդեցությանը:
4. MAO ֆերմենտի ընկճում:

Էֆեդրինը (Ephedrine) բնական ալկալոիդ է:

Ֆարմակոդինամիկա: Խառը ազդեցության սիմպաթոմիմետիկ է:

Ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- նորադրենալինի նեյրոնալ հետզավթման ընկճումը

- բշտիկներից մրցակցային մեխանիզմով նորադրենալի արտազատումը դեպի սինապսային ճեղք

- MAO-ի ընկճումը

- ադրենընկալիչների ուղղակի և անուղղակի ակտիվացումը:

Էֆեդրինն ընդգրկված է հսկվող դեղերի ցանկում:

Տեղային ազդեցություն:

Աչք՝

- միդրիազ

- ներակնային ճնշման չնչին իջեցում

Ռեզորբտիվ ազդեցություն:

ԿՆՀ: Առաջացնում է հոգեշարժական խթանում, ինչն արտահայտվում է՝

- ֆիզիկական և հոգեկան աշխատունակության բարձրացմամբ, էյֆորիայով, առույգությամբ, քնի նկատմամբ պահանջի նվազմամբ

- շնչառական և անոթաշարժ կենտրոնների ակտիվացմամբ:

Էֆեդրինի կանոնավոր կիրառման դեպքում հնարավոր է հոգեկան կախյալության զարգացում:

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

- դրական քրոնո-, ինո- և դրոմոտրոպ ազդեցություններ

- անոթների α_1 - և α_2 -ադրենընկալիչներով և անոթաշարժ կենտրոնի դրդումով միջնորդավորված՝ անոթասեղմում և ծայրամասային դիմադրության բարձրացում:

Արդյունքում բարձրանում են սրտի արտամղման ծավալը և զարկերակային ճնշումը:

Շնչառական համակարգ:

- բրոնխների լայնացում
- շնչուղիների լորձաթաղանթի այտուցի վերացում:

Ստամոքս-աղիքային համակարգ:

- ստամոքսի և աղիների տոնուսի և պերիստալտիկայի նվազում
- սեղմանների կծկում:

Միզասեռական համակարգ:

- միզապարկի թուլացում
- սեղմանների կծկում:

Էֆեդրինը նաև թուլացնում է արգանդը, առաջացնում է հիպերգլիկեմիա:

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

Ամֆետամին (Amphetamine):

Ֆարմակոդինամիկա: Ամֆետամինի խառը սիմաթոմիմետիկ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

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

Ամֆետամինն ունի՝

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

Ամֆետամինի ծարամասային էֆեկտները համանման են այլ սիմպաթոմիմետիկների ծայրամասային էֆեկտներին:

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

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

Անուղղակի սիմպաթոմիմետիկների կիրառման ցուցումները՝

1. նարկոլեպսիա (ախտաբանական քնկոտություն)՝ *ամֆետամին*
2. ռինիտների բուժման համար որպես դեկոնջեստանտ՝ *էֆեդրին*
3. երեխաների ուշադրության պակասի և գերակտիվության համախտանիշ՝ *ամֆետամին*:

Հիմնական դեղերի ցանկ

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

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

1. Անուղղակի սիմպաթոմիմետիկներին են պատկանում՝

ա) դեղերը, որոնք անմիջապես խթանում են ադրենրնկալիչները

բ) դեղերը, որոնք սինապսային ճեղքում շատացնում են

նորադրենալինի քանակությունը

գ) դեղերը, որոնք սինապսային ճեղքում քչացնում են

նորադրենալինի քանակությունը

դ) դեղերը, որոնք ազդում են միջնորդանյութի սինթեզի վրա

2. Էֆեդրինն ունի հետևյալ ազդեցությունները, բացի՝

ա) կրկնակի ներմուծումների դեպքում՝ տախիֆիլաքսիայի

զարգացումից

բ) ֆիզիկական և հոգեկան աշխատունակության բարձրացումից

գ) միդրիազից և ներակնային ճնշման չնչին իջեցումից

դ) սրտի արտամղման ծավալի և զարկերակային ճնշման իջեցումից

3. Ամֆետամինը՝

1. ընկճում է նորադրենալինի, դոպամինի, սերոտոնինի նեյրոնալ
հետզավթումը

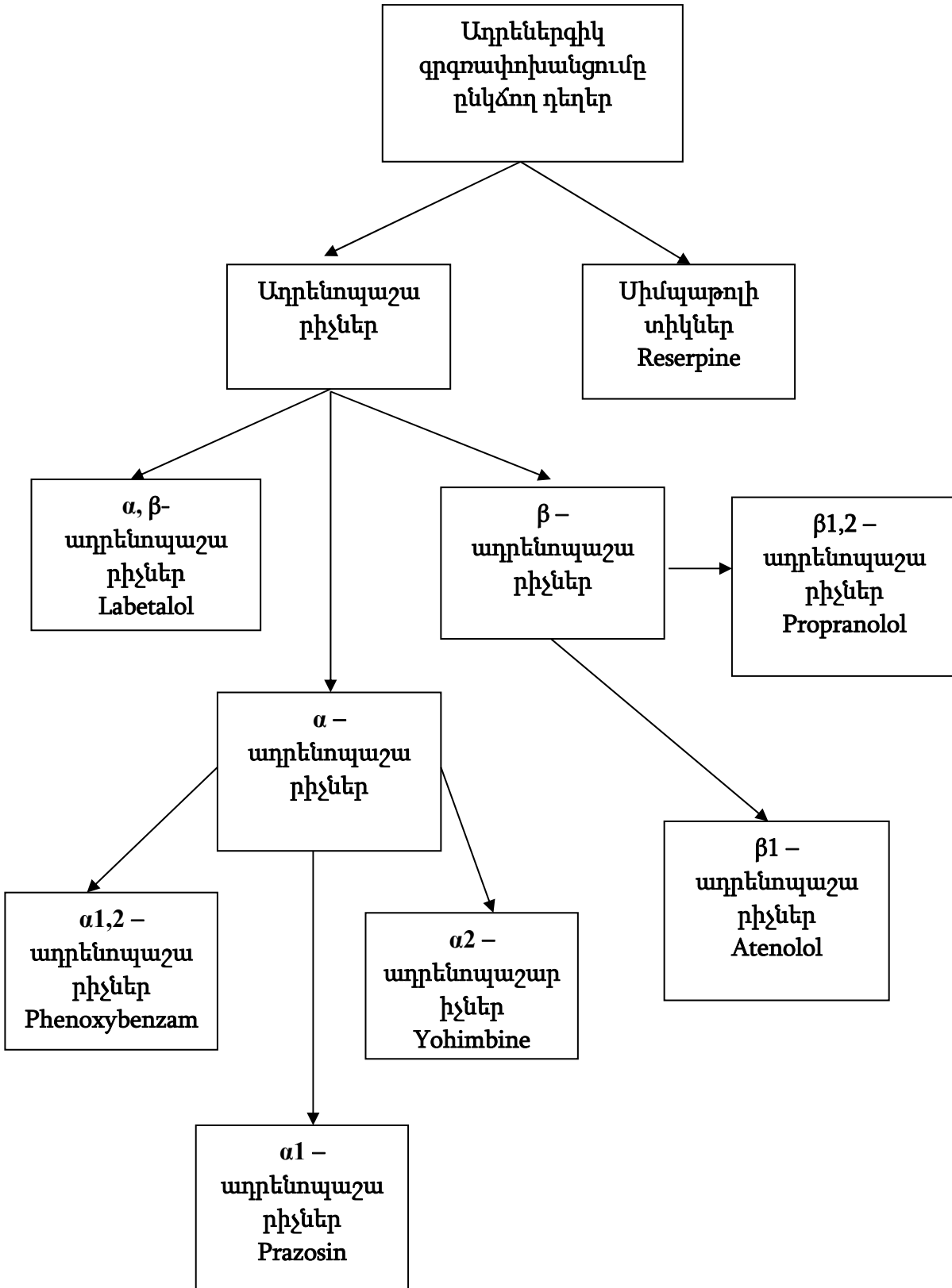
2. ընկճում է MAO-ն

3. ուղղակի խթանում է ադրենրնկալիչները

5. խթանում է մակերիկամի միջուկային շերտում ադրենալինի սեկրեցիան

ա)1,4 բ)բոլորը գ)1,2,3 դ)3,4

Ադրեներգիկ գրգռափոխանցումը ընկճող դեղեր



α-ադրենապաշարիչներ

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

1. ոչ ընտրողական α-ադրենապաշարիչներ (α₁- և α₂-ադրենընկալիչների ներհակորդներ) – Phentolamine, Phenoxybenzamine

2. ընտրողական α₁-ադրենապաշարիչներ (α₁-ադրենընկալիչների ներհակորդներ) – Prazosin, Doxazosin, Terazosin, Tamsulosin

3. ընտրողական α₂-ադրենապաշարիչներ (α₂-ադրենընկալիչների ներհակորդներ) – Yohimbine

Ոչ ընտրողական α-ադրենապաշարիչներ

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

Ֆարմակոդինամիկա:

Միրո-անոթային համակարգ:

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

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

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

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

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

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

Տենտոլամին: Մրցակցային մեխանիզմով և դարձելի կերպով հավասարապես պաշարում է α_1 - և α_2 -ադրենրնկալիչները: Հանդիսանում է նաև սերոտոնինային ընկալիչների ներհակորդ, մուսկարինային և հիստամինային H_1 և H_2 ընկալիչների ազոնիստ: Գերազանցապես օգտագործվում է ն/ե ճանապարհով:

Տենոքսիբենզամին: Անդարձելի կերպով պաշարում է գերազանցապես α_1 - և որոշ չափով α_2 - ադրենրնկալիչները: Ընկճում է նաև նորադրենալինի հետզավթումը, պաշարում H_1 ընկալիչները, խոլինընկալիչները և սերոտոնինային ընկալիչները:

Կողմնակի էֆեկտներ:

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

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

Ընտրողական α_1 -ադրենապաշարիչներ

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

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

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

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

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

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

Կիրառումը:

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

β-ադրենապաշարիչներ

β-ադրենապաշարիչների դասակարգումը:

1. ըստ ազդեցության ընտրողականության՝

- 1.1 ոչ ընտրողական β-ադրենապաշարիչներ (β_1, β_2) – Propranolol, Nadolol
- 1.2 ընտրողական (կարդիոսելեկտիվ) β_1 -ադրենապաշարիչներ – Atenolol, Metoprolol, Bisoprolol

2. ըստ ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվության՝

- 2.1 ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությամբ օժտված β-ադրենապաշարիչներ, օր՝ կարդիոսելեկտիվ Talinolol, և ոչ ընտրողական ազդեցության Oxprenolol, Pindolol
- 2.2 ներքին սիմպաթոմիմետիկ ակտիվությունից զուրկ β-ադրենապաշարիչներ – Propranolol

3. ըստ հավելյալ α-ադրենապաշարիչ ազդեցության՝

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

4. ըստ ազդեցության տևողության՝

4.1 երկարատև ազդեցությամբ – Nadolol, Atenolol, Bisoprolol

4.2 ազդեցության միջին տևողությամբ – Propranolol, Metoprolol

4.3 կարճատև ազդեցությամբ – Oxprenolol, Acebutolol

4.4 գերկարճ ազդեցությամբ – Esmolol:

Ֆարմակոդինամիկա: β -ադրենապաշարիչները մրցակցային մեխանիզմով ազդող ներհակորդներ են: Որոշ β -ադրենապաշարիչներ հանդիսանում են մասնակի ազոնիստներ, այսինքն՝ պաշարում են β -ադրենընկալիչների ակտիվացումը կատեխոլամինների բարձր խտության պայմաններում, սակայն ընդերաժին համակորդների բացակայության պայմաններում չափավոր կերպով ակտիվացնում են այս ընկալիչները:

Ազդեցությունը օրգան–համակարգերի վրա:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Կողմնակի էֆեկտները:

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

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

9. Տղամարդկանց մոտ՝ սեռական ֆունցիայի խանգարում:

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

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

Կիրառման ցուցումները:

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

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

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

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

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

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

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

10. էսենցիալ դող,

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

«Երրորդ սերնդի β-ադրենապաշարիչներ»

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

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

Միմպաթոլիտիկներ

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

Միմպաթոլիտիկ դեղերի շարքին են պատկանում՝

Reserpine, Guanethidine (Octadine), Guanadrelle:

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

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

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

Ռեզերպինի ցածր դեղաչափերի կիրառման դեպքում տեղի է ունենում բշտիկային փոխադրիչի չափավոր պաշարում և ցիտոպլազմայում չպահեստավորված նորադրենալինի մնացորդը ամբողջապես չեզոքացվում է MAO-ով: Ռեզերպինի բարձր դեղաչափերի կիրառման դեպքում, տեղի է ունենում ցիտոպլազմայում նորադրենալինի խտության կտրուկ բարձրացում, գործող MAO -ի քանակը անբավարար է դառնում նորադրենալինի այս հավելյալ քանակի չեզոքացման համար: Նորադրենալինի ավելցուկը սկսում է արտահոսել դեպի սինապսային ճեղք և առաջացնում է ժամանակավոր և անցողիկ սիմպաթոմիմետիկ ազդեցություն:

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

ԿՆՀ-ի տարբեր բաժիններում ռեզերպինի կողմից նյարդագրգռափոխանցման գործընթացների ընկճումն (ադրեներգիկ, դոպամին-ներգիկ, սերոտոնիններգիկ) արտահայտվում է՝

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

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

- **հակազերճնշումային ազդեցություն՝** ռեզերպինն իջեցնում է զարկերակային ճնշումը աստիճանաբար: Կայուն հիպոտենզիվ ազդեցությունը զարգանում է 7-10 օր հետո, որի ընթացքում տեղի է ունենում նորադրենալինի պաշարների հյուծում

- **խոլինոմիմետիկ էֆեկտներ՝** միոզ, գերթքարտադրություն, աղեստամոքսային համակարգի մոտորիկայի և սեկրետոր ֆունկցիայի խթանում, բրոնխոսպազմ և այլն:

Նախկինում ռեզերպինը լայնորեն կիրառվել է հոգեզարության բուժման նպատակով, սակայն, քանի որ ներկայումս նորագույն հակահոգեզարային պրեպարատների առկայության պայմաններում, այն այլևս այս նպատակով չի կիրառվում: Ներկայումս ռեզերպինի, որպես հակազերճնշումային միջոցի կիրառումը նույապես սահմանափակ է՝ բազմաթիվ կողմնակի էֆեկտների, նաև՝ հնարավոր կանցերոզեն էֆեկտի պատճառով:

Կողմնակի էֆեկտներ:

1. **նեյրոլեպտիկ ազդեցություն** (էմոցիոնալ անտարբերություն, դեպրեսիա, երբեմն՝ գիշերային մղձավանջներ), որը պայմանավորված է ԿՆՀ-ի տարբեր բաժիններում դոպամիներգիկ, սերոտոնիներգիկ և աղբյուրների կամ նյարդագրգռափոխանցման ընկճումով,

2. արտաբրգային երևույթներ, այդ թվում նաև Պարկինսոնի համախտանիշ, որոնք պայմանավորված են բազալ հանգույցներում դոպամիներգիկ գրգռափոխանցման ընկճումով,

3. հիպոֆիզի կողմից պրոլակտինի արտադրության խթանում,

4. դիսպեպտիկ երևույթներ, հիպերացիդ գաստրիտ և խոցային հիվանդության սրացում, որը պայմանավորված է ադաթթվի և պեպսինի արտադրության խթանումով,

5. այտուցներ:

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

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

միջնորդանյութի քանակը նվազում է և իջնում է էֆեկտոր օրգանի ռեակցիան:

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

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

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

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

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

Մարսողական ճանապարհով ներմուծման դեպքում վերոհիշյալ առաջին փուլը բացակայում է, տեղի է ունենում զարկերակային ճնշման աստիճանական իջեցում (նորադրենալինի պաշարների հյուսման համար

անհրաժեշտ է ժամանակ): Հստակ հիպոտենզիվ ազդեցությունը զարգանում է 4-7 օր անց և դեղի դադարեցումից հետո պահպանվում է երկու շաբաթ:

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

Կիրառման ցուցումները: Կիրառման ցուցումներն են հանդիսանում զարկերակային գերճնշումը և սիմպտոմատիկ հիպերտենզիաները: Սակայն, ներկայումս հազվադեպ է կիրառվում, քանի որ կան ավելի ժամանակակից դեղեր:

Կողմնակի էֆեկտներ:

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

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

Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան

Մ.Գ. Բալասանյան, Լ.Գ. Դեբրյան, Վ.Հ. Պողոսյան, Ն.Հ. Փանոսյան, Ա.Գ. Թանանյան

Միրտ-անոթային համակարգի և հեմոստազի վրա ազդող
դեղերի ֆարմակոլոգիա

Ուսումնական ձեռնարկ
Դեղագիտական ֆակուլտետի
III կուրսի ուսանողների համար

Հակազերճնշումային դեղեր

Ջարկերակային զերճնշումը (ՋԳՃ) զարկերակային ճնշման կայուն բարձրացման համախտանիշն է, երբ սիստոլիկ ճնշումը գերազանցում է 140 մմ սնդ.սյուն, իսկ դիաստոլիկը՝ 90 մմ սնդ.սյուն:

Ըստ ախտածնության տարբերում են.

1. էսենցիալ ՋԳՃ (կամ հիպերտոնիկ հիվանդություն) - երբ ճնշումը կարգավորող մեխանիզմների խափանման պատճառները հայտնի չեն,

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

Ըստ ՋՃ բարձրացման աստիճանի տարբերում են.

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

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

ՋԳՃ զարգացման համար ռիսկի գործոն կարող են հանդիսանալ՝

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

- տարիքային գործոնը,
- սեռը,
- ռասան:

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

• մեծ քանակով աղի կիրառումը, անբավարար կալցիումի պարունակությունը սննդում,

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

Ջարկերակային ճնշման կարգավորումը ունի չափազանց մեծ նշանակություն, քանի որ Ջճ երկարատև բարձրացումը ինքը հանդիսանում է բավականին վտանգավոր ռիսկի գործոն մի շարք ախտահարումների զարգացման համար`

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

Ջարկերակային ճնշման կարգավորումը

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

Համաձայն ֆիզիկայի օրենքների` զարկերակային ճնշումը (Ջճ) հավասար է սրտի թոպեական ծավալի (ՍՐԾ) և ծայրամասային դիմադրության (ԾԴ) արտադրյալին:

$$\text{Ջճ} = \text{ՍՐԾ} \times \text{ԾԴ}$$

Սրտի թոպեական ծավալն (ՍՐԾ, որը նորմայում կազմում է 5-6 լ/րոպե) իր հերթին հավասար է սրտի հարվածային ծավալի (ՍՀԾ, որը

նորմայուն կազմում է 70 մլ/գարկ) և սրտի հաճախականության (ՍՀ, որը նորմայուն կազմում է 70 գարկ/րոպե) արտադրյալին:

$$ՍՐԾ = ՍՀԾ \times ՍՀ$$

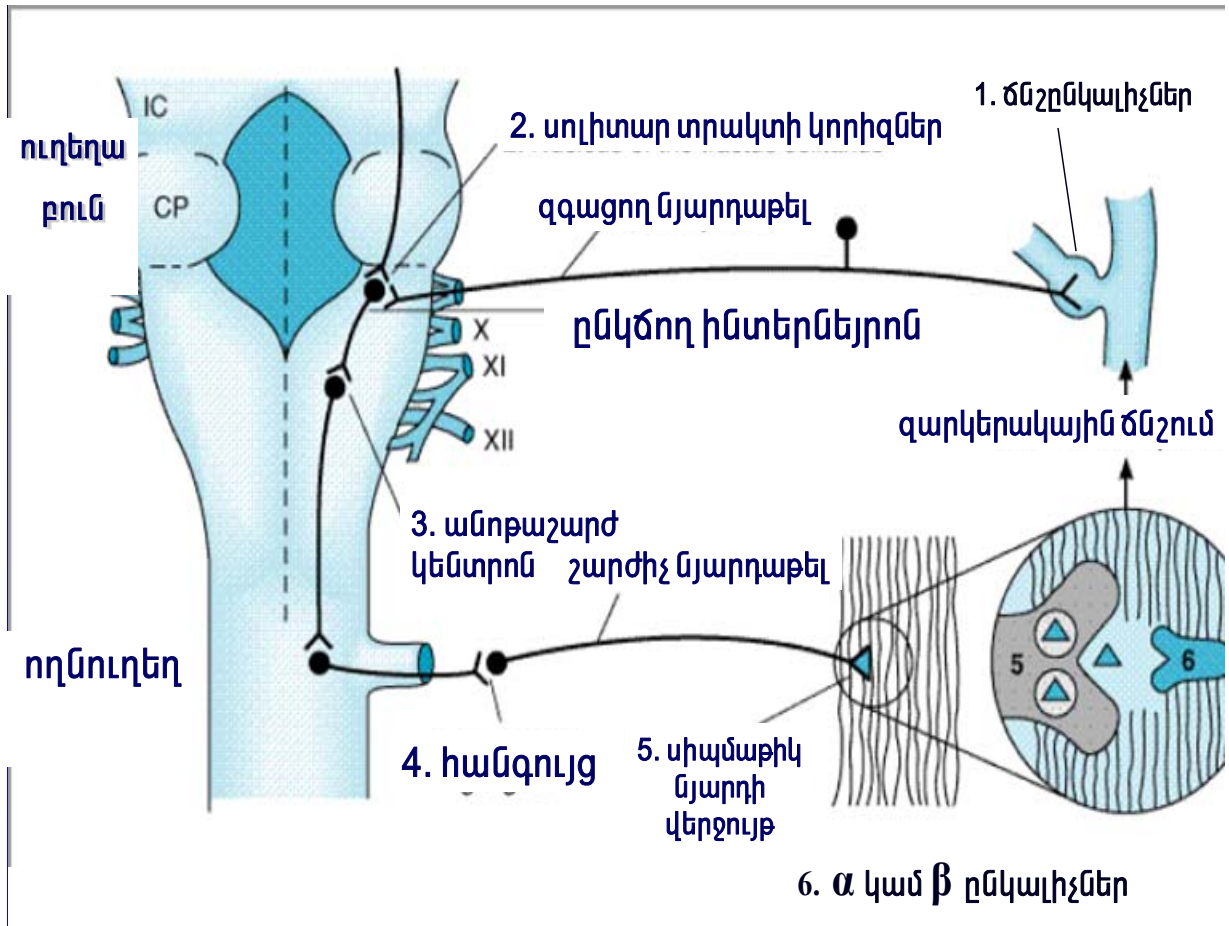
Ինչպես հայտնի է, արյան թոպեական ծավալը կախված է սրտամկանի կծկողունակությունից և փորոքում ձևավորվող ճնշումից, որն իր հերթին կախված է շրջանառող արյան ծավալից, իսկ վերջինն էլ՝ երիկամների ֆունկցիայից:

Սրտի կծկման հաճախականությունը կարգավորվում է նյարդային համակարգի կողմից: Ծայրամասային դիմադրությունը, որը փաստորեն պայմանավորվում է անոթային տոնուսով, կարգավորվում է նյարդային և հումորալ գործոններով (ռենին-անգիոտենզինային համակարգի, կատեխոլամինների, ազոտի օքսիդի, պրոստագլանդինների, էնդոթելին-1-ի, թրոմբոքսան- A_2 -ի, բրադիկինինի, հակադիուրետիկ հորմոնի և այլ մասնակցությամբ):

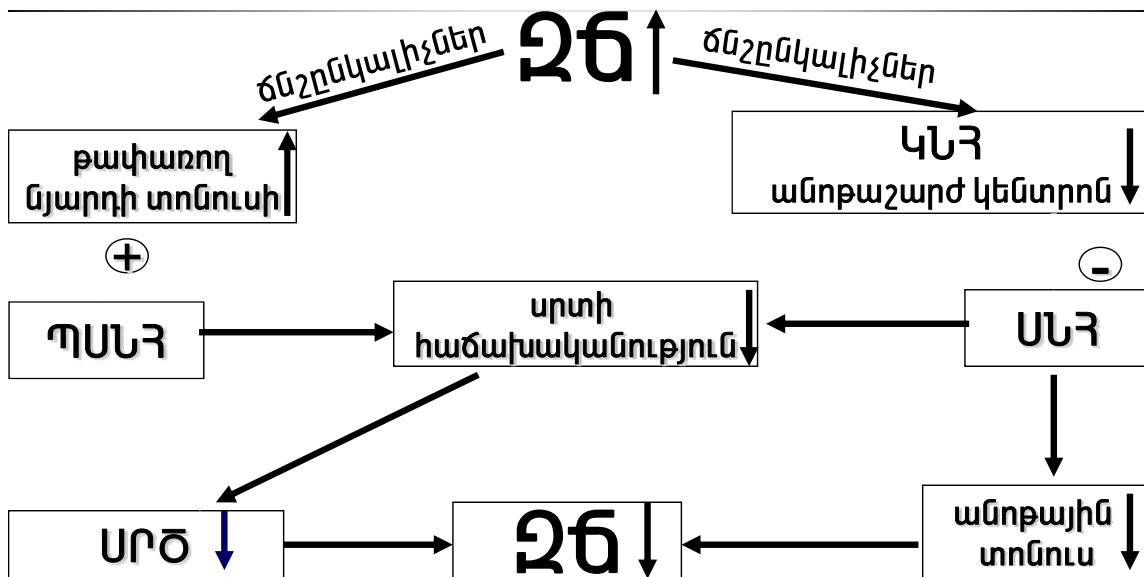
Դիտարկենք թե ինչպես է օրգանիզմը ինքը կարգավորում արյան ճնշումը վերջինիս տատանումների ժամանակ:

Ճնշման կարճատև փոփոխման ժամանակ, օրինակ մարմնի դիրքի կտրուկ փոփոխման ժամանակ, արյան ճնշումը ենթարկվում է նյարդային կարգավորման՝ բարոռեֆլեքսով, ճնշընկալիչների մասնակցությամբ: Երբ ճնշումը կտրուկ բարձրանում է, դրդվում են ճնշընկալիչները, արգելակող միջադիր նյարդի դրդման հետևանքով խթանվում է արգելակող ուղղու ազդեցությունը անոթաշարժ կենտրոնի վրա, անոթաշարժ կենտրոնի լարվածությունը թուլանում է, այդ կենտրոնից սկիզբ առնող կենտրոնական սիմպաթիկ նեյրոնները արգելակվում են, իջնում է սրտի կծկման հաճախականությունը, անոթների տոնուսը և համապատասխանաբար արյան ճնշումը: Բացի այդ ճնշընկալիչների դրդման հետևանքով դրդվում է վագուսի կենտրոնը և ուժեղանում է պարասիմպաթիկ ազդեցությունը սրտի վրա: Հակառակը, երբ արյան

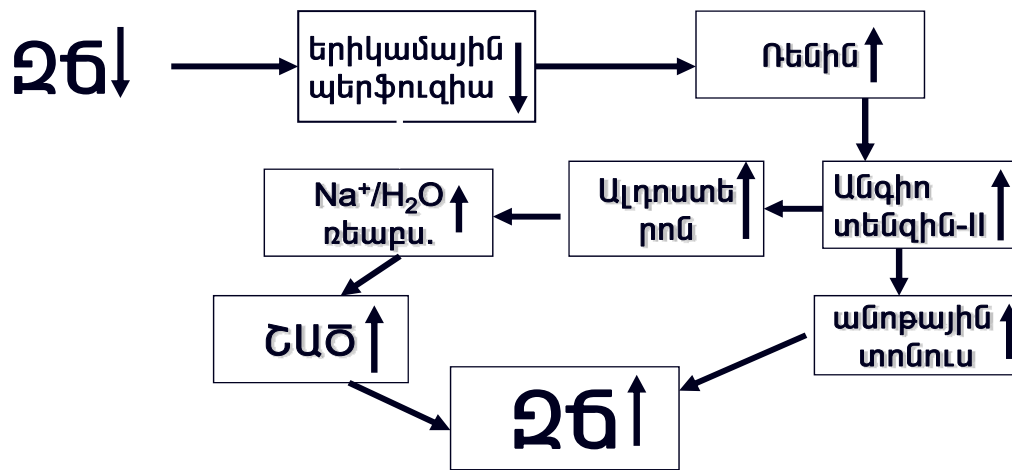
ճնշումն ընկնում է, ճնշընկալիչների ակտիվությունն ընկնում է և սինապսիկ ակտիվությունը ապաստարգեկակվում է (Նկար 1):



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



Ջարկերակային ճնշման երկարատև տատանումների ժամանակ կարգավորումը իրականանում է երիկամների միջոցով: Արյան ճնշման իջեցման ժամանակ, երբ թուլանում է երիկամների պերֆուզիան, նախ և առաջ մեծանում է նատրիումի և ջրի հետներծումը: Բացի այդ երիկամային արտերիոլներում ճնշման իջեցումը, ինչպես նաև սիմպաթիկ ակտիվության բաժրացումը, խթանում են ռենինի արտադրությունը, որն իր հերթին մեծացնում է անգիոտենզինի առաջացումը: Վերջինս առաջացնում է դիմադրողունակ անոթների սեղմում և մակերիկամների միջուկային շերտում խթանում է ալդոստերոնի սինթեզը, մեծանում է նատրիումի հետներծումը և հետևաբար՝ շրջանառող արյան ծավալը:



Այսպիսով, ընդհանրացնելով վերը նկարագրվածը, պարզ է դառնում, որ արյան ճնշումը իջեցնելու համար դեղաբանական ազդեցության պոտենցիալ թիրախներ կարող են հանդիսանալ`

- կենտրոնական և ինքնավար նյարդային համակարգը /սիմպաթիկ տոնուսի իջեցում/,
- սիրտը /արտամղման ծավալի իջեցում/,
- զարկերակները, որոնց լայնացնելով, կփոքրացնենք հետլարվածությունը,
- երակները, որոնց լայնացնելով, կփոքրացնենք նախալարվածությունը,
- երիկամները /նիզարտադրության խթանում և ՌԱԱՀ արգելակում/:

Հակազերճնշումային դեղերի դասակարգումը

1. Նյարդահակ դեղեր

- կենտրոնական ազդեցությամբ ՀԳՃԴ, α_2 - համազդիչներ` *Clonidin*, *Methyldopa*, *Guanabenz*,
- սիմպաթալուծարիչներ` *Reserpine*, *Guanethidine*,

- Չանգուցապաշարիչներ՝ *Trimethaphan*,
- β -ադրենապաշարիչներ՝ *Propranolol*,
- α -ադրենապաշարիչներ՝ *Prazosin*, *Terazosin*:

2. Անոթալայնիչներ

- Ca- ական մղանցքների ներհակորդներ (Diltiazem, Nifedipine),
- NO-դոնատորներ (Nitroprusside-Na)
- K-մղանցքների բացիչներ (Minoxidil, Diazoxid)

3. Ջրա - աղային փոխանակության վրա ազդող դեղեր

- Միզամուղներ
- ՌԱԱՅ –ի վրա ազդող դեղեր

Սիմպաթիկ տոնուսը իջեցնող հակազերճնշումային դեղեր

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

- կենտրոնական ազդեցության դեղեր
- հանգույցապաշարիչներ
- սիմպաթոլուծարիչներ
- ադրենոպաշարիչներ

Կենտրոնական ազդեցության դեղերի թվին են պատկանում՝

- կլոնիդին (կլոֆելին),
- գուանֆացին,
- գուանաբենզ,
- իմիդազոլինային ընկալիչների ընտրողական ազոնիստներ – մոքսոնիդին, ռիլմենիդին,
- մեթիլդոֆա (դոպեգիտ)

α_{2A} -ազոնիստներ Methyldopa Guanabenz Guanfacine	α_{2A} - և I_1 -ազոնիստներ Clonidine	I_1 - ազոնիստներ Moxonidine Rilmenidine
--------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------	-------------------------------------------------

Կլոնիդին՝ հանդիսանում է իմիդազոլինի ածանցյալ:

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

Կենտրոնական մեխանիզմներին են պատկանում՝

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

- հիպոթալամուսի հետսինապսային α_2 ընկալիչների դրդում՝ անոթների լարվածության նվազում,

- հիպոֆիզի հետին բլթից վազոպրեսինի արտադրության ընկճում,

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

Ծայրամասային մեխանիզմներին են պատկանում՝

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

- սինապթիկ նյարդերի տոնուսի իջեցման հետևանքով ռենինի սինթեզի ընկճում

Նշված մեխանիզմների շնորհիվ ***կլոֆելինը առաջացնում է հետևյալ էֆեկտները՝***

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

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

- կանխում է ձախ փորոքի գերաճը և սրտային անբավարարության զարգացումը,

- լայնացնում է երիկամների, գլխուղեղի և պսակային անոթները,

- արգելակում է ռենինի սեկրեցիան և ռենին - անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի ակտիվությունը

Այլ էֆեկտներ

- ներերակային ներմուծման կամ մեծ դեղաչափերի դեպքում՝ անոթային հետսինապսային α_1 և α_2 - ընկալիչների խթանում, որի հետևանքով անոթները կծկվում են և արյան ճնշումը բարձրանում է,

- ենթաստամոքսային գեղձի β -բջիջների ընկճում և α -բջիջների խթանում, որի հետևանքով նվազում է ինսուլինի ներզատումը և արյան մեջ գլյուկոզայի մակարդակը բարձրանում է,

- իջեցնում է ներակնային ճնշումը,

- հանդիսանալով լիպոֆիլ միացություն՝ լավ է ներթափանցում ԿՆՅ և ցուցաբերում է մի շարք կենտրոնական էֆեկտներ՝ կարգավորում է քունը, վերացնում է նեվրոզները, ունի որոշակի նոոտրոպ ազդեցություն:

Կիրառման ցուցումները:

- միջին աստիճանի և արտահայտված գերճնշում, հաճախ միզամուղների հետ համակցված,

- հիպերտոնիկ կրիզ,

- բացանկյուն գլաուկոմա:

Կլոֆելինի կողմնակի էֆեկտները:

- բերանի չորություն, քանի որ ընկճում է թքագեղձերի արտազատող ակտիվությունը,

- ընկճում է ստամոքսահյուսքի արտադրությունը,

- ընկճում է նատրիումի և ջրի արտազատումը, առաջացնում է հիպոկալիեմիա,

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

- դեղի ընդունման կտրուկ դադարեցումը հազեցնում է հանման ֆենոմենի առաջացման: Պատճառը դեպոներում կուտակված նորադրենալինի ինտենսիվ ձերբազատումն է, որն ուղեկցվում է հոգեէնոցիոնալ դրդումով, զարկերակային ճնշման կտրուկ բարձրացմամբ, հաճախասրտությամբ, գլխացավով: Հանման ֆենոմենը վերացնելու նպատակով կիրառում են ռեզերպին, իսկ հանման ֆենոմենը շրջանցելու նպատակով կիրառվում է կլոֆելինի տրանսդերմալ դեղաձևը՝ սպեղանիների ձևով, որն ապահովում է ազդող նյութի կոնցենտրացիայի աստիճանական աճը արյան մեջ, և սպեղանին հեռացնելուց հետո օրգանիզմում դեղի թերապևտիկ կոնցենտրացիան պահպանվում է մի քանի օրվա ընթացքում:

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

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

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

I_1 ընկալիչները հիմնականում տեղակայված են երկարավուն ուղեղում, ադրեներգիկ նյարդերի վերջավորություններում, մակերիկաններում, ենթաստամոսքսային գեղծի կղզյակներում: I_2 ընկալիչները կապված են միտոքոնդրիոնների հետ, դեռ հստակ ուսումնասիրված չեն:

Իմիդազոլինային ընկալիչների ազոնիստ են հանդիսանում **մոքսոնիդինը և ռիլմենիդինը**: Նշված պրեպարատները, ցուցաբերելով բարձր ընտրողականություն իմիդազոլինային ընկալիչների նկատմամբ՝

- ընկճում են նորադրենալինի ձերբազատումը երկարավուն ուղեղում,

- ընկճում են սիմպաթիկ կենտրոնների ակտիվությունը,

- ընկճում են արյան մեջ ռենինի ակտիվությունը,

- իջեցնում են ՆԱ, Ա, Անգիոտենզին II-ի, ալդոստերոնի արտադրությունը:

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

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

• Խթանում է սոլիտար տրակտի α_2 ընկալիչները, որի հետևանքով թուլանում է սինապսիկ ազդեցությունը սրտի, անոթների, երիկամների հարկծիկային համակարգի վրա,

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

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

Հանգուցապաշարիչներ

Դեղերի այս խումբը ներկայումս առանձնապես չի կիրառվում, քանի որ ցուցաբերում են և սինապսալեզիկ, և պարասինապսալեզիկ ազդեցություն, որը ուղեկցվում է բազմաթիվ կողմնակի էֆեկտներով: Սինապսալեզիկ ազդեցության հետևանքով զարգանում է օրթոստատիկ կոլապս, սեռական ֆունկցիայի խանգարում, իսկ պարասինապսալեզիկ ազդեցության հետևանքով՝ փորկապություն, միզակապություն, գլաուկոմայի սրացում և այլ: Քանի որ այս դեղերի ազդեցության լատենտ շրջանը շատ փոքր է և ազդեցությունը կարճատև է, երբեմն կիրառվում են հիպերտոնիկ կրիզերի բուժման նպատակով՝ ստացիոնար պայմաններում (տրիմետաֆան, մեկամիլամին) և վիրահատական միջամտությունների ժամանակ՝ կառավարելի հիպոթենզիա ստանալու նպատակով (հիգրոնիում և տրիմետաֆան):

Սինապսոլուծարիչներ

Այս խմբի պրեպարատները տարբեր ճանապարհներով կանխում են հետհանգույցային սինապսիկ նյարդաթելերից նորադրենալինի ֆիզիոլոգիական ձերբազատումը: Այս խմբից են ռեզերպինը, գուանետիդինը և մեթիրոզինը:

Գուանետիդինը, թափանցելով նյարդային վերջվորությունների թաղանթներով, կուտակվում է բշտիկներում՝ դուրս մղելով նորադրենալինը, որի հետևանքով նյարդային վերջավորություններում հյուժվում են նորադրենալինի պաշարները: Հանդիսանալով խիստ բևեռային միացություն՝ բացակայում են կենտրոնական էֆեկտները:

Ռեգերպինը հյուժում է նորադրենալինի պաշարները՝ խափանելով բշտիկների կողմից կենսածին ամինների զավթումը և պահեստավումը, քանի որ ընկճում է բշտիկային Mg-ԱԵՖ կախյալ փոխադրիչը: Հյուժում է ՆԱ, սերոտոնինի, դոֆամինի պաշարները: Այն շատ լավ է ներթափանցում ԿՆՀ, ուստի ԿՆՀ-ում, հյուժելով ՆԱ պաշարները, ցուցաբերում է ընկճող ազդեցություն, որն արտահայտվում է քնաբեր էֆեկտով կամ դեպրեսիաների առաջացումով:

Մեթիրոզինը հանդիսանում է α -մեթիլ-թիրոզին և ընկճում է թիրոզին կարբօքսիլազ ֆերմենտի ակտիվությունը, որի հետևանքով հյուժվում են ՆԱ պաշարները:

α -ադրենոպաշարիչներ

Այս խմբի պրեպարատներից հակահիպերտենզիվ թերապիայի համար օգտագործվում են ինչպես ընտրողական, այնպես էլ ոչ ընտրողական ադրենոպաշարիչները: Ընտրողական ադրենոպաշարիչները, ընտրողաբար պաշարելով α_1 ընկալիչները, առաջացնում են երակների, զարկերակների (ավելի արտահայտված) մկանների թուլացում: Այս դեղերին են պատկանում՝ prazosin (MINIPRESS), terazosin (HYTRIN), doxazosin (CARDURA): Ոչ ընտրողական պաշարիչները պաշարում են ինչպես α_1 , այնպես էլ α_2 ընկալիչները՝ phentolamine, phenoxybenzamine: Վերջիններս հատկապես կիրառվում են այն ժամանակ, երբ արյան մեջ բարձր է ադրենալինի խտությունը (ֆեոքրոմոնոցիտոմա): Այս խմբին բնորոշ կողմնակի էֆեկտներից է ռեֆլեկտոր հաճախասրտությունը, որը վերաց-

նելու նպատակով այս դեղերը զուգորդում են β - ադրենոպաշարիչների հետ:

β -ադրենոպաշարիչներ

Հիպոտենզիվ ազդեցության մեխանիզմներն են՝

- սրտի արտամղման ծավալի իջեցում,
- նախասինապսային β_2 -ադրենընկալիչների պաշարում և նոր-ադրենալինի ձերբազատման նվազում,

- β_1 -ադրենընկալիչներով միջնորդավորված ռենինի ձերբազատման նվազում, հետևապես՝ ռենին - անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության ընկճում, ծայրամասային դիմադրության իջեցում,

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

Զարկերակայն գերճնշման բուժման համար գերադասությունը տրվում է ոչ ընտրողական β -ադրենոպաշարիչներին, ինչպիսիք են՝ Propranolol [INDERAL], Nadolol [CORCARD], ինչպես նաև լրացուցիչ α -ադրենոպաշարիչ հատկությամբ օժտված β -ադրենոպաշարիչներին՝ Labetalol, Carvedilol:

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

- չեն ազդում բրոնխների վրա,
- չեն նեղացնում կմախքային մկանների անոթները, հետևապես չեն վատթարացնում վերջույթների արյունամատակարարումը,
- առավել նվազ են ազդում ածխաջրատային փոխանակության վրա,

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

Կիրառման ցուցումները: Առավել արդյունավետ են հիպերկինետիկ տիպի զարկերակային գերճնշման դեպքում, երբ բարձրացած է սինպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը:

Ռենին-անգիոտենզին - ալդոստերոնային համակարգի վրա ազդող դեղեր

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

Ռենինը, հանդիսանալով պրոտեազ, ճեղքում է անգիոտենզինոգենը, պոկելով նրանից դեկապեպտիդ՝ անգիոտենզին-I-ը: Ռենինը սինթեզվում է երիկամների հարկժիկային ապարատում: Նրա սինթեզը խթանվում է հետևյալ մեխանիզմներով՝

- երիկամների բերող արտերիուլներում ճնշման անկում,
- հարկժիկային ապարատի β_1 -ադրենընկալիչների խթանում,
- կժիկային ֆիլտրատում նատրիումի և քլորի խտության նվազում,
- պրոստացիկլինի և պրոստագլանդին E_2 քանակի մեծացում:

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

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

կատալիզվել նաև ուրիշ ֆերմենտների մասնակցությամբ (էլաստազա, քիմազա և այլն):

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

- անգիոտենզին I-ից անգիոնենզին II-ի գոյացում,
- բրադիկինինի ապակտիվացում (կինինազա II),
- մի շարք նեյրոպեպտիդների՝ էնկեֆալինի, β-էնդորֆինի, P-մյուֆի,

նեյրոտենզինի և ինսուլինի β-շղթայի ինակտիվացում:

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

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

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

Տարբերում են մի քանի տեսակի **անգիոտենզինային ընկալիչներ** (AT₁, AT₂, AT₃, AT₄): Հանդիսանում են G-կախյալ ընկալիչներ, ակտիվացնելով ֆոսֆոլիպազա C-ին, նպաստում են ֆոսֆատիդիլինոզիտոլի-ֆոսֆատից դիացիլգլիցերոլի և ինոզիտոլեռֆոսֆատի առաջացմանը: ԴԱԳ-ը բարձրացնում է պրոտեին կինազա C-ի ակտիվությունը, իսկ ինոզիտոլեռֆոսֆատը խթանում է ներբջջային դեպոներից Ca-ի

ձերբազատումը: Բացի այդ AT_1 ընկալիչները ակտիվացնում են ֆոսֆոլիպազ A_2 -ը (նպաստելով ֆոսֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի առաջացմանը), բարձրացնում են Ca -ական մղանցքների թափանցելիությունը, ընկճում են ադենիլատցիկլազան:

Անգիոտենզին-II-ի սիրտ-անոթային էֆեկտները հիմնականում միջնորդվում են AT_1 ընկալիչներով: Անգիոտենզին-II-ի կապումը AT_1 ընկալիչների հետ ուղղեկցվում է հետևյալ էֆեկտների զարգացմամբ՝

1. սրտամկան–կծկողունակության բարձրացում, հիպերտրոֆիա, նախասրտային նատրիուրետիկ հորմոնի (որը օժտված է հզոր անոթալայնիչ և նատրիուրետիկ ակտիվությամբ) ապաակտիվացում,

2. պսակային անոթներ – նեղացում,

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

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

5. մակերիկամի միջուկային շերտ-կատեխոլամինների ձերբազատում,

6. երիկամներ- երիկամների զարկերակների նեղացում՝ ֆիլտրացիայի խափանում,

7. երիկամների հեռադիր խողովակներ – նատրիումի հետներծծման մեծացում,

8. հարկծիկային ապարատ – ռենինի ձերբազատման արգելակում,

9. հիպոֆիզ-ՉԴՉ (վազոպրեսինի) ձերբազատում՝ հավաքող խողովակներում ջրի հետներծծման ուժեղացմամբ և անոթների սեղմմամբ,

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

11. սինապսիկ կենտրոնների խթանում,

12. ծայրամասային սինապսիկ վերջավորություններից ՆԱ-ի ձերբազատման խթանում:

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

AT₃ ընկալիչները տեղակայված են գլխուղեղում, նրանց ֆունկցիան բացահայտված չէ:

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

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

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

Ռենինի սինթեզը ընկճող հատկությամբ են օժտված՝ սինապսիկ համակարգի վրա ազդող դեղերը՝ կլոնիդինը (ընկճում է ռենինի սինթեզի սինապսիկ կարգավորումը), պրոպրանոլոլը (β₁-ընկալիչների պաշարում) և մեթիլդոֆան (ընկճում է ռենինի սինթեզի նյարդային կարգավորումը), ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղերը, որոնք, արգելակելով

ցիկլօքսիգենազան, ընկճում են պրոստագլանդինների կենսասինթեզը, իսկ վերջիններս խթանում են ռենինի սինթեզը: Ամնիջապես ռենինի ակտիվության վրա ազդող դեղերից են՝ զանկիռենը, ռեմիկիռենը, ցիպրոկիռենը, էնալկիռենը, որոնք օժտված են բարձր հիպոտենզիվ ակտիվությամբ: Սակայն ոչ բավարար ուսումնասիրված լինելու պատճառով դեռևս լայնորեն չեն կիրառվում:

ԱՓՖ-արգելակիչներ

Սրանք ԱՓՖ-ի մրցակցային արգելակիչներ են:

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

Ըստ քիմիական կառուցվածքի տարրերում են՝

1. սուլֆիդրիլային խումբ պարունակողներ – ներկայացուցիչներից է կապտոպրիլը որը էնդոգեն թիոլների ազդեցությամբ վերածվում է դիսուլֆիդային ոչ ակտիվ միացության և հեռացվում երիկամներով, ուստի ազդեցության տևողությունը կարճ է,

2. կարբօքսիլ խումբ պարունակողներ - էնալապրիլ, լիզինոպրիլ, պերինդոպրիլ, կվինապրիլ, ռամիպրիլ: Բացի լիզինոպրիլից, այս խմբի բոլոր դեղերը իրենցից ներկայացնում են նախադեղեր և, լյարդում ենթարկվելով հիդրոլիզի, վերածվում են ակտիվ միացությունների (էնալապրիլատ, կվինապրիլատ և այլն): Բացառությամբ լիզինոպրիլի, որը օրգանիզմից հեռանում է անփոփոխ ձևով,

3. ֆոսֆորիլային խումբ պարունակող պրեպարատներ – ֆոզինոպրիլ,

4. հիդրօքսիամինային խումբ պարունակող պրեպարատներ – ինդրապրիլ:

Ըստ ֆարմակոկինետիկ հատկանիշների բաժանվում են՝

1. I-ին սերնդի պրեպարատներ - մետաբոլիզվող, ուստի կարճատև (6-12 ժամ) ազդեցության (կապտոպրիլ),

2. II-րդ սերնդի – նախադեղեր երկարատև (24 ժամ) ազդեցության (էնալապրիլ, կվինապրիլ, բենազեպրիլ, ռամիպրիլ, սպիրապրիլ, ֆոզինոպրիլ),

3. չմետաբոլիզվող, հիդրոֆիլ – լիզինոպրիլ:

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

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

- նորադրենալինի և ադրենալինի մակարդակի իջեցում,

- հակադիուրետիկ հորմոնի և ալդոստերոնի քանակության իջեցում,

- նախասրտային նատրիուրետիկ հորմոնի և բրադիկինինի կուտակում (որն իր հերթին բերում է էնդոթելի B_2 - ընկալիչների խթանման, պրոստագլանդին E_2 , պրոստացիկլինի և NO-ի ձերբազատման),

- էնդոթելում էնդոթելինի առաջացման ընկճում:

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

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

- պսակային անոթների լայնացում, սրտամկանի արյան մատակարարման լավացում,

• ուղեղային անոթների լայնացում, ուղեղային արյան շրջանառության բարելավում,

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

• սրտամկանի հիպերտրոֆիայի հետզարգացում (խոչնդոտում են շարակցական հյուսվածքի պրոլիֆերացիան, ճնշում են պրոտոօնկոգենների սինթեզը),

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

ԱՓՑ – ընկճողների նշանակման ցուցումները

1. Ջարկերակային գերճնշում
2. Սրտային անբավարարություն
3. Չախ փորոքի դիսֆունկցիա
4. Դիաբեդիկ նեֆրոպաթիա
5. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ

ԱՓՑ – ընկճողների կողմակի էֆեկտները:

1. Թերճնշում (առաջին դեղաչափի ազդեցություն),
2. Գլխապտույտ, ուշագնացություն, ռեֆլեքսային

հաճախասրտություն, կրծքավանդակում ցավեր (երկրորդ սերնդի դեղերի համար՝ հազվադեպ):

3. Ալերգիկ ռեակցիաներ (ՏՀ-խմբերով պայմանավորված ինքնիմունացում),

4. Չոր հազ (բրադիկինինի կուտակում),

5. Դիսպեպտիկ երևույթներ՝ համազգացության խանգարում, բերանում չորություն, փսխում, ցավեր, փորկապություն կամ փորլուծություն (ՏՀ-խումբ),

6. Նեյտրոպենիա (ՏՀ-խումբ),

7. Սպիտամիզություն (SH-խումբ՝ պայմանավորված է կծիկային ֆիլտրացիայի խթանմամբ),

8. Գերկալիումարյունություն,

9. Ֆետոտոքսիկ էֆեկտ (ընկերքային արյան շրջանառության խանգարում),

10. Կվինկեի այտուց:

Անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարողները: Սա ռենին-անգիոտենզինային համակարգի արգելակման հաջորդ փուլն է: Քանի որ ԱՓՖ-ից անգիոտենզինի սինթեզին մասնակցում են նաև այլ պրոտեազներ (օրինակ սրտամկանում քիմազան, նեյտրոֆիլներում էլաստազան), ուստի ԱՓՖ-ի պաշարումը չի կարող լիովին կանխել անգիոտենզինի առաջացումը, համապատասխանաբար և նրա էֆեկտները: Այս առումով ավելի խելամիտ է անգիոտենզինային ընկալիչների պաշարման ուղին:

AT ընկալիչների պաշարիչները սկզբում ստեղծվել էին ինչպես անգիոտենզին II-ի կառուցվածքային համակերպները (անալոգները), որոնք մրցակցային մեխանիզմով պաշարում էին AT ընկալիչները: Դրանցից է սարալազինը, որը մասնակի ազոնիստ է: Սակայն, ունենալով պեպտիդային կառուցվածք, շատ շուտ քայքայվում է պեպտիդազների ազդեցությամբ և ուստի պերօրալ ընդունման համար պիտանի չեն: Ներկայումս ավելի կիրառելի են ոչ պեպտիդային պաշարիչները, ինչպիսիք են՝

1. Losartan [Cozaar]
2. Valsartan [Diovan]
3. Irbesartan [Avapro]
4. Candesartan [Atacand]
5. Eprosartan [Teveten]
6. Tasosartan [Verdia]

7. Telmisartan [Micardis]

Այս դեղերը ընտրողաբար պաշարում են AT₁ ընկալիչները՝ գրեթե չազդելով AT₂ ընկալիչների վրա, հետևապես պաշարում են անգիոտենզին II - ի կենսաբանական այնպիսի էֆեկտները, ինչպիսիք են՝

- անոթների հարթ մկանների կծկումը,
- արագ սեղմիչ պատասխանը,
- դանդաղ սեղմիչ պատասխանը,
- ծարավը,
- վազոպրեսինի ձերբազատումը,
- ալդոստերոնի ձերբազատումը,
- մակերիկամներից կատեխոլամինների ձերբազատումը,
- նորադրեներգիկ նյարդագրգռափոխանցման ուժեղացումը,
- սինպաթիկ տոնուսի բարձրացումը,
- երիկամային ֆունկցիայի փոփոխությունները,
- բջիջների հիպերտրոֆիան և հիպերպլազիան:

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

Վազոպեպտիդազների արգելակիչներ

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

1. չեզոք էնդոպեպտիդազի արգելակում,

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

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

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

Անոթալայնիչ դեղեր

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

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

Անոթալայնիչ նյութերի ազդեցության մեխանիզմի հիմքում ընկած է՝

1. պոտենցիալ-կախյալ մղանցքներով կալցիումական ներհոսքի պաշարում,

2. կալիումական մղանցքների խթանում, կալիումի արտահոսք, թաղանթի գերբևեռացում,

3. EDRF-ի շատացում, որը, խթանելով ցիկլիկ գուանիլատ ցիկլազան, բերում է cGMP շատացման և անոթալայնիչ ազդեցության զարգացման,

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

5. ներբջջային cGMP մեծացում: cGMP-ն խոչնդոտում է ազոնիստ կախյալ Ca^{2+} -ի շատացմանը:

Անոթալայնիչ դեղերը բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

- Ca-ական մղանցքների ներհակորդներ (Diltiazem, Nifedipine),
- NO-դոնատորներ (Nitroprusside-Na)
- K-մղանցքների բացիչներ (Diazoxide, Minoxidil):

Կալցիումական մղանցքների ներհակորդներ

Ինչպես հայտնի է, կալցիումի իոնները բջջի ֆունկցիայի կարգավորման մեջ կատարում են երկու կարևոր դեր՝ 1. մասնակցում են թաղանթային պոտենցիալի ձևավորմանը և 2. կատարում են երկրորդային մեսենջերի դեր՝ անմիջականորեն միանալով սպիտակուցների հետ և փոխելով նրանց ֆունկցիոնալ ակտիվ վիճակը:

Սիրտ - անոթային համակարգում կալցիումի իոնները՝

• սինուսային և ատրիովենտրիկուլյար հանգույցում առաջացնում են ապաբևեռացում:

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

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

Չետևաբար կալցիումի իոնները՝

- առաջացնում են հաճախասրտություն,

- հեշտացնում են ատրիովենտրիկուլյար հաղորդականությունը,
- ուժեղացնում են սրտի կծկման ուժը,
- բարձրացնում են սրտամկանի պահանջը թթվածնի հանդեպ,
- նեղացնում են անոթները:

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

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

- պոտենցիալ-կախյալ, որոնք բացվում են բջջաթաղանթի ապաբևեռացման ժամանակ,

- ընկալիչ-կախյալ, որոնք բացվում են համապատասխան ընկալիչների դրդման ժամանակ:

Սարկոպլազմատիկ ցանցի Ca^{2+} -ական մղանցքներում, որոնք բացման համար մեկնարկային է ներբջջային կալցիումի շատացումը, տեղակայված են երկու տեսակի ընկալիչներ՝

- ռիանոդինային, որոնց համար ներհակորդ են հանդիսանում ռիանոդինը, տեղային անզգայացնողները,

- ինոզիտոլեռֆոսֆատային:

Յուրաքանչյուր կալցիումի մղանցք կարող է գտնվել 3 ցիկլայնորեն փոփոխվող վիճակներում՝ բաց, փակ և ոչ ակտիվ:

Ժամանակակից կալցիումական մղանցքների ներհակորդների (ԿՄՆ) ազդեցությունը իրականացվում է պոտենցիալ-կախյալ ընկալիչների հետ միացման շնորհիվ: Տարբերում են 6 տիպի պոտենցիալ-կախյալ Ca^{2+} -ական մղանցքներ, որոնցից բժշկության մեջ առավել լայն կիրառվող դեղերի թիրախ են հանդիսանում L-տիպի կալցիումական մղանցքները:

1. L-տիպի (long-acting, երկար ազդող): Տեղակայված են կմախքային մկաններում, սրտամկանում և հարթ մկաններում (կծկողունակություն); սինուսային հանգույցում (ավտոնատիզմ), նախասիրտ-փորոքային հանգույցում (հաղորդականություն), որոշ գեղձերում (որոշ հորմոնների ձերբազատում),

2. T-տիպի (transient -անցողիկ): Տեղակայված են սինուսային հանգույցում (ավտոնատիզմ), նախասիրտ-փորոքային հանգույցում (հաղորդականություն), հարթ մկաններում (կծկողունակություն), որոշ գեղձերում (որոշ հորմոնների ձերբազատում), սպիտակուլցների սինթեզի կարգավորում և բջիջների պրոլիֆերացիա: Այս մղանցքների վրա ԿՄՆ չեն ազդում,

3. N-տիպի (neuronal – նեյրոնալ): Տեղակայված են նեյրոններում (նյարդամիջնորդանյութերի ձերբազատում),

4. P-տիպի (ուղեղիկի Պուրկինյեի բջիջներում): Տեղակայված են նեյրոններում (նյարդամիջնորդանյութերի ձերբազատում),

5. Q-տիպի: Տեղակայված են նեյրոններում և գեղձերում (նյարդամիջնորդանյութերի և հորմոնների ձերբազատում),

6. R-տիպի: Տեղակայված են էնդոթելիալ բջիջներում, (էնդոթելին-1 ի ձերբազատում) :

ԶԳՃ-ան ժամանակ նկատվում է՝

- զարկերակների L-տիպի կալցիումական մղանցքների խտության մեծացում,

- խախտվում է կալցիումի պահեստավորումը դեպոներում,

- զարկերակային ճնշման բարձրացման հետ մեկտեղ նկատվում է հաճախասրտություն, անոթների կծկում,

- ձախ փորոքի գերած և նախամազանոթային սեղմանների գերած:

ԿՄՆ, կապվելով մղանցքների հետ, կարող են առաջացնել՝

1. մղանցքների բացման ժամանակի էական փոփոխություն,

2. գործող մոլանցքների քանակի փոփոխություն,
3. մոլանցքներով Ca^{2+} -իոնների հոսքի արագության փոփոխություն:

ԿՄՆ հակազերծնշումային ազդեցության հիմքում ընկած է՝

1. սրտամկանի կծկման ուժի և հարվածային ծավալի նվազեցում (բացասական ինոտրոպ ազդեցություն),
2. հազվասրտություն (բացասական քրոնոտրոպ ազդեցություն), սրտի արտամղման ծավալի նվազեցում,
3. պսակային զարկերակների լարվածության նվազում և պսակային արյան շրջանառության բարձրացում,
4. ԸԾԱԴ անկում /անոթների Ca^{2+} մոլանցքների պաշարման, և սրտի կծկման ուժի նվազման հետևանքով/,
5. երիկամային կծիկների բերող արտերիոլների լայնացման հետևանքով՝ երիկամային արյունահոսքի ուժեղացում, առանց կծիկային ֆիլտրացիայի վրա ազդեցության,
6. երիկամներում Na-ի հետներծծման իջեցում, վերջինիս էքսկրեկցիայի ուժեղացում, առանց հիպոկալիեմիայի զարգացման,
7. թրոմբոքսանի քանակի իջեցման և պրոստացիկլինի քանակի մեծացման շնորհիվ՝ թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ընկճում,
8. ձախ փորոքի սրտամկանի գերաճի փոքրացում,
9. ռիթմակարգավորիչ ազդեցություն,
10. հակաաթերոսկլերոզային ազդեցություն,
11. ուղեղի արյան շրջանառության բարելավում:

ԿՄՆ ըստ քիմիական կառուցվածքի բաժանվում են հետևյալ խմբերի՝

1. դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալներ,
2. ֆենիլալկիլամինի ածանցյալներ,
3. բենզոտիազեպինի ածանցյալներ,
4. այլ քիմիական կառուցվածքի դեղեր:

Ըստ ազդեցության տեղակայման տարբերում են՝

- սրտամկանի և սրտի հաղորդչական համակարգի բաց կալցիումական մղանցքների պաշարիչներ (verapamil),

- զարկերակների հարթ մկանների ոչ ակտիվ կալցիումական մղանցքների պաշարիչներ (դիհիդրոպիրիդիններ),

- Երկու տեղակայման ազդեցությամբ օժտված ԿՄՆ (diltiazem):

Ըստ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունների, կողմնակի ազդեցությունների արտահայտվածության տարբերում են՝

I սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Ցածր կենսամատչելիություն,

- Պլազմայում դեղի խտության տատանումներ, չկանխատեսված էֆեկտներ և ազդեցության անհետացում:

IIa – սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Առավելագույն խտության դանդաղ հասունացում, Երկարատև ազդեցություն,

- Կողմնակի ազդեցությունների թույլ արտահայտվածություն:

IIb - սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Թույլ արտահայտված – ինո-, դրոմո- և քրոնոտրոպ ազդեցություն,

- Ընտրողական անոթային ազդեցություն:

III - սերունդ, որոնց բնորոշ է՝

- Բարձր կենսամատչելիություն,

- Կանխատեսելի ազդեցություն,

- Երկարատև ազդեցություն:

Խումբ	I սերունդ	II սերունդ		III սերունդ
		II a	II b	

Դիհիդրոպիրիդիններ զարկ>>սիրտ	Nifedipine	Nifedipine SR/GITS Felodipine ER Isradipine ER	Felodipine Isradipine Nitrendipine Nimodipine Nicardipine Lacidipine	Amlodipine
Բենզոտիազեպիններ զարկ.>սիրտ	Diltiazem	Diltiazem SR		
Ֆենիլլալկիլամիններ զարկեր.< սիրտ	Verapamil	Verapamil SR	Halopamil	
Այլ կառուցվածքի	Mibefradil			

ԿՄՆ կողմնակի էֆեկտները

- պայմանավորված անոթալայնիչ ազդեցությամբ՝ գլխացավ, գլխապտույտ, անցողիկ թերճնշում, այտուցներ (սրունքների, արմունկների): Այս կողմնակի ազդեցությունները ավելի բնորոշ են դիհիդրոպիրիդիններին,

- բացասական ինոտրոպ, քրոնոտրոպ ազդեցության հետևանքով՝ սրտային անբավարարության ընթացքի վատթարացում (հազվադեպ), արտահայտված դանդաղասրտություն,

- ՍԻՅ-ի սրացում (I-սերնդի նիֆեդիպին, որը պայմանավորված է թալանման համախտանիշի առաջացմամբ),

- դեղային պարկինսոնիզմ,
- արյունահորդում,
- ՍԱՀ - ի կողմից՝ փորկապություն,
- կանցերոզեն ազդեցություն:

ԿՄՆ - երը զգուշորեն նշանակվում են՝

- սրտային գլիկոզիդների հետ՝ վերապամիլը մեծացնում է դիգոքսինի և դիգիտոքսինի պարունակությունը արյան մեջ,

- վերապամիլը դանդաղեցնում է հակաառիթմիկ միջոցների էլիմինացիան,
- H₂ պաշարիչները դանդաղեցնում են ԿՄՆ մետաբոլիզմը,
- β-ադրենոպաշարիչները դանդաղեցնում են ԿՄՆ երիկամային քլիրենսը, ինչը նրանց միաժամանակյա կիրառման դեպքում կարող է բերել AV պաշարման զարգացման:

Կալիումական մղանցքների բացիչներ

Այս խմբի պրեպարատները նպաստում են կալիումական մղանցքների բացմանը, զարգանում է գերբևեռացում, կալցիումի պարունակությունը բջջի ներսում ընկնում է և զարգանում է անոթալայնիչ ազդեցություն:

Minoxidil – մարսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է:

- լյարդում վեր է ածվում մինոքսիդիլ սուլֆատի՝ ակտիվ մետաբոլիտի,

- ռեֆլեկտոր կերպով ակտիվացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսը:

- ցուցված է այն դեպքում, երբ գերճնշումը զուգորդվում է երիկամների ծանր ախտահարումներով,

- կիրառվում է միզամուղների և β-ադրենոպաշարիչների հետ:

Կողմնակի ազդեցությունները:

- գլխացավ, գլխապտույտ,
- սրտխփոց, հաճախասրտություն,
- հիպերտրիխոզ, որը կիրառում է գտել տղամարդկանց մոտ մազերի աճը խթանելու համար՝ **Rogaine** տեղային ազդեցության հեղուկ պրեպարատի ձևով:

Diazoxide-հարմարսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է: Ռեֆլեկտոր ճանապարհով կարող է բարձրացնել սինպաթիկ տոնուսը և հանգեցնել նատրիումի և ջրի հետներծծման ուժեղացման:

Կիրառվում է գերճնշման ժամանակ անհապաղ միջամտություն պահանջող վիճակների դեպքում, միզամուղների և β -ադրենոպաշարիչների հետ համակցված, որոնք կանխում են սրտի ռեֆլեկտոր հաճախասրտության զարգացումը:

Կողմնակի էֆեկտներ:

- զարկերակային ճնշման չափից ավելի իջեցման հետևանքով հնարավոր է իշեմիկ ինսուլտների զարգացում,

- ինսուլինի ձերբազատման ընկճում (ենթադրաբար β -բջիջների թաղանթների կալիումական մղանցքների բացելու շնորհիվ): Այս հատկության շնորհիվ այն մարսողական ճանապարհով կիրառվում է հիպոգլիկեմիաների կանխման նպատակով,

- օրգանիզմում ջրի և նատրիումի պահում:

NO-դոնատորներ

Sodium Nitroprusside /նատրումի նիտրոպրուսիդ/ հարմարսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է:

Ֆարմակոդինամիկա: Մուլեկուլը պարունակում է և NO, և CN խմբեր: Ոչֆերմենտային քայքայման հետևանքով անջատում է NO, որը բերում է գուանիլատցիկլազի ակտիվացման, և համապատասխանաբար՝ անոթների հարթ մկանների թուլացման: Մյուս կողմից էրիթրոցիտներում նյութափոխանակության հետևանքով անջատվում է CN-ցիանիդ, որի մի մասը առաջացնում է NO, իսկ մյուսը՝ միտոքոնդրիալ ֆերմենտ, ռոդանազի ազդեցությամբ և ծծմբի դոնատորների առկայությամբ, վերածվում է թիոցիանատի և արտազատվում մեզի միջոցով: Լայնացնում է և երակ-

ները, և զարկերակները, իջնում է ԸԾԴ և դեպի սիրտ երակային հետհոսքը:

Ազդեցությունը սկսվում է 30 վրկ-ից և տևում մինչև 10 րոպե:

Կողմնակի էֆեկտները:

• ցիանիդի և թիոցիանատի կուտակման հետևանքով նյութափոխանակային ացիդոզ: Այս դեպքում կիրառում են նատրիումի թիոսուլֆատ, որպես ծծմբի դոնատոր, որն արագացնում է թիոցիանատի արտազատումը: Կիրառվում է նաև օքսիկոբալամին, որը ցիանիդի հետ առաջացնում է ցիանկոբալամին: Թիոցիանատի կուտակումը դրսևորվում է թուլությանը, պսիխոզով, ջղակծկումներով,

• մեթեմոգլոբինեմիա:

• Կիրառվում է գերձնշման այնպիսի իրավիճակների ժամանակ, որոնք պահանջում են անհապաղ միջամտություն:

Խառը ազդեցությամբ մկանահակ անոթալայնիչներ

Hydralazine-մարսողական ճանապարհով կիրառվող անոթալայնիչ է: Չիդրալազինը՝

• բերում է NO-ի ձերբազատման,
• պաշարում է Ca -ական մղանցքները,
• լայնացնում է գերազանցապես արտերիոլները,
• ռեֆլեկտոր կերպով բարձրացնում է սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը և ուժեղացնում նատրիումի և ջրի հետներծումը,

• շատ արագ ացետիլացվում է, կենսամատչելիությունը շատ ցածր է,

• նրա հանդեպ շատ շուտ զարգանում է տախիֆիլաքսիա,

• կիրառվում է միզամուղների և β-ադրենոպաշարիչների հետ:

Կողմնակի ազդեցությունները

• գլխացավ, գլխապտույտ,

- սրտխփոց, հաճախասրտություն,

- գայլախտանման համախտանիշ, որն ներառում է արթրալգիա, միալգիա, մաշկային ցան և տենդ, սակայն այս երևույթները չեն զուգորդվում երիկամների ախտահարմամբ,

- ծայրամասային նեյրոպաթիա:

Fenoldopam արյան ճնշման անհապաղ իջեցման համար կիրառվող նոր միջոց է:

Ֆարմակոդինամիկա: Հանդիսանում է դոպամինային D1

ընկալիչների ուղղակի ագոնիստ: Ընկճում է նաև NA ձերբազատումը, լայնացնում է երիկամային, պսակային, ուղեղային, միջընդերային զարկերակները: Բացի այդ խթանում է նաև դիուրեզը, նատրիուրեզը և դրանով իսկ իջեցնում զարկերակային ճնշումը:

Ֆարմակոկինետիկա: Լյարդում շատ արագ մետաբոլիզվում է կոնյուգացման ճանապարհով և հեռանում է օրգանիզմից մոտավորապես 10 րոպեի ընթացքում:

Կողմնակի էֆեկտներ:

- անոթալայնիչներին բնորոշ երկրորդային ռեֆլեկտոր բնույթի երևույթներ,

- բարձրացում է ներակնային ճնշումը:

Արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցությամբ օժտված այս խմբի դեղերը բերում են հետևյալ հարմարվողական ռեակցիաների զարգացմանը՝

- Na-ի արտազատման իջեցում, ՇԱԾ մեծացում, զարկերակային ճնշման բարձրացում,

- ռենինի ձերբազատման մեծացում, անգիոտենզին II սինթեզի խթանում, զարկերակային ճնշման բարձրացում,

- սինպաթիկ համակարգի խթանում, սրտի հարվածային ծավալի մեծացում, կծկման ուժի մեծացում, երակային տարողության իջեցում,

ճայրամասային դիմադրության բարձրացում, զարկերակային ճնշման բարձրացում:

Այդ պատճառով նրանց կիրառում են՝ զուգակցելով միզամուղների և β-ադրենոպաշարիչների հետ:

Միզամուղներ

Միզամուղներ են համարվում այն դեղերը, որոնք, ընտրողաբար ազդելով երիկամների վրա, ընկճում են Na^+ իոնների և/կամ ջրի հետներծծումը և շատացնում են դիուրեզը /միզարտադրությունը/:

Կախված ազդեցության տեղակայումից և մեխանիզմներից, տարբերում են միզամուղների չորս հիմնական խմբեր՝

1. Երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկների վրա ազդողներ՝ կարբոանհիդրազ ֆերմենտի ընկճողներ - Acetazolamide:

2. Կանթային միզամուղներ – Furosemide, Bumetanide, Ethacrynic acid:

3. Երիկամների հեռադիր ոլորուն խողովակիկների վրա ազդող թիազիդային և ոչ թիազիդային միզամուղներ Hydrochlorothiazide, Cyclomethiazide, Clopamide, Indapamide:

4. Հեռադիր խողովակիկների վերջավորության և հավաքող խողովակիկների վրա ազդող (կալիում պահպան) միզամուղներ՝

- Ալդոստերոնի ուղղակի ներհակորդներ – Spironolactone,

- Ալդոստերոնի անուղղակի ներհակորդներ - Triamterene, Amiloride:

5. Օսմոտիկ միզամուղներ, որոնք ազդում են երիկամների խողովակիկների ամբողջ երկայնքով- Mannitol:

Na^+ , K^+ , Cl^- իոնների և ջրի հետներծծումը երիկամային

խողովակիկներում

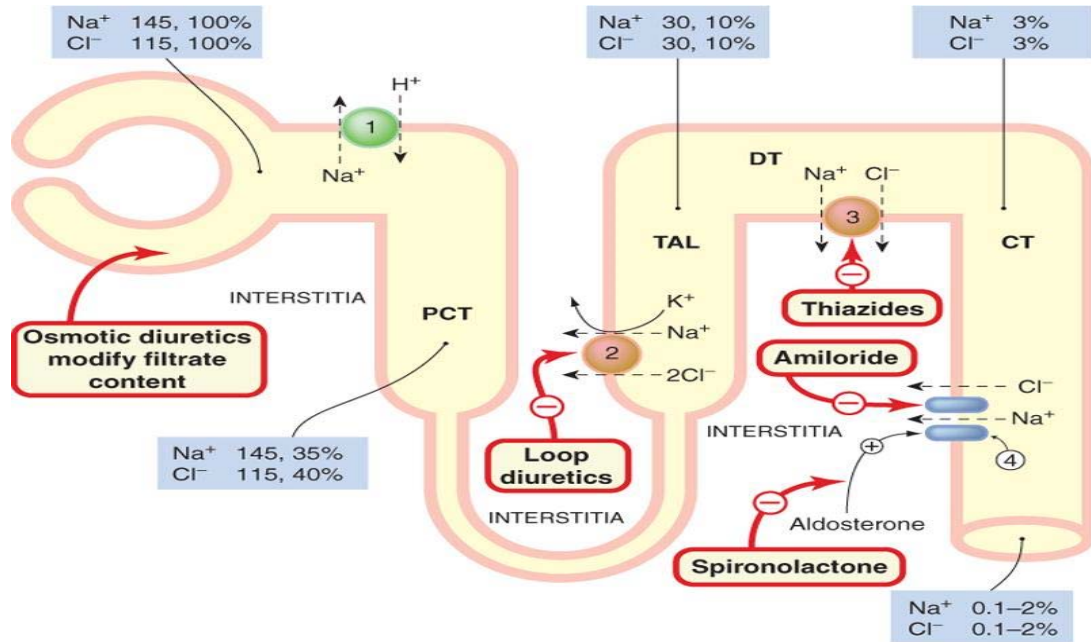
Երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկներում տեղի է ունենում կծիկում ֆիլտրման ենթարկված՝ առաջնային ֆիլտրատի կազմի մեջ մտնող Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- իոնների, ֆոսֆատների, միզանյութի, հիդրոկարբոնատների /կարբոնահիդրազ ֆերմենտի մասնակցությամբ/, գլյուկոզի, ամինաթթուների և այլ նյութերի 70% հետներծծումը: Այստեղ տեղի է ունենում նաև օսմոտիկորեն էկվիվալենտ քանակությամբ ջրի հետներծծում, այդ իսկ պատճառով խողովակային հեղուկը այս հատվածում պահպանում է պլազմայի նկատմամբ իր համաօսմոլյառությունը: Այս հետներծծումը կոչվում է ջրի և օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի օրլիզադ /պարտադիր/ հետներծծում, որը կախված չէ օրգանզիմի պահանջներից:

Հենլեի կանթի վայրէջ հատվածում տեղի է ունենում միայն ջրի պասիվ հետներծծում, իսկ Հենլեի կանթի վերել բարակ հատվածում, որը նույնպես թափանցելի է միայն ջրի համար, տեղի է ունենում ջրի սեկրեցիա: Հենլեի կանթի վերել հաստ հատվածը թափանցելի չէ ջրի համար, թափանցելի է Na^+ -ական իոնների համար: Այստեղ տեղի է ունենում միայն Na^+ -ական իոնների հետներծծումը և խողովակային հեղուկի կոնցենտրացիան նվազում է, տեղի է ունենում վերջինիս նոսրացումը:

Հեռադիր ոլորուն և հավաքող խողովակիկներում տեղի է ունենում Na^+ ու Cl^- իոնների, ջրի, միզանյութի ֆակուլտատիվ հետներծծումը, որի ինտենսիվությունը կախված է օրգանիզմի պահանջներից, ընդ որում այդտեղ ջրի և միզանյութի հետներծծումը կարգավորվում է հակադիուրետիկ հորմոնի մասնակցությամբ, իսկ Na^+ իոններինը՝ ալդոստերոնի մասնակցությամբ:

Հեռադիր խողովակիկներին բնորոշ է նաև կալիումական, ջրածնային իոնների սեկրեցիան:

Միզամուղների մեծամասնությունը ընկճում են Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- իոնների, հիդրոկարբոնատների ակտիվ հետներծումը, որը զուգորդվում է ջրի պասիվ հետներծման ընկճմամբ և դիուրետի շատացմամբ:



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկների վրա ազդող կարբոանհիդրազ ֆերմենտը ընկճողներ

Դեղամիջոցների այս խմբին է պատկանում ացետազոլամիդր /դիակարբ/: Ինչպես հայտնի է կարբոանհիդրազ ֆերմենտը ապահովում է երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկներում նատրիումի հիդրոկարբոնատի հետներծումը՝ փոխանակելով վերջինիս ջրածնային իոնների հետ, որոնք արտազատվում են դեպի երիկամային խողովակիկների լուսանցք:

Ացետազոլամիդր ընկճում է վերոհիշյալ փոխանակումը, որի արդյունքում Na^+ իոնները դուրս են բերվում օգանիզմից, իսկ ջրածնային

իոնները մնում են երիկամների ինտերստիցիալ հյուսվածքում, որն էլ կարող է հանգեցնել մետաբոլիկ ագիդոզի զարգացման:

Ացետազոլամիդը թույլ միզամուղ է, նրա ազդեցությունը ուժեղանում է մետաբոլիկ ալկալոզի պայմաններում: Կիրառվում է քրոնիկ սրտային անբավարարության դեպքում, երբ այլ խմբի միզամուղները արդյունավետ չեն, կամ վերջիններիս գերդեղաչափման հետևանքով զարգացել է մետաբոլիկ ալկալոզ:

Կանթային միզամուղներ

Այս խմբի միզամուղներին են պատկանում՝ Ֆուրոսեմիդը, Բումետանիդը, Էթակրինաթթուն:

Ֆարմակոդինամիկա: Այս դեղերը Հենլեի կանթի վերել հաստ հատվածում ընկճում են Na^+ , Cl^- -ական իոնների ակտիվ հետներծծումը, առաջացնելով ֆիլտրմանը ենթարկված Na^+ -ական իոնների 25-30%-ի հետներծծում: Միաժամանակ օրգանիզմում տեղի է ունենում K^+ Mg^{2+} -ական իոնների հեռացման ուժեղացում: Բացի այդ ֆուրոսեմիդը ուժեղացնում է նաև երիկամների արյունամատակարարումը, որը նույնպես նպաստում է դիուրեզի շատացմանը: Կարող է բերել հիպերգլիկեմիայի առաջացման: Ֆուրոսեմիդը օժտված է նաև չափավոր հիպոտենզիվ ազդեցությամբ:

Ի տարբերություն ֆուրոսեմիդի էտակրինաթթուն Na^+ -ական իոնների հետներծծումը ընկճում է նաև երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկներում:

Ֆարմակոլինետիկա: Ն/ե ներմուծման դեպքում ֆուրոսեմիդի բուժական էֆեկտը զարգանում է 3-4 ը. անց և տևում է 1-2 ժ: ներքին ընդունման

դեպքում էֆեկտը զարգանում է 20-30 ր անց և տևում է 3-4 ժ: 60-70%-ով արտազատվում է երիկամների միջոցով:

Էտակրինաթթվի ն/ե ներմուծման դեպքում ազդեցության տևողությունը ավելի երկար է և կազմում է 3-4 ժ, իսկ ներքին ընդունման դեպքում ավելի ուշ է զարգանում բուժական արդյունքը՝ 60-90 ր, սակայն պահպանվում է ավելի երկար՝ 8 ժ:

Վերջերս ստեղծվել է նաև էտակրինաթթվի ածանցյալ՝ ինդակրինոնը, որն օժտված է միզամուղ և ուրիկոզուրիկ ազդեցություններով:

Կիրառման ցուցումները

1. զարկերակային գերճնշում,
2. թոքի այտուց,
3. ուղեղի այտուց,
4. խթանված դիուրեզ,
5. քիմիական տարբեր միացություններով թունավորում,
6. հիպերկալցիեմիա /միայն ֆուրոսեմիդ, քանի որ այն նպաստում է նաև կալցիումական իոնների դուրսբերմանը/,
7. քրոնիկ սրտային անբավարարություն:

Կողմնակի ազդեցությունները

Հիպոկալիեմիա, հիպոնագնիեմիա, հիպոկալեմիկ մետաբոլիկ ակալոզ, դիսպեպտիկ երևույթներ, որոշ դեպքերում լսողության թուլացում, գլխացավ, գլխապտույտ:

**Երիկամների հեռադիր ոլորուն խողովակիկների վրա ազդող
թիազիդային և թիազիդանման /ոչ թիազիդային/ միզամուղներ**

Ներկայումս թիազիդային միզամուղներից լայնորոն կիրառվում են հիդրոքլորթիազիդ /դիքլորթիազիդ, հիպոթիազիդ/, ցիկլոմեթիազիդը, որը դիքլորթիազիդից 50-անգամով ավելի ակտիվ է, իսկ ոչ թիազիդային միզամուղներից՝ կլոպամիդը և ինդապամիդը /արիֆոն/:

Ֆարմակոդինամիկա: Այս խմբի դեղերը հեռակա ոլորուն խողովակիկներում ընկճում են ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը, մեզի միջոցով շատացնելով Na^+ , K^+ Cl^- -ական իոնների, հիդրոկարբոնատների, ֆոսֆատների և մագնեզիումի հեռացումը: Բացի այդ դիքլորթիազիդը ընկճում է նաև երիկամներից կալցիումական իոնների հեռացումը և ցածր դեղաչափերի պայմաններում կարող է ընկճել նաև մեզի միջոցով կաթնաթթվի արտազատումը: Հիդրոքլորթիազիդը, բարձր դեղաչափերի պայմաններում՝ կարող է նպաստել կաթնաթթի արտազատմանը:

Ինդապամիդը օժտված է լրացուցիչ՝ ուղղակի անոթալայնիչ ազդեցությամբ, որը պայմանավորված է անոթների հարթ մկաններում կալցիումական իոնների ներթափանցման ընկճմամբ: Բացի այդ ընկճում է նաև թրոմբոքսանի սինթեզը և նպաստում պրոստագլիկլինի արտադրությանը:

Ի տարբերություն կանթային միզամուղների՝ թիազիդային և թիազիդանման միզամուղների դիուրետիկ ազդեցությունը ավելի թույլ է արտահայտված և այն զգալիորեն նվազում է կծիկային ֆիլտրման 40 մլ/ր արագության պայմաններում և անհետանում է վերջինիս՝ 30 մլ/ր պայմաններում:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում են մարսողական ճանապարհով, դիքլորֆիազիդի դիուրետիկ էֆեկտը զարգանում է ընդունումից 30-60 ր անց և տևում է 8-12ժ: Կլոպամիդի ազդեցության տևողությունը կազմում է 24 ժ և ավել, իսկ ինդապամիդի կիսատրոհման ժամանակը՝ 18 ժ: Երկու դեղերն էլ կիրառվում են օրեկան մեկ անգամ:

Կիրառման ցուցումները

Դիքլորֆիազիդի կիրառման ցուցումներն են՝

1. զարկերակային գերճնշում.
2. Գլաուկոմա.
3. ոչ շաքարայի դիաբետ /ազդեցության մեխանիզմն անհայտ է/.
4. Հիպերկալցիուրիա.
5. քրոնիկ սրտային անբավարարություն:

Կլոպամիդը և ինդապամիդը գերազանցապես կիրառվում են զարկերակային գերճնշման դեպքում:

Կողմնակի ազդեցությունները

Հիպոկալի- և մագնիեմիա, որի կանխարգելման համար այս խմբի դեղերը զուգորդվում են պանանգինի /K-Mg Asparaginate/ հետ:

Հեռակա խողովակիկների վերջնական հատվածի և հավաքող

խողովակիկների վրա ազդող միզամուղներ

Այս խմբի միզամուղները հանդիսանում են կալիում-պահպան միզամուղներ: Գերազանցապես կիրառվում են սպիրոնոլակտոնը /ալդակտոն, վերոշպիրոն/, տրիամտերենը և ամիլորիդը:

Ֆարմակոդինամիկա: Տրիամտերենը և ամիլորիդը, հանդիսանալով ալդոստերոնի անուղղակի ներհակորդներ, երիկամների հավաքող

խողովակիկներում պաշարում են Na^+ -ական մղանցքները և ընկճում Na^+ -ական իոնների հետներծծումը: Միաժամանակ ընկճվում է նաև K^+ -ական իոնների սեկրեցիան, որի հետևանքով դիուրեզի շատացման ֆոնի վրա չի զարգանում հիպոկալիեմիա:

Սպիրոնոլակտոնը, լինելով ալդոստերոնի ներհակորդ, պաշարում է երիկամների հավաքող խողովակիկների ներքջային տեղակայում ունեցող ալդոստերոնային ընկալիչները և շատացնում է օրգանիզմից նատրիումական, քլորային իոնների և համապատասխան քանակությամբ ջրի հեռացումը: Նվազում է նաև կալիումական իոնների սեկրեցիան:

Ֆարմակոկինետիկա: Այս խմբի դեղերը կիրառվում են մարսողական ճանապարհով: Տրիամտերենի ազդեցության տևողությունը կազմում է 6-8 ժ, իսկ ամիլորդինը՝ 24 ժ: Սպիրոնոլակտոնը օրգանիզմում վերափոխվում է ակտիվ մետաբոլիտի՝ կանոենոմի, որի կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 16 ժ, մինչդեռ սպիրոնոլակտոնի կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 10 ռ: Սպիրոնոլակտոնի միզամուղ ազդեցությունը զարգանում է դանդաղ՝ 2-5 օրվա ընթացքում:

Կիրառման ցուցումները

Այս խմբի դեղերը թույլ միզամուղներ են և հիմնականում կիրառվում են այլ խմբի միզամուղների հետ միասին:

1. քրոնիկ սրտային անբավարարություն,
2. հիպոկալիեմիա /պայմանավորված այլ խմբի միզամուղների կիրառմամբ/,
3. զարկերակային գերճնշում,
4. տարբեր էթիոլոգիայի այտուցներ /գուգակցված բուժում/,

5. հազվադեպ հանդիպող այնպիսի հիվանդություններ, ինչպիսիք են պարբերական հիպոկալիեմիկ կաթվածը, Բարտերի համախտանիշը:

Կողմնակի ազդեցությունները

Սպեցիֆիկ կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում հիպերկալիեմիան, ազոտեմիան, ստորին վերջույթների մկանային ջղակծկումները, գինեկոմաստիան /սպիրոնոլակտոն/:

Երիկամների խողովակիկների ամբողջ երկայնքով ազդող օսմոտիկ միզամուղներ

Օսմոտիկ միզամուղներին են պատկանում մանիտոլը, միզանյութը, գլյուկոզի 40%-ոց լուծույթը:

Ֆարմակոդինամիկա: Այս դեղերը գերազանցապես ազդում են երիկամների մոտակա ոլորուն խողովակիկների վրա և ազդեցության հիմքում ընկած է արյան պլազմայում և խողովակային հեղուկում օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի խտության բարձրացումը, որի արդյունքում այնտեղ տեղի է ունենում օսմոտիկորեն ակտիվ նյութերի պարտադիր հետներծծման ընկճում, որին զուգորդում է խողովակային հեղուկի քանակության մեծացումը և հեռադիր, հավաքող խողովակիկներում ջրի ֆակուլտատիվ հետներծծման ընկճումը: Սա կոչվում է օսմոտիկ դիուրեզ: Այս խմբի դեղամիջոցները չեն ազդում օրգանիզմի թթվահիմնային հավասարակշռության վրա:

Մանիտոլը ի տարբերություն միզանյութի չի ներթափանցում բջջաթաղանթներով և հյուսվածքային պատնեշներով /օր` արյուն-ուղեղային պատնեշ/:

Կիրառման ցուցումները: Ուղեղի այտուց, տարբեր քիմիական նյութերով թունավորում: Միզանյութը հիմնականում կիրառվում է գլատուկոմային ժամանակ՝ ներակնային ճնշման նվազեցման նպատակով:

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

Նատրիումի նիտրոպրուսիդին բնորոշ է հետևյալ կողմնակի ազդեցությունը՝

- ա) հիպերտրիխոզ
- բ) գայլախտի համախտանիշ
- գ) հիպերգլիկեմիա
- դ) նյութափոխանակային ացիդոզ
- ե) ներակնային ճնշման բարձրացում

Կլոֆելինի հակահիպերտենզիվ ազդեցությունը իրականացվում է շնորհիվ՝

1. սուլիտար կորիզների նախասինապսային α_2 -ընկալիչների խթանման

- 2. կենտրոնական իմիդազոլինային ընկալիչների խթանման
- 3. վազոպրեսինի ձերբազատման ընկճման
- 4. վազուսի կենտրոնի խթանման
- 5. ծայրամասային հետսինապսային α_2 -ընկալիչների խթանման

ա) 1, 2, 4 բ) 2, 3, 4 գ) 2,5 դ) բոլորը

Հանգույցապաշարիչների պարասիմպաթոպլեգիկ ազդեցությամբ պայմանավորված կողմնակի էֆեկտներն են՝

- 1. սեռական ֆունկցիաների խանգարումներ
- 2. փորկապություն
- 3. օրթոստատիկ կոլապս

4. միզակապություն

5. գլաուկոմայի սրացում

ա) 2, 4, 5 բ) բոլորը գ) 1, 5 դ) 1, 3

α₁-ադրենալընկալիչների սելեկտիվ պաշարիչներ են՝

1. պրազոզին

2. ֆենոքսիբենզամին

3. տերազոզին

4. դոքսազոզին

5. տամսուլոզին

ա) 1, 4, 5 բ) բոլորը գ) 1, 2, 5 դ) 1, 3, 4, 5

α-ադրենալընկալիչների ոչսելեկտիվ պաշարիչներ են.

1. պրազոզին

2. տրոպաֆեն

3. դոքսազոզին

4. տամսուլոզին

5. ֆենտոլամին

ա) 1, 4, 5 բ) բոլորը գ) 2, 5 դ) 1, 3, 4, 5

ԱՓՖ ընկճողներին են պատկանում՝

1. պրոպրանոլոլը

2. կապտոպրիլը

3. ռեմիկիթենը

4. ֆոզինոպրիլը

5. նիֆեդիպինը

ա) 1, 5 բ) բոլորը գ) 2, 4 դ) 1, 3, 4, 5

Կլոֆելինի կողմնակի ազդեցություններին են պատկանում՝

1. անդրադարձի համախտանիշ

2. փորկապություն

3. բերանի խոռոչի չորություն

4. տեղային մագաթափություն

5. գինեկոմաստիա

ա) 1, 4, 5 բ) բոլորը գ) 4, 5 դ) 1, 2, 3

Մինօքսիդիլին բնորոշ է հետևյալ կողմնակի ազդեցությունը՝

ա) սրտխփոց, հաճախասրտություն

բ) գայլախտի համախտանիշ

գ) հիպերգլիկեմիա

դ) նյութափոխանակային ացիդոզ

ե) ներակնային ճնշման բարձրացում

NO - դոնատոր է հանդիսանում՝

ա) կապտոպրիլ

բ) մինօքսիդիլ

գ) նատրիումի նիտրոպրուսիդ

դ) լոզարտան

ե) նիֆեդիպին

AT₁ ընկալիչները պաշարող դեղերին է պատկանում՝

ա) վալսարտան

բ) մինօքսիդիլ

գ) նատրիումի նիտրոպրուսիդ

դ) դիազօքսիդ

ե) Ֆենոլդոպամ

Կալցիումական մղանցքները պաշարող դեղերի

հակազերճնշունային ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. սրտի կծկման ուժի նվազեցում

2. ընդհանուր անոթային ծայրամասային դիմադրության նվազում

3. սրտի կծկման հաճախականության նվազեցում /վերապամիլ/

4. ընդհանուր անոթային ծայրամասային դիմադրության

բարձրացում

5. շրջանառող արյան ծավալի բարձրացում

ա) 1, 4, 5 բ) բոլորը գ) 1, 2, 3 դ) 1, 3, 4, 5

Անգիոտենզին փոխարկող ֆերմենտի արգելակիչների
հակազերճնշումային

ազդեցությունը պայմանավորված է՝

1. անգիոտենզին II-ի քանակի իջեցմամբ

2. բրադիկինինի ինակտիվացման ուժեղացմամբ

3. նորադրենալինի և ադրենալինի մակարդակների իջեցմամբ

4. հակադիուրետիկ հորմոնի և ալդոստերոնի քանակների
նվազմամբ

5. սրտի β -ադրենոլընկալիչների խթանմամբ

ա) 1, 4, 5 բ) բոլորը գ) 1, 2, 5 դ) 1, 3, 4

Չակահեղծուկային դեղեր

Չակահեղծուկային դեղեր են հանդիսանում այն դեղերը, որոնք կիրառվում են սրտի իշեմիկ հիվանդության /սրտի կորոնար հիվանդության/ բուժման նպատակով:

Սրտի իշեմիկ հիվանդությունը /ՍԻՉ/ բնորոշվում է սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի և պսակային արյունամատակարարման միջև եղած անհամապատասխանությամբ:

Սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը պայմանավորող գործոններ են՝

- սրտամկանի կծկողունակություն,
- սրտի կծկման հաճախականություն /ՍԿՀ/,
- սրտամկանի պատի լարվածություն՝ դիաստոլայի վերջում /նախաբեռնվածություն/ և վերջինիս առավելագույն լարվածություն սիստոլայի ժամանակ /հետբեռնվածություն/:

Պսակային արյունամատակարարումը պայմանավորող գործոններին են պատկանում՝

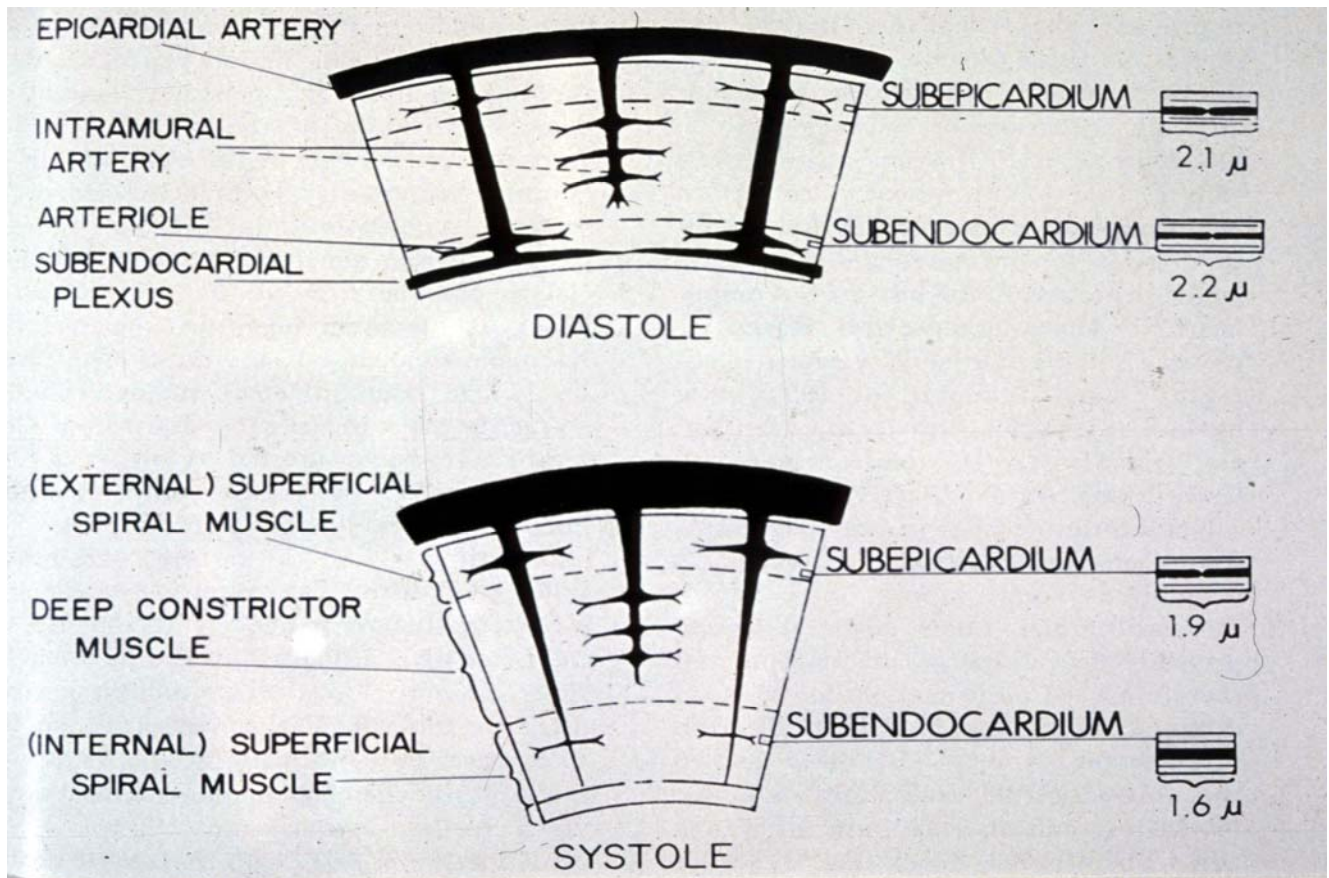
1. պերֆուզիոն ճնշում, ապահովում է պսակային արյունահոսքը, իրենից ներկայացնում է աորտայի ճնշման և կորոնար սինուսում /ներսրտամկանային ճնշում/ ստեղծվող ճնշումների տարբերությունը: Որքան բարձր է ներսրտամկանային ճնշումը /օր՝ նախաբեռնվածության մեծացում/, այնքան ցածր է պերֆուզիոն ճնշումը և այնքան վատ է սրտամկանի արյունամատակարարումը:

2. պսակային անոթների դիմադրություն և տրամաչափ, որն իր հերթին կախված է արտաքին (որոնք բերում են պսակային անոթների դիմադրության և տրամաչափի պասիվ փոփոխությունների), ներքին գործոններից (որն հանգեցնում է վերջինիս ակտիվ փոփոխությունների) և արյան մածուցիկությունից:

2.1. Արտաքին գործոններին է պատկանում այսպես կոչված անոթների արտաանոթային սրտամկանային սեղմումը /սիստոլայի ժամանակ սրտամկանի կծկմամբ պայմանավորված պսակային անոթների սեղմում/, որին հատկապես ենթարկվում են ինտրամուրալ պսակային անոթները: Այս անոթներում արյունամատակարարումը համարյա ամբողջապես դադարում է սիստոլայի ժամանակ: Հետևապես սրտի արյունամատակարարման 67-90%-ը իրականանում է դիաստոլայի ժամանակ, երբ սրտամկանը ամբողջապես գտնվում է թուլացած

վիճակում: Անոթների սիստոլիկ սեղմումից հատկապես տուժում են ենթաէնդոկարդիալ անոթները /նկար 1/:

Նկար 1: Պսակային անոթների արտաանոթային սրտամկանային սեղմում



2.2. Ներքին գործոններին են պատկանում պսակային անոթների տրանսլապի ինքնակարգավորիչ մեխանիզմները /տեղ է գտնում pO_2 -ի և/կամ pCO_2 -ի մակարդակի փոփոխման դեպքում/, նյարդային / α -ադրենընկալիչների դրդումը բերում է պսակային անոթների սեղման, իսկ β_2 -ադրեն և M-խոլինընկալիչների դրդումը՝ լայնացման/ և հումորալ գործոնները /օր՝ պրոստացիկլին և էնդոթելիալ թուլացման գործոն/:

3. պսակային անոթների անցանելիությունը:

Այսպիսով կարելի է եզրահանգել, որ ՍԻՅ բուժման հիմնական նպատակն է հանդիսանում սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահան-

ջարկի և արյունամատակարարման միջև եղած անհավասարակշռության վերականգնումը, որն կարելի է իրականացնել՝

- սրտամկանի արյունամատակարարման բարելավմամբ,
- սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմամբ,
- միաժամանակ սրտամկանի արյունամատակարարման բարելավմամբ և սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջարկի նվազեցմամբ:

Չակահեղձուկային դեղերի դասակարգումը

1. Սրտի թթվածնապահանջը նվազեցնող և արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր՝

1.1. Օրգանական նիտրատներ

1.2. L - տիպի Ca^{2+} - ական մղանցքները պաշարող դեղեր

1.3. K^+ - ական մղանցքները ակտիվացնող դեղեր

2. Առավելապես սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջարկը նվազեցնող դեղեր՝

2.1. β -ադրենոպաշարիչներ

2.2. բրադիկարդիկ միջոցներ

3. Գերազանցապես սրտամկանի արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր՝

3.1. մկանահակ սպազմոլիտիկ միջոցներ,

3.2. կորոնարոսպազմը ռեֆլեկտոր կերպով վերացնող դեղեր:

Դեղեր, որոնք ներառված են ՍԻՉ կոմպլեքս բուժման մեջ, բայց չեն համարվում հակահեղձուկային դեղեր՝

- կարդիոպրոտեկտորներ

- հակաագրեգանտներ

- հակամակարդիչներ

- ֆիբրինոլիտիկ դեղեր

- հիպոլիպիդեմիկ դեղեր՝ ստատիններ:

1. Սրտի թթվածնապահանջը նվազեցնող և արյունամատակարարումը բարելավող դեղեր

Օրգանական նիտրատներ

Նիտրոգլիցերինը առաջին անգամ սինթեզվել է 1846թ Ասքանիո Սոբրերոյի կողմից: Նա հայտնաբերել է, որ նիտրոգլիցերինի ցածր դեղաչափերի ենթալեզվային կիրառումը առաջացնում է գլխացավ: Մեկ տարի անց Կոնստանտին Չերինգը որոշել է նիտրոգլիցերինի բուժիչ դեղաչափերը և ստացել է նիտրոգլիցերինի դեղահաբերը:

Ներկայումս կիրառվում են օրգանական նիտրատների երեք խումբ՝

1. **Nitroglycerin,**
2. իզոսորբիդ երկնիտրատի պրեպարատներ՝ **Isomak, Isodinit, Cardicet,**
3. իզոսորբիդ 5 - մոնոնիտրատի պրեպարատներ՝ **Olicard, Monochinkve, Mono Rom retard.**

Գործնական տեսանկյունից օրգանական նիտրատները ավելի նպատակահարմար է դասակարգել ըստ իրենց ազդեցության տևողության՝

- կարճատև տևողությամբ (մինչև 1 ժ),
- միջին տևողությամբ (1 – 6 ժ),
- երկարաձգված տևողությամբ (6 – 24 ժ):

Ֆարմակոդինամիկա

Նիտրատների հեմոդինամիկ էֆեկտները նման են էնդոթելիալ անոթալայնիչ գործոն՝ NO-ի ազդեցությանը: Ջարկերակների և երակների էնդոթելում NO-ն առաջանում է L-արգինինի նյութափոխանակության ընթացքում՝ NO-սինթետազի մասնակցությամբ:

Նորմալ պայմաններում համեմատած երակների հետ, զարկերակներում NO-ն ավելի մեծ քանակությունով է առաջանում, սակայն երակների գուլանիլատոցիկլազը շատ ավելի զգայուն է NO-ի նկատմամբ:

NO-սինթետազի երկու տարրատեսակներ են հայտնի՝ կառուցվածքային /կոնստիտուտիվ, էնդոթելիալ/ և խթանվող: Կառուցվածքային տարրատեսակը հանդիսանում է էնդոթելիալ Ca^{2+} -կալմոդուլինկախյալ ֆերմենտ, որն առկա է նաև թրոմբոցիտներում, նեյրոններում, բնորոշվում է ցածր ակտիվությամբ:

NO-սինթետազի խթանվող տարրատեսակը առաջանում է իմունաձին և նախաբորոքային գործոնների ազդեցությամբ (գամմա-ինտերֆերոն, ինտերլեյկին-1):

Նիտրատները էնդոթելի գլյուտաթիոն-S-տրանսֆերազի սուլֆհիդրիլ խմբերի մասնակցությամբ վերականգնվում են նիտրիտային ձևի, որից հետո մի շարք ռեակցիաների արդյունքում անջատվում է ռեակտիվ, ազատ ռադիկալ NO-ն, որն, լինելով լիպոֆիլ միացություն, արագ ներթափանցում է հարթ մկաններ, որտեղ ակտիվացնում է ցիտոպլազմատիկ գուլանիլատոցիկլազը: Արդյունքում շատանում է ցԳՄՖ-ի քանակությունը: ցԳՄՖ-ն հատուկ պրոտեինկինազների ակտիվացման միջոցով հանգեցնում է միոզինի թեթև շղթաների դեֆոսֆորիլացման՝ կանխելով ակտոմիոզինային փոխազդեցության առաջացումը: Արդյունքում առաջանում է հարթ մկանների թուլացում: Բացի այդ ցԳՄՖ-ի բարձրացած քանակությունը կարող է սահմանափակել դեպի բջիջ Ca^{2+} իոնների ներթափանցումը: Բացի անոթալայնիչ ազդեցությունից, NO-ն խթանում է նաև պրոստացիկլինի և P_gE-ի սինթեզը, որոնք նույնպես օժտված են անոթալայնիչ և հակաադրեգանտային հատկությամբ: Հարկ է նշել, որ NO-ի կիսատրոհման ժամանակը կարճ է և կազմում է 6-30վ:

Օրգանական նիտրատների համակարգային էֆեկտները

Սրտանոթային համակարգ

Նիտրատների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. Նախաբեռնվածության իջեցում: Ցածր թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում նիտրատները առավելապես լայնացնում են երակները: Երակների լայնացումը հանգեցնում է վերջիններիս տարողունակության մեծացման, որն էլ բերում է դեպի սիրտ արյան հետադարձ հոսքի նվազման: Արդյունքում՝ նվազում է սրտի նախաբեռնվածությունը: Նախաբեռնվածության նվազումը հանգեցնում է փորոքներում վերջնական դիաստոլիկ ճնշման իջեցման, որն էլ իջեցնում է սրտի՝ թթվածնի նկատմամբ պահանջը: Բացի այդ վերջնական դիաստոլիկ ճնշման իջեցման արդյունքում բարելավվում է ենթա-էնդոկարդիալ հատվածի արյունամատակարարումը:

2. Հետբեռնվածության նվազեցում: Միջին թերապևտիկ դեղաչափերի պայմաններում նիտրատները լայնացնում են զարկերակիկները՝ հանգեցնելով ընդհանուր ծայրամասային դիմադրության՝ հետբեռնվածության նվազման: Առավելապես նվազում է սիստոլիկ զարկերակային ճնշումը:

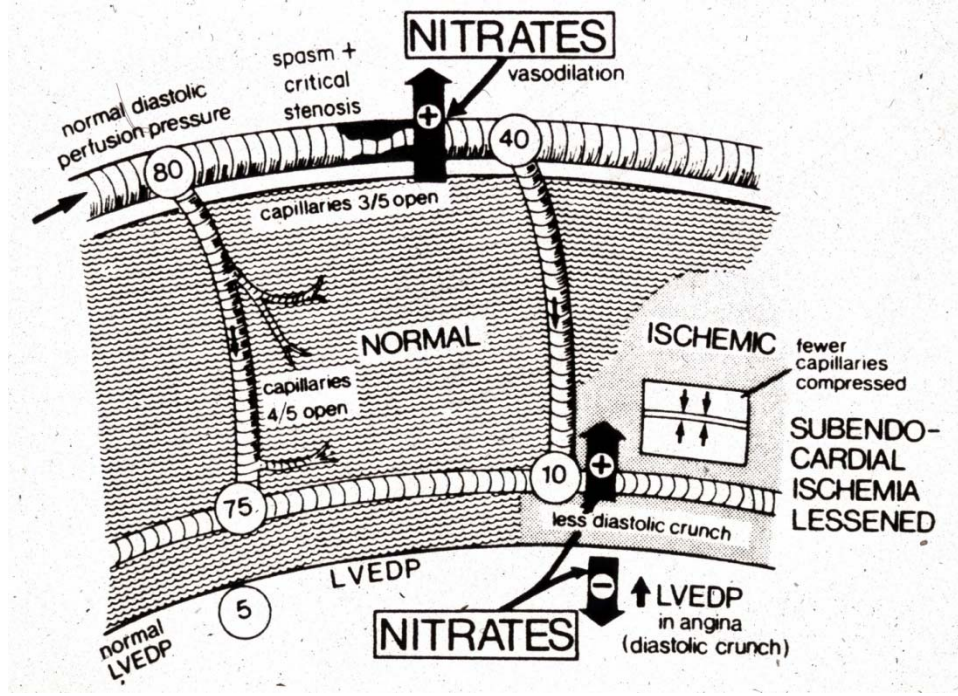
3. Պսակային անոթների լայնացում: Իշեմիան խթանում է պսակային անոթների լայնացումը: Սրտամկանի իշեմիայի պայմաններում զարգացող ացիդոզը բերում է պսակային անոթների կոնպենսատոր լայնացման, մինչդեռ աթերոսկլերոզով ախտահարված պսակային անոթները ունակ չեն լայնացման: Նիտրատները գերազանցապես լայնացնում են էպիկարդի խոշոր պսակային անոթները, որի արդյունքում աթերոսկլերոզով վնասված անոթներում բարձրանում է ճնշման այն աստիճանականությունը, որն անհրաժեշտ է սրտամկանի իշեմիզացված հատվածների արյունամատակարարման համար: Բացի այդ նիտրատները ունակ են վերացնելու պսակային անոթներ սպազմը,

հետևապես արդյունավետ են նաև վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի բուժման համար /նկար 2/:

4. Պսակային կոլլատերալ արյունամատակարարման բարելավում՝ ինչպես ուղղակի, այնպես էլ անուղղակի մեխանիզմներով: Նիտրատները, անմիջականորոն լայնացնում են ֆունկցիոնալ կոլլատերալ անոթները՝ շատացնելով գործող կոլլատերալների քանակությունը: Բացի այդ սրտի ներփորոքային ճնշման և ծավալի նվազման և սրտամկանի պատի լարվածության իջեցմամբ միջնորդավորված՝ անուղղակի կերպով նվազեցնում են կոլլատերալ անոթների վրա ընկնող արտաքին դիմադրությունը:

5. Հակաագրեգանտային ազդեցություն: Նիտրատները, բարձրացնելով թրոմբոցիտներուն ցԳՄՖ-ի քանակությունը, ընկճում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան՝ կանխելով պսակային անոթների լուսանցքուն թրոմբագոյացումը:

Նկար 2: Օրգանական միտրատների ազդեցությունը պսակային արյունահոսքի վրա



Հարթ մկաններ

Օրգանական նիտրատները թուլացնում են բրոնխների, կերակրափողի, լեղուղիների, լեղապարկի, Օդիի սեղմանի, միզուկի հարթ մկանները, ինչպես նաև արգանդը:

Ֆարմակոկինետիկա

Օրգանական նիտրատները հիմնականում տարբերվում են միմյանցից ըստ իրենց ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների, քանի որ ազդեցության մեխանիզմը հիմնականում նույնատիպ է:

Նիտրոգլիցերինի դեղապատրաստուկներ:

Nitroglycerin-ը և նրա դեպո պրեպարատները (սուստակ ֆորտե, նիտրոնգ ֆորտե) ներքին կիրառման պարագայում ունեն չնչին հակահեղձուկային ազդեցություն: Դա պայմանավորված է նրանով, որ նիտրոգլիցերինը, լինելով լիպոֆիլ միացություն, ներքին ընդունման դեպքում անբողջապես և արագ ներծծվում է և լյարդի նիտրատռեդուկտազ ֆերմենտի մասնակցությամբ 80-90%-ով չեզոքանում է:

Այդ իսկ պատճառով նիտրոգլիցերինի դեղահատերը հիմնականում կիրառվում են ենթալեզվային ճանապարհով՝ ստենոկարդիայի /կրծքային հեղձուկի/ նոպաների վերացման նպատակով: Այս պարագայում կիսատրոհման ժամանակը կազմում է 1-3ր, իսկ ազդեցության տևողությունը՝ 15-20ր:

Ներկայումս առկա են նաև նիտրոգլիցերինի այլ դեղաձևեր՝ թշային պոլիմերային թիթեղներ /որոնք դրվում են վերին ծնոտի լնդային մակերեսին/, ցողացիրներ /սփրեյ/, քսուքներ, սպեղանիներ, որոնք ունեն ազդեցության ավելի մեծ տևողություն և կարող են օգտագործվել ստենոկարդիայի նոպաների կանխման նպատակով:

Նիտրոգլիցերինը կիրառվում է նաև ն/ե ճանապարհով:

Իզոսորբիդ երկնիտրատի պրեպարատները՝ Isomak, Isodinit, Cardicet ունեն լայն կիրառում: Ներքին ընդունման դեպքում ամբողջապես ներծծվում են, բայց կենսամատչելիությունը կազմում է 10-20%: Կենսաձևափոխումը իրականանում է լյարդում, որի արդյունքում առաջանում է իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատը, որի կենսամատչելիությունը կազմում է 90% և իզոսորբիդ-2-մոնոնիտրատը, որն վերջինիս համեմատ ավելի քիչ ակտիվ է: Իզոսորբիդ երկնիտրատի տարբեր դեղապատրաստուկների ազդեցության տևողությունը տատանվում է 3-4 ժամից 4-6 ժամ: Ներկայումս առկա են իզոսորբիդ երկնիտրատի դանդաղ ձերբազատվող և ավելի երակարատև ազդող՝ ռետարդ դեղաձևերը՝ **Isomak retard, Cardicet retard**

Իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի պրեպարատները՝ Olicard, Monochinke, Mono Rom retard հանդիսանում են ՍԻՅ բուժման ամենաարդյունավետ միջոցները, քանի որ իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատը չի կենսաձևափոխվում լյարդում, հետևապես օժտված է բարձր կենսամատչելիությամբ (90%) և ազդեցության երկար տևողությամբ /մինչև 24ժ/:

Կողմնակի էֆեկտները

1. Գլխացավ՝ պայմանավորված գլխուղեղի երակների լայնացմամբ, թափանցելիության բարձրացմամբ և ներգանգային ճնշման բարձրացմամբ: Այս կողմնակի ազդեցությունը կարելի է թեթևացնել վալիդոլի, կորդիամինի, կոֆեինի և այլն կիրառմամբ: Այս կողմնակի էֆեկտի նկատմամբ զարգանում է ընտելացում:

2. Օրթոստատիկ թերճնշում, հաճախակի զարգանում է նիտրատների ուղղահայաց դիրքում կիրառման պարագայում:

3. Նիտրատների նկատմամբ պարադոքսալ պատասխան, որն արտահայտվում է կրծքային հեղձուկի գրոհների հաճախացմամբ, սրտամկանի իշեմիայի խորացմամբ:

4. Դեղորայքային կախյալություն:

5. Հանման համախտանիշ: Նիտրատներով բուժման հանկարծակի դադարեցումը կարող է հանգեցնել ՍԻՀ ընթացքի վատթարացման, ընդհուպ մինչև սրտամկանի սուր ինֆարկտի զարգացման: Երկարատև ազդեցության նիտրատները և Իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի պրեպարատները առավել հազվադեպ են առաջացնում հանման համախտանիշ:

6. Ընտելացում /խաչաձև/: Նիտրատների կանոնավոր ընդունման դեպքում զարգանում է ընտելացում: Առավել հաճախ ընտելացում առաջացնում են երկարատև ազդեցության նիտրատները: Ընտելացման զարգացումից հետո, երբ նիտրատների կիրառումը դադարեցվում է, վերջիններիս կլինիկական արդյունավետությունը կարող է վերականգնվել 3-5 օրվա ընթացքում: Խաչաձև ընտելացում զարգանում է օրգանական նիտրատների բոլոր տարրատեսակների նկատմամբ: Իզոսորբիդ-5-մոնոնիտրատի նկատմամբ ընտելացումը զարգանում է ավելի դանադաղ:

Նիտրատների նկատմամբ ընտելացումը կարող է զարգանալ բջջային և համակարգային մակարդակներով:

Բջջային մակարդակով ընտելացման զարգացման մեխանիզմն է հանդիսանում էնդոթելում վերականգնված գլյուտաթիոնի քանակության նվազումը, քանի որ NO₂-ից NO խմբի առաջացման ընթացքում տեղի է ունենում գլյուտաթիոնի սուլֆիդիլ խմբերի օքսիդացում՝ դիսուլֆիդային խմբերի առաջացմամբ: Այս ընտելացման տեսակը կոչվում է «իսկական անոթային» ընտելացում: Բացի այդ մեծ նշանակություն ունի ֆոսֆոդիէսթերազի ակտիվացումը և ցԳՄՖ քայքայման արագացումը:

Համակարգային մակարդակով ընտելացման զարգացման մեխանիզմներին են պատկանում՝

- սիմպաթիկ նյարդային համակարգի ռեֆլեկտոր ակտիվացումը, հետևապես անոթասեղմիչ միջնորդանյութերի քանակության շատացումը /կատեխոլամիններ, ռենին անգիոտենզին II/,

- երիկամների արյունամատակարարման վատթարացումը, որը հանգեցնում է շրջանառող արյան ծավալի մեծացման:

Նիտրատների նկատմամբ ընտելացումից խուսափելու նպատակով պետք է կատարել նիտրատների ճիշտ դեղաչափում՝ օրվա ընթացքում երկու դեղաչափերի միջև պետք է լինի առնվազն 10-12 ժամ տևողությամբ ընդմիջում և պետք է զուգահեռաբար նշանակվեն սուլֆիդիլ խմբերի դոնատորներ՝ N-ացետիլցիստեին, մեթիոնին, սուլֆիդիլ խումբ պարունակող ԱՓՖ-ընկճողներ /կապտոպրիլ, պերինդոպրիլ/:

Կիրառման ցուցումները

1. Կրծքային հեղձուկ

2. Քրոնիկ սրտային անբավարարություն, սուր ձախ փորոքային անբավարարություն՝ զարկերակային թերճմշման բացակայության պայմաններում

3. Ձախ փորոքի սուր ինֆարկտ, եթե չկա ճնշման զգալի անկում, գերադասությունը տրվում է նիտրոգլիցերինի ն/ե ներմուծմանը

4. Սրտի վիրահատական միջամտություններ, օր` պսակային անոթների պլաստիկա

5. Լեղային խիթ

6. Կերակրափողի սպազմ, նույնիսկ նիտրոգլիցերինի ե/լ կիրառումը կարող է թեթևացնել ցավը:

Նիտրատներով բուժման արդյունավետության ցուցանիշներին են պատկանում` թեթև գլխացավը, սրտի կծկման հաճախականության 7-10 զարկով ավելացումը, սիստոլիկ զարկերակային ճնշման 10-15%-ով իջեցումը, կրծքային հեղձուկի գրոհների հաճախականության և տևողության քչացումը, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տանելիության լավացումը:

Կրծքային հեղձուկով հիվանդների 1/4-ը ի սկզբանե ռեֆրակտեր է նիտրատների նկատմամբ:

Molsidomin /Sidnopharm/

Մոլսիդոմինը հանդիսանում է սիդոնոմինի ածանցյալ:

Ֆարմակոդինամիկա: Մոլսիդոմինի մոլեկուլը պարունակում է NO-ի ֆունկցիոնալ ակտիվ խումբ: Հեմոդինամիկ էֆեկտները համանման են նիտրատների էֆեկտներին:

Ֆարմակոկինետիկա: Կիրառվում է մարսողական /ազդեցության տևողությունը կազմում է 12 ժ/, ինչպես նաև ն/ե ճանապարհով:

Կիրառման ցուցումները:

1. կրծային հեղձուկի գրոհի մեղմացում / ե/լ դեղահատերը/ և կանխում,

2. քրոնիկ սրտային անաբավարարություն,

3. փոքր արյան շրջանառությունում գերճնշման առկայություն,

4. դռներակային հիպերտենզիա:

Կողմնակի էֆեկտները: Նիտրատների համեմատ առավել մեղմ արտահայտված գլխացավ և զարկերակային թերճնշում: Ընտելացումը բնորոշ չէ:

Կալցիումական մղանցքների ներհակորդներ

Հակակեղծուկային ազդեցությամբ օժտված կալցիումական մղանցքների ներհակորդները պաշարում են Lm տիպի պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական մղանցքները, որոնք գտնվում են սրտում, զարկերակիկների և խոշոր զարկերակների հարթ մկաններում:

Կալցիումական մղանցքների ներհակորդների /ԿՄՆ/ հակահեղծուկային ազդեցության մեխանիզմներն են հանդիսանում`

1. սրտի` թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազեցում, որը պայմանավորված է կծկման ուժի և հաճախականության իջեցումով /ֆենիլալկիլամինային և բենզոտիազեպինային շարքի ԿՄՆ/, նախաբեռնվածության /միայն նիֆեդիպին/ և հետբեռնվածության նվազեցումով /բուլոր խմբերը/,

2. սրտի արյունամատակարարման բարելավում, որի հիմքում ընկած են պսակային անոթների լայնացումը, նրանց սպազմի վերացումը և կոլատերալ անոթների ֆունկցիայի բարելավումը,

3. կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցություն, քանի որ նվազում է կալցիումական իոնների ակտիվացնող ազդեցությունը լիզոսոմալ պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների և ԱԵՖ-ազի վրա,

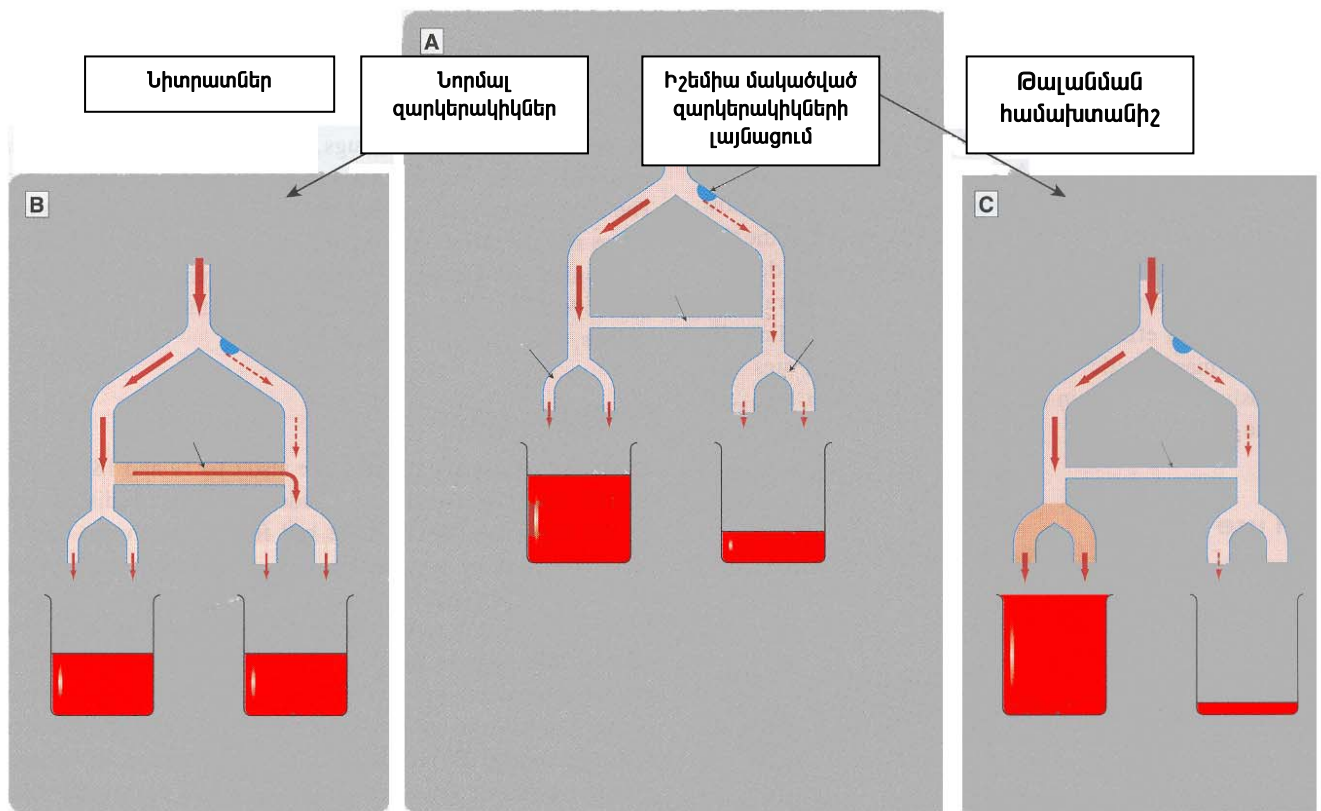
4. հակաագրեգանտային և հակաաթրոսկլերոտիկ ազդեցություն: Հակաագրեգանտային ազդեցությունը ի հայտ է գալիս ԿՄՆ միայն բարձր դեղաչափերի կիրառման դեպքում: Թրոմբոցիտներում վերապամիլը և դիլտիազեմը խախտում են կալցիումական իոններ կինետիկան, պաշարում են ֆոսֆոդիէսթերազը, ինչպես նաև թրոմբոքսան A₂ առաջացումը, անոթների էնդոթելում խթանում են պրոստացիկլինի արտադրությունը: Թրոմբոցիտներում նիֆեդիպինը ընկճում է նաև

Ֆոսֆուրիպազ A₂-ը՝ խախտելով արախիդոնաթթվի ձերբազատումը, հանդիսանում է նաև թոմբոքսանային ընկալիչների ներհակորդ: ԿՄՆ հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությունը պայմանավորված է մակրոֆագերում խոլեստերինի կուտակման արգելակմամբ, լիպիդների պերօքսիդացման ընկճմամբ և բարձր խտության լիպոպրոտեինների սինթեզի խթանմամբ: Հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությամբ հատկապես օժտված են անլոդիպինը, իսրադիպինը և լացիդիպինը:

Կողմնակի էֆեկտները:

Դիհիդրոպիրիդինի ածանցյալները, հատկապես կարճատև ազդեցության նիֆեդիպինը առաջացնում են զարկերակային ճնշման կտրուկ անկում, որը կարող է ավելի խորացնել սրտամկանի իշեմիան, հատկապես այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն պսակային անոթների արտահայտված աթերոսկլերոտիկ ախտահարում: Այս պարագայում կարող է զարգանալ «պսակային անոթների թալանման» համախտանիշը /նկար 3/, որի պատճառն է հանդիսանում սրտամկանի ոչ իշեմիզացված հատվածները մատակարարող առողջ պսակային անոթների լայնացումը, մինչդեռ իշեմիկ հատվածի արյունամատակարարումը ավելի է վատթարանում, քանի որ ԿՄՆ ազդեցությամբ աթերոսկլերոզով ախտահարված անոթները ունակ չեն լայնանալու, ավելին իշեմիայի պայմաններում նրանք արդեն իսկ առավելագույնս լայնացած են: Բացի թալանման համախտանիշի զարգացումից՝ նիֆեդիպինը, կտրուկ կերպով իջեցնելով զարկերակային ճնշումը, անուղղակի կերպով բարձրացնում է սինպաթիկ նյարդային համակարգի տոնուսը՝ հանգեցնելով հաճախասրտության զարգացման: Հաճախասրտությունը իր հերթին բարձրացնում է սրտամկանի թթվածնի նկատմամբ պահանջը, որն ավելի է խորացնում իշեմիան:

Նկար 3: Թալանման համախտանիշ



Կալցիումական մղանցքների պաշարիչների կիրառման ցուցումները

1. Վազոսպաստիկ ստենոկարդիա: Ցանկալի է կիրառել երկարատև ազդեցության պրեպարատներ, քանի որ վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի նոպաները ավելի հաճախ զարգանում են գիշերային ժամերին կամ առավոտյան:

2. Կայուն լարվածության կրծքային հեղձուկ:

3. Անկայուն կրծքային հեղձուկ, այս դեպքում ցանկալի է ԿՄՆ /բացառությամբ նիֆեդիպինի/ զուգորդումը β -ադրենոպաշարիչների հետ:

4. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ, բացառությամբ նիֆեդիպինի:

5. Երկրորդային թոքային հիպերտենզիա, հատկապես արդյունավետ է նիֆեդիպինը:

6. Ռեյնոյի համախտանիշ /նիֆեդիպին/:

Կալիումական մղանցքները ակտիվացնող դեղեր

Կալիումական մղանցքները ակտիվացնող դեղեր են հանդիսանում՝
Nikorandil, Pinacidil, Cromocalim:

Ֆարմակոդինամիկա:

Այս դեղերը ակտիվացնում են ԱԵՖ-կախյալ կալիումական մղանցքները, որի հետևանքով տեղի է ունենում բջջից կալիումական իոնների արտահոսք և սրտի հաղորդչական համակարգի, սրտամկանի և անոթների հարթ մկանային բջիջների գերբևեռացում: Գերբևեռացումը զուգորդվում է պոտենցիալ-կախյալ կալցիումական մղանցքների փակմամբ և դեպի բջիջ կալցիումական իոնների ներթափանցման քչացմամբ:

Կալիումական մղանցքները ակտիվացնող դեղերի հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

- պսակային զարկերակների լայնացում և պսակային արյունամատակարարման բարելավում,

- ծայրամասային զարկերակների և երակների լանացում, նախա- և հետբեռնվածության նվազում,

- նիկորանդիլը հանդիսանալով նաև NO-ի դոնատոր՝ առավել արտահայտված կերպով է լայնացնում երակները և զարկերակիկները /ցԳՄՖ-շատացում/: Փաստորեն նիկորանդիլը լայնացնում է ինչպես էպիկարդիալ, այնպես էլ խորը դիմադրողունակ պսակային անոթները, ընկճում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Ֆարմակոկինետիկա: Նիկորանդիլը կարելի է օգտագործել ե/լ և ներքին ընդունման ձևով: Ե/լ ընդունման դեպքում հեմոդինամիկ ազդեցությունը ի հայտ է գալիս 30ր անց: Կիսատրոհման ժամանակը կազմում է մեկ ժամ:

Կողմնակի ազդեցությունները: Գլխացավ, գլխապտույտ, թերճնշում, սրտխփոց, որոշ ռիթմաշեղումների խորացում, դիսպեպտիկ երևույթներ:

Կիրառման ցուցումները: Կրծքային հեղձուկ, զարկերակային գերճնշում:

2. Առավելապես սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջը իջեցնող դեղեր

β-ադրենոպաշարիչներ

ՍԻՅ բուժման համար β-ադրենոպաշարիչները գրավում են կարևոր տեղ, քանի որ արդյունավետորեն իջեցնում են կրծքային հեղձուկի գրոհների հաճախականությունը, բարձրացնում են հիվանդների ֆիզիկական լարվածության նկատմամբ տոլերանտությունը /տանելիությունը/, ինչպես նաև իջեցնում են հիվանդների՝ նիտրատների նկատմամբ պահանջը:

β-ադրենոպաշարիչների հակահեղձուկային ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

1. սրտի կծկման հաճախականության նվազեցում ինչպես հանգստի, այնպես էլ ֆիզիկական ակտիվության ժամանակ,

2. սրտի կծկման ուժի նվազեցում,

3. զարկերակային ճնշման նվազեցում /հետբեռնվածության նվազում/,

4. ճարպային հյուսվածքում լիպոլիզի ընկճում, որը սրտամկանում հանգեցնում է ազատ ճարպաթթուների օքսիդացման ընկճման, իսկ այս պրոցեսը պահանջում է ավելի շատ թթվածին,

5. դիաստոլայի երկարում և սրտամկանի արյունամատակարարման ժամանակի երկարացում,

6. ռենինի սինթեզի ընկճում, որը հանգեցնում է ծայրամասային անոթների տոնուսի, հետևապես՝ հետբեռնվածության նվազման:

Սրտամկանի իշեմիզացված հատվածներում β-ադրենոպաշարիչները բարելավում են արյունամատակարարումը, քանի որ իշեմիզացված հատվածներում պսակային անոթները գտնվում են պարալիտիկ լայնացած վիճակում (CO_2 -ի և H^+ իոնների բաժրացած մակարդակի

պատճառով): Սրտամկանի առողջ հատվածներում պսակային անոթների սեղմումը /ոչ սելեկտիվ β -ադրենոպաշարիչներ/, նպաստում է պսակային արյունահոսքի վերաբաշխմանը՝ լայնացած անոթներով դեպի իշեմիկ հատված /նկար 3/:

Կողմնակի էֆեկտները

• β -ադրենոպաշարիչները, բարձրացնելով սրտի վերջնական դիաստոլիկ ծավալը և երկարացնելով արտամղման ժամանակը, կարող են մեծացնել թթվածնի նկատմամբ պահանջը, հետևապես խորացնել կրծքային հեղձուկի ընթացքը: Այդ իսկ պատճառով ՍԻՅ բուժման ժամանակ ցանկալի է β -ադրենոպաշարիչների զուգակցված կիրառումը այլ հակաանգինալ միջոցների, օր՝ նիտրատների հետ:

•Ոչ սելեկտիվ β -ադրենոպաշարիչները, պաշարելով պսակային անոթների β_2 -ադրենոլիկալիչները, կարող են վատթարացնել վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի, ինչպես նաև անկայուն ստենոկարդիայի ընթացքը, քանի որ β_2 -ադրենոլիկալիչների պաշարումը այլևս չի հակազդում α -ադրենոլիկալիչներով միջնորդվորված պսակային անոթների սեղմանը:

ՍԻՅ ժամանակ β -ադրենոպաշարիչների նշանակման ցուցումները:

1. Կայուն լարվածության ստենոկարդիա
2. Անկայուն ստենոկարդիա /համակցված բուժում՝ այլ հակազեղձուկային դեղերի հետ/
3. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ, եթե բացակայում են սրտային անբավարարությանը բնորոշ ախտանշանները /համակցված բուժում/
4. Հետինֆարկտային կարդիոսկլերոզ:

Վազոսպաստիկ ստենոկարդիայի դեպքում β -ադրենոպաշարիչների կիրառումը **հակացուցված է:**

Բրադիկարդիկ միջոցներ

Այս խմբին են պատկանում՝ Alinidin, Falipamil և համեմատաբար նոր պրեպարատ՝ Ivabradin /Coraxan/:

Ivabradin /Coraxan/

Ֆարմակոդինամիկա: Իվաբրադինի բրադիկարդիկ ազդեցությունը պայմանավորված է սինուսային հանգույցում $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ան խառը հոսքի ընկճմամբ /այսպես կոչված If հոսքի պաշարում, որն ապահովող մղանցքները կոչվում են հրաշք մղանցքներ, ակտիվանում են ԳՊ-ի գերբևեռացման փուլում/: Բաց հրաշք մղանցքներով իվաբրադինը ներթափանցում է ներս և պաշարում մղանցքները, որն արտահայտվում է դանդաղ դիաստոլիկ ապաբևեռացման դանդաղեցումով, սինուսային հանգույցի ավտոմատիզմի ընկճմամբ և հազվասրտության առաջացմամբ: Արդյունքում երկարում է դիաստոլան, ինչը հանգեցնում է սրտի /հատկապես ենթաէնդոկարդիալ հատվածների/ արյունամատակարարման ժամանակի երկարացման: Բացի այդ հազվասրտությունն ինքնին բերում է սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջի նվազման: Իվաբրադինը պսակային անոթների վրա չունի անմիջական ազդեցություն: Բացի այդ՝ ազդեցությունը սրտի կծկողական և հաղորդչական ֆունկցիայի վրա նույնպես բացակայում է: Չի պաշարում β -ադրենընկալիչները և կալցիումական մղանցքները:

Նշանակվում է օրը երկու անգամ: Նշանակման ցուցումներն են հանդիսանում ՍԻՅ և քրոնիկ սրտային անբավարարությունը: Կողմնակի ազդեցություններից է տեսողության անցողիկ խափանումները: Չի առաջացնում հանման համախտանիշ:

3. Գերազանցապես սրտամկանի թթվածնամատակարարումը բարելավող դեղեր

Այս խմբին են պատկանում պսակային անոթները լայնացնող և ռեֆլեկտոր կերպով պսակային անոթների սպազմը վերացնող դեղերը:

Պսակային մկանահակ անոթալայնիչ դեղեր

Այս խմբին է պատկանում **Dipiridamol /Curantil/**: Ազդեցության հիմքում ընկած է ադենոզինի հետզավթման և ադենոզինդեզամինազ

Ֆերմենտի ընկճումը: Արդյունքում սրտամկանում շատանում է ադենոզինի քանակությունը, որն էլ օժտված է հզոր անոթալայնիչ ազդեցությամբ /գերազանցապես լայնանում են սրտի դիմադրողունակ անոթները/: Բացի այդ ընկճվում է նաև թրոմբոցիտների ագրեգացիան:

Հարկ է նշել, որ պսակային անոթների աթերոսկլերոտիկ բնույթի ախտահարման ժամանակ դիպիրիդամոլը կարող է վատթարացնել իշեմիայի ենթարկված օջախի արյունամատակարարումը /թալանման համախտանիշ նկար 3/:

Պսակային անոթների սպազմը ռեֆլեկտոր ճանապարհով վերացնող դեղեր

Validol: Իզոլավերիանաթթվի մենթիլային եթերի 25-30% մենթոլի լուծույթ: Որպես հակահեղձուկային միջոց արդյունավետությունը ցածր է: Հիմնականում կիրառվում է ստենոկարդիայի վաղ փուլերում՝ թեթև աստիճանի գրոհների հանման նպատակով: Ստենոկարդիայի գրոհների դեպքում վալիդոլի մի քանի կաթիլ կաթեցնում են շաքարի վրա և կիրառում ե/լ կամ ուղղակի օգտագործում են վալիդոլի ենթալեզվային հաբերը և պարկուճները: Բերանի լորձաթաղանթի ընկալիչների գրգռման միջոցով, ռեֆլեկտոր կերպով թուլացնում է պսակային անոթների սպազմը: Եթե 2-3ր անց ցավն չի անցնում, ապա վալիդոլը պետք է փոխարինել նիտրոգլիցերինի ենթալեզվային դեղահատով:

Կարդիոպրոտեկտիվ միջոցներ

Trimetazidin /Preductal/: Այս խմբի ամենալայնորեն կիրառվող պրեպարատներից է հանդիսանում Trimetazidin /Preductal/, որը բարելավում է կարդիոմիոցիտների էներգետիկ բալանսը՝ առանց հեմոդինամիկայի վրա էական ազդեցության: Պրեդուկտալը իշեմիայի պայմաններում կանխում է կարդիոմիոցիտներում ԱԵՖ-ի անբավարարության զարգացումը, քանի որ ընկճում է 3-կետոացիլ CoA թիոլազ

Ֆերմենտը, որի արդյունքում ընկճվում է ճարպաթթուների բետա-օքսիդացումը: Այս ամենը հանգեցնում է նրան, որ ակտիվանում է գլյուկոզայի օքսիդացումը, ինչն էլ պահանջում է ավելի քիչ թթվածնի ծախս, ուստի էներգագոյացումը ընթանում է թթվածնի համեմատաբար քիչ ծախսով, քանի որ ճարպաթթուների օքսիդացման միջոցով ստացվող էներգիայի համար անհրաժեշտ է ավելի շատ թթվածին: Պրեդուկտալը վերացնում է ներբջջային աջիդոզը և ցուցաբերում է հակա-օքսիդանտային ակտիվություն, քանի որ խթանում է գլյուտաթիոնպեր-օքսիդազի ակտիվությունը, որն ընկճում է լիպիդների գերօքսիդային օքսիդացումը:

Ֆարմակոկինետիկա: Preductal MR-ը նշանակվում է օրեկան երկու անգամ, ուտելու ընթացքում:

Կիրառման ցուցումներն են հանդիսանում ՍԻՅ բոլոր դրսևորումները:

Ranolazine /Ranexa/: Կարդիոպրոտեկտիվ նորագույն պրեպարատ է: Այն բացի 3-կետոացիլ CoA թիոլազ ֆերմենտը ընկճելուց, ընկճում է նաև ուշ նատրիումական իոնների հոսքը, որի արդյունքում նվազում է կալցիումական իոնների մուտքը դեպի բջիջ:

Cardionate: Սրտամկանում ընկճում է գամաբուֆիրոբետաին-հիդրոքսիլազ ֆերմենտը, և կարնիտինի սինթեզը, որի արդյունքում ուժեղանում է անոթալայնիչ ազդեցությամբ օժտված գամա-բուֆիրոբետաինի մակարդակը: Կարդիոնատը ընկճում է նաև երկար շղթա ունեցող ճարպաթթուների փոխադրումը դեպի բջիջ, բջջում կանխում է չհագեցած ճարպաթթուների ակտիվացած տարրատեսակների կուտակումը: Արդյունքում կարգավորվում է սրտամկանի նյութափոխանակությունը և ԱԵՖ փոխադրումը, միաժամանակ ակտիվանում է նաև գլիկոլիզը:

Phosphocreatine /Neoton/: Հանդիսանում է սրտամկանի կծկման մեխանիկան էներգիայով ապահովող ներբջջային միացություն՝ ֆոսֆոկրեատինինի սինթետիկ ածանցյալը: Նեոտոնը ցուցաբերում է հակա-իշեմիկ, հակաառիթմիկ, հակաօքսիդանտային ազդեցություններ: Ավելին, պրեպարատը ցուցաբերում է նաև հակաազրեգանտային ազդեցություն, քանի որ ընկճում է թրոմբոցիտների աճակցումը:

Կիրառվող դեղերի ցուցակը

Isosorbide dinitrate 5.0, 20, 30, 40 մգ դեղահատեր; 2.5, 5 մգ ենթալեզվային դեղահատեր

Isosorbide mononitrate 10, 20 մգ դեղահատեր; extended-release 30, 60, 120 մգ դեղահատեր

Nitroglycerin 0.3, 0.4, 0.6 մգ ենթալեզվային դեղահատեր

Amlodipine 2.5, 5, 10 մգ դեղահատեր

Diltiazem (Cardizem, generic) 30, 60, 90, 120 մգ դեղահատեր

Nifedipine 10, 20 մգ պարկուճներ

Verapamil 40, 80, 120 մգ դեղահատեր

Preductal MR 35մգ դեղահատեր

Ranexa 500, 1000մգ դեղահատեր

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

Օրգանական նիտրատները՝

ա) իջեցնում են առավելապես սրտամկանի թվածնապահանջը և չեն ազդում սրտամկանի արյունամատակարարման վրա

բ) բարձրացնում են սրտամկանի արյունամատակարարումը և չեն իջեցնում սրտամկանի թվածնապահանջը

գ) իջեցնում են սրտամկանի թվածնապահանջը և բարձրացնում են սրտամկանի արյունամատակարարումը

դ) ուղղակիորեն բարձրացնում են սրտամկանի կծկելիությունը

ե) նպաստում են վերջնական դիաստոլիկ ճնշման մեծացմանը

Օրգանական նիտրատների ազդեցության մեխանիզմը մոլեկուլյար մակարդակով ներառում է բոլորը, բացի

ա) NO-ի առաջացում

բ) ցիտոզուլային գուանիլատցիկլազի ակտիվացում

գ) gGMP քանակի բարձրացում

դ) միոզինի թեթև շղթաների կինազի ակտիվացում

ե) ակտոմիոզինի գոյացման խաթարում

Կալիումական մղանցքները ակտիվացնող դեղերը թուլացնում են անոթների հարթ մկանները քանի որ առաջացնում են`

ա) K-ական մղանցքների բացում և K⁺իոնների արտահոսքի ուժեղացում, հիպերպոլյարիզացիայի առաջացում, Ca²⁺ իոնների մուտքի արգելակում

բ) K-ական մղանցքների փակում և K⁺իոնների արտահոսքի ընկճում, հիպերպոլյարիզացիայի առաջացում, Ca²⁺ իոնների մուտքի արգելակում

գ) ընկճում են ցիտոզուլային գուանիլատցիկլազի ակտիվությունը

դ) ընկճում են ցիտոզուլային ադենիլատցիկլազի ակտիվությունը

ե) պաշարում են սրտի β-ընկալիչները

Նիտրոզլիցերինի կիրառման ցուցումներն են`

1. ստենոկարդիայի բոլոր ձևերը

2. սրտամկանի անցավ իշեմիա

3. խրոնիկ սրտային անբավարարություն, որը չի զուգորդվում

արտահայտված հիպոտենզիայով

4. սրտամկանի ձախփորոքային սուր ինֆարկտ

5. սրտամկանի աջփորոքային սուր ինֆարկտ

ա) 1, 2, 3, 5 բ) 1, 2, 3, 4 գ) 1, 2, 4 դ) բոլորը

Կարդիոտոնիկ դեղեր

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

Սրտային անբավարարություն (ՍԱ) է համարվում այն ախտաբանական վիճակը, որի ընթացքում սրտամկանի պոմպային ֆունկցիայի անլիարժեքության պատճառով սրտամկանը չի կարողանում ծայրամասային հյուսվածքներին ապահովել համապատասխան արյունամատակարարման համար անհրաժեշտ արյան թոպեական ծավալով կամ հարաբերականորեն նորմալ թոպեական ծավալը և ծայրամասային հյուսվածքների արյունամատակարարումը ապահովվում է սրտամկանի նորմալից բարձր ծանրաբեռնված աշխատանքի շնորհիվ:

Սրտային անբավարարության զարգացման պաթոգենետիկ ուղիները:

ՍԱ - լան 70 – 75% դեպքերում դիտվում է սրտի սիստոլիկ ֆունկցիայի խանգարում, որն էլ բնորոշվում է սրտի հարվածային և թոպեական ծավալի նվազումով: Սրտի արտամղման ծավալը կամ թոպեական ծավալը /ՍՐԾ/ և հարվածային ծավալը /ԶԾ/ կախված են հենոդինամիկ երեք գործոններից`

1. Մկանաթելի ելքային երկարություն կամ փորոքների վերջնական դիաստոլիկ ծավալ/ՎԴԾ/, այսպես կոչված **նախաբեռնվածություն**, որն էլ իր հերթին կախված է շրջանառող արյան ծավալից /ՇԱԾ/, դեպի սիրտ արյան հետադարձ հոսքից, նախասրտերի կծկման արդյունավետությունից և այլն: Ըստ Ֆրանկ - Ստարլինգի օրենքի` սրտի կծկման ուժը ուղիղ համեմատական է կծկման սկզբում (դիաստոլայի վերջում) մկանաթելի երկարությանը: Այսինքն, որքան մեծ է

դիաստոլայի վերջում սրտամկանի մկանաթելերի երկարությունը այնքան ուժեղ է սրտամկանի կծկման ուժը:

2. Սրտամկանի ինոտրոպ վիճակից, որը կախված է սինպաթոադրենալ համակարգի (ՍԱՀ) ակտիվությունից, սրտի կծկման հաճախականությունից, սրտամկանի ֆունկցիոնալ զանգվածից, պսակային արյունահոսքի աստիճանից:

3. Ներսրտամկանային լարվածություն, որը սրտամկանը պետք է ստեղծի փորոքների կծկման ժամանակ, որպեսզի հաղթահարի արյան արտամղման ժամանակ ստեղծվող դիմադրությունը, այսպես կոչված՝ **հետբեռնվածություն**: Հետբեռնվածությունը, իր հերթին կախված է աորտայում կամ թոքային զարկերակում ստեղծվող ճնշումից, սրտամկանի ֆունկցիոնալ զանգվածից, փորոքների խոռոչների չափսերից:

Սիստոլիկ ՍԱ ժամանակ փորոքների պոմպային ֆունկցիան խիստ նվազած է, սիստոլայի ժամանակ փորոքները չեն կարող ստեղծել պատի բավարար լարվածություն, որպեսզի արտամղեն արյան համապատասխան ծավալ:

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

ՍԱ-յան դեպքում դիտվող կոմպենսատոր մեխանիզմները:

Սրտային բնույթի կոմպենսատոր մեխանիզմներին են պատկանում սրտամկանի կոնցենտրիկ /պատճառը՝ հետբեռնվածության երկարատև բարձրացումն է/ կամ էքսցենտրիկ /պատճառը քրոնիկ նախաբեռնվածության բարձրացումն է/ գերաճը և Ֆրանկ Ստարլինգի մեխանիզմը:

Ժամանակի ընթացքում գերաճի ենթարկված սրտամկանը ենթարկվում է հյուծման, որը հանգեցնում է սրտամկանի միոգեն դիֆատացիայի /լայնացման/, ինչպես նաև ֆիբրոզի զարգացման:

Միոգեն դիֆատացիան չի զուգորդվում սրտամկանի կծկման ուժի մեծացմամբ, ինչը հանգեցնում է ՍՐԾ-ի նվազման:

ՍԱ-յան դիաստոլիկ ձևի ժամանակ Ֆրանկ Ստարլինգի մեխանիզմը չի գործում, քանի որ փորոքների պատերը շատ ռիգիդ են և չենթարկվող: Այդ իսկ պատճառով ՍԱ-յան այս տարրատեսակի դեպքում կլինիկական երևույթները ի հայտ են գալիս շատ վաղ:

Արտասրտային կոմպեսատոր մեխանիզմներ:

Արտասրտային կոմպենսատոր մեխանիզմներին են պատկանում`

1. սիմպաթադրենալ համակարգի ակտիվության բարձրացումը
2. ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության բարձրացումը
3. նախասրտային նատրիուրետիկ պեպտիդի գերարտադրությունը
4. էնդոթելի ֆունկցիայի խանգարումը

ՍԱ - յան ժամանակ դիտվող բջջային ախտաֆիզիոլոգիան:

Բջջային մակարդակով դիտվող խաթարումներին են պատկանում Ca^{2+} իոնների հոմեոստազի խանգարումը, Ca^{2+} իոններով գերծանրաբեռնվածությամբ պայմանավորված հիպոդիաստոլիան, ինչպես նաև օքսիդացիոն ֆոսֆորիլացման տարանջատումը և ԱԵՖ-ի պակասի խորացումը և թթվազարության զարգացումը: Թթվազարությունը բերում է`

1. մակրոէրգերի և կրեատինֆոսֆատի քանակության նվազման
2. H^+ իոններով պայմանավորված Ca^{2+} իոնների տրոպոնինի հետ կապից անջատման, որի արդյունքում Ca^{2+} իոնների տրոպոնին նկատմամբ ընկճող ազդեցությունը անհետանում է
3. հիպոսիստոլիայի զարգացման:

Այսպիսով, ՍԱ-յան ժամանակ նկատվում են 3 կարևոր հեմոդինամիկ ցուցանիշների խանգարում՝

- a. սրտամկանի արտանդնան ծավալի իջեցում,
- b. հետբեռնվածության բարձրացում,
- c. նախաբեռնվածության բարձրացում:

Ուստի, ՍԱ-յան բուժման համար կիրառում են՝

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

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

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

Կարդիոտոնիկ դեղեր

Կարդիոտոնիկ դեղերի դասակարգումը

1. Սրտային գլիկոզիդներ /ՍԳ/ - **Strophanthine, Digoxin, Corglycon**

2. Սինպաթոմիմետիկ դեղեր՝

2.1. β ադրենոխթանիչներ - **Prenalterol, Xamoterol**

2.2. կատեխոլամիններ և նրանց ածանցյալներ - **Norepinephrine,**

Dopamine, Dobutamine

3. Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի (ՖԴԷ) ընկճողներ՝

3.1. բիպիրիդինի ածանցյալներ – **Amrinone, Milrinone**

3.2. իմիդազոլի ածանցյալներ – **Enoximone, Piroximone,**

Fenoximone

3.3. բենզիմիդազոլի ածանցյալներ - **Pimobendan**

4. այլ մեխանիզմով օժտված կարդիոտոնիկ դեղեր - **Vesnarinone,**

Forskoline

Կարդիոտոնիկ դեղերին ներկայացվող պահանջներն են հանդիսանում՝

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

1. Սրտային գլիկոզիդներ

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

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

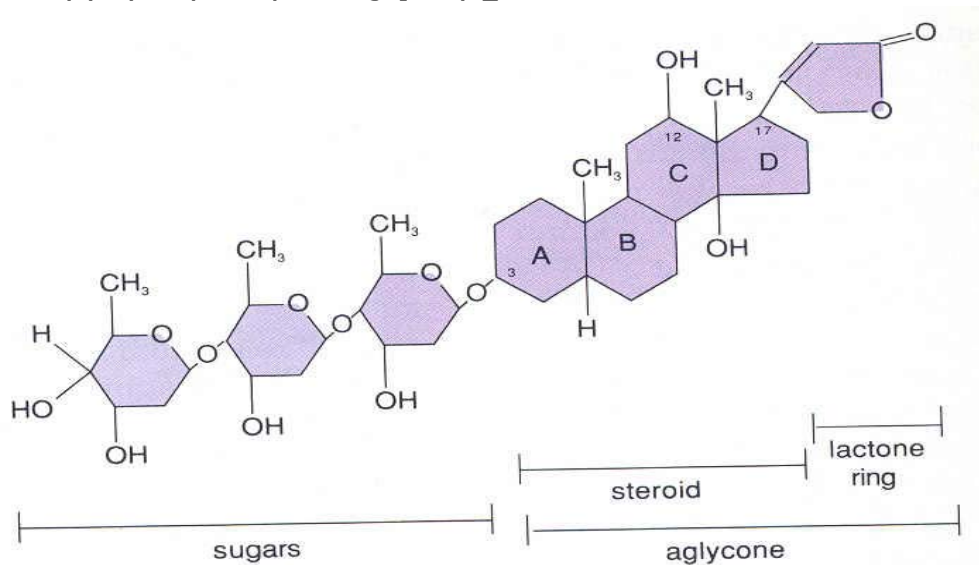
ՍԳ հիմնականում ստացվում են *Digitalis purpurea* (մատնոցուկի տերևներից), *Strophanthus kombe* (ստրոֆանտի սերմերից), *Convallaria majalis* (հովտաշուշան) և այլ բույսերից:

Սրտային գլիկոզիդների քիմիական կառուցվածքը

ՍԳ-կազմված են ոչ շաքարային մասից (ագլիկոն կամ գենին), որը ներկայացված է ցիկլոպենտանոպերիդրոֆենանտրենային օղակի ձևով, որին միացած է 5-անդամանի լակտոնային օղակը (կարդենոլիդների խումբ) կամ 6-անդամանի չհագեցած լակտոնային օղակը (բուֆադիենոլիդների խումբ) և շաքարային մասից՝ գլիկոնից: ՍԳ մեծամասնությամբ հանդիսանում են կարդենոլիդներ: Շաքարային մասը իր հերթին բաղկացած է բնության մեջ լայնորեն տարածված շաքարներից (D-

գլյուկոզա, D-ֆրուկտոզա, D-քսիլոզա, L-ռամնոզա) և միայն ՍԳ կազմի մեջ մտնող շաքարներից (D-դիգիտոքսոզա, D-ցինարոզա, D-օլեանդրոզա): Յուրահատուկ շաքարներ պարունակող ՍԳ լյարդում դանդաղ են ենթարկվում կենսաձևափոխման, հետևաբար ունեն ազդեցության ավելի երկար տևողություն: Գենինը գերազանցապես ապահովում է ՍԳ ֆարմակոդինամիկ ակտիվությունը, իսկ գլիկոնը հիմնականում՝ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները: Հիդրոքսիլ խմբերի քանակությունով է պայմանավորված ՍԳ բևեռացման աստիճանը, և հետևապես ճարպերում կան ջրում նրանց լուծելիության աստիճանը /Նկար 1/:

Նկար 1: ՍԳ քիմիական կառուցվածքը



ՍԳ դասակարգումը

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

1. Բևեռացված ՍԳ - **Strophanthine, Corglycon**
2. Միջանկյալ բևեռացումով ՍԳ - **Digoxin, Celanide**
3. Չբևեռացված ՍԳ - **Digitoxin, Gitoxin**

Սրտային գլիկոզիդների Ֆարմակոդինամիկան

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

Քանի որ Na^+/K^+ - ԱԵՖազն իր մակերեսին կրում է ՍԳ համար նախատեսված ընկալիչ, հայտնաբերվել է որ օրգանիզմում կան նաև ընդերածին դիգիտալիսանման նյութեր, այսպես կոչված Na^+/K^+ – ԱԵՖազ ֆերմենտի ընդերածին լիգանդներ՝ օուբաին, դիգիտալիսանման նյութեր, կարդիոդիգիններ /որոնք սինթեզվում են հիպոթալամուսում/, ինչպես նաև նախասրտային, ուղեղային և լյարդային նատրիուրետիկ պեպտիդներ: Որոշ հիվանդների մոտ ՍԳ-ի նկատմամբ տոլերանտությունը բացատրվում է նատրիուրետիկ պեպտիդով Na^+/K^+ - ԱԵՖազ ֆերմենտի զգայունության նվազեցմամբ:

ՍԳ սրտային դեղաբանական էֆեկտներին են պատկանում՝

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

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

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

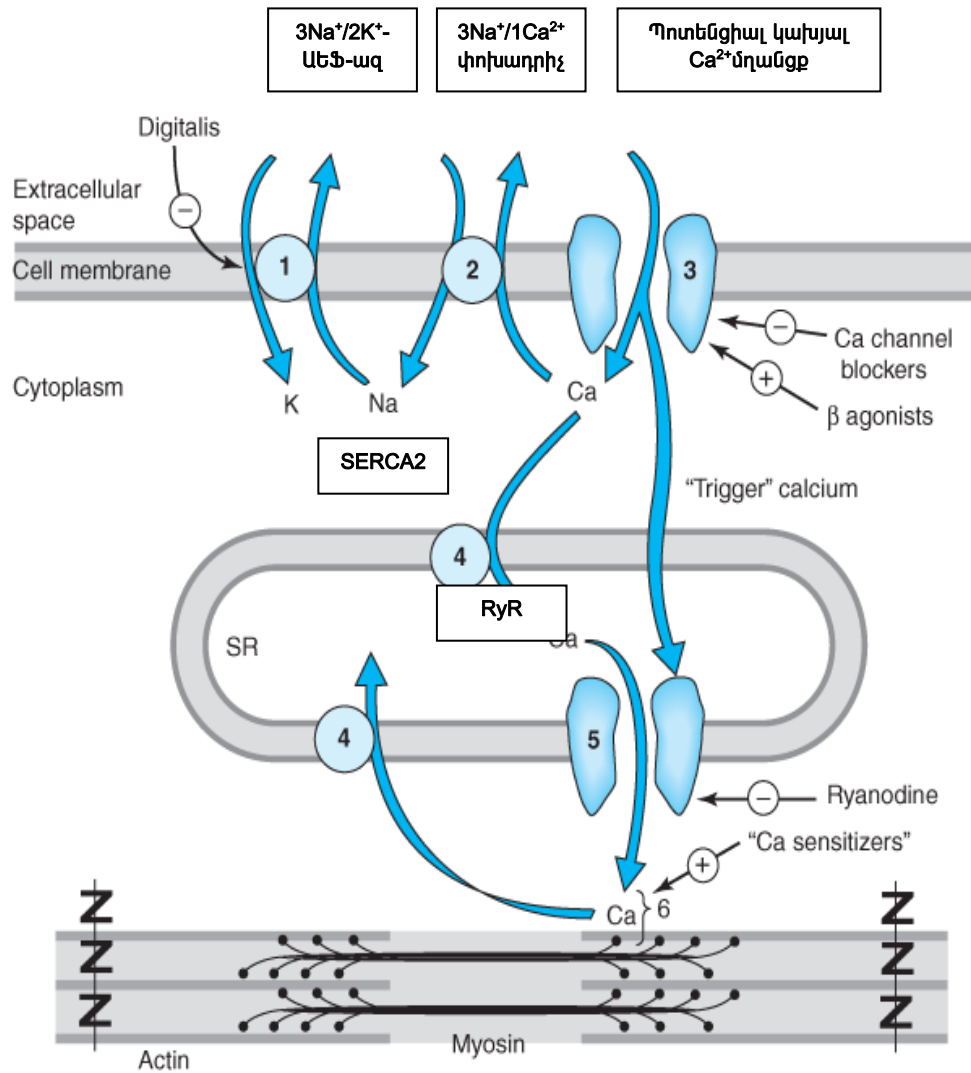
1. $3\text{Na}^+/1\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչ (NCX): Այս փոխադրիչը բջիջ է բերում Na^+ -ական երեք իոն, որի փոխարեն բջջից դուրս է հանում Ca^{2+} -ական մեկ իոն: Այն չի օգտագործում ԱԵՖ-ի էներգիա, աշխատանքը կախված է ներբջջային Na^+ -ական իոնների կոնցենտրացիայից: Որքան ցածր է Na^+ -ական իոնների ներբջջային ելքային մակարդակը, այնքան ավելի բարձր է նրա կողմից կալցիումական իոնների դուրս բերման ինտենսիվությունը և հակառակը, ներբջջային Na^+ -ական իոնների մակարդակի բարձրացման պարագայում կալցիումական իոնների դուրս բերման ինտենսիվությունը նվազում է և անգամ կարող է դադարել:

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

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

Բացի այդ, վերաբևեռացման ժամանակ հանգստի պոտենցիալի վերականգնումը իրականանում է նաև $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ -ԱԵՖ-ազի օգնությամբ: Այս ֆերմենտը բջջից հեռացնում է Na^+ - ական երեք իոն, որի փոխարեն բջջի ներս է բերում K^+ -ական երկու իոն: Այս պրոցեսը ակտիվ պրոցես է և պահանջում է ԱԵՖ-ի էներգիա /նկար 2/: ՍԳ, կապվելով սարկոլեմային Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազի հետ, նվազեցնում են բջջից Na^+ -ական իոնների դուրս բերման ինտենսիվությունը՝ բարձրացնելով ցիտոպլազմայում վերջիններիս քանակությունը: Ներբջջային Na^+ -ական իոնների մակարդակի բարձրացումը բերում է $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչով ներբջջային Ca^{2+} -ական իոնների դուրս բերման ինտենսիվության նվազման: Ca^{2+} -ական իոնների դուրս բերման նվազումը և յուրաքանչյուր ապաբևեռացման ժամանակ Ca^{2+} -ի կրկնվող ներմուծումը հանգեցնում է կարդիոմիոցիտներում Ca^{2+} -ական իոնների կուտակմանը: Այս պարագայում սարկոպլազմատիկ ցանցի կողմից Ca^{2+} -ական իոնների զավթումը դառնում է առավել ինտենսիվ, հետևապես հերթական ապաբևեռացման ժամանակ սարկոպլազմատիկ ցանցից Ca^{2+} -ի ձերբազատումը նույնպես շատանում է, ինչն էլ հանգեցնում է սրտամկանի կծկման ուժի մեծացման: ՍԳ թերապևտիկ դեղաչափերը չեն ազդում սարկոլեմայի և սարկոպլազմատիկ ցանցի Ca^{2+} - ԱԵՖ-ազի վրա /նկար 2/:

Նկար 2: ՍԳ ազդեցության մեխանիզմը:



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

ՍԳ դրական ինոտրոպ ազդեցության այլ մեխանիզմներին են պատկանում՝

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

- ՍԳ կողմից Na^+/K^+ -ATPase-ի ֆերմենտի կոնֆորմացիոն փոփոխությունների առաջացումը, որը նույնպես բնորոշ է միայն ճարպալույծ ՍԳ: Այս պարզայուն նույնպես նվազում է Na^+/K^+ -ATPase-ի

Ֆերմենտի ակտիվությունը՝ խախտվելով սարկոլեմայի ֆոսֆոլիպիդներ հետ վերջինիս կապը:

2. Բացասական քրոնոտրոպ (սինուսային հանգույցում ինպուլսների առաջացման հաճախականության իջեցում) և դրոմոտրոպ (սինուսային հանգույցից դեպի նախասիրտ-փորոքային հանգույց ինպուլսների հաղորդման դանադաղեցում) ազդեցություն

Բացասական քրոնոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում՝

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

2. Վիսցերոկարդիալ ռեֆլեքսի խթանում, որի հիմքում ընկած է բարոընկալիչների սենսիտիզացիան: ՍԳ դրական ինոտրոպ ազդեցությունը բերում է ռեֆլեքսածին գոտիներում (աորտայի աղեղ, կարոտիսյան ծոց) բարոընկալիչներից սկիզբ առնող ռեֆլեքսների ուժեղացմանը: Արդյունքում բարոընկալիչներով ընթացող ինպուլսները ընկճում են սինպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվությունը՝ խթանելով թափառող նյարդի ակտիվությունը: Բացի այդ աորտայի աղեղում և կարոտիսյան ծոցում ՍԳ բարձրացնում են տարբեր խթանների նկատմամբ ճնշողնկալիչների զգայունությունը:

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

4. ՍԳ կողմից թափառող նյարդի կենտրոնի անմիջական դրդում:

5. Սրտամկանում խոլիներգիկ գրգռափոխանցման ուժեղացում, քանի որ ՍԳ խոլիներգիկ սինապսներում խթանում են ացետիլխոլինի ձերբազատումը:

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

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

Համանման դեղաչափերով բոլոր ՍԳ օժտված են նույնատիպ կարդիոտոնիկ ազդեցությամբ, բայց միևնույն ժամանակ տարբերվում են բացասական քրոմոտրոպ ազդեցությամբ: Այսպես, մատուտակից ստացվող ՍԳ՝ դիգիտոքսինը, դիգոքսինը, ցելանիդը օժտված են առավելագույն բացասական քրոմոտրոպ ազդեցությամբ:

Սև բացակայության պայմաններում ՍԳ կողմից ցուցաբերվող բացասական քրոմոտրոպ և դրոմոտրոպ ազդեցությունը շատ թույլ է արտահայտված:

3. Դրական տոնոտրոպ ազդեցություն:

ՍԳ կողմից սրտամկանում նյութափոխանակային և հեմոդինամիկ դրական տեղաշարժերի զարգացումը, ինչպես նաև Ca^{2+} իոնների խտության մեծացումը նպաստում են սրտամկանի պատի լարվածության բարձրացմանը:

4. Դրական բաթնոտրոպ ազդեցություն (սրտամկանի դրդունակության բարձրացում):

ՍԳ կողմից ներբջջային Ca^{2+} իոնների մակարդակի բարձրացումը հանգեցնում է ինքնաբուխ դիաստոլիկ ապաբևեռացման հաճախականության բարձրացման ինչպես նաև հետապաբևեռացման երակարածոման, ինչն էլ կարող է հանգեցնել սրտամկանի հաղորդչական բջիջների դրդման շեմքի նվազման և տարբեր ռիթմաշեղումների ծագման զարգացման:

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

ՍԳ հեմոդինամիկ էֆեկտները:

ՍԱ պայմաններում ՍԳ հեմոդինամիկայի վրա ցուցաբերում են դրական ազդեցություն: Այս էֆեկտներին են պատկանում՝

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

2. Հետբեռնվածության նվազում, որը պայմանավորված է զարկերակային ճնշման նորմալացմամբ /ռենին-անգիոտենզին-ալդոստերոնային համակարգի ակտիվության ընկճում/:

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

4. Արյան փոքր շրջանառությունում ճնշման իջեցում, թոքի այտուցի զարգացման հավանականության փոքրացում, արյան թթվածնով հագեցման բարելավում:

5. Արյունահոսքի արագության մեծացում, արյան ռեոլոգիական հատկությունների բարելավում:

Սրտային գլիկոզիդների ազդեցությունը այլ օրգան-համակարգերի վրա:

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

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

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

ԱՍՅ: Աղեստամոքսային համակարգի կողմից կարող են դիտվել անորեքսիա, սրտխառնոց, փսխում, դիարեա: Փսխումը կարող է պայմանավորված լինել նաև ԿՆՅ-ի տրիգերյան գոտու խթանմամբ:

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

- ռենինի սինթեզի ընկճումը,
- լյարդի արյունամատակարարման բարելավումը, որն էլ ակտիվորեն չեզոքացնում է ալդոստերոնը,

•ՍԳ, ունենալով ալդոստերոնի կառուցվածքին համանման կառուցվածք, բացասական հետադարձ կապի միջոցով մակերիկամների կեղևում ընկճում են ալդոստերոնի սինթեզը:

ՍԳ հակաալդոստերոնային ազդեցության շնորհիվ նվազում է նաև հակադիուրետիկ հորմոնի սինթեզը, որն էլ և հանգեցնում է ջրի և նատրումի հետներծծման նվազման, միզամուղ ազդեցության, ինչպես նաև օրգանիզմում կալիումական իոնների պահման:

ՍԱ հետ չկապված այտուցների դեպքում ՍԳ անարոյունավետ են:

Սրտային գլիկոզիդների ֆարմակոկինետիկան

ՍԳ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկությունները փոխկապակցված են իրենց բևեռացման աստիճանից:

Բևեռացված ՍԳ տարբերվում են չբևեռացված ՍԳ հետևյալ ֆարմակոկինետիկ առանձնահատկություններով`

1. արյան սպիտակուցների հետ չեն առաջացնում կոմպլեքս միացություններ,

2. օժտված են արագ ազդեցությամբ,

3. օրգանիզմում գրեթե չեն ենթարկվում կոլմոլյացիայի,

4. վատ են լուծվում ճարպերում, բայց լավ են լուծվում ջրում,

5. աղիներից վատ են ներծծվում,

6. արտազատվում են հիմնականում երիկամներով (մինչդեռ չբևեռացված ՍԳ արտազատվում են հիմնականում լեղիով),

7. կարելի է նշանակել օրը մինչև 4 անգամ (իսկ չբևեռացված ՍԳ` 1- 2 անգամ),

8. տեղաբաշխման ծավալը փոքր է (մինչդեռ դիգոքսինի տեղաբաշխման ծավալը կազմում է 6-8լ/կգ),

9. նշանակվում են հիմնականում հարմարսողական ճանապարհով (չբևեռացված ՍԳ` հարմարսողական ճանապարհով):

Ստամոքսում սննդի առկայությունը դժվարեցնում է դիզոքսինի և դիզիտոքսինի ներծծումը:

Բոլոր ՍԳ գերազանցապես կուտակվում են կմախքային մկաններում, այլ ոչ թե ճարպային հյուսվածքում, հետևապես՝ հյուսված հիվանդների մոտ արյան մեջ ՍԳ կոնցենտրացիան կարող է շատ ավելի բարձր լինել:

Դիզոքսինը արտազատվում է հիմնականում երիկամների միջոցով /կծիկային ֆիլտրացիա/, անփոփոխ վիճակում: Այդ պատճառով երիկամային անբավարարությունով հիվանդների մոտ դիզոքսինի դեղաչափը պետք է կրճատվի:

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

Սրտային գլիկոզիդներով թունավորում

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

Թունավորման սրտային ախտանիշները:

Քանի որ, սրտամկանի հետ համեմատած, սրտի հաղորդչական համակարգի Na^+/K^+ -ԱԵՖազ ֆերմենտի զգայունությունը ՍԳ - ի նկատմամբ 2,5 անգամով ավելի բարձր է, ՍԳ -ով թունավորման 51-90% դեպքերում դիտվում են սրտային ախտանիշներ, հիմնականում ռիթմաշեղումների տեսքով՝ փորոքային էքստրասիստոլաներ, նախասիրտփորոքային հաղորդականության տարբեր աստիճանի պաշարումներ:

ՍԳ թունավորման հիմքում ընկած է Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի 60% - չափով ընկճումը, որը բերում է բջջի ներսում K^+ իոնների մակարդակի նվազման՝ հիպոկալիհիստիայի առաջացման: Հիպոկալիհիստիան բերում է սարկոլեմայի բևեռացման աստիճանի նվազման, խանգարվում է ապաբևեռացումը և միոֆիբրիլների կծկողական ունակությունը թուլանում է: Հիպոկալիհիստիան բացասաբար է ազդում նաև սրտամկանի գլիկոգենի, մակրոէրգերի սպիտակուցների սինթեզի վրա, նպաստում է ներբջջային ացիդոզի և արտաբջջային ալկալոզի զարգացմանը: Կմախքային մկանների Na^+/K^+ -ԱԵՖ-ազ ֆերմենտի ընկճման արդյունքում զարգանում է գերկալիեմիա:

Բջջի ներսում Na^+ -ական իոնների մակարդակի գերբարձրացումը հանգեցնում է $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ փոխադրիչի աշխատանքի ուղղվածության փոխման, որի արդյունքում տեղի է ունենում բջջից կալցիումական իոնների դուրսբերում և սրտամկանի միոֆիբրիլների շուրջ կալցիումական իոնների կուտակում: Նկատվում է նաև սիպաթիկ նյարդային համակարգի ակտիվության խթանում և կատեխոլամինների ձերբազատման ուժեղացում:

Թունավորման արտասրտային նշանները:

Դիսպեպտիկ երևույթներ

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

Նյարդաբանական դրսևորումներ

1. գլխացավ, մկանային թուլություն
2. տեսիլքներ, ցնցումներ

3. միկրո-, մակրո-, քսանտոպսիա առարկաները երևում են դեղին կամ կանաչ գույնով ներկված:

ՍԳ - ով թունավորման բուժումը:

Նախ և առաջ հարկավոր է հրաժարվել ՍԳ - ով բուժումից: Անհապաղ միջոցառումները ներառում են՝

1. ֆիզիկական ներհակորդների կիրառում՝ ակտիվացած ածուխ կամ խոլեստիրամին,

2. հիպոկալիհիստիայի վերացում (պանանգինի կամ բլեռացած խառնուրդի կիրառում),

3. գերկալցիեմիայի վերացում՝ կոնալեքս առաջացնող միացությունների և/ե ներմուծում՝ նատրումի ցիտրատ, էթիլենդիամինտետրաքացախաթթվի երկնատրումական աղը,

4. հակաառիթմիկ դեղերի կիրառում՝ լիդոկաին, β-ադրենոպաշարիչներ

5. արյան մեջ առկա ՍԳ քիմիական ակտիվազերծում, սուլֆիդրիլ խմբերի դոնատորների կիրառում՝ ունիթիոլ մ/մ, կամ դիգոքսինի և դիգիտոքսինի նկատմամբ հատուկ հակամարմինների՝ Fab – ֆրագմենտների և/ե ներմուծում,

6. դեղորայքային բուժման անարդյունավետության դեպքում՝ էլեկտրոհիմպուլսային բուժում:

Սրտային գլիկոզիդների կիրառման ցուցումները

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

2. Վերփորոքային պարոքսիզմալ տախիառիթմիաներ, նախասրտերի թրթռում, շողացում (անկախ ՍԱ առկայությունից):

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

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

Ոչ գլիկոզիդային բնույթի կարդիոտոնիկ դեղեր

2. Սիմպաթոմիմետիկ դեղեր

Կատեխոլամիններ և նրանց ածանցյալներ

Dopamine, Dobutamine /տես ադրենոմիմետիկներ/:

β-ադրենոմիմետիկներ

Prenalterol և **Xamoterol** հանդիսանում են β₁-ադրենընկալիչների ընտրողական համակորդներ, բարձրացնում են սրտի արտամղման ծավալը՝ առանց սրտի կծկման հաճախականության և զարկերակային ճնշման էական փոփոխության: Մեծացնում են սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջը, ունեն նաև թույլ միզամուղ էֆեկտ:

Վերոհիշյալ երկու պրեպարատները գործնական կիրառում չունեն, քանի որ մեծացնելով սրտի թթվածնի նկատմամբ պահանջը, բարձրացնում են սրտի էներգետիկ գործընթացները՝ հյուժելով սրտամկանը:

3. Ֆոսֆոդիտսերազ ֆերմենտի ընկճողներ

Այս խմբի դեղերին են պատկանում՝ **Amrinone, Milrinone, Enoximone, Piroximone, Fenoximone, Pimobendan** և այլն:

Ֆարմակոդինամիկա: Ներկայումս հայտնի են ֆոսֆոդիտսերազ ֆերմենտի յոթ տարրատեսակներ: Այս խմբի դեղերը ընկճում են ֆոսֆոդիտսերազ ֆերմենտի երրորդ տարրատեսակը, որն ապահովում է

ԳՄՖ-կախյալ ԳԱՄՖ-ի հիդրոլիզը: Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընճումը հանգեցնում է բջջում ԳԱՄՖ-ի կուտակման, ինչն էլ ակտիվացնում է սարկոլենայի և սարկապլազմատիկ ցանցի կալցիումական մղանցքները, հետևապես միոֆիբրիլներում շատանում է կալցիումական իոնների քանակությունը:

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

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

Կողմնակի էֆեկտները: Ամրինոնը, ի տարբերություն միլրինոնի օժտված է առավել արտահայտված կողմնակի էֆեկտներով՝ ընդհուպ մինչև ռիթմաշեղումների, ոսկրածուծի լյարդի բջիջների տոքսիկ ախտահարման առաջացմանը: Որոշ դեպքերում ամրինոնը կարող է առաջացնել ծանր աստիճանի թրոմբոցիտոպենիաներ: Բացի այդ հայտնաբերված է, որ Ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտի ընկճողների կիրառումը մոտ երկու անգամով կարող է բարձրացնել մահացության ցուցանիշը: Պատճառը հանդիսանում է սրտամկանի խթանված աշխատանքով պայմանավորված կարդիոմիոցիտների կողմից ոչ ադեկվատ էներգիայի օգտագործումը, թերճնշման, փորոքային տախիառիթմիաների զարգացումը:

Խորհուրդ չի տրվում նաև վերոհիշյալ խմբի պրեպարատների երկարատև կիրառումը:

Կիրառման ցուցումները:

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

2. Սուր սրտային անբավարարություն:

Բենզիմիդազոլինի ածանցյալ՝ **պիմոբենդանը** բացի ֆոսֆոդիէսթերազ III-ի ընկճումից, բարձրացնում է նաև ակտոմիոզինի զգայունությունը կալցիումական իոնների նկատմամբ:

4. Այլ մեխանիզմով օժտված կարդիոտոնիկ դեղեր

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

Կիրառվող ժամանակակից դեղերի ցուցակը

Strophanthin 0,05%-1մլ ամպուլաներ ներարկումների համար

Digoxin 0,125, 0,25 մգ դեղահատեր; 0,05, 0,1, 0,2 մգ պարկուճներ; 0,1, 0,25 մգ/մլ ներարկումների համար

Dobutamine 12,5 մգ/մլ 20մլ սրվակներ

Dopamine 40 մգ/մլ 5մլ ամպուլաներ

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

Amrinone 20 մլ ամպուլաներ ն/ե ներարկումների համար

Թեմային առնչվող թեստերի օրինակներ

Կարդիոտոնիկ դեղերի շարքին են պատկանում՝

1. սրտային գլիկոզիդներ
2. սիմպաթոմիմետիկներ
3. ԱՓՖ – ի ընկճողները
4. ֆոսֆոդիէսթերազա ֆերմենտի ընկճողներ
5. նիտրատներ

ա) միայն 1,2,4 բ) միայն 2,3,4 գ) միայն 1,2,5 դ) բոլորը ե) միայն 1,2,3

Բևեռացված գլիկոզիդների շարքին են պատկանում՝

1. ստրոֆանտին
2. դիգիտոքսին
3. ցելանիդ
4. կոնվալատոքսին
5. գիտոքսին

ա) միայն 1,2 բ) միայն 2,3,4 գ) միայն 1,2,5 դ) բոլորը ե) միայն 1,4

Ստորև նշվածներից որ դրույթն է բնորոշ ամրինոնին՝

1. սրտի կծկման ուժի մեծացում
2. սրտի կծկման ուժի փոքրացում
3. նախա - և հետծանրաբեռնվածության նվազում
4. ՖԴԷ III ֆերմենտի ընկճում
5. ՖԴԷ II ֆերմենտի ընկճում

ա) միայն 1,3,4 բ) միայն 2,3,4 գ) միայն 1,2,5 դ) բոլորը ե) միայն 1,2,3

Սրտային անբավարարության բուժումը ենթադրում է՝

1. սրտամկանի կծկման ուժի մեծացում

2. նախածանրաբեռնվածության նվազում

3. հետծանրաբեռնվածության մեծացում

4. սրտի ռիթմի կարգավորում

5. սակավարյունության բուժում

ա) միայն 1,2,4 բ) միայն 2,3,4 գ) միայն 1,2,4,5 դ) բոլորը ե) միայն

1,2,3

Սրտային գլիկոլիդների բուժիչ դեղաչափերը ընկճում են՝

ա) Na^+/k^+ - Աեֆազա ֆերմենտը

բ) Ca^{2+} - ական մղանցքները

գ) K^+ - ական մղանցքները

դ) Ca^{2+} – կախյալ Աեֆազա ֆերմենտը

ե) Na^+ - ական մղանցքները

Չեմոստագի վրա ազդող դեղեր

Չեմոստագը իրենից ներկայացնում է կենսաքիմիական, կենսաֆիզիկական և ֆիզիոլոգիական գործընթացների համագումար, որն անոթների վնասման դեպքում կանխում է արյունահոսությունների զարգացումը և շնորհիվ թրոմբոցոյացման դադարեցնում է նմանատիպ արյունահոսությունները: Ըստ էության այն իրենից ներկայացնում է օրգանիզմի պաշտպանողական ռեակցիա, որն ապահովում է անոթների պատի ամբողջականությունը և շրջանառող արյան կայուն ծավալը: Չեմոստագի կարգավորումը իրականանում է նյարդահունորալ ճանապարհով:

Չեմոստագը բաղկացած է իրար հաջորդող հետևյալ հիմնական գործընթացներից`

1. Անոթասեղմում,
2. Առաջնային կամ անոթա - թրոմբոցիտար հեմոստագ,
3. Երկրորդային կամ կոագուլյացիոն /մակարդում/ հեմոստագ,
4. Ֆիբրինոլիզ:

1.Անոթասեղմում: Տեղային անոթասեղմումը ի հայտ է գալիս վնասումից անմիջապես հետո` անոթների հարթ մկանների ռեֆլետոր սեղման /սիմպաթիկ նյարդային համակարգի խթանում/ և անոթասեղմիչ գործոնների ձերբազատման արդյունքում /նորադրենալին, ադրենալին, սերոտոնին/, որոնք ձերբազատվում են վնասված հյուսվածքներից և արյան ձևավոր տարրերից: Անոթների սեղմումը սահմանափակում է արյան սկզբնական կորուստը և նպաստում է թրոմբոցիտների և մակարդման պլազմային գործոնների կուտակմանը:

2. Առաջնային կամ անոթա - թրոմբոցիտար հեմոստագ: Ներառում է ադիեզիան, թրոմբոցիտների ակտիվացումը և ագրեգացիան և ավարտվում է թրոմբոցիտար թրոմբի գոյացումով /«թրոմբոցիտային խցան» կամ «առաջնային հեմոստատիկ խցան»/: Այս գործընթացը

սկսում է վնասման առաջին վայրկյանների ընթացքում և կրում է մեծ նշանակություն մազանոթային, մանր զարկերակիկներից կամ երակիկներից արյունահոսությունների դադարեցման հարցում:

Ադիեզիա /աճակցում/ իրենից ներկայացնում է վնասված էնդոթելի մերկացած կոլագենի մակերեսին թրոմբոցիտների աճակցումը, խթանվում է վնասված անոթների պատից և հեմոլիզի ենթարկված էրիթրոցիտներից ձերբազատվող ԱԿՖ -ի, ինչպես նաև այլ արտաքին գործոնների /կոլագեն, թրոմբին, ադրենալին/ ազդեցությամբ:

Կոլագենի թելիկների մակերեսին թրոմբոցիտների ադիեզիան իրականանում է թրոմբոցիտների թաղանթերում գտնվող կոլագենի նկատմամբ հատուկ ընկալիչների մասնակցությամբ, ինչպիսիք են գլիկոպրոտեիդ Ia/IIa ընկալիչները, որոնք պատկանում են ինտեգրինների ընտանիքին: Թրոմբոցիտ – կոլագեն կապի կայունացումը իրականանում է Վիլլենբրանդի գործոնի մասնակցությամբ /սինթեզվում է էնդոթելում և ենթաէնդոթելիալ տարածությունով ներթափանցում է արյան հուն/, որն այլ ընկալիչների մասնակցությամբ՝ գլիկոպրոտեիդ Ib/IX, ֆիքսում է թրոմբոցիտները էնդոթելի մակերեսին:

Ակտիվացում և ագրեգացիա: Անոթի պատի մերկացած կոլագենի հետ շփումից հետո թրոմբոցիտներից ձերբազատվում են ակտիվացման ներքին գործոններ, որոնք ի սկզբանե կուտակված են եղել թրոմբոցիտներում՝ հատիկների ձևով կամ էլ սինթեզվում են թրոմբոցիտների ակտիվացման արդյունքում՝ ԱԿՖ, սերոտոնին, թրոմբոքսան / TXA_2 /, թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոն / PAF/, Ca^{2+} իոններ /ձերբազատվում են ներքջջային հատիկներից/, β - թրոմբոգլոբուլին, հեպարին չեզոքացնող գործոն: Այս միացությունները ավելի են խորացնում անոթասեղմումը, բացի այդ, փոխազդելով ինտակտ թրոմբոցիտների համապատասխան ընկալիչների հետ,

նպաստում են վերջիններիս ակտիվացմանը: Արդյունքում վնասման տեղում թրոմբոցիտներից ձևավորվում է ագրեգատ, որի ներսում թրոմբոցիտները միմյանց միանում են ֆիբրինոգենի մոլեկուլների օգնությամբ՝ GP IIb/IIIa ընկալիչ – ինտեգրինային կոնպլեքսի մասնակցությամբ:

Գոյություն ունեն նաև թրոմբինային ընկալիչներ՝ PAR1/PAR4 և ԱԿՖ – ի ընկալիչներ՝ P2Y/P2Y12, որոնց ակտիվացումը GP IIb/IIIa ընկալիչներում բերում է կոնֆորմացիոն փոփոխությունների զարգացման և ՅՕԳ - 1 ֆերմենտի խթանման, որի արդյունքում խթանվում է թրոմբոքսանի սինթեզը և հետևաբար նաև՝ ագրեգացիան:

Այս աղյուսակում ներկայացված են թրոմբոցիտար որոշ գլիկոպրոտեինային ընկալիչներ:

Ընկալիչներ	Լիգանդներ	Թրոմբոցիտների ֆունկցիան
GP Ia/IIIa	Կոլագեն	Ադիեզիա
GP Ic/IIa	Ֆիբրոնեկտին Լամինին	Ադիեզիա
GP Ib/IX	Վիլլերանդի գործոն	Ադիեզիա
GP av/IIIa	Ֆիբրոնեկտին Վիլլերանդի գործոն ֆիբրինոգեն	Ադիեզիա
GP IIb/IIIa	ֆիբրինոգեն Վիլլերանդի գործոն Ֆիբրոնեկտին Վիտրոնեկտին	Ագրեգացիա

Այս ընկալիչները համակցված են Gq սպիտակուլի հետ, ակտիվացնում են ֆոսֆոլիպազ C – ն, որի արդյունքում տեղի է ունենում թրոմբոցիտների թաղանթների ֆոսֆատիդիլինոզիտոլերկֆոսֆատի

ճեղքում՝ ինոզիտոլեռֆոսֆատի /ITP3/ և դիագլիցերոլի /DAG/ առաջացմամբ: Իր հերթին ITP₃ ձերբազատում է ներբջջային դեպոններից Ca²⁺ իոնները, իսկ DAG – ը ակտիվացնում է պրոտեինկինազ C - ն:

Ca²⁺ իոնները՝

- ակտիվացնում են պրոտեազ ֆերմենտը, որը կապված ոչ ակտինային ձևից ազատում է ակտինը,
- կալմոդուլինի հետ առաջացնում են կոմպլեքս, որն ակտիվացնում է ֆոսֆոկինազը, որն միոզինի թեթև շղթաները ենթարկում է ֆոսֆորիլացման և նպաստում ակտինի հետ փոխազդման,
- ակտիվացնում են ֆոֆոլիպազ A₂ ֆերմենտը, որի մասնակցությամբ առաջանում է արախիդոնաթթու, որից էլ գոյանում են թրոմբոքսանը, PAF, էնդոպերօքսիդները և այլն:

Գոյացող ակտոմիոզինային կոմպլեքսը ակտիվացնում է թրոմբոցիտների կծկողական համակարգը, որի արդյունքում ձերբազատվում են ազրեզացիայի ներքին գործոնները, որոնք էլ իրենց հերթին ակտիվացնում են այլ թրոմբոցիտներ և խթանում ազրեզացիայի երկրորդ ալիքը:

Գոյություն ունեն նաև ընդերածին հակաազրեզանտներ, ինչպիսիք են Pgl₂ /պրոստացիկլին, սինթեզվում է էնդոթելի կողմից/, Pgd₂, Pgf₂α, հեպարին, որոնք ընկճում են թրոմբոցիտների ազրեզացիան:

Առաջնային կամ անոթաթրոմբոցիտար հենոստազի արդյունքում առաջանում է թրոմբոցիտար թրոմբը, որն իրենից ներկայացնում է ակտիվացած թրոմբոցիտների խումբ, որոնք միմյանց հետ միացած են ֆիբրինոգենի մոլեկուլների միջոցով, և փակցվում են վնասված անոթի ենթաէնդոկարդիալ մատրիքսին՝ Վիլլերանդի գործոնի միջոցով:

Թրոմբոցիտար թրոմբը կարող է դադարեցնել մազանոթային և մանր երակային արյունահոսությունները, սակայն խոշոր անոթներում բարձր ճնշման պայմաններում այս թրոմբը կարիք ունի ամրանալու

Ֆիրրինի միջոցով, իսկ վերջինս գոյանում է երկրորդային հենոստագի պայմաններում, որն ընթանում է թրոմբոցիտար թրոմբի գոյացման հետ զուգահեռ՝ մակարդման գործոնների ակտիվացման արդյունքում:

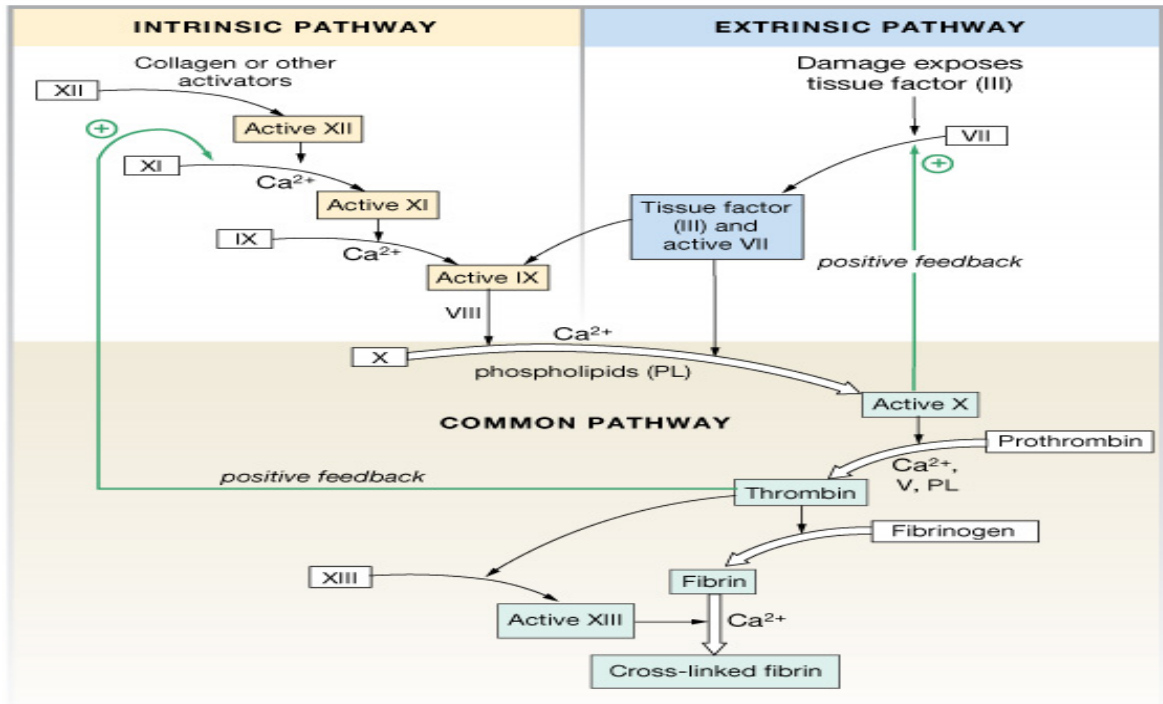
3. Երկրորդային կամ կոագուլյացիոն հենոստագ:

Ընթանում է մակարդման գործոնների մասնակցությամբ և ներառում է արտաքին, ներքին և ընդհանուր ուղիները /սխեմա 2 /:

Ներքին ուղին /բոլոր անհրաժեշտ բաղադրատարրերը գտնվում են արյան մեջ/ ապահովում է մերկացած ենթաէնդոթելիալ կոլագենային թելերի մակերեսին կոմպլեքսի առաջացումը, որն բաղկացած է երեք սպիտակուցներից՝ **XII-րդ գործոն /Յագենմանի գործոն/, բարձրամոլեկուլյար կինինոգեն և նախակալիկրեին**: Արդյունքում XII-րդ գործոնը աստիճանաբար վեր է ածվում ակտիվ պրոտեազի **/XIIa գործոն/, որն իր հերթին նախակալիկրեինը վեր է ածում կալիկրեինի, իսկ XI-րդ գործոնը /թրոմբոպլաստինի պլազմային նախորդը/՝ ակտիվ ձևի / **XIa գործոն**/:**

XIa գործոնի ազդեցությամբ ակտիվանում է IX-րդ գործոնը՝ վերածվելով **IXa /անտիհեմոֆիլային գլոբուլին B/, որն փոխազդում է IV-րդ գործոնի /կալցիումական իոններ/ և VIII-րդ գործոնի հետ /հակահեմոֆիլային գլոբուլին A/՝ առաջացնելով կալցիումական կոմպլեքս**: Այն ֆոսֆոլիպիդների մակերեսին ենթարկվում է ադսորբցիայի և հետագայում ակտիվացնում X-րդ գործոնը **/Ստյուարտ – Պրաուերի գործոն**/:

Գործոնների ակտիվացումը իրականանում է հետևյալ օրինաչափությամբ՝ մեկ գործոնի քիչ քանակության ակտիվացումը խթանում է այլ գործոնի մեծ քանակության առաջացում, որն իր հերթին ակտիվացնում է ավելի մեծ քանակությամբ այլ գործոն՝ այսինքն առկա է գործոնների քանակության աճի կասկադ:



Արտաքին ուղի /կամ *in vivo* ուղի, որոշ բաղադրամասեր գտնվում են հյուսվածքներում/ թողարկվում է հյուսվածքային գործոնի կողմից /հյուսվածքային թրոմբոպլաստին/, որն մերկանում է բջիջների վնասման պարագայում, ըստ էության իրենից ներկայացնում է VII-րդ գործոնի /պրոկոնվերտին/ ընկալիչը: Նրանց փոխազդեցության արդյունքում տեղի է ունենում VII-րդ գործոնի վերածում ակտիվ պրոտեազի, արդյունքում առաջանում է կոմպլեքս, որն բաղկացած է **VIIa** և **հյուսվածքային գործոնից**: Ca^{2+} իոնների առկայության պայմաններում այս կոմպլեքսը ակտիվացնում է X-րդ գործոնը՝ առաջացնելով **Xa գործոնը**:

Ընդհանուր ուղի: Արտաքին և ներքին ուղիների արդյունքում առաջացող **Xa գործոնը**, V-րդ գործոնի /պրոակցելերին/, Ca^{2+} իոնների և ֆոսֆոլիպիդների առկայության պայմաններում վեր է ածում պրոթրոմբինը թրոմբինի: Թրոմբինը մասնակցում է հետևյալ գործընթացներին՝

1. ֆիբրինոգենից ֆիբրինի գոյացում,
2. V, VIII և XIII գործոնների ակտիվացում,

3. *թրոմբոցիտների ակտիվացում և ապահատիկավորում:*

Սկզբնական շրջանում գոյանում է դոմոդանման ֆիբրին – մոնոմերը, այնուհետև կալցիումական իոնների մասնակցությամբ՝ լուծվող ֆիբրին պոլիմեր, որն այնուհետև XIIIa գործոնի առկայության պայմաններում /ֆիբրին կայունացնող տրանսգլյուտամինազ/ վեր է ածվում վերջնական, անլուծելի ֆիբրին – պոլիմերի: Ֆիբրինային ցանցում պահվում են արյան ձևավոր տարրերը, ձևավորվում է արյունային մակարդուկը /թրոմբ/, որն նվազեցնում կամ լիովին վերացնում է արյունակորուստը: Մակարդուկի առաջացումից որոշ ժամանակ անց, թրոմբը սկսում է պնդանալ և նրանից դուրս է մղվում շիճուկը: Այս գործընթացը կոչվում է մակարդուկի ռետրակցիա: Այն ընթանում է թրոմբոցիտների կծկողական սպիտակուցի /թրոմբոստենին/ և կալցիումական իոնների մասնակցությամբ: Ռետրակցիայի արդյունքում թրոմբը ավելի ամուր կերպով է խցանում վնասված անոթը և վերքի եզրերը մոտեցնում է միմյանց:

Մակարդուկի ռետրակցիային զուգահեռ տեղի է ունենում առաջացած ֆիբրինի ֆերմենտատիվ քայքայումը՝ **ֆիբրինոլիզ**, որի արդյունքում վերականգնվում է մակարդուկով խցանված անոթի լուսանցքը: Այսօր ֆիբրինոլիզի երեք ակտիվացնողներ են հայտնի՝

- **XII – թղ գործոնի ֆրագմենտներ,**
- **ուրոկինազ,**
- **ալազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվացնող գործոն:**

Այս երեքից առավել կարևոր են վերջին երկուսը: Այս միացությունները ձերբազատվում են էնդոթելիալ բջիջների կողմից և ֆիբրինի մակերեսին ադսորբված ալազմինոգենը վեր են ածում ալազմինի, որն էլ իր հերթին ձեղքում է ֆիբրին – պոլիմերը ավելի փոքր ֆրագմենտների, որոնք էլ հափշտակվում են մակրոֆագերի կողմից:

Նորմայում արյան հեղուկ վիճակը պահպանվում է շնորհիվ նրա շարժման /ռեագենտների խտության նվազում/, էնդոթելի կողմից

մակարդման գործոնների ադսորբման և ընդերածին հակամակարդիչների առկայության շնորհիվ, որոնք ընկճում են արյան նորմայից բարձր մակարդեչիությունը: Այս հակամակարդիչներից ամենամեծ նշանակությունը ունեն` **հակաթրոմբին III – ը, C - և S - սպիտակուցները, հակաթրոմբոպլաստինը և մակարդման արտաքին մեխանիզմի ընկճողը:**

Հակաթրոմբին III – ը կապում և ինակտիվացնում է մակարդման բոլոր ակտիվացած այն գործոնները, որոնք պատկանում են սերինային պրոտեազներին` **XIIa /Հագենմանի գործոն/, XIa /թրոմբոպլաստինի պլազմային նախորդող/, Xa /Ստյուարտ – Պրաուերի գործոն/, IXa /հակահեմոֆիլային գլոբուլին B / և IIa /թրոմբին/:**

C - սպիտակուցը ակտիվանում է թրոմբինի կողմից և մասնակի պրոտեոլիտիկ ճանապարհով քայքայում է **Va և VIIIa** գործոնները` դանդաղեցնելով մակարդման երկու գլխավոր ռեակցիաները: Բացի այդ **C** սպիտակուցը պաշարում է պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվացնողի ընկճողին, որի արդյունքում էնդոթելից ձերբազատվող պլազմինոգենի քանակությունը շատանում է և ֆիբրինոլիզի համակարգը ատիվանում է:

S - սպիտակուցը հանդիսանում է **C** սպիտակուցի համար կոֆակտոր:

Հակաթրոմբոպլաստինը ընկճում է հյուսվածքային գործոնը /հյուսվածքային թրոմբոպլաստին/:

Մակարդման արտաքին մեխանիզմի ընկճողը իրենից ներկայացնում է լիպոպրոտեին, որն ինակտիվացնում է **VIIa** և **հյուսվածքային գործոնի կոմպլեքսը:**

Հակաթրոմբին III- ի, **C** և **S** սպիտակուցների մակարդակի իջեցումը կամ նրանց կառուցվածքային շեղումները հանգեցնում են արյան մակարդեչիության բարձրացման:

Նորմայում մակարդիչ և հակամակարդիչ համակարգերը գտնվում են դինամիկ հավասարակշռության մեջ և կախված համապատասխան իրավիճակներից այս կամ այն համակարգը կարող է գերիշխել: Այս հավասարակշռության խախտումը կարող է բերել արյունահոսությունների շատացման կամ չափից շատ թրոմբոզոցացման, որոնք պահանջում են համապատասխան դեղաբանական շտկում:

Յեմոստազի վրա ազդող դեղերի դասակարգումը:

I. Թրոմբոզների կանխման և բուժման համար կիրառվող դեղեր՝

1. հակաագրեգանտներ /թրոմբոցիտների ագրեգացիան ընկճող դեղեր/,
2. հակամակարդիչներ /արյան մակարդելիությունը նվազեցնող դեղեր/,
3. ֆիբրինոլիտիկներ /թրոմբոլուծարիչ միջոցներ/:

II. Արյունահոսությունը դադարեցնող միջոցներ /հեմոստատիկներ/՝

1. արյան մակարդելիությունը բարձրացնող դեղեր՝
 - տեղային կիրառման համար,
 - համակարգային ազդեցության համար,
2. հակաֆիբրինոլիտիկ միջոցներ:

Հակաագրեզանտներ

Թրոմբոզների կանխման և բուժման համար նախատեսված դեղերը կարող են ազդել թրոմբազոյանման տարբեր փուլերի վրա: Այս դեղերը պաշարում են ագրեզացիան նպաստող գործոնների ազդեցությունը կամ էլ ակտիվացնում են ընդերա-

Թրոմբոցիտների ագրեզացիան խթանող գործոններ	Թրոմբոցիտների ագրեզացիան ընկճող գործոններ
Թրոմբոքսան (TxA ₂)	Պրոստացիկլին (Pgl ₂)
ԱԿՖ	Ադենոզին
Կոլագեն	ցԱՄՖ
Թրոմբին	NO
Նորադրենալին	PgD ₂
Ադրենալին	Հեպարին
Սերոտոնին	
ԹԱԳ	

ծին հակաագրեզացիոն գործոնների համակարգը: Այս աղյուսակում բերված են թրոմբոցիտների ագրեզացիան խթանող և արգելակող որոշ գործոնները:

Հակաագրեզացիոն դեղերի դասակարգումը:

I. Դեղեր, որոնք ընկճում են ագրեզացիոն գործոնների ազդեցությունը՝
Թրոմբոքսանային համակարգի ակտիվությունը ընկճող դեղեր

A. TxA₂ -ի սինթեզը ընկճող դեղեր՝

1. ցիկլօօքսիգենազ ֆերմենտի ընկճողներ /ՑՕԳ1/**Aspirin, Triflusal, Indobufen**

2. թրոմբոքսանսինթետազի ընկճողներ՝ **Dasoxyben, Pirmagrel**

B. Թրոմբոքսանային ընկալիչները պաշարող դեղեր՝ **Daltroban**

C. Խառը ազդեցության դեղամիջոցներ /պաշարում են թրոմբոքսանային ընկալիչները և ընկճում են թրոմբոքսանսինթետազ ֆերմենտը/**Ridogrel, Picotamid**

II. ԱԿՖ ընկալիչների պաշարիչներ` Ticlopidine, Clopidogrel

III. Ֆիբրինոգենային GP IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչներ` Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide, Orbofiban

Ընդերածին հակաազրեգագանտների համակարգը ակտիվացնող դեղեր
I.Տարբեր մեխանիզմով ազդող դեղեր, որոնք բարձրացնում են ցիկլիկ նուկլեոտիդների, ադենոզինի և այլն խտությունը` Epoprostenol, Dipyridamole, Cilostazol, Pentoxiphyllin

Թրոմբոքսան A₂-ի սինթեզը ընկճող դեղեր:

Թրոմբոքսանը հանդիսանում է թրոմբոցիտների ազրեգացիայի և անոթասեղման հզոր գործոն, ձերբազատվում է թրոմբոցիտներից, փոխազդում է համապատասխան ընկալիչների հետ և խթանում է ազրեգացիայի նոր ալիք: Նրա ընկալիչները համակցված են Gq սպիտակուլի հետ, ակտիվացնում են ֆոֆոլիպազ C ֆերմենտը, որի արդյունքում տեղի է ունենում ֆոսֆատիդիլինոզիտոլերկֆոսֆատի ճեղքում` ինոզիտոլերկֆոսֆատի (ITP3) և դիացիլգլիցերոլի (DAG) գոյացմամբ, որոնք բջջում շատացնում են Ca²⁺իոնների քանակությունը` նպաստելով ազրեգացիայի առաջացմանը և ակտիվացնում են ֆոֆոլիպազ A₂ ֆերմենտը:

Թրոմբոքսանը սինթեզվում է ցիկլիկ էնդոպերոքսիդներից /առաջանում են արախիդոնաթթվից/` թրոմբոքսան սինթետազի մասնակցությամբ: Թաղանթների ֆոֆոլիպիդներից արախիդոնաթթվի սինթեզը ակտիվանում է թրոմբոցիտների վրա կոլագենի, ԱԿՖ և թրոմբինի ազդեցությամբ:

Ասպիրին ՑՕԳ-1 ֆերմենտը ենթարկում է ացետիլացման և թրոմբոցիտներում անվերադարձ կերպով պաշարում է այն, որի արդյունքում նրանցում խանգարվում է TxA₂ սինթեզը, որով և պայմանավորված է ասպիրինի հակաազրեգացիոն ակտիվությունը: Անվերադարձ ազդեցությունը պայմանավորված է նրանով, որ

թրոմբոցիտները չունեն կորիզ և չեն կարող վերականգնել ՑՕԳ-1 ֆերմենտի ակտիվությունը: Հակաաագրեգացիոն էֆեկտը պահպանվում է 7-10 օր, դա այն ժամանակն է, որն անհրաժեշտ է նոր թրոմբոցիտների գոյացման համար: Էնդոթելում խախտվում է նաև պրոստացիկլինի սինթեզը, որն ցանկալի չէ, քանի որ պրոստացիկլինը ընկճում է թրոմբոցիտներ ագրեգացիան և լայնացնում անոթները: Պրոստացիկլինի սինթեզի ընկճումը կրում է դարձելի բնույթ, քանի որ էնդոթելիալ բջիջները վերականգնում են պրոստացիկլինի սինթեզը մի քանի ժամվա ընթացքում՝ շնորհիվ այս ֆերմենտի վերականգնման կամ ՑՕԳ – 2 ֆերմենտի հաշվին:

Քանի որ թրոմբոցիտների ՑՕԳ-1 ֆերմենտի զգայունությունը ասպիրինի նկատմամբ ավելի բարձր է քան էնդոթելի ՑՕԳ -1 ֆերմենտի զգայունությունը, ասպիրինը փոքր դեղաչափերով ցուցաբերում է գերազանցապես հակաագրեգացիոն ակտիվություն, քանի որ ազդում է միայն թրոմբոցիտար ՑՕԳ -1 ֆերմենտի վրա: Այդ իսկ պատճառով թրոմբոցիտների վրա ավելի ընտրողական և միայն հակաագրեգացիոն ազդեցություն ստանալու նպատակով ասպիրինը կիրառվում է փոքր դեղաչափերով /50-125 մգ/օրը/:

Ցիկլօքսիգենազային ճանապարհով արախիդոնաթթվի մետաբոլիզմի ընկճումը հանգեցնում է նրա կուտակման և մետաբոլիզմի շեղման դեպի լիպոօքսիգենազային ուղի: Արդյունքում շատանում է HPETE խտությունը /հիդրոքսիպերոքսիէյկոզոտետրայենաթթու/, որն նույնպես օժտված է հակաագրեգացիոն հատկությամբ և նպաստում է պրոստացիկլինին համանման մետաբոլիտի սինթեզին:

Ասպիրինը հանդիսանում է նաև վիտամին K-ի ներհակորդ, լյարդում խափանում է վիտամին K-կախյալ արյան մակարդիչ գործոնների ակտիվացումը (II, VII, IX, X):

Մյուս ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցները նույնպես պաշարում են ՑՕԳ ֆերմենտը, սակայն նրանց ընկճող ազդեցությունը կրում է դարձելի և կարճատև բնույթ /ֆերմենտը չեն ենթարկում ացետիլացման/, այդ իսկ պատճառով թրոմբագոյացման ընկճման համար հազվադեպ են կիրառվում:

Տրիֆլուզալ`

1. ընտրողաբար պաշարում է թրոմբոցիտների ՑՕԳ-1 ֆերմենտը և չի ազդում էնդոթելի ՑՕԳ ֆերմենտի վրա,
2. ընկճում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը և բարձրացնում ցԱՄՖ խտությունը,
3. շատացնում է NO քանակությունը,
4. կենսաձևափոխման արդյունքում առաջացնում է ակտիվ մետաբոլիտ, որն նույնպես օժտված է հակաագրեգացիոն հատկությամբ:

Ինդոբուֆեն դարձելի կերպով պաշարում է թրոմբոցիտների ՑՕԳ-1 ֆերմենտը, դեղի դադարեցումից հետո թրոմբոցիտների ֆունկցիան վերականգնվում է 24ժամ անց:

Թրոմբոքսանսինթետազի ընկճողներ

Այս խմբին են պատկանում **դազոքսիբենը, պիրմագրելը**, որոնք ընտրողաբար պաշարում են թրոմբոքսանի սինթեզը: Ընկճելով մետաբոլիզմի թրոմբոքսանային ուղին, նպաստում են այլ միացությունների կուտակմանը, ինչպիսիք են` Pgl2, որն նույնպես նպաստում է հակաագրեգացիոն էֆեկտի զարգացմանը, սակայն կուտակվում են նաև ցիկլիկ էնդոպերօքսիդներ /PcH2/, որոնք թրոմբոքսանային ընկալիչների նկատմամբ ունեն համակորդային ազդեցություն, խթանում են թրոմբոցիտների ագրեգացիան և նվազեցնում են այս դեղերի հակաագրեգացիոն ազդեցությունը: Այդ իսկ պատճառով այս դեղամիջոցները չեն ստացել լայն կիրառում:

Թրոմբոքսանային ընկալիչները պաշարող դեղեր (Daltroban)

Այս խմբի դեղամիջոցները պաշարում են թրոմբոքսանային ընկալիչները և չեն ազդում TxA_2 և պրոստագլանդինների սինթեզի վրա: Այս դեղամիջոցները չեն ստացել լայն կիրառում, քանի որ ունեն ցածր արդյունավետություն, կարճատև ազդեցություն և զգալի կողմնակի էֆեկտներ:

Խառը ազդեցության դեղամիջոցներ

Ռիդոգրել և պիկոտամիդ պաշարում են թրոմբոքսանսինթետազ ֆերմենտը և TxA_2 ընկալիչները: Այս դեղերի մեծամասնությունը դեռևս գտնվում է փորձարարական շրջանում:

ԱԿՖ ընկալիչների պաշարիչներ

Այս դեղամիջոցները հանդիսանում են թիենոպիրիդինի ածանցյալներ, պաշարում են ԱԿՖ-ի $\text{P}_{2Y}/\text{P}_{2Y12}$ տարրատեսակի ընկալիչները, որի արդյունքում ընկճում են ԱԿՖ-խթանվող թրոմբոցիտների ագրեգացիան, քանի որ`

1. ընկճում են թրոմբոցիտների վրա ԱԿՖ-ի, կոլագենի, թրոմբինի, սերոտոնինի, ադրենալինի ակտիվացնող ազդեցությունը,
2. վերացնում են ԱԿՖ-ի ընկճող ազդեցությունը ադենիլատցիկլազայի վրա, որն հանգեցնում է gMP սինթեզի շատացման:
3. նվազեցնում են թրոմբոցիտների GP IIb/IIIa ընկալիչների էքսպրեսիան,
4. ընկճում են ֆոսֆոլիպազ C ֆերմենտը, հետևապես նվազեցնում են ներջային Ca^{2+} իոնների խտությունը:

Վերոհիշյալ մեխանիզմների շնորհիվ զգալիորեն նվազում է թրոմբոցիտների աճակցումը և ագրեգացիան:

Տիկլոպիդինը բացի վերոհիշյալ ազդեցություններից բարելավում է էրիթրոցիտների էլաստիկությունը, նվազեցնում է արյան մածուցիկու-

թյունը, անոթների լուսանցքում ընկճում է հարթ մկանային բջիջների պրոլիֆերացիան:

Նրա ազդեցությունը սկսում է ընդունումից 24-48 ժամ անց, առավելագույնին է հասնում 3 - 5 օր անց և պահպանվում է բուժումը դադարեցնելուց 3 օր անց: Ազդեցության երկարատևությունը պայմանավորված է ակտիվ մետաբոլիտների առաջացմամբ: Դեղի դադարեցումից հետո ԱԿՖ-ով խթանված թրոմբոցիտների ագրեգացիոն հատկությունը վերականգնվում է ելակետային մակարդակի 4-8 օր անց:

Կլոպիդոգրել հակաագրեգացիոն ակտիվությունը գերազանցում է տիկլոպիդինին 6 անգամով, հանդիսանում է նախադեղ, լյարդի 1A ցիտոքրոմ P-450-ի մասնակցությամբ վերածվում է ակտիվ մետաբոլիտի, որն անվերադարձ կերպով պաշարում է ԱԿՖ-ի ընկալիչները: Ազդեցությունը հասունանում է ընդունումից 2 ժամ անց, առավելագույն ազդեցությունը զարգանում է 4-7 օր անց և պահպանվում է թրոմբոցիտների տվյալ սերնդի ամբողջ կենսական շրջանի ընթացքում /7-10 օր/: Ի տարբերություն տիկլոպիդինի կլոպիդոգրելը ավելի հազվադեպ է առաջացնում կողմնակի էֆեկտներ:

Սրտամկանի ինֆարկտի կամ իշեմիկ ինսուլտների երկրորդային թրոմբագոյացման կանխման հարցում ԱԿՖ ընկալիչների պաշարիչները ասպիրինից ավելի արդյունավետ են, բացի այդ այս երկու դեղամիջոցների կիրառումը հանգեցնում է հակաագրեգացիոն ազդեցության պոտենցման, ինչն բազմաթիվ հետազոտություններում բերում է մահացության ցուցանիշի էլ ավելի նվազման:

Ֆիրբինոգենային GP IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչներ

GP IIb/IIIa ընկալիչների էքսպրեսիան ի հայտ է գալիս թրոմբոցիտների ագրեգացիայի տարբեր արտաքին և ներքին գործոնների ազդեցությամբ: Այս խմբի դեղերը պաշարելով GP IIb/IIIa ընկալիչները, խաթարում են այնպիսի աճակցման և ագրեգացիայի գործոնների

միացումը այս ընկալիչների հետ, ինչպիսիք են՝ ֆիբրինոգենը, վիտրոնեկտինը, ֆիբրոնեկտինը, Վիլլերրանդի գործոնը, ցուցաբերում են ուժեղ հակաագրեգացիոն ակտիվություն: GP IIb/IIIa ընկալիչների պաշարիչները ըստ քիմիական կառուցվածքի դասակարգվում են՝

1. Մոնոկլոնալ հակամարմիններ _ արցիքսիմաբ,
2. Սինթետիկ պեպտիդներ _ էպտիֆիբատիդ,
3. Սինթետիկ ոչ պեպտիդային միացություններ _ թիրոֆիբան:

Արցիքսիմաբ - հանդիսանում է գլիկոպրոտեինային GP IIb/IIIa ընկալիչների նկատմամբ հակամարմինների Fab-ֆրագմենտ: Պարունակում է արգինին – գլիցին – ասպարագին ամինաթթվային հաջորդականությունը, որն անվերադարձ և արագ կերպով պաշարում է թրոմբոցիտների GP IIb/IIIa ընկալիչները:

էպտիֆիբատիդ և թիրոֆիբան դարձելի կերպով պաշարում են GP IIb/IIIa ընկալիչները: Այս դեղերին բնորոշ է արագ և կարճատև հակաագրեգացիոն ազդեցություն, ինչպես նաև իմունաժին հատկության բացակայություն:

Ստեղծվել են նաև ֆիբրինոգենային GP IIb/IIIa ընկալիչների այնպիսի պաշարիչներ, որոնք կարելի է կիրառել նաև մարսողական ճանապարհով՝ օրբոֆիբան, քսենիլոֆիբան և այլն:

Հիմնականում կիրառվում են սրտամկանի ինֆարկտի կամ պսակային անգիոպլաստիկայի դեպքում՝ երկրորդային թրոմբագոյացման կանխման նպատակով: Կարող են կիրառվել նաև ասպիրինի և հեպարինի հետ կոմբինացված:

Տարբեր մեխանիզմով ազդող դեղեր, որոնք ի վերջո հանգեցնում են ընդերածին հակաագրեգանտների ակտիվության բարձրացման

Թրոմբոցիտների ագեգացիայի ամենահզոր ընդերածին ընկճողն է հանդիսանում պրոստացիկլինը: Այն հիմնականում սինթեզվում է

էնդոթելի կողմից, փոխազդելով համապատասխան ընկալիչների հետ, ակտիվացնում է ադենիլատցիլազ ֆերմենտը և շատացնում բջջի ներսում ցԱՄՖ-ի քանակությունը, խանգարվում է ներբջջային դեպոններից Ca^{2+} իոնների ձերբազատումը և շատանում նրա կուտակումը, որի արդյունքում նվազում է ֆոսֆոլիպազ C-ի և A_2 -ի ակտիվությունը, ինչպես նաև թրոմբոցիտների աճակցումը, ակտիվացումը և ագրեգացիան: Պրոստացիկլինը լայնացնում է նաև անոթները և կարող է բերել հիպոտենզիաների զարգացման:

Պրոստացիկլինի դեղամիջոցները, օր` **էպոպրոստենոլ**, չստացան լայն կիրառում, քանի որ ունեն կիսատրոհման կարճ ժամանակ - $T_{1/2} = 3$ ր: Օգտագործվում են հեմոդիալիզի ժամանակ` դիալիզային թաղանթի մակերեսին թրոմբոցիտների աճակցումը ընկճելու նպատակով, ինչպես նաև կիրառվում են հեմոսորբցիայի և էքստրակորպորալ արյունաշրջանառության ժամանակ, որոշ դեպքերում թոքային հիպերտենզիայի, ինչպես նաև երկարատև ներերակային կաթիլային ներմուծումների ձևով` ստորին վերջույթների անոթների տարբեր ախտահարումների ժամանակ:

Կարբացիկլին, նույնպես հանդիսանում է պրոստացիկլինի ածանցյալ, բայց ավելի երկարատև ազդեցության տևողությամբ` $T_{1/2} = 10-15$ ր:

Դիպիրիդամոլ – անոթալայնիչ է և հակաագրեգանտ, ունի նաև իմունոխթանիչ ազդեցություն: Հակաագրեգացիոն ազդեցության մեխանիզմներին են պատկանում`

1. ներբջջային ցԱՄՖ-ի քանակության շատացում, քանի որ`
 - ընկճում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը /որն նորմալում քայքայում է ցիկլիկ նուկլեոտիդները/,
 - բարձրացնում է արյան մեջ ադենոզինի խտությունը, քանի որ ընկճում է ադենոզինի հետադարձ զավթումը և էրիթրոցիտների, էնդոթելիոցիտների ադենոզինդեզամինազ ֆերմենտը:

Ադենոզինը փոխազդում է համապատասխան A_2 ընկալիչների հետ և ակտիվացնում թրոմբոցիտների ադենիլատցիկլազ ֆերմենտը:

2. Էնդոթելից պրոստացիկլինի ձերբազատման խթանում:

Քանի որ դիպիրիդամոլը մոնոթերապիայի դեպքում չի ցուցաբերում արտահայտված հակաագրեգացիոն ազդեցություն, սովորաբար զուգակցվում է անուղղակի հակամակարոդիչների /վարֆարին/ կամ ասպիրինի հետ /օր` սրտի փականների պրոտեզավորման դեպքում թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխման նպատակով/: Դիպիրիդամոլը հանդիսանում է նաև անոթալայնիչ դեղամիջոց, սակայն պսակաձև անոթների աթերոսկլերոտիկ ախտահարման դեպքում կարող է հրահրել ստենոկարդիայի գրոհների զարգացումը; Այս դեպքում դիտվում է «պսակաձև անոթների թալանման» համախտանիշը, այսինքն առողջ անոթների լայնացման հետևանքով արյունը գերազանցապես ուղվում է դեպի սրտամկանի առողջ հատվածներ, իսկ իշեմիկ օջախը, որն ունի ախտահարված անոթներ /ուճակ չեն լայնանալու/, սկսում է ստանալ արյան ավելի քիչ քանակություն:

Ցիլոստազոլ նույապես ընկճում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը, լայնացնում է անոթները և ընկճում թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Օգտագործվում է «ընդմիջվող կաղության» բուժման նպատակով:

Պենտոքսիֆիլին`

1. ընկճում է ֆոսֆոդիէսթերազ ֆերմենտը, որի արդյունքում բջջի ներսում բարձրանում է ցԱՄՖ խտությունը,
2. էնդոթելից խթանում է պրոստացիկլինի ձերբազատումը,
3. շատացնում է հյուսվածքային պլազմինոգենը ակտիվացնող գործոնի քանակությունը,
4. նվազեցնում է ֆիբրինոգենի քանակությունը,

5. բարելավում է էրիթրոցիտների էլաստիկությունը, քանի որ ակտիվացնում է գլիկոլիզը և նրանցում շատացնում է էլաստիկության գործոնները՝ ԱԵՖ, դիֆոսֆոգլիցերատ, որը նվազեցնում է էրիթրոցիտների բջջային կմախքի բաղադրամաս՝ սպեկտրինի խնամակցությունը ակտին սպիտակուցի նկատմամբ: Իսկ էրիթրոցիտների էլաստիկությունը հատկապես կարևոր է մազանոթներով նրանց անցման դեպքում, երբ էրիթրոցիտների տրամաչափերը շնորհիվ էլաստիկության պետք է փոքրանան և հավասարվեն մազանոթների տրամաչափին,

6. կանխում են էրիթրոցիտների կողմից K^+ իոնների կորուստը, որի արդյունքում նրանք դառնում են ավելի կայուն հեմոլիզի նկատմամբ:

Արյան ռեոլոգիական հատկությունները բարելավվում են 2 - 4 շաբաթ անց, քանի որ պենտոքսիֆիլինը չի ազդում շրջանառող էրիթրոցիտների վրա, այլ ոսկրածուծում ազդում է էրթրոպոեզի վրա: Լյարդում առաջացնում է ակտիվ մետաբոլիտ, որը նույնպես օժտված է հակաազրեզացիոն ակտիվությամբ:

Չակաագրեզացիոն դեղերի կիրառումը

Չակաագրեզացիոն դեղերից ամենահաճախակի կիրառվող դեղերին է պատկանում ասպիրինը, իսկ մյուս դեղամիջոցները, ինչպիսիք են դիպիրիդամոլը կամ կլոպիդոգրելը կիրառվում են ասպիրինի հետ համակցված՝ հակաազրեզացիոն ազդեցությունը պոտենցելու նպատակով կամ այն դեպքում երբ կա ասպիրինի նկատմամբ անտանելիություն:

Չիննականում կիրառվում են թրոմբազոյացման կանխման նպատակով, հետևյալ դեպքերում՝

- սրտամկանի սուր ինֆարկտ,
- սրտամկանի ինֆարկտի երկրորդային կանխարգելում,
- ստորին վերջույթների խցանող աթերոսկլերոզ,

- աորտա - կորոնարային շունտավորում կամ սրտի փականների պրոտեզավորում,
- անկայուն և կայուն ստենոկարդիա,
- իշեմիկ ինսուլտ կամ ուղեղի անցողիկ իշեմիկ գրոհներ,
- նախասրտերի ֆիբրիլյացիա /եթե հակամակարդիչները հակացուցված են/,
- հենոդիալիզ, հեմոսորբցիա /էպոպրոստենոլ/:

Չակացուցումները` թրոմբոցիտոպենիա, թրոմբոցիտոպաթիաներ, հեմոֆիլիա և արյունահոսության մեծ վտանգով ուղեկցվող այլ իրավիճակներ:

Կողմնակի ազդեցությունները

- ստամոքս-աղիքային, քթային, ուրոգենիտալ արյունահոսություններ,
- դիսպեպսիա,
- պեպտիկ խոցեր /ասպիրին, տիկլոպիդին/,
- թրոմբոցիտոպենիա, լեյկոպենիա,
- հեմոլիտիկ, ապլաստիկ, մակրոցիտար սակավարյունություն,
- ալերգիկ ռեակցիաներ,
- հիպոտոնիա, գլխապտույտներ, գլխացավ /դիպիրիդամոլ, պրոստացիկլինի դեղամիջոցներ/:

Չակամակարդիչներ

Այն դեղամիջոցները, որոնք ընկճում են երկրորդային կամ մակարդման հեմոստազը և հետևապես խափանում են ֆիբրինային թրոմբի առաջացումը կոչվում են հակամակարդիչներ /հակակոագուլյանտներ/:

Հակամակարդիչները բաժանվում են երկու խմբի՝

1. Ուղղակի հակամակարդիչներ /ապասկտիվացնում են արյան մեջ շրջանառող մակարդման գործոնները, այդ իսկ պատճառով գործում են ինչպես in vivo, այնպես էլ in vitro պայմաններում:

Հակաթրոմբին III – կախյալ՝

I սերունդ - *Heparin*

II սերունդ - ցածրամոլեկուլյար հեպարիններ *Logiparin, Enoxaparin, Fraxiparin, Dalteparin, Klivarin*

Հակաթրոմբին III - անկախ՝

Թրոմբինի ուղղակի ընկճողներ - *Hirudin, Lepirudin, Argatroban, Ximelagatran*

2. Անուղղակի հակամակարդիչներ /հանդիսանում են վիտամին K-ի ներհակորդներ, խաթարում են վիտամին K-կախյալ գործոնների ակտիվացումը լյարդում, այդ իսկ պատճառով գործում են միայն in vivo պայմաններում/՝

- 4-օքսիկոլմարինի ածանցյալներ – *Warfarin, Neodicumarin, Syncumar,*

- ինդանդիոնի ածանցյալներ – *Phenyline:*

Ուղղակի հակամակարդիչներ

Heparin հայտնաբերվել է 1916թ բժիշկ – ուսանողի կողմից, երբ նա փորձում էր ուսումնասիրել նախամակարդիչ մի նյութ, որն անջատում էր լյարդից, իսկ այս նյութի փոխարեն հայտնաբերել է ֆոսֆոլիպիդային ծագման մեկ այլ նյութ, որն նույնպես օժտված է հակամակարդիչ ազդեցությամբ: Հետագայում այն անվանվել է հեպարին, քանի որ անջատվել է լյարդից:

Հեպարինը պատկանում է սուլֆատացված գլիկոզամնոգլիկանների ընտանիքին /մուկոպոլիսախարիդների/: Պարարտ բջիջների

հատիկներում կուտակվում է հիստամինի հետ միասին: Իր մակաերեսին կրում է ուժեղ բացասական լիցք, որն պայմանավորված է իր կառուցվածքում եթերասուլֆատային խմբի առկայությամբ:

Չեպարինի դեղամիջոցները ստանում են խոշոր եղջերավոր անասունների թոքերից կամ խոզերի աղիներից: Չեպարինը կիրառվում է նատրիումական կամ կալիցումական աղերի ձևով:

Կլիկնիկայում կիրառվում են բարձրամոլեկուլյար կամ ոչ ֆրակցիոն հեպարինը, որի մոլեկուլյար զանգվածը կազմում է 10-16կԴ և ցածրամոլեկուլյար կամ ֆրակցիոն հեպարինները /*Logiparin, Enoxaparin, Fraxiparin, Dalteparin, Klivarin*/, որի մոլեկուլյար կշիռը կազմում է 2,5-8 կԴև ստացվում է բարձրամոլեկուլյար հեպարինի ֆերմենտատիվ դեպոլիմերիզացման ճանապարհով:

Ֆրակցիոն հեպարինները հանդիսանում են երկրորդ սերնդի հեպարիններ և տարբերվում են բարձրամոլեկուլյար հեպարիններից հետևյալ հատկանիշներով`

1. չեն ազդում թրոմբինի վրա,
2. օժտված են ավելի բարձր կենսաապիտանելիությամբ, որն հավասարվում է 100% (մ/մ և ե/մ ներմուծման դեպքում), մինչդեռ հեպարինի կենսաապիտանելիությունը կազմում է 30%,
3. ունեն ազդեցության ավելի երկարատև տևողություն` ե/մ նշանակման դեպքում կիրառվում են օրը 1-2 անգամ, մինչդեռ հեպարինը` 4-6 անգամ,
4. ավելի լավ են հափշտակվում էնդոթելիալ և ռետիկուլոէնդոթելիալ համակարգի բջիջների կողմից, կուտակվում են լյարդում և փայծաղում, որն նույնպես ապահովում է ազդեցության երկարատևությունը,
5. օժտված են ավելի բարձր թերապևտիկ արդյունավետությամբ, չնայած այն հանգամանքին, որ չեն ազդում թրոմբինի վրա

/օրեկան 1-2 անգամ կիրառման դեպքում բերում են արյան մակարդեղիության ավելի արտահայտված նվազման, քանս թե հեպարինի օրեկան 4-6 անգամվա կիրառումը/,

6. թափանցում են ընկերքային պատնեշով և կրծքի կաթ, այդ իսկ պատճառով հղիներին նշանակվում է բարձրամոլեկուլյար հեպարինը, քանի որ օժտված է մեծ չափսերով և ընկերքային պատնեշով չի թափանցում,

7. հազվադեպ են առաջացնում արյունահոսություններ,

8. չեն առաջացնում II-րդ տեսակի թրոմբոցիտոպենիա, քանի որ ցածրամոլեկուլյար հեպարինների նկատմամբ չեն առաջանում հակամարմիններ:

Չեպարինի էֆեկտներին են պատկանում`

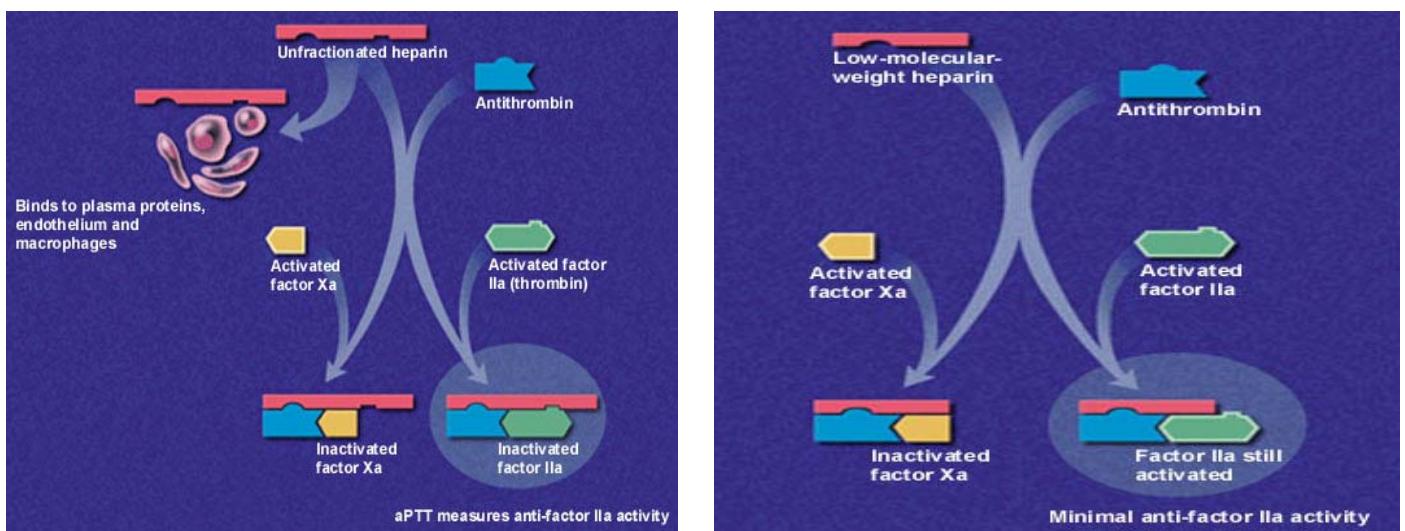
1. **Հակամակարդիչ**, որի մեխանիզմներին են պատկանում`

Չեպարինը հանդիսանում է ֆիզիոլոգիական հակամակարդիչ հակաթրոմբին III-ի կոֆակտոր, որն սինթեզվում է լյարդում, այնուհետև շրջանառում համակարգային արյունահոսքում: Իր պենտաշաքարային կենտրոնով միանում է հակաթրոմբին III-ի կատիոնային կենտրոնի հետ, հանգեցնում նրա կոնֆորմացիոն փոփոխությունների, որի արդյունքում հակաթրոմբին III-ը ակտիվանում է և 1000-2000 անգամով հեշտանում է նրա միացումը որոշակի պրոտեազների` մակարդման գործոնների հետ, որի հետևանքով այս գործոնները ինակտիվանում են: Ինակտիվանում են միայն սերինային պրոտեազները` *XIIa, XIa, Xa, IXa և IIa* գործոնները, ինչպես նաև կալիկրեինը: Փաստորեն հեպարինը խաթարում է մակարդման հեմոստազի ներքին և ընդհանուր ուղիները, բացի այդ ապաակտիվանում է նաև թրոմբինը:

Թրոմբինի ապաակտիվացման համար հեպարինը պետք է միանա և հակաթրոմբին III-ի, և թրոմբինի հետ և առաջացնի հեպարին – հակաթրոմբին III-թրոմբին կոմպլեքսը, ինչը կարող է իրագործել միայն

հեպարինը, քանի որ օժտված է մոլեկուլի մեծ չափսով: Իսկ *Xa* գործոնի ընկճման համար /ինչպես նաև *XIIa*, *XIa* և *IXa* գործոնները/ բավարար է հեպարինի միացումը միայն հակաթրոմբին III-ի հետ:

Այդ իսկ պատճառով ցածրամոլեկուլյար հեպարինները հեշտությամբ են ապաստիվացնում *Xa* գործոնը և գործնականորեն չեն ազդում թրոմբինի վրա, քանի որ ունեն փոքր մոլեկուլ, հետևապես միաժամանակ չեն կարող կապվել և հակաթրոմբին III – ի, և թրոմբինի հետ: Նայիր նկար 2:



Հեպարինը, հակաթրոմբին III-ի հետ առաջացնելով կոմպլեքս, և հեշտացնելով նրա միացումը պրոտեազների հետ, չի ենթարկվում ճեղքման: Հակաթրոմբին III-պրոտեազ կոմպլեքսի գոյացումից հետո, հեպարինը անջատվում է այս կոմպլեքսից՝ անփոփոխ վիճակում և կարող է օգտագործվել նոր հակաթրոմբին III-ի ակտիվացման համար:

2. Հակաագրեգացիոն ազդեցություն: Անոթների էնդոթելի և թրոմբոցիտների հեպարիտինային ընկալիչների հետ միանալով, ադսորբվում են և նրանց մակերեսին ստեղծում բացասական լիցքավորում: Բացասական լիցքերի վանման հետևանքով

խաթարվում է թրոմբոցիտների աճակցումը և ագրեգացիան, ինչպես նաև ագրեգացիոն գործոնների ձերբազատումը:

3. **Ֆիբրինոլիտիկ ազդեցություն:** Չեպարինը հակապլազմինի հետ առաջացնում է կոմպլեքս և ակտիվացնում ֆիբրինոլիզային համակարգը:
4. **Հակաաթերոգեն ազդեցություն:** Պայմանավորված է լիպոպրոտեին-լիպազ ֆերմենտի ակտիվացումով, որն քայքայում է տրիգլիցերիդները՝ գլիցերոլի և ազատ ճարպաթթուների առաջացումով: Այս ազդեցությունը ի հայտ է գալիս հեպարինի հակամակարդիչ դեղաչափերից ավելի փոքր դեղաչափերով կիրառման դեպքում: Չեպարինի կիրառման կտրուկ դադարեցումը կարող է հանգեցնել արտահայտված գերլիպիդեմիայի զարգացման:
5. **Իմունաճնշիչ ազդեցություն:** Խաթարում է T- և B - լիմֆոցիտների համագործակցությունը, և ընկճում է կոմպլեմենտի համակարգը:
6. **Հիստամինի կապում և հիստամինազի ակտիվացում**
7. **Անոթների թափանցելիության նվազեցում /հիալուրոնիդազի ընկճում/**
8. **Ալդոստերոնի գերարտադրության ընկճում:**

Կիրառման ցուցումները՝

1. ՏՆՄ /տարածուն ներանոթային մակարդում/ – համախտանիշ,
2. ստենոկարդիայով և սրտամկանի ինֆարկտով, շողացող առիթմիայով, սրտի փականների պրոտեզավորումով հիվանդների մոտ երակային թրոմբոզների և էմբոլիաների կանխում,
3. էքստրակորպորալ հեմոդիալիզ և հեմոսորբցիա,
4. թարախային մեմինգիտ: Այս դեպքում ողնուղեղային հեղուկում նվազում է հեպարինի խտությունը և բարձրանում է սպիտակուցների, սերոտոնինի և տարբեր ֆերմենտների մակադակը, որոնք հանգեցնում են թաղանթներում մեռուկային

փոփոխությունների և ուղեղի անոթներում թրոմբերի առաջացման: Հեպարինի էնդոլյունբալ ներմուծումը կապում և ապասկտիվացնում է այս ֆերմենտները,

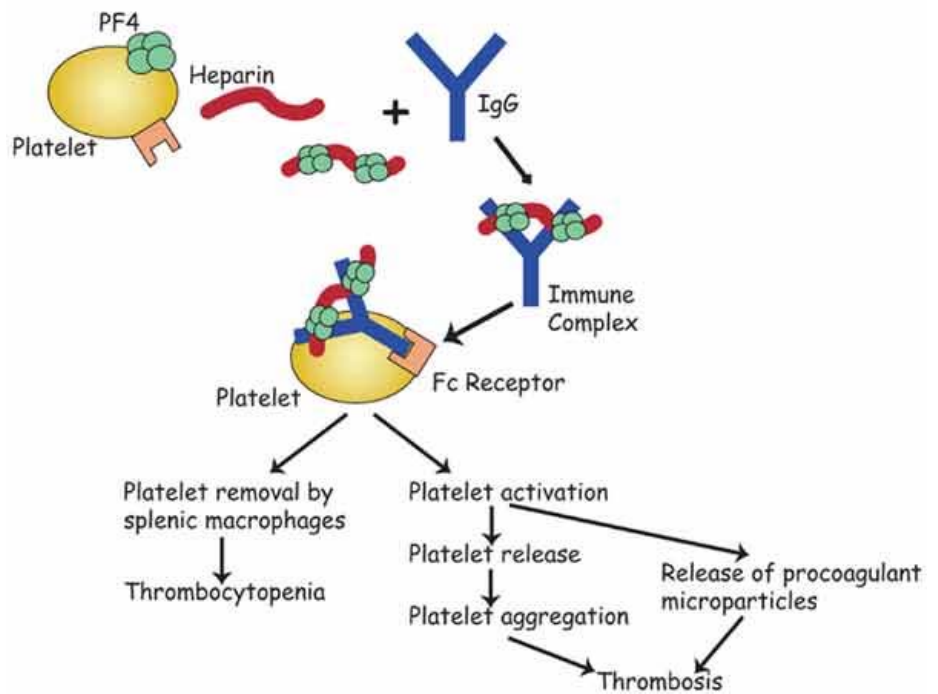
5. ռևմատիզմի, հիպերալդոստերոնիզմի, սուր նեֆրիտների, բրոնխիալ ասթմայի համակցված բուժում:

Հեպարինի կիրառման դադարեցումը պետք է իրականացնել աստիճանաբար և բուժումը պետք է շարունակել անուղղակի հակամակարդիչներով, որոնց ընդունումը պետք է շարունակվի մինչև 3-4 շաբաթ: Սովորաբար բարձրամոլեկուլյար հեպարինը կիրառվում է հիվանդությունների սուր փուլերում՝ ստացիոնար պայմաններում, արյան մակարդեղիության ցուցանիշների պարտադիր հսկողությամբ: Իսկ ցածրամոլեկուլյար հեպարինները կարող են կիրառվել ինչպես կարճատև՝ 6 շաբ. – 6 ամիս, այնպես էլ երկարատև բուժման նպատակով, քանի որ ապահովում են մշտական և կանխատեսելի հակամակարդիչ ազդեցություն, և խիստ լաբորատոր հսկողություն չեն պահանջում:

Հեպարինը օժտված է փոքր թերապևտիկ լայնությամբ և կարող է հանգեցնել հետևյալ կողմնակի էֆեկտների առաջացմանը՝

1. Արյունահոսություններ, ծագում են հեպարինի գերդեղաչափման կամ նրա նկատմամբ գերզգայունության դեպքում: Այս դեպքում կիրառում են հեպարինի ներհակորդ՝ պրոտամինի սուլֆատը կամ քլորիդը /յուրաքանչյուր 100 ED հեպարինին 1մգ պրոտամին/: Պրոտամինը ներ է մուծվում դանդաղ ն/ե, սակայն կարող է հրահրել ալերգիկ ռեակցիաների և թոքային գերճնշման և աջ փորոքային անբավարարության առաջացումը /թոքային անոթներում հեպարին – պրոտամին կոմպլեքսի առաջացումը նպաստում TxA₂-ի ձերբազատումը/:

2. Թրոմբոզ, հանդիսանում է բավականին վտանգավոր կողմնակի ազդեցություն, որն հանգեցնում է պսակաձև, երիկամային, թոքային և այլ անոթների թրոմբոտնբոլիկ բարդությունների առաջացման: Պայմանավորված է հեպարին – խթանված թրոմբոցիտոպենիաների առաջացմամբ, տարբերում են թրոմբոցիտոպենիաների երկու տարրատեսակ՝



անցողիկ, չափավոր թրոմբոցիտոպենիա /ի հայտ է գալիս բուժման 2-14 օրը, անհետանում է առանց որևէ միջամտությունների իրականացման, նույնիսկ հեպարինով շարունակական բուժման դեպքում/ և երկրորդ տեսակի թրոմբոցիտոպենիա հանդիսանում է վտանգավոր և ծանր վիճակ, պայմանավորված է հեպարին – թրոմբոցիտար կոմպլեքսի նկատմամբ IgG և IgM դասի հակամարմինների առաջացմամբ / չորրորդ՝ հակահեպարինային գործոն/:

Շրջանառող ինունային կոմպլեքսները կապվում են շրջանառող թրոմբոցիտների FcγIIa ընկալիչների հետ, հանգեցնում է չորրորդ գործոնի ավելի շատ ձերբազատման, թրոմբինի առաջացման, թրոմբոցիտների ագրեգացիայի և նրանց քայքայման և հետագա թրոմբոցիտոպենիայի զարգացման: Հակամարմինները միանում են նաև թրոմբոցիտար չորրորդ գործոնի հետ, որոնք միացած են էնդոթելիալ բջիջների գլիկոզամինոգլիկանների հետ՝ հանգեցնելով անոթների պատերի վնասման, թրոմբոզի և տարածուն ներանոթային մակարդման

զարգացման: Նմանատիպ հիվանդների մոտ մանր անոթների թրոմբոզի պատճառով արդեն 1-2 օր անց ի հայտ են գալիս որովայնի և մեջքի ստորին հատվածներում ցավեր: Ցածրամուլեկուլյար հեպարինները ավելի հազվադեպ են առաջացնում նմանատիպ կողմնակի ազդեցություն, քանի որ հազվադեպ են նպաստում հակամարմինների առաջացմանը: Նմանատիպ դեպքերում պետք է անմիջապես դադարեցնել հեպարինի կիրառումը, ինչպես նաև նշանակել այլ հակամակարդիչներ, օր` լեպիիրուդին: Անուղղակի հակամակարդիչների նշանակումը այս դեպքում ցանկալի չէ, քանի որ կարող են խթանել արդեն իսկ առկա ինուլնաբանական գործընթացը:

Թրոմբագոյացումը կարող է պայմանավորված լինել նաև արյան հակաթրոմբին III-ի սպառումով, այդ իսկ պատճառով հեպարինի երկարատև կիրառման դեպքում խորհուրդ է տրվում կիրառել թարմ սառեցված պլազմա, ավելի հազվադեպ` ալբումին, որն պարունակում է հակաթրոմբին III:

3. Օստոպորոզ և փափուկ հյուսվածքների կալցիֆիկացիա, պայմանավորված է հեպարինի և ճարպաթթուների հետ կալցիումական իոնների միացմամբ, որոնք առաջանում են լիպոպրոտեինլիպազի ազդեցությամբ և պարարտ հորմոնի ակտիվացմամբ: Այս բարդությունը հիմնականում առաջանում է հեպարինով երկարատև բուժման ժամանակ /ճամիս անց կամ ավել/

4. Տեղային, հազվադեպ տարածուն ալոպեցիա /մազաթափություն/

5. Ռեթրոմբոզ, զարգանում է հեպարինի կիրառման կտրուկ դադարեցման դեպքում, այդ իսկ պատճառով հեպարինով բուժումը պետք է դադարեցնել աստիճանաբար` անուղղակի հակամակարդիչների կիրառման ֆոնի վրա, աստիճանաբար նվազեցնելով հեպարինի դեղաչափը

6. Ալերգիկ ռեակցիաներ
7. Դիսպեպտիկ երևույթներ
8. Հիպոալդոստերոնիզմ, որն նպաստում է հիպոկալիեմիայի զարգացման:

Hirudin, Lepirudin, Argatroban, Ximelagatran – հանդիսանում են հակաթրոմբին III-անկախ, թրոմբինի ուղղակի ընկճողներ: Նրանք չեզոքացնում են թրոմբինը՝ պաշարելով վերջինիս ակտիվ և/կամ կատալիտիկ կենտրոնները:

Hirudin – հանդիսանում է տզրուկների թքի մեջ պարունակվող պոլիպեպտիդը /*Herudo medicinalis*/, որի մոլեկուլյար կշիռը կազմում է 7kDa: Գոյություն ունի նաև հիրուդինի ռեկոմբինանտային տարրատեսակը, որը ստացվում է խմորասնկերի գաղութային բջիջներից՝ **լեպիիրուդին** ավելի արդյունավետ, ընտրողական և անդարձելի կերպով ընկճում է թրոմբինը, չի ազդում մակարդման այլ գործոնների վրա: Չեզոքացնում է թրոմբինի բոլոր էֆեկտները՝ ֆիբրինոգենից ֆիբրինի առաջացումը, V, VIII, XIII գործոնների ակտիվացումը, թրոմբոցիտների ագրեգացիան: Ազդեցությունը զարգանում է արագ, կարճատև է, սակայն երիկամների ախտահարումների դեպքում հնարավոր է ազդեցության երկարում և դեղի կուտակում:

Argatroban – հանդիսանում է թրոմբինի սինթետիկ և ուղղակի ընկճող, դարձելի կերպով կապվում է թրոմբինի կատալիտիկ կենտրոնի հետ և ընկճում է նրա պրոկոագուլյանտ և թրոմբախթանիչ ազդեցությունը: Ակտիվ է ինչպես ազատ, այնպես էլ թրոմբին կազմի մեջ մտնող թրոմբինային ֆրակցիաների նկատմամբ: Հակամակարդիչ ազդեցությունը ի հայտ է գալիս ն/ե ինֆուզիայի առաջին վայրկյաններից իսկ սկսած: Հեռացումը իրականանում է լյարդով, այդ իսկ պատճառով զգուշությամբ է կիրառվում այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն լյարդ ախտահարումներ:

Ximelagatran - թրոմբինի ուղղակի ընկճողներից միակ դեղամիջոցն է, որն նշանակվում է մարսողական ճանապարհով: Ցուցաբերում է կայուն, արագ հակամակարդիչ ազդեցություն, չի պահանջում հսկողություն: Չեպարին – խթանված թրոմբոցիտոպենիաների դեպքում թրոմբինի ուղղակի ընկճողները հանդիսանում են ալտերնատիվ հակամակարդիչներ:

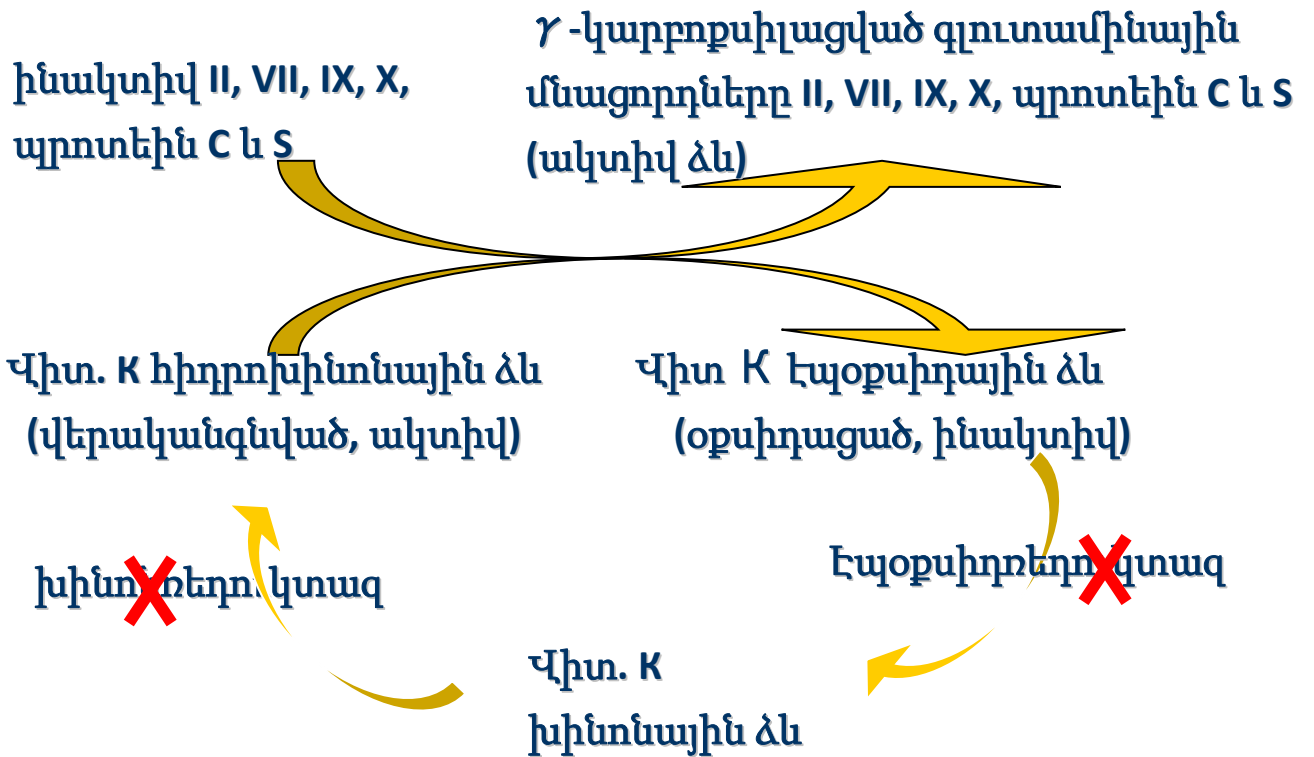
Անուղղակի հակամակարդիչներ

Չանդիսանում են վիտամին K_1 ներհակորդներ: Վիտամին K օրգանիզմում գոյություն ունի երեք ձևով՝ էպոքսիդային /օքսիդացած, ոչ ակտիվ/, քվինոնային և հիդրոքվինոնային /վերականգնած, ակտիվ/: Նշված հերթականությամբ այս ձևերի միմյանց վերափոխումը իրականանում է անընդհատ: Հիդրոքվինոնային ձևի՝ էպոքսիդային ձևի անցման ժամանակ ակտիվանում է հատուկ կարբոքսիլազը, որն կարբոքսիլացնում է գլյուտամինաթթվի մնացորդները, որոնք պարունակվում են II, VII, IX, X պրոտեազներում, ինչպես նաև ընդերածին հակամակարդիչ՝ սպիտակուցներ S և C-ում: Կարբոքսիլացումից հետո մակարդման և հակամակարդման համակարգի վերոհիշյալ գործոնները դառնում են ակտիվ:

Անուղղակի հակամակարդիչները պաշարում են էպոքսիռեդուկտազը և խաթարում են վիտամին K -ի ոչ ակտիվ էպոքսիդային ձևի անցումը ակտիվ՝ հիդրոքսիքվինոնինային ձևի: Իսկ հիդրոքսիքվինոնինային ձևի բացակայության պայմաններում II, VII, IX, X գործոնների և S- և C - սպիտակուցների ակտիվացումը տեղի չի ունենում: Բոլոր այս գործոնները մնում են ոչ ակտիվ, չնայած նրան, որ իրենց սինթեզը մնում է նորմալի սահմաններում:

Անուղղակի հակամակարդիչները գործում են միայն *in vivo* պայմաններում, քանի որ վիտամին K -ի ազդեցությամբ վերոհիշյալ

գործոնների ակտիվացումը տեղի է ունենում լյարդում: Արյան մեջ գտնվող գործոնների վրա ազդեցությունը բացակայում է:



Անուղղակի հակամակարդիչների կիրառմամբ հակամակարդիչ ազդեցությունը զարգանում է նշանակուծից ոչ թե անմիջապես հետո, այլ մի քանի օր անց: Այս ժամանակը անհրաժեշտ է նախքան դեղի նշանակումը լյարդի կողմից արդեն իսկ սինթեզված և արյան մեջ շրջանառող II, VII, IX, X գործոնների ակտիվ ֆրակցիաների ապաակտիվացան համար: Ազդեցության զարգացման արագությունը կախված է գործոնների կիսատրոհման ժամանակից: Այսպես VII գործոնի $T_{1/2}=6$ ժամ, իսկ IX, X II գործոնների համար՝ համապատասխանաբար 24, 40 և 60 ժամ, իսկ սպիտակուց C՝ 8 ժամ, սպիտակուց S՝ 30 ժամ:

Այս բոլոր դեղամիջոցները նշանակվում են մարսողական ճանապարհով, աղիներից լավ են ներծծվում /80-90%/: 90% - ով կապվում են արյան սպիտակուցների հետ, լյարդում ցիտոքրոմ P-450 մասնակցությամբ ենթարկվում են օքսիդացման՝ առաջացնելով ոչ ատիվ

մետաբոլիտներ, օրգանզիմից հեռանում են մեզի միջոցով, ունեն կուտակվելու հատկություն: Վարձարինի T1/2 կազմում է 32 ժամ, նեուդիկունարինի T1/2` 2ժամ, սինկունարի T1/2` 9ժամ:

Այս դեղամիջոցների նշանակման դեպքում պետք է հաշվի առնել այն գործոնների առկայությունը, որոնք կարող են պոտենցել անուղղակի հակամակարդիչների ազդեցությունը, այս գործոններին են պատկանում`

- լյարդի հիվանդությունները, որոնք հանգեցնում են մակարդման գործոնների անբավարար սինթեզի,

- արագացած մետաբոլիզմով ուղեկցվող իրավիճակներ` տենդ, թիրեոտոքսիկոզ, որոնք բերում են մակարդման գործոնների քայքայման:

Փոխազդեցությունը այլ դեղամիջոցների հետ

Անուղղակի հակամակարդիչների արդյունավետությունը բարձրացնող դեղամիջոցներ, որոնց թվին են պատկանում`

- դեղամիջոցներ, որոնք լյարդում ընկճում են դեղերի կենսաձևափոխումը` ցիմետիդին, իմիպրամին, լևոմիցետին, ցիպրոֆլոքսացին, մետրոնիդազոլ և այլն,

- թրոմբոցիտների ֆունկցիան ընկճող դեղամիջոցներ` ասպիրին և այլ ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցներ /ՈՍՀԴ/,

- դեղամիջոցներ, որոնք անուղղակի հակամակարդիչներին դուրս են մղում արյան սպիտակուցների հետ կապից և շատացնում նրանց ազատ ֆրակցիաների խտությունը` որոշ ՈՍՀԴ, մարսողական ճանապարհով կիրառվող հակադիաբետիկ միջոցներ, սուլֆանիլամիդներ,

- դեղամիջոցներ, որոնք ընկճում են վիտամին K-ի վերկանգնողական ռեակցիաները` ցեֆալոսպորիններ, ասպիրին,

- դեղամիջոցներ, որոնք նվազեցնում են հակաագրեգանտների ներծծումը` խոլեստիրամին:

Անուղղակի հակամակարդիչների արդյունավետությունը իջեցնող դեղամիջոցներ, որոնք թվին են պատկանում՝

- Երկրորդ միկրոսոմալ ֆերմենտները խթանող դեղամիջոցներ՝ ռիֆամպիցին, կարբամազեպին, բարբիտուրատներ, գրիզեոֆուլվին, որոնք արագացնում են հակամակարդիչների կենսաձևափոխման արագությունը,

- վիտամին K:

Անուղղակի հակամակարդիչների կողմնակի ազդեցությունները:

1. Արյունահոսություններ,

2. Փափուկ հյուսվածքների «կունարինային» մեռուկացում /հետույք, կաթնագեղձեր, այտեր/: Նրանց առաջացումը պայմանավորված է մազանոթներում և փոքր երակիկներում թրոմբոզների առաջացմամբ: Դեղերի կիրառման 4-10-րդ օրից սկսած ի հայտ են գալիս թրոմբոզներ, որոնք պայմանավորված են հակամակարդիչներ՝ սպիտակուց C և S - ի մակարդակի արագ նվազմամբ, մինչդեռ մյուս գործոնների կիսատրոհման ժամանակը ավելի երկար է: Այդ իսկ պատճառով շտապ դեպքերում համապատասխան հակամակարդիչ ազդեցություն ստանալու և կունարինային մեռուկներից խուսափելու նպատակով՝ անուղակի հակամակարդիչների հետ միաժամանակ նշանակում են նաև հեպարին: Արդեն իսկ առաջացած մեռուկների բուժման նպատակով իրականացնում են արյան թարմ սառեցված պլազմայի ներերակային ներմուծում՝ որն հարուստ է սպիտակուց C և S-ով,

3. Ռեթրոմբոզներ, որոնք ի հայտ են գալիս դեղի կտրուկ հանումից հետո,

4. Մաշկի գույնի փոփոխություններ, հատկապես ներբանային մակերեսի և ոտքի մատների /գերազանցում է ցիանոտիկ երանգավորումը/: Զարգանում է բուժման 3-8 շաբաթում՝

խոլեստերինային էմբոլների առաջացման հետևանքով, որոնք պոկվում են աթերոսկլերոտիկ վահանիկից: Գործընթացը դարձելի է,

5. Տերատոգեն ազդեցություն: Մարսողական ճանապարհով կիրառվող հակամակարոդիչները չպետք է կիրառվեն հղիության ընթացքում: Նրանք հեշտությամբ են ներթափանցում ընկերքային պատնեշով և կարող են առաջացնել պտղի հեմոռագիկ բնույթի խանգարումներ, բացի այդ կարող են ազդել նաև պտղի կարբոքսիգլյուտամատային մնացորդներ պարունակող սպիտակուցների վրա, որն էլ հանգեցնում է զարգացման լուրջ արատների առաջացման: Թափանցում են նաև կրծքի կաթ,

6. Երիկամների և լյարդի տոքսիկ ախտահարումներ,
7. Տարածուն մազաթափություն /դարձելի/,
8. Դիսպեպտիկ խանգարումներ,
9. Ալերգիկ ռեակցիաներ:

Կիրառման ցուցումները:

Երակային թրոմբոզների, թրոմբոֆլեբիտների բուժում և կանխում, թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխում՝ սրտամկան ինֆարկտի, իշեմիկ ինսուլտի և տարբեր օրգանների էմբոլիկ ախտահարումների դեպքում, հետվիրահատական շրջանում թրոմբազոյացումների կանխում:

Հակամակարոդիչների կիրառման հակացուցումները:

1. Հիվանդություններ, որոնց ընթացքում մեծ է արյունահոսությունների առաջացման հավանականությունը՝

- ստամոքսի, տասներկուատնյա աղու խոցային հիվանդություն, խոցային կոլիտ,
- հեմատուրիա, միզաքարային հիվանդություն՝ հեմատուրիայի հակվածությամբ,

- հենոռագիկ դիաթեզներ:
- 2. Հղիություն,
- 3. Լյարդի և երիկամների ֆունկցիայի ծանր ախտահարումներ:

Ֆիբրինոլիտիկներ

Ֆիբրինոլիտիկների ազդեցության սկզբունքը կայանում է նրանում, որ նրանք ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը՝ կատալիզում են նախորոդող պլազմինոգենից՝ պլազմինի առաջացումը:

Այս խմբի դեղամիջոցները ազդում են արդեն իսկ գոյացած թրոմբի վրա և քայքայում են ինչպես թրոմբոէմբոլիկ, այնպես էլ պաշտպանիչ հեմոստատիկ թրոմբերը:

Մակարդիչ հեմոստազի ակտիվացման դեպքում դիտվում է նաև ֆիբրինոլիտիկ համակարգի ակտիվացում՝ պլազմինոգենի տարբեր ընդերածին ակտիվացնող գործոնների ազդեցությամբ, ինչպիսիք են պլազմինոգենի հյուսվածքային ակտիվատորը, ուրոկինազը, կալիկրեինը, որոնց ակտիվությունը բարձրանում է ի պատասխան էնդոթելի, հյուսվածքների վնասման: Պլազմինոգենը տեղակայվում է թրոմբի ներսում՝ ֆիբրինային թելերի մակերեսին: Պլազմինոգենի ակտիվատորները ներթափանցում են թրոմբ և քայքայում են պլազմինոգենը՝ պլազմինի գոյացմամբ /սերինային պրոտեազ/, որը քայքայում է ոչ միայն ֆիբրինը, այլ նաև ֆիբրինոգենը, II, V, VIII գործոնները և այլ սպիտակուցներ:

Քանի որ պլազմինոգենի ակտիվատորները գերազանցապես ներգործում են միայն թրոմբի ֆիբրինի մակերեսին ադսորբված պլազմինոգենի վրա, ապա պլազմինի ազդեցությունը սահմանափակվում է միայն թրոմբի հատվածում: Այն դեպքում երբ պլազմինը անցնում է շրջանառող արյան հոսք, այն ապաակտիվանում է իր պաշարիչների

ազդեցությամբ՝ պլազմինի ընկճողի ակտիվատոր 1 (PAI-1), α_2 հակապլազմին, α_2 մակրոգլոբուլին:

Ֆիբրինոլիտիկների դասակարգումը

1. Ուղղակի ազդեցության՝ *Fibrinolysin*

2. Անուղղակի ազդեցության՝ *Streptokinase, Streptodecase, Anistreplase, Urokinase, պլազմինոգենի հյուսվածքային ռեկոմբինանտային ակտիվատոր (t-PA):*

Ֆիբրինոլիզին: Ստանում են դոնորի արյան պլազմինոգենից, in vitro պայմաններում՝ տրիպսինի մասնակցությամբ վերջինիս ակտիվացման միջոցով: Ֆիբրինոլիզինը կատալիզում է միայն էկոթրոմբոլիզը, այսինքն ֆիբրինը ենթարկում է դեպոլիմերիզացման միայն թրոմբի մակերեսային շերտից, քանի որ արագորեն քայքայվում է արյան մեջ շրջանառող հակապլազմինով: Երակային թրոմբերի լուծարումը իրականանում է 5-7 օրվա ընթացքում, զարկերակային թրոմբերինը՝ իրենց գոյացման առաջին օրերի ընթացքում: Ֆիբրինոլիզինը քայքայում է նաև արյան մեջ շրջանառող ֆիբրինոգենը և պրոթրոմբինը:

Ֆիբրինի քայքայման արգասիքները խոչընդոտում են ֆիբրինի մոնոմերների պոլիմերիզացմանը և թրոմբոպլաստինի առաջացմանը:

Ստրեպտոկինազ

- խթանում է արյան մեջ շրջանառող նախաակտիվատորին՝ ակտիվատորի գոյացմամբ, որը փոխակերպում է պլազմինոգենը պլազմինի,

- պլազմինոգենի հետ առաջացնում է կոմպլեքս 1:1, որի արդյունքում տեղի է ունենում վերջինիս կոնֆորմացիոն փոփոխություններ, որն նպաստում է շրջանառող ազատ պլազմինոգենի հետ միացման և պլազմինի առաջացման:

Ստրեպտոկոկինազը ստանում են C խմբի բետա - հեմոլիտիկ ստրեպտոկոկի գաղութներից: Կարող է ներթափանցել թրոմբի ներս և այնտեղ ակտիվացնել ֆիբրինոլիզը: Այս դեղամիջոցը նշանակում են ն/ե և ներզարկերակային, ազդեցությունը սկսում է 30 - 60ր անց, կիսատրոհման ժամանակը կազմում է $T_{1/2} = 30$ ր, այդ իսկ պատճառով կիրառում են երկարատև ինֆուզիայի ձևով: Կիրառման դադարեցումից հետո մակարդման փոփոխությունները և ֆիբրինոլիտիկ համակարգի ակտիվության փոփոխությունները պահպանվում են ևս 4-6 ժամ: Հատկապես արդյունավետ է թարմ թրոմբերի դեպքում /մոտավորապես 3օր/: Ստրեպտոկոկինազը՝ լինելով ստրեպտոկոկի կենսագործունեության արգասիք, օժտված է ուժեղ հակաժիմային հատկություններով, խթանում է հակամարմինների առաջացումը և հաճախակի առաջացնում է ալերգիկ ռեակցիաներ: Այդ իսկ պատճառով նախ և առաջ գլյուկոկորտիկոիդներով բուժման ֆոնի վրա ներ են մուծում փորձնական դեղաչափ և այնուհետև ռեակցիայի բացակայության պայմաններում՝ դեղամիջոցի հիմնական քանակությունը: Ստրեպտոկոկինազի կրկնակի ներմուծումը խորհուրդ է տրվում իրականացնել 3-6 ամսից ոչ շուտ:

Ստրեպտոդեկազ հանդիսանում է ստրեպտոկոկինազի երկարաձգված դեղամիջոցը, միանվագ դեղաչափի ներմուծումից հետո էֆեկտը պահպանվում է 48-72 ժամվա ընթացքում: Ներ են մուծում ն/ե շիթային:

Ուրոկինազ՝ ստացվում է մարդու երիկամների բջիջների գաղութային բջիջներից: Ակտիվացնում է արյան մեջ շրջանառող պլազմինոգենը՝ վերածելով պլազմինի: Համեմատած ստրեպտոկոկինազի հետ՝ հակաթրոմբոտիկ ակտիվությունը զարգանում է ավելի արագ: Թրոմբի ներսում /էնդոթրոմբոլիզ/ և նրա մակերեսին ակտիվացնում է ֆիբրինոլիզը /էկզոթրոմբոլիզ/: Նշանակվում է ն/ե կաթիլային: Համեմատած ստրեպտոկոկինազի հետ կոագուլյացիոն փոփոխությունները պահպանվում

են ավելի երկար ժամանակ: Ուրոկինազը օժտված չէ արտահայտված հակաժինային ակտիվությամբ, այդ իսկ պատճառով այն կարելի է կիրառել նաև կրկնակի անգամ:

Պլազմինոգենի հյուսվածքային ռեկոմբինանտային ակտիվատոր tPA /ալտեպլազ, ակտիլիզե/ ստացվում է գենային ինժեներիայի միջոցով, իրենից ներկայացնում է սերինային պրոտեազ՝ ընդերածին նյութի ածանցյալ, որն արտադրվում է էնդոթելի կողմից: Համակարգային ներմուծումից հետո արյան պլազմայում մնում է ոչ ակտիվ վիճակում մինչև ֆիբրինի հետ միանալու պահը, որն էլ հնարավորություն է տալիս նրան ակտիվ լինել և գործել միայն թրոմբի ներսում: Այս հատկանիշը հանդիսանում է ստրեպտոկինազի և ուրոկինազի նկատմամբ առավելություն: Միայն ֆիբրինի հետ շփումից հետո ակտիվանալով՝ հանգեցնում է պլազմինոգենից պլազմինի գոյացմանը և ֆիբրինային մակարդուկի քայքայմանը: Ներ են մուծում ն/ե: Կիրառվում է երակային և զարկերակային սուր թրոմբոզների դեպքում:

Անիստրեպլազ հանդիսանում է ստրեպտոկինազի և մոդիֆիկացված պլազմինոգենի համալիր: Նախադեղ է: Օրգանիզմում տեղի է ունենում նրա դեացետիլացում, որի արդյունքում անիստրեպլազի կազմի մեջ մտնող պլազմինոգենը վեր է ածվում պլազմինի: Ֆիբրինոլիտիկ ակտիվությունը պահպանվում է 70-120ր.:

Ֆիբրինոլիտիկների կիրառման ցուցումները:

1. Ծայրամասային զարկերակների թրոմբոզներ,
2. Ծայրամասային երակների թրոմբոզներ,
3. Սրտամկանի սուր ինֆարկտ,
4. Ցանցաթաղանթի թրոմբոզ:

Կողմնակի ազդեցություններ:

Արյունահոսություններ, ալերգիկ ռեակցիաներ, հնարավոր դիսպեպտիկ երևույթներ, էրիթրոցիտների հեմոլիզ, ցեֆրոտոքսիկ ազդեցություն:

Չեմոստատիկներ

Տարբերում են հեմոստատիկների երեք խումբ՝

1. *Առաջնային կամ անոթաթրոմբոցիտար հեմոստազը խթանող միջոցներ՝*

Adroxon, Serotonin, կալցիումի դեղամիջոցներ, Etamsylate

2. *Երկրորդային կամ մակարդման հեմոստազը խթանող միջոցներ՝*

Thrombin, Fibrinogen, վիտամին K-ի դեղամիջոցներ

3. *Ֆիբրինոլիզը ընկճող դեղամիջոցներ՝*

ε -Aninocaproic acid, Paraaminomethylbensoic acid,

Tranexamic acid, Pantrypinum, Ingitril, Contrykal, Gordox

Առաջնային կամ անոթաթրոմբոցիտար հեմոստազը խթանող միջոցներ:

Այս դեղամիջոցները խթանում են թրոմբոցիտների աճակցումը և ազդեցացիան, նպաստում են թրոմբոցիտար թրոմբի առաջացմանը: Կիրառում են միկրոանոթային տիպի /մազանոթային/ արյունահոսությունների դեպքում:

Ադրոքսոն հանդիսանում է ադրենալինի մետաբոլիտ, որից տարբերվում է նրանով, որ չունի ազդեցություն անոթների և սրտի ադրենընկալիչների վրա: Խթանելով թրոմբոցիտների α - ադրենընկալիչները բարձրացնում է նրանց ազդեցացիոն հատկությունը:

Հիմնականում կիրառվում է տեղային, երբեմն մարսողական ճանապարհով, ե/մ, մ/մ օրեկան 3-4 անգամ:

Կալցիումի դեղամիջոցներ: Կալցիումը մասնակցում է ինչպես առաջնային, այնպես էլ երկրորդային հեմոստազի տարբեր գործընթացներում, այդ իսկ պատճառով կալցիումի դեղամիջոցները նպաստում են ինչպես թրոմբոցիտար, այնպես էլ ֆիբրինային թրոմբի գոյացմանը: Կալցիումը խթանում է թրոմբոցիտների ագրեգացիան, հանդիսանում է թրոմբոցիտների ակտիվացման գործոն, որն անհրաժեշտ է հեմոստազի բազմաթիվ գործոնների՝ VIIIa, IXa, Xa, IIa ակտիվացման ինչպես նաև ֆիբրինային պոլիմերի գոյացման համար:

Հիմնականում կիրառում են **կալցիումի գլյուկոնատը** /մարսողական ճանապարհով, ն/ե, մ/մ/ և **կալցիումի քլորիդը**/ մարսողական ճանապարհով, ն/ե, իսկ ե/մ և մ/մ ճանապարհներով չի կիրառվում քանի որ ունի գրգռիչ ազդեցություն և կարող է առաջացնել փափուկ հյուսվածքների նեկրոզ/, օրեկան 3-4 անգամ: Հիմնականում կալցիումի պրեպարատները կիրառվում են այնպիսի արյունահոսությունների ժամանակ, որոնք պայմանավորված են արյան մեջ կալցիումի խտության իջեցումով /մեծ ծավալով ցիտրատային արյան և պլազմայի փոխարինիչների փոխներարկում, որոնք ունեն կալցիումի ցածր խտություն/: Կալցիումի դեղամիջոցները օժտված են նաև դեսենսիբիլիզացնող և հակաբորբոքային ազդեցություններով:

Էտամզիլատ /դիցլինոն/

- հանդիսանում է պրոստագլիկիլինի ներհակորդ,
- խթանում է թրոմբոպոեզը և դեպոներից թրոմբոցիտների դուրս բերումը,
- խթանում է հյուսվածքային թրոմբոպլաստինի գոյացումը /հյուսվածքային գործոն/,

- իջեցնում է անոթային պատի փխրունությունը և թափանցելիությունը, քանի որ ամրացնում է մազանոթների բազալ թաղանթը՝ ի շնորհիվ հիալուրոնաթթվի պոլիմերիզացման շատացման /այսինքն խոչընդոտում է անոթային պատի մուկոպոլիսախարիդների քայքայմանը/:

Նշանակում են մ/մ, ց/ե և մարսողական ճանապարհներով: Լավ է ներծծվում և տարբեր օրգաններում, հյուսվածքներում տեղաբաշխվում է հավասարաչափ: Ն/ե և մ/մ կիրառման դեպքում անհրաժեշտ թերապևտիկ մակարդակի արդյունավետությունը պահպանվում է 4-6 ժամ, աստիճանաբար նվազում է և դադարում ներմուծումից 24 ժամ անց: Արտազատվում է երիկամներով՝ անփոփոխ վիճակում: Նշանակվում է օրեկան 3-4 անգամ:

Նախաազերգացիոն դեղերի կիրառման ցուցումները:

1. պարենխիմատոզ և մազանոթային արյունահոսություններ, որոնց հիմքում ընկած են անոթների, մազանոթների ախտահարումները,

2. երկրորդային արյունահոսություններ, որոնք պայմանավորված են թրոմբոցիտների ֆունկցիայի և թրոմբոցիտների քանակության փոփոխություններով, օր՝ հեմոռագիկ դիաթեզներ, դիաթետիկ միկրոանգիոպաթիաներ, ներ - և հետվիրահատական արյունահոսություններ, ինչպես նաև քթային, թոքային, աղիքային արյունահոսություններ, թրոմբոցիտոպենիկ ծիրանացան /հիմնականում էտանդիլատ/:

Երկրորդային կամ մակարդման հեմոստազը խթանող դեղեր

Կիրառվում են կոագուլոպաթիաների դեպքում:

Թրոմբին՝ հանդիսանում է արյան մակարդիչ համակարգի բնական բաղադրամաս, ստացվում է դոնարական արյան պլազմայից:

- վերափոխում է ֆիբրինոգենը ֆիբրինի
- ակտիվացնում է V, VIII, XIII, գործոնները,
- ակտիվացնում է թրոմբոցիտները՝ նպաստելով վերջիններիս ապահատիկավորմանը և ագրեգացիային:

Կիրառվում է միայն տեղային՝ մազանոթային կամ պարենխիմատոզ օրգանների արյունահոսությունների դադարեցման նպատակով: Ն/ե կամ մ/մ կիրառումը անթույլատրելի է, քանի որ կարող են զարգանալ տարածուն թրոմբոզներ:

Ֆիբրինոգեն, նույնպես ստացվում է դոնարական արյան պլազմայից: Թրոմբինի ազդեցությամբ վերափոխվում է ֆիբրինի, որն ինչպես հայտնի է հանդիսանում է թրոմբի հիմքը:

Վիտամին K – ի դեղամիջոցներ /վիկասոլ, ֆիտոմենադիոն/:

Մակարդելիության բարձրացումը պայմանավորված է նրանով, որ լյարդում բարձրանում է վիտամին K-կախյալ մակարդման որոշ գործոնների ակտիվացումը՝ II, VII, IX և X: Չնայած նրան, որ նույն ճանապարհով ակտիվանում են նաև ընդերածին հակամակարդիչներ՝ սպիտակուց S և C - ն, վիտամին K-ի դեղամիջոցների հակամակարդիչ ազդեցությունը սովորաբար չի արտահայտվում:

Վիկասոլ հանդիսանում է վիտամին K₃-ի ջրալուծ երկսուլֆիտային ածանցյալը: Լյարդում նրանից գոյանում է վիտամին K₁ և K₂-ը, որոնք էլ և ապահովում են մակարդելիության բարձրացումը: Այդ իսկ պատճառով էֆեկտը զարգանում է ընդունումից 24 ժամ անց, դա այն ժամանակն է, որն անհրաժեշտ է լյարդում վիտամին K₁ և K₂-ի գոյացման համար: Ընդ որում դեղաչափի բարձրացման դեպքում լատենտ շրջանը չի փոխվում: Նշանակվում է ն/ե, մ/մ, մարսողական ճանապարհով:

Ֆիտոմենադիոն հանդիսանում է սինթետիկ միացություն՝ վիտամին K₁-ի տրանս - /բնական վիտամին K₁/ և ցիսիզոմերների խառնուրդ:

Նշանակվում է մարտդական ճանապարհով, նրա ներծծման համար անհրաժեշտ է ճարպ և լեղի:

Կիրառման ցուցումները:

1. նորածինների հեմոռագիկ հիվանդություն /բուժիչ և կանխարգելիչ նպատակներով/,

2. նախա- և հետվիրահատական շրջան, կոնսերվացված արյան փոխարինող փոխներարկումից հետո,

3. պսևդոհեմոֆիլիա /II և VII գործոնների բնածին անբավարարություն/, ինչպես նաև հեմոռագիկ համախտանիշներ, որոնք կապված են լյարդի ախտահարման հետ /հեպատիտ, ցիռոզ/ կամ համապատասխան դեղամիջոցների ընդունման հետ /անուղղակի հակամակարոդիչներ, հակաբիոտիկներ և այլն/,

4. մկանային թուլություն, աղիների ատոնիա, սրտային անբավարարություն, որոնք ծագում են վիտամին K-ի ներհակորդների կիրառումից հետո,

5. ռախիտ:

Կողմնակի ազդեցությունները:

1. էրիթրոցիտների հեմոլիզ կամ մեթեմոզլոբինի առաջացում: Բնորոշ է վիկասուլին, քանի որ հանդիսանում է օքսիդիչ: Այս բարդությունը հատկապես վտանգավոր է նորածինների և այն հիվանդների մոտ, որոնց էրիթրոցիտները ունեն վերականգնողական ֆերմենտների անբավարարություն,

2. թրոմբոցիտների դիսֆունկցիա:

Չակացուցված են այն հիվանդներին, որոնք ունեն հեմոլիտիկ դեղնուկի երևույթներ, թրոմբոցիտոպաթիաներ և թրոմբոցիտոպենիաներ:

Ֆիրբինոլիզը ընկճող դեղեր

Կիրառվում են այն դեպքում երբ կա ֆիրբինոլիտիկ համակարգի գերակտիվ վիճակ կամ որոշ կոագուլոպաթիաների դեպքում, երբ կա անբավարար ֆիրբինագոյացում:

Ք - ամինոկապրոնաթթու հանդիսանում է ամինաթթու՝ լիզինի ածանցյալ: Թրոմբի լուծարման համար պլազմինը իր ակտիվ կենտրոնով պետք է փոխազդի ֆիրբինոգենի և ֆիրբինի մոլեկուլի լիզինի հետ: Ք - ամինոկապրոնաթթուն մրցակցային մեխանիզմով պաշարում է պլազմինի ակտիվ կենտրոնը՝ խաթարելով նրա միացումը ֆիրբինոգենի և ֆիրբինի հետ, որոնք մնում են լիարժեք: Այս ամենը հանգեցնում է թրոմբի կայունացմանը: Բացի այդ Ք-ամինոկապրոնաթթուն՝

- խթանում է թրոմբոցիտոպոեզը,
- բարձրացնում է թրոմբոցիտար ընկալիչների զգայունությունը ագրեգացիոն գործոնների նկատմամբ, օժտված է նաև՝
 - դեսենսիբիլիզացնող և հակաբորբոքային ազդեցությամբ /ընկճում է կինինների գոյացումը/,
 - իմունաճնշիչ ազդեցությամբ /ընկճում է կոմպլեմենտի համակարգը/,
 - հակավիրուսային ազդեցությամբ,
 - խթանում է լյարդի թունազերծիչ ֆունկցիան:

Նշանակում են ն/ե կաթիլային կամ մարսողական ճանապարհներով: Դեղամիջոցը համարյա չի կապվում պլազմայի սպիտակուցների հետ, ընկերքային պատնեշով լավ է ներթափանցում: Թերապևտիկ դեղաչափը պահպանվում է 6 ժամվա ընթացքում: Նշանակում են օրեկան 4 անգամ: Ընդունված դեղաչափի 10-20% ենթարկվում է կենսաձևափոխման,

մնացած մասը արտազատվում է մեզի միջոցով՝ անփոփոխ վիճակում: Երիկամային անբավարարության ժամանակ ի հայտ է գալիս կուտակման /կունուլյացիայի/ մեծ վտանգ:

Ֆիբրինոլիզը ընկճող դեղերի կիրառման ցուցումները:

1. ֆիբրինոլիզի ակտիվացման ֆոնի և հիպոֆիբրինոգենեմիաների պատճառով առաջացած արյունահոսություններ /օրինակ՝ թրոմբոլիտիկ դեղամիջոցների գերդեղաչափում, լյարդի ցիռոզ/,
2. ուղեղի արյան շրջանառության հեմոռագիկ բնույթի խանգարումներ /**Է-ամինոկապրոնաթթու**/,
3. արյունահոսությունների կանխում այն օրգանների վիրահատական միջամտությունների դեպքում, որոնք հարուստ են ֆիբրինոլիզի հյուսվածքային ակտիվացնողով,
4. քթային, ստամոքսային, թոքային արյունահոսություններ,
5. պանկրեատիտ, թոքաբորբ, և այլ վիճակներ, որոնք հանգեցնում են արյան պրոտեոլիտիկ ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման և պահանջում են պրոտեազների ընկճողների կիրառում:

Կողմնակի ազդեցություններ:

1. ալերգիկ ռեակցիաներ,
2. դիսպեպտիկ երևույթներ,
3. գլխապտույտ, ականջներում աղմուկ, զարկերակային ճնշման տատանումներ, հազվասրտություն, ռիթմաշեղումներ /**Է-ամինոկապրոնաթթու**/,
4. թրոմբոզներ, էմբոլիաներ, կուտակման դեպքում՝ արյունահոսություններ /**Է-ամինոկապրոնաթթու**/:

Չակացուցումներ: Անհատական անտանելիություն, արյան մակարդեղիության բարձրացում, ՏՆՄՅ, թրոմբոէմբոլիկ վիճակ, երիկամային անբավարարություն, հղիություն:

Չիմնական դեղորայքի ցանկ

Aspirin 25, 500 մգ հաբեր

Abciximab 2 մգ/մլ ն/ե ներարկման համար

Aminocaproic acid 500 մգ հաբեր; 250 մգ/մլ օշարակ, 250 մգ/մլ ն/ե ներարկման համար

Clopidogrel (Plavix) 75 մգ հաբեր

Heparin sodium 1000, 2000, 2500, 5000, 10,000, 20,000, 40,000 ԱՄ/մլ ներարկման համար

Lepirudin 50 մգ փոշի ն/ե ներարկման համար

Ticlopidine (Ticlid) 250 մգ հաբեր

Urokinase 250,000 IU ինֆուզիայի համար

Warfarin 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7.5, 10 մգ հաբեր

Phytonadione [K₁] 5 մգ հաբեր

Թեմային առնչվող թեստերի նմուշներ

1. Թրոմբինի ակտիվությունը ընկճում են

1. սինկոմար

2. բարձրամոլեկուլյար հեպարինը

3. նեոդիկոմարին

4. լեպիրուդին

5. ֆրաքսիպարին

ա) բոլորը բ) 1, 2, 4, 5 գ) 2, 3, 4, դ) 2, 4

Պատասխան՝ դ

2. Ասպիրինի հակաագրեգացիոն ազդեցության հիմքում ընկած է՝

- ա) ցիկլոօքսիգենազի ընկճում
 - բ) լիպոօքսիգենազի ընկճում
 - գ) թրոմբոքսանային ընկալիչների պաշարում
 - դ) ADP-ընկալիչների պաշարում
 - ե) հակաթրոմբին III ակտիվացում
- Պատասխան՝ ա

3. Ցածրամոլեկուլյար կամ ֆրակցիոն II սերնդի հեպարինները տարբերվում են բարձրամոլեկուլյար հեպարինից հետևյալ հատկություններով, բացի

- ա) թափանցում են ընկերքային պատնեշով
 - բ) ունեն ավելի բարձր կենսամատչելիություն
 - գ) ավելի վատ են կապվում արյան սպիտակուցների հետ
 - դ) ունեն ազդեցության ավելի երկար տևողություն
 - ե) ավելի հաճախ են առաջացնում արյունահոսությունները
- Պատասխան՝ ե

4. Ֆիբրինոլիտիկները՝

- ա) հանդիսանում են հակաթրոմբին III կոֆակտոր և ընկճում են IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa գործոնները
 - բ) հանդիսանում են վիտամին K ներհակորդ
 - գ) ընկճում են թրոմբոցիտներում ցիկլոօքսիգենազ ֆերմենտը
 - դ) ակտիվացնում են ֆիբրինոլիզի ֆիզիոլոգիական համակարգը, նպաստելով պլազմինի առաջացմանը պլազմինոգենից
 - ե) պաշարում են ADP ընկալիչները
- Պատասխան՝ դ

5. Հեպարինի կողմնակի էֆեկտները բուլորն են, բացի

ա) արյունահոսություններ

բ) թրոմբոցիտոպենիաներ

գ) տեղային կամ համակարգային մազաթափում

դ) ռեթրոմբոզներ

ե) աթերոզեն ազդեցություն

Պատասխան՝ ե